|  |  |
| --- | --- |
| ICS | 11.080.01 |
| CCS | C47 |

中华人民共和国国家标准

GB/T 18280.3—XXXX

代替 GB/T18280.3-2015



医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分：开发、确认和常规控制的剂量测量指南

Sterilization of health care products

Radiation — Part 3: Guidance on dosimetric aspects of development, validation and routine control

(ISO 11137-3:2017，IDT)

（本草案完成时间：2022.08.31）

XXXX - XX - XX发布

XXXX - XX - XX实施

`

目次

[前言 III](#_Toc112844809)

[引言 IV](#_Toc112844810)

[1 范围 1](#_Toc112844811)

[2 规范性引用文件 1](#_Toc112844812)

[3 术语、定义和符号 1](#_Toc112844813)

[3.1 总则 1](#_Toc112844814)

[3.2 符号 3](#_Toc112844815)

[4 剂量测量 3](#_Toc112844816)

[4.1 总则 3](#_Toc112844817)

[4.1.1 直接和间接剂量测量 3](#_Toc112844818)

[4.1.2 剂量测量系统 3](#_Toc112844819)

[4.1.3 最佳剂量估计 4](#_Toc112844820)

[4.2 剂量测量系统的选择和校准 4](#_Toc112844821)

[4.2.1 总则 4](#_Toc112844822)

[4.2.2 剂量测量系统的选择 4](#_Toc112844823)

[4.2.3 剂量测量系统的校准 4](#_Toc112844824)

[4.3 剂量测量的不确定度 5](#_Toc112844825)

[4.3.1 通用概念 5](#_Toc112844826)

[4.3.2 测量(GUM)方法中不确定度表达指南 5](#_Toc112844827)

[4.3.3 辐射灭菌的剂量测量不确定度的具体方面 6](#_Toc112844828)

[5 建立最大可接受剂量 6](#_Toc112844829)

[6 建立灭菌剂量 7](#_Toc112844830)

[7 安装鉴定 8](#_Toc112844831)

[8 运行鉴定 8](#_Toc112844832)

[8.1 总则 8](#_Toc112844833)

[8.2 γ辐照装置 9](#_Toc112844834)

[8.3 电子束辐照装置 10](#_Toc112844835)

[8.4 X射线辐照装置 11](#_Toc112844836)

[9 性能鉴定 13](#_Toc112844837)

[9.1 总则 13](#_Toc112844838)

[9.2 γ辐照装置 13](#_Toc112844839)

[9.2.1 装载模式 13](#_Toc112844840)

[9.2.2 剂量学 14](#_Toc112844841)

[9.2.3 剂量分布数据分析 15](#_Toc112844842)

[9.3 电子束辐照装置 15](#_Toc112844843)

[9.3.1 装载模式 15](#_Toc112844844)

[9.3.2 剂量学 16](#_Toc112844845)

[9.3.3 剂量分布数据分析 17](#_Toc112844846)

[9.4 X射线辐照装置 17](#_Toc112844847)

[9.4.1 装载模式 17](#_Toc112844848)

[9.4.2 剂量学 18](#_Toc112844849)

[9.4.3 剂量分布数据分析 19](#_Toc112844850)

[10 常规监测和控制 19](#_Toc112844851)

[10.1 总则 19](#_Toc112844852)

[10.2 剂量测量的频率 19](#_Toc112844853)

[附录A（资料性附 录） 数学模型 20](#_Toc112844854)

[附录B（资料性附 录） 安装鉴定/运行鉴定/性能鉴定期间剂量学相关测试参考表 22](#_Toc112844864)

[附录C（资料性附 录） ISO 11137-2和ISO/TS 13004中灭菌剂量设定/证实中使用剂量的公差 24](#_Toc112844868)

[附录D（资料性附 录） 剂量测量不确定度在过程目标剂量设定中的应用 25](#_Toc112844869)

[参考文献 29](#_Toc112844875)

1. 前言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

GB/T 18280《医疗保健产品灭菌 辐射》由以下3部分组成：

——第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求；

——第2部分：建立灭菌剂量；

——第3部分：开发、确认和常规控制的剂量测量指南。

本部分为GB/T 18280的第3部分。

——明确开发、确认和常规控制的剂量测量指南。

——新增ISO/TS13004和ISO 13485引用。

——更新对GB/T 18280.3标准的引用。

——新增直接剂量测量术语。

——新增间接剂量测量术语。

——新增符号。

——结构性调整，合并上版本中的第4节和第5节为本文件第4节。

——新增附录B、附录C、附录D。

本部分使用翻译法等同采用ISO 11137-3：2017《医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分：开发、确认和常规控制的剂量测量指南》(英文版)。

与本部分规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下：

——GB 18280.1-20XX医疗保健产品的灭菌 辐射 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求(ISO 11137-1:2006/Amd.1:2013及ISO 11137-1:2006/Amd.2:2018，IDT)

——GB 18280.2-20XX医疗保健产品的灭菌 辐射 第2部分：建立灭菌剂量(ISO 11137-2:2013 Amd 1 2022，IDT)

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

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本文件起草单位：中金辐照股份有限公司、广东省医疗器械质量监督检验所、北京市射线应用研究中心有限公司、上海辐新辐照技术有限公司、天津金鹏源辐照技术有限公司。

本文件主要起草人：

本部分所代替标准的历次版本发布情况为：

1. GB 18280—2000
2. GB/T 18280.3—2015
3. 引言

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

ISO 11137-1、ISO 11137-2和ISO/TS13004规定了剂量测量的相关要求。本文件给出这些要求的指南。给出的指南不是规范性的，不作为检查清单提供给审核员。指南提供了符合要求的说明和合适的方法。如果指南以外的方法能有效地满足ISO 11137-1、ISO 11137-2和ISO/TS13004的要求。这些方法也可以使用。

医疗保健产品灭菌

辐射 第3部分：开发、确认和常规控制的剂量测量指南

* 1. 范围

本文件对满足ISO11137-1和ISO11137-2以及ISO/TS13004中与剂量测量相关及其在辐射灭菌过程的开发、确认和常规控制相关的指南。

* 1. 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

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

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

ISO/TS13004 医疗保健产品的灭菌 辐射 对选定的灭菌剂量的证实：方法VDmaxSD （Sterilization of health care products — Radiation — Substantiation of a selected sterilization dose: Method VDmaxSD）

ISO13485 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求（Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes）

* 1. 术语、定义和符号

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

* + 1. 总则

吸收剂量absorbed dose

剂量dose

传输到物质单位质量上的电离辐射能的量。

[来源：ISO11137-1：2006,3.1，修改]

1. 本部分中，“剂量”一词是指“吸收剂量”。

合成标准测量不确定度combined standard measurement uncertainty

标准测量不确定度(3.1.13)，使用与测量模型中的输入量相关的单个标准测量不确定度获得。

[来源：VIM2012,2.31]

覆盖因子coverage factor

乘以合成标准测量不确定度（3.1.2） 得到扩展测量不确定度（3.1.7） 的数字。

1. 一个覆盖因子通常被表示为“k”(见GUM：1995,2.3.6)。

直接剂量测量direct dose measurement

在相应的位置用剂量计测量吸收剂量（3.1.1）。

1. 例如，在照射容器中的最小剂量位置，用剂量计直接测量最小剂量。

剂量不均匀度dose uniformity ratio

辐照容器内最大与最小吸收剂量（3.1.1）之比。

剂量测量系统 dosimetry system

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

[来源：1SO/TS 11139:2006，2.15]

扩展测量不确定度expanded measurement uncertainty

合成标准测量不确定度（3.1.2） 和大于数字1的因子乘积。

1. 该因子取决于测量模型中输出量的概率分布类型和所选择的覆盖概率。
2. 本定义中的术语“因子”指的是一个覆盖因子。

间接剂量测量indirect dose measurement

通过适用的因子计算，在远离直接测量的剂量计的位置测量吸收剂量（3.1.1）。

1. 例如，如果辐照容器中的最小剂量不能轻易直接测量，则可以测量放置在偏远位置的剂量计，并应用于该测量的因子以计算最小剂量。

扫描长度scan length

辐照区的尺寸，垂直于扫描宽度和电子束在距离加速器窗口的指定距离处的方向。

1. ISO/ASTM标准使用“波束长度”与本文档中“扫描长度”的相同。本文档使用“扫描长度”，以符合ISO11137-1。

扫描宽度scan width

电子束扫描方向上的辐照区尺寸，垂直于电子束的扫描长度和距离加速器窗口指定距离的方向。

1. ISO/ASTM标准使用“光束宽度”与本文档中“扫描宽度”的相同。

模拟产品simulated product

与待照射的产品、材料或物质具有相似衰减和散射特性的材料。

1. 模拟产品被用作为实际产品、材料或物质的替代品。当在常规生产运行中使用，以弥补产品的缺失时，模拟产品有时被称为替代产品。当用于吸收剂量分布时，模拟产品有时被称为“替代材料”。
2. 在本文件中，“剂量分布”用于“吸收剂量分布”。

空间分辨率spatial resolution

二维空间分辨率。

1. 在二维空间上检测剂量变化的能力。

标准测量不确定度standard measurement uncertainty

以标准偏差表示测量结果的不确定度。

[来源：VIM2012,2.30,修改]

不确定度预算uncertainty budget（不确定度报告或报表）

对测量不确定度的陈述，该测量不确定度的组成部分，以及它们的计算和组合。

1. 不确定度预算应包括与测量模型中的数量相关的测量模型、估计值和测量不确定度、协方差、应用的概率密度函数的类型、自由度、测量不确定度的评估类型和任何覆盖因子。

[来源：VIM2012,2.33]

* + 1. 符号

|  |  |
| --- | --- |
| 符号 | 意义 |
| Dmax,acc | 根据ISO11137-1：2006,8.1确定的最大可接受剂量。 |
| Dster | 根据ISO11137-1：2006,8.2确定的灭菌剂量。 |
| Dmax | 给定辐照容器中的直接测量最大剂量。 |
| Dmin | 给定辐照容器中的直接测量最小剂量。 |
| Dmon | 在常规监测位置上的直接测量剂量。 |
| Rmax/min | 通过剂量分布确定的最大与最小剂量比值（Dmax/Dmin）。 |
| Rmax/mon | 通过剂量分布确定的最大与监测剂量比值（Dmax/Dmon）。 |
| Rmin/mon | 通过剂量分布确定的最小与监测剂量比值（Dmin/Dmon）。 |
| Dmonster=Dster/Rmin/mon | 在与剂量要求相关的监测位置上的剂量。 |
| Dmonmax,acc=Dmax,acc/Rmax/mon |
| Dtargetlower | 在常规监测位置的计算剂量，用于建立工艺参数，以确保在一定置信水平下的常规加工过程中满足或超过灭菌剂量。 |
| Dtargetupper | 在常规监测位置的计算剂量，用于建立工艺参数，以确保在一定置信水平下的常规加工过程中不超过最大可接受剂量。 |

* 1. 剂量测量
     1. 总则
        1. 直接和间接剂量测量

本文件中使用术语“剂量测量”作为表示确定吸收剂量的通用术语。它既可以指在相应点位的剂量 计直接测量剂量，也可以指与通过相应因子计算远离直接测量剂量的位置的吸收剂量有关的间接剂量 测量。与间接测量剂量相关的因子通常是在运行鉴定(OQ)和性能鉴定(PQ)研究中确定的，并反映了给定辐照过程中不同位置的剂量比例。如果这些因素及其相关的不确定度是通过可追溯的剂量测量确定的，那么间接测量本身可以被视为可追溯的，并将满足ISO11137-1在测量可追溯性和不确定度方面的要求。

* + - 1. 剂量测量系统

ISO 10012或ISO 13485(另见ISO 11137-1)提供了对所使用的剂量测量系统的所有方面的要求。剂量测量系统需要包括在一个正式的测量管理系统中，如ISO 10012中的定义，它规定了质量程序，以实现计量确认和测量过程的持续控制。这里一个重要的方面是相关工作人员的能力和培训，包括剂量测量系统的校准和操作，以及剂量测量的性能和分析。诸如剂量分布剂量计的位置选择和相应数据的分析等活动需要具体的技能和培训。

1. 辐射加工中剂量学的一般要求见文献[19]，关于剂量分布的进一步指导可见参考文献[18]。

医疗保健产品辐射灭菌吸收剂量的测量用水吸收剂量来表达。剂量测量系统按照水吸收剂量进行校准。

* + - 1. 最佳剂量估计

随着剂量测量系统校准的完成和测量可追溯性的建立（见4.2.3），每次剂量测量的结果，直接测量和间接测量，都代表了剂量的最佳估计。

剂量测量的值不应通过应用相关的测量不确定度进行修正。

* + 1. 剂量测量系统的选择和校准
       1. 总则

用于辐射灭菌过程的开发、确认和常规控制的剂量测量系统，在整个的剂量测量范围和使用条件下宜能够提供准确和精确的结果。

* + - 1. 剂量测量系统的选择

在辐射灭菌过程中的开发、确认和常规控制中都需要直接测量剂量，不同的剂量测量系统用于三种不同的任务。例如，在灭菌剂量建立中，验证剂量实验或増量剂量实验的剂量范围要求可能超过常规加工中测量系统的校准剂量范围。在这种情况下，应该选择不同的系统。

辐射灭菌的开发、确认和常规控制中合适的剂量测量系统选择指南可以参照ISO/ASTM52628 [19]。剂量测量系统的特性参考文献[28]，其应用程序见参考文献中列出的ISO/ASTM规范[5]、[7]到[11]、[13]和[15]。

* + - 1. 剂量测量系统的校准

辐射灭菌剂量测量系统的校准是很重要的工作。大多数系统的响应受到一种或多种辐照和测量条件的影响（例如：温度、湿度、光照、剂量率和辐射与测量的时间间隔）。另外，这些条件经常相互影响,且随不同批次的剂量计而改变，进一步详情见ICRU80[28]和ISO/ASTM52701[20]。因此，校准宜在尽可能接近实际使用条件的情况下进行。这意味着每个辐照装置路径可能都需要校准或校准验证。在没有验证其有效性的情况下，不宜使用剂量计制造商提供的校准曲线。然而，制造商的曲线可能提供关于剂量测量系统的预期响应的有用信息。在可行的情况下，校准宜基于在预期使用的辐照装置中进行的辐照，而不是基于在不同的辐照装置中进行的辐照。

为了保证剂量测量的可追溯性，作为校准一部分的校准辐照和参考标准剂量计应由国际计量委员会(CIPM)认可的国家计量机构或符合ISO/IEC17025标准的其他校准实验室提供。未经正式认可或认证的实验室提供的校准证书不足以作为溯源到国家或国际标准的证据，应提供额外的证明性文件（见ISO/ASTM51261）。

准确剂量测量的能力依赖于整个剂量测量系统的校准和性能的一致性。这意味着不仅仅是剂量计，所有测量程序相关的设备都宜受到控制和校准，或者不能进行校准的设备，宜验证其性能。

在整个校准结果的使用期间，保持校准的有效性是很重要的。这可能需要使用参考剂量系统(见ISO/ASTM 52628)定期进行校准验证，并且当辐照条件发生显著变化时，例如，在源补充之后。温度和湿度的季节性变化可能会影响剂量计的响应。应进行定期评估以量化这些变化及其对剂量计响应的影响(如果有的话)，并在必要时进行校准验证工作。

已知某些类型的剂量计的响应受到辐射与测量的时间间隔的影响。这种影响的大小可能取决于此期间的储存条件，宜遵循制造商的储存建议，特别是关于温度、湿度和光照。在确定辐射与测量的时间间隔的可接受值以及解释剂量测量时，宜考虑储存条件的影响。更多有关可能影响剂量计响应的因素的信息，见ISO/ASTM52701。

在ISO/ASTM 51261中给出了详细的校准过程。在ISO/ASTM 51707中给出了估计和报告测量不确定度的信息。其余的指南见参考文献[30]。

如在ISO/ASTM51261中所讨论的，不确定度的估计宜考虑到校准和常规处理之间的差异，例如，影响量的差异，如辐照温度或吸收剂量率，或测量实践的差异，如使用剂量计厚度或初始吸光度的平均值与单个值。

* + 1. 剂量测量的不确定度
       1. 通用概念

在ISO 11137-1中要求，剂量测量应溯源至合适的国家标准或国际标准，且该测量不确定度已知。因此，宜对测量系统的所有重要不确定度来源和大小进行评估。然而，根据量化测量不确定度所选择的方法，可以确定不确定度分量组合的大小，而不是单独量化每个分量。

所有的直接和间接测量都需要有一个不确定度估计，以表明与测量相关的知识程度(即测量结果的质量)。当测量一个量，如吸收剂量，结果取决于多种因素，如剂量测量系统、操作者的技能或测量环境。即使同一剂量计在同一仪器上测量多次，也会有剂量测量系统特有的结果分布。

* + - 1. 测量(GUM)方法中不确定度表达指南

在测量不确定度的背景下，本文遵循参考文献[26]中描述的方法和术语。

剂量测量可以被认为是对吸收剂量真值的估计。在一个定义明确且受控的测量过程情况下，测量结果将是吸收剂量值的最佳估计值（4.1.3）。然而，测量中固有的不确定度意味着，在有限的概率内真值实际上高于或低于该测量结果。

在许多情况下，真值高于或低于测量结果的概率遵循一个高斯分布或“正态”分布。分布的峰值代表了测量值（最佳估计值），随着距离测量结果的距离的增加，高于和低于这个值的可能性逐渐降低。高斯分布的宽度的特征是由称为标准不确定度（或标准偏差）的已知参数，给定符号σ(西格玛)。

1. 有许多不同类型的概率分布可以适当地描述不确定度的各个分量。然而，为了在数学上合成这些单个分量，以估计剂量测量中的总不确定度，有必要将它们以相同的形式呈现，例如相对标准差。有关概率分布和合成不确定度的额外信息，请参阅GUM和ISO/ASTM51707。

表示测量不确定度的一种方便的方法是通过一个置信区间或覆盖区间，它表示量的真值可能所在的范围。置信区间必须基于真值将在该范围内的确定置信水平。

表示测量结果的一种通用方法是x±y形式，其中x是测量或计算（最佳估计）值而y是标准测量不确定度乘以覆盖因子(k)。一个标准测量不确定度乘以一个覆盖因子被称为“扩展测量不确定度”。根据GUM，必须说明所使用的覆盖因子的值。通常2作为覆盖因子，对应的置信水平约为95%。

1. 置信水平与扩展测量不确定度之间的确切关系取决于与测量相关的自由度的数量(进一步的信息请参阅GUM)。

为了确定与剂量测量相关的不确定度，有必要首先确定所有潜在的重要不确定度来源，然后单独或联合进行量化。通过依次考虑剂量测量系统的校准和使用所涉及的每一个步骤，并评估与每一个步骤可能相关的不确定度，这是最容易做到的。在GUM中使用的程序是赋予不确定度的每个组成部分一个有效的标准差，称为“标准不确定度”，并将这些标准不确定度结合起来，以产生对总体不确定度的估计。这种方法允许将随机的影响和系统的影响结合起来，以产生一个代表测量质量的不确定度的总体估计。不确定度的各个组成部分的表格，以及它们的值和估计方法，通常被称为“不确定度预算”。关于如何进行这一过程的详细说明见ISO/ASTM51707[16]和CIRM29[30]。

* + - 1. 辐射灭菌的剂量测量不确定度的具体方面

对于辐射灭菌过程中的剂量测量,必须考虑的测量不确定度是直接测量剂量或通过间接测量(4.1.1)估计辐照容器中产品所受剂量。

在剂量分布实验中产品在辐照容器中接收到的剂量是直接测量，但在常规辐射加工过程中并不总是如此。辐射过程可通过在最小和最大剂量位置或远离这些位置的位置直接监测。当不在最小和最大位置进行监测时，远程监测位置的直接测量需要乘以因子，以说明监测剂量计位置的剂量与辐照容器中最小和最大剂量位置的剂量之间的剂量差异。这些因子用剂量比来表示。例如Rmin/mon和Rmax/mon，需在剂量分布实验确定，并受不确定度影响。该比值可直接将产品剂量规范（Dster和Dmax，acc）与监测位置的剂量规范（Dmonster和Dmonmax，acc）关联起来（见3.2）：

()

()

在辐照容器中直接或间接测量剂量相关的不确定度组成可细分如下：

1. 校准标准实验室报告的不确定度；
2. 由于校准函数的数学拟合而引起的不确定度；
3. 环境影响量在校准和使用期间对剂量计影响有关的不确定度;
4. 与监测剂量计的重复性有关的不确定度；
5. 间接测量中来自剂量分布的剂量比的不确定度；
6. 间接测量的不确定度，由于辐照装置剂量传递在监测剂量计的辐照与需要其估计剂量的辐照容器的辐照之间的变化而引起的，如适用。

在确定不确定度预算时宜考虑本清单上的项目，但可能不适用于所有过程；它们不打算作为一个检查清单。根据量化测量不确定度所选择的方法，可能可以确定不确定度分量合成的大小，而不是单独量化每个分量。

不确定度值可用于确定过程目标剂量值（Dtargetlower和Dtargetupper)，其高于Dster（或 Dmonster若过程未在最小剂量位置进行监测)且低于Dmax,acc（或Dmonmax,acc若过程未在最大可接受剂量位置进行监控）。确定过程目标值的一种方法是使用产品kσ的值来计算过程目标剂量，其中σ是源于适用于上述具体情况的不确定度组成的合成的一个标准不确定度。k的值取决于与该过程相关的所需的置信水平。附录D说明了使用kσ确定过程目标剂量。

* 1. 建立最大可接受剂量

最大可接受剂量建立的试验需通过对产品辐照不小于灭菌过程所预期的最高辐射剂量来实现。

在灭菌过程中得到的最大剂量值，受辐照装置性能和产品装载模式的影响。因此，辐射装置或装载模式的改变将导致产品最大剂量的改变。在选择试验剂量时宜考虑到这种因素。

用于产品性能检测的辐照位置宜确保剂量确定的准确度，且剂量分布与实际情况保持一致。用于常规灭菌过程的辐照容器内通常有较大的剂量不均匀度，使得检测目的失去意义。如果使用常规的辐照容器，检测产品宜置于使剂量不均匀度最小化的位置。可能需要单独剂量分布，以确定所接受剂量的分布。这些剂量分布实验不必以与产品测试相同的剂量进行（见注释）。使用低剂量可以使剂量测量系统在其操作范围内使用更准确的部分，从而提高剂量分布的总体准确性。可能有必要证明，使用不同的剂量并不会改变剂量分布。

1. 此类剂量分布类似于性能鉴定(PQ)所要求的（见第9章)。

如果辐照容器不能用于达到所需剂量均匀度或剂量大小的剂量，替代办法包括在正常过程流程之外进行辐照的非标准加工，例如，常规地通过即定的输送路径加工辐照容器的伽马辐照装置也可以通过“换面”或使用特殊的输送系统辐照产品。产品的“换面”加工可能涉及人工将产品放置在辐照装置内的固定位置。在转盘上旋转产品或在这些固定位置的加工台上手动操作产品可用于改善剂量均匀性。

在解释试验结果和确认最大可接受剂量时宜谨慎。用于测试的产品单元通常不照射相同的剂量，而是照射一定剂量的范围。在这些情况下，最大可接受剂量是发现性能可接受的产品单元所接受的最低剂量。

建立最大可接受剂量要求的剂量可能会超过有效剂量测量系统的校准范围。在这种情况下剂量可以按一定剂量増量进行辐照，同时监测每一个剂量増量。则总剂量等于各増量剂量的和。

1. 例如，增量剂量可能不包括产品在常规加工中可能经历的辐照温度等因素的影响，而辐照温度可能会影响产品性能。
   1. 建立灭菌剂量

灭菌剂量的建立方法（见ISO 11137-2和ISO/TS 13004）要求产品或其部分（样品份额，SIP），在一个剂量或规定的公差内接受的辐照。为了避免影响剂量建立方法的结果，剂量测量系统宜足够准确和精确，以确保测量结果在方法规定的公差内。

1. 本条款涉及为建立灭菌剂量而进行的剂量测量，但在要求的公差范围内传递剂量的原则也适用于灭菌剂量审核的辐照。

在灭菌剂量建立方法规定的公差范围内的获得的剂量是基于获得给定产品单元或SIP表面/内部任何一点上的最小和最大剂测量。可能需要单个产品单元详细的剂量分布，特别是对电子束辐照。这种剂量分布类似于性能鉴定的要求（见第9章）。

辐照产品装载模式宜选择使单个产品单元以及产品单元之间剂量变化最小的装载模式。有时有必要单独辐射某个产品单元。在特殊情况下，可能需要将产品拆分辐照并重新包装，以达到可接受的剂量范围。产品的拆分和重新包装可能会影响产品的生物负载。与此相关的内容，见ISO 11137-2:2013中5.4.1。

为了确定产品或产品中各部分的吸收剂量范围，要进行剂量分布测量。要测量剂量分布不必使用与灭菌剂量建立相同的剂量（见注释）。可以使用更髙的剂量能确保剂量测量系统工作在其使用范围中更准确的那部分，从而提高整个剂量分布测量的准确性。可能有必要证明，使用不同的剂量并不会改变剂量分布。

1. 这种剂量分布类似于性能鉴定的要求（见第9章)。

宜对产品进行重复剂量分布实验，以量化和潜在地降低产品剂量测量的不确定度。在没有产品重复剂量分布实验数据的情况下，宜在每个辐照容器中放置足够的剂量计，以确定其位置并测量最小和最大剂量。

在建立灭菌剂量时，在进行辐照时宜考虑到与剂量分布数据有关的测量不确定度，以确保满足规定的剂量允差。所采取的方法将取决于辐照和剂量监测的条件，但第9章(性能鉴定)和附录D中涉及目标剂量计算的一般原则是相关的，宜酌情适用。

以剂量设定为目的的γ射线辐照通常使用某一专门的辐照装置，可用于低于灭菌剂量或辐照装置中常规产品路径以外的限定位置的辐照，例如：在一个旋转小车，或一种为低剂量辐照设计的特殊辐照路径。

以建立剂量为目的的电子束或X射线辐照通常可以在用于灭菌的辐照装置中进行，可通过降低辐照装置束流、增加传输速度和/或其他减少产品在电子束中的停留时间来达到低剂量照射。

为获得低剂量，在选择电子束或x射线设施上的电子束参数时宜谨慎。例如，在一些电子加速器中，如果束流发生改变，电子能量可能会发生改变，从而影响剂量分布。

使用电子束辐照时，可以将产品用材料包围以散射电子，从而得到更均匀的剂量分布。宜记录周围所使用材料的性质。类似的技术也可能适用于X射线辐照，因为某些X射线辐照装置设计产生的单向光束可能会导致不可接受的剂量不均匀度。

对于ISO11137-2和ISO/TS13004中给出的每种灭菌剂量建立方法，都规定了所传递剂量的公差。这些都总结在附录C中。在不满足公差的情况下应采取的措施根据灭菌剂量建立方法而有所不同，并在ISO11137-2和ISO/TS13004中描述。

1. ISO11137-2：2013和ISO/TS13004中的剂量公差以及如这些公差未能满足应采取的措施与ISO11137-2：2006中给出的不同。
   1. 安装鉴定

安装鉴定的目的是证明辐照装置已经按照其说明书提供并进行了安装。

1. 本文件和ISO11137-1的一些条款中给出了安装鉴定中所需的各种剂量学相关活动的信息。为方便起见，表B.1列出了本文档和ISO11137-1中适用条款的位置。

ISO 11137-1对测量电子束或X射线辐照装置的特性有一定的要求。这些特性包括电子束或X射线的能量、平均束流，如适用，还包括扫描宽度和扫描均匀性。特性的详细资料取决于辐照装置的设计和结构。在本部分的7.4至7.7中有一些例子，但还不够详尽。

确定电子束特性的大多数方法涉及可追溯到适当的国家或国际标准的剂量测量。确定某些特性（例如，扫描宽度）可能不涉及可追溯的剂量测量。

对于X射线辐照装置，在安装鉴定过程中，要求测量电子束能量或X射线的能量。目前还没有公布的工业X射线束能量测量的标准方法。在X射线辐照装置设计允许的情况下，可以按照标准方法(见ISO/ASTM51649)测量入射在X射线靶上的电子束能量。

1. 工业x射线束能量测量的方法已经发布[25]，但这些不是标准方法。

对于使用扫描和脉冲型电子束的电子加速器，电子束脉冲和扫描之间有足够的重叠以在产品表面提供所需的剂量均匀度非常重要。这涉及考虑扫描频率、扫描宽度、脉冲重复频率（对于脉冲加速器）以及传送带速度之间的关系相对于产品表面未扫描电子束的横截面分布(见ISO/ASTM51649)。

扫描均匀性的特性在许多情况下包括产品运行方向和垂直于产品运行方向上的剂量均匀性的测量。

电子束特性的测量方法细节可以参照ISO/ASTM 51649和ISO/ASTM51818，X射线特性的细节可参照ISO/ASTM 51608。

对于γ辐照装置的安装鉴定没有专门的剂量测量要求。但是，按照辐照装置规定，在安装鉴定过程中有必要进行剂量测量和/或剂量分布测量，以验证操作是否在规定范围内。例如，包括规定的剂量率和剂量均匀性。剂量测量类似于那些用在运行鉴定中的方法。

* 1. 运行鉴定
     1. 总则

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

以显示一致和稳定操作的重复测量是运行鉴定的一个重要组成部分，宜在规定的时间间隔内进行，并在可能影响剂量或剂量分布的任何变化之后进行，如伽马设施中的源补充或输送系统的改造。运行鉴定的总策略应基于辐照装置的预期操作方法。

1. 本文件和ISO 11137-1的一些条款中给出了运行鉴定要求的各种剂量学相关活动的信息。为方便起见，表B.2列出了本文档和ISO 11137-1中适用条款的位置。
   * 1. γ辐照装置

运行鉴定的剂量分布是用来描述辐照装置在规定装载模式下的剂量分布和重复性，并用来确定辐照过程中断对整个辐照容器剂量的影响。

剂量分布宜通过把剂量计放在满足辐照装置设计尺度并装载密度均匀材料的辐照容器内进行测量。至少需要进行两个剂量分布实验，一个使用辐照装置所适用密度范围下限的材料来进行，另一个用密度范围上限的材料来进行。辐照装置的每个路径都需要进行运行鉴定测量（ISO 11137-1：2006,9.2.6）。

在许多伽马辐照装置设计中，辐照时间和最小剂量之间的关系在限定的密度范围内不是线性的。在这种情况下，可以进行两次以上不同密度的剂量分布实验，以确定辐照装置的性能特征。

1. 密度均匀的材料可能是，例如，膨胀聚乙烯泡沫薄板或板，纸板或木材。

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

在运行鉴定的剂量分布测试中，辐照装置需要放置足够数量的辐照容器以有效模拟装满特定密度材料的辐照容器的辐照装置的剂量分布情况。所需数量取决于辐照容器的设计。至少，任何在附近或在源和进行剂量分布辐照容器之间的辐照容器宜含有相同密度的材料。

单个剂量计，剂量条或剂量片宜放置充足数量在辐照容器中，以确定剂量分布。剂量计的数量取决于辐照容器的尺寸和辐照装置的设计。例如：对一个1.0m×1.0m×0.5m尺寸的容器，剂量计可以以10cm的三维网格空间布放（也就是每隔10cm）在容器内，至少在面向源的外部平面和容器的中间平面上。

对于剂量分布没有预期变化的再鉴定的剂量分布，先前的实验数据可以用来优化剂量计的布放位置，以便剂量计可以集中在潜在的最小和最大剂量以及高剂量梯度的区域。

在包括基准测试在内的适当的质量保证程序下，数学模型方法也可能有助于优化剂量计的布放位置，并可能减少在剂量分布实验中使用的剂量计的数量。见附录A。

运行鉴定剂量分布实验获得的数据可用于建立

1. 计时器设置和/或输送速度与不同密度的材料辐照容器内某一点的剂量大小之间的关系，以及
2. 辐照容器内的剂量均匀性与材料密度之间的关系。

近似关系可以从辐照装置生产厂或数学模型计算得到。剂量分布的数据可以用来修正特定辐照装置的这些近似关系。

为了评估辐照过程中断对整个辐照容器的剂量的影响，宜实施特定的剂量测量。实施这些测量的一种方法是辐照一个在如8.2.4所述位置布放剂量计的辐照容器，在预计受源移动影响最大的区域，并在该辐照容器靠近源时中断过程。过程中断影响的评估通过对比在正常过程条件下进行的剂量分布实验所获得的数据得到。可能需要进行多次过程中断以准确评估其影响。

1. 使用数学模型来计算过程中断的影响可能会作为测量的补充。

过程中断的影响可能不必每个运行鉴定确定。例如，源补充后，辐照容器内的剂量分布可能与之前进行过程中断研究时的剂量分布相似。在这种情况下，可能不需要过程中断研究。在运行鉴定中不包括过程中断研究的合理理由宜形成文件。

过程中断可导致最小和最大剂量的大小以及这些极端情况发生的位置的变化。在常规加工中，宜考虑在产品剂量未超出规范的情况下可能发生的允许中断次数。这将取决于在正常的、不间断的加工过程中，剂量接近规定限值的程度。

1. 关于进行过程中断剂量分布实验的额外指南，见ISO/ASTM52303和AAMITIR29。

对特殊的传输系统或者对于人工放置产品所指定的辐照固定位置，宜进行剂量分布实验。这些位置产品的剂量分布可能受到主要辐照装置路径中存在的产品的影响。宜考虑使用此类传送带或位置的条件状况对剂量学校准和不确定度(见ISO/ASTM51261)的影响，例如：剂量率和温度。因此，可能需要为每个辐照装置路径和固定位置建立一个剂量学系统校准曲线。这可能需要生成一个新的校准曲线或验证一个现有的曲线。

额外的剂量分布研究可以提供数据以减少在性能鉴定中的剂量分布研究(见第9章)。这些研究例子包括确定部分填充的辐照容器的效果和在辐照容器的中心装载产品，以获得期望的剂量不均匀度。

辐照容器中非满载所接受的剂量要大于满载，因此在剂量分布实验中剂量计宜放在非满载和其剂量分布可能受到任何非满载辐照容器影响的满载辐照容器的可能的最大剂量区域。

1. 与满载的辐照容器相比，辐照容器中心装载产品会导致剂量大小和分布的变化。

进一步的剂量分布宜用来确定在加工某一特定密度的产品之前或之后加工不同密度的产品可能产生的对剂量的大小和分布的影响。可接受的可以在一起加工的密度范围，可依据这些剂量分布实验结果来确定。密度变化对剂量大小和分布的影响将取决于辐照装置的设计以及密度变化如何引入辐照装置。待剂量分布实验的辐照容器中材料的密度宜代表常规一起加工的密度范围。宜进行足够数量可能受到周围密度变化影响的辐照容器的剂量分布。宜将剂量分布数据与从密度没有变化的辐照容器中获得的数据进行比较（见8.2.3）。

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

* + 1. 电子束辐照装置

运行鉴定的剂量分布是用来描述辐照装置在确定的装载方式中的剂量分布和重复性，并用来确定过程中断对整个辐照容器剂量的影响。

宜在产品辐照所用的电子束能量处进行剂量分布。如果使用了一种以上的能量，则宜对每一种能量进行运行鉴定剂量分布。如果使用一个以上的扫描宽度，则宜使用选定的扫描宽度进行运行鉴定剂量分布，以覆盖产品辐照所使用的操作限制。

剂量分布宜通过把剂量计放在满足辐照容器设计尺度并装填密度均匀材料的辐照容器内进行测量，其密度要在所用辐照装置设计的密度范围内。通常情况下，运行鉴定剂量分布测试只使用一种密度进行，但是，使用多种密度测试可以获得更多的详细信息。例如：对密度接近于辐照装置密度范围界限的材料进行辐照。

1. 密度均匀的材料可能是，例如，膨胀聚乙烯泡沫薄板或板。

建议使用单侧辐照进行运行鉴定剂量分布，以获得最大限度地辐照装置一致和稳定运行的信息。

对选定的一个的密度，宜辐照足够多的辐照容器（至少3个），得出反映各容器内和容器之间剂量和剂量分布变异性的剂量分布。根据以前逬行的运行鉴定中对同种或类似辐照装置得到的信息确定重复进行剂量分布测量的细节和数量。这意味着一个新辐照装置可能比再鉴定剂量分布实验需要进行更多的重复性剂量分布测试。

电子束辐照装置通常设计为使辐照容器通过辐射场传输，该辐射场可能包括或可能不包括容器之间的分离。通常，容器之间分离可能会发生

1. 设计(例如容器之间的固定间隔，可能导致在任何时间辐射场中只有一个辐照容器)，
2. 在更改产品批次时，或
3. 改变辐照参数时。

容器之间的间距以及容器之间的密度或材料配置的差异可能会影响每个容器内的剂量分布。因此，为评估这些影响而进行的剂量分布可能为性能鉴定剂量分布提供有用的信息。

单个剂量计、剂量计条或剂量计片剂量计宜按三维阵列布放在待辐射密度均匀的测试材料内，包括测试产品的表面。剂量计的数量要按照辐照容器的大小、辐照装置的设计和电子加速器的能量来定。

对于剂量分布没有预期变化的再鉴定剂量分布，可以使用以前实验的数据来优化剂量计的位置，以便剂量计可以集中在潜在的最小和最大剂量以及高剂量梯度的区域。

在包括基准测试在内的适当的质量保证程序下，数学模型方法可能有助于优化剂量计的放置位置，并可能减少在剂量分布实验中使用的剂量计的数量。见附录A。

使用特定电子束辐照装置进行的剂量分布实验获得的数据可以用来确定朿流特性、传送速度和填充了已知密度均匀材料的辐照容器内或表面某一点处剂量大小之间的关系。

这样确定的位置是辐照容器中的最小或最大剂量位置，或剂量计随辐照容器移动但与辐照容器分离的一个具有固定几何形状的位置。这个后者位置可用来定义常规辐照加工过程中的监测位置。

为评价过程中断对整个辐照容器内剂量的影响，宜进行特定的剂量测量。该影响可通过在过程中断中预期具有最大影响的位置上布放剂量计来确定。这个位置通常位于面对电子束的辐照容器的表面，并且在距离电子束窗口较近的地方可能更明显。辐照容器在正常加工条件下辐照，当辐照容器位于束下时出现加工中断，之后过程再次启动，过程中断的影响可通过对比有无过程中断的剂量测量结果来确定。

根据辐照装置的设计，可能有必要评估不同辐照条件和不同中断原因下的过程中断对剂量的影响。例如，在高传输速度高重量产品和低传输速度低重量产品时，效果可能会有所不同。由安全系统、电子束和传送带产生的过程中断可能会对剂量产生不同的影响，这些影响宜被确定。

过程中断可导致最小和最大剂量的大小以及这些极端情况发生的位置的变化。在常规加工中，宜考虑在产品剂量未超出规范的情况下可能允许发生的中断次数。这将取决于在正常的、不间断的处理过程中，剂量接近规定限值的程度。

1. 关于进行过程中断剂量分布实验的额外指南，见ISO/ASTM52303和AAMITIR29。

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

* + 1. X射线辐照装置

运行鉴定的剂量分布是用来描述辐照装置在确定的装载方式中的剂量分布和重复性，并用来确定过程中断对整个辐照容器剂量的影响。

宜在产品辐照所用的电子束能量处进行剂量分布。如果使用了一种以上的能量，则宜对每一种能量进行运行鉴定剂量分布。如果使用一个以上的扫描宽度，则宜使用选定的扫描宽度进行运行鉴定剂量分布，以覆盖产品辐照所使用的操作限制。

剂量分布宜通过把剂量计放在满足辐照装置设计尺度并装填密度均匀材料的辐照容器内进行测量。至少需要进行两个剂量分布测试，一个使用辐照装置所要求密度范围下限的材料来进行，另一个用密度范围上限的材料来进行。辐照装置的每个路径都需要进行运行鉴定测量。

如果X射线辐照装置的设计使辐照时间和最小剂量之间的关系在密度范围内不是线性的，宜进行两次以上的剂量分布实验，以确定辐照装置的性能特性。

1. 密度均匀的材料可能是，例如，膨胀聚乙烯泡沫薄板或板，纸板或木材。

在每一选定密度下宜对足够数量（至少3个）的辐照容器进行剂量分布测量以检测不同容器之间的剂量和剂量分布的差异。根据以前进行的运行鉴定中对同种或类似辐照装置得到的信息确定重复进行剂量分布测量的细节和数量。这意味着对于新的辐照装置，比再鉴定剂量分布测试的辐照装置需要进行更多的重复性剂量分布测试。

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

单个剂量计，剂量条或剂量片宜布放成三维阵列，包括待辐射密度均匀的测试材料的表面。剂量计的数量取决于辐照容器的尺寸和辐照装置的设计和X射线的能量。例如：对一个1.0m×1.0m×0.5m尺寸的容器，剂量计可以以10cm的三维网格布放（也就是每隔10cm）在容器内，至少在面对X射线束的外部平面和容器的中间平面上。

对于剂量分布没有预期变化的再次鉴定的剂量分布,先前的试验数据可以用来优化剂量计的布放位置，以便剂量计可以集中在潜在的最小和最大剂量以及高剂量梯度的区域。

在包括基准测试在内的适当的质量保证程序下，数学模型方法可能有助于优化剂量计的布放位置，并可能减少在剂量分布实验中使用的剂量计的数量。见附录A。

使用特定的X射线辐照装置进行剂量分布实验获得的数据可用于建立

1. 束流特性、产品与X射线靶之间的距离、传送速度和填充了已知密度均匀材料的辐照容器内或表面某一点处剂量大小之间的关系，以及
2. 辐照容器内的剂量均匀性与材料密度之间的关系。

另一方法（辐照容器外监测）是用固定几何学对于剂量计定义一个位置，该剂量计随辐照容易移动，但却与辐照容器分离，并由此确定束流特性、传送速度和该处位置剂量大小之间的关系。这个位置可用来定义常规辐射加工过程中的监测位置。

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

根据辐照装置的设计，可能有必要评估不同辐照条件和不同中断原因下的过程中断对剂量的影响。例如，在高传输速度高重量产品和低传输速度低重量产品时，效果可能会有所不同。由安全系统、电子束和传送带产生的过程中断可能会对剂量产生不同的影响，这些影响宜被确定。

过程中断可导致最小和最大剂量的大小以及这些极端情况发生的位置的变化。在常规加工中，宜考虑在产品剂量未超出规范的情况下可能允许发生的中断次数。这将取决于在正常的、不间断的加工过程中，剂量接近规定限值的程度。

1. 关于进行过程中断剂量分布实验的额外指南，见ISO/ASTM52303和AAMITIR29。

对特殊的输送系统或对于人工放置产品所指定的固定位置，宜进行剂量分布实验。这些位置产品的剂量分布可能受到主要辐照装置路径中存在的产品的影响。宜考虑使用此类传送带或位置的条件状况对剂量学校准和不确定度(见ISO/ASTM51261)的影响，例如：剂量率和温度。可能需要为每个辐照装置路径和固定位置建立一个剂量学系统校准曲线。这可能需要生成一个新的校准曲线或验证一个现有的曲线。

额外的剂量分布研究可以提供数据以减少在性能鉴定中的剂量分布研究。这些研究例子包括确定部分填充的辐照容器的效果和在辐照容器的中心装载产品，以获得期望的剂量不均匀度。

辐照容器中非满载所接受的剂量要大于全部装载情况，因此在剂量分布实验中剂量计宜放在非满载和其剂量分布可能受到任何非满载辐照容器影响的满载辐照容器的可能的最大剂量区域。

1. 与满载的辐照容器相比，辐照容器中心装载产品会导致剂量大小和分布的变化。

进一步的剂量分布宜用来确定在加工某一特定密度的产品之前或之后加工不同密度的产品可能产生的对剂量的大小和分布的影响。可接受的可以在一起加工的密度范围，可依据这些剂量分布实验结果来确定。密度变化对剂量大小和分布的影响将取决于辐照装置的设计以及密度变化如何引入辐照装置。待剂量分布实验的辐照容器中材料的密度宜代表常规一起加工的密度范围。宜进行足够数量可能受到周围密度变化影响的辐照容器的剂量分布。宜将剂量分布数据与从密度没有变化的辐照容器中获得的数据进行比较（见8.4.3）。

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

* 1. 性能鉴定
     1. 总则

辐照装置和产品相关的一些因素会影响剂量分布。从性能鉴定剂量分布实验中获得的数据可用于识别产品内最大和最小剂量的位置和数值大小，并且能计算常规监测位置的剂量与这些剂量之间的关系。监测位置可选择在辐照容器内（比如最小和最大剂量的位置）或者放置在邻近并且伴随辐照容器移动的一个独立的位置。

因为性能鉴定剂量分布目的，可以使用产品剂量规范以外的剂量进行辐照，前提是有信息证明使用这些剂量不影响剂量分布。

1. 本文件和ISO 11137-1的一些条款中给出了性能鉴定要求的各种剂量学相关活动的信息。为方便起见，表B.3列出了本文档和ISO 11137-1中适用条款的位置。

在剂量分布实验中所得剂量的相关信息被用来确定过程参数，比如定时器设定或传输速度，以在不超过最大可接受剂量的前提下，满足规定的灭菌剂量。

运行鉴定中所得剂量分布的数据可为性能鉴定中的剂量分布实验提供剂量计布放的初始信息。宜引起特别注意的是潜在最大与最小剂量之间的区域，这些区域所得剂量宜比中间剂量的区域更接近于运行鉴定所得剂量分布中的剂量。

剂量分布实验宜有足够的细节来确定在被辐照时产品表面或内部最大或最小剂量的大小和位置。显著的剂量梯度可能出现在独立的产品单元的表面或内部，在布放剂量计时宜考虑这些。每种情况都需要独立进行评估，但有关剂量计布放的常规指南也在下面和ISO/ASTM52303中给出。在包括基准测试在内的适当的质量保证程序下，数学模型方法可能有助于优化剂量计的布放位置和可能减少剂量计的数量。见附录A。

1. 关于剂量分布方面的其他信息可在AAMITIR29和ISO/ASTM52303中找到。

如果运行鉴定测量表明辐照装置已经发生了一定程度的变化，即性能鉴定中的一个或多个结论不再有效，或如果产品的变化可能影响剂量或剂量分布，则宜重复性能鉴定。但是，没有要求定期重复性能鉴定。

* + 1. γ辐照装置
       1. 装载模式

对于剂量分布，单个产品纸箱宜以规定的预期常规的装载模式的方式排列在辐照容器内。宜考虑到关键的产品特性，包括单个产品纸箱的尺寸和重量，以及这些参数的允许变化范围，产品的剂量规范和从运行鉴定剂量分布中获得的见解。在性能鉴定期间要加工的产品纸箱样品宜进行测量和称重，以确保产品纸箱符合规定的产品特性。

一般情况下，产品纸箱通常是完全充满辐照容器的体积。然而，在某些情况下，由于产品的限制，如窄剂量范围规范、产品密度高或非均匀性或纸箱尺寸，无法利用剩余空间。

辐照容器内定义的产品装载模式可以包括一种以上的产品，并包括一系列纸箱尺寸和重量。宜研究不同密度的装载产品在辐照容器内不同位置对剂量分布的影响。剂量分布的影响可以通过对不同的装载模式进行剂量分布实验来检验，其中产品密度的极端值配置在辐照容器的不同位置。剂量分布实验的结果可能产生一个或多个潜在的最小或最大剂量的位置(见ISO/ASTM52303)。

在某些情况下，产品纸箱可以在辐照容器内移动，或者产品单元可以在产品纸箱内移动，这两者都可能影响剂量分布。

如果产品纸箱在辐照容器内能够移动并且影响剂量分布，宜固定产品，以防止这种移动。在性能鉴定期间用于保护产品的材料也宜在常规加工过程中使用，并在过程规范中定义。如果产品纸箱不能充分固定，则在绘制剂量分布时宜考虑到这一点，例如，通过绘制最坏情况配置的剂量分布。

如果产品在产品纸箱内能够移动并且对剂量分布有影响，在绘制剂量分布时宜引起重视，例如，通过绘制产品纸箱内产品的一些可能方向的剂量分布，以确定关于剂量分布的最坏情况。

低密度产品倾向于相当均匀，因此在用γ射线照射时，辐照容器内个别产品的方向不太可能对剂量分布产生重大影响。但是，对于不均匀的产品，例如含有高密度成分和空隙的产品(例如金属和金属/聚合物植入物)可能会难以获得可接受的剂量分布，在某些情况下，在每个辐照容器内可能需要产品的特定方向。

宜在指定的过程参数上实施足够数量的满载辐照容器的剂量分布， 以便确定辐照容器之间剂量和剂量分布的变异性。为了获得统计上有效的数据，宜至少绘制3个辐照容器的剂量分布。然而通过大量的实验可提高测量值的可信度。重复性剂量分布实验在剂量极值区域布放剂量计也可能满足要求，而不用进行一次完整的剂量分布实验。

在剂量分布产品之前和之后包含产品或模拟产品辐照容器的数量将取决于特定的辐照装置设计。剂量分布实验的设计将影响可获得的关于变异性来源的信息(见附录D)。进一步的指南见ISO/ASTM52303。

部分装载的辐照容器也宜进行剂量分布，以确保符合剂量规范。考虑到一个部分装载的辐照容器可能包含从一个纸箱到少于满载一个纸箱的数量，剂量分布可能会根据部分装载的辐照容器内的纸箱数量而有所变化。因此，对部分装载辐照容器剂量分布的评估宜包括根据辐照容器内产品的不同数量对剂量分布的评估。在运行鉴定期间对部分装载的容器的测试可以提供有价值的信息，有利于性能鉴定的实验设计。或者，在部分装载的辐照容器中添加模拟产品以模拟满载的辐照容器，可能会减少部分装载的辐照容器对剂量分布的影响。

如果部分装载的辐照容器导致不可接受的剂量分布，这可以通过添加适量的模拟产品来解决。此种添加的细节应是过程规范的一部分。

* + - 1. 剂量学
         1. 剂量计放置

剂量计宜放置在每个满载的辐照容器中，以进行足够数量的分布实验，以确定最小和最大剂量的位置。来自运行鉴定剂量分布的数据可用于指导剂量计的放置，将剂量计集中放置在最小和最大剂量的预期区域。

剂量计宜放置在部分装载的辐照容器以及周围的辐照容器的剂量分布可能受到部分装载的辐照容器影响的预期最小和最大剂量区域。

用于常规过程监测的位置宜包括在性能鉴定的剂量计放置计划中。此监测位置宜为辐照容器内、上或附近且便于布置的位置，但始终是随辐照容器移动的位置。虽然不需要，但使用最小或最大剂量位置作为监测位置可能很方便。

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

对于造成局部屏蔽或散射的产品，可能需要使用薄膜剂量计来获得所需的空间分辨率。如果使用没有外包装的薄膜剂量计，这些剂量计极易受到环境条件的影响，例如湿度，这可能会造成重大的测量错误。在进行剂量分布实验时，可将不带保护袋的薄膜剂量计辐照于接近参考剂量计的地方，或将薄膜剂量计置于其外包装内，以减少这些错误。没有外包装袋的剂量计与参考剂量计放置时，宜确保两种类型剂量计受到相同剂量的照射。两种类型剂量计剂量测量的差异可以用来修正剂量分布的结果。

对于用γ射线辐照低密度产品，可能适合将剂量计放置在产品的无菌屏障系统之外，因为显著的剂量梯度不会出现在在单个产品单元内/上。典型例子是产品是由低原子序数（如非金属产品）的元素组成的，另外，不包含密度或质量大到足以造成邻近区域局部屏蔽或向邻近区域散射的物质。

1. 在某些辐照装置设计中，由于辐照装置的设计和辐照容器的结构材料的位置，低密度产品可能会出现显著的剂量梯度。

对于产品中包含密度或质量大到足以在辐照时引起局部屏蔽或散射的材料，为了确定最大和最小剂量，可能有必要将剂量计布放在产品的无菌屏障系统内。例如，由钛制成的植入物的密度明显大于包装材料，因此可能需要在无菌屏障系统内放置剂量计。

* + - * 1. 重复剂量分布实验

重复性剂量分布实验用于获得由于辐照装置变化、产品变化和剂量计测量重复性引起的剂量计测量变异性的信息。建议至少进行三次实验（每次实验使用独立的辐照容器）来获得在统计学上有效的数据。通过大量的实验可提高测量值的可信度。重复性剂量分布实验在剂量极值区域布放剂量计也可能满足要求，而不用进行一次完整的剂量分布实验。进一步的指南见ISO/ASTM52303。

可能有特殊情况，例如建立灭菌剂量的辐照，只使用一个或两个辐照容器。在这些情况下，宜在每个辐照容器中放置足够的剂量计，以确定最小剂量和最大剂量位置并测量。

* + - 1. 剂量分布数据分析

剂量分布数据分析

1. 定义与产品最小和最大剂量位置相关的常规监测位置，以及
2. 在适用的情况下，定义与使用常规监测位置间接测量产品的最小和最大剂量有关的不确定度成分。
3. 关于常规监测位置的选择的指南见AAMITIR29和ISO/ASTM52303。对于如何使用这些数据来定义不确定度的成分指南，见附录D。
   * 1. 电子束辐照装置
        1. 装载模式

对于剂量分布，单个产品箱宜以规定的预期常规装载模式的方式排列在辐照容器内。宜考虑到关键的产品特性，包括单个产品纸箱的尺寸和重量，以及这些参数的允许变化范围，产品组成，产品纸箱的方向和产品纸箱内的产品单元相对于电子束方向，产品的剂量规范和从运行鉴定剂量分布中获得的见解。在性能鉴定期间要辐照的产品纸箱样品宜进行测量和称重，以确保产品纸箱符合规定的产品特性。

产品箱内的产品方向可能会影响剂量分布，因此在准备电子束灭菌产品时宜予以考虑。一般情况下，产品纸箱通常是完全充满辐照容器的体积。然而，在某些情况下，由于产品的限制，如窄剂量范围规范、产品密度高或非均匀性或纸箱尺寸，无法利用剩余空间。

在某些情况下，产品纸箱可以在辐照容器内移动，或者产品单元可以在产品纸箱内移动，这两者都可能影响剂量分布。

如果产品纸箱在辐照容器内能够移动并且影响剂量分布，宜固定产品，以防止这种移动。在性能鉴定期间用于保护产品的材料也宜在常规加工过程中使用，并在过程规范中定义。如果产品纸箱不能充分固定，则在绘制剂量分布时宜考虑到这一点，例如，通过绘制最坏情况配置的剂量分布。

如果产品在辐照容器内可以移动并且对剂量分布产生影响，在绘制剂量分布图时宜引起注意，比如通过绘制产品纸箱内产品的一些可能方向的剂量分布，以确定关于剂量分布的最坏情况。

宜在指定的过程参数上实施足够数量的满载辐照容器的剂量分布，以便确定辐照容器之间剂量和剂量分布的变异性。为了获得统计上有效的数据，宜至少绘制3个辐照容器的剂量分布。然而通过大量的实验可提高测量值的可信度。重复性剂量分布实验在剂量极值区域布放剂量计也可能满足要求，而不用进行一次完整的剂量分布实验。

根据辐照装置的设计，至少一个满载产品的辐照容器在剂量分布产品辐照容器之前和之后，以减少辐照装置中其他不同产品可能对性能鉴定产品剂量分布的影响。剂量分布实验的设计将影响可获得的关于变异性来源的信息(见附录D)。额外指南见ISO/ASTM52303。

剂量分布实验的结果可能表明如何修改某些过程参数可为常规灭菌处理提供规范内的剂量。只有在先前的研究证明改变这些参数如何影响剂量传递时，未重复剂量分布实验情况下修改参数才能被接受。这通常发生在参数(例如，传输速度、电流等）已被证明与剂量传递有直接关系的情况。

经过适当基准测试的数学模型可用于确定参数变化对剂量传递的影响。

部分装载的辐照容器也宜进行剂量分布，以确保符合剂量规范。考虑到一个部分装载的辐照容器可能包含从一个纸箱到少于满载一个纸箱的数量，剂量分布可能会根据部分装载的辐照容器内的纸箱数量而有所变化。因此，对部分装载辐照容器剂量分布的评估宜包括根据辐照容器内产品的不同数量对剂量分布的评估。或者，在部分装载的辐照容器中添加模拟产品以模拟满载的辐照容器，可能会减少部分装载的辐照容器对剂量分布的影响。

穿过电子束的相邻辐照容器之间的间隔和/或部分装载的辐照容器内的产品数量也可能影响到与部分装载辐照容器相邻的满载辐照容器的剂量。因此，在制定剂量计放置计划时宜考虑到这一点(见9.3.9)。

如果部分装载的辐照容器导致不可接受的剂量分布，这可以通过添加适量的模拟产品来解决。此种添加的细节应是过程规范的一部分。

* + - 1. 剂量学
         1. 剂量计放置

剂量计宜放置在每个满载的辐照容器中，以进行足够数量的分布实验，以确定最小和最大剂量的位置。对于使用电子束辐照装置处理的产品，通常需要在产品的无菌屏障系统内放置剂量计，以确定最小和最大剂量。与γ或X射线不同，考虑到产品的非均匀性，在运行鉴定期间使用均匀材料进行的剂量分布实验的数据通常不用于指导性能鉴定期间剂量计的放置。

剂量计宜放置在部分装载的辐照容器以及周围的辐照容器的剂量分布可能受到部分装载的辐照容器影响的预期最小和最大剂量区域。

用于常规过程监测的位置宜包括在性能鉴定的剂量计放置计划中。此监测位置宜为辐照容器内、上或附近的方便位置，但始终是随辐照容器移动的位置。虽然不需要，但使用最小或最大剂量位置作为监测位置可能很方便。

剂量测量系统宜有足够高的空间分辨率，以测量可能存在的剂量梯度，例如：在材料的界面上。对于电子束辐照而言，剂量梯度的大小在小于1 mm尺度上可超过百分之几十以上，例如，对于小金属组件的辐照（例如见参考[29]）。

对于造成局部屏蔽或散射的产品，可能需要使用薄膜剂量计来获得所需的空间分辨率。如果使用没有外包装的薄膜剂量计，这些剂量计极易受到环境条件的影响，例如湿度，这可能会造成重大的测量错误。在进行剂量分布实验时，可将不带保护袋的薄膜剂量计辐照于接近参考剂量计的地方，或将薄膜剂量计置于其外包装内，以减少这些错误。没有外包装袋的剂量计与参考剂量计放置时，宜确保两种类型剂量计受到相同剂量的照射。两种类型剂量计剂量测量的差异可以用来修正剂量分布的结果。

* + - * 1. 重复剂量分布实验

重复性剂量分布实验用于获得由于辐照装置变化、产品变化和剂量计测量重复性引起的剂量计测量变异性的信息。建议至少进行三次实验（每次实验使用独立的辐照容器）来获得在统计学上有效的数据。通过大量的实验可提高测量值的可信度。重复性剂量分布实验在剂量极值区域布放剂量计也可能满足要求，而不用进行一次完整的剂量分布实验。进一步的指南见ISO/ASTM52303。

可能有特殊情况，例如建立灭菌剂量的辐照，只使用一个或两个辐照容器。在这些情况下，宜在每个辐照容器中放置足够的剂量计，以确定最小剂量和最大剂量位置并测量。

* + - 1. 剂量分布数据分析

剂量分布数据分析

1. 定义与产品最小和最大剂量位置相关的常规监测位置，以及
2. 在适用的情况下，定义与使用常规监测位置间接测量产品的最小和最大剂量有关的不确定度成分。
3. 关于常规监测位置的选择的指南见AAMITIR29和ISO/ASTM52303。对于如何使用这些数据来定义不确定度的成分指南，见附录D。
   * 1. X射线辐照装置
        1. 装载模式

对于剂量分布，单个产品纸箱宜以规定的预期常规的装载模式的方式排列在辐照容器内。宜考虑到关键的产品特性，包括单个产品的纸箱尺寸和重量，以及这些参数的允许变化范围，产品的剂量规范和从运行鉴定剂量分布中获得的见解。在性能鉴定期间要加工的产品纸箱样品宜进行测量和称重，以确保产品纸箱符合规定的产品特性。

一般情况下，产品纸箱通常是完全充满辐照容器的体积。然而，在某些情况下，由于产品的限制，如窄剂量范围规范、产品密度高或非均匀性或纸箱尺寸，无法利用剩余空间。

辐照容器内定义的产品装载模式可以包括一种以上的产品，并包括一系列纸箱尺寸和重量。宜研究不同密度的装载产品在辐照容器内不同位置对剂量分布的影响。剂量分布的影响可以通过对不同的装载模式进行剂量分布实验来检验，其中产品密度的极端值配置在辐照容器的不同位置。剂量分布实验的结果可能产生一个或多个潜在的最小或最大剂量的位置(见ISO/ASTM52303)。

在某些情况下，产品纸箱可以在辐照容器内移动，或者产品单元可以在产品纸箱内移动，这两者都可能影响剂量分布。

如果产品纸箱在辐照容器内能够移动并且影响剂量分布，宜固定产品，以防止这种移动。在性能鉴定期间用于保护产品的材料也宜在常规加工过程中使用，并在过程规范中定义。如果产品纸箱不能充分固定，则在绘制剂量分布时宜考虑到这一点，例如，通过绘制最坏情况配置的剂量分布。

如果产品在产品纸箱内能够移动并且对剂量分布有影响，在绘制剂量分布时宜引起重视，例如，通过绘制产品纸箱内产品的一些可能的方向剂量分布，以确定关于剂量分布的最坏情况。

低密度产品倾向于相当均匀，因此在用X射线照射时，辐照容器内个别产品的方向不太可能对剂量分布产生重大影响。但是，对于不均匀的产品，例如含有高密度成分和空隙的产品(例如金属和金属/聚合物植入物)可能会难以获得可接受的剂量分布，在某些情况下，在每个辐照容器内可能需要产品的特定方向。

宜在指定的过程参数上实施足够数量的满载辐照容器的剂量分布，以便确定辐照容器之间剂量和剂量分布的变异性。为了获得统计上有效的数据，宜至少绘制3个辐照容器的剂量分布。然而通过大量的实验可提高测量值的可信度。重复性剂量分布实验在剂量极值区域布放剂量计也可能满足要求，而不用进行一次完整的剂量分布实验。

在剂量分布产品之前和之后包含产品或模拟产品辐照容器的数量将取决于特定的辐照装置设计。剂量分布实验的设计将影响可获得的关于变异性来源的信息(见附录D)。进一步的指南见ISO/ASTM52303。

部分装载的辐照容器也宜进行剂量分布，以确保符合剂量规范。考虑到一个部分装载的辐照容器可能包含从一个纸箱到少于满载一个纸箱的数量，剂量分布可能会根据部分装载的辐照容器内的纸箱数量而有所变化。因此，对部分装载辐照容器剂量分布的评估宜包括根据辐照容器内产品的不同数量对剂量分布的评估。在运行鉴定期间对部分装载的容器的测试可以提供有价值的信息，有利于性能鉴定的实验设计。或者，在部分装载的辐照容器中添加模拟产品以模拟满载的辐照容器，可能会减少部分装载的辐照容器对剂量分布的影响。

如果部分装载的辐照容器导致不可接受的剂量分布，这可以通过添加适量的模拟产品来解决。此种添加的细节应是过程规范的一部分。

* + - 1. 剂量学
         1. 剂量计放置

剂量计宜放置在每个满载的辐照容器中，以进行足够数量的分布实验，以确定最小和最大剂量的位置。来自运行鉴定剂量分布的数据可用于指导剂量计的放置，将剂量计集中放置在最小和最大剂量的预期区域。

剂量计宜放置在部分装载的辐照容器以及周围的辐照容器的剂量分布可能受到部分装载的辐照容器影响的预期最小和最大剂量区域。

用于常规过程监测的位置宜包括在性能鉴定的剂量计放置计划中。此监测位置宜为辐照容器内、上或附近的方便位置，但始终是随辐照容器移动的位置。虽然不需要，但使用最小或最大剂量位置作为监测位置可能很方便。

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

对于造成局部屏蔽或散射的产品，可能需要使用薄膜剂量计来获得所需的空间分辨率。如果使用没有外包装的薄膜剂量计，这些剂量计极易受到环境条件的影响，例如湿度，这可能会造成重大的测量错误。在进行剂量分布实验时，可将不带保护袋的薄膜剂量计辐照于接近参考剂量计的地方，或将薄膜剂量计置于其外包装内，以减少这些错误。没有外包装袋的剂量计与参考剂量计放置时，宜确保两种类型剂量计受到相同剂量的照射。两种类型剂量计剂量测量的差异可以用来修正剂量分布的结果。

对于用X射线辐照低密度产品，可能适合将剂量计放置在产品的无菌屏障系统之外，因为显著的剂量梯度不会出现在在单个产品单元内/上。典型例子是产品是由低原子序数（如非金属产品）的元素组成的，另外，不包含密度或质量大到足以造成邻近区域局部屏蔽或向邻近区域散射的物质。

1. 在某些辐照装置设计中，由于辐照装置的设计和辐照容器的结构材料的位置，低密度产品可能会出现显著的剂量梯度。

对于产品中包含密度或质量大到足以在辐照时引起局部屏蔽或散射的材料，为了确定最大和最小剂量，可能有必要将剂量计布放在产品的无菌屏障系统内。例如，由钛制成的植入物的密度明显大于包装材料，因此可能需要在无菌屏障系统内放置剂量计。

* + - * 1. 重复剂量分布实验

重复剂量分布实验用于获得由于辐照装置变化、产品变化和剂量计测量重复性引起的剂量计测量变异性的信息。建议至少进行三次实验（每次实验使用独立的辐照容器）来获得在统计学上有效的数据。通过大量的实验可提高测量值的可信度。重复性剂量分布实验在剂量极值区域布放剂量计也可能满足要求，而不用进行一次完整的剂量分布实验。进一步的指南见ISO/ASTM52303。

可能有特殊情况，例如建立灭菌剂量的辐照，只使用一个或两个辐照容器。在这些情况下，宜在每个辐照容器中放置足够的剂量计，以确定最小剂量和最大剂量位置并测量。

* + - 1. 剂量分布数据分析

剂量分布数据分析

1. 定义与产品最小和最大剂量位置相关的常规监测位置，以及
2. 在适用的情况下，定义与使用常规监测位置间接测量产品的最小和最大剂量有关的不确定度成分。
3. 关于常规监测位置的选择的指南见AAMITIR29和ISO/ASTM52303。对于如何使用这些数据来定义不确定度的成分指南，见附录D。
   1. 常规监测和控制
      1. 总则

在加工过程中常规监测位置剂量的测量用于验证最小剂量满足或超过了灭菌剂量，最大剂量未超过最大可接受剂量。

这是ISO 11137-1:2006,11.2的要求，即程序中应规定灭菌过程的合格标准，要考虑测量系统的不确定度。因此，在常规过程种为常规监控位置选择一个可接受的剂量范围时，需要考虑测量不确定度(见附录D)。有许多选择方法是可能的-许多是基于用户定义的决策规则(见参考文献[3]和[24])。

常规监测位置剂量测量的可接受范围在加工过程的技术规范中给出。用于评估产品符合性的直接和间接剂量测量是对剂量的最佳估计。因此，不宜用相关的测量不确定度来校正剂量测量值(见4.1.3)。

* + 1. 剂量测量的频率

在常规监测位置的剂量测量提供了独立于任何其他辐照装置的控制或测量系统的过程信息。剂量测量的最小频率的选择宜以辐照装置和/或加工过程的独特特性为依据。在设定这一频率时，在剂量测量超出规格后可能需要报废的产品数量也可能是一个重要的考虑因素。

对于γ射线加工，典型情况下是将剂量计放置在产品每个灭菌批辐照加工的开始与末端，这种产品包括特殊的加工种类。另外，在所有辐照过程中，应至少放一个剂量计在辐照室内。

对于电子束或X射线加工，典型情况下是将剂量计放置在使用一组特殊过程参数辐照产品的每个灭菌批辐照加工的开始与末端，这种产品包括特殊的加工种类。

在控制图上绘制连续的常规剂量测量图可以提供有关辐照过程性能的有价值的信息，并能在超出规格的测量发生之前采取预防措施。在某些情况下，可以将这种方法扩展到完全的统计过程控制，如参考文献[33]所示。

2. （资料性附录）  
   数学模型
   1. 总则

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

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

在A.2和A.3中给出了数学模型种类及其应用的简单描述。在参考文献[23]、[27]和[31]中进一步给出了使用和应用数学模型的指南。

* 1. 模型的种类
     1. 总则

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

* + 1. 点核法

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

* + 1. 蒙特卡罗法

在蒙特卡罗法中，穿过产品和辐照装置材料的每一个光子或电子的输运可通过使用随机数来模拟的，以确定伴随不同相互作用的能量的沉积和路径的改变。对于每种相互作用，从已公布的表中可以获得其概率大小。理论上，蒙特卡罗法能准确地模拟光子和电子的实际输运过程。然而，由于每种独立的相互作用产生的概率，决定了每个光子或电子沿唯一的路径传输，因此，大量的光子或电子对剂量的贡献只能是由它们的输运历程来决定。评价与随机的统计波动有关的不确定度，需要不断地进行计算，直到获得一个可接受的统计不确定度。尽管使用现代计算速率较快的计算机，精确的计算仍需要大量的计算时间，因此，通常要用到各种近似。

* 1. 模型的使用
     1. 辐照装置的设计

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

* + 1. γ和X射线辐照装置的操作

对于γ和X射线辐照装置，数学模型提供的预期剂量分布信息能够用来确保在辐照装置的剂量分布实验中，有足够数量的剂量计分布于所预期的最小和最大剂量点的区域中。剂量计宜布放在通过数学模型计算预测出的最小和最大剂量区域，其它位置也一样，以保证辐照装置按预期的模式运行。

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

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

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

* + 1. 电子束辐照装置的操作

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

1. （资料性附录）  
   安装鉴定/运行鉴定/性能鉴定期间剂量学相关测试参考表
   1. 安装鉴定
   2. -电子束和X射线（不适用于γ射线）

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 鉴定项目 | 描述 | 灭菌处理的辐照装置 | 特殊的辐照装置路径 | ISO11137-1：2006，条款 | ISO11137-3：2017，条款 |
| 束流能量 | 束流能量的特性描述a |  | N/A | 9.1.5和9.1.6 | 7.2至7.7 |
| 束流强度 | 束流强度的特性描述a |  | N/A | 9.1.5和9.1.6 | 7.2至7.7 |
| 扫描宽度 | 描的宽度和扫描均匀性1的特性描述 |  | N/A | 9.1.5和9.1.6 | 7.2至7.7 |
| 1. 有关执行这些特性的详细指南，请参阅ISO/ASTM51649、ISO/ASTM51818和/或ISO/ASTM51608。   N/A=不适用。 | | | | | |

* 1. 运行鉴定
  2. -γ、电子束和X射线

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 鉴定项目 | 描述 | 灭菌处理的辐照装置 | 特殊的辐照装置路径 | ISO11137-1：2006，条款 | ISO11137-3：2017，条款 |
| 均匀剂量分布 | 均匀材料a的剂量分布 |  | N/A | 9.2.2和9.2.6 | 8.2.1至8.2.6, 8.3.1至8.3.4, 8.4.1至8.4.6, |
| 特殊输送系统（实验线）或固定位置-均匀剂量分布 | 均匀材料a的剂量分布 | N/A |  | 9.2.2和9.2.6 | 8.2.9, 8.4.9 |
| 过渡研究 | 在不同密度之间过渡时对剂量传递的影响 |  | N/A | 9.2.3 | 8.2.11  8.3.3  8.4.11 |
| 变异性 | 评估辐照容器之间的剂量变异性 |  | N/A | 9.2.3，9.2.5 | 8.2.3, 8.3.3, 8.4.4 |
| 过程中断 | 由于源移动或电子束停止和重启而对剂量传递的影响 |  | N/A | 9.2.7 | 8.2.7, 8.2.8, 8.3.6至 8.3.8, 8.4.8 |
| 部分装载辐照容器 | 基于容器装载水平对剂量分布的影响 |  | N/A |  | 8.2.10,8.4.10 |
| 特殊输送系统（实验线） 或固定位置容器传输剂量 | 特殊输送系统容器进出辐照位置所产生的剂量贡献 | N/A |  |  | 8.2.9, 8.4.9 |
| 参数相互关系b, | 描述电子束特性、传输速度和剂量之间的相互关系 |  | N/A | 9.2.11 | 8.2.6, 8.3.5, 8.4.7 |
| 1. 有关剂量分布的详细指南，请参见ISO/ASTM52303。 2. 仅适用于电子束和X射线。   N/A=不适用。 | | | | | |

* 1. 性能鉴定
  2. -γ、电子束和X射线

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 鉴定项目 | 描述 | 灭菌处理的辐照装置 | 特殊的辐照装置路径 | ISO11137-1：2006，条款 | ISO11137-3：2017，条款 |
| 产品剂量分布 | 产品的剂量分布a |  | N/A | 9.3.1,9.3.3和9.3.6, 9.3.7 | 9.1.1至9.1.5, 9.2.1至9.2.3,9.3.1至9.3.3, 9.4.1至9.4.3 |
| 特殊的输送系统或在辐照装置中为人工放置产品而设计的固定位置 | 产品的剂量分布a,b | N/A |  | 9.3.2和9.3.6 | N/A |
| 过渡研究 | 在不同密度之间转换时对剂量传递的影响 |  | N/A | 9.3.7 | 9.2.1.4, 9.4.1.4 |
| 变异性 | 评估辐照容器之间的剂量变异性 |  | N/A | 9.3.5 | 9.2.1.4,9.2.2.2,  9.3.1.4,9.3.2.2,  9.4.1.4,9.4.2.2 |
| 部分装载的辐照容器 | 基于容器装载水 平对剂量分布的影 响 |  | N/A | 9.3.4 | 9.2.1.5, 9.2.2.1.2,  9.3.2.1.2, 9.4.1.5,  9.4.2.1.2 |
| 1. 有关剂量分布的详细指南，请参见ISO/ASTM52303。 2. 一般来说，这涉及到为进行灭菌剂量建立、灭菌剂量审核和/或建立最大可接受剂量而进行的产品配置的剂量分布。   N/A=不适用。 | | | | | |

1. 有关剂量分布的详细指南，请参见ISO/ASTM52303。
2. （资料性附录）  
   ISO 11137-2和ISO/TS 13004中灭菌剂量设定/证实中使用剂量的公差
   1. -ISO11137-2和ISO/TS13004中灭菌剂量设置/证实中使用剂量的公差

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 产品单元的最高剂量 | 对产品单元的最高和最低剂量的算术平均值 |
| 方法1 | | |
| BB≥1.0  （VD范围为3.0至21.2kGy） | 不能＞110%VD | 不能＜90%VD |
| BB 0.1至0.9  （VD范围为1.3至2.9kGy） | 不能＞110%VD | 不能＜90%VD |
| 方法2A | | |
| IDE | 不能＞增加10%ID或1.0kGy，以较大者为准 | 不能＜90%ID或ID减去1.0kGy ，以较小者为准 |
| VDE | 不能＞增加10%D\*或1.0kGy，以较大者为准 | 不能＜90%D\*或D\*减去1.0kGy，以较小者为准 |
| 方法2B | | |
| 对于1kGy的IDE  其他剂量的IDE | 不能＞1.2kGy（20%）  不能＞增加10%ID或0.5kGy，以较大者为准 | 不能＜0.8kGy（20%）  不能＜90%ID或ID减去0.5kGy，以较小者为准 |
| VDE | 不能＞增加10%D\*或1.0kGy，以较大者为准 | 不能＜90%D\*或D\*减去1.0kGy，以较小者为准 |
| 方法VDmax25 | | |
| (SIP=1,0VDmax25范围0.9至9.2kGy） | 不能＞增加10%VDmax25 | 不能＜90%VDmax25 |
| 方法VDmax15 | | |
| (SIP=1.0VDmax15范围0.5至2.3kGy） | 不能＞增加10%VDmax15或0.1kGy，以较大者为准 | 不能＜90%VDmax15 |
| BB=生物负载。  VD=验证剂量。  IDE=增量剂量实验。  VDE=验证剂量实验。  ID=增量剂量。  D\*=初始估计剂量提供SAL10-2用于测试项目。 | | |

1. （资料性附录）  
   剂量测量不确定度在过程目标剂量设定中的应用
   1. 总则

本附录概述了如何使用剂量测量不确定度来确定过程目标剂量。建立过程目标剂量的细节不在本文件范围之内。然而，本文件中对剂量测量不确定度的讨论有助于如何应用于建立过程目标剂量的共同理解。

* 1. 设定过程目标剂量的标准不确定度(σprocess)

为了确定与确定过程目标剂量相关的剂量测量不确定度的组成部分，首先确定所有潜在的重要不确定度来源（见4.3.1）是很有必要的 ，然后考虑它们与灭菌过程的操作和监测方式的相关性。用于确定过程目标剂量的标准不确定度定义为σprocess，可以通过量化不确定度的单个组成部分，或通过量化在剂量分布实验中获得的部分组合，通过使用给定辐照装置的历史数据得出。

σprocess组成部分的示例见4.3.3.3过程。σprocess的值对于最小剂量和最大剂量，可能会有所不同。

组成σprocess的一些不确定度的组成部分可以通过性能鉴定剂量测绘实验来确定。如果性能鉴定剂量分布是通过旨在捕获全过程变异性的剂量分布实验进行的，则有可能分析数据以获得多个不确定度成分的合成值。或者，如果性能鉴定剂量分布实验没有体现到这些成分的综合效应，则可以进行额外的实验。

在已建立的处理条件下，有剂量分布历史数据，最小剂量和最大剂量位置的剂量测量不确定度或Rmax/mon和Rmin/mon比值已得到确定；例如，对于一个已确定的加工类别，可以根据以前的剂量分布实验汇总信息来估计σprocess。使用来自某一加工类别成员的汇总数据可能会比根据少量剂量分布实验确定的值更可靠地确定σprocess。

与剂量测量系统校准有关的某些不确定度组成部分将无法通过剂量分布实验获得；这些都应该纳入σprocess。

1. 分析性能鉴定数据和确定σprocess的方法示例是在关于γ和电子束辐照的专题咨询小组中给出[33]和AAMITIR29[22]。

无论采取何种方法，持续的过程监测对于改进σprocess的初始估计都很重要过程并根据对过程监测数据的分析进行审查和调整。

基于过程，σprocess包括与在剂量计位置直接测量剂量有关的不确定度，以及与剂量分布比值和随机过程变异性有关的附加的不确定度组成部分。σprocess值可用于确定高于Dster (或Dmonster，如果过程未在最小剂量点位监测)和等于或低于Dmax,acc(或Dmonmax,acc，如果过程未在最大剂量点位监测)的过程目标剂量值。确定过程目标值的一种方法是使用σprocess值来计算过程目标剂量值，其中k的值取决于与过程相关的所需置信水平(见D.3)。

* 1. k值的选择

因子k通常为2，近似于单边98%置信水平。选择单边分布是因为要求要超过灭菌剂量，而不能超过最大可接受剂量。

1. 实际的置信水平将取决于计算不确定度的重复测量次数（自由度）。

其它k值（见注2）可能适用于基于产品和过程的风险评估的特定情况(见ISO14971)。

1. 对于正态(高斯)分布，k的不同选取得到的近似单侧置信水平为

k=1 84% 置信水平，

k=2 98% 置信水平，和

k=3 99,5% 置信水平。

1. 关于置信度和自由度(测量数量)之间关系的进一步信息参见参考[26]
   1. 辐射灭菌目标剂量值

图D.1至D.3是定义辐射灭菌目标剂量值的关键术语的图示。所有的图都是相同产品的Dster和Dmax,acc值，分别为20和30kGy，在相同的辐照装置中具有相同的装载模式。唯一不同的是常规监测位置。

图D.1a)是该产品的过程规范的图示。

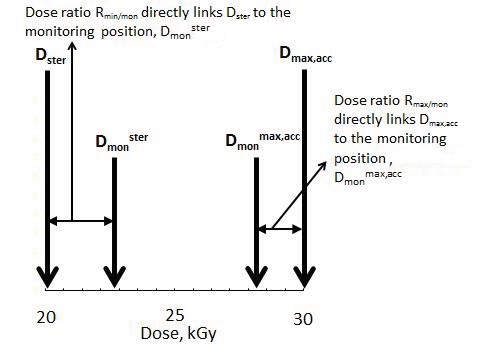
图D.1b)表示与使用一个远离最小和最大剂量位置的监测剂量计的相关监测剂量范围。

图D.2a)和图D.2b)是当分别在最小剂量和最大剂量的位置监测过程时的特定情况下的过程目标值的图示。

图D.3a)和图D.3b)分别是在远离最小剂量和最大剂量位置但随产品移动的常规监测地点位监测过程的特定情况下，过程目标剂量值的图形表示。

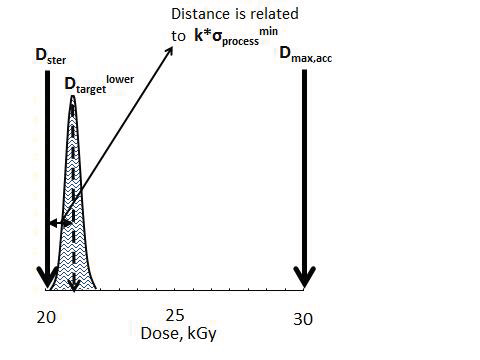


a)产品规范如图表示，Dster和Dmax,acc,分别为20和30kGy

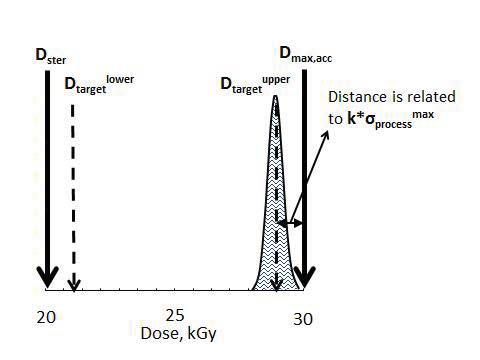


b)剂量如图表示，在一个远程监测位置，Dmonster和Dmonmax,acc通过剂量比直接对应于产品规范Dster和Dmax,acc

1. Dmonster和Dmonmax,acc适用于当剂量监测在远离最小和最大剂量位置但随产品移动的常规监测地点监测时。
   1. -过程规范

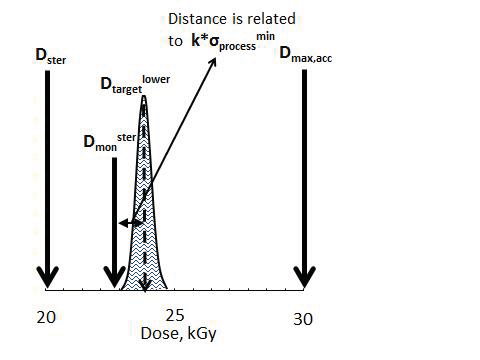


a)定义一个的辐射灭菌最小目标值Dster=20kGy关键术语的图形表示

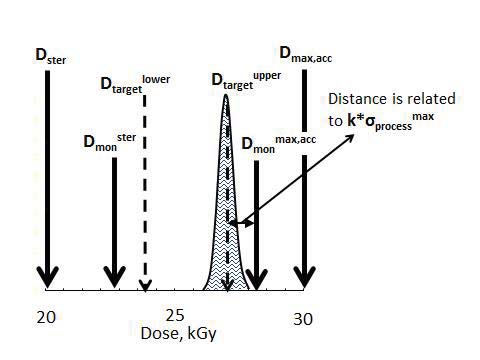


b) 定义一个的辐射灭菌最大目标值Dmax,acc=30kGy关键术语的图形表示

1. Dtargetupper周围的正态分布是与过程不确定度相关的分布(见D.2)。
   1. -在最小和最大剂量位置的常规剂量监测



a)定义一个的辐射灭菌最小目标值Dster=20kGy关键术语的图形表示



b) 定义一个的辐射灭菌最大目标值Dmax,acc=30kGy关键术语的图形表示

1. Dtargetupper与Dmax,acc通过比值Rmax/mon相关。
2. Dtargetupper周围的正态分布是与过程不确定度(D.2)相关的分布。
   1. -在远离最小和最大剂量位置但随产品移动位置进行常规剂量监测
   2. 计算考虑到不确定度的过程目标剂量值

在一定的置信度下，可以用σprocess计算出与辐照容器中产品剂量相对应的监测点位的目标剂量。

这可以通过给出的计算公式(D.1)和公式(D.2)中指定的UFlower和UFupper来获得

(D.)

(D.)

其中σprocessmin和σprocessmax分别是与最小剂量和最大剂量相关的不确定值。

利用上述UF值，可以定义用于过程控制的常规监测位置Dmon的两个基于统计的剂量值。这些指定为Dtargetupper和Dtargetlower分别在公式(D.3)和公式(D.4)中给出：

(D.)

(D.)

监测地点可以是最小剂量和最大剂量的点位，也可以是单独的监测点位。

Dtarget剂量构成常规灭菌过程中过程控制的基础，但解释的方式将取决于所采用的过程控制方法。所使用的过程控制方法的细节不在本文件的范围之内。选择的方法将取决于几个因素，如辐照装置类型，产品和其他当地的运行要求。

参考文献

[1] ISO 10012, Measurement management systems — Requirements for measurement processes and measuring equipment

[2] ISO 11462-2, Guidelines for implementation of statistical process control (SPC) — Part 2: Catalogue of tools and techniques

[3] ISO 14253-1, Geometrical product specifications (GPS) — Inspection by measurement of workpieces and measuring equipment — Part 1: Decision rules for proving conformity or nonconformity with specifications

[4] ISO 14971, Medical devices — Application of risk management to medical devices

[5] ISO/ASTM 51205, Practice for use of a ceric-cerous sulfate dosimetry system

[6] ISO/ASTM 51261, Practice for calibration of routine dosimetry systems for radiation processing

[7] ISO/ASTM 51275, Practice for use of a radiochromic film dosimetry system

[8] ISO/ASTM 51276, Practice for use of a polymethylmethacrylate dosimetry system

[9] ISO/ASTM 51401, Practice for use of a dichromate dosimetry system

[10] ISO/ASTM 51538, Practice for use of the ethanol-chlorobenzene dosimetry system

[11] ISO/ASTM 51607, Practice for use of the alanine-EPR dosimetry system

[12] ISO/ASTM 51608, Practice for dosimetry in an X-ray (Bremsstrahlung) facility for radiation processing

[13] ISO/ASTM 51631, Practice for use of calorimetric dosimetry systems for electron beam dose measurements and dosimeter calibrations

[14] ISO/ASTM 51649, Practice for dosimetry in an electron beam facility for radiation processing at energies between 300 keV and 25 MeV

[15] ISO/ASTM 51650, Practice for use of a cellulose triacetate dosimetry system

[16] ISO/ASTM 51707, Standard guide for estimation of measurement uncertainty in dosimetry for radiation processing

[17] ISO/ASTM 51818, Practice for dosimetry in an electron beam facility for radiation Processing at energies between 80 and 300 keV

[18] ISO/ASTM 52303, Guide for absorbed-dose mapping in radiation processing facilities

[19] ISO/ASTM 52628, Standard practice for dosimetry in radiation processing

[20] ISO/ASTM 52701, Guide for performance characterization of dosimeters and dosimetry systems for use in radiation processing

[21] ISO/IEC 17025, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories

[22] AAMI/TIR 29, Guide for process control in radiation sterilization

[23] ASTM E2232, Standard guide for selection and use of mathematical methods for calculating absorbed dose in radiation processing applications

[24] JCGM 1061), Evaluation of measurement data — The role of measurement uncertainty in conformity Assessment. Joint committee for guides in metrology(2012)

[25] Cleland M.R., Gregoire O., Stichelbaut F., Gomola I., Galloway R.A., Schlecht J. Energy determination in industrial X-ray processing facilities. Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B. 2005, 241 pp. 850–853

[26] GUM:1995, JCGM 100, Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement

[27] Radiation Technology Series NoI.A.E.A.1; Use of mathematical modelling in electron beam processing: a guidebook. http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1474\_Web.pdf, Retrieved on 17 May 2017

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

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

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

[31] Panel on Gamma and Electron Irradiation, Review of Monte Carlo Modeling Codes, The Panel on Gamma & Electron Irradiation (2010), https://www.irradiationpanel.org/app/download/3781272/Guide+Monte+Carlo+modelling+2010.pdf, Retrieved on 17 May 2017

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

[33] Panel on Gamma and Electron Irradiation. A Method for Statistical Process Control of Radiation Sterilization Facilities, The Panel on Gamma & Electron Irradiation ( 2006), https://www.irradiationpanel.org/app/download/3781330/Guide+Statistical+Process+control+2006 .pdf, Retrieved on 17 May 2017