

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4178563号

(P4178563)

(45) 発行日 平成20年11月12日 (2008.11.12)

(24) 登録日 平成20年9月5日 (2008.9.5)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 33/00 (2006.01)

A 6 1 K 33/00

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 31/195 (2006.01)

A 6 1 K 31/195

A 6 1 K 31/51 (2006.01)

A 6 1 K 31/51

A 6 1 K 31/70 (2006.01)

A 6 1 K 31/70

請求項の数 2 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-209701

(22) 出願日 平成9年7月18日 (1997.7.18)

(65) 公開番号 特開平11-35471

(43) 公開日 平成11年2月9日 (1999.2.9)

審査請求日 平成16年7月7日 (2004.7.7)

(73) 特許権者 000000066

味の素株式会社

東京都中央区京橋1丁目15番1号

(74) 代理人 100091731

弁理士 高木 千嘉

(74) 代理人 100127926

弁理士 結田 純次

(74) 代理人 100105290

弁理士 三輪 昭次

(72) 発明者 有井 幹治

滋賀県野洲郡野洲町大篠原1658番地

日本ヘキス

ト・

マリオン・ルセル株式会社 開発研究所内

審査官 金子 亜希

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

連通可能な隔離手段により2室に区画された可撓性容器の第1室にブドウ糖及びビタミンB1を含み、電解質を含まない輸液を収容し、第2室にアミノ酸、電解質及び安定化剤を含む輸液を収容した2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤であって、第1室及び第2室に収容されている輸液が下記成分を下記の組成範囲内で含有する輸液であり、第1室に収容されている輸液のpHが3.5～5.0に調整されていることおよび第1室に収容されている輸液のpHが酢酸又はマレイン酸を用いて調整されていることを特徴とする2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤。

第1室

成 分

配合量 (1 L 中)

ブドウ糖

100～500 g

ビタミンB

11.25～12.5 mg

第2室

成 分

配合量 (1 L 中)

アミノ酸として

L-イソロイシン

3.8～12.3 g

L-ロイシン

9.1～16.8 g

L-リジン

3.9～15.6 g

L-メチオニン

1.0～15.2 g

10

20

L-フェニルアラニン	0.3～15.4 g	
L-スレオニン	2.5～9.7 g	
L-トリプトファン	0.7～4.1 g	
L-バリン	3.3～17.1 g	
L-アルギニン	0～20.5 g	
L-ヒスチジン	0～7.5 g	
グリシン	0～21.9 g	
L-アラニン	0～11.5 g	
L-システイン	0～1.4 g	
L-アスパラギン酸	0～7.2 g	10
L-グルタミン酸	0～8.4 g	
L-プロリン	0～12.8 g	
L-セリン	0～5.6 g	
L-チロシン	0～0.8 g	
電解質として		
ナトリウム	15～60 mM	
カリウム	0～40 mM	
カルシウム	0～15 mM	
マグネシウム	0～12 mM	
リン	0～15 mM	20
塩素	15～60 mM	
亜鉛	0～30 μmol	
安定化剤として		
亜硫酸塩よりなる安定化剤	0.02～0.2 g	

【請求項2】

第1室に收容されている輸液のpHが4.0～5.0に調整されている請求項1記載の2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

30

本発明は高カロリー輸液療法に用いられる2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤、より詳しくは隔離手段により2室に区画された可撓性容器の第1室にブドウ糖及びビタミンB1を含み、電解質を含まない輸液を收容し、且つ第2室にアミノ酸、電解質及び安定化剤を含む輸液を收容した2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、高カロリー輸液療法は著しい進歩を遂げ、経口若しくは経腸栄養補給が不能又は不十分で、経中心静脈栄養に頼らざるを得ない患者に対し、水分、電解質、アミノ酸及び糖質等の補給のために使用されている。しかし、高カロリー輸液療法施行中に、ビタミンB1欠乏により、重篤なアシドーシスが起こることがある。

40

【0003】

そこで、臨床においては高カロリー基本液に注射器を用いてビタミン注射液を混注する操作が行われている。しかしこれらの混注操作は、▲1▼薬剤の移し替えに時間がかかる、▲2▼操作が繁雑である、▲3▼誤操作の可能性がある、▲4▼ガラス製アンプルの場合、ガラス粉末の混入のおそれがある、▲5▼雑菌汚染の可能性がある等の問題もあった。

【0004】

このような問題を解決するために近年、アシドーシスに対して予防効果があるビタミンB1を予め配合した栄養輸液剤の検討がなされている。しかし、ビタミンB1は非常に不安定であり、安定性に優れたビタミンB1配合栄養輸液剤は、なお充分満足すべきものは得られていなかった。

50

【0005】

そこで最近、予め水溶性ビタミンB類を配合した高カロリー輸液基本液とアミノ酸輸液の用時混合型輸液剤として、▲1▼ビタミンB類の保存安定性を維持するために高カロリー輸液基本液のpHを4以下にし、▲2▼ビタミンB類の混合後の安定性を維持するために通常アミノ酸輸液に安定剤として使用されている亜硫酸塩を含ませない輸液剤が開示されている（特開平8-143459号公報）。

この輸液剤において、ビタミンB1を含む輸液は加熱滅菌時及び保存中の安定性を保つために通常低pH（pH4以下）に調整されていることから、多量のpH調整剤を必要とし、輸液成分のバランスを崩すことにもなる。

一方、アミノ酸輸液においては亜硫酸塩が添加されていないため保存中にアミノ酸の含量低下や輸液剤が着色するという問題が生じてくる。

10

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、ビタミンB1の安定性のみならず、アミノ酸の含量低下や着色の問題をも解決した高カロリー輸液用2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、第1室にブドウ糖とビタミンB1を含み、電解質を含まない輸液を収容し、第2室にアミノ酸、電解質及び安定化剤を含む輸液を収容した輸液剤において、第1室に収容した輸液のpH範囲及びpH調整剤、更に第2室に収容した輸液に添加する安定化剤の量を詳細に検討した結果、上記目的を達成できることを見出し、本発明を完成するに至った。

20

【0008】

すなわち、本発明は連通可能な隔離手段により2室に区画された可撓性容器の第1室にブドウ糖及びビタミンB1を含み、電解質を含まない輸液を収容し、第2室にアミノ酸、電解質及び安定化剤を含む輸液を収容した2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤であって、第1室及び第2室に収容されている輸液が下記成分を下記組成範囲で含有し、第1室に収容されている輸液のpHが3.5～5.0に調整されていることを特徴とする2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤を提供するものである。

30

【0009】

第1室

成 分	配合量 (1 L中)		
ブドウ糖	1 0 0	~ 5 0 0	g
ビタミンB1	1. 2 5	~ 1 2. 5	mg

第2室

成 分	配合量 (1 L中)			
アミノ酸として				10
L-イソロイシン	3. 8	~ 1 2. 3	g	
L-ロイシン	9. 1	~ 1 6. 8	g	
L-リジン	3. 9	~ 1 5. 6	g	
L-メチオニン	1. 0	~ 1 5. 2	g	
L-フェニルアラニン	0. 3	~ 1 5. 4	g	
L-スレオニン	2. 5	~ 9. 7	g	
L-トリプトファン	0. 7	~ 4. 1	g	20
L-バリン	3. 3	~ 1 7. 1	g	
L-アルギニン	0	~ 2 0. 5	g	
L-ヒスチジン	0	~ 7. 5	g	
グリシン	0	~ 2 1. 9	g	
L-アラニン	0	~ 1 1. 5	g	
L-システイン	0	~ 1. 4	g	
L-アスパラギン酸	0	~ 7. 2	g	30
L-グルタミン酸	0	~ 8. 4	g	
L-プロリン	0	~ 1 2. 8	g	
L-セリン	0	~ 5. 6	g	
L-チロシン	0	~ 0. 8	g	
電解質として				
ナトリウム	1 5	~ 6 0	mM	40
カリウム	0	~ 4 0	mM	
カルシウム	0	~ 1 5	mM	

マグネシウム	0	～	12	mM
リン	0	～	15	mM
塩素	15	～	60	mM
亜鉛	0	～	30	μmol

安定化剤として

亜硫酸塩よりなる安定化剤 0.02～ 0.2 g

上記構成からなる本発明の2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤は、用時無菌的に且つ容易に混合することができ、混合後も安定である特徴を有している。

10

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明の2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤の第1室にはブドウ糖及びビタミンB1を含み、電解質を含まない輸液剤が収容される。ビタミンB1としては、例えば塩酸チアミン、硝酸チアミン等が挙げられ、好ましくは塩酸チアミンが用いられる。

【0011】

上記第1室に収容される輸液のpHは、生体に対する安全性の面からpH3.5～5.0に調整されるのが好ましい。更に好ましくはより生理的pHに近いpH4.5の近傍、すなわち4.0～5.0に調整するのがよい。

20

本発明者は、pH調整剤として特定の酸、すなわち酢酸又はマレイン酸を用いることによって、生理的pHにおいてもビタミンB1の分解を抑制することができることを見出した。これが本発明の重要な要点の一つである。

【0012】

本発明の2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤の第2室には、アミノ酸、電解質及び安定化剤を含む輸液が収容される。アミノ酸としては、従来より栄養補給を目的として利用されている各種のアミノ酸が挙げられ、例えばL-イソロイシン、L-ロイシン、L-バリン、L-リジン、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、L-スレオニン、L-トリプトファン、L-アルギニン、L-ヒスチジン、グリシン、L-アラニン、L-プロリン、L-アスパラギン酸、L-セリン、L-チロシン、L-グルタミン酸、L-システイン等が例示される。前記アミノ酸は、通常遊離アミノ酸の形態で用いられるが、薬理学的に許容される塩、例えばナトリウム、カリウムとの金属塩、酢酸、リンゴ酸との有機酸塩、塩酸、硫酸との鈹酸塩等の形態でもよい。

30

【0013】

また、本発明における電解質とは輸液分野で用いられる意味における電解質であって、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リン、塩素等が挙げられる。電解質の供給源としては、従来より輸液に用いられている各種水溶性塩が使用できる。例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム、塩化カリウム、ヨウ化カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、乳酸カリウム、クエン酸カリウム、酢酸カリウム、乳酸カリウム、乳酸カルシウム、グリセロリン酸ナトリウム、グリセロリン酸カリウム、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、塩化亜鉛、硫酸亜鉛、硫酸鉄、塩化第一鉄、塩化第二鉄、グルコン酸鉄、硫酸銅、硫酸マンガン等を挙げるができる。

40

【0014】

更に、第2室の輸液剤には、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ロンガリット等の亜硫酸塩が安定化剤として添加される。本発明者は、この安定化剤としての亜硫酸塩の量を0.02g/L～0.2g/Lとすることによって、アミノ酸の安定性を維持できるだけでなく、第1室の輸液剤と第2室の輸

50

液剤とを混合した際、ビタミン B 1 の分解を抑制することができたという、これまで両立し難いと思われた 2 つの効果を見出した。これが本発明の重要な要件の一つである。

【0015】

上記第 2 室に収容される輸液剤は、pH 調整剤として塩酸、酢酸又は水酸化ナトリウム等を用いて pH 6.0～8.0 に調整される。

【0016】

本発明の 2 室容器入りビタミン B 1 配合栄養輸液剤は、上述した組成物の他に必要に応じ、本発明の目的である輸液の安定性を損なわない範囲において、微量元素、他のビタミン類等の栄養素、その他の成分を第 1 室及び／又は第 2 室に一日摂取量を考慮して配合することができる。

10

【0017】

本発明の 2 室容器入りビタミン B 1 配合栄養輸液剤は、通常用いられている公知の方法に準拠して製造できる。例えば各室にそれぞれの輸液を窒素等の不活性ガス雰囲気下で充填後、加熱滅菌するのが好ましい。加熱滅菌として高圧蒸気滅菌を行う場合は、100～130℃、5～40 分間行われる。

【0018】

本発明に用いられる隔離手段によって 2 室が形成された可撓性容器としては、中央部が帯状に剥離可能に熱疑似溶着法により溶着され、厳密に隔離された個室のそれぞれに輸液注入口又は排出口が設けられたものが挙げられる。その材質としてはプラスチック製の柔軟なものであればよく、例えば、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン、エチレン酢酸ビニル共重合体等が挙げられる。

20

更に、安定性を確保するために、上記プラスチック容器をガスバリアー性の高い包材を用いて包装し、包材とプラスチック容器の空間部を不活性ガス置換後、同時に脱酸素剤（商品名：エージレス、三菱瓦斯化学社製）を封入するのが好ましい。その包材としては、ポリエステル、エチレンビニルアルコール共重合体、ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニリデン、ナイロン等の材質やこれらのラミネートフィルムからなるものが挙げられる。

【0019】

本発明の 2 室容器入りビタミン B 1 配合栄養輸液剤の投与量は、症状、年齢、体重に応じて適宜増減できるが、通常成人 1 日あたり 500～3000 ml、好ましくは 1000 ml～2000 ml とするのがよい。

30

【0020】

【実施例】

以下、実験例、実施例及び試験例を挙げ、本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0021】

〔実施例 1〕

1) ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液の調製

表 1 に示した第 1 室成分を注射用蒸留水 800 ml に加温溶解し、微量の酢酸を用いて pH を 3.5 に調整した後、更に注射用蒸留水を加えて全量を 1000 ml とした溶液を 0.2 μm のメンブランフィルターで濾過し、ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液を得た。

40

2) アミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液の調製

表 1 に示した第 2 室成分を注射用蒸留水 800 ml に加温溶解し、更に注射用蒸留水を加えて全量を 1000 ml とした溶液を 0.2 μm のメンブランフィルターで濾過し、アミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液を得た。

【0022】

【表 1】

	成 分	実施例 1 (1L中)	実施例7(1L中)	実施例8(1L中)
第 1 室	ブドウ糖	150.0g	257.1g	417.3g
	塩酸チアミン	4.2mg	4.8mg	5.6mg
第 2 室	L-イソロイシン	5.60g	5.60g	5.60g
	L-ロイシン	12.50g	12.50g	12.50g
	酢酸L-リジン	12.40g	12.40g	12.40g
	L-メチオニン	3.50g	3.50g	3.50g
	L-フェニルアラニン	9.35g	9.35g	9.35g
	L-スレオニン	6.50g	6.50g	6.50g
	L-トリプトファン	1.30g	1.30g	1.30g
	L-バリン	4.50g	4.50g	4.50g
	L-アラニン	6.20g	6.20g	6.20g
	L-アルギニン	7.90g	7.90g	7.90g
	L-アスパラギン酸	3.80g	3.80g	3.80g
	L-システイン	1.00g	1.00g	1.00g
	L-グルタミン酸	6.50g	6.50g	6.50g
	L-ヒスチジン	6.00g	6.00g	6.00g
	L-プロリン	3.30g	3.30g	3.30g
	L-セリン	2.20g	2.20g	2.20g
	L-チロシン	0.35g	0.35g	0.35g
	アミノ酢酸	10.70g	10.70g	10.70g
	塩化ナトリウム	11.70g	11.70g	11.70g
	酢酸カリウム	4.42g	4.42g	4.42g
	硫酸マグネシウム(7水塩)	3.70g	3.70g	3.70g
	酢酸カルシウム(1水塩)	3.53g	3.53g	3.53g
	硫酸亜鉛(7水塩)	0.0288g	0.0288g	0.0288g
	グリセリン酸カリウム(3水塩)	9.08g	9.08g	9.08g
	亜硫酸水素ナトリウム	0.15g	0.15g	0.15g

【0023】

3) 輸液バッグへの充填

2室に区画された輸液バッグの第1室に、上記1)で調製したブドウ糖及びビタミンB1を含有する輸液800mlを、窒素雰囲気下で充填し、密封した。次いで、容器を反転させ、第2室に、上記2)で調製したアミノ酸及び電解質を含有する輸液200mlを、窒素雰囲気下で充填し、密封した。この輸液バッグを、高圧蒸気滅菌(105℃、30分)した後、窒素雰囲気下、脱酸素剤と共にガスバリアー性包材(エバールフィルム)で包装し、密封し、本発明の2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤を得た。

【0024】

〔実施例2〕

1) ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液の調製

酢酸を用いてpHを4.0に調整した以外は、実施例1と同様にしてブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液を得た。

2) アミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液の調製

実施例1と同様にしてアミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液を得た。

3) 輸液バッグへの充填

実施例 1 と同様にして本発明の 2 室容器入りビタミン B 1 配合栄養輸液剤を得た。

【0025】

〔実施例 3〕

1) ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液の調製

酢酸を用いて pH を 4.5 に調整した以外は、実施例 1 と同様にしてブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液を得た。

2) アミノ酸、電解質及安定化剤を含有する輸液の調製

実施例 1 と同様にしてアミノ酸及び電解質を含有する輸液を得た。

3) 輸液バッグへの充填

実施例 1 と同様にして本発明の 2 室容器入りビタミン B 1 配合栄養輸液剤を得た。

【0026】

〔実施例 4〕

1) ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液の調製

pH 調整剤を用いなかった以外は、実施例 1 と同様にしてブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液を得た (pH は 5.0)。

2) アミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液の調製

実施例 1 と同様にしてアミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液を得た。

3) 輸液バッグへの充填

実施例 1 と同様にして本発明の 2 室容器入りビタミン B 1 配合栄養輸液剤を得た。

【0027】

〔実施例 5〕

1) ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液の調製

マレイン酸を用いて pH を 4.0 に調整した以外は、実施例 1 と同様にしてブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液を得た。

2) アミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液の調製

実施例 1 と同様にしてアミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液を得た。

3) 輸液バッグへの充填

実施例 1 と同様にして本発明の 2 室容器入りビタミン B 1 配合栄養輸液剤を得た。

【0028】

〔実施例 6〕

1) ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液の調製

マレイン酸を用いて pH を 4.5 に調整した以外は、実施例 1 と同様にしてブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液を得た。

2) アミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液の調製

実施例 1 と同様にしてアミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液を得た。

3) 輸液バッグへの充填

実施例 1 と同様にして本発明の 2 室容器入りビタミン B 1 配合栄養輸液剤を得た。

【0029】

〔実施例 7〕

1) ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液の調製

表 1 に示した第 1 室成分を注射用蒸留水 800 ml に加温溶解し、微量の酢酸を用いて pH を 4.5 に調整した後、更に注射用蒸留水を加えて全量を 1000 ml とした溶液を 0.2 μ m のメンブランフィルターで濾過し、ブドウ糖及びビタミン B 1 を含有する輸液を得た。

2) アミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液の調製

実施例 1 と同様にしてアミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液を得た。

3) 輸液バッグへの充填

2 室に区画された輸液バッグの第 1 室に、上記 1) で調製したブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液 700 ml を、窒素雰囲気下で充填し、密封した。次いで、容器を反転さ

10

20

30

40

50

せ、第2室に、上記2)で調製したアミノ酸及び電解質を含有する輸液300mlを、窒素雰囲気下で充填し、密封した。この輸液バッグを高圧蒸気滅菌(105℃、30分)した後、窒素雰囲気下、脱酸素剤と共にガスバリアー性包材(エパールフィルム)で包装し、密封し、本発明の2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤を得た。

【0030】

〔実施例8〕

1) ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液の調製

表1に示した第1室成分を注射用蒸留水800mlに加温溶解し、微量の酢酸を用いてpHを4.5に調整した後、更に注射用蒸留水を加えて全量を1000mlとした溶液を0.2µmのメンブランフィルターで濾過し、ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液を得た。

10

2) アミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液の調製

実施例1と同様にしてアミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液を得た。

3) 輸液バッグへの充填

2室に区画された輸液バッグの第1室に、上記1)で調製したブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液600mlを、窒素雰囲気下で充填し、密封した。次いで、容器を反転させ、第2室に、上記2)で調製したアミノ酸及び電解質を含有する輸液400mlを、窒素雰囲気下で充填し、密封した。この輸液バッグを、高圧蒸気滅菌(105℃、30分)した後、窒素雰囲気下、脱酸素剤と共にガスバリアー性包材(エパールフィルム)で包装し、密封し、本発明の2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤を得た。

20

【0031】

〔実施例9〕

1) ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液の調製

表2に示した第1室成分を注射用蒸留水800mlに加温溶解し、微量の酢酸を用いてpHを4.0に調整した後、更に注射用蒸留水を加えて全量を1000mlとした液を0.2µmのメンブランフィルターで濾過し、ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液を得た。

2) アミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液の調製

下記表2に示した第2室成分を、注射用蒸留水800mlに加温溶解し、微量の酢酸でpHを7.4に調整した後、更に注射用蒸留水を加えて全量を1000mlとした液を0.2µmのメンブランフィルターで濾過し、アミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液を得た。

30

【0032】

【表2】

	成 分	実施例 9 (1L中)	実施例10(1L中)	実施例11(1L中)
第1室	ブドウ糖	150.0g	257.1g	417.3g
	塩酸チアミン	4.2mg	4.8mg	5.6mg
第2室	L-イソロイシン	9.1g	9.1g	9.1g
	L-ロイシン	12.9g	12.9g	12.9g
	酢酸L-リジン	10.0g	10.0g	10.0g
	L-メチオニン	4.4g	4.4g	4.4g
	L-フェニルアラニン	7.0g	7.0g	7.0g
	L-スレオニン	7.5g	7.5g	7.5g
	L-トリプトファン	1.3g	1.3g	1.3g
	L-バリン	14.0g	14.0g	14.0g
	L-アラニン	7.1g	7.1g	7.1g
	L-アルギニン	9.0g	9.0g	9.0g
	L-アスパラギン酸	1.0g	1.0g	1.0g
	L-システイン	0.35g	0.35g	0.35g
	L-グルタミン酸	0.5g	0.5g	0.5g
	L-ヒスチジン	5.0g	5.0g	5.0g
	L-プロリン	5.0g	5.0g	5.0g
	L-セリン	1.7g	1.7g	1.7g
	L-チロシン	0.4g	0.4g	0.4g
	アミノ酢酸	7.0g	7.0g	7.0g
	塩化ナトリウム	11.70g	11.70g	11.70g
	酢酸カリウム	4.42g	4.42g	4.42g
	硫酸マグネシウム(7水塩)	3.70g	3.70g	3.70g
	酢酸カルシウム(1水塩)	3.53g	3.53g	3.53g
	硫酸亜鉛(7水塩)	0.0288g	0.0288g	0.0288g
	グリセリン酸カリウム(3水塩)	9.08g	9.08g	9.08g
	亜硫酸水素ナトリウム	0.2g	0.2g	0.2g

【0033】

3) 輸液バッグへの充填

2室に区画された輸液バッグの第1室に、上記1)で調製したブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液800mlを、窒素雰囲気下で充填し、密封した。次いで、容器を反転させ、第2室に、上記2)で調製したアミノ酸及び電解質を含有する輸液200mlを、窒素雰囲気下で充填し、密封した。この輸液バッグを、高圧蒸気滅菌(105℃、30分)した後、窒素雰囲気下、脱酸素剤と共にガスバリアー性包材(エバールフィルム)で包装し、密封し、本発明の2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤を得た。

【0034】

〔実施例10〕

1) ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液の調製

表2に示した第1室成分を注射用蒸留水700mlに加温溶解し、微量の酢酸を用いてpHを4.0に調整した後、更に注射用蒸留水を加えて全量を1000mlとした液を、2μmのメンブランフィルターで濾過し、ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液を得

10

20

30

40

50

た。

2) アミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液の調製

実施例9と同様にしてアミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液を得た。

3) 輸液バッグへの充填

2室に区画された輸液バッグの第1室に、上記1)で調製したブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液700mlを、窒素雰囲気下で充填し、密封した。次いで、容器を反転させ、第2室に、上記2)で調製したアミノ酸及び電解質を含有する輸液300mlを、窒素雰囲気下で充填し、密封した。各液を収容した容器を、高圧蒸気滅菌(105℃、30分)した後、窒素雰囲気下、脱酸素剤と共にガスバリアー性包材(エバールフィルム)で包装し、密封し、本発明の2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤を得た。

10

【0035】

〔実施例11〕

1) ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液の調製

表2に示した第1室成分を注射用蒸留水800mlに加温溶解し、微量の酢酸を用いてpHを4.0に調整した後、更に注射用蒸留水を加えて全量を1000mlとした液を0.2μmのメンブランフィルターで濾過し、ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液を得た。

2) アミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液の調製

実施例9と同様にしてアミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液を得た。3) 輸液バッグへの充填

20

2室に区画された輸液バッグの第1室に、上記1)で調製したブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液600mlを、窒素雰囲気下で充填し、密封した。次いで、容器を反転させ、第2室に、上記2)で調製したアミノ酸及び電解質を含有する輸液400mlを、窒素雰囲気下で充填し、密封した。この輸液バッグを、高圧蒸気滅菌(105℃、30分)した後、窒素雰囲気下、脱酸素剤と共にガスバリアー性包材(エバールフィルム)で包装し、密封し、本発明の2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤を得た。

【0036】

〔比較例1〕

1) ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液の調製

酢酸を用いてpHを3.0に調整した以外は、実施例1と同様にしてブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液を得た。

30

2) アミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液の調製

実施例1と同様にしてアミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液を得た。

3) 輸液バッグへの充填

実施例1と同様にして本発明の2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤を得た。

【0037】

〔比較例2〕

1) ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液の調製

クエン酸を用いてpHを4.0に調整した以外は、実施例1と同様にしてブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液を得た。

40

2) アミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液の調製

実施例1と同様にしてアミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液を得た。

3) 輸液バッグへの充填

実施例1と同様にして本発明の2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤を得た。

【0038】

〔比較例3〕

1) ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液の調製

クエン酸を用いてpHを4.5に調整した以外は、実施例1と同様にしてブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液を得た。

2) アミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液の調製

50

実施例 1 と同様にしてアミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液を得た。

3) 輸液バッグへの充填

実施例 1 と同様にして本発明の 2 室容器入りビタミン B 1 配合栄養輸液剤を得た。

【0039】

〔比較例 4〕

1) ブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液の調製

水酸化ナトリウムを用いて pH を 6.0 に調整した以外は、実施例 1 と同様にしてブドウ糖及び塩酸チアミンを含有する輸液を得た。

2) アミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液の調製

実施例 1 と同様にしてアミノ酸、電解質及び安定化剤を含有する輸液を得た。

10

3) 輸液バッグへの充填

実施例 1 と同様にして本発明の 2 室容器入りビタミン B 1 配合栄養輸液剤を得た。

【0040】

〔比較例 5～8〕

1) 第 1 室用輸液の調製

表 3 に示した第 1 室成分を注射用蒸留水 800 ml に加温溶解し、各 pH 調整剤を用いて pH を 3.5 に調整した後、更に注射用蒸留水を加えて全量を 1000 ml とした溶液を 0.2 μm のメンブランフィルターで濾過し、第 1 室用の輸液を得た。

2) 第 2 室用輸液の調製

次に、表 3 に示した第 2 室成分を、注射用蒸留水 800 ml に加温溶解し、更に注射用蒸留水を加えて全量を 1000 ml とした溶液を 0.2 μm のメンブランフィルターで濾過し、第 2 室用の輸液を得た。

20

【0041】

3) 輸液バッグへの充填

2 室に区画された輸液バッグの第 1 室に、上記で調製した第 1 室用の輸液 800 ml を、窒素雰囲気下で充填し、密封した。次いで、容器を反転させ、第 2 室に、上記で調製した第 2 室用の輸液 200 ml を、窒素雰囲気下で充填し、密封した。この輸液バッグを、高圧蒸気滅菌 (105℃、30 分) した後、窒素雰囲気下脱酸素剤と共にガスバリアー性包材 (エバールフィルム) で包装し、密封し、比較例 5～8 の輸液剤を得た。

【0042】

30

【表 3】

	成 分	比較例 5 (1L中)	比較例 6 (1L中)	比較例 7 (1L中)	比較例 8 (1L中)
第 1 室	ブドウ糖	150.0g	150.0g	150.0g	150.0g
	塩酸チアミン	4.2mg	4.2mg	0	4.2mg
	塩化ナトリウム	0	0	11.70g	11.70g
	酢酸カリウム	0	0	4.42g	4.42g
	硫酸マグネシウム(7水塩)	0	0	3.70g	3.70g
	酢酸カルシウム(1水塩)	3.53g	0	3.53g	3.53g
	硫酸亜鉛(7水塩)	0	0	0.0288g	0.0288g
	グリセリン酸カリウム(3水塩)	0	9.08g	9.08g	9.08g
	pH調整剤	酢酸	酢酸	塩酸	クエン酸
第 2 室	塩酸チアミン	0	0	4.2mg	0
	L-イソロイシン	5.60g	5.60g	5.60g	5.60g
	L-ロイシン	12.50g	12.50g	12.50g	12.50g
	酢酸L-リジン	12.40g	12.40g	12.40g	12.40g
	L-メチオニン	3.50g	3.50g	3.50g	3.50g
	L-フェニルアラニン	9.35g	9.35g	9.35g	9.35g
	L-スレオニン	6.50g	6.50g	6.50g	6.50g
	L-トリプトファン	1.30g	1.30g	1.30g	1.30g
	L-バリン	4.50g	4.50g	4.50g	4.50g
	L-アラニン	6.20g	6.20g	6.20g	6.20g
	L-アルギニン	7.90g	7.90g	7.90g	7.90g
	L-アスパラギン酸	3.80g	3.80g	3.80g	3.80g
	L-システイン	1.00g	1.00g	1.00g	1.00g
	L-グルタミン酸	6.50g	6.50g	6.50g	6.50g
	L-ヒスチジン	6.00g	6.00g	6.00g	6.00g
	L-プロリン	3.30g	3.30g	3.30g	3.30g
	L-セリン	2.20g	2.20g	2.20g	2.20g
	L-チロシン	0.35g	0.35g	0.35g	0.35g
	アミノ酢酸	10.70g	10.70g	10.70g	10.70g
	塩化ナトリウム	11.70g	11.70g	0	0
	酢酸カリウム	4.42g	4.42g	0	0
	硫酸マグネシウム(7水塩)	3.70g	3.70g	0	0
	酢酸カルシウム(1水塩)	0	3.53g	0	0
	硫酸亜鉛(7水塩)	0.0288g	0.0288g	0	0
	グリセリン酸カリウム(3水塩)	9.08g	0	0	0
	亜硫酸水素ナトリウム	0.15g	0.15g	0.15g	0.15g

【0043】

〔比較例9～10〕

1) 第1室用輸液の調製

表4に示した第1室成分を注射用蒸留水800mlに加温溶解し、酢酸を用いてpHを3.5に調整した後、更に注射用蒸留水を加えて全量を1000mlとした溶液を0.2μmのメンブランフィルターで濾過し、第1室用の輸液を得た。

2) 第2室用輸液の調製

次に、表4に示した第2室成分を、注射用蒸留水800mlに加温溶解し、更に注射用蒸留水を加えて全量を1000mlとした溶液を0.2μmのメンブランフィルターで濾過

10

20

30

40

50

し、第2室用の輸液を得た。

【0044】

3) 輸液バッグへの充填

2室に区画された輸液バッグの第1室に、上記で調製した第1室用の輸液800mlを、窒素雰囲気下で充填し、密封した。次いで、容器を反転させ、第2室に、上記で調製した第2室用の輸液200mlを、窒素雰囲気下で充填し、密封した。この輸液バッグを、高圧蒸気滅菌(105℃、30分)した後、窒素雰囲気下脱酸素剤と共にガスバリアー性包材(エバールフィルム)で包装し、密封し、比較例9～10の輸液剤を得た。

【0045】

【表4】

10

	成 分	比較例 9(1L中)	比較例 10(1L中)
第1室	ブドウ糖	150.0g	150.0g
	塩酸チアミン	4.2mg	4.2mg
第2室	L-イソロイシン	5.60g	5.60g
	L-ロイシン	12.50g	12.50g
	酢酸L-リジン	12.40g	12.40g
	L-メチオニン	3.50g	3.50g
	L-フェニルアラニン	9.35g	9.35g
	L-スレオニン	6.50g	6.50g
	L-トリプトファン	1.30g	1.30g
	L-バリン	4.50g	4.50g
	L-アラニン	6.20g	6.20g
	L-アルギニン	7.90g	7.90g
	L-アスパラギン酸	3.80g	3.80g
	L-システイン	1.00g	1.00g
	L-グルタミン酸	6.50g	6.50g
	L-ヒスチジン	6.00g	6.00g
	L-プロリン	3.30g	3.30g
	L-セリン	2.20g	2.20g
	L-チロシン	0.35g	0.35g
	アミノ酢酸	10.70g	10.70g
	塩化ナトリウム	11.70g	11.70g
	酢酸カリウム	4.42g	4.42g
	硫酸マグネシウム(7水塩)	3.70g	3.70g
	酢酸カルシウム(1水塩)	3.53g	3.53g
	硫酸亜鉛(7水塩)	0.0288g	0.0288g
	グリセリン酸カリウム(3水塩)	9.08g	9.08g
	亜硫酸水素ナトリウム	0.01g	0.5g

20

30

40

【0046】

〔試験例1〕安定性試験

上記で製造した各輸液バッグを、40℃(75%)で3カ月間保存し、経時的に第1室の

50

塩酸チアミンの残存率（％）を測定した。その結果を下記表 5 に示す。

【0047】

【表 5】

試験例	pH調整剤	pH	塩酸チアミンの残存率（％）			
			製造直後	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
比較例 1	酢酸	3.0	99.4	81.1	—	—
実施例 1	酢酸	3.5	98.9	94.0	92.0	90.1
実施例 2	酢酸	4.0	98.6	94.1	92.8	91.5
実施例 3	酢酸	4.5	99.6	96.2	94.7	92.4
実施例 4	酢酸	5.0	97.1	94.5	92.5	90.6
実施例 5	マレイン酸	4.0	98.6	97.8	94.9	92.5
実施例 6	マレイン酸	4.5	98.5	98.2	95.9	91.5
比較例 2	クエン酸	4.0	97.8	80.3	—	—
比較例 3	クエン酸	4.5	98.1	82.6	—	—
比較例 4	水酸化ナトリウム	6.0	98.7	—	—	—

—：残存率80％以下

【0048】

〔結果〕

その結果、クエン酸で pH 調整した輸液は 1 ヶ月後からビタミン B 1 の著しい残存率の低下を示した。一方、酢酸又はマレイン酸を用いて pH を 3.5～5.0 に調整した輸液のみが良好な安定性を維持できることがわかった。

【0049】

〔試験例 2〕安定性試験

上記で製造した各輸液バッグを、40℃（75％）で 3 ヶ月間保存し、経時的に第 1 室の塩酸チアミンの残存率（％）を測定した。その結果を下記表 6 に示す。

【0050】

【表 6】

10

20

30

	pH	塩酸チアミンの残存率 (%)			
		製造直後	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
実施例 1	3.5	98.9	94.0	92.0	90.1
比較例 5	3.5	98.1	92.1	85.4	82.9
比較例 6	3.5	97.9	91.3	84.2	83.8
比較例 7	3.5	98.4	—	—	—
比較例 8	3.5	98.3	90.1	84.9	83.7

—：残存率80%以下

【0051】

〔結果〕

その結果、実施例 1 では 3 ヶ月後も塩酸チアミンの残存率は 90 % 以上であったが、比較例 5 ～ 8 は塩酸チアミンの残存率が低下し、安定性を維持できないことがわかった。従って、第 1 室にブドウ糖及びビタミン B 1 を含み、電解質を含まない輸液を収容し、第 2 室

【0052】

〔試験例 3〕 安定性試験

実施例 1、7、8 及び比較例 9 について、40℃（75%）3 ヶ月間保存後の第 1 室の塩酸チアミン残存率、ブドウ糖残存率、ブドウ糖の分解指標となる 284 nm における吸光度、着色の指標となる 430 nm における透過率及び外観を測定した。一方、第 2 室はアミノ酸の中で最も不安定な L-システインの残存率、着色の指標となる 430 nm における透過率及び外観を測定した。その結果を、表 7 及び 8 示す。

【0053】

【表 7】

	保存時間	第 1 室の安定性					
		pH	塩酸チアミンの残存率 (%)	ブドウ糖の残存率 (%)	吸光度	透過率 (%)	性状
比較例 9	製造直後	4.4	99.5	99.7	0.015	99.9	無色澄明
	3 ヶ月後	4.6	91.4	99.7	0.132	99.8	無色澄明
実施例 3	製造直後	4.4	99.6	99.8	0.015	99.9	無色澄明
	3 ヶ月後	4.6	92.4	99.8	0.129	99.9	無色澄明
実施例 7	製造直後	4.3	99.1	99.7	0.022	99.8	無色澄明
	3 ヶ月後	4.4	91.0	99.7	0.146	99.8	無色澄明
実施例 8	製造直後	4.4	98.6	99.9	0.025	99.9	無色澄明
	3 ヶ月後	4.5	90.5	99.9	0.153	99.9	無色澄明

【0054】

【表 8】

	保存時間	第2室の安定性			
		pH	システインの 残存率 (%)	透過率 (%)	性状
比較例 9	製造直後	6.4	98.9	99.3	無色澄明
	3ヵ月後	6.5	59.2	97.1	微黄色澄明
実施例 3	製造直後	6.4	99.1	99.3	無色澄明
	3ヵ月後	6.5	96.2	99.3	無色澄明
実施例 7	製造直後	6.4	99.3	99.3	無色澄明
	3ヵ月後	6.5	95.3	99.3	無色澄明
実施例 8	製造直後	6.4	99.2	99.2	無色澄明
	3ヵ月後	6.5	94.2	99.2	無色澄明

10

【0055】

〔結果〕

1) 第1室の塩酸チアミンの3ヵ月後の残存率は、いずれの例も90%以上であった。更に、ブドウ糖の残存率も、99%以上であり、吸光度、透過率、外観にもほとんど変化は認められなかった。

2) 第2室のL-システインの3ヵ月後の残存率は95%以上であった。更に他のアミノ酸についても95~105%とほとんど変化は認められなかった。また、透過率及び外観についても変化は認められなかった。しかし、比較例9では安定化剤が少ないためL-システインの残存率の低下と、着色が認められた。

20

以上の結果から、本発明の2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤は、滅菌時の安定性及び長期間の保存安定性に優れていることが明らかとなった。

【0056】

〔試験例4〕混合後の安定性試験

実施例1、7、8及び比較例10について、第1室と第2室間の隔壁を開通し混合した後、48時間後の塩酸チアミンの残存率と外観を測定した。その結果を下記表9に示す。

【0057】

〔表9〕

30

	保存時間	混合後の安定性		
		pH	塩酸チアミン 残存率 (%)	性状
比較例10	混合直後	6.4	98.4	無色澄明
	24時間後	6.4	-	無色澄明
実施例 3	混合直後	6.4	98.5	無色澄明
	24時間後	6.4	90.8	無色澄明
実施例 7	混合直後	6.4	98.5	無色澄明
	24時間後	6.4	90.5	無色澄明
実施例 8	混合直後	6.4	98.7	無色澄明
	24時間後	6.4	90.1	無色澄明

40

- : 残存率80%以下

【0058】

〔結果〕

その結果、塩酸チアミンの残存率はいずれも90%以上であり、外観においても着色や沈

50

殿は認められず、2液を混合した後の安定性も良好であった。しかし、比較例10では安定化剤が多すぎるため塩酸チアミンの残存率は、80%以下となり混合後の安定性を維持できないことがわかった。

【0059】

【発明の効果】

以上のように、本発明は連通可能な隔離手段により2室に区画された可撓性容器の第1室にブドウ糖及びビタミンB1を含み、電解質を含まない輸液を収容し、第2室にアミノ酸、電解質及び安定化剤を含む輸液を収容し、且つ第1室に収容されている輸液が酢酸又はマレイン酸を用いてpH3.5～5.0に調整されているので、長期間の保存安定性に優れた2室容器入りビタミンB1配合栄養輸液剤を提供できる。更に、臨床使用時に

10

において混合後の安定性に優れ、かつ容易に混合することができるので誤操作、ガラス粉末の混入、雑菌汚染、異物混入等を起こさずに投与できるという利点を有する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 33/06	(2006.01)	A 6 1 K 33/06
A 6 1 K 33/30	(2006.01)	A 6 1 K 33/30
A 6 1 K 33/42	(2006.01)	A 6 1 K 33/42
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12

(56)参考文献 特開平09-059150 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/00-33/44

A61K47/12

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)