

【论著】

医疗器械环氧乙烷灭菌残留物的分析

杨婷茹, 史鑫宇

(乐普(北京)医疗器械股份有限公司, 北京 102200)

摘要 目的 研究医疗器械环氧乙烷灭菌后, 环氧乙烷和2-氯乙醇的残留情况。方法 对13种医疗器械常用高分子材料进行灭菌, 不经解析, 采用气相色谱法测试环氧乙烷和2-氯乙醇残留产生情况。解析3、5、7 d后, 检测环氧乙烷残留情况和解析速率, 以及浸提温度、时间、氯离子浓度3种因素对2-氯乙醇检出情况的影响。结果 13种材料灭菌后均未检出2-氯乙醇。丙烯腈-苯乙烯-丁二烯共聚物(ABS)、聚氨酯和聚氯乙烯环氧乙烷残留量较多, 分别为632.27、577.66和524.53 $\mu\text{g/g}$, 硅橡胶和氟塑料残留量较少, 分别为5.34和72.73 $\mu\text{g/g}$ 。不同材料解析速率相差较明显, 其中氟塑料和聚醚酰胺嵌段共聚物解析速率最快, 分别为100.00%和98.34%。氯离子浓度对2-氯乙醇检出结果产生影响。**结论** 医疗器械企业在产品设计之初应对选择的材料进行具体分析, 必要时通过控制灭菌和解析条件降低环氧乙烷残留, 而对于2-氯乙醇残留的控制可能不是必要的。

关键词 环氧乙烷; 2-氯乙醇; 解析; 氯离子浓度

中图分类号: R187.2

文献标识码: A

文章编号: 1001-7658(2024)08-0573-03

DOI: 10.11726/j.issn.1001-7658.2024.08.004

Analysis on sterilized residues of ethylene oxide for medical devices

YANG Ting-ru, SHI Xin-yu

(Lepu Medical Technology (Beijing) Co., Ltd, Beijing 102200, China)

Abstract **Objective** To study the residual of ethylene oxide and 2-chloroethanol in medical devices. **Methods** Thirteen kinds of polymer materials commonly used in medical devices were sterilized, and ethylene oxide and 2-chloroethanol residues were tested by gas chromatography without analysis. After 3, 5 and 7 days of analysis, the effects of ethylene oxide residue and resolution rate, as well as the effects of extraction temperature, time and chloride ion concentration on the detection of 2-chloroethanol were detected. **Results** No 2-chloroethanol was detected in any of the 13 materials after sterilization. Acrylonitrile-styrene-butadiene copolymer(ABS), polyurethane and polyvinyl chloride ethylene oxide residues were 632.27, 577.66 and 524.53 $\mu\text{g/g}$, respectively, while silicone rubber and fluoroplastics had fewer residues of 5.34 and 72.73 $\mu\text{g/g}$, respectively. There was a significant difference in the resolution rate of different materials, and the resolution rate of fluoroplastics and polyetheramide block copolymers was the fastest, with 100.00% and 98.34%, respectively. The concentration of chloride ions had an effect on the detection of 2-chloroethanol. **Conclusion** Medical device companies should conduct specific analysis of the selected materials at the beginning of product design, and reduce ethylene oxide residues by controlling sterilization and analysis conditions if necessary, while the control of 2-chloroethanol residues may not be necessary.

Keywords ethylene oxide; 2-chloroethanol; desorption; chloride ion concentration

环氧乙烷是迄今为止唯一得到全世界公认的可靠化学气体灭菌剂^[1], 属于高效广谱灭菌剂, 对细菌繁殖体、芽孢、真菌、病毒均有较强的杀灭作用。环氧乙烷灭菌对温度(37~60℃)、湿度(40%~90%)范围要求较为宽泛, 对材料的要求较低, 且绝大多数医疗器械及包装常用材料对环氧乙烷均

具有较好的耐受性, 因此也是目前医疗器械较为常用的灭菌方式。但环氧乙烷灭菌具有易燃和易爆性, 以及对环境和人体会造成严重危害, 因此需要对残留物进行控制。GB/T 16886.7—2015《医疗器械生物学评价 第7部分: 环氧乙烷灭菌残留量》引言中提到医疗器械采用环氧乙烷灭菌后, 可能存在的残留物有环氧乙烷、2-氯乙醇和乙二醇, 应确保残留物水平对患者产生最小风险^[2]。标准对器械的环氧乙烷和2-氯乙醇残留限量分别进行了规定, 并未规定乙二醇限

[作者简介] 杨婷茹(1989-), 女, 河北廊坊人, 硕士, 工程师, 从事消毒灭菌研究工作。

[通信作者] 杨婷茹, E-mail: yangtingru@126.com

量,因为风险评估表明,当环氧乙烷被控制时,不太可能有生物学上显著的乙二醇残留量出现,因此不需要控制乙二醇,但需要对环氧乙烷和 2-氯乙醇残留进行控制。

环氧乙烷残留形成原因主要是材料吸附以及未能充分解析^[3],因此对环氧乙烷残留的控制应主要从这两方面进行考虑,同时这也是医疗器械设计开发中材料选择考虑的因素之一。目前针对这方面的研究还很少,本文希望通过选取的 13 种高分子材料环氧乙烷吸附性和解吸附效果进行研究,为环氧乙烷灭菌改进和提升提供思路和数据参考,也为医疗器械设计开发研究提供一个参考。

2-氯乙醇残留的形成主要与医疗器械原材料中含氯,或者与生产、灭菌、储存、使用等环节中引入氯负离子有关。一定量的氯离子与环氧乙烷在适当条件下发生反应生成 2-氯乙醇^[4]。因此,针对 2-氯乙醇残留控制应主要从原材料选择以及制造过程氯离子的引入方面进行考虑;而目前尚缺少这方面的研究,大部分研究是针对 2-氯乙醇在特定医疗产品中残留量和检测方法。本文研究了多种常见高分子材料灭菌后 2-氯乙醇的残留情况及测试条件,2-氯乙醇生成与氯离子浓度的关系,希望通过研究为医疗器械灭菌后 2-氯乙醇残留的控制提供新思路。

1 材料与方法

1.1 试验材料

试验选用聚乙烯、聚氨酯、尼龙 11、尼龙 12、聚氯乙烯、聚醚嵌段聚酰胺 PEBA、聚丙烯(挤出)、氟塑料、聚丙烯(注塑)、硅橡胶、聚碳酸酯、聚甲醛、丙烯腈-苯乙烯-丁二烯共聚物 ABS 等 13 种医疗器械常用高分子材料。材料来自介入手术器械和输注器械的原材料,样品状态为挤出管材或注塑件。

设备采用安捷伦进口气相色谱仪,Agilent 8890 搭载 Agilent 7697A 顶空进样器色谱柱:Agilent HP-INNOWAX 色谱柱(30 m × 320 μm × 0.50 μm);2-氯乙醇标准品, CATO, 纯度 98.1%;环氧乙烷标准品含量为 50 000 mg/L,溶剂为纯化水。

1.2 试验方法

1.2.1 环氧乙烷和 2-氯乙醇残留水平测定 取上述 13 种材料,验证前对样品厚度进行测量。验证样品使用透气包装袋包装,样品经过环氧乙烷灭菌后,置于 20℃左右条件下强排风解析^[5],并分别于解析第 0、3、5、7 天取样,分别测试环氧乙烷和 2-氯乙醇残留量。(1)灭菌及解析条件:灭菌温度 48℃、湿度 45%、环氧乙烷浓度约 700 mg/L、处理时间 8 h。灭菌后的解析温度约 20℃,强排风处理。(2)浸提

理条件:用于环氧乙烷残留测试的样品,取样约 1 g 称重,置于 20 mL 顶空瓶中,加入 5 mL 纯化水,密封后,按照气相色谱法顶空进样法进行测试^[6]。用于 2-氯乙醇残留测试的样品,取样约 1 g 称重,置于容器中,加入 10 mL 纯化水密封,分别按以下设计进行试验并取样:①分别在 37℃、50℃、90℃下浸提 2 h;② 50℃下分别浸提 2 和 24 h 后;③ 分别使用含 HCl 为 100、200、300 μg/mL 的 700 μg/mL 环氧乙烷,密闭条件下于 50℃下反应 2 h。浸提后取浸提液 5 mL 按照气相色谱法顶空进样法进行测试,环氧乙烷检测结果以 μg/g 报告,并计算 3 d 的解析率;2-氯乙醇检测结果以 mg/套报告。

1.2.2 环氧乙烷和 2-氯乙醇色谱条件 环氧乙烷和 2-氯乙醇测试均采用气相色谱法-顶空进样方法。

(1)环氧乙烷测试:顶空加热温度 60℃,恒温 40 min;流速 1.2 mL/min,分流比 20:1;柱温 60℃;进样口温度 200℃;FID 检测器温度 250℃。(2)2-氯乙醇测试:顶空加热温度 90℃,恒温 30 min;流速 1.5 mL/min,分流比 10:1;柱温 110℃;进样口温度 200℃;FID 检测器温度 250℃。

2 结果

2.1 不同材料环氧乙烷和 2-氯乙醇残留水平

结果显示,13 种材料在各时间点均未检出 2-氯乙醇残留。环氧乙烷残留测试结果显示,灭菌后解析第 0 天残留环氧乙烷最多的是 ABS,残留量为 632.27 μg/g,其次是聚氨酯和聚氯乙烯,分别为 577.66 和 524.53 μg/g,最少的是硅橡胶和氟塑料,仅为 5.34 和 11.99 μg/g。解析速率上,前 3 天解析速度较快,之后随着时间延长解析速率趋于平缓。从表 1 中可以看出 3 d 解析速率最快的是氟塑料(100%),其次是 PEBA (98.34%) 和聚氨酯 (88.28%)。速率最慢的分别是聚丙烯(41.67%)、尼龙 12 (44.91%) 和聚甲醛(47.85%)。解析 7 d 之后,13 种材料中,有 5 种材料环氧乙烷残留量仍然高于 10 μg/g,分别是尼龙 12、聚丙烯、聚碳酸酯、聚甲醛、ABS,剩余 8 种材料环氧乙烷残留水平均小于或接近 10 μg/g,见表 1。

2.2 不同浸提温度、时间、氯离子浓度条件下 2-氯乙醇残留检出情况

取灭菌后环氧乙烷残留水平较高的聚氯乙烯和尼龙 12 样品,经 37℃、50℃、90℃条件下浸提 2 h 后,或者 50℃条件下分别浸提 2 和 24 h 后,浸提液均未检出 2-氯乙醇。在 50℃,700 μg/mL 环氧乙烷和不同浓度 HCl 条件下浸提 2 h,结果显示 200 和 300 μg/mL HCl 含量条件下均可检出 2-氯乙醇,当 HCl 浓度为 100 μg/mL 时,未检出 2-氯乙醇,见表 2。

表 1 13 种材料环氧乙烷残留和解析速率

材料名称	厚度 (mm)	不同时间 (d) 环氧乙烷 残留量 (μg/g)			3 d 解 析速率 (%)	
		0	3	5		
聚氯乙烯	0.80	524.53	71.05	17.08	4.75	86.46
尼龙 11	0.39	346.53	90.89	27.64	10.96	73.77
PEBAX	0.45	72.73	1.20	—	—	98.34
聚氨酯	0.87	577.66	67.69	18.72	8.65	88.28
尼龙 12	0.60	406.67	224.03	128.46	96.50	44.91
聚丙烯(挤出)	0.86	342.94	200.04	118.76	72.01	41.67
氟塑料	0.30	11.99	—	—	—	100.00
聚丙烯(注塑)	0.89	179.18	29.22	35.24	8.82	83.69
聚乙烯	3.25	129.72	50.53	11.92	7.40	61.04
硅橡胶	1.10	5.34	2.25	1.87	1.30	57.96
聚碳酸酯	1.20	399.64	88.30	79.31	66.80	77.90
聚甲醛	1.04	470.30	245.28	191.31	171.30	47.85
ABS	1.33	632.27	199.41	223.86	197.05	68.46

注: 环氧乙烷检出限为 0.5 μg/g, 3 d 解析速率 = (1~3 d 环氧乙烷残留量 / 0 d 环氧乙烷残留量) × 100%; “—”表示未检出。

表 2 在 50℃, 700 μg/mL 环氧乙烷和不同浓度 HCl 条件下浸提 2 h 2-氯乙醇检测结果

HCl 浓度 (μg/mL)	2-氯乙醇 (μg/mL)
300	3.07
200	1.98
100	未检出

注: 2-氯乙醇检出限为 1.96 μg/mL。

3 讨论

本研究结果表明 13 种材料灭菌后均未检出 2-氯乙醇残留, 研究的 3 种影响因素中, 仅氯离子浓度会对 2-氯乙醇检出情况产生影响。这表明大部分高分子材料经环氧乙烷灭菌后不会产生 2-氯乙醇残留, 当材料中氯离子浓度达到一定程度之后, 才会产生 2-氯乙醇残留。因此, 当材料中不存在氯时, 环氧乙烷灭菌后可能不需要控制 2-氯乙醇, 更重要的是从生产制造过程和灭菌过程等方面进行规范和控制。

环氧乙烷残留测试结果中聚丙烯(注塑)和 ABS 解析 5 d 环氧乙烷残留量结果表现出略高于 3 d 的结果, 这是因为统计的结果是多个检测结果的平均值, 且测试样本量有限, 因此导致上述异常结果, 这种情况可认为 7 和 5 d 的环氧乙烷残留量相近, 产品处于解析速率非常缓慢的状态。另外, 可以发现不同材料环氧乙烷残留水平不同, 并且解析速率也存在差异, 这可能与材料结晶度、厚度以及密度有关。马丽霞等^[7]

的研究表明, 结晶度越高分子排列紧密吸附的环氧乙烷量越少; 冯丽琪等^[8]研究认为密度越大吸附较低, 但结合紧密不易排出, 而密度低则吸附较高排出较容易; 孙娜娜^[9]研究认为, 环氧乙烷残留不仅与密度有关, 还与材料厚度和表面积有关, 越厚残留排出难度越大, 而表面积越大残留排出越容易。以上研究说明, 材料环氧乙烷残留受多种因素影响, 在材料选择上应具体情况具体分析, 尽可能选择结晶度高、密度低、厚度小、表面积大的材料; 而当材料选择无法满足上述条件时, 可以在环氧乙烷灭菌工艺控制上, 考虑适当延长解析时间或者提高解析温度等方式降低材料环氧乙烷残留^[5, 10]。

由于医疗器械产品种类繁多, 形式多样, 组成材料和制造过程复杂, 本文选用多种形式的医疗器械原材料, 而不是标准试验样件, 同时也没有考虑材料厚度对结果的影响情况, 因此试验结果可能不具有普遍代表性。另外, 本文仅从浸提温度、时间和氯离子浓度 3 个方面进行了初步研究, 其他可能影响 2-氯乙醇产生的条件, 如不同含氯物质、不同灭菌反应条件等还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 徐燕, 孙巍, 吴晓松. 环氧乙烷灭菌技术应用与发展 [J]. 中国消毒学杂志, 2013, 30(2): 146-151.
- [2] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. 医疗器械生物学评价 第 7 部分: 环氧乙烷灭菌残留量: GB/T 16886.7—2015 [S]. 2015.
- [3] Lucas AD, Merritt K, Hitchins VM. Residual ethylene oxide in medical devices and device material [J]. J Biomed Mater Res, 2003, 66B(2): 548-552.
- [4] 刘柏东, 贺伟罡, 陈敏. 医疗器械中环氧乙烷灭菌残留物的来源分析 [J]. 中国医疗器械杂志, 2020, 44(5): 443-447.
- [5] 李双, 李竹, 姜帆, 等. 浅析无菌医疗器械中环氧乙烷的残留问题 [J]. 中国医疗器械信息, 2016, 22(23): 78-80.
- [6] 彭俊, 王书哈, 刘文亮, 等. 顶空气相色谱法测定药包材产品中环氧乙烷残留量 [J]. 广东化工, 2021, 48(21): 155-156.
- [7] 马丽霞, 王宪朋, 朱爱臣, 等. 可降解聚酯医疗器械中环氧乙烷残留测定与解析附研究 [J]. 化学研究, 2020, 31(3): 241-245.
- [8] 冯丽琪. 环氧乙烷消毒后的残留与影响解吸因素 [J]. 护理学报, 2006, 13(11): 18-20.
- [9] 孙娜娜. 无菌医疗器械中环氧乙烷的残留问题分析 [J]. 科学技术创新, 2020, 16(2): 189-190.
- [10] 章赛春, 陈秀萍, 陈侠钰. 医用敷料环氧乙烷残留量超标相关因素研究 [J]. 中国消毒学杂志, 2014, 31(4): 341-343.

(收稿日期: 2024-04-29)