

**TCVN 7393-2 : 2009  
ISO 11137-2 : 2006**

Xuất bản lần 1

**TIỆT KHUẨN SẢN PHẨM CHĂM SÓC SỨC KHỎE –  
BỨC XẠ –  
PHẦN 2: THIẾT LẬP LIỀU TIỆT KHUẨN**

*Sterilization of health care products – Radiation –  
Part 2: Establishing the sterilization dose*

## Mục lục

	Trang
Lời nói đầu .....	4
Lời giới thiệu .....	5
1 Phạm vi áp dụng.....	7
2 Tài liệu viện dẫn .....	7
3 Chữ viết tắt, thuật ngữ và định nghĩa .....	8
4 Xác định và duy trì nhóm sản phẩm để đặt liều, chứng minh liều và đánh giá liều tệt khuẩn	11
5 Lựa chọn và thử nghiệm các sản phẩm để thiết lập và kiểm tra xác nhận liều tệt khuẩn....	15
6 Phương pháp thiết lập liều.....	19
7 Phương pháp 1: Đặt liều bằng cách sử dụng thông tin về vi sinh vật tạp nhiễm .....	20
8 Phương pháp 2: Đặt liều bằng cách sử dụng thông tin phân số dương tính từ việc cho liều gia tăng để xác định hệ số ngoại suy .....	31
9 Phương pháp $VD_{max}$ – Chứng minh 25 kGy hoặc 15 kGy là liều tệt khuẩn .....	40
10 Đánh giá liều tệt khuẩn .....	53
11 Thao tác mẫu.....	63
Thư mục tài liệu tham khảo .....	84

## **Lời nói đầu**

**TCVN 7393-2 : 2009, TCVN 7393-1 : 2009** và **TCVN 7393-3 : 2009** thay thế TCVN 7393 : 2004.

**TCVN 7393-2 : 2009** hoàn toàn tương đương ISO 11137-2 : 2006 và Bản đính chính kỹ thuật 1 : 2009.

**TCVN 7393-2 : 2009** do Tiểu ban kỹ thuật tiêu chuẩn quốc gia TCVN/TC 210/SC2 *Trang thiết bị y tế* biên soạn, Tổng cục Tiêu chuẩn Đo lường Chất lượng đề nghị, Bộ Khoa học và Công nghệ công bố.

Bộ tiêu chuẩn TCVN 7393 (ISO 11137) *Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Bức xạ*, gồm các tiêu chuẩn sau:

- TCVN 7393-1 : 2009 (ISO 11137-1 : 2006) Phần 1: Yêu cầu triển khai, đánh giá xác nhận và kiểm soát thường quy quá trình tiệt khuẩn đối với thiết bị y tế;
- TCVN 7393-2 : 2009 (ISO 11137-2 : 2006) Phần 2: Thiết lập liều tiệt khuẩn.
- TCVN 7393-3 : 2009 (ISO 11137-3 : 2006) Phần 3: Hướng dẫn các vấn đề về đo liều.

## Lời giới thiệu

Tiêu chuẩn này mô tả phương pháp có thể được sử dụng để thiết lập liều tiệt khuẩn phù hợp với một trong hai phương pháp tiếp cận đã quy định tại 8.2 của TCVN 7393-1:2009 (ISO 11137-1:2006). Những phương pháp đã được sử dụng trong các phương pháp tiếp cận này là:

- a) đặt liều để thu được một liều sản phẩm đặc trưng;
- b) chứng minh liều để xác nhận một liều chọn trước là 25 kGy hoặc 15 kGy.

Cơ sở của phương pháp đặt liều được mô tả trong tiêu chuẩn này (Phương pháp 1 và 2) phụ thuộc rất nhiều vào những ý tưởng đầu tiên được xây dựng bởi Tallentire (Tallentire, 1973<sup>[17]</sup>; Tallentire, Dwyer và Ley, 1971<sup>[18]</sup>; Tallentire và Khan, 1978<sup>[19]</sup>). Về sau, những thủ tục tiêu chuẩn hóa được phát triển (Davis và các cộng sự, 1981<sup>[8]</sup>; Davis, Strawderman và Whitby, 1984<sup>[9]</sup>), tất cả họ đã tạo nên những nền tảng cơ bản về phương pháp xác định liều được cụ thể hóa trong AAMI Những yêu cầu thực nghiệm trong tiệt khuẩn bằng bức xạ gamma (AAMI 1984, 1991<sup>[4]</sup>, <sup>[6]</sup>).

Phương pháp 1 và 2 và sự kết hợp với quy trình đánh giá liều tiệt khuẩn sử dụng dữ liệu xuất phát từ việc khử hoạt tính của quần thể vi sinh vật trong trạng thái tự nhiên của chúng trên sản phẩm. Các phương pháp được xây dựng trên mô hình xác suất về sự khử hoạt tính của các quần thể vi sinh vật. Các mô hình xác suất, khi được áp dụng cho vi sinh vật tạp nhiễm gồm một hỗn hợp của nhiều loài vi khuẩn khác nhau, với giả định rằng mỗi loài như vậy đều có những đặc trưng riêng của giá trị  $D_{10}$ . Trong mô hình, xác suất mà một đơn vị sản phẩm sẽ có một số vi sinh vật sống sót sau khi tiếp xúc với một liều bức xạ nhất định đã được định nghĩa trong các thuật ngữ về số lượng ban đầu của vi sinh vật trên các đơn vị sản phẩm trước khi tiến hành chiếu xạ và giá trị  $D_{10}$  của các vi sinh vật. Các phương pháp liên quan đến việc thực hiện các thử nghiệm vô khuẩn trên các đơn vị sản phẩm đã nhận được liều bức xạ thấp hơn liều tiệt khuẩn. Kết quả của các thử nghiệm này được sử dụng để dự đoán liều cần thiết để đạt được mức đảm bảo vô khuẩn (SAL) đã xác định trước.

Phương pháp 1 và 2 cũng dùng để chứng minh 25 kGy khi tiến hành thao tác đặt liều, xuất phát từ liều tiệt khuẩn để đạt SAL  $10^{-6}$  là  $\leq 25$  kGy. Nền tảng của phương pháp có nguồn gốc từ việc chứng minh 25 kGy, Phương pháp  $VD_{max}$  đã được đưa ra bởi Kowalski và Tallentire (1999)<sup>[14]</sup>. Các đánh giá về mặt kỹ thuật bằng máy tính sau đó đã chứng minh rằng các nguyên tắc sau đây đã dựa hoàn toàn vào điều đó (Kowalski, Aoshuang and Tallentire, 2000)<sup>[13]</sup> và lĩnh vực thử nghiệm đã xác nhận rằng Phương pháp  $VD_{max}$  với 25 kGy được chứng minh là có hiệu quả đối với rất nhiều các thiết bị y tế được sản xuất và lắp ráp theo nhiều cách khác nhau (Kowalski và các cộng sự, 2002)<sup>[16]</sup>.

Quy trình chuẩn để sử dụng Phương pháp  $VD_{max}$  cho việc chứng minh liều tiệt khuẩn 25 kGy được công bố trên AAMI Báo cáo thông tin kỹ thuật về *Tiệt khuẩn các sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Tiệt khuẩn bằng phương pháp chiếu xạ – Chứng minh được liều tiệt khuẩn là 25 kGy –*

## **TCVN 7393-2 : 2009**

*Phương pháp*  $VD_{max}$ . (AAMI TIR27:2001) [5], đó là tài liệu mà những phương pháp được mô tả ở đây sẽ phụ thuộc rất nhiều vào đó. Phương pháp  $VD_{max}$  căn cứ vào việc đặt liều theo Phương pháp 1 và như vậy nó chiếm mức độ thận trọng cao ở các đặc điểm đưa ra tại Phương pháp 1. Bằng cách tương tự như phương pháp đặt liều, phương pháp liên quan đến việc thực hiện các thử nghiệm vô khuẩn trên các đơn vị sản phẩm đã nhận được liều chiếu xạ thấp hơn liều tiết khuẩn. Kết quả của những thử nghiệm này được sử dụng để chứng minh rằng 25 kGy là liều tiết khuẩn đạt đến mức đảm bảo vô khuẩn là  $10^{-6}$ .

Để kết nối với việc sử dụng  $VD_{max}$  trong việc chứng minh liều tiết khuẩn cụ thể được chọn trước, gần đây giá trị bằng số, biểu thị bằng kGy, được bao gồm cả chỉ số trên cho ký hiệu  $VD_{max}$ . Như vậy, đối với việc chứng minh liều tiết khuẩn là 25kGy được gọi là Phương pháp  $VD_{max}$ .

Phương pháp  $VD_{max}^{15}$  dựa trên các nguyên tắc giống như Phương pháp  $VD_{max}^{25}$  như mô tả ở trên. Quy trình thử nghiệm cũng giống như Phương pháp  $VD_{max}^{25}$ , nhưng Phương pháp  $VD_{max}^{15}$  được giới hạn cho sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình  $\leq 1,5$ . Các kết quả của các thử nghiệm này được dùng để chứng minh 15 kGy đạt mức độ đảm bảo vô khuẩn là  $10^{-6}$ .

Tiêu chuẩn này cũng mô tả các phương pháp được sử dụng để tiến hành đánh giá liều tiết khuẩn theo Điều 12 của TCVN 7393-1:2009 (ISO 11137-1:2006). Sau đây, việc thiết lập liều tiết khuẩn, đánh giá liều tiết khuẩn được thực hiện thường quy để khẳng định liều tiết khuẩn tiếp tục đạt được SAL yêu cầu.

## Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Bức xạ – Phần 2: Thiết lập liều tiệt khuẩn

*Sterilization of health care products – Radiation –  
Part 2: Establishing the sterilization dose*

### 1 Phạm vi áp dụng

Tiêu chuẩn này quy định phương pháp xác định liều tiệt khuẩn tối thiểu cần để đạt được yêu cầu đã quy định về vô khuẩn và các phương pháp để chứng minh việc sử dụng 25 kGy hoặc 15 kGy như liều tiệt khuẩn để đạt được mức đảm bảo vô khuẩn SAL bằng  $10^{-6}$ . Tiêu chuẩn này cũng quy định các phương pháp đánh giá liều để chứng minh cho tính hiệu quả liên tục của liều tiệt khuẩn.

Tiêu chuẩn này xác định các nhóm sản phẩm để thiết lập và đánh giá liều.

### 2 Tài liệu viện dẫn

Các tài liệu viện dẫn sau đây là cần thiết để áp dụng tiêu chuẩn này. Đối với các tài liệu viện dẫn ghi năm công bố thì áp dụng bản được nêu. Đối với các tài liệu viện dẫn không ghi năm công bố thì áp dụng phiên bản mới nhất, bao gồm cả các sửa đổi, bổ sung (nếu có).

TCVN 7393-1:2009 (ISO 11137-1:2006), *Tiệt khuẩn các sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Bức xạ – Phần 1: Yêu cầu triển khai, đánh giá xác nhận và kiểm soát thường quy quá trình tiệt khuẩn đối với thiết bị y tế.*

TCVN/ISO 13485 (ISO 13485), *Dụng cụ y tế – Hệ thống quản lý chất lượng – Yêu cầu đối với mục đích chế định.*

ISO 11737-1, *Sterilization of medical devices – Microbiological methods – Part 1: Determination of the population of microorganisms on product (Tiệt khuẩn thiết bị y tế – Phương pháp vi sinh vật – Phần 1: Xác định quần thể vi sinh vật trên sản phẩm)*

ISO 11737-2, *Sterilization of medical devices – Microbiological methods – Part 2: Test of sterility performed in the validation of a sterilization process (Tiệt khuẩn thiết bị y tế – Phương pháp vi sinh vật – Phép thử vô khuẩn được thực hiện trong đánh giá xác nhận quá trình tiệt khuẩn).*

### **3 Chữ viết tắt, thuật ngữ và định nghĩa**

Trong tiêu chuẩn này, sử dụng các thuật ngữ và định nghĩa trong TCVN 7393-1 (ISO 11137-1), và các thuật ngữ sau:

#### **3.1 Chữ viết tắt**

##### **3.1.1**

*A*

Liều để điều chỉnh từ liều ffp trung bình xuống liều FFP.

##### **3.1.2**

*CD\**

Số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính nhận được từ những thử nghiệm được thực hiện riêng rẽ trên 100 đơn vị sản phẩm được chiếu xạ theo Phương pháp 2, thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận.

##### **3.1.3**

*d\**

Liều xuất phát từ thực nghiệm liều gia tăng được tiến hành trên các đơn vị sản phẩm được rút ra từ một mẻ sản phẩm nhất định.

##### **3.1.4**

*D\**

Đánh giá ban đầu về liều để cung cấp SAL là  $10^{-2}$  cho những đơn vị sản phẩm thử nghiệm.

CHÚ THÍCH: Nói chung, đó là giá trị trung bình của các giá trị  $3d^*$  được lấy cho một sản phẩm nhất định.

##### **3.1.5**

*D\*\**

Đánh giá cuối cùng về liều để cung cấp SAL là  $10^{-2}$  cho những đơn vị sản phẩm thử nghiệm được sử dụng để tính toán liều tiệt khuẩn.

##### **3.1.6**

*DD\**

Liều phân phối theo Phương pháp 2, thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận.

##### **3.1.7**

*DS*

Đánh giá giá trị  $D_{10}$  của vi sinh vật có mặt trên sản phẩm sau tiếp xúc với *DD\**.

**3.1.8****Giá trị  $D$  ( $D$  value)****Giá trị  $D_{10}$  ( $D_{10}$  value)**

Thời gian hoặc liều cần thiết để đạt được sự khử hoạt tính 90 % quần thể vi sinh vật thử nghiệm trong điều kiện đã được công bố.

[ISO/TS 11139:2006]

CHÚ THÍCH: Trong tiêu chuẩn này chỉ áp dụng  $D_{10}$  với liều bức xạ, không áp dụng đối với yếu tố thời gian.

**3.1.9****Liều dương tính phân số thứ nhất (first fraction positive dose)****ffp**

Liều thấp nhất trong loạt liều gia tăng, áp dụng cho những đơn vị sản phẩm rút ra từ một mẻ sản phẩm nhất định, tại đó có ít nhất một trong số 20 phép thử vô khuẩn là âm tính.

**3.1.10****Liều Dương tính Phân số Thứ nhất (First Fraction Positive dose)****FFP**

Liều mà tại đó có 19 kết quả dương tính được dự kiến xuất hiện trong số 20 thử nghiệm, được tính toán bằng việc trừ  $A$  từ giá trị trung bình của liều 3 ffp.

**3.1.11****Liều dương tính không phải thứ nhất (First No Positive dose)****FNP**

Đánh giá liều để cung cấp SAL là  $10^{-2}$  cho những đơn vị sản phẩm thử nghiệm được sử dụng để tính DS.

**3.1.12** **$VD_{max}^{15}$** 

Liều kiểm tra xác nhận tối đa đối với vi sinh vật tạp nhiễm nhất định, sao cho thích hợp để đạt được giá trị SAL là  $10^{-6}$  tại liều tệt khuẩn đã quy định là 15 kGy.

**3.1.13** **$VD_{max}^{25}$** 

Liều kiểm tra xác nhận tối đa đối với vi sinh vật tạp nhiễm nhất định, sao cho thích hợp để đạt được giá trị SAL là  $10^{-6}$  tại liều tệt khuẩn đã quy định là 25 kGy.

## 3.2 Thuật ngữ

### 3.2.1

#### **Mẻ (batch)**

Số lượng sản phẩm xác định, đã dự định hoặc yêu cầu đồng nhất về đặc tính và chất lượng, được sản xuất trong một chu trình xác định.

[ISO/TS 11139:2006]

### 3.2.2

#### **Vi sinh vật tạp nhiễm (bioburden)**

Quần thể vi sinh vật có thể sống được trên hoặc trong sản phẩm và/hoặc hệ thống ngăn vô khuẩn.

[ISO/TS 11139:2006]

### 3.2.3

#### **Lỗi dương tính (false positive)**

Kết quả thử nghiệm được giải thích là việc tăng trưởng vi sinh vật từ sản phẩm, hoặc trong các phần của sản phẩm, được thử nghiệm khi sự tăng trưởng có nguồn gốc từ sự lây nhiễm vi khuẩn từ bên ngoài hoặc có sự hỗn độn do sự ảnh hưởng lẫn nhau giữa các sản phẩm hoặc giữa các phần của sản phẩm với môi trường thử nghiệm.

### 3.2.4

#### **Phân số dương tính (fraction positive)**

Thương số trong đó tử số là số lượng thử nghiệm vô khuẩn dương tính và mẫu số là số lượng thử nghiệm đã được thực hiện.

### 3.2.5

#### **Liều gia tăng (incremental dose)**

Liều trong một loạt liều được áp dụng cho một số lượng sản phẩm, hoặc các phần của sản phẩm đó, và được sử dụng trong một phương pháp đặt liều để đạt được hoặc khẳng định liều tệt khuẩn.

### 3.2.6

#### **Thử nghiệm vô khuẩn âm tính (negative test of sterility)**

Kết quả thử nghiệm mà trong đó không phát hiện được sự tăng trưởng của vi khuẩn trong sản phẩm, hoặc trong phần của sản phẩm được đưa ra để thử nghiệm vô khuẩn.

### 3.2.7

**Hệ thống bao gói (packaging system)**

Sự kết hợp của hệ thống ngăn vô khuẩn và việc bao gói bảo vệ.

[ISO/TS 11139:2006]

**3.2.8****Thử nghiệm vô khuẩn dương tính (positive test of sterility)**

Kết quả thử nghiệm mà trong đó phát hiện được sự tăng trưởng của vi khuẩn trong sản phẩm, hoặc trong phần của sản phẩm được đưa ra để thử nghiệm vô khuẩn.

**3.2.9****Phần đơn vị sản phẩm mẫu (sample item portion)****SIP**

Phần xác định của một sản phẩm chăm sóc sức khỏe được thử nghiệm.

**3.2.10****Hệ thống ngăn vô khuẩn (sterile barrier system)**

Bao gói tối thiểu để ngăn sự xâm nhập của vi sinh vật và cho phép sản phẩm đạt được sự vô khuẩn tại vị trí sử dụng.

**3.2.11****Mức đảm bảo vô khuẩn (sterility assurance level)****SAL**

Xác suất của một vi sinh vật sống có mặt trên một đơn vị sản phẩm sau khi tiệt khuẩn.

[ISO/TS 11139:2006]

CHÚ THÍCH: Thuật ngữ mức đảm bảo vô khuẩn có một giá trị định lượng, thường biểu thị là  $10^{-6}$  hoặc  $10^{-3}$ . Khi áp dụng giá trị định lượng này để đảm bảo sự vô khuẩn, SAL biểu thị là  $10^{-6}$  có giá trị thấp hơn, nhưng cung cấp sự đảm bảo vô khuẩn lớn hơn nhiều so với SAL biểu thị là  $10^{-3}$ .

**3.2.12****Đánh giá liều tiệt khuẩn (sterilization dose audit)**

Thực hiện thao tác để khẳng định sự thích hợp của liều tiệt khuẩn được thiết lập.

**3.2.13****Liều kiểm tra xác nhận (verification dose)**

Liều bức xạ được dự đoán để đạt được SAL đã xác định trước là  $\geq 10^{-2}$  được sử dụng để thiết lập liều tiệt khuẩn.

## **4 Xác định và duy trì nhóm sản phẩm để đặt liều, chứng minh liều và đánh giá liều tiệt khuẩn**

## **TCVN 7393-2 : 2009**

### **4.1 Quy định chung**

Thiết lập liều tiết khuẩn và thực hiện đánh giá liều tiết khuẩn là các hoạt động thuộc phần xác định quá trình [xem Điều 8 TCVN 7393-1:2009 (ISO 11137-1:2006)] và duy trì hiệu quả của quá trình [xem Điều 12 TCVN 7393-1:2009 (ISO 11137-1:2006)]. Đối với các hoạt động này, sản phẩm có thể được gộp lại thành nhóm; sự xác định nhóm sản phẩm chính yếu được dựa trên số lượng và chủng vi sinh vật có mặt trên hoặc trong sản phẩm đó (vi sinh vật tạp nhiễm). Một số chủng vi sinh vật có khả năng chỉ rõ sức kháng xạ của chúng. Các biến số như là mật độ và hình dạng của sản phẩm trong hệ thống bao gói của chúng không được xem xét trong việc thiết lập các nhóm sản phẩm này vì chúng không là các yếu tố ảnh hưởng đến vi sinh vật tạp nhiễm.

Khi sử dụng nhóm sản phẩm để thiết lập liều tiết khuẩn và để đánh giá liều tiết khuẩn, điều quan trọng là việc cảnh báo những nguy cơ như sự giảm khả năng phát hiện những thay đổi có tính chủ quan trong quá trình sản xuất, mà ảnh hưởng đến hiệu quả của tiết khuẩn. Hơn nữa, việc sử dụng một sản phẩm đơn để đại diện cho nhóm sản phẩm có thể sẽ không phát hiện ra sự thay đổi của một số sản phẩm khác trong nhóm sản phẩm. Những rủi ro kết hợp với sự giảm khả năng phát hiện những thay đổi trong một số sản phẩm khác của nhóm sản phẩm cần phải được đánh giá xác nhận và một kế hoạch để duy trì nhóm sản phẩm được triển khai và thực hiện trước khi tiến hành quá trình tiết khuẩn.

CHÚ THÍCH: Xem TCVN 8023 (ISO 14971) về hướng dẫn liên quan đến quản lý rủi ro.

### **4.2 Xác định nhóm sản phẩm**

**4.2.1** Những tiêu chí để xác định một nhóm sản phẩm phải được lập thành văn bản. Sản phẩm phải được đánh giá dựa vào các tiêu chí này và được xem xét tương tự như những sản phẩm trong nhóm sản phẩm tiềm năng. Việc xem xét phải bao gồm tất cả các biến số liên quan đến sản phẩm mà ảnh hưởng đến vi sinh vật tạp nhiễm, bao gồm nhưng không hạn chế đối với:

- a) bản chất và nguồn gốc của vật liệu thô, bao gồm cả những ảnh hưởng của vật liệu thô có nguồn gốc từ nhiều nơi khác nhau, nếu có;
- b) các linh kiện;
- c) thiết kế và kích thước của sản phẩm;
- d) quá trình sản xuất;
- e) trang thiết bị sản xuất;
- f) môi trường sản xuất;
- g) địa điểm sản xuất.

Những kết quả đánh giá và xem xét phải được ghi chép lại (xem 4.1.2 TCVN 7393-1:2009 (ISO 11137-1:2006)).

**4.2.2** Sản phẩm chỉ được liệt vào một nhóm sản phẩm khi chứng minh được rằng những biến số liên quan đến sản phẩm (xem 4.2.1) là tương tự và có kiểm soát.

**4.2.3** Để phân loại một sản phẩm vào nhóm sản phẩm, phải chứng minh rằng vi sinh vật tạp nhiễm có số lượng và chủng vi sinh vật tương tự.

**4.2.4** Sự gộp sản phẩm từ nhiều nơi sản xuất khác nhau trong một nhóm sản phẩm phải được điều chỉnh và ghi chép một cách cụ thể (xem 4.1.2 của TCVN 7393-2:2009 (ISO 11137-1:2006)). Cần xem xét đến ảnh hưởng lên vi sinh vật tạp nhiễm của:

- a) sự khác biệt về địa lý và/hoặc khí hậu giữa các địa điểm;
- b) bất cứ sự khác biệt nào trong việc kiểm soát các quá trình hoặc và môi trường sản xuất;
- c) nguồn gốc của vật liệu thô và việc xử lý các tá dược (ví dụ: nước).

### **4.3 Chi định sản phẩm đại diện cho nhóm sản phẩm để tiến hành thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận hoặc đánh giá liều tiết khuẩn**

#### **4.3.1 Sản phẩm đại diện cho nhóm sản phẩm**

**4.3.1.1** Số lượng và các chủng vi sinh vật có mặt trên hoặc trong sản phẩm phải được sử dụng làm cơ sở để chọn sản phẩm đại diện cho nhóm sản phẩm.

**4.3.1.2** Một nhóm sản phẩm phải được đại diện bởi:

- a) sản phẩm chính (xem 4.3.2);

hoặc

- b) sản phẩm tương đương (xem 4.3.3);

hoặc

- c) sản phẩm mô phỏng (xem 4.3.4).

**4.3.1.3** Đánh giá chính thức, được lập thành văn bản phải được thực hiện để quyết định một trong ba sản phẩm đại diện trong 4.3.1.2 là phù hợp. Trong đánh giá này, việc xem xét phải như sau:

- a) số lượng vi sinh vật bao gồm vi sinh vật tạp nhiễm;
- b) môi trường trong đó vi sinh vật xuất hiện;
- c) kích thước của sản phẩm;
- d) số lượng các linh kiện;
- e) tính phức tạp của sản phẩm;

## **TCVN 7393-2 : 2009**

- f) mức độ tự động hóa trong sản xuất;
- g) môi trường sản xuất.

### **4.3.2 Sản phẩm chính**

Một sản phẩm trong một nhóm sản phẩm chỉ được coi là sản phẩm chính nếu sự đánh giá (xem 4.3.1.3) cho thấy sản phẩm có sự kiểm chứng cao hơn tất cả các sản phẩm còn lại trong nhóm sản phẩm. Trong một số trường hợp, có thể có một vài sản phẩm trong nhóm sản phẩm, mỗi sản phẩm trong số đó có thể được coi là sản phẩm chính. Trong trường hợp như vậy, một sản phẩm bất kỳ trong số sản phẩm này có thể được chọn là sản phẩm chính để đại diện cho nhóm sản phẩm theo 4.3.3.

### **4.3.3 Sản phẩm tương đương**

Nhóm các sản phẩm chỉ được coi là tương đương nếu sự đánh giá (xem 4.3.1.3) chỉ ra nhóm các sản phẩm cần một liều tiết khuẩn giống nhau. Việc lựa chọn sản phẩm tương đương để đại diện cho nhóm có thể thực hiện theo một trong các cách sau: hoặc a) chọn ngẫu nhiên; hoặc b) theo lịch trình được lập ra để gộp các sản phẩm khác nhau trong cùng nhóm sản phẩm. Khối lượng sản xuất và sự sẵn có của sản phẩm nên được cân nhắc trong việc lựa chọn sản phẩm tương đương để đại diện cho nhóm sản phẩm.

### **4.3.4 Sản phẩm mô phỏng**

Một sản phẩm mô phỏng chỉ được đại diện cho nhóm sản phẩm nếu nó tạo được sự kiểm chứng cho quá trình tiết khuẩn tương đương hoặc lớn hơn so với các sản phẩm của nhóm sản phẩm. Sản phẩm mô phỏng phải được đóng gói theo cùng kiểu và cùng chất liệu với sản phẩm thực.

CHÚ THÍCH: Sản phẩm mô phỏng không được sử dụng trong lâm sàng; nó chỉ được tạo ra để thiết lập hoặc duy trì liều tiết khuẩn.

Sản phẩm mô phỏng có thể là:

- a) một sản phẩm giống sản phẩm thực tế trong thuật ngữ về vật liệu và kích thước và chịu được quá trình sản xuất tương tự; ví dụ: một mảnh vật liệu được sử dụng để cấy ghép, được đưa qua toàn bộ quá trình sản xuất.

hoặc

- b) sự kết hợp các linh kiện của sản phẩm trong nhóm sản phẩm mà không được kết hợp điển hình để sử dụng; Ví dụ: Một hệ thống ống có nhiều bộ lọc, thì các kẹp và van khóa là các linh kiện của các sản phẩm khác trong nhóm sản phẩm.

## **4.4 Duy trì nhóm sản phẩm**

### **4.4.1 Xem xét định kỳ**

Việc xem xét phải được tiến hành theo một chu kỳ đã quy định, để đảm bảo nhóm sản phẩm và sản phẩm được dùng để đại diện cho mỗi nhóm sản phẩm vẫn có giá trị. Trách nhiệm xem xét sản phẩm và/hoặc các quá trình có thể ảnh hưởng đến các sản phẩm của nhóm sản phẩm phải được thực hiện bởi những người có thẩm quyền. Việc xem xét như vậy phải được tiến hành ít nhất là mỗi năm một lần. Kết quả xem xét phải được ghi chép theo 4.1.2 của TCVN 7393-1:2009 (ISO 11137-1:2006).

#### **4.4.2 Sự thay đổi đối với sản phẩm và/hoặc quá trình sản xuất**

Sự thay đổi đối với sản phẩm, chẳng hạn như vật liệu thô (bản chất và nguồn gốc), linh kiện hoặc thiết kế sản phẩm (bao gồm cả kích thước) và/hoặc các thay đổi đối với quá trình sản xuất như thiết bị, môi trường hoặc địa điểm phải được đánh giá thông qua hệ thống kiểm soát sự thay đổi chính thức và đã được lập thành văn bản. Những sự thay đổi đó có thể dẫn đến sự thay đổi về nhóm sản phẩm đã được xác định và thay đổi những nền tảng mà dựa vào đó người ta đã chọn ra sản phẩm đại diện cho nhóm sản phẩm. Những thay đổi đáng kể có thể cần sự xác định về nhóm sản phẩm mới hoặc lựa chọn ra sản phẩm đại diện khác.

#### **4.4.3 Hồ sơ**

Hồ sơ về nhóm sản phẩm phải được lưu giữ (xem 4.1.2 của TCVN 7393-1:2009 (ISO 11137-1:2006))

### **4.5 Ảnh hưởng do việc thiết lập liều tiệt khuẩn hoặc đánh giá liều tiệt khuẩn trên một nhóm sản phẩm bị thất bại**

Trong trường hợp khi thiết lập liều tiệt khuẩn hoặc đánh giá liều tiệt khuẩn đối với một nhóm sản phẩm bị thất bại, thì tất cả các sản phẩm trong nhóm sản phẩm đó phải được coi là bị ảnh hưởng. Những hành động sau đó phải được áp dụng cho toàn bộ các sản phẩm được tính vào nhóm sản phẩm đó.

## **5 Lựa chọn và thử nghiệm các sản phẩm để thiết lập và kiểm tra xác nhận liều tiệt khuẩn**

### **5.1 Bản chất của sản phẩm**

#### **5.1.1 Sản phẩm để tiệt khuẩn có thể bao gồm:**

- a) sản phẩm chăm sóc sức khỏe riêng biệt trong hệ thống bao gói của chúng;
- b) một bộ linh kiện có trong hệ thống bao gói, được lắp ráp tại vị trí sử dụng để lắp ghép sản phẩm chăm sóc sức khỏe, cùng với những phụ kiện khác cần để sử dụng cho sản phẩm đã được lắp ráp;

**TCVN 7393-2 : 2009**

- c) một số lượng sản phẩm chăm sóc sức khỏe giống hệt nhau trong hệ thống bao gói của chúng;
- d) một bộ gồm nhiều sản phẩm chăm sóc sức khỏe liên quan đến quy trình.

Những đơn vị sản phẩm để thực hiện việc đặt liều và chứng minh liều phải được lấy theo Bảng 1.

**Bảng 1 - Bản chất của các đơn vị sản phẩm để thiết lập  
và kiểm tra xác nhận liều tiệt khuẩn**

Loại sản phẩm	Đơn vị sản phẩm để đánh giá vi sinh vật tạp nhiễm, kiểm tra xác nhận và/hoặc thực nghiệm liều gia tăng	Giải thích
Sản phẩm chăm sóc sức khỏe riêng biệt trong hệ thống bao gói của chúng	Sản phẩm chăm sóc sức khỏe riêng biệt	Mỗi sản phẩm chăm sóc sức khỏe được sử dụng một cách độc lập trong thực tiễn lâm sàng.
Bộ linh kiện trong một hệ thống bao gói	Sự kết hợp của tất cả các linh kiện của sản phẩm.	Các linh kiện được lắp ráp như một sản phẩm và được sử dụng cùng nhau trong thực tiễn lâm sàng.
Số lượng sản phẩm giống hệt nhau trong hệ thống bao gói của chúng	Sản phẩm chăm sóc sức khỏe đơn được lấy từ hệ thống bao gói	Mỗi sản phẩm chăm sóc sức khỏe được sử dụng một cách độc lập trong thực tiễn lâm sàng; SAL của mỗi sản phẩm chăm sóc sức khỏe riêng biệt trong hệ thống bao gói đáp ứng SAL đã chọn, mặc dù SAL được kết hợp với hệ thống bao gói đó có thể cao hơn.
Bộ sản phẩm chăm sóc sức khỏe liên quan đến quy trình <sup>a</sup>	Mỗi loại sản phẩm chăm sóc sức khỏe có bộ sản phẩm	Mỗi sản phẩm chăm sóc sức khỏe được sử dụng một cách độc lập trong thực tiễn lâm sàng.
<p>CHÚ THÍCH 1: Xem 5.2 để có hướng dẫn về việc sử dụng SIP đối với sản phẩm được mô tả trong 5.1.1 b).</p> <p>CHÚ THÍCH 2: Xem Điều 4 về việc sử dụng nhóm sản phẩm đối với sản phẩm được mô tả trong 5.1.1 d).</p>		
<p><sup>a</sup> Trong việc đặt liều, liều tiệt khuẩn được chọn dựa trên sản phẩm chăm sóc sức khỏe có yêu cầu liều tiệt khuẩn cao nhất.</p>		

**5.1.2** Nếu một sản phẩm có công bố vô khuẩn đối với một đơn vị sản phẩm, thì liều tiết khuẩn có thể được thiết lập chỉ dựa trên đơn vị sản phẩm đó.

VÍ DỤ: Nếu một sản phẩm có nhãn công bố vô khuẩn chỉ đối với đường dẫn chất lỏng, liều tiết khuẩn có thể được thiết lập dựa trên sự xác định vi sinh vật tạp nhiễm và kết quả thử nghiệm vô khuẩn được thực hiện trên đường dẫn chất lỏng.

## 5.2 Phần đơn vị sản phẩm mẫu (SIP)

**5.2.1** Đối với sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình bằng hoặc lớn hơn 1,0, khi có thể thực hiện được, phải sử dụng trọn bộ sản phẩm (SIP bằng 1,0) để thử nghiệm theo Bảng 1. Khi việc sử dụng trọn bộ sản phẩm không thể thực hiện được, phần sản phẩm được chọn (phần đơn vị sản phẩm mẫu) có thể được thay thế. SIP phải lớn như phần đơn vị sản phẩm có thể thực hiện được để dễ thao tác trong phòng thí nghiệm và phải có kích thước thích hợp để có thể xử lý được trong khi thử nghiệm.

**5.2.2** Đối với sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình bằng hoặc nhỏ hơn 0,9, trọn bộ sản phẩm (SIP bằng 1,0) phải được sử dụng để thử nghiệm theo Bảng 1.

**5.2.3** Nếu vi sinh vật tạp nhiễm được phân phối đều trên và/hoặc trong đơn vị sản phẩm, SIP có thể được lựa chọn từ bất cứ phần nào trong đơn vị sản phẩm đó. Nếu vi sinh vật tạp nhiễm không được phân phối đều, SIP phải được lựa chọn ngẫu nhiên từ các phần của sản phẩm mà đại diện tương ứng cho các vật liệu tạo nên sản phẩm đó. Nếu sự phân phối vi sinh vật tạp nhiễm đã được làm rõ, thì SIP có thể được chọn từ các phần sản phẩm được xem là có sự kiểm chứng khắt khe nhất đối với quá trình tiết khuẩn.

Giá trị của SIP có thể được tính toán trên cơ sở chiều dài, khối lượng, thể tích, hoặc diện tích bề mặt (xem ví dụ tại Bảng 2).

**Bảng 2 – Ví dụ về tính toán SIP**

Cơ sở của SIP	Sản phẩm
Chiều dài	Hệ thống ống (đường kính phù hợp)
Khối lượng	Các loại bột Áo choàng Vật cấy ghép (có khả năng hấp thụ)
Thể tích	Chất lỏng
Diện tích bề mặt	Vật cấy ghép (Không có khả năng hấp thụ) Hệ thống ống (đường kính thay đổi)

**5.2.4** Việc chuẩn bị và đóng gói phần đơn vị sản phẩm mẫu phải được tiến hành trong điều kiện mà giảm thiểu sự biến đổi đối với vi sinh vật tạp nhiễm. Các điều kiện kiểm soát môi trường phải được sử dụng trong khi chuẩn bị những SIP, chọn điều kiện nào có thể, vật liệu bao gói phải tương đương với vật liệu được sử dụng cho thành phẩm.

**5.2.5** Phải chứng minh sự thích hợp của SIP được lựa chọn. Vi sinh vật tạp nhiễm của SIP phải được chọn sao cho khi thử nghiệm vô khuẩn được thực hiện riêng rẽ trên 20 SIP không sử dụng phương pháp chiếu xạ thì có tối thiểu 17 thử nghiệm vô khuẩn dương tính (tức là 85 % dương tính). Nếu tiêu chí trên không đạt được, phải sử dụng một SIP rộng hơn so với SIP đã được xác định ban đầu và nó có thể đáp ứng được tiêu chí. Nếu trọn bộ sản phẩm được thử nghiệm (SIP bằng 1,0) thì không phải đáp ứng tiêu chí có tối thiểu 17 thử nghiệm vô khuẩn dương tính quan sát được trong số 20 thử nghiệm vô khuẩn được thực hiện.

### **5.3 Cách lấy mẫu**

**5.3.1** Sản phẩm để thiết lập và đánh giá liều tiết khuẩn phải đại diện cho sản phẩm chịu được các quy trình và điều kiện xử lý thường quy. Nói chung, mỗi đơn vị sản phẩm được sử dụng để xác định vi sinh vật tạp nhiễm hoặc để tiến hành thử nghiệm vô khuẩn cần được lấy từ một hệ thống bao gói riêng biệt.

**5.3.2** Trong khoảng thời gian giữa việc lựa chọn mẫu sản phẩm và xác định vi sinh vật tạp nhiễm phải được tính từ khoảng thời gian giữa việc hoàn thiện công đoạn sản xuất cuối cùng và việc tiến hành tiết khuẩn sản phẩm đó. Các đơn vị sản phẩm có thể được lựa chọn từ sản phẩm loại ra trong quá trình sản xuất với điều kiện là chúng phải chịu được việc xử lý và điều kiện giống như những sản phẩm còn lại của quá trình sản xuất.

### **5.4 Thử nghiệm vi khuẩn học**

**5.4.1** Xác định vi sinh vật tạp nhiễm và thử nghiệm vô khuẩn phải được thực hiện lần lượt theo ISO 11737-1 và ISO 11737-2.

Thường khuyến cáo ủ Canh thang phân hủy casein đậu tương ở điều kiện nhiệt độ ( $30 \pm 2$ ) °C trong 14 ngày khi một môi trường đơn được sử dụng để tiến hành thử nghiệm vô khuẩn. Nếu có lý do để nghi ngờ rằng môi trường và nhiệt độ này không hỗ trợ sự tăng trưởng của vi sinh vật hiện có thì môi trường và điều kiện ủ phù hợp khác cần được sử dụng. Xem ví dụ: Herring và các cộng sự, 1974<sup>[12]</sup>; Favero, 1971<sup>[10]</sup>; NHB 5340.1A, 1968<sup>[7]</sup>.

Nếu có thể thực hiện được, phải chiếu xạ sản phẩm ở trạng thái nguyên bản và trong hệ thống bao gói của chúng. Tuy nhiên, để giảm khả năng xuất hiện sai số dương tính trong thử nghiệm vô khuẩn, một đơn vị sản phẩm có thể được tháo rời ra và bao gói lại trước khi tiến hành chiếu

xạ. Thao tác trước khi chiếu xạ không được chấp nhận nếu làm thay đổi khả năng của vi sinh vật tạp nhiễm hoặc nó có thể phản ứng lại các bức xạ (nghĩa là những thao tác làm thay đổi môi trường hóa học cho các khu vực xung quanh nhóm vi sinh vật, ứng suất oxy điển hình). Vật liệu để bao gói lại các đơn vị sản phẩm để chiếu xạ phải có khả năng chịu được liều được phân phối và việc xử lý tiếp sau, do đó việc giảm thiểu có nguy cơ làm nhiễm bản sản phẩm.

**5.4.2** Xác định vi sinh vật tạp nhiễm có thể được tiến hành trên sản phẩm trong quá trình đóng gói.

CHÚ THÍCH: Nói chung, thực hiện xác định vi sinh vật tạp nhiễm trên một sản phẩm sau khi tháo chúng ra khỏi hệ thống bao gói là đủ và bỏ qua việc xác định vi sinh vật tạp nhiễm trên hệ thống bao gói.

## **5.5 Chiếu xạ**

**5.5.1** Việc tiến hành chiếu xạ một sản phẩm trong khi thiết lập và kiểm tra xác nhận liều tiết khuẩn được thực hiện bằng một máy chiếu xạ đã được đánh giá chất lượng lắp đặt, vận hành và tính năng theo TCVN 7393-1:2009 (ISO 11137-1:2006). Để tiến hành thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận hoặc thực nghiệm liều gia tăng, việc phân bố liều vừa đủ phải được thực hiện để nhận dạng liều cao nhất và thấp nhất mà sản phẩm được nhận.

**5.5.2** Phương pháp đo và sử dụng nguồn bức xạ và phải theo TCVN 7393-1:2009 (ISO 11137-1:2006).

CHÚ THÍCH: Xem TCVN 7393-3 (ISO 11137-3) để có hướng dẫn cụ thể về các vấn đề đo liều tiết khuẩn bằng bức xạ.

## **6 Phương pháp thiết lập liều**

**6.1** Nếu liều tiết khuẩn được thiết lập theo 8.2.2 a) của TCVN 7393-1:2009 (ISO 11137-1:2006) (liều tiết khuẩn sản phẩm cụ thể) thì liều được thiết lập theo một trong các phương pháp dưới đây:

a) Phương pháp 1 áp dụng cho từng mẻ đơn và mẻ hỗn hợp. (Xem Điều 7);

b) Phương pháp 2A (xem 8.2);

c) Phương pháp 2B (xem 8.3);

hoặc:

d) Phương pháp cung cấp sự tương đương đảm bảo rằng các Phương pháp a), b), hoặc c) ở trên nhằm đảm bảo yêu cầu đặt ra đối với vô khuẩn.

## TCVN 7393-2 : 2009

6.2 Nếu liều tiệt khuẩn được thiết lập theo 8.2.2 b) của TCVN 7393-1:2009 (ISO 11137-1:2006), phải chứng minh liều tiệt khuẩn bằng một trong các phương pháp sau đây:

a) đối với các sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình ở dải từ 0,1 đến 1 000 (kể cả giới hạn đã nêu):

- 1) Phương pháp  $VD_{max}^{25}$  (xem 9.2 hoặc 9.3);
- 2) Phương pháp 1 (xem Điều 7), chịu được liều tiệt khuẩn được lấy từ giá trị  $\leq 25$  kGy và đạt SAL là  $10^{-6}$ ;
- 3) Phương pháp 2 (xem Điều 8) chịu được liều tiệt khuẩn được lấy từ giá trị  $\leq 25$  kGy và đạt SAL là  $10^{-6}$ ;

hoặc:

- 4) phương pháp cung cấp sự tương đương đảm bảo rằng các Phương pháp 1), 2) hoặc 3) ở trên đạt được SAL tối đa là  $10^{-6}$  (xem Chú thích của 3.2.11);

b) đối với các sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình ở dải từ 0,1 đến 1,5 (kể cả giới hạn đã nêu):

- 1) Phương pháp  $VD_{max}^{15}$  (xem 9.4 hoặc 9.5);
- 2) Phương pháp 1 (xem Điều 7) chịu được liều tiệt khuẩn được lấy từ giá trị  $\leq 15$  kGy và đạt SAL là  $10^{-6}$ ;
- 3) Phương pháp 2 (xem Điều 8) chịu được liều tiệt khuẩn được lấy từ giá trị  $\leq 15$  kGy và đạt SAL là  $10^{-6}$ ;

hoặc:

- 4) phương pháp cung cấp sự tương đương đảm bảo rằng các Phương pháp 1), 2) hoặc 3) ở trên đạt được SAL tối đa là  $10^{-6}$  (xem Chú thích của 3.2.11);

c) đối với sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình  $< 0,1$ :

- 1) Phương pháp  $VD_{max}^{25}$  (xem 9.2 hoặc 9.3),
- 2) Phương pháp  $VD_{max}^{15}$  (xem 9.4 hoặc 9.5),
- 3) Phương pháp 2 (xem Điều 8) chịu được liều tiệt khuẩn được lấy giá trị  $\leq 15$  kGy đạt được SAL là  $10^{-6}$ ,

hoặc

- 4) phương pháp cung cấp sự tương đương đảm bảo rằng các Phương pháp 1), 2) hoặc 3) ở trên đạt được SAL tối đa là  $10^{-6}$  (xem Chú thích của 3.2.11).

## 7 Phương pháp 1: đặt liều bằng cách sử dụng thông tin về vi sinh vật tạp nhiễm

### 7.1 Cơ sở

Phương pháp này thiết lập liều tiệt khuẩn phụ thuộc vào việc kiểm tra xác nhận bằng thực nghiệm về sức kháng xạ của vi sinh vật tạp nhiễm nhỏ hơn hoặc bằng sức kháng của quần thể vi sinh vật có phân phối chuẩn về sức kháng (SDR).

Lựa chọn hợp lý đã được thực hiện cho SDR. SDR quy định sức kháng của vi sinh vật trong các đơn vị sản phẩm có giá trị  $D_{10}$  và xác suất xuất hiện các giá trị trong toàn bộ quần thể (xem Bảng 3). Bằng cách sử dụng phương pháp máy điện toán, tính liều riêng rẽ cần để đạt được giá trị SAL là  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  và  $10^{-6}$  đối với việc gia tăng các mức vi sinh vật tạp nhiễm trung bình có SDR. Các giá trị liều được tính cho vi sinh vật tạp nhiễm nhất định được trình bày trong Bảng 5 và Bảng 6.

**Bảng 3 - Phân phối chuẩn về sức kháng (SDR) được sử dụng trong Phương pháp 1**  
(Whitby và Gelda, 1979<sup>[20]</sup>)

$D_{10}$ (kGy)	1,0	1,5	2,0	2,5	2,8	3,1	3,4	3,7	4,0	4,2
Xác suất (%)	65,487	22,493	6,302	3,179	1,213	0,786	0,350	0,111	0,072	0,007

Trong thực tế, việc xác định vi sinh vật tạp nhiễm trung bình được thực hiện. Liều đưa ra cho SAL là  $10^{-2}$  tại vi sinh vật tạp nhiễm trung bình này được đọc từ Bảng 5 hoặc Bảng 6. Liều này được chỉ định là liều kiểm tra xác nhận và nó đại diện cho liều sẽ giảm quần thể vi sinh vật có SDR đến một mức mà cho một SAL là  $10^{-2}$ . Sau đó một trăm đơn vị sản phẩm được tiếp xúc với liều kiểm tra xác nhận đã được chọn và mỗi đơn vị sản phẩm được đưa thử nghiệm vô khuẩn. Nếu không có nhiều hơn hai thử nghiệm dương tính trong số 100 thử nghiệm, thì vi sinh vật tạp nhiễm trung bình ở Bảng 5 hoặc Bảng 6 lại được sử dụng để cung cấp liều tiệt khuẩn cho bất cứ yêu cầu nào về SAL.

Cơ sở để cho phép sự xuất hiện hai kết quả dương tính dựa trên giả định rằng xác suất xuất hiện số kết quả dương tính xoay quanh giá trị trung bình của một kết quả dương tính được phân phối theo sơ đồ phân phối Poission. Phân phối đó chỉ ra, xác suất xuất hiện không, một, hai kết quả dương tính là 0,92. Xem Bảng 4.

**Bảng 4 - Xác suất dương tính được kỳ vọng từ 100 thử nghiệm tại SAL là  $10^{-2}$**

Số dương tính	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Xác suất (%)	36,6	37,0	18,5	6,1	1,5	0,3	0,05	0,006	0,000 7

## **TCVN 7393-2 : 2009**

**CHÚ THÍCH:** Bảng B.1 của TCVN 7393:2004 (ISO 11137:1995), đưa ra liều đánh giá xác nhận và liều tiết khuẩn trong Phương pháp 1, được biên soạn bằng cách sử dụng việc gia tăng liều đều đặn để phù hợp với việc gia tăng các giá trị vi sinh vật tạt nhiễm trung bình. Sự gia tăng liều là 0,1 kGy và các giá trị vi sinh vật tạt nhiễm trung bình tăng không đều đặn và bao gồm cả hai số phân số (tức là: 104; 112,6; 121,9; 131,9 .v.v...). Để hoàn thiện bảng, làm cho nó dễ sử dụng và đưa ra lời giải thích, các giá trị vi sinh vật tạt nhiễm trung bình trong Bảng 5 của tiêu chuẩn này thể hiện sự gia tăng đều đặn của các số. Sự gia tăng lớn dần lên trong giá trị vi sinh vật tạt nhiễm được chọn để tạo ra sự gia tăng trong liều kiểm tra xác nhận xoay quanh 0,1 kGy, liều kiểm tra xác nhận được xoay quanh một chữ số thập phân. Sự gia tăng đều đặn trong các giá trị vi sinh vật tạt nhiễm trung bình tương tự nhau được nêu trong Bảng 6.

### **7.2 Quy trình đối với Phương pháp 1 cho sản phẩm có vi sinh vật tạt nhiễm trung bình $\geq 1,0$ cho nhiều mẻ sản phẩm**

#### **7.2.1 Quy định chung**

Khi áp dụng Phương pháp 1, phải theo sáu bước sau đây.

**CHÚ THÍCH:** Đối với các thao tác mẫu, xem 11.1.

#### **7.2.2 Bước 1: Lựa chọn SAL và lấy mẫu sản phẩm**

**7.2.2.1** Ghi chép lại yêu cầu về SAL về sử dụng dự kiến của sản phẩm.

**7.2.2.2** Lựa chọn ít nhất 10 đơn vị sản phẩm của một trong ba mẻ sản phẩm độc lập theo 5.1; 5.2; 5.3.

#### **7.2.3 Bước 2: Xác định vi sinh vật tạt nhiễm trung bình**

**7.2.3.1** Lựa chọn nếu có một hệ số hiệu chỉnh được áp dụng trong việc xác định vi sinh vật tạt nhiễm.

**CHÚ THÍCH:** Phương pháp xác định vi sinh vật tạt nhiễm mô tả trong ISO 11737-1 áp dụng một hệ số hiệu chỉnh, xuất phát từ sự đánh giá xác nhận về kỹ thuật vi sinh vật tạt nhiễm, tới những thống kê về sự sống sót. Việc tiến hành thiết lập liều theo Phương pháp 1 có thể sử dụng thống kê về sự sống sót này mà không cần sử dụng hệ số hiệu chỉnh. Khi không có hệ số hiệu chỉnh nào được sử dụng, thì vi sinh vật tạt nhiễm sẽ được tính toán gần đúng. Việc thất bại trong sử dụng hệ số hiệu chỉnh vi sinh vật tạt nhiễm có thể gia tăng rủi ro dẫn đến thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận bị thất bại.

**7.2.3.2** Xác định vi sinh vật tạt nhiễm của mỗi đơn vị sản phẩm đã được chọn và tính:

- a) vi sinh vật tạt nhiễm trung bình trên đơn vị sản phẩm của một trong ba mẻ sản phẩm (trung bình của mẻ sản phẩm);
- b) vi sinh vật tạt nhiễm trung bình trên đơn vị sản phẩm của tất cả các đơn vị sản phẩm được chọn (toàn bộ vi sinh vật tạt nhiễm trung bình);

**CHÚ THÍCH:** Nói chung, vi sinh vật tạt nhiễm được xác định trên đơn vị sản phẩm riêng rẽ, nhưng khi vi sinh vật tạt nhiễm nhỏ (ví dụ:  $< 10$ ), có thể lấy ra 10 đơn vị sản phẩm để xác định vi sinh vật tạt nhiễm

trung bình của mẹ. Hướng dẫn này không áp dụng cho SIP; SIP cũng không khuyến khích được sử dụng, tốt hơn nên chọn một SIP rộng hơn.

**7.2.3.3** So sánh giá trị trung bình giữa ba mẹ với toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình, và xác định xem bất kỳ một trong những giá trị trung bình của mẹ bằng hoặc lớn hơn hai lần toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình.

#### **7.2.4 Bước 3: Lấy liệu kiểm tra xác nhận**

Lấy liệu đối với SAL là  $10^{-2}$  từ Bảng 5 bằng cách sử dụng một trong số dưới đây:

a) vi sinh vật tạp nhiễm trung bình của mẹ là cao nhất, nếu trung bình của một hoặc nhiều mẹ  $\geq 2$  lần (toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình);

hoặc

b) toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình, nếu trung bình của mỗi mẹ  $< 2$  lần (toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình).

Chỉ định liệu này là liệu kiểm tra xác nhận.

Sử dụng vi sinh vật tạp nhiễm trung bình của SIP để xác định liệu đánh giá xác nhận nếu các SIP được sử dụng để thực hiện thử nghiệm vô khuẩn.

Sử dụng vi sinh vật tạp nhiễm trung bình gần nhất lớn hơn vi sinh vật tạp nhiễm trung bình được tính toán nếu vi sinh vật tạp nhiễm trung bình không có trong Bảng 5.

#### **7.2.5 Bước 4: Tiến hành thực nghiệm liệu kiểm tra xác nhận**

**7.2.5.1** Lựa chọn 100 đơn vị sản phẩm từ một mẹ sản phẩm đơn. 100 đơn vị sản phẩm để tiến hành Bước 4 có thể được lựa chọn từ một trong các mẹ đã được xác định vi sinh vật tạp nhiễm ở Bước 2 hoặc là từ một mẹ thứ tư được sản xuất dưới điều kiện tương tự đại diện cho sự sản xuất thông thường. Khả năng sản phẩm được sử dụng để cung cấp sự tăng trưởng của vi khuẩn phải được đưa vào tính toán trong việc lựa chọn mẹ.

**7.2.5.2** Chiếu xạ các đơn vị sản phẩm ở liệu kiểm tra xác nhận. Xác định liệu. Nếu liệu cao nhất cho các đơn vị sản phẩm vượt quá liệu kiểm tra xác nhận 10 %, và liệu tiệt khuẩn được thiết lập bằng cách sử dụng Phương pháp 1, phải lặp lại thực nghiệm liệu kiểm tra xác nhận. Nếu giá trị trung bình số học của liệu cao nhất và thấp nhất phân phối cho các đơn vị sản phẩm ít hơn 90 % của liệu kiểm tra xác nhận, có thể lặp lại thực nghiệm liệu kiểm tra xác nhận. Nếu liệu trung bình này ít hơn 90 % liệu kiểm tra xác nhận và khi tiến hành các thử nghiệm vô khuẩn, các kết quả quan sát có thể chấp nhận (xem 7.2.6.1), thì không cần lặp lại thực nghiệm kiểm tra xác nhận.

## **TCVN 7393-2 : 2009**

**7.2.5.3** Mỗi đơn vị sản phẩm riêng lẻ được chiếu xạ phải chịu một thử nghiệm vô khuẩn theo ISO 11737-2 (xem 5.4.1) và phải ghi chép lại số thử nghiệm vô khuẩn dương tính.

### **7.2.6 Bước 5: Giải thích kết quả**

**7.2.6.1** Việc kiểm tra xác nhận được chấp nhận nếu không có nhiều hơn hai thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 100 thử nghiệm được tiến hành.

**7.2.6.2** Việc kiểm tra xác nhận không được chấp nhận nếu có nhiều hơn hai thử nghiệm vô khuẩn dương tính.

Nếu kết quả này có thể quy cho sự thực hiện thiếu chính xác trong việc xác định vi sinh vật tạp nhiễm, không áp dụng hệ số hiệu chỉnh trong việc xác định vi sinh vật tạp nhiễm, thực hiện thử nghiệm vô khuẩn thiếu chính xác hoặc phân phối liều kiểm tra xác nhận chưa đúng, có thể lặp lại thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận sau khi thực hiện hành động hiệu chỉnh.

Nếu kết quả này không thể quy cho một nguyên nhân đưa đến hành động hiệu chỉnh, thì phương pháp đặt liều này trở nên không có giá trị và phương pháp thiết lập liều tiệt khuẩn khác sẽ được lựa chọn để thay thế.

### **7.2.7 Bước 6: Thiết lập liều tiệt khuẩn**

**7.2.7.1** Nếu toàn bộ sản phẩm được sử dụng và việc kiểm tra xác nhận được chấp nhận, lấy liều tiệt khuẩn cho sản phẩm từ Bảng 5 bằng cách sử dụng vi sinh vật tạp nhiễm trung bình gần nhất lớn hơn hoặc bằng vi sinh vật tạp nhiễm trung bình đã tính được và đọc liều cần thiết để đạt được SAL được yêu cầu.

**7.2.7.2** Nếu một SIP nhỏ hơn 1,0 được sử dụng và việc kiểm tra xác nhận được chấp nhận, tính vi sinh vật trung bình đối với trọn bộ sản phẩm bằng cách phân chia vi sinh vật trung bình của SIP bằng giá trị của SIP. Lấy liều tiệt khuẩn cho sản phẩm từ Bảng 5 bằng cách sử dụng vi sinh vật tạp nhiễm trung bình gần nhất lớn hơn hoặc bằng vi sinh vật tạp nhiễm trung bình đã tính được và đọc liều cần thiết để đạt được SAL được yêu cầu.

**Bảng 5 – Liều chiếu xạ (kGy) cần để đạt được SAL nhất định đối với vi sinh vật tạp nhiễm trung bình  $\geq 1,0$  có phân phối chuẩn về sức kháng**

Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	Mức đảm bảo vô khuẩn SAL				
	$10^{-2}$	$10^{-3}$	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$
1,0	3,0	5,2	8,0	11,0	14,2
1,5	3,3	5,7	8,5	11,5	14,8
2,0	3,6	6,0	8,8	11,9	15,2
2,5	3,8	6,3	9,1	12,2	15,6
3,0	4,0	6,5	9,4	12,5	15,8
3,5	4,1	6,7	9,6	12,7	16,1
4,0	4,3	6,8	9,7	12,9	16,2
4,5	4,4	7,0	9,9	13,1	16,4
5,0	4,5	7,1	10,0	13,2	16,6
5,5	4,6	7,2	10,2	13,4	16,7
6,0	4,7	7,3	10,3	13,5	16,9
6,5	4,8	7,4	10,4	13,6	17,0
7,0	4,8	7,5	10,5	13,7	17,1
7,5	4,9	7,6	10,6	13,8	17,2
8,0	5,0	7,7	10,7	13,9	17,3
8,5	5,1	7,8	10,8	14,0	17,4
9,0	5,1	7,8	10,8	14,1	17,5
9,5	5,2	7,9	10,9	14,1	17,6
10	5,2	8,0	11,0	14,2	17,6
11	5,3	8,1	11,1	14,3	17,8
12	5,4	8,2	11,2	14,5	17,9
13	5,5	8,3	11,3	14,6	18,0
14	5,6	8,4	11,4	14,7	18,1
15	5,7	8,5	11,5	14,8	18,2
16	5,8	8,5	11,6	14,9	18,3
17	5,8	8,6	11,7	15,0	18,4
18	5,9	8,7	11,8	15,1	18,5
19	5,9	8,8	11,9	15,1	18,6
20	6,0	8,8	11,9	15,2	18,7
22	6,1	9,0	12,1	15,4	18,8
24	6,2	9,1	12,2	15,5	19,0
26	6,3	9,2	12,3	15,6	19,1
28	6,4	9,3	12,4	15,7	19,2
30	6,5	9,4	12,5	15,8	19,3

Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	Mức đảm bảo vô khuẩn SAL				
	$10^{-2}$	$10^{-3}$	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$
32	6,6	9,4	12,6	15,9	19,4
34	6,6	9,5	12,7	16,0	19,5
36	6,7	9,6	12,8	16,1	19,6
38	6,8	9,7	12,8	16,2	19,7
40	6,8	9,7	12,9	16,2	19,8
42	6,9	9,8	13,0	16,3	19,8
44	6,9	9,9	13,0	16,4	19,9
46	7,0	9,9	13,1	16,5	20,0
48	7,0	10,0	13,2	16,5	20,0
50	7,1	10,0	13,2	16,6	20,1
55	7,2	10,2	13,4	16,7	20,3
60	7,3	10,3	13,5	16,9	20,4
65	7,4	10,4	13,6	17,0	20,5
70	7,5	10,5	13,7	17,1	20,6
75	7,6	10,6	13,8	17,2	20,7
80	7,7	10,7	13,9	17,3	20,8
85	7,7	10,8	14,0	17,4	20,9
90	7,8	10,8	14,1	17,5	21,0
95	7,9	10,9	14,1	17,5	21,1
100	8,0	11,0	14,2	17,6	21,2
110	8,1	11,1	14,3	17,8	21,3
120	8,2	11,2	14,5	17,9	21,5
130	8,3	11,3	14,6	18,0	21,6
140	8,4	11,4	14,7	18,1	21,7
150	8,5	11,5	14,8	18,2	21,8
160	8,5	11,6	14,9	18,3	21,9
170	8,6	11,7	15,0	18,4	22,0
180	8,7	11,8	15,1	18,5	22,1
190	8,8	11,9	15,1	18,6	22,2
200	8,8	11,9	15,2	18,7	22,3
220	9,0	12,1	15,4	18,8	22,4
240	9,1	12,2	15,5	19,0	22,6
260	9,2	12,3	15,6	19,1	22,7
280	9,3	12,4	15,7	19,2	22,8

Bảng 5 (tiếp theo)

Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	Mức đảm bảo vô khuẩn SAI				
	$10^{-2}$	$10^{-3}$	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$
300	9,4	12,5	15,8	19,3	22,9
325	9,5	12,6	15,9	19,4	23,1
350	9,6	12,7	16,0	19,5	23,2
375	9,7	12,8	16,2	19,7	23,3
400	9,7	12,9	16,2	19,8	23,4
425	9,8	13,0	16,3	19,8	23,5
450	9,9	13,1	16,4	19,9	23,6
475	10,0	13,1	16,5	20,0	23,7
500	10,0	13,2	16,6	20,1	23,7
525	10,1	13,3	16,7	20,2	23,8
550	10,2	13,4	16,7	20,3	23,9
575	10,2	13,4	16,8	20,3	24,0
600	10,3	13,5	16,9	20,4	24,0
650	10,4	13,6	17,0	20,5	24,2
700	10,5	13,7	17,1	20,6	24,3
750	10,6	13,8	17,2	20,7	24,4
800	10,7	13,9	17,3	20,8	24,5
850	10,8	14,0	17,4	20,9	24,6
900	10,8	14,1	17,5	21,0	24,7
950	10,9	14,1	17,5	21,1	24,8
1 000	11,0	14,2	17,6	21,2	24,9
1 050	11,0	14,3	17,7	21,3	24,9
1 100	11,1	14,4	17,8	21,3	25,0
1 150	11,2	14,4	17,8	21,4	25,1
1 200	11,2	14,5	17,9	21,5	25,2
1 250	11,3	14,5	18,0	21,5	25,2
1 300	11,3	14,6	18,0	21,6	25,3
1 350	11,4	14,6	18,1	21,7	25,3
1 400	11,4	14,7	18,1	21,7	25,4
1 450	11,5	14,8	18,2	21,8	25,5
1 500	11,5	14,8	18,2	21,8	25,5
1 550	11,6	14,9	18,3	21,9	25,6
1 600	11,6	14,9	18,3	21,9	25,6

Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	Mức đảm bảo vô khuẩn SAI				
	$10^{-2}$	$10^{-3}$	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$
1 650	11,7	14,9	18,4	22,0	25,7
1 700	11,7	15,0	18,4	22,0	25,7
1 750	11,7	15,0	18,5	22,1	25,8
1 800	11,8	15,1	18,5	22,1	25,8
1 850	11,8	15,1	18,6	22,2	25,9
1 900	11,9	15,1	18,6	22,2	25,9
1 950	11,9	15,2	18,6	22,2	25,9
2 000	11,9	15,2	18,7	22,3	26,0
2 100	12,0	15,3	18,8	22,4	26,1
2 200	12,1	15,4	18,8	22,4	26,1
2 300	12,1	15,4	18,9	22,5	26,2
2 400	12,2	15,5	19,0	22,6	26,3
2 500	12,2	15,6	19,0	22,6	26,4
2 600	12,3	15,6	19,1	22,7	26,4
2 700	12,3	15,7	19,1	22,8	26,5
2 800	12,4	15,7	19,2	22,8	26,5
2 900	12,4	15,8	19,3	22,9	26,6
3 000	12,5	15,8	19,3	22,9	26,6
3 200	12,6	15,9	19,4	23,0	26,8
3 400	12,7	16,0	19,5	23,1	26,9
3 600	12,8	16,1	19,6	23,2	26,9
3 800	12,8	16,2	19,7	23,3	27,0
4 000	12,9	16,3	19,8	23,4	27,1
4 200	13,0	16,3	19,8	23,5	27,2
4 400	13,0	16,4	19,9	23,5	27,3
4 600	13,1	16,5	20,0	23,6	27,3
4 800	13,2	16,5	20,0	23,7	27,4
5 000	13,2	16,6	20,1	23,7	27,5
5 300	13,3	16,7	20,2	23,8	27,6
5 600	13,4	16,8	20,3	23,9	27,7
5 900	13,5	16,8	20,4	24,0	27,8
6 200	13,5	16,9	20,4	24,1	27,8
6 500	13,6	17,0	20,5	24,2	27,9

Bảng 5 (tiếp theo)

Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	Mức đảm bảo vô khuẩn SAI				
	$10^{-2}$	$10^{-3}$	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$
6 800	13,7	17,0	20,6	24,2	28,0
7 100	13,7	17,1	20,7	24,3	28,1
7 400	13,8	17,2	20,7	24,4	28,1
7 700	13,8	17,2	20,8	24,4	28,2
8 000	13,9	17,3	20,8	24,5	28,3
8 500	14,0	17,4	20,9	24,6	28,4
9 000	14,1	17,5	21,0	24,7	28,5
9 500	14,1	17,6	21,1	24,8	28,5
10 000	14,2	17,6	21,2	24,9	28,6
10 500	14,3	17,7	21,3	24,9	28,7
11 000	14,4	17,8	21,3	25,0	28,8
11 500	14,4	17,8	21,4	25,1	28,9
12 000	14,5	17,9	21,5	25,2	28,9
13 000	14,6	18,0	21,6	25,3	29,1
14 000	14,7	18,1	21,7	25,4	29,2
15 000	14,8	18,2	21,8	25,5	29,3
16 000	14,9	18,3	21,9	25,6	29,4
17 000	15,0	18,4	22,0	25,7	29,5
18 000	15,1	18,5	22,1	25,8	29,6
19 000	15,1	18,6	22,2	25,9	29,7
20 000	15,2	18,7	22,3	26,0	29,8
21 000	15,3	18,8	22,4	26,1	29,9
22 000	15,4	18,8	22,4	26,1	29,9
23 000	15,4	18,9	22,5	26,2	30,0
24 000	15,5	19,0	22,6	26,3	30,1
25 000	15,6	19,0	22,6	26,4	30,1
26 000	15,6	19,1	22,7	26,4	30,2
27 000	15,7	19,1	22,8	26,5	30,3
28 000	15,7	19,2	22,8	26,5	30,3
29 000	15,8	19,3	22,9	26,6	30,4
30 000	15,8	19,3	22,9	26,6	30,4
32 000	15,9	19,4	23,0	26,8	30,6
34 000	16,0	19,5	23,1	26,9	30,7

Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	Mức đảm bảo vô khuẩn SAI				
	$10^{-2}$	$10^{-3}$	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$
36 000	16,1	19,6	23,2	26,9	30,8
38 000	16,2	19,7	23,3	27,0	30,8
40 000	16,3	19,8	23,4	27,1	30,9
42 000	16,3	19,8	23,5	27,2	31,0
44 000	16,4	19,9	23,5	27,3	31,1
46 000	16,5	20,0	23,6	27,3	31,2
48 000	16,5	20,0	23,7	27,4	31,2
50 000	16,6	20,1	23,7	27,5	31,3
54 000	16,7	20,2	23,9	27,6	31,4
58 000	16,8	20,3	24,0	27,7	31,5
62 000	16,9	20,4	24,1	27,8	31,7
66 000	17,0	20,5	24,2	27,9	31,8
70 000	17,1	20,6	24,3	28,0	31,9
75 000	17,2	20,7	24,4	28,2	32,0
80 000	17,3	20,8	24,5	28,3	32,1
85 000	17,4	20,9	24,6	28,4	32,2
90 000	17,5	21,0	24,7	28,5	32,3
95 000	17,6	21,1	24,8	28,5	32,4
100 000	17,6	21,2	24,9	28,6	32,5
110 000	17,8	21,3	25,0	28,8	32,6
120 000	17,9	21,5	25,2	28,9	32,8
130 000	18,0	21,6	25,3	29,1	32,9
140 000	18,1	21,7	25,4	29,2	33,0
150 000	18,2	21,8	25,5	29,3	33,1
160 000	18,3	21,9	25,6	29,4	33,3
170 000	18,4	22,0	25,7	29,5	33,4
180 000	18,5	22,1	25,8	29,6	33,4
190 000	18,6	22,2	25,9	29,7	33,5
200 000	18,7	22,3	26,0	29,8	33,6
220 000	18,8	22,4	26,1	29,9	33,8
240 000	19,0	22,6	26,3	30,1	33,9
260 000	19,1	22,7	26,4	30,2	34,1
280 000	19,2	22,8	26,5	30,3	34,2

Bảng 5 (kết thúc)

Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	Mức đảm bảo vô khuẩn SAI				
	$10^{-2}$	$10^{-3}$	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$
300 000	19,3	22,9	26,6	30,4	34,3
320 000	19,4	23,0	26,8	30,6	34,4
340 000	19,5	23,1	26,9	30,7	34,5
380 000	19,7	23,3	27,0	30,8	34,7
400 000	19,8	23,4	27,1	30,9	34,8
420 000	19,8	23,5	27,2	31,0	34,9
440 000	19,9	23,5	27,3	31,1	35,0
460 000	20,0	23,6	27,3	31,2	35,0
480 000	20,0	23,7	27,4	31,2	35,1
500 000	20,1	23,7	27,5	31,3	35,2
540 000	20,2	23,9	27,6	31,4	35,3
580 000	20,3	24,0	27,7	31,5	35,4
620 000	20,4	24,1	27,8	31,7	35,5

Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	Mức đảm bảo vô khuẩn SAI				
	$10^{-2}$	$10^{-3}$	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$
660 000	20,5	24,2	27,9	31,8	35,6
700 000	20,6	24,3	28,0	31,9	35,7
750 000	20,7	24,4	28,2	32,0	35,9
800 000	20,8	24,5	28,3	32,1	36,0
850 000	20,9	24,6	28,4	32,2	36,1
900 000	21,0	24,7	28,5	32,3	36,2
950 000	21,1	24,8	28,5	32,4	36,3
1 000 000	21,2	24,9	28,6	32,5	36,3

CHÚ THÍCH 1: Sự có mặt của các mức vi sinh vật tạp nhiễm cao trong bảng này thì không được dùng để gợi ý cho các mức tiêu chuẩn.

CHÚ THÍCH 2: Các giá trị có trong bảng được sử dụng để đặt liều trong Bước 3, 4 và 6 của Phương pháp 1.

### 7.3 Quy trình đối với Phương pháp 1 cho sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình $\geq 1,0$ cho mẻ sản phẩm đơn

#### 7.3.1 Cơ sở

Phương pháp này là phỏng theo Phương pháp 1 và được dự định sử dụng để thiết lập liều tiết khuẩn chỉ cho mẻ sản phẩm đơn. Đây là phương pháp để thiết lập liều tiết khuẩn phụ thuộc vào việc kiểm tra xác nhận bằng thực nghiệm về sức kháng xạ của vi sinh vật tạp nhiễm nhỏ hơn hoặc bằng sức kháng của quần thể vi sinh có phân phối chuẩn về sức kháng (SDR).

#### 7.3.2 Quy định chung

Khi áp dụng phỏng theo Phương pháp 1 này, phải theo sáu bước sau đây.

CHÚ THÍCH: Đối với các thao tác mẫu, xem 11.1.

#### 7.3.3 Bước 1: Lựa chọn SAL và lấy mẫu sản phẩm

7.3.3.1 Ghi chép lại yêu cầu về SAL cho sử dụng dự kiến của sản phẩm.

7.3.3.2 Lựa chọn ít nhất 10 đơn vị sản phẩm từ mẻ đơn theo 5.1; 5.2; 5.3.

### 7.3.4 Bước 2: Xác định vi sinh vật tạp nhiễm trung bình

**7.3.4.1** Lựa chọn nếu có một hệ số hiệu chỉnh được áp dụng trong việc xác định vi sinh vật tạp nhiễm.

**CHÚ THÍCH:** Phương pháp xác định vi sinh vật tạp nhiễm mô tả trong ISO 11737-1 áp dụng một hệ số hiệu chỉnh, xuất phát từ sự đánh giá xác nhận về kỹ thuật vi sinh vật tạp nhiễm, tới những thống kê về sự sống sót. Việc tiến hành thiết lập liều theo Phương pháp 1 có thể sử dụng thống kê về sự sống sót này mà không cần sử dụng hệ số hiệu chỉnh. Khi không có hệ số hiệu chỉnh nào được sử dụng, thì vi sinh vật tạp nhiễm sẽ được tính toán gần đúng. Việc thất bại trong sử dụng hệ số hiệu chỉnh vi sinh vật tạp nhiễm có thể gia tăng rủi ro của việc thất bại thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận.

**7.3.4.2** Xác định vi sinh vật tạp nhiễm của mỗi đơn vị sản phẩm đã được chọn và tính vi sinh vật tạp nhiễm trung bình trên tất cả các đơn vị sản phẩm được chọn (toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình);

**CHÚ THÍCH:** Nói chung, vi sinh vật tạp nhiễm được xác định trên đơn vị sản phẩm riêng rẽ, nhưng khi vi sinh vật tạp nhiễm nhỏ (ví dụ: < 10), có thể lấy ra 10 đơn vị sản phẩm để xác định vi sinh vật tạp nhiễm trung bình của mẻ. Hướng dẫn này không áp dụng cho SIP; SIP cũng không khuyến khích được sử dụng, tốt hơn nên chọn một SIP rộng hơn.

### 7.3.5 Bước 3: Lấy liều kiểm tra xác nhận

Lấy liều đối với SAL là  $10^{-2}$  từ Bảng 5 bằng cách sử dụng sinh vật tạp nhiễm trung bình. Chỉ định liều này là liều kiểm tra xác nhận.

Sử dụng vi sinh vật tạp nhiễm trung bình của SIP để xác định liều kiểm tra xác nhận nếu các SIP được sử dụng để thực hiện thử nghiệm vô khuẩn.

Sử dụng vi sinh vật tạp nhiễm trung bình gần nhất lớn hơn vi sinh vật tạp nhiễm trung bình được tính toán nếu vi sinh vật tạp nhiễm trung bình không có trong Bảng 5.

### 7.3.6 Bước 4: Tiến hành thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận

**7.3.6.1** Lựa chọn 100 đơn vị sản phẩm từ một mẻ sản phẩm đơn.

**7.3.6.2** Chiếu xạ các đơn vị sản phẩm ở liều kiểm tra xác nhận. Xác định liều. Nếu liều cao nhất cho các đơn vị sản phẩm vượt quá liều kiểm tra xác nhận 10 %, và liều tiệt khuẩn được thiết lập bằng cách sử dụng Phương pháp 1, phải lặp lại thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận. Nếu giá trị trung bình số học của liều cao nhất và thấp nhất phân phối cho các đơn vị sản phẩm ít hơn 90 % của liều kiểm tra xác nhận, có thể lặp lại thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận. Nếu liều trung bình này ít hơn 90 % liều kiểm tra xác nhận và khi tiến hành các thử nghiệm vô khuẩn, các kết quả quan sát có thể chấp nhận (xem 7.3.7.1), thì không cần lặp lại thực nghiệm kiểm tra xác nhận.

## **TCVN 7393-2 : 2009**

**7.3.6.3** Mỗi đơn vị sản phẩm riêng lẻ được chiếu xạ phải chịu một thử nghiệm vô khuẩn theo ISO 11737-2 (xem 5.4.1) và phải ghi chép lại số thử nghiệm vô khuẩn dương tính.

### **7.3.7 Bước 5: Giải thích kết quả**

**7.3.7.1** Việc kiểm tra xác nhận được chấp nhận nếu không có nhiều hơn hai thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 100 thử nghiệm được tiến hành.

**7.3.7.2** Việc kiểm tra xác nhận không được chấp nhận nếu có nhiều hơn hai thử nghiệm vô khuẩn dương tính.

Nếu kết quả này có thể quy cho sự thực hiện thiếu chính xác trong việc xác định vi sinh vật tạp nhiễm, thực hiện thử nghiệm vô khuẩn thiếu chính xác hoặc phân phối liều kiểm tra xác nhận chưa đúng, có thể lặp lại thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận sau khi thực hiện hành động hiệu chỉnh.

Nếu kết quả này không thể quy cho một nguyên nhân đưa đến hành động hiệu chỉnh, thì phương pháp đặt liều này trở nên không có giá trị và phương pháp thiết lập liều tiệt khuẩn khác sẽ được lựa chọn để thay thế.

### **7.3.8 Bước 6: Thiết lập liều tiệt khuẩn**

**7.3.8.1** Nếu toàn bộ sản phẩm được sử dụng và việc kiểm tra xác nhận được chấp nhận, lấy liều tiệt khuẩn cho sản phẩm từ Bảng 5 bằng cách sử dụng vi sinh vật tạp nhiễm trung bình gần nhất lớn hơn hoặc bằng vi sinh vật tạp nhiễm trung bình đã tính được và đọc liều cần thiết để đạt được SAL được yêu cầu.

**7.3.8.2** Nếu một SIP nhỏ hơn 1,0 được sử dụng và việc kiểm tra xác nhận được chấp nhận, tính vi sinh vật trung bình đối với trọn bộ sản phẩm bằng cách phân chia vi sinh vật trung bình của SIP bằng giá trị của SIP. Lấy liều tiệt khuẩn cho sản phẩm từ Bảng 5 bằng cách sử dụng vi sinh vật tạp nhiễm trung bình gần nhất lớn hơn hoặc bằng vi sinh vật tạp nhiễm trung bình đã tính được và đọc liều cần thiết để đạt được SAL được yêu cầu.

## **7.4 Quy trình đối với Phương pháp 1 cho sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình trong dải từ 0,1 đến 0,9 cho nhiều mẻ sản phẩm hoặc mẻ sản phẩm đơn**

Đối với một sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình nằm trong dải từ 0,1 đến 0,9, kể cả giới hạn đã nêu, phải thực hiện theo quy trình để thiết lập liều bằng cách sử dụng Phương pháp 1 đã cho ở trên đối với nhiều mẻ (xem 7.2) hoặc mẻ đơn (xem 7.3), trừ các trường hợp sau:

- a) trọn bộ sản phẩm phải được sử dụng để thử nghiệm theo Bảng 1 (xem 5.2.1);
- b) hệ số hiệu chỉnh phải được sử dụng trong việc xác định vi sinh vật tạp nhiễm;

c) Bảng 6 phải được đưa vào để lấy liều cung cấp một SAL là  $10^{-2}$  (liều kiểm tra xác nhận) và liều tiệt khuẩn cho SAL đã được chọn.

CHÚ THÍCH 1: Đối với thao tác mẫu, xem 11.1.

CHÚ THÍCH 2: Các giá trị trong bảng được sử dụng để đặt liều trong Bước 3, 4 và 6 của Phương pháp 1.

**Bảng 6 – Liều chiếu xạ (kGy) cần để đạt được SAL nhất định đối với vi sinh vật tạp nhiễm trung bình trong dải từ 0,1 đến 0,9, có phân phối chuẩn về sức kháng**

Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	Mức đảm bảo vô khuẩn SAL					Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	Mức đảm bảo vô khuẩn SAL				
	$10^{-2}$	$10^{-3}$	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$		$10^{-2}$	$10^{-3}$	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$
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						

CHÚ THÍCH: Đối với vi sinh vật tạp nhiễm trung bình có dải > 0,9 và < 1,0, đưa vào Bảng 5 tại vi sinh vật trung bình là 1,0.

## 8 Phương pháp 2: Đặt liều bằng cách sử dụng thông tin phân số dương tính từ việc cho liều gia tăng để xác định hệ số ngoại suy

### 8.1 Cơ sở

Trong Phương pháp 2, thông tin được thu thập về sức kháng xạ của vi sinh vật, cũng như sự xuất hiện của chúng trên sản phẩm. Phương pháp sử dụng các kết quả thử nghiệm vô khuẩn được tiến hành trên các đơn vị sản phẩm, những sản phẩm này đã được tiếp xúc với một loạt liều gia tăng để đánh giá liều mà tại đó trong một trăm đơn vị sản phẩm được thử nghiệm kỳ vọng chỉ có một sản phẩm còn tồn tại vi sinh vật (tức là SAL là  $10^{-2}$ ). Những vi sinh vật còn sống sót sau khi tiếp xúc với một liều nhất định sẽ có giá trị  $D_{10}$  đồng đều hơn so với vi sinh vật tạp nhiễm ban đầu. Từ thực nghiệm liều gia tăng, thực hiện đánh giá giá trị  $D_{10}$  này và đồng thời cũng dùng để đánh giá giá trị ngoại suy cho các giá trị SAL thấp hơn  $10^{-2}$  để xác định liều tiệt khuẩn.

Giá trị của liều tiệt khuẩn tính được về cơ bản phụ thuộc nhiều vào giá trị ngoại suy không nằm trong phạm vi liều kỳ vọng để đạt SAL là  $10^{-2}$ . Trong những thử nghiệm mở rộng về cách thức

## **TCVN 7393-2 : 2009**

tiến hành thực nghiệm bằng cách sử dụng máy tính mô phỏng lại sự khử hoạt tính của vi sinh vật trên sản phẩm, giá trị của phép ngoại suy này đã xác nhận các quần thể có sự phân bố sức kháng như đã được chứng minh bằng thực nghiệm. Sự đưa ra cơ sở một cách kỹ lưỡng như ở trên cùng với kết quả từ sự mô phỏng trên máy tính đã được bao hàm trong lý thuyết của Davis, Strawderman và Whitby, 1984<sup>[9]</sup>.

Nội dung dưới đây mô tả hai nguyên tắc được đưa ra cho Phương pháp 2A và Phương pháp 2B. Phương pháp 2A là phương pháp đã được áp dụng rộng rãi, trong khi Phương pháp 2B đang được xây dựng cho những sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm nhất định và rất thấp. Các điều kiện phải được đáp ứng để sử dụng Phương pháp 2B được quy định trong 8.3.1.1

Xác định vi sinh vật tạp nhiễm không được sử dụng trong việc xác định liều tiết khuẩn theo Phương pháp 2. Tuy nhiên việc xác định vi sinh vật tạp nhiễm là một phần yêu cầu trong việc theo dõi sản phẩm thường quy [xem 7.3 và 12.1 của TCVN 7393-1:2009 (ISO 11137-1:2006)].

Việc tính toán đối với A, DSAL và liều tiết khuẩn không giống với Phương pháp 2A và 2B; nhưng sự chú ý ở mức độ cao là cần thiết để đảm bảo sử dụng công thức thích hợp.

Việc tính toán liều phải được thực hiện với các dữ liệu được lấy đến một số thập phân sau dấu phẩy. Liều tiết khuẩn có thể được làm tròn (sử dụng quy trình làm tròn chuẩn) đến một số thập phân sau dấu phẩy.

CHÚ THÍCH 1: Trong những quy trình và ví dụ được đưa ra dưới đây, ký hiệu bằng chữ thường khi đề cập đến các kết quả nhận được từ sản phẩm lấy từ một mẻ. Ký hiệu bằng chữ hoa khi đề cập đến các kết quả nhận được từ sản phẩm lấy từ tất cả ba mẻ.

CHÚ THÍCH 2: Phương pháp 2B yêu cầu sử dụng trọn bộ sản phẩm (SIP=1,0) trong khi Phương pháp 2A có thể sử dụng trọn bộ sản phẩm hoặc một phần của sản phẩm (SIP<1,0).

## **8.2 Quy trình đối với Phương pháp 2A**

### **8.2.1 Quy định chung**

Khi áp dụng Phương pháp 2A phải tuân thủ theo 5 bước sau đây.

CHÚ THÍCH: Đối với các thao tác mẫu, xem 11.2.2 và 11.2.3.

### **8.2.2 Bước 1: Lựa chọn SAL và lấy mẫu sản phẩm**

**8.2.2.1 Ghi chép về SAL cho dự kiến sử dụng của sản phẩm.**

**8.2.2.2 Lựa chọn ít nhất 280 đơn vị sản phẩm từ mỗi mẻ trong ba mẻ sản phẩm độc lập theo 5.1; 5.2 và 5.3. Hơn nữa sản phẩm có thể cần được đánh giá xác nhận về tính tương thích so với yêu cầu SIP<1,0. Xem 5.2.5.**

## 8.2.3 Bước 2: Tiến hành thực nghiệm liều gia tăng

### 8.2.3.1 Quy định chung

8.2.3.1.1 Đối với mỗi một mẻ sản phẩm trong 3 mẻ, tiến hành chiếu xạ 20 đơn vị sản phẩm tại mỗi loạt ít nhất 9 liều, bắt đầu bằng liều 2 kGy, và tăng lên liều danh nghĩa bằng 2 kGy. Xác định mỗi liều gia tăng. Liều cao nhất đối với mỗi liều gia tăng danh nghĩa sau đó được sử dụng để nhận dạng liều dương tính phân số thứ nhất (ffp) và  $D^*$ . Liều này có thể thay đổi từ liều gia tăng danh nghĩa bằng +1,0 kGy hoặc + 10 %, chọn giá trị lớn hơn. Nếu giá trị trung bình số học của liều cao nhất và thấp nhất tại một liều gia tăng cho trước nhỏ hơn giá trị được lấy tại giới hạn thấp hơn thì có thể tiến hành chiếu xạ thêm 20 đơn vị sản phẩm ở liều gia tăng cụ thể này.

8.2.3.1.2 Các đơn vị sản phẩm được chiếu xạ riêng rẽ phải chịu một thử nghiệm vô khuẩn theo ISO 111737-2 (xem 5.4.1) và ghi chép lại số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính.

8.2.3.1.3 Từ các kết quả thực nghiệm này thu được như sau:

- A và liều Dương tính Phân số Thứ nhất (FFP) (xem 8.2.3.2);
- $D^*$  (xem 8.2.3.3);
- mẻ  $CD^*$  (xem 8.2.3.4).

### 8.2.3.2 A và FFP

8.2.3.2.1 Đối với mỗi một mẻ sản phẩm trong ba mẻ, xác định liều thấp nhất từ loạt liều gia tăng mà tại đó có ít nhất một trong số 20 thử nghiệm vô khuẩn được xác định là âm tính. Chỉ định liều này như là ffp cho một mẻ cụ thể và tìm ffp trung bình của ba mẻ. Nếu 2 hoặc 3 mẻ cho giá trị ffp giống nhau, liều được chọn làm là giá trị ffp trung bình là liều đã được chỉ ra có số các thử nghiệm dương tính cao hơn hoặc cao nhất.

8.2.3.2.2 Lấy giá trị A từ Bảng 7 bằng cách sử dụng số thử nghiệm vô khuẩn dương tính tại liều ffp trung bình.

**Bảng 7 - Giá trị A đối với số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính khác tại ffp trung bình (Phương pháp 2A)**

Số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính tại ffp trung bình	A (kGy)	Số các thử nghiệm vô khuẩn dương tính tại ffp trung bình	A (kGy)
19	0,00	9	0,79
18	0,13	8	0,87
17	0,22	7	0,95
16	0,31	6	1,05
15	0,38	5	1,15
14	0,45	4	1,28

**TCVN 7393-2 : 2009**

13	0,52	3	1,43
12	0,58	2	1,65
11	0,65	1	2,00
10	0,72	0	2,00

CHÚ THÍCH: Xem Công thức (1) cho công thức tính A.

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

trong đó  $n$  là số các thử nghiệm vô khuẩn âm tính. (Xem Davis và các cộng sự, 1981<sup>[8]</sup>.)

**8.2.3.2.3** Tính FFP từ Công thức (2):

$$FFP = ffp \text{ trung bình} - A \quad (2)$$

**8.2.3.3**  $D^*$

**8.2.3.3.1** Đối với mỗi một trong ba mẻ sản phẩm, xác định  $d^*$  bằng một trong các phương pháp sau:

a) tìm ra hai liều thấp hơn liên tiếp mà tại đó tất cả các thử nghiệm vô khuẩn là âm tính, theo sau đó là liều mà tại đó xuất hiện duy nhất một thử nghiệm dương tính trong tất cả các liều trong loạt liều gia tăng.

hoặc:

b) tìm ra liều thấp nhất mà tại đó có duy nhất một kết quả dương tính trong số 20 thử nghiệm vô khuẩn, ngay sau đó lấy liều thấp hơn trong loạt liều gia tăng mà từ đó tất cả các thử nghiệm vô khuẩn là âm tính.

**8.2.3.3.2** Nếu tiêu chí trong 8.2.3.3.1 a) hoặc b) không được đáp ứng với bất cứ mẻ nào trong ba mẻ thì thực nghiệm liều gia tăng sẽ không có giá trị. Trong trường hợp đó, việc thực hiện lại thực nghiệm liều gia tăng có thể được thực hiện sau khi đã nghiên cứu kỹ phương pháp tiến hành thực nghiệm và thực hiện hành động hiệu chỉnh.

**8.2.3.3.3** Chỉ định  $D^*$  như dưới đây:

a) nếu giá trị  $d^*$  của mẻ cao nhất vượt quá giá trị  $d^*$  của mẻ trung bình là  $< 5$  kGy thì  $d^*$  của mẻ trung bình trở thành  $D^*$ .

hoặc

b) nếu giá trị  $d^*$  của mẻ cao nhất, vượt quá giá trị  $d^*$  của mẻ trung bình là  $\geq 5$  kGy thì giá trị  $d^*$  của mẻ cao nhất trở thành  $D^*$ .

**8.2.3.4** Mẻ  $CD^*$

Xác định mẻ mà tại đó  $d^* = D^*$  và chỉ định là mẻ  $CD^*$ . Trong trường hợp có nhiều hơn một mẻ sản phẩm có giá trị  $d^*$  bằng với giá trị  $D^*$  thì một trong các mẻ sản phẩm đó có thể được chỉ định ngẫu nhiên là mẻ  $CD^*$ . Những đơn vị sản phẩm còn lại từ mẻ  $CD^*$  được sử dụng trong Bước 3 của Phương pháp 2A. Điều kiện bảo quản những sản phẩm còn lại từ ba mẻ phải sao cho ngăn cản được sự tăng trưởng của vi sinh vật. Nếu việc đó khó thực hiện được thì có thể lấy mẻ thứ tư là mẻ  $CD^*$ .

### 8.2.4 Bước 3: Tiến hành thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận

**8.2.4.1** Chiếu xạ 100 đơn vị sản phẩm từ mẻ  $CD^*$  tại liều  $D^*$ . Xác định liều và chỉ định liều cao nhất phân phối cho đơn vị sản phẩm là  $DD^*$ .  $DD^*$  có thể thay đổi từ  $D^*$  bằng + 0,1 kGy hoặc 10 %, chọn giá trị lớn hơn. Nếu giá trị trung bình số học của liều cao nhất và thấp nhất phân phối cho các đơn vị sản phẩm nhỏ hơn 90 % giá trị  $D^*$ , thì việc tiến hành chiếu xạ có thể được lặp lại với 100 đơn vị sản phẩm khác lấy từ mẻ  $CD^*$ . Nếu giá trị trung bình này nhỏ hơn 90 % giá trị  $D^*$ , và khi tiến hành thử nghiệm vô khuẩn, các kết quả quan sát có thể chấp nhận (xem 8.2.5), thì không cần lặp lại thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận.

**8.2.4.2** Các đơn vị sản phẩm được chiếu xạ riêng rẽ phải chịu một thử nghiệm vô khuẩn theo ISO 11737-2 (xem 5.4.1) và ghi chép lại số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính. Giá trị này được chỉ định là  $CD^*$ .

### 8.2.5 Bước 4: Xem xét kết quả

Thu được liều Dương tính Không phải là Thứ nhất (FNP) từ những kết quả của thực nghiệm này như sau:

- a) nếu  $CD^* \leq 2$ , FNP =  $DD^*$ ;
- b) nếu  $2 < CD^* < 10$ , FNP =  $DD^* + 2,0$  kGy;
- c) nếu  $9 < CD^* < 16$ , FNP =  $DD^* + 4,0$  kGy

hoặc:

- d) nếu  $CD^* > 15$ , thì những nguyên nhân cần được xác định, hành động hiệu chỉnh phải được thực hiện và  $D^*$  phải được xác định lại.

### 8.2.6 Bước 5: Thiết lập liều tiệt khuẩn

**8.2.6.1** Xác định  $DS$  từ FFP và FNP bằng cách sử dụng Công thức (3) hoặc Công thức (4) dựa trên sự khác nhau giữa FNP và FFP.

Khi  $(FNP - FFP) < 10$  kGy, sử dụng:

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

CHÚ THÍCH: Trong khi sử dụng Công thức (3), nếu  $(FNP - FFP)$  thì  $< 0$ , đặt  $(FNP - FFP) = 0$ .

Khi  $(FNP - FFP) \geq 10$  kGy, sử dụng:

## TCVN 7393-2 : 2009

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

8.2.6.2 Thiết lập  $D^{**}$  bằng cách sử dụng Công thức (5):

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

CHÚ THÍCH: Nếu  $CD^* = 0$ , đặt  $[\log(CD^*)] = 0$ .

8.2.6.3 Tính liều tiệt khuẩn bằng cách sử dụng Công thức (6):

$$\text{Liều tiệt khuẩn} = D^{**} + [-\log(SAL) - \log(SIP) - 2](DS) \quad (6)$$

trong đó:

$D^*$  là đánh giá cuối cùng của liều sẽ có SAL là  $10^{-2}$ ;

SAL là mức đảm bảo vô khuẩn đã được chọn trước;

SIP là phần sản phẩm (phần đơn vị sản phẩm mẫu) được sử dụng để xác định  $D^{**}$  và DS;

DS là đánh giá của liều được yêu cầu để khử hoạt tính 90 % vi sinh vật sống sót  $DD^*$ .

Việc tính toán liều phải được thực hiện với các dữ liệu được lấy đến một số thập phân sau dấu phẩy. Liều tiệt khuẩn có thể được làm tròn (sử dụng quy trình làm tròn chuẩn) đến một số thập phân sau dấu phẩy.

CHÚ THÍCH: Thuật ngữ  $\log(SIP)$  trong Công thức (6) có hệ số hiệu chỉnh phù hợp khi phần sản phẩm được sử dụng để đặt liều.

## 8.3 Quy trình đối với Phương pháp 2B

### 8.3.1 Quy định chung

8.3.1.1 Khi áp dụng Phương pháp 2B, phải thỏa mãn ba yêu cầu sau đây:

- trọn bộ sản phẩm được sử dụng ( $SIP = 1,0$ );
- sau khi chiếu xạ tại bất cứ liều gia tăng nào, số lượng thử nghiệm vô khuẩn dương tính quan sát được không được vượt quá 14;
- FNP không vượt quá 5,5 kGy.

8.3.1.2 Khi áp dụng Phương pháp 2B, phải theo năm bước sau đây.

CHÚ THÍCH: Đối với các thao tác mẫu, xem 11.2.4.

### 8.3.2 Bước 1: Lựa chọn SAL và lấy mẫu sản phẩm

8.3.2.1 Ghi chép yêu cầu về SAL vì mục đích sử dụng của sản phẩm.

8.3.2.2 Lựa chọn ít nhất 260 sản phẩm từ mỗi mẻ trong ba mẻ sản phẩm độc lập theo 5.1; 5.2 và 5.3.

### 8.3.3 Bước 2: Tiến hành thực nghiệm liều gia tăng

#### 8.3.3.1 Quy định chung

8.3.3.1.1 Đối với mỗi một mẻ sản phẩm trong 3 mẻ, tiến hành chiếu xạ 20 đơn vị sản phẩm tại mỗi loạt ít nhất 8 liều, bắt đầu bằng liều 1 kGy, và tăng lên liều danh nghĩa bằng 1 kGy. Xác định mỗi liều gia tăng. Liều cao nhất đối với mỗi liều gia tăng danh nghĩa sau đó được sử dụng để nhận dạng liều dương tính phân số thứ nhất (ffp) và  $D^*$ . Liều này có thể thay đổi từ liều gia tăng danh nghĩa bằng  $\pm 0,5$  kGy hoặc  $\pm 10\%$ , chọn giá trị lớn hơn. Nếu giá trị trung bình số học của liều cao nhất và thấp nhất tại một liều gia tăng cho trước nhỏ hơn giá trị được lấy tại giới hạn thấp hơn thì có thể tiến hành chiếu xạ thêm 20 đơn vị sản phẩm ở liều gia tăng cụ thể này.

8.3.3.1.2 Các đơn vị sản phẩm được chiếu xạ riêng rẽ phải chịu một thử nghiệm vô khuẩn theo ISO 11737-2 (xem 5.4.1) và ghi chép lại số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính.

8.3.3.1.3 Từ các kết quả thực nghiệm này thu được như sau:

- A và liều Dương tính Phân số Thứ nhất FFP (xem 8.3.3.2);
- $D^*$  (xem 8.3.3.3);
- mẻ  $CD^*$  (xem 8.3.3.4).

#### 8.3.3.2 A và FFP

8.3.3.2.1 Đối với mỗi một mẻ sản phẩm trong ba mẻ, xác định liều thấp nhất từ loạt liều gia tăng mà tại đó có ít nhất một trong số 20 thử nghiệm vô khuẩn được xác định là âm tính. Chỉ định liều này như là ffp cho một mẻ cụ thể và tìm ffp trung bình của ba mẻ. Nếu 2 hoặc 3 mẻ cho giá trị ffp giống nhau, liều được chọn làm là giá trị ffp trung bình là liều đã được chỉ ra có số các thử nghiệm dương tính cao hơn hoặc cao nhất.

8.3.3.2.2 Lấy giá trị A từ Bảng 8 bằng cách sử dụng số thử nghiệm vô khuẩn dương tính tại liều ffp trung bình.

**Bảng 8 - Giá trị A đối với số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính khác tại ffp trung bình (Phương pháp 2B)**

Số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính tại ffp trung bình	A (kGy)	Số các thử nghiệm vô khuẩn dương tính tại ffp trung bình	A (kGy)
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		

CHÚ THÍCH: Xem Công thức (7) cho công thức tính A.

$$A = (1kGy) \frac{\{\log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}[\{\log_e(20/n)\}]\}}{\{\log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}[\{\log_e(20/19)\}]\}} \quad (7)$$

trong đó n là số các thử nghiệm vô khuẩn âm tính. (Xem Davis và các cộng sự, 1981<sup>[8]</sup>.)

8.3.3.2.3 Tính FFP từ Công thức (2), xem 8.2.3.2.3:

### 8.3.3.3 D\*

8.2.3.3.1 Đối với mỗi một trong ba mẻ sản phẩm, xác định  $d^*$  bằng một trong các phương pháp sau:

a) tìm ra hai liều thấp hơn liên tiếp mà tại đó tất cả các thử nghiệm vô khuẩn là âm tính, theo sau đó là liều mà tại đó xuất hiện duy nhất một thử nghiệm dương tính trong tất cả các liều trong loạt liều gia tăng.

hoặc:

b) tìm ra liều thấp nhất mà tại đó có duy nhất một kết quả dương tính trong số 20 thử nghiệm vô khuẩn, ngay sau đó lấy liều thấp hơn trong loạt liều gia tăng mà từ đó tất cả các thử nghiệm vô khuẩn là âm tính.

8.3.3.3.2 Nếu tiêu chí trong 8.3.3.3.1 a) hoặc b) không được đáp ứng với bất cứ mẻ nào trong ba mẻ thì thực nghiệm liều gia tăng sẽ không có giá trị. Trong trường hợp đó, việc thực hiện lại thực nghiệm liều gia tăng có thể được thực hiện sau khi đã nghiên cứu kỹ phương pháp tiến hành thực nghiệm và thực hiện hành động hiệu chỉnh.

8.3.3.3.3 Chỉ định  $D^*$  như dưới đây:

a) nếu giá trị  $d^*$  của mẻ cao nhất vượt quá giá trị  $d^*$  của mẻ trung bình là  $< 5$  kGy thì  $d^*$  của mẻ trung bình trở thành  $D^*$ .

hoặc

b) nếu giá trị  $d^*$  của mẻ cao nhất, vượt quá giá trị  $d^*$  của mẻ trung bình là  $\geq 5$  kGy thì giá trị  $d^*$  của mẻ cao nhất trở thành  $D^*$ .

### 8.3.3.4 Mẻ CD\*

Xác định mẻ mà tại đó  $d^* = D^*$  và chỉ định là mẻ  $CD^*$ . Trong trường hợp có nhiều hơn một mẻ sản phẩm có giá trị  $d^*$  bằng với giá trị  $D^*$  thì một trong các mẻ sản phẩm đó có thể được chỉ định ngẫu nhiên là mẻ  $CD^*$ . Những đơn vị sản phẩm còn lại từ mẻ  $CD^*$  được sử dụng trong Bước 3 của Phương pháp 2B. Điều kiện bảo quản những sản phẩm còn lại từ ba mẻ phải sao cho ngăn cản được sự tăng trưởng của vi sinh vật. Nếu việc đó khó thực hiện được thì có thể lấy mẻ thứ tư là mẻ  $CD^*$ .

### 8.3.4 Bước 3: Tiến hành thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận

**8.3.4.1** Chiếu xạ 100 đơn vị sản phẩm từ mẻ  $CD^*$  tại liều  $D^*$ . Xác định liều và chỉ định liều cao nhất phân phối cho đơn vị sản phẩm là  $DD^*$ .  $DD^*$  có thể thay đổi từ  $D^*$  bằng + 0,1 kGy hoặc + 10 %, chọn giá trị lớn hơn. Nếu giá trị trung bình số học của liều cao nhất và thấp nhất phân phối cho các đơn vị sản phẩm nhỏ hơn 90 % giá trị  $D^*$ , thì việc tiến hành chiếu xạ có thể được lặp lại với 100 đơn vị sản phẩm khác lấy từ mẻ  $CD^*$ . Nếu giá trị trung bình này nhỏ hơn 90 % giá trị  $D^*$ , và khi tiến hành thử nghiệm vô khuẩn, các kết quả có thể thấp nhận được quan sát (xem 8.3.5), thì không cần lặp lại thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận.

**8.3.4.2** Các đơn vị sản phẩm được chiếu xạ riêng rẽ phải chịu một thử nghiệm vô khuẩn theo ISO 11737-2 (xem 5.4.1) và ghi chép lại số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính. Giá trị này được chỉ định là  $CD^*$ .

### 8.3.5 Bước 4: Xem xét kết quả

Thu được FNP từ những kết quả của thực nghiệm này như sau:

- a) nếu  $CD^* \leq 2$ , FNP =  $DD^*$ ;
- b) nếu  $2 < CD^* < 10$ , FNP =  $DD^* + 2,0$  kGy;
- c) nếu  $9 < CD^* < 16$ , FNP =  $DD^* + 4,0$  kGy

hoặc:

- d) nếu  $CD^* > 15$ , thì những nguyên nhân cần được xác định, hành động hiệu chỉnh phải được thực hiện và  $D^*$  phải được xác định lại.

### 8.3.6 Bước 5: Thiết lập liều tiệt khuẩn

**8.3.6.1** Xác định  $DS$  từ FFP và FNP bằng cách sử dụng Công thức (8) dựa trên sự khác nhau giữa FNP và FFP.

$$DS = 1,6 + 0,2 (FNP - FFP) \quad (8)$$

CHÚ THÍCH: Trong khi sử dụng Công thức (8), nếu  $(FNP - FFP) < 0$ , đặt  $(FNP - FFP) = 0$ .

**8.3.6.2** Thiết lập  $D^{**}$  bằng cách sử dụng Công thức (5) – xem 8.2.6.2:

CHÚ THÍCH: Nếu  $CD^* = 0$ , đặt  $[\log(CD^*)] = 0$ .

## TCVN 7393-2 : 2009

### 8.3.6.3 Tính liều tiết khuẩn bằng cách sử dụng Công thức (9):

$$DS = D^{**} + [-\log(\text{SAL}) - 2](DS) \quad (9)$$

trong đó:

$D^{**}$  là đánh giá cuối cùng của liều sẽ có SAL là  $10^{-2}$ ;

SAL là mức đảm bảo vô khuẩn đã được chọn trước;

DS là đánh giá của liều được yêu cầu để khử hoạt tính 90 % vi sinh vật sống sót  $DD^*$ .

## 9 Phương pháp $VD_{\max}$ – Chứng minh 25 kGy hoặc 15 kGy là liều tiết khuẩn

### 9.1 Cơ sở

Trên thực tế, phương pháp này chứng minh liều tiết khuẩn được chọn thì tương tự như việc đặt liều theo Phương pháp 1 (xem Điều 7); việc chứng minh này cũng yêu cầu xác định vi sinh vật tạp nhiễm và thực hiện thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận.

Trong việc tiến hành sự chứng minh, phương pháp kiểm tra xác nhận mà vi sinh vật tạp nhiễm có mặt trên sản phẩm trước khi tiết khuẩn có sức kháng xạ nhỏ hơn so với quần thể vi sinh vật có sức kháng tối đa phù hợp với sự đạt SAL là  $10^{-6}$  với một liều tiết khuẩn được chọn; việc kiểm tra xác nhận được tiến hành ở SAL là  $10^{-1}$  với 10 đơn vị sản phẩm được tiến hành chiếu xạ bằng cách tiến hành thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận. Liều tương ứng với SAL này (liều kiểm tra xác nhận tối đa,  $VD_{\max}$ ) thì đặc trưng cho cả mức vi sinh vật tạp nhiễm đi kèm với sức kháng tối đa. Trong việc thiết lập sức kháng tối đa đối với mức vi sinh vật tạp nhiễm cụ thể, các thành phần của sức kháng khác nhau được lấy để tính SDR (xem Bảng 3), sau đó trở thành cơ sở của Phương pháp 1. Thành phần của SDR có sức kháng cao đã có ảnh hưởng đáng kể đến việc đạt được SAL là  $10^{-6}$ , đã được dùng để xác định sức kháng tối đa mà phương pháp chứng minh này đã lấy đó làm cơ sở. Theo cách đó, mức thận trọng của SDR và của Phương pháp 1 đã được giữ. Xem Kowalski và Tallentire, 1999<sup>[14]</sup>; Kowalski, Aoshuang và Tallentire, 2000; và Kowalski và Tallentire, 2003<sup>[15]</sup>.

Trong thực tế, sự xác định được dựa trên vi sinh vật tạp nhiễm trung bình. Liều  $VD_{\max}$  tương ứng với giá trị trung bình này được đọc từ một bảng; đó là liều để tiến hành thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận. Mười đơn vị sản phẩm hoặc các phần được lấy ra từ sản phẩm, được tiếp xúc với liều  $VD_{\max}$ , sau đó mỗi đơn vị sản phẩm sẽ được đưa riêng rẽ để thử nghiệm vô khuẩn. Trong trường hợp không có nhiều hơn một thử nghiệm vô khuẩn dương tính trong 10 thử nghiệm, thì liều tiết khuẩn được lựa chọn trước đó đã được chứng minh.

Phương pháp  $VD_{\max}$  được đưa ra trong tiêu chuẩn này dành cho lựa chọn giữa liều tiết khuẩn là 15 kGy và 25 kGy. Phương pháp với 25 kGy có thể áp dụng cho những sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình nhỏ hơn hoặc bằng 1000 (xem 9.2 hoặc 9.3 và Bảng 9), trong khi phương pháp với 15 kGy chỉ được áp dụng cho các sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm  $\leq 1,5$  (xem 9.4

hoặc 9.5 và Bảng 10). Cùng với Phương pháp  $VD_{max}$  đối với liều tiết khuẩn 15 kGy được đưa ra như một phương pháp thay thế cho Phương pháp 1 dùng cho việc thiết lập liều cho sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình thấp. Để phân biệt việc áp dụng hai Phương pháp  $VD_{max}$  và sự đặt các giá trị liều kiểm tra xác nhận kết hợp với chúng, chỉ số treo ở trên "25" hoặc "15" sẽ được gắn thêm vào ký hiệu  $VD_{max}$  nếu có, nghĩa là:  $VD_{max}^{25}$  và  $VD_{max}^{15}$ .

CHÚ THÍCH: Việc kiểm tra giá trị của  $VD_{max}^{25}$  đối với sự thay đổi các mức vi sinh vật tạp nhiễm trung bình được đưa ra trong Bảng 9 đã mở ra sự thay đổi trong quan hệ giữa mức vi sinh vật tạp nhiễm và giá trị của  $VD_{max}$ . Với sự gia tăng của vi sinh vật tạp nhiễm lên đến mức 80 và liên tục tăng lên như kỳ vọng. Tuy nhiên, với mức vi sinh vật tạp nhiễm bằng 80,  $VD_{max}^{25}$  phát huy tối đa tác dụng, nhưng với mức vi sinh vật tạp nhiễm cao hơn thì giá trị  $VD_{max}$  sẽ không có tác dụng. Sự gia tăng tương tự được đi kèm với sự giảm xuống được sử dụng để đánh giá giá trị  $VD_{max}$  (xem Bảng 10). Cách thực hiện này không phải là lỗi của bảng tham chiếu hay là lỗi của phương pháp tính toán giá trị  $VD_{max}$ . Nó được xem như là kết quả không thể tránh được trong khi xây dựng Phương pháp  $VD_{max}$  khi mức độ thận trọng của phương pháp này ở cùng mức độ so với Phương pháp 1 (xem thêm Kowalski và Tallentire, 2003<sup>[15]</sup>).

## 9.2 Quy trình đối với Phương pháp $VD_{max}^{25}$ cho nhiều mẻ sản phẩm

### 9.2.1 Quy định chung

9.2.1.1 Phương pháp này chỉ được sử dụng nếu vi sinh vật tạp nhiễm trung bình của sản phẩm là  $\leq 1000$ .

9.2.1.2 Khi áp dụng  $VD_{max}^{25}$  cho sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình  $\leq 0,9$ , toàn bộ đơn vị sản phẩm phải được áp dụng theo Bảng 9, trong khi các sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình  $> 0,9$  thì SIP có thể được sử dụng.

9.2.1.3 Khi áp dụng Phương pháp  $VD_{max}^{25}$ , phải thực hiện năm bước sau.

CHÚ THÍCH: Đối với các thao tác mẫu, xem 11.3.

### 9.2.2 Bước 1: Lấy mẫu sản phẩm

Lựa chọn ít nhất 10 đơn vị sản phẩm từ mỗi mẻ trong số ba mẻ sản phẩm độc lập theo 5.1; 5.2 và 5.3.

### 9.2.3 Bước 2: Xác định vi sinh vật tạp nhiễm trung bình

9.2.3.1 Áp dụng hệ số hiệu chỉnh trong việc xác định vi sinh vật tạp nhiễm (xem ISO 11737-1).

9.2.3.2 Xác định vi sinh vật tạp nhiễm của từng đơn vị sản phẩm được lựa chọn và thực hiện tính toán:

- a) vi sinh vật tạp nhiễm trung bình trên đơn vị sản phẩm đối với mỗi sản phẩm cho mỗi mẻ sản phẩm trong ba (trung bình theo mẻ);

## TCVN 7393-2 : 2009

- b) vi sinh vật tạp nhiễm trung bình trên đơn vị sản phẩm đối với các đơn vị sản phẩm được lựa chọn (toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình).

CHÚ THÍCH: Nói chung, vi sinh vật tạp nhiễm được xác định trên đơn vị sản phẩm riêng rẽ, nhưng khi vi sinh vật tạp nhiễm thấp (ví dụ: < 10), có thể gom nhóm 10 đơn vị sản phẩm để xác định vi sinh vật tạp nhiễm trung bình của mẻ. Hướng dẫn này không áp dụng cho SIP; SIP cũng không nên gom lại, tốt hơn nên chọn một SIP rộng hơn.

**9.2.3.3** So sánh giá trị trung bình của từng mẻ sản phẩm với giá trị trung bình của cả ba mẻ về vi sinh vật tạp nhiễm và xác định xem có mẻ sản phẩm nào trong số ba mẻ sản phẩm có giá trị bằng hoặc cao hơn hai lần so với vi sinh vật tạp nhiễm trung bình của toàn bộ ba mẻ sản phẩm.

### 9.2.4 Bước 3: Lấy giá trị $VD_{max}^{25}$

Giá trị  $VD_{max}^{25}$  được lấy từ Bảng 9 bằng cách sử dụng một trong các cách dưới đây:

- a) giá trị trung bình của mẻ cao nhất, nếu một hoặc nhiều giá trị trung bình của mẻ  $\geq 2$  lần (toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình)

hoặc:

- b) toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình, nếu mỗi giá trị trung bình của mẻ < 2 lần (toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình).

Đối với SIP=1,0, nếu vi sinh vật tạp nhiễm trung bình không được đưa ra trong Bảng 9, thì sử dụng vi sinh vật tạp nhiễm trung bình được lập thành bảng riêng lớn hơn vi sinh vật tạp nhiễm trung bình tính được.

Đối với SIP<1,0 phải tính vi sinh vật tạp nhiễm trung bình cho toàn bộ đơn vị sản phẩm (SIP = 1,0) bằng cách chia vi sinh vật tạp nhiễm trung bình của SIP thành giá trị thập phân của SIP. Nếu vi sinh vật tạp nhiễm tính được không được đưa ra trong Bảng 9, sử dụng vi sinh vật tạp nhiễm trung bình được lập thành bảng riêng lớn hơn vi sinh vật tạp nhiễm trung bình tính được để xác định vị trí SIP=1,0  $VD_{max}^{25}$  và tương ứng với hệ số giảm liều cho SIP.

CHÚ THÍCH: Không được phép sử dụng  $p < 1,0$  đối với sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình  $\leq 0,9$  (xem 9.2.1.2).

Sử dụng Công thức (10) để tính  $VD_{max}^{25}$  (xem Kowalski và Tallentire 2003<sup>[15]</sup>).

$$SIP \cdot VD_{max}^{25} = (SIP = 0,1 \cdot VD_{max}^{25}) + (\text{hệ số giảm liều cho SIP} \times \log SIP) \quad (10)$$

### 9.2.5 Bước 4: Tiến hành thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận

**9.2.5.1** Lựa chọn 10 đơn vị sản phẩm từ một mẻ sản phẩm đơn. 10 đơn vị sản phẩm để thực hiện Bước 4 được chọn từ một trong các mẻ được tiến hành xác định vi sinh vật tạp nhiễm trong Bước 2 hoặc từ mẻ thứ tư được sản xuất sản xuất trong điều kiện đại diện cho sự sản xuất

thông thường. Khả năng sản phẩm có sự tăng trưởng của vi khuẩn cần được tính toán để lựa chọn mẻ được sử dụng.

**9.2.5.2** Chiếu xạ 10 đơn vị sản phẩm tại  $VD_{max}^{25}$  được lấy từ Bảng 9 hoặc dựa trên Công thức (10), chọn trường hợp nào thích hợp hơn. Xác định liều. Liều cao nhất cho đơn vị sản phẩm cũng không được vượt quá  $VD_{max}^{25}$  lớn hơn 10 %. Nếu giá trị trung bình số học của liều cao nhất và liều thấp nhất được phân phối cho đơn vị sản phẩm là  $< 90\%$  của  $VD_{max}^{25}$ , thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận có thể được thực hiện lại. Nếu liều trung bình này là  $< 90\%$  của  $VD_{max}^{25}$ , khi tiến hành thử nghiệm vô khuẩn, kết quả có thể chấp nhận được quan sát (xem 9.2.6) thì không cần lặp lại thực nghiệm kiểm tra xác nhận.

CHÚ THÍCH: Nếu liều  $VD_{max}^{25} = 0,0$  kGy, thì đơn vị sản phẩm đó chưa được chiếu xạ.

**9.2.5.3** Các đơn vị sản phẩm được chiếu xạ riêng rẽ phải chịu một thử nghiệm vô khuẩn theo ISO 111737-2 (xem 5.4.1) và ghi chép lại số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính.

**Bảng 9 - Giá trị  $VD_{max}^{25}$  và hệ số giảm liều cho SIP  
đối với mức vi sinh vật tạp nhiễm  $\leq 1000$  CFU**

Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	SIP = 1,0 $VD_{max}^{25}$ (kGy)	Hệ số giảm liều cho SIP (kGy)
< 0,1	0,0	n/a <sup>a</sup>
0,15	0,9	n/a <sup>a</sup>
0,20	1,4	n/a <sup>a</sup>
0,25	1,8	n/a <sup>a</sup>
0,30	2,2	n/a <sup>a</sup>
0,35	2,5	n/a <sup>a</sup>
0,40	2,7	n/a <sup>a</sup>
0,45	2,9	n/a <sup>a</sup>
0,50	3,1	n/a <sup>a</sup>
0,60	3,4	n/a <sup>a</sup>
0,70	3,6	n/a <sup>a</sup>
0,80	3,8	n/a <sup>a</sup>
0,90	4,0	n/a <sup>a</sup>
1,0	4,2	4,17
1,5	4,8	4,05
2,0	5,2	3,97
2,5	5,5	3,91
3,0	5,7	3,86
3,5	5,9	3,82
4,0	6,1	3,79
4,5	6,2	3,76
5,0	6,3	3,73
5,5	6,5	3,71
6,0	6,6	3,69
6,5	6,7	3,67
7,0	6,7	3,65
7,5	6,8	3,64
8,0	6,9	3,62
8,5	7,0	3,61
9,0	7,0	3,59
9,5	7,1	3,58
10	7,1	3,57
11	7,2	3,55
12	7,3	3,53
13	7,4	3,51
14	7,5	3,50
15	7,6	3,48
16	7,6	3,47
17	7,7	3,46
18	7,8	3,45
19	7,8	3,43
20	7,9	3,42
22	8,0	3,40
24	8,1	3,39
26	8,1	3,37
28	8,2	3,36
30	8,3	3,34
35	8,4	3,31
40	8,6	3,29
45	8,7	3,27

Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	SIP = 1,0 $VD_{max}^{25}$ (kGy)	Hệ số giảm liều cho SIP (kGy)
50	8,8	3,25
55	8,9	3,23
60	8,9	3,21
65	9,0	3,20
70	9,1	3,19
75	9,1	3,17
80	9,2	3,15
85	9,1	3,11
90	9,1	3,08
95	9,1	3,05
100	9,0	3,01
110	9,0	2,96
120	9,0	2,91
130	8,9	2,86
140	8,9	2,83
150	8,9	2,79
160	8,8	2,76
170	8,8	2,72
180	8,8	2,69
190	8,7	2,67
200	8,7	2,64
220	8,7	2,60
240	8,6	2,56
260	8,6	2,52
280	8,6	2,49
300	8,6	2,46
325	8,5	2,43
350	8,5	2,40
375	8,5	2,37
400	8,4	2,34
425	8,4	2,32
450	8,4	2,30
475	8,4	2,28
500	8,4	2,26
525	8,3	2,24
550	8,3	2,22
575	8,3	2,21
600	8,3	2,19
650	8,3	2,16
700	8,2	2,14
750	8,2	2,12
800	8,2	2,09
850	8,2	2,07
900	8,1	2,05
950	8,1	2,04
1 000	8,1	2,02

CHÚ THÍCH: Khi  $VD_{max}^{25} = 0,0$  kGy, thì đơn vị sản phẩm đó chưa được chiếu xạ.

<sup>a</sup> Nếu áp dụng; trong dải vi sinh vật tạp nhiễm  $\leq 0,9$ , trọn bộ sản phẩm (SIP = 1,0) được sử dụng và do đó không đưa ra hệ số giảm liều cho SIP.

### 9.2.6 Bước 5: Giải thích kết quả

**9.2.6.1** Chấp nhận sự kiểm tra xác nhận nếu không có nhiều hơn một thử nghiệm vô khuẩn dương tính từ 10 thử nghiệm được thực hiện và từ đó chứng minh 25 kGy là liều tiết khuẩn.

**9.2.6.2** Thực hiện việc xác nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận (xem 9.2.7) khi có hai thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 10 thử nghiệm được thực hiện.

**9.2.6.3** Không chấp nhận việc kiểm tra xác nhận nếu có nhiều hơn hai thử nghiệm vô khuẩn dương tính.

Nếu kết quả này có thể quy cho sự thực hiện thiếu chính xác trong việc xác định vi sinh vật tạp nhiễm, thực hiện thử nghiệm vô khuẩn thiếu chính xác hoặc phân phối liều kiểm tra xác nhận chưa đúng, có thể lặp lại thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận sau khi thực hiện hành động hiệu chỉnh.

Nếu kết quả này không thể quy cho một nguyên nhân đưa đến hành động hiệu chỉnh, thì phương pháp chứng minh liều thực nghiệm này là không có giá trị và phương pháp khác có tính thay thế để chứng minh 25 kGy là liều tiết khuẩn phải được sử dụng (xem Điều 6).

### 9.2.7 Chứng nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận

#### 9.2.7.1 Quy định chung

Nếu việc chứng nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận được thực hiện (xem 9.2.6.2) thì ba bước dưới đây (9.2.7.2, 9.2.7.3 và 9.2.7.4) phải được áp dụng.

#### 9.2.7.2 Bước 1: Lấy mẫu sản phẩm

Lựa chọn 10 đơn vị sản phẩm từ cùng một mẻ sản phẩm đơn. 10 đơn vị sản phẩm được để thực hiện chứng nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận có thể được lựa chọn một trong những mẻ đã được thực hiện xác định vi sinh vật tạp nhiễm trong Bước 2 (xem 9.2.3), từ mẻ thứ tư đã được sử dụng trong Bước 4 (xem 9.2.5) hoặc từ một mẻ được sản xuất trong điều kiện đại diện cho sự sản xuất thông thường. Khả năng sản phẩm có sự tăng trưởng của vi khuẩn được lấy để tính toán việc lựa chọn mẻ được sử dụng.

#### 9.2.7.3 Bước 2: Tiến hành chứng nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận

**9.2.7.3.1** Chiếu xạ 10 đơn vị sản phẩm tại  $VD_{max}^{25}$  như đã được xác định trong 9.2.4. Xác định liều. Nếu liều cao nhất cho đơn vị sản phẩm vượt quá  $VD_{max}^{25}$  lớn hơn 10 %, thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận phải được lặp lại. Nếu giá trị trung bình số học của liều cao nhất và thấp nhất được phân phối cho đơn vị sản phẩm < 90 % so với liều  $VD_{max}^{25}$ , việc chứng nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận có thể được lặp lại. Nếu liều trung bình này < 90 % so với liều  $VD_{max}^{25}$  và

## **TCVN 7393-2 : 2009**

khi tiến hành thử nghiệm vô khuẩn, kết quả có thể chấp nhận được quan sát (xem 9.2.7.4) thì không cần lặp lại thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận.

**9.2.7.3.2** Các đơn vị sản phẩm được chiếu xạ riêng rẽ phải chịu một thử nghiệm vô khuẩn theo ISO 11737-2 (xem 5.4.1) và ghi chép lại số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính.

### **9.2.7.4 Bước 3: Giải thích kết quả**

**9.2.7.4.1** Chấp nhận sự kiểm tra xác nhận và từ đó chứng minh 25 kGy là liều tiệt khuẩn nếu không có thử nghiệm dương tính từ 10 thử nghiệm được thực hiện, cho tổng số hai thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được từ sự kiểm tra xác nhận ban đầu và sự chứng nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận.

**9.2.7.4.2** Sự kiểm tra xác nhận sẽ không được chấp nhận nếu có bất cứ thử nghiệm vô khuẩn dương tính nào.

Nếu kết quả này có thể quy cho sự thực hiện thiếu chính xác trong việc xác định vi sinh vật tạp nhiễm, thực hiện thử nghiệm vô khuẩn thiếu chính xác hoặc phân phối liều kiểm tra xác nhận chưa đúng, có thể lặp lại việc chứng nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận sau khi thực hiện hành động hiệu chỉnh.

Nếu kết quả này không thể quy cho một nguyên nhân đưa đến hành động hiệu chỉnh, thì phương pháp chứng minh 25 kGy này là liều tiệt khuẩn là không có giá trị và phương pháp khác có tính thay thế để chứng minh 25 kGy là liều tiệt khuẩn phải được sử dụng (xem Điều 6).

## **9.3 Quy trình cho Phương pháp $VD_{max}^{25}$ đối với mẻ sản phẩm đơn**

### **9.3.1 Cơ sở**

Phương pháp này phỏng theo Phương pháp  $VD_{max}^{25}$  và được dự định chỉ sử dụng để chứng minh liều 25 kGy là liều tiệt khuẩn đối với mẻ sản phẩm đơn.

### **9.3.2 Quy định chung**

**9.3.2.1** Phương pháp này chỉ được sử dụng nếu vi sinh vật tạp nhiễm trung bình của sản phẩm  $\leq 1\ 000$ .

**9.3.2.2** Trong áp dụng  $VD_{max}^{25}$  đối với sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình  $\leq 0,9$ , toàn bộ đơn vị sản phẩm phải được sử dụng theo Bảng 9, khi các sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình  $> 0,9$  thì SIP có thể được sử dụng.

**9.3.2.3** Khi áp dụng sự mô phỏng này của Phương pháp  $VD_{max}^{25}$  phải theo năm bước dưới đây.

### 9.3.3 Bước 1: Lấy mẫu sản phẩm

Lựa chọn ít nhất 10 đơn vị sản phẩm từ mẻ sản phẩm đơn theo 5.1; 5.2 và 5.3.

### 9.3.4 Bước 2: Xác định vi sinh vật tạt nhiễm trung bình

9.3.4.1 Áp dụng hệ số hiệu chỉnh (xem ISO 11737-1) trong xác định vi sinh vật tạt nhiễm.

9.3.4.2 Xác định vi sinh vật tạt nhiễm của từng đơn vị sản phẩm được lựa chọn và tính vi sinh vật tạt nhiễm trung bình.

CHÚ THÍCH: Nói chung, vi sinh vật tạt nhiễm được xác định trên đơn vị sản phẩm riêng rẽ, nhưng khi vi sinh vật tạt nhiễm thấp (ví dụ: < 10), có thể gom nhóm 10 đơn vị sản phẩm để xác định vi sinh vật tạt nhiễm trung bình của mẻ. Hướng dẫn này không áp dụng cho SIP; SIP cũng không nên gom lại, tốt hơn nên chọn một SIP rộng hơn.

### 9.3.5 Bước 3: Lấy $VD_{max}^{25}$

Lấy  $VD_{max}^{25}$  từ Bảng 9.

- Đối với  $SIP = 1,0$ , nếu vi sinh vật tạt nhiễm trung bình không được đưa ra trong Bảng 9, sử dụng vi sinh vật tạt nhiễm trung bình trong bảng có giá trị gần nhất lớn hơn vi sinh vật tạt nhiễm trung bình đã tính.
- Đối với  $SIP < 1,0$ , tính toán vi sinh vật tạt nhiễm trung bình cho toàn bộ đơn vị sản phẩm ( $SIP = 1,0$ ) bằng cách chia vi sinh vật tạt nhiễm trung bình của SIP thành giá trị thập phân của SIP. Nếu vi sinh vật tạt nhiễm trung bình tính được không được đưa ra trong Bảng 9, sử dụng vi sinh vật tạt nhiễm trung bình trong bảng có giá trị gần nhất lớn hơn vi sinh vật tạt nhiễm trung bình đã tính được tại  $SIP=1,0$   $VD_{max}^{25}$  và phù hợp với hệ số giảm liều cho SIP.

CHÚ THÍCH: Không được phép sử dụng  $SIP < 1,0$  đối với sản phẩm có vi sinh vật tạt nhiễm trung bình  $\leq 0,9$  (xem 9.3.2.2).

Dùng Công thức (10) để tính  $SIP$   $VD_{max}^{25}$  (xem 9.2.4).

### 9.3.6 Bước 4: Tiến hành thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận

9.3.6.1 Lựa chọn 10 đơn vị sản phẩm từ một mẻ sản phẩm đơn.

9.3.6.2 Chiếu xạ 10 đơn vị sản phẩm hoặc các phần của đơn vị sản phẩm nếu thích hợp, tại  $VD_{max}^{25}$  lấy từ Bảng 9, hoặc thực hiện bằng cách sử dụng Công thức (10), chọn trường hợp nào phù hợp. Xác định liều. Nếu liều cao nhất cho đơn vị sản phẩm vượt quá liều kiểm tra xác nhận lớn hơn 10 % và liều tiệt khuẩn được thiết lập bằng cách sử dụng  $VD_{max}^{25}$  thì phải lặp lại thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận. Nếu giá trị trung bình số học của liều cao nhất và thấp nhất thực hiện cho đơn vị sản phẩm < 90 % của  $VD_{max}^{25}$  thì thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận có thể được

## TCVN 7393-2 : 2009

lặp lại. Nếu liều trung bình < 90 % của  $VD_{max}^{25}$  và khi tiến hành thử nghiệm vô khuẩn, các kết quả quan sát có thể chấp nhận (xem 9.3.7.1) cần lặp lại thực nghiệm kiểm tra xác nhận.

CHÚ THÍCH: Khi liều  $VD_{max}^{25} = 0,0$  kGy, thì đơn vị sản phẩm đó chưa được chiếu xạ.

**9.3.6.3** Các đơn vị sản phẩm được chiếu xạ riêng rẽ phải chịu một thử nghiệm vô khuẩn theo ISO 11737-2 (xem 5.4.1) và ghi chép lại số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính.

### 9.3.7 Bước 5: Giải thích kết quả

**9.3.7.1** Chấp nhận sự kiểm tra xác nhận và từ đó chứng minh 25 kGy là liều tiệt khuẩn nếu không có nhiều hơn một thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 10 thử nghiệm được thực hiện.

**9.3.7.2** Thực hiện việc xác nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận (xem 9.2.7) khi có hai thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 10 thử nghiệm được thực hiện.

**9.3.7.3** Không chấp nhận sự kiểm tra xác nhận nếu có nhiều hơn hai thử nghiệm vô khuẩn dương tính.

Nếu kết quả này có thể quy cho sự thực hiện thiếu chính xác trong việc xác định vi sinh vật tạp nhiễm, thực hiện thử nghiệm vô khuẩn thiếu chính xác hoặc phân phối liều kiểm tra xác nhận chưa đúng, có thể lặp lại thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận sau khi thực hiện hành động hiệu chỉnh.

Nếu kết quả này không thể quy cho một nguyên nhân đưa đến hành động hiệu chỉnh, thì phương pháp chứng minh 25 kGy này là liều tiệt khuẩn là không có giá trị và phương pháp khác có tính thay thế để chứng minh 25 kGy là liều tiệt khuẩn phải được sử dụng (xem Điều 6).

## 9.4 Quy trình cho Phương pháp $VD_{max}^{15}$ đối với nhiều mẻ sản phẩm

### 9.4.1 Quy định chung

**9.4.1.1** Phương pháp này chỉ được sử dụng nếu vi sinh vật tạp nhiễm trung bình của sản phẩm  $\leq 1,5$ .

**9.4.1.2** Khi áp dụng Phương pháp  $VD_{max}^{15}$ , toàn bộ đơn vị sản phẩm ( $SIP = 1,0$ ) phải được sử dụng theo Bảng 10.

**9.4.1.3** Khi áp dụng Phương pháp  $VD_{max}^{15}$  thì năm bước sau đây phải được áp dụng.

CHÚ THÍCH: Đối với các thao tác mẫu, xem 11.3.

### 9.4.2 Bước 1: Lấy mẫu sản phẩm

Lựa chọn ít nhất 10 đơn vị sản phẩm từ mỗi mẻ trong ba mẻ sản phẩm độc lập theo 5.1; 5.2 và 5.3.

### 9.4.3 Bước 2: Xác định vi sinh vật tạt nhiễm trung bình

9.4.3.1 Áp dụng hệ số hiệu chỉnh (xem ISO 11737-1) trong việc xác định vi sinh vật tạt nhiễm.

9.4.3.2 Xác định vi sinh vật tạt nhiễm của từng đơn vị sản phẩm được lựa chọn và tính:

- vi sinh vật tạt nhiễm trung bình cho mỗi đơn vị sản phẩm trong từng mẻ trong số ba mẻ (trung bình của mẻ sản phẩm);
- vi sinh vật tạt nhiễm trung bình cho mỗi đơn vị sản phẩm trong số các đơn vị sản phẩm được chọn (toàn bộ vi sinh vật tạt nhiễm trung bình).

CHÚ THÍCH: Nói chung, vi sinh vật tạt nhiễm được xác định trên đơn vị sản phẩm riêng rẽ, nhưng khi vi sinh vật tạt nhiễm thấp (ví dụ: < 10), có thể gom nhóm 10 đơn vị sản phẩm để xác định vi sinh vật tạt nhiễm trung bình của mẻ. Hướng dẫn này không áp dụng cho SIP; SIP cũng không nên gom lại, tốt hơn nên chọn một SIP rộng hơn.

9.4.3.3 So sánh các giá trị trung bình của ba mẻ với toàn bộ vi sinh vật tạt nhiễm trung bình và xác định bất cứ mẻ sản phẩm nào có giá trị trung bình của mẻ bằng hai hoặc lớn hơn hai lần so với toàn bộ vi sinh vật tạt nhiễm trung bình.

### 9.4.4 Bước 3: Lấy $VD_{max}^{15}$

Lấy  $VD_{max}^{15}$  theo Bảng 10 bằng cách sử dụng một trong số các điều dưới đây:

- giá trị trung bình của mẻ cao nhất, nếu một hoặc nhiều hơn giá trị trung bình của mẻ  $\geq 2$  lần (toàn bộ vi sinh vật tạt nhiễm trung bình).

hoặc:

- toàn bộ vi sinh vật tạt nhiễm trung bình, nếu mỗi giá trị trung bình của mẻ < 2 lần (toàn bộ vi sinh vật tạt nhiễm trung bình).

Nếu vi sinh vật tạt nhiễm trung bình không được đưa ra trong Bảng 10, thì sử dụng vi sinh vật tạt nhiễm trung bình trong bảng có giá trị gần nhất lớn hơn vi sinh vật tạt nhiễm tính được.

**Bảng 10 - Giá trị  $VD_{max}^{15}$  cho các mức vi sinh vật tạt nhiễm trung bình  $\leq 1,5$**

Vi sinh vật tạt nhiễm trung bình	SIP = 1,0 $VD_{max}^{15}$ (kGy)	Vi sinh vật tạt nhiễm trung bình	SIP = 1,0 $VD_{max}^{15}$ (kGy)
$\leq 0,1$	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

## TCVN 7393-2 : 2009

0,40	1,6	1,5	1,7
0,45	1,7		
CHÚ THÍCH: Nếu $VD_{max}^{15}=0,0$ thì đơn vị sản phẩm đó chưa được chiếu xạ.			

### 9.4.5 Bước 4: Tiến hành thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận

**9.4.5.1** Lựa chọn 10 đơn vị sản phẩm từ một mẻ sản phẩm đơn. 10 đơn vị sản phẩm để thực hiện Bước 4 có thể được lựa chọn từ một trong các mẻ được tiến hành xác định vi sinh vật tạp nhiễm từ Bước 2 hoặc từ mẻ thứ tư được sản xuất trong điều kiện đại diện cho sự sản xuất thông thường. Khả năng sản phẩm có sự tăng trưởng của vi khuẩn phải được đưa vào tính để lựa chọn mẻ được sử dụng.

**9.4.5.2** Chiếu xạ 10 đơn vị sản phẩm tại  $VD_{max}^{15}$  lấy từ Bảng 10. Xác định liều. Nếu liều cao nhất cho đơn vị sản phẩm vượt quá  $VD_{max}^{15}$  lớn hơn + 0,1 kGy hoặc +10 %, chọn giá trị lớn hơn và liều tiệt khuẩn được thiết lập bằng cách sử dụng  $VD_{max}^{15}$ , thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận phải được lặp lại. Nếu trung bình số học của liều cao nhất và thấp nhất phân phối cho đơn vị sản phẩm < 90 % của  $VD_{max}^{15}$ , thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận có thể được lặp lại. Nếu liều trung bình này < 90 % của  $VD_{max}^{15}$  và khi tiến hành thử nghiệm vô khuẩn, quan sát các kết quả có thể chấp nhận được (xem 9.4.6), thì thực nghiệm kiểm tra xác nhận không cần lặp lại.

CHÚ THÍCH: Nếu  $VD_{max}^{15}=0,0$  kGy, thì đơn vị sản phẩm đó chưa được chiếu xạ.

**9.4.5.3** Các đơn vị sản phẩm được chiếu xạ riêng rẽ phải chịu một thử nghiệm vô khuẩn theo ISO 11737-2 (xem 5.4.1) và ghi chép lại số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính.

### 9.4.6 Bước 5: Giải thích kết quả

**9.4.6.1** Chấp nhận việc kiểm tra xác nhận và từ đó chứng minh 15 kGy là liều tiệt khuẩn nếu không có nhiều hơn một thử nghiệm vô khuẩn dương tính từ 10 thử nghiệm được thực hiện.

**9.4.6.2** Tiến hành chứng nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận (xem 9.4.7) nếu có hai thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 10 thử nghiệm được thực hiện.

**9.4.6.3** Không chấp nhận sự kiểm tra xác nhận nếu có nhiều hơn hai thử nghiệm vô khuẩn dương tính.

Nếu kết quả này có thể quy cho sự thực hiện thiếu chính xác trong việc xác định vi sinh vật tạp nhiễm, thực hiện thử nghiệm vô khuẩn thiếu chính xác hoặc phân phối liều kiểm tra xác nhận chưa đúng, có thể lặp lại thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận sau khi thực hiện hành động hiệu chỉnh.

Nếu kết quả này không thể quy cho một nguyên nhân đưa đến hành động hiệu chỉnh, thì phương pháp chứng minh 15 kGy này là liều tiệt khuẩn là không có giá trị và phương pháp khác có tính thay thế để chứng minh 15 kGy là liều tiệt khuẩn phải được sử dụng (xem Điều 6).

Nếu áp dụng các trường hợp này thì có thể lặp lại thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận.

#### **9.4.7 Chứng nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận**

##### **9.4.7.1 Quy định chung**

Nếu tiến hành chứng nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận (xem 9.4.6.2) thì ba bước dưới đây (9.4.7.2, 9.4.7.3 và 9.4.7.4) phải được thực hiện.

##### **9.4.7.2 Bước 1: Lấy mẫu sản phẩm**

Lựa chọn ít nhất 10 đơn vị sản phẩm từ một mẻ sản phẩm đơn. 10 đơn vị sản phẩm để tiến hành chứng nhận thử nghiệm liều kiểm tra xác nhận có thể được chọn từ một trong các mẻ được tiến hành xác định vi sinh vật tạp nhiễm trong Bước 2 (xem 9.4.3), từ mẻ thứ tư được sử dụng trong Bước 4 (xem 9.4.5) hoặc từ mẻ được sản xuất trong điều kiện đại diện cho sự sản xuất thông thường. Khả năng sản phẩm có sự tăng trưởng của vi khuẩn cần được tính toán để lựa chọn mẻ được sử dụng.

##### **9.4.7.3 Bước 2: Tiến hành chứng nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận**

**9.4.7.3.1** Chiếu xạ 10 đơn vị sản phẩm tại  $VD_{max}^{15}$  như đã được xác định trong 9.4.4. Xác định liều. Nếu liều cao nhất cho đơn vị sản phẩm vượt quá liều kiểm tra xác nhận lớn hơn 10 %, và liều kiểm tra xác nhận được thiết lập bằng cách sử dụng  $VD_{max}^{15}$ , thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận phải được lặp lại. Nếu giá trị trung bình số học của liều cao nhất và thấp nhất được phân phối cho đơn vị sản phẩm < 90 % so với liều  $VD_{max}^{15}$ , việc chứng nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận có thể được lặp lại. Nếu liều trung bình này < 90 % so với liều  $VD_{max}^{15}$  và khi tiến hành thử nghiệm vô khuẩn, kết quả quan sát có thể chấp nhận (xem 9.4.7.4) thì không cần lặp lại thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận.

**9.4.7.3.2** Các đơn vị sản phẩm được chiếu xạ riêng rẽ phải chịu một thử nghiệm vô khuẩn theo ISO 11737-2 (xem 5.4.1) và ghi chép lại số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính.

##### **9.4.7.4 Bước 3: Giải thích kết quả**

**9.4.7.4.1** Chấp nhận sự kiểm tra xác nhận và từ đó chứng minh 15 kGy là liều tiệt khuẩn nếu không có thử nghiệm dương tính từ 10 thử nghiệm được thực hiện, cho tổng số hai thử nghiệm

## **TCVN 7393-2 : 2009**

vô khuẩn dương tính thu được từ sự kiểm tra xác nhận ban đầu và sự chứng nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận.

**9.4.7.4.2** Sự kiểm tra xác nhận sẽ không được chấp nhận nếu có bất kỳ thử nghiệm vô khuẩn dương tính nào.

Nếu kết quả này có thể quy cho sự thực hiện thiếu chính xác trong việc xác định vi sinh vật tạp nhiễm, thực hiện thử nghiệm vô khuẩn thiếu chính xác hoặc phân phối liều kiểm tra xác nhận chưa đúng, có thể lặp lại việc chứng nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận sau khi thực hiện hành động hiệu chỉnh.

Nếu kết quả này không thể quy cho một nguyên nhân đưa đến hành động hiệu chỉnh, thì phương pháp chứng minh 15 kGy này là liều tệt khuẩn là không có giá trị và phương pháp khác có tính thay thế để chứng minh 15 kGy là liều tệt khuẩn phải được sử dụng (xem Điều 6).

## **9.5 Quy trình cho Phương pháp $VD_{max}^{15}$ đối với mẻ sản phẩm đơn**

### **9.5.1 Cơ sở**

Phương pháp này phỏng theo Phương pháp  $VD_{max}^{15}$  và được dự định chỉ sử dụng để chứng minh liều 15 kGy là liều tệt khuẩn đối với mẻ sản phẩm đơn.

### **9.5.2 Quy định chung**

**9.5.2.1** Phương pháp này chỉ được sử dụng nếu vi sinh vật tạp nhiễm trung bình của sản phẩm  $\leq 1,5$ .

**9.5.2.2** Khi áp dụng  $VD_{max}^{15}$ , trọn bộ sản phẩm (SIP=1,0) phải được sử dụng theo Bảng 10.

**9.5.2.3** Khi áp dụng sự mô phỏng này của Phương pháp  $VD_{max}^{15}$  áp dụng các bước sau đây (9.5.3 đến 9.5.7).

### **9.5.3 Bước 1: Lấy mẫu sản phẩm**

Lựa chọn ít nhất 10 đơn vị sản phẩm từ mẻ sản phẩm đơn theo 5.1; 5.2 và 5.3.

### **9.5.4 Bước 2: Xác định vi sinh vật tạp nhiễm trung bình**

**9.5.4.1** Áp dụng hệ số hiệu chỉnh (xem ISO 11737-1) trong việc xác định vi sinh vật tạp nhiễm.

**9.5.4.2** Xác định vi sinh vật tạp nhiễm của từng đơn vị sản phẩm được lựa chọn và tính vi sinh vật tạp nhiễm trung bình.

CHÚ THÍCH: Nói chung, vi sinh vật tạp nhiễm được xác định trên đơn vị sản phẩm riêng rẽ, nhưng khi vi sinh vật tạp nhiễm thấp (ví dụ: < 10), có thể gom nhóm 10 đơn vị sản phẩm để xác định vi sinh vật tạp

nhễm trung bình của mẻ. Hướng dẫn này không áp dụng cho SIP; SIP cũng không nên gom lại, tốt hơn nên chọn một SIP rộng hơn.

### 9.5.5 Bước 3: Lấy $VD_{max}^{15}$

Lấy  $VD_{max}^{15}$  từ Bảng 10. Nếu vi sinh vật tạp nhiễm trung bình không được đưa ra trong Bảng 10, sử dụng vi sinh vật tạp nhiễm trung bình trong bảng có giá trị gần nhất lớn hơn vi sinh vật tạp nhiễm trung bình đã tính.

### 9.5.6 Bước 4: Tiến hành thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận

9.5.6.1 Lựa chọn 10 đơn vị sản phẩm từ một mẻ sản phẩm đơn.

9.5.6.2 Chiếu xạ các đơn vị sản phẩm tại  $VD_{max}^{15}$  lấy từ Bảng 10. Xác định liều. Nếu liều cao nhất cho đơn vị sản phẩm vượt quá liều kiểm tra xác nhận lớn hơn + 0,1 kGy hoặc + 10 %, chọn giá trị lớn hơn và liều tiệt khuẩn được thiết lập bằng cách sử dụng  $VD_{max}^{15}$  thì phải lập lại thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận. Nếu giá trị trung bình số học của liều cao nhất và thấp nhất thực hiện cho đơn vị sản phẩm < 90 % của  $VD_{max}^{15}$  thì thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận có thể được lập lại.

CHÚ THÍCH: Khi liều  $VD_{max}^{15} = 0,0$  kGy, thì đơn vị sản phẩm đó chưa được chiếu xạ.

9.5.6.3 Các đơn vị sản phẩm được chiếu xạ riêng rẽ phải chịu một thử nghiệm vô khuẩn theo ISO 11737-2 (xem 5.4.1) và ghi chép lại số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính.

### 9.5.7 Bước 5: Giải thích kết quả

9.5.7.1 Chấp nhận sự kiểm tra xác nhận nếu không có nhiều hơn một thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 10 thử nghiệm được thực hiện và từ đó chứng minh 15 kGy là liều tiệt khuẩn.

9.5.7.2 Thực hiện việc xác nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận (xem 9.4.7) khi có hai thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 10 thử nghiệm được thực hiện.

9.5.7.3 Không chấp nhận sự kiểm tra xác nhận nếu có nhiều hơn hai thử nghiệm vô khuẩn dương tính.

Nếu kết quả này có thể quy cho sự thực hiện thiếu chính xác trong việc xác định vi sinh vật tạp nhiễm, thực hiện thử nghiệm vô khuẩn thiếu chính xác hoặc phân phối liều kiểm tra xác nhận chưa đúng, có thể lập lại thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận sau khi thực hiện hành động hiệu chỉnh.

## **TCVN 7393-2 : 2009**

Nếu kết quả này không thể quy cho một nguyên nhân đưa đến hành động hiệu chỉnh, thì phương pháp chứng minh 15 kGy này là liều tiết khuẩn là không có giá trị và phương pháp khác có tính thay thế để chứng minh 15 kGy là liều tiết khuẩn phải được sử dụng (xem Điều 6).

Nếu áp dụng các trường hợp này thì có thể lập lại thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận.

## **10 Đánh giá liều tiết khuẩn**

### **10.1 Mục đích và tần suất**

Phải tiến hành đánh giá định kỳ mỗi lần thiết lập liều tiết khuẩn để khẳng định sự phù hợp liên tục của liều tiết khuẩn. Tần suất thực hiện đánh giá phải theo 12.1 của TCVN 7393-1:2009 (ISO 11137-1:2006). Đánh giá liều không cần thiết trong khoảng thời gian sản phẩm không được sản xuất. Xem xét môi trường và kiểm soát việc sản xuất, cùng với sự xác định vi sinh vật tạp nhiễm phải được tiến hành kết hợp với đánh giá liều tiết khuẩn. Nếu việc xem xét cho thấy sự thiếu chặt chẽ trong kiểm soát thì cần tiến hành những hành động phù hợp.

### **10.2 Quy trình đánh giá liều tiết khuẩn được thiết lập bằng cách sử dụng Phương pháp 1 và Phương pháp 2**

#### **10.2.1 Quy định chung**

**10.2.1.1** Trong tiến hành đánh giá liều tiết khuẩn đối với liều tiết khuẩn được thiết lập bằng cách sử dụng Phương pháp 1 hoặc Phương pháp 2, sử dụng SIP được xem là tương đương với việc sử dụng để thiết lập liều tiết khuẩn ban đầu.

**10.2.1.2** Khi áp dụng đánh giá liều tiết khuẩn, thì bốn bước dưới đây (10.2.2 đến 10.2.5) phải được thực hiện.

CHÚ THÍCH: Đối với các thao tác mẫu, xem 11.4 và 11.5.

#### **10.2.2 Bước 1: Lấy mẫu sản phẩm**

Lựa chọn ít nhất 110 đơn vị sản phẩm từ một mẻ sản phẩm đơn theo 5.1; 5.2 và 5.3.

#### **10.2.3 Bước 2: Xác định vi sinh vật tạp nhiễm trung bình**

Xác định vi sinh vật tạp nhiễm của từng sản phẩm trong số ít nhất 10 đơn vị sản phẩm và tính vi sinh vật tạp nhiễm trung bình. Nếu hệ số điều chỉnh (xem ISO 11737-1) được sử dụng trong việc thiết lập liều tiết khuẩn ban đầu thì phải dùng hệ số điều chỉnh đó trong đánh giá liều tiết khuẩn.

CHÚ THÍCH 1: Nói chung, vi sinh vật tạp nhiễm được xác định trên đơn vị sản phẩm riêng rẽ, nhưng khi vi sinh vật tạp nhiễm thấp (ví dụ: < 10), có thể gom nhóm 10 đơn vị sản phẩm để xác định vi sinh vật tạp

nhằm trung bình của mẻ. Hướng dẫn này không áp dụng cho SIP; SIP cũng không nên gom lại, tốt hơn nên chọn một SIP rộng hơn.

**CHÚ THÍCH 2:** Dữ liệu về vi sinh vật tạp nhiễm không được sử dụng trong việc lấy liệu kiểm tra xác nhận để đánh giá liều tiệt khuẩn. Dữ liệu này được sử dụng để theo dõi và kiểm soát quá trình (ví dụ: phân tích xu hướng, kiểm tra sự thất bại trong đánh giá liều tiệt khuẩn hoặc sự giảm tần suất đánh giá liều tiệt khuẩn).

### 10.2.4 Bước 3: Tiến hành thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận

**10.2.4.1** Chiếu xạ 100 đơn vị sản phẩm tại liều kiểm tra xác nhận, hoặc  $D^{**}$  dựa vào thực nghiệm đặt liều ban đầu hoặc về sau, nếu phù hợp. Xác định liều. Nếu liều cao nhất cho đơn vị sản phẩm vượt quá liều kiểm tra xác nhận hoặc  $D^{**}$  lớn hơn 10 %, thì thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận phải được thực hiện lại. Nếu giá trị trung bình số học của liều cao nhất và thấp nhất thực hiện cho đơn vị sản phẩm < 90 % của liều kiểm tra xác nhận hoặc  $D^{**}$ , thì đánh giá liều tiệt khuẩn có thể được lặp lại. Nếu liều trung bình này < 90 % của liều kiểm tra xác nhận và khi tiến hành thử nghiệm vô khuẩn, các kết quả quan sát có thể chấp nhận (xem 10.2.5), thì không cần lặp lại đánh giá liều tiệt khuẩn.

**10.2.4.2** Các đơn vị sản phẩm được chiếu xạ riêng rẽ phải chịu một thử nghiệm vô khuẩn bằng cách sử dụng các phương tiện và điều kiện ủ dưỡng như được sử dụng trong thực nghiệm đặt liều ban đầu và ghi chép lại số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính.

### 10.2.5 Bước 4: Giải thích kết quả

**10.2.5.1** Nếu không nhiều hơn hai thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 100 thử nghiệm được thực hiện, việc kiểm tra xác nhận được chấp nhận.

**10.2.5.2** Nếu có ba hoặc bốn thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 100 thử nghiệm và kết quả đó không thể quy cho sự thực hiện thử nghiệm vô khuẩn thiếu chính xác hoặc phân phối liều kiểm tra xác nhận chưa đúng. Gia tăng liều tiệt khuẩn phải được tiến hành ngay lập tức (xem 10.2.6). Lặp lại đánh giá liều tiệt khuẩn bằng cách sử dụng 100 đơn vị sản phẩm khác và cùng liều kiểm tra xác nhận hoặc  $DD^*$  như đã được sử dụng trong đánh giá liều tiệt khuẩn ban đầu. Giải thích kết quả về việc lặp lại đánh giá liều tiệt khuẩn theo 10.2.5.5.

**10.2.5.3** Nếu có 5 đến 15 thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 100 thử nghiệm, liều tiệt khuẩn là không tương xứng; liều tiệt khuẩn phải được gia tăng ngay lập tức (xem 10.2.6).

Nếu sự xuất hiện của 5 thử nghiệm vô khuẩn dương tính hoặc nhiều hơn có thể quy cho sự thực hiện thử nghiệm vô khuẩn thiếu chính xác hoặc phân phối liều kiểm tra xác nhận chưa đúng,

## **TCVN 7393-2 : 2009**

thực hiện hành động hiệu chỉnh và lặp lại đánh giá liều tiết khuẩn. Giải thích kết quả theo 10.2.5.5.

Nếu sự xuất hiện của 5 thử nghiệm vô khuẩn dương tính hoặc nhiều hơn có thể quy cho nguyên nhân liên quan đến vi sinh vật tạp nhiễm cụ thể, tiến hành hành động hiệu chỉnh và lặp lại đánh giá liều tiết khuẩn. Giải thích kết quả theo 10.2.5.5.

Nếu sự xuất hiện của 5 thử nghiệm vô khuẩn dương tính hoặc nhiều hơn không thể quy cho bất kỳ một hoặc nhiều nguyên nhân ở trên, kiểm tra xác nhận không được chấp nhận; liều tiết khuẩn được thiết lập trước đó thì không có giá trị. Thiết lập lại liều tiết khuẩn bằng cách sử dụng phương pháp khác (xem Điều 6) và gia tăng liều tiết khuẩn đến khi việc thiết lập lại liều tiết khuẩn được hoàn thành.

**10.2.5.4** Nếu thu được nhiều hơn 15 thử nghiệm vô khuẩn dương tính thì không được phép gia tăng liều tiết khuẩn. Nếu kết quả này không thể quy cho sự thực hiện thử nghiệm vô khuẩn thiếu chính xác hoặc phân phối liều kiểm tra xác nhận chưa đúng, sự tiết khuẩn tại liều tiết khuẩn đã được thiết lập trước đó phải bị ngừng và việc tiết khuẩn sẽ không được tiếp tục cho đến khi liều tiết khuẩn được thiết lập lại bằng cách sử dụng phương pháp khác (Xem Điều 6).

**10.2.5.5** Giải thích kết quả cho việc lặp lại đánh giá liều tiết khuẩn được thực hiện theo 10.2.5.2 hoặc 10.2.5.3 như sau:

- a) nếu không có nhiều hơn hai thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 100 thử nghiệm và sự xem xét về môi trường, kiểm soát sản xuất và xác định vi sinh vật tạp nhiễm biểu thị không có giá trị nằm ngoài quy định kỹ thuật đã được thiết lập, việc sử dụng liều tiết khuẩn ban đầu có thể được tiếp tục;
- b) nếu có ba hoặc bốn thử nghiệm vô khuẩn dương tính từ 100 thử nghiệm, phải tiến hành ngay việc thiết lập lại liều tiết khuẩn và tiếp tục sử dụng liều tiết khuẩn gia tăng cho đến khi việc thiết lập lại liều tiết khuẩn được hoàn thành;
- c) nếu có 5 đến 15 thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 100 thử nghiệm được thực hiện thì phải thiết lập lại liều tiết khuẩn bằng cách sử dụng phương pháp khác (xem Điều 6) và tiếp tục sử dụng liều tiết khuẩn gia tăng cho đến khi việc thiết lập lại liều tiết khuẩn được hoàn thành;
- d) nếu có nhiều hơn 15 thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 100 thử nghiệm mà liều tiết khuẩn không thể gia tăng; tiết khuẩn tại liều tiết khuẩn đã được thiết lập trước đó phải bị ngừng và việc tiết khuẩn sẽ không được tiếp tục cho đến khi liều tiết khuẩn được thiết lập lại bằng cách sử dụng phương pháp khác (Xem Điều 6).

**10.2.6** Gia tăng liều tiết khuẩn đã được thiết lập theo Phương pháp 1, Phương pháp 2A hoặc Phương pháp 2B

**10.2.6.1 Quy định chung**

Phương pháp để gia tăng liều tệt khuẩn đã được thiết lập theo Phương pháp 1, Phương pháp 2A hoặc Phương pháp 2B dựa trên phương pháp đã được xây dựng bởi Herring 1999<sup>[1]</sup>. Phương pháp này sử dụng thông tin từ những thất bại trong đánh giá liều tệt khuẩn và những nguyên tắc trong Phương pháp 2 cùng với sự đánh giá thận trọng về sức kháng của các thành phần kháng xạ lớn nhất của quần thể vi sinh vật của sản phẩm.

Nếu có nhiều hơn 15 thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được thì việc tăng liều tệt khuẩn sẽ không cần được thực hiện. Sự tệt khuẩn tại liều tệt khuẩn được thiết lập trước đó phải bị ngừng và việc tệt khuẩn sẽ không được tiếp tục cho đến khi liều tệt khuẩn được thiết lập lại.

**10.2.6.2 Bước 1: Phân tích dữ liệu từ thất bại trong đánh giá liều tệt khuẩn**

- Nhận dạng liều tệt khuẩn cao nhất đo được khi tiến hành đánh giá liều tệt khuẩn. Chỉ định giá trị này là "liều đánh giá tối đa".
- Ghi lại số thử nghiệm vô khuẩn dương tính dựa vào đánh giá liều tệt khuẩn (xem 10.2.5.2 và 10.5.2.3). Chỉ định giá trị này là "số lượng đánh giá dương tính".

**10.2.6.3 Bước 2: Xác định các hệ số ngoại suy**

- Xác định giá trị của  $E$  bằng cách sử dụng Công thức (11) hoặc Công thức (12) phụ thuộc vào số lượng đánh giá dương tính.

Nếu số lượng đánh giá dương tính bao gồm từ 3 đến 9 sử dụng Công thức (11):

$$E = \text{"Liều đánh giá tối đa"} + 2 \text{ kGy} \quad (11)$$

Nếu số lượng đánh giá dương tính từ 10 đến 15, sử dụng Công thức (12):

$$E = \text{"Liều đánh giá tối đa"} + 4 \text{ kGy} \quad (12)$$

- Tính hệ số ngoại suy bằng cách sử dụng Công thức (13) hoặc (14) phụ thuộc vào giá trị ( $E-1$ ):

Nếu  $(E-1) \leq 9$ , sử dụng Công thức (13):

$$\text{Hệ số ngoại suy} = 2 + 0,2 (E-1) \quad (13)$$

Nếu  $(E-1) > 9$  và  $\leq 15$ , sử dụng Công thức (14):

$$\text{Hệ số ngoại suy} = 0,4(E-1) \quad (14)$$

Nếu tính toán bằng cách sử dụng Công thức (13) và (14) cho một giá trị lớn hơn 4,2 kGy thì đặt hệ số ngoại suy = 4,2 kGy.

**10.2.6.4 Bước 3: Tính liều điều chỉnh (liều để đạt SAL là  $10^{-2}$ )**

## **TCVN 7393-2 : 2009**

Tính toán liều điều chỉnh bằng cách sử dụng Công thức (15) như dưới đây:

Liều điều chỉnh="Liều đánh giá tối đa"+[log(số lượng đánh giá dương tính)].(Hệ số ngoại suy) (15)

### **10.2.6.5 Bước 4: Tính liều tiết khuẩn gia tăng**

Đối với Phương pháp 1 và Phương pháp 2A, tính liều tiết khuẩn gia tăng bằng cách sử dụng Công thức (16):

Liều tiết khuẩn gia tăng = Liều điều chỉnh + [-log(SAL) - log(SIP) - 2].(Hệ số ngoại suy) (16)

Đối với Phương pháp 2B, tính liều tiết khuẩn gia tăng bằng cách sử dụng Công thức (17):

Liều tiết khuẩn gia tăng = Liều điều chỉnh + [-log(SAL)-2].(Hệ số ngoại suy) (17)

## **10.3 Quy trình đánh giá liều tiết khuẩn được chứng minh bằng cách sử dụng VD<sub>max</sub>**

### **10.3.1 Quy định chung**

**10.3.1.1** Để thực hiện đánh giá liều tiết khuẩn đối với liều tiết khuẩn được thiết lập bằng cách sử dụng Phương pháp VD<sub>max</sub> sử dụng SIP tương đương với SIP được sử dụng trong việc chứng minh liều tiết khuẩn ban đầu.

**10.3.1.2** Khi áp dụng đánh giá liều tiết khuẩn, thì bốn bước sau (10.3.2 đến 10.3.5) phải được thực hiện.

CHÚ THÍCH: Đối với các thao tác mẫu, xem 11.6.

### **10.3.2 Bước 1: Lấy mẫu sản phẩm**

Lựa chọn ít nhất 20 đơn vị sản phẩm từ một mẻ sản phẩm đơn theo 5.1; 5.2 và 5.3.

### **10.3.3 Bước 2: Xác định vi sinh vật tạt nhiễm trung bình**

**10.3.3.1** Sử dụng cùng một hệ số điều chỉnh (xem ISO 11737-1) trong việc xác định vi sinh vật tạt nhiễm như đã được sử dụng để chứng minh liều tiết khuẩn ban đầu.

**10.3.3.2** Xác định vi sinh vật tạt nhiễm của từng sản phẩm trong ít nhất 10 sản phẩm đã được chọn và tính vi sinh vật tạt nhiễm trung bình:

CHÚ THÍCH 1: Nói chung, vi sinh vật tạt nhiễm được xác định trên đơn vị sản phẩm riêng rẽ, nhưng khi vi sinh vật tạt nhiễm thấp (ví dụ: < 10), có thể gom nhóm 10 đơn vị sản phẩm để xác định vi sinh vật tạt nhiễm trung bình của mẻ. Hướng dẫn này không áp dụng cho SIP; SIP cũng không nên gom lại, tốt hơn nên chọn một SIP rộng hơn.

CHÚ THÍCH 2: Dữ liệu về vi sinh vật tạt nhiễm không được sử dụng trong việc thu thập liệu kiểm tra xác nhận để đánh giá liều tiết khuẩn. Dữ liệu này được sử dụng để theo dõi và kiểm soát quá trình (ví dụ: phân

tích xu hướng, kiểm tra sự thất bại trong đánh giá liều tiệt khuẩn hoặc sự giảm tần suất đánh giá liều tiệt khuẩn).

### 10.3.4 Bước 3: Tiến hành thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận

10.3.4.1 Chiếu xạ 10 đơn vị sản phẩm hoặc các bộ phận của nó, nếu phù hợp, được sử dụng trong thực nghiệm chứng minh liều tiệt khuẩn ban đầu, tại  $VD_{max}^{25}$  hoặc  $VD_{max}^{15}$ , chọn phương pháp nào phù hợp hơn. Xác định liều. Liều cao nhất cho các đơn vị sản phẩm không vượt quá  $VD_{max}$  lớn hơn + 0,1 kGy hoặc + 10 %, chọn giá trị lớn hơn. Nếu giá trị trung bình số học của liều cao nhất và thấp nhất được phân phối cho các đơn vị sản phẩm < 90 % so với giá trị  $VD_{max}$  thì liều thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận có thể được lặp lại với 10 đơn vị sản phẩm khác. Nếu liều trung bình này < 90 % so với giá trị  $VD_{max}$  và khi tiến hành thử nghiệm vô khuẩn, kết quả thử nghiệm vô khuẩn có thể chấp nhận được quan sát (xem 10.3.5), thì thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận không cần lặp lại. Nếu liều cao nhất vượt quá 10 % so với giá trị  $VD_{max}$  thì thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận có thể được lặp lại tiếp sau hành động hiệu chỉnh.

10.3.4.2 Các đơn vị sản phẩm được chiếu xạ riêng rẽ phải chịu một thử nghiệm vô khuẩn theo bằng cách sử dụng các phương tiện và điều kiện ủ dưỡng như được sử dụng trong thực nghiệm chứng minh liều ban đầu. Ghi chép lại số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính.

### 10.3.5 Bước 4: Giải thích kết quả

10.3.5.1 Chấp nhận đánh giá liều tiệt khuẩn nếu không có nhiều hơn một thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 10 thử nghiệm được thực hiện.

10.3.5.2 Tiến hành chứng nhận đánh giá liều tiệt khuẩn (xem 10.3.6) nếu có hai thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 10 thử nghiệm được thực hiện.

10.3.5.3 Nếu có ba hoặc nhiều hơn các thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong 10 thử nghiệm được thực hiện, và những kết quả này không thể quy cho sự thiếu chính xác trong việc thực hiện thử nghiệm vô khuẩn hoặc phân phối liều tiệt khuẩn chưa đúng, thì liều tiệt khuẩn đó là không tương xứng.

a) Nếu có từ ba đến sáu thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 10 thử nghiệm được thực hiện và các kết quả này không thể quy cho sự thực hiện thử nghiệm vô khuẩn thiếu chính xác hoặc phân phối liều tiệt khuẩn chưa đúng, việc tăng liều phải được tiến hành ngay (xem 10.3.7). Sự tiệt khuẩn bằng liều tiệt khuẩn được thiết lập trước đó phải bị ngừng, và liều tiệt khuẩn sẽ được gia tăng đến khi liều tiệt khuẩn được thiết lập lại bằng cách sử dụng phương pháp khác (xem Điều 6).

## **TCVN 7393-2 : 2009**

- b) Nếu có 7 thử nghiệm vô khuẩn hoặc nhiều hơn thu được trong số 10 thử nghiệm được thực hiện và kết quả này không thể quy cho sự thực hiện thử nghiệm vô khuẩn không chính xác hoặc phân phối liều tiết khuẩn chưa đúng, sự tiết khuẩn bằng liều tiết khuẩn được thiết lập trước đó phải bị ngừng. Liều tiết khuẩn sẽ không được gia tăng và sự tiết khuẩn sẽ không được tiếp tục đến khi liều tiết khuẩn được thiết lập lại bằng cách sử dụng phương pháp khác (xem Điều 6).

Nếu sự xuất hiện của 3 thử nghiệm vô khuẩn dương tính hoặc nhiều hơn có thể quy cho sự thực hiện thử nghiệm vô khuẩn thiếu chính xác hoặc phân phối liều kiểm tra xác nhận chưa đúng, thực hiện hành động hiệu chỉnh và lặp lại đánh giá liều tiết khuẩn. Giải thích kết quả theo 10.3.5.

Khi nguyên nhân của sự thất bại có thể quy cho sự thay đổi trong quá trình sản xuất, môi trường hoặc các thành phần, thì có khả năng xác định được khoảng thời gian trong đó xuất hiện sự thay đổi và do đó nhận dạng được các mẻ sản phẩm bị ảnh hưởng. Bất cứ ảnh hưởng nào đến SAL phải được đánh giá đối với mẻ đã sẵn sàng để tháo dỡ và quyết định đưa ra về rủi ro được kết hợp với việc sử dụng chúng sau này. Sự đánh giá về những ảnh hưởng tới SAL sẽ không xuất hiện cho đến khi liều tiết khuẩn được thiết lập lại.

### **10.3.6 Chứng nhận đánh giá liều tiết khuẩn**

#### **10.3.6.1 Quy định chung**

**10.3.6.1.1** Để tiến hành đánh giá liều tiết khuẩn đối với liều tiết khuẩn đã được thiết lập bằng cách sử dụng Phương pháp  $VD_{max}$ , sử dụng SIP tương đương với SIP đã được sử dụng trong việc chứng minh liều tiết khuẩn ban đầu.

**10.3.6.1.2** Khi áp dụng chứng nhận đánh giá liều tiết khuẩn, ba bước dưới đây phải được thực hiện.

#### **10.3.6.2 Bước 1: Lấy mẫu sản phẩm**

Lựa chọn ít nhất 10 đơn vị sản phẩm từ một mẻ sản phẩm đơn theo 5.1; 5.2 và 5.3. 10 đơn vị sản phẩm để thực hiện chứng nhận đánh giá liều tiết khuẩn có thể được chọn từ mẻ được sử dụng trong 10.3.2 đối với thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận được tiến hành trong đánh giá liều tiết khuẩn ban đầu (xem 10.3.2) hoặc được chọn từ mẻ thứ hai được sản xuất trong điều kiện đại diện cho sự sản xuất thông thường. Khả năng sản phẩm có sự tăng trưởng của vi khuẩn phải được tính toán trong việc lựa chọn mẻ.

**10.3.6.3 Bước 2: Tiến hành chứng nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận**

**10.3.6.3.1** Chiếu xạ 10 đơn vị sản phẩm với liều  $VD_{max}^{25}$  hoặc  $VD_{max}^{15}$  thu được ban đầu, chọn liều phù hợp (xem 9.2 và 9.3 hoặc 9.4 và 9.5, theo thứ tự). Xác định liều. Liều cao nhất cho đơn vị sản phẩm không vượt quá  $VD_{max}$  lớn hơn + 0,1 kGy hoặc + 10 %, chọn giá trị lớn hơn. Nếu giá trị trung bình số học của liều cao nhất và nhỏ nhất cho đơn vị sản phẩm < 90 %  $VD_{max}$ , có thể lặp lại việc xác nhận đánh giá liều tiệt khuẩn. Nếu liều trung bình này < 90 %  $VD_{max}$  và khi tiến hành các thử nghiệm vô khuẩn, các kết quả quan sát có thể chấp nhận (xem 10.3.6.4), thì không cần lặp lại thực nghiệm kiểm tra xác nhận. Nếu liều tiệt khuẩn cao nhất vượt quá liều kiểm tra xác nhận lớn hơn 10 %, thì thực nghiệm kiểm tra xác nhận có thể được lặp lại sau hành động hiệu chỉnh.

**10.3.6.3.2** Các đơn vị sản phẩm được chiếu xạ riêng rẽ phải chịu một thử nghiệm vô khuẩn bằng cách sử dụng các phương tiện và điều kiện ủ dưỡng được sử dụng trong thực nghiệm đặt liều ban đầu và ghi chép lại số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính.

**10.3.6.4 Bước 3: Giải thích kết quả**

**10.3.6.4.1** Chứng nhận việc kiểm tra xác nhận và từ đó chứng minh liều tiệt khuẩn, nếu không có thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 10 thử nghiệm được thực hiện thì cho phép có tổng số 2 thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được từ việc kiểm tra xác nhận và chứng nhận thực nghiệm liều tiệt khuẩn.

**10.3.6.4.2** Nếu một hoặc nhiều hơn các thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 10 thử nghiệm được thực hiện trong chứng nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận và kết quả này không thể quy cho sự thực hiện thử nghiệm vô khuẩn thiếu chính xác hoặc sự phân phối cho liều kiểm tra xác nhận chưa đúng, thì liều tiệt khuẩn đó chưa tương xứng.

- a) Nếu có từ một đến bốn thử nghiệm vô khuẩn dương tính thu được trong số 10 thử nghiệm được thực hiện trong chứng nhận thực nghiệm liều tiệt khuẩn, và kết quả này không thể quy cho sự thực hiện thử nghiệm vô khuẩn thiếu chính xác hoặc phân phối liều kiểm tra xác nhận chưa đúng, gia tăng liều tiệt khuẩn phải được tiến hành ngay lập tức (xem 10.3.7). Sự tiệt khuẩn tại liều tiệt khuẩn đã được thiết lập trước đó phải bị ngừng và liều tiệt khuẩn phải được tăng cho đến khi liều tiệt khuẩn được thiết lập lại bằng cách sử dụng phương pháp khác (Xem Điều 6).
- b) Nếu có năm thử nghiệm vô khuẩn dương tính hoặc nhiều hơn thu được từ 10 thử nghiệm được tiến hành trong chứng nhận thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận, và kết quả này không thể quy cho sự thực hiện thử nghiệm vô khuẩn thiếu chính xác hoặc phân phối liều kiểm tra xác nhận chưa đúng, tiệt khuẩn tại liều tiệt khuẩn đã được thiết lập trước đó phải bị ngừng. Liều tiệt khuẩn không được gia tăng và sự tiệt khuẩn sẽ không tiếp tục cho đến khi liều tiệt khuẩn được thiết lập lại bằng cách sử dụng phương pháp khác (Xem Điều 6).

## TCVN 7393-2 : 2009

Nếu sự xuất hiện của một thử nghiệm vô khuẩn dương tính hoặc nhiều hơn có thể quy cho sự thực hiện thử nghiệm vô khuẩn thiếu chính xác hoặc phân phối liều kiểm tra xác nhận chưa đúng, thực hiện hành động hiệu chỉnh và lặp lại đánh giá liều tiệt khuẩn. Giải thích kết quả theo 10.3.5.

Khi nguyên nhân của sự thất bại có thể quy cho sự thay đổi trong quá trình sản xuất, môi trường hoặc các thành phần, thì có khả năng xác định được khoảng thời gian trong đó xuất hiện sự thay đổi và do đó nhận dạng được các mẻ sản phẩm bị ảnh hưởng. Bất cứ ảnh hưởng nào đến SAL phải được đánh giá đối với mẻ đã sẵn sàng để tháo dỡ và quyết định đưa ra về rủi ro được kết hợp với việc sử dụng chúng sau này. Sự đánh giá về những ảnh hưởng tới SAL sẽ không xuất hiện cho đến khi liều tiệt khuẩn được thiết lập lại.

### 10.3.7 Gia tăng liều tiệt khuẩn được chứng minh bằng cách sử dụng Phương pháp $VD_{max}^{25}$ hoặc Phương pháp $VD_{max}^{15}$

#### 10.3.7.1 $VD_{max}^{25}$

10.3.7.1.1 Từ Bảng 11, thu được giá trị gia tăng liều phù hợp với vi sinh vật tạp nhiễm trung bình khi được xác định theo 10.3.3. Nếu vi sinh vật tạp nhiễm trung bình không được đưa ra trong Bảng 11, sử dụng vi sinh vật tạp nhiễm trung bình trong bảng có giá trị gần nhất lớn hơn vi sinh vật tạp nhiễm trung bình tính được để nhận được giá trị gia tăng liều. Sử dụng giá trị sau cùng này trong Công thức (18) để tính liều tiệt khuẩn 25 kGy được gia tăng.

$$\text{Liều tiệt khuẩn gia tăng (kGy)} = 25\text{kGy} + \text{giá trị gia tăng liều} \quad (18)$$

**Bảng 11 - Phương pháp  $VD_{max}^{25}$  giá trị gia tăng đối với vi sinh vật tạp nhiễm trung bình  $\leq 1\ 000$**

Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	Giá trị gia tăng liều (kGy)	Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	Giá trị gia tăng liều (kGy)	Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	Giá trị gia tăng liều (kGy)	Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	Giá trị gia tăng liều (kGy)
$\leq 0,1$	5,0	6,5	3,7	40	3,3	240	3,3
0,15	4,8	7,0	3,7	45	3,3	260	3,3
0,20	4,7	7,5	3,6	50	3,2	280	3,3
0,25	4,6	8,0	3,6	55	3,2	300	3,3
0,30	4,6	8,5	3,6	60	3,2	325	3,3
0,35	4,5	9,0	3,6	65	3,2	350	3,3
0,40	4,5	9,5	3,6	70	3,2	375	3,3
0,45	4,4	10	3,6	75	3,2	400	3,3
0,50	4,4	11	3,6	80	3,2	425	3,3
0,60	4,3	12	3,5	85	3,2	450	3,3
0,70	4,3	13	3,5	90	3,2	475	3,3
0,80	4,2	14	3,5	95	3,2	500	3,3
0,90	4,2	15	3,5	100	3,2	525	3,3

1,0	4,2	16	3,5	110	3,2	550	3,3
1,5	4,0	17	3,5	120	3,2	575	3,3
2,0	4,0	18	3,4	130	3,2	600	3,3
2,5	3,9	19	3,4	140	3,2	650	3,4
3,0	3,9	20	3,4	150	3,2	700	3,4
3,5	3,8	22	3,4	160	3,2	750	3,4
4,0	3,8	24	3,4	170	3,2	800	3,4
4,5	3,8	26	3,4	180	3,2	850	3,4
5,0	3,7	28	3,4	190	3,3	900	3,4
5,5	3,7	30	3,3	200	3,3	950	3,4
6,0	3,7	35	3,3	220	3,3	1 000	3,4

**10.3.7.1.2** Thường thì nguyên nhân của việc thất bại trong đánh giá liều không thể nhận dạng được. Trong trường hợp này, không thể đánh giá phạm vi ảnh hưởng đến SAL của mẹ đã được tiết khuẩn trước đó. Việc gia tăng liều cần được bắt đầu với mẹ tiếp theo được tiết khuẩn và không có hành động nào được thực hiện với mẹ đã sẵn sàng tháo dỡ.

#### 10.3.7.2 $VD_{max}^{15}$

Từ Bảng 12, lấy giá trị gia tăng liều phù hợp với vi sinh vật tạp nhiễm trung bình được tính ở 10.3.3. Nếu vi sinh vật tạp nhiễm trung bình không được đưa ra trong Bảng 12, sử dụng vi sinh vật tạp nhiễm trung bình trong bảng có giá trị gần nhất lớn hơn vi sinh vật tạp nhiễm tính được. Sử dụng giá trị sau cùng này trong Công thức (19) để tính liều tiết khuẩn gia tăng.

$$\text{Liều tiết khuẩn gia tăng (kGy)} = 15 \text{ kGy} + \text{giá trị liều tiết khuẩn gia tăng (kGy)} \quad (19)$$

**Bảng 12 - Phương pháp  $VD_{max}^{15}$  giá trị gia tăng đối với vi sinh vật tạp nhiễm trung bình  $\leq 1,5$**

Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	Giá trị gia tăng liều (kGy)	Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	Giá trị gia tăng liều (kGy)	Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	Giá trị gia tăng liều (kGy)	Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	Giá trị gia tăng liều (kGy)
$\leq 0,1$	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 Thao tác mẫu

### 11.1 Thao tác mẫu cho Phương pháp 1

**TCVN 7393-2 : 2009**

Ba thao tác mẫu được đưa ra cho Phương pháp 1. Thứ nhất là đối với sản phẩm cần được thử nghiệm để kiểm tra xác nhận việc sử dụng toàn bộ đơn vị sản phẩm (SIP=1,0), và khi sử dụng kết thúc có yêu cầu về SAL là  $10^{-3}$  (Bảng 13). Thứ hai là đối với sản phẩm mà khi sử dụng kết thúc có yêu cầu về SAL là  $10^{-6}$  thì điều đó là quá lớn để thử nghiệm được dễ dàng nên một phần của sản phẩm (SIP < 1,0) đã được sử dụng (Bảng 14). Thứ ba là đối với sản phẩm có thể được thử nghiệm để kiểm tra xác nhận bằng cách sử dụng toàn bộ đơn vị sản phẩm (SIP = 1,0), khi sử dụng kết thúc có yêu cầu về SAL là  $10^{-6}$  và có vi sinh vật tạp nhiễm < 1,0 (Bảng 15).

Bảng 13 - Xác định liều tiệt khuẩn (Phương pháp 1, SIP=1,0)

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
<b>Bước 1</b>		
SAL	$10^{-3}$	Ví dụ, sản phẩm khi sử dụng kết thúc có yêu cầu về SAL là $10^{-3}$ .
SIP	1,0	Trọn bộ sản phẩm được lựa chọn để xác định vi sinh vật tạp nhiễm và thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận.
<b>Bước 2</b>		
Toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	382	Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình của mẻ bằng 360, 402 và 384 được quan sát từ ba mẻ thử nghiệm, trong đó toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình bằng 382. Không có giá trị trung bình của mẻ riêng lẻ nào gấp đôi giá trị trung bình của 382, do đó 382 được dùng để xác định liều kiểm tra xác nhận.
<b>Bước 3</b>		
Liều kiểm tra xác nhận	9,7 kGy	Khi vi sinh vật tạp nhiễm trung bình bằng 382 không được liệt kê trong Bảng 5, sử dụng vi sinh vật tạp nhiễm trong bảng có giá trị gần kề lớn hơn bằng 400 để thu được liều kiểm tra xác nhận.
<b>Bước 4</b>		
Thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận	10,4 kGy	Liều cao nhất cho đơn vị sản phẩm phải nằm trong dải liều đã quy định (tức là $\leq 10,7$ kGy).
<b>Bước 5</b>		
Giải thích kết quả	1 dương tính	Liều tiệt khuẩn nằm trong dải liều đã quy định (tức là $< 10,7$ kGy) và kết quả thử nghiệm vô khuẩn thì có thể chấp nhận (tức là $\leq 2$ dương tính); do đó kiểm tra xác nhận được chấp nhận.
<b>Bước 6</b>		
Liều tiệt khuẩn để SAL là $10^{-3}$	12,9 kGy	Liều tiệt khuẩn để SAL là $10^{-3}$ cho sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình bằng 382 là 12,9 kGy, từ Bảng 5 <sup>a</sup> .
<sup>a</sup> Khi vi sinh vật tạp nhiễm trung bình tính được bằng 382 không được liệt kê trong bảng, thì sử dụng vi sinh vật tạp nhiễm trong bảng có giá trị gần kề lớn hơn bằng 400.		

Bảng 14 - Xác định liều tiệt khuẩn ( Phương pháp 1, SIP&lt;1,0)

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
<b>Bước 1</b>		
SAL	$10^{-6}$	Ví dụ, sản phẩm khi sử dụng kết thúc có yêu cầu về SAL là $10^{-6}$ .
SIP	0,05	Khi sản phẩm quá lớn để được chịu một thử nghiệm vô khuẩn, thì 1/20 phần sản phẩm sẽ được chọn cho việc đặt liều.
<b>Bước 2</b>		
Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình của toàn bộ SIP	59	Các kết quả về vi sinh vật tạp nhiễm từ các SIP trong ba mẻ riêng rẽ đã cho kết quả trung bình bằng 50, 62 và 65, đưa ra vi sinh vật tạp nhiễm trung bình của toàn bộ SIP bằng 59. Lấy số đếm được $\geq 2$ cfu cho mỗi SIP chiếm 85 % của đơn vị sản phẩm, chứng minh sự tương xứng của SIP. Không có vi sinh vật tạp nhiễm của SIP có giá trị trung bình của mẻ riêng rẽ nào gấp đôi vi sinh vật tạp nhiễm trung bình của toàn bộ SIP, và do đó 59 được dùng để chọn liều kiểm tra xác nhận.
<b>Bước 3</b>		
Liều kiểm tra xác nhận	7,3 kGy	Khi vi sinh vật tạp nhiễm trung bình bằng 59 không được liệt kê trong Bảng 5, sử dụng vi sinh vật tạp nhiễm trong bảng có giá trị gần kề lớn hơn bằng 60 để thu được liều kiểm tra xác nhận.
<b>Bước 4</b>		
Thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận	7,7 kGy	Liều cao nhất cho đơn vị sản phẩm phải nằm trong dải liều đã quy định (tức là $\leq 8,0$ kGy).
<b>Bước 5</b>		
Giải thích kết quả	2 đương tính	Liều kiểm tra xác nhận nằm trong dải liều đã quy định (tức là $< 8,0$ kGy) và kết quả thử nghiệm vô khuẩn thì có thể chấp nhận (tức là $\leq 2$ đương tính); do đó kiểm tra xác nhận được chấp nhận.
<b>Bước 6</b>		
Vi sinh vật tạp nhiễm cho trọn bộ sản phẩm	1 180	Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình cho trọn bộ sản phẩm được tính là $59/0,05 = 1 180$ .
Liều tiệt khuẩn để SAL là $10^{-6}$	25,2 kGy	Liều tiệt khuẩn để SAL là $10^{-6}$ cho trọn bộ sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình bằng 1 180 là 25,2 kGy, từ Bảng 5 <sup>a</sup> .
<sup>a</sup> Khi vi sinh vật tạp nhiễm trung bình tính được bằng 1 180 không được liệt kê trong bảng, thì sử dụng vi sinh vật tạp nhiễm trong bảng có giá trị gần kề lớn hơn bằng 1 200.		

**Bảng 15 - Xác định liều tiệt khuẩn**  
(Phương pháp 1, SIP=1,0, vi sinh vật tạp nhiễm < 1,0)

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
<b>Bước 1</b>		
SAL	$10^{-6}$	Ví dụ, sản phẩm khi sử dụng kết thúc có yêu cầu về SAL là $10^{-6}$ .
SIP	1,0	Đối với các giá trị vi sinh vật tạp nhiễm < 1,0, cần sử dụng toàn bộ đơn vị sản phẩm sẽ được sử dụng để xác định vi sinh vật tạp nhiễm cũng như xác định liều tiệt khuẩn.
<b>Bước 2</b>		
Toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	0,63	Các kết quả vi sinh vật tạp nhiễm từ ba mẻ riêng rẽ cho kết quả trung bình là: 0,6; 0,6, và 0,7, đưa ra toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình là 0,63. Không có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình của mẻ riêng rẽ nào gấp đôi toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình, và từ đó 0,63 được dùng để chọn liều kiểm tra xác nhận.
<b>Bước 3</b>		
Liều kiểm tra xác nhận	2,7 kGy	Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình bằng 0,63 không được liệt kê trong Bảng 6, sử dụng vi sinh vật tạp nhiễm trong bảng có giá trị gần kề lớn hơn bằng 0,70 để thu được liều kiểm tra xác nhận..
<b>Bước 4</b>		
Thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận	2,6 kGy	Liều cao nhất cho đơn vị sản phẩm phải nằm trong dải liều đã quy định (tức là $\leq 3,0$ kGy).
<b>Bước 5</b>		
Giải thích kết quả	2 dương tính	Liều kiểm tra xác nhận nằm trong dải liều đã quy định (tức là < 3 kGy) và kết quả thử nghiệm vô khuẩn thì có thể chấp nhận (tức là $\leq 2$ dương tính); do đó kiểm tra xác nhận được chấp nhận.
<b>Bước 6</b>		
Liều tiệt khuẩn để SAL là $10^{-6}$	13,7 kGy	Liều tiệt khuẩn để SAL là $10^{-6}$ cho trọn bộ sản phẩm có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình bằng 0,63 là 13,7 kGy từ Bảng 6 <sup>a</sup> .
<sup>a</sup> Khi vi sinh vật tạp nhiễm trung bình tính được bằng 0,63 không được liệt kê trong bảng, thì sử dụng vi sinh vật tạp nhiễm trong bảng có giá trị gần kề lớn hơn bằng 0,70.		

**11.2 Thao tác mẫu cho Phương pháp 2**

**11.2.1 Quy định chung**

Hai thao tác mẫu được đưa ra cho Phương pháp 2A, một thao tác mẫu dành cho sản phẩm có thể được thử nghiệm bằng cách sử dụng toàn bộ đơn vị sản phẩm (SIP=1,0), được nêu trong các Bảng 16, 17, 18, 19 và 20 và thao tác mẫu thứ hai dành cho sản phẩm được thử nghiệm bằng cách sử dụng một phần sản phẩm (SIP<1,0), được nêu trong các Bảng 21, 22, 23, 24 và 25. Một thao tác mẫu cho Phương pháp 2B, trong đó có một trong các yêu cầu sử dụng trọn bộ sản phẩm, được nêu trong Bảng 26, 27, 28, 29 và 30.

Trong những ví dụ sau đây, ký hiệu bằng chữ thường khi đề cập đến các kết quả nhận được từ sản phẩm lấy từ một mẻ. Ký hiệu bằng chữ hoa khi đề cập đến các kết quả nhận được từ sản phẩm lấy từ tất cả ba mẻ.

**11.2.2 Thao tác mẫu cho Phương pháp 2A (SIP=1,0)**

**11.2.2.1 Bước 1: Lựa chọn SAL và lấy mẫu sản phẩm**

**11.2.2.1.1** Sản phẩm cuối cùng được sử dụng yêu cầu SAL là  $10^{-6}$ . Trọn bộ sản phẩm được dùng để đặt liều (SIP=1,0) và 280 đơn vị sản phẩm được chọn ngẫu nhiên từ mỗi một mẻ trong ba mẻ.

**11.2.2.1.2** Việc chỉ định sản phẩm cho thử nghiệm liều lượng gia tăng được chỉ ra trong Bảng 16.

**Bảng 16 - Số lượng đơn vị sản phẩm được chiếu xạ ở các liều chiếu xạ tiết khuẩn gia tăng**

Mê số	Liều gia tăng danh nghĩa (kGy)									Sản phẩm được sử dụng cho thực nghiệm ở Bước 3	Tổng số sản phẩm yêu cầu
	2	4	6	8	10	12	14	16	18		
1	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	28
2	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	28
3	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	28

**11.2.2.2 Bước 2: Tiến hành thực nghiệm liều gia tăng**

Bảng 17 cung cấp ví dụ về dữ liệu từ một loạt liều gia tăng và Bảng 18 chỉ ra những giá trị được lấy từ dải đó.

**Bảng 17 - Dữ liệu điển hình được lấy từ thực nghiệm liều gia tăng  
(số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính từ 20 thử nghiệm  
được thực hiện trên các đơn vị sản phẩm riêng rẽ)**

Mê số		Liều danh nghĩa (kGy)								
		2	4	6	8	10	12	14	16	18
1	Liều phân phối (kGy)	2,2	5,0	5,3	9,0	9,2	11,6	15,0	16,2	19,3
	Số lượng dương tính	20	5	2	0	0	0	0	0	0
2	Liều phân phối (kGy)	2,6	3,2	6,6	8,0	9,7	13,0	13,8	15,8	17,9
	Số lượng dương tính	11	7	0	0	1	0	0	0	0
3	Liều phân phối (kGy)	2,3	4,2	5,9	7,5	10,7	11,4	13,7	17,5	17,1
	Số lượng dương tính	18	7	2	2	0	0	0	0	0

CHÚ THÍCH: Liều được phân phối độc lập và nằm trong khoảng  $\pm 1,0$  kGy hoặc  $\pm 10$  % liều danh nghĩa, chọn giá trị lớn hơn.

**Bảng 18 – Tính toán ở Bước 2**

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
ffp của mê 1 ffp của mê 2 ffp của mê 3	5,0 kGy 2,6 kGy 2,3 kGy	ffp của mê là liều gia tăng đầu tiên trong đó có ít nhất một thử nghiệm vô khuẩn trong số 20 thử nghiệm là âm tính.
A	0,65 kGy	Nhận được số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính tại ffp trung bình và sử dụng Bảng 7 để xác định A. Ví dụ, số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính tại liều ffp trung bình (2,6 kGy) là 11, vì vậy A là 0,65 kGy.
FFP	1,95 kGy	FFP là trung bình của ffp của ba mê trừ đi A. Ví dụ, $FFP = 2,6 \text{ kGy} - 0,65 \text{ kGy} = 1,95 \text{ kGy}$ .
$d^*$ của mê 1 $d^*$ của mê 2 $d^*$ của mê 3	9,0 kGy 6,6 kGy 10,7 kGy	$d^*$ cho mê là liều có thể là a) hoặc b) khi: a) là liều thấp hơn trong hai liều gia tăng liên tiếp mà tại đó không xuất hiện thử nghiệm vô khuẩn dương tính, theo đó không có nhiều hơn một thử nghiệm vô khuẩn dương tính; b) là liều gia tăng đầu tiên tại đó xuất hiện 1 thử nghiệm vô khuẩn dương tính, ngay lập tức là một và chỉ có một liều mà tại đó không xuất hiện thử nghiệm vô khuẩn dương tính, và theo đó là tất cả các thử nghiệm vô khuẩn âm tính.
$D^*$	9,0 kGy	$D^*$ là trung bình của các $d^*$ của ba mê, trừ trường hợp khi mê bất kỳ có $d^*$ vượt quá $d^*$ trung bình bằng 5,0 kGy hoặc nhiều hơn. Nếu trường hợp ngoại lệ được quan sát, $D^*$ được lấy là giá trị tối đa của các $d^*$ của mê.
Mê $CD^*$	Mê 1	Mê $CD^*$ là mê có $d^*$ bằng với $D^*$ . Nếu có nhiều hơn một giá trị $d^*$ bằng với $D^*$ , thì chọn ngẫu nhiên một mê là mê $CD^*$ .

**TCVN 7393-2 : 2009****11.2.2.3 Bước 3: Tiến hành thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận**

Bảng 19 chỉ ra các giá trị được lấy ra từ thực nghiệm ở Bước 3.

**Bảng 19 – Tính toán ở Bước 3**

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
$D^*$	9,0 kGy	Từ thực nghiệm ở Bước 2.
$DD^*$	8,0 kGy	$DD^*$ là liều được thực hiện trong thực nghiệm ở Bước 3. $DD^*$ có thể được chấp nhận nếu nhỏ hơn + 1,0 kGy hoặc + 10 % của $D^*$ , chọn giá trị lớn hơn.
$CD^*$	2	$CD^*$ là số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính quan sát được trong thực nghiệm ở Bước 3.
FNP	8,0 kGy	Nếu $CD^*$ là 2 thử nghiệm vô khuẩn dương tính hoặc nhỏ hơn, FNP bằng với $DD^*$ . Nếu $2 < CD^* < 10$ thử nghiệm vô khuẩn dương tính, FNP = $DD^* + 2,0$ kGy. Nếu $9 < CD^* < 16$ thử nghiệm vô khuẩn dương tính, FNP = $DD^* + 4,0$ kGy. Nếu $CD^* > 15$ thử nghiệm vô khuẩn dương tính, $D^*$ cần được xác định lại.

**11.2.2.4 Bước 4 và Bước 5: Xem xét kết quả và thiết lập liều tiệt khuẩn**

Bảng 20 đưa ra cách tính toán để thiết lập liều tiệt khuẩn.

Bảng 20 - Bước 4: Cách tính toán để thiết lập liều tiệt khuẩn

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
$CD^*$	2	Từ thực nghiệm ở Bước 3.
$DD^*$	8,0 kGy	Từ thực nghiệm ở Bước 3.
FNP	8,0 kGy	Từ thực nghiệm ở Bước 3.
FFP	1,95 kGy	Từ thực nghiệm ở Bước 2.
FNP – FFP	6,05 kGy	Ví dụ: $FNP - FFP = 8,0 \text{ kGy} - 1,95 \text{ kGy}$ $= 6,05 \text{ kGy}$ CHÚ THÍCH: Khi $(FNP - FFP) < 0$ , đặt $(FNP - FFP) = 0$ .
$DS$	3,21 kGy	Khi $(FNP - FFP) < 10$ , $DS = 2 + 0,2(FNP - FFP)$ [Công thức (3)] khi $(FNP - FFP) \geq 10$ , $DS = 0,4(FNP - FFP)$ [Công thức (4)] Ví dụ: $DS = 2 \text{ kGy} + 0,2 (6,05 \text{ kGy})$ $= 3,21 \text{ kGy}$
$D^{**}$	9,0 kGy	$D^{**} = DD^* + [\log(CD^*)](DS)$ [Công thức (5)] CHÚ THÍCH: Khi $CD^* = 0$ , đặt $[\log(CD^*)] = 0$ . Ví dụ: $D^{**} = 8,0 \text{ kGy} + [\log(2)] \times (3,21 \text{ kGy})$ $= 8,0 \text{ kGy} + (0,3010)(3,21 \text{ kGy})$ $= 8,97 \text{ kGy}$ $= 9,0 \text{ kGy}$
SAL	$10^{-6}$	Quyết định từ Bước 1.
SIP	1,0	Quyết định từ Bước 1.
Liều tiệt khuẩn để SAL là $10^{-6}$	21,8 kGy	Liều tiệt khuẩn = $D^{**} + [-\log(SAL) - \log(SIP) - 2](DS)$ [Công thức (6)] Ví dụ: Liều tiệt khuẩn = $9,0 \text{ kGy} + (6 - 0 - 2) \times (3,21 \text{ kGy})$ $= 9,0 \text{ kGy} + (4) \times (3,21 \text{ kGy})$ $= 21,8 \text{ kGy}$

**11.2.3 Thao tác mẫu cho phương pháp 2A (SIP<1,0)**

**11.2.3.1 Bước 1: Lựa chọn SAL và lấy mẫu sản phẩm**

11.2.3.1.1 Sản phẩm hoàn thành phục vụ sử dụng có yêu cầu SAL là  $10^{-3}$ . Sản phẩm quá lớn để thử nghiệm trong việc đặt liều, do đó một phần sản phẩm được sử dụng (SIP = 1,0) và 300 đơn vị sản phẩm được chọn ngẫu nhiên từ mỗi mẻ trong ba mẻ.

11.2.3.1.2 Sự chỉ định sản phẩm cho thực nghiệm liều gia tăng được chỉ ra trong Bảng 21.

**Bảng 21 - Số lượng đơn vị sản phẩm để chiếu xạ tại các liều gia tăng khác nhau**

Mê số	Liều gia tăng danh nghĩa (kGy)										Sản phẩm được dùng trong thực nghiệm ở Bước 3	Tổng số sản phẩm được yêu cầu
	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 Bước 2: Tiến hành thực nghiệm liều gia tăng**

Bảng 22 đưa ra một ví dụ về dữ liệu từ loạt liều gia tăng; Bảng 23 chỉ ra những giá trị được lấy từ dải đó.

**Bảng 22 - Dữ liệu điển hình được lấy từ thực nghiệm liều gia tăng (Số lượng thử nghiệm vô khuẩn dương tính từ 20 thử nghiệm được tiến hành riêng rẽ với các SIP)**

Mê số		Liều danh nghĩa (kGy)									
		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
1	Liều phân phối (kGy)	0,0	1,8	3,7	6,3	7,8	10,9	12,8	14,2	15,2	18,0
	Số lượng dương tính	20	17	1	0	0	0	0	0	0	0
2	Liều phân phối (kGy)	0,0	1,5	3,9	5,7	8,5	9,9	11,3	14,5	17,3	18,4
	Số lượng dương tính	20	20	3	0	0	0	0	0	0	0
3	Liều phân phối (kGy)	0,0	2,5	3,5	6,1	7,3	10,2	12,4	12,7	14,8	17,7
	Số lượng dương tính	20	9	0	1	0	0	0	0	0	0

CHÚ THÍCH 1: Liều được phân phối độc lập và nằm trong khoảng  $\pm 0,1$  kGy hoặc  $\pm 10\%$  của liều danh nghĩa, chọn giá trị lớn hơn.

CHÚ THÍCH 2: Khi không được chiếu xạ, các SIP phải chịu được thử nghiệm vô khuẩn riêng rẽ, ít nhất 17 thử nghiệm dương tính được quan sát cho mỗi mẻ.

Bảng 23 – Tính toán ở Bước 2

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
ffp của mẹ 1 ffp của mẹ 2 ffp của mẹ 3	1,8 kGy 3,9 kGy 2,5 kGy	ffp của mẹ là liều gia tăng đầu tiên trong đó có ít nhất một thử nghiệm vô khuẩn trong số 20 thử nghiệm là âm tính.
A	0,79 kGy	Nhận được số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính tại ffp trung bình và sử dụng Bảng 7 để xác định A. Ví dụ, số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính tại liều ffp trung bình (2,5 kGy) là 9, vì vậy A là 0,79 kGy.
FFP	1,71 kGy	FFP là trung bình của ffp của ba mẹ trừ đi A. Ví dụ, FFP = 2,5 kGy - 0,79 kGy = 1,71 kGy.
d* của mẹ 1 d* của mẹ 2 d* của mẹ 3	6,3 kGy 5,7 kGy 6,1 kGy	d* cho mẹ là liều có thể là a) hoặc b) khi: a) là liều thấp hơn trong hai liều gia tăng liên tiếp mà tại đó không xuất hiện thử nghiệm vô khuẩn dương tính, theo đó không có nhiều hơn một thử nghiệm vô khuẩn dương tính; b) là liều gia tăng đầu tiên tại đó xuất hiện 1 thử nghiệm vô khuẩn dương tính, ngay lập tức là một và chỉ có một liều mà tại đó không xuất hiện thử nghiệm vô khuẩn dương tính, và theo đó là tất cả các thử nghiệm vô khuẩn âm tính.
D*	6,1 kGy	D* là trung bình của các d* của ba mẹ, trừ trường hợp khi mẹ bất kỳ có d* vượt quá d* trung bình bằng 5,0 kGy hoặc nhiều hơn. Nếu trường hợp ngoại lệ được quan sát, D* được lấy là giá trị tối đa của các d* của mẹ.
Mẹ CD*	Mẹ 3	Mẹ CD* là mẹ có d* bằng với D*. Nếu có nhiều hơn một giá trị d* bằng với D*, thì chọn ngẫu nhiên một mẹ trong các mẹ này là mẹ CD*.

## 11.2.3.3 Bước 3: Tiến hành thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận

Bảng 24 chỉ ra các giá trị được lấy từ thực nghiệm ở Bước 3.

Bảng 24 – Tính toán ở Bước 3

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
D*	6,1 kGy	Từ thực nghiệm ở Bước 2.
DD*	5,5 kGy	DD* là liều được thực hiện trong thực nghiệm ở Bước 3. DD* có thể được chấp nhận nếu < +1,0 kGy hoặc +10 % của D*, chọn giá trị lớn hơn.
CD*	2	CD* là số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính quan sát được trong thực nghiệm ở Bước 3.
FNP	5,5 kGy	Nếu CD* là 2 thử nghiệm vô khuẩn dương tính hoặc nhỏ hơn, FNP = DD*. Nếu 2 < CD* < 10 thử nghiệm vô khuẩn dương tính, FNP = DD* + 2,0 kGy. Nếu 9 < CD* < 16 thử nghiệm vô khuẩn dương tính, FNP = DD* + 4,0 kGy. Nếu CD* > 15 thử nghiệm vô khuẩn dương tính, D* cần được xác định lại.

**TCVN 7393-2 : 2009**

**11.2.3.4 Bước 4 và Bước 5: Xem xét kết quả và thiết lập liều tiệt khuẩn**

Bảng 25 chỉ ra cách tính toán để thiết lập liều tiệt khuẩn.

**Bảng 25 - Bước 4: Tính toán để thiết lập liều tiệt khuẩn**

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
<i>CD*</i>	2	Từ thực nghiệm ở Bước 3.
<i>DD*</i>	5,5 kGy	Từ thực nghiệm ở Bước 3.
FNP	5,5 kGy	Từ thực nghiệm ở Bước 3.
FFP	1,71 kGy	Từ thực nghiệm ở Bước 2.
FNP – FFP	3,79 kGy	Ví dụ: $(FNP - FFP) = 5,5 \text{ kGy} - 1,71 \text{ kGy}$ $= 3,79 \text{ kGy}$ CHÚ THÍCH: Nếu $(FNP - FFP) < 0$ , đặt $(FNP - FFP) = 0$ .
<i>DS</i>	2,76 kGy	Khi $(FNP - FFP) < 10$ , $DS = 2 + 0,2(FNP - FFP)$ [Công thức (3)] Khi $(FNP - FFP)$ là $\geq 10$ , $DS = 0,4(FNP - FFP)$ [Công thức (4)] Ví dụ: $DS = 2 \text{ kGy} + 0,2(3,79 \text{ kGy})$ $= 2,76 \text{ kGy}$
<i>D**</i>	6,3 kGy	$D^{**} = DD^{*} + [\log(CD^{*})](DS)$ [Công thức (5)] CHÚ THÍCH: Nếu $CD^{*} = 0$ , đặt $[\log(CD^{*})] = 0$ . Ví dụ: $D^{**} = 5,5 \text{ kGy} + [\log(2)] (2,76 \text{ kGy})$ $= 5,5 \text{ kGy} + (0,3010)(2,76 \text{ kGy})$ $= 6,33 \text{ kGy}$ $= 6,3 \text{ kGy}$
SAL	$10^{-3}$	Quyết định từ Bước 1.
SIP	0,05	Quyết định từ Bước 1.
Liều tiệt khuẩn để SAL là $10^{-3}$	12,7 kGy	Liều tiệt khuẩn = $D^{**} + [-\log(SAL) - \log(SIP) - 2](DS)$ [Công thức (6)] Ví dụ: Liều tiệt khuẩn = $6,3 \text{ kGy} + (3 + 1,301 - 2) \times (2,76 \text{ kGy})$ $= 6,3 \text{ kGy} + (2,301) \times (2,76 \text{ kGy})$ $= 12,65 \text{ kGy}$ $= 12,7 \text{ kGy}$

## 11.2.4 Thao tác mẫu cho Phương pháp 2B

### 11.2.4.1 Bước 1: Lựa chọn SAL và lấy mẫu sản phẩm

11.2.4.1.1 Sản phẩm cuối cùng được sử dụng yêu cầu SAL là  $10^{-6}$ . Trọn bộ sản phẩm (SIP=1,0) được sử dụng để đặt liều. Trong Bước 1, chọn ngẫu nhiên 260 đơn vị sản phẩm từ mỗi mẻ trong ba mẻ.

11.2.4.1.2 Việc chỉ định sản phẩm cho thực nghiệm liều gia tăng được chỉ ra trong Bảng 26.

**Bảng 26 - Số lượng đơn vị sản phẩm được chiếu xạ ở các liều chiếu xạ tiết khuẩn gia tăng**

Mê số	Liều gia tăng danh nghĩa (kGy)								Sản phẩm được sử dụng cho thực nghiệm ở Bước 3	Tổng số sản phẩm yêu cầu
	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 Tiến hành gia tăng liều tiết khuẩn

Bảng 27 cung cấp ví dụ về dữ liệu từ loạt liều gia tăng và Bảng 28 chỉ ra cách tính toán.

**Bảng 27 - Dữ liệu liều tiết khuẩn gia tăng**

Mê số		Liều danh nghĩa (kGy)							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	Liều phân phối (kGy)	1,2	2,4	3,3	4,4	4,6	6,4	6,3	7,8
	Số lượng dương tính	13	2	0	0	0	0	0	0
2	Liều phân phối (kGy)	1,1	1,5	2,6	3,8	5,2	5,9	7,2	8,3
	Số lượng dương tính	8	7	1	0	0	0	0	0
3	Liều phân phối (kGy)	1,0	2,2	2,6	3,7	5,2	6,1	7,7	8,8
	Số lượng dương tính	12	4	0	1	0	0	0	0

**Bảng 28 - Phương pháp tính**

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
ffp của mẻ 1 ffp của mẻ 2 ffp của mẻ 3	1,2 kGy 1,1 kGy 1,0 kGy	ffp của mẻ là liều gia tăng đầu tiên trong đó có ít nhất một thử nghiệm vô khuẩn trong số 20 thử nghiệm là âm tính.
A	0,44 kGy	Nhận được số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính tại ffp trung bình và sử dụng Bảng 8 để xác định A. Ví dụ, số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính tại liều ffp trung bình (1,1 kGy) là 8, vì vậy A là 0,44 kGy.
FFP	0,66 kGy	FFP là trung bình của ffp của ba mẻ trừ đi A. Ví dụ, FFP = 1,10 kGy – 0,44 kGy = 0,66 kGy.
d* của mẻ 1 d* của mẻ 2 d* của mẻ 3	3,3 kGy 3,8 kGy 3,7 kGy	d* cho mẻ là liều có thể là a) hoặc b) khi: a) là liều thấp hơn trong hai liều gia tăng liên tiếp mà tại đó không xuất hiện thử nghiệm vô khuẩn dương tính, theo đó không có nhiều hơn một thử nghiệm vô khuẩn dương tính; b) là liều gia tăng đầu tiên tại đó xuất hiện 1 thử nghiệm vô khuẩn dương tính, ngay lập tức là một và chỉ có một liều mà tại đó không xuất hiện thử nghiệm vô khuẩn dương tính, và theo đó là tất cả các thử nghiệm vô khuẩn âm tính.
D*	3,7 kGy	D* là trung bình của các d* của ba mẻ.
Mẻ CD*	Mẻ 3	CD* là mẻ có d* bằng với D*. Nếu có nhiều hơn một giá trị d* bằng với D*, thì chọn ngẫu nhiên một mẻ trong các mẻ này là mẻ CD*.

**11.2.4.3 Bước 3: Tiến hành thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận**

Bảng 29 chỉ ra các giá trị được lấy từ thực nghiệm ở Bước 3.

**Bảng 29 – Tính toán ở Bước 3**

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
D*	3,7 kGy	Từ thực nghiệm ở Bước 2.
DD*	3,4 kGy	DD* là liều được thực hiện trong thực nghiệm ở Bước 3. DD* có thể được chấp nhận nếu < +1,0 kGy hoặc +10 % của D*, chọn giá trị lớn hơn.
CD*	3	CD* là số lượng các thử nghiệm vô khuẩn dương tính quan sát được trong thực nghiệm ở Bước 3.
FNP	5,4 kGy	Nếu CD* là 2 thử nghiệm vô khuẩn dương tính hoặc nhỏ hơn, FNP = DD*. Nếu $2 < CD^* < 10$ thử nghiệm vô khuẩn dương tính, FNP = DD* + 2,0 kGy. Nếu $9 < CD^* < 16$ thử nghiệm vô khuẩn dương tính, FNP = DD* + 4,0 kGy. Nếu CD* > 15 thử nghiệm vô khuẩn dương tính, D* cần được xác định lại. Ví dụ: FNP = DD* + 2 kGy = 3,4 kGy + 2 kGy = 5,4 kGy CHÚ THÍCH: FNP có thể vượt quá 5,5 kGy.

## 11.2.4.4 Bước 4 và Bước 5: Xem xét kết quả và thiết lập liều tiệt khuẩn

Bảng 30 chỉ ra cách tính toán để thiết lập liều tiệt khuẩn.

**Bảng 30 – Bước 4: Tính toán để thiết lập liều tiệt khuẩn**

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
$CD^*$	3	Từ thực nghiệm ở Bước 3.
$DD^*$	3,4 kGy	Từ thực nghiệm ở Bước 3.
FNP	5,4 kGy	Từ thực nghiệm ở Bước 3.
FFP	0,66 kGy	Từ thực nghiệm ở Bước 2.
FNP – FFP	4,74 kGy	Ví dụ: $FNP - FFP = 5,4 \text{ kGy} - 0,66 \text{ kGy}$ $= 4,74 \text{ kGy}$ CHÚ THÍCH: Nếu $(FNP - FFP) < 0$ , đặt $(FNP - FFP) = 0$ .
$DS$	2,55 kGy	$DS = 1,6 \text{ kGy} + 0,2 [FNP - FFP]$ Công thức(8) Ví dụ: $DS = 1,6 \text{ kGy} + 0,2 (4,74 \text{ kGy})$ $= 2,55 \text{ kGy}$
$D^{**}$	4,6 kGy	$D^{**} = DD^* + [\log(CD^*)](DS)$ [Công thức (5)] CHÚ THÍCH: Nếu $CD^* = 0$ , đặt $[\log(CD^*)] = 0$ . Ví dụ: $D^{**} = 3,4 \text{ kGy} + [\log(3)] - (2,55 \text{ kGy})$ $= 3,4 \text{ kGy} + (0,4771) - (2,55 \text{ kGy})$ $= 4,62 \text{ kGy}$ $= 4,6 \text{ kGy}$
SAL	$10^{-6}$	Quyết định từ Bước 1.
SIP	1,0	Yêu cầu từ Bước 1.
Liều tiệt khuẩn để SAL là $10^{-3}$	14,8 kGy	Liều tiệt khuẩn = $D^{**} + [-\log(SAL) - 2](DS)$ Công thức (9) Ví dụ: Liều tiệt khuẩn = $4,6 \text{ kGy} + (6 - 2) \times (2,55 \text{ kGy})$ $= 4,6 \text{ kGy} + (4) \times (2,55 \text{ kGy})$ $= 14,8 \text{ kGy}$

**TCVN 7393-2 : 2009**

**11.3 Thao tác mẫu cho Phương pháp VD<sub>max</sub>**

Bảng 31 chỉ ra các thao tác mẫu dành cho Phương pháp VD<sub>max</sub>. Thao tác mẫu đề cập đến đơn vị sản phẩm quá lớn để thử nghiệm trong việc đặt liều, do vậy một phần sản phẩm được sử dụng (SIP < 1,0). Bảng 32 chỉ ra thao tác mẫu cho Phương pháp VD<sub>max</sub><sup>15</sup>, có yêu cầu sử dụng sản phẩm (SIP = 1,0) để thử nghiệm.

**Bảng 31 – Chứng minh VD<sub>max</sub><sup>25</sup> (SIP < 1,0)**

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
<b>Bước 1</b>		
SAL	10 <sup>-6</sup>	Phương pháp này chứng minh 25 kGy là liều tiết khuẩn để đạt SAL tối đa là 10 <sup>-6</sup> .
SIP	0,5	Sản phẩm quá lớn để sẵn sàng cho việc tiến hành thử nghiệm vô khuẩn, một nửa của sản phẩm sẽ được lựa chọn.
Số lượng đơn vị sản phẩm	40	10 từ mỗi mẻ trong số ba mẻ để xác định vi sinh vật tạp nhiễm cộng với 10 để thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận.
<b>Bước 2</b>		
Toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình của SIP	59	Vi sinh vật tạp nhiễm của SIP là 50, 62 và 65 được quan sát trong ba mẻ được thử nghiệm, trong đó toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình của SIP là 59.
Toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	118	Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình cho trọn bộ sản phẩm của mỗi mẻ được tính như sau: 50/0,5 = 100 62/0,5 = 124 65/0,5 = 130 Toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình là 118. Không có mẻ riêng lẻ nào có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình gấp đôi 118, do đó toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình được sử dụng để xác định liều kiểm tra xác nhận.
<b>Bước 3</b>		
Liều kiểm tra xác nhận	8,1 kGy	Sử dụng Bảng 9 để thu được liều kiểm tra xác nhận. Vi sinh vật tạp nhiễm bằng 118 không được liệt kê trong bảng, vì vậy vi sinh vật tạp nhiễm có giá trị gần kề lớn hơn là 120 được sử dụng. Liều VD <sub>max</sub> <sup>25</sup> cho SIP bằng 0,5 được tính bằng cách sử dụng Công thức sau: SIP VD <sub>max</sub> <sup>25</sup> = (SIP=1,0VD <sub>max</sub> <sup>25</sup> )+(hệ số giảm liều của SIPxlog SIP) [Equation (10)] SIP VD <sub>max</sub> = 9,0 kGy + (2,91 kGy x log 0,5) = 8,1 kGy

Bảng 31 (kết thúc)

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
<b>Bước 4</b>		
Kết quả thử nghiệm vô khuẩn	0 dương tính	Liều cao nhất cho đơn vị sản phẩm bất kỳ là 8,7 kGy và giá trị trung bình số học là 7,9 kGy. Liều phân phối cho đơn vị sản phẩm nằm trong dải đã quy định.
Liều tiệt khuẩn	25 kGy	Các kết quả thử nghiệm vô khuẩn có thể được chấp nhận khi giới hạn cho phép là một thử nghiệm dương tính. Do đó, 25 kGy đã được chứng minh.

Bảng 32 – Chứng minh Phương pháp  $VD_{max}^{15}$  (SIP = 1,0)

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
<b>Bước 1</b>		
SAL	$10^{-6}$	Phương pháp này chứng minh 15 kGy là liều tiệt khuẩn để đạt SAL tối đa là $10^{-6}$ .
SIP	1,0	Trộn bộ sản phẩm được sử dụng để thử nghiệm.
Số lượng đơn vị sản phẩm	40	10 từ mỗi mẻ trong số ba mẻ để xác định vi sinh vật tạp nhiễm cộng với 10 để thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận.
<b>Bước 2</b>		
Toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình	0,73	Vi sinh vật tạp nhiễm bằng 0,8, 0,7 và 0,7 được quan sát trong ba mẻ thử nghiệm, trong đó toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình bằng 0,73. Không có mẻ riêng lẻ nào có vi sinh vật tạp nhiễm trung bình gấp đôi toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình bằng 0,73, do đó toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình được sử dụng để tính liều kiểm tra xác nhận.
<b>Bước 3</b>		
Liều kiểm tra xác nhận	2,3 kGy	Sử dụng Bảng 10 để thu được liều kiểm tra xác nhận. Vi sinh vật tạp nhiễm bằng 0,73 không được liệt kê trong bảng, vì vậy vi sinh vật tạp nhiễm có giá trị gần kề lớn hơn là 0,8 được sử dụng.
<b>Bước 4</b>		
Kết quả thử nghiệm vô khuẩn	0 dương tính	Liều cao nhất cho đơn vị sản phẩm bất kỳ là 2,5 kGy và giá trị trung bình số học là 2,3 kGy. Liều phân phối cho đơn vị sản phẩm nằm trong dải đã quy định.
<b>Bước 5</b>		
Giải thích kết quả	1 dương tính	Liều tiệt khuẩn nằm trong dải liều đã quy định (tức là < 10,7 kGy) và kết quả thử nghiệm vô khuẩn thì có thể chấp nhận (tức là ≤ 2 dương tính); do đó kiểm tra xác nhận được chấp nhận.
<b>Bước 6</b>		
Liều tiệt khuẩn	15 kGy	Các kết quả thử nghiệm vô khuẩn có thể được chấp nhận khi giới hạn cho phép là một thử nghiệm dương tính. Do đó, 15 kGy đã được chứng minh.

**TCVN 7393-2 : 2009**

**11.4 Thao tác mẫu về đánh giá liều tiệt khuẩn cho liều được thiết lập bằng cách sử dụng Phương pháp 1, nhận được từ việc gia tăng liều tiệt khuẩn**

Quy trình đánh giá liều tiệt khuẩn cho Phương pháp 1 thì không chú ý đến sự giống nhau của  $SIP = 1,0$  hoặc  $SIP \geq 1,0$  được sử dụng.

Ví dụ sau đây là sự tiếp tục của ví dụ đã cho trong Bảng 3, trong đó liều tiệt khuẩn được thiết lập cho sản phẩm có kết thúc sử dụng được yêu cầu SAL là  $10^{-3}$ , trong khi tiến hành thực nghiệm đặt liều ban đầu tại Bước 2, vi sinh vật tạp nhiễm trung bình bằng 382 đã được xác định; trong Bước 3, liều kiểm tra xác nhận bằng 9,7 kGy được lấy và trong Bước 5, liều tiệt khuẩn bằng 12,9 kGy đã được thiết lập.

Bảng 33 là một ví dụ về đánh giá liều tiệt khuẩn đầu tiên được thực hiện sau khi thiết lập liều tiệt khuẩn.

**Bảng 33 – Đánh giá liều tiệt khuẩn sau khi sự gia tăng liều được yêu cầu**

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
<b>Bước 1</b>		
Số lượng đánh giá dương tính	4 dương tính	Số lượng thử nghiệm vô khuẩn dương tính quan sát được trong đánh giá liều tiệt khuẩn. Có nhiều hơn 2 thử nghiệm vô khuẩn dương tính được quan sát do đó liều tiệt khuẩn cần được gia tăng ngay lập tức.
Liều đánh giá tối đa	9,5 kGy	"Liều đánh giá tối đa" không được vượt quá liều kiểm tra xác nhận ban đầu lớn hơn 10 %.
<b>Bước 2</b>		
$E$	11,5 kGy	Xác định giá trị của $E$ bằng cách sử dụng Công thức (11): $E = \text{"liều đánh giá tối đa"} + 2 \text{ kGy}$ [Công thức (11)] $E = 9,5 \text{ kGy} + 2 \text{ kGy} = 11,5 \text{ kGy}$
$(E - 1)$	10,5 kGy	$11,5 \text{ kGy} - 1,0 \text{ kGy} = 10,5 \text{ kGy}$ $(E - 1) > 9$
Hệ số ngoại suy	4,2 kGy	Khi $9 < (E - 1) < 16$ sử dụng Công thức (16) để tính hệ số ngoại suy, Hệ số ngoại suy = $0,4(E - 1)$ [Công thức (14)] Hệ số ngoại suy = $0,4(10,5 \text{ kGy}) = 4,2 \text{ kGy}$

Bảng 33 (kết thúc)

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
<b>Bước 3</b>		
Liều điều chỉnh	12,0 kGy	Tính liều điều chỉnh bằng cách sử dụng Công thức (15), Liều điều chỉnh = "liều đánh giá tối đa" + [log(số lượng đánh giá dương tính)] (hệ số ngoại suy) [Công thức (15)] Liều điều chỉnh = 9,5 kGy + (log 4)(4,2 kGy) = 12,0 kGy
SAL	$10^{-3}$	Ví dụ, sản phẩm có kết thúc sử dụng được yêu cầu SAL là $10^{-3}$ .
SIP	1,0	Trộn bộ sản phẩm được chọn để thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận ban đầu và tiếp tục được sử dụng để đánh giá liều.
<b>Bước 4</b>		
Liều tiết khuẩn gia tăng	16,2 kGy	Tính liều tiết khuẩn gia tăng bằng cách sử dụng Công thức (16), Liều tiết khuẩn gia tăng = liều điều chỉnh + [-log(SAL)-log(SIP)-2] (hệ số ngoại suy) [Công thức (16)] Liều tiết khuẩn gia tăng = 12,0 kGy + [-log( $10^{-3}$ )-log(1)-2](4,2 kGy) = 23,5 kGy

#### 11.5 Thao tác mẫu về đánh giá liều tiết khuẩn cho liều được thiết lập bằng cách sử dụng Phương pháp 2A, nhận được từ việc gia tăng liều tiết khuẩn

Quy trình đánh giá liều tiết khuẩn cho Phương pháp 2A (SIP = 1,0), Phương pháp 2A (SIP < 1,0) và Phương pháp 2B thì tương tự nhau.

Ví dụ được cung cấp trong Bảng 34 là cho sản phẩm để có liều tiết khuẩn bằng 21,8 kGy được thiết lập ban đầu bằng cách sử dụng Phương pháp 2A. Trộn bộ sản phẩm (SIP = 1,0) được sử dụng trong thực nghiệm đặt liều ban đầu; trong Bước 1 chọn SAL bằng  $10^{-6}$  và trong Bước 4 thu được  $DD^*$  bằng 9,0 kGy.

Bảng 34 – Đánh giá liều tiệt khuẩn sau khi sự gia tăng liều được yêu cầu

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
<b>Bước 1</b>		
Số lượng đánh giá dương tính	7	Số lượng thử nghiệm vô khuẩn dương tính quan sát được trong đánh giá liều tiệt khuẩn. Có nhiều hơn 2 thử nghiệm vô khuẩn dương tính được quan sát do đó liều tiệt khuẩn cần được gia tăng ngay lập tức.
Liều đánh giá tối đa	6,5 kGy	"Liều đánh giá tối đa" không được vượt quá liều kiểm tra xác nhận ban đầu lớn hơn 10 %.
<b>Bước 2</b>		
<i>E</i>	8,5 kGy	Xác định giá trị của <i>E</i> bằng cách sử dụng Công thức (11): $E = \text{"liều đánh giá tối đa"} + 2,0 \text{ kGy}$ [Công thức (11)] $E = 6,5 \text{ kGy} + 2,0 \text{ kGy} = 8,5 \text{ kGy}$
( <i>E</i> – 1)	7,5 kGy	$8,5 \text{ kGy} - 1,0 \text{ kGy} = 7,5 \text{ kGy}$ $(E - 1) < 10$
Hệ số ngoại suy	3,5 kGy	Khi ( <i>E</i> – 1) < 10 sử dụng Công thức (13) để tính hệ số ngoại suy, Hệ số ngoại suy = $2 + 0,2(E - 1)$ [Công thức (13)] Hệ số ngoại suy = $2 + 0,2(7,5 \text{ kGy}) = 3,5 \text{ kGy}$
<b>Bước 3</b>		
Liều điều chỉnh	9,5 kGy	Tính liều điều chỉnh bằng cách sử dụng Công thức (15), Liều điều chỉnh = "liều đánh giá tối đa" + [log(số lượng đánh giá dương tính)] (hệ số ngoại suy) [Công thức (15)] Liều điều chỉnh = $6,5 \text{ kGy} + (\log 7)(3,5 \text{ kGy}) = 9,5 \text{ kGy}$
SAL	$10^{-6}$	Ví dụ, sản phẩm có kết thúc sử dụng được yêu cầu SAL là $10^{-6}$ .
SIP	1,0	Trọn bộ sản phẩm được chọn để thực nghiệm liều kiểm tra xác nhận ban đầu và tiếp tục được sử dụng để đánh giá liều.
<b>Bước 4</b>		
Liều tiệt khuẩn gia tăng	23,5 kGy	Tính liều tiệt khuẩn gia tăng bằng cách sử dụng Công thức (16), Liều tiệt khuẩn gia tăng = liều điều chỉnh + [–log(SAL)–log(SIP)–2] (hệ số ngoại suy) [Công thức (16)] Liều tiệt khuẩn gia tăng = $9,5 \text{ kGy} + [–\log(10^{-6})–\log(1)–2](3,5 \text{ kGy}) = 23,5 \text{ kGy}$

### 11.6 Thao tác mẫu về đánh giá liều tiệt khuẩn cho liều được thiết lập bằng cách sử dụng Phương pháp VD<sub>max</sub><sup>25</sup>

Quy trình đánh giá cho Phương pháp VD<sub>max</sub><sup>25</sup> thì không chú ý đến sự giống nhau của SIP = 1,0 hoặc SIP ≤ 1,0 được sử dụng. Bảng 35 là một ví dụ về đánh giá liều tiệt khuẩn đầu tiên được thực hiện sau khi liều tiệt khuẩn bằng 25 kGy được thiết lập.

**Bảng 35 – Đánh giá liều VD<sub>max</sub><sup>25</sup> (đánh giá sự không chấp nhận và sự gia tăng)**

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
<b>Đánh giá liều tiệt khuẩn</b>		
<b>Bước 1</b>		
Số lượng đơn vị sản phẩm	20	20 đơn vị sản phẩm được lấy từ mẻ sản phẩm đơn.
<b>Bước 2</b>		
SIP	0,5	Chứng minh 25 kGy ban đầu được thực hiện bằng cách sử dụng SIP bằng 0,5
Toàn bộ vi sinh vật tạt nhiễm trung bình của SIP	354	Vi sinh vật tạt nhiễm trung bình của 10 SIP được thử nghiệm là 354.
Toàn bộ vi sinh vật tạt nhiễm trung bình	708	Toàn bộ vi sinh vật tạt nhiễm trung bình cho trọn bộ sản phẩm được tính như sau: 354/0,5 = 708
<b>Bước 3</b>		
Đánh giá liều kiểm tra xác nhận	8,1 kGy	Chứng minh 25 kGy ban đầu được thực hiện tại liều kiểm tra xác nhận bằng 8,1 kGy. Mười SIP được chiếu xạ tại liều này.
<b>Bước 4</b>		
Kết quả thử nghiệm vô khuẩn	2 dương tính	Liều cao nhất cho SIP bất kỳ là 8,7 kGy và giá trị trung bình số học là 8,3 kGy. Liều phân phối cho các SIP nằm trong khoảng dải liều đã quy định. Sự xuất hiện của hai thử nghiệm vô khuẩn dương tính cần để chứng nhận đánh giá liều thì được thực hiện

Bảng 35 (kết thúc)

Hạng mục	Giá trị	Chú giải
<b>Chứng nhận đánh giá liều tiết khuẩn</b>		
<b>Bước 1</b>		
Số lượng đơn vị sản phẩm	10	Mười đơn vị sản phẩm bổ sung được lấy từ mẻ sản phẩm đơn.
<b>Bước 2</b>		
Đánh giá liều kiểm tra xác nhận	8,1 kGy	Liều để chứng nhận đánh giá liều tiết khuẩn thì giống như liều kiểm tra xác nhận ban đầu. Mười SIP được chiếu xạ tại liều này.
<b>Bước 3</b>		
Kết quả thử nghiệm vô khuẩn	1 dương tính	Liều cao nhất cho SIP bất kỳ là 8,9 kGy và giá trị trung bình số học là 7,9 kGy. Liều phân phối cho các SIP nằm trong khoảng dải liều đã quy định. Sự xuất hiện của một thử nghiệm vô khuẩn dương tính trong chứng nhận đánh giá liều tiết khuẩn mang lại tổng số có ba thử nghiệm vô khuẩn dương tính trong hai thực hiện liều kiểm tra xác nhận và do đó đánh giá liều tiết khuẩn không được chấp nhận. Liều tiết khuẩn 25 kGy được gia tăng ngay lập tức và liều tiết khuẩn được thiết lập lại bằng một phương pháp khác thay thế (ví dụ: Phương pháp 2).
<b>Gia tăng liều</b>		
Toàn bộ vi sinh vật trung bình	708	Toàn bộ vi sinh vật trung bình được sử dụng để lấy liều tiết khuẩn gia tăng cho trọn bộ sản phẩm được xác định cho sự đánh giá.
Giá trị gia tăng	3,4 kGy	Toàn bộ vi sinh vật tạp nhiễm trung bình và Bảng 11 được sử dụng để xác định giá trị gia tăng của liều. Vi sinh vật tạp nhiễm trung bình bằng 708 không được liệt kê trong bảng, vì vậy vi sinh vật tạp nhiễm trung bình trong bảng có giá trị gần kề lớn hơn bằng 750 được sử dụng.
Liều tiết khuẩn gia tăng	28,4 kGy	Liều tiết khuẩn gia tăng được tính bằng cách sử dụng công thức sau: Liều tiết khuẩn gia tăng (kGy) = 25 kGy + giá trị gia tăng của liều [Công thức (18)] Liều tiết khuẩn gia tăng (kGy) = 25 kGy + 3,4 kGy = 28,4 kGy

### Thư mục tài liệu tham khảo

- [1] TCVN 7393:2004 (ISO 11137:1995), *Tiệt trùng các sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Yêu cầu xác nhận và kiểm soát thường quy – Tiệt trùng bằng bức xạ*
- [2] TCVN 7393-3:2009 (ISO 11137-3:2006), *Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe — Bức xạ — Phần 3: Hướng dẫn các vấn đề về đo liều*
- [3] ISO/TS 11139:2006, *Sterilization of health care products — Vocabulary (Tiệt khuẩn sản phẩm chăm sóc sức khỏe – Từ vựng)*
- [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*

## TCVN 7393-2 : 2009

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] TCVN 8023 (ISO 14971), *Trang thiết bị y tế – Áp dụng quản lý rủi ro đối với trang thiết bị y tế*
-