

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4984033号  
(P4984033)

(45) 発行日 平成24年7月25日(2012.7.25)

(24) 登録日 平成24年5月11日(2012.5.11)

(51) Int.Cl.		F I			
<b>A 6 1 J</b>	<b>1/14</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 J	1/00	3 9 0 S
<b>A 6 1 J</b>	<b>3/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 J	3/00	3 0 0 Z
<b>B 6 5 D</b>	<b>85/50</b>	<b>(2006.01)</b>	B 6 5 D	85/50	Z

請求項の数 4 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2006-133641 (P2006-133641)	(73) 特許権者	000000066
(22) 出願日	平成18年5月12日 (2006.5.12)		味の素株式会社
(65) 公開番号	特開2007-301205 (P2007-301205A)		東京都中央区京橋1丁目15番1号
(43) 公開日	平成19年11月22日 (2007.11.22)	(74) 代理人	100083301
審査請求日	平成21年3月23日 (2009.3.23)		弁理士 草間 攻
		(72) 発明者	北川 彰一
			神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内
		(72) 発明者	繁田 睦夫
			静岡県静岡市清水区宮加三649-1 味の素株式会社内
		審査官	安田 昌司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 重炭酸塩含有薬液を充填した容器収納体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

重炭酸塩を含有するpHが6.8~7.8である薬液を充填したガス透過性プラスチック製容器を収納したガス非透過性の外包材からなる収納体であって、収納体内部の前記薬液充填容器と外包材との空間部を、薬液のpHと平衡となる炭酸ガス濃度を有するガス雰囲気とすることにより、薬液充填容器の収納前後で、薬液pH及び前記薬液充填容器内における炭酸ガス量の変動を最小限とし、該空間部に、薬液のpH及び重炭酸イオン濃度に影響を与えない脱酸素剤及び酸素探知機を收容したことを特徴とする前記重炭酸塩を含有する薬液充填容器収納体。

【請求項2】

前記脱酸素剤が、炭素-炭素不飽和結合を有する架橋高分子化合物を主成分とするものである請求項1に記載の重炭酸塩を含有する薬液充填容器収納体。

【請求項3】

ガス非透過性の外包材における酸素透過率が0.7mL/m<sup>2</sup>/日/1気圧以下であることを特徴とする請求項1又は2に記載の重炭酸塩を含有する薬液充填容器収納体。

【請求項4】

収納体内部の薬液充填容器と外包材との空間部の炭酸ガス濃度が1~19v/v%で、且つ酸素濃度が0.1%以下である請求項1~3のいずれかに記載の重炭酸塩を含有する薬液充填容器収納体。

【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、重炭酸塩を含有する薬液を充填したプラスチック製容器を収納した収納体に関し、詳細には、重炭酸塩を含有する薬液を充填したプラスチック製容器をガス非透過性の外包材からなる収納体に収納させ、当該収納体のピンホールの発生を検知すること、及び重炭酸塩含有薬液の安定性の維持に優れた収納体に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

従来から行われている血液透析、血液濾過透析或いは腹膜透析等の人工腎臓療法の最も重要な役割は、水分、代謝産物の除去のほかに、代謝性アシドーシスの矯正である。すなわち、例えば、慢性腎不全（CRF：Chronic Renal Failure）患者等に対して行われる血液浄化療法の最も一般的なものとして、血液透析治療法（人工透析療法）があり、この血液透析治療法は、透析により血液中の老廃物の除去、除水などを行うほかに、血清電解質成分の濃度の是正、酸-塩基平衡の是正等を行うことを目的としている。

10

## 【0003】

このために使用する透析液中には大量のアルカリ化剤が必要とされているが、これは主にCRFに伴う重炭酸イオンの減少による代謝性アシドーシスを是正するためである。したがって、このようなアルカリ化剤として重炭酸塩が最適であることは当然のことであり、重炭酸透析液が血液透析療法に使用されている。しかしながら、重炭酸透析液にあっては、含有される重炭酸イオンがカルシウムイオン及びマグネシウムイオンと反応して不溶性化合物（炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなどの炭酸金属塩化合物）を生成し、不安定であること、また細菌が繁殖しやすいことから、長期間にわたる保存が困難である等の問題があった。

20

## 【0004】

そこで、酢酸が肝臓において代謝され重炭酸に変換されることを利用してアルカリ補充を図る手法が確立され、また安定した透析液を供給することができることから、アルカリ化剤として酢酸塩である酢酸ナトリウムを用いる酢酸透析が行われるようになった。この結果、高いアルカリ濃度が設定できるようになり、十分な量の重炭酸イオンの補充が可能となった。しかしながら、その一方で、酢酸には血管拡張作用あるいは心機能の抑制作用が認められ、血圧低下の一因にもなり、また酢酸の代謝の遅い酢酸不耐症例には酢酸に起因する透析不均衡症候群の悪化や、透析中の血中の二酸化炭素（CO<sub>2</sub>）が大量に失われることで、呼吸抑制が生じる等の問題点が出現した。

30

## 【0005】

その後、透析を必要とする患者の増加や、糖尿病性腎症を原疾患とする対象患者の拡大に伴い、透析不均衡症候群の頻度と重症度が高まり、また通常の透析患者でも透析中の不快感が軽微な無症候透析への要求が増えてきたこと、これらの症状の原因として酢酸の関与が疑われたことから、現在ではアルカリ化剤として酢酸塩を用いる酢酸透析から炭酸水素ナトリウム（重炭酸ナトリウム）を用いる重炭酸透析が主流を占めるようになってきている。

## 【0006】

この重炭酸塩を含有する薬液は、通常、重炭酸ナトリウムを含有する水溶液であって、その他必要により電解質成分或いは糖類を含有する薬液である。この重炭酸塩を含有する薬液は、一般に重炭酸ナトリウムが分解して炭酸ナトリウムと炭酸ガスになる。この分解反応が進行すると、充填された薬液中の炭酸ガスが放出され、炭酸ナトリウムの生成に伴い、薬液のpHは経時的に上昇する。したがって、このようにpHが上昇した重炭酸塩を含有した薬液を患者に投与すると、本来の機能である代謝性アシドーシスの矯正が正しく行われず、むしろ副作用の危険性があり、所期の目的が達成されないこととなる。

40

## 【0007】

重炭酸塩を含有する薬液を充填する容器として、ガス非透過性のガラス容器を使用した場合には、分解生成した炭酸ガスが反応系外に放出されることが無く、再び薬液に吸収さ

50

れることから、薬液のpHは安定している。しかしながら、ガラス容器は重く、破損しやすいものであり、また使用し終わったガラス容器の廃棄処分が困難である等、取り扱いが困難であることから、近年ではプラスチック製容器に代替えされてきている。

【0008】

このプラスチック製容器としては、通常、高いガス透過性を有する材質のものが使用されている。そのため、この容器に重炭酸塩を含有する薬液を充填すると、加熱滅菌時や、長期保存時に発生した炭酸ガスを薬液中に再吸収することなく、容器から外部に放出され、薬液のpHが変動することとなる。

したがって、重炭酸塩を含有する薬液を充填した容器を、ガス非透過性の外包材（収納体）で包装して、炭酸ガスの放出による薬液の変化を防止することが一般的に行われている。

10

【0009】

しかしながら、この収納体にピンホールが発生すると、プラスチック容器から放出された炭酸ガスが、更に収納体の外部に放出されることとなり、その結果、重炭酸イオンの分解及びpHの上昇が起こる。このpHの上昇が生じた場合には、アルカリ性に傾いた製剤（薬液）が患者に投与されることとなり、アルカローシス発症の危険性があると共に、更には、重炭酸イオンとカルシウム及び/又はマグネシウムなどの金属が一剤化されている製剤（一液製剤）にあつては、炭酸カルシウムなどの不溶性の炭酸塩の結晶が析出することがある。

【0010】

20

このように、重炭酸イオンを含有する製剤の収納体におけるピンホールの発生は、製剤の安全性及び安定性に致命的なダメージを与えるため、ピンホール検知システムの導入は必須のものであつた（例えば、特許文献1）。

ピンホール検知の代表例としては、ピンホールの発生により、大気中から収納体内部に侵入してきた酸素を検知する酸素検知剤が知られており、実際に使用されている。ただし、酸素検知剤を導入するにあつては、包装内部を0.1%以下の酸素濃度としておく必要があり、実質的に脱酸素剤の併用が必須である（例えば、特許文献2）。

【0011】

一般的に脱酸素剤として鉄粉系の脱酸素剤が知られている。しかしながら鉄粉系の脱酸素剤は、主成分である活性炭および鉄粉が酸素吸収をすると共に炭酸ガスまでも吸収するために、重炭酸塩を含有する製剤には使用できなかった。そのため、重炭酸塩含有薬液の安定性を高めるために、前記容器と収納体である外包材との空間部分に一定濃度の炭酸ガスを封入したり（例えば、特許文献3）、酸素吸収に際し、炭酸ガスを放出する脱酸素剤、いわゆる炭酸ガス放出型脱酸素剤が使用したりしている（例えば、特許文献4）。

30

【0012】

しかしながら、重炭酸含有薬液を充填した容器とその収納体の空間部に炭酸ガス充填する方法にあつては、充填する際に封入する炭酸ガスの濃度に特に注意する必要がある。すなわち、炭酸ガスの封入量が多すぎると、充填された薬液のpHの低下、及び薬液中の重炭酸塩量が増加し、問題となる。また、炭酸ガス発生型脱酸素剤の使用にあつては、発生した炭酸ガスは、薬液中の重炭酸イオンと平衡化し、薬液の安定性に寄与するが、その一方で、薬液中の溶存酸素、容器内空間の酸素及び収納体内の酸素といった製造直後における製剤内の残存酸素によって、発生する炭酸ガス量に差異が生じ、個々の製品の品質がばらつくおそれが指摘されている。

40

【0013】

また、薬液のpH、液量及び重炭酸イオン濃度によっても安定化に必要な炭酸ガス量は変化するため、僅かな炭酸ガスの発生でも製剤に与える影響は無視できず、個々の製品に応じて、十分な検討が要求されていた。そのため、脱酸素剤として炭酸ガス量の発生の少ない脱酸素剤を使用する提案（例えば、特許文献5）もなされている。この方法にあつては、重炭酸含有薬液を充填した容器とその収納体の空間部を積極的に炭酸ガス濃度調整を行わない雰囲気とし、その上で、炭酸ガス量の発生の少ない脱酸素剤を使用することによ

50

り、薬液の安定性を図ろうとするものであるが、実際の実施例では、保存中の薬液のpHに変動が認められているものである。

【0014】

【特許文献1】特開平11-139561号公報

【特許文献2】特開平8-164185号公報

【特許文献3】特許第2750373号公報

【特許文献4】特許第2505329号公報

【特許文献5】特開2001-192069号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0015】

したがって本発明は、上記現状を鑑みて、重炭酸塩を含有する薬液を充填したプラスチック製容器をガス非透過性の外包材からなる収納体に収納させ、当該収納体のピンホールの発生を検知すること、及び重炭酸塩を含有する薬液の安定性の維持に優れた、重炭酸塩を含有する薬液充填容器収納体を提供することを課題とする。

【0016】

かかる課題を解決するべく本発明者等は鋭意検討した結果、以下の点に着目した。すなわち、重炭酸塩を含有する薬液の安定性は、基本的には、薬液を充填した容器を収納する収納体（外包材）のガスバリアー性を確保することにより保証可能であることより、薬液充填容器とそれを収納する収納体内部の空間部における炭酸ガスの変動をなくすことによ

20

って、重炭酸を含有する薬液のpH、及び重炭酸イオン濃度への影響を回避し得ることに着目した。

【0017】

その結果、薬液充填容器とそれを収納する収納体の内部空間部を、薬液を充填した容器のヘッドスペースにおける炭酸ガス濃度を薬液のpHと平衡状態となるようにし、その上で該空間部に収容する脱酸素剤として、炭酸ガスの発生並びに吸収といった本来の酸素吸収性能以外の性質を排除した脱酸素剤を使用することにより、薬液の液量、重炭酸イオン濃度、包装体内部の残存酸素といった因子に左右されない、安定したピンホール検知システムを有する製剤を製造できることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【課題を解決するための手段】

30

【0018】

したがって本発明は、その基本的態様である請求項1に記載の発明は、重炭酸塩を含有する薬液を充填したガス透過性プラスチック製容器を収納したガス非透過性の外包材からなる収納体であって、収納体内部の前記薬液充填容器と外包材との空間部に、薬液のpH及び重炭酸イオン濃度に影響を与えない脱酸素剤及び酸素検知剤を収容したことを特徴とする前記重炭酸塩を含有する薬液充填容器収納体である。

【0019】

より詳細な請求項2に記載の発明は、請求項1に記載の発明において、収納体内部の前記薬液充填容器と外包材との空間部に収容する脱酸素剤が、炭素-炭素不飽和結合を有する架橋高分子化合物を主成分とするものである重炭酸塩を含有する薬液充填容器収納体である。

40

かかる脱酸素剤は、炭酸ガスの発生並びに吸収といった本来の酸素吸収性能以外の性質が排除された脱酸素剤である。

【0020】

さらに請求項3に記載の発明は、前記請求項1又は2に記載の発明において、収納体内部の薬液充填容器と外包材との空間部を、薬液のpHと平衡となる炭酸ガス濃度を有するガス雰囲気とすることにより、薬液充填容器の収納前後で、薬液pH及び前記薬液充填容器内における炭酸ガス量の変動を最小限としたことを特徴とする重炭酸塩を含有する薬液充填容器収納体である。

【0021】

50

また、より具体的は請求項 4 に記載の発明は、上記に記載の発明において、ガス非透過性の外包材における酸素過度率が  $0.7 \text{ mL} / \text{m}^2 / \text{日} / 1 \text{ 気圧以下}$ であることを特徴とする重炭酸塩を含有する薬液充填容器収納体である。

【0022】

また、請求項 5 に記載の発明は、収納体に収納する容器に充填される薬液の pH が  $6.8 \sim 7.8$  であり、請求項 6 に記載の発明は、収納体内部の薬液充填容器と外包材との空間部の炭酸ガス濃度が  $1 \sim 19 \text{ v} / \text{v} \%$  で、且つ酸素濃度が  $0.1 \%$  以下である上記のいずれかに記載の重炭酸塩を含有する薬液充填容器収納体である。

【発明の効果】

【0023】

本発明は、重炭酸塩を含有する薬液を充填した容器を収納する非ガス透過性の外包材からなる収納体であって、特に、収納体内部の薬液充填容器と外包材との空間部を、薬液を充填した容器のヘッドスペースにおける炭酸ガス濃度を薬液の pH と平衡状態となるようにし、その上で、薬液の pH 及び重炭酸イオン濃度に影響を与えない脱酸素剤及び酸素検知剤を収容した点に特徴を有するものである。

【0024】

かくすることにより、薬液充填容器のヘッドスペースと、薬液充填容器を収納した収納体の空間部での炭酸ガス濃度の変動は回避され、その結果、かかる収納体に収納された容器に充填された重炭酸塩を含有する薬液の pH は安定したものとなる。

したがって、薬液自体の重炭酸イオン濃度の変動が無く、副作用の発生のない、安定した重炭酸塩を含有する薬液が提供される。

【0025】

また、本発明にあっては、薬液の pH 及び重炭酸イオン濃度に影響を与えない脱酸素剤の使用は、重炭酸塩を含有する薬液を充填し、該充填した容器を外包材からなる収納体に収納（包装）する一連の製造工程において、包装前後において薬液の pH が変動しないものであり、また、残存酸素の量によって薬液の pH が変動されないというメリットを有している。

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

本発明で使用する重炭酸を含有する薬液とは、炭酸水素ナトリウム（重炭酸ナトリウム）をアルカリ化剤として  $20 \sim 35 \text{ meq} / \text{L}$ 、より好ましくは  $22 \sim 30 \text{ meq} / \text{L}$  配合した薬液である。また、同時に電解質として、ナトリウムイオン  $130 \sim 145 \text{ meq} / \text{L}$ 、カリウムイオン  $2 \sim 5 \text{ meq} / \text{L}$ 、塩素イオン  $90 \sim 130 \text{ meq} / \text{L}$ 、カルシウムイオン  $2 \sim 5 \text{ meq} / \text{L}$ 、マグネシウムイオン  $0.5 \sim 2.5 \text{ meq} / \text{L}$ 、クエン酸イオン  $1 \sim 7 \text{ meq} / \text{L}$ 、及びブドウ糖  $0 \sim 5 \text{ g} / \text{L}$  を含有することが好ましい。

【0027】

これらの電解質成分としては、必要に応じて、特に制限なく使用することができる。具体的に、例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、グルコン酸ナトリウム、グリセロリン酸ナトリウム、リンゴ酸ナトリウム、塩化カリウム、リン酸二カリウム、酢酸カリウム、クエン酸カリウム、乳酸カリウム、グリセロリン酸カリウム、リンゴ酸カリウム、塩化カルシウム、乳酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リンゴ酸カルシウム、塩化マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、グリセロリン酸カルシウム等を用いることができる。

【0028】

特に好ましい重炭酸塩を含有する薬液としての成分は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、及び/又はブドウ糖からなるものである。

【0029】

重炭酸塩を含有する薬液は、基本的には重炭酸塩である炭酸水素ナトリウムがカルシウ

10

20

30

40

50

ムやマグネシウムと反応して、不溶性の炭酸カルシウムや炭酸マグネシウムを析出すること、また炭酸水素ナトリウム水溶液を放置又は加熱することにより炭酸ガスを放出し、液剤のpHが上昇する性質を持つことから、製剤的に安定した薬液を得ることは困難なものであり、したがって、用時調製、或いは炭酸水素ナトリウム液と電解質液との2液製剤の組み合わせ、或いは二室容器に充填したものとして調製されていた。

【0030】

本発明においては、重炭酸塩を含有する薬液は、それを充填した容器が非透過性の外包材からなる収納体に収納し、薬液容器のヘッドスペースと収納体の空間部を、薬液のpHと平衡となる炭酸ガス濃度とすること、さらにその空間部に、薬液のpH及び重炭酸イオン濃度に影響を与えない脱酸素剤及び酸素検知剤を収容したことから、一液製剤として調製得るものである。

10

【0031】

重炭酸塩を含有する薬液を充填する容器としては、医療上その使用が許容されているプラスチック容器が使用される。そのようなプラスチック容器としては、液体は通さないガス透過性の容器であれば特に制限されるものではなく、ポリエチレンやポリプロピレン、ポリ塩化ビニルに代表される熱可塑性の合成樹脂フィルムからなるものを挙げることができる。

【0032】

一方、かかるガス透過性のプラスチック容器を収納する収納体を構成するガス非透過性の外包材としては、特に炭酸ガスの透過をバリアーする熱可塑性プラスチック材質が適当であり、具体的には、EVOH(エチレン-ビニルアルコール共重合体)、PVC(ポリ塩化ビニリデンクロライド)、PET(ポリエチレンテレフタレート)、酸化アルミニウムや酸化珪素の蒸着フィルムなどを挙げることができ、また、アルミ箔を使用したラミネートフィルムなども用いることができる。

20

【0033】

本発明の重炭酸塩を含有する薬液充填容器を収納した収納体は、重炭酸塩を含有する薬液を充填した容器を収納する際に、その空間部に酸素検知剤と脱酸素剤を収容(封入)する。この場合にあっては、脱酸素剤の酸素吸収能を効果的に発揮しうるように、その周囲にある程度の空間が存在するように収容させるのが好ましい。

【0034】

酸素検知剤としては酸素の存在によりその物性を变化させるものであれば、特に制限が無く使用することができる。例えば、三菱瓦斯化学社製のエージレスアイ等を挙げることができる。

30

【0035】

本発明で使用する脱酸素剤としては、薬液のpH及び重炭酸イオン濃度に影響を与えない脱酸素剤である。すなわち、炭酸ガスの発生並びに吸収といった本来の酸素吸収性能以外の性質が排除された脱酸素剤である。

そのような脱酸素剤としては、炭素-炭素不飽和結合を有する架橋高分子化合物を主成分とするものであり、例えば、特開平11-347400号公報に開示されている脱酸素剤を挙げることができる。

40

【0036】

なお、薬液のpH値と、炭酸ガス濃度の相関は、pHを変化させた薬液を充填した容器における、平衡状態を保つヘッドスペースにおける炭酸ガス濃度を測定することで得ることができる。

理論的には、平衡状態における薬液のpHと炭酸ガス濃度は、ほぼ直線の相関関係を示す。なお、上記pHの範囲内及び炭酸ガス濃度の範囲内であっても、より好ましくは、炭酸ガス濃度との平衡を確保するpHが6.8~7.1で、炭酸ガス濃度が9~19v/v%程度であるのがよい。

【0037】

以下に、本発明が提供する重炭酸塩を含有する薬液を充填したプラスチック製容器を収

50

納した収納体の具体的な製造方法を説明する。

【0038】

例えば、重炭酸ナトリウムをアルカリ化剤として20～35meq/L含有し、電解質成分として各種電解質を含有する薬液を調製し、この段階で100%炭酸ガスのバブリングによるpH調整を行い、一旦薬液のpHを6.6程度まで低下させる。

次いで、薬液の濾過を行いガス透過性のプラスチック製容器に所望量の薬液の充填を行うことにより、重炭酸塩を含有する薬液充填容器が調製される。また、別法として、窒素ガスによる加圧・送液により、所望量の薬液の充填を行うことにより、ヘッドスペースの酸素濃度を減らした、重炭酸塩を含有する薬液充填容器が調製される。

なお、この段階において、薬液のpHは、若干の上昇をみる。

10

【0039】

得られた薬液充填容器を、例えば、105前後で15～30分程度の加熱滅菌を行う。この加熱により重炭酸塩を含有する薬液は、所望のpH値を有し、容器のヘッドスペースの炭酸ガス濃度との間で平衡状態が確保される。

【0040】

次いで、この薬液充填容器を、ガス非透過性の外装材からなる収納体に収納し、空間部に、薬液のpH及び重炭酸イオン濃度に影響を与えない脱酸素剤及び酸素検知剤を封入し、その上で薬液収納容器のヘッドスペースの炭酸ガス濃度と平衡となる炭酸ガス/窒素ガスを封入し、密閉することで、所望の重炭酸塩を含有する薬液を充填した容器を収納した収納体が調製される。

20

【0041】

重炭酸塩を含有する薬液にあっては、薬液中に溶け込んでいる残存酸素量を0%とすることは不可能である。したがって、これまで提案されていた製剤は、薬液を充填した容器を収納した収納体の空間部に脱酸素剤を収納し、その残存酸素を吸収しようとするものであったが、その酸素の吸収に伴い、炭酸ガス濃度の変動が生じ、結果として薬液のpHが変動してしまう欠点があった。

【0042】

本発明にあっては、脱酸素剤を使用しているにも拘わらず、薬液を充填した容器、及びその充填容器を収納する収納体の内部を、薬液のpHに変動を与えない平衡状態の炭酸ガス濃度とすることにより、薬液充填容器の収納体への収納前後で、薬液のpHの変動が観察されず、また、薬液のpH及び重炭酸イオン濃度に影響を与えない脱酸素剤を使用したことにより、薬液を充填した容器を収納した直後の収納体内に残存する酸素量で薬液のpHが影響されない利点を有しているのである。

30

【実施例】

【0043】

以下に本発明を、実施例により詳細に説明する。

実施例1：

下記表1に記載の組成に従って、各成分を常温で適量の蒸留水に溶解し、溶液中に炭酸ガスをバブリングし、pHを6.5とし、0.22μmのメンブランフィルターで濾過した。濾液をポリエチレン製のプラスチック容器に500mLずつ充填し、当該容器内の空間部(ヘッドスペース)を約50mLにして閉塞し、105/25分で高圧蒸気滅菌を行った。

40

得られた薬液を充填した容器を、ガス不透過性外包材からなる二次包材である収納体に入れ、炭素-炭素不飽和結合を有する架橋高分子化合物を主成分とする脱酸素剤[エーレス(登録商標)GP:三菱瓦斯化学社製]及び酸素検知剤を封入した後、この薬液充填容器と二次包材の空間部を窒素で置換して、収納体を製造した。

【0044】

【表 1】

成 分	濃 度 (g/L)
塩化ナトリウム	6.14
塩化カリウム	0.30
塩化カルシウム	0.22
塩化マグネシウム	0.102
炭酸水素ナトリウム	2.10
クエン酸ナトリウム	0.490

## 【 0 0 4 5 】

10

比較例 1 :

上記実施例 1 において、脱酸素剤をエージレス GP に代えて炭酸ガスを吸収する鉄粉系の脱酸素剤であるエージレス（登録商標）ZP（三菱瓦斯化学社製）を使用した点を除き、実施例 1 と同様にして、比較例 1 の収納体を製造した。

## 【 0 0 4 6 】

比較例 2 :

上記実施例 1 において、脱酸素剤及び酸素検知剤を使用しなかった点を除き、実施例 1 と同様にして、比較例 2 の収納体を製造した。

## 【 0 0 4 7 】

実施例 2 :

20

上記実施例 1 において、炭酸ガスのバブリングによる pH 調整で pH を 6 . 8 とした点を除き、実施例 1 と同様にして、実施例 2 の収納体を製造した。

## 【 0 0 4 8 】

比較例 3 :

上記実施例 1 において、炭酸ガスのバブリングによる pH 調整で pH を 6 . 8 とした点、及び脱酸素剤をエージレス GP に代えて炭酸ガスを放出する脱酸素剤であるエージレス（登録商標）GT（三菱瓦斯化学社製）を使用した点を除き、実施例 1 と同様にして、比較例 3 の収納体を製造した。

## 【 0 0 4 9 】

比較例 4 :

30

上記実施例 1 において、炭酸ガスのバブリングによる pH 調整で pH を 6 . 8 とし、脱酸素剤及び酸素検知剤を用いなかった点を除き、実施例 1 と同様にして、比較例 4 の収納体を製造した。

## 【 0 0 5 0 】

試験例 1 : 長期保存による薬液の pH の変動

上記の各実施例 1 及び 2、比較例 1 ~ 4 の収納体を、40℃にて 6 ヶ月間保存し、保存開始 1、2 および 6 ヶ月後における薬液の pH の変動を観察した。

その結果を下記表 2 に示した。

## 【 0 0 5 1 】

【表 2】

40

	保存開始時	40℃保存		
		1ヶ月後	2ヶ月後	6ヶ月後
実施例 1 (エージレス GP/窒素置換)	6.74	7.08	7.07	7.14
比較例 1 (エージレス ZP/窒素置換)	6.74	7.26	7.26	7.51
比較例 2 (脱酸素剤無し/窒素置換)	6.74	7.02	7.03	7.14
実施例 2 (エージレス GP/窒素置換)	7.10	7.40	7.40	7.48
比較例 3 (エージレス GT/窒素置換)	7.10	7.31	7.28	7.34
比較例 4 (脱酸素剤無し/窒素置換)	7.10	7.31	7.39	7.49

## 【 0 0 5 2 】

50

## 実施例 3 :

上記した表 1 に記載の組成に従って、各成分を常温で適量の蒸留水に溶解し、溶液中に炭酸ガスをバブリングし、pH を 6.6 とし、0.22 μm のメンブランフィルターで濾過した。濾液をポリエチレン製のプラスチック容器に 500 mL ずつ充填し、当該容器のヘッドスペースについて窒素ガス置換を行って閉塞し、105 / 23 分で高圧蒸気滅菌を行った。得られた薬液充填容器を、ガス不透過性外包材からなる二次包材である収納体に収納し、脱酸素剤（エージレス GP）及び酸素検知剤を同封した後、薬液充填容器と収納体の空間部を、窒素によって置換し、包装し、2 週間室温に保存し、pH が 7.1 であり、ヘッドスペースの炭酸ガス濃度が 10 v / v % である包装体内部が完全に脱酸素された包装体を得た。

10

## 【 0 0 5 3 】

この包装体を開封し、ヘッドスペースを酸素 18 %、炭酸ガス 10 v / v %、残部を窒素とする混合ガス 85 mL で置換した。この薬液充填容器をガス不透過性外包材からなる二次包材である収納体に収納し、脱酸素剤（エージレス GP）及び酸素検知剤を同封した後、薬液充填容器と収納体の空間部を酸素 5 %、炭酸ガス 10 %、残部を窒素とする混合ガスを約 400 mL 封入し、実施例 3 の包装体を製造した。

## 【 0 0 5 4 】

## 比較例 5 :

上記実施例 3 において、2 回目の包装時に同封するエージレス GP に代えて、エージレス（登録商標）ZP（三菱瓦斯化学社製）とした点以外、実施例 3 と同様にして、比較例 5 の収納体を製造した。

20

## 【 0 0 5 5 】

## 比較例 6 :

上記実施例 3 において、2 回目の包装時に同封するエージレス GP に代えて、エージレス GT とした点以外、実施例 3 と同様にして、比較例 6 の収納体を製造した。

## 【 0 0 5 6 】

## 比較例 7 :

上記実施例 3 において、2 回目の包装時に同封するエージレス GP を同封しなかった点以外、実施例 3 と同様にして、比較例 7 の収納体を製造した。

## 【 0 0 5 7 】

30

## 試験例 2 : 保存による薬液の pH の変動

上記の実施例 3、及び比較例 5 ~ 7 の収納体を、40 にて 2 週間保存し、薬液の pH、薬液充填容器と収納体の空間部の炭酸ガス及び酸素濃度及び薬液充填容器のヘッドスペースの炭酸ガス及び酸素濃度を測定した。

その結果を下記表 3 に示した。

## 【 0 0 5 8 】

【表 3】

	試験項目		40℃	
			1週間後	2週間後
実施例 3 (エージレス GP)	pH		7.11	7.09
	空間部	炭酸ガス濃度	9.7v/v%	9.8v/v%
		酸素濃度	0.0%	0.0%
	ヘッドスペース	炭酸ガス濃度	8.6v/v%	9.2v/v%
		酸素濃度	1.1%	0.1%
比較例 5 (エージレス ZP)	pH		7.40	7.51
	空間部	炭酸ガス濃度	5.4v/v%	3.7v/v%
		酸素濃度	0.0%	0.0%
	ヘッドスペース	炭酸ガス濃度	5.5v/v%	3.8v/v%
		酸素濃度	1.3%	0.1%
比較例 6 (エージレス GT)	pH		6.98	6.96
	空間部	炭酸ガス濃度	13.2v/v%	12.9v/v%
		酸素濃度	0.0%	0.0%
	ヘッドスペース	炭酸ガス濃度	9.7v/v%	12.1v/v%
		酸素濃度	1.4%	0.1%
比較例 7 (脱酸素剤無)	pH		7.11	7.08
	空間部	炭酸ガス濃度	10.7v/v%	10.2v/v%
		酸素濃度	7.1%	7.1%
	ヘッドスペース	炭酸ガス濃度	9.6v/v%	9.8v/v%
		酸素濃度	7.7%	7.2%

10

20

## 【0059】

## 実施例 4：

上記した表 1 に記載の組成に従って、各成分を常温で適量の蒸留水に溶解し、溶液中に炭酸ガスをバブリングし、pH を 6.6 とし、0.22 μm のメンブランフィルターで濾過した。濾液をポリエチレン製のプラスチック容器に 500 mL ずつ充填し、当該容器のヘッドスペースについて窒素ガス置換を行って閉塞し、105 / 25 分で高圧蒸気滅菌を行った。

30

該薬液を充填した容器を、ガス不透過性外包材からなる二次包材である収納体に収納し、脱酸素剤（エージレス GP）及び酸素検知剤を同封した後、薬液充填容器と収納体の空間部を、当該薬液充填容器のヘッドスペースと同じ二酸化炭素濃度を有する二酸化炭素と窒素の混合ガスによって置換し、包装し、実施例 4 の収納体を製造した。

## 【0060】

## 実施例 5：

上記実施例 4 において、炭酸ガスのバブリングによる pH 調整で pH を 6.5 とした点を除き、実施例 4 と同様にして、実施例 5 の収納体を製造した。

## 【0061】

## 実施例 6：

上記実施例 4 において、炭酸ガスのバブリングによる pH 調整で pH を 6.6 とした点を除き、実施例 4 と同様にして、実施例 6 の収納体を製造した。

40

## 【0062】

## 実施例 7：

上記実施例 4 において、炭酸ガスのバブリングによる pH 調整で pH を 6.7 とした点を除き、実施例 4 と同様にして、実施例 7 の収納体を製造した。

## 【0063】

## 比較例 8：

上記実施例 4 において、脱酸素剤（エージレス GP）及び酸素検知剤を同封せず、この

50

薬液充填容器と収納体の空間部を抜気して包装（脱気包装）した点を除き、実施例 4 と同様に、比較例 8 の収納体を製造した。

【 0 0 6 4 】

比較例 9 :

上記実施例 4 において、炭酸ガスのバブリングによる pH 調整で pH を 6 . 5 とした点、及び脱酸素剤（エージレス GP）及び酸素検知剤を同封せず、この薬液充填容器と収納体の空間部を抜気して包装（脱気包装）した点を除き、実施例 4 と同様に、比較例 9 の収納体を製造した。

【 0 0 6 5 】

比較例 1 0 :

上記実施例 4 において、炭酸ガスのバブリングによる pH 調整で pH を 6 . 6 とした点、及び脱酸素剤（エージレス GP）及び酸素検知剤を同封せず、この薬液充填容器と収納体の空間部を抜気して包装（脱気包装）した点を除き、実施例 4 と同様に、比較例 1 0 の収納体を製造した。

【 0 0 6 6 】

比較例 1 1 :

上記実施例 4 において、炭酸ガスのバブリングによる pH 調整で pH を 6 . 7 とした点、及び脱酸素剤及び酸素検知剤を使用せず、薬液充填容器をガス不透過性の収納体に収納した後脱気包装した点を除き、実施例 4 と同様に、比較例 1 1 の収納体を製造した。

【 0 0 6 7 】

試験例 3 : 保存による薬液の pH の変動

上記の各実施例 4 ~ 7、及び比較例 8 ~ 1 1 の収納体を、2 5 にて 2 週間保存し、薬液の pH および薬液充填容器のヘッドスペースの炭酸ガス及び酸素濃度を測定した。

その結果を下記表 3 に示した。

【 0 0 6 8 】

10

20

【表 4】

	試験項目	保存開始時	25℃	
			1週間後	2週間後
実施例 4 (エージレス GP/ガス置換包装)	pH	6.80	6.83	6.81
	炭酸ガス濃度	18.2v/v%	17.5v/v%	17.5v/v%
	酸素濃度	未測定	0.9%	0.2%
比較例 8 (脱酸素剤無し/脱気包装)	pH	6.80	6.85	6.82
	炭酸ガス濃度	18.2v/v%	16.7v/v%	17.2v/v%
	酸素濃度	未測定	4.9%	4.7%
実施例 5 (エージレス GP/ガス置換包装)	pH	6.91	6.92	6.92
	炭酸ガス濃度	14.2v/v%	13.8v/v%	13.5v/v%
	酸素濃度	未測定	1.0%	0.2%
比較例 9 (脱酸素剤無し/脱気包装)	pH	6.91	6.93	6.92
	炭酸ガス濃度	14.2v/v%	13.3v/v%	13.5v/v%
	酸素濃度	未測定	5.2%	5.1%
実施例 6 (エージレス GP/ガス置換包装)	pH	7.00	6.99	6.99
	炭酸ガス濃度	11.9v/v%	11.7v/v%	11.6v/v%
	酸素濃度	未測定	0.9%	0.2%
比較例 10 (脱酸素剤無し/脱気包装)	pH	7.00	7.02	7.02
	炭酸ガス濃度	11.9v/v%	11.1v/v%	10.9v/v%
	酸素濃度	未測定	5.1%	5.4%
実施例 7 (エージレス GP/ガス置換包装)	pH	7.09	7.09	7.09
	炭酸ガス濃度	9.6v/v%	9.4v/v%	9.4v/v%
	酸素濃度	未測定	0.9%	0.2%
比較例 11 (脱酸素剤無し/脱気包装)	pH	7.09	7.11	7.10
	炭酸ガス濃度	9.6v/v%	9.4v/v%	8.9v/v%
	酸素濃度	未測定	5.6%	5.5%

10

20

## 【0069】

以上の各実施例、比較例及びその試験例の結果から、以下の点を明らかにすることができた。

すなわち、試験例 1 の長期保存による安定性試験では、実施例及び比較例の収納体は、共に薬液中より収納体内部への炭酸ガスの放出が起こるため、保存開始直後に pH 上昇が認められる。しかしながら、1ヶ月以降、エージレス GP の使用は他の脱酸素剤と異なり、pH の変動は、脱酸素剤を封入していない比較例にほぼ一致していた。これは、エージレス GP が他の脱酸素剤と異なり、炭酸ガスを吸収又は放出しない特徴を有するため、脱酸素剤が原因となる pH の変動を起こさず、また、長期的な安定性も高いことを示している。

## 【0070】

試験例 2 の保存安定性試験では、包装直後において包装体内部に一定量の酸素が存在する場合の検討を行ったが、エージレス GP の使用は他の脱酸素剤と異なり、脱酸素剤が包装体内を脱酸素していく過程で炭酸ガスの吸収又は放出が起こらないため、pH が一定のまま包装体内を脱酸素することが可能であった。

なお、酸素と共に炭酸ガスを吸収するエージレス ZP の使用では pH は上昇し、炭酸ガスを放出するエージレス GT の使用では、pH が低下しており、その違いは明確であった。

## 【0071】

また、試験例 3 の保存安定性試験では、pH が異なる製剤にエージレス GP を封入した場合の効果について検討を行った結果、全ての実施例について、包装前後で pH の変化が

30

40

50

認められなかった。したがって、薬液のpHに対応する炭酸ガス濃度を有する混合ガスとエージレスGPを包装体内に封入することで包装前のpHと変化することなく、且つ脱酸素された包装体とすることができた。

【産業上の利用可能性】

【0072】

以上記載のように、本発明は、重炭酸塩を含有する薬液を充填した容器を収納する非ガス透過性の外包材からなる収納体であって、特に、収納体内部の薬液充填容器と外包材との空間部を、薬液を充填した容器のヘッドスペースにおける炭酸ガス濃度を、薬液のpHと平衡状態となるようにし、その上で、薬液のpH及び重炭酸イオン濃度に影響を与えない脱酸素剤及び酸素検知剤を収容したものである。

10

【0073】

したがって、薬液充填容器のヘッドスペースと、薬液充填容器を収納した収納体の空間部での炭酸ガス濃度の変動は回避され、その結果、かかる収納体に収納された容器に充填された重炭酸塩を含有する薬液のpHは安定したものとなり、薬液自体の重炭酸イオン濃度の変動が無く、副作用の発生のない、安定した重炭酸塩を含有する薬液が提供される点で、医療上の価値は多大なものである。

---

フロントページの続き

(56)参考文献 登録実用新案第3112358(JP,U)

特開平11-347400(JP,A)

特開平08-164185(JP,A)

特開2001-192069(JP,A)

特開平10-211256(JP,A)

特開2000-175989(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A61J 1/14

A61J 3/00

B65D 85/50