

报告编号:

辐照灭菌剂量确定报告

产品名称: _____XXXXXXXX_____

产品型号: _____XXXXXXXXXX_____

产品批号: _____20131030、20140224_____

报告日期: _____2014年5月4日_____

目 录

摘 要.....	3
方 法.....	4
结 果.....	11
资料保存.....	11
参考文献.....	11

摘 要

本报告依据 ISO11137 标准要求，确定医疗器械产品辐照灭菌剂量。报告通过定义产品族及检测产品中微生物负荷数量，设定在 SIP=1.0 的情况下产品辐照灭菌加工过程中的验证剂量 VD_{max25} ，并通过试验验证剂量，进一步证实 $25.0kGy$ 作为公司产品辐照灭菌剂量，同时，指定最大可接受的剂量值。

本次辐照灭菌确认以公司生产的 xxxxx 产品为确认对象。根据 ISO11137 中剂量设定方法和要求，验证过程中对 xxxxx 产品连续 3 批次的产品进行初始污染菌的检验及分析，结果表明，xxxxx 产品中的初始污染菌的数量分别为 780 cfu/件 、 860 cfu/件 、 690 cfu/件 ，其中回收率为 89.93% ，校正因子为 1.11 。

同时根据 ISO11137-2: 2012 VD_{max25} 要求，确定了 xxxxx 产品的辐照灭菌验证剂量为 $8.2 \pm 10\%kGy$ ，并从该产品中独立批号中随机抽取 10 件样品，用验证剂量进行辐照灭菌，并对验证产品进行无菌检查。无菌检测无一件产品为阳性，符合 ISO11137-2: 2012 标准的要求。验证后，并采用 $25.0kGy$ 辐照剂量对 xxxxx 产品进行辐照加工，经无菌检验结果显示辐照后的产品无菌检验无一件为阳性结果，符合规定要求。根据 VD_{max25} 用于单批产品的程序，验证了 xxxxxx 产品在辐照灭菌过程中最低灭菌剂量为 $25.0kGy$ ，灭菌保证水平 (SAL) 为 10^{-6} 。同时，根据辐照加工过程中的不稳定因素值，本次验证对辐照灭菌过程中进行装载模式实验，同时确定了 xxxxxx 产品最大可接受的剂量值为 $40.0kGy$ 。

检测:

年 月 日

审核:

年 月 日

批准:

年 月 日

方法与结果

1 xxxxxx 产品初始污染菌检测

1.1 产品族确认

根据产品原材料的性质和来源、产品的构成、产品的设计和尺寸、生产工艺对所有的无菌包装产品进行定义划分。目前，本公司 xxxxxx 产品使用辐照灭菌，没有不同规格型号，依据 ISO11137-2:2006 可以归为一个产品族。

1.2 取样

根据 ISO11137-2:2012《医疗器械产品的辐照灭菌-第二部分：灭菌剂量的建立》中“5 建立和验证灭菌剂量的产品取样和检测”要求，本公司 xxxxxx 产品取样如下：

xxxxxx：规格型号：xxxx 型，生产批号：20131030、20140224、20140226 每批次抽取样品 10 件。

1.2 初始污染菌的检测

采用平板计数法检测产品中的初始污染菌数量，依据《EN ISO11737-1：2006 医疗产品辐射灭菌：微生物学方法—第一部分：产品上微生物总数的测定》。

1.2.1 回收率检测

取标准包装产品 10 件，将测试产品选择多次洗脱进行回收率测定，反复洗脱四次培养记数，计算回收率。

计算公式：回收率（%）=洗脱 1 细菌数量/总洗脱细菌数量×100%；

校正因子=1/回收率

1.2.2 样品中初始污染菌的检测

1) 洗脱液：无菌 0.9%NaCl 溶液。

2) 初始污染菌的洗脱：以无菌操作，采用无菌注射器将无菌 0.9%NaCl 溶液注入到供试品包装盒内，振荡洗脱一定时间，收集洗脱液，并做好相关的标记，相同方法反复洗脱四次，并收集洗脱液，分别标记为洗脱液 1、洗脱液 2、洗脱液 3、洗脱液 4。

3) 接种及培养

接种：在无菌条件下，将收集的不同的洗脱液取适量经集菌仪过滤后，取滤膜于营养琼脂培养基上培养并计数。其中分别以无菌 0.9%NaCl 溶液做空白对照和以金黄色葡萄球菌悬液做阳性对照试验。

培养：将配制好的平板放入培养箱中，在温度为 30℃-35℃条件下培养 48h 后，分别对平板上的微生物记数。

4) 计数：按菌落计数原则进行计数，再乘以稀释倍数，计算出每件产品的菌落数（cfu/或 cfu/100cm²）。

1.2.2.3 初始污染菌检测结果

1) 收率检测结果

回收率试验主要取 10 件标准包准样品，通过洗脱、琼脂覆盖，通过计算得出回收率为 89.8%，校正因子为 1.11。具体结果见表 1。

表 1：回收率测定结果

样品号	每次洗脱的细菌总数（cfu/件）					回收率（%）
	洗脱 1	洗脱 2	洗脱 3	洗脱 4	总计	
1	540	50	10	0		90.0%
2	518	60	22	0		86.3%
3	700	88	12	0		87.5%
4	696	70	34	0		87.0%
5	541	48	11	0		90.2%
6	907	65	28	0		90.7%
7	748	41	11	0		93.5%
8	905	79	16	0		90.5%
9	724	63	13	0		90.5%
10	736	55	9	0		92.0%
平均回收率	89.8%					
校正因子	1.11					

2) 初始污染菌测定结果（见表 2）

xxxxxx（生产批号：20131030、20140224、20140226）中，其中校正后的最高生物

负载量为 860cfu/件,最低生物负载量为 690 cfu/件,平均初始污染菌分别为 780 cfu/件。

表 2: 初始污染菌测定结果 1

产品批次	第一批		第二批		第三批	
批号	20131030		20140224		20140226	
序号	产品编号	初始污染菌	产品编号	初始污染菌	产品编号	初始污染菌
1	201310030-001		20140224-001		20140226-001	
2	20131030-002		20140224-002		20140226-002	
3	20131030-003		20140224-003		20140226-003	
4	20131030-004		20140224-004		20140226-004	
5	20131030-005		20140224-005		20140226-005	
6	20131030-006		20140224-006		20140226-006	
7	20131030-007		20140224-007		20140226-007	
8	20131030-008		20140224-008		20140226-008	
9	20131030-009		20140224-009		20140226-009	
10	20131030-010		20140224-010		20140226-010	
校正后初始污染菌 (CFU/件)	780		860		690	
校正后平均初始污染菌 (CFU/件)	780					

2 VD_{max}^{25} 的建立

根据 ISO11137 中 VD_{max}^{25} 建立要求: 若批平均生物负载 \geq 总平均生物负载 $\times 2$, 则用最高批次值; 若批平均生物负载 $<$ 总平均生物负载 $\times 2$, 则用总平均生物负载, 依据平均生物负载 (总平均或最高批次生物负载) 确定验证剂量。

产品族中代表产品 xxxxxx 平均微生物批平均生物负载 $<$ 总平均生物负载 $\times 2$, 总平均生物负载 780cfu/件。从 ISO11137 表 9 中查出验证剂量值应为 $8.2 \pm 10\%kGy$ 。

3 剂量验证试验

3.1 验证试验取样

取标准包装产品 10 件 (规格型号: xxx 型, 生产批号: 20140224, 10 支)

3.2 确认验证剂量试验的实施

委托 xxxx 有限公司进行辐照灭菌，辐照剂量为 $8.2 \pm 10\% \text{kGy}$ 。

3.3 验证试验的无菌检验

3.3.1 无菌检验方法

依据 EN ISO11737-2: 2006 《医疗产品辐射灭菌—微生物学方法—第二部分：无菌试验》。

- 1) 洗脱液：0.9%NaCl。
- 2) 培养基：硫乙醇酸盐液体培养基、改良马丁培养基、营养琼脂培养基
- 3) 洗脱接种：采用集菌仪法，将无菌的 0.9%NaCl 注入到灭菌后的产品包装盒中，充分振摇后，将洗脱液通过集菌仪分流到全封闭集菌培养器中，同时将硫乙醇酸盐液体培养基或改良马丁培养基分流到培养器中，做好标签，培养。以洗脱液 0.9%NaCl 作为空白对照和金黄色葡萄球菌菌液作为阳性对照试验。
- 4) 培养：辐照后的样品洗脱液滤膜分别接种在硫乙醇酸盐需氧厌氧液体培养基中，在 28-32℃ 条件下培养 14h，观察结果。改良马丁培养基置于 30-35℃ 条件下培养 14h，观察结果。
- 5) 结果判定
 - a) 若 10 个产品中不超过 1 个样品阳性，接受验证试验，并且接受 25kGy 作为灭菌剂量。
 - b) 若 10 个产品中出现 2 个以上阳性，不接受验证结果，如果这个结果可以归咎于错误的生物负荷值测定，不正确的无菌测试或不适当的验证剂量分布，验证试验可以按一个纠正措施重新进行。如果产生这个结果的原因不通过纠正措施识别，这个方法无效。

3.3.3 剂量验证检验结果

1) 样品释出物的抑菌试验

将灭菌的 xxxxxx 的洗脱液滤膜在硫乙醇酸盐需氧厌氧液体培养基中培养 24h 后，分别接种金黄色葡萄球菌菌悬液约 100 cfu，继续培养 24h 后，观察，均有细菌生长。证明样品中无抑制细菌生长的释放物，结果如下。

表 3：产品释出物检验结果

微生物	接种量 (cfu)	产品+SCDB+标准菌	对照 SCDB+标准菌
金黄色葡萄球菌	100	+	+

2) 无菌检验结果

将灭菌的 xxxxxxxx 的洗脱液滤膜，分别对需氧/厌氧型细菌及霉菌进行检测，结果表

现为无菌生长，结果见表 4。

表 4 无菌试验结果

样品名称	样品数量	需氧/厌氧菌	霉菌	阴性对照	阳性数
xxxxxxx	10 件	-	-	-	+

5 25kGy 剂量验证

5.1 25kGy 剂量验证试验

本次取 10 件 xxxxxx，委托 xxxxxx 有限公司进行辐照灭菌，最低辐照剂量设为 25kGy。

5.1 无菌检验结果

将灭菌的 xxxxxx 的洗脱液滤膜，分别对需氧/厌氧型细菌及霉菌进行检测，检验结果无一件呈阳性，符合规定要求。见表 5。

表 5：无菌试验结果

样品名称	生产批号	样品数量	需氧/厌氧菌	霉菌	阴性对照	阳性数
xxxxxxx	20140224	10 件	-	-	-	+

6 最大剂量验证

6.1 最大剂量验证设定

根据美国 FDA 的参考文献，在伽马加工过程中，最大耐受剂量必须是其最小灭菌剂量的 1.6 倍以上，结合广州华大的实际经验，设定最大耐受剂量值为 40.0kGy，委托 xxxxxx 科技有限公司辐照 40.0kGy 后，验证此剂量对产品特性的影响。

6.2 最大剂量验证试验

取标准包装产品 10 件（规格型号：XQL-II 型，生产批号：20140224，10 支）委托 xxxxxx 科技有限公司辐照 40.0kGy 后，验证此剂量对产品外观及物理性能的影响。

6.3 最大耐受剂量辐照后产品物理性能对比试验

表 8：辐照后产品物理性能对比试验结果

项目	未辐照产品情况	25.0kGy 辐照产品情况	40.0kGy 辐照产品情况	对比情况
xxxxx 外观	表面清洁、颜色为白色	表面清洁、颜色为黄色	表面清洁、零件颜色为浅黄色	辐照后颜色不变
外包装密封后应不漏水；	纳物袋不漏水	纳物袋不漏水	纳物袋不漏水	无明显变化

通过对 xxxxxx 物理性能测试试验，结果表明，xxxxxx 辐照 40.0kGy 后物理性能与辐照前相比无明显变化，符合产品标准要求。因此，40.0kGy 作为最大耐受剂量验证通过。

7 结论

从以上实验结果可得，xxxxxx 在 8.2kGy ± 10% 剂量验证实验结果符合 ISO11137VDmax²⁵ 中规定的合格标准。这表明，在本研究条件下，25.0kGy 可确定为常规灭菌的最低剂量。此剂量提供的灭菌保证水平为 SAL=10⁻⁶。

同时，根据产品的特性及辐照加工过程中辐照剂量的不确定度，在设计过程中确定了上限最高辐照剂量值为 40.0kGy。经最大耐受剂量实验的验证结果，确定了 xxxxxx 最大可接受的剂量值为 40.0kGy。

资料保存

所有资料、记录及报告均保存 xxxxxx 有限公司。

参考文献

A . Sterilization of Health Care Products-Radiation-Part1:Requiements for development,Validation and Routine Control of a Sterilization process for medical devices ISO-11137-1:2006

B. Sterilization of Health Care Products-Radiation-Part2:Establishing the Sterilization dose
ISO-11137-2:2006

C. Sterilization of Medical Devices-Microbiological Method-Part 1:Establishing of Population of
Microorganisms on Products,ISO11737-1:1995

D. Sterilization of Medical Devices-Microbiological Method-Part2: Test of sterility performed in
the validation of a sterilization process,ISO11737-2:2012



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE