

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4492985号
(P4492985)

(45) 発行日 平成22年6月30日(2010.6.30)

(24) 登録日 平成22年4月16日(2010.4.16)

(51) Int.Cl.

A 6 1 J 1/10 (2006.01)

F 1

A 6 1 J 1/00 3 3 1 A
A 6 1 J 1/00 3 3 0 Z
A 6 1 J 1/00 3 3 1 B

請求項の数 6 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2000-48388 (P2000-48388)
 (22) 出願日 平成12年2月24日 (2000.2.24)
 (65) 公開番号 特開2001-231841 (P2001-231841A)
 (43) 公開日 平成13年8月28日 (2001.8.28)
 審査請求日 平成19年1月11日 (2007.1.11)

特許法第30条第1項適用 平成11年9月1日茨城県
 つくば市において開催されたAPPLIED DIAMOND CONFERENCE/FRTONTIER CARBON TECHNOLOGY JOINT CONFERENCE 1999 (ADC/FCT99)
 で発表

特許法第30条第1項適用 日経産業新聞 (平成11年
 11月16日) 株式会社日本経済新聞社

(73) 特許権者 592079804
 三菱商事プラスチック株式会社
 東京都千代田区丸の内二丁目2番1号 岸
 本ビル6階
 (74) 代理人 100115794
 弁理士 今下 勝博
 浜 研一
 東京都品川区西五反田1丁目27番2号
 三菱商事プラスチック株式会社内
 (72) 発明者 鹿毛 剛
 東京都品川区西五反田1丁目27番2号
 三菱商事プラスチック株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】液体医薬品用プラスチック容器及び液体医薬品の保存回収方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

DLC (ダイヤモンドライカーボン) 膜が内面に形成されているプラスチック容器であって、該 DLC 膜の水素原子 % が 10 原子 % 以上 50 原子 % 未満、該 DLC 膜の密度が 1.3 g / cm³ を超えて 2.1 g / cm³ 以下、該 DLC 膜の膜厚が 180 以上 350 以下の範囲において、該 DLC 膜の組成、密度、膜厚の 3 つの条件を適切化することにより、該プラスチック容器に液体医薬品を密封したときの該プラスチック容器の水蒸気透過性が 0 ~ 0.006 g / 容器 / 日で、且つ、酸素透過性が 0 ~ 0.011 ml / 容器 / 日に形成されたことを特徴とする液体医薬品用プラスチック容器。

【請求項2】

前記 DLC 膜が内面に形成されているプラスチック容器の内壁面は、該 DLC 膜の組成、密度、膜厚の 3 つの条件を適切化することにより、医薬品有効成分に対して低吸着性の壁面で形成されていることを特徴とする請求項1に記載の液体医薬品用プラスチック容器。

【請求項3】

前記 DLC 膜が内面に形成されているプラスチック容器の内壁面は、該 DLC 膜の組成、密度、膜厚の 3 つの条件を適切化することにより、医薬品有効成分の活性について高維持率を有する壁面で形成されていることを特徴とする請求項1又は2に記載の液体医薬品用プラスチック容器。

【請求項4】

10

20

前記医薬品が、たんぱく質、ペプチドまたは糖蛋白であることを特徴とする請求項1、
2又は3に記載の液体医薬品用プラスチック容器。

【請求項5】

前記プラスチック容器が、ポリエチレンテレフタレート樹脂で形成されていることを
特徴とする請求項1、2、3又は4に記載の液体医薬品用プラスチック容器。

【請求項6】

組成、密度、膜厚の3つの条件を適切化したDLC膜を内面に形成したプラスチック容器に、医薬品が、たんぱく質、ペプチドまたは糖蛋白である液体医薬品を直接封入して、該液体医薬品の有効成分の活性を維持した状態で保存し、さらに該液体医薬品使用時には、前記プラスチック容器の開封又は吸引により、該プラスチック容器内壁面への該液体医薬品の有効成分の吸着を抑制しながら回収することを特徴とする液体医薬品の保存回収方法。10

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は液体医薬品の充填容器として適性を有する炭素膜コーティングプラスチック容器及び液体医薬品の保存回収方法に関する。

【0002】

ここで液体とは、液体のみならず、流動体や半流動体を含む。流動体とは、水飴のような粘性の高い液体をいい、半流動体とは、トマトケチャップのように同一物質で固相と液相の状態のもののみならず、マヨネーズのような別物質が固相と液相にわかれているものを含む広い概念の混合物をいう。また液体には、溶質を溶媒に分散させた溶液も含む。20

【0003】

ここで容器として適性とは、(1)透明性がよく、異物検査に支障をきたさない、(2)内容液、配合薬剤と化学的に反応しない、という基本特性に加え、(3)水蒸気透過性が少ない、(4)酸素透過性が少ない、等の性質を多く兼ね備えている場合をいう。

【0004】

【従来の技術】

一般に、プラスチック製の容器は、成形が容易である点、軽量である点および低コストである点等から、食品や医薬品等の様々な分野であって、充填容器として広く使用されている。30

【0005】

しかしながら、プラスチックは、よく知られているように、酸素や二酸化炭素等の低分子ガスを透過させたり、低分子有機化合物を吸着し、透過する。さらに水蒸気についても透過する性質を有する。

【0006】

また酸素や二酸化炭素等の非極性ガス分子を透過しにくい特性を有するプラスチックであっても、水分子等の極性分子は、プラスチック中の透過メカニズムが上記非極性分子のものと異なるために透過する。同様に透過メカニズムの違いから水分子等の極性分子を透過しにくい特性を有するプラスチックであっても、酸素や二酸化炭素等の非極性ガス分子を透過する。40

【0007】

したがって、酸素や二酸化炭素等の非極性分子と水等の極性分子を共に透過しにくい特性を有するプラスチックはほとんどない。現在、発明者らが把握している中で酸素、二酸化炭素のガスバリア性と防湿性をともに有しているプラスチックはポリ塩化ビニリデンのみである。

【0008】

しかしながら、ポリ塩化ビニリデンは、機械適性に劣るという欠点があり、また、廃棄物として焼却処理する場合には塩素を含むために高温焼却が必要とされた。

【0009】

10

20

30

40

50

さらに溶剤に分散させた有用たんぱく質成分を吸着しにくいプラスチックとなると発明者らの知る限りでは存在しない。

【0010】

このため、プラスチック容器はガラス製の容器等に比べて、その使用対象や使用形態について様々な制約を受けてきた。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

ところで、液体医薬品を充填包装する場合に、医薬品の有効成分を溶かしている溶媒が蒸気として容器外部に散逸して有効成分の濃度が上昇し、あるいは容器外部から水蒸気が混入して医薬品有効成分濃度の低下が生じることは好ましくない。また、医薬品を容器から取り出すときに、医薬品有効成分が容器内壁面に吸着することにより、医薬品有効成分を有効に使用することが出来ないという問題があった。さらには、プラスチック容器を形成するプラスチック材料から可塑剤等の不純物が医薬品に混入し、医薬品有効成分の活性が低下するという問題もあった。

10

【0012】

しかしながら、プラスチック容器は成形の容易性、軽量性および低コスト性等の特性を有しているので、上記のような液体医薬品の充填容器として使用できれば非常に便利である。

【0013】

特開平8-53117号公報には、酸素と二酸化炭素について優れたガスバリア性を有し、酸素に鋭敏な炭酸飲料や発泡飲料に適した容器として、プラスチック容器の内壁面にDLC(Diamond Like Carbon)膜を形成した容器およびこのような容器の製造装置が開示されている。

20

【0014】

ここで DLC 膜とは、iカーボン膜または水素化アモルファスカーボン膜(a-C:H)とも呼ばれる硬質炭素膜のことで、SP³結合を主体にしたアモルファスな炭素膜であり、非常に硬くて絶縁性に優れるとともに高い屈折率を有している。このような DLC 膜をプラスチック容器の内壁面に形成することにより、炭酸飲料や発泡飲料の容器として使用可能な容器を得ている。

【0015】

30

上記公報の発明の容器は、(1)透明性がよく、異物検査に支障をきたさない、(2)酸素透過性が少ない、を備えている。

【0016】

また、特開平11-70152号公報では、プラスチックフィルムの少なくとも片面に、水素濃度が50原子%以下であり、かつ、酸素濃度が2~20原子%であるダイヤモンド状炭素膜が形成されている薬品容器用フィルム等について開示されている。該フィルムは透明性、酸素バリア性と水蒸気バリア性を有したフィルムである。この公報では、本来の材料特性として、水蒸気バリア性に優れ、酸素を透過しやすいポリプロピレンとポリエチレンフィルムについての実施例が示されている。25 μm の二軸延伸ポリプロピレンの酸素透過度が17.3 m1/m²/日である。また、透湿度は4.5 g/m²/日でバリア性の向上も2または3倍程度である。

40

【0017】

しかし炭素膜コーティングプラスチック容器をもってしても、(1)透明性がよく、異物検査に支障をきたさない、(2)内容液、配合薬剤と化学的に反応しない、という基本特性に加え、(3)水蒸気透過性が少ない、(4)酸素透過性が少ない、等の要求を満足できる容器はなかった。

【0018】

本発明は、プラスチック容器の内壁面に適切な組成、密度、膜厚の DLC 膜を形成することにより、液体医薬品の充填容器として適性を有する液体医薬品溶プラスチック容器、特に水蒸気と酸素混入による液体医薬品有効成分の品質劣化を防止し、溶媒である水の容器

50

外への揮発や吸湿による医薬品有効成分の濃度変動を防止し、さらには、医薬品有効成分の容器内壁面への吸着や容器からの溶出物との結合により生じる活性低下を低減できるプラスチック容器を提供することを目的とする。

【0019】

【課題を解決するための手段】

請求項1に記載した発明は、DLC(ダイヤモンドライクカーボン)膜が内面に形成されているプラスチック容器であって、該DLC膜の水素原子%が10原子%以上50原子%未満、該DLC膜の密度が 1.3 g/cm^3 を超えて 2.1 g/cm^3 以下、該DLC膜の膜厚が180以上350以下の範囲において、該DLC膜の組成、密度、膜厚の3つの条件を適切化することにより、該プラスチック容器に液体医薬品を密封したときの該プラスチック容器の水蒸気透過性が $0 \sim 0.006\text{ g/容器/日}$ 且つ酸素透過性が $0 \sim 0.011\text{ m}^1/\text{容器/日}$ に形成されたことを特徴とする。これにより、酸素ガスバリア性を有し、かつ防湿性に優れた液体医薬品用プラスチック容器を提供できるため、液体医薬品有効成分の酸素混入による品質劣化を防止し、水の容器からの揮発と吸湿による医薬品有効成分の濃度変動を防止することが出来る。本発明では、ガスバリア性は容器1本あたりについて計算している。したがって、水蒸気透過性については「g/容器/日」、酸素透過性については「m¹/容器/日」の単位を使用する。この単位における「容器」の内表面積は $400\text{ cm}^2/\text{容器}$ であり、水蒸気透過性及び酸素透過性を、「容器」あたりではなく「内表面積(m²)」あたりに換算する場合は、上記単位中の「容器」を「 400 cm^2 」として換算すればよい。なお、裏蓋からのガス透過はほとんどないため、その面積は考慮に入れない。また、容器の肉厚は、 0.3 mm を基準とする。ただし、容器の容量、形状により本発明が限定されるものではない。液剤である水分の蒸発による成分の濃度の変化がおこるため、水蒸気バリア性のある包装剤、容器が要望される。特に塩酸ピロカルピン、チオ硫酸ナトリウム、サルチル酸ナトリウム、塩酸ジフェンヒドラミン、重酒石酸コリン、サルチル酸などの水溶性医薬品は水分の遮断が要求される。本発明により、これらの医薬品に対して適した炭素膜コーティングプラスチック医薬品用容器を提供できる。

【0020】

なお、プラスチックに対し、窒素、酸素、二酸化炭素の非極性分子からなるガス透過性は一般に $1:3.8:24.2$ の関係があるといわれている(医薬品の包装設計、杉原正泰編、南山堂275頁)。酸素ガスバリア性を有している本発明の炭素膜コーティングプラスチック容器はこの一般的な関係に従って炭酸ガスバリア性も有している。

【0021】

DLC膜は炭素原子と水素原子からなり、たとえばポリエチレン樹脂も同様の原子から構成される。しかし、ポリエチレンが他のプラスチック樹脂と同じく、酸素と水蒸気の共に透過性を有するのに対し、本発明の炭素膜コーティング容器ではどちらのガスも透過性が非常に低い。本発明者らはこの理由については以下のように推測している。

水素含量が50原子%と多いDLC膜は、密度も $1.2 \sim 1.3$ で低く、炭素原子と水素原子がポリマー状になっている。このときDLC膜は伸縮性をもっているので容器の伸縮に対してクラックが入ることはないが、緻密な膜でないため、酸素及び水分が透過しやすいと推測される。

一般にプラズマCVD(化学気相成長)法では、高周波の印加電力を上げると負の自己バイアスが大きくなるが、負の自己バイアスが大きくなると正イオンの衝撃を促進することにより、緻密な膜ができて膜の密度が大きくなる。また、成膜時の圧力が低いほど負の自己バイアスは大きくなる傾向である。

高周波の印加電力が下げるとき、十分なバイアスが与えられずに合成されたDLC膜は水素やグラファイト的なSP²結合を多く含み、ふわふわした膜となるため、膜の密度も小さい。

膜厚が薄すぎると、膜が島状で穴があいている状態であり、全体を覆わない。また、膜厚が厚くなりすぎると、膜自体に圧縮応力が働き、膜にクラックが入り剥離してくる。

10

20

30

40

50

従って本発明に係る炭素膜は、炭素膜であるからという理由で酸素および水蒸気に対しガスバリア性を有するのではなく、本発明は特に組成、密度、膜厚の3つの条件を適切化することにより得られるものである。

【0022】

ここで本発明のDLC膜でいう組成とは、水素原子%と炭素原子%によって決定される。すなわち、製造条件より理論上、水素と炭素以外の構成原子として酸素を含むことがあるが、その量は非常に少ない。酸素原子%は0.2原子%以下(X線光電子分光法、SSX-100型(SS社製))である。したがって本発明のDLC膜では、水素原子%が20原子%であるならば、炭素原子%は近似的に80原子%である。

また本発明のDLC膜でいう密度とは、かさ密度を意味するので、膜組成が決まれば必然的に決まるものではない。すなわち、同組成でも析出速度を変えればかさ密度や緻密さが変わるため、ガスバリア性に影響を及ぼす。

これらの3つの条件を適切化することにより、本発明の炭素膜コーティング容器は得られたものである。本発明では、適切化するためにDLC膜の組成、密度、膜厚を指標とした。

【0023】

実施例で後述するが、酸素バリア性の観点から、DLC膜の3つの条件は下記の通りである。すなわち、組成条件は水素原子%としては8原子%以上50原子%未満、好ましくは、10~40原子%である。密度条件は1.3~2.2g/cm³、好ましくは1.4~2.0g/cm³である。膜厚条件は150~450、好ましくは、180~420である。

【0024】

水蒸気バリア性の観点から、DLC膜の3つの条件は下記の通りである。すなわち、組成条件は水素原子%としては10原子%以上50原子%未満、好ましくは、15~35原子%である。密度条件は1.3g/cm³を超えて2.1g/cm³以下、好ましくは1.7~2.0g/cm³である。膜厚条件は180~350、好ましくは、200~320である。

【0025】

従って、酸素バリア性及び水蒸気バリア性を兼ね備えた液体医薬品用プラスチック容器を得るために、DLC膜の3つの条件を下記のようにして達成される。すなわち、組成条件は水素原子%としては10原子%以上50原子%未満、好ましくは、15~35原子%である。密度条件は1.3g/cm³を超えて2.1g/cm³以下、好ましくは1.7~2.0g/cm³である。膜厚条件は180~350、好ましくは、200~320である。

【0026】

本発明に係る液体医薬品用プラスチック容器では、前記DLC膜が内面に形成されているプラスチック容器の内壁面は、該DLC膜の組成、密度、膜厚の3つの条件を適切化することにより、医薬品有効成分に対して低吸着性の壁面で形成されていることが好ましい。これにより、酸素ガスバリア性、水蒸気バリア性、及び医薬品有効成分の低吸着性を有する液体医薬用プラスチック容器を提供できる。ここで、医薬品の容器内壁面への吸着を抑えることで、容器から医薬品を取り出すときに有効成分を効率よく取り出すことができるという効果がある。

【0027】

医薬品有効成分の低吸着性の観点からDLC膜の3つの条件は下記の通りである。すなわち、組成条件は水素原子%としては8原子%以上45原子%未満、好ましくは、8~26原子%である。密度条件は1.3g/cm³を超えて2.2g/cm³以下、好ましくは1.8~2.2g/cm³である。膜厚条件は100~450、好ましくは、100~400である。このようなDLC膜の3つの条件とする理由は不明であるが、発明者らが推測するに組成条件は、水素原子%が少ないと原子単位でダイヤモンド構造等が増加するため、濡れ性も低下し、医薬品有効成分の物理的吸着も少なくなるからと思われる。

10

20

30

40

50

また、化学的吸着は蛋白質のアミノ基やカルボキシル基とプラスチックに微量に存在する電荷部分とがイオン的に反応するために生ずるが、水素原子%少ないとDLC膜の電荷部分が小さくなり、化学的吸着が少なくなると思われる。密度条件は水素原子%との間で、真密度とかさ密度が近づくと比例関係にあると考えられる。そのため密度が大きいと、前記と同様の理由から医薬品有効成分の物理的・化学的吸着も少なくなるからと思われる。膜厚条件は、最低限の膜厚がないと容器のプラスチック樹脂部分がDLC膜で覆われず、露出している状態にあるため、一方、膜厚が大きいとDLC膜内の残留応力でDLCにクラックが生じて、そこから毛管吸引力で容器内面のプラスチック樹脂部分に医薬品有効成分が吸着されるからと思われる。

【0028】

10

従って、酸素ガスバリア性、水蒸気バリア性、及び医薬品有効成分の低吸着性をすべて満たすとの観点から、DLC膜の3つの条件は下記の通りである。すなわち、組成条件は水素原子%としては10原子%以上45原子%未満、好ましくは、15～26原子%である。密度条件は1.3g/cm³を超えて2.1g/cm³以下、好ましくは1.8～2.0g/cm³である。膜厚条件は180～350、好ましくは、200～320である。

【0029】

20

本発明に係る液体医薬品用プラスチック容器では、前記DLC膜が内面に形成されているプラスチック容器の内壁面は、該DLC膜の組成、密度、膜厚の3つの条件を適切化することにより、医薬品有効成分の活性について高維持率を有する壁面で形成されていることを特徴とする。医薬品有効成分の活性について高維持率を有するとは、前述の容器内壁面への有効成分の吸着を抑えるほかに、容器素材から医薬品への溶出物を抑えることにより達成される。したがって、本発明の容器の内面に形成されたDLC膜は、医薬品有効成分の低吸着性と溶出物透過防止性を有するため、医薬品等の容器としてより優れている。腎臓疾患治療の人工透析や点滴には血液凝固を防ぐためにヘパリン(多糖類)を使用する。このときヘパリン溶液は希釈され、プラスチックシリング(約50ml)に入れ、また保管するためにプラスチック容器に入れる。機械を繋ぐチューブもプラスチック製である。これらのシリング、保管容器、チューブによってはヘパリンの活性が低下する場合がある。これはプラスチックへのヘパリンの吸着やプラスチックからの溶出物が原因である。当該炭素膜コーティングプラスチック医薬品用容器は、医薬品の有効成分の吸着を最小限に押さえることができると共に、プラスチックの未反応低分子等の内容物への溶出を最小限に押さえることができる。点眼剤や輸液は「無菌に製した製剤」であることが規定されているので最終製品で滅菌するか各工程を全て無菌化しなければならない。当然容器も高圧蒸気滅菌かエチレンオキサイド(EO)でガス滅菌が行われる。容器をEO殺菌する場合の問題は、EOガスの容器への残留、EOガスの液中への溶出、およびEOガスと液成分との反応である。当該炭素膜コーティングプラスチック医薬品用容器は、たとえEOガスが容器へ残留したとしても内容物への溶出を最小限に押さえることができる。

【0030】

30

本発明に係る液体医薬品用プラスチック容器は、前記医薬品が、たんぱく質、ペプチドまたは糖蛋白である液体医薬品用プラスチック容器である。液体医薬品の形態としては、液剤が製剤のみならず、原体である場合も含まれる。製剤となる中間段階の原体を保管とか運搬する場合であっても本発明の液体医薬品用プラスチック容器を使用できる。これらの蛋白質、ペプチド、糖蛋白質はDNA組替え法、細胞培養法や人血漿成分の分画などで製造される。

【0031】

40

本発明のプラスチック容器は、DNA組替え法により製造された医薬品、すなわち、ティツシュ プラスノーゲン、アクチベーター(TPA)、B型肝炎ワクチン、インターフェロン、インターロイキン、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、ヒト成長ホルモン、インスリン様成長因子I、ヒトインスリン、血清アルブミン、心房性Na利尿ペプチドなどの容器として適している。

50

【0032】

本発明のプラスチック容器は、細胞培養医薬品により製造された医薬品、すなわち、インターフェロン、モノクロナール抗体、B型肝炎ワクチンなどの容器として適している。

【0033】

本発明のプラスチック容器は、血漿分画剤医薬品により製造された医薬品、すなわち、アルブミン、グロブリン、凝固系VIII因子、凝固系IX因子などの容器として適している。

【0034】

医薬品で液剤の形態を有するものは、経口剤と注射剤（輸液を含む）である。例えば輸液では、栄養剤としては糖質液（ブドウ糖、マルトース）、高カロリー剤、アミノ酸液、脂肪乳剤、経腸栄養剤があり、体液及び体液成分製剤としては血漿分画剤（アルブミン（人血球）、グロブリン製剤（抗Ig G）、凝固因子製剤（VIII因子）、電解質製剤（生理食塩水、リンゲル）、血漿代用剤（デキストラン）、無機質製剤（塩化ナトリウム）がある。

前記医薬品成分の中で、アルブミン、グロブリンや血液凝固因子VIIIなどの蛋白質は一般にプラスチックと物理的、化学的に吸着（収着）する。そうすると容器からの有効成分回収率が減少し、また変性、活性の低下が起こる。物理的吸着は疎水結合、ファンデルワールス結合等のために生じる。化学的吸着は蛋白質のアミノ基やカルボキシル基とプラスチックに微量に存在する電荷部分とがイオン的に反応するために生ずる。この吸着は蛋白質のみならず、低分子の医薬品でも極性の強い化合物では起こる。

酵素を含む蛋白質医薬品として次のものがある。すなわち、ティツシュ プラスノーゲン

アクチベーター（TPA）、B型肝炎ワクチン、インターフェロン、インターロイキン、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、ヒト成長ホルモン、インスリン様成長因子I、ヒト インスリン、血清アルブミン、心房性Na利尿ペプチド、モノクロナール抗体、B型肝炎ワクチンが挙げられる。これらの医薬品は、組織培養、組替えDNA法や人血漿成分の分画（ウロキナーゼ、アルブミン、グロブリン）で製造される。これらは固形剤でも使用されるが、その多くは液剤として注射剤として使用される。

以上のことからこれらの医薬品に対し本発明の有効成分が吸着されにくいという機能が発揮される。

【0035】

本発明に係る液体医薬品用プラスチック容器は、前記プラスチック容器が、ポリエチレンテレフタレート樹脂で形成されていることが好ましい。プラスチックは、ポリエチレンテレフタレート樹脂、ポリエチレン樹脂、ポリプロピレン樹脂、ポリスチレン樹脂、シクロオレフィンコポリマ樹脂、ポリエチレンナフタレート樹脂、エチレン-ビニルアルコール共重合樹脂、ポリ-4-メチルベンテン-1樹脂、ポリメタクリル酸メチル樹脂、アクリロニトリル樹脂、ポリ塩化ビニル樹脂、ポリ塩化ビニリデン樹脂、アクリロニトリル-スチレン樹脂、アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン樹脂、ポリアミド樹脂、ポリアミドイミド樹脂、ポリアセタール樹脂、ポリカーボネート樹脂、ポリブチレンテレフタレート樹脂、アイオノマ樹脂、ポリスルホン樹脂、または、4-フロロエチレン樹脂がよいが、ポリエチレンテレフタレートがより好ましく、ポリエチレンテレフタレート製容器にDLC膜を形成させた時に、優れた性能を発揮する。請求項6に記載した液体医薬品の保存回収方法は、組成、密度、膜厚の3つの条件を適切化したDLC膜を内面に形成したプラスチック容器に、医薬品が、たんぱく質、ペプチドまたは糖蛋白である液体医薬品を直接封入して、該液体医薬品の有効成分の活性を維持した状態で保存し、さらに該液体医薬品使用時には、前記プラスチック容器の開封又は吸引により、該プラスチック容器内壁面への該液体医薬品の有効成分の吸着を抑制しながら回収することを特徴とする。

【0036】

【発明の実施の形態】

まず、本発明の炭素膜コーティングプラスチック容器の製造実施形態について説明する。

【0037】

図1は、本装置の電極構成等を示す図である。図1に示すように、本装置は基台1と、基

10

20

30

40

50

台 1 に取り付けられた肩部電極 2 および胴部電極 3 と、胴部電極 3 に対して着脱可能とされた底部電極 4 とを備える。図 1 に示すように、肩部電極 2、胴部電極 3 および底部電極 4 は、それぞれプラスチック容器 5 の外形に即した形状の内壁面を有し、肩部電極 2 はプラスチック容器 5 の肩部に、胴部電極 3 はプラスチック容器 5 の胴部に、底部電極 4 はプラスチック容器 5 の底部に沿って、それぞれ配置される。肩部電極 2、胴部電極 3 および底部電極 4 は、本装置の外電極を構成する。

【 0 0 3 8 】

底部電極 4 を胴部電極 3 に対して取りつけたとき、基台 1、肩部電極 2、胴部電極 3 および底部電極 4 は、互いに気密的に取り付けられた状態となり、これらはプラスチック容器 5 を収納する収納部 1 0 を備える真空チャンバとして機能する。

10

【 0 0 3 9 】

図 1 に示すように、肩部電極 2 および胴部電極 3 の間には絶縁体 6 が介装され、これにより肩部電極 2 と胴部電極 3 とが互いに電気的に絶縁されている。また、胴部電極 3 と底部電極 4 との間には O リング 7 が介装され、底部電極 4 が取り付けられた場合に底部電極 4 と胴部電極 3 との間にわずかな間隙が形成される。これにより底部電極 4 と胴部電極 3 との間の気密性を確保しつつ、両電極間を電気的に絶縁するようしている。

【 0 0 4 0 】

収納部 1 0 には内電極 1 1 が設けられており、内電極 1 1 は収納部 1 0 に収容されたプラスチック容器 5 の内部に挿入される。内電極 1 1 は電気的にグランド電位に接続されている。

20

【 0 0 4 1 】

内電極 1 1 は中空形状（筒状）に形成されるとともに、その下端には内電極 1 1 の内外を連通させる 1 つの吹き出し孔（不図示）が形成されている。なお、吹き出し孔を下端に設ける代わりに、内電極 1 1 の内外を放射方向に貫通する複数の吹き出し孔（不図示）を形成してもよい。内電極 1 1 には内電極 1 1 の内部と連通される管路 1 2 が接続されており、管路 1 2 を介して内電極 1 1 内に送り込まれた原料ガスが、この吹き出し孔を介してプラスチック容器 5 内に放出できるよう構成されている。なお、管路 1 2 は金属製であり導電性を有し、図 1 に示すように、管路 1 2 を利用して内電極 1 1 がグランド電位に接続されている。また、内電極 1 1 は管路 1 2 により支持されている。

【 0 0 4 2 】

30

図 1 に示すように、底部電極 4 には整合器 8 を介して高周波発振器 9 の出力端が接続されている。高周波発振器 9 はグランド電位との間に高周波電圧を発生させ、これにより内電極 1 1 と底部電極 4 との間に高周波電圧が印加される。

【 0 0 4 3 】

次に、本装置を用いてプラスチック容器 5 の内壁面に DLC (Diamond Like Carbon) 膜を形成する場合の手順について説明する。

【 0 0 4 4 】

プラスチック容器 5 はその底部が底部電極 4 の内面に接触するようにセットされ、底部電極 4 が上昇することにより、プラスチック容器 5 は収納部 1 0 に収納される。このとき収納部 1 0 に設けられた内電極 1 1 が、プラスチック容器 5 の口（上端の開口）を介してプラスチック容器 5 の内部に挿入される。

40

【 0 0 4 5 】

底部電極 4 が所定の位置まで上昇して収納部 1 0 が密閉されたとき、プラスチック容器 5 の外周は肩部電極 2、胴部電極 3 および底部電極 4 の内面に接触した状態となる。次いで、不図示の真空装置により、収納部 1 0 内の空気が基台 1 の排気口 1 A を介して排気される。収納部 1 0 内が必要な真空度に到達するまで減圧された後、管路 1 2 を介して送られた原料ガス（例えば、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類等の炭素源ガス）が、内電極 1 1 の吹き出し孔からプラスチック容器 5 の内部に導入される。

【 0 0 4 6 】

原料ガスの濃度が所定値になった後、高周波発振器 9 を動作させることにより内電極 1 1

50

と外電極との間に高周波電圧が印加され、プラスチック容器 5 内にプラズマが発生する。これによって、プラスチック容器 5 の内壁面に D L C 膜が形成される。

【 0 0 4 7 】

すなわち、このプラスチック容器 5 の内壁面における D L C 膜の形成は、プラズマ C V D 法によって行われ、外電極と内電極 1 1 との間に発生したプラズマによって絶縁されている外電極の内壁面に電子が蓄積して、所定の電位降下が生じる。

【 0 0 4 8 】

これによって、プラズマ中に存在する原料ガスである炭化水素の炭素および水素がそれぞれプラスにイオン化される。そして内壁面に蓄積した電子との間の静電引力により外電極の内壁面に沿って延びるプラスチック容器 5 の内壁面に引き寄せられてランダムに衝突し、近接する炭素原子同士や炭素原子と水素原子との結合、さらに一旦は結合していた水素原子の離脱（スパッタリング効果）によって、プラスチック容器 5 の内壁面に極めて緻密な D L C からなる硬質炭素膜が形成される。

【 0 0 4 9 】

上記のように、高周波発振器 9 の出力端は整合器 8 を介して底部電極 4 のみに接続されている。また、底部電極 4 と胴部電極 3 との間には隙間が形成され、底部電極 4 と胴部電極 3 とは互いに電気的に絶縁されている。さらに、胴部電極 3 と肩部電極 2 との間には絶縁体 6 が介装されており、胴部電極 3 と肩部電極 2 とは互いに電気的に絶縁されている。したがって、胴部電極 3 および肩部電極 2 に印加される高周波電力は底部電極 4 に印加される高周波電力よりも小さなものとなる。ただし、底部電極 4 と胴部電極 3 との間、および胴部電極 3 と肩部電極 2 との間は、それぞれの隙間を介して容量結合しているため、胴部電極 3 および肩部電極 2 に対してもある程度の高周波電力が印加される。

【 0 0 5 0 】

一般に、ボトル等のプラスチック容器の底部はその形状が複雑であり、D L C 膜の膜厚、組成、および密度が均一に形成されにくい。このため、D L C 膜を形成した後であっても、容器の底部のガスバリア性が低くなりがちである。

【 0 0 5 1 】

これに対して、上記実施形態の製造装置によれば、プラスチック容器の底部に対し胴部や肩部よりも大きな高周波電力を印加することができるので、ボトル全体に所望の膜厚、組成、及び密度の D L C 膜を均一に形成することが可能であり、容器全体としてのガスバリア性を効果的に向上させることができる。上記実施形態では、印加電力は 8 0 0 ~ 1 4 0 0 W である。

【 0 0 5 2 】

上記実施形態では、肩部電極 2 、胴部電極 3 および底部電極 4 を直列的には完全に絶縁するように構成しているが、各電極を抵抗性、あるいは容量性の素子等により互いに接続するようにしてもよい。要は、容器の各部分に応じて必要な大きさの高周波電力を印加できるようすれば良く、例えば、肩部電極 2 、胴部電極 3 および底部電極 4 の各電極に対して、それぞれ別個に高周波電力を印加するように複数の高周波発振器を用意してもよいし、あるいは单一の高周波発振器の出力を複数の整合器を介してそれぞれの電極に接続するようにしてもよい。

【 0 0 5 3 】

上記実施形態では、外電極を 3 つの部分に分割する場合を例示しているが、外電極を 2 つに分割してもよいし、4 つ以上の部分に分割してもよい。

【 0 0 5 4 】

また、上記実施形態では、底部に D L C 膜が形成されにくいような形状の容器について説明したが、容器の形状に応じて、印加する高周波電力の分布を調整することにより、容器全体にわたり良好な D L C 膜を形成することが可能となる。

【 0 0 5 5 】

したがって、底部に D L C 膜が形成されやすい容器形状の場合では、外電極を分割せずに印加する高周波電力の分布を調整することにより、容器全体にわたり良好な D L C 膜を形

10

20

30

40

50

成することも可能である。

【0056】

上記実施形態では、高周波プラズマCVD法を原理とした製造について説明をした。上記実施形態では、ボトルの形状が複雑でも底部まで所望の組成、密度、膜厚のDLC膜を生成させることが可能である。その生成条件を後述する実施例に示す3つの条件に調整することにより、所望の特性、すなわち、(1)透明性がよく、異物検査に支障をきたさない、(2)内容液、配合薬剤と化学的に反応しない、という基本特性に加え、(3)香臭気成分のバリア性を有し、(4)有機溶媒蒸気バリア性を有し、(5)水蒸気透過性が少ない、(6)酸素透過性が少ない、等を有する炭素膜コーティングプラスチック容器を発明するに至った。

10

【0057】

ただし、DLC膜の形成方法は上記実施形態の方法に限定されない。たとえば、マイクロ波プラズマCVD法を原理とした製造装置等によって DLC 膜を形成させててもよい。

【0058】

【実施例】

本発明では、原則として実施例に 500 mL PET の容器（重量 30 g、肉厚 0.3 mm）を用い、この容器の内表面積は 400 cm² / 容器である。したがってガスバリア性は、容器 1 本あたりについて計算している。これを面積 (m²) あたりに換算する場合は、評価で用いた容器の内表面積を勘案して換算すればよい。なお、裏蓋からのガス透過はほとんどないため、その面積は考慮に入れない。ただし、この実施例の容器の容量、形状により本発明が限定されるものではない。

20

また、PET 容器は、ポリエチレンテレフタレート樹脂（日本ユニペット（株）RT543（Intrinsic Viscosity(固有粘度) 0.77））を使用して成形した。

【0059】

- 分析法 -

(1) 膜厚測定

Tenchol社 alpha-step 500 の触針式段差計で厚みを測定した。

(2) 表面積

ボトル図面から CAD により計算した。1 本あたり約 400 cm² である。

(3) 膜重量の測定

PET ボトルを細断し、フレーク片をビーカに入れ、4% NaOH で常温にて 10 時間反応させ、DLC 膜を剥離させた。この溶液をポリテトラフルオロエチレン製のミリポアフィルター（孔径 0.5 μ）でろ過し、105° で乾燥させ、ろ過前後の重量から DLC 膜の重量を求めた。

30

アルカリ溶液は不純物として残さがあるので、アルカリ溶液のプランク値も求めて、DLC 膜の重量を補正した。

(4) 膜密度の測定

密度は次式から計算で求めた。密度 = 重量 ÷ (表面積 × 厚み)

(5) 膜水素原子含量の測定

島津IBA-9900 EREA (elastic recoil detection analysis, 弹性反跳粒子検出法) を使用して DLC 膜中の水素原子%（水素原子数の比率）を測定¹⁾した。

40

1) A. Kimura, Y. Nakatani, K. Yamada, T. Suzuki, Diamond Relat. Mater. 8 (1999) 37.

(6) 酸素透過度

Modern Control 社製 Oxtran にて 22 × 60% RH の条件にて測定した。

(7) 水分透過度

Modern Control 社製 Oxtran にて 40 × 90% RH の条件にて測定した。

50

【0060】

- 炭素膜コーティング容器の酸素と水蒸気の透過性を比較するための実施例 -

- 実施例 1 -

アセチレンガスを原料として 500 m¹ P E T 容器内面に上述の装置を用いて D L C 膜を形成させた。表 1 に本発明における D L C 膜の生成条件を示す。表 2 に表 1 の実施例に対応させて D L C 膜の膜厚、密度、組成（水素含量として表示）による容器の諸物性を示す。コーティング条件は、表 1 の実施例 1 に記載したように設定した。実施例 1 の膜厚、密度、組成とその膜物性値を表 2 に示した。

- 実施例 2 ~ 19 -

同様に生成した D L C 膜の膜厚、密度、組成を変えるため、表 1 の実施例 2 ~ 19 のよう 10 に設定した。そのときの容器の諸物性を同様に表 2 に示した。

- 参考例 1 ~ 13 -

実施例の D L C 膜の膜厚、密度、組成の3つの条件から、参考例の条件をずらして D L C 膜を形成させた。コーティング条件は表 1 の参考例 1 ~ 13 のように設定した。そのときの容器の諸物性を同様に表 2 に示した。

【0061】

以下余白

【表 1】

実施例	放電方法	高周波電力W	成膜圧力torr	ガス流量sccm	厚みÅ	密度g/cm ³	水素原子%
実施例1	底	800	0.05	31	180	1.6	40
実施例2	底	800	0.05	31	350	1.6	40
実施例3	底	1200	0.05	31	180	2.1	10
実施例4	底	1200	0.05	31	350	2.1	10
実施例5	底	900	0.05	31	200	1.7	30
実施例6	底	900	0.05	31	320	1.7	30
実施例7	底	1200	0.05	31	200	2.0	15
実施例8	底	1200	0.05	31	320	2.0	15
実施例9	底	900	0.05	31	220	1.6	35
実施例10	底	900	0.05	31	350	1.6	35
実施例11	底	1200	0.03	31	220	2.1	10
実施例12	底	1200	0.03	31	350	2.1	10
実施例13	底	900	0.05	31	250	1.7	30
実施例14	底	1200	0.05	31	250	2.0	10
実施例15	底	900	0.05	31	320	1.7	30
実施例16	底	1200	0.05	31	320	2.0	10
実施例17	底	1000	0.07	31	270	1.8	26
実施例18	底	900	0.05	31	300	1.6	35
実施例19	底	1000	0.07	31	300	1.8	26
参考例1	底	800	0.07	31	150	1.3	45
参考例2	底	1300	0.03	31	450	2.2	8
参考例3	底	1300	0.03	31	400	2.2	8
参考例4	底	1100	0.05	31	100	1.9	20
参考例5	底	1100	0.05	31	500	1.9	20
参考例6	底	800	0.07	31	300	1.2	48
参考例7	底	1400	0.03	31	250	2.3	6
参考例8	底	1300	0.03	31	50	2.2	8
参考例9	底	1300	0.03	31	100	2.2	8
参考例10	底	1300	0.03	31	300	2.2	8
参考例11	底	800	0.07	31	450	1.3	45
参考例12(P ET単独)	底	—	—	31	0	—	—
参考例13(P P単独)	底	—	—	31	0	—	—

【0062】

以下余白

【表2】

10

20

30

40

実施例	厚み	密度	組成	透過度及び評価						
				水素原子	酸素	ml/容器/日	評価	水蒸気	g/容器/日	評価
A	g/cm ³	%								
実施例 1	180	1.6	40	0.004	○	0.006	○	0.12	×	
実施例 2	350	1.6	40	0.004	○	0.006	○	0.10	×	
実施例 3	180	2.1	10	0.007	○	0.005	○	0.11	×	
実施例 4	350	2.1	10	0.006	○	0.006	○	0.05	○	
実施例 5	200	1.7	30	0.004	◎	0.003	◎	0.10	×	
実施例 6	320	1.7	30	0.004	◎	0.003	◎	0.02	○	
実施例 7	200	2.0	15	0.003	◎	0.003	◎	0.09	×	
実施例 8	320	2.0	15	0.003	◎	0.003	◎	0.03	○	
実施例 9	220	1.6	35	0.004	◎	0.006	○	0.04	○	
実施例 10	350	1.6	35	0.004	◎	0.006	○	0.05	○	
実施例 11	220	2.1	10	0.005	○	0.005	○	0.04	○	
実施例 12	350	2.1	12	0.006	○	0.006	○	0.03	○	
実施例 13	250	1.7	30	0.004	◎	0.003	◎	0.02	○	
実施例 14	250	2.0	10	0.003	◎	0.004	○	0.04	○	
実施例 15	320	1.7	30	0.003	◎	0.002	◎	0.02	○	
実施例 16	320	2.0	10	0.003	◎	0.004	○	0.05	○	
実施例 17	270	1.8	26	0.002	◎	0.002	○	0.01	○	
実施例 18	300	1.6	35	0.003	◎	0.006	○	0.04	○	
実施例 19	300	1.8	26	0.002	◎	0.003	◎	0.02	○	
参考例 1	150	1.3	45	0.008	○	0.012	×	0.09	×	
参考例 2	450	2.2	8	0.011	○	0.011	×	0.10	×	
参考例 3	400	2.2	8	0.008	○	0.013	×	0.11	×	
参考例 4	100	1.9	20	0.019	×	0.014	×	0.11	×	
参考例 5	500	1.9	20	0.024	×	0.015	×	0.12	×	
参考例 6	300	1.2	48	0.028	×	0.015	×	0.13	×	
参考例 7	250	2.3	6	0.025	×	0.018	×	0.12	×	
参考例 8	50	2.2	8	0.029	×	0.017	×	0.16	×	
参考例 9	100	2.2	8	0.023	×	0.015	×	0.14	×	
参考例 10	300	2.2	8	0.010	○	0.012	×	0.16	×	
参考例 11	300	1.3	45	0.011	○	0.011	×	0.11	×	
参考例 12 (P E T 単独)	0	-	-	0.033	×	0.020	×	0.19	×	
参考例 13 (P P 単独)	0	-	-	1.05	×	0.006	○	0.68	×	

10

20

30

【0063】

酸素バリア性の観点から、DLC膜の3つの条件は下記の通りである。すなわち、組成条件は水素原子%としては8原子%以上50原子%未満、好ましくは、10～40原子%である。密度条件は1.3～2.2 g / cm³、好ましくは1.4～2.0 g / cm³である。膜厚が薄すぎると、膜が島状で穴があいている状態であり、全体を覆わない。また、膜厚が厚くなりすぎると、膜自体に圧縮応力が働き、膜にクラックが入り剥離してくる。従って、膜厚条件は150～450、好ましくは、180～420である。

【0064】

水蒸気バリア性の観点から、DLC膜の3つの条件は下記の通りである。すなわち、組成条件は水素原子%としては10原子%以上50原子%未満、好ましくは、15～35原子%である。密度条件は1.3 g / cm³を超えて2.1 g / cm³以下、好ましくは1.7～2.0 g / cm³である。膜厚条件は180～350、好ましくは、200～320である。

【0065】

従って、酸素バリア性及び水蒸気バリア性を兼ね備えた液体医薬品用プラスチック容器を得るためにには、DLC膜の3つの条件を下記のようにすることで達成される。すなわち、組成条件は水素原子%としては10原子%以上50原子%未満、好ましくは、15～35原子%である。密度条件は1.3 g / cm³を超えて2.1 g / cm³以下、好ましくは1.7～2.0 g / cm³である。膜厚条件は180～350、好ましくは、200～320である。このとき、本発明の炭素膜コーティング容器のガスバリア性は、水蒸気透過性が0～0.006 g / 容器 / 日で、酸素透過性が0～0.011 m1 / 容器 / 日である。

【0066】

- プラスチックフィルムにDLC膜を形成させ、酸素透過性、水蒸気透過性を比較するための実施例 -

特開平11-70152号公報によると、水素濃度が50原子%以下で、かつ、酸素濃度

40

50

が2～20原子%であるダイヤモンド状炭素膜が紹介されている。25μmの二軸延伸ポリプロピレンの酸素透過度が17.3ml/m²/日であり、透湿度は4.5g/m²/日でバリヤ性の向上も2または3倍程度である。

PET容器の内面を12μm厚のPETフィルムで覆い、表1の実施例15の条件にてDLC膜を生成させたときに得られたフィルムを実施例20、表1の17の条件にてDLC膜を生成させたときに得られたフィルムを実施例21として、これらのフィルムの諸物性を表3に示す。本発明の12μmのPETフィルムでは表3の実施例20、21に示す通りにDLC膜を形成させなかったフィルムに対し、酸素ガスバリア性が約100倍、水蒸気透過性が約30倍程向上した。

【0067】

以下余白

【表3】

実施例	膜厚	密度	組成	透過度	
				水素原 子含有 量	酸素 水分
	Å	g/cm ³	水素原 子%	ml/m ² /日	g/m ² /日
参考例14 (PET 1 2 μm)	0	—	—	8.5	4.5
参考例15 (PET 1 2 μm)	0	—	—	100	50
実施例20	200	1.7	30	1.0	2.0
実施例21	250	1.8	26	0.8	1.5

10

20

【0068】

-炭素膜コーティング容器の医薬品有効成分の吸着を比較するための実施例-

表4の条件で製造したDLC膜コーティング容器について医薬品有効成分の吸着を測定した。

【0069】

【表4】

実施例	放電 方法	高周波 電力 W	成膜压 力 torr	ガス流 量 scm	厚み Å	密度 g/cm ³	水素原 子%
実施例22	底	900	0.05	31	300	1.6	35
実施例23	底	1000	0.07	31	300	1.8	26
実施例24	底	1300	0.03	31	450	2.2	8
実施例25	底	1300	0.03	31	400	2.2	8
実施例26	底	1300	0.03	31	100	2.2	8
実施例27	底	1300	0.03	31	300	2.2	8
参考例16	底	800	0.07	31	450	1.3	45
参考例17	底	1300	0.03	31	50	2.2	8
参考例18 (P ET単独)	底	—	—	31	0	—	—
参考例19 (P P単独)	底	—	—	31	0	—	—

30

【0070】

実施例(インシュリンの吸着)

糖尿病患者の術中、術後のケトン性アシドーシスや血糖管理や生体での血糖値維持の目的で輸液容器中にインシュリンを混合して投与することがある。この場合、容器のプラスチックに吸着することが指摘されてきた。この問題を改良するために本発明のDLC膜コーティングのPET容器を用いた。

500ml容量の各プラスチック容器に生理食塩水を300ml入れ、これにインシュリン原液を2.0ml(80単位)添加して3時間室温でゆっくり攪拌した。その後生理食塩水中のインシュリンを分析し残存インシュリンの量を測定し、インシュリンの回収率を算出した。

インシュリン原液は次のように調整した。すなわち、シグマ社製ウシインシュリン(25IU./mg)を少量の0.1N塩酸溶液に溶解し、蒸留水で40U/mlとして使用した。

40

50

インシュリンの分析はラジオイムノアッセイ法を用いた (J. Clin. Endocrin., 40, 400 (1974))

回収率は次式で算出した。

$$\text{回収率} (\%) = [\text{生理食塩中に残存するインシュリン量} / \text{添加したインシュリン量}] \times 100$$

各試験区は5連で行い結果は5連の平均とした。表5に本発明による液体医薬品用プラスチック容器に対するインシュリンの回収率を示す。表5の実施例22～27ではインシュリンを96%以上の回収率を得て、医薬品有効成分の低吸着性を有するという効果があることがわかった。

【0071】

【表5】

10

実施例	回収率
実施例22	96.8
実施例23	99.0
実施例24	96.7
実施例25	99.3
実施例26	98.4
実施例27	99.2
参考例16	94.5
参考例17	93.6
参考例18 (PET単独)	92.2
参考例19 (PP単独)	85.8

20

【0072】

実施例(-グロブリンの吸着)

30

人血漿成分より分画して調整される人グロブリンは感染症などの治療に使用されるが、疎水性のためにプラスチック容器に吸着されるので注射液の場合には問題がおきる。この問題を改良するために本発明のDLC膜コーティングのPET容器を用いた。

実施例(インシュリンの吸着)と同様に500ml容量の各プラスチック容器にpH7.2の0.01Mのりん酸緩衝液300mlを入れ、これに-グロブリン300mgを加え溶解させる。3時間室温でゆっくり攪拌した。その後りん酸緩衝液中の-グロブリンを分析し残存-グロブリンの量を測定し、-グロブリンの回収率を算出した。-グロブリン：生化学工業社製Fraction IIを使用した。

-グロブリンの分析はローリー法による比色法に準じた。

回収率は実施例(インシュリンの吸着)と同様な計算による。各試験区は5連で行い結果は5連の平均とした。表4の条件で製造したDLC膜コーティング容器について測定した。表6に本発明による液体医薬品用プラスチック容器に対する-グロブリンの回収率を示す。

40

表6の実施例22～27では-グロブリンを97%以上の回収率を得て、医薬品有効成分の低吸着性を有するという効果があることがわかった。

【0073】

【表6】

実施例・参考例	回収率
実施例22	97.5
実施例23	98.9
実施例24	97.8
実施例25	99.2
実施例26	99.1
実施例27	99.4
参考例16	95.0
参考例17	95.3
参考例18 (P E T単独)	94.6
参考例19 (P P単独)	90.2

10

【0074】

実施例(化学合成医薬品の吸着)

実施例(インシュリンの吸着、 - グロブリンの吸着)は蛋白質や多糖類の比較的高分子化合物のプラスチック容器への吸着、活性の低下であったが低分子の化学合成品の医薬品でもプラスチックへの吸着が起こる。今までにプラスチック容器に吸着が起こるといわれているつぎの4つの医薬品につき本発明品の容器及びPVC、P E T容器を用いてテストを行った。

20

thiopental sodium (チオペンタール ナトリウム塩) ... 全身麻酔薬

warfarin sodium (ワルファリン ナトリウム塩) ... クマリン系の抗凝血薬

diazepam (ジアゼパム) ... マイナートランキライザー、抗不安薬

hydralazine hydrochloride (塩酸ヒドラジン) ... 本能性高血圧症

500ml容量の各プラスチック容器に0.9%塩化ナトリウム溶液を入れ、上記医薬品を表7に示す濃度になるように加え暗所で1週間室温にて放置した。その後、各医薬品の濃度を測定し、溶液より吸着されずに回収された医薬品の割合を求めた。

30

各医薬品の濃度の測定は紫外吸収による吸光度で算出した。測定波長は表7に示す。なお、測定時にジアゼパムは0.1N硫酸、その他は水で測定しやすい濃度になる様に希釈した。各試験区は5連で行い結果は5連の平均とした。表4の条件で製造したDLC膜コティング容器について測定した。表7に本発明による液体医薬品用プラスチック容器に対する合成医薬品の容器保存後の回収率を示す。

【0075】

以下余白

【表7】

医薬品名	容器	測定波長 (nm)	初期濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	回収率 (%)
チオペンタール ナトリウム塩	実施例22	289	1.0	98.2
	実施例23	289	1.0	99.6
	実施例24	289	1.0	98.4
	実施例25	289	1.0	99.2
	実施例26	289	1.0	99.4
	実施例27	289	1.0	99.3
	参考例16	289	1.0	96.7
	参考例17	289	1.0	91.4
	参考例18 (P E T単独)	289	1.0	85.6
	参考例19 (P P単独)	289	1.0	64.1
ワルファリン ナトリウム塩	実施例22	310	2.5	98.5
	実施例23	310	2.5	99.5
	実施例24	310	2.5	98.1
	実施例25	310	2.5	99.2
	実施例26	310	2.5	99.3
	実施例27	310	2.5	99.5
	参考例16	310	2.5	96.9
	参考例17	310	2.5	95.9
	参考例18 (P E T単独)	310	2.5	94.6
	参考例19 (P P単独)	310	2.5	92.5
ジアゼバム	実施例22	275	1.0	98.1
	実施例23	275	1.0	99.2
	実施例24	275	1.0	98.7
	実施例25	275	1.0	99.4
	実施例26	275	1.0	99.3
	実施例27	275	1.0	99.4
	参考例16	275	1.0	96.8
	参考例17	275	1.0	94.2
	参考例18 (P E T単独)	275	1.0	89.8
	参考例19 (P P単独)	275	1.0	77.8
ヒドロジン 硫酸塩	実施例22	315	3.0	98.6
	実施例23	315	3.0	99.4
	実施例24	315	3.0	98.3
	実施例25	315	3.0	99.2
	実施例26	315	3.0	99.3
	実施例27	315	3.0	99.2
	参考例16	315	3.0	97.4
	参考例17	315	3.0	96.2
	参考例18 (P E T単独)	315	3.0	93.2
	参考例19 (P P単独)	315	3.0	91.5

10

20

【0076】

本発明は明らかに参考例と比べ、医薬品の回収率は改善されており、有用であることが判明した。実施例1～6では、回収率が98%以上である。

【0077】

実施例(インシュリンの吸着)、実施例(-グロブリンの吸着)、実施例(化学合成医薬品の吸着)では、医薬品有効成分の低吸着性の観点からDLC膜の3つの条件は下記の通りである。すなわち、組成条件は水素原子%としては8原子%以上45原子%未満、好ましくは、8～26原子%である。密度条件は1.3 g/cm³を超えて2.2 g/cm³以下、好ましくは1.8～2.2 g/cm³である。膜厚条件は100～450、好ましくは、100～400である。従って、酸素ガスバリア性、水蒸気バリア性、及び医薬品有効成分の低吸着性をすべて満たすとの観点から、DLC膜の3つの条件は下記の通りである。すなわち、組成条件は水素原子%としては10原子%以上45原子%未満、好ましくは、15～26原子%である。密度条件は1.3 g/cm³を超えて2.1 g/cm³以下、好ましくは1.8～2.0 g/cm³である。膜厚条件は180～350、好ましくは、200～320である。

30

【0078】

40

実施例(ヘパリンの活性の低下)

各プラスチックで50mLの溶液が入るシリンジ(容器)を作製し、このなかに0.9%塩化ナトリウム溶液50mLに500単位/mLになるようにヘパリン原液を加え栓をして室温に2週間放置する。2週間後に溶液中のヘパリン活性を測定し、各容器のヘパリン活性への影響を見た。

表4の実施例22の条件と同等の条件にてDLC膜を形成させた容器を表8での実施例28とし、同様に表4の実施例23～27の条件と同等の条件にてDLC膜を形成させた容器を表8での実施例29～33とした。また、参考例も同様に表4の参考例16～19の条件と同等の条件にてDLC膜を形成させた容器を表8での参考例20～23とした。

ヘパリン原液は、ヘパリン(ナトリウム塩)は豚の腸粘液由来のものを使用し、2600

50

0 単位 / ml で分子量は 11000 ~ 14000 であった。

ヘパリン活性の測定は Babson らの方法によった (Am J Clin Pathol. 62, 856 (1974))

各試験区は 5 連で行い結果は 5 連の平均とした。表 8 に本発明の液体医薬品用プラスチック容器に対するヘパリンの活性成分維持率 (活性成分量 (低下後) / 活性成分量 (初期値 = 500)) を示す。

実施例 28 ~ 33 の結果から本発明は参考例と比べ、ヘパリン溶液の活性の維持が保たれていることが明らかである。実施例 28 ~ 33 では、活性維持率が 94 % 以上である。したがってヘパリンの活性を低下させる (1) 容器内壁面への吸着と (2) 樹脂内部からの溶出物との結合は、実施例においてはほとんどないと考えられる。

10

【0079】

以下余白

【表 8】

実施例	活性成分維持率 (%)
実施例 28	96.2
実施例 29	95.9
実施例 30	96.3
実施例 31	94.8
実施例 32	96.2
実施例 33	94.1
参考例 20	91.6
参考例 21	90.4
参考例 22 (PET単独)	88.0
参考例 23 (PP単独)	86.0

20

【0080】

30

【発明の効果】

本発明によれば、 DLC 膜の組成、密度、膜厚の 3 つの条件を特に適切化することにより、医薬品の有効成分を溶かしている溶媒が容器外部に散逸することなくあるいは容器外部から水蒸気が混入することもないので、濃度を一定に保つことが出来るプラスチック容器を提供することができる。容器外部から透過してくる酸素によって、医薬品有効成分の酸化は起こりにくい。また好ましくは、医薬品有効成分が容器内壁面に吸着することなく医薬品を容器から高確率で取り出すことが出来るので、医薬品有効成分を有効に使用することが出来る。さらに好ましくは、プラスチック容器を形成するプラスチック材料から可塑剤等の不純物が医薬品に混入することないので、医薬品有効成分の活性が低下することが少ない。

40

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明に係る液体医薬品用プラスチック容器の製造装置の一実施形態を示す図。

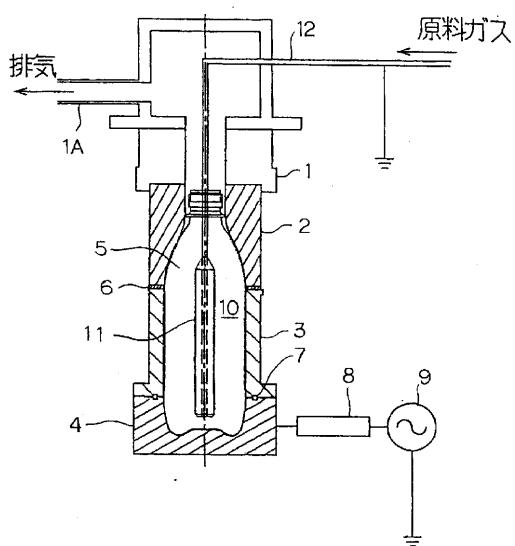
【符号の説明】

- 1, 基台
- 1A, 排気口
- 2, 肩部電極
- 3, 胴部電極
- 4, 底部電極
- 5, プラスチック容器
- 6, 絶縁体

50

- 7, O リング
8, 整合器
9, 高周波発振器
10, 収納部
11, 内電極
12, 管路

【図1】



フロントページの続き

特許法第30条第1項適用 プラスチックス経済(平成11年11月30日)株式会社プラスチックス経済社

審査官 内藤 真徳

(56)参考文献 特開平10-226884(JP,A)
特開平08-053116(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61J 1/00

B65D 1/00

C23C 16/26