



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1733—2020

医疗器械辐射灭菌 辐照装置剂量分布测试指南

Radiation sterilization of medical devices—
Guide for dose mapping in irradiation processing facilities

2020-09-27 发布

2022-06-01 实施



国家药品监督管理局 发布

目 次

前言	I
引言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 先决条件	2
5 剂量分布测试	3
6 剂量分布测试数据分析	6
7 测量不确定度	6
8 记录整理	7
附录 A (资料性附录) 确定等效剂量区域和最大、最小剂量区域	8
附录 B (资料性附录) 根据常规监测剂量估计最大、最小剂量	14
参考文献	15

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

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

本标准由国家药品监督管理局提出。

本标准由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本标准起草单位：山东威高集团医用高分子制品股份有限公司、广东省医疗器械质量监督检验所、上海金鹏源辐照技术有限公司、上海辐新辐照技术有限公司。

本标准主要起草人：岳芳名、何灼华、陈强、黄鸿新、章定严、李君、于海初。

引 言

辐射灭菌过程在固定的路径条件下进行,加工装载通过机械装置自动通过辐射场或在辐射灭菌过程开始前,人工将加工装载放置在预定位置进行静态辐照。这两种形式都通过加工装载的位置和方向在规定限内可再现控制。对于某些辐照装置,也可在辐射场内设置一个区域进行静态辐照,通常称为辐照容器外加工。

对于医疗器械辐射灭菌过程,需要规定一个最小吸收剂量值以达到预期效应或满足法规要求,以及一个最大吸收剂量值以确保产品、材料辐照后仍满足功能要求或法规要求,因此应对辐照装置及产品进行剂量分布测试研究。

剂量分布测试获得的信息用于以下几个方面:

- a) 描述辐射灭菌过程的特征并评估吸收剂量值的再现性,这可用作运行鉴定和性能鉴定的组成部分;
- b) 确定吸收剂量的空间分布以及加工装载最大和最小吸收剂量区域,加工装载可由实际产品或模拟产品组成;
- c) 建立加工装载常规监测位置的剂量与最大剂量和最小剂量之间的关系;
- d) 测定过程中断对吸收剂量分布以及最大和最小剂量量值的影响;
- e) 评估因相邻加工装载的不同,例如,相邻加工装载的产品密度或装载模式不同,造成对吸收剂量分布以及最大和最小剂量量值的影响。

医疗器械辐射灭菌 辐照装置剂量分布测试指南

1 范围

本标准规定了医疗器械辐射灭菌剂量分布测试要求及测试数据分析方法。
本标准适用于 γ 辐照装置、电子束辐照装置、X射线(韧致辐射)辐照装置的剂量分布测试。
本标准不适用于无包装的流体状产品的剂量分布测试。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是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。

GB/T 16509 辐射加工剂量测量不确定度评定导则

GB/T 16640 辐射加工剂量测量系统的选择和校准导则

GB 18280.1 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、确认和常规控制要求

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

剂量分布测试 dose mapping

在规定条件下,对被辐射产品或材料剂量分布与变化的测量。

注:通过将剂量计布放在加工装载内的指定位置测量吸收剂量,制作一维、二维或三维的吸收剂量分布图。

3.2

校准曲线 calibration curve

表示剂量测量系统响应函数的曲线图。

注:校准曲线表示指示量和对应的被测量值之间的关系。辐射加工标准中,剂量计响应量通常用作指示量。

3.3

剂量不均匀度 dose uniformity ratio

辐照产品最大吸收剂量与最小吸收剂量的比值。

注:此概念也称为最大/最小剂量比率。

3.4

剂量区域 dose zone

加工装载中等效吸收剂量的区域或离散的点,等效吸收剂量间的差异在辐照过程和吸收剂量测量的统计不确定度范围内。

3.5

安装鉴定 installation qualification

获得证据并文件化证据的过程,证明设备已按技术规范要求提供并安装。

3.6

辐照容器 irradiation container

装载产品通过辐照装置进行辐照的容器。

3.7

运行鉴定 operational qualification

获得证据,并形成文件化的过程,证明按照设备运行程序使用设备时,已安装的设备是在预定的范围内运行。

3.8

性能鉴定 performance qualification

获得证据,并形成文件化的过程,证明已安装且按运行程序运行的设备,能按预定的标准持续稳定地生产出满足产品规范要求的产品。

3.9

加工装载 processing load

作为单个整体具有特定装载模式的一定量的产品或材料。

3.10

加工类别 processing category

可在一起加工的不同产品组成的组。

3.11

参考材料 reference material

用于建立辐照过程特征的已知辐射吸收、散射特性的均质材料。辐照过程特征包括扫描均匀度、深度剂量分布,生产效率以及剂量再现性。

3.12

常规监测位置 routine monitoring position

日常加工中监测吸收剂量的位置,用于确保产品吸收到规定的剂量。

3.13

模拟产品 simulated product

与辐照产品或材料有着相似的辐射吸收和散射特性的材料。

注:模拟产品在运行鉴定、性能鉴定或常规过程中可用作实际辐照产品的替代品。

4 先决条件

4.1 概述

在剂量分布测试之前应执行安装鉴定和剂量测量系统校准。

4.2 安装鉴定

4.2.1 在实施辐照装置运行鉴定和性能鉴定的剂量分布测试之前,应确认安装鉴定已完成。

4.2.2 对于电子束和 X 射线辐照装置,安装鉴定包括对束流特性(电子能量、平均束流,适用时还包括扫描宽度和扫描均匀度)的剂量学测试。

4.2.3 对于 γ 辐照装置,不必在安装鉴定期间进行剂量学测试,但每一枚放射源的活度及其位置应被确认并记录。

4.3 剂量测量系统的校准

4.3.1 在使用前,剂量测量系统应进行校准,剂量测量系统包括剂量计测量仪器设备及其相关的参考

标准和使用程序。根据规定了校准过程及质量要求的程序文件进行校准。校准方法见 GB/T 16640。

4.3.2 对于仪器设备的校准以及两次校准间的仪器设备性能验证按照 GB/T 16640 和/或仪器设备操作手册。

5 剂量分布测试

5.1 运行鉴定剂量分布测试

5.1.1 按照 GB 18280.1 的要求,实施辐照装置剂量分布测试,以确定吸收剂量分布以及吸收剂量的再现性等辐照装置的特性。应依照正式的确证程序测试,并且应涵盖预期辐照产品的操作范围。

5.1.2 将剂量计布放在装载参考材料至辐照容器设计容积上限的多个加工装载中,执行辐照装置的剂量分布测试。加工装载数量应足够多(3个或以上)以确定剂量的变化范围。对于运行参数变化可影响剂量分布的辐照装置,执行剂量分布测试的运行参数应涵盖辐照产品的运行极限。

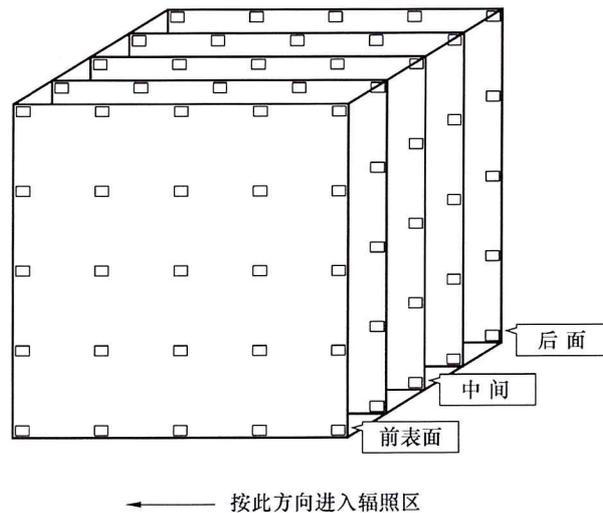
5.1.2.1 对于 γ 或X射线辐照装置,材料密度应在辐照装置适用的密度范围之内。当加工多个密度时,至少应执行两个密度的剂量分布测试,分别使用接近辐照装置使用密度范围下限和上限的材料来进行,以评估密度对吸收剂量分布和量值的影响。使用者可考虑增加中间密度的剂量分布测试以获得更多性能信息。

5.1.2.2 对于电子束辐照装置,应使用预期辐照的材料密度范围内的一种或多种参考材料进行剂量分布测试。

5.1.2.3 为辐射场内的每个产品辐照路径以及每组过程参数确定加工装载中的吸收剂量分布。

注:在给定加工装载中影响吸收剂量分布的其他方式包括:电子束和X射线装置中单面或双面辐照, γ 辐照装置中使用多个源架或源架位置变更。

5.1.2.4 对于每个加工装载,排列足够数量的剂量计以测定其吸收剂量分布。可使用带状的剂量计提高剂量分布的空间分辨率。剂量计布放示意图见图1。



注:图中小方块代表剂量计位置。“前表面”定义为辐照过程最先面向辐射源的一面,某些情况下指唯一面向辐射源的一面。剂量计数量以及剂量计布放的平面数量取决于但并不仅限于以下因素:辐照装置类型(γ 、电子束或X射线)、单/双面辐照以及要求的吸收剂量分辨率。

图1 剂量计布放示意图

5.1.2.5 测量三个或以上重复加工装载中相同位置的剂量,以确定每个产品辐照路径和每组加工参数测得的吸收剂量和吸收剂量分布的变化范围。

- a) 对于通过辐射场的加工装载,执行剂量分布测试的加工装载的前后都应有足够数量的相似加工装载,使加工装载中吸收剂量分布的差异最小化。
- b) 根据辐照装置的设计,可能需要进行额外的剂量分布研究以确定加工期间加工装载的结构及其密度的变化对剂量和剂量分布的影响。密度变化对剂量和剂量分布的影响效应可通过以下方式进行评估:连续辐照两种不同密度的加工装载,对第一种密度的最后一个加工装载和第二种密度的首个加工装载做剂量分布测试,并且将这些结果与 5.1.2.5a)所述的均质密度剂量分布测试所获得的结果进行比较。
- c) 如果运行鉴定测量结果显示加工装载的结构及其密度变化可能会对剂量和剂量分布产生影响,则应在性能鉴定期间评估其对实际产品辐射加工的影响,见 5.2.5。

5.1.2.6 辐照后,取回并测量每个剂量计的响应量,根据已建立的程序评价数据。

5.1.3 如果辐照装置发生影响吸收剂量或吸收剂量分布的变更,则应评估是否需要重新做剂量分布测试。

注: GB 18280.1 提供关于辐照装置变更的附加指南以及推荐的变更鉴定活动。

5.1.4 使用数学模型确定剂量分布测试的剂量计位置或预测剂量分布测试结果。

注: 参见 ASTM E2232-16。

5.2 性能鉴定剂量分布测试

5.2.1 对具体的产品和装载形式执行剂量分布测试,以确定日常加工期间预期的剂量分布,可使用实际产品或具有与实际产品相似的密度、分布和包装方式的模拟产品。

5.2.2 如果采用常规监测位置用于过程监控,应建立最大剂量、最小剂量与常规监测位置的剂量之间的关系。

5.2.3 详细规定加工装载内的产品、材料的装载模式,包括尺寸、重量或密度,以及(若适用)产品在加工装载中的摆放和加工装载自身相对于辐射场的摆放方向。

5.2.4 详细规定或确定用于剂量分布测试的剂量计的位置,考虑可引起显著的局部剂量梯度的孔隙、密度变化或任何材料界面,上述局部剂量梯度可能影响加工装载中的最大剂量区域和/或最小剂量区域的位置。

5.2.4.1 使用能够测量局部剂量梯度的剂量计,并且其尺寸不会显著影响辐射场或者对吸收剂量测量结果的判定。

5.2.4.2 加工装载包含孔隙、密度变化或材料界面,可能产生局部剂量梯度,应将剂量计直接放在材料界面处。剂量分布测试中剂量计的位置应包括基于构成加工装载的材料及其组件的物理评估确定的疑似高剂量梯度区域。这些位置可能集中在辐照装置运行鉴定剂量分布测试的预期最小剂量区域和/或最大剂量区域。不均质产品(如金属植入物)可能需要将大小合适的剂量计放置在单个产品内部。这可能需切开包装内的单个产品以放置和取回剂量计,或者从保护性包装中取出剂量计,后者应保证剂量计在无保护性包装的情况下使用时可表征且可操作。

注: 剂量计在保护性包装中校准,在无保护性包装条件下,特殊应用可能会改变剂量计的校准状态,宜评估此类应用对吸收剂量测量的影响。

5.2.4.3 可使用数学模型确定剂量分布测试的剂量计位置或预测剂量分布测试结果。

注: 参见 ASTM E2232-16。

5.2.5 应在三个或以上重复加工装载中最大和最小剂量区域的相同位置测量剂量,以确定吸收剂量和测量的变化范围。每个加工装载应包含相似的材料,以相同方式布放剂量计,并且在相同条件下运行。在剂量分布测试的加工装载的前后位置应放置足够数量的加工装载,使密度变化对剂量和剂量分布的影响最小化,见 5.1.2.5a)。

5.2.6 基于剂量分布测试目的,产品吸收剂量在规范范围外是可接受的,见 6.2.4。

5.2.7 如果发生可能影响先前确定的剂量分布的产品或辐照装置的变更,应重做剂量分布测试。

5.2.8 应根据 5.1.3 获得的结论确定是否重做剂量分布测试。

5.2.9 产品剂量分布测试的注意事项:

- a) 辐照装置通常辐照多种产品,为所有产品做剂量分布测试可能是不实用的。如果产品具有与已经做过剂量分布测试的产品(实际产品或模拟产品)相似/相当的装载配置、密度和吸收特性,则不必再为该产品做剂量分布测试,可为一起辐照的产品建立加工类别。
- b) 将产品归入同一加工类别的准则应形成文件,内容包括:
 - 1) 加工装载的尺寸;
 - 2) 加工装载的重量;
 - 3) 加工装载的密度;
 - 4) 产品的构成;
 - 5) 加工装载中产品的摆放方式;
 - 6) 加工装载中产品的数量;
 - 7) 要求的最小剂量;
 - 8) 要求的最大剂量。
- c) 如果辐照装置仅辐照被证明与 5.1 中的运行鉴定剂量分布测试使用的剂量分布特征相同的加工装载,则不必做性能鉴定剂量分布测试。

5.3 其他剂量分布测试研究

日常加工可能需要在运行鉴定或性能鉴定,或上述二者期间对每个加工路径进行附加的研究,以进一步确定辐照装置的性能及其对吸收剂量的大小和分布的影响。所需研究数量通常取决于具体的辐照装置,然而,通常对于辐照装置而言,选择性研究包括过程中断、部分装载辐照容器和辐照容器内产品中心装载。

5.3.1 过程中断

过程中断是指故意或无意地停止辐照过程的结果。辐照过程的过程中断和随后的重启过程会影响产品的吸收剂量。对于许多 γ 辐照装置,过程中断通常意味着辐照容器保持静止,而辐射源在工位和存储位置之间移动,这会使产品吸收额外的剂量。对于许多电子束和 X 射线辐照装置,过程中断可能影响辐射源和/或产品传输系统。对吸收剂量分布的影响将取决于是一个还是两个系统停止工作。为评估过程中断对产品吸收剂量的影响,应执行剂量分布测试。对于容器中产品传输通过规定的辐照路径的 γ 辐照装置,剂量分布测试通常要求:

- a) 在最接近辐射源(过程中断时)的加工装载中布放剂量计,该位置预计受辐射源升降影响最大;
- b) 升源和降源(辐照容器保持静止)足够的次数以确保剂量计测量的剂量在其校准范围内;
- c) 记录每次升降源实验的剂量,这些信息可随后用于评估在过程中断的情况下(如果发生)对报告剂量值的影响。

注 1: 剂量分布测试结果可通过数学模型进行计算,参见 ASTM E2232-16。

注 2: 对于电子束或 X 射线辐照装置,系统通常设计为传输停止可导致束流停止,同样的,束流停止也会导致传输停止。这一特性旨在最小化束流停止或传输停止对剂量分布的影响。为了评估一次或多次中断的影响,剂量分布测试宜在产品表面和选定的深度布放剂量计。

注 3: 剂量计的布放模式可适当地捕捉剂量梯度以评估过程中断的影响。评估时可使用带状剂量计,或将片状剂量计紧密排布。

5.3.2 部分装载辐照容器

日常运行中,辐照容器并不总是按其设计极限装载或者按照特定产品规定的满载形式装载。这会

影响部分装载辐照容器及其相邻的辐照容器内的剂量和剂量分布。剂量分布的特征也因辐照容器部分装载的程度不同而有变化。因此若部分装载辐照容器是日常运行的一部分,应执行剂量分布测试评估部分装载辐照容器及其相邻可能受影响的辐照容器内的剂量分布,或者部分装载辐照容器应由模拟产品填充达到满载状态。

5.3.3 产品中心装载

产品中心装载是辐照容器内装载产品的一种特殊方式,用于改善(减少)剂量不均匀度比率。当满载模式会导致产品吸收剂量超过其规范要求时采用中心装载。如果采用中心装载,每一种中心装载模式都应进行剂量分布测试。

6 剂量分布测试数据分析

6.1 运行鉴定剂量分布测试数据分析

6.1.1 分析每个辐照路径和运行模式的剂量分布测试数据,见 5.1.2.3 注。

6.1.2 确定加工装载中的剂量分布。给定位置或区域的剂量统计学变化估计和平均值可用于确定等效剂量区域,参见附录 A。

注:异常数据的处理指南,参见 ASTM E178-16a。

6.1.3 评估吸收剂量区域的再现性。

6.1.4 剂量分布测试的吸收剂量结果可制作成二维或三维视图以辅助评估结果。

注:了解最大、最小剂量区域位置和量值有助于估计不同密度均质材料日常加工的过程参数。这些可作为基础数据,基于这些数据对主控时间或传输速度的修改应在性能鉴定中验证。

6.2 性能鉴定剂量分布测试数据分析

6.2.1 在加工装载的一个或多个剂量区域(可以是单个剂量计位置)内确定最大和最小吸收剂量。每一个位置或区域的剂量通过三个或以上相同加工装载吸收剂量的平均值来估计。剂量分布测试的吸收剂量结果可制作成二维或三维视图以辅助评估结果。

6.2.2 剂量分布测试数据的统计不确定度的评定和平均值的估计可用于识别等效剂量区域,参见附录 A。

注:异常数据的处理指南,参见 ASTM E178-16a。

6.2.3 如果采用常规监测位置,确定加工装载的常规监测位置的剂量再现性,并为该位置的剂量与已建立的最大和/或最小剂量区域的剂量建立定量关系,参见附录 B。

6.2.4 建立必要的加工参数来获得所需的吸收剂量,例如:辐照装置计时器设定或传输速度、电子束能量、束流、束流扫描宽度、加工装载特征、加工装载模式、多次辐照、多通道、部分装载等。在一些电子束辐照装置设计中,传输速度、束流和电子束扫描参数相互关联,可以作为综合参数控制。

注 1:同一剂量测量系统可能用于运行范围与常规加工剂量不兼容的剂量分布测试,因此剂量分布测试测得的剂量与加工过程中所需剂量显著不同。

注 2:当剂量分布测试和常规加工采用不同的剂量测量系统,不同剂量测量系统间吸收剂量测量的差异可能导致过程监测时变化更大。

7 测量不确定度

7.1 所有剂量测量需要伴随着对不确定度的评定,见 GB/T 16509 和 GB/T 16640。

7.2 不确定度评定应包括所有不确定度的组成要素,包括由校准、剂量计的差异、仪器再现性、影响量

的效应引起的不确定度。不确定度组成要素的全定量分析称为不确定度评定,通常以表格的形式呈现。不确定度评定通常会识别不确定度的所有组成要素以及它们的评定方法、统计分布类型和大小。

8 记录整理

- 8.1 辐射加工过程剂量分布测试所用的剂量测量系统应形成文件。确定剂量计生产商、型号、批号、仪器和用于将剂量计响应量值转化成水或产品中的吸收剂量值的校准曲线,见 GB/T 16640。
- 8.2 用于测量剂量计响应量的程序化的方法、方案、设备和仪器,以及设备和仪器的校准和维护应形成文件,见 GB/T 16640。
- 8.3 可能影响剂量测量系统的性能的辐照环境条件,例如:温度、相对湿度和周围气体(若非空气)应形成文件。
- 8.4 剂量分布测试中辐射源特征的描述,例如:类型、结构和标称的 γ 源活度或电子束参数应形成文件。
- 8.5 制造商、产品类型、物理参数(例如但不限于密度、重量、体积、内部位置摆放)、剂量规范,以及剂量分布测试的产品、材料的批号(若有),应形成文件或索引。
- 8.6 产品或材料的装载模式、剂量计位置、开始辐照的日期和时间、完成辐照的日期和时间、辐照路径、辐射场、涉及人员的识别和可能影响产品吸收剂量的任何特殊的辐照或处理条件应形成文件或索引。
- 8.7 每个剂量计位置的吸收剂量和剂量值的不确定度应形成文件。
- 8.8 对剂量分布数据的分析应形成文件。
- 8.9 确保每个剂量分布测试有唯一标识,确保加工文档可以与其他加工或剂量分布测试区分。根据已建立的质量保证程序,将吸收剂量和加工参数形成文件,应由质量保证程序中规定的授权人员进行加工文档的审核和批准。如果发现缺陷,确保采取纠正措施。
- 8.10 按相关方规定的时间要求保留文档,使其可根据需要备查。

附录 A
(资料性附录)

确定等效剂量区域和最大、最小剂量区域

A.1 确定统计等效剂量区域

附录 A 描述了基于测量统计不确定度定义的数学关系确定剂量区域的方法。

A.2 评定剂量区域的统计不确定度

A.2.1 当对多个重复加工装载进行测量时,同一剂量区域的剂量值会有所不同。剂量区域内的剂量测量变化可能源于过程不确定度、加工装载和产品的变化、剂量计的位置以及剂量测量系统的不确定度。剂量分布测试的 A 类不确定度或者统计不确定度通过每一剂量区域的重复测量的标准差来估计。

A.2.2 剂量分布测试不确定度评定有两种方法。第一种方法利用平均值和标准差的估计值,基于参数统计评定不确定度的统计范围(见 A.3、A.4、表 A.1 和表 A.2 示例)。另一种采用非参数统计方法,基于每组测量数据的排序评定不确定度的统计范围(见 A.5)。

A.3 采用平均值和标准差评定剂量区域不确定度

A.3.1 剂量区域内测量数据量无论多少均可采用参数法。它假定剂量不确定度的大小通过标准差估计,而且与剂量平均值独立。为识别与最大或最小剂量统计等效的剂量,参数法假定每一剂量区域的测量剂量值符合正态分布。

A.3.2 若 $D_{i,z}$ 是剂量区域 z 的第 i 个剂量计的测量值,并且对剂量区域 z 进行 n_z 次独立测量,在每个剂量区域 z 的预期平均吸收剂量 \bar{D}_z 估计值为:

$$\bar{D}_z = \frac{\sum_i^{n_z} D_{i,z}}{n_z} \dots\dots\dots (A.1)$$

A.3.3 每一剂量区域剂量平均值的方差 s_z^2 估计值为:

$$s_z^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_z} (D_{i,z} - \bar{D}_z)^2}{n_z - 1} \dots\dots\dots (A.2)$$

A.3.4 若每一剂量区域的剂量平均值的变化可认作是相似的,每一剂量区域剂量的方差和 s_{pooled} 和所有剂量区域的合并方差 $s_{overall}$ 分别为:

$$s_{pooled} = \sum_i^{n_z} (D_{i,z} - \bar{D}_z)^2 \dots\dots\dots (A.3)$$

$$s_{overall} = \sqrt{\frac{\sum_z^{Z_{total}} \sum_i^{n_z} (D_{i,z} - \bar{D}_z)^2}{N - Z_{total}}} = \sqrt{\frac{\sum_z^{Z_{total}} (n_z - 1) s_z^2}{N - Z_{total}}} \dots\dots\dots (A.4)$$

式中:

- \bar{D}_z —— 平均吸收剂量;
- Z_{total} —— 剂量区域总数量;
- N —— 剂量测量总次数。

注:若所有区域的方差齐性假设未被证实,则对于平均值的比较,合并标准差可选取任意两个可比较的区域进行计算。

A.4 参数法确定等效区域

A.4.1 统计等效剂量区域的剂量平均剂量值估计没有显著差异。出于简化操作目的或根据其他准则，在常规加工中统计等效区域中可互换替代。

A.4.2 与最大、最小剂量有已知统计关系的区域可应用于过程监控。

A.4.3 任何两个剂量区域剂量平均值的差异应大于最小可区分差异或者最小显著差异，最小可区分差异为：

$$\delta = k \sqrt{\frac{2s_{\text{overall}}^2}{n_z}} \dots\dots\dots (A.5)$$

式中：

\bar{n}_z —— 每个区域所做独立测量的平均次数(注意：每个区域测量次数应相同)；

k —— 覆盖因子；

s_{overall}^2 —— 由所有剂量区域或进行比较的两组剂量区域计算得出。

A.4.4 基于不确定度评定(标准偏差)的覆盖因子 k ，通常服从 t 分布：

$$k = t_{\alpha, N-Z_{\text{total}}} \dots\dots\dots (A.6)$$

式中：

α —— $1 -$ 减去预期置信水平；

Z_{total} —— 用于计算 s_{overall}^2 的剂量区域的数量；

N —— 在这些区域所做剂量测量的总次数。

示例：

对于 20 个区域，每个区域重复三次测量($N = 3 \times 20 = 60$)，区域统计等效的理想置信水平为 95%，则 $k = t_{0.05, 60-20} = t_{0.05, 40} = 1.684$ 。

注：由于与最大或最小值进行比较，所以采用单边 t 值。由于使用单边数据统计和小样本，与通常采用的 $k = 2$ 不同。

A.4.5 对于给定区域的剂量， D_z 若小于或等于 $D_{\text{min}} + \delta$ ，则统计等效于最小剂量 \bar{D}_{min} 。

A.4.6 对于给定区域的剂量， \bar{D}_z 若大于或等于 $\bar{D}_{\text{max}} - \delta$ ，则统计等效于最大剂量 \bar{D}_{max} 。

A.5 非参数法确定等效区域

A.5.1 可采用非参数法确定具有相似剂量的区域。非参数统计将重复测量中的差异从大到小排序，这使得关于不确定度的统计分布的假设最少；然而它需要更多的测量次数以提供可靠的估计。当剂量分布测试有 100 个或更多的测量点时，采用非参数法定义剂量相似区域是适用的。

A.5.2 剂量区域内的剂量计相对偏差计算：

$$\delta_{\text{rel},z} = \frac{\text{Max}(D_z) - \text{Min}(D_z)}{\text{Mean}(D_z)} \dots\dots\dots (A.7)$$

式中：

z —— 指所有剂量区域。

A.5.3 将 $\delta_{\text{rel},z}$ 从小到大排序。如果存在 Z_{total} 个剂量区域，则 0.95 是对剂量区域的剂量计间的相对偏差的第 95 百分位估计，例如，定义了 100 个剂量区域并进行重复测量，会有 100 个相对偏差，每 1 个区域各有 1 个偏差。将这些值从小到大排序，第 95 个数值就是相对偏差的第 95 百分位估计。该关键偏差用于比较剂量区域间的统计相似度。

A.5.4 对于其他数量的剂量区域,有必要在列表中的数值间进行插补,例如,若有 150 个剂量区域,则 95 百分位是 142.5 位置。因为不存在 0.5 的位置,则此时相对偏差的估计值应为 142 和 143 位置相对偏差的平均值。

A.5.5 平均值差异小于选定关键相对偏差的剂量区域统计等效。

注 1: 表 A.1 和表 A.2 中,与关键变量量值计算相关的条款号在括号内标注。

注 2: 不同的计算机软件可能在运算上有差异,例如,表 A.1 和表 A.2 应用的电子表格内部计算到 12 位有效数字,然而显示值仅修约到小数点后 2 位有效数字。直接复制后的修约数值可能会导致识别差异有误,但是最终结果,即统计等效剂量区域的识别并不会受影响。

表 A.1 剂量测量数据分析汇总
电子束辐照装置剂量分布测试数据与分析

区域	加工装载内位置			剂量/kGy					变异系数	方差和 (见 A.3.4)	最大/小 等效区域 (见 A.4.3)
	左(x)	下(y)	前(z)	装载 1	装载 2	装载 3	平均值	标准差			
1	12.50	20.50	15.00	20.8	21.7	22.0	21.5	0.6	2.9	0.78	
2	12.50	20.50	12.50	22.7	22.9	22.1	22.6	0.4	1.8	0.35	
3	12.50	20.50	10.00	24.9	25.0	24.4	24.8	0.3	1.3	0.21	
4	12.50	20.50	7.50	28.8	28.1	29.2	28.7	0.6	1.9	0.62	
5	12.50	20.50	5.00	26.0	25.1	25.4	25.5	0.5	1.8	0.42	
6	12.50	20.50	2.50	21.2	22.1	23.9	22.4	1.4	6.1	3.78	
7	12.50	20.50	0.00	21.2	21.0	22.5	21.6	0.8	3.8	1.33	
8	25.00	20.50	15.00	20.4	19.6	19.6	19.9	0.5	2.3	0.43	最小区域
9	25.00	20.50	12.50	21.5	21.5	22.6	21.9	0.6	2.9	0.81	
10	25.00	20.50	10.00	23.3	23.8	24.4	23.8	0.6	2.3	0.61	
11	25.00	20.50	7.50	23.9	24.7	24.6	24.4	0.4	1.8	0.38	
12	25.00	20.50	5.00	23.0	23.4	23.1	23.2	0.2	0.9	0.09	
13	25.00	20.50	2.50	21.3	22.1	22.0	21.8	0.4	2	0.38	
14	25.00	20.50	0.00	19.4	21.2	21.0	20.5	1	4.8	1.95	最小区域
15	12.50	10.25	15.00	22.0	22.5	22.8	22.4	0.4	1.8	0.33	
16	12.50	10.25	12.50	22.7	22.9	23.1	22.9	0.2	0.9	0.08	
17	12.50	10.25	10.00	24.9	25.0	24.4	24.8	0.3	1.3	0.21	
18	12.50	10.25	7.50	29.8	30.6	30.2	30.2	0.4	1.3	0.32	最大区域
19	12.50	10.25	5.00	26.0	25.1	25.4	25.5	0.5	1.8	0.42	
20	12.50	10.25	2.50	22.6	22.1	23.4	22.7	0.7	2.9	0.86	
21	12.50	10.25	0.00	21.2	21.0	22.5	21.6	0.8	3.8	1.33	
22	25.00	10.25	15.00	21.8	21.0	21.4	21.4	0.4	1.9	0.32	
23	25.00	10.25	12.50	22.5	22.7	22.0	22.4	0.4	1.6	0.26	

表 A.1 (续)

区域	加工装载内位置			剂量/kGy					变异系数	方差和 (见 A.3.4)	最大/小 等效区域 (见 A.4.3)
	左(x)	下(y)	前(z)	装载 1	装载 2	装载 3	平均值	标准差			
24	25.00	10.25	10.00	23.3	23.8	24.4	23.8	0.6	2.3	0.61	
25	25.00	10.25	7.50	25.0	24.7	24.6	24.8	0.2	0.8	0.09	
26	25.00	10.25	5.00	23.0	23.4	23.1	23.2	0.2	0.9	0.09	
27	25.00	10.25	2.50	23.0	22.1	22.8	22.6	0.5	2.1	0.45	
28	25.00	10.25	0.00	21.7	21.5	22.0	21.7	0.3	1.2	0.13	
29	12.50	0.00	15.00	21.6	21.2	22.2	21.7	0.5	2.3	0.51	
30	12.50	0.00	12.50	22.6	22.9	23.1	22.9	0.3	1.1	0.13	
31	12.50	0.00	10.00	24.8	25.0	23.8	24.5	0.6	2.6	0.83	
32	12.50	0.00	7.50	27.6	29.0	30.5	29.0	1.5	5	4.21	
33	12.50	0.00	5.00	25.5	25.1	25.4	25.3	0.2	0.8	0.09	
34	12.50	0.00	2.50	22.7	22.1	22.9	22.6	0.4	1.8	0.35	
35	12.50	0.00	0.00	21.6	22.2	22.0	21.9	0.3	1.4	0.19	
36	25.00	0.00	15.00	20.0	22.0	21.4	21.1	1	4.9	2.11	
37	25.00	0.00	12.50	22.7	22.7	22.0	22.5	0.4	1.8	0.33	
38	25.00	0.00	10.00	23.8	23.8	24.4	24.0	0.3	1.4	0.24	
39	25.00	0.00	7.50	25.0	24.7	24.6	24.8	0.2	0.8	0.09	
40	25.00	0.00	5.00	23.2	23.4	23.1	23.2	0.2	0.7	0.05	
41	25.00	0.00	2.50	21.8	22.1	22.8	22.2	0.5	2.3	0.53	
42	25.00	0.00	0.00	19.7	21.5	21.6	20.9	1.1	5.1	2.29	
参考点	12.5	9.00	0.00	22.7	—	—					
参考点	12.5	9.00	0.00	—	22.2	—	22.5	0.3	1.2		
参考点	12.5	9.00	0.00	—	—	22.6					
合并方差(见 A.3.4)	0.35 kGy			剂量比率估计量(见 B.2)					比率估计量偏差对不确定度的贡献 (见 B.4、B.5)		
最小可区分差异 (见 A.4.3)	0.80 kGy										
最小剂量	19.9 kGy			最小剂量/参考点剂量	0.88		样本比率偏差	6.1×10 ⁻⁴			
最大剂量	30.2 kGy			最大剂量/参考点剂量	1.34		样本比率方差	1.2×10 ⁻³			
注：本表与图 1 不相关，表中是电子束辐照装置剂量分布测试的测量结果，由三个填充参考材料的加工装载重复运行获得的，作为每个剂量区域计算剂量平均值和标准差。											

表 A.2 剂量测量数据分析汇总
 γ 或 X 射线辐照装置剂量分布测试数据与分析

区域	加工装载内位置			剂量/kGy					变异系数	方差和 (见 A.3.4)	最大/小 等效区域 (见 A.4.3)
	左(x)	下(y)	前(z)	装载 1	装载 2	装载 3	平均值	标准差			
1	12.50	36.00	30.00	27.4	29.1	29.2	28.6	1.0	3.5	2.05	
2	12.50	36.00	25.00	26.0	25.1	28.0	26.4	1.5	5.6	4.41	
3	12.50	36.00	20.00	24.9	25.0	26.0	25.3	0.6	2.4	0.74	
4	12.50	36.00	15.00	24.4	23.7	24.1	24.1	0.4	1.5	0.25	最小区域
5	12.50	36.00	10.00	24.5	25.1	25.4	25.0	0.5	1.8	0.42	
6	12.50	36.00	5.00	26.0	25.1	25.4	25.5	0.5	1.8	0.42	
7	12.50	36.00	0.00	29.2	28.0	28.4	28.5	0.6	2.1	0.75	
8	25.00	36.00	30.00	29.0	28.1	28.9	28.7	0.5	1.7	0.49	
9	25.00	36.00	25.00	26.9	25.1	26.2	26.1	0.9	3.5	1.65	
10	25.00	36.00	20.00	24.9	25.0	26.0	25.3	0.6	2.4	0.74	
11	25.00	36.00	15.00	24.0	23.7	25.1	24.3	0.7	3	1.09	最小区域
12	25.00	36.00	10.00	25.2	24.4	25.4	25.0	0.5	2.1	0.56	
13	25.00	36.00	5.00	26.3	26.0	25.4	25.9	0.5	1.8	0.42	
14	25.00	36.00	0.00	28.7	28.5	29.0	28.7	0.3	0.9	0.13	
15	12.50	18.00	30.00	31.4	30.6	31.0	31.0	0.4	1.3	0.32	最大区域
16	12.50	18.00	25.00	29.7	29.4	28.6	29.2	0.6	1.9	0.65	
17	12.50	18.00	20.00	28.0	27.2	27.0	27.4	0.5	1.9	0.56	
18	12.50	18.00	15.00	25.7	24.9	25.0	25.2	0.4	1.7	0.38	
19	12.50	18.00	10.00	26.5	27.7	28.6	27.6	1.1	3.8	2.22	
20	12.50	18.00	5.00	30.0	29.1	29.1	29.4	0.5	1.8	0.54	
21	12.50	18.00	0.00	31.0	30.1	31.3	30.8	0.6	2	0.78	最大区域
22	25.00	18.00	30.00	31.2	30.6	30.9	30.9	0.3	1	0.18	最大区域
23	25.00	18.00	25.00	28.2	29.1	27.7	28.3	0.7	2.5	1.01	
24	25.00	18.00	20.00	28.0	27.2	27.0	27.4	0.5	1.9	0.56	
25	25.00	18.00	15.00	24.3	24.9	24.8	24.7	0.3	1.3	0.21	最小区域
26	25.00	18.00	10.00	26.5	28.0	28.6	27.7	1.1	3.9	2.34	
27	25.00	18.00	5.00	30.5	29.0	29.1	29.5	0.8	2.8	1.41	
28	25.00	18.00	0.00	31.0	30.6	29.9	30.5	0.6	1.8	0.62	
29	12.50	0.00	30.00	30.4	29.6	29.3	29.8	0.6	1.9	0.65	
30	12.50	0.00	25.00	29.1	28.0	29.1	28.7	0.6	2.2	0.81	

表 A.2 (续)

区域	加工装载内位置			剂量/kGy					变异系数	方差和 (见 A.3.4)	最大/小 等效区域 (见 A.4.3)
	左(x)	下(y)	前(z)	装载 1	装载 2	装载 3	平均值	标准差			
31	12.50	0.00	20.00	27.0	27.1	27.7	27.3	0.4	1.4	0.29	
32	12.50	0.00	15.00	23.8	23.7	24.4	24.0	0.4	1.6	0.29	最小区域
33	12.50	0.00	10.00	26.0	25.1	25.4	25.5	0.5	1.8	0.42	
34	12.50	0.00	5.00	27.3	26.6	29.1	27.7	1.3	4.7	3.33	
35	12.50	0.00	0.00	29.2	29.3	29.8	29.4	0.3	1.1	0.21	
36	25.00	0.00	30.00	29.0	29.2	28.9	29.0	0.2	0.5	0.05	
37	25.00	0.00	25.00	26.9	25.1	26.2	26.1	0.9	3.5	1.65	
38	25.00	0.00	20.00	24.9	25.0	26.0	25.3	0.6	2.4	0.74	
39	25.00	0.00	15.00	24.0	23.7	25.1	24.3	0.7	3	1.09	最小区域
40	25.00	0.00	10.00	25.2	24.4	25.4	25.0	0.5	2.1	0.56	
41	25.00	0.00	5.00	26.3	26.0	25.4	25.9	0.5	1.8	0.42	
42	25.00	0.00	0.00	28.7	29.6	29.5	29.3	0.5	1.7	0.49	
参考点	12.5	16.00	0.00	31.2	—	—	30.7	0.4	1.3		
参考点	12.5	16.00	0.00	—	30.5	—					
参考点	12.5	16.00	0.00	—	—	30.5					
合并方差(见 A.3.4)			0.44 kGy			剂量比率估计量 (见 B.2)			比率估计量偏差对不确定度的贡献 (见 B.4、B.5)		
最小可区分差异 (见 A.4.3)			0.90 kGy								
最小剂量			24.0 kGy			最小剂量/ 参考点剂量	0.78	样本比率偏差		3.6×10^{-4}	
最大剂量			31.0 kGy			最大剂量/ 参考点剂量	1.01	样本比率方差		7.5×10^{-4}	
注：本表与图 1 不相关，表中是 γ 或 X 射线辐照装置剂量分布测试的测量结果，由三个填充参考材料的加工装载重复运行获得的，作为每个剂量区域计算剂量平均值和标准差。											

附 录 B
(资料性附录)

根据常规监测剂量估计最大、最小剂量

B.1 剂量分布测试可以用来估计最大或最小剂量区域(位置)及其与常规监测位置的吸收剂量之间的关系。相对于最大和最小剂量位置,在日常加工过程中常规监测位置更便于测量。

B.1.1 可假定日常加工过程中常规监测位置与剂量极值区域之间的关系与剂量分布测试确定的关系保持一致。发生任何可能会改变这种关系的过程变更将需要重新做剂量分布测试。

B.1.2 通常比率的估计值是有偏差的。当设置辐照装置参数确保满足产品要求剂量(有时称为目标剂量)时,应对与采用常规监测位置关联的不确定度和与产品剂量极值关联的不确定度进行合成。常规监测点引入的不确定度应与产品剂量极限引入的不确定度合成。

B.2 日常加工中,最大或最小剂量区域的剂量可采用比率估计剂量:

$$D_{\min} = R_{\min} D_{\text{ref}} \quad \dots\dots\dots (\text{B.1})$$

式中:

D_{\min} —— 最小剂量区域剂量;

D_{ref} —— 常规监测剂量;

R_{\min} —— 最小剂量区域剂量与常规监测剂量的比率。

$$D_{\max} = R_{\max} D_{\text{ref}} \quad \dots\dots\dots (\text{B.2})$$

式中:

D_{\max} —— 最大剂量区域剂量;

D_{ref} —— 常规监测剂量;

R_{\max} —— 最大剂量区域剂量与常规监测剂量的比率。

B.3 以下章节计算采用 R_{\min} , 对于 R_{\max} , 可将以下章节中的 min 替换为 max 进行计算。

B.4 剂量比率估计值是有偏差的, 应对偏差的大小进行估计。示例计算: 若 \bar{D} 为 D 值的平均值, $E(R_{\min})$ 为 R_{\min} 的期望值, $E(R_{\min})$ 约为:

$$E(R_{\min}) = \frac{\bar{D}_{\min}}{D_{\text{ref}}} + \frac{\bar{D}_{\min}}{D_{\text{ref}}^3} \text{Var}(D_{\text{ref}}) \quad \dots\dots\dots (\text{B.3})$$

式中:

$\text{Var}(D_{\text{ref}})$ —— 总方差。

注: $\text{Var}(D_{\text{ref}})$ 通过 s_{overall}^2 估计。式(B.3)中第二项是 R_{\min} 的偏差。表 A.1 中的示例, 电子束辐照装置 R_{\min} 的偏差估计值为 6.1×10^{-4} ; γ 或 X 线辐照装置 R_{\min} 的偏差估计值是 3.6×10^{-4} 。与比率估计值的变化相比此偏差通常很小, 因此可以忽略。该公式基于泰勒级数展开的期望值比率, 假设 D_{\min} 与 D_{ref} 的协方差是零。

B.5 剂量比率估计值的方差约为:

$$\text{Var}(R_{\min}) = \frac{\bar{D}_{\min}^2}{D_{\text{ref}}^2} \left[\frac{\text{Var}(D_{\min})}{\bar{D}_{\min}^2} + \frac{\text{Var}(D_{\text{ref}})}{D_{\text{ref}}^2} \right] \quad \dots\dots\dots (\text{B.4})$$

注: 假设 D_{\min} 与 D_{ref} 的协方差是零, 方差约等于前两个近似的泰勒级数展开。表 A.1 中的示例, 电子束 R_{\min} 方差的估计值是 1.2×10^{-3} (标准差 3.5×10^{-2}); 光子 R_{\min} 方差的估计值是 7.5×10^{-4} (标准差 2.7×10^{-2})。比率估计量 R 的不确定度包含在设置操作参数用于获得目标剂量的总不确定度中。

参 考 文 献

- [1] ASTM E178-16a Standard Practice for Dealing With Outlying Observations
 - [2] ASTM E2232-16 Standard Guide for Selection and Use of Mathematical Methods for Calculating Absorbed Dose in Radiation Processing Applications
-

中华人民共和国医药
行业标准
医疗器械辐射灭菌
辐照装置剂量分布测试指南
YY/T 1733—2020

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238
读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

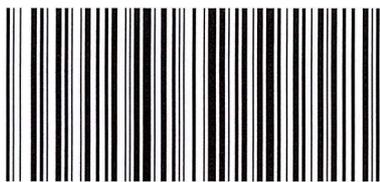
*

开本 880×1230 1/16 印张 1.25 字数 32 千字
2020年11月第一版 2020年11月第一次印刷

*

书号: 155066·2-35317 定价 26.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



YY/T 1733—2020