

# 医疗保健产品辐照灭菌剂量设定方法的选择策略

龚 频 汤晓斌 陈 达

(南京航空航天大学 南京 210016)

**摘要** 随着核技术产业的日益发展,辐照灭菌已经成为了国际上医疗保健产品普遍采用的灭菌方式。但是按照国际标准 ISO11137-2: 2013 的要求对医疗保健产品进行辐照灭菌剂量设定时,选择合适的灭菌剂量设定方法和实验过程仍存在一定的难度。本文将 ISO11137-2: 2013 标准中的灭菌剂量设定方法和实验过程按照 5 个关键性差异因素分成 12 个子类别,并制作成“灭菌剂量设定方法筛选表”。该筛选表作为一种灭菌剂量设定方法的选择策略,可以协助相关工作人员迅速准确地对一个新的医疗保健产品选择其合适的灭菌剂量设定方法,并制订相应的实验过程。

**关键词** 辐照灭菌, 剂量设定方法, 选择策略, 筛选表

**中图分类号** TL99, R187+4

**DOI:** 10.11889/j.1000-3436.2014.rj.32.050204

医疗保健产品的辐照灭菌剂量设定,世界各国一般都采用国际标准 ISO11137-2,即“医疗保健产品—辐照—第二部分:设定灭菌剂量”所提供的方法。该标准的最新版本为 2013 年 6 月 1 日颁布的第三版,此版本共提供了 3 种剂量设定的方法,分别是方法一、方法二和  $VD_{max}$  方法<sup>[1]</sup>。国内的医疗保健产品辐照灭菌剂量设定多采用方法一和  $VD_{max}$  方法。如张同成等<sup>[2]</sup>采用方法一对 7 类医疗产品进行灭菌剂量设定,实验成功率为 100%。胡金慧等<sup>[3]</sup>采用方法一对 4 种无菌医疗器械和 1 种外科植入物进行灭菌剂量设定,同时采用  $VD_{max}$  方法对 1 种无菌医疗器械和 3 种外科植入物进行灭菌剂量设定,实验成功率均为 100%。李尚知等<sup>[4]</sup>采用方法一对于来自国内 52 个厂家的 148 份医疗器械样品进行灭菌剂量设定,实验成功率为 99.3%;同时采用  $VD_{max}$  方法对其中 86 份初始污染菌小于 1000 cfu/unit 的产品进行灭菌剂量设定,实验成功率为 100%。国内亦有极少数采用方法二进行灭菌剂量设定的,如雷庆等<sup>[5]</sup>采用方法二成功地对医用脱脂纱布垫产品进行了灭菌剂量设定。

从上述文献报道中可以看出,当需要对一种医疗保健产品进行灭菌剂量设定时,并不能在这三种灭菌剂量设定方法中任意选择。这是因为 ISO11137-2: 2013 中的每种灭菌剂量设定方法还分成不同的子方法或子过程,这些子方法或子过程具

有不同的使用条件和适用范围,这些使用条件和适用范围还有一定程度的重合。因此在实际工作中选择合适的灭菌剂量设定方法和实验过程存在一定难度,需要一种有效的选择策略,以便在需要确定一种医疗保健产品的灭菌剂量设定方法和实验过程时,做出快速而准确的选择。

## 1 ISO11137-2: 2013 的灭菌剂量设定方法和实验过程对比分析

### 1.1 ISO11137-2: 2013 中的灭菌剂量设定方法和实验过程分类

ISO11137-2: 2013 中的灭菌剂量设定方法有方法一、方法二和  $VD_{max}$  方法。其中,方法一为“使用初始污染菌信息进行剂量设定”,该方法根据产品初始污染菌数量分为 3 个实验过程,分别是:(1)针对多个批次产品,平均初始污染菌数量大于或等于 1.0 的方法一的实验过程;(2)针对单个批次产品,平均初始污染菌数量大于或等于 1.0 的方法一的实验过程;(3)针对多个或单个批次产品,平均初始污染菌数量在 0.1 与 0.9 之间的方法一的实验过程。

方法二为“使用增量剂量实验下的部分阳性信息确定外推因子来进行剂量设定”,该方法分为方法 2A 和方法 2B 两个子方法,对应方法 2A 的实验过程和方法 2B 的实验过程。

第一作者: 龚 频, 男, 1980 年 7 月出生, 2002 年毕业于南京大学, 核物理与核技术专业, 目前从事辐照灭菌研究, 助教, E-mail: gongpin@nuaa.edu.cn

收稿日期: 初稿 2014-05-05; 修回 2014-05-28

VD<sub>max</sub> 方法为“以 25 kGy 或 15 kGy 作为灭菌剂量的验证”，该方法分为 VD<sub>max</sub><sup>25</sup> 方法和 VD<sub>max</sub><sup>15</sup> 方法。其中 VD<sub>max</sub><sup>25</sup> 方法的两个实验过程分别是针对多个批次产品的 VD<sub>max</sub><sup>25</sup> 方法的实验过程和针对单个批次产品的 VD<sub>max</sub><sup>25</sup> 方法的实验过程。VD<sub>max</sub><sup>15</sup> 方法的两个实验过程分别是针对多个批次产品的 VD<sub>max</sub><sup>15</sup> 方法的实验过程和针对单个批次产品的 VD<sub>max</sub><sup>15</sup> 方法的实验过程。

## 1.2 不同灭菌剂量设定方法和实验过程的关键性差异因素

通过比较 ISO11137-2: 2013 中所有上述灭菌剂量设定方法和实验过程的具体内容，可以提取出这些方法和实验过程的所有差异因素，它们分别是：

(1)理论依据；(2)灭菌剂量设定针对的产品批次；(3)产品无菌保证水平(SAL)的目标；(4)实验需要的样品数量；(5)实验中是否可以使用样品份额(SIP<1.0)；(6)产品平均初始污染菌数量；(7)初始污染菌检测中是否应使用校正因子；(8)确定验证剂量需要用到的公式或表格；(9)验证剂量实验结果合格的条件；(10)确定灭菌剂量需要用到的公式或表格。

通过对以上差异因素进行分析，结合医疗保健产品灭菌剂量设定工作的实践经验，可以在以上差异因素中选出一些关键性的差异因素。这些关键性差异因素由产品的具体特性和灭菌要求所决定，在选择灭菌剂量设定方法前需要事先予以确认。最终选出的关键性差异因素有以下 5 种：(1)灭菌剂量设定针对的产品批次；(2)产品无菌保证水平(SAL)的目标；(3)实验需要的样品数量；(4)实验中是否可以使用样品份额(SIP<1.0)；(5)产品平均初始污染菌数量。

针对这 5 种关键性差异因素，对所有灭菌剂量设定方法逐项进行对比分析，便于对原有的灭菌剂量设定方法和实验过程进行梳理和重新分类。

## 1.3 关键性差异因素的对比分析

### 1.3.1 灭菌剂量设定针对的产品批次

方法一可以对多个产品批次设定灭菌剂量，亦可对单个产品批次设定灭菌剂量，不过这两种情况的实验过程不同。

方法二的方法 2A 和方法 2B 的实验过程中均只涉及在多个产品批次中取样，因此方法二并不适用于针对单个产品批次设定灭菌剂量的情况。

VD<sub>max</sub> 方法的 VD<sub>max</sub><sup>25</sup> 方法和 VD<sub>max</sub><sup>15</sup> 方法均按照多个产品批次和单个产品批次给出了不同的实验过程，因此 VD<sub>max</sub> 方法对多个产品批次和单个产品批次设定灭菌剂量的情况均适用。

### 1.3.2 产品无菌保证水平(SAL)的目标

方法一和方法二的原理是基于 20 世纪 70 年代 Tallentire<sup>[6-8]</sup>提出的理论，后来经由 DAVIS 等<sup>[9-10]</sup>发展成灭菌剂量设定的标准方法。方法一的原理是通过验证剂量实验，将产品初始污染菌的辐照抗性与具有标准抗性分布(SDR)的微生物群在无菌保证水平(SAL)为 10<sup>-2</sup> 尺度上进行比较，如果产品初始污染菌的辐照抗性不超过具有标准抗性分布(SDR)的微生物群，则可以采用具有标准抗性分布(SDR)的微生物群的计算机模拟数据来设定使产品无菌保证水平(SAL)低于 10<sup>-2</sup> 的灭菌剂量。因此，方法一最终可以获得的产品无菌保证水平(SAL)有 10<sup>-3</sup>、10<sup>-4</sup>、10<sup>-5</sup> 和 10<sup>-6</sup>。其中 10<sup>-6</sup> 为最常用的灭菌目标。然而必须注意到，医疗器械的灭菌并不限于 10<sup>-6</sup> 无菌保证水平(SAL)，视医疗卫生用品与人接触的部位和时间而要求无菌保证水平(SAL)在 10<sup>-3</sup>-10<sup>-6</sup>。有的国家包括日本就承认无菌保证水平(SAL)为 10<sup>-3</sup> 的无菌产品<sup>[11]</sup>。因此虽然不常见，但仍然存在无菌保证水平(SAL)目标高于 10<sup>-6</sup> 的情况。此时方法一的所有实验过程均可以适用。

方法二的原理是通过一系列增量剂量实验确定使产品无菌保证水平(SAL)达到 10<sup>-2</sup> 时的剂量，再通过验证剂量实验确定此时剩余微生物的 D<sub>10</sub> 值（此时剩余微生物的 D<sub>10</sub> 值具有较高的一致性），根据理论公式计算出所需的无菌保证水平(SAL)对应的灭菌剂量。因此，方法二可以得到的产品无菌保证水平(SAL)为 10<sup>-3</sup>、10<sup>-4</sup>、10<sup>-5</sup> 和 10<sup>-6</sup>。方法二中的方法 2A 和方法 2B 及其相应的实验过程，对产品无菌保证水平(SAL)目标为 10<sup>-3</sup>、10<sup>-4</sup>、10<sup>-5</sup> 和 10<sup>-6</sup> 的情况均适用。

VD<sub>max</sub> 方法由 Kovalski 等<sup>[12-16]</sup>提出，用于验证将 25 kGy (VD<sub>max</sub><sup>25</sup> 方法)或 15 kGy (VD<sub>max</sub><sup>15</sup> 方法)作为产品无菌保证水平(SAL)达到 10<sup>-6</sup> 的灭菌剂量的合理性。其基本原理是用验证剂量实验，将产品初始污染菌的辐照抗性与具有经过 25 kGy(或 15 kGy)剂量辐照后其无菌保证水平(SAL)可达到 10<sup>-6</sup> 的标准抗性分布(SDR)的微生物群，在无菌保证水平(SAL)为 10<sup>-1</sup> 尺度上进行比较，如果产品初始污染菌的辐照抗性不超过具有上述标准抗性分布(SDR)

的微生物群,则可以认为使用 25 kGy (或 15 kGy) 作为产品无菌保证水平(SAL)达到  $10^{-6}$  的灭菌剂量是可行的。因此,不管是  $VD_{max}^{25}$  方法或  $VD_{max}^{15}$  方法,均只能适用于产品无菌保证水平(SAL)目标为  $10^{-6}$  的情况。

### 1.3.3 实验需要的样品数量

方法一中不同的实验过程需要的样品数量(下文以  $q_s$  表示,单位为“件”)不同,其区别主要体现在初始污染菌检测过程。对于多个批次产品,需要在 3 个不同批次中随机各抽 10 件样品;对于单个批次产品,仅需在 1 个批次中随机抽 10 件样品。这样加上后期验证剂量实验所需的 100 件样品,则对于多个批次产品,共需  $q_s=130$  件样品;而对于单个批次产品,共需  $q_s=110$  件样品。需注意的是,这只是实验所需样品数的最低要求。

方法二需要的样品数量较多。方法 2A 需要在 3 个不同批次中各抽 280 件样品,共需  $q_s=840$  件;方法 2B 需要在 3 个不同批次中各抽 260 件样品,共需  $q_s=780$  件。同样,这是实验所需样品数的最低要求。

$VD_{max}$  方法所需的样品数量同样针对产品批次要求有所区别。对于多个批次产品,需要 30 件做初始污染菌检测,另 10 件做验证剂量实验,共需  $q_s=40$  件;对于单个批次产品,需要 10 件做初始污染菌检测,另 10 件做验证剂量实验,共需  $q_s=20$  件。

### 1.3.4 实验中是否可以使用样品份额(SIP<1.0)

方法一中产品初始污染菌 $\leq 0.9$  时,必须使用完整的产品进行实验,即  $SIP=1.0$ 。初始污染菌 $>0.9$  时,如果产品由于尺寸过大等因素必须进行分割,在满足标准规定的情况下,可以使用 SIP,即允许  $SIP<1.0$ 。

方法二中的方法 2A 允许使用 SIP,即允许  $SIP<1.0$  的情况。而方法 2B 要求必须使用完整的产品进行实验,即  $SIP=1.0$ 。

$VD_{max}$  方法中的  $VD_{max}^{25}$  方法要求在初始污染菌 $\leq 0.9$  时,必须使用完整的产品进行实验,即  $SIP=1.0$ ;初始污染菌 $>0.9$  时,可以使用 SIP,即允许  $SIP<1.0$ 。而  $VD_{max}^{15}$  方法要求必须使用完整的产品进行实验,即  $SIP=1.0$ 。

### 1.3.5 产品平均初始污染菌数量

方法一中可以查到的对产品平均初始污染菌数量(下文以 AB 表示,即 Average bioburden,单位为“CFU/每件产品”)的定义范围为  $0.1 \leq AB \leq 10^6$ 。

其中不同的产品初始污染菌数量范围对应的实验过程不同,主要区别在于确定验证剂量和最终灭菌剂量时使用的理论表格不同。AB  $\geq 1.0$  时,需选用 ISO11137-2: 2013 的表 5;  $0.1 \leq AB \leq 0.9$  以及  $0.9 < AB < 1.0$  时,需选用 ISO11137-2: 2013 的表 6。

方法二不需要产品的初始污染菌数据,因此对初始污染菌数量没有明确要求。但是方法二的方法 2B 是专门针对产品初始污染菌数量持续保持在很低水平的情况开发出的。这种情况是否符合需要通过两个条件来判定,一是增量剂量实验中每组样品的阳性数量不超过 14 个;二是验证剂量实验中使产品无菌保证水平达到  $10^{-2}$  的估计剂量(FNP)不超过 5.5 kGy。其中条件一需要通过增量剂量实验来确定,条件二需要经过后续的验证剂量实验确定。因此在进行实际的实验之前,无法通过初始污染菌数据来确定是否可以选择方法 2B。

$VD_{max}$  方法中可以查到的对产品平均初始污染菌数量的定义范围为  $0 < AB \leq 1000$ 。其中  $VD_{max}^{25}$  方法的适用范围为  $0 < AB \leq 1000$ ;  $VD_{max}^{15}$  方法的适用范围为  $0 < AB \leq 1.5$ 。

## 2 灭菌剂量设定方法的选择策略

### 2.1 灭菌剂量设定方法筛选表的原理

针对上述 5 个关键性差异因素,设计出相应的问题用于对产品的特性和灭菌要求作出判定。根据问题的重要性和逻辑关系排序:(1)灭菌剂量设定针对的产品批次为某个特定批次或多个批次?(2)产品灭菌后的无菌保证水平(SAL)要求是  $10^{-6}$  或其他值?(3)产品的平均初始污染菌数量(AB)为多少?(4)产品是否因尺寸太大等因素需要采用样品份额(SIP<1.0)?(5)可提供的样品数量为多少?

将 ISO11137-2: 2013 中的所有灭菌剂量设定方法和实验过程按照以上 5 个问题即判定条件进行重组,可以分成 12 个子类别,得到表 1。表 1 中最后一列对应 ISO11137-2: 2013 中的章节号,便于在选定合适的子类别后找到对应的实验过程。对于某个需要进行灭菌剂量设定的医疗保健产品,按照表 1 中 5 个问题进行判定和筛选,逐步删除不适合的子类别,根据最终剩下的子类别所对应的方法和实验过程章节,可以找到该产品适用的灭菌剂量设定方法和实验过程。因此表 1 称为灭菌剂量设定方法筛选表。

表 1 灭菌剂量设定方法筛选表  
Table 1 Screening table of sterilization dose setting methods

灭菌剂量 设定方法 Sterilization dose setting methods	子方法 Sub- methods	子类别 Sub- categories	针对产品 批次 Product batches	无菌保证 水平 Sterility assurance level(SAL)	平均初始 污染菌 数量 / CFU Average bioburden (AB)	样品份额 Sample item portion (SIP)	样品数量 Sample quantity ( $q_s$ )	实验过 程章节 Section for experi- mental pro- cedures
方法一 Method 1	N/A	1	多个 Multiple	$SAL < 10^{-2}$	$0.1 \leq AB \leq 0.9$	SIP = 1.0	130	7.4
		2	多个 Multiple	$SAL < 10^{-2}$	$0.9 < AB \leq 10^6$	SIP $\leq$ 1.0	130	7.2
		3	单个 Single	$SAL < 10^{-2}$	$0.1 \leq AB \leq 0.9$	SIP = 1.0	110	7.4
		4	单个 Single	$SAL < 10^{-2}$	$0.9 < AB \leq 10^6$	SIP $\leq$ 1.0	110	7.3
方法二 Method 2	2A	5	多个 Multiple	$SAL < 10^{-2}$	无要求 No required	SIP $\leq$ 1.0	840	8.2
	2B	6	多个 Multiple	$SAL < 10^{-2}$	很低 Very low	SIP = 1.0	780	8.3
VD <sub>max</sub> 方法 Method VD <sub>max</sub>	VD <sub>max</sub> <sup>25</sup>	7	多个 Multiple	$SAL = 10^{-6}$	$0 < AB \leq 0.9$	SIP = 1.0	40	9.2
		8	多个 Multiple	$SAL = 10^{-6}$	$0.9 < AB \leq 1000$	SIP $\leq$ 1.0	40	9.2
		9	单个 Single	$SAL = 10^{-6}$	$0 < AB \leq 0.9$	SIP = 1.0	20	9.3
	VD <sub>max</sub> <sup>15</sup>	10	单个 Single	$SAL = 10^{-6}$	$0.9 < AB \leq 1000$	SIP $\leq$ 1.0	20	9.3
		11	多个 Multiple	$SAL = 10^{-6}$	$0 < AB \leq 1.5$	SIP = 1.0	40	9.4
		12	单个 Single	$SAL = 10^{-6}$	$0 < AB \leq 1.5$	SIP = 1.0	20	9.5

注：方法 2A 对产品平均初始污染菌数量没有要求，方法 2B 适用产品初始污染菌水平持续很低的情况，而此条件是否满足需要通过增量剂量实验及验证剂量实验来判断。

Note: There is no requirement for average bioburden in method 2A, and method 2B is suitable for products with a consistent and very low bioburden where the condition must be judged by incremental dose experiment and verification dose experiment.

## 2.2 灭菌剂量设定方法筛选表的使用方法

### 2.2.1 根据问题判定结果进行筛选操作

针对每个问题判定结果的具体操作为：(1)灭菌剂量设定针对的产品批次为某个特定批次或多个批次？针对特定批次产品，则删除子类别 1、2、5、6、7、8、11；针对多个批次产品，则删除子类别 3、4、9、10、12。(2)产品灭菌后的无菌保证水平(SAL)要求是  $10^{-6}$  或其他值？SAL 要求是  $10^{-6}$  以外的其他值，则删除子类别 7、8、9、10、11、12；SAL 要求是  $10^{-6}$ ，则无删除操作。(3)产品的平均初始污染菌数量(AB)为多少？ $0 < AB < 0.1$ ，则删除子类别 1、2、3、4、8、10； $0.1 \leq AB \leq 0.9$ ，则删除子类别 2、4、8、10； $0.9 < AB \leq 1.5$ ，则删除子类别 1、3、7、9； $1.5 < AB \leq 1000$ ，则删除子类别 1、3、7、9、11、12； $1000 < AB \leq 10^6$ ，则删除子类别 1、3、7、8、

9、10、11、12。(4)产品是否因尺寸太大等因素需要采用样品份额(SIP $<$ 1.0)？如果 SIP $<$ 1.0，则删除子类别 1、3、6、7、9、11、12。如果 SIP=1.0，则无删除操作。(5)可提供的样品数量为多少？ $20 \leq q_s < 40$ ，则删除子类别 1、2、3、4、5、6、7、8、11； $40 \leq q_s < 110$ ，删除子类别 1、2、3、4、5、6； $110 \leq q_s < 130$ ，则删除子类别 1、2、5、6； $130 \leq q_s < 780$ ，则删除子类别 5、6； $780 \leq q_s < 840$ ，则删除子类别 6； $q_s \geq 840$ ，则无删除操作。

### 2.2.2 确定产品灭菌剂量设定方法和实验过程

经过上一步筛选，剩余的子类别中如果包含方法 2B 对应的子类别 6，则需要根据 ISO11137-2:2013 的 8.3.1.1 章节的要求进一步进行筛选。在最终剩下的子类别中任选一个作为产品的灭菌剂量设定方法和实验过程。

### 2.2.3 实施产品灭菌剂量设定实验及实验失败的处理

根据第二步选定的灭菌剂量设定方法子类别查找相应的实验过程章节号(ISO11137-2:2013 中的章节号),按照其内容实施产品的灭菌剂量设定实验。如果实验失败且证明该实验过程对产品不适用,则回到第二步,在经过筛选的剩余的子类别中选择属于另一种方法(方法一、方法二、 $VD_{max}$ 方法之一)的子类别重新设定产品灭菌剂量。

## 2.3 灭菌剂量设定方法筛选表的使用案例

### 2.3.1 一次性止血带

某厂家生产的一次性止血带,需要对多个产品批次设定灭菌剂量;灭菌后的无菌保证水平(SAL)要求为 $10^{-3}$ ;厂家检测的产品平均初始污染菌数量 $AB=30$ CFU/每件产品;产品菌检时使用了样品份额(SIP=0.2);可以提供的样品数量 $q_s=300$ 件。此情况下使用灭菌剂量设定方法筛选表的过程为:(1)灭菌剂量设定针对多个产品批次,首先删除子类别3、4、9、10、12,余下子类别1、2、5、6、7、8、11;(2)产品灭菌后的无菌保证水平(SAL)要求并非 $10^{-6}$ 而是其他值,在上一步余下的子类别中再删除7、8、11,余下子类别1、2、5、6;(3)产品的平均初始污染菌数量(AB)范围为 $1.5 < AB \leq 1000$ ,在上一步余下的子类别中再删除1,余下子类别2、5、6;(4)产品使用了样品份额(SIP<1.0),在上一步余下的子类别中没有符合删除条件的项目,仍余下子类别2、5、6;(5)产品可提供的样品数量范围为 $130 \leq q_s < 780$ ,在上一步余下的子类别中再删除5、6,余下子类别2。

至此,产品的灭菌剂量设定方法筛选完毕,仅余下一种子类别2,属于方法一的一种。根据筛选表查得相应的实验过程在ISO11137-2:2013的7.2章节。

### 2.3.2 针灸针

某厂家生产的针灸针,需要对多个产品批次设定灭菌剂量;灭菌后的无菌保证水平(SAL)要求为 $10^{-6}$ ;厂家检测的产品平均初始污染菌数量 $AB=0.9$ CFU/每件产品;产品菌检时使用了完整的产品(SIP=1.0);可以提供的样品数量 $q_s=1000$ 件。此情况下使用灭菌剂量设定方法筛选表的过程为:(1)灭菌剂量设定针对多个产品批次,首先删除子类别3、4、9、10、12,余下子类别1、2、5、6、7、8、11;(2)产品灭菌后的无菌保证水平要求为 $10^{-6}$ ,无

删除操作,余下子类别1、2、5、6、7、8、11;(3)产品的平均初始污染菌数量(AB)范围为 $0.1 \leq AB \leq 0.9$ ,在上一步余下的子类别中再删除2、8,余下子类别1、5、6、7、11;(4)产品使用了完整的产品(SIP=1.0),无删除操作,仍余下子类别1、5、6、7、11;(5)产品可提供的样品数量范围为 $q_s \geq 840$ ,无删除操作,仍余下子类别1、5、6、7、11。

至此,产品的灭菌剂量设定方法筛选完毕,余下5种子类别,分别属于方法一、方法2A、方法2B、 $VD_{max}^{25}$ 方法和 $VD_{max}^{15}$ 方法。可以任选一种方法进行实验,实验过程分别对应ISO11137-2:2013的7.4、8.2、8.3、9.2、9.4章节。要特别注意的是,如果选择方法2B进行实验,实验结果必须满足ISO11137-2:2013的8.3.1.1章节的要求。

### 2.3.3 消化道吻合器

某厂家生产的消化道吻合器,需要对单个产品批次设定灭菌剂量;灭菌后的无菌保证水平(SAL)要求为 $10^{-6}$ ;厂家检测的产品平均初始污染菌数量 $AB=50$ CFU/每件产品;产品菌检时使用了完整的产品(SIP=1.0);可以提供的样品数量 $q_s=50$ 件。此情况下使用灭菌剂量设定方法筛选表的过程为:(1)灭菌剂量设定针对单个产品批次,首先删除子类别1、2、5、6、7、8、11,余下子类别3、4、9、10、12;(2)产品灭菌后的无菌保证水平(SAL)要求为 $10^{-6}$ ,无删除操作,仍余下子类别3、4、9、10、12;(3)产品的平均初始污染菌数量(AB)范围为 $1.5 < AB \leq 1000$ ,在上一步余下的子类别中再删除3、9、12,余下子类别4、10;(4)产品使用了完整的产品(SIP=1.0),无删除操作,仍余下子类别4、10;(5)产品可提供的样品数量范围为 $40 \leq q_s < 110$ ,在上一步余下的子类别中再删除4,余下子类别10。

至此,产品的灭菌剂量设定方法筛选完毕,仅余下一种子类别10,属于 $VD_{max}^{25}$ 方法的一种。根据筛选表查得相应的实验过程在ISO11137-2:2013的9.3章节。

## 3 结论与讨论

通过比较国际标准ISO11137-2:2013中灭菌剂量设定方法和实验过程的5个关键性差异因素,将所有方法和实验过程分成12个子类别,制作成“灭菌剂量设定方法筛选表”。利用此筛选表可以迅速准确地为医疗保健产品选择出合适的灭菌剂量设定方法和实验过程。然而,一种新的医疗保健产品经过筛选表筛选后,可能会出现没有一种灭菌剂量设定

方法或实验过程符合要求的情况。此时需要针对筛选表中的 5 个关键性差异因素对产品进行改进,例如设法降低产品的平均初始污染菌水平、改进实验方法使得样品份额 SIP=1.0 或是提高可提供的样品数量。如果经过改进后产品仍然无法满足任何一种方法的要求,在 ISO11137-2: 2013 中也提到可以采取标准中未提及的其他方法,至于是什么样的方法,还需要人们更深入地继续研究下去。此外通过筛选表容易看出,ISO11137-2: 2013 中的方法 2B 对于产品初始污染菌数量的要求尚不明确。到目前为止并没有一个很好的方法,可以在进行增量剂量实验之前对方法 2B 究竟适用与否进行判定。这一问题亦需要通过后续的研究来解决。

### 参考文献

- 1 Technical committee ISO/TC 198. ISO 11137-2 Sterilization of health care products—Radiation— Part2: Establishing the sterilization dose [S]. Switzerland: ISO, 2013.
- 2 张同成, 钟宏良, 刘清芳, 等. 医疗产品辐照灭菌剂量设定的研究 [J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2002, **20**(2): 103-107.  
ZHANG Tongcheng, ZHONG Hongliang, LIU Qingfang, *et al.* Research on dose setting for radiation sterilization of medical device [J]. Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2002, **20**(2): 103-107.
- 3 胡金慧, 张悦, 刘芳, 等. ISO11137-2: 2006 验证实验 [J]. 中国医疗器械信息, 2007, **13**(6): 52-55, 67.  
HU Jinhui, ZHANG Yue, LIU Fang, *et al.* Validation Experiment for ISO11137-2: 2006 [J]. China Medical Device Information, 2007, **13**(6): 52-55, 67.
- 4 李尚知, 刘清芳. 医疗保健产品辐照灭菌剂量设定方法实践应用的研究 [J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2008, **26**(4): 249-252.  
LI Shangzhi, LIU Qingfang. Study and application on establishing the sterilization dose of medical healthcare products [J]. Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2008, **26**(4): 249-252.
- 5 雷庆, 黄敏, 邓文敏, 等. 增量剂量实验确定医用脱脂纱布垫的辐照灭菌研究 [J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2011, **29**(2): 89-92.  
LEI Qing, HUANG Min, DENG Wenmin, *et al.* Study on irradiation sterilization of medical gauze pad by incremental dosage method [J]. Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2011, **29**(2): 89-92.
- 6 Tallentire A. Aspects of microbiological control of radiation sterilization [J]. Journal of Radiation Sterilization, 1973, **1**: 85-103.
- 7 Tallentire A, Dwyer J, Ley F J. Microbiological control of sterilized products: Evaluation of model relating frequency of contaminated items with increasing radiation treatment [J]. Journal of Applied Bacteriology, 1971, **34**(3): 521-534.
- 8 Tallentire A, Khan A A. The sub-process dose in defining the degree of sterility assurance [A]. Sterilization by ionizing radiation [C]. Montreal: Multiscience Publications Ltd., 1978, **2**: 65-80.
- 9 Davis K W, Strawderman W E, Masefield J, *et al.* DS gamma radiation dose setting and auditing strategies for sterilizing medical devices [A]. Sterilization of medical products [C]. Montreal: Multiscience Publication Ltd., 1981, **2**: 34-102.
- 10 Davis K W, Strawderman W E, 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]. Journal of Applied Bacteriology, 1984, **57**(1): 31-50.
- 11 胡金慧. ISO13485 认证中关于无菌医疗器械专用要求的探讨 [J]. 中国医疗器械信息, 2006, **12**(3): 42-43.  
HU Jinhui. Discussion on the special requirements of sterilization for medical devices in ISO13485 certification [J]. China Medical Device Information, 2006, **12**(3): 42-43.
- 12 Kowalski J B, YAN Aoshuang, Tallentire A. Radiation sterilization—evaluation of a new approach for substantiation of 25 kGy [J]. Radiation Physics and Chemistry, 2000, **58**(1): 77-86.
- 13 Kowalski J B, Tallentire A. Substantiation of 25 kGy as a sterilization dose: A rational approach to establishing verification dose [J]. Radiation Physics and Chemistry, 1999, **54**(1): 55-64.
- 14 Kowalski J B, Tallentire A. Aspects of putting into practice  $VD_{max}$  [J]. Radiation Physics and Chemistry, 2003, **67**(2): 137-141.
- 15 Kowalski J B, Patel J, Arscott E, *et al.* Computer and field evaluations in support of method  $VD_{max}^{15}$  [J]. Radiation Physics and Chemistry, 2006, **75**(9): 1107-1112.
- 16 Kowalski J B. New application of the  $VD_{max}$  approach to substantiation of preselected sterilization doses [J]. Radiation Physics and Chemistry, 2012, **81**(8): 1232-1235.

## Strategy of choosing radiation sterilization dose setting methods for health care products

GONG Pin TANG Xiaobin CHEN Da

*(Nanjing University of Aeronautics & Astronautics, Nanjing 210016, China)*

**ABSTRACT** With the development of nuclear technology industry, irradiation sterilization has become an internationally used sterilization method for health care products. But it is difficult to choose the appropriate methods and procedures of radiation sterilization dose setting for health care products by using international standard ISO11137-2: 2013. The sterilization dose setting methods and procedures in ISO11137-2: 2013 are divided into 12 sub categories according to 5 key factors of difference and based on which the screening table of sterilization dose setting methods is developed. The screening table can help users to make a quick and appropriate choice when dealing with sterilization dose setting method choosing problem for a brand new health care product and find the corresponding experimental procedures.

**KEYWORDS** Radiation sterilization, Dose setting methods, Strategy of choosing, Screening table

**CLC** TL99, R187+.4