



Title	薬液用プラスチック容器の滅菌器の機構に関する研究
Author(s)	畠田, 昭雄
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32448
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍) 畑田昭雄
 学位の種類 薬学博士
 学位記番号 第4840号
 学位授与の日付 昭和55年3月12日
 学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当
 学位論文題目 薬液用プラスチック容器の滅菌器の機構に関する研究

論文審査委員 (主査) 教授 近藤 雅臣
 (副査) 教授 鎌田 皎 教授 岩田平太郎 教授 三浦 喜温

論文内容の要旨

緒論

プラスチック容器は、薬液用として輸液製剤用、投薬用、無菌液剤用などに用いられる。薬液用として比較的安全性の高い材質として、ポリエチレン、ポリプロピレンなどがあげられるが、ポリエチレンに比べて、ポリプロピレンは、耐熱性、透明性、対圧性に優れているので汎用されるようになってきている(1, 2, 3)。

薬液をポリプロピレン容器(PP容器と略称)に密封して滅菌する方法では高圧蒸気滅菌法が一般的であるが、通常の滅菌法では100°の加熱でも変形する!しかし、滅菌器の缶内圧を調節すれば120°の加熱でも変形しないので、缶内圧を容器内圧に合わせることができる滅菌器が用いられる(5, 6)。

圧を調節する一般的な方法としては、

- 1) 容器内温度を測定し、測定値に相応する缶内圧に調節する。
- 2) 容器内圧を測定し、缶内圧を容器内圧に合わせる。

などがあげられる。

これらの中では、滅菌操作中の容器内圧に影響を及ぼす因子として、容器内温度、缶内温度との関係が重要であるが、本研究ではこの点を一つの検討課題とした。

以上のこととを検討するのに滅菌器を試作した。本滅菌器の圧調節は、先に述べた2)の方法で行なった。即ち、ガラス容器のモデル(以下Dummyと称する)を用いて圧を測定し、その結果から缶内圧を調節した。Dummyは、温度及び圧を測定するが、被滅菌物であるPP容器の温度及び圧を代用することからガラス容器であるDummyとPP容器の温度と内圧の関係についても検討を加えた。

一般に、圧の調節可能な滅菌器は熱媒体から

- 1) 蒸気と空気による（以下蒸気と空気法と称する）
- 2) 水の噴霧による（以下噴霧法と称する）
- 3) 水に浸せきする（以下水浴法と称する）

の方法が考えられるが、試作した滅菌器はいずれの方法も操作が可能で、これらの方法での容器内及び缶内の温度と圧の挙動につき比較検討した。

なお、缶内の加圧は、圧縮ポンプによる圧縮空気で行ったが、他に滅菌器の機構を簡略化する試みとして、ポンプによる圧縮空気を用いない方法につき検討した。すなわち、缶内に空気の供給や缶外へ排出を行なわない方法、緩衝用のTankを設けているが、空気の供給及び排出を行なわない方法、水道水を注水できるTankを設け、注水により排除された空気で缶内圧を調節する方法、高压蒸気で缶内圧を調節する方法などにつき検討を行った。

本論

第一章 密封容器内の水の温度と容器内圧との関係

本研究で試作した滅菌器の温度と圧の調節は、ガラス容器を利用したモデルの温度及び圧を測定し、測定した温度及び圧に対応する缶内圧が自動的に得られる機構になっている。したがって、被滅菌物である、プラスチック容器内の温度及び圧は、モデルのガラス容器で代用されることから、水を密封したガラス容器とプラスチック容器の各種温度における容器内圧につき比較検討を行った。

一般に容器内圧の理論式は次の如く表される。

$$P_{t_2} = \left(\frac{P_{H_2O}(t_2)}{760} + \frac{P_1 \cdot T_2 (1 - \beta)}{760 \cdot T_1 (\alpha_2 - \beta \cdot \alpha_1)} - 1 \right) \times 1.033$$

P_{t_2} : t_2° の容器の内圧 (kg/cm²)

$P_{H_2O}(t_2)$: t_2° の水の蒸気圧 (mmHg)

P_1 : T_1 における空気の分圧 (mmHg)

T_1 : 25° (室温) + 273°

T_2 : t_2° + 273°

α_1 : 水の膨脹率 (25° → t_2°)

α_2 : 容器の体膨脹率 (25° → t_2°)

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{ガラス: } 1 \\ \text{P.P. : } 1 + 4 \times 10^{-4} \times (t_2^{\circ} - 25^{\circ}) \end{array} \right.$$

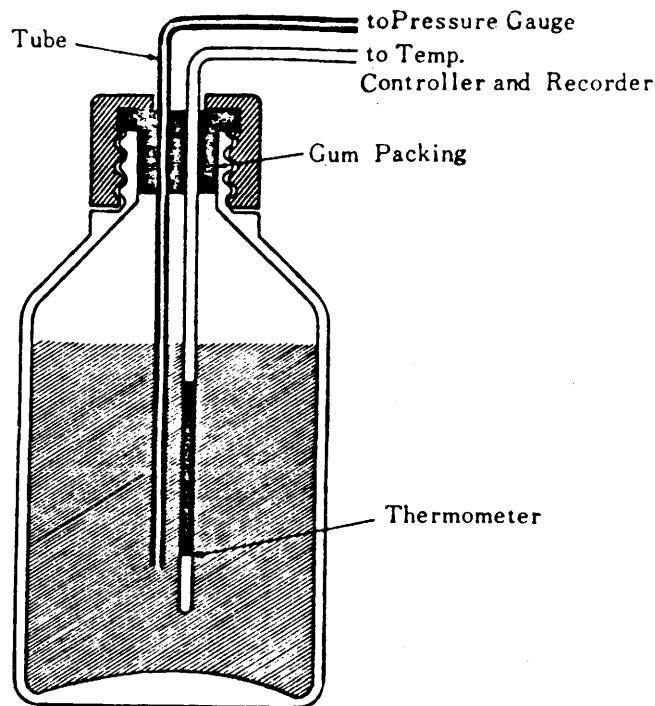
β : 液の充テン率

容器の膨張率は、ガラスでは 3.21×10^{-5} で PP 容器では、 $2.7 \sim 4.5 \times 10^{-4}$ である。本実験では、ガラス容器は省略して計算した (7, 8, 9, 10, 11, 12)。

なお、圧の測定は、容器内温度と缶内温度、容器内圧と缶内圧が等しくなったときの圧をそのときの温度の圧とした。

Fig. 1 は測定に用いた容器の構造図、Fig. 2 は測定装置の構造図を示す。Table 1 及び Fig. 3 にガラス容器の、Table 2 及び Fig. 4 に PP 容器の結果を示す。いずれも理論値と実測値がよく一致してい

る。ガラス容器では β 値が大きいと高い圧を示すがPP容器では β 値による差は少ない。PP容器と水の体膨脹率が近似した値をもっていることが β 値が圧に影響を与えない原因である。



Glass or Polypropylene Bottle

Fig. 1. Bottle used for Measurement of Temperature and Pressure

Table 1 Theoretical and Measured Value of Pressure (kg/cm²) in Glass Bottle at Various Temperatures.

Temp(°C)	β	Theoretical Value			Measured Value *		
		$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	$\frac{7}{8}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	$\frac{7}{8}$
60	0.30	0.34	0.41		0.29	0.32	0.41
70	0.46	0.51	0.62		0.45	0.50	0.62
80	0.67	0.74	0.90		0.66	0.72	0.88
90	0.94	0.03	1.27		0.95	1.02	1.23
100	1.31	1.43	1.76		1.32	1.43	1.72
110	1.78	1.92	2.37		1.79	1.92	2.32
120	2.43	2.63	3.23		2.45	2.62	3.15

β : Filling ratio of water in the container

*: Volume of glass bottle: 640ml

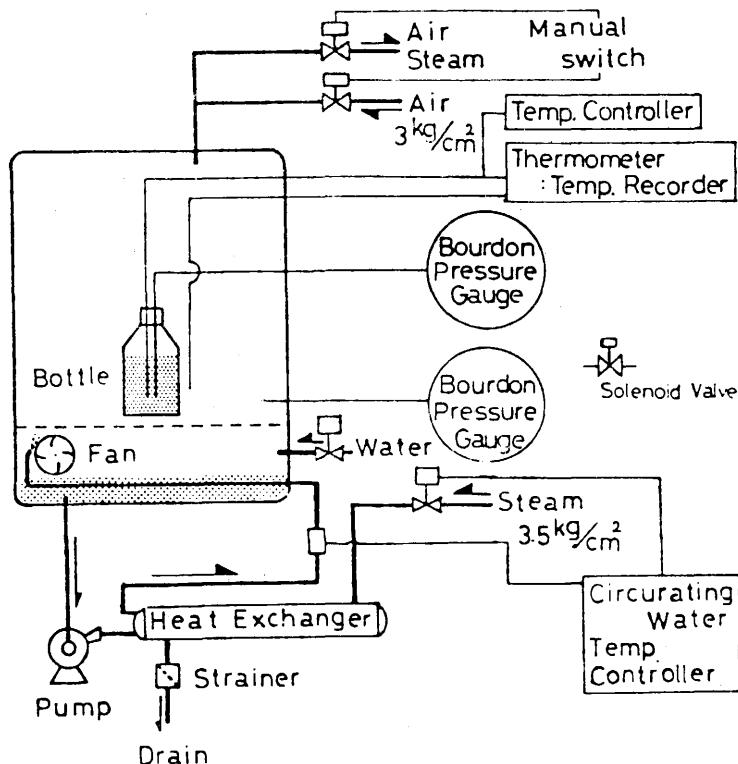


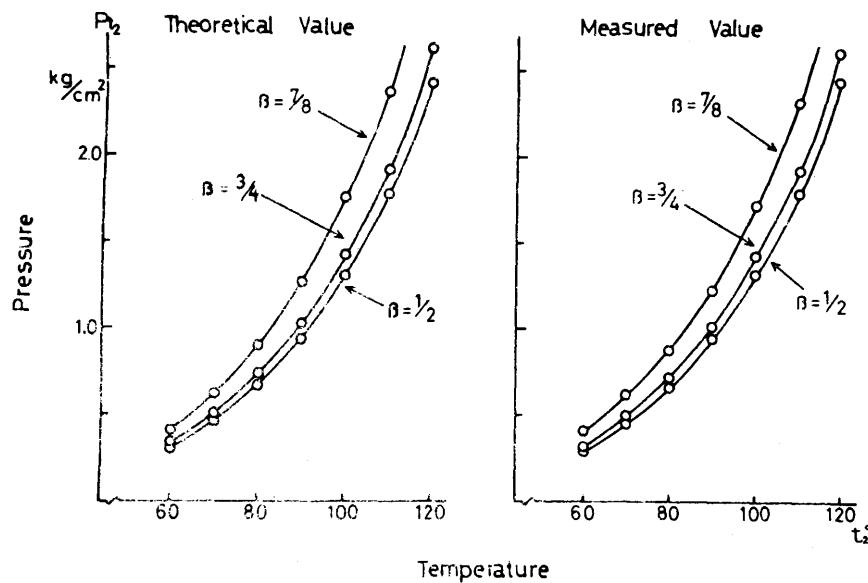
Fig. 2. Diagram of Apparatus for Measurement of Temperature and Pressure in the Container

Table 2 Theoretical and Measured Value of Pressure (kg/cm²) in Polypropylene Bottle at Various Temperatures

Temp (°C)	Theoretical Value			Measured Value *		
	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	$\frac{7}{8}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	$\frac{7}{8}$
60	0.27	0.27	0.27	0.26	0.28	0.25
70	0.42	0.42	0.43	0.40	0.42	0.40
80	0.61	0.62	0.64	0.60	0.60	0.58
90	0.88	0.89	0.93	0.88	0.90	0.90
100	1.23	1.26	1.31	1.22	1.25	1.28
110	1.68	1.71	1.80	1.70	1.72	1.78
120	2.33	2.38	2.49	2.31	2.36	2.43

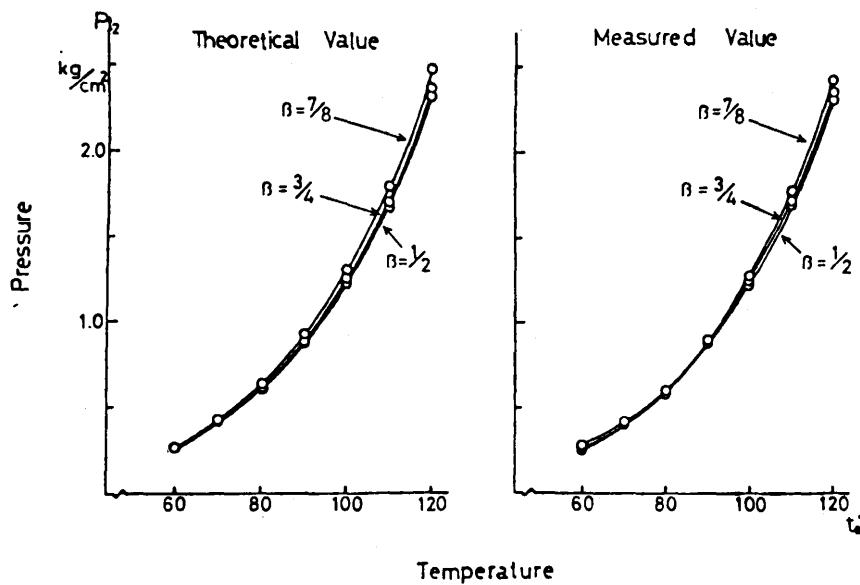
β : Filling ratio of water in the container

*: Volume of polypropylene bottle : 545 ml



β : Filling ratio of water in the container

Fig. 3. Relation between Temperature and Pressure in the Container (Glass Bottle)



β : Filling ratio of water in the container

Fig. 4. Relation between Temperature and Pressure in the Container (Polypropylene Bottle)

第二章 圧縮空気を用いて缶内圧を自動調節する滅菌器の試作とその特性

PP容器では通常の滅菌器を用いて120°の滅菌を行ったとして、この缶内の圧は約1 kg/cm²であり、すでに第一章で検討したごとく、容器内は液の充填率(β)が $\frac{3}{4}$ では約2.4 kg/cm²で圧差が1.4 kg/cm²である。したがって、容器は変形したり破損する恐れがあるので何等かの方法で滅菌器の内圧を容器の内圧に等しくなるよう調節する必要がある。本章では圧の調節に圧縮空気を用いた。滅菌操作中は、滅菌器内が容器内圧とほぼ等しい圧に保持する必要があることから、冷却過程も缶内で行なう。缶内での自然冷却には長時間を要するゆえ、滅菌器に冷却装置を設けた(13, 14)。また、温度分布をよくするため攪拌器も設けた。

被滅菌物を加熱または冷却するとき熱媒体として蒸気と空気の混合物(蒸気と空気法)、水の噴霧(噴霧法)、水(水浴法)が考えられるが、試作した滅菌器は、いずれの方法も操作が可能である。本器を用いて、滅菌操作中の容器内及び缶内における、圧と温度の挙動と滅菌器の特性につき検討を行なった。

本滅菌器の被滅菌物の温度および圧の測定は、ガラス容器のDummyを用いるが、水の充填率は第一章での結果からFig. 5に示すように $\frac{1}{2}$ 以下がPP容器との圧差が少ないので $\frac{3}{4}$ として以下の実験を行なった。Fig. 6にDummyのFig. 7に試作した滅菌器の構造を示す(15, 16)またはFig. 8は滅菌器の弁の開閉の順序を示す、Fig. 9は実験に用いたPP容器を示している。

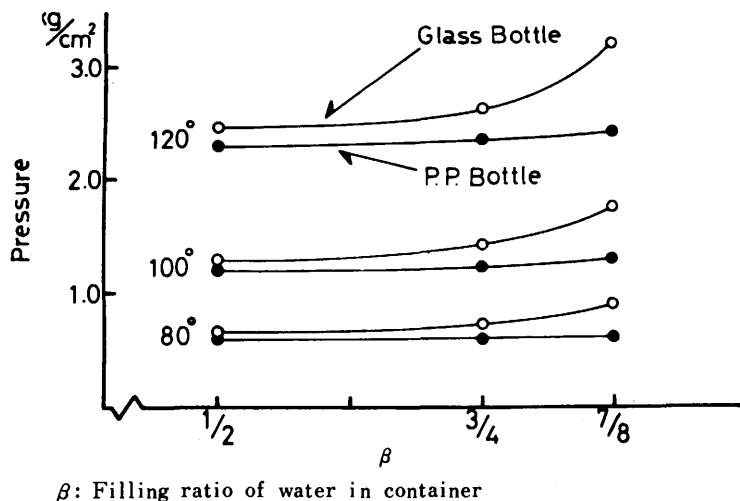


Fig. 5. Relation between Pressure and β -Value at 80°, 100° and 120°

被滅菌物であるPP容器の滅菌操作中の温度と圧の調節をDummyを用いて行なうには、操作過程でDummyとPP容器の間に温度差が生じないことが重要である。試作した滅菌器は100°以上では各方法とも5°以上の差を認められず、缶内に収納したPP容器に変形・破損などの影響を与えたなかった。

滅菌操作中の容器内温度(Dummy)、容器内圧、缶内温度、缶内圧を同時に測定を行ない相互関係につき検討した。

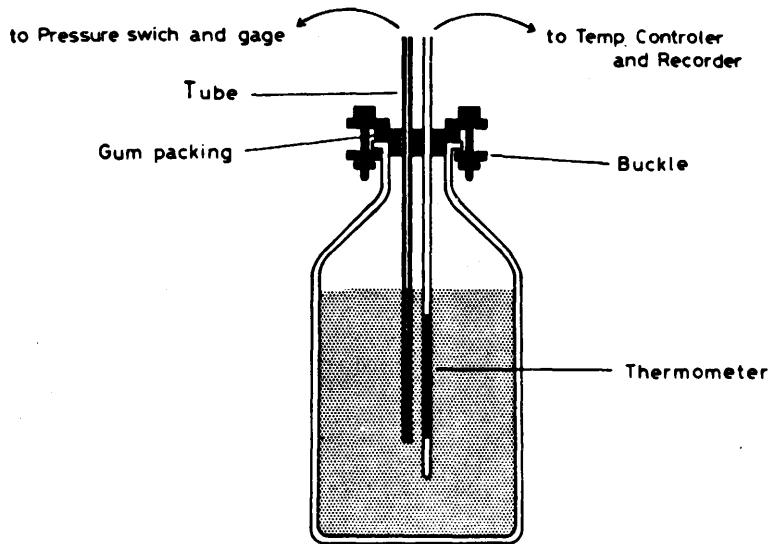


Fig. 6. Dummy (Glass Bottle Model) used for Controlling Temperature and Pressure

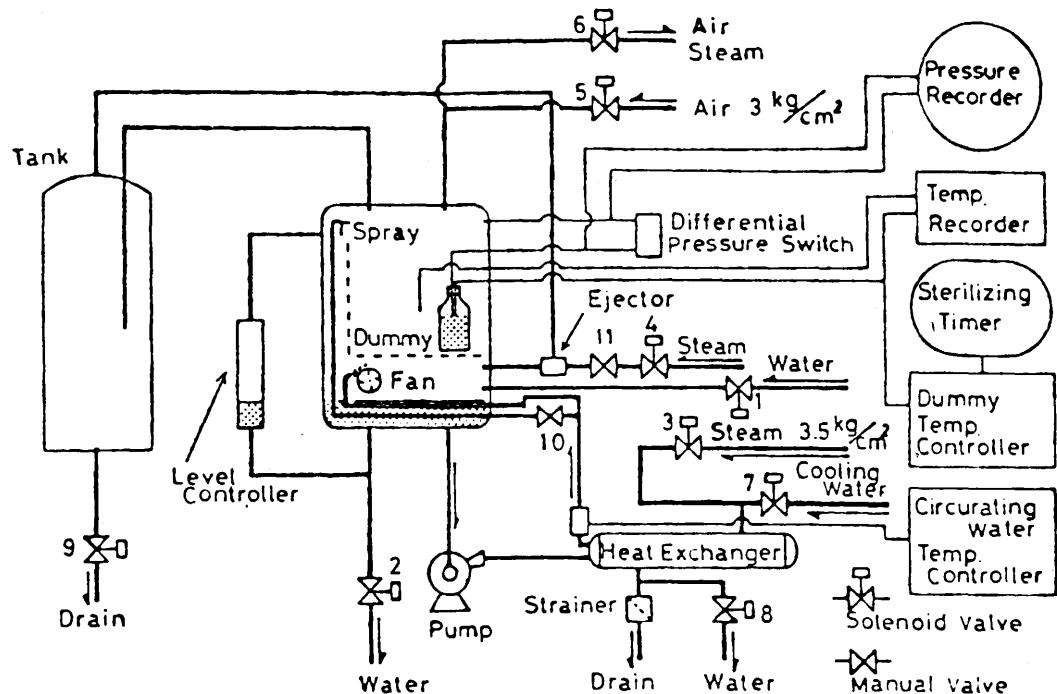


Fig. 7. Diagram of the Experimental Sterilizer

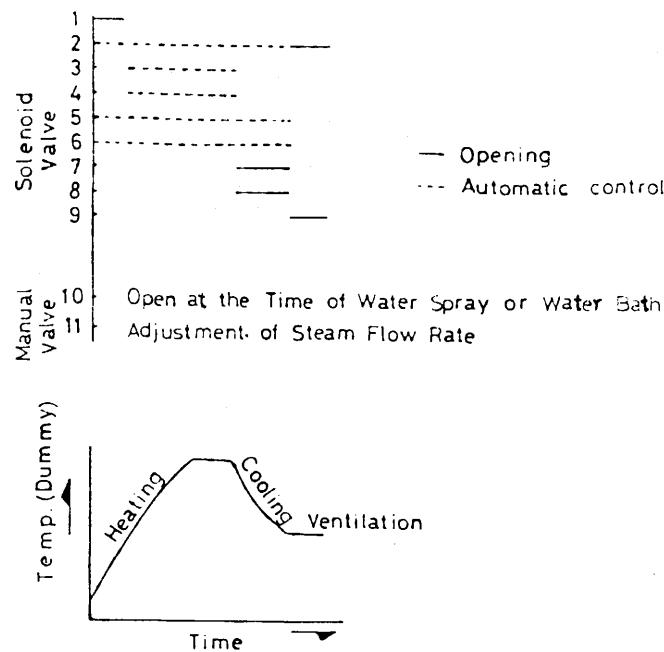


Fig. 8. Diagram of Procedure for Operating the Valves of Experimental Sterilizer

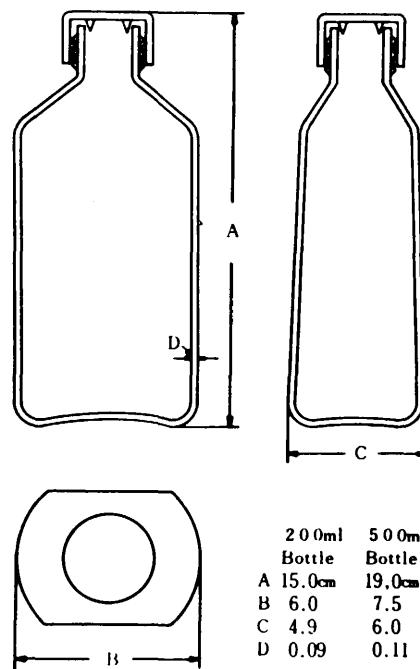


Fig. 9. Figure and Size of Polypropylene Bottle

Table 3. Measurement of Pressure (kg/cm²) in Dummy (640ml Glass Bottle, $\beta=\frac{3}{4}$) and Chamber at Various Temperatures (120, 500ml PP Bottles in the Chamber)
 β : Filling ratio of water in the container

	Steam and Air				Water spray				Water Bath			
	Temp. (Dummy)	Pressure (Chamber)										
Heating Process	51	88	0.52	0.50	57	100	0.70	0.68	50	86	0.5	0.45
	78	100	1.00	0.98	75	108	1.08	1.05	79	99	0.98	0.95
	95	109	1.49	1.40	90	115	1.48	1.40	99	104	1.50	1.45
	108	115	2.00	1.96	106	119	2.08	2.04	110	113	2.02	2.00
	117	120	2.50	2.48	114	122	2.50	2.45	117	119	2.52	2.48
	120	122	2.72	2.70	120	124	2.85	2.82	120	122	2.77	2.70
	120	122	2.77	2.70	121	124	2.90	2.85	120	122	2.79	2.72
	121	121	2.77	2.70	121	120	2.80	2.80	121	123	2.81	2.80
Cooling Process	119	102	2.52	2.48	119	113	2.45	2.40	120	108	2.50	2.48
	112	75	2.00	1.95	116	77	2.00	1.95	115	85	2.00	1.95
	104	68	1.50	1.45	105	60	1.43	1.43	106	70	1.49	1.42
	92	60	1.00	1.01	90	50	0.9	0.92	94	55	1.03	1.00
	74	49	0.50	0.52	80	47	0.60	0.62	74	54	0.5	0.52

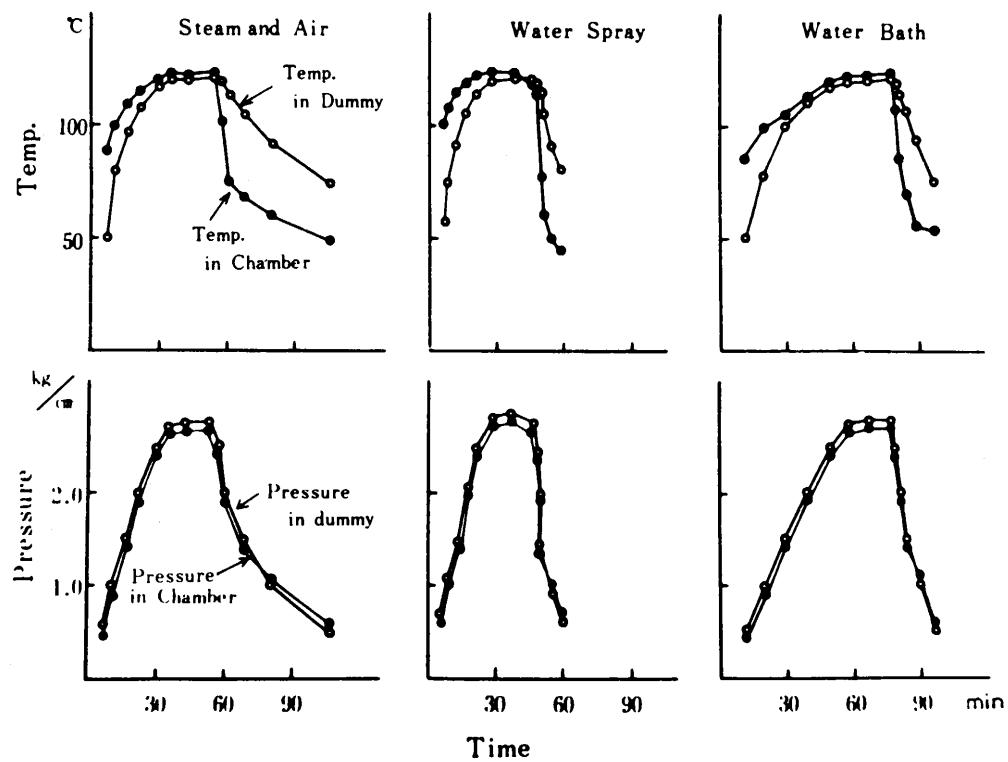
Table 3 及び Fig. 10 に示すように加熱過程では冷却過程よりも同じ容器内温度でも高い圧を示している。たとえば、噴霧法において、加熱過程では容器内の温度が90°の場合、缶内温度は115°で容器内圧は1.48kg/cm²を示す。冷却過程では同じく90°で缶内温度は50°、容器内圧は0.9kg/cm²を示す。容器内温度が90°と等しいが、加熱過程と冷却過程では0.58kg/cm²の差が認められた。

一般に、容器内の水の部分と、水面上の気体の部分に分けられるが、気体は外気の温度、すなわち、缶体内温度の影響をうけやすく、加熱過程では水の部分よりも高い温度を示す。その結果として、本実験のように、容器内温度として水の温度を測定している場合では、水の温度に対応する圧よりも高い容器内圧を示すことになる。

また、冷却過程では、逆に容器内の気体の温度が低い圧を示す。Fig. 11 から温度差が正の域、すなわち、加熱過程では缶内と容器内の温度差の影響が大きく、温度差が負の域、すなわち、冷却過程では比較的少ないことが分かる。なお、試作した滅菌器は、缶内圧が容器内圧よりも低い圧に調節されるように設計しているが、高温部では、缶内圧は0.1kg/cm²以内で低い値を示した。

滅菌器内の温度分布については4ヶ所につき同時に測定し比較した。蒸気と空気法では上と下の位置に温度差が認められたが、100°以上では5°以上の差が生ぜず、温度差が原因である圧差によるPP容器の変形はなかった。噴霧法、水浴法では位置による温度差がほとんど認められず温度分布は良好であると考えられる。

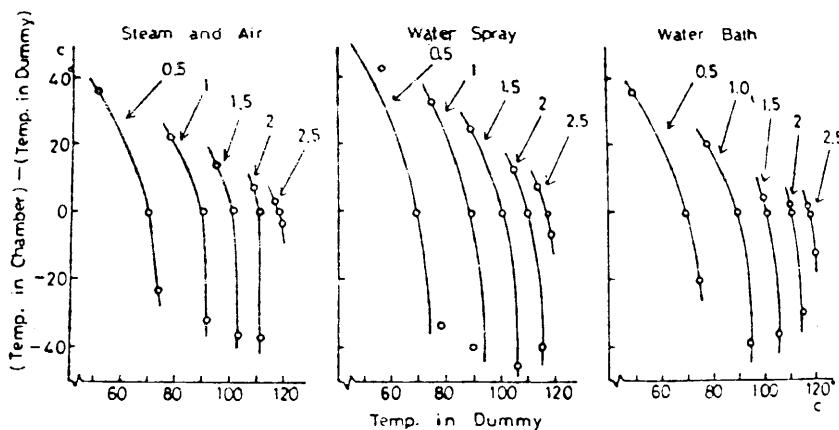
各滅菌法の得失につき考察すれば、Fig. 10 から分かるように、蒸気と空気法では冷却に比較的長時



Dummy: 640ml glass Bottle, $\beta = \frac{3}{4}$

β : Filling ratio of water in the container

Fig. 10. Changes in Temperature and Pressure with Time by Operating Experimental Sterilizer as Specified in Fig. 7. (120, 500ml PP Bottles in the Chamber)



Dummy: 640ml glass bottle, $\beta = \frac{3}{4}$

β : Filling ratio of water in the container

Fig. 11. Effect of Temperature in Chamber on Pressure (kg/cm²) in Dummy (120, 500ml PP Bottles in the Chamber)

間を要し、水浴法では、加熱過程で長時間を要し、熱量の消費が大きいと考えられるが、噴霧法では加熱過程、冷却過程のいずれも短時間で行なわれ有用な方法である。

第三章 Tankを用いて缶内圧を調節する滅菌器の検討

加熱過程では容器内圧は、缶内圧より低く、冷却過程では高い。したがって、容器の内圧に、缶内圧を等しくするには、加熱過程では缶内の空気の一部を缶外に排出することが必要である。また、冷却過程では空気を供給しなければならない。空気を供給する一つの方法として、缶内に通じるTankを設けて、Tankに水道水を注水して排除された空気を缶内に導入する方法が考えられるが、この方法では、圧縮空気を送るポンプを必要としない利点がある。(Fig. 12参照)

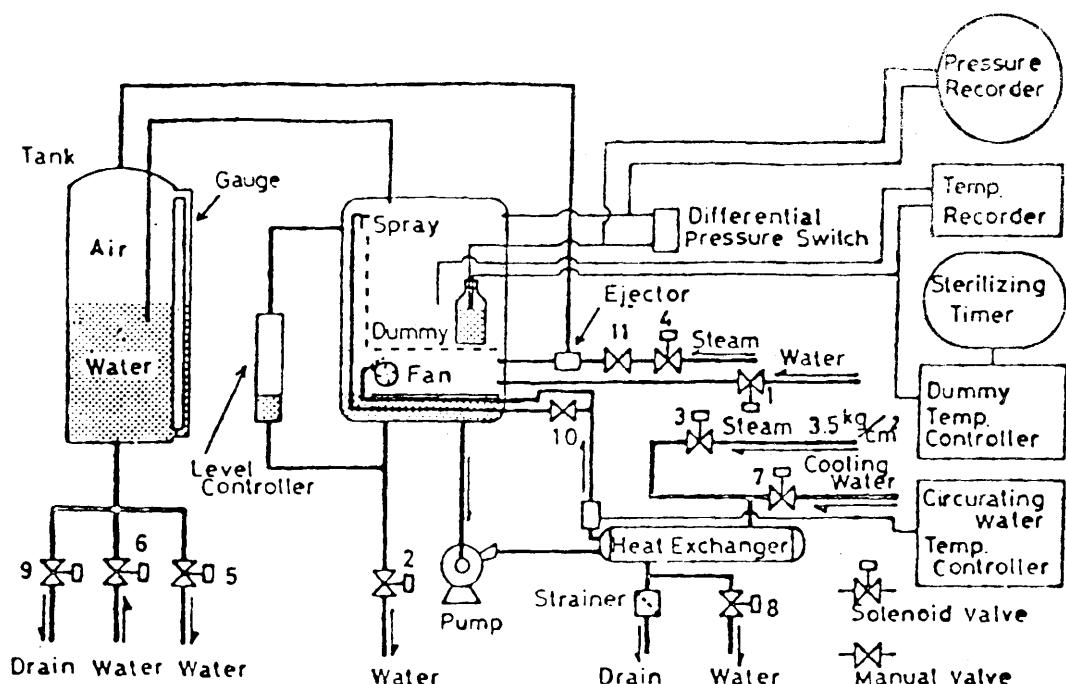


Fig. 12. Diagram of Experimental Sterilizer which was designed to control the Internal Pressure by Filling the Tank with Tap Water

Fig. 12 に示す滅菌器では Tank は缶内の容積とほぼ同体積であるが、蒸気と空気法では 108° までの滅菌が可能であった。噴霧法、水浴法ではいずれも 120° の滅菌が可能であった。

しかし、いずれの方法も Tankへの注水量を多く必要とし、また、缶体の空気漏れなどがあれば、圧を復元できない欠点があり、圧縮ポンプを必要としない利点を除けばあまり有用な方法と云えない。

本装置を用いて、圧を全く調節しないで、Tankを用いたときと、用いないときにつき比較検討を行ったが Tankによる圧の緩衝効果が認められた。しかし、いずれも PP 容器の 120° での滅菌は不可能であった。

第四章 高圧蒸気を用いて缶内を調節する滅菌器の検討

第二章では圧縮空気を用いて缶内圧を調節する方法につき検討を行ったが、水浴法では圧縮空気の

代りに高圧蒸気を用いることも可能である。

Fig. 13にその構造図を示す。Fig. 14は操作を行ったときの温度及び圧の時間的な経過を示しているが、120°のPP容器の滅菌が可能であった。本法は、圧縮ポンプを必要とせず装置を簡略化できる。また、蒸気と水の接触面を狭くするような構造にすれば、熱の損失が少なくてすむ有用な方法である。

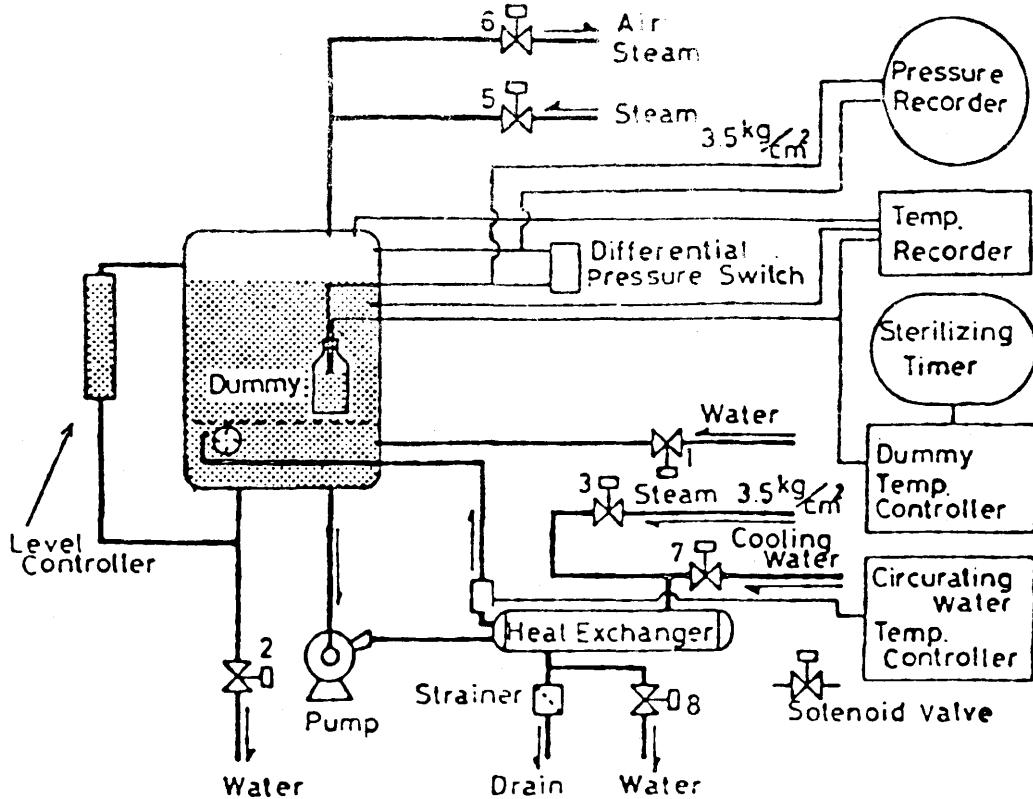


Fig. 13. Diagram of Experimental Sterilizer which was designed to control the Internal Pressure by High Pressure Steam

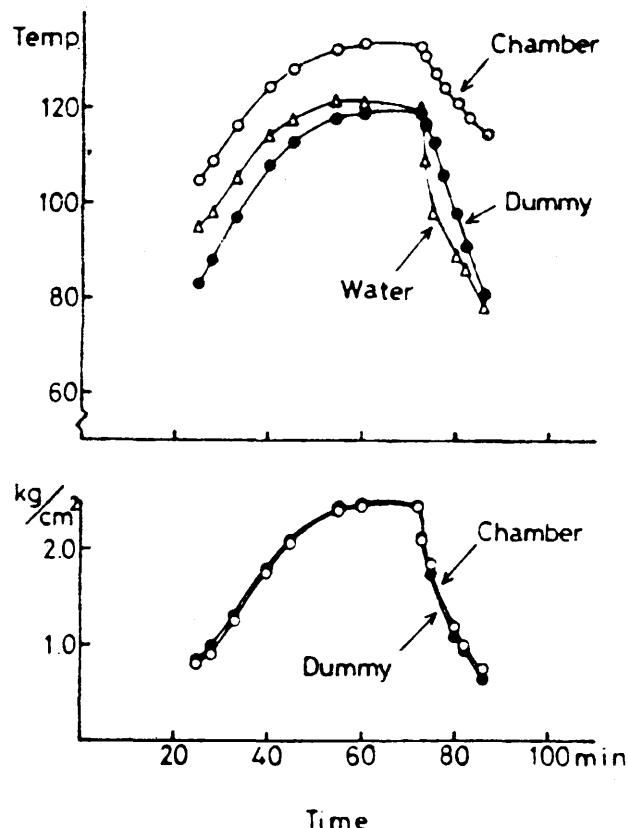
結論

本研究で試作したプラスチック用滅菌器は、ガラス容器を用いたDummyの温度及び圧を測定し、測定した温度及び圧に対応するよう缶内圧が自動的に得られる機構になっている。

したがって、ガラス容器とPP容器につき各種温度について、その内圧との関係を求めた。

また、試作した滅菌器を用いて滅菌操作時の温度及び圧の挙動について検討を行った。さらに滅菌器の簡易化についても検討した。

1. ガラス容器とPP容器の内圧は、材質の膨脹率を計算値に加えたとき、測定値と値がよく一致した。また、ガラスでは、水の充填率が大きいとき高い圧を示した。PP容器では、充填率の相違による影響は少ない。充填率が $\frac{3}{4}$ 以下では、ガラスとPP容器との圧差が少ないのでDummyの水の充填率を $\frac{3}{4}$ とした。
2. 試作した滅菌器は、PP容器につき蒸気と空気法、噴霧法、水浴法のいずれについても滅菌が



Chamber: Temperature of head-space of chamber

Water: Temperature of circulating water

Dummy: 640ml glass bottle $\beta = \frac{3}{4}$

β Filling ratio of water in the container

Fig. 14. Changes in Temperature and Pressure with Time by Operating Experimental Sterilizer which was designed to control the Internal Pressure by High Pressure Steam (120, 500ml PP Bottles in the Chamber)

可能で容器内と缶内の圧の差は0.1kg/cm²以内で調節された。

3. 蒸気と空気法では、冷却過程で、水浴法では、加熱過程で操作に長時間必要とし、熱量が多くかかると考えられる。噴霧法では、加熱及び冷却とも短時間で行なわれた。最も有用な滅菌法と考えられる。
4. DummyとPPの温度変化の速度はいずれの方法でも差が少なく滅菌操作に支障がなかった。
5. 缶内の位置による温度差は、蒸気と空気法で缶内の上と下で差を認められたが、滅菌操作には支障がなかった。
6. 滅菌操作中の容器内圧は、同じ温度でも加熱過程で高く冷却過程で低い、これは、缶内温度の影響と考えられる。

7. 水槽を用いての圧調節法では、水量を多く必要とした。したがって有用な方法ではない。
8. 高圧蒸気による圧調節は、可能であった。蒸気と水の接触面を少なくするような構造にすれば有用な滅菌器と考えられる。

引用文献

1. 厚生科学研究報告：医療品用樹脂容器の滅菌法に関する研究（1968）
2. Ibid (1969)
3. 綿貴詰, 実川佐太郎, 楠原欣作編：滅菌法・消毒法, 第4集P.223, 文光堂（東京）, (1975)
4. 第九改正日本薬局方
5. 豊島昭二, 赤瀬圭美, 飯島和己：薬剤学, 31, No.4, 285, (1971)
6. 芝崎勲：食品殺菌工学, P.133 光琳全書（東京）, (1969)
7. Christensen F. H.: Farm, Tidende, NO. 21, 309, (1952)
8. 日本化学会編：化学便覧, 基礎編II, P.478 丸善（東京）, (1970)
9. 村橋俊介ほか：プラスチックハンドブック, P.334, 朝倉書店（東京）, (1969)
10. 日本化学会編：化学便覧, P.287, 丸善（東京）, (1952)
11. Allwood M. C., Hambleton R. and Beverley S.: J. Pharm, Sci., 64. NO. 2, 333, (1975)
12. 日本化学会編：化学便覧, 基礎編II, P.623, 丸善（東京）, (1970)
13. Wilkinson G. R., Peacock F. G. and Robins E. L.: J. Pharm, Lond., 12, 197T (1960)
14. Bean H. S., Beckett A. H., and Carless T. E.: Advances in Pharmaceutical Sciences 1 P.281 Academic Press (London and New York) (1964)
15. 日本化学会編：化学便覧, 基礎編II, P.499, 丸善（東京）, (1970)
16. プラスチック技術資料編集委員会：Plastics, Databook, P.47, 工業調査会（東京）, (1968)

論文の審査結果の要旨

輸液製剤用, 投薬用, 無菌液剤用に用いられるプラスチック容器の滅菌は, 高温では変形, 変性することが知られているが, 医薬品を充てんしたプラスチック容器の滅菌法について検討し, 容器の変形, 変性を防ぎながら滅菌できる滅菌器の開発に成功した。すなわち, 各種滅菌器を実際に試作し, 容器内温度を測定し, 測定値に相応する缶内圧に調節する方法, 容器内圧を測定し, 缶内圧を容器内圧に合わせる方法などを検討するとともに熱媒体の選択を行なった。これらの結果から容器内の薬液量を決定し, また滅菌方法としては圧縮空気による缶内圧の自動調節ならびに高圧蒸気による圧調節が有効であり, 噴霧法を併用すると加熱, 冷却とも短時間で完了することを明らかにした。この結果を基礎としてプラスチック容器の滅菌器を開発した。以上の研究成果は滅菌機構の研究のみならず, 無菌液剤製造に大きく貢献するものであり, 薬学博士を授与するに値するものと判定した。