

電離放射線을 利用한 醫療製品 滅菌研究(Ⅳ)
放射線이 수액세트의 物理化學的 性狀에 미치는 影響

李康淳 · 千琪貞 · 金淇洙
(韓國原子力研究所 放射線生物學研究室)

Radiosterilization of Medical Products (Ⅳ)
Effect of Gamma Irradiation (^{60}Co) on physico-chemical properties of
plastic transfusion set

RHEE, Kang Soon, Ki Jung CHUN, and Ki Soo KIM
(Radiation Biology Labroatory, Korea Atomic Energy Research Institute)

ABSTRACT

We have investigated on physico-chemical and biological test of plastic transfusion set which was manufactured from the three companies after Co^{60} γ -radiation.

The results obtained were as follows;

- 1) In physico-chemical test generally showed a tendency to decrease of pH and tensile strength, and increase of oxidizable matter, phosphoric acid-phosphosphate and heavy metals in its eluted solution by irradiation of 2.5 Mrad.
- 2) In biological test including toxicity and safety test were passed but indicating haemolysis range the haemolysis test were failed to pass from 30% to 50%.
- 3) We have found that the raw materials of plastic transfusion set according to manufactures are all different and especially the most radioresistant raw material was found in the product which was manufactured from C company.

緒 論

오늘날 우리나라에서 生産되는 醫療製品의 數는 相當數에 달하고 있다. 더욱이 플라스틱 化學 工業의 發達로 高分子物質로 製造되는 易熱性 醫療製品の 生産이 활발히 進行되고 있다. 이러한 易熱性製品들은 주로 disposable한 것으로 靜脈注射用인 링겔 세트, 수혈세트, 수액세트 등이 生産되어 직접 患者의 靜脈과 接觸되므로 다른 醫療製品에 比하여 完全滅菌을 必要로 하고 있다.

그러나 우리나라에서는 醫療製品 滅菌方法을 아직까지 消極的인 加熱滅菌法에만 依

存하는 형편으로서 易熱性製品에 대한 滅菌은 거의 不可能한 狀態이다. 따라서 醫療製品의 生産 및 開發이 外國에 比하면 아주 低調한 形편이다.

이러한 易熱性製品の 適當한 滅菌方法은 先進 外國에서 産業的 滅菌方法으로 研究 開發되어 실제로 適用하고 있는 冷滅菌法을 들 수 있다. 이 방법에는 ethylene oxide gas를 利用하는 가스 滅菌法과 放射線을 利用하는 放射線 滅菌法이 있다. 그러나 우리나라에서는 放射線 滅菌法이 가스 滅菌法에 比하여 더욱 効果的이고 有利하며 특히 經濟的이라고 생각된다.

따라서 본 연구는 易熱性 製品 中 수액셋트의 放射線 滅菌 可能性 如否를 觀察할 目的으로 製品에 放射線을 照射하여 그에 따른 物理的 및 化學的 變化를 考慮하여 수액셋트를 製造會社별로 random sampling한 다음 1, 2, 2.5 및 3 Mrad로 放射線을 照射한 후 USP 19, JP 8에 의한 變色, 引張, 溶出物 實驗 및 biological test 등을 實施하여 약간의 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

材料 및 方法

1. 試料

市販되고 있는 disposable plastic set 중 수액셋트를 選定하여 A, B 및 C 3개 會社로부터 滅菌 前 製品을 購入한 다음 試料로 使用하였다.

2. 放射線 照射

韓國 原子力 研究所 所在 TRC panoramic irradiator (10,000 Ci Co^{60} γ -ray source)를 利用하여 0.1 Mrad/hr의 dose rate로 實溫 大氣壓下에서 照射하였다.

3. 滅菌實驗

각기 다른 線量을 받은 試料를 thioglycollate broth에 넣어 37°C에서 14日間 培養하여 培地の 혼탁도에 따른 細菌 增殖의 有無로서 滅菌 如否를 判定하였다.

4. 物理化學的 實驗

1) 試料의 製造

放射線을 照射한 수액셋트를 JP8 기재에 準하여 總表面積이 1200cm² 되게 取한 다음 5cm씩 切斷後 flask에 넣고 注射用 蒸溜水 300ml를 加하여 攪拌 후 121°C에서 1時間 加熱, 實溫에서 冷却 시킨 후 試料로 使用하였다.

2) pH 測定

試料液 및 各各의 線量을 照射한 製品에 生理食鹽水를 2ml/min의 流速으로 elution 하여 5ml씩 받은 液을 photovolt pH meter 112를 使用하여 實溫에서 各各 pH를 測定하였다.

3) physico-chemical test

a) Nonvolatile Residue

USP 19 기재에 準하여 各各의 증발집시에 試料液 50ml를 取하고 steam bath(110°C)에서 蒸發시킨 후 105°C에서 1時間동안 乾燥시켜 그 殘査를 平量하였다.

b) Residue on ignition

USP 19 기재에 準하여 1)의 殘査에 0.5ml sulfuric acid를 加한다음 ignition 시킨 후 105°C에서 1時間 乾燥시켜 平量하였다.

c) Heavy metal

試料液에 含有하는 Zn^{++} 量을 Atomic Absorption Spectrophotometer (Nippon Jarrell Ash 社)를 使用하여 定量하였다.

d) Buffering capacity

USP 19 기재에 準하여 試料液 10ml를 pH 7.0될때까지 0.01N NaOH 溶液으로 滴定한 후 소요되는 消費值를 計算하였다.

e) Oxidizable matter

BP 18 기재에 準하여 試料液 20ml에 0.01N $KMnO_4$ 溶液 20ml와 2N H_2SO_4 溶液 1ml를 加하고 3分間 加熱後 冷却하여 0.1g KI와 澱粉溶液 5 drops를 加하고 0.01N $Na_2S_2O_3$ 溶液으로 滴定한 다음 소요되는 消費值를 計算하였다.

f) Phosphoric acid-phosphate

試料液 5ml를 取하여 Chen *et al.* (1956) 方法에 準하여 인定量을 實施하였다.

g) Chloride와 Ammonia

試料液 10ml를 取하여 chloride는 Mohr 法에 依하여 定量하고, NH_3 는 kjeldahl 法에 依하여 各各 定量하였다.

h) Tensile strength test 및 extension length test

수액셋트 중 PVC 管을 一定한 크기 (2.4 cm)로 切斷後, Shimatzu autograph, IS-5000을 使用하여 load 20kg, cross head speed 20mm/min, chart speed 50mm/min의 조건으로 tensile strength와 extension length를 各各 測定하였다.

5. Biological test

1) 試料의 製造

JP 8 기재에 準하여 總表面積이 1890cm²의 製 set를 取한후 5cm. 切斷하여 生理食鹽水 300ml를 加하여 攪拌 後 121°C에서 1 時間 油出하여 實溫에서 冷却한 後 試料로 使用하였다.

2) Haemolysis test

JP 8 기재에 準하여 試料 10ml에 血液 0.1 ml를 加하고 잘 混合하여 37°C에서 24時間 培養한 後 spectro photometer B type을 使用하여 波長 545nm에서 O.D.를 測定한 다음 haemolysis %를 求하였다.

3) Toxicity test

JP 8 기재에 準하여 1 group當 健康한 mouse(體重 15~20g)를 5 마리 使用하여 1 마리當 試料 1ml를 I.V.로 注射(injection rate 0.1ml/sec)한 후 3日間 mouse의 致死如否를 觀察하였다.

4) Safety test

USP 19 기재에 準하여 放射線을 照射한 製品에 滅菌 生理食鹽水를 가득 채우고 양 끝을 밀봉하여 87°C water bath上에서 1 時間 放值한 다음 그 內用液을 實驗動物에 注射하였다.

實驗動物은 1 group 當 5 마리의 mouse (體重 15~20g)을 使用하였고 1 마리當 試料 0.5ml를 I.V.로 注射한 후 48時間동안 mouse의 致死如否를 觀察하였다.

結果 및 考察

1. 수액셋트의 滅菌實驗

수액셋트를 random samplig 하여 放射線 照射 후 滅菌實驗을 實施한 結果는 Table 1 과 같다.

Table 1에서 보는 바와 같이 수액셋트는 0.5Mrad 線量에서 完全滅菌됨을 알 수 있었 으며 그밖의 醫療製品에서도 1 Mrad의 線量에서 完全滅菌됨을 알 수 있었다.

따라서 본실험실에서 채택하고 있는 放射線滅菌 線量인 2.5 Mrad의 線量으로 完全滅菌시킬 수 있음을 알 수 있었다.

2. 수액셋트의 physico-chemical test

Table 1. Sterility of medical products after exposure to radiation

Medical product	Radiation dose(Mrad)				
	0	0.25	0.50	0.75	1.00
Gauze	20/20*	15/20	2/20	0/20	0/20
Cotton	20/20	18/20	4/20	0/20	0/20
Bandage	20/20	17/20	4/20	2/20	0/20
Syringe	20/20	18/20	5/20	1/20	0/20
Vinyl glove	20/20	6/20	4/20	2/20	0/20
Rubber glove	20/20	6/20	0/20	0/20	0/20
Petri dish	20/20	20/20	7/20	1/20	0/20
Transfusion set	20/20	2/20	0/20	0/20	0/20

*: No. of medical products showing growth/ No. of medical products examined.

2.5Mrad 照射받은 放射線 滅菌製品이 放射線에 依해서 PVC 管内에 分解物質을 生成하여 流出 되는지의 如否를 觀察하기 위하여 2.5Mrad 照射한 수액셋트에 生理食鹽水를 通過하여 繼續 elution 되는 液性을 測定한 結果 Fig. 1에서 보는 바와같이 各會

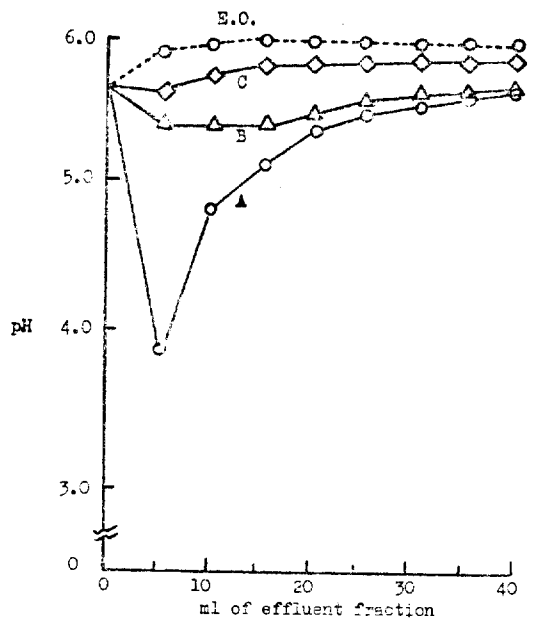


Fig.1. The pH of effluent fraction eluted through plastic transfusion set after irradiated at 2.5 Mrad (—) and from that treated with ethylene oxide(.....) (flow rate=2ml saline/min.)

판마다 큰 差異를 보여주고 있다.

Elution되는 液性이 放射線 照射하지 않은 製品에 比해 A製品은 pH 1.5, B製品은 pH 0.5, C製品은 pH 0.2 程度의 低下를 나타냈으며 ethylene oxide gas 滅菌 製品은 모두 pH의 增加를 나타내었다. 따라서 滅菌方法과 製造會社에 따라 製品의 放射線 損傷이 다를을 알 수 있었다.

또한 JP 8 기체에 準하여 121°C에서 1時間 extract한 후 液性의 pH를 測定한 結果는 Fig 2와 같다.

Fig 2에서 보는 바와 같이 모든 製品은 放射線 線量이 增加함에 따라 pH의 低下를 나타내었다.

Takuma (1972)등에 의하면 日本에서 生産되는 수액셋트를 使用하여 extract한 후 pH를 測定한 結果 0Mrad 製品은 中性 내지 微酸性을 나타내며 照射線量이 增加함에 따라 pH가 低下되나 2.5Mrad 照射時 pH 1.0 程度로 低下되었다고 報告하고 있다. 그러나 우리나라에서 生産되는 製品은 2.5Mrad 照射時 pH 0.3~pH 2.0의 低下를 나타내었으며 0Mrad 製品의 液性이 强酸性을 나타내어 pH 低下 範圍가 日本製品에 比해 相當

한 差異는 없으나 대체로 酸度가 낮은 傾向을 알 수 있었다.

그러나 상기 3개 製品中 C製品은 pH 低下 範圍가 가장 높았으나 0 Mrad 製品의 液性이 中性에 가까우므로 3 製品中 가장 높은 液性을 나타내고 있다. 따라서 各會社마다 셋트의 材質 差異를 알 수 있었다.

USP 19 기체에 準한 plastic container의 physicochemical test를 實施한 結果는 Table 2에서 보는 바와 같다.

Physico-chemical test 判定基準에 의하면

Table 2. The physico-chemical test of the plastic transfusion set according to the at various pose rate

Dose (Mrad)	0	1.0	2.0	3.0
Manufacturer	A,B,C A,B,C A,B,C A,B,C			
Kinds of test				
Nonvolatile residue	+	+	+	+
Residue on ignition	+	+	+	+
Heavy metal	+	+	+	+
Buffering capacity	+	+	+	+

Remarks: +=test passed

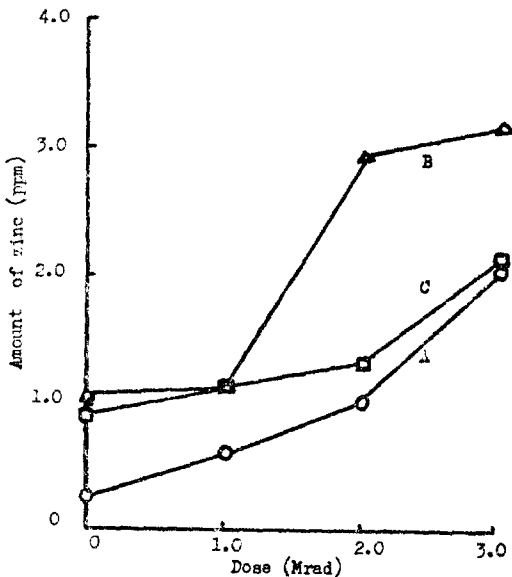


Fig. 2. Effects of irradiation dose on the pH of solution eluted from plastic transfusion set

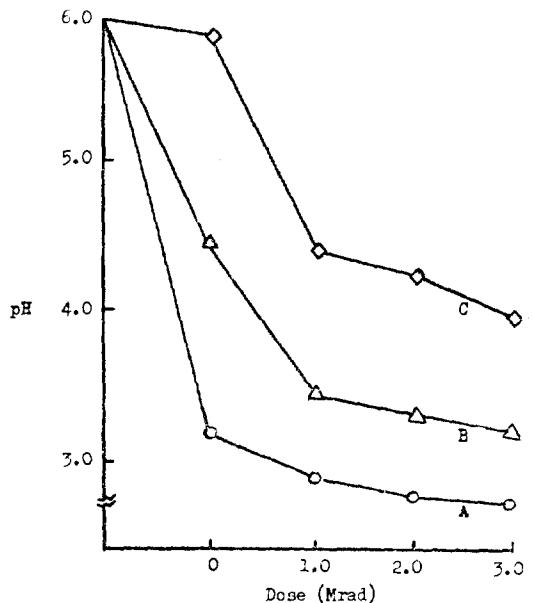


Fig 3. Comparison of zinc content eluted from plastic transfusion set after irradiated by gamma ray.

Nonvolatile Residue 15mg 以下, Residue on ignition 5mg 以下, Heavy metal은 試料液이 blank 溶液 比色보다 낮아야 하며 Buffering capacity. 10ml 以下 消費를 規定하고 있다. Table 1에서 보는 바와 같이 3 會社 製品 모두 判定基準以內의 結果를 나타내었다.

JP 8 기재에 準하여 溶出物內의 heavy metal 中 Zn⁺⁺量을 測定한 結果는 Fig. 3와 같다.

Fig. 3에서 보는 바와 같이 3 會社 製品中 B 製品에서 가장 많은 量이 檢出되었으며 대체로 放射線 線量이 增加함에 따라 溶出되는 Zn⁺⁺量이 增加함을 알 수 있었다.

또한 溶出物內의 oxidizable matter의 量을 測定해 본 結果는 Fig. 4와 같다.

Fig. 4에서 보는 바와 같이 3 會社 製品中 A 製品에서 특히 많은 量이 檢出됨을 알 수 있었으나, 대체로 放射線 線量이 增加함에 따라 溶出되는 oxidizable matter의 양이 增加되는 傾向을 나타내고 있다. 判定基準에 의하면 0.01N Na₂S₂O₃ 溶液이 2ml 以內 消費를 規定하고 있으나 放射線 照射에 依

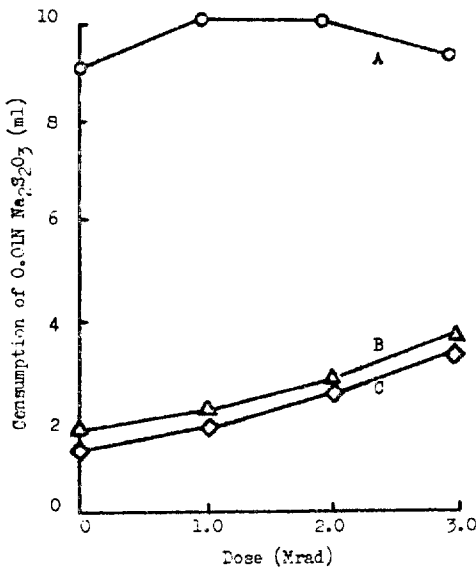


Fig. 4. Comparison of oxidizable matter eluted from plastic transfusion set after irradiated by gamma ray.

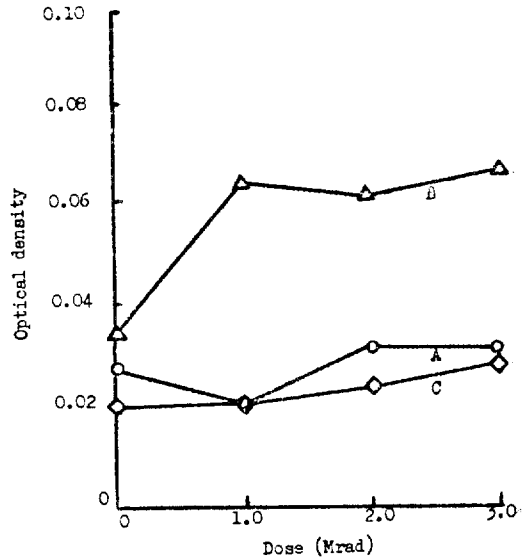


Fig. 5. Comparison of phosphoric acid-phosphate eluted from plastic transfusion set after irradiated by gamma ray.

하여 基準 以上の 消費値를 나타냄을 알 수 있었다.

Table 3에서 보는 바와 같이 A, B 製品은 모두 放射線 照射에 의해 chloride量이 增加하는 傾向을 나타내었으나 C 製品은 0Mrad 製品 뿐만아니라 2.5 Mrad 製品에서도 判定基準 以內인 400ug/l以內를 나타내고 있다.

또한 溶出物內의 phosphoric acid-phosphate量을 測定한 結果는 Fig. 5와 같다.

Fig. 5에서 보는 바와 같이 3 會社 製品 中 B 製品은 특히 많은 量이 檢出되었으나 phosphoric acid-phosphate 量도 放射線 線

Table 3. Comparison of chloride eluted from plastic transfusion set after irradiated by gamma ray

Manufacturer	Amount of chloride(ug/l)			
	Dose (Mrad)			
	0	1.0	2.0	3.0
A	5,325	17,750	30,175	39,050
B	1,775	7,100	12,425	12,425
C	355	355	355	355

Table 4. Comparison of the physical properties of plastic transfusion set after irradiated by gamma ray

Manufacturer	Max. Breaking Load (kg)				Elongation (%)			
	Dose (Mrad)				Dose (Mrad)			
	0	1.0	2.0	3.0	0	1.0	2.0	3.0
A	15.5	12.0	11.8	10.5	700	667	612	525
B	11.0	11.7	12.0	12.2	678	620	616	511
C	15.6	14.7	14.4	14.3	673	650	630	620

량이 증가함에 따라 많은 양이 용출됨을 알 수 있었다.

그밖에 용출物內의 chloride 量을 測定해 본 結果는 Table 3에서 보는 바와 같다.

특히 3會社 製品中 A製品은 상당한 量의 chloride를 檢出할 수 있었다.

그밖에 physical test 中 수액셋트의 PVC 管의 放射線 損傷을 測定하기 위하여 tensile strength 및 extension length를 測定한 結果는 Table 4에서 보는 바와 같다.

Table 4에서 보는 바와 같이 3會社 製品 모두 放射線 線量이 增加 할수록 extension ratio가 減少하나 製造會社 別로 減少率이 약간의 差異를 나타내고 있다.

위에서 밝힌 바와 같이 수액셋트에 放射線을 照射하여 溶出物 實驗, physico-chemical test를 實施한 結果 3會社 製品中 C 製品이 放射線에 가장 低抗性인 것으로 나타났다.

Gopal (1973)등에 의하면 plastic container의 放射線에 의한 感受性은 plastic 類中 polypropylene은 2.5Mrad, polystyrene은 2.5~10Mrad, polyamide는 2.5Mrad, Cellulose 2.5~5.0 Mrad 照射에서 完定하나 PVC인 경우에는 放射分解를 일으키기 쉽고 製品에 添加되는 Stabilizer 및 Additive에 따라 放射線 感受性에 영향을 받는 것으로 報告하고 있다.

이는 著者의 結果와 一致하는 것으로 우리나라에서 生産되는 3會社 製品의 材質이 다르며 따라서 放射線 感受性에 差異가 있음을 알 수 있었다.

3. 수액셋트의 biological test

放射線을 照射받은 수액셋트의 有毒性 物

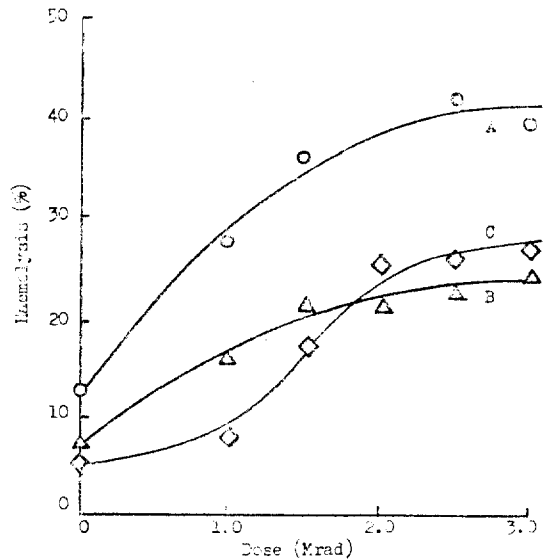


Fig. 6. Comparison of haemolysnig ability of the effluent from plastic transfusion set after irradiated by gamma ray.

Table 5. Toxicity and safety test of the plastic transfusion set after irradiated by gamma ray

Manufacturer	Test Dose (Mrad)	Toxicity test			Safety test		
		1.0	2.0	3.0	1.0	2.0	3.0
A		+	+	+	+	+	+
B		+	+	+	+	+	+
C		+	+	+	+	+	+

Remarks: +=test passed

質生成如否를 觀察하기 위하여 biological test 중 haemolysis test, toxicity test 및 safety test를 實施하였다.

Haemolysis test를 實施한 結果는 Fig. 6에서 보는 바와 같다.

각 會社 製品마다 溶血度가 다르나 放射線線량이 增加할수록 溶血現象이 增加하는 傾向을 보여주고 있다.

이는 PVC가 放射分解를 일으켜 cytotoxic 効果에 의한 溶血現象 보다는 試料液의 pH 영향이 아닌가 생각된다.

특히 3 會社 製品中 試料液의 pH가 가장 낮은 A 製品의 溶血現象은 현저하여 O.D를 測定하기 어려운 程度로 變化하는 것을 알 수 있었다.

또한 biological test의 일환으로 toxicity

test와 safety test를 實施한 結果는 Table 5에서 보는 바와 같다.

Table 5에서 보는 바와 같이 각 製品마다 PVC의 放射分解物質에 의한 cytotoxic 効果에 의한 mouse의 致死를 觀察할 수 없었다.

以上の 수액셋트의 physico-chemical test 및 biological test 結果로 볼때 判定基準以內的 좋은 結果를 보이는 實驗은 소수로서 大部分 不適合한 結果를 보여주고 있다.

그러나 3 會社 製品中 C 製品이 放射線에 가장 低抗性임을 알 수 있었다.

따라서 우리나라에서 수액셋트의 安全한 放射線 滅菌을 實施하기 위하여서는 放射線 低抗性인 材質의 研究가 先行되어야 放射線 滅菌이 可能하리라 믿어진다.

摘 要

수액셋트를 3 會社로부터 滅菌前 製品를 購入하여 放射線 照射後 physico-chemical test 및 biological test를 實施한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) Physico-chemical test 중 放射線 線량이 增加할수록 溶出液의 pH와 tensile strength는 減少되나 oxidizable matter, phosphoric acid-phosphate, chloride, zinc量은 增加됨을 알 수 있었다.

2) Biological test 중 toxicity test와 safety test는 3Mrad 線量에서 모두 安全한 結果를 보였으나 haemolysis test에서는 30~50%이 溶血度를 나타내었다.

3) 3 會社 製品의 材質이 서로 다름을 알 수 있었으나 그중 C 製品이 가장 放射線에 低抗性인 것으로 나타났다.

References

1. British Pharmacopeia, Appendix 18.
2. Christensen, E.A., N.W. Holm and F.A. Juul, 1967. Radiosterilization of medical devices and supplies, IAEA, Vienna, 265-283.
3. Chapman, H. and P. Pratt, 1961. Methods of analysis for soils, plants and waters. University of California, 157.
4. Japanes Pharmacopeia, Eighth edition (JP VIII).
5. National Formulary, Fourteenth edition (NF XIV).
6. Preparation of Microbiological Indicator Disc, 1975. Recommendations for the radiation sterilization of medical products. IAEA, Vienna, IAEA-SM-192/90.
7. Chen, P.S. Jr., Y.Y. Toribara and H. Barner, 1956. Phosphorus determination. *Anal. Chem.* 28, 1956.
8. Frohnsdorff, R.S.M., 1974. Experience derived from the operation of a large Cobalt-60 irradiation plant. IAEA, Vienna, 145-151.
9. Shri, N.G.S. Gopal, Dr. S. Rajagopalan and Dr. G. Sharma, 1973. Chemical effects of radiation on plastic and pharmaceuticals. ISOMED, 105-141.
10. Specification for polyvinyl chloride tubing

- for blood transfusion purpose, No. TSS/B/32005, 1969. Department of Health and Social Security, UK.
11. Takuma O., Takashi H., Hiroshi K. and Junko M., 1972. Radiosterilization of medical products(IV). Effects of γ -radiation on physical and chemical properties of disposable infusion assemblies. 일본 위생시험소 보고, 제90호, 15-19.
 12. U.S. Pharmacopeia, Nineteenth edition(USP XIX).
 13. V.K. Kya, 1973. Radiation sterillization programme in India. ISOMED, 15-26.
 14. 대한약전 제 2 개정 제 1 부, 보건사회부, 1970.
 15. 이길상, 1969. 무기정량 분석화학의 이론과 응용, 동명사, 259.
 16. 의료용 기기기준 해설, 1972. 일본약업시보사, 150-160.