МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)
INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ ISO 11137-2— 2011

СТЕРИЛИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОДУКЦИИ. РАДИАЦИОННАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Часть 2

Установление стерилизующей дозы

(ISO 11137-2:2006, IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2013

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели, основные принципы и порядок проведения работ по межгосударственной стандартизации установлены ГОСТ 1.0—92 «Межгосударственная система стандартизации. Основные положения» и ГОСТ 1.2—2009 «Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Правила разработки, принятия, применения, обновления и отмены»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным унитарным предприятием «Всероссийский научно-исследовательский институт стандартизации и сертификации в машиностроении» (ВНИИНМАШ)

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол № 40 от 29 ноября 2011 г.)

За принятие проголосовали:

Краткое наименование страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Код страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Сокращенное наименование национального органа по стандартизации
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан
Кыргызстан	KG	Кыргызстандарт
Российская Федерация	RU	Росстандарт
Узбекистан	UZ	Узстандарт
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 13 декабря 2011 г. № 1279-ст межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 11137-2—2011 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 января 2013 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ISO 11137-2:2006 Sterilization of health care products — Radiation — Part 2: Establishing the sterilization dose (Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 2. Установление стерилизующей дозы).

Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам приведены в дополнительном приложении ДА.

Степень соответствия — идентичная (IDT).

Стандарт подготовлен на основе применения ГОСТ Р ИСО 11137-2—2008

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация о введении в действие (прекращении действия) настоящего стандарта публикуется в ежемесячно издаваемом указателе «Национальные стандарты».

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок — в ежемесячно издаваемых информационных указателях «Национальные стандарты». В случае пересмотра или отмены настоящего стандарта соответствующая информация будет опубликована в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты»

© Стандартинформ, 2013

В Российской Федерации 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
3.1 Термины и определения . . . 1
3.2 Обозначения . . . 2
4 Определение и техническое обслуживание серии продукции для установления, обоснования и проверки стерилизующей дозы . . . 3
4.1 Общие вопросы . . . 3
4.2 Определение серийности продукции . . . 3
4.3 Обозначение продукта, представляющего серию продукции для проведения эксперимента с проверочной дозой или проверки стерилизующей дозы . . . 4
4.4 Техническое обслуживание серии продукции . . . 4
4.5 Действия в случае обнаружения несоответствия стерилизующей дозы для серии продукции . . . 5
5 Выбор и испытание продукции для установления и проверки стерилизующей дозы . . . 5
5.1 Характеристика продукции . . . 5
5.2 Часть продукции для испытания (ЧПИ) . . . 6
5.3 Метод отбора образцов . . . 6
5.4 Микробиологические испытания . . . 6
5.5 Облучение . . . 7
6 Методы установления дозы . . . 7
7 Метод 1: установление дозы с использованием информации о бионагрузке . . . 8
7.1 Обоснование . . . 8
7.2 Порядок осуществления действий по методу 1 для продукции со средней бионагрузкой $\geq 1,0$ для нескольких партий продукции . . . 8
7.3 Порядок осуществления действий по методу 1 для продукции со средней бионагрузкой $\geq 1,0$ для единичной партии продукции . . . 13
7.4 Порядок осуществления действий по методу 1 для продукции со средней бионагрузкой в интервале от 0,1 до 0,9 для нескольких или единичной партии продукции . . . 14
8 Метод 2: установление дозы с использованием информации о доле положительных результатов из возрастающего дозирования для определения коэффициента экстраполяции . . . 15
8.1 Обоснование . . . 15
8.2 Порядок осуществления действий для метода 2А . . . 16
8.3 Порядок осуществления действий для метода 2В . . . 18
9 Метод VD_{max}: обоснование значений 25 кГр или 15 кГр как стерилизующей дозы . . . 20
9.1 Обоснование . . . 20
9.2 Процедура для метода VD_{max}^{25} для нескольких партий продукции . . . 21
9.3 Процедура для метода VD_{max}^{25} для единичной партии продукции . . . 24
9.4 Процедура для метода VD_{max}^{15} для нескольких партий продукции . . . 25
9.5 Процедура для метода VD_{max}^{15} для единичной партии продукции . . . 27

10 Проведение проверки стерилизующей дозы 28
10.1 Цель и частота 28
10.2 Процедура для проведения проверки стерилизующей дозы, установленной с использованием метода 1 или 2 29
10.3 Процедура проверки стерилизующей дозы, обоснованной с использованием метода VD_{max} . 31
11 Рабочие примеры 34
11.1 Рабочие примеры для метода 1 34
11.2 Рабочие примеры для метода 2 37
11.3 Рабочие примеры для метода VD_{max} 43
11.4 Рабочий пример проверки стерилизующей дозы для установления дозы с использованием метода 1, заключением которого явилось требование увеличения стерилизующей дозы . . . 45
11.5 Рабочий пример проверки стерилизующей дозы для установления дозы с использованием метода 2А, заключением которого явилось требование увеличения стерилизующей дозы . . . 46
11.6 Рабочий пример проверки стерилизующей дозы для обоснования стерилизующей дозы с использованием метода VD^{25}_{max} 47
Библиография 48
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам 49

Введение

Серия стандартов ISO 11137 под общим названием «Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация» состоит из следующих стандартов:

- Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий;
- Часть 2. Установление стерилизующей дозы;
- Часть 3. Руководство по вопросам дозиметрии.

Настоящее первое издание указанной серии стандартов отменяет действие стандарта ISO 11137—2000 и заменяет его.

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

СТЕРИЛИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОДУКЦИИ. РАДИАЦИОННАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Часть 2

Установление стерилизующей дозы

Sterilization of health care products. Radiation. Part 2. Establishing the sterilization dose

Дата введения — 2013—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает методы определения дозы, необходимой для удовлетворения установленного требования к стерильности, и методы для обоснования значений 25 или 15 кГр как стерилизующей дозы для достижения уровня обеспечения стерильности (УС) 10^{-6}. Настоящий стандарт устанавливает методы проведения проверки дозы, для того чтобы продемонстрировать непрерывную эффективность стерилизующей дозы.

В настоящем стандарте определяются серии продукции/продуктов для установления дозы и проверки дозы.

2 Нормативные ссылки

Следующие ссылочные нормативные документы являются обязательными при применении данного документа. Для датированных ссылок применяется только цитированное издание документа. Для недатированных ссылок необходимо использовать самое последнее издание нормативного ссылочного документа (включая любые изменения).

ISO 11137-1:2006 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. Радиационная стерилизация. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий)

ISO 11737-1:2003 Sterilization of medical devices — Microbiological methods — Part 1: Determination of a population of microorganisms on products (Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продукции)

ISO 11737-2:2003 Sterilisation of medical devices. Microbiological methods. Part 2. Tests of sterility performed in the validation of a sterilization process (Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 2. Испытания на стерильность, проводимые при валидации процессов стерилизации)

ISO 13485:2003 Medical devices Quality management systems — Requirements for regulatory purposes (Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования)

3 Термины, определения и обозначения

3.1 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ISO 11137-1, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1.1 **партия** (batch): Определенное количество изделий, являющихся или предполагаемых единообразными по характеру и качеству, которые были изготовлены в определенном цикле производства.

[ISO/TS 11139:2006]

3.1.2 **бионагрузка** (bioburden): Популяция жизнеспособных организмов на/в продукции и/или системе защиты стерильности.

[ISO/TS 11139:2006]

Издание официальное

3.1.3 **ложноположительный результат** (false positive): Результат испытания, интерпретируемый как появление роста числа микроорганизмов, принадлежащих испытуемой продукции или ее части, в то время как этот рост обусловлен внешним микробным загрязнением или помутнением, вызванным взаимодействием между продукцией или ее частями и испытательной средой.

3.1.4 **доля положительных результатов** (fraction positive): Коэффициент, в котором числитель показывает число положительных испытаний, а знаменатель — число проведенных испытаний.

3.1.5 **возрастающая доза** (incremental dose): Возрастающий ряд значений дозы, при которых облучается определенное количество продукции или ее частей, при определении и подтверждении стерилизующей дозы по методу 2В.

3.1.6 **отрицательный результат испытания на стерильность (отрицательный тест)** (negative test of sterility): Результат испытания, который не показывает никакого микробного роста в продукции или ее части, подвергнутых тесту на стерильность.

3.1.7 **упаковочный комплект** (packaging system): Комбинация системы защиты стерильности и защитной упаковки.

[ISO/TS 11139:2006]

3.1.8 **положительный результат испытания на стерильность (положительный тест)** (positive test of sterility): Результат испытания, который показывает микробный рост из продукции или ее части, подвергнутых тесту на стерильность.

3.1.9 **часть продукции для испытания (ЧПИ)** [sample item portion (SIP)]: Определенная часть медицинской продукции, которая испытывается.

3.1.10 **система защиты стерильности** (sterile barrier system): Минимальная упаковка, которая предотвращает проникновение микроорганизмов и обеспечивает асептическое представление продукции в месте использования.

3.1.11 **уровень обеспечения стерильности (УС)** [sterility assurance level (SAL)]: Вероятность возникновения жизнеспособного микроорганизма на единице продукции после стерилизации.

[ISO/TS 11139:2006]

Примечание — Данный термин имеет количественное значение, обычно 10^{-6} или 10^{-3}. При применении этого количественного значения к обеспечению стерильности УС = 10^{-6} имеет более низкое значение, но дает более высокий уровень обеспечения стерильности, чем УС = 10^{-3}.

3.1.12 **проверка стерилизующей дозы** (sterilization dose audit): Процедура, предпринятая для подтверждения соответствия установленной стерилизующей дозы.

3.1.13 **верификационная доза** (verification dose): Значение дозы, обеспечивающее УС = 10^{-2} для единицы продукции, используемое при определении стерилизующей дозы.

3.2 Обозначения

В настоящем стандарте применены следующие обозначения:

3.2.1 *A* — доза для корректировки средней дозы ffp путем ее уменьшения до дозы FFP.

3.2.2 *CD** — число испытаний на стерильность с положительным результатом, полученное на основе испытаний, проведенных индивидуально на 100 единицах продукции, облученных в эксперименте с проверочной дозой по методу 2.

3.2.3 *d** — доза, полученная из эксперимента с возрастающей дозой, проведенного на единицах продукции, взятых из данной партии.

3.2.4 *D** — первоначальная оценка дозы, обеспечивающей УС = 10^{-2} для испытываемых единиц продукции.

Примечание — Обычно это среднее из значений 3*d**, полученных для данной продукции.

3.2.5 *D*** — окончательная оценка дозы, обеспечивающей УС = 10^{-2} для испытываемых единиц продукции, которая используется при вычислении стерилизующей дозы.

3.2.6 *DD** — доза, подаваемая в эксперименте с проверочной дозой по методу 2.

3.2.7 *DS* — оценка значения D_{10} для микроорганизмов, присутствующих на продукции после облучения дозой *DD**.

3.2.8 **значение *D* (*D* value, D_{10} value)** — время или доза, требуемые для обеспечения инактивации 90 % популяции испытываемых микроорганизмов при установленных условиях.

[ISO/TS 11139:2006]

Примечание — В настоящем документе D_{10} применяется только для обозначения дозы, а не времени.

3.2.9 **первая дробная положительная доза** (first fraction positive dose) **ffp** — самая низкая доза в ряду возрастающих доз, применяемых для единиц продукции, взятых из данной партии изделий, при

которой как минимум одно из 20 одинаковых испытаний на стерильность имеет отрицательный результат.

3.2.10 **первая дробная положительная доза** (First Fraction Positive dose)

FFP — доза, при которой ожидается 19 положительных результатов из 20 испытаний на стерильность, вычисленная путем вычитания *A* из среднего значения 3 ffp доз.

3.2.11 **первая доза без положительных результатов** (First No Positive dose)

FNP — оценка дозы, обеспечивающей УС = 10^{-2} для испытываемых единиц продукции, которая используется в вычислении *DS*.

3.2.12 VD_{max}^{15} — максимальная проверочная доза для подтверждения правильности выбора стерилизующей дозы 15 кГр, обеспечивающей достижение УС = 10^{-6} для данной бионагрузки.

3.2.13 VD_{max}^{25} — максимальная проверочная доза для подтверждения правильности выбора стерилизующей дозы 25 кГр, обеспечивающей достижение УС = 10^{-6} для данной бионагрузки.

4 Определение и техническое обслуживание серии продукции для установления, обоснования и проверки стерилизующей дозы

4.1 Общие вопросы

Установление стерилизующей дозы и проведение проверки стерилизующей дозы являются процедурами, которые составляют часть определения процесса (см. ISO 11137-1, раздел 8) и поддержания эффективности процесса (см. ISO 11137-1, раздел 12). Для этих процедур продукцию можно сгруппировать по сериям; определение серии продукции основано главным образом на числе и типах микроорганизмов, присутствующих на или в продукции (бионагрузка). Тип микроорганизма характеризуется его стойкостью к облучению. Такие параметры, как плотность и конфигурация продукта в пределах упаковочного комплекта, не учитываются при установлении серии продукции, потому что они не являются факторами, которые влияют на бионагрузку.

При использовании серии продукции для установления стерилизующей дозы и для проверки этой дозы важно знать о рисках, таких как уменьшение возможности обнаружения случайного изменения в пределах производственного процесса, которое влияет на эффективность стерилизации. Кроме того, при использовании единичного продукта для представления серии продукции можно не обнаружить изменений, которые происходят в других компонентах этой серии продукции. Оценка риска, связанного с уменьшением возможности обнаружения изменений в других компонентах серии продукции, а также разработка и реализация плана технического обслуживания серии продукции должны быть проведены перед испытаниями.

Примечание — См. ISO 14971 для руководящих указаний по менеджменту рисков.

4.2 Определение серийности продукции

4.2.1 Критерии для определения серийности продукции должны быть документированы. Продукцию оценивают по этим критериям, и рассматриваются сходные черты между потенциальными компонентами серии продукции. Рассмотрение включает все параметры, связанные с продукцией, которые влияют на бионагрузку, включая, но не ограничиваясь этим, к ним относятся:

a) природа и источники сырьевых материалов, включая влияние (если таковое имеется) сырьевых материалов, которые могли быть получены более чем из одного источника;

b) компоненты;

c) конструкция и размер продукции;

d) производственный процесс;

e) производственное оборудование;

f) производственная среда;

g) местонахождение производства.

Результат оценки и рассмотрения должен быть документирован (см. ISO 11137-1:2006, пункт 4.1.2).

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

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

4.2.4 Включение продукта более чем из одного местонахождения производства в серию продукции должно быть специально обосновано и документировано (см ISO 11137-1:2006, пункт 4.1.2). Должно быть рассмотрено влияние на бионагрузку:

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

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

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

4.3 Обозначение продукта, представляющего серию продукции для проведения эксперимента с проверочной дозой или проверки стерилизующей дозы

4.3.1 Изделие для представления как серия продукции

4.3.1.1 Число и типы микроорганизмов на или в изделии должны применяться как основание для выбора изделия, которое будет представлять серию продукции.

4.3.1.2 Серия продукции должна быть представлена:

a) главным изделием (см. 4.3.2)

или

b) эквивалентным изделием (см. 4.3.3),

или

c) имитирующим изделием (см. 4.3.4).

4.3.1.3 Формальная документированная оценка предпринимается для решения, какой из трех потенциальных представительных продуктов в 4.3.1.2 является подходящим. В этой оценке рассматривают следующее:

a) число микроорганизмов, составляющих бионагрузку;

b) типы микроорганизмов, составляющих бионагрузку;

c) окружающая среда, в которой появляются микроорганизмы;

d) размер продукта;

e) число компонентов;

f) сложность продукта;

g) степень автоматизации производства;

h) производственная среда.

4.3.2 Главное изделие

Элемент серии продукции считается главным изделием только тогда, когда оценка (см. 4.3.1.3) показывает, что признак этого элемента выше всех других элементов серии продукции. В некоторых ситуациях может быть несколько элементов в пределах серии продукции, каждый из которых может считаться главным продуктом. В таких случаях каждый из этих элементов может быть выбран как главное изделие, чтобы представлять серию продукции согласно 4.3.3.

4.3.3 Эквивалентное изделие

Группа продуктов считается эквивалентной только в том случае, если оценка (см. 4.3.1.3) показывает, что для элементов группы требуется одинаковая стерилизующая доза. Выбор эквивалентного продукта для представления серии должен быть случайным или согласно запланированной схеме включения различных элементов серии продукции. Объем производства и наличие продуктов следует учитывать при выборе эквивалентного продукта для представления серии продукции.

4.3.4 Имитирующее изделие

Имитирующее изделие может представлять серию продукции только в том случае, если оно составляет аналогичную или более значительную проблему для процесса стерилизации, чем элементы серии продукции. Имитирующее изделие упаковывают таким же образом и с использованием таких же материалов, что и подлинный продукт.

Примечание — Имитирующее изделие не предназначено для клинического использования; его изготовляют только для установления или поддержания стерилизующей дозы.

Имитирующее изделие может быть:

a) изделием, аналогичным подлинному продукту по материалу и размеру и подвергаемым аналогичным производственным процессам (например, кусок материала, используемый для имплантатов, который проходит через весь производственный процесс);

b) комбинацией компонентов из продуктов в пределах серии продукции, которые, как правило, не комбинируются для использования (например, набор трубок, содержащий разнообразные фильтры, зажимы и задвижки, которые являются компонентами других продуктов в этой серии продукции).

4.4 Техническое обслуживание серии продукции

4.4.1 Периодическая экспертиза

Экспертиза должна проводиться с установленной частотой для гарантии, что серия продукции и продукты, используемые для представления каждой серии, остаются действительными. Ответствен-

ность за экспертизу продукта и/или процесса, которые могли повлиять на состав серии продукции, принадлежит компетентному персоналу. Такие проверки должны проводиться не меньше одного раза в год. Результат экспертизы должен быть документирован согласно ISO 11137-1:2006, пункт 4.1.2.

4.4.2 Модификация продукции и/или производственного процесса

Модификации продукции, связанные с сырьевыми материалами (природа и источник), компонентами или конструкцией продукции (включая размер), и/или модификации производственного процесса, связанные с оборудованием, окружающей средой или местонахождением, должны оцениваться посредством официальной документированной системы контроля изменений. Такие модификации могут изменять положения, на основе которых была определена серия продукции или сделан выбор продукта для представления серии. Значительные модификации могут потребовать определения новой серии продукции или выбора другого образца продукции.

4.4.3 Регистрация данных

Регистрационные данные о сериях продукции следует хранить в соответствии с ISO 11137-1:2006, пункт 4.1.2.

4.5 Действия в случае обнаружения несоответствия стерилизующей дозы для серии продукции

При установлении или проведении проверки стерилизующей дозы в случае обнаружения несоответствия значения стерилизующей дозы следует считать, что это значение стерилизующей дозы не соответствует всем элементам данной серии продукции. Соответствующие действия должны применяться ко всем продуктам, содержащим данную серию.

5 Выбор и испытание продукции для установления и проверки стерилизующей дозы

5.1 Характеристика продукции

5.1.1 Продукция для стерилизации может состоять из:

a) индивидуального медицинского продукта в упаковочном комплекте;

b) набора компонентов в упаковочном комплекте, которые собирают в месте использования для составления медицинского продукта, вместе с аксессуарами для использования этого продукта в сборе;

c) нескольких медицинских продуктов в упаковочном комплекте;

d) набора, включающего разнообразные медицинские продукты, связанные с процедурами.

Единицы продукции для установления и обоснования дозы берутся согласно таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика единиц продукции для установления и проверки стерилизующей дозы

Тип продукции	Единица для оценки бионагрузки, верификации и/или эксперимента с возрастающей дозой	Пояснение
Индивидуальный медицинский продукт в упаковочном комплекте	Индивидуальный медицинский продукт	Каждый медицинский продукт используется в клинической практике самостоятельно
Набор компонентов в упаковочном комплекте	Комбинация всех компонентов продукта	Компоненты собирают в продукт и используют вместе в клинической практике
Несколько идентичных медицинских продуктов в упаковочном комплекте	Единичный медицинский продукт, взятый из упаковочного комплекта	Каждый медицинский продукт используется в клинической практике самостоятельно; УС индивидуального медицинского продукта в упаковочном комплекте удовлетворяет выбранному УС, хотя УС, связанный с этим упаковочным комплектом, может быть выше
Набор медицинских продуктов, связанных с процедурами[a)]	Каждый тип медицинского продукта, включающий этот набор	Каждый медицинский продукт используется в клинической практике самостоятельно
Примечания 1 См. 5.2 для руководства по использованию ЧПИ для продукции, описанной в 5.1.1, перечисление b). 2 См. раздел 4 об использовании серии продукции для продукта, описанного в 5.1.1, перечисление d).		
a) При установлении дозы стерилизующая доза выбирается на основе медицинского продукта, для которого требуется самая высокая стерилизующая доза.		

5.1.2 Если продукт имеет требование стерильности для части продукта, то стерилизующая доза может быть установлена только на основе этой части.

Пример — Если на этикетке продукта имеется указание о стерильности только для канала протекания жидкости, то стерилизующая доза может быть установлена на основе определений бионагрузки и результатов испытаний, выполненных на этом канале.

5.2 Часть продукции для испытания (ЧПИ)

5.2.1 Для испытания продукта со средней бионагрузкой 1,0 или больше согласно таблице 1 следует использовать, если это практически осуществимо, продукт целиком (ЧПИ = 1,0). Когда использование целого продукта невозможно, его можно заменить выбранной частью (ЧПИ). Размер ЧПИ должен обеспечивать возможность манипулирования им в лаборатории и в процессе испытания.

5.2.2 Для испытания продукта со средней бионагрузкой 0,9 или меньше согласно таблице 1 следует использовать продукт целиком (ЧПИ = 1,0).

5.2.3 Если бионагрузка равномерно распределена на или в продукте, ЧПИ можно выбрать из любой части продукта. Если бионагрузка распределена неравномерно, ЧПИ должна состоять из частей продукта, выбранных произвольно, которые пропорционально представляют каждый из материалов, из которых сделан этот продукт. Если распределение бионагрузки известно, ЧПИ можно выбрать из той части продукта, которая является наиболее важной для стерилизации.

Величину ЧПИ можно вычислить на основе длины, массы, объема или площади поверхности (для примеров см. таблицу 2).

Таблица 2 — Примеры для вычисления ЧПИ

Параметры для определения ЧПИ	Продукт
Длина	Трубка (постоянный диаметр)
Масса	Порошки; хирургическая одежда; имплантаты (рассасывающиеся)
Объем	Жидкости
Площадь поверхности	Имплантаты (нерассасывающиеся); трубка (переменный диаметр)

5.2.4 Приготовление и упаковка испытательных частей продукции должны проводиться в условиях, обеспечивающих минимизацию изменений бионагрузки. Отбор ЧПИ следует проводить в условиях регулируемой окружающей среды, и по возможности упаковочные материалы должны быть аналогичны материалам, используемым для окончательной продукции.

5.2.5 Адекватность выбранной ЧПИ должна быть продемонстрирована. Бионагрузка ЧПИ должна быть такой, чтобы испытания на стерильность, проводимые индивидуально на 20 необлученных единицах ЧПИ, давали как минимум 17 положительных тестов на стерильность (т. е. 85 % положительных результатов). Если этот критерий не выполняется, то должна использоваться ЧПИ, более крупная, чем в первоначальном исследовании, и удовлетворяющая данному критерию. Если испытывается продукт целиком (ЧПИ = 1,0), то критерий получения как минимум 17 положительных тестов на стерильность из 20 испытаний не нужен.

5.3 Метод отбора образцов

5.3.1 Продукт для установления или проверка стерилизующей дозы должен быть образцовым для продукции, подлежащей текущим процедурам и условиям обработки. Обычно каждый продукт, используемый для определения бионагрузки или для испытания на стерильность, следует брать из отдельного упаковочного комплекта.

5.3.2 Промежуток времени между отбором образцов продукции и определением бионагрузки должен соответствовать времени между завершением последнего производственного этапа и стерилизацией продукции. Единицы продукции можно отбирать из продуктов, отбракованных в ходе производственного процесса при условии, что они подвергались такой же обработке и в тех же условиях, что и остальные продукты.

5.4 Микробиологические испытания

5.4.1 Определения бионагрузки и испытания на стерильность должны проводиться по ISO 11737-1 и ISO 11737-2 соответственно.

Обычно для испытаний на стерильность в качестве питательной среды рекомендуется соево-казеиновый питательный бульон с температурой инкубации (30 ± 2) °С и периодом инкубации 14 дней. В сомнительных случаях, когда эта среда и указанная температура не поддерживают рост присутствующих микроорганизмов, следует использовать другие питательные среды и другую температуру инкубации (например, [7], [10], [12]).

Всегда, если есть возможность, продукт следует облучать в его первичной форме и упаковке. Однако чтобы уменьшить возможность ложноположительных результатов испытания на стерильность, продукт можно разобрать и повторно упаковать до облучения. Манипуляции до облучения неприемлемы, если они изменяют величину бионагрузки или ее ответную реакцию на облучение (т. е. манипуляции, которые изменяют химическую среду вокруг микроорганизмов, обычно это потенциал кислорода). Материалы для повторной упаковки продуктов для облучения должны быть способны противостоять воздействующим дозам и последующим манипуляциям, тем самым минимизируя вероятность контаминации.

5.4.2 Определения бионагрузки проводят на продукте, который уже прошел процесс упаковки.

Примечание — Обычно достаточно выполнить определение бионагрузки на продукте после его извлечения из упаковочного комплекта и исключить упаковочный комплект из определения бионагрузки.

5.5 Облучение

5.5.1 Облучение продукции при установлении и проверке стерилизующей дозы проводят в облучателе, который прошел аттестацию установленного (АУО), действующего (АДО) и эксплуатируемого (АЭО) оборудований согласно ISO 11137-1. Для проведения эксперимента с проверочной дозой или с возрастающей дозой составляют карту поля доз для установления самой высокой и самой низкой дозы, полученных продуктом.

5.5.2 Измерения дозы и использование источников излучения должны соответствовать ISO 11137-1.

Примечание — См. ISO 11137-3 для указаний по дозиметрическим вопросам стерилизации облучением.

6 Методы установления дозы

6.1 Если стерилизующую дозу устанавливают по ISO 11137-1 [пункт 8.2.2, перечисление a)], характерная стерилизующая доза для данной продукции), то используют следующие методы:

a) метод 1 для нескольких и единичных партий (см. раздел 7);

b) метод 2A (см. 8.2);

c) метод 2B (см. 8.3);

d) метод, обеспечивающий такое же соответствие установленным требованиям к стерильности, как перечисления a), b) или c).

6.2 Если стерилизующую дозу устанавливают по ISO 11137-1:2006 [пункт 8.2.2, перечисление b)], то она должна быть обоснована одним из следующих методов:

a) для продукции со средней бионагрузкой в диапазоне от 0,1 до 1 000 (включительно):

1) метод VD^{25}_{max} (см. 9.2 или 9.3);

2) метод 1 (см. раздел 7), при условии получения стерилизующей дозы со значением ≤ 25 кГр и достижения УС = 10^{-6};

3) метод 2 (см. раздел 8), при условии получения стерилизующей дозы со значением ≤25 кГр и достижения УС = 10^{-6};

4) метод, обеспечивающий такое же получение максимального УС = 10^{-6}, как и вышеуказанные перечисления 1), 2) или 3) (см. 3.2.11, примечание);

b) для продукции со средней бионагрузкой в диапазоне от 0,1 до 1,5 (включительно):

1) метод VD^{15}_{max} (см. 9.4 или 9.5);

2) метод 1 (см. раздел 8), при условии получения стерилизующей дозы со значением ≤15 кГр и достижения УС = 10^{-6};

3) метод 2 (см. раздел 8), при условии получения стерилизующей дозы со значением ≤15 кГр и достижения УС = 10^{-6};

4) метод, обеспечивающий такое же получение максимального УС = 10^{-6}, как и вышеуказанные перечисления 1), 2) или 3) (см. 3.2.11, примечание);

c) для продукции со средней бионагрузкой < 0:

1) метод VD^{25}_{max} (см. 9.2 или 9.3);

2) метод VD_{max}^{15} (см. 9.4 или 9.5);

3) метод 2 (см. раздел 8), при условии получения стерилизующей дозы со значением ≤ 15 кГр и достижения УС = 10^{-6};

4) метод, обеспечивающий получение максимального УС = 10^{-6}, как и вышеуказанные перечисления 1), 2) или 3) (см. 3.2.11, примечание).

7 Метод 1: установление дозы с использованием информации о бионагрузке

7.1 Обоснование

Рассматриваемый метод установления стерилизующей дозы зависит от экспериментальной верификации того, что стойкость бионагрузки к облучению меньше или равна стойкости микробной популяции, имеющей стандартное распределение стойкостей к облучению (SDR).

Для значений SDR выполнен рационализированный отбор. SDR точно определяет стойкость микроорганизмов в значениях D_{10} и вероятность появления этих значений во всей популяции (см. таблицу 3). С использованием вычислительных методов определены индивидуальные дозы, требуемые для достижения значений УС = 10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5} и 10^{-6} с нарастающим уровнем средней бионагрузки, с определенным значением SDR. Вычисленные значения дозы для данных средних бионагрузок приведены в таблицах 5 и 6.

Таблица 3 — Стандартное распределение стойкостей (SDR), применяемое в методе 1 (см. [20])

D_{10}, кГр	1,0	1,5	2,0	2,5	2,8	3,1	3,4	3,7	4,0	4,2
Вероятность, %	65,487	22,493	6,302	3,179	1,213	0,786	0,350	0,111	0,072	0,007

В действительности определена средняя бионагрузка. Дозу, которая дает УС = 10^{-2} при этой средней бионагрузке, берут из таблицы 5 или 6. Полученная доза обозначается как проверочная доза, которая будет уменьшать микробную популяцию с SDR до уровня УС = 10^{-2}. Затем сто единиц продукции подвергают облучению при выбранной проверочной дозе и для каждой единицы отдельно проводят тест на стерильность. Если будет не более двух положительных результатов из ста испытаний, снова берут значения из таблицы 5 или 6 при средней бионагрузке, чтобы получить стерилизующую дозу для любого требуемого УС.

При обосновании допущения двух положительных результатов исходят из предположения, что вероятности появления положительных чисел в окрестности ожидания одного положительного числа распределяются по закону Пуассона. При таком распределении существует вероятность 92 %, что появится ноль, один или два положительных результата (см. таблицу 4).

Таблица 4 — Ожидаемая вероятность положительных результатов из 100 испытаний при УС = 10^{-2}

Число положительных испытаний	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Вероятность, %	36,6	37,0	18,5	6,1	1,5	0,3	0,05	0,006	0,0007

Примечание — Таблица B.1 ISO 11137:1995, дающая проверочную и стерилизующую дозы для метода 1, была составлена на основе использования равномерно увеличивающихся доз и соответствующего увеличения значений средних бионагрузок. Возрастание дозы было 0,1 кГр, значения средней бионагрузки увеличивались неравномерно и включали как целые, так и дробные числа (т. е. 104; 112,6; 121,9; 131,9 и т. д.). Чтобы улучшить таблицу, упростив ее для использования и интерпретации, средние значения бионагрузки в таблице 5 в ISO 11137 выражены как равномерно возрастающие целые числа. Приращения значений бионагрузки выбираются так, чтобы увеличение проверочной дозы составляло около 0,1 кГр, при этом значения дозы округляются до одного десятичного знака. Равномерные увеличения значений средней бионагрузки также включены в таблицу 6.

7.2 Порядок осуществления действий по методу 1 для продукции со средней бионагрузкой ≥ 1,0 для нескольких партий продукции

7.2.1 Общее

При использовании метода 1 выполняются шесть нижеприведенных стадий.

Примечание — Рабочий пример см. 11.1.

7.2.2 Стадия 1: выбор УС и получение образцов продукции

7.2.2.1 Значение регистрируют УС для продукции, используемой по назначению.

7.2.2.2 Отображают как минимум 10 единиц продукции из каждой из трех независимых партий согласно 5.1, 5.2 и 5.3.

7.2.3 Стадия 2: определение средней бионагрузки

7.2.3.1 Решают, должен ли применяться поправочный коэффициент при определении бионагрузки.

Примечание — В методе, описанном в ISO 11737-1, применяется поправочный коэффициент, выведенный из валидации метода определения бионагрузки к числу жизнеспособных микроорганизмов. При установлении дозы по методу 1 можно использовать число жизнеспособных микроорганизмов без применения поправочного коэффициента. Когда поправочный коэффициент не используется, бионагрузка может быть недооценена. Неприменение поправочного коэффициента к бионагрузке может увеличить риск ошибки эксперимента с проверочной дозой.

7.2.3.2 Определяют бионагрузку каждой из выбранных единиц продукции и вычисляют:

a) для каждой из трех партий среднюю бионагрузку на единицу партии (среднее значение для партии);

b) среднюю нагрузку на единицу продукции для всех выбранных единиц продукции (общую среднюю бионагрузку).

Примечание — Бионагрузку обычно определяют на отдельных единицах продукции, но когда бионагрузка низкая (например, < 10), допустимо объединять 10 единиц продукции для определения средней бионагрузки для партии. Данное руководство не относится к ЧПИ; их нужно не объединять, а выбирать бóльшую ЧПИ.

7.2.3.3 Сравнивают три средних значения для партии с общей средней бионагрузкой и определяют, есть ли какое-нибудь среднее значение для партии, которое вдвое или более превышает общую среднюю бионагрузку.

7.2.4 Стадия 3: получение проверочной дозы

Из таблицы 5 получают дозу для УС = 10^{-2}, используя одно из следующих перечислений:

a) самую высокую среднюю бионагрузку для партии, если одно или более средних значений для партии $\geq 2 \times$ (общая средняя бионагрузка);

b) общую среднюю бионагрузку, если каждое из средних значений для партии $< 2 \times$ (общая средняя бионагрузка).

Полученную дозу обозначить как проверочную.

Для определения проверочной дозы используют среднюю бионагрузку ЧПИ, если ЧПИ используется в испытаниях на стерильность.

Если средняя бионагрузка не приводится в таблице 5, используют ближайшую табличную бионагрузку, которая должна быть больше вычисленной средней бионагрузки.

7.2.5 Стадия 4: проведение эксперимента с проверочной дозой

7.2.5.1 Для выполнения стадии 4 отобрать 100 единиц из одной партии продукции. Сто единиц продукции для выполнения стадии 4 можно выбрать из одной из партий, для которых определение бионагрузки было проведено в стадии 2, или из четвертой партии, изготовленной в условиях, пригодных для нормального производства. При выборе партии для использования следует учитывать способность продукции поддерживать микробный рост.

7.2.5.2 Облучают образцы продукции с использованием проверочной дозы. Определяют дозу. Если самая высокая доза, применяемая для образцов продукции, превышает проверочную дозу более чем на 10 % и стерилизующая доза устанавливается по методу 1, то эксперимент с поверочной дозой должен быть повторен. Если среднеарифметическое самой высокой и самой низкой доз, подаваемых на образцы продукции, меньше 90 % проверочной дозы, эксперимент с проверочной дозой нужно повторить. Если средняя доза меньше 90 % проверочной дозы и при проведении испытания на стерильность получаются приемлемые результаты (см. 7.2.6.1), то проверочный эксперимент повторять не нужно.

7.2.5.3 Для каждого облученного образца продукции отдельно проводят тест на стерильность согласно ISO 11737-2, пункт 5.4.1, и записывают число положительных результатов.

7.2.6 Стадия 5: интерпретация результатов

7.2.6.1 Если получено не более двух положительных результатов из 100 проведенных испытаний на стерильность, проверку принимают.

7.2.6.2 Если получено более двух положительных результатов, верификацию не принимают.

Если полученный результат можно отнести за счет некорректного определения бионагрузки, неприменения поправочного коэффициента при определении бионагрузки, некорректного проведения испытаний на стерильность или некорректной подачи проверочной дозы, то эксперимент с проверочной дозой можно повторить после выполнения корректирующего действия.

Если полученный результат нельзя приписать к какой-либо причине, устраняемой корректирующим действием, то этот метод установления дозы не является правильным и альтернативный метод следует использовать для установления стерилизующей дозы (см. раздел 6).

7.2.7 Стадия 6: установление стерилизующей дозы

7.2.7.1 Если продукция используется целиком и проверка принимается, надо получить стерилизующую дозу для продукции из таблицы 5, используя ближайшую табличную среднюю бионагрузку, которая больше или равна вычисленной средней бионагрузке, и считывая дозу, необходимую для получения требуемого УС.

7.2.7.2 Если используется ЧПИ меньше 1,0 и проверка принимается, надо вычислить бионагрузку для целой продукции, поделив среднюю бионагрузку ЧПИ на значение ЧПИ. Получают стерилизующую дозу для продукции из таблицы 5, используя ближайшую табличную среднюю бионагрузку, которая больше или равна вычисленной средней бионагрузке для целой продукции, и считывая дозу, необходимую для получения требуемого УС.

Таблица 5 — Доза облучения, кГр, требуемая для получения заданного УС для средней бионагрузки ≥ 1,0, имеющей стандартное распределение стойкостей

Средняя бионагрузка	Уровень обеспечения стерильности УС					Средняя бионагрузка	Уровень обеспечения стерильности УС				
	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}		10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
1,0	3,0	5,2	8,0	11,0	14,2	18	5,9	8,7	11,8	15,1	18,5
1,5	3,3	5,7	8,5	11,5	14,8	19	5,9	8,8	11,9	15,1	18,6
2,0	3,6	6,0	8,8	11,9	15,2	20	6,0	8,8	11,9	15,2	18,7
2,5	3,8	6,3	9,1	12,2	15,6	22	6,1	9,0	12,1	15,4	18,8
3,0	4,0	6,5	9,4	12,5	15,8	24	6,2	9,1	12,2	15,5	19,0
3,5	4,1	6,7	9,6	12,7	16,1	26	6,3	9,2	12,3	15,6	19,1
4,0	4,3	6,8	9,7	12,9	16,2	28	6,4	9,3	12,4	15,7	19,2
4,5	4,4	7,0	9,9	13,1	16,4	30	6,5	9,4	12,5	15,8	19,3
5,0	4,5	7,1	10,0	13,2	16,6	32	6,6	9,4	12,6	15,9	19,4
5,5	4,6	7,2	10,2	13,4	16,7	34	6,6	9,5	12,7	16,0	19,5
6,0	4,7	7,3	10,3	13,5	16,9	36	6,7	9,6	12,8	16,1	19,6
6,5	4,8	7,4	10,4	13,6	17,0	38	6,8	9,7	12,8	16,2	19,7
7,0	4,8	7,5	10,5	13,7	17,1	40	6,8	9,7	12,9	16,2	19,8
7,5	4,9	7,6	10,6	13,8	17,2	42	6,9	9,8	13,0	16,3	19,8
8,0	5,0	7,7	10,7	13,9	17,3	44	6,9	9,9	13,0	16,4	19,9
8,5	5,1	7,8	10,8	14,0	17,4	46	7,0	9,9	13,1	16,5	20,0
9,0	5,1	7,8	10,8	14,1	17,5	48	7,0	10,0	13,2	16,5	20,0
9,5	5,2	7,9	10,9	14,1	17,6	50	7,1	10,0	13,2	16,6	20,1
10	5,2	8,0	11,0	14,2	17,6	55	7,2	10,2	13,4	16,7	20,3
11	5,3	8,1	11,1	14,3	17,8	60	7,3	10,3	13,5	16,9	20,4
12	5,4	8,2	11,2	14,5	17,9	65	7,4	10,4	13,6	17,0	20,5
13	5,5	8,3	11,3	14,6	18,0	70	7,5	10,5	13,7	17,1	20,6
14	5,6	8,4	11,4	14,7	18,1	75	7,6	10,6	13,8	17,2	20,7
15	5,7	8,5	11,5	14,8	18,2	80	7,7	10,7	13,9	17,3	20,8
16	5,8	8,5	11,6	14,9	18,3	85	7,7	10,8	14,0	17,4	20,9
17	5,8	8,6	11,7	15,0	18,4	90	7,8	10,8	14,1	17,5	21,0

Продолжение таблицы 5

Средняя биона-грузка	Уровень обеспечения стерильности УС					Средняя биона-грузка	Уровень обеспечения стерильности УС				
	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}		10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
95	7,9	10,9	14,1	17,5	21,1	850	10,8	14,0	17,4	20,9	24,6
100	8,0	11,0	14,2	17,6	21,2	900	10,8	14,1	17,5	21,0	24,7
110	8,1	11,1	14,3	17,8	21,3	950	10,9	14,1	17,5	21,1	24,8
120	8,2	11,2	14,5	17,9	21,5	1 000	11,0	14,2	17,6	21,2	24,9
130	8,3	11,3	14,6	18,0	21,6	1 050	11,0	14,3	17,7	21,3	24,9
140	8,4	11,4	14,7	18,1	21,7	1 100	11,1	14,4	17,8	21,3	25,0
150	8,5	11,5	14,8	18,2	21,8	1 150	11,2	14,4	17,8	21,4	25,1
160	8,5	11,6	14,9	18,3	21,9	1 200	11,2	14,5	17,9	21,5	25,2
170	8,6	11,7	15,0	18,4	22,0	1 250	11,3	14,5	18,0	21,5	25,2
180	8,7	11,8	15,1	18,5	22,1	1 300	11,3	14,6	18,0	21,6	25,3
190	8,8	11,9	15,1	18,6	22,2	1 350	11,4	14,6	18,1	21,7	25,3
200	8,8	11,9	15,2	18,7	22,3	1 400	11,4	14,7	18,1	21,7	25,4
220	9,0	12,1	15,4	18,8	22,4	1 450	11,5	14,8	18,2	21,8	25,5
240	9,1	12,2	15,5	19,0	22,6	1 500	11,5	14,8	18,2	21,8	25,5
260	9,2	12,3	15,6	19,1	22,7	1 550	11,6	14,9	18,3	21,9	25,6
280	9,3	12,4	15,7	19,2	22,8	1 600	11,6	14,9	18,3	21,9	25,6
300	9,4	12,5	15,8	19,3	22,9	1 650	11,7	14,9	18,4	22,0	25,7
325	9,5	12,6	15,9	19,4	23,1	1 700	11,7	15,0	18,4	22,0	25,7
350	9,6	12,7	16,0	19,5	23,2	1 750	11,7	15,0	18,5	22,1	25,8
375	9,7	12,8	16,2	19,7	23,3	1 800	11,8	15,1	18,5	22,1	25,8
400	9,7	12,9	16,2	19,8	23,4	1 850	11,8	15,1	18,6	22,2	25,9
425	9,8	13,0	16,3	19,8	23,5	1 900	11,9	15,1	18,6	22,2	25,9
450	9,9	13,1	16,4	19,9	23,6	1 950	11,9	15,2	18,6	22,2	25,9
475	10,0	13,1	16,5	20,0	23,7	2 000	11,9	15,2	18,7	22,3	26,0
500	10,0	13,2	16,6	20,1	23,7	2 100	12,0	15,3	18,8	22,4	26,1
525	10,1	13,3	16,7	20,2	23,8	2 200	12,1	15,4	18,8	22,4	26,1
550	10,2	13,4	16,7	20,3	23,9	2 300	12,1	15,4	18,9	22,5	26,2
575	10,2	13,4	16,8	20,3	24,0	2 400	12,2	15,5	19,0	22,6	26,3
600	10,3	13,5	16,9	20,4	24,0	2 500	12,2	15,6	19,0	22,6	26,4
650	10,4	13,6	17,0	20,5	24,2	2 600	12,3	15,6	19,1	22,7	26,4
700	10,5	13,7	17,1	20,6	24,3	2 700	12,3	15,7	19,1	22,8	26,5
750	10,6	13,8	17,2	20,7	24,4	2 800	12,4	15,7	19,2	22,8	26,5
800	10,7	13,9	17,3	20,8	24,5	2 900	12,4	15,8	19,3	22,9	26,6

Продолжение таблицы 5

Средняя биона-грузка	Уровень обеспечения стерильности УС					Средняя биона-грузка	Уровень обеспечения стерильности УС				
	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}		10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
3 000	12,5	15,8	19,3	22,9	26,6	16 000	14,9	18,3	21,9	25,6	29,4
3 200	12,6	15,9	19,4	23,0	26,8	17 000	15,0	18,4	22,0	25,7	29,5
3 400	12,7	16,0	19,5	23,1	26,9	18 000	15,1	18,5	22,1	25,8	29,6
3 600	12,8	16,1	19,6	23,2	26,9	19 000	15,1	18,6	22,2	25,9	29,7
3 800	12,8	16,2	19,7	23,3	27,0	20 000	15,2	18,7	22,3	26,0	29,8
4 000	12,9	16,3	19,8	23,4	27,1	21 000	15,3	18,8	22,4	26,1	29,9
4 200	13,0	16,3	19,8	23,5	27,2	22 000	15,4	18,8	22,4	26,1	29,9
4 400	13,0	16,4	19,9	23,5	27,3	23 000	15,4	18,9	22,5	26,2	30,0
4 600	13,1	16,5	20,0	23,6	27,3	24 000	15,5	19,0	22,6	26,3	30,1
4 800	13,2	16,5	20,0	23,7	27,4	25 000	15,6	19,0	22,6	26,4	30,1
5 000	13,2	16,6	20,1	23,7	27,5	26 000	15,6	19,1	22,7	26,4	30,2
5 300	13,3	16,7	20,2	23,8	27,6	27 000	15,7	19,1	22,8	26,5	30,3
5 600	13,4	16,8	20,3	23,9	27,7	28 000	15,7	19,2	22,8	26,5	30,3
5 900	13,5	16,8	20,4	24,0	27,8	29 000	15,8	19,3	22,9	26,6	30,4
6 200	13,5	16,9	20,4	24,1	27,8	30 000	15,8	19,3	22,9	26,6	30,4
6 500	13,6	17,0	20,5	24,2	27,9	32 000	15,9	19,4	23,0	26,8	30,6
6 800	13,7	17,0	20,6	24,2	28,0	34 000	16,0	19,5	23,1	26,9	30,7
7 100	13,7	17,1	20,7	24,3	28,1	36 000	16,1	19,6	23,2	26,9	30,8
7 400	13,8	17,2	20,7	24,4	28,1	38 000	16,2	19,7	23,3	27,0	30,8
7 700	13,8	17,2	20,8	24,4	28,2	40 000	16,3	19,8	23,4	27,1	30,9
8 000	13,9	17,3	20,8	24,5	28,3	42 000	16,3	19,8	23,5	27,2	31,0
8 500	14,0	17,4	20,9	24,6	28,4	44 000	16,4	19,9	23,5	27,3	31,1
9 000	14,1	17,5	21,0	24,7	28,5	46 000	16,5	20,0	23,6	27,3	31,2
9 500	14,1	17,6	21,1	24,8	28,5	48 000	16,5	20,0	23,7	27,4	31,2
10 000	14,2	17,6	21,2	24,9	28,6	50 000	16,6	20,1	23,7	27,5	31,3
10 500	14,3	17,7	21,3	24,9	28,7	54 000	16,7	20,2	23,9	27,6	31,4
11 000	14,4	17,8	21,3	25,0	28,8	58 000	16,8	20,3	24,0	27,7	31,5
11 500	14,4	17,8	21,4	25,1	28,9	62 000	16,9	20,4	24,1	27,8	31,7
12 000	14,5	17,9	21,5	25,2	28,9	66 000	17,0	20,5	24,2	27,9	31,8
13 000	14,6	18,0	21,6	25,3	29,1	70 000	17,1	20,6	24,3	28,0	31,9
14 000	14,7	18,1	21,7	25,4	29,2	75 000	17,2	20,7	24,4	28,2	32,0
15 000	14,8	18,2	21,8	25,5	29,3	80 000	17,3	20,8	24,5	28,3	32,1

Окончание таблицы 5

Средняя биона-грузка	Уровень обеспечения стерильности УС					Средняя бионагруз-ка	Уровень обеспечения стерильности УС				
	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}		10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
85 000	17,4	20,9	24,6	28,4	32,2	340 000	19,5	23,1	26,9	30,7	34,5
90 000	17,5	21,0	24,7	28,5	32,3	380 000	19,7	23,3	27,0	30,8	34,7
95 000	17,6	21,1	24,8	28,5	32,4	400 000	19,8	23,4	27,1	30,9	34,8
100 000	17,6	21,2	24,9	28,6	32,5	420 000	19,8	23,5	27,2	31,0	34,9
110 000	17,8	21,3	25,0	28,8	32,6	440 000	19,9	23,5	27,3	31,1	35,0
120 000	17,9	21,5	25,2	28,9	32,8	460 000	20,0	23,6	27,3	31,2	35,0
130 000	18,0	21,6	25,3	29,1	32,9	480 000	20,0	23,7	27,4	31,2	35,1
140 000	18,1	21,7	25,4	29,2	33,0	500 000	20,1	23,7	27,5	31,3	35,2
150 000	18,2	21,8	25,5	29,3	33,1	540 000	20,2	23,9	27,6	31,4	35,3
160 000	18,3	21,9	25,6	29,4	33,3	580 000	20,3	24,0	27,7	31,5	35,4
170 000	18,4	22,0	25,7	29,5	33,4	620 000	20,4	24,1	27,8	31,7	35,5
180 000	18,5	22,1	25,8	29,6	33,4	660 000	20,5	24,2	27,9	31,8	35,6
190 000	18,6	22,2	25,9	29,7	33,5	700 000	20,6	24,3	28,0	31,9	35,7
200 000	18,7	22,3	26,0	29,8	33,6	750 000	20,7	24,4	28,2	32,0	35,9
220 000	18,8	22,4	26,1	29,9	33,8	800 000	20,8	24,5	28,3	32,1	36,0
240 000	19,0	22,6	26,3	30,1	33,9	850 000	20,9	24,6	28,4	32,2	36,1
260 000	19,1	22,7	26,4	30,2	34,1	900 000	21,0	24,7	28,5	32,3	36,2
280 000	19,2	22,8	26,5	30,3	34,2	950 000	21,1	24,8	28,5	32,4	36,3
300 000	19,3	22,9	26,6	30,4	34,3	1 000 000	21,2	24,9	28,6	32,5	36,3
320 000	19,4	23,0	26,8	30,6	34,4						

Примечания

1 Наличие высоких уровней бионагрузки не означает, что такие уровни являются нормой.

2 Табличные значения используют в стадиях 3, 4 и 6 установления дозы по методу 1.

7.3 Порядок осуществления действий по методу 1 для продукции со средней бионагрузкой ≥1,0 для единичной партии продукции

7.3.1 Обоснование

Рассматриваемый порядок является адаптацией метода 1 и предназначен для установления стерилизующей дозы только для единичной партии продукции. Рассматриваемый порядок метода для установления стерилизующей дозы зависит от экспериментальной верификации того, что стойкость к облучению бионагрузки меньше или равна стойкости микробной популяции, имеющей SDR.

7.3.2 Общее

При использовании метода 1 выполняются шесть нижеприведенных стадий.

Примечание — Рабочий пример см. в 11.1.

7.3.3 Стадия 1: выбор УС и получение образцов продукции

7.3.3.1 УС записывают для предназначенного использования продукции.

7.3.3.2 Отбирают как минимум 10 единиц продукции из единичной партии по 5.1, 5.2 и 5.3.

7.3.4 Стадия 2: определение средней бионагрузки

7.3.4.1 Решают, должен ли применяться поправочный коэффициент при определении бионагрузки.

Примечание — В методе, описанном в ISO 11737-1, применяется поправочный коэффициент, выведенный из валидации метода определения бионагрузки к числу жизнеспособных микроорганизмов. При установлении дозы по методу 1 можно использовать это число жизнеспособных микроорганизмов без применения поправочного коэффициента. Когда поправочный коэффициент не используется, бионагрузка может быть недоо-

ценена. Неприменение поправочного коэффициента к бионагрузке может увеличить риск ошибки эксперимента с проверочной дозой.

7.3.4.2 Для всех выбранных единиц продукции определяют бионагрузку каждой из выбранных единиц продукции и вычисляют среднюю бионагрузку на единицу (общая средняя бионагрузка).

Примечание — Бионагрузку обычно определяют на отдельных единицах продукции, но когда бионагрузка низкая (например, < 10), допустимо объединять 10 единиц продукции для определения средней бионагрузки для партии. Это руководство не относится к ЧПИ. Отдельные ЧПИ нужно не объединять, а выбирать ЧПИ большего размера.

7.3.5 Стадия 3: получение проверочной дозы

Используя среднюю бионагрузку, получают дозу для УС = 10^{-2} из таблицы 5. Полученную дозу обозначают как проверочную.

Если ЧПИ будут использоваться в испытаниях на стерильность, то используют среднюю бионагрузку для ЧПИ при определении проверочной дозы.

Если средняя бионагрузка не приводится в таблице 5, то используют ближайшую табличную бионагрузку, которая больше вычисленной средней бионагрузки.

7.3.6 Стадия 4: проведение эксперимента с проверочной дозой

7.3.6.1 Из единичной партии продукции отбирают 100 единиц продукции.

7.3.6.2 С использованием проверочной дозы облучают 100 единиц продукции. Определяют дозу. Если самая высокая доза, применяемая для единиц продукции, превышает проверочную дозу более чем на 10 % и стерилизующая доза должна устанавливаться по методу 1, то эксперимент с проверочной дозой должен быть повторен. Если среднеарифметическое самой высокой и самой низкой доз, подаваемых на единицы продукции, меньше 90 % проверочной дозы, эксперимент с проверочной дозой следует повторить. Если полученная средняя доза меньше 90 % от проверочной дозы и при проведении испытания получаются приемлемые результаты (см. 7.3.7.1), то проверочный эксперимент повторять не нужно.

7.3.6.3 Для каждой облученной единицы продукции отдельно проводят тест на стерильность согласно ISO 11737-2, пункт 5.4.1, и записывают число положительных результатов.

7.3.7 Стадия 5: интерпретация результатов

7.3.7.1 Если получено не более двух положительных результатов из 100 проведенных испытаний на стерильность, проверку принимают.

7.3.7.2 Если получено более двух положительных результатов, проверку не принимают.

Если полученный результат можно отнести за счет некорректного определения бионагрузки, неприменения поправочного коэффициента при определении бионагрузки, некорректного проведения испытаний на стерильность или некорректной подачи проверочной дозы, то эксперимент с проверочной дозой следует повторить с применением корректирующего действия.

Если полученный результат нельзя приписать к какой-либо причине, устраняемой корректирующим действием, то этот метод установления дозы не является правильным и альтернативный метод следует использовать для установления стерилизующей дозы (см. раздел 6).

7.3.8 Стадия 6: установление стерилизующей дозы

7.3.8.1 Если продукция используется целиком и результаты проверки признаются, получают стерилизующую дозу для продукции из таблицы 5, используя ближайшую табличную среднюю бионагрузку, которая больше или равна вычисленной средней бионагрузке, и считывая дозу, необходимую для получения требуемого УС.

7.3.8.2 Если используется ЧПИ меньше 1,0 и результаты проверки признаются, надо вычислить бионагрузку для целой продукции, деля среднюю бионагрузку ЧПИ на значение ЧПИ. Получить стерилизующую дозу для продукции из таблицы 5, используя ближайшую табличную среднюю бионагрузку, которая больше или равна вычисленной средней бионагрузке для целой продукции, и считывая дозу, необходимую для получения требуемого УС.

7.4 Порядок осуществления действий по методу 1 для продукции со средней бионагрузкой в интервале от 0,1 до 0,9 для нескольких или единичной партии продукции

Для продукции со средней бионагрузкой в интервале от 0,1 до 0,9 включительно должна проводиться процедура для установления дозы по методу 1, для нескольких партий (см. 7.2) или единичной партии (см. 7.3), за исключением:

a) целая продукция должна использоваться согласно таблице 1;

b) при определении бионагрузки должен использоваться поправочный коэффициент;

c) для получения дозы, обеспечивающей УС = 10^{-2} (проверочная доза), и стерилизующей дозы для выбранного УС должна использоваться таблица 6.

Примечания

1 Рабочий пример см. в 11.1.

2 Табличные значения используют в стадиях 3, 4 и 6 по методу 1 установления дозы.

Таблица 6 — Доза облучения, кГр, требуемая для получения заданного УС для средней бионагрузки в интервале от 0,1 до 0,9, имеющей стандартное распределение стойкостей

Средняя бионагрузка	Уровень обеспечения стерильности УС					Средняя бионагрузка	Уровень обеспечения стерильности УС				
	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}		10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
0,10	1,3	3,0	5,2	8,0	11,0	0,45	2,3	4,4	7,0	9,9	13,1
0,15	1,5	3,3	5,7	8,5	11,5	0,50	2,4	4,5	7,1	10,0	13,2
0,20	1,7	3,6	6,0	8,8	11,9	0,60	2,5	4,7	7,3	10,3	13,5
0,25	1,9	3,8	6,3	9,1	12,2	0,70	2,7	4,8	7,5	10,5	13,7
0,30	2,0	4,0	6,5	9,4	12,5	0,80	2,8	5,0	7,7	10,7	13,9
0,35	2,1	4,1	6,7	9,6	12,7	0,90	2,9	5,1	7,8	10,8	14,1
0,40	2,2	4,3	6,8	9,7	12,9						

Примечание — При средней бионагрузке в интервале > 0,9 и < 1,0 применяется доза облучения, указанная в таблице 5 для средней бионагрузки 1,0.

8 Метод 2: установление дозы с использованием информации о доле положительных результатов из возрастающего дозирования для определения коэффициента экстраполяции

8.1 Обоснование

При использовании метода 2 получают информацию о стойкости микроорганизмов к облучению по мере их возникновения на продукции. В этом методе используются результаты испытаний на стерильность, проведенных на единицах продукции, которые облучали с возрастанием дозы, чтобы оценить дозу, при которой ожидается, что из 100 единиц продукции одна будет нестерильной (т. е. УС = 10^{-2}). Микроорганизмы, выжившие после облучения такой дозы, должны иметь более однородное значение D_{10}, чем первоначальная бионагрузка. Из эксперимента с возрастающей дозой проводят оценку этого значения D_{10}, которую используют для экстраполяции по значениям УС ниже 10^{-2}, чтобы определить стерилизующую дозу.

Истинность вычисленной стерилизующей дозы обычно зависит от обоснованности экстраполяции за пределы дозы, ожидаемой для получения УС = 10^{-2}. Всесторонние исследования протокола эксперимента с использованием компьютерного моделирования инактивации микроорганизмов на продукции подтверждают обоснованность этой экстраполяции для популяций, имеющих распределения стойкостей, которые были установлены экспериментально. Разработка обоснования, указанного выше, вместе с результатами компьютерного моделирования содержатся в статье [9].

Далее описываются две процедуры, обозначенные как метод 2А и метод 2В. Метод 2А является обычно применяемым методом, тогда как метод 2В разработан для продуктов с однородной и очень низкой бионагрузкой. Соответствующие условия для использования метода 2В установлены в 8.3.1.1.

Определение бионагрузки не используется при установлении стерилизующей дозы в методе 2. Однако определение бионагрузки требуется как часть текущего мониторинга продукции (см. ISO 11137-1:2006, пункты 7.3 и 12.1).

Вычисления для A, DS и стерилизующей дозы не одинаковы для методов 2А и 2В, поэтому необходимо обратить особое внимание на обеспечение использования подходящей формулы.

Для вычисления дозы следует использовать данные, которые записаны с точностью до одного десятичного знака. Стерилизующую дозу можно округлить (используя стандартные процедуры округления) до одного десятичного знака.

Примечания

1 В следующих процедурах и примерах нижний регистр (строчные буквы) используется для обозначения результатов, полученных для продукции, взятой из единичной базы. Верхний регистр (заглавные буквы) используется для обозначения результатов для продуктов, взятых из трех партий.

2 Для метода 2 продукт должен использоваться целиком (ЧПИ = 1,0), тогда как для метода 2А можно использовать или целый продукт, или его часть (ЧПИ < 1,0).

8.2 Порядок осуществления действий для метода 2А

8.2.1 Общее

При применении метода 2А выполняются пять следующих стадий.

Примечание — Рабочие примеры см. в 11.2.2 и 11.2.3.

8.2.2 Стадия 1: выбор УС и получение образцов продукции

8.2.2.1 Записывают УС для предназначенного использования продукции.

8.2.2.2 Отбирают как минимум 280 единиц продукции из каждой из трех независимых партий согласно 5,1; 5,2 и 5,3. Может понадобиться дополнительный продукт для валидации адекватности УС < 1 (см. 5.2.5).

8.2.3 Стадия 2: проведение эксперимента с возрастающей дозой

8.2.3.1 Общее

8.2.3.1.1 В каждой из трех партий продукции облучить 20 единиц продукции, используя серию как минимум из девяти доз, начиная с 2 кГр и увеличивая с номинальными приращениями 2 кГр. Определяют каждую возрастающую дозу. Самая высокая доза при каждой номинальной возрастающей дозе используется затем в идентификации первой дробной положительной дозы ffp и *d* *. Полученная доза может отличаться от номинальной возрастающей дозы на ± 1,0 кГр или ± 10 %, в зависимости от того, какое значение больше. Если среднеарифметическое самой высокой и самой низкой дозы при данной возрастающей дозе меньше значения, взятого при нижнем пределе, можно проводить облучение 20 следующих единиц продукции при этой конкретной возрастающей дозе.

8.2.3.1.2 Для облученных единиц продукции индивидуально проводят испытание на стерильность согласно ISO 11737-2, пункт 5.4.1, и записывают число положительных результатов.

8.2.3.1.3 Из результатов эксперимента получают следующее:

a) *A* и первую дробную положительную дозу (FFP) (см. 8.2.3.2);

b) *D** (см. 8.2.3.3);

c) партию *CD** (см. 8.2.3.4).

8.2.3.2 *A* и FFP

8.2.3.2.1 Для каждой из трех партий продукции определяют самую низкую дозу из серии возрастающих доз, при которой как минимум одно из 20 испытаний на стерильность отрицательное. Эту дозу обозначают как ffp для конкретной партии и находят среднюю ffp для этих трех партий. Если две или три партии показывают одну и ту же ffp, то в качестве средней ffp выбирают дозу для партии, которая показывает более высокое или самое высокое число положительных результатов.

8.2.3.2.2 Значение *A* получают из таблицы 7, используя число положительных испытаний на стерильность при средней ffp.

Таблица 7 — Значения *A* для различных чисел положительных испытаний на стерильность при средней ffp (метод 2А)

Число положительных испытаний на стерильность при средней ffp	*A*, кГр	Число положительных испытаний на стерильность при средней ffp	*A*, кГр	Число положительных испытаний на стерильность при средней ffp	*A*, кГр	Число положительных испытаний на стерильность при средней ffp	*A*, кГр
19	0,00	14	0,45	9	0,79	4	1,28
18	0,13	13	0,52	8	0,87	3	1,43
17	0,22	12	0,58	7	0,95	2	1,65
16	0,31	11	0,65	6	1,05	1	2,00
15	0,38	10	0,72	5	1,15	0	2,00

Примечание — Значение *A* вычисляют по уравнению (1)

$$A = 2\text{кГр}\,\frac{\{\log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}[\log_e(20/n)]\}}{\{\log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}[\log_e(20/19)]\}}, \quad (1)$$

где *n* — число отрицательных испытаний на стерильность [9].

8.2.3.2.3 Вычисляют FFP из уравнения

$$FFP = \text{среднее ffp} - A. \quad (2)$$

8.2.3.3 *D**

8.2.3.3.1 Для каждой из трех партий продукции определяют *d**:

a) путем нахождения более низкой из двух последовательных доз, при которой все испытания на стерильность отрицательные с последующим не более чем одним положительным результатом в любом из остальных испытаний с серией возрастающих доз;

b) путем нахождения дозы, при которой имеет место один положительный результат из 20 испытаний на стерильность, которому непосредственно предшествует одна и только одна возрастающая доза, при которой все испытания отрицательные, и с последующими возрастающими дозами, при которых все испытания отрицательные.

8.2.3.3.2 Если критерии в 8.2.3.3.1, перечисление a) или b), не удовлетворяются каждой из трех партий продукции, эксперимент с возрастающей дозой считается неудавшимся. В этом случае эксперимент с возрастающей дозой можно повторить после изучения методологии эксперимента и выполнения корректирующих действий.

8.2.3.3.3 Обозначить *D** следующим образом:

a) если самое высокое значение *d** партии превышает среднее *d** партии на менее чем 5 кГр, то среднее *d** партии становится *D**;

b) если самое высокое значение *d** партии равно или превышает среднее *d** партии на 5 кГр, то самое высокое *d** партии становится *D**.

8.2.3.4 Партия *CD**

Определяют партию, для которой *d** = *D**, и обозначают ее как партию *CD**. Если для более одной партии *d** = *D**, одну из этих партий можно обозначить произвольно как партию *CD**. Оставшиеся единицы продукции из партии *CD** используются в стадии 3 метода 2A. Условия хранения оставшейся продукции из трех партий должны предотвращать микробный рост. Если это не осуществимо, можно брать четвертую партию как партию *CD**.

8.2.4 Стадия 3: проведение эксперимента с проверочной дозой

8.2.4.1 100 единиц продукции из партии *CD** при дозе *D** облучают. Дозу определяют и обозначают самую высокую дозу, подаваемую на единицу продукции, как *DD**. *DD** может отличаться от *D** на + 1,0 кГр или + 10 %, в зависимости от того, какое значение больше. Если среднеарифметическое самой высокой и самой низкой доз, подаваемых на единицы продукции, меньше 90 % от *D**, то облучение следует повторить для следующих 100 единиц продукции, взятых из партии *CD**. Если полученная средняя доза меньше 90 % от *D** и при проведении испытания на стерильность наблюдаются приемлемые результаты (см. 8.2.5), то эксперимент с проверочной дозой не нуждается в повторении.

8.2.4.2 Провести тест на стерильность для каждой облученной единицы продукции отдельно согласно ISO 11737-2 (см. 5.4.1) и записать число положительных результатов. Обозначить эту величину как *CD**.

8.2.5 Стадия 4: анализ результатов

Первую неположительную дозу FNP из результатов этого эксперимента получают следующим образом:

a) если $CD^* \leq 2$, FNP = *DD**;

b) если $2 < CD^* < 10$, FNP = *DD** + 2,0 кГр;

c) если $9 < CD^* < 16$, FNP = *DD** + 4,0 кГр;

d) если $CD^* > 15$, следует определить причину, выполнить корректирующее действие и повторно определить *D**.

8.2.6 Стадия 5: установление стерилизующей дозы

8.2.6.1 *DS* из FFP и FNP определяют, используя уравнение (3) или (4), в зависимости от разности между FNP и FFP.

Если (FNP – FFP) < 10 кГр, то

$$DS = 2 + 0{,}2\ (FNP - FFP). \quad (3)$$

Примечание — При использовании уравнения (3), если (FNP – FFP) < 0, установить (FNP – FFP), равное 0.

Если (FNP – FFP) ≥ 10 кГр, то

$$DS = 0{,}4\ (FNP - FFP). \quad (4)$$

8.2.6.2 Устанавливают D^{**}, используя уравнение (5).

$$D^{**} = DD^{*} + [\log(CD^{*})](DS) \quad (5)$$

Примечание — Если $CD^{*} = 0$, установить $[\log(CD^{*})] = 0$.

8.2.6.3 Стерилизующую дозу вычисляют, используя уравнение (6).

$$\text{Стерилизующая доза} = D^{**} + [-\log(\text{УС}) - \log(\text{ЧПИ})]\,(DS), \quad (6)$$

где D^{**} — окончательная оценка дозы, которая обеспечивает УС = 10^{-2};

УС — заданный уровень обеспечения стерильности;

ЧПИ — часть продукции (испытательная часть продукта), используемая для определения D^{**} и DS;

DS — оценка дозы, требуемой для инактивации 90 % микроорганизмов, выживающих после DD^{*}.

Для вычисления дозы следует использовать данные, записанные с точностью до одного десятичного знака. Стерилизующую дозу можно округлить до одного десятичного знака (используя стандартную процедуру округления).

Примечание — log (ЧПИ) в уравнении (6) обеспечивает подходящий поправочный коэффициент для части продукции, используемой для установления дозы.

8.3 Порядок осуществления действий для метода 2В

8.3.1 Общее

8.3.1.1 При применении метода 2В должны быть удовлетворены следующие три требования:

a) используется продукт целиком (ЧПИ = 1,0);

b) после облучения при любой из возрастающих доз число наблюдаемых положительных испытаний на стерильность не превышает 14;

c) FNP не превышает 5,5 кГр.

Примечание — Рабочие примеры см. в 11.2.4.

8.3.2 Стадия 1: выбор УС и получение образцов продукции

8.3.2.1 УС записывают для продукции в соответствии с областью применения.

8.3.2.2 Отбирают как минимум 260 единиц продукции из каждых трех независимых партий продукции согласно 5.1, 5.2 и 5.3.

8.3.3 Стадия 2: проведение эксперимента с возрастающей дозой

8.3.3.1 Общее

8.3.3.1.1 В каждой из трех партий продукции облучают 20 единиц продукции, используя серию как минимум из восьми доз, начиная с 1 кГр и увеличивая с номинальными приращениями 1 кГр. Определяют каждую возрастающую дозу. Самая высокая доза при каждой номинальной возрастающей дозе используется затем в идентификации ffp и d^{*}. Эта доза может отличаться от номинальной возрастающей дозы на ± 0,5 кГр или ± 10 %, в зависимости от того, какое значение больше. Если среднеарифметическое самой высокой и самой низкой доз при данной возрастающей дозе меньше значения, взятого при нижнем пределе, можно проводить облучение 20 следующих единиц продукции при этой конкретной возрастающей дозе.

8.3.3.1.2 Для облученных единиц продукции индивидуально проводят испытание на стерильность согласно ISO 11737-2 (пункт 5.4.1) и записывают число положительных результатов.

8.3.3.1.3 Из результатов эксперимента получают следующее:

a) A и FFP (см. 8.3.3.2);

в) D^{*} (см. 8.3.3.3);

c) партию CD^{*} (см. 8.3.3.4).

8.3.3.2 A и FFP

8.3.3.2.1 Для каждой из трех партий продукции определяют самую низкую дозу из серии возрастающих доз, при которой как минимум одно из 20 испытаний на стерильность отрицательное. Обозначают эту дозу как ffp для конкретной партии и находят среднюю ffp для этих трех партий. Если вторая или третья партии показывают одну и ту же ffp, то в качестве средней ffp выбрать дозу для партии, которая показывает более высокое или самое высокое число положительных результатов.

8.3.3.2.2 Значение A получают из таблицы 8, используя число положительных испытаний на стерильность при средней ffp.

Таблица 8 — Значения *A* для различных чисел положительных испытаний на стерильность при средней ffp (метод 2B)

Число положительных испытаний на стерильность при средней ffp	*A*, кГр	Число положительных испытаний на стерильность при средней ffp	*A*, кГр
14	0,22	6	0,52
13	0,26	5	0,58
12	0,29	4	0,64
11	0,32	3	0,72
10	0,36	2	0,82
9	0,40	1	1,00
8	0,44	0	1,00
7	0,48		
Примечание — Значение *A* вычисляют по уравнению (1).			

8.3.3.2.3 FFP вычисляют из уравнения (2), (см. 8.2.3.2.3).

8.3.3.3 *D**

8.3.3.3.1 Для каждой из трех партий продукции определяют *d** одним из следующих способов:

a) путем нахождения более низкой из двух последовательных доз, при которой все испытания на стерильность отрицательные с последующим не более чем одним положительным результатом в любом из остальных испытаний с серией возрастающих доз;

b) путем нахождения дозы, при которой имеет место один положительный результат из 20 испытаний на стерильность, которому непосредственно предшествует одна и только одна возрастающая доза, при которой все испытания отрицательные, и за которым следуют возрастающие дозы, при которых все испытания отрицательные.

8.3.3.3.2 Если критерии в 8.3.3.3.1 перечисление a) или b) не удовлетворяются каждой из трех партий продукции, эксперимент с возрастающей дозой считается несостоятельным. В этом случае эксперимент с возрастающей дозой можно повторить после изучения методологии эксперимента и выполнения корректирующих действий.

8.3.3.3.3 Обозначают *D** следующим образом:

a) если самое высокое значение *d** партии превышает среднее *d** партии на менее чем 5 кГр, то среднее *d** партии становится *D**;

b) если самое высокое значение *d** партии равно или превышает среднее *d** партии на 5 кГр, то самое высокое *d** партии становится *D**.

8.3.3.4 Партия *CD**

Партию, для которой *d** = *D**определяют и обозначают ее как партию *CD**. Если для более одной партии *d** равняется *D**, одну из этих партий можно обозначить произвольно как партию *CD**. Оставшиеся единицы продукции из партии *CD** используются в стадии 3 метода 2B. Условия хранения оставшейся продукции из трех партий должны предотвращать микробный рост. Если это не осуществимо, можно брать четвертую партию как партию *CD**.

8.3.4 Стадия 3: проведение эксперимента с проверочной дозой

8.3.4.1 100 единиц продукции облучают из партии *CD** при дозе *D**. Дозу определяют и обозначают самую высокую дозу, подаваемую на единицу продукции, как *DD**. *DD** может отличаться от *D** на + 1,0 кГр или + 10 %, в зависимости от того, какое значение больше. Если среднеарифметическое самой высокой и самой низкой доз, подаваемых на единицы продукции, меньше 90 % от *D**, то облучение необходимо повторить для следующих 100 единиц продукции, взятых из партии *CD**. Если эта средняя доза меньше 90 % от *D** и при проведении испытания на стерильность наблюдаются приемлемые результаты (см. 8.3.5), эксперимент с проверочной дозой не нуждается в повторении.

8.3.4.2 Проводят тест на стерильность для каждой облученной единицы продукции отдельно согласно ISO 11737-2 (пункт 5.4.1) и записывают число положительных результатов. Это значение записывают как *CD**.

8.3.5 Стадия 4: рассмотрение результатов

FNP получают из результатов эксперимента следующим образом:

a) если $CD^* \leq 2$, FNP = DD^*;

b) если $2 < CD^* < 10$, FNP = DD^* + 2,0 кГр;

c) если $9 < CD^* < 16$, FNP = DD^* + 4,0 кГр;

d) если $CD^* > 15$, следует определить причину, выполнить корректирующее действие и повторно определить D^*.

8.3.6 Стадия 5: установление стерилизующей дозы

8.3.6.1 DS из FFP и FNP определяют, используя уравнение (8), в зависимости от разности FNP и FFP.

$$DS = 1{,}6 + 0{,}2\ (\text{FNP} - \text{FFP}) \qquad (8)$$

Примечание — При использовании уравнения (8), если (FNP – FFP) < 0, установить (FNP – FFP) = 0.

8.3.6.2 D^{**} устанавливают, используя уравнение (5) (см. 8.2.6.2).

Примечание — Если $CD^* = 0$, установить [log (CD*)] равно 0.

8.3.6.3 Стерилизующую дозу вычисляют, используя уравнение (9).

$$\text{Стерилизующая доза} = D^{**} + [-\log(\text{УС}) - 2]\ (DS^*), \qquad (9)$$

где D^{**} — окончательная оценка дозы, которая обеспечит значение УС = 10^{-2};

УС — заданный уровень обеспечения стерильности;

DS — оценка дозы, требуемой для инактивации 90 % микроорганизмов, выживших после DD^*.

9 Метод VD_{max}: обоснование значений 25 кГр или 15 кГр как стерилизующей дозы

9.1 Обоснование

Функционально метод VD_{max} обоснования для выбранной стерилизующей дозы аналогичен методу 1 установления дозы (см. раздел 7); для него также требуется определение бионагрузки и проведение эксперимента с проверочной дозой.

При выполнении обоснования данный метод верифицирует, что бионагрузка, присутствующая на продукте до стерилизации, менее стойка к облучению, чем микробная популяция максимальной стойкости, соответствующей достижению УС, равном 10^{-6} при выбранной стерилизующей дозе; проверка проводится при УС равном 10^{-1} с 10 облученными единицами продукции при проведении эксперимента с проверочной дозой. Доза, соответствующая этому УС, равная максимальной проверочной дозе (VD_{max}), характерна и для уровня бионагрузки и для соответствующей максимальной стойкости. При установлении максимальной стойкости для конкретного уровня бионагрузки обязательно учитываются различные составляющие стойкости для SDR (см. таблицу 3), что является основой метода 1. Составляющие SDR высокой стойкости, которые оказывают значительное влияние на достижение УС равного 10^{-6}, использовались для определения максимальных стойкостей, на которых строится этот метод обоснования. Таким образом степень консервативности SDR и, соответственно, метода 1 сохраняется (см.[13]; [14]; [15]).

Фактически выполняется определение средней бионагрузки. Доза VD_{max}, соответствующая этому среднему значению, считывается из таблицы; именно при этой дозе проводится эксперимент с проверочной дозой. Десять единиц продукции или частей продукта получают дозу облучения VD_{max}, и каждая единица подвергается индивидуально испытанию на стерильность. Если в 10 испытаниях получается не более одного положительного результата, то заданная стерилизующая доза подтверждается.

Методы с VD_{max}, описанные в настоящем стандарте, выполняются для заданных стерилизующих доз 25 и 15 кГр. Метод для 25 кГр применим для продукции, имеющей среднюю бионагрузку меньше или равную 1000 (см. 9.2 или 9.3 и таблицу 9), тогда как метод для 15 кГр применяется только для продукции с бионагрузкой ≤ 1,5 (см. 9.4 или 9.5 и таблицу 10). Включение метода VD_{max} для 15 кГр обеспечивает альтернативу методу 1 для установления дозы для продукции со средней низкой бионагрузкой. Чтобы различать два применения метода VD_{max} и соответствующих установок значений проверочной дозы,

надстрочный индекс 25 или 15 добавляют в соответствующих случаях к обозначению VD_{max}, т. е. VD^{25}_{max} и VD^{15}_{max}.

Примечание — Проверка значений VD^{25}_{max} для различных уровней бионагрузки, приведенных в таблице 9, показывает изменение связи между уровнем бионагрузки и значением VD_{max}. При увеличении бионагрузки до уровня 80 значения пропорционально увеличиваются, как и ожидается. Однако при бионагрузке 80 VD^{25}_{max} становится максимальным, а при более высоких уровнях бионагрузки соответствующие значения VD_{max} снижаются. Аналогичное увеличение с последующим уменьшением видно на значениях VD^{15}_{max} (см. таблицу 10). Такое поведение не является результатом ошибки в таблицах или вычислениях значений VD_{max}. Это неизбежный результат введения в метод VD_{max} той же степени консервативности, что и в методе 1 (см. [15]).

9.2 Процедура для метода VD^{25}_{max} для нескольких партий продукции

9.2.1 Общее

9.2.1.1 Процедура для метода VD^{25}_{max} используется только в том случае, если средняя бионагрузка продукции ≤ 1000.

9.2.1.2 При применении VD^{25}_{max} для продукции со средней бионагрузкой ≤ 0,9 должна использоваться целая единица продукции согласно таблице 9, тогда как для продукции со средней бионагрузкой > 0,9, можно использовать ЧПИ.

9.2.1.3 При применении метода VD^{25}_{max} выполняются пять нижеприведенных стадий.

Примечание — Рабочие примеры см. в 11.3.

9.2.2 Стадия 1: получение образцов продукции

Выбирают как минимум 10 единиц продукции из каждых трех независимых партий продукции согласно 5.1, 5.2 и 5.3.

9.2.3 Стадия 2: определение средней бионагрузки

9.2.3.1 Поправочный коэффициент (см. ISO 11737-1) применяют при определении бионагрузки.

9.2.3.2 Бионагрузку определяют каждой выбранной единицы продукции и вычисляют:

a) среднюю бионагрузку на единицу для каждой из трех партий (среднее значение для партии);

b) среднюю бионагрузку на единицу для выбранных единиц продукции (общая средняя бионагрузка).

Примечание — Бионагрузку обычно определяют на индивидуальных единицах продукции, но когда бионагрузка низкая (например, < 10), допустимо объединять 10 единиц продукции для определения средней бионагрузки для партии. Это указание не относится к ЧПИ; их не следует объединять, а просто нужно выбирать более крупную ЧПИ.

9.2.3.3 Три средних значения для партий с общей средней бионагрузкой сравнивают и определяют, превышает ли любое из средних значений в два раза или более общую среднюю бионагрузку.

9.2.4 Стадия 3: получение VD^{25}_{max}

VD^{25}_{max} получают из таблицы 9, используя:

a) самое высокое среднее значение для партии, если одно или более средних значений для партии к ≥2× (общая средняя бионагрузка)

или

b) общую среднюю бионагрузку, если каждое из средних значений для партии < 2× (общая средняя бионагрузка).

Для ЧПИ = 1,0, если средняя бионагрузка не приведена в таблице 9, используют ближайшую табличную среднюю бионагрузку, которая больше вычисленной средней бионагрузки.

Для ЧПИ < 1,0, вычисляют среднюю бионагрузку для целой единицы продукции (ЧПИ = 1,0), разделив среднюю бионагрузку ЧПИ на десятичное значение ЧПИ. Если вычисленная средняя бионагрузка не приведена в таблице 9, используют ближайшую табличную среднюю бионагрузку, которая больше вычисленной средней бионагрузки, чтобы определить местонахождение ЧПИ = 1,0 VD^{25}_{max} и соответствующий коэффициент уменьшения дозы ЧПИ.

Примечание — Для продукции со средней бионагрузкой ≤ 0,9 недопустимо использовать ЧПИ < 1,0 (см. 9.2.1.2).

Таблица 9 — Значения VD_{max}^{25} и коэффициенты уменьшения дозы ЧПИ для уровней средней бионагрузки ≤ 1000 CFU (колониеобразующие единицы)

Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{25}, кГр	Коэффициент уменьшения дозы ЧПИ, кГр	Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{25}, кГр	Коэффициент уменьшения дозы ЧПИ, кГр
≤ 0,1	0,0	n/a[a]	28	8,2	3,36
0,15	0,9	n/a[a]	30	8,3	3,34
0,20	1,4	n/a[a]	35	8,4	3,31
0,25	1,8	n/a[a]	40	8,6	3,29
0,30	2,2	n/a[a]	45	8,7	3,27
0,35	2,5	n/a[a]	50	8,8	3,25
0,40	2,7	n/a[a]	55	8,9	3,23
0,45	2,9	n/a[a]	60	8,9	3,21
0,50	3,1	n/a[a]	65	9,0	3,20
0,60	3,4	n/a[a]	70	9,1	3,19
0,70	3,6	n/a[a]	75	9,1	3,17
0,80	3,8	n/a[a]	50	8,8	50
0,90	4,0	n/a[a]	55	8,9	55
1,0	4,2	4,17	60	8,9	60
1,5	4,8	4,05	65	9,0	65
2,0	5,2	3,97	70	9,1	70
2,5	5,5	3,91	80	9,2	3,15
3,0	5,7	3,86	85	9,1	3,11
3,5	5,9	3,82	90	9,1	3,08
4,0	6,1	3,79	95	9,1	3,05
4,5	6,2	3,76	100	9,0	3,01
5,0	6,3	3,73	110	9,0	2,96
5,5	6,5	3,71	120	9,0	2,91
6,0	6,6	3,69	130	8,9	2,86
6,5	6,7	3,67	140	8,9	2,83
7,0	6,7	3,65	150	8,9	2,79
7,5	6,8	3,64	160	8,8	2,76
8,0	6,9	3,62	170	8,8	2,72
8,5	7,0	3,61	180	8,8	2,69
9,0	7,0	3,59	190	8,7	2,67
9,5	7,1	3,58	200	8,7	2,64
10	7,1	3,57	220	8,7	2,60
11	7,2	3,55	240	8,6	2,56
12	7,3	3,53	260	8,6	2,52
13	7,4	3,51	280	8,6	2,49
14	7,5	3,50	300	8,6	2,46
15	7,6	3,48	325	8,5	2,43
16	7,6	3,47	350	8,5	2,40
17	7,7	3,46	375	8,5	2,37
18	7,8	3,45	400	8,4	2,34
19	7,8	3,43	425	8,4	2,32
20	7,9	3,42	450	8,4	2,30
22	8,0	3,40	475	8,4	2,28
24	8,1	3,39	500	8,4	2,26
26	8,1	3,37	525	8,3	2,24

Окончание таблицы 9

Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD^{25}_{max}, кГр	Коэффициент уменьшения дозы ЧПИ, кГр	Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD^{25}_{max}, кГр	Коэффициент уменьшения дозы ЧПИ, кГр
550	8,3	2,22	800	8,2	2,09
575	8,3	2,21	850	8,2	2,07
600	8,3	2,19	900	8,1	2,05
650	8,3	2,16	950	8,1	2,04
700	8,2	2,14	1000	8,1	2,02
750	8,2	2,12			

Примечание — Если VD^{25}_{max} = 0,0 кГр, единицы продукции не облучены.

[a] В диапазоне средней бионагрузки ≤ 0,9 используется продукт целиком (ЧПИ = 1,0), и коэффициент уменьшения дозы ЧПИ не приводится.

Уравнение (10) применяют для вычисления VD^{25}_{max} для ЧПИ (см. [15]).

$$\text{ЧПИ } VD^{25}_{max} = (\text{ ЧПИ = 1,0 } VD^{25}_{max}) + (\text{ЧПИ коэффициент уменьшения дозы} \times \log \text{ЧПИ}). \quad (10)$$

9.2.5 Стадия 4: выполнение эксперимента с проверочной дозой

9.2.5.1 Выбрать 10 единиц продукции из единичной партии. Эти 10 единиц продукции для выполнения стадии 4 можно выбрать из одной из партий, для которой проводилось определение бионагрузки в стадии 2, или из четвертой партии, полученной в условиях репрезентативных для нормального производства. При выборе партии должна учитываться способность продукции поддерживать микробный рост.

9.2.5.2 Облучить 10 единиц продукции при VD^{25}_{max}, полученной из таблицы 9 или выведенной из уравнения (10). Определяют дозу. Самая высокая доза для единиц продукции не должна превышать VD^{25}_{max} более чем на 10 %. Если среднеарифметическое самой высокой и самой низкой доз, подаваемых на единицы продукции, меньше VD^{25}_{max}, то эксперимент с проверочной дозой следует повторить. Если эта средняя доза меньше VD^{25}_{max} и при выполнении испытания на стерильность наблюдаются приемлемые результаты (см. 9.2.6), то проверочный эксперимент не нужно повторять.

Примечание — Если VD^{25}_{max} = 0,0 кГр, единицы продукции не облучены.

9.2.5.3 Единицы продукции (см. 9.2.5.2) индивидуально испытывают на стерильность согласно ISO 11737-2 (пункт 5.4.1) и записывают число положительных результатов.

9.2.6 Стадия 5: интерпретация результатов

9.2.6.1 Верификацию принимают, если будет не более одного положительного теста на стерильность из 10 проведенных испытаний и тем самым можно подтвердить значение 25 кГр как стерилизующей дозы.

9.2.6.2 Если будет два положительных теста на стерильность из 10 проведенных испытаний, проводят подтверждающий эксперимент с проверочной дозой (см. 9.2.7).

9.2.6.3 Если будет более двух положительных тестов на стерильность верификацию не принимают.

Если полученный результат можно приписать некорректному проведению определения бионагрузки, некорректному проведению испытаний на стерильность или некорректной подаче проверочной дозы, то эксперимент с проверочной дозой следует повторить после выполнения корректирующего действия.

Если полученный результат нельзя объяснить никакой причиной, которую можно исправить корректирующим действием, то данный метод обоснования дозы является недостоверным и используется альтернативный метод для обоснования 25 кГр как стерилизующей дозы (см. раздел 6).

9.2.7 Эксперимент, подтверждающий проверочную дозу

9.2.7.1 Общее

Если нужно проводить подтверждающий эксперимент с проверочной дозой (см. 9.2.6.2), то выполняются три следующие стадии (см. 9.2.7.2, 9.2.7.3 и 9.2.7.4).

9.2.7.2 Стадия 1: получение образцов продукции

Из единичной партии выбирают как минимум 10 единиц продукции. Эти 10 единиц продукции для проведения подтверждающего эксперимента с проверочной дозой можно выбрать из одной из партий, на которой проводилось определение бионагрузки в стадии 2 (см. 9.2.3), из четвертой партии, используемой в стадии 4 (см. 9.2.5), или из партии, приготовленной в условиях, которые характерны для обычного производства. При выборе партии следует учитывать способность продукции поддерживать микробный рост.

9.2.7.3 Стадия 2: проведение подтверждающего эксперимента с проверочной дозой

9.2.7.3.1 Облучить 10 единиц продукции при VD_{max}^{25}, определенной в 9.2.4. Определяют дозу. Если самая высокая доза для единиц продукции превышает VD_{max}^{25} более чем на 10 %, эксперимент с проверочной дозой следует повторить. Если среднеарифметическое самой высокой и самой низкой доз, подаваемых на единицы продукции, меньше 90 % от VD_{max}^{25}, то подтверждающий эксперимент с проверочной дозой нужно повторить. Если эта средняя доза меньше 90 % от VD_{max}^{25} и при выполнении испытания на стерильность наблюдаются приемлемые результаты (см. 9.2.7.4), то проверочный эксперимент повторять не нужно.

9.2.7.3.2 Единицы продукции индивидуально испытывают на стерильность согласно ISO 11737-2 (пункт 5.4.1) и записывают число положительных результатов.

9.2.7.4 Стадия 3: интерпретация результатов

9.2.7.4.1 Если из 10 проведенных испытаний не получено положительных тестов на стерильность, что дает в целом два положительных теста на стерильность, полученных при первоначальной проверке и подтверждающем эксперименте с проверочной дозой, проверку принимают и тем самым подтверждают значение 25 кГр как стерилизующей дозы.

9.2.7.4.2 Если получены положительные тесты на стерильность, верификацию не принимают.

Если полученный результат можно приписать некорректному проведению определения бионагрузки, некорректному проведению испытаний на стерильность или некорректной подаче проверочной дозы, то эксперимент с проверочной дозой следует повторить после выполнения корректирующего действия.

Если этот результат нельзя объяснить никакой причиной, которую можно исправить корректирующим действием, то данный метод обоснования 25 кГр как стерилизующей дозы является недостоверным и используется альтернативный метод для обоснования 25 кГр как стерилизующей дозы (см. раздел 6).

9.3 Процедура для метода VD_{max}^{25} для единичной партии продукции

9.3.1 Обоснование

Процедура для метода VD_{max}^{25} является адаптацией метода VD_{max}^{25} и предназначен только для обоснования 25 кГр как стерилизующей дозы для единичной партии продукции.

9.3.2 Общее

9.3.2.1 Метод применяется только в том случае, если средняя бионагрузка ≤ 1000.

9.3.2.2 При применении VD_{max}^{25} для продукции со средней бионагрузкой равной или меньше 0,9, используется единица продукции целиком согласно таблице 9, тогда как для продукта со средней бионагрузкой большей 0,9, используют ЧПИ.

9.3.2.3 При применении адаптации метода VD_{max}^{25} нужно выполнить следующие пять этапов.

9.3.3 Стадия 1: получение образцов продукции

Выбирают как минимум 10 единиц продукции из единичной базы согласно 5.1, 5.2 и 5.3.

9.3.4 Стадия 2: определение средней бионагрузки

9.3.4.1 При определении бионагрузки применяют поправочный коэффициент (см. ISO 11737-1).

9.3.4.2 Определяют бионагрузку каждой из выбранных единиц продукции и вычисляют среднюю бионагрузку.

Примечание — Бионагрузку обычно определяют на отдельных единицах продукции, но когда бионагрузка низкая (например, меньше 10), допустимо объединять 10 единиц продукции для определения средней бионагрузки на партию. Это указание не относится к ЧПИ; их не следует объединять, нужно брать более крупную ЧПИ.

9.3.5 Стадия 3: получение VD_{max}^{25}

VD_{max}^{25} получают из таблицы 9.

a) Для ЧПИ = 1,0, если средняя бионагрузка не приведена в таблице 9, используют ближайшую табличную среднюю бионагрузку, которая больше вычисленной средней бионагрузки.

b) Для ЧПИ < 1,0 вычисляют среднюю бионагрузку для целой единицы продукции (ЧПИ = 1,0), разделив среднюю бионагрузку ЧПИ на десятичное значение ЧПИ. Если вычисленная средняя бионагрузка не приведена в таблице 9, используют ближайшую табличную среднюю бионагрузку, которая больше вычисленной средней бионагрузки, чтобы определить местонахождение значения ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{25} и соответствующий коэффициент уменьшения дозы ЧПИ.

Примечание — Использование ЧПИ < 1,0 не допустимо для продукта со средней бионагрузкой меньше или равно 0,9 (см. 9.3.2.2).

Уравнение (10) используют для вычисления ЧПИ VD_{max}^{25} (см. 9.2.4).

9.3.6 Стадия 4: проведение эксперимента с проверочной дозой

9.3.6.1 Выбирают 10 единиц продукции из единичной партии продукции.

9.3.6.2 10 единиц продукции или их частей облучают в соответствующих случаях при VD_{max}, полученной из таблицы 9 или выведенной из уравнения (10), что является подходящим. Определяют дозу. Если самая высокая доза для единиц продукции превышает проверочную дозу более чем на 10 % и стерилизующая доза должна быть обоснована с использованием VD_{max}^{25}, то эксперимент с проверочной дозой должен быть повторен. Если среднеарифметическое самой высокой и самой низкой доз, подаваемых на единицы продукции, меньше 90 % от VD_{max}^{25}, то эксперимент с проверочной дозой следует повторить. Если эта средняя доза меньше 90 % от VD_{max}^{25} и при проведении испытания на стерильность наблюдаются приемлемые результаты (см. 9.3.7.1), то эксперимент с проверочной дозой не нужно повторять.

Примечание — Если VD_{max}^{25} = 0,0 кГр, единицы продукции не облучены.

9.3.6.3 Каждую облученную единицу продукции (см. 9.3.6.2) индивидуально испытывают на стерильность согласно ISO 11737-2 (пункт 5.4.1) и записывают число положительных тестов на стерильность.

9.3.7 Стадия 5: интерпретация результатов

9.3.7.1 Если из 10 проведенных испытаний получено не более одного положительного теста на стерильность, принимают проверку и тем самым подтверждают значение 25 кГр как стерилизующей дозы.

9.3.7.2 Если в 10 проведенных испытаниях будет два положительных теста на стерильность, выполняют подтверждающий эксперимент с проверочной дозой (см. 9.2.7).

9.3.7.3 Если будет более двух положительных тестов на стерильность, проверку не принимают.

Если полученный результат можно приписать некорректному проведению определения бионагрузки, некорректному проведению испытаний на стерильность или некорректной подаче проверочной дозы, то эксперимент с проверочной дозой следует повторить после выполнения корректирующего действия.

Если полученный результат нельзя объяснить никакой причиной, которую можно исправить корректирующим действием, то данный метод обоснования 25 кГр как стерилизующей дозы является недостоверным и используется альтернативный метод для обоснования 25 кГр как стерилизующей дозы (см. раздел 6).

9.4 Процедура для метода VD_{max}^{15} для нескольких партий продукции

9.4.1 Общее

9.4.1.1 Этот метод используется только в том случае, если средняя бионагрузка продукции меньше или равна 1,5.

9.4.1.2 При применении метода VD_{max}^{15} целая единичная продукция (ЧПИ = 1,0) должна использоваться согласно таблице 1.

9.4.1.3 При применении метода VD_{max}^{15} проводят пять нижеследующих стадий.

Примечание — Рабочие примеры см. 11.3.

9.4.2 Стадия 1: получение образцов продукции

Выбирают как минимум 10 единиц продукции из каждых трех независимых партий продукции согласно 5.1, 5.2 и 5.3.

9.4.3 Стадия 2: определение средней бионагрузки

9.4.3.1 Поправочный коэффициент применяют при определении бионагрузки (см. ISO 11737-1).

9.4.3.2 Определяют бионагрузку каждой из выбранных единиц продукции и вычисляют:

a) среднюю бионагрузку на единицу для каждой из трех партий (среднее значение для партии);

b) среднюю бионагрузку на единицу для выбранных единиц продукции (общая средняя бионагрузка).

Примечание — Бионагрузку обычно определяют на отдельных единицах продукции, но когда бионагрузка низкая (например, меньше 10), допустимо объединять 10 единиц продукции для определения средней бионагрузки для партии. Это указание не относится к ЧПИ; их не следует объединять, просто нужно брать более крупную ЧПИ.

9.4.3.3 Сравнивают три средних значения для партии с общей средней бионагрузкой и определяют, есть ли какое-нибудь среднее значение для партии, которое в два или три раза больше общей средней бионагрузки.

9.4.4 Стадия 3: получение VD_{max}^{15}

Получают VD_{max}^{15} из таблицы 10, используя один из следующих способов:

a) самое высокое среднее значение для партии, если одно или более средних значений $\geq 2 \times$ (общая средняя бионагрузка);

b) общую среднюю бионагрузку, если каждая из средних значений для партии $< 2 \times$ (общая средняя бионагрузка).

Если средняя бионагрузка не приведена в таблице 10, используют ближайшую табличную среднюю бионагрузку, которая больше вычисленной средней бионагрузки.

Таблица 10 — Значения VD_{max}^{15} для уровней средней бионагрузки $\leq 1,5$

Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{15}, кГр	Средняя бионагрузка	ЧПИ = 1,0 VD_{max}^{15}, кГр
$\leq 0,1$	0,0	0,50	1,8
0,15	0,5	0,60	2,0
0,20	0,9	0,70	2,2
0,25	1,1	0,80	2,3
0,30	1,3	0,90	2,2
0,35	1,5	1,0	2,1
0,40	1,6	1,5	1,7
0,45	1,7	—	—
Примечание — Если VD_{max}^{15} = 0,0 кГр, единицы продукции не облучены.			

9.4.5 Стадия 4: проведение эксперимента с проверочной дозой

9.4.5.1 Отбирают 10 единиц продукции из единичной партии продукции. Эти 10 единиц продукции для выполнения стадии 4 можно выбрать из одной какой-либо партии, для которой определение бионагрузки было проведено в стадии 2, или из четвертой партии, изготовленной в условиях, репрезентативных для нормального производства. При выборе партии для использования следует учитывать способность продукции поддерживать микробный рост.

9.4.5.2 Облучают единицы продукции при VD_{max}^{15}, полученной из таблицы 10. Определяют дозу. Если самая высокая доза, применяемая для единиц продукции, превышает VD_{max}^{15} более чем на + 0,1 кГр или + 10 %, в зависимости от того, какое значение больше, и стерилизующая доза должна быть обоснована с использованием VD_{max}^{15}, то эксперимент с проверочной дозой должен быть повторен. Если среднеарифметическое самой высокой и самой низкой доз, подаваемых на единицы продукции, меньше 90 % от VD_{max}^{15}, то эксперимент с проверочной дозой можно повторить. Если эта средняя доза меньше 90 % от VD_{max}^{15} и при проведении испытания на стерильность получаются приемлемые результаты (см. 9.4.6), то эксперимент с проверкой повторять не нужно.

Примечание — Если VD_{max}^{15} = 0,0 кГр, единицы продукции не облучены.

9.4.5.3 Тест на стерильность для каждой облученной единицы продукции проводят отдельно согласно ISO 11737-2 (пункт 5.4.1) и записывают число положительных результатов.

9.4.6 Стадия 5: интерпретация результатов

9.4.6.1 Если из 10 проведенных испытаний получено не более одного положительного теста на стерильность, проверку принимают и тем самым подтверждают 15 кГр как стерилизующую дозу.

9.4.6.2 Если из 10 проведенных испытаний получено два положительных теста на стерильность, проводят подтверждающий эксперимент с проверочной дозой (см. 9.4.7).

9.4.6.3 Если получено более двух положительных тестов на стерильность, проверку не принимают.

Если полученный результат можно отнести за счет некорректного определения бионагрузки, некорректного проведения испытаний на стерильность или некорректной подачи проверочной дозы, то эксперимент с проверочной дозой можно повторить после выполнения корректирующего действия.

Если полученный результат нельзя приписать к какой-либо причине, устраняемой корректирующим действием, то этот метод обоснования 15 кГр является недостоверным и следует использовать альтернативный метод для подтверждения 15 кГр как стерилизующей дозы (см. раздел 6).

Если существует любое из этих условий, то эксперимент с проверочной дозой можно повторить.

9.4.7 Подтверждающий эксперимент с проверочной дозой

9.4.7.1 Общее

Если должен проводиться подтверждающий эксперимент с проверочной дозой (см. 9.4.6.2), выполняются три нижеприведенные стадии.

9.4.7.2 Стадия 1: получение образцов продукции

Выбирают как минимум 10 единиц продукции из единичной партии. Эти 10 единиц продукции для проведения подтверждающего эксперимента с проверочной дозой можно выбрать из одной какой-либо партии, на которой проводилось определение бионагрузки в стадии 2 (см. 9.4.3), из четвертой партии, используемой в стадии 4 (см. 9.4.5), или из партии приготовленной в условиях, которые характерны для обычного производства. При выборе партии следует учитывать способность продукции поддерживать микробный рост.

9.4.7.3 Стадия 2: проведение подтверждающего эксперимента с проверочной дозой

9.4.7.3.1 Облучают 10 единиц продукции при VD_{max}^{15}, определенной в 9.4.4. Определяют дозу. Если самая высокая доза, применяемая для единиц продукции, превышает проверочную дозу более чем на 10 % и стерилизующая доза должна быть обоснована с использованием VD_{max}^{15}, то эксперимент с проверочной дозой должен быть повторен. Если среднеарифметическое самой высокой и самой низкой доз, подаваемых на единицы продукции, меньше 90 % от VD_{max}^{15}, то подтверждающий эксперимент с проверочной дозой можно повторить. Если эта средняя доза меньше 90 % от VD_{max}^{15} и при проведении испытания на стерильность наблюдаются приемлемые результаты (см. 9.4.7.4), то эксперимент с проверкой повторять не нужно.

9.4.7.3.2 Каждую облученную единицу продукции испытывают на стерильность индивидуально согласно ISO 11737-2 (пункт 5.4.1) и записывают число положительных тестов на стерильность.

9.4.7.4 Стадия 3: интерпретация результатов

9.4.7.4.1 Если из 10 проведенных испытаний не получено положительных тестов на стерильность, что дает в целом два положительных результата, полученных в первоначальных экспериментах с верификацией и с подтверждением проверочной дозы, принимают проверку и тем самым подтверждают значение 15 кГр как стерилизующей дозы.

9.2.7.4.2 Если получено более двух положительных тестов на стерильность, проверку не принимают.

Если полученный результат можно приписать некорректному проведению определения бионагрузки, некорректному проведению испытаний на стерильность или некорректной подаче проверочной дозы, то подтверждающий эксперимент с проверочной дозой можно повторить после выполнения корректирующего действия.

Если полученный результат нельзя объяснить какой-либо причиной, которую можно исправить корректирующим действием, то данный метод обоснования 15 кГр как стерилизующей дозы является недостоверным и используется альтернативный метод для обоснования 15 кГр как стерилизующей дозы (см. раздел 6).

9.5 Процедура для метода VD_{max}^{15} для единичной партии продукции

9.5.1 Обоснование

Эта процедура является адаптацией метода VD_{max}^{15} и предназначена только для обоснования 15 кГр как стерилизующей дозы для единичной партии продукции.

9.5.2 Общее

9.5.2.1 Процедура используется только в том случае, если средняя бионагрузка продукта меньше или равна 1,5.

9.5.2.2 При применении метода VD_{max}^{15} должен использоваться целый продукт (ЧПИ = 1,0) согласно таблице 1.

9.5.2.3 При применении адаптации метода VD_{max}^{15} следует выполнить пять нижеприведенных стадий.

9.5.3 Стадия 1: получение образцов продукции

Выбирают как минимум 10 единиц продукции из единичной партии 5.1, 5.2 и 5.3.

9.5.4 Стадия 2: определение средней бионагрузки

9.5.4.1 Поправочный коэффициент применяют при определении бионагрузки (см. ISO 11737-1).

9.5.4.2 Определяют бионагрузку каждой из выбранных единиц продукции и вычисляют среднюю бионагрузку.

Примечание—Бионагрузку обычно определяют на отдельных единицах продукции, но когда бионагрузка низкая (например, меньше 10), допустимо объединять 10 единиц продукции для определения средней бионагрузки для партии. Это указание не относится к ЧПИ; их не следует объединять, нужно просто выбирать более крупную ЧПИ.

9.5.5 Стадия 3: получение VD_{max}^{15}

VD_{max}^{15} получают из таблицы 10. Если средняя бионагрузка не приведена в таблице 10, используют ближайшую табличную среднюю бионагрузку, которая больше вычисленной средней бионагрузки.

9.5.6 Стадия 4: выполнение эксперимента с проверочной дозой

9.5.6.1 Выбирают 10 единиц продукции из единичной партии продукции.

9.5.6.2 Облучают единицы продукции при VD_{max}^{15}, полученной из таблицы 10. Определяют дозу. Если самая высокая доза облучения продукции превышает проверочную дозу более чем на $\pm 0{,}1$ кГр или ± 10 %, в зависимости от того, какое значение больше, и стерилизующая доза должна быть обоснована с использованием VD_{max}^{15}, эксперимент с проверочной дозой нужно повторить. Если среднеарифметическое самой высокой и самой низкой доз, подаваемых на единицы продукции, меньше 90 % от VD_{max}^{15}, то эксперимент с проверочной дозой можно повторить.

Примечание — Если VD_{max}^{15} = 0,0 кГр, единицы продукции не облучены.

9.5.6.3 Каждую единицу продукции испытывают на стерильность (пункт 9.5.6.2) индивидуально согласно ISO 11737-2 (пункт 5.4.1) и записывают число положительных тестов на стерильность.

9.5.7 Стадия 5: интерпретация результатов

9.5.7.1 Проверку принимают, если получено более одного положительного теста на стерильность из 10-ти проведенных испытаний и тем самым подтверждают значение 15 кГр как стерилизующей дозы.

9.5.7.2 Проводят подтверждающий эксперимент с проверочной дозой (см. 9.4.7), если получено два положительных теста на стерильность из 10-ти проведенных испытаний.

9.5.7.3 Если получится более двух положительных тестов на стерильность, проверку не принимают.

Если полученный результат можно приписать некорректному проведению определения бионагрузки, некорректному проведению испытаний на стерильность или некорректной подаче проверочной дозы, то эксперимент с проверочной дозой можно повторить после выполнения корректирующего действия.

Если полученный результат нельзя объяснить какой-либо причиной, которую можно исправить корректирующим действием, то данный метод обоснования дозы является недостоверным и используют альтернативный метод для обоснования 15 кГр как стерилизующей дозы (см. раздел 6)

Если выполняется любое из этих условий, тогда эксперимент с проверочной дозой можно повторить.

10 Проведение проверки стерилизующей дозы

10.1 Цель и частота

Когда стерилизующая доза установлена, проводятся периодические проверки для подтверждения эффективности дозы. Частота проведения проверок соответствует ISO 11137-1:2006 (подраздел 12.1).

Проведение проверок дозы не требуется в течение тех периодов, когда продукция не производится. Совместно с проверками стерилизующей дозы следует проводить обследование условий и состояния производства и определений бионагрузки. Если проверка показывает отсутствие контроля, следует принимать соответствующие меры.

10.2 Процедура для проведения проверки стерилизующей дозы, установленной с использованием метода 1 или 2

10.2.1 Общее

10.2.1.1 Для проведения проверки стерилизующей дозы, установленной методом 1 или 2, используют ЧПИ, эквивалентную той части, которая применялась при установлении первоначальной стерилизующей дозы.

10.2.1.2 При проведении проверки стерилизующей дозы следует выполнить четыре нижеприведенные стадии.

Примечание — Рабочие примеры см. 11.4 и 11.5.

10.2.2 Стадия 1: получение образцов продукции

Выбирают как минимум 110 единиц продукции из единичной партии согласно 5.1, 5.2 и 5.3.

10.2.3 Стадия 2: определение средней бионагрузки

Бионагрузку определяют как минимум из 10 единиц продукции и вычисляют среднюю бионагрузку. Если при установлении первоначальной стерилизующей дозы использовался поправочный коэффициент (см. ISO 11737-1), то нужно использовать тот же самый поправочный коэффициент в проверке стерилизующей дозы.

Примечания

1 Бионагрузку обычно определяют на отдельных единицах продукции, но когда бионагрузка низкая (например, меньше 10), допустимо объединять 10 единиц продукции для определения средней бионагрузки на партию. Это указание не относится к ЧПИ; их не следует объединять, нужно просто выбирать более крупную ЧПИ.

2 Данные бионагрузки не предназначены для использования при получении проверочной дозы для проверки стерилизующей дозы. Эти данные используются для мониторинга процесса и его управления (например, трендовый анализ, исследование отказов, проверка стерилизующей дозы или уменьшение частоты проведения проверок стерилизующей дозы).

10.2.4 Стадия 3: проведение эксперимента с проверочной дозой

10.2.4.1 Облучают 100 единиц продукции при проверочной дозе или D^{**}, полученной в первоначальном или любом последующем процессе по установлению дозы, что является подходящим. Определяют дозу. Если самая высокая доза, подаваемая на единицы продукции, превышает проверочную дозу или D^{**} более чем на 10 %, то эксперимент с проверочной дозой должен быть повторен. Если среднеарифметическое самой высокой и самой низкой доз, подаваемых на единицы продукции, меньше 90 % от проверочной дозы или D^{**}, то проверку стерилизующей дозы можно повторить. Если эта средняя доза меньше 90 % от проверочной дозы и при выполнении испытания на стерильность наблюдаются приемлемые результаты (см. 10.2.5), то проверку стерилизующей дозы повторять не нужно.

10.2.4.2 Испытывать на стерильность каждую облученную единицу продукции (см. 10.2.4.1) индивидуально в условиях окружающей среды и инкубации, применяемых в эксперименте установления первоначальной дозы и записывают число положительных тестов на стерильность.

10.2.5 Стадия 4: интерпретация результатов

10.2.5.1 Если получено не более двух положительных тестов на стерильность из 100 проведенных испытаний, проверку принимают.

10.2.5.2 Если получено три или четыре положительных теста на стерильность из 100 проведенных испытаний и результат не может быть приписан некорректному проведению испытания или некорректной подаче проверочной дозы, немедленно увеличивают стерилизующую дозу (см. 10.2.6). Повторяют проверку стерилизующей дозы, используя следующие 100 единиц продукции и такую же проверочную дозу или D^{**}, как в первоначальной проверке стерилизующей дозы. Интерпретируют результаты повторной проверки стерилизующей дозы согласно 10.2.5.5.

10.2.5.3 Если получено от 5 до 15 положительных тестов на стерильности в 100 испытаниях, то стерилизующая доза недостаточна; ее нужно немедленно увеличить (см. 10.2.6).

Если получение пяти или более положительных тестов на стерильность можно отнести за счет некорректного проведения испытания или некорректной подачи проверочной дозы, то надо выполнить

корректирующее действие и повторить проверку стерилизующей дозы. Интерпретируют результаты согласно 10.2.5.5.

Если получение пяти или более положительных тестов на стерильность можно связать со специфической бионагрузкой, выполнить корректирующее действие и повторить проверку стерилизующей дозы. Интерпретируют результаты согласно 10.2.5.5.

Если получение пяти или более положительных тестов на стерильность нельзя приписать никаким вышеназванным причинам, проверка не принимается; установленная ранее доза считается недостоверной. Повторно установить стерилизующую дозу, используя другой метод (см. раздел 6), и наращивать стерилизующую дозу, пока ее повторное установление не будет выполнено.

10.2.5.4 Если будет получено более 15 положительных результатов, стерилизующую дозу не нужно увеличивать. Если этот результат нельзя приписать некорректному проведению испытания на стерильность или некорректной подаче проверочной дозы, стерилизацию при ранее установленной дозе прерывают и не возобновляют, пока стерилизующая доза не будет снова установлена другим методом (см. раздел 6).

10.2.5.5 Результаты повторной проверки стерилизующей дозы, проведенной согласно 10.2.5.2 или 10.2.5.3, интерпретируют следующим образом:

a) если получено не более двух положительных тестов на стерильность в 100 испытаниях, и обследование условий и состояния производства, и определений бионагрузки не показывает никаких значений вне установленных технических условий, можно возобновить использование первоначальной стерилизующей дозы;

b) если три или четыре положительных теста на стерильность получены в 100 испытаниях, необходимо немедленно повторно установить стерилизующую дозу и продолжить использовать повышенную стерилизующую дозу, пока повторное установление стерилизующей дозы не будет выполнено;

c) если получено от 5 до 15 положительных тестов на стерильность в 100 испытаниях, повторно устанавливают стерилизующую дозу, используя другой метод (см. раздел 6), и продолжают использовать повышенную стерилизующую дозу, пока повторное установление стерилизующей дозы не будет выполнено;

d) если получено более 15-ти положительных тестов в 100 испытаниях, стерилизующую дозу не нужно увеличивать; стерилизацию при ранее установленной дозе прерывают и не возобновляют, пока стерилизующая доза не будет снова установлена другим методом (см. раздел 6).

10.2.6 Увеличение стерилизующей дозы с использованием метода 1, 2А или 2В

10.2.6.1 Общее

Метод увеличения стерилизующей дозы, установленной с использованием метода 1, 2А или 2В, основан на методе, предложенном [11]. В методе используется информация полученная при проверке неудовлетворительной стерилизующей дозы, и основные принципы метода 2 вместе с консервативной оценкой стойкости к облучению большинства компонентов микробной популяции продукта.

10.2.6.2 Стадия 1: анализирование данных проверки с непринятием стерилизующей дозы

a) Идентифицировать самую высокую дозу, измеренную в проверке стерилизующей дозы. Обозначить ее как «максимальную дозу проверки».

b) Записать число положительных испытаний на стерильность, определенных в проверке стерилизующей дозы (см. 10.2.5.2 и 10.2.5.3). Обозначить это число как «число положительных тестов проверки».

10.2.6.3 Стадия 2: определение коэффициента экстраполяции

a) Значение E определяют, используя уравнение (11) или (12), в зависимости от числа положительных тестов проверки.

Если число положительных тестов проверки от 3 до 9 включительно, используют уравнение:

$$E = \text{«максимальная доза проверки»} + 2 \text{ кГр}. \quad (11)$$

Если число положительных тестов проверки от 10 до 15 включительно, используют уравнение:

$$E = \text{«максимальная доза проверки»} + 4 \text{ кГр}. \quad (12)$$

b) Вычисляют коэффициент экстраполяции, используя уравнение (13) или (14), в зависимости от значения $(E - 1)$.

Если $(E - 1) \leq 9$, используют уравнение:

$$\text{«коэффициент экстраполяции»} = 2 + 0{,}2(E - 1). \quad (13)$$

Если $(E-1)>9$ и ≤ 15, используют уравнение:

«коэффициент экстраполяции» = $0{,}4(E-1)$. (14)

Если вычисление с использованием уравнения (13) или (14) дает значение больше чем 4,2 кГр, устанавливают коэффициент экстраполяции, равный 4,2 кГр.

10.2.6.4 Стадия 3: вычисление скорректированной дозы (доза для получения значения УС = 10^{-2})

Вычисляют скорректированную дозу, используя уравнение: (15)

«скорректированная доза» = «максимальная доза проверки» + [log («число положительных тестов проверки»)] (коэффициент экстраполяции).

10.2.6.5 Стадия 4: вычисление увеличенной стерилизующей дозы

Для метода 1 и 2А вычисляют увеличенную стерилизующую дозу по уравнению:

«увеличенная стерилизующая доза» = «скорректированная доза» + (16)
+ [log (УС) – log (ЧПИ) – 2] (коэффициент экстраполяции).

Для метода 2В вычисляют увеличенную стерилизующую дозу по уравнению:

«увеличенная стерилизующая доза» = (17)
= «скорректированная доза» + [–log (УС) – 2] (коэффициент экстраполяции).

10.3 Процедура проверки стерилизующей дозы, обоснованной с использованием метода VD_{max}

10.3.1 Общее

10.3.1.1 Для проведения проверки стерилизующей дозы, установленной методом VD_{max}, используют ЧПИ, эквивалентную части, которая использовалась при обосновании первоначальной стерилизующей дозы.

10.3.1.2 При проведении проверки стерилизующей дозы следует выполнить четыре нижеприведенные стадии:

Примечание — Рабочие примеры см. 11.6.

10.3.2 Стадия 1: получение образцов продукции

Отбирают как минимум 20 единиц продукции из единичной партии согласно 5.1, 5.2 и 5.3.

10.3.3 Стадия 2: определение средней бионагрузки

10.3.3.1 При определении бионагрузки применяют такой же поправочный коэффициент (см. ISO 11737-1), который использовался при обосновании стерилизующей дозы.

10.3.3.2 Определяют бионагрузку каждой партии из как минимум 10 единиц продукции и вычисляют среднюю бионагрузку.

Примечания

1 Бионагрузку обычно определяют на отдельных единицах продукции, но когда бионагрузка низкая (например, меньше 10), допустимо объединять 10 единиц продукции для определения средней бионагрузки для партии. Это указание не относится к ЧПИ; ЧПИ не следует объединять, просто нужно выбирать более крупную часть.

2 Данные бионагрузки не предназначены для получения стерилизующей дозы для проверки. Эти данные используются для мониторинга и контроля процесса (например, трендовый анализ, исследование отказов, проверка стерилизующей дозы или сокращение частоты проведения проверок).

10.3.4 Стадия 3: проведение эксперимента с проверочной дозой

10.3.4.1 Облучают 10 единиц продукции или их частей, если уместно, которые использовались в процессе обоснования при VD_{max}^{25} или VD_{max}^{15}, что применимо. Определяют дозу. Самая высокая доза для единиц продукции не может превышать VD_{max} более чем на + 0,1 кГр или + 10 %, какое значение выше. Если среднеарифметическое самой высокой и самой низкой доз, подаваемых на единицы продукции, меньше 90 % от VD_{max}, эксперимент с проверочной дозой можно повторить со следующими 10 единицами продукции. Если эта средняя доза меньше 90 % от VD_{max} и при проведении испытаний на стерильность наблюдаются приемлемые результаты (см.10.3.5), эксперимент с проверочной дозой не нужно повторять. Если самая высокая доза превышает VD_{max} более чем на 10 %, эксперимент с проверочной дозой можно повторить после корректирующего действия.

10.3.4.2 Испытывают на стерильность каждую из облученных единиц продукции или их частей индивидуально в условиях окружающей среды и инкубации, применяемых в процессе обоснования первоначальной дозы. Записывают число положительных тестов на стерильность.

10.3.5 Стадия 4: интерпретация результатов

10.3.5.1 Если в 10 проведенных испытаниях получено не более одного положительного теста на стерильность, проверку стерилизующей дозы принимают.

10.3.5.2 Если в 10 проведенных испытаниях получено два положительных теста на стерильность, проводят подтверждающую проверку стерилизующей дозы (см. 10.3.6).

10.3.5.3 Если три или более положительных тестов на стерильность получены в 10 проведенных испытаниях и этот результат нельзя отнести за счет некорректного проведения испытаний на стерильность или некорректной подачи проверочной дозы, стерилизующая доза неадекватна.

a) если от трех до шести положительных тестов на стерильность получено в 10 проведенных испытаниях и этот результат нельзя отнести за счет некорректного проведения испытаний на стерильность или некорректной подачи проверочной дозы, надо немедленно увеличить дозу (см. 10.3.7). Стерилизация при ранее установленной дозе прерывается, и стерилизующую дозу увеличивают до тех пор, пока она не будет снова установлена с использованием другого метода (см. раздел 6).

b) если семь или больше положительных тестов на стерильность получено в 10 проведенных испытаниях и этот результат нельзя отнести за счет некорректного проведения испытаний на стерильность или некорректной подачи проверочной дозы, необходимо прервать стерилизацию при ранее установленной дозе. Стерилизующую дозу не нужно увеличивать и стерилизацию не нужно возобновлять до тех пор, пока доза не будет снова установлена с использованием другого метода (см. раздел 6).

Если получение трех или более положительных тестов на стерильность можно отнести за счет некорректного проведения испытаний на стерильность или некорректной подачи проверочной дозы, выполняют корректирующее действие и повторяют проверку стерилизующей дозы. Интерпретируют результаты согласно 10.3.5.

Если причину отказа можно отнести за счет изменения производственного процесса, его условий или составляющих, то можно определить временные рамки, в которых произошло это изменение, таким образом идентифицировать партии продукции, на которые эти изменения могли повлиять. Следует определить любое воздействие на УС для уже реализованных партий и принять решение относительно риска, связанного с продолжением их использования. Определение воздействия на УС не может быть выполнено до тех пор, пока стерилизующая доза не будет установлена повторно.

10.3.6 Подтверждающая проверка стерилизующей дозы

10.3.6.1 Общее

10.3.6.1.1 Для проведения проверки стерилизующей дозы, установленной методом VD_{max}, используют ЧПИ, эквивалентную части, которая использовалась при обосновании первоначальной стерилизующей дозы.

10.3.6.1.2 При проведении проверки стерилизующей дозы следует выполнить три нижеприведенные стадии, приведенные ниже.

10.3.6.2 Стадия 1: получение образцов продукции

Выбирают как минимум 10 единиц продукции из единичной партии согласно 5.1, 5.2 и 5.3. Эти 10 единиц продукции для проведения подтверждающей проверки стерилизующей дозы можно выбирать или из партии, используемой в 10.3.2 для эксперимента с проверочной дозой, проводимого при первоначальной проверке стерилизующей дозы (см. 10.3.2), или из второй партии, приготовленной в условиях, которые характерны для нормального производства. При выборе партии следует учитывать способность продукции поддерживать микробный рост.

10.3.6.3 Стадия 2: провести подтверждающий эксперимент с проверочной дозой

10.3.6.3.1 Облучают 10 единиц продукции при полученных первоначально VD_{max}^{25} или VD_{max}^{15}, что применяется (см. 9.2 и 9.3 или 9.4 и 9.5 соответственно). Определяют дозу. Самая высокая доза для единиц продукции не может превышать VD_{max} более чем на + 0,1 кГр или + 10 %, в зависимости от того, какое значение выше. Если среднеарифметическое самой высокой и самой низкой доз, подаваемых на единицы продукции, меньше 90 % от VD_{max}, подтверждающую проверку стерилизующей дозы можно повторить. Если эта средняя доза меньше 90 % от VD_{max} и при проведении испытаний на стерильность наблюдаются приемлемые результаты (см. 10.3.6.4), проверочный эксперимент повторять не нужно. Если самая высокая доза превышает VD_{max} более чем на 10 %, эксперимент с проверочной дозой можно повторить после корректирующего действия.

10.3.6.3.2 Испытывают на стерильность каждую облученную единицу продукции индивидуально в условиях окружающей среды и инкубации, применяемых в процессе обоснования первоначальной дозы, и записывают число положительных результатов.

10.3.6.4 Стадия 3: интерпретация результатов

10.3.6.4.1 Принимают верификацию и тем самым подтверждают стерилизующую дозу, если из 10 проведенных испытаний не получено положительных тестов на стерильность, что дает, в целом, два положительных результата, полученных в экспериментах с проверкой и с подтверждением проверочной дозы.

10.3.6.4.2 Если один или более положительных тестов на стерильность получены в 10 проведенных экспериментах с подтверждением проверочной дозы и этот результат нельзя отнести за счет некорректного проведения испытаний на стерильность или некорректной подачи проверочной дозы, стерилизующая доза неадекватна.

a) если от одного до четырех положительных тестов на стерильность получено в 10 испытаниях, проведенных в подтверждающем эксперименте с проверочной дозой и этот результат нельзя отнести за счет некорректного проведения испытаний на стерильность или некорректной подачи проверочной дозы, надо немедленно увеличить дозу (см. 10.3.7). Стерилизация при ранее установленной дозе прерывается, и стерилизующую дозу увеличивают до тех пор, пока она не будет снова установлена с использованием другого метода (см. раздел 6).

b) если пять или больше положительных тестов на стерильность получено в 10 испытаниях, проведенных в подтверждающем эксперименте с проверочной дозой и этот результат нельзя отнести за счет некорректного проведения испытаний на стерильность или некорректной подачи проверочной дозы, надо прервать стерилизацию при ранее установленной дозе. Стерилизующую дозу не нужно увеличивать и стерилизацию не нужно возобновлять до тех пор, пока доза не будет снова установлена с использованием другого метода (см. раздел 6).

Если получение одного или более положительных тестов на стерильность можно отнести за счет некорректного проведения испытаний на стерильность или некорректной подачи проверочной дозы, выполняют корректирующее действие и повторяют проверку стерилизующей дозы согласно 10.3.5.

Если причину отказа можно отнести за счет изменения производственного процесса, его условий или составляющих, можно определить временные рамки, в которых произошло это изменение, и таким образом идентифицировать партии продукции, на которые эти изменения могли повлиять. Следует определить любое воздействие на УС для уже выпущенных партий и принять решение относительно риска, связанного с продолжением их использования. Определение воздействия на УС не может быть выполнено до тех пор, пока стерилизующая доза не будет установлена повторно.

10.3.7 Увеличение стерилизующей дозы, обоснованной с использованием метода VD^{25}_{max} или VD^{15}_{max}

10.3.7.1 VD^{25}_{max}

10.3.7.1.1 Из таблицы 11 получают значение увеличения дозы, соответствующее средней бионагрузке, определенной согласно 10.3.3. Если средняя бионагрузка не приведена в таблице 11, для получения значения увеличения дозы используют ближайшую табличную среднюю бионагрузку, которая больше вычисленной средней бионагрузки. Используют это последнее значение для вычисления увеличенной стерилизующей дозы 25 кГр в уравнении

«увеличенная стерилизующая доза» (кГр) = 25 кГр + «значение увеличения дозы» (18)

Таблица 11 — Значения увеличения дозы по методу VD^{25}_{max} для средней бионагрузки ≤ 1000

Средняя бионагрузка	Значение увеличения дозы, кГр	Средняя бионагрузка	Значение увеличения дозы, кГр	Средняя бионагрузка	Значение увеличения дозы, кГр	Средняя бионагрузка	Значение увеличения дозы, кГр
≤ 0,1	5,0	0,70	4,3	4,5	3,8	9,5	3,6
0,15	4,8	0,80	4,2	5,0	3,7	10	3,6
0,20	4,7	0,90	4,2	5,5	3,7	11	3,6
0,25	4,6	1,0	4,2	6,0	3,7	12	3,5
0,30	4,6	1,5	4,0	6,5	3,7	13	3,5
0,35	4,5	2,0	4,0	7,0	3,7	14	3,5
0,40	4,5	2,5	3,9	7,5	3,6	15	3,5
0,45	4,4	3,0	3,9	8,0	3,6	16	3,5
0,50	4,4	3,5	3,8	8,5	3,6	17	3,5
0,60	4,3	4,0	3,8	9,0	3,6	18	3,4

Окончание таблицы 11

Средняя бионагрузка	Значение увеличения дозы, кГр	Средняя бионагрузка	Значение увеличения дозы, кГр	Средняя бионагрузка	Значение увеличения дозы, кГр	Средняя бионагрузка	Значение увеличения дозы, кГр
19	3,4	70	3,2	180	3,2	475	3,3
20	3,4	75	3,2	190	3,3	500	3,3
22	3,4	80	3,2	200	3,3	525	3,3
24	3,4	85	3,2	220	3,3	550	3,3
26	3,4	90	3,2	240	3,3	575	3,3
28	3,4	95	3,2	260	3,3	600	3,3
30	3,3	100	3,2	280	3,3	650	3,4
35	3,3	110	3,2	300	3,3	700	3,4
40	3,3	120	3,2	325	3,3	750	3,4
45	3,3	130	3,2	350	3,3	800	3,4
50	3,2	140	3,2	375	3,3	850	3,4
55	3,2	150	3,2	400	3,3	900	3,4
60	3,2	160	3,2	425	3,3	950	3,4
65	3,2	170	3,2	450	3,3	1000	3,4

10.3.7.1.2 Часто причина отказа в процессе проверки дозы не может быть идентифицирована. В таких случаях невозможно оценить степень различных воздействий на УС ранее стерилизованных партий. Увеличение дозы следует начать со следующей партии, предназначенной для стерилизации, и не предпринимать никаких действий с уже выпущенными партиями.

10.3.7.2 VD_{max}^{15}

Из таблицы 12 получают значение увеличения дозы, соответствующее средней бионагрузке, вычисленной в 10.3.3. Если средняя бионагрузка не приведена в таблице 12, надо использовать ближайшую табличную среднюю бионагрузку, которая больше вычисленной средней бионагрузки. Для вычисления увеличенной стерилизующей дозы используют это последнее значение в уравнении

«увеличенная стерилизующая доза» (кГр) = 15 кГр + «значение увеличения дозы» (19)

Таблица 12 — Значения увеличения дозы по методу VD_{max}^{15} для средней бионагрузки ≤ 1,5

Средняя бионагрузка	Значение увеличения дозы, кГр	Средняя бионагрузка	Значение увеличения дозы, кГр	Средняя бионагрузка	Значение увеличения дозы, кГр	Средняя бионагрузка	Значение увеличения дозы, кГр
≤ 0,1	3,0	0,30	2,7	0,50	2,6	0,90	2,6
0,15	2,9	0,35	2,7	0,60	2,6	1,0	2,6
0,20	2,8	0,40	2,7	0,70	2,6	1,5	2,7
0,25	2,8	0,45	2,7	0,80	2,6		

11 Рабочие примеры

11.1 Рабочие примеры для метода 1

Для метода 1 приводятся три рабочих примера. Первый предназначен для продукции, которую можно было испытывать для проверки целиком (ЧПИ = 1,0), и с конечным использованием, требующим УС = 10^{-3} (см. таблицу 13). Второй предназначен для продукции с конечным использованием, требующим УС = 10^{-6}, которая была слишком большой для простого испытания, поэтому использовалась часть продукции (ЧПИ < 1,0) (см. таблица 14). Третий предназначен для продукции, которую можно было испы-

тывать для проверки целиком (ЧПИ = 1,0), с конечным использованием, требующим УС = 10^{-6}, и с бионагрузкой меньше 1,0 (см. таблицу 15).

Таблица 13 — Определение стерилизующей дозы (метод 1, ЧПИ = 1,0)

Величина	Значение	Комментарий
Стадия 1		
УС	10^{-3}	Например, для конечного пользования продукцией требуется УС = 10^{-3}
ЧПИ	1,0	Выбирается целый продукт для определения бионагрузки и эксперимента с проверочной дозой
Стадия 2		
Общая средняя бионагрузка	382	Средние бионагрузки 360, 402 и 384 исследовали для трех испытываемых партий, при общей средней бионагрузке 382. Ни одно из средних значений для партии не превышало в два раза общее среднее значение 382, поэтому 382 брали для определения проверочной дозы
Стадия 3		
Проверочная доза	9,7 кГр	Так как средняя бионагрузка 382 не приведена в таблице 5, для получения проверочной дозы используется следующее большее табличное значение бионагрузки — 400
Стадия 4		
Эксперимент с проверочной дозой	10,4 кГр	Самая высокая доза для единиц продукции находилась в пределах заданного диапазона (т. е. ≤ 10,7 кГр)
Стадия 5		
Интерпретация результатов	Один положительный результат	Проверочная доза находилась в пределах установленного диапазона (т. е. < 10,7 кГр), и результаты испытания на стерильность были приемлемы (т. е. ≤ 2 положительных результата), поэтому верификация принимается
Стадия 6		
Стерилизующая доза для УС = 10^{-3}	12,9 кГр	Стерилизующая доза 10^{-3} для средней бионагрузки продукта 382 составляет 12,9 кГр, из таблицы 5 [a)]
[a)] Так как вычисленная средняя бионагрузка 382 не приведена в таблице, используют большее табличное значение — 400.		

Таблица 14 — Определение стерилизующей дозы (метод 1, ЧПИ = 1,0)

Величина	Значение	Комментарий
Стадия 1		
УС	10^{-3}	Например, для конечного пользования продукцией требуется УС = 10^{-6}
ЧПИ	0,05	Так как продукция, подлежащая испытанию на стерильность, была слишком большой, для установления дозы выбирали 1/20 часть
Стадия 2		
Общая средняя бионагрузка ЧПИ	59	Для бионагрузки ЧПИ из трех отдельных партий получены средние результаты 50, 62 и 65, дающие общую среднюю бионагрузку ЧПИ — 59. Значения ≤ 2 кГр на ЧПИ для 85 % единиц продукции были получены, демонстрируя адекватность ЧПИ. Ни одна из средних бионагрузок ЧПИ отдельных партий не превышала в два раза общей средней бионагрузки ЧПИ, и поэтому 59 использовали для выбора проверочной дозы
Стадия 3		
Проверочная доза	7,3 кГр	Так как средняя бионагрузка 59 не приведена в таблице 5, для получения проверочной дозы используется следующее большее табличное значение бионагрузки — 60

Окончание таблицы 14

Величина	Значение	Комментарий
Стадия 4		
Эксперимент с проверочной дозой	7,7 кГр	Самая высокая доза для единиц продукции находилась в пределах заданного диапазона (т. е. ≤ 8,0 кГр)
Стадия 5		
Интерпретация результатов	Два положительных результата	Проверочная доза находилась в пределах установленного диапазона (т. е. < 8,0 кГр), а результаты испытания на стерильность были приемлемы (т. е. ≤ 2 положительных результата), поэтому верификация принимается
Стадия 6		
Средняя бионагрузка на целую продукцию	1180	Средняя бионагрузка для целой продукции была вычислена как 59/0,05 = 1180
Стерилизующая доза для УС = 10^{-6}	25,2 кГр	Стерилизующая доза 10^{-6} для средней бионагрузки целого продукта 1180 составляет 25,2 кГр, из таблицы 5[a)]
[a)] Так как вычисленная средняя бионагрузка 1180 не приведена в таблице, используют большее табличное значение — 1200.		

Таблица 15 — Определение стерилизующей дозы (метод 1, ЧПИ = 1,0, бионагрузка < 1,0)

Величина	Значение	Комментарий
Стадия 1		
УС	10^{-6}	Например, для конечного пользования продукцией требуется = УС 10^{-6}
ЧПИ	1,0	При значениях бионагрузки < 1,0 используют продукцию целиком для определения бионагрузки и эксперимента с проверочной дозой
Стадия 2		
Общая средняя бионагрузка	0,63	Для бионагрузки из трех отдельных партий получены средние результаты 0,6; 0,6 и 0,7, дающие общую среднюю бионагрузку 0,63. Ни одна из средних бионагрузок ЧПИ отдельных партий не превышала в два раза общей средней бионагрузки ЧПИ, и поэтому 0,63 использовали для выбора проверочной дозы
Стадия 3		
Проверочная доза	2,7 кГр	Средняя бионагрузка 0,63 не приведена в таблице 6, для получения проверочной дозы используют большее табличное значение бионагрузки 0,70
Стадия 4		
Эксперимент с проверочной дозой	2,6 кГр	Самая высокая доза для единиц продукции находилась в пределах заданного диапазона (т. е. ≤ 3,0 кГр)
Стадия 5		
Интерпретация результатов	Два положительных результата	Проверочная доза находилась в пределах установленного диапазона (т. е. < 3 кГр) и результаты испытания на стерильность были приемлемы (т. е. ≤ 2 положительных результата), поэтому верификация принимается
Стадия 6		
Стерилизующая доза для УС = 10^{-6}	13,7 кГр	Для УС = 10^{-6} стерилизующая доза для средней бионагрузки продукта 0,63 составляет 13,7 кГр, из таблицы 6[a)]
[a)] Так как вычисленная средняя бионагрузка 0,63 не приведена в таблице, используется следующее большее табличное значение 0,70.		

11.2 Рабочие примеры для метода 2

11.2.1 Общее

Для метода 2 представлено два рабочих примера: один для продукции, которую можно испытывать, используя единицу продукции целиком (ЧПИ = 1,0), приведен в таблицах 16, 17, 18, 19 и 20, и второй для продукции, для испытания которой нужно взять ее часть (ЧПИ < 1,0), приведен в таблицах 21, 22, 23, 24 и 25. Один рабочий пример дан для метода 2В, одним из требований которого является использование целого продукта, приведен в таблицах 26, 27, 28, 29 и 30.

В следующих примерах обозначение строчным шрифтом применяется для результатов, полученных для продукции из единичной партии, а заглавным шрифтом — для результатов, полученных для продукции из всех трех партий.

11.2.2 Рабочие примеры для метода 2А (ЧПИ = 1,0)

11.2.2.1 Стадия 1: выбор УС и получение образцов продукции

11.2.2.1.1 Для конечного использования продукции требуется УС = 10^{-6}. Для установления дозы используется продукт целиком (УС = 1,0), и 280 единиц продукции были взяты методом случайной выборки из каждой из трех партий.

11.2.2.1.2 Распределение продукции для эксперимента с возрастающей дозой показано в таблице 16.

Таблица 16 — Число единиц продукции для облучения при различных возрастающих дозах

Партия №	Номинальная возрастающая доза, кГр									Продукция, применяемая для эксперимента в стадии 3	Вся требуемая продукция
	2	4	6	8	10	12	14	16	18		
1	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	280
2	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	280
3	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	280

11.2.2.2 Стадия 2: проведение эксперимента с возрастающей дозой

В таблице 17 показан пример данных из серии с возрастающей дозой, а в таблице 18 приведены значения, полученные из такой серии.

Таблица 17 — Типичные данные, полученные из эксперимента с возрастающей дозой (число положительных тестов на стерильность из 20 испытаний, выполненных на отдельных единицах продукции)

Партия №		Номинальная доза, кГр								
		2	4	6	8	10	12	14	16	18
1	Подаваемая доза, кГр	2,2	5,0	5,3	9,0	9,2	11,6	15,0	16,2	19,3
	Число положительных результатов	20	5	2	0	0	0	0	0	0
2	Подаваемая доза, кГр	2,6	3,2	6,6	8,0	9,7	13,0	13,8	15,8	17,9
	Число положительных результатов	11	7	0	0	1	0	0	0	0
3	Подаваемая доза, кГр	2,3	4,2	5,9	7,5	10,7	11,4	13,7	17,5	17,1
	Число положительных результатов	18	7	2	2	0	0	0	0	0

Примечание — Дозы подавались независимо и в пределах ± 1,0 кГр или ± 10 % номинальных доз, в зависимости от того, какое значение больше.

Таблица 18 — Вычисления для стадии 2

Величина	Значение	Комментарий
Партия 1 ffp Партия 2 ffp Партия 3 ffp	5,0 кГр 2,6 кГр 2,3 кГр	ffp для партии обозначает первую возрастающую дозу в серии, где как минимум один результат из 20 испытаний на стерильность является отрицательным
A	0,65 кГр	Найти число положительных тестов на стерильность при средней ffp и, используя таблицу 7, определить *A*. Например, число положительных тестов на стерильность при средней ffp (2,6 кГр) равно 11, следовательно *A* равняется 0,65 кГр
FFP	1,95 кГр	FFP является средней трех ffp на партию минус *A*. Например, FFP = 2,6 кГр — 0,65 кГр = 1,95 кГр
Партия 1*d** Партия 2*d** Партия 3*d**	9,0 кГр 6,6 кГр 10,7 кГр	*d** для партии является перечисление a) или b), где: a) низшая из двух последовательных возрастающих доз, при которой нет положительных тестов на стерильность, а затем получается не более одного положительного результата; b) первая возрастающая доза, при которой получается один положительный тест на стерильность, непосредственно перед этой дозой применяется одна и только одна доза, при которой нет положительных результатов, и после нее все результаты отрицательные
*D**	9,0 кГр	*D** обозначает среднюю трех *d** для партии, кроме случаев, когда любая партия имеет *d**, которое превышает среднюю *d** на 5,0 кГр или больше. Если это исключение имеет место, *D** принимается как максимум *d** для партии
*CD** партия	Партия 1	*CD** партия имеет *d**, равное *D**. Если больше одного *d** равно *D**, берут одно значение методом случайной выборки как *CD** партию

11.2.2.3 Стадия 3: проведение эксперимента с возрастающей дозой

В таблице 19 приведены значения, полученные из эксперимента для стадии 3.

Таблица 19 — Вычисления для стадии 3

Величина	Значение	Комментарий
*D**	9,0 кГр	Из эксперимента для стадии 2
*DD**	8,0 кГр	*DD** обозначает дозу, полученную в эксперименте для стадии 3. *DD** принимается, если оно меньше чем + 1,0 кГр или + 10 % от *D**, в зависимости от того, какое из двух значений больше
*CD**	2	*CD** обозначает число положительных тестов на стерильность, наблюдаемых в эксперименте стадии 3
FNP	8,0 кГр	Если *CD** равно двум положительным тестам на стерильность или меньше, FNP = *DD**. Если 2 < *CD** < 10 положительных тестов на стерильность, FNP = *DD** + 2,0 кГр. Если 9 < *CD** < 16 положительных тестов на стерильность, FNP = *DD** + 4,0 кГр. Если *CD** > 15 положительных тестов на стерильность, *D** следует определить повторно

1.2.2.4 Стадии 4 и 5: рассмотрение результатов и установление стерилизующей дозы

В таблице 20 показаны вычисления, используемые для установления стерилизующей дозы.

Таблица 20 — Вычисления для установления стерилизующей дозы для стадии 4

Величина	Значение	Комментарий
*CD**	2	Из эксперимента для стадии 3
*DD**	8,0 кГр	Из эксперимента для стадии 3
FNP	8,0 кГр	Из эксперимента для стадии 3
FFP	1,95 кГр	Из эксперимента для стадии 2
FNP – FFP	6,05 кГр	Например: FNP – FFP = 8,0 кГр – 1,95 кГр = 6,05 кГр Примечание — Если (FNP – FFP) < 0, установить (FNP - FFP) = 0

Окончание таблицы 20

Величина	Значение	Комментарий
DS	3,21 кГр	Когда (FNP – FFP) < 10, *DS* = 2 + 0,2(FNP – FFP) [см.уравнение (3)]. Когда (FNP – FFP) ≥ 10, *DS* = 2 + 0,2(FNP – FFP) [см.уравнение (4)]. Например: *DS* = 2 кГр + 0,2(6,05 кГр) = 3,21 кГр
*D***	9,0 кГр	*D*** = *DD** + [log (*CD**)](*DS*) [см.уравнение (5)]. Примечание — Если *CD** = 0, установить [log (*CD**)] = 0. Например: *D*** = 8,0 кГр + [log(2)] ×3,21 кГр = 8,0 кГр + (0,3010)3,21 кГр = 8,97 кГр = 9,0 кГр
УС	10^{-6}	Решение из стадии 1
ЧПИ	1,0	Решение из стадии 1
Стерилизующая доза для УС =10^{-6}	21,8 кГр	Стерилизующая доза равна *D*** + [– log(УС) – log(ЧПИ) –2](*DS*) [см.уравнение (6)]. Например: Стерилизующая доза равна 9,0 кГр + (6 – 0 – 2) × (3,21 кГр)= 9,0 кГр + (4) × × (3,21 кГр) = 21,8 кГр

11.2.3 Рабочий пример для метода 2А (ЧПИ < 1,0)

11.2.3.1 Стадия 1: выбор УС и получение образцов продукции

11.2.3.1.1 Для конечного использования продукции требуется УС = 10^{-3}. Продукция была слишком большой для испытания по установлению дозы, поэтому брали часть продукции (ЧПИ < 1,0), и 300 единиц продукции отбирали методом случайной выборки из каждой из трех партий.

11.2.3.1.2 Распределение продукции для эксперимента с возрастающей дозой показано в таблице 21.

Таблица 21 — Число единиц продукции для облучения при различных возрастающих дозах

Партия №	Номинальная возрастающая доза, кГр										Продукция, применяемая для эксперимента на стадии 3	Вся требуемая продукция
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18		
1	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	300
2	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	300
3	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	300

11.2.3.2 Стадия 2: проведение эксперимента с возрастающей дозой

В таблице 22 показан пример данных из серии эксперимента с возрастающей дозой, а в таблице 23 приведены значения, полученные из такой серии.

Таблица 22 — Типичные данные, полученные из эксперимента с возрастающей дозой (число положительных тестов на стерильность из 20 испытаний, проведенных на индивидуальных ЧПИ)

Партия №		Номинальная доза, кГр									
		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
1	Подаваемая доза, кГр	0,0	1,8	3,7	6,3	7,8	10,9	12,8	14,2	15,2	18,0
	Число положительных результатов	20	17	1	0	0	0	0	0	0	0

Окончание таблицы 22

Партия №		Номинальная доза, кГр									
		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
2	Подаваемая доза, кГр	0,0	1,5	3,9	5,7	8,5	9,9	11,3	14,5	17,3	18,4
	Число положительных результатов	20	20	3	0	0	0	0	0	0	0
3	Подаваемая доза, кГр	0,0	2,5	3,5	6,1	7,3	10,2	12,4	12,7	14,8	17,7
	Число положительных результатов	20	9	0	1	0	0	0	0	0	0

Примечания

1 Дозы подавались независимо, в пределах ± 1,0 кГр или ± 10 % от номинальных доз, в зависимости от того, какое значение больше.

2 Когда необлученные ЧПИ подвергались индивидуально испытанию на стерильность, как минимум 17 положительных результатов наблюдалось для каждой партии.

Таблица 23 — Вычисления для стадии 2

Величина	Значение	Комментарий
Партия 1 ffp Партия 2 ffp Партия 3 ffp	1,8 кГр 3,9 кГр 2,5 кГр	ffp для партии обозначает первую возрастающую дозу в серии, где как минимум один результат из 20 испытаний на стерильность является отрицательным
A	0,79 кГр	Найти число положительных тестов на стерильность при средней ffp и, используя таблицу 7, определить *A*. Например, число положительных тестов на стерильность при средней ffp (2,5 кГр) равно 9, следовательно *A* = 0,79 кГр
FFP	1,71 кГр	FFP является средней из трех ffp на партию минус *A*. FFP = 2,5 кГр – 0,79 кГр = 1,71 кГр
Партия 1 *d** Партия 2 *d** Партия 3 *d**	6,3 кГр 5,7 кГр 6,1 кГр	*d** для партии является перечисление a) или b), где: a) низшая из двух последовательных возрастающих доз, при которой нет положительных тестов на стерильность, а затем получается не более одного положительного теста; b) первая возрастающая доза, при которой имеет место один положительный тест на стерильность, непосредственно перед которой применяется одна и только одна доза, при которой нет положительных результатов и после которой все результаты отрицательные
*D**	6,1 кГр	*D** обозначает среднюю трех *d** для партий, кроме случаев, когда любая партия имеет *d**, которое превышает среднюю *d** на 5,0 кГр или больше. Если это исключение имеет место, *D** принимается как максимум *d** для партий
Партия *CD**	Партия 3	*CD** партия имеет *d**, равное *D**. Если больше одного *d** равно *D**, берут одно значение из этих партий методом случайной выборки как *CD** партию

11.2.3.3 Стадия 3: Проведение эксперимента с проверочной дозой

В таблице 24 приведены значения, полученные в эксперименте для стадии 3.

Таблица 24 — Вычисления для стадии 3

Величина	Значение	Комментарий
*D**	6,1 кГр	Из эксперимента для стадии 2
*DD**	5,5 кГр	*DD** обозначает дозу, полученную из эксперимента для стадии 3. *DD** принимается, если эта доза < +1,0 кГр или +10 % от *D**, в зависимости от того, какое значение больше
*CD**	2	*CD** обозначает число положительных тестов на стерильность, наблюдаемых в эксперименте для стадии 3

Окончание таблицы 24

Величина	Значение	Комментарий
FNP	5,5 кГр	Если *CD** равняется двум положительным тестам или меньше, FNP = *DD**. Если 2 < *CD** < 10 положительных тестов на стерильность, FNP = *DD** + 2,0 кГр. Если 9 < *CD** < 16 положительных тестов на стерильность, FNP = *DD** + 4,0 кГр. Если *CD** > 15 положительных тестов на стерильность, *D** следует определить повторно

11.2.3.4 Стадии 4 и 5: рассмотрение результатов и установление стерилизующей дозы

В таблице 25 показаны вычисления для установления стерилизующей дозы.

Т а б л и ц а 25 — Вычисления на стадии 4 для установления стерилизующей дозы

Величина	Значение	Комментарий
*CD**	2	Из эксперимента для стадии 3
*DD**	5,5 кГр	Из эксперимента для стадии 3
FNP	5,5 кГр	Из эксперимента для стадии 3
FFP	1,71 кГр	Из эксперимента для стадии 2
FNP – FFP	3,79 кГр	Например: (FNP – FFP) = 5,5 кГр - 1,71 кГр = 3,79 кГр П р и м е ч а н и е — Если (FNP — FFP) < 0, установить (FNP — FFP) = 0.
DS	2,76 кГр	Когда (FNP – FFP) < 10, *DS* = 2 + 0,2(FNP – FFP) [см. уравнение (3)]. Когда (FNP – FFP) ≥ 10, *DS* = 2 + 0,2(FNP – FFP) [см. уравнение (4)]. Например: *DS* = 2 кГр + 0,2(3,79 кГр) = 2,76 кГр
*D***	6,3 кГр	*D*** = *DD** + [log (*CD**)](*DS*) [см.уравнение (5)]. П р и м е ч а н и е — Если *CD** = 0, установить [log (*CD**)] = 0. Например: *D*** = 5,5 кГр + [log(2)] × (2,76 кГр) = 5,5 кГр + (0,3010) × (2,76 кГр) = 6,33 кГр = = 6,3 кГр
УС	10^{-3}	Решение из стадии 1
ЧПИ	0,05	Решение из стадии 1
Стерилизующая доза для УС = 10^{-3}	12,7 кГр	Стерилизующая доза равна *D*** + [– log(УС) – log(ЧПИ) –2](*DS*) [см. уравнение (6)]. Например: Стерилизующая доза равна 6,3 кГр + (3 + 1,301 – 2) × (2,76 кГр) = = 6,3 кГр + (2,301) × (2,76 кГр) = 12,65 кГр = 12,7 кГр

11.2.4 Рабочие примеры для метода 2В

11.2.4.1 Стадия 1: выбор УС и получение образцов продукции

11.2.4.1.1 Для конечного использования продукции требовался УС = 10^{-6}. Для установления дозы брали продукт целиком (ЧПИ = 1,0). На стадии 1 было выбрано 260 единиц продукции методом случайной выборки из каждой из трех партий.

11.2.4.1.2 Распределение продукции для эксперимента с возрастанием дозы показано в таблице 26.

Т а б л и ц а 26 — Число единиц продукции для облучения при различных возрастающих дозах

Партия №	Номинальная возрастающая доза, кГр								Продукция, применяемая для эксперимента на стадии 3	Вся требуемая продукция
	1	2	3	4	5	6	7	8		
1	20	20	20	20	20	20	20	20	100	260
2	20	20	20	20	20	20	20	20	100	260
3	20	20	20	20	20	20	20	20	100	260

11.2.4.2 Стадия 2: проведение эксперимента с возрастанием дозы

В таблице 27 дан пример из серии возрастающих доз, а в таблице 28 показаны вычисления.

Таблица 27 — Данные для возрастающих доз

Партия №		Номинальная доза, кГр							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	Подаваемая доза, кГр	1,2	2,4	3,3	4,4	4,6	6,4	6,3	7,8
	Число положительных результатов	13	2	0	0	0	0	0	0
2	Подаваемая доза, кГр	1,1	1,5	2,6	3,8	5,2	5,9	7,2	8,3
	Число положительных результатов	8	7	1	0	0	0	0	0
3	Подаваемая доза, кГр	1,0	2,2	2,6	3,7	5,2	6,1	7,7	8,8
	Число положительных результатов	12	4	0	1	0	0	0	0

Таблица 28 — Вычисления для стадии 2

Величина	Значение	Комментарий
Партия 1 ffp Партия 2 ffp Партия 3 ffp	1,2 кГр 1,1 кГр 1,0 кГр	ffp для партии является первой возрастающей дозой, когда как минимум один из 20-ти результатов испытания на стерильность является отрицательным
A	0,44 кГр	Найти число положительных результатов испытаний на стерильность при средней ffp и, используя таблицу 8 определить *A*. Например, число положительных результатов при средней ffp (1,1 кГр) равно 8, тогда *A* = 0,44 кГр
FFP	0,66 кГр	FFP является средней трех ffp партий минус *A*. Например, FFP = 1,10 кГр – 0,44 кГр = 0,66 кГр
Партия 1 *d** Партия 2 *d** Партия 3 *d**	3,3 кГр 3,8 кГр 3,7 кГр	*d** для партии обозначает дозу, перечисление a) или b), где: a) является более низкой дозой из двух последовательных возрастающих доз, при которой нет положительных результатов испытания на стерильность, и за ней не будет более одного положительного результата; b) первая возрастающая доза, при которой имеет место один положительный тест на стерильность, непосредственно перед которой применяется одна и только одна доза, при которой нет положительных результатов и после которой все результаты отрицательные
*D**	3,7 кГр	*D** обозначает среднюю из трех *d** партий
*CD** партия	Партия 3	*CD** обозначает партию, у которой *d** = *D**. Если более одного *d** равно *D**, выбирают одну из этих партий случайным образом как партию *CD**

11.2.4.3 Стадия 3: проведение эксперимента с возрастающей дозой

В таблице 29 показаны значения, полученные из эксперимента для стадии 3.

Таблица 29 — Вычисления для стадии 3

Величина	Значение	Комментарий
*D**	3,7 кГр	Из эксперимента для стадии 2
*DD**	3,4 кГр	*DD*** обозначает дозу, полученную из эксперимента для стадии 3. *DD** принимается, если она < +1,0 кГр или +10 % от *D**, в зависимости от того, какое значение больше
*CD**	3	*CD** обозначает число положительных тестов на стерильность, наблюдаемых в эксперименте для стадии 3

Окончание таблицы 29

Величина	Значение	Комментарий
FNP	5,4 кГр	Если *CD** равно двум положительным тестам или меньше, FNP = *DD**. Если 2 < *CD** < 10 положительных тестов на стерильность, FNP = *DD** + 2,0 кГр. Если 9 < *CD** < 16 положительных тестов на стерильность, FNP = *DD** + 4,0 кГр. Если *CD** > 15 положительных тестов на стерильность, *D** следует определить повторно. Например: FNP = *DD** + 2 кГр = 3,4 кГр + 2 кГр = 5,4 кГр Примечание — FNP не может превышать 5,5 кГр.

11.2.4.4 Стадии 4 и 5: рассмотрение результатов и установление стерилизующей дозы

В таблице 30 приведены вычисления для установления стерилизующей дозы.

Таблица 30 — Вычисления на стадии 4 для установления стерилизующей дозы

Величина	Значение	Комментарий
*CD**	3	Из эксперимента для стадии 3
*DD**	3,4 кГр	Из эксперимента для стадии 3
FNP	5,4 кГр	Из эксперимента для стадии 3
FFP	0,66 кГр	Из эксперимента для стадии 2
FNP – FFP	4,74 кГр	Например: FNP – FFP = 5,4 кГр – 0,66 кГр = 4,74 кГр Примечание — Если (FNP – FFP) меньше нуля, установить (FNP – FFP) = 0.
DS	2,55 кГр	*DS* = 1,6 кГр + 0,2 [FNP – FFP] [см. уравнение (8)]. Например: *DS* = 1,6 кГр + 0,2(4,74 кГр) = 2,55 кГр
*D***	4,6 кГр	*D*** = *DD** + [log(*CD**)](*DS*) [см. уравнение (5)]. Примечание — Если *CD** = 0, установить [log (*CD**)] = 0. Например: *D*** = 3,4 кГр + [log(3)] × (2,55 кГр) = 3,4 кГр + (0,4771) × (2,55 кГр) = 4,62 кГр = = 4,6 кГр
УС	10^{-6}	Решение из стадии 1
ЧПИ	1,0	Требование для стадии 1
Стерилизующая доза для УС = 10^{-3}	14,8 кГр	Стерилизующая доза равна *D*** + [–log(УС) –2](*DS*) [см. уравнение (9)]. Например: Стерилизующая доза = 4,6 кГр + (6 – 2) × (2,55 КГр) = 4,6 кГр + (4) × (2,55 кГр) = = 14,8 кГр

11.3 Рабочие примеры для метода VD_{max}

В таблице 31 показан рабочий пример для метода VD_{max}^{25}. Этот рабочий пример имеет дело с единицей продукции, которая была слишком большая для испытания для установления дозы, поэтому использовалась часть продукции (ЧПИ < 1,0). В таблице 32 показан рабочий пример для метода VD_{max}^{15}, который требует использования целого продукта (ЧПИ = 1,0) для испытания.

Таблица 31 — Обоснование VD_{max}^{25} (ЧПИ < 1,0)

Величина	Значение	Комментарий
Стадия 1		
УС	10^{-6}	Данный метод обосновывает значение 25 кГр как стерилизующую дозу для максимального достижения УС = 10^{-6}

Окончание таблицы 31

Величина	Значение	Комментарий
ЧПИ	0,5	Продукция была слишком большой для простого проведения испытания на стерильность, поэтому для испытания брали $^1/_2$ часть
Число единиц продукции	40	10 из каждых трех партий для определения бионагрузки плюс 10 для эксперимента с проверочной дозой
Стадия 2		
Общая средняя бионагрузка ЧПИ	59	Бионагрузки ЧПИ 50, 62 и 65 наблюдались для трех испытываемых партий при общей средней бионагрузке ЧПИ 59
Общая средняя бионагрузка	118	Вычисляется средняя бионагрузка для целого продукта из каждой из трех партий: 50/0,5 = 100; 62/0,5 = 124; 65/0,5 = 130. Общая средняя бионагрузка составляет 118. Ни одна из средних бионагрузок каждой партии не превышала в два раза общую среднюю бионагрузку 118, поэтому для вычисления проверочной дозы используется общая средняя бионагрузка
Стадия 3		
Проверочная доза	8,1 кГр	Для получения проверочной дозы используют таблицу 9. Бионагрузка 118 не приведена в таблице, поэтому берется следующая более высокая бионагрузка 120. Дозу VD^{25}_{max} для ЧПИ 0,5 вычисляют, используя следующее уравнение: ЧПИ VD^{25}_{max} = (ЧПИ = 1,0 VD^{25}_{max}) + (Коэффициент уменьшения дозы ЧПИ × × log ЧПИ) [см. уравнение (10)]. ЧПИ VD^{25}_{max} = 9,0 кГр + (2,91 кГр × log 0,5) = 8,1 кГр
Стадия 4		
Результаты испытания на стерильность	Ноль положительных результатов	Самая высокая доза для любой единицы продукции была 8,7 кГр, а среднеарифметическое было 7,9 кГр. Дозы, подаваемые на единицу продукции, были в установленных пределах
Стерилизующая доза	25 кГр	Результаты испытания на стерильность были приемлемы, допустимым пределом является один положительный тест. Следовательно, значение 25 кГр считается обоснованным

Таблица 32 — Обоснование VD^{15}_{max} (ЧПИ = 1,0)

Величина	Значение	Комментарий
Стадия 1		
УС	10^{-6}	Данный метод обосновывает значение 25 кГр как стерилизующую дозу для максимального достижения УС = 10^{-6}
ЧПИ	1,0	Для испытания использовался целый продукт
Число единиц продукции	40	10 из каждых трех партий для определения бионагрузки плюс 10 для эксперимента с проверочной дозой
Стадия 2		
Общая средняя бионагрузка	0,73	Бионагрузки 0,8, 0,7 и 0,7 наблюдались для трех испытываемых партий при общей средней бионагрузке 0,73. Ни одна из средних бионагрузок каждой партии не превышала в два раза общую среднюю бионагрузку 0,73, поэтому для вычисления проверочной дозы используется общая средняя бионагрузка

Окончание таблицы 32

Величина	Значение	Комментарий
Стадия 3		
Проверочная доза	2,3 кГр	Для получения проверочной дозы используют таблицу 10. Средняя бионагрузка 0,73 не приведена в таблице, поэтому берется следующее более высокое значение 0,8
Стадия 4		
Результаты испытания на стерильность	Ноль положительных результатов	Самая высокая доза для любой единицы продукции была 2,5 кГр, а среднеарифметическое было 2,3 кГр. Дозы, подаваемые на единицу продукции, были в установленных пределах
Стерилизующая доза	15 кГр	Результаты испытания на стерильность были приемлемы, допустимым пределом является один положительный тест. Следовательно, значение 25 кГр считается обоснованным

11.4 Рабочий пример проверки стерилизующей дозы для установления дозы с использованием метода 1, заключением которого явилось требование увеличения стерилизующей дозы

Процедура проверки стерилизующей дозы для метода 1 является одной и той же, независимо от использования ЧПИ = 1,0 или ЧПИ ≥ 1,0.

Следующий пример является продолжением примера данного в таблице 13, где стерилизующая доза была установлена для продукта с конечным использованием, требующим УС = 10^{-3}, и на стадии 2 установления первоначальной дозы была определена средняя бионагрузка 382; на стадии 3 была получена проверочная доза 9,7 кГр, а на стадии 5 была установлена стерилизующая доза 12,9 кГр.

Таблица 33 является примером первой проверки стерилизующей дозы, проведенной после установления стерилизующей дозы.

Т а б л и ц а 33 — Проверка стерилизующей дозы, после которой требуется увеличение дозы

Величина	Значение	Комментарий
Стадия 1		
Число положительных результатов проверки	Четыре положительных результата	Данное число положительных тестов на стерильность наблюдалось в проверке стерилизующей дозы. Наблюдалось более двух положительных результатов, поэтому необходимо немедленное увеличение стерилизующей дозы
Максимальная доза проверки	9,5 кГр	Максимальная доза проверки не превысила первоначальную проверочную дозу более чем на 10 %
Стадия 2		
E	11,5 кГр	Определяют значение E, используя уравнение (11): E = «максимальная доза проверки» + 2 кГр E = 9,5 кГр + 2 кГр = 11,5 кГр
(E – 1)	10,5 кГр	11,5 кГр – 1,0 кГр = 10,5 кГр (E – 1) > 9
Коэффициент экстраполяции	4,2 кГр	Когда 9 < (E – 1) < 16, используют уравнение (14) для вычисления коэффициента экстраполяции: коэффициент экстраполяции равен 0,4(E – 1) коэффициент экстраполяции равен 0,4(10,5 кГр) = 4,2 кГр
Стадия 3		
Скорректированная доза	12,0 кГр	Вычисляют скорректированную дозу, используя уравнение (15): скорректированная доза равна «максимальная доза проверки» + [log (число положительных результатов проверки)] (коэффициент экстраполяции) скорректированная доза равна 9,5 кГр + (log 4)(4,2 кГр) = 12,0 кГр

Окончание таблицы 33

Величина	Значение	Комментарий
УС	10^{-3}	В этом примере для конечного использования продукции требовался УС = 10^{-3}
ЧПИ	1,0	Для эксперимента с первоначальной проверочной дозой был выбран целый продукт, и его также продолжали использовать для проверки дозы
Стадия 4		
Увеличенная стерилизующая доза	16,2 кГр	Вычисляют увеличенную стерилизующую дозу, используя уравнение (16): увеличенная стерилизующая доза равна скорректированная доза + [–log (УС) – – log (ЧПИ) – 2] (коэффициент экстраполяции) увеличенная стерилизующая доза равна 12,0 кГр + [– log (10^{-3}) – log (1) –2] × × (4,2 кГр) = 16,2 кГр

11.5 Рабочий пример проверки стерилизующей дозы для установления дозы с использованием метода 2А, заключением которого явилось требование увеличения стерилизующей дозы

Процедуры проверки стерилизующей дозы для метода 2А (ЧПИ = 1,0), метода 2А (ЧПИ < 1,0) и метода 2В являются одинаковыми.

Пример, приведенный в таблице 34, относится к продукту, для которого стерилизующая доза 21,8 кГр была первоначально установлена с использованием метода 2А. Целый продукт (ЧПИ = 1,0) использовался для установления первоначальной дозы; на стадии 1 был выбран УС = 10^{-6}, и на стадии 4 для *DD** было получено 9,0 кГр.

Таблица 34 — Проверка стерилизующей дозы, после которой требуется увеличение дозы

Величина	Значение	Комментарий
Стадия 1		
Число положительных результатов проверки	7	Это число положительных тестов на стерильность наблюдалось в проверке стерилизующей дозы. Наблюдалось более двух положительных результатов, поэтому необходимо немедленное увеличение стерилизующей дозы
Максимальная доза проверки	6,5 кГр	Максимальная доза проверки не превысила первоначальную проверочную дозу более чем на 10 %
Стадия 2		
E	8,5 кГр	Определяют значение E, используя уравнение (11): E = максимальная доза проверки + 2,0 кГр E = 6,5 кГр + 2,0 кГр = 8,5 кГр
(E – 1)	7,5 кГр	8,5 кГр – 1,0 кГр = 7,5 кГр (E – 1) < 10
Коэффициент экстраполяции	3,5 кГр	Когда (E – 1) < 10, используют уравнение (13) для вычисления коэффициента экстраполяции: коэффициент экстраполяции равен 2 + 0,2(E – 1) коэффициент экстраполяции равен 2 + 0,2(7,5 кГр) = 3,5 кГр
Стадия 3		
Скорректированная доза	9,5 кГр	Вычисляют скорректированную дозу, используя уравнение (15): скорректированная доза равна «максимальная доза проверки» + [log («число положительных результатов проверки»)] (коэффициент экстраполяции) скорректированная доза равна 6,5 кГр + (log 7)(3,5 кГр) = 9,5 кГр
УС	10^{-6}	В этом примере для конечного использования продукции требовался УС = 10^{-6}
ЧПИ	1,0	Для эксперимента с первоначальной проверочной дозой был выбран целый продукт, и его также продолжали использовать для проверки дозы
Стадия 4		
Увеличенная стерилизующая доза	23,5 кГр	Вычисляют увеличенную стерилизующую дозу, используя уравнение (16): увеличенная стерилизующая доза равна скорректированная доза + + [–log (УС) – log (ЧПИ) – 2] (коэффициент экстраполяции) увеличенная стерилизующая доза равна 9,5 кГр + [– log (10^{-6}) – – log (1) – 2](3,5 кГр) = 23,5 кГр

11.6 Рабочий пример проверки стерилизующей дозы для обоснования стерилизующей дозы с использованием метода VD_{max}^{25}

Процедура проверки для метода VD_{max}^{25} является одной и той же, независимо от использования ЧПИ = 1,0 или ЧПИ ≤ 1,0. Таблица 35 является примером проверки первой стерилизующей дозы, проводимого после обоснования стерилизующей дозы 25 кГр.

Таблица 35 — Проверка дозы VD_{max}^{25} (непринятие проверки и увеличение дозы)

Величина	Значение	Комментарий
Проверка стерилизующей дозы		
Стадия 1		
Число единиц продукции	20	20 единиц продукции было получено из одной партии
Стадия 2		
ЧПИ	0,5	Первоначальное обоснование значения 25 кГр проводили с использованием ЧПИ 0,5
Общая средняя бионагрузка ЧПИ	354	Средняя бионагрузка для 10-ти испытываемых ЧПИ была 354
Общая средняя бионагрузка	708	Общая средняя бионагрузка для целого продукта была вычислена следующим образом: 354/0,5 = 708
Стадия 3		
Проверочная доза проверки	8,1 кГр	Первоначальное обоснование значения 25 кГр проводили при проверочной дозе 8,1 кГр. Десять ЧПИ облучали при этой дозе
Стадия 4		
Результаты испытаний на стерильность	Два положительных результата	Самая высокая доза для любой ЧПИ была 8,7 кГр, а среднеарифметическое было 8,3 кГр. Дозы подавали на ЧПИ в установленных пределах. Получение двух положительных результатов испытания на стерильность требует проведения проверки для подтверждения дозы
Проверка для подтверждения стерилизующей дозы		
Стадия 1		
Число единиц продукции	10	Десять дополнительных единиц продукции было получено из одной партии
Стадия 2		
Проверочная доза проверки	8,1 кГр	Доза для подтверждающей проверки является такой же, как первоначальная проверочная доза. Десять ЧПИ облучали при этой дозе
Стадия 3		
Результаты испытаний на стерильность	Один положительный результат	Самая высокая доза для любой ЧПИ была 8,9 кГр, а среднеарифметическое было 7,9 кГр. Дозы подавали на ЧПИ в установленных пределах. Получение одного положительного результата в проверке для подтверждения стерилизующей дозы дает в целом три положительных результата в двух экспериментах с проверочной дозой и определяет непринятие проверки стерилизующей дозы. Стерилизующая доза 25 кГр должна быть немедленно увеличена, и должно быть проведено повторное установление стерилизующей дозы альтернативным методом (например, метод 2)
Увеличение дозы		
Общая средняя бионагрузка	708	Общая средняя бионагрузка для целого продукта, которая была определена для проверки, используется для получения увеличенной стерилизующей дозы
Величина увеличения	3,4 кГр	Общая средняя бионагрузка и таблица 11 используются для определения значения увеличения дозы. Бионагрузка 708 не приведена в таблице, поэтому используется следующее более высокое среднее значение бионагрузки 750
Увеличенная стерилизующая доза	28,4 кГр	Увеличенную стерилизующую дозу вычисляют с использованием следующего уравнения: увеличенная стерилизующая доза (кГр) = 25 кГр + величина увеличения дозы увеличенная стерилизующая доза (кГр) = 25 кГр + 3,4 кГр = 28,4 кГр

Библиография

[1] ISO 11137:1995 Sterilization of health care products. Requirements for validation and routine control. Radiation sterilization (Стерилизация медицинской продукции. Требования к валидации и текущему контролю. Радиационная стерилизация)

[2] ISO 11137-3:2006 Sterilization of health care products — Radiation — Part 3: Guidance on dosimetric aspects (Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 3. Руководство по вопросам дозиметрии)

[3] ISO/TS 11139:2006 Sterilization of health care products — Vocabulary (Стерилизация санитарно-гигиенических изделий. Словарь)

[4] AAMI Recommended Practice, RS:1984, Process control guidelines for gamma radiation sterilization of medical devices. Arlington VA, AAMI, 1984

[5] AAMI TIR27:2001, Sterilization of Health Care Products — Radiation Sterilization — Substantiation of 25 kGy as a Sterilization Dose — Method VD_{max}, Arlington VA, AAMI, 2001

[6] ANSI/AAMI ST32:1991, second edition of AAMI RS Guideline for Gamma Radiation Sterilization, Arlington VA, AAMI, 1991

[7] NHB 5340.1A, October 1968, The Microbiological Examination of Space Hardware, National Aeronautics and Space Administration, Washington, DC 20546

[8] Davis, K.W., Strawderman, W.E., Masefield, J. and Whitby, J.L. DS gamma radiation dose setting and auditing strategies for sterilizing medical devices, in: Gaughran, E.R.L., and Morrissey, R.F., (eds.), Sterilization of medical products, Vol. 2. Montreal: Multiscience Publications Ltd., 1981; pp. 34—102

[9] Davis, K.W., Strawderman, W.E. and Whitby, J.L. The rationale and computer evaluation of a gamma sterilization dose determination method for medical devices using a substerilization incremental dose sterility test protocol, J. Appl. Bact. 1984; 57; pp. 31—50

[10] Favero, M. Microbiologic Assay of Space Hardware, Environmental Biology and Medicine. 1971; 1:27—36

[11] Herring, C. Dose audit failures and dose augmentation, Radiat. Phys. Chem. 1999; 54; pp. 77—81

[12] Herring, C., Brandsberg, J., Oxborrow, G. and Puleo, J. Comparison of media for detection of fungi on spacecraft, Applied Microbiology, 1974; 27(3); pp. 566—569

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

[14] Kowalski, J. and Tallentire, A. Substantiation of 25 kGy as a sterilization dose: A rational approach to establishing verification dose, Radiat. Phys. Chem. 1999; 54; pp. 55—64

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

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

[17] Tallentire, A. Aspects of microbiological control of radiation sterilization, J. Rad. Ster. 1973; 1; pp. 85—103

[18] Tallentire, A., Dwyer, J. and Ley, F.J. Microbiological control of sterilized products. Evaluation of model relating frequency of contaminated items with increasing radiation treatment, J. Appl. Bact. 1971; 34; pp. 521—34

[19] Tallentire, A. and Khan, A.A. The sub-process dose in defining the degree of sterility assurance. In: Gaughran, E.R.L.; Goudie, A.J. (eds.), Sterilization by ionizing radiation, Vol. 2. Montreal: Multiscience Publications Ltd., 1978; pp. 65—80

[20] Whitby, J.L. and Gelda, A.K. Use of incremental doses of cobalt 60 radiation as a means to determine radiation sterilization dose, *J. Parent.* Drug Assoc. 1979; 33; pp. 144—55

[21] ISO 14971 Medical devices. Application of risk management to medical devices (Изделия медицинские — Применение менеджмента рисков к медицинским изделиям)

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии межгосударственных стандартов ссылочным международным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение и наименование ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование межгосударственного стандарта
ISO 11137-1:2006 Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий	IDT	ГОСТ ISO 11137-1—2011 Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий
ISO 11737-1:2003 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продукции	IDT	ГОСТ ISO 11737-1—2011 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов в продукции
ISO 11737-2:2003 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 2. Испытания на стерильность, проводимые при валидации процессов стерилизации	IDT	ГОСТ ISO 11737-2—2011 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 2. Испытания на стерильность, выполняемые при валидации процессов стерилизации
ISO 13485:2003 Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования	IDT	ГОСТ ISO 13485-2011 Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования

Примечание — В настоящем стандарте использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов:

- IDT — идентичные стандарты.

УДК 615.478.73:006.345 МКС 11.080.01 IDT

Ключевые слова: стерилизация, медицинская продукция, радиационная стерилизация, валидация

Редактор *Н.В. Таланова*
Технический редактор *Н.С. Гришанова*
Корректор *В.И. Варенцова*
Компьютерная верстка *А.Н. Золотаревой*

Сдано в набор 14.02.2013. Подписано в печать 01.04.2013. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 6,51. Уч.-изд. л. 5,75. Тираж 52 экз. Зак. 339.

ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru
Набрано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» на ПЭВМ.
Отпечатано в филиале ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» — тип. «Московский печатник», 105062 Москва, Лялин пер., 6.

gost.e-ecolog.ru