(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2004 年2 月5 日 (05.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/010918 A1

(51) 国際特許分類[7]: A61J 1/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009627

(22) 国際出願日: 2003 年7 月30 日 (30.07.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-221234 2002 年7 月30 日 (30.07.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 千寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市 中央区平野町２丁目５番８号 Osaka (JP). 株式会社大塚製薬工場 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC.) [JP/JP]; 〒772-8601 徳島県 鳴門市 撫養町立岩字芥原１１５ Tokushima (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西尾 充平 (NISHIO,Mitsuhira) [JP/JP]; 〒670-0945 兵庫県 姫路市 北条梅原町９８－３ Hyogo (JP).

(74) 代理人: 三枝 英二, 外 (SAEGUSA,Eiji et al.); 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町１－７－１ 北浜ＴＮＫビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

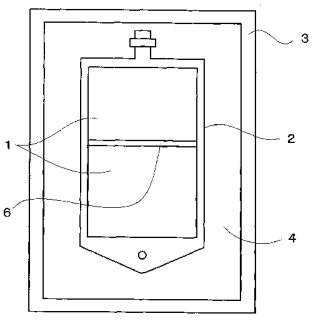
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) **Title:** PACKAGED CONTAINER FOR OCULAR PERFUSION/WASHING SOLUTION AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 眼灌流・洗浄液収容容器包装体およびその製造方法



(57) **Abstract:** It is intended to provide an improved packaged container for an ocular perfusion/washing solution whereby the ocular perfusion/washing solution is prevented without fail from bubbling causing troubles when employed in, for example, cataract surgery, and a process for producing the same. In this packaged container for an ocular perfusion/washing solution, the ocular perfusion/washing solution (1) is contained in a gas-permeable plastic container (2) which is packaged in a gas-impermeable packaging material (3). Between the container (2) and the packaging material (3), there is a space (4) at least 4 times by volume as much as the sum of the inner space of the container and the volume of dissolved gases. This space (4) is held in a gas mixture atmosphere comprising helium gas and/or neon gas with carbon dioxide gas.

[続葉有]

WO 2004/010918 A1

(57) 要約:

例えば白内障手術施行時に眼灌流・洗浄液として使用する際、手術に支障を来す気泡発生を確実に回避できる改良された眼灌流・洗浄液収容容器包装体およびその製造法を提供するものであり、該眼灌流・洗浄液収容容器包装体は、眼灌流・洗浄液（１）をガス透過性プラスチック容器（２）をガス非透過性包装材（３）で包装してなり、上記容器（２）と包装材（３）との空間部（４）容積が容器内空隙体積と溶存気体体積との合計に対して少なくとも４倍であり且つ該空間部がヘリウムガスおよび／またはネオンガスと炭酸ガスとの混合ガス雰囲気とされているものである。

明 細 書

眼灌流・洗浄液収容容器包装体およびその製造方法

技 術 分 野

本発明は眼灌流・洗浄液を収容した容器を包装した包装体およびその製造方法に関する。

背 景 技 術

白内障手術、硝子体手術、緑内障手術などの眼科手術時の眼内および眼外灌流および洗浄に用いられる液としては、代表的には「オペガード」(OPEGUARD、登録商標、千寿製薬株式会社製造、武田薬品工業株式会社販売)および「ビーエスエスプラス」(BSS PLUS、登録商標、参天製薬株式会社輸入販売)が市販されている。

これらの眼灌流・洗浄液を使用した眼科手術、例えば白内障手術の代表例である超音波水晶体乳化吸引術は、「超音波水晶体乳化吸引装置」を利用して混濁した水晶体を超音波破砕し、吸引除去することによって実施される。

より詳しくは、該手術は、超音波を発振する金属製チップ(ultrasonic tip, USチップ, phaco tipなど)による機械的打撃(前後振動)とチップ先端の局所で生じる空洞現象(cavitation)によって水晶体を破砕し、破砕した水晶体をチップ先端から吸引除去し、この吸引により眼内(前房内)が陰圧になることを防ぐために吸引量に見合う量の灌流液を上記チップの周りのスリーブから供給することによって実施される。灌流液は、このように超音波を発振しているUSチップの周りを通過するため、超音波により発生する空洞現象、温度上昇などの影響によって、液中に無数の気泡を発生させる。この気泡は、定在波の節の部分などに集まって大きな気泡となり、これが液中に作用する圧縮力によって押しつぶされる時に衝撃性の強い音響エネルギーを液中に放出し、このエネルギーが衝撃波となって水晶体核を破壊する力の一部として働く。

しかるに、該手術に利用される灌流液の種類によっては、上記核の破壊力として働くことなく、むしろ手術時のチップ先端付近の視認性を損なって手術に支障を来す気泡の発生が認められる場合がある。即ち、灌流液中に溶解している気体は、液中に空洞が生じなくても、圧が一定以下に下がると容易に析出(気泡発

生)する。この気泡は、上記核を破壊する力となるほどの音響エネルギーを生じるものではなく、むしろその発生は手術時の視認性を損なう、即ち手術部位の正確な目視を困難とする不利がある。

眼科手術に用いられる灌流・洗浄液は、そのような手術時の視認性を損なう気泡発生をできるだけ伴わないものであることが好ましい。

発 明 の 開 示

本発明の目的は、眼科手術時に視認性を損なうおそれのある気泡発生を伴うことのない眼灌流・洗浄液、特に眼灌流・洗浄液収容容器包装体製品を提供することにある。

本発明者は、眼灌流・洗浄液の利用(眼科手術)時に発生して視認性を損なう気泡に着目し、該気泡の発生を抑制乃至防止することを目的として鋭意研究を重ねた。その過程で、この気泡の発生量は、眼科手術に利用される装置とその運転条件によって変化することは勿論のこと、眼灌流・洗浄液自体の液組成、液製造工程および条件、液中に溶存する気体の種類および量などによっても変化することを見出した。このように気泡発生に影響を及ぼす要素は多岐にわたり、眼灌流・洗浄液自体に何らかの処理を施すことによって、この気泡の発生量を手術に支障のない範囲に抑制することは、困難と考えた。

しかるに、本発明者は、引き続く研究において、上記眼灌流・洗浄液収容容器包装体において、容器と包装材との空間部の容積を特定値に調節すると共に該空間部にヘリウムガスおよびネオンガスの少なくとも1種と炭酸ガスとの混合ガスを充填しておくときには、得られる製品はその使用時に前記気泡の発生が顕著に抑制乃至防止されるという驚くべき知見を得た。本発明はこの知見を基礎として完成されたものである。

本発明は、下記項1.-5.に記載の発明を提供する。

項1. 眼科手術時に視認性を損なう気泡の発生が防止された眼灌流・洗浄液を収容した容器を包装した包装体であって、

(1) 上記容器がガス透過性プラスチック容器であり、

(2) 該容器がガス非透過性包装材で包装されており、

(3) 上記容器と包装材との空間部の容積が容器内空隙体積と溶存気体体積との

合計に対して少なくとも4倍であり、且つ

(4) 該空間部がヘリウムガスおよびネオンガスから選ばれる少なくとも1種と炭酸ガスとの混合ガス雰囲気とされていることを特徴とする、眼灌流・洗浄液収容容器包装体。

項2. 混合ガス雰囲気が、ヘリウムガスおよびネオンガスから選ばれる少なくとも1種80-99容量％と炭酸ガス1-20容量％との混合ガス雰囲気である項1に記載の眼灌流・洗浄液収容容器包装体。

項3. 容器内に収容された眼灌流・洗浄液の溶存気体体積が眼灌流・洗浄液1L当たり12mL以下(25℃、1気圧)であることを特徴とする項1に記載の眼灌流・洗浄液収容容器包装体。

項4. 眼科手術時に視認性を損なう気泡の発生が防止された眼灌流・洗浄液を収容した容器包装体の製造方法であって、

(1) 眼灌流・洗浄液をガス透過性プラスチック容器に収容するステップ、

(2) 該容器をガス非透過性包装材で包装するステップ、

(3) 上記容器と包装材との空間部の容積を容器内空隙体積と溶存気体体積との合計に対して少なくとも4倍に調節するステップ、および

(4) 該空間部をヘリウムガスおよびネオンガスから選ばれる少なくとも1種と炭酸ガスとの混合ガス雰囲気とするステップを含むことを特徴とする、眼灌流・洗浄液収容容器包装体の製造方法。

項5. 混合ガス雰囲気が、ヘリウムガスおよびネオンガスから選ばれる少なくとも1種80-99容量％と炭酸ガス1-20容量％との混合ガス雰囲気である項4に記載の眼灌流・洗浄液収容容器包装体の製造方法。

本発明は、眼科手術時に視認性を損なう気泡の発生が防止された眼灌流・洗浄液収容容器包装体を提供する。本発明眼灌流・洗浄液収容容器包装体は、その容器内に収容された眼灌流・洗浄液が例えば、白内障手術などの眼科手術時に、視認性を損なって手術に支障を来すおそれのある気泡を発生しないことをその特徴としている。

本発明者は、この気泡発生を抑制乃至防止された所望の眼灌流・洗浄液が、前述した本発明方法によって製造できること、殊に、前記特定の容器を特定の包装

材で包装し且つ該容器と包装材との空間部の容積を前記特定値に調節すると共に該空間部にヘリウムガスおよびネオンガスの少なくとも1種と炭酸ガスとの混合ガスを充填しておくことによって得られるという事実の発見に基づいて完成されている。

本発明眼灌流・洗浄液収容容器包装体によって、このような特有の気泡発生抑制乃至防止効果が奏される理由は、次のように考えられる。即ち、本発明包装体では、その容器に収容された眼灌流・洗浄液中に溶存する気体の量が、従来のこの種眼灌流・洗浄液収容容器包装体におけるそれからは考えられない程度に抑制されており、このことがその主な要因であると考えられる。

より詳しくは、上記のように特定容積に調節した前記空間部にヘリウムガスまたはネオンガスと炭酸ガスとの混合ガスを充填する時には、眼灌流・洗浄液を収容した容器内空隙(インナースペースもしくはヘッドスペース)に存在する気体および容器に収容された眼灌流・洗浄液中に溶存する気体は、容器壁(ガス透過性プラスチック)を経て空間部に透過流出する。例えば、通常の製造操作に従って眼灌流・洗浄液を容器に収容し、これを包装材で包装する場合、空間部、容器内空隙部および眼灌流・洗浄液中には、それぞれ空気が存在する。上記空間部にヘリウムガスなどを含む混合ガスを充填(空間部の空気を置換)すると、空間部の空気の分圧が低下する結果、容器内空隙部および眼灌流・洗浄液中に存在する空気は、容器壁を経て該空間部に流出する。即ち、眼灌流・洗浄液中に溶存している空気は、該眼灌流・洗浄液中、容器内空隙部および空間部のそれぞれにおける分圧が等しくなるまで、眼灌流・洗浄液中および容器中から容器外に流出する。しかるに、空間部に導入したヘリウムガスまたはネオンガスは、容器壁を経て容器空隙部に流入することはあるが、それらの眼灌流・洗浄液に対する溶解度は、空気(酸素、窒素など)に対してかなり小さく、そのために眼灌流・洗浄液中には殆ど溶解しない。それ故に、眼灌流・洗浄液中の溶存気体量は減少するのである。

また、この種の眼灌流・洗浄液の包装体は、眼灌流・洗浄液の安定性を確保するために、窒素ガス雰囲気下で製造されることがある。この場合、空間部、容器内空隙部および眼灌流・洗浄液中には、それぞれ分圧に見合った窒素ガスが存在

する。この窒素ガスは、眼灌流・洗浄液の安定化、即ち酸素による分解、劣化などの防止には有効であるが、例えば眼灌流・洗浄液としての利用時の気泡の発生に関しては、前記空気と同様である。即ち、窒素ガスは空気と同様に眼灌流・洗浄液中に溶解(溶存)し、その溶存量に依存して手術時の気泡発生を著しくする不利は避けられない。

本発明は、このような窒素ガスをヘリウムガスおよび／またはネオンガスと炭酸ガスとの混合ガスで置換する方法をも包含している。本発明に従い、空間部の窒素ガスをヘリウムガスおよび／またはネオンガスと炭酸ガスとの混合ガスで置換するときには、前述した空気の場合と同様に、眼灌流・洗浄液中に溶存している窒素ガスは空間部に透過流出するが、ヘリウムガスおよび／またはネオンガスは窒素ガスに比しても微量しか眼灌流・洗浄液中に溶存し得ないため、結果として眼灌流・洗浄液中の溶存気体量を所望の値に低下させ得るのである。

以上のことから、本発明包装体は、眼灌流・洗浄液中の溶存気体の体積がある値以下に減少されたものとして特徴づけることもできる。本発明者は、所望の眼科手術時に視認性を損なう気泡の発生が防止された本発明眼灌流・洗浄液収容容器包装体における上記溶存気体の体積が12mL/L以下であることを確認している。また、この溶存気体体積が12mL/L以下である場合に、本発明所期の気泡発生抑制乃至防止効果が奏されることを確認している。

尚、本明細書において、溶存気体の体積は、例えば平衡に達した状態における容器空隙部の各ガス(酸素、窒素、ヘリウム、ネオンなど)の濃度をガスクロマトグラフ法などのガス定量法により測定(25℃、1気圧)し、その体積組成比(分圧)から液1L当たりに溶けている各ガス量(mL)を算出する方法により求めることができる。尚、炭酸ガスは後記実験例に示すように気泡の発生には影響を与えない。従って、本発明でいう溶存気体の体積には炭酸ガスの溶存体積量は考慮しないものとする。また、本明細書における溶存気体の体積は、本発明包装体内に収容された眼内灌流・洗浄液中に溶存する気体の量(mL)を示すものであり、該液中の溶存気体の濃度(mL/L)とは直接関連しない。

本発明包装体は、更に、包装された容器内眼灌流・洗浄液を長期に亘って安定に保存することができ、該液剤中の有効成分の経時的品質劣化などのおそれもな

く、また、ガラス瓶などを利用する場合にみられる包装体自体の破損などのトラブルや製品自体が重くて取り扱いに不便である欠点も解消でき、その製造も容易である利点も有している。

以下、本発明包装体につき詳述すれば、本発明における眼灌流・洗浄液は、従来公知の各種のもののいずれでもよい。これらは、オキシグルタチオンおよびデキストロースから選ばれる少なくとも1種と重炭酸イオン(重炭酸イオンを生じる化合物)とを必須成分として含有している。また、カルシウムイオンおよび／またはマグネシウムイオン(これらのイオンを生じる化合物)を含むことができる。その組成は、従来より利用されている組成と同様のものでよく、またはこれらを若干変更することもできる。

眼灌流・洗浄液中の重炭酸イオンを生ずる化合物としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素アンモニウム、炭酸水素カリウムおよびその他の炭酸水素塩を例示できる。これらは水溶液形態で用いられる。また、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸イオンを生じる炭酸塩水溶液は、これらを添加して調製される薬液のpH範囲では重炭酸イオンを生じるため、これらも上記重炭酸イオンを生じる化合物として薬液中に添加配合することができる。重炭酸イオン濃度は、特に限定されず、通常15-50mM程度の範囲にあるのが普通である。この重炭酸イオン濃度は重炭酸塩水溶液濃度では、約0.1-0.4w/v％程度に相当する。特に好ましい重炭酸塩濃度としては、約0.16-0.24w/v％の範囲を例示できる。

カルシウムイオンおよびマグネシウムイオンを生じる化合物としては、具体的には、カルシウムおよびマグネシウムの塩化物、硫酸塩などを挙げることができる。眼灌流・洗浄液中にカルシウムイオンおよびマグネシウムイオンを生じる化合物を配合する場合、同時にクエン酸イオンを生じる化合物を添加配合すると、該液中に共存する重炭酸イオンとカルシウムイオンやマグネシウムイオンとの反応によって炭酸カルシウムおよび／または炭酸マグネシウムの沈殿が生成するおそれを確実に回避することができる。即ち、クエン酸イオンは、カルシウムイオンおよび／またはマグネシウムイオンとキレートを作り、これらのイオンが炭酸イオンと直接結合するのを阻止する作用を奏する。かかるクエン酸イオンを生じる化合物としては、クエン酸ナトリウムを代表例として挙げることができる。該

クエン酸イオンを生じる化合物の好ましい配合量は、通常クエン酸塩として約0.35-2w/v%の範囲、より好ましくは約0.5-1.2w/v%の範囲から選ばれる。

一般的な眼灌流・洗浄液の組成としては、1000mL当たりに次の各成分を下記許容範囲および好適範囲内となるように配合したものを挙げることができる。

	許容範囲(g)	好適範囲(g)
オキシグルタチオン	0-0.5	0-0.3
デキストロース	0.4-1.8	0.7-1.65
炭酸水素ナトリウム	1.5-2.5	1.9-2.3
塩化カルシウム(無水物として)	0.09-0.17	0.1-0.15
塩化マグネシウムまたは硫酸マグネシウム(いずれも無水物として)	0.07-0.18	0.08-0.16

眼灌流・洗浄液には、また塩化ナトリウム、塩化カリウムなどを加えることもできる。これらの配合量は、通常塩化ナトリウムは約0.5-0.9w/v%、好ましくは約0.6-0.8w/v%の範囲であるのがよく、塩化カリウムは約0.02-0.05w/v%、好ましくは約0.025-0.045w/v%の範囲であるのが望ましい。更に、眼灌流・洗浄液には、例えばリン酸イオン、銅、亜鉛などの微量金属のイオンなどを含ませることもできる。

上記眼灌流・洗浄液は、オキシグルタチオンおよびデキストロースから選ばれる少なくとも1種を含む薬液(以下、オキシグルタチオン含有薬液という)と、重炭酸イオンを含む薬液(以下、重炭酸イオン含有薬液という)を各々調製し、連通可能な複数の室を備えたバッグ形態のガス透過性プラスチック容器の各室にそれぞれ別々に収容することもできる。このような複室バッグ形態は、輸液分野で既に知られている。その例としては、例えば2室の連通部を閉鎖する手段が設けられたもの(特公昭63-20550号公報、実公昭63-17474号公報など参照)、2室を区画するシール部が押圧により連通できるもの(特開昭63-309263号公報、特開平2-4671号公報など参照)などを例示することができる。本発明ではこれらバッグの少なくとも1室に、前記重炭酸イオン含有薬液を封入し、他の少なくとも1室にオキシグルタチオン含有薬液を封入する。

この場合、重炭酸イオン含有薬液は、含有される重炭酸イオンの安定性を考慮

して、通常適当なpH調整剤、例えば水酸化ナトリウム、塩酸などを用いてpHを約7.0-9.0、好ましくは約7.0-8.5の範囲に調整されるのがよい。また、該液には、更に、例えば酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどの緩衝剤を添加することもできる。これらの添加によれば急激なpH変化を防止することができる。かかる緩衝剤の濃度は、例えば酢酸ナトリウムを例にとれば、約0.02-0.06w/v%、好ましくは約0.03-0.05w/v%程度の範囲から選ばれる。

オキシグルタチオン含有薬液は、オキシグルタチオンおよびデキストロースを安定に保持するために、通常上記と同様のpH調整剤を用いてpHを約2.5-6.5の範囲、好ましくは約3.0-6.0の範囲に調整されるのがよい。該液にも、上記と同様に、緩衝作用を有する酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどの緩衝剤を添加することができる。

本発明包装体において、眼灌流・洗浄液を収容(封入、充填)するためのガス透過性プラスチック容器は、例えばポリエチレン製、エチレン酢酸ビニル共重合体製、ポリプロピレン製、ポリ塩化ビニル製などであってもよく、またこれら各樹脂材料を適当な比率で配合あるいはラミネートしたものであってもよい。バッグの形状、大きさ、厚さなどには特に制限はない。一般には長方形のものがよく用いられる。バッグの内容量は、一般的には約20mL程度から3L程度の範囲とされ、厚さは100-500μm程度の範囲とされるのが望ましい。

本発明包装体において、上記眼灌流・洗浄液を収容したガス透過性プラスチック容器は、ガス非透過性包装材で包装される。ここで「ガス非透過性」とは、厳密に全てのガスを透過しないという意味ではなく、ガスの透過性、主に空気(酸素、窒素など)、二酸化炭素、ヘリウム、ネオンなどの透過性が、前記した眼灌流・洗浄液(またはそのための各液)を封入した容器のそれよりも相対的に小さいことを意味している。例えば上記容器と同一の材質でもその厚みを大きくすることによって、本発明にいうガス非透過性包装材として利用することができる場合がある。かかるガス非透過性包装材の具体例としては、例えばポリエチレンテレフタレート(PET)、ポリエチレンナフタレート(PEN)、ポリビニルアルコール(PVA)、エチレンビニルアルコール共重合体(EVOH)、ポリ塩化ビニリデン(PVDC)、ポリアミド、ポリエチレン、セロハン、ポリアクリルアミド、セルロ

ース樹脂、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリスチレンなどから選ばれる少なくとも1種の材質からなるフィルムもしくはシート；これらのフィルムもしくはシートの表面に更に酸化珪素、酸化アルミニウムなどの無機物を蒸着させたフィルムもしくはシート；およびアルミ箔などの金属箔；並びに前記フィルムもしくはシートの2種以上または該フィルムもしくはシートと金属箔とを積層した多層フィルム(ラミネートフィルム、アルミフィルム、アルミニウムラミネートフィルムなど)もしくは多層シート(ラミネートシート、アルミシート、アルミラミネートシートなど)を例示できる。

上記包装材は、該包装材により上記容器を包装して収納することができる適宜の形状および大きさとされる。本発明包装体は、一般には該包装材を用いて、適当な包装装置、例えば縦型3方シール機、縦型ピロー包装機、ロータリーパッカーなどにより、製袋し、次いで得られる袋状物に眼灌流・洗浄液を収容した容器を収納し、容器を収納した袋状物をシールする方法により有利に製造されるものであるため、包装材はこのような包装操作に応じた適宜の形状および大きさとすることができる。

また、本発明の包装材には、例えばブリスターパックなどのように、前述したフィルムもしくはシートなどの2種以上または該フィルムもしくはシートなどと他のフィルムもしくはシートなどとを組合わせて成形されるものも包含される。

更に、例えば前記ラミネートフィルムもしくはラミネートシートの上に更にガス非透過性効率を上げるためにアルミフィルムもしくはアルミシートを貼り合わせた形態のもの、前記アルミフィルムもしくはアルミシートの複数枚を貼り合わせた形態のもの、およびラミネートフィルム包装材を更にアルミフィルムで2重包装した形態のものも、本発明におけるガス非透過性包装材として好適に利用することができる。本発明におけるガス非透過性包装材によって形成される袋状物は、そのシール部分を充分に広くすることによって、該部分からガスが透過するおそれをも防止することができる。このようにシール部分を広くとる態様も、本発明眼灌流・洗浄液収容容器包装体として好ましい。

ガス非透過性包装材によって形成される袋状物の形状および大きさ(内容積)は、前記容器をこれで包装後に容器と包装材との間にできる空間部(スペース)

が所定の広さを保有するものとする。即ち、該空間部にはヘリウムガスおよび／またはネオンガスと炭酸ガスとの混合ガスの所定量を存在させる必要があり、そのために、該空間部は上記混合ガス雰囲気とするための充分な容積を有するように決定される。上記空間部の容積は、容器内空隙体積と溶存気体体積との合計量に対して少なくとも約4倍必要である。通常、約4、約5または約6倍以上、約7、約8、約9または約10倍以下とされる。包装材によって形成される袋状物の内容積は、上記条件を満たすために、前記容器容積の少なくとも約1.3倍、約1.4倍または約1.5倍以上、約1.8倍、約2.0倍、約2.5倍または約3倍以下とされるのが望ましい。

本発明眼灌流・洗浄液収容容器包装体は、上記空間部を所定の容積とし且つ該空間部をヘリウムガスおよび／またはネオンガスと炭酸ガスとの混合ガス雰囲気とすることを必須の要件とする。この要件の採用によって、本発明包装体においては、眼灌流・洗浄液の溶存気体体積を液1L当たり12mL以下に制御(低下)させることができ、かくして、本発明所期の眼科手術時に視認性を損なう気泡の発生を確実に防止することができる。

上記空間部をヘリウムガスおよび／またはネオンガスと炭酸ガスとの混合ガス雰囲気とする手段としては、代表的には、ヘリウムガスおよび／またはネオンガスと炭酸ガスとの混合ガスを上記空間部に充填する方法(空間部内気体をこの混合ガスと置換する方法)を挙げることができる。この方法は、より具体的には混合ガス雰囲気下に眼灌流・洗浄液入り容器を包装材で包装(密封)することにより実施できる。また、真空包装技術などにより眼灌流・洗浄液入り容器を包装材で包装後、上記空間部にヘリウムガスおよび／またはネオンガスと炭酸ガスとの混合ガスを充填することによっても実施できる。

上記方法において用いられる混合ガス中の各ガス濃度は、ヘリウムガスおよび／またはネオンガス濃度が約80-99容量%、好ましくは約85-95容量%、更に好ましくは約90-93容量%、とりわけ好ましくは約91-92容量%および炭酸ガス濃度が約1-20容量%、好ましくは約5-15容量%、更に好ましくは約7-10容量%、とりわけ好ましくは約8-9容量%とするのがよい。

本発明包装体の製造操作は、上述した空間部を所定の混合ガス雰囲気とする操

作(溶存気体体積を制御する操作とも考えられる)を行う以外は、通常のこの種の包装体と同様のものとすることができる。即ち、眼灌流・洗浄液の容器への充填、滅菌などおよび該眼灌流・洗浄液入り容器の包装材による包装、密封などは、通常のこの種眼灌流・洗浄液入り容器およびその包装体の製造技術、例えば注射液の製造技術において採用される一般的操作に従って容易に実施することができる。

本発明包装体は、かかる方法に限らず、その溶存気体体積を上記特定値以下に制御し得る限り、任意の方法に従い製造することができる。

本発明包装体には、更に眼灌流・洗浄液の安定化のために従来知られている各種の手段を付加することも可能である。例えば、炭酸ガス発生型酸素吸収剤を前記空間部に封入する手段を設けることも可能である(例えば、特開平5-49675号、特開平6-339512号など参照)。更に、包装材におけるピンホール発生などを検知することができるピンホール検知剤(特開2000-281147号など参照)、水性液剤のｐＨを検知することができるｐＨインジケーター(特開平11-197215号公報、欧州特許出願公開第1033124号明細書など参照)などを空間部に配置することも可能である。

本発明眼灌流・洗浄液収容容器包装体の好ましい一実施態様は、添付図面(図1)に示す通りである。該図によれば、本発明包装体は、眼灌流・洗浄液としての重炭酸イオン含有薬液およびオキシグルタチオン含有薬液(眼灌流・洗浄液、(1)および(1))を、弱シール部(6)で区画された各室に、それぞれ封入してなるガス透過性プラスチック複室バッグ(2)、該バッグを包装したガス非透過性包装材(3)および上記バッグと包装材との空間部(4)からなる。本発明包装体は、上記空間部(4)にヘリウムガスおよび／またはネオンガスと炭酸ガスとの混合ガスの所定量を充填したことによって、眼灌流・洗浄液(1)中の溶存気体体積が制御されており、これによって、該液を眼科手術に利用する際、気泡の発生が防止される特徴を有している。

図面の簡単な説明

図1は、本発明眼灌流・洗浄液バッグ包装体の一実施態様を示す概略図である。

符号の説明

1 眼灌流・洗浄液

2 ガス透過性プラスチック容器

3 ガス非透過性包装材

4 上記バッグ2と包装材3との空間部

6 ガス透過性プラスチック複室バッグの弱シール部

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明眼灌流・洗浄液収容容器包装体の製造例を実施例として挙げ、次いで得られる包装体についての実験例を挙げる。

実施例1

ポリエチレン製の、連通可能な隔壁を有する2室(第1室および第2室)からなるプラスチックバッグ(厚み：約260μm)の各室に、それぞれ下記の薬液を充填閉塞し、熱水シャワー滅菌した。得られた眼灌流・洗浄液入りバッグを、ポリアミド(ナイロン)／ポリビニルアルコール／ポリエチレンのラミネートフィルムで製造した包装袋中に入れ、バッグと袋との空隙に存在する空気を吸引して除去した後、ここにヘリウムガスと炭酸ガスとの混合ガス(容量比：91.5:8.5)を吹き込み、直ちに閉塞して(空間量：約400mL)、眼灌流・洗浄液バッグ包装体を得た。

〈薬液処方〉

(第1室)注射用水にて150mLに調製した時に以下の各成分を含むオキシグルタチオン含有薬液(全量：150mL、容器内空隙体積：15mL、pH：4.5)

オキシグルタチオン	0.09g
ブドウ糖（デキストロース）	0.46g
塩化ナトリウム	3.32g
塩化カリウム	0.19g
水酸化ナトリウム	適量

(第2室)注射用水にて350mLに調製した時に以下の各成分を含む重炭酸塩含有薬液(全量：350mL、容器内空隙体積：35mL、pH：7.4)

炭酸水素ナトリウム	1.05g

酢酸ナトリウム・3水和物	0.30g
クエン酸ナトリウム・2水和物	0.50g
塩化カルシウム・2水和物	0.08g
硫酸マグネシウム・6水和物	0.10g
塩酸	適量

ラミネートフィルムで包装する前の眼灌流・洗浄液の溶存気体体積は、約9mLであり、容器と包装材との空間部容積(約400mL)は、該溶存気体体積(9mL)と容器内空隙体積(15+35=50mL)との合計59mLの約6.8倍であった。

実施例2

実施例1の薬液に代えて下記各薬液を用い、実施例1と同様にして、本発明眼灌流・洗浄液バッグ包装体を得た。

〈薬液処方〉

(第1室)注射用水にて150mLに調製した時に以下の各成分を含むオキシグルタチオン含有薬液(全量：150mL、容器内空隙体積：18mL、pH：4.5)

オキシグルタチオン	0.09g
ブドウ糖（デキストロース）	0.46g
塩化カルシウム・2水和物	0.08g
硫酸マグネシウム・6水和物	0.10g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量

(第2室)注射用水にて350mLに調製した時に以下の各成分を含む重炭酸塩含有薬液(全量：350mL、容器内空隙体積：38mL、pH：7.2)

炭酸水素ナトリウム	1.05g
塩化ナトリウム	3.57g
塩化カリウム	0.19g
リン酸水素二ナトリウム・12水和物	0.54g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量

フィルムで包装する前の眼灌流・洗浄液1袋当たりの溶存気体体積は、約9mL

であり、容器内空隙体積(18+38=56mL)との合計65mLに対して、空間部容積(約260mL)は、4倍であった。

実施例3

ポリエチレン製の一室からなるプラスチック容器(厚み：約260μm)に、以下の処方の薬液(pH7.0)500mLを充填閉塞し、熱水シャワー滅菌した。得られた眼灌流・洗浄液入り容器を、ポリアミド(ナイロン)／ポリビニルアルコール／ポリエチレンのラミネートフィルムで製造した包装袋中に入れ、容器と包装材との空隙に存在する空気を吸引して除去した後、ここにヘリウムと炭酸ガスの混合ガス(91.5：8.5)を吹き込み、直ちに閉塞(空間量：約400mL)して、本発明眼灌流・洗浄液バッグ包装体を得た。

(薬液処方)

ブドウ糖（デキストロース）	0.75g
炭酸水素ナトリウム	1.05g
塩化ナトリウム	3.32g
塩化カリウム	0.18g
塩化カルシウム・2水和物	0.09g
硫酸マグネシウム・6水和物	0.15g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
注射用水	全体を500mLとする量

ラミネートフィルムで包装する前の眼灌流・洗浄液の溶存気体体積は、約9mLであり、容器と包装材との空間部容積(約400mL)は、該溶存気体体積(9mL)と容器内空隙体積(40mL)との合計49mLの約8.2倍であった。

実施例4

実施例1の薬液に代えて下記各薬液を用い、実施例1と同様にして本発明眼灌流・洗浄液バッグ包装体を得た。

〈薬液処方〉

(第1室)注射用水にて150mLに調製した時に以下の各成分を含むオキシグルタチオン含有薬液(全量：150mL、容器内空隙体積：18mL、pH：4.0-5.0)

オキシグルタチオン	0.09g
ブドウ糖（デキストロース）	0.46g
塩化ナトリウム	0.995g
塩化カリウム	0.19g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量

(第2室)注射用水にて350mLに調製した時に以下の各成分を含む重炭酸塩含有薬液(全量：350mL、容器内空隙体積：38mL、pH：7.3-8.3)

炭酸水素ナトリウム	1.05g
塩化ナトリウム	2.32g
酢酸ナトリウム・3水和物	0.30g
クエン酸ナトリウム・2水和物	0.50g
塩化カルシウム・2水和物	0.08g
塩化マグネシウム・6水和物	0.10g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量

フィルムで包装する前の眼灌流・洗浄液1袋当たりの溶存気体体積は、約9mLであり、容器内空隙体積(18+38=56mL)との合計65mLに対して、空間部容積(約260mL)は、4倍であった。

実施例5

実施例1の薬液に代えて下記各薬液を用い、実施例1と同様にして本発明眼灌流・洗浄液バッグ包装体を得た。

〈薬液処方〉

(第1室)注射用水にて150mLに調製した時に以下の各成分を含むオキシグルタチオン含有薬液(全量：150mL、容器内空隙体積：18mL、pH：4.0-5.0)

オキシグルタチオン	0.09g
ブドウ糖（デキストロース）	0.46g
塩化ナトリウム	0.995g
塩化カルシウム・2水和物	0.08g

塩化マグネシウム・6水和物	0.10g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量

(第2室)注射用水にて350mLに調製した時に以下の各成分を含む重炭酸塩含有薬液(全量：350mL、容器内空隙体積：38mL、pH：7.3-8.3)

炭酸水素ナトリウム	1.05g
塩化ナトリウム	2.32g
塩化カリウム	0.19g
リン酸水素二ナトリウム・12水和物	0.54g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量

フィルムで包装する前の眼灌流・洗浄液1袋当たりの溶存気体体積は、約9mLであり、容器内空隙体積(18+38=56mL)との合計65mLに対して、空間部容積(約260mL)は、4倍であった。

実施例6

実施例1、2、3、4または5の眼灌流・洗浄液バッグ包装体における包装材のラミネートフィルムをアルミフィルム(セロハン／アルミ箔／ポリエチレン)に変えて同様にして本発明眼灌流・洗浄液バッグ包装体を得た。

実施例7

実施例6の眼灌流・洗浄液バッグ包装体における包装材のアルミフィルムの一部に、ラミネートフィルム(ポリアミド(ナイロン)／酸化珪素蒸着ポリビニルアルコール／ポリエチレン)で内部視認可能な透明窓(大きさ：8×6cm)を設けて、本発明眼灌流・洗浄液バッグ包装体とする。

実施例8

実施例7の眼灌流・洗浄液バッグ包装体における包装材のラミネートフィルム製の透明窓部分に、アルミフィルム(セロハン／アルミ箔)を密着貼付し、包装体開封前に該アルミフィルムを剥がすことにより、内部が視認可能な本発明眼灌流・洗浄液バッグ包装体とする。

実施例9

実施例1、2、3、4または5で得られる眼灌流・洗浄液バッグ包装体を、更にアルミフィルム(セロハン／アルミ箔／ポリエチレン)で二重包装し、ラミネートフィルム包装体とアルミ包装袋との空隙に存在する空気を吸引して除去した後、閉塞して、本発明眼灌流・洗浄液バッグ包装体とする。

実施例10

実施例1、2、3、4または5で得られた眼灌流・洗浄液バッグ包装体における包装材のラミネートフィルムを、片面がラミネートフィルム(ポリアミド(ナイロン)／酸化珪素蒸着ポリビニルアルコール／ポリエチレン)であり且つ他面がアルミフィルム(セロハン／アルミ箔／ポリエチレン)であるフィルムで製造された袋に変えて、同様に本発明眼灌流・洗浄液バッグ包装体とする。

実施例11

実施例6の眼灌流・洗浄液バッグ包装体における包装材(アルミフィルム)を、アルミフィルム(ポリアミド(ナイロン)／アルミ箔／ポリエチレン／アルミ箔／ポリプロピレン)に変えて、同様にして本発明眼灌流・洗浄液バッグ包装体とする。

実験例1

この試験は、本発明眼灌流・洗浄液収容容器包装体内の眼灌流・洗浄液を実際に白内障治療のための超音波水晶体乳化吸引装置に適用して手術を行う際に、手術時の視認性を損なう程度に気泡が発生するか否かを調べるために行われたものである。

対照(コントロール)として空間部に所定の空気を存在させた検体を作成した。本発明検体は、この対照検体における空間部空気の所定量をシリンジで吸引除去し、その代わりに同量のヘリウムガスと炭酸ガスとの混合ガスを該空間部に充填することにより作成した。

より詳しくは、実施例1に従って作成した包装体について、まず500mLのガスシリンジを用いて、空間部の気体(約400mL)を抜き取り、次いで同じガスシリンジを用いて約400mLのヘリウムガス(100％)を空間部に導入し、更に、同様にして空間部気体(約400mL)を抜き取り、その代わりに385mLのヘリウムガス(100％)を導入すると共に別のガスシリンジを用いて炭酸ガス(100％)16mLを導

入し、開口部を封入して、混合ガス雰囲気の空間部(容器内空隙＋溶存気体体積の約7倍の容積)を有する本発明検体を作製した。

また、実施例1に示した処方の第1室薬液と第2室薬液とを混合して、700mL容量のガラスバイアル(気密容器)に入れ、-750mmHg減圧下で密封(減圧密封)し、バイアル内空隙部にガスシリンジを用いて炭酸ガス6mLを注入して、陽性対照検体を作成した。

上記対照検体および本発明検体(作製11日後、容器内空隙雰囲気が溶存気体と平衡に達した後)について、その容器内空隙よりガスタイトシリンジを用いて気体を採取し、ガスクロマトグラフ装置(島津製作所製、GC-14A)に1mL注入し、予め測定した標準ガスの検量線より、酸素、窒素およびヘリウムガスの濃度測定を行い、体積組成比(分圧)を算出する。ガスクロマトグラフ条件は次の通りとする。

検出器：TCD

キャリアガス：アルゴン

カラム充填剤：Molecular Sieve 13X-S

カラム温度：50℃

ガス注入量：1mL

得られた各気体の分圧および各気体の溶解度から、酸素、窒素およびヘリウムガスの合計溶存気体濃度を算出する。

その結果、対照検体の合計溶存気体(空気)濃度は、約15.8mL/Lであった。本発明検体の合計溶存気体濃度は、約11mL/L(対照検体の約60%に減少)であった。

尚、陽性対照検体については、瓶内が減圧状態となっているため、ガス濃度の測定は行わなかった。

上記対照検体、本発明検体および陽性対照検体について、以下の各評価項目についてそれぞれ試験を行った。

(1)気泡発生試験

以下の装置および条件を利用して気泡発生試験を行った。

(1-1)使用装置：アラガン社(ALLERGAN Inc.)製白内障超音波乳化吸引装置(ソブリン, sovereign™)

(1-2)使用チップ：フェイコパック AMO LAMINAR™ Flow Phaco Tip30°

(1-3)吸引条件：吸引流量(Flow rate): 20mL/min

最大吸引圧(Max Vacum pressure): 300 mmHg

(1-4)超音波強度：以下の3強度を採用した。

強度30％(一般的条件)

強度50％(固い水晶体などの破砕に用いられる実使用上の最大強度)

強度100％(機械の最大強度)

(1-5)超音波発振時間：30秒間

(1-6)気泡観察方法：

各検体中の眼灌流・洗浄液(対照検体および本発明検体については、第1室内液剤および第2室内液剤を混合して調製したもの)を、ガラスシャーレ内に満たし、チップの先を液中に漬けて超音波を発振させ、目視で気泡発生状態を観察する。上記3強度のそれぞれについて、下記基準に従い気泡発生の程度を評価する。

－；気泡発生なし

＋；間欠的に少量の気泡発生があるが、視認に問題はない。

＋＋；間断なく気泡発生があり、眼科手術時にチップ先端の視認がやや困難である。

＋＋＋；間断なく多数の気泡が発生し、眼科手術時にチップ先端の視認は困難である。

(2)pHおよび二酸化炭素量の評価

各検体を11日間、室温で保存し、その後、各検体中の眼灌流・洗浄液(対照検体および本発明検体については、第1室内液剤および第2室内液剤を混合して調製したもの)について、それらのpHおよび二酸化炭素(CO_2)量を測定した。試験は同一検体につき3サンプルを使用して実施し、3サンプルの平均値を求めた。尚、二酸化炭素量はサンプルに硫酸を添加し、サンプル中の重炭酸イオンを二酸化炭素に変化させた後、ガスクロマトグラフィーにより測定した。

(3)結果

上記各評価項目について得られた結果を下記表1(気泡発生試験)、表2(pH)お

よび表3(二酸化炭素量)に示す。

なお、表1には、比較のため、市販のプラスチックボトル(ポリプロピレン製)入り生理食塩水(溶存気体濃度は18.6mL/L、ほぼ飽和に達していると推定)について行われた同一試験の結果を併記する。

表 1

供試眼灌流・洗浄液	超音波強度		
	20%	50%	100%
本発明検体	−	−	−
対照検体	−	+	++
市販生理食塩水	+	++	+++
陽性対照検体	−	−	−

表 2

供試眼灌流・洗浄液	pH			
	1	2	3	平均値
本発明検体	7．48	7．50	7．48	7．49
対照検体	7．50	7．51	7．53	7．51
陽性対照検体	7．51	7．50	7．52	7．51

表 3

供試眼灌流・洗浄液	二酸化炭素量(mmol/L)			
	1	2	3	平均値
本発明検体	26．3	25．8	25．5	25．9
対照検体	25．3	25．4	24．8	25．2
陽性対照検体	25．6	25．3	26．0	25．6

表1、表2および表3に示される結果から次のことが明らかとなった。

即ち、本発明検体と対照検体とを対比したとき、気泡発生については、対照検体では、その発生が強度50％で＋の評価(強度100％では＋＋)となる(気泡発生が認められる)のに対して、本発明検体では、いずれの強度においても気泡発生の問題はなかった。このことから、本発明検体では、気密容器に減圧充填した陽性対照検体と同様に、確実に気泡発生を防止できることが判った(表1参照)。

また、本発明検体、対照検体および陽性対照検体を対比したとき、眼灌流・洗浄液のpHにはいずれの検体にも実質的変化はなく、ヘリウムガスと炭酸ガスとの混合ガスの充填に伴われる眼灌流・洗浄液自体の品質変化などの悪影響はないと考えられた(表2参照)。

更に、液中の二酸化炭素量は、本発明検体、対照検体および陽性対照検体のいずれの検体にも差異は認められず、このことから、二酸化炭素量は気泡発生には影響しないことが判った(表3参照)。

産業上の利用可能性

本発明の眼灌流・洗浄液収容容器包装体は、その容器内に収容された眼灌流・洗浄液が、白内障手術などの眼科手術時に、術者などの視認性を損なって手術に支障を来すおそれのある気泡を発生しないことをその特徴としている。従って、該眼灌流・洗浄液収容容器包装体は、眼科手術に有利に利用することができる。

請 求 の 範 囲

1. 眼科手術時に視認性を損なう気泡の発生が防止された眼灌流・洗浄液を収容した容器を包装した包装体であって、

(1) 上記容器がガス透過性プラスチック容器であり、

(2) 該容器がガス非透過性包装材で包装されており、

(3) 上記容器と包装材との空間部の容積が容器内空隙体積と溶存気体体積との合計に対して少なくとも4倍であり、且つ

(4) 該空間部がヘリウムガスおよびネオンガスから選ばれる少なくとも1種と炭酸ガスとの混合ガス雰囲気とされていることを特徴とする、眼灌流・洗浄液収容容器包装体。

2. 混合ガス雰囲気が、ヘリウムガスおよびネオンガスから選ばれる少なくとも1種80-99容量％と炭酸ガス1-20容量％との混合ガス雰囲気である請求項1に記載の眼灌流・洗浄液収容容器包装体。

3. 容器内に収容された眼灌流・洗浄液の溶存気体体積が眼灌流・洗浄液1L当たり12mL以下(25℃、1気圧)であることを特徴とする請求項1に記載の眼灌流・洗浄液収容容器包装体。

4. 眼科手術時に視認性を損なう気泡の発生が防止された眼灌流・洗浄液を収容した容器包装体の製造方法であって、

(1) 眼灌流・洗浄液をガス透過性プラスチック容器に収容するステップ、

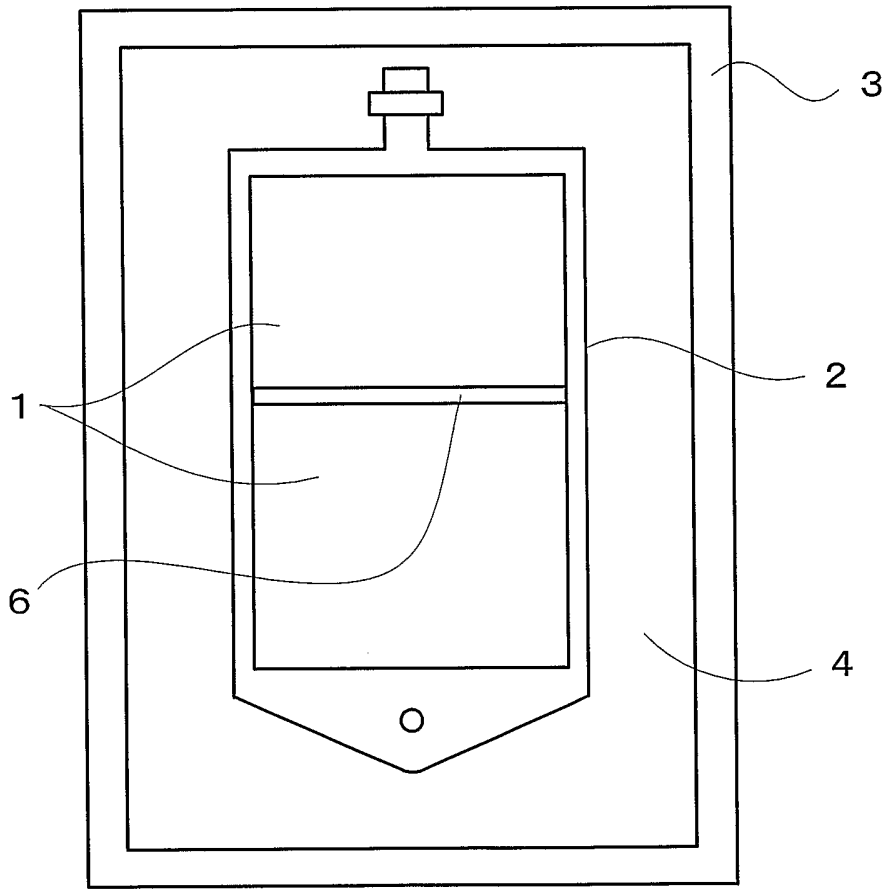
(2) 該容器をガス非透過性包装材で包装するステップ、

(3) 上記容器と包装材との空間部の容積を容器内空隙体積と溶存気体体積との合計に対して少なくとも4倍に調節するステップ、および

(4) 該空間部をヘリウムガスおよびネオンガスから選ばれる少なくとも1種と炭酸ガスとの混合ガス雰囲気とするステップを含むことを特徴とする、眼灌流・洗浄液収容容器包装体の製造方法。

5. 混合ガス雰囲気が、ヘリウムガスおよびネオンガスから選ばれる少なくとも1種80-99容量％と炭酸ガス1-20容量％との混合ガス雰囲気である請求項4に記載の眼灌流・洗浄液収容容器包装体の製造方法。

Fig. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/09627

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] A61J1/00

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)
Int.Cl[7] A61J1/00-3/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2003	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003

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.
Y	JP 2000-281147 A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 10 October, 2000 (10.10.00), Par. Nos. [0048], [0070]; Fig. 1 (Family: none)	1-5
Y	JP 11-292151 A (Lion Corp.), 26 October, 1999 (26.10.99), Par. Nos. [0010], [0017] to [0020]; Fig. 1 (Family: none)	1-5

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"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)
"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
"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
"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
"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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
09 October, 2003 (09.10.03)	28 October, 2003 (28.10.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

国際調査報告

国際出願番号　PCT／JP03／09627

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl[7]　　A61J1／00

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））

Int. Cl[7]　　A61J1／00－3／00

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　　1971－2003年
日本国登録実用新案公報　　1994－2003年
日本国実用新案登録公報　　1996－2003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＊	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
Y	JP　2000－281147　A（株式会社大塚製薬工場） 2000．10．10 段落【0048】，【0070】，第1図 （ファミリーなし）	1－5
Y	JP　11－292151　A（ライオン株式会社） 1999．10．26 段落【0010】，【0017】－【0020】，第1図 （ファミリーなし）	1－5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「A」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
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」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）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」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後に公表された文献
「T」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
「X」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
「Y」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
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
09．10．03	28.10.03

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三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）　3E　3112
門前　浩一
電話番号　03－3581－1101　内線　6396