

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2008年12月11日(11.12.2008)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2008/149788 A1

- (51) 国際特許分類:  
**A61K 47/12** (2006.01)      **A61K 47/26** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)      **A61M 1/14** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)      **A61P 7/08** (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/059979
- (22) 国際出願日: 2008年5月30日(30.05.2008)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権子ータ:  
特願2007-145676 2007年5月31日(31.05.2007) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋一丁目15番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 杉山 善弘

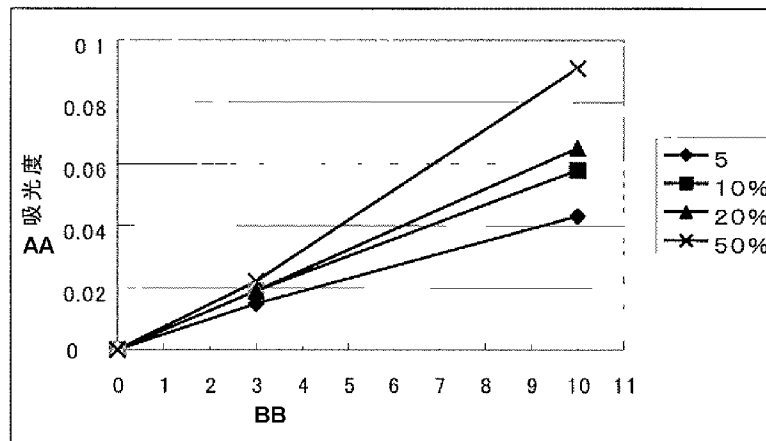
- (SUGIYAMA, Yoshihiro) [JP/JP]; 〒4240911 静岡県静岡市清水区宮加三649-1 味の素株式会社内 Shizuoka (JP). 岩井 優一 (IWAI, Yuichi) [JP/JP]; 〒4240911 静岡県静岡市清水区宮加三649-1 味の素株式会社内 Shizuoka (JP). 澄川 通人 (SUMIKAWA, Michito) [JP/JP]; 〒4240911 静岡県静岡市清水区宮加三235番地 味の素メデイカ株式会社内 Shizuoka (JP). 黒田直孝 (KURODA, Naotaka) [JP/JP]; 〒4240911 静岡県静岡市清水区宮加三235番地 味の素メデイカ株式会社内 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 草間 攻 (KUSAMA, Osamu); 〒1020072 東京都千代田区飯田橋4丁目5番12号 岩田ビル7階 草間特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, C $\phi$ , CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,

[続葉有]

(54) **Ti e:** SOLID DIALYSIS PREPARATION

(54) 発明の名称: 固形透析用剤

[図1]



AA ABSORBANCE  
BB DAYS OF STORAGE

(57) **Abstract:** Disclosed is a powdery dialysis preparation which is prepared by using a solid organic acid, does not contain acetic acid as a pH-adjusting agent, and is reduced in the decomposition of glucose therein. Specifically disclosed is a solid dialysis preparation which comprises an electrolyte component, glucose and a pH-adjusting agent. The solid dialysis preparation further comprises a solid organic acid, wherein the solid organic acid contains a fine powder fraction at a small ratio, specifically contains a fraction of particles having a particle diameter of 250  $\mu$ m or smaller at a ratio of 20% or less or a fraction of particle having a particle diameter of 150  $\mu$ m or smaller at a ratio of 10% or less. Preferably, the solid organic acid is citric acid.

(57) 要約: pH調整剤として酢酸を全く含有しない固体有機酸を使用した粉末透析製剤において、ブドウ糖の分解を抑制した固形透析用剤を提供することであり、

[続葉有]



A1

WO 2008 / 149788



GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RU, RW, SA, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), -X-ラシT (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IL, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RU, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO のW, GH, GM, KE, LU, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), -X-ラシT (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IL, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RU, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書

電解質成分、ブドウ糖及びpH調整剤からなる固形透析用剤において、含有する固体有機酸として、微粉末状態の含有量が少ない固形有機酸を使用することを特徴とする固形透析製剤であり、具体的には粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下の粒子が20%以下である固形有機酸、または粒子径 $150\mu\text{m}$ 以下の粒子が10%以下である固形有機酸を使用することを特徴とする固形透析用剤であり、好ましくは、固体有機酸がクエン酸である固形透析用剤である。

## 明 細 書

### 固形透析用剤

#### 技術分野

[0001] 本発明は、固形透析用剤に関し、特に含有するブドウ糖の分解を抑制させた固形透析用剤、及びその製造方法に関する。

#### 背景技術

[0002] 血液透析に用いられる透析液は、従来の酢酸透析液から、近年は患者の負担が少ない重炭酸透析液に変わってきている。しかしながら、重炭酸透析製剤は、含有する成分である重炭酸イオンが、電解質成分として含有される**カ**レシウムイオン並びにマグネシウムイオンと反応して、不溶性の化合物（重炭酸**カ**レシウム、重炭酸マグネシウムなどの重炭酸金属塩）を生成するため、一剤化することは困難である。そのため、**カ**レシウムイオン及びマグネシウムイオン等を含む電解質成分、必要に応じて添加されるブドウ糖及びpH調整剤を含む濃厚液「A剤」と、重炭酸イオンの炭酸水素ナトリウムからなる粉末の「B剤」の2剤構成からなる透析用剤が広く用いられている。

[0003] しかしながら、この濃厚液「A剤」は、通常約5～15L程度の濃厚液がポリエチレン容器に充填されており、その大きさ及び重量から、輸送コスト、病院での保管スペース及び使用後の廃棄方法等が大きな問題となっている。

そこで、これらの問題を解決する手段としてA剤を粉末剤として提供することが考えられるようになり、既に製品化もされている（特許文献1）。このような粉末透析製剤は、透析製剤を構成する各原料成分（粉末）を混合し、場合によってはバインダー液を添加して造粒し、乾燥し、整粒し、粉末～顆粒製剤として提供することが広く行われている。

[0004] しかしながらこれらの製剤では、含有する成分自体が微粉末状のものが多く、製剤を溶解装置に投入するに際して粉塵が発生したり、また、pH調整剤として使用されている酢酸による酢酸臭が強かったりするため、製造現場、医療現場等での作業環境を悪化させる原因となっている。

また、pH調整剤として少量含有される酢酸は、本来的には生体内にほとんど存在

しないもの(0.1mEq/L以下)であり、また最近になって酢酸に起因すると思われる透析中の頭痛や、血圧低下等の臨床症状の発現が問題視されるようになってきている。

[0005] すなわち、重炭酸透析製剤にpH調整剤として添加される8～12mEq/L程度の少量の酢酸は問題ないと考えられていた。しかしながら、近年の透析療法の長期化や、ダイヤライザーの性能の向上等により、添加された酢酸自体が過度に負荷されることとなり、循環器に悪い影響を与えるようになり、また酢酸不耐症等、酢酸の副作用は予想以上に強いことが認識されるようになってきた。そこで酢酸を全く含まないクエン酸等の固体有機酸を使用した透析製剤が登場するに至った(特許文献2、3)。

[0006] ところで含有されるpH調整剤としてのクエン酸等の固体有機酸は、ブドウ糖と一緒に接触した状態で長期間保存すると、その強酸性のためにブドウ糖の分解が生じ、ブドウ糖分解物である5-ヒドロキシメチルフルフラール(5-HMF)等の生成が起こり、特に水分過多の場合にはこの分解が激しいものである。

[0007] 従来、pH調整剤として酢酸-酢酸塩(酢酸ナトリウム)を使用していた場合には、酢酸が固形状の酢酸ナトリウムに速やかに浸透し、pH4～5に中和されることから、酢酸自体がブドウ糖と直接接触することが無く、上記の点は問題とされていなかったが、pH調整剤として酢酸以外の固体有機酸を使用した場合には大きな問題であり、かかるブドウ糖の分解を抑制した粉末透析用製剤の開発が望まれているのが現状である。

特許文献1:特公昭57-88116号公報

特許文献2:特開平9-301875号公報

特許文献3:特開2005-330241号公報

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0008] したがって本発明は、上記現状を鑑み、pH調整剤として酢酸を含有しない固体有機酸を使用した粉末透析製剤において、ブドウ糖の分解を抑制した固形透析用剤を提供することを課題とする。

[0009] かかる課題を解決すべく、本発明者らは鋭意検討した結果、固体有機酸について、微細粉末状態の固形有機酸含有量を低減すること、具体的には含有させる固形

有機酸について、特定の粒子径以下の粒子の割合をコントロールすること、或いは固体有機酸をコーティングすることで、かかる問題点が解決されることを見出し、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

- [0010] しかし、その一つの某本的態様として請求項1に記載の本発明は、電解質成分、ブドウ糖及びpH調整剤からなる固形透析用剤において、含有される固体有機酸として、その粒子径150 $\mu$ m以下の粒子が20%以下である固体有機酸を使用することを特徴とする固形透析用剤である。
- [0011] より好ましい請求項2に記載の発明は、含有する固体有機酸として、その粒子径150 $\mu$ m以下の粒子が10%以下である固形透析用剤である。
- [0012] また、別の某本的態様としての請求項3に記載の本発明は、電解質成分、ブドウ糖及びpH調整剤からなる固形透析用剤において、含有される固体有機酸がコーティングした固体有機酸であることを特徴とする固形透析用剤である。
- [0013] 更に本発明は上記の各態様において、具体的には以下の構成からなるものである。
- (1) 固体有機酸がクエン酸であることを特徴とする上記に記載の固形透析用剤；
  - (2) 固体有機酸のコーティングをクエン酸ナトリウム溶液で行うものであることを特徴とする上記に記載の固形透析用剤；
- である。
- [0014] また本発明は更に別の態様として、固形透析用剤の製造方法であり、具体的には、電解質成分、ブドウ糖及びpH調整剤からなる固形透析用剤において、請求項6に記載の発明は、電解質成分及びブドウ糖からなる乾燥した造粒物に、固体有機酸として、その粒子径が250 $\mu$ m以下の粒子が10%以下である固体有機酸を添加することを特徴とする固形透析用剤の製造方法であり、また請求項7に記載の発明は、電解質成分からなる乾燥した造粒物に、固体有機酸として、クエン酸ナトリウムによりコーティングした固体有機酸を添加することを特徴とする固形透析用剤の製造方法であり、特に固体有機酸がクエン酸であることを特徴とする上記の固形透析用剤の製造方法である。

- [0015] 更にまた本発明は、別の某本的態様としての請求項9に記載の発明は、電解質成分、ブドウ糖及びpH調整剤からなる固形透析用剤において、含有される固体有機酸として、微粉末状態の粒子の含有率が少ない固形有機酸を使用することを特徴とする固形透析製剤である。
- [0016] より好ましくは、粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下の粒子が20%以下である固形有機酸を使用することを特徴とする、更には固体有機酸がクエン酸であることを特徴とする上記の固形透析用剤である。
- [0017] また、本発明は更に別の態様としての請求項12に記載の発明は、電解質成分、ブドウ糖及びpH調整剤からなる固形透析用剤において、電解質成分及びブドウ糖からなる乾燥した造粒物に、固体有機酸として、微粉末状態の粒子の含有率が少ない固形有機酸を添加することを特徴とする固形透析用剤の製造方法であり、好ましくは、粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下の粒子が20%以下である固形有機酸、または粒子径 $150\mu\text{m}$ 以下の粒子が10%以下である固形有機酸を添加することを特徴とする固形透析用剤の製造方法である。
- [0018] また本発明は、電解質成分、ブドウ糖及びpH調整剤からなる固形透析用剤において、電解質成分からなる乾燥した造粒物に、固体有機酸として、クエン酸ナトリウムによりコーティングした微粉末状態の粒子の含有率が少ない固体有機酸を添加することを特徴とする固形透析用剤の製造方法でもある。
- [0019] 更に本発明は、別の態様として、上記に記載の固形透析用剤を、炭酸水素ナトリウムからなるB剤と細み合わせてなることを特徴とする人工腎臓透析用剤である。

### 発明の効果

- [0020] 本発明により提供される固形透析用剤は、pH調整剤として酢酸を含有しないで固体有機酸を使用したことにより、酢酸不耐症等の副作用が無いと共に、ブドウ糖分解物である5-ヒドロキシメチルフルフラール(5-HMF)等の生成を抑制した、より安定性の高い粉末透析用剤が提供される利点を有している。

### 図面の簡単な説明

- [0021] [図1]試験例1における、100メッシュパス( $150\mu\text{m}$ パス)のクエン酸の添加比率を変えた場合における、5-ヒドロキシメチルフルフラール(5-HMF)の生成を示す図で

ある。

[図2]試験例2における、100×ッシュュパス(150 $\mu$ mパス)のクエン酸の含有比率の変動による、5-ヒドロキシメチルフルフラール(5-HMF)の生成を示す図である。

[図3]試験例2における、60×ッシュュパス(250 $\mu$ mパス)のクエン酸の含有比率の変動による、5-ヒドロキシメチルフルフラール(5-HMF)の生成を示す図である。

[図4]試験例3における、クエン酸添加前の造粒物における微細粉仲物の含有呈による、5-ヒドロキシメチルフルフラール(5-HMF)の生成を示す図である。

### 発明を実施するための最良の形態

[0022] 本発明が提供する固形透析用剤とは、電解質成分、pH調整剤及びブドウ糖からなる、いわゆる「A剤」であり、炭酸水素ナトリウムからなる「B剤」と共に、適切な濃度に希釈、混合した後、血液透析用灌流液として使用される。

このときの各成分の配合量は、例えば以下濃度であることが好ましい。

Na <sup>+</sup>	130～145mEq/L
K <sup>+</sup>	0～4mEq/L
Ca <sup>++</sup>	0～4mEq/L
Mg <sup>++</sup>	0～2mEq/L
Cl <sup>-</sup>	55～135mEq/L
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	20～45mEq/L
固体有機酸イオン	0.02～10mEq/L
ブドウ糖	0～2.0g/L

[0023] 特に好ましい電解質成分としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムであるが、その他の電解質成分も必要に応じて特に制限なく使用することができる。

[0024] pH調整剤である固体有機酸としては、クエン酸の他、例えば乳酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、マレイン酸、マロン酸、フマル酸等の固体有機酸を挙げることができ、また、これらの成分を細み合わせて用いることもできる。その中でも特にクエン酸をpH調整剤として使用するのが好ましい。

[0025] 本発明が提供する固形透析用剤においては、pH調整剤として使用する上記の固

体有機酸としては、微粉仲状態の粒子の含有呈が少ない固形有機酸を使用するのがよい。

そのような微粉仲状態の粒子の含有呈が少ない固形有機酸として、具体的には一緒に配合されるブドウ糖、或いは電解質成分である塩化ナトリウム、塩化カレシウム等の塩化物との接触をなくすか、或いはできるだけ少なくするために、粒子径250 $\mu$ m以下の粒子が20%以下、より好ましくは10%以下の含有呈である固形有機酸、或いは粒子径100 $\mu$ m以下の粒子が10%以下、より好ましくは5%以下の含有呈である固形有機酸を使用するのがよい。

[0026] また、別の手段として、かかるpH調整剤としての固形有機酸をコーティングして使用する。

かかるコーティングは例えば、固形有機酸をブドウ糖溶液、或いはpH調整剤であるクエン酸ナトリウム溶液により、その表面をブドウ糖、或いはクエン酸ナトリウムでコーティングするのがよい。

[0027] なお、コーティングの方法としては、流動屑、伝動屑、コーティングパンなど一般的なコーティング方法を使用して行うことができる。

[0028] 本発明が提供する固形透析用剤は、電解質成分、ブドウ糖、及びpH調整剤として上記したように特典的な固形有機酸を含有する粉末製剤であるが、その製造方法は、電解質成分、及び必要によりブドウ糖からなる乾燥した造粒物に、固形有機酸を添加することにより行われる。

かかる造粒工程は、固形透析用剤を造粒するために一般的に行われている造粒方法、造粒装置を使用するのがよく、特に限定されないが、バインダー液を添加しながら、練合、造粒、乾燥する湿式造粒法が特に好ましい。その際、使用する装置としては、均一に練合、造粒することができる混合装置がよく、例えば、パーティカル・グラニュレーターや、ハイスピードミキサー等がある。

[0029] 本発明の造粒にあっては、塩化カレシウム及び／又は塩化マグネシウムを、水及び／又はエタノールにて溶解してバインダー液として用いることが好ましい。この際、原料総重呈の約0.2～20%程度、より好ましくは約0.3～10%程度、更に好ましくは約0.5～5%程度の水及び／又はエタノールに溶解するのがよい。バインダーの



水分呈を約 0.2%以下とした場合には、各粒子の付着凝集作用が小さく、造粒が進みにくい。一方、水分呈が20%以上となると、造粒装置内で粉末が侃潤して飴状になり、造粒が困難である。

[0030] 造粒物の粒度としては、150 $\mu$ m以上1700 $\mu$ m以下の粒子が95%以上、より好ましくは150 $\mu$ m以上1400 $\mu$ m以下の粒子が95%以上、さらに好ましくは250 $\mu$ m以上1200 $\mu$ m以下の粒子が95%以上であることが、使用される固体有機酸と混合したときの均一性の良さ及び使用する際の粉立ちによる周囲の而れ(さらには機械等の腐食)の防止の観点から好ましい。

なお、この原料総重呈とは、透析用剤の構成成分である電解質成分、pH調整剤のうち、造粒に供する成分を全て合わせた重呈をいう。

[0031] また、原料総重呈によっては水及び／又はエタノールの最少なくなり、塩化カルシウム及び／又は塩化マグネシウムを溶解させると飽和状態になり、全呈を溶解させることかできない場合には、塩化カルシウム又塩化マグネシウムのとちらか、或いは塩化カルシウム及び塩化マグネシウムの一部を溶解させてハイターとして用いることもできる。この場合、ハイター被に溶解しない残りの塩化カルシウム及び／又は塩化マグネシウムについては、他の成分と一緒に粉伸し、造粒を行うのがよい。

[0032] ハイター被の添加方法は、粗大粒の形成を防ぎ、含有呈の均一性に優れた製剤とするために、ハイター被が万遍なく行き渡るように添加すればよく、例えば、攪拌混合している粉末に噴霧したり、滴下したりする方法等が好ましい。このように、棚解性のある塩化カルシウム及び／又は塩化マグネシウムをハイター被として使用することによって、含有均一性に優れた固形透析用剤を燻製することかできる。

また、原料総重呈の約0.2~20%程度の水及び／又はエタノールに溶解させることによって、水及び／又はエタノールの含有呈を減少させ、乾燥時間を短縮することかできるので、製造効卒もよく、分解の少ない製剤とすることかできる。

[0033] 本発明にあつては、造粒前の各成分を約1.5mm以下の粒子になるように粉伸し、一定の大きさにそろえる解伸工程を細み入れることもできる。この結果、吹の造粒工程において、原料を均一の混合することかできるため、最終的に含有呈均一性に優れた透析用剤を製造することかできる。この解伸工程では、透析用剤の構成成分であ

る電解質成分のうち、ハインターとする塩化カレシウム及び／又は塩化マクネシウム以外の成分を約1.5mm以下の粒子となるように解伸するのが好ましい。この場合、使用する解伸装置としては、各成分を1.5mm以下の大きさに解伸できるものであれば、一般的な解伸型整粒機を使用して行うことかでき、造粒物としては、平均粒度が標準篩で12〜100メッシュであることが好ましい。

[0034] また、本発明におけるかかる解伸工程においては、塩化ナトリウムのみを別に約1.5mm程度以下に解伸しておいてもよい。すなわち、塩化ナトリウム抜き電解質成分を造粒、整粒、乾燥し、塩化ナトリウム以外の成分を含む透析用剤の造粒物を製造した後、解伸下塩化ナトリウムを混合、または分包して透析用剤とすることもできる。

本発明が提供する固形透析用剤にあつては、含有成分のうち塩化ナトリウムは原料総重量の約60〜80%程度を占めるため、塩化ナトリウム抜きの造粒物では装置の規模を小さくすることかでき、製造コストの削減や製造効率を上げることかできる。

更に分包する場合には、例えば、中仕切りになっている複数室に分離された袋に、塩化ナトリウム抜きの造粒物を入れることにより、開封する際に一度に開封することかでき、成分の入れ忘れや、入れ違いを防止することかでき、操作性もよい製剤を提供することかできる。

[0035] 次に、かくして造粒、整粒された造粒物を乾燥する乾燥工程で使用する乾燥機としては、一般的に固形透析用剤の整粒・乾燥工程に使用されている乾燥装置、例えば、流動層乾燥機や、振動式乾燥機を用いることかできる。

[0036] 次いで、本発明の特典的な固体有機酸であるpH調整剤を、上記で乾燥した造粒物と混合する。電解質成分等の造粒物の乾燥後に、固体有機酸を混合することにより、フトウ糖分解物である5-HMF等の生成をより抑制することかでき、安定な固形透析用剤が得られるという利点がある。

この場合の混合装置は、一般的に使用されているものでよく、特に限定されない。

[0037] 本発明にあつては、フトウ糖は固体有機酸をコーティングしない場合には、フトウ糖を予め電解質成分と共に造粒しておくのがよい。或いは、乾燥した電解質成分の造粒物に、pH調整剤である固体有機酸を混合する際に、一緒に混合させることもでき

る。

或いは、固体有機酸を混合する前に、ブドウ糖を乾燥した電解質成分の造粒物と混合させておくのもよい。

- [0038] かくして調製された本発明の固形透析用剤は、適当な容器包装材により包装され、透析用「A剤」として提供される。かかる包装用材としては、水蒸気及びガスの透過を防ぐものが好ましく、例えば透湿度(4°C、90%RH)が1.0g/m<sup>2</sup>/24時間以下のものを用いることが好ましい。材質としては、例えば、以下の積層材を挙げることができる。PET/ガラス蒸着PET/PE、PET/酸化アルミニウム/ナイロン、PET/SiO<sub>x</sub>/CPP、PET/SiO<sub>x</sub>/ナイロン/CPP及びOPP/SiO<sub>x</sub>/CPP等である。

### 実施例

- [0039] 以下に本発明を、試験例、実施例等により具体的に説明するが、本発明はこれら実施例等に限定されるものではない。

- [0040] 試験例1:pH調整剤として固体クエン酸について、糊子径が150 $\mu$ m以下のクエン酸の存在によるブドウ糖分解に及ぼす影響

下記表1に記載の処方からなる固形透析用剤であって、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、ブドウ糖及びクエン酸ナトリウムからなる乾燥造粒物に、pH調整剤として、100 $\times$ ツシュパス(150 $\mu$ m以下)の固体有機酸であるクエン酸を、添加比率を変え混合し、固形透析用剤を得た。

- [0041] [表1]

塩化ナトリウム	2 1 4 B g
塩化カリウム	5 2 g
塩化カルシウム	7 7 g
塩化マグネシウム	3 6 g
ブドウ糖	5 2 5 g
クエン酸ナトリウム	1 0 g
クエン酸	3 5 g

- [0042] 各混合物を5°Cで保存し、保存開始後3、5及び10日目に、生成するブドウ糖分解物である5-ヒドロキシメチルフルフラール(5-HMF)の生成を測定した。

5-HMFの生成量は、試料2.9gを水21mLに溶解し、分光光度計により284nmにおける吸光度を測定し、その値により表した。

その結果を図1に示した。

[0043] 図中に示した結果からも判明するように、100 $\mu$ m以下(150 $\mu$ m以下)のクエン酸の添加率が多いほど、ブドウ糖分解物である5-HMFの生成が多く、20%以下で5-HMFの生成抑制効果が認められ、10%以下ではその効果は特に顕著なものであった。

[0044] 試験例2: 微粉砕状のクエン酸(約子径が250 $\mu$ m以下、或いは150 $\mu$ m以下)の存在によるブドウ糖分解に及ぼす影響

下記表2に記載する60 $\mu$ m以下(250 $\mu$ m以下)及び100 $\mu$ m以下(150 $\mu$ m以下)の微粉砕状態のクエン酸を含有するクエン酸4.9gを使用し、後記する実施例1で得られた乾燥造粒物40gと混合し、混合物を60 $^{\circ}$ Cにて20時間保存し、生成するブドウ糖分解物である5-ヒドロキシメチルフルフラール(5-HMF)の生成を測定した。

測定は、ブドウ糖濃度が2.5%になるように溶解し、分光光度計により284nmにおける吸光度を測定し、その値により表した。

その結果を、併せて表2中に示した。

[0045] [表2]

添加したクエン酸の微細粉末状物の含有量 (%)		5-HMFの吸光度 (60 $^{\circ}$ C/20時間)
150 $\mu$ m以下 (100 $\mu$ m以下)	250 $\mu$ m以下 (60 $\mu$ m以下)	
0.01	0.01	0.033
0.00	0.00	0.022
0.05	0.05	0.029
2.21	4.22	0.070
5.51	10.31	0.129
8.02	15.33	0.169
19.87	33.03	0.233
26.72	44.56	0.336
56.90	81.08	0.505

[0046] 上記の表の結果に基づいて、100 $\mu$ m以下(150 $\mu$ m以下)の微粉砕状態のクエン酸を含有するクエン酸を基準とした結果を図2に示した。

また、上記の結果に基づいて、60 $\mu$ m以下(250 $\mu$ m以下)の微粉砕状態のクエン酸を含有するクエン酸を基準とした結果を図3に示した。

表2、及び図2並びに図3に示した結果からも判明するように、微細粉末状のクエン酸の含有率が多いクエン酸を添加することにより、5-HMFの生成が多く、100×ッシュュパス(150 $\mu$ m以下)のクエン酸の含有率が低いほど5-HMFの生成抑制効果が認められ、10%以下ではその効果は特に顕著なものであることが理解される。

一方、60×ッシュュパス(250 $\mu$ m以下)のクエン酸の含有率については、その20%以下、好ましくは10%以下で5-HMFの生成抑制効果が顕著なものであることが理解される。

[0047] 試験例3:クエン酸を混合する前の乾燥造粒物における微細粉体物がブドウ糖分解に影響を及ぼすか否かの検討

後記する実施例1で得られた乾燥造粒物について、その微細粉体物[100×ッシュュパス(150 $\mu$ m以下)]<sup>1</sup>の含有率の異なる検体A～Cを、60°Cにて20時間保存し、生成するブドウ糖分解物である5-ヒドロキシメチルフルフラール(5-HMF)の生成を測定した。

なお、各検体A～Cの微細粉体物[100×ッシュュパス(150 $\mu$ m以下)]<sup>1</sup>の含有率は、以下の表3に記載の通りであった。

[0048] [表3]

150 $\mu$ m以下の含有量 (100×ッシュュパス) (%)	5-HMFの吸光度(60で/20時間)		
	検体A (5検体)	検体B (3検体)	検体C (2検体)
0 0	0 0 2 4	0 0 2 3	
2 4 5	0 0 2 1		
2 5 9			0 0 2 1
2 8 9	0 2 6		
3 8 0		0 0 2 5	
4 6 5			0 0 2 2
4 7 4		0 0 2 7	
5 1 1	0 0 3 3		
8 9 6	0 0 3 5		

[0049] 5-HMFの測定は、ブドウ糖濃度が2.5%になるように溶解し、分光光度計により284nmにおける吸光度を測定し、その値により表した。

その結果を、併せて表3中に示した。

[0050] 上記の表3の結果に基づいて、100×ッシュュパス(150 $\mu$ m以下)の微粉仲状態の乾燥造粒物を含有各検体の5-HMFの吸光度を図に示すと図4の通りとなる。

図中に示した結果からも判明するように、クエン酸を添加する前の造粒物について

は、その造粒物を微粉仲化したものが存在したとしても、ブドウ糖の分解に対する影響はほとんどないことが判明する。

[0051] 以上の試験例1～3の結果から、微粉仲化されたクエン酸の添加量を少なくすること、すなわち、電解質成分、ブドウ糖及びpH調整剤からなる固形透析用剤において、含有される固体有機酸、例えばクエン酸として、微粉仲状態の粒子の含有量が少ないクエン酸を使用することにより、ブドウ糖の分解を抑えた安定した固形透析製剤となる本願発明の特徴がよく理解できる。

[0052] 実施例1：固形透析用剤の調製

塩化ナトリウム9429g、塩化カリウム228g、塩化カルシウム338g、クエン酸ナトリウム42g及びブドウ糖2305gを、バーチカル・グラニューレーター(VG-25型、パウレックス社製)で混合した混合物に、塩化マグネシウム158gを水117(1%)に溶解して、バインダー液として添加し、練合、混合し、この造粒物を流動層乾燥機にて乾燥した。

次いで、この乾燥造粒物2848gを用い、粒子径が150 $\mu$ m以下の粒子を5%未満であるクエン酸34gをV型混合機にて混合し、本発明の固形透析用剤を得た。

産業上の利用可能性

[0053] 以上記載のように、本発明は、電解質成分、ブドウ糖及びpH調整剤からなる固形透析用剤において、ブドウ糖の分解を抑制した安定な粉末透析用剤が提供されるといふ点で、医療上の価値は多大なものである。

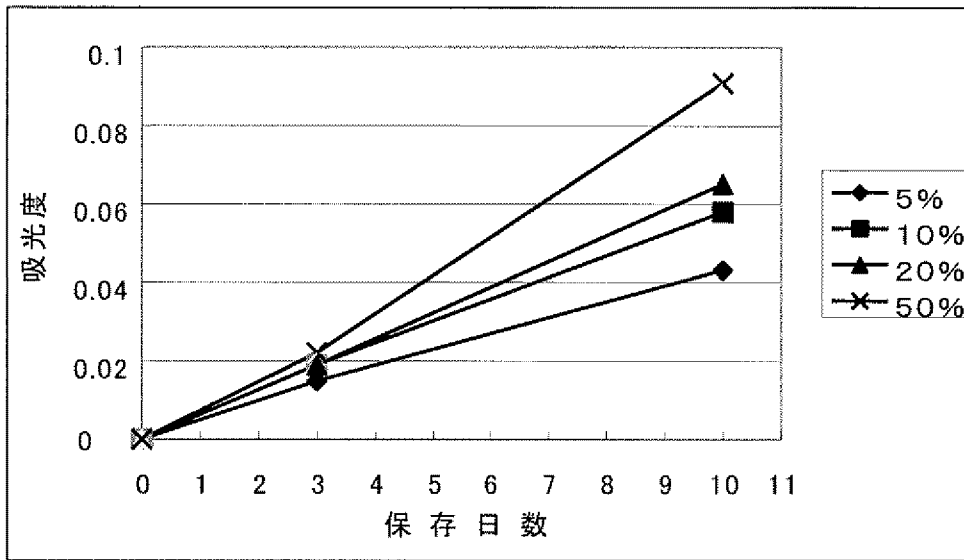
## 請求の範囲

- [1] 電解質成分、ブドウ糖及びpH調整剤からなる固形透析用剤において、含有される固体有機酸として、粒子径 $150\mu\text{m}$ 以下の粒子が20%以下である固体有機酸を使用することを特徴とする固形透析用剤。
- [2] 固体有機酸に含まれる粒子径 $150\mu\text{m}$ 以下の粒子が10%以下である請求項1に記載の固形透析用剤。
- [3] 電解質成分、ブドウ糖及びpH調整剤からなる固形透析用剤において、含有される固体有機酸がコーティングした固体有機酸であることを特徴とする固形透析用剤。
- [4] 固体有機酸がクエン酸であることを特徴とする請求項1～3に記載の固形透析用剤。
- [5] 固体有機酸のコーティングをクエン酸ナトリウム溶液で行うものであることを特徴とする請求項3に記載の固形透析用剤。
- [6] 電解質成分、ブドウ糖及びpH調整剤からなる固形透析用剤において、電解質成分及びブドウ糖からなる乾燥した造粒物に、固体有機酸として、粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下の粒子が10%未満である固体有機酸を添加することを特徴とする固形透析用剤の製造方法。
- [7] 電解質成分、ブドウ糖及びpH調整剤からなる固形透析用剤において、電解質成分からなる乾燥した造粒物に、固体有機酸として、クエン酸ナトリウムによりコーティングした固体有機酸を添加することを特徴とする固形透析用剤の製造方法。
- [8] 固体有機酸がクエン酸であることを特徴とする請求項6又は7に記載の固形透析用剤の製造方法。
- [9] 電解質成分、ブドウ糖及びpH調整剤からなる固形透析用剤において、含有される固体有機酸として、微粉末状態の粒子の含有率が少ない固形有機酸を使用することを特徴とする固形透析製剤。
- [10] 粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下の粒子が20%以下である固形有機酸を使用することを特徴とする請求項9に記載の固形透析用剤。
- [11] 固体有機酸がクエン酸であることを特徴とする請求項9又は10に記載の固形透析用剤。

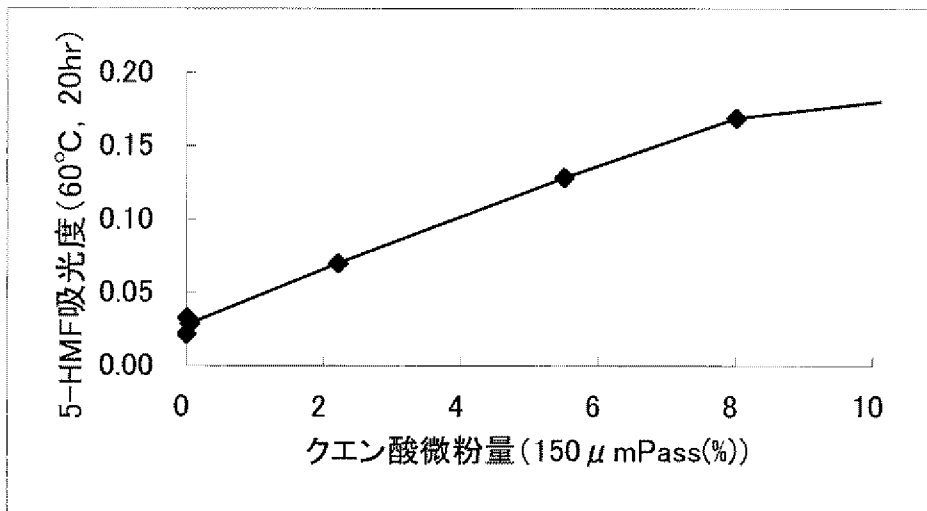
- [12] 電解質成分、ブドウ糖及びpH調整剤からなる固形透析用剤において、電解質成分及びブドウ糖からなる乾燥した造粒物に、固体有機酸として、微粉末状態の粒子の含有呈が少ない固形有機酸を添加することを特徴とする固形透析用剤の製造方法。
- [13] 粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下の粒子が20%以下である固形有機酸、または粒子径 $150\mu\text{m}$ 以下の粒子が10%以下である固形有機酸を添加することを特徴とする請求項12に記載の固形透析用剤の製造方法。
- [14] 電解質成分、ブドウ糖及びpH調整剤からなる固形透析用剤において、電解質成分からなる乾燥した造粒物に、固体有機酸として、クエン酸ナトリウムによりコーティングした微粉末状態の粒子の含有呈が少ない固形有機酸を添加することを特徴とする固形透析用剤の製造方法。
- [15] 固体有機酸がクエン酸であることを特徴とする請求項13又は14に記載の固形透析用剤の製造方法。
- [16] 請求項1～11のいずれかに記載の固形透析用剤を、炭酸水素ナトリウムからなるB剤と細み合わせてなることを特徴とする人工腎臓透析用剤。



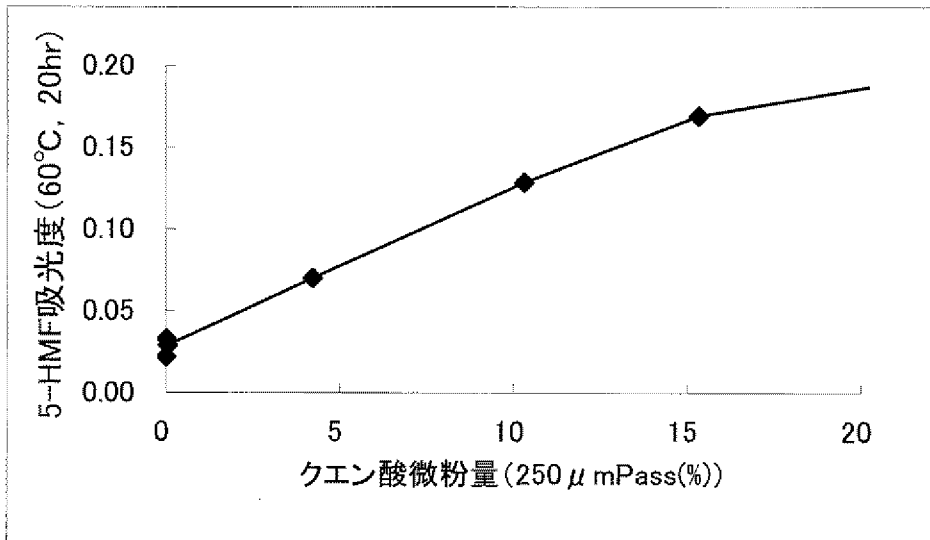
[図1]



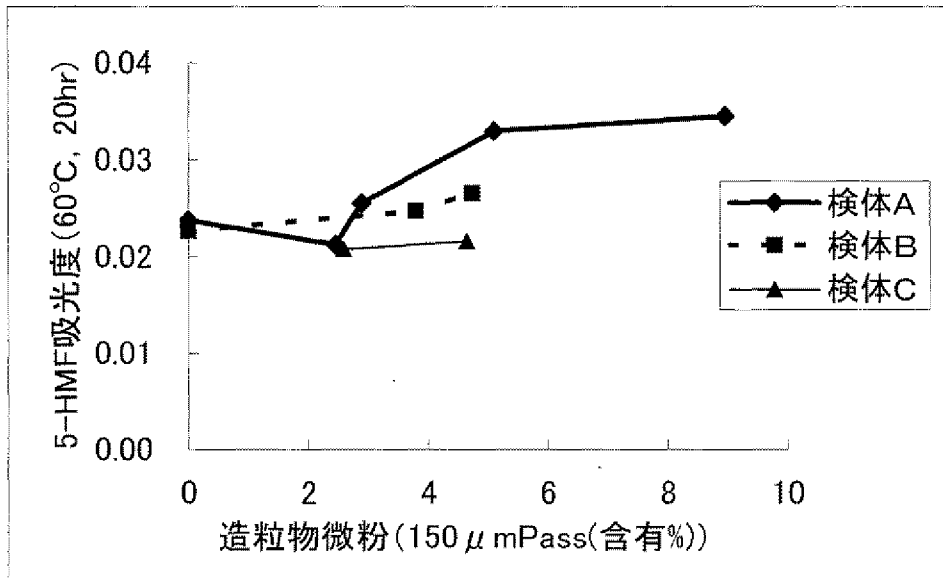
[図2]



[図3]



[図4]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/059979

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K4 7/12 (2006.01)i , A61K9/1 6 (2006.01)i , A61K4 7/02 (2006.01)i , A61K4 7/2 6 (2006.01) i , A61M1/14 (2006.01) i , A61P7/08 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K47/12 , A61K9/16 , A61K47/02 , A61K47/26 , A61 M1/14 , A61P7/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2006-223657 A (Nikkiso Co., Ltd.), 31 August, 2006 (31.08.06), Par. Nos. [0022], [0029]; table 1 (Family: none)	1, 2, 4, 6, 8-16
X Y	JP 2007-037601 A (Ajinomoto Co., Inc.), 15 February, 2007 (15.02.07), Full text (Family: none)	9, 11, 12, 16 1, 2, 4, 6, 8, 10, 13-15
X Y	JP 2001-327597 A (Nipro Corp.), 27 November, 2001 (27.11.01), Full text (Family: none)	9, 11, 12, 16 1, 2, 4, 6, 8, 10, 13-15

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
15 August , 2008 (15.08.08)

Date of mailing of the international search report  
26 August , 2008 (26.08.08)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

A thonzed officer

Facsimile No.

Telephone No.

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2003-000703 A (Nikkiso Co., Ltd.), 07 January, 2003 (07.01.03), Par. Nos. [0013], [0016] to [0017] (Family: none)	9, 11, 12, 16 1, 2, 4, 6, 8, 10, 13-15
X Y	JP 2005-330241 A (Ajinomoto Co., Inc.), 02 December, 2005 (02.12.05), Full text (Family: none)	9, 11, 12, 16 1, 2, 4, 6, 8, 10, 13-15
A	JP 2002-102337 A (Nipro Corp.), 09 April, 2002 (09.04.02), Full text & US 2002/0061338 A1 & EP 1192961 A2	1, 2, 4, 6, 8-16
A	WO 2005/094918 A1 (Nipro Corp.), 13 October, 2005 (13.10.05), Full text & US 2007/0231395 A & EP 1731183 A1 & CN 1938058 A	1, 2, 4, 6, 8-16
A	JP 2001-054570 A (Nissho Corp.), 27 February, 2001 (27.02.01), Full text & JP 2001-54570 A & US 6489301 B1 & EP 1059083 A2	1, 2, 4, 6, 8-16
A	JP 10-087478 A (Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 April, 1998 (07.04.98), Full text (Family: none)	1, 2, 4, 6, 8-16

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/059979

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

A solid dialysis preparation comprising an electrolyte component, glucose and a pH-adjusting agent such as citric acid is well-known. Then, a "special technical feature" of the inventions of claims 1, 2, 4, 6 and 8-16 resides in a matter that the solid organic acid is specified with respect to a particle diameter, as recited as "containing a fraction of particles having a particle diameter of 150  $\mu\text{m}$  or less at a ratio of 20% or less", and a "special technical feature" of the inventions of claims 3, 5 and 7 resides in a matter that the solid organic acid is "coated", which is unrelated to a particle diameter.

(continued to extra sheet)

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1, 2, 4, 6 and 8-16

**Remark on Protest**  
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No. III of continuation of first sheet (2)

Consequently, there is no technical relationship between these groups of inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features, and therefore these inventions cannot be regarded as being so linked as to form a single general inventive concept.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

IntCl A61K47/12 (2006. 01) i, A61K9/16 (2006. 01) i, A61K47/02 (2006. 01) i, A61K47/26 (2006. 01) i, A61M1/14 (2006. 01) i, A61P7/08 (2006. 01) i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

IntCl A61K47/12, A61K9/16, A61K47/02, A61K47/26, A61M1/14, A61P7/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2008年
日本国実用新案登録公報	1996-2008年
日本国登録実用新案公報	1994-2008年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー <sup>ホ</sup>	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2006-223657 A (日機装株式会社) 2006. 08. 31, [0022], [0029], [表1] 等 (7ファミリーなし)	1, 2, 4, 6, 8-16
X Y	JP 2007-037601 A (味の素株式会社) 2007. 02. 15, 全文 (7ファミリーなし)	9, 11, 12, 16 1, 2, 4, 6, 8, 10, 13-15

洋 C欄の続きにも文献が列挙されている。

ヴ パテントファミリーに関する別紙を参照。

ホ 引用文献のカテゴリー

IA」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
IE」国際出願日前の出願または特許であるか、国際出願日以後に公表されたもの  
IL」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
IO」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
rp」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の役に公表された文献

IT」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
IX」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
IY」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
I&J 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 08. 2008

国際調査報告の発送日

26. 08. 2008

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関3丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

情野 千秋

4C

3127

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の テコリーホ	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 2001-327597 A (ニプロ株式会社) 2001. 11. 27, 全文 (y アミリーなし)	9, 11, 12, 16 1, 2, 4, 6, 8, 10, 13-15
X Y	JP 2003-000703 A (日機装株式会社) 2003.01.07, [0013], [0016] ~ [0017] (7 アミリーなし)	9, 11, 12, 16 1, 2, 4, 6, 8, 10, 13-15
X Y	JP 2005-330241 A (味の素株式会社) 2005. 12. 02, 全文 (7 アミリーなし)	9, 11, 12, 16 1, 2, 4, 6, 8, 10, 13-15
A	JP 2002-102337 A (ニプロ株式会社) 2002. 04. 09, 全文 & US 2002/0061338 A1 & EP 1192961 A2	1, 2, 4, 6, 8-16
A	WO 2005/094918 A1 (ニプロ株式会社) 2005. 10. 13, 全文 & US 2007/0231395 A & EP 1731183 A1 & CN 1938058 A	1, 2, 4, 6, 8-16
A	JP 2001-054570 A (株式会社ニッシー) 2001. 02. 27, 全文 & JP 2001-54570 A & US 6489301 B1 & EP 1059083 A2	1, 2, 4, 6, 8-16
A	JP 10-087478 A (富田製薬株式会社) 1998. 04. 07, 全文 (7 アミリーなし)	1, 2, 4, 6, 8-16



## 第II欄 請求の範囲の一部の調査かてきないときの意見 (第1ページの2の続き)

怯第8条第3項 (PCT 17条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- i. r 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ビ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることかてきる程度まで所定の要件を備たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ㄱ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

電解質成分、フトウ糖、及び、クエン酸等のpH調整剤からなる固形透析用剤は周知の技術であるところ、請求の範囲1、2、4、6、8-16に係る発明の「特別な技術的特徴」といえるものは、固体有機酸に関して「粒子径  $i$   $50 \mu\text{m}$ 以下の粒子が20%以下」等、一定の粒子径を定めたものであるのに対し、請求の範囲3、5、7に係る発明の「特別な技術的特徴」といえるものは、固体有機酸が「コーティング」されている点についてのみであって、粒子径とは何等関係していない。

してみれば、これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

1. r 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したため、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. r 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することかてきたため、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. デ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ㄱ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 1、2、4、6、8~16

## 追加調査手数料の異議の中立に関する注意

- ㄱ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ㄱ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ㄱ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。