

---

---

**Stérilisation des produits de santé —  
Stérilisation par irradiation — Justification  
d'une dose de stérilisation de 25 kGy pour  
des lots de fabrication de faible volume  
ou intermittents**

*Sterilization of health care products — Radiation sterilization —  
Substantiation of 25 kGy as a sterilization dose for small or infrequent  
production batches*

**iTeh STANDARD PREVIEW**  
**(standards.iteh.ai)**

[ISO/TR 13409:1996](#)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4f89b841-eda0-4a7f-8014-66e4c34af56c/iso-tr-13409-1996>



## Sommaire

	Page
1	1
2	1
3	2
4	3
4.1	3
4.2	4
4.3	5
5	5
5.1	5
5.2	7
5.3	8
5.4	8
5.5	9
5.6	9
6	9
<b>Annexe</b>	
A	14

© ISO 1996

Droits de reproduction réservés. Sauf prescription différente, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ni utilisée sous quelque forme que ce soit et par aucun procédé, électronique ou mécanique, y compris la photocopie et les microfilms, sans l'accord écrit de l'éditeur.

Organisation internationale de normalisation  
 Case postale 56 • CH-1211 Genève 20 • Suisse  
 Internet central@isocs.iso.ch  
 X.400 c=ch; a=400net; p=iso; o=isocs; s=central

Imprimé en Suisse

## Avant-propos

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (CEI) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

La tâche principale des comités techniques est d'élaborer les Normes internationales. Exceptionnellement, un comité technique peut proposer la publication d'un rapport technique de l'un des types suivants:

- type 1, lorsque, en dépit de maints efforts, l'accord requis ne peut être réalisé en faveur de la publication d'une Norme internationale;
- type 2, lorsque le sujet en question est encore en cours de développement technique ou lorsque, pour toute autre raison, la possibilité d'un accord pour la publication d'une Norme internationale peut être envisagée pour l'avenir mais pas dans l'immédiat;
- type 3, lorsqu'un comité technique a réuni des données de nature différente de celles qui sont normalement publiées comme Normes internationales (ceci pouvant comprendre des informations sur l'état de la technique, par exemple).

ISO/TR 13409:1996

Les rapports techniques des types 1 et 2 font l'objet d'un nouvel examen trois ans au plus tard après leur publication afin de décider éventuellement de leur transformation en Normes internationales. Les rapports techniques de type 3 ne doivent pas nécessairement être révisés avant que les données fournies ne soient plus jugées valables ou utiles.

L'ISO/TR 13409, rapport technique du type 2, a été élaboré par le comité technique ISO/TC 198, *Stérilisation des produits de santé*.

Le présent document est publié dans la série des Rapports techniques de type 2 (conformément au paragraphe G.3.2.2 de la partie 1 des Directives ISO/CEI, 1995), comme «norme prospective d'application provisoire» dans le domaine de la stérilisation par irradiation en raison de l'urgence d'avoir une indication quant à la manière dont il convient d'utiliser les normes dans ce domaine pour répondre à un besoin déterminé.

Ce document ne doit pas être considéré comme une «Norme internationale». Il est proposé pour une mise en œuvre provisoire, dans le but de recueillir des informations et d'acquérir de l'expérience quant à son application dans la pratique. Il est de règle d'envoyer les observations éventuelles relatives au contenu de ce document au Secrétariat central de l'ISO.

Il sera procédé à un nouvel examen de ce Rapport technique de type 2 trois ans au plus tard après sa publication, avec la faculté d'en prolonger la validité pendant trois autres années, de le transformer en Norme internationale ou de l'annuler.

L'annexe A du présent Rapport technique est donnée uniquement à titre d'information.

## Introduction

La Norme internationale ISO 11137, *Stérilisation des dispositifs médicaux – Prescriptions pour la validation et le contrôle de routine – Stérilisation par irradiation*, prescrit les exigences permettant de garantir que les activités associées au procédé de stérilisation par irradiation sont correctement exécutées. L'une des activités contenue dans la norme est la sélection de la dose d'irradiation devant être appliquée aux produits de santé pour les rendre stériles (dose de stérilisation). L'ISO 11137 prescrit que l'une des deux méthodes suivantes doit être utilisée pour sélectionner la dose de stérilisation: soit i) la sélection d'une dose de stérilisation spécifique au produit, soit ii) l'application d'une dose minimale de 25 kGy après justification de l'adéquation de cette dose.

Une annexe informative de l'ISO 11137 (l'annexe B) décrit deux méthodes permettant de sélectionner une dose de stérilisation. Ces méthodes sont désignées par méthode 1 et méthode 2. La base de ces méthodes s'inspire en grande partie des idées énoncées à l'origine par Tallentire (Tallentire, 1973; Tallentire, Dwyer et Ley, 1971; Tallentire et Khan, 1978). Par la suite, des méthodes normalisées ont été mises au point (Davis et coll., 1981; Davis, Strawderman et Whitby, 1984; Whitby et Gelda, 1979) et ont servi de fondement aux modes opératoires de justification de la dose, présentés dans la pratique recommandée pour la stérilisation par irradiation gamma de l'Association for the Advanced of Medical Instrumentation (AAMI), *Guideline for gamma radiation strilization* (AAMI, 1984).

## iTeh STANDARD PREVIEW

Ces méthodes de sélection d'une dose de stérilisation utilisent des données provenant de l'inactivation de la population microbienne à son état naturel et sont fondées sur un modèle de probabilité relatif à l'inactivation des populations microbiennes. Le modèle de probabilité, tel qu'il est appliqué à une charge microbienne constituée d'un mélange de plusieurs espèces microbiennes, prend pour hypothèse qu'à chaque espèce correspond une seule valeur «  $D_{10}$  » qui lui est propre. Dans ce modèle, la probabilité qu'un article particulier deviendra stérile, après exposition à une certaine dose d'irradiation, est définie en termes de nombre initial d'organismes présents sur l'article avant l'irradiation et de la valeur «  $D_{10}$  » de ces organismes.

L'application des méthodes 1 et 2, telles que décrites dans l'annexe B de l'ISO 11137, nécessite qu'un nombre relativement important d'unités de produit, prélevées sur un certain nombre de lots de fabrication distincts, soit utilisé pour déterminer la dose de stérilisation. Ceci n'est pas toujours réalisable. Les fabricants de produits de santé produisent régulièrement de nouveaux produits et sont également, à l'occasion, obligés de fabriquer un lot unique d'un produit donné pour une commande spéciale, des essais pratiques ou une recherche clinique. Par ailleurs, les lots de la plupart des produits de santé sont de petite taille et peuvent être produits de manière intermittente (c'est-à-dire, moins d'un lot tous les trois mois). Pour des produits fabriqués dans toutes ces circonstances, la détermination et le maintien d'une dose de stérilisation validée est aussi importante que pour des lots de fabrication importants. La méthode décrite dans le présent Rapport technique fournit des conseils sur la manière de justifier qu'une dose de stérilisation de 25 kGy est appropriée, dans les limites spécifiées dans la méthode.

La présente méthode est fondée sur la méthode 1, décrite en B.3.4.1 à B.3.4.1.3 de l'annexe B de l'ISO 11137. La méthode 1 repose sur la vérification expérimentale que la réponse de la charge microbienne à une irradiation est supérieure à celle d'une population microbienne présentant une répartition normale de résistance aux radiations. En pratique, une estimation de la charge microbienne moyenne est effectuée avant l'irradiation. Pour cette charge microbienne, on obtient la dose qui conduit à un niveau de certitude de stérilité (SAL) de  $10^{-2}$  pour la répartition normale de résistance aux radiations. Cette dose est désignée comme dose de vérification et elle représente la dose qui réduira la population microbienne présentant une répartition normale de résistance aux radiations à un niveau qui donne une probabilité moyenne d'unité de produit non stérile de un sur cent. Un échantillon de 100 unités de produit ou parties de produits (SIP) est ensuite exposé à la dose de vérification et la stérilité de chaque unité de produit est contrôlée individuellement. S'il n'y a pas plus de deux essais positifs sur les 100 essais réalisés,

la dose de stérilisation est sélectionnée pour tout niveau de certitude de stérilité (SAL) souhaité pour la charge microbienne estimée.

Avec la présente méthode, si l'expérience avec la dose de vérification est réussie, le produit est stérilisé en utilisant une dose de stérilisation de 25 kGy, en prenant pour hypothèse que les micro-organismes ayant une répartition normale de résistance aux radiations représentent un défi plus important pour la dose de stérilisation que les micro-organismes apparaissant sur les produits.

On a décidé de publier la présente méthode comme un rapport technique de type 2 car, contrairement aux méthodes 1 et 2 qui ont été largement utilisées depuis 1984, la mise en application de cette méthode n'a pas fait l'objet d'une grande expérience pratique. Les utilisateurs de la présente méthode sont invités à apporter des commentaires sur la mise en application et le contenu du présent document, afin que cette expérience puisse être prise en compte lors de la prochaine révision de l'ISO 11137.

Il est rappelé aux fabricants de produits de santé, ayant l'intention d'utiliser les protocoles contenus dans le présent Rapport technique, que les prescriptions contenues dans l'ISO 11137, applicables à tous les utilisateurs d'une stérilisation par irradiation, s'appliquent également à la fabrication et à la maîtrise des produits pour lesquels une dose de stérilisation de 25 kGy doit être justifiée par cette méthode. En particulier, il existe une prescription spécifiant que les produits doivent être fabriqués dans des circonstances permettant de contrôler la charge microbienne. Il est essentiel de se conformer aux prescriptions applicables à une maîtrise adéquate de la qualité des matières premières, à l'environnement de fabrication et à l'établissement des propriétés fondamentales du matériau d'emballage.

## iTeh STANDARD PREVIEW (standards.iteh.ai)

[ISO/TR 13409:1996](#)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4f89b841-eda0-4a7f-8014-66e4c34af56c/iso-tr-13409-1996>

Page blanche

**iTeh STANDARD PREVIEW**  
**(standards.iteh.ai)**

[ISO/TR 13409:1996](#)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4f89b841-eda0-4a7f-8014-66e4c34af56c/iso-tr-13409-1996>

# Stérilisation des produits de santé — Stérilisation par irradiation — Justification d'une dose de stérilisation de 25 kGy pour des lots de fabrication de faible volume ou intermittents

## 1 Domaine d'application

Le présent Rapport technique décrit une méthode permettant de justifier de l'adéquation d'une dose de stérilisation de 25 kGy pour la stérilisation par irradiation de produits présentant une charge microbienne moyenne inférieure à 1000 unités formant colonies (ufc) et fabriqués en petites quantités (moins de 1000 unités de produit).

Cette méthode peut être utilisée pour justifier une dose de stérilisation de 25 kGy dans l'une quelconque des situations suivantes:

- [ISO/TR 13409:1996](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4f89b841-eda0-4a7f-8014-66e4c34af56c/iso-tr-13409-1996)  
[ds.iteh.ai/catalog/standards/sist/4f89b841-eda0-4a7f-8014-66e4c34af56c/iso-tr-13409-1996](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4f89b841-eda0-4a7f-8014-66e4c34af56c/iso-tr-13409-1996)
- a) un lot unique d'unités de produit;
  - b) la production initiale d'un nouveau produit, la dose de stérilisation étant établie par une autre méthode;
  - c) une production de routine de petits lots.

NOTE 1 Les informations recueillies lors de l'application de la méthode de justification d'une dose, décrite dans le présent Rapport technique, peuvent être utilisées pour satisfaire aux exigences de qualification du produit applicables au choix d'une dose de stérilisation, telles que spécifiées dans l'ISO 11137 (voir 6.2.2).

NOTE 2 Le présent Rapport technique est considéré comme "informatif" et il est recommandé que l'utilisation des termes "doit", "il convient de", etc. soit considérée uniquement dans le contexte du présent Rapport technique. Cela veut dire que, si l'on décide d'utiliser cette méthode de justification d'une dose, il convient alors de suivre cette méthode en respectant les prescriptions ("doit") et les recommandations ("il convient de") telles qu'elles figurent dans le présent Rapport technique.

## 2 Références normatives

Les normes suivantes contiennent des dispositions qui, par suite de la référence qui en est faite, constituent des dispositions valables pour le présent Rapport technique. Au moment de la publication, les éditions indiquées étaient en vigueur. Toute norme est sujette à révision et les parties prenantes des accords fondés sur le présent Rapport technique sont invitées à rechercher la possibilité d'appliquer les éditions les plus récentes des normes indiquées ci-après. Les membres de la CEI et de l'ISO possèdent le registre des Normes internationales en vigueur à un moment donné.

ISO 11137:1995, *Stérilisation des dispositifs médicaux — Prescription pour la validation et le contrôle de routine — Stérilisation par irradiation.*

ISO 11737-1:1995, *Stérilisation des dispositifs médicaux — Méthodes microbiologiques — Partie 1: Estimation de la population de micro-organismes sur les produits.*

ISO 11737-2:—<sup>9)</sup>, *Stérilisation des dispositifs médicaux — Méthodes microbiologiques — Partie 2: Essais de stérilité pratiqués en cours de validation d'un procédé de stérilisation.*

### 3 Définitions, symboles et abréviations

Pour les besoins du présent Rapport technique, les définitions suivantes s'appliquent; elles sont présentées selon leur ordre d'apparition dans le texte.

#### 3.1 dose de stérilisation

Dose minimale absorbée nécessaire pour atteindre le niveau de certitude de stérilité prescrit.

#### 3.2 lot

Quantité définie de produit en vrac, intermédiaire ou fini, qui est destiné à être ou censé être uniforme sur le plan des caractéristiques et de la qualité, et qui a été réalisé pendant un cycle défini de fabrication.

#### 3.3 charge microbienne

Population de micro-organismes viables sur une unité de produit.

NOTE 3 Dans une stérilisation par irradiation, la charge microbienne est déterminée immédiatement avant la stérilisation.

#### 3.4 fraction positive

Rapport entre le nombre d'essais de stérilité positifs et le nombre total d'essais de stérilité effectués (nombre d'essais de stérilité positifs plus nombre d'essais de stérilité négatif).

#### 3.5 dose de vérification

Dose d'irradiation à laquelle des unités de produits, ou des parties de ces unités de produits, sont nominalement exposées lors de l'expérience avec la dose de vérification dans le but d'atteindre un niveau de certitude de stérilité prédéterminé (SAL).

NOTE 4 Pour cette méthode, la dose de vérification est sélectionnée de manière à atteindre un niveau de certitude de stérilité (SAL) prédéterminé, compris entre  $10^{-1}$  et  $10^{-1,95}$ , la valeur réelle dépendant du nombre d'unités de produit, ou de parties de celui-ci, utilisées lors de l'expérience avec la dose de vérification.

#### 3.6 unité de produit

Produit de santé, ensemble de produits ou éléments contenus dans un emballage primaire.

#### 3.7 niveau de certitude de stérilité (SAL)

Probabilité qu'un micro-organisme viable soit présent sur une unité de produit après stérilisation.

NOTE 5 Le SAL est normalement exprimé en  $10^{-n}$ .

NOTE 6 Dans le contexte d'une validation, le SAL peut se situer à des niveaux différents de celui atteint par stérilisation.

#### 3.8 partie servant d'échantillon (SIP)

Partie définie d'une unité de produit de santé qui est soumise à l'essai.

---

<sup>9)</sup> À publier.



### 3.9 essai de stérilité

Essai réalisé dans le but de déterminer la présence ou l'absence de micro-organismes viables sur des unités de produits, ou des parties d'unités de produits, lorsqu'elles sont soumises à des conditions de culture définies.

### 3.10 essai faussement positif

Résultat d'un essai de stérilité dans lequel un vrai négatif est interprété comme un positif.

### 3.11 audit de dose de stérilisation

Mesure prise pour déceler si l'adaptation de la dose de stérilisation est nécessaire ou non.

### 3.12 $D_{10}$

Dose d'irradiation nécessaire pour éliminer 90 % d'une population microbienne homogène où il est supposé que la mort des microbes suit le premier principe cinétique.

NOTE 7 Dans ce contexte, l'unité de  $D_{10}$  est le kGy.

### 3.13 essai faussement négatif

Résultat d'un essai de stérilité dans lequel un vrai positif est interprété comme un négatif.

### 3.14 essai de stérilité négatif

Essai de stérilité qui ne révèle pas de prolifération microbienne détectable après l'incubation.

### 3.15 essai de stérilité positif

Essai de stérilité qui révèle une prolifération microbienne détectable après l'incubation.

iTeh STANDARD PREVIEW  
(standards.iteh.ai)

## 4 Sélection et essais d'un produit

### 4.1 Sélection

ISO/TR 13409:1996

[https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4f89b841-eda0-4a7f-8014-](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4f89b841-eda0-4a7f-8014-66e4c34af56c/iso-tr-13409-1996)

#### 4.1.1 Méthode de sélection

[66e4c34af56c/iso-tr-13409-1996](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/4f89b841-eda0-4a7f-8014-66e4c34af56c/iso-tr-13409-1996)

La méthode de sélection d'unités de produit en vue d'essais ultérieurs peut influencer le résultat d'essai observé. Il est préférable de sélectionner les unités de produit au hasard. Lors de la sélection d'unités de produit sur de petits lots ou sur un lot de produit qui n'est fabriqué que par intermittence, il est particulièrement important que les unités de produit soient représentatives des modes opératoires et conditions de traitement. Les unités de produit pour essais peuvent être sélectionnées sur des articles rejetés durant le procédé de fabrication, sous réserve qu'ils aient été soumis au même traitement et aux mêmes conditions que le reste du lot.

#### 4.1.2 Partie servant d'échantillon (SIP)

Chaque fois que cela est possible, il est recommandé d'utiliser une unité de produit entière pour les essais, mais on sait que ce n'est pas toujours possible. Dans ce cas, une partie sélectionnée de l'unité de produit (partie servant d'échantillon, SIP), facile à manipuler durant les essais, peut lui être substituée. Il convient que la taille de la SIP soit aussi importante que possible pour une manipulation facile en laboratoire. La SIP peut, selon le cas, être calculée en fonction de la longueur, de la masse, du volume ou de la surface de l'unité de produit à contrôler.

La SIP doit représenter de manière fiable la population microbienne soumise au procédé de stérilisation et les différents éléments des unités de produit complexes. La répartition des micro-organismes viables sur l'unité de produit doit être étudiée et, s'il est possible de prouver que cette répartition est régulière, la SIP peut être prélevée sur n'importe quelle partie de l'unité de produit. En l'absence d'une telle preuve, la SIP doit être constituée de plusieurs parties de l'unité de produit sélectionnées au hasard.

Il convient de préparer 20 SIP et d'effectuer un essai de stérilité conformément à l'ISO 11737-2. Au moins 17 de ces essais doivent être positifs. Si ce critère n'est pas respecté, une SIP plus importante est requise.

NOTE 8 L'apparition de 17 essais positifs sur les 20 essais de stérilité effectués indique qu'il existe une moyenne de 2 ufc/SIP.

NOTE 9 Si toute l'unité de produit est contrôlée, aucun nombre minimal d'essais positifs n'est prescrit pour les échantillons non irradiés.

Si une unité de produit ou une SIP ne peut pas être contrôlée avec la verrerie disponible en laboratoire, elle peut être répartie dans deux ou plusieurs récipients qui seront comptés comme une seule unité. Si pendant l'essai de stérilité, l'un des récipients donne un résultat positif, toute l'unité est considérée comme positive.

Si l'unité de produit porte une étiquette spécifiant que seul le circuit de fluide est stérile, il convient de considérer que le contrôle du circuit de fluide équivaut à un essai sur l'ensemble de l'unité de produit (c'est-à-dire que SIP = 1,0).

La préparation et l'emballage d'une SIP doivent être effectués dans des conditions permettant de minimiser les modifications de la charge microbienne.

NOTE 10 Il convient que la préparation des SIP se fasse dans des conditions ambiantes contrôlées.

NOTE 11 Il convient que les matériaux d'emballage soient identiques à ceux utilisés pour le produit fini.

L'emballage doit être en mesure de supporter les doses d'irradiation devant être délivrées. L'emballage des produits, ou de parties de ces produits, pour irradiation, doit être choisi afin de minimiser la contamination durant les manipulations suivant l'irradiation.

#### 4.1.3 Partie servant d'échantillon pour des trousse

On désigne par trousse toute unité de produit contenant plusieurs produits de santé; il peut s'agir a) de plusieurs unités de produits identiques ou b) d'une variété de produits en rapport avec un mode opératoire.

- a) **Trousses contenant plusieurs unités du même produit de santé.** La SIP pour ce type de trousse doit être fonction d'un seul produit de santé et non pas de la somme de tous les produits contenus dans la trousse. Par exemple, si une trousse contient 5 seringues, une seule seringue contrôlée dans son intégralité équivaldrait à une SIP de 1,0.
- b) **Trousses contenant différents produits de santé.** La SIP pour ce type de trousse doit être fonction de chaque type de produit de santé et une SIP séparée doit être définie pour chaque produit contenu dans la trousse. Par exemple, si une trousse contient deux blouses, deux serviettes, deux paires de gants et un champ opératoire, il est alors nécessaire de déterminer une SIP individuelle pour chaque type de produit de santé, indépendamment des autres produits contenus dans la trousse.

#### 4.2 Essais microbiologiques

Les déterminations de la charge microbienne et les essais de stérilité, en tant que partie de la présente méthode, doivent être effectués conformément aux pratiques de laboratoire acceptables et, respectivement, à l'ISO 11737-1 et à l'ISO 11737-2.

NOTE 12 L'ISO 11737-2 est actuellement en cours d'élaboration. En attendant la publication de cette Norme internationale, il est possible de trouver des informations sur les contrôles microbiologiques (de stérilité) par exemple dans l'AAMI 1991.

La méthode décrite ci-après utilise un seul milieu de culture pour les essais de stérilité. L'utilisation d'un seul milieu de culture suppose que ce milieu sera optimal pour la culture des organismes aérobies et bistables qui pourraient survivre. Lorsque cette hypothèse n'est pas valable, cette méthode doit être réalisée en utilisant d'autres milieux et conditions d'incubation appropriés.

NOTE 13 Un bouillon condensé de caséine de soja, à une température d'incubation de  $(30 \pm 2)$  °C pendant une durée d'incubation de 14 jours, est généralement recommandé lorsqu'un seul milieu est utilisé.

### 4.3 Irradiation du produit

L'irradiation du produit, ou des SIP, doit être conforme à C.1.5.4 de l'ISO 11137.

Il est préférable que le produit soit irradié dans son emballage et sous sa forme d'origine. Toutefois, afin de minimiser et/ou simplifier les manipulations pendant les essais et réduire le risque de résultats d'essais faussement positifs lors des essais de stérilité, il peut être décidé de démonter le produit et de le reconditionner avant qu'il soit exposé à la dose de vérification.

NOTE 14 Les manipulations avant l'irradiation ne sont pas toujours acceptables. Dans certaines circonstances, ces manipulations peuvent modifier la réaction des micro-organismes à l'irradiation. Par exemple, les manipulations peuvent altérer l'environnement chimique (typiquement, la pression d'oxygène) à proximité des micro-organismes.

## 5 Méthode de justification d'une dose de 25 kGy

### 5.1 Raisonnement

Cette méthode est une adaptation de la méthode 1 décrite dans l'ISO 11137.

La méthode 1 repose sur la vérification expérimentale que la réponse de la charge microbienne d'un produit à une irradiation est supérieure à celle d'une population microbienne présentant une répartition normale de résistance aux radiations; cette vérification est obtenue en expérimentant une dose de vérification sur 100 unités de produit, ou parties d'unités de produit, l'exigence étant que les résultats de cette expérimentation soient conformes à des critères d'acceptation définis, démontrant un niveau de certitude de stérilité (SAL) de  $10^{-2}$ .

La présente méthode est destinée à des produits fabriqués en lots de moins de 1000 unités de produit; en conséquence, le nombre total d'unités de produit prélevé afin de déterminer la charge microbienne est inférieur au minimum requis par la méthode 1 et le nombre d'unités de produit prélevé pour le contrôle avec la dose de vérification est inférieur aux 100 unités de produit requises lorsqu'on utilise la méthode 1.

Étant donné qu'un nombre plus faible d'unités de produit est contrôlé durant le contrôle avec la dose de vérification, un niveau de certitude de stérilité (SAL) de  $10^{-2}$  ne peut pas servir de base d'acceptation, mais une valeur plus élevée de SAL doit être employée. Cette valeur plus élevée de SAL est déduite de l'inverse du nombre d'unités de produit contrôlé lors du contrôle avec la dose de vérification. Inévitablement, l'utilisation d'une valeur de SAL plus élevée signifie que l'aptitude de la méthode à détecter une charge microbienne présentant une résistance aux radiations plus élevée que celle correspondant à une répartition normale de résistance aux radiations, est réduite. En conséquence, une limite supérieure de SAL de  $10^{-1}$ , correspondant à un nombre minimal de 10 unités de produit pour le contrôle avec la dose de vérification, est imposée pour la présente méthode de justification de la dose.

La taille des prises d'essai prélevées pour la détermination de la charge microbienne et le contrôle avec la dose de vérification est indiquée au tableau 1. Ces tailles d'échantillons sont fondées sur les tableaux I et II-A de l'ISO 2859-1, Niveau d'inspection II, en appliquant la relation entre la taille du lot de fabrication et la taille de l'échantillon. Cette relation se traduit approximativement par une ligne droite sur des échelles bilogarithmiques (c'est-à-dire, le tracé du logarithme de la taille de l'échantillon en fonction du logarithme de la moyenne géométrique des limites de chaque intervalle de taille d'échantillon) (Hald, 1981). Cette relation est fixée par l'équation suivante:

$$\text{Taille de l'échantillon} = 0,58 \times (\text{Taille du lot de fabrication})^{0,74} \quad \dots (1)$$