

高壓 蒸氣滅菌 技法

金 鍾 國

서울대학교 藥學大學

Techniques for Sterilization by Autoclave

Chong-Kook Kim

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea

의료보험의 확대실시와 더불어 병원제품의 수요가 격증하고 있다. 특히 한국적 여건에서는 환자 및 의사의 주사제에 대한 선호도가 크므로 지난 몇년동안 주사제의 생산이 급격히 늘어나고 있다. 주사제는 약물을 인체에 직접 투여하는 제형이므로 완벽한 멸균상태를 유지하여야 하며 제조공정중 멸균공정이 제일 중요시되고 있다. KGMP에서도 주사제에 관하여서는 많은 제한을 두고 있다. 특히 멸균공정에 대하여는 확인을 철저히 하도록 권장하고 있으며 멸균전후의 제품을 명확히 구분하도록 조치를 취하고 있다. 주사제를 제조할 경우 용기 및 제품 또는 공정중 약과 직접 접촉하는 기구류는 대부분 가열멸균을 하고 있다. 열처리하여 멸균하는 것은 미생물을 구성하고 있는 단백질이 열에 의하여 응고됨으로써 균이 죽는 원리를 이용한 것이다. 따라서 멸균온도 및 시간에 따라 멸균도가 달라지며 세균의 종류에 따라서도 열에 대한 저항력이 각각 다르기 때문에 효율적으로 멸균하려면 멸균조건을 적절히 택하여야 한다(Table I 참조). 가열 멸균하는데는 온도, 시간 및 수분의 함량에 따라 멸균도가 크게 좌우된다. 예를 들면 건열멸균기에서 170°C에서 1시간에 멸균될 것이라면 140°C에서는 3시간 동안 가열하여야 동일한 멸균효과를 얻을 수 있다. 앞서 언급한 것처럼 세균이 죽는 것은 세포를 구성하고 있는 단백질이 열에 의하여 응고되기 때문이다. Table II는 수분함량 및 온도에 따른 단백질 응고도를 나타낸 것으로 수분의 함량이 많으면 낮은 온도에서도 단백질이 잘 응고되는 것을 알 수 있다. 의약품 제조공정에서는 건열멸균 및 고압증기멸균을 사용하고 있다. 그러나 주사제 액체처럼 건조를 필요로 하

Table I-Effect of moisture and heat on egg albumin.

Water %	Temperature °C	Effect
50	56	Coagulation
25	80	Coagulation
6	145	Coagulation
0	170	Coagulation and oxidation

Table II-Times required for lethal effect on bacterial spores by thermal exposure.

Organisms	Time (min)					
	Moist heat			Dry heat		
	100°C	110°C	121°C	120°C	140°C	170°C
<i>B. anthracis</i>	5~15	—	—	—	180	—
<i>Cl. botulinum</i>	330	90	10	120	60	15
<i>Cl. welchii</i>	5~10	—	—	50	5	7
<i>Cl. tetani</i>	5~15	—	—	—	15	—
Soil bacilli	>1020	120	6	—	—	15

제 7 회 제제기술 워크샵(1985. 9. 19 삼정호텔)에서 발표되었음.

지 않는 제품생산에서는 고압증기 멸균을 많이 사용한다. 이것은 가열한 공기와 수증기를 비교하여 볼 때 수증기의 열용량이 같은 온도의 공기보다 훨씬 크다. 즉 1g의 수증기가 100°C에서 응축할 때 540cal의 열량이 방출되며 121°C에서는 524cal가 방출된다. 그러나 건조한 공기는 1°C 온도가 내릴 때 1cal의 열량을 방출한다. 따라서 포화된 수증기가 냉각되어 응축된다면 건조한 공기에 비하여 약 500배 정도의 열량을 방출하는 결과가 되므로 수증기로 가열할 경우에 대상물이 빨리 가열된다는 것을 알 수 있다.

한편 고압수증기를 사용하여 멸균할 경우 수증기가 응축하여 액화하면 그만큼 용적이 줄어듬으로써 어느정도 감압효과가 나타난다. 고압증기 멸균을 하는대로 수증기의 응축, 감압현상, 멸균기의 물리적구조, 멸균하는 제품등에 따라서 멸균하는 방법이 달라진다. 또한 용기의 종류 및 재질에 따라서도 달라진다. 현재까지 주사제는 앰플, 바이알 및 수액병에 내용물을 충전한 후 밀봉하여 고압 멸균하였으나 최근에는 플라스틱 용기를 사용하는 경우도 점차 늘어나고 있다. 유리병의 경우는 재질이 견고하고 형태의 변형이 없기 때문에 비교적 문제가 적다. 그러나 플라스틱 용기는 높은 온도에서 파손되거나 형태가 변형되므로 멸균시 온도에 주의하여야 한다. 플라스틱 용기에 대한 멸균온도는 내용물에 따라서 108~120°C의 범위이므로 멸균 사이클에 따라서는 용기내의 압력이 증가하여 내부의 압력이 외부의 수증기 압력보다 커져서 용기가 파손되거나 변형되는 경우가 있다. 용기 내부의 압력은 다음과 같은 이유로 증가된다.

(1) 밀폐된 용기내의 공기는 일정하므로 열에 의하여 팽창함에 따라 병속의 공기의 부피가 감소되며 동시에 지나친 압력이 생성된다.

(2) 액체 위에 생성된 증기압은 수용액인 경우에는 멸균온도에서의 포화 수증기압과 같아진다.

(3) 병안에 밀폐된 공기의 부피는 팽창할 수 없기 때문에 온도상승은 기체의 법칙에 따라 압력의 증가를 가져온다.

(4) 경우에 따라서는 온도변화 때문에 塑性 물질이 약간 수축되므로 결과적으로 전체 부피는 감소되고 용기 내부의 압력이 증가된다.

멸균 조작중 용기가 파손되거나 변형되는 것을 방지하려면 용기내부의 압력이 증가하지 않도록 특정한 조건을 설정하여 멸균하는 것이다. 즉 용기의 내압과 외압이 동일한 상태를 유지하도록 하면서 온도를 변화시키는 방법이다. 이것은 멸균기 안에 순수 증기 대신에 필요한 압력만큼 증기와 공기가 균일하게 혼합된 혼합물을 주입해 줌으로써 조절할 수 있다. 이 혼합물은 잘 혼합되어 균질성을 보증할 수 있어야 한다. 균질한 혼합물이 아니면 에어 포켓이나 공기층이 형성되어 멸균기내에 부분적인 온도차이를 나타내게 된다.

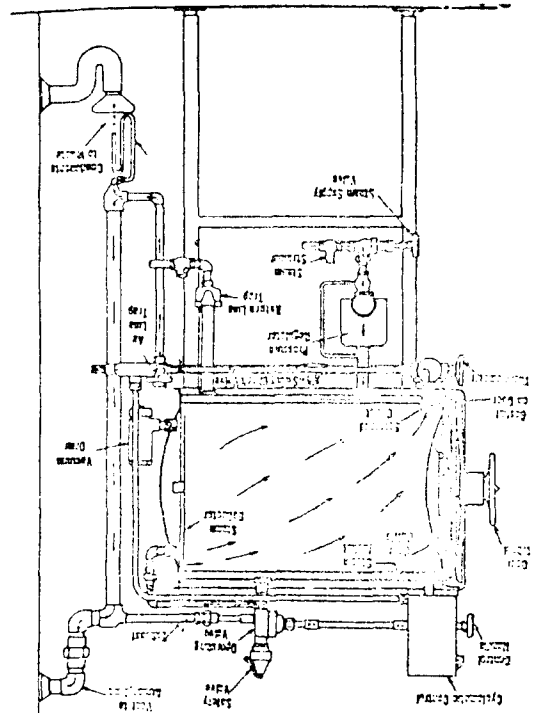


Fig. 1-Cross-sectional diagram of the functional parts of an autoclave(Courtesy of American Sterilizer Co.).

균일한 혼합물은 다음과 같은 방법으로 만들 수 있다.

- (1) 멸균기에 주입하기 전에 특수 혼합장치를 사용하여 증기와 공기를 혼합한다.
- (2) 증기-공기 혼합물은 멸균기의 밑부분에서 주입한다. 그리고 주입부위의 injector를 계속 회전시켜 줌으로써 공기와 증기가 분리되는 것을 방지한다.
- (3) 멸균을 시작하기 전에 살균기 내부의 공기를 혼합물로 세척시킨다.

살균기 내부의 압력과 병속의 압력간의 상호관계

강철로 된 시험용 병에 플라스틱 병과 동량의 내용물을 충전한 후 멸균기 안에 넣는다. 이 용기 내부에 충전되지 않은 부분이 공기로 차 있다는 사실이 멸균에서는 매우 중요한 의미를 갖고 있다. 따라서 강철 병속의 압력을 계속 측정하여 고압 멸균기 내의 압력을 조절할 필요가 있다.

Fig. 2는 충전도의 중요성을 나타낸 그림으로 120°C에서 등온을 유지하고 있으며 충전도가 85%인 경우에는 압력의 증가는 거의 일어나지 않음을 알 수 있다. 이 경우에 강철 병의 내압은 고압멸균기에의 압력을 조절하기 위하여 계속 측정하여야 한다.

Fig. 3은 강철 병과 플라스틱 병의 온도 및 압력 변화를 보여주는 그림이다. 온도를 측정하기 위하여 probe를 병속에 넣은 후 고압 멸균기와 병속의 온도 차이를 측정한다. 또한 압력의 차이는 각각의 병에 sound probe를 넣은 후 소리를 측정하고 압력의 신호들이 pressure impulse transformer를 통과하여 측정한다. 압력차이를 나타내는 impulse는 압축공기에 유입 밸브를 조절하게 함으로써 공기와 재순환된 증기-공기 혼합물의 혼합이 injector내에서 이루어지게 하며 또한 이 혼합물은 필요량의 증기와 혼합된 후 고압 멸균기의 밑부분에서 chamber내로 주입한다. 압력 차이는 배출구를 사용하여 조절할 수도 있다. 온도는 transformer로써 조절할 수 있으며 transformer의 신호로 증기주입 밸브를 작동시키면 된다. 이상과 같은 방법으로 멸균과정 중 chamber와 용기 내부의 온도차를 $\pm 1^\circ\text{C}$ 까지 줄일 수 있으며 압력차이도 극소화시킴으로써 용기의 파손 및 변형을 극소화시킬 수 있다. 용기의 변형 및 파괴는 실제로 멸균이 끝난 후 멸균제품을 냉각시키는 과정에서도 많이 일어난다. chamber내의 압력을 줄이기 위하여 배기하는 과정에서 용기의 내부와 외부의 압력 차이가 발생하기 때문이다. 따라서 배기속도와 냉각속도를 적절히 조절하여 압력차이를 극소화시켜야 한다. 이때는 냉각수로 샤워하는 방법과 냉각된 공기를 유입시켜 용기 내부의 온도 및 압력의 하강에 균형이 맞도록 조치를 하여야 한다.

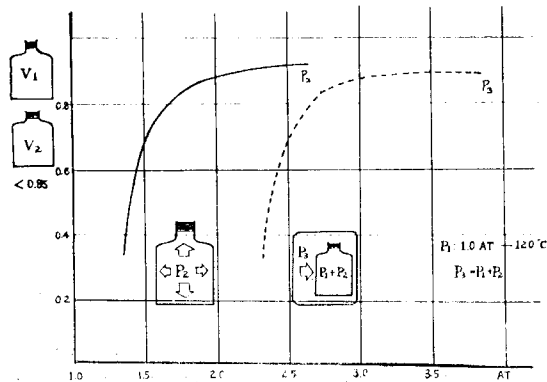


Fig. 2-Function of pressure, 120°C isotherm, depending upon filling degree.

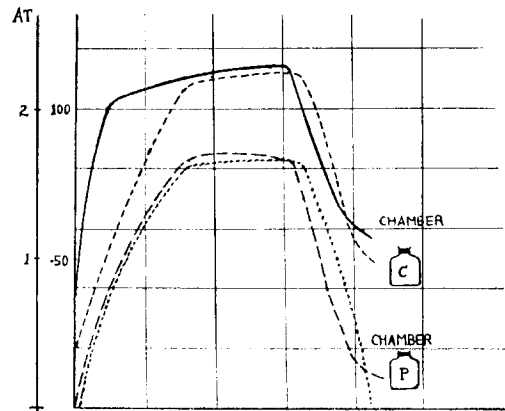


Fig. 3-A typical sterilization cycle with pressure and temperature in chamber and test bottle.