

用气相色谱法对一次性输液器中残留 环氧乙烷辐解效应的研究

王明锁 滕维芳 刘克良 冯纪辛 苏燎原

(苏州医学院, 苏州215007)

徐利英

尤桂兴

(苏州大学, 苏州215006)

(常熟市康福高分子医疗器械厂, 江苏常熟215006)

摘要 应用气相色谱法研究了一次性使用输液器中残留环氧乙烷(RETO)经 ^{60}Co γ 射线辐照所致的消去反应的效果。实验结果表明:(1)经环氧乙烷灭菌后的医疗用品所吸附的 RETO 在 4 kGy 辐照下发生辐解, 其相对清除率(RELP)超过 90%。(2)辐解效应的最佳条件为: 剂量 4 kGy, 剂量率 8 Gy/min, 辐照温度 20℃。(3)经辐照贮放 2 周后的医疗用品, 其 RETO 含量可控制在 2.0 ppm 以下。

关键词 气相色谱法, 输液器, 环氧乙烷, 辐解效应, 化学灭菌

鉴于环氧乙烷(Ethylene Oxide, ETO)灭菌能使消毒物品不受损伤, 且可在常温常压下进行, 故广泛使用在忌热、忌湿等医用高分子材料的消毒灭菌上。由于用聚氯乙烯等材料制造的医疗用品对 ETO 有较强的吸附能力^[1], ETO 致使机体产生溶血和组织损伤现象, 且具有诱变致癌作用, 因此, 如何消除经 ETO 消毒后的医疗用品中残留环氧乙烷(Residual Ethylene Oxide, RETO)问题已引起人们的极大关注^[2,3]。近年来, 有人报道采用加温、抽空、通风、混合等方法进行 RETO 灭菌后处理的经验, 并取得一定成效^[4], 但是, 具有毒性的 RETO 重新释放到周围环境中去会造成二次性大气污染。为了有效地阻止与控制医疗用品灭菌后的 RETO 而进行辐照处理试验, 测量被医疗用品沾染的 RETO 含量, 并计算它们的相对清除率。同时通过观察几项因素对辐射效应的影响, 探讨 RETO 辐射消去反应的机理。

1 实 验

1.1 试验材料

按 ETO 常规灭菌要求处理的一次性使用输液器(VA 型, 聚氯乙烯), 聚乙烯薄膜袋密封包装。

1.2 辐照条件

^{60}Co 源: 943 TBq(25.5 kCi)。在进行温度试验时, 将密封包装的输液器浸放在恒温的水浴箱中进行。

1.3 RETO 的分析测定

在日本岛津 GC-16 A 型气相色谱仪(配有 HFID 检测器和 C-R₃A 数据处理机)上,按 GB 8368-87 附录 B 的标准方法进行气相色谱分析^[5]。

1.4 数据处理

1.4.1 为便于对 RETO 辐解清除效果进行比较,以相对清除率(Relative Elimination Percentage, RELP)值的大小表示辐射消去反应的强弱。RELP 定义为经 γ 线照射后,已被辐解了的 RETO 值与对照 RETO 值之比。

1.4.2 按随机区组设计的 5 批试验结果进行整理,应用方差分析法进行显著性检验。

2 结果与讨论

2.1 辐射裂解的表征

将经 ETO 灭菌后的一次性使用输液器进行辐照,比较辐照前后被自动记录的气相色谱图。根据 GC 法预先定量标样结果,对其中已予以指认的特征性峰值(RETO, $t_R = 1.90 \pm 0.05$ min)的动态变化分析(见图 1)。

由图 1 可以看出,选出用 4 kGy, 8.0 Gy/min 的 γ 线照射 RETO, 其辐射前后的气相色谱图已发生了十分显著的改变。(1) RETO 的特征性峰值已明显减弱。RETO 含量从原来 16.58 ppm, 下降到 0.92 ppm, 相对清除率(RELP)达 94.45% 以上, RETO 已经被有效地辐射清除。Snow 等利用 ESR 测得 $G_{ETO} = 2.0023$, 表观活化能为 $80 \text{ KJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ^[7]。说明 γ 辐射能较有效地诱发 ETO

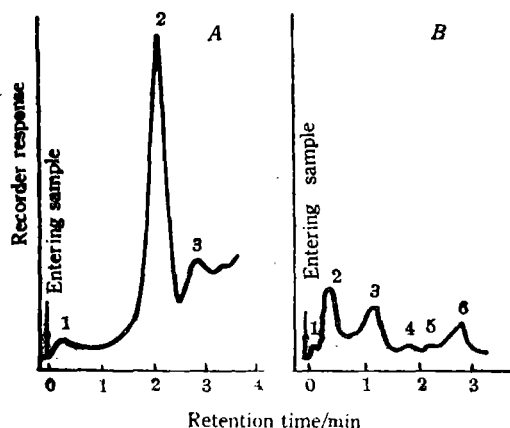
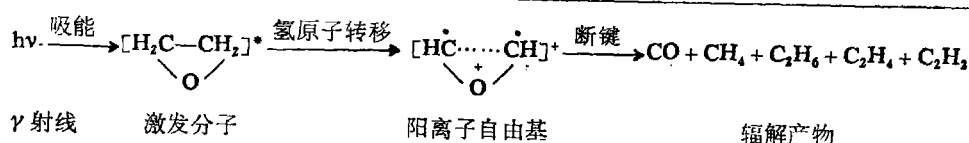


Fig 1. The gas chromatogram from RETO before (A) and after (B) exposure to γ -rays irradiation and stored at room temperature (20°C) for 4 h (A) Control sample, 2-RETO, 1, 3-unknown substance (B) Irradiated sample 4-RETO, else-unknown substance

的消去反应。(2) 除峰位稍有位移外, 色谱的波数有所增加。若截取 $t_R \leq 3.0$ min 的波谱段进行分析, 辐照后的波谱数已从原来 3 条增加到 6 条, 新增 3 个峰位。由于试验条件限制, 尚不能对它们进行实验观察和数学论证。但是从理论上推测, ETO 分子中的各个原子部分净电荷的分布及其轨道电负性迭代成键能力均存有差异。Rideout 等提供的 ESR (77 K) 谱图曾证实^[6], 在 γ 线辐射下, C—H(δ) 键(即活泼氢部位)最易发生断裂, H_2 可能在刺迹(spur)内生成; 其次, C—C(σ) 键能为 4 eV, 它有一定的辐射敏化性; C—O(π) 键较稳定, 但亦有一定程度的断链产生。Кулиш 等用同位素标记的 ETO 进行辐照, 然后对其产物的混合物进行 GC 分析, 曾报道辐射产物中 $\text{H}_2 + \text{CO}$ (占 60%), $\text{CH}_4 + \text{C}_2\text{H}_6 + \text{C}_2\text{H}_4 + \text{C}_2\text{H}_2$ (占 30%) 及其它, 并指出无 CO_2 、 O_2 存在, 试样中 CH_4 、 C_2H_4 组分液态比固态更少些^[8], 参阅林念芸的研究^[9],

本文认为“氢原子转移及其协同”的假说似乎比“电离”, “自由基”机理更为简单适用。将基元反应式简写如下:



由此可见, 辐射吸能后受激发的 ETO 分子首先释放 2 个活泼的氢原子, 生成阳离子自由基, 继而 ETO 自由基自动裂解、歧化、重组等生成最终辐解产物。此假说可以定性解释上述 Кулиш 等所观察到的实验结果。

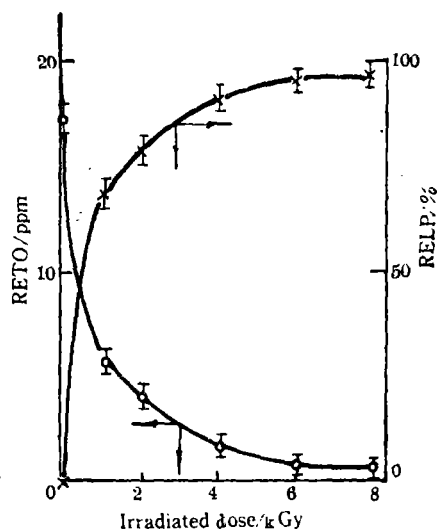


Fig 2. The Relation of RETO, RELP to irradiated dose
dose rate, 8.0 Gy/min, 20°C
(O) ETO (×) RELP

2.2 辐照剂量的影响

图 2 给出了经不同剂量 γ 线辐照后输液器中 RETO、RELP 与辐照剂量之间的关系。由图 2 可以看出, RETO、RELP 和照射剂量之间存在着非均一的双相函数关系。随着辐照剂量的增大, 辐照后输液器中 RETO 含量显著减少, RELP 明显升高。1.0—4.0 kGy 剂量辐照, 致使 RETO 的 RELP 值高达 50%—85% 以上。自 4 kGy 剂量之后逐渐增大辐照剂量, 则 RELP 值增加不大, 这是由于随着照射剂量增加, RETO 分子辐解反应加剧, RELP 值也就越高。但是, 当照射剂量达到足够大时, 体系内活性中心粒子发生动态平衡反应, 致使断键反应变化不甚明显, RELP 的增长渐趋缓慢和平稳。

2.3 剂量率的影响

选定辐照剂量为 4.0 kGy, 分别采用 5 种不同的剂量率对输液器中 RETO 进行辐照处理, 分别测定 RETO 并计算出 RELP 的结果(见表 1)。

Tab 1. The effect of dose rate on RETO and RELP (total dose 4.0 kGy, 20°C)

Dose rate/Gy.min ⁻¹	0	2.0	4.0	8.0	15.0	20.0
RETO/ppm	17.50±0.68	9.36±0.45	4.94±0.23	3.15±0.19	1.78±0.12	0.81±0.07
RELP/%	0	47.51	71.77	82.06	89.83	95.31

由表 1 可见, 初始, 随着剂量率增加, RELP 逐渐增大, 辐解效应清除效果十分明显($p < 0.01$)。但当剂量率大于 8 Gy/min 时, 导致消去反应的最终结果差异不大($p < 0.05$)。这是由于增加辐照剂量率相当于增加了单位时间内生成活性自由基的数量, 因而使 RETO 断键(开环)速率提高, RELP 随之上升。但是, 当剂量率更高时, 初级自由基浓度过大, 反而促使它们容易直接向 ETO 分子传递或转移辐射能, 从而终止断键反应。新增的活性自由基的数量也是有限的, 故 ETO 分子消去反应增高仍然较小($p < 0.05$)。

2.4 辐照温度的影响

表 2 为 RETO 辐照消去反应的温度和 RETO、RELP 之间的关系。

从表 2 中可知温度在 5—40°C 内, 随着辐解反应温度上升, RELP 有显著提高($p < 0.01$)。但当

Tab 2. Relationship between RETO, RELP and enveloped temperature
(total dose 4.0 kGy, dose rate 8.0 Gy/min)

Irradiated temp./°C	5	10	20	40	60	80
RETO/ppm	16.98±0.70	12.50±0.46	8.32±0.33	246±0.18	1.94±0.14	0.90±0.09
RELP/%	0	26.38	51.01	85.51	88.57	94.70

温度大于40℃时, RELP 的增加不大($p < 0.05$)。这是由于随着辐照温度升高, ETO 分子的裂解能量有所降低, 所诱导的活性自由基浓度增高, 消去反应速率加快, 直至自由基生成速率与其扩散速率达到平衡时, 致使消去反应达到极大值。

2.5 贮放时间的影响

从图 3 可以看出, 辐射组 and 对照组贮存时间的影响有类似的变化规律。但是随着贮放期的延

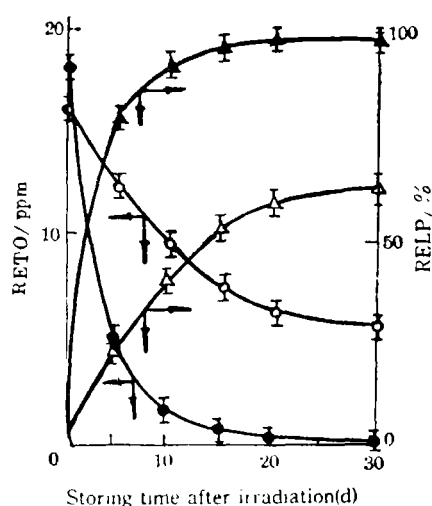


Fig 3. The changes of RETO and RELP with various storing time to keep in 20°C (total dose 4 kGy, dose rate 8 Gy/min)
(○, △) Unirradiated (control)
(●, ▲) Irradiated

长, 辐射组较对照组中 RETO 下降得更迅速, RELP 提高得更快, 清除效果很明显。这是因为消去反应开始时, RETO 的浓度较高, 辐射诱发的活性自由基与基质 RETO 分子间的碰撞几率大, 随着照后贮存时间的延长, 活性自由基自动缓慢衰变, 加之 RETO 不断向环境渗透和扩散, 导致 RETO 反应浓度逐渐降低, 粒子之间碰撞所诱发的断链几率逐渐减少, 以至于实验点之间差别不显著 ($p > 0.05$)。显然, 辐射损伤与裂解 RETO 分子的机理不仅与瞬间的原发作用相关, 而且在相当大的程度上与随时相性变化的继发作用有关。

最近, 吴季兰^[10]等提出, 为控制 ETO 的残留量, 一般需将 ETO 消毒过的医疗用品存放 2 周, 有条件的单位和地区最好采用辐照灭菌工艺, 以尽量消除在现行工厂中大多为超标的 RETO 的残留毒^[11]。本实验结果证明, RETO 辐解, 其清除效果远较自然扩散法有效。

3 结 语

应用 ^{60}Co γ 线辐照经 ETO 消毒后的一次性使用输液器, 能加速 RETO 裂解和清除。辐解的最佳条件为: 4 kGy 剂量, 辐照温度 20℃。辐照贮放 2 周以后, 其含量小于 2.0 ppm。辐射 RETO 的消去反应机理, 可能涉及到辐射能、氢原子转移、活性自由基的原发作用, 还与随时相变化的继发作用有关。

参 考 文 献

- 1 薛广波主编. 实用消毒学. 人民军医出版社, 北京: 1980: 289—290
- 2 Bolt H M, Peter H, Fofst U. *Int. Arch. Occup. Environ. Heath*, 1988, 60(3): 141
- 3 何复光, 沈林芬. 消毒与灭菌, 1987, 4(2): 61
- 4 Christine L. *Sterilization Medical Devices: A GMP Workshop Manual*, 4th ed. AAMI, Arlington: 1985: 49—55
- 5 国家标准局发布. GB 8368-87, 一次性使用输液器, 1987: 10—11
- 6 Rideout J, Symons M C R, Wren B W. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 1986, 82(1): 167
- 7 Snow L D, Larry D, Williams F. *Chem. Phys. Lett.*, 1988, 143(6): 521
- 8 Кулиш Л Ф, Мепещевич Л А. *Укр. Хим. Ж.*, 1983, 49 (5): 502
- 9 林念芸. 辐射研究与辐射工艺学报, 1983, 1 (1): 26
- 10 吴季兰. 核化学与放射化学, 1986, 11(4): 236
- 11 苏州医学院. 一次性使用医疗用品辐射灭菌的质量控制, 1991: 155—157
- 12 Baum B, Deanin R D. *Polym. Plast. Technol. Eng.*, 1973, 2(1): 1

STUDY OF RADIOLYTIC EFFECT ON RESIDUAL ETHYLENE OXIDE IN PERFUSION DEVICES FOR SINGLE USE USING GAS CHROMATOGRAPHY

Wang Mingsuo Teng Weifang Liu Keliang

Feng Jixin Su Liaoyuan

(Suzhou Medical College, Suzhou 215007)

Xu Liying

(Suzhou University, Suzhou 215006)

You Guixing

(Kangfu Macromolecular Factory of Medical Apparatus, Changshu in Jiangsu)

ABSTRACT The efficiency of the ^{60}Co γ -rays irradiation induced elimination reaction of residual ethylene oxide (RETO) in the perfusion devices for single use conducted with RETO gas chromatography has been studied. The observations show: 1. the splitting reaction of RETO absorbed by the infusion sets after ethylene oxide (ETO) sterilization occurred accompanied with 4kGy irradiation, therefore the relative elimination percentage (RELP) calculated from RETO is over 90%. 2. the optimum radiation conditions are as following: irradiation dose 4 kGy, dose rate 8 Gy/min, irradiation temperature 20°C. 3. the RETO content within medical infusion sets at 2 weeks storing time after radiation was probably controlled under 2.0 ppm. 4. the radiation chemistry mechanism of the RETO elimination reaction is discussed in relation to the primary and secondary actions of elimination reaction.

KEYWORDS Gas chromatography, Perfusion devices, Ethylene oxide, Radiolytic effect, Chemical sterilization