



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101932297 B

(45) 授权公告日 2012. 08. 22

(21) 申请号 201080001031. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 02. 15

A61J 3/00 (2006. 01)

A61J 1/14 (2006. 01)

(30) 优先权数据

2009-061785 2009. 03. 13 JP

2009-068434 2009. 03. 19 JP

2009-221567 2009. 09. 25 JP

(56) 对比文件

US 4314025 , 1982. 02. 02,

JP 特开 2000-5580 A, 2000. 01. 11,

CN 1522229 A, 2004. 08. 18,

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 07. 28

审查员 刘珊珊

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2010/052201 2010. 02. 15

(87) PCT申请的公布数据

W02010/103894 JA 2010. 09. 16

(73) 专利权人 水株式会社

地址 神奈川県

(72) 发明人 佐藤文平 荒井一好 佐藤文武

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事

务所 (普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 李茂家

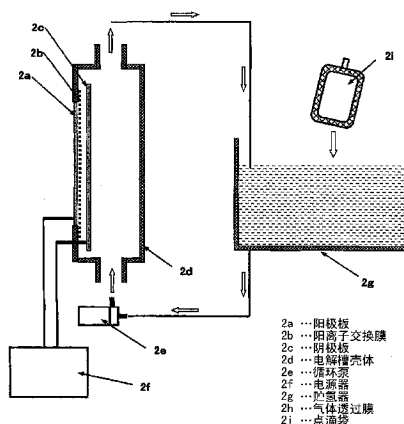
权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 7 页

(54) 发明名称

含氢生物体适用液的制造方法及制造装置

(57) 摘要

一种通过使封入到具有氢分子透过性的容器 (2i) 中的生物体适用液中含有氢分子来制造含氢生物体适用液的方法, 该方法具有如下氢接触工序: 在不打开该容器的状态下, 使氢分子从该容器的外侧与封入有生物体适用液的容器 (2i) 接触。具有氢分子透过性的容器为如下容器: 在稳定地保持大致饱和浓度 (在 20℃ 且 1 个大气压下为 1.6ppm) 的、该容器内容积的 20 倍体积的氢溶解水中, 将具有生理盐水的该容器浸渍 5 小时, 该生理盐水的溶解氢浓度达到 1ppb 以上。



1. 一种含氢生物体适用液的制造方法,其特征在于,该方法通过使封入到具有氢分子透过性的容器中的生物体适用液中含有氢分子来制造含氢生物体适用液,

其具有如下氢接触工序:在不打开该容器的状态下,使氢分子从该容器的外侧与封入有所述生物体适用液的所述容器接触。

2. 根据权利要求1所述的含氢生物体适用液的制造方法,其特征在于,

所述具有氢分子透过性的容器为如下容器:在稳定地保持大致饱和浓度即在20℃且1个大气压下为1.6ppm的、该容器内容积的20倍体积的氢溶解水中,将具有生理盐水的该容器浸渍5小时,该生理盐水的溶解氢浓度达到1ppb以上。

3. 根据权利要求1所述的含氢生物体适用液的制造方法,其特征在于,

通过所述具有氢分子透过性的容器而在所述氢接触工序之后在生物体适用液中所含有的溶解氢浓度为,在气温20℃且1个大气压下时为0.01mg/L以上。

4. 根据权利要求1所述的含氢生物体适用液的制造方法,其特征在于,

所述具有氢分子透过性的容器为半透明或透明容器。

5. 根据权利要求1所述的含氢生物体适用液的制造方法,其特征在于,

所述容器为塑料制容器。

6. 根据权利要求1所述的含氢生物体适用液的制造方法,其特征在于,

所述氢接触工序是使所述容器与含氢液体或含氢气体接触的工序。

7. 根据权利要求6所述的含氢生物体适用液的制造方法,其特征在于,

所述含氢液体为电解水。

8. 根据权利要求1所述的含氢生物体适用液的制造方法,其特征在于,

所述氢接触工序实施至所述含氢生物体适用液的溶解氢浓度达到0.05mg/L以上。

9. 根据权利要求1所述的含氢生物体适用液的制造方法,其特征在于,

所述生物体适用液是由生物来源的原材料制造的生物体适用液。

10. 根据权利要求9所述的含氢生物体适用液的制造方法,其特征在于,

所述由生物来源的原材料制造的生物体适用液为血液制剂。

11. 一种含氢生物体适用液的制造装置,其特征在于,该装置通过使封入到具有氢分子透过性的容器中的生物体适用液中含有氢分子来制造含氢生物体适用液,

其具备贮氢器和向所述贮氢器供给氢分子的氢分子供给单元,所述贮氢器在不打开该容器的状态下容纳封入有所述生物体适用液的所述容器,并使氢分子从该容器的外侧与该容器接触。

12. 根据权利要求11所述的含氢生物体适用液的制造装置,其特征在于,

所述具有氢分子透过性的容器为如下容器:在稳定地保持大致饱和浓度即在20℃且1个大气压下为1.6ppm的、该容器内容积的20倍体积的氢溶解水中,将具有生理盐水的该容器浸渍5小时,该生理盐水的溶解氢浓度达到1ppb以上。

13. 根据权利要求11所述的含氢生物体适用液的制造装置,其特征在于,

通过所述具有氢分子透过性的容器而在所述生物体适用液中所含有的溶解氢浓度为,在气温20℃且1个大气压下时为0.01mg/L以上。

14. 根据权利要求11所述的含氢生物体适用液的制造装置,其特征在于,

所述氢分子供给单元向所述贮氢器供给含氢液体或含氢气体。

15. 根据权利要求 14 所述的含氢生物体适用液的制造装置,其特征在于,所述氢分子供给单元包括生成电解水的装置。
16. 根据权利要求 15 所述的含氢生物体适用液的制造装置,其特征在于,所述贮氢器为所述生成电解水的装置的电解槽。
17. 根据权利要求 11 所述的含氢生物体适用液的制造装置,其特征在于,其具备如下控制单元:将所述容器容纳在所述贮氢器中直至所述含氢生物体适用液的溶解氢浓度达到 0.05mg/L 以上。
18. 根据权利要求 11 所述的含氢生物体适用液的制造装置,其特征在于,所述装置构成点滴装置的一部分。
19. 根据权利要求 11 所述的含氢生物体适用液的制造装置,其特征在于,所述生物体适用液是由生物来源的原材料制造的生物体适用液。
20. 根据权利要求 19 所述的含氢生物体适用液的制造装置,其特征在于,所述由生物来源的原材料制造的生物体适用液为血液制剂。

含氢生物体适用液的制造方法及制造装置

技术领域

[0001] 本发明涉及含氢生物体适用液的制造方法及制造装置。

背景技术

[0002] 将作为医疗用物质的氢分子输送到生物体内的手段,已知的有氢气的吸入、含氢水的饮用、含氢生物体适用液的注射等。含氢生物体适用液的注射被认为是没有吸入氢气时那样的操作上的危险性的、理想的输送手段。

[0003] 现有技术文献

[0004] 专利文献

[0005] 专利文献 1 :日本特开 2005-126384 号公报

发明内容

[0006] 发明要解决的问题

[0007] 然而,从理化纯度的保证、菌 / 微生物对策等的观点出发,意图维持提高生物体功能、预防或治疗疾病 / 疾患等而投与到生物体中的含氢生物体适用液要求严格的溶液质量管理。因此,若将已完成制造并封入有生物体适用液的容器打开,则存在无法担保其溶液质量性能的问题。因此,期望从容器的外侧引入氢而无需打开容器的手段。

[0008] 本发明要解决的问题在于,提供一种能够在不打开封入有生物体适用液的容器的状态下制造用于注射、点滴、输液、脏器保存等的含氢生物体适用液的制造方法及制造装置。

[0009] 用于解决问题的方案

[0010] 本发明通过使含有氢的气体或液体从该容器的外侧与封入有用于注射、点滴、输液、脏器保存等的生物体适用液的、具有氢分子透过性的容器接触,从而解决了上述问题。

[0011] 发明的效果

[0012] 根据本发明,能够容易地使生物体适用液中含有氢而无需修改现有的制造工序。

附图说明

[0013] 图 1 是表示本发明的一实施方式的含氢生物体适用液的制造装置的平面图、正面图及部分放大图。

[0014] 图 2 是示意性表示图 1 所示的含氢生物体适用液的制造装置的框图。

[0015] 图 3 是示意性表示本发明的其他实施方式的含氢生物体适用液的制造装置的框图。

[0016] 图 4 是示意性表示本发明的另一实施方式的含氢生物体适用液的制造装置的框图。

[0017] 图 5 是示意性表示本发明的另一实施方式的含氢生物体适用液的制造装置的框图。

[0018] 图 6 是示意性表示本发明的另一实施方式的含氢生物体适用液的制造装置的框图。

[0019] 图 7 是示意性表示本发明的另一实施方式的含氢生物体适用液的制造装置的框图。

具体实施方式

[0020] 以下,说明本发明的实施方式。图 1~图 7 是表示本发明的实施方式的含氢生物体适用液的制造装置的图,图 1 及图 2 是表示第 1 实施方式的含氢生物体适用液的制造装置的图,图 3~图 7 分别是表示其他实施方式的含氢生物体适用液的制造装置的图。

[0021] 若以图 2 所示的例子进行说明,本例的制造装置将保持在输液(点滴)袋等容器 2i 中的生物体适用液容纳在能够将该生物体适用液连容器一起容纳的适当大小的另一容器 2g 中,并且将含有氢分子的液体或气体供给到该另一容器 2g(以下,称贮氢器)中。在贮氢器 2g 内,生物体适用液与贮氢器 2g 中的氢分子介由生物体适用液的容器 2i 而隔开,但随着时间的经过,贮氢器 2g 中的氢分子慢慢透过到生物体适用液中。

[0022] 作为生物体适用液的容器 2g(图 2)适合的是,以用于上述的输液袋、点滴袋的聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯等为原材料的塑料容器,但只要是透过氢的容器(膜),则不限于此。即使是以氧气阻隔性、水蒸气阻隔性为特征的容器,很多情况下,最小的分子即氢分子也能够毫无问题地透过。另外,生物体适用液的容器更优选如下容器:可吸附/分离并透过氢(优选选择性透过),且另一方面,对于一旦透过而含有在生物体适用液中的氢实施不可逆地控制氢的透过方向的处理,使其稳定地保持在溶液内。另外,为了在点滴等时确认生物体适用液的消耗量,还优选半透明或透明容器,其透明程度为能够从外侧确认内容物的水位的程度或更高。

[0023] 另外,能够对于现有的生物体适用液从容器的外侧含有氢分子的本发明,其特征在于,“非破坏性地(无需打开)”使其含有氢分子而无需对容器的内容物进行处理。即,本发明的特征在于,用于基本上对外界关闭(或密闭)而在使用时首次打开、或者即使一旦打开但在本发明实施时也关闭的容器。

[0024] 进而,通过将含有氢分子的生物体适用液连容器一起冷冻,从而能够防止氢分子从容器中漏出。若考虑冷冻过程中的氢分子的漏出,则优选尽可能缩短冷冻时间,具体而言,期望的是,在 10 小时以内含氢生物体适用液的至少 80% 容量得到冷冻,更优选在 5 小时以内含氢生物体适用液的至少 80% 容量得到冷冻,更优选在 3 小时以内含氢生物体适用液的至少 80% 容量得到冷冻,更优选在 1 小时以内至少含氢生物体适用液的 80% 容量得到冷冻,更优选在 0.5 小时以内至少含氢生物体适用液的 80% 容量得到冷冻,另外,期望的是,在 24 小时后刚将部分或全部解冻的含氢生物体适用液的溶解氢浓度至少保持 0.05ppm 以上、优选为 0.1ppm 以上、优选为 0.2ppm 以上、更优选为 0.3ppm 以上、更优选为 0.4ppm 以上、更优选为 0.5ppm 以上、更优选为 0.6ppm 以上、更优选为 0.7ppm 以上、更优选为 0.8ppm 以上、更优选为 0.9ppm 以上、更优选为 1.0ppm 以上。

[0025] 通常,本发明的“贮氢器”和“生物体适用液的容器”根据贮存器或容器的氢透过性的高低而区分。并且姑且可以说,作为贮氢器合适的是,氢透过性不高的容器,作为生物体适用液的容器合适的是,氢透过性高的容器。但严格来说,如上所述,最小的分子即氢分

子只要花费时间则可透过很多容器,因此,作为本发明的生物体适用液的容器合适的是,氢透过性为中等程度~高的容器。这里,氢透过性为中等程度的容器可以指如下容器:在稳定地保持大致饱和浓度(在水温 20℃且 1 个大气压下为 1.6ppm)的、该容器内容积的 20 倍体积的氢溶解水中,将装满或几乎装满生理盐水的该容器浸渍 5 小时时,该生理盐水的溶解氢浓度达到 1ppb 以上、优选为 10ppb 以上、特别优选为 100ppb 以上、且不到 0.8ppm。生物体适用液的容器只要具有中等程度以上的氢透过性,则可认为,采用本发明在一定时间后该生物体适用液能够达到所期望的溶解氢浓度。另外,氢透过性高的容器可以指如下容器:将具有生理盐水的该容器浸渍 5 小时时,该生理盐水的溶解氢浓度达到 0.8ppm 以上。另外,氢透过性低的容器可以指如下容器:将具有生理盐水的该容器浸渍 5 小时时,该生理盐水的溶解氢浓度不到 100ppb、优选不到 10ppb、特别优选不到 1ppb 的容器。

[0026] 生物体适用液是表示下述所有液体的概念:根据注射、点滴、输液等用途而调整了浸透压的生理盐水;进行水分、营养、电解质补给等的注射用液、口服液;溶解有药剂(包括前列腺素等血管扩张剂、抗癌剂)的注射用液、生理盐水;液状药剂;用于输血的输血制剂(输血用血液)、自身血液;经肠液;以及用于保存脏器而调合的脏器保存液;癌免疫疗法、疫苗疗法等中使用的含有淋巴细胞、疫苗的生物体适用液;腹膜透析液;透析液;含有心肌保护药等意图维持提高生物体功能、预防或治疗疾病/疾患等而经口或非经口地适用于生物体的液体。另外,本说明书中,有时也用生物体适用液这个词来指生物体的体液或生物体水分本身。另外,注射生物体适用液时,只要使用输液袋那样的可透过氢的容器,对该生物体适用液进行本发明的非破坏性含氢处理后,在袋口部扎注射器,吸取必要量到注射器中使用即可。

[0027] 贮氢器表示能够将从外部供给到容器内的氢、或通过贮存器自身所具备的手段而供给到容器内的氢保持一定时间的所有容器。还能够考虑氢的减少部分而供给氢,但为了将所供给的氢保持更长时间,期望基本上气体透过性相对低的容器。同样地,为了防止供给到容器内的氢散布到大气中,期望按照通过开闭式的上盖等能够根据需要将容器内封闭或密闭的方式设计。另外,为了提高氢向生物体适用液的透过或渗透效率,或者为了选择生物体适用液的溶解氢浓度,期望具备加压(压力调整)装置、冷却(温度调整)装置、氢浓度调整装置(或用于其的指示书)、浸渍/曝露时间调整装置(或用于其的指示书)。另外,将贮氢器加压时,期望施加 1.0 个大气压以上、优选 1.2 个大气压以上、更优选 1.5 个大气压以上、特别优选 2.0 个大气压以上的压力。

[0028] 这种贮氢器并不受到容器尺寸的限定,像通常用于治疗减压症的再压舱那样的、被供给氢分子的房屋自身也可看作是一个贮氢器。

[0029] 作为供给到贮氢器的氢的运输体,有“含氢水”等含有氢分子的液体、或“含氢气体”等含有氢分子的气体、贮氢合金等含有氢分子的固体等,但不限于此,也不排除液晶等其他可存在的中间相。另外,本说明书中,发明人等的意图在于“含有氢分子的液体”,但有时简单地记载为“含氢水”。但是,本发明的含有氢的液状的运输体并不仅限于水,因此,“含氢水”可根据上下文而适当改理解“含有氢分子的液体”或“含氢液体”。

[0030] 这里,“含氢水”可通过在水中进行氢气鼓泡、加压下使氢气溶解于水中、将水电解、利用化学反应(例如,利用镁、锌等离子化倾向比氢更高的金属与水来产生氢的反应)使水中产生氢等手段来制造,但不限于此。含氢水中的溶解氢浓度至少应超过希望其含氢

的对象即生物体适用液中的浓度,但考虑操作的效率性等,期望在水温 20℃且 1 个大气压下为 0.01mg/L 以上、更优选为 0.05mg/L 以上、更优选为 0.1mg/L 以上、更优选为 1.0mg/L 以上、更优选为饱和浓度、更优选为稳定的饱和浓度(维持大致饱和浓度至少 3 小时以上)。另外,这种含氢液体与在安全方面需要小心注意的下述含氢气体相比具有容易处理的优点。

[0031] 另外,为了使生物体适用液的容器稳定地与高浓度(0.05mg/L 以上)的氢持续接触,期望贮氢器具备向供给到容器内的水等液体供给氢气的装置,或者具备能够对供给到容器内的水等液体连续进行电解处理的电解水生成装置(或贮氢器自身为这种电解水生成装置的一部分(阴极室))。若以图 2 所示的实施方式来说,可通过使电解槽壳体 2d 的阴极室所生成的含氢水循环到贮氢器 2g 内来实现。另外,若以图 3 及图 4 所示的实施方式来说,电解槽壳体 3d、4d 的阴极室构成贮氢器本身。

[0032] 另外,还期望贮氢器具备用于将贮氢器内的氢气浓度或溶解氢浓度维持并管理在一定范围内的装置。作为一个例子,考虑如下装置,其特征在于,根据溶解氢量测定器及其测量信号,当贮氢器内的氢气浓度或溶解氢浓度达到一定值以下时,开始(重新开始)电解处理或供给(重新供给)氢气。

[0033] 另外,还期望贮氢器具备用于控制生物体适用液的浸渍时间的装置。作为一个例子,考虑如下装置,其特征在于,根据想要生物体适用液中含有的溶解氢的目标值、和/或该生物体适用液的容器特征(材质、厚度、或氢透过性等)来设定定时时间。

[0034] 另外,期望贮氢器具备如下装置:使用激光、红外线等非破坏性地监测该生物体适用液的溶解氢浓度而无需对生物体适用液进行取样。

[0035] 另外,期望贮氢器具备控制贮氢器内的液温或气温的装置。

[0036] 另外,为了期待对于生物体的充分的功能效果,含氢生物体适用液的溶解氢(以下, DH) 浓度期望在气温 20℃且 1 个大气压下在制造时为 0.01mg/L 以上、更优选为 0.05mg/L 以上、更优选为 0.1mg/L 以上、更优选为 0.2mg/L 以上、更优选为 0.4mg/L 以上、更优选为 0.6mg/L 以上、更优选为 0.8mg/L 以上、更优选为 1.0mg/L 以上。

[0037] 可作为含氢生物体适用液的应用领域的疾病/疾患包括:因药物、有害物质而导致的肝损伤、缺血再灌注损伤、动脉硬化等循环系统疾病、胃溃疡、胃粘膜损伤等消化系统疾病、呼吸系统疾病、糖尿病的并发症(例如高血压、脑梗塞、心肌梗塞等)、肾病、白内障、皮肤疾病、各种炎症性疾病、神经疾病、癌、老化等由于自由基、过氧化脂质而引起的氧化应激性疾病,特别是适合于缺血再灌注损伤等急性氧化应激有关的疾病,但不限于这些。

[0038] 另外,癌症治疗中的副作用很多与活性氧有关,通过在癌症治疗中或其前后给患者投与含氢生物体适用液(或含氢抗癌剂),能够抑制副作用并完成治疗。

[0039] 另外,为了提高氢分子的反应性,可根据需要在生物体适用液中添加极微量的贵金属胶体(铂、钯等)等催化剂。

[0040] 本发明的特征在于,为了在现有的生物体适用液所具有的原本的功能之上附加新的功能,而通过使氢分子从容器的外侧与具有生物体适用液的具有氢透过性的非开封容器接触,从而非破坏性地使生物体适用液中含有氢分子。

[0041] 尽管介由氢透过膜使超纯水中含有气体中的氢气的方法在半导体底座的表面洗涤等技术领域中是公知的,但通过使氢气从容器的外侧与具有生物体适用液的具有氢透过性的非开封容器接触,从而使生物体适用液中含有氢分子的方法是以前从未考虑过的。其

理由是,容器为氢透过性意味着氢容易进入且容易出来,因此显而易见,被容纳到具有“氢”透过性的容器中的含“氢”生物体适用液无法满足如下要求:必须至少在制品的有效期间稳定地保持有效成分,并且,在使用时将一定量的有效成分输送到生物体(包括人以及狗、猫、或赛马等动物)。

[0042] 事实上,通过发明人等的观察,虽然根据容器的材质、厚度、或与大气的接触面积等而存在变动,但含有氢的生物体适用液中,作为有效成分的氢分子在1小时内大约以20%~30%以上的比例减少。即,即使是含有氢分子达到饱和浓度(在20℃且1个大气压下为1.6ppm)的生物体适用液,计算的话,在24小时后,也仅大约残存其 $1/3654 \sim 1/169$ 即 $0.0004 \cdot \cdot \text{ppm} \sim 0.009 \cdot \cdot \text{ppm}$ 的氢分子。并且,当然可判断,无论是怎样的医药品,有效成分以这种程度的衰减速度消失的制剂形态是无法供于实际应用的。

[0043] 本发明是基于发明人等的如下构思的:即使是氢可透过的容器,但只要事先估计氢的减少,并在医疗现场等使用时使生物体适用液中含有氢分子,则即便有效成分减少也能够投与,进而,能够将“由于氢可透过因而作为有效成分的氢分子漏出的缺点”转变成“由于氢可透过因而能够使生物体适用液中含有氢分子而完全无需破坏保证了理化纯度和无菌性的市售的生物体适用液的优点”。

[0044] 另外由此细说,发明人等的构思还涉及:并不限于医疗现场,例如即使在生物体适用液的制造工厂,在完成制品包装的工序之后的工序中,若采用本发明的非破坏性的含氢法,则对于已经市售的所有生物体适用液,除其原本所具有的功能以外,还能够追加赋予来源于氢分子的新的功能。氢分子在制品出厂后的流通过程中的减少,可通过如上所述将制品冷冻后出厂、或者如后所述将生物体适用液的容器用氢难透过性的外包装袋覆盖等办法来解除。

[0045] 即,根据本发明,能够容易地使生物体适用液中含有氢而无需修改现有的制造工序。换言之,仅通过从容器的外侧送入极微量(每1升几微克~几毫克数量级)的氢这样的对生物体安全的气体,而无需对根据药典等的规格在严格的管理下制造的内容物(生物体适用液)进行加工,就能够对内容物原本的功能附加新的功能。

[0046] 另外,在医疗现场等在使用时调制含氢生物体适用液时,无需担心氢在流通过程、保存期间的浪费。

[0047] 进而,为了对已经含有氢分子的生物体适用液补充氢分子,可以使用本发明。

[0048] 实施例

[0049] 以下,说明本发明的实施例。另外,本申请中没有特别说明时,关于用于测量各种物性值的各种计量仪器类,pH计(包括温度计在内)为株式会社堀场制作所制的pH计(主体的型号“D-13”,该探测器的型号“9620-10D”),ORP测量器为株式会社堀场制作所制的ORP测量器(主体的型号“D-25”,其探测器的型号“9300-10D”),EC测量器为株式会社堀场制作所制的EC测量器(主体的型号“D-24”,其探测器的型号“9382-10D”),DO测量器为株式会社堀场制作所制的DO测量器(主体的型号“D-25”,其探测器的型号“9520-10D”),DH测量器(溶解氢计)为东亚ディーケーケー株式会社制的DH测量器(主体型号“DHDI-1”,其电极(探测器)型号“HE-5321”,其中继器型号“DHM-F2”)。

[0050] [实施例1]

[0051] 作为生物体适用液,使用装入到500mL容量的输液袋中的市售的生理盐水(大塚

制药株式会社制,“日本药典生理盐水大塚生食注”)。作为贮氢器,使用 2L 容量的聚丙烯制的容器。向该容器中装满 DH 浓度 1.2mg/L 的含氢水后,在其中浸渍装有生理盐水的输液袋,关闭容器上盖并放置。含氢水每 1 小时更换成 DH 浓度相同的新的水。经过 5 小时后,从贮氢器中取出输液袋并打开,同时测定生理盐水的 DH 浓度及导电率 (EC)。此时,还测定含氢水的 DH 浓度。另外,关于含氢生物体适用液的制造装置的详细内容在后面叙述。

[0052] 生理盐水的 DH 浓度为 0.6mg/L, EC 为 1.2S/m。

[0053] 含氢水的 DH 浓度为 1.2mg/L。

[0054] [实施例 2]

[0055] 作为生物体适用液,使用装入到 500mL 容量的输液袋中的市售的生理盐水(大塚制药株式会社制,“日本药典生理盐水大塚生食注”)。作为贮氢器,使用 2L 容量的聚丙烯制的容器。在容器中设置装有生理盐水的输液袋,并且从气体供给用的容器开口部通入管,以 100mL/ 分钟的流速通入氢气。经过 5 小时后,从贮氢器中取出输液袋并打开,同时测定生理盐水的 DH 浓度。

[0056] 生理盐水的 DH 浓度为 0.46mg/L。

[0057] [实施例 3]

[0058] 作为生物体适用液,使用装入到 500mL 容量的输液袋中的市售的生理盐水(大塚制药株式会社制,“日本药典生理盐水大塚生食注”)。作为贮氢器,使用 2L 容量的聚丙烯制的容器。向该容器中装满 DH 浓度 0.9mg/L 的含氢水后,在其中浸渍装有生理盐水的输液袋,关闭容器上盖并放置。经过 1 小时后,从贮氢器中取出输液袋并打开,同时测定生理盐水的 DH 浓度。

[0059] 生理盐水的 DH 浓度为 0.18mg/L。

[0060] [实施例 4]

[0061] 作为生物体适用液,使用装入到 500mL 容量的输液袋中的市售的生理盐水(大塚制药株式会社制,“日本药典生理盐水大塚生食注”)。作为贮氢器,使用连接有电解水生成装置的 10L 容量的聚丙烯制的容器。

[0062] 另外,该电解水生成装置为之前申请并已经公开、通过引用而在本申请发明中纳入了其记载内容的、再公表专利 W099/10286 号中公开的电解槽及电解水生成装置。即,电解槽及电解水生成装置具有导入有原水的电解室、和分别在前述电解室内与前述电解室外且夹着隔膜而设置的至少一对电极板,其中,前述电解室外(开放系统)的电极板与前述隔膜接触或隔着很小的间隙而设置,以设置于前述电解室内的电极板作为阴极;还具有以设置于前述电解室外的电极板作为阳极在两极间施加电压的电源电路。该电解水生成装置的概要如图 2(贮氢器分离型)及图 3 或图 4(贮氢器一体型)所示。

[0063] 如图 2 所示,在通过从电解水生成装置 2d 的入水口和出水口延伸出的软管而连接的聚丙烯制容器(贮氢器)2g 和电解水生成装置内将水间歇地电解并循环,从而使容器 2g 内的水稳定地保持饱和状态的 DH 浓度(在 20℃ 且 1 个大气压下为 1.5 ~ 1.6ppm)。

[0064] 将装有生理盐水的输液袋浸渍到上述容器 2g 内的含氢水中,关闭容器上盖并放置。经过 5 小时后,从容器中取出输液袋并打开,同时测定生理盐水的 DH 浓度、溶解氧(DO)浓度、氧化还原电位(ORP)、及导电率(EC)。

[0065] 生理盐水的 DH 浓度为 0.8mg/L, DO 浓度为 4.6mg/L, ORP 为 -370mV, EC 为 1.6S/m。

[0066] 上述的实施例 1 ~ 4 中, 贮氢器内设置或浸渍有 1 个生物体适用液, 但若设想医疗现场的实际使用, 则期望能够在 1 个贮氢器内总共设置或浸渍多个生物体适用液。然而, 为了对各个生物体适用液供给充分量的氢, 不期望在一个贮氢器内塞入过多的生物体适用液的状态。考虑实用性、处理效率等, 贮氢器的容量期望为其中所设置或浸渍的生物体适用液容量总计的 1 倍以上、优选为 2 倍以上、进一步优选为 4 倍以上。

[0067] [实施例 5]

[0068] 作为生物体适用液, 使用装入到 500mL 容量的输液袋中的市售的生理盐水 (大塚制药株式会社制, “日本药典生理盐水大塚生食注”) 1 个、装入到 100mL 容量的输液袋中的市售的生理盐水 (マイラン制药株式会社制, “日本药典生理盐水生食 MP”) 2 个, 总计 3 个。100mL 生理盐水中的 1 个使用注射器从袋口部进行顶部空间 (head space) 的排气处理。

[0069] 作为贮氢器, 使用与实施例 4 相同的连接有电解水生成装置的 10L 容量的聚丙烯制的容器 (参照图 2)。如上所述, 容器内的含氢水保持在 1.5 ~ 1.6ppm 的 DH 浓度。含氢水中浸渍 3 个生理盐水, 关闭容器上盖并放置。经过 5.5 小时后, 从容器中取出各生理盐水并打开, 同时测定各自的 DH 浓度。

[0070] 生理盐水 (500mL) 的 DH 浓度为 0.787mg/L。

[0071] 生理盐水 (100mL) 的 DH 浓度为 0.34mg/L。

[0072] 生理盐水 (100mL、排气) 的 DH 浓度为 0.810mg/L。

[0073] 本实施例中, 包括在对生物体适用液进行含氢处理之前从输液袋的顶部空间进行排气的例子, 与不进行这种处理时相比, 可以含有更多的氢。

[0074] 即, 生物体适用液的容器顶部空间的空气、生物体适用液中所含的溶解气体 (溶解氧气) 被认为是阻碍该生物体适用液中含有一定量以上的氢分子的主要因素。想要使生物体适用液中含有更多氢分子时, 期望从生物体适用液的容器抽出剩余空气, 从而除去生物体适用液中的溶解气体 (溶解氧气)。

[0075] 本发明中, 贮氢器内的氢分子不管以气体的形式供给, 还是以液体的形式供给, 在使生物体适用液接触到氢分子之前, 都期望通过上述的手段、减压等手段, 从而预先除去生物体适用液的容器内的空气、溶解气体。但是, 其中, 最期望通过减压等手段, 从容器的外侧进行非破坏性脱气。

[0076] 本发明的对生物体适用液进行的非破坏性含氢处理除了通过生物体适用液制造工厂等的制造工序 (主要为包装后的工序) 来实施以外, 还可以设想在医疗现场, 根据每个患者的投与进度来实施。这种情况下, 为了防止一旦含有的氢逐渐透过容器而再次漏出, 期望负责护理的担当者等之前预先开始含氢处理, 使得在预定开始投与时之前完成对生物体适用液的含氢处理。此时, 护理担当者通过调整含氢处理的各条件 (生物体适用液的浸渍 / 曝露时间、贮氢器内的 DH 浓度 / 氢气混合浓度等) 从而能够对每一患者选择和决定生物体适用液中所含有的 DH 浓度, 这是很大的优点。

[0077] 然而, 期望生物体适用液的 DH 浓度达到约 0.01ppm、更优选达到 0.05ppm 以上。这是因为, 认为若生物体适用液的 DH 浓度达到约 0.01ppm, 则即使点滴时扣除点滴开始之前的准备时间、生物体适用液通过输液管的过程中减少的氢分子的量, 到达血管时仍能够确保有效量的氢分子。

[0078] 发明人等确认, 将装在塑料容器中的生物体适用液在大致饱和浓度的 DH 浓度的

含氢水中浸渍后大约 3 小时的期间,生物体适用液快速使氢溶解,且达到该含氢水 DH 浓度的大约 10 ~ 40% 的 DH 浓度,另一方面,其后氢的溶解速度变得比较慢,逐渐接近该含氢水的 DH 浓度。

[0079] 另外确认,经过 10 小时,该生物体适用液的 DH 浓度达到该含氢水的 DH 浓度的大约 60% ~ 90% 的时候,氢的溶解速度变得更加慢,经过 24 小时后,该含氢水的 DH 浓度几乎不变了。

[0080] 因此,其意味着,可以说本发明中的含氢水 DH 浓度优选为 50.0ppb (0.05ppm/1) 以上,更优选为 55.5ppb (0.05ppm/0.9) 以上,更优选为 62.5ppb (0.05ppm/0.8) 以上,更优选为 71.4ppb (0.05ppm/0.7) 以上,更优选为 83.3ppb (0.05ppm/0.6) 以上。

[0081] 然而,也能够将含氢生物体适用液制造装置作为外围设备与治疗期间贴在各患者处的点滴(输液)装置等连接。这种情况下,由于设想患者在医院内与点滴(输液)装置一起移动,因此追加到装置的仪器类优选尽可能小,所增加的容量、即贮氢器的容量也只要有基本上能够容纳 100 或 500mL 容量的点滴(输液)液 1 个的容量即可。具体而言,参考前述的电解水生成装置、再公表专利 W099/10286 号,可以利用其中记载的电解槽作为贮氢器。在上述的实施例 4 中,除电解水生成装置以外还使用了聚丙烯制容器,生物体适用液被浸渍在连接有电解槽的容器中,但本例中,电解水生成装置的电解槽本身可用作具备氢(含氢水)供给功能的贮氢器,因此生物体适用液浸渍在电解槽自身中(参照图 3 及图 4)。

[0082] 关于点滴线以下的装置构成基本上没有必要特别改变,为了防止生物体适用液通过点滴线的过程中氢分子的减少,可以将点滴线自身浸渍到含有氢分子的液体中,或者暴露于含有氢分子的气体中。另外,不限于点滴装置,通过包括后述的透析装置的某种(医疗)仪器来投与含氢生物体适用液时,设想在该含氢生物体适用液到达生物体的过程中氢分子减少时,在该过程中,期望通过采用上述的方法等使氢分子与该含氢生物体适用液所通过的线等(氢分子能够透过的地方)接触,从而来补充氢分子的减少部分。

[0083] 本例的情况下,由于也可以边通过电解槽向生物体适用液供给氢边进行点滴,因此没有必要留意从对生物体适用液的含氢处理到实际开始投与为止的时间间隔中氢从容器到大气的散布、点滴线中氢的减少。

[0084] 另外,本发明可以为以下那样的构成。即,将装入到塑料袋等氢透过性为中等程度或高的容器(以下,称内容器)中的生物体适用液连同内容器一起容纳到氢透过性比内容器低的便携式贮氢器(以下,称外容器)中,并且将外容器用含氢水等含有氢分子的液体或气体填满。氢透过内容器的表面而含有在生物体适用液中,另一方面,被外容器阻挡,即使在流通过程、保存期间也很少散布到外界。使用时,可以从外容器取出装有生物体适用液的内容器而使用,或者将外容器与内容器一起打开,不取出内容器而直接使用。通常,输液袋等塑料容器轻量且破损的可能性少而适合于运输、保管,但另一方面,由于不具备防止药液的变质、氧化劣化的阻气性(氧气阻隔性),因而使用容易因氧而变质的药液时,可以用阻气性提高了的外包装袋进行二次包装,可以适当利用这种现有的“袋-包装体”的组合。

[0085] 另外,本发明可以为以下那样的构成。即,为第 1 体系介由以可透过氢为特征的氢透过膜、优选为离子也无法通过仅气体可通过的气体透过膜、更优选为仅氢气可通过的氢透过膜与第 2 体系连接而成的氢透过膜一体型含氢生物体适用液制造装置,所述第 1 体系具有上述的实施例 4 或点滴(输液)装置的例子中记载的、连接有电解水生成装置的贮氢

器、作为电解槽组装到电解水生成装置的一部分中的贮氢器、或上述的能够连续供给氢气的贮氢器那样的贮氢器,所述贮氢器能够稳定地保持从外部供给到容器内的含氢液体、或通过贮存器自身所具备的手段而供给到容器内的含氢液体的DH浓度;所述第2体系具有贮存点滴液、透析液、输血用血液等生物体适用液的罐、或使生物体适用液流通的管线。这里,第2体系的特征在于,包括将体系分成外部与内部的边界的一部分的氢透过膜并处于封闭状态。氢透过膜有时如以下详细叙述的图5那样实际上作为边界的一部分,有时如图6那样介由封闭的线与第2体系连接从而形成封闭的体系,本申请说明书中,均表述为包括氢透过膜且处于封闭状态。另外,这里处于封闭状态意味着,处于适当的管理之下,使得体系外的物理/化学条件对体系内造成的影响受到控制。例如,为了防止菌和微生物对生物体适用液的污染而封闭着的容器、为了除去废物等而导出到血液透析器的血液在达到目的后回流到生物体的回输线等可看作是处于封闭状态的。若使用本装置,第1体系中制造的氢介由氢透过膜移动到第2体系的生物体适用液中,由于用于制造氢的第1体系、和用于使生物体适用液中含有氢的第2体系是能够分离的系统,因此,容易采取灵活的对策,如仅将要求更严格的卫生管理的第2体系设置于洁净室等。另外,这里,也可以构成气体交换膜一体型电解槽,其特征在于,通过在再公表专利W099/10286号中记载的阳极隔膜接触型单槽式电解装置的阴极室侧设置氢透过膜来作为第1体系、第1体系的阴极水中的氢气介由该氢透过膜移动至第2体系的生物体适用液中(参照图5)。

[0086] 另外,供给到第1体系的氢分子的运输体可以是气体、液体等任意相。另外,其制造方法也包括:将氢气以适当浓度与其他气体混合、在水中进行氢气鼓泡、加压下使氢气溶解到水中、将水电解、通过化学反应(例如,利用镁、锌等离子化倾向比氢高的金属与水来产生氢气的反应)使水中产生氢气等方法,但不限于此。

[0087] 另外,这里,也可以构成特征如下所述的透析装置那样的含氢生物体适用液的投与装置:在第2体系中,使生物体适用液流通的管线与生物体相连接,在从生物体导出的(或欲导入的)生物体适用液(包括自身血液、自身体液等生物体的体液、生物体水分)在线中流通的过程中,根据需要实施废物等溶质的除去处理等,并介由氢透过膜而含有第1体系的氢,同时作为含氢生物体适用液回流(或导入)至生物体。

[0088] 另外,特别是若考虑将本发明用于透析,则也可以是以下那样的构成。即,很多情况下,在透析设施中,供给到患者的透析装置的透析液得到综合管理。即,在具备用于由自来水调制精制水(RO水)的“水处理装置”、及用于用得到的精制水稀释透析液原液的“透析液供给装置”的设施内的专用设备中集中制造透析液。因此,研究制造含氢透析液时,在这种水处理装置或透析液供给装置中,一并进行含氢处理最有效。

[0089] 但是,另一方面,这种情况下,若考虑对没有必要投与氢的患者的透析液也无差别地供给含氢透析液的问题、由透析液供给装置对各个患者的透析装置供给含氢透析液的过程中氢漏出的问题,则也可以在通过供给线将透析液导入到透析装置中跟前、或通过透析装置的透析器(血液透析器)跟前设置使透析液中含有氢的装置。作为这种装置,例如,可以利用上述的使用了氢透过膜的含氢生物体适用液制造装置。即,可以利用下述装置作为含氢透析液制造装置,其特征在于,氢从第1体系中流动着的具有稳定的DH浓度的含氢液体介由氢透过膜移动至第2体系中流动着的透析液(从供给线逐渐供给到透析装置的透析液)。另外,也可以仅使通过上述的非破坏性方法含有氢而得到的含氢透析液流入到透析装

置跟前的供给线或血液透析器中。其后,在含氢透析液流过血液透析器内的中空纤维膜等半透膜的周围、并介由膜基于浸透压和扩散原理而流过膜内的患者血液和所含成分的浓度均匀的过程中,使一定量的氢移动至血液中。另外,进行腹膜透析而非血液透析时,也可以采取将装入到制品包装中的市售的腹膜透析液在贮氢器中曝露或浸渍到含有氢分子的气体或液体中的方法。

[0090] 另外,通过预先对含氢透析液所流经的血液透析器内的中空纤维膜等半透膜的一部分或全部进行用铂、钯等氢催化剂包覆等处理,从而在透析液中的氢分子介由膜移动至患者血液的过程中,在该氢催化剂上对血液中的氧化应激直接发挥氢分子的抗氧化能力。

[0091] 另外,本发明可以为以下那样的构成。即,作为上述的氢透过膜一体型含氢生物体适用液制造装置的应用例,为特征如下所述的含氢生物体适用液制造装置:由第1体系制造的含氢液体来源的氢介由具有氢透过能力的氢透过膜而移动至第2体系的生物体适用液中时,使该氢透过膜直接与生物体接触。此时,生物体适用液也表示通过与氢透过膜的接触并经由皮肤或粘膜而含有氢处的生物体的体液或生物体水分本身。具体而言,可以构成特征如下所述的含氢生物体液生成装置:使以与第1体系连接的氢透过膜作为原材料的带等皮肤(粘膜)接触体与生物体的适当部位接触,使移动至皮肤接触体的第1体系来源的氢(根据需要,皮肤接触体内的液体、贮氢物质等适当的运输体中含有的氢)介由皮肤或粘膜而含有在生物体液或生物体水分中。

[0092] 以下,记载将本发明用于包含上述输血制剂(输血用血液)的血液制剂等在内的、由人等生物来源的原材料制造的生物体适用液时的优点。血液制剂通常分成具有血液全部的全血制剂、将红细胞、血浆、血小板等血液中的成分通过离心分离等物理分离得到的血液成分制剂、及将血浆中的成分、特别是蛋白质通过物理化学分离纯化而得到的血浆分级制剂。另外,这种血液制剂很多情况包括血液保存液(CPD液)、红细胞保存用添加液(MAP液)等保存液。

[0093] 欲使血液制剂中含有氢分子时,除了使保存液中含有氢分子后与全血、血液成分、或血浆级分等混合并制剂化的方法以外,还有使包含保存液的血液制剂中含有氢分子的方法。并且,期望使全血、血液成分、或血浆级分与保存液一起含有氢分子。然而,使全血、血液成分、或血浆级分、或含有它们的血液制剂等生物来源的原材料、或由生物来源的原材料制造的生物体适用液直接含有氢分子时,与使生理盐水等中含有氢分子时相比,污染防止方面的顾虑更多。从该意义上来看,从制品包装的外侧引入氢分子的本发明的含氢生物体适用液的制造方法可以说特别适合用于血液制剂等由生物来源的原材料制造的生物体适用液。进一步说,从容易享受本发明的优点的意义上来看,可以说对于制剂中所占的生物来源的原材料的比例为10vol%以上、优选为50vol%以上、特别优选为80vol%以上、或5wt%以上、优选为45wt%以上、特别优选为75wt%以上的生物体适用液特别适合使用本发明的含氢生物体适用液的制造方法。

[0094] 另外,这种含氢血液制剂除了以包括对生物体输血时的氧化应激抑制在内的氢分子带来的药效为目的进行制造以外,还可以以氢分子的物理和化学效果带来的血液制剂的有效期延长、增强活性、伴随输血的副作用的抑制等为目的进行制造。另外,从防止氢从容器漏出、稳定地维持高的溶解氢浓度的观点出发,期望使一旦含有氢分子达饱和浓度的含氢生物体适用液连续从容器的外侧与氢接触。

[0095] 以下,记载追加的实施例。

[0096] [实施例 6]

[0097] 作为生物体适用液,使用装入到 500mL 容量的输液袋中的市售的生理盐水(大塚制药株式会社制,“日本药典生理盐水大塚生食注”)。作为贮氢器,使用 1.5L 容量的净水过滤器用壳体。在贮氢器中设置装有生理盐水的输液袋,并从气体供给用的容器开口部通入软管,以 100mL/ 分钟的流速通入 100% 氢气。经过 5 小时后,从贮氢器中取出输液袋并打开,同时测定生理盐水的 DH 浓度。

[0098] 生理盐水的 DH 浓度为 0.85mg/L。

[0099] [实施例 7]

[0100] 作为生物体适用液,使用装入到 500mL 容量的输液袋中的市售的生理盐水(大塚制药株式会社制,“日本药典生理盐水大塚生食注”)。作为贮氢器,使用 1.5L 容量的净水过滤器用壳体。在贮氢器中设置装有生理盐水的输液袋,并从气体供给用的容器开口部通入软管,以 100mL/ 分钟的流速通入 100% 氢气。经过 15 小时后,从贮氢器中取出输液袋并打开,同时测定生理盐水的 DH 浓度。

[0101] 生理盐水的 DH 浓度为 1.18mg/L。

[0102] [实施例 8]

[0103] 作为生物体适用液,使用装入到 500mL 容量的输液袋中的市售的生理盐水(大塚制药株式会社制,“日本药典生理盐水大塚生食注”)。作为贮氢器,使用 1.5L 容量的净水过滤器用壳体。在贮氢器中设置装有生理盐水的输液袋,并从气体供给用的容器开口部通入软管,以 100mL/ 分钟的流速通入 50% 氢气。经过 15 小时后,从贮氢器中取出输液袋并打开,同时测定生理盐水的 DH 浓度。

[0104] 生理盐水的 DH 浓度为 0.59mg/L。

[0105] [追加实施例的考察]

[0106] 在常温常压下,维持在 100% 氢气浓度的贮氢器中的、装在 500mL 容量的塑料容器中的生物体适用液随着时间的经过进行氢分子的溶解。例如,测定刚开始时为 0ppm 的生物体适用液,其 DH 浓度在经过 5 小时后变为 0.85ppm 左右(实施例 6),经过 15 小时后变为 1.18ppm 左右(实施例 7)。另一方面,贮氢器中的氢气浓度为 50% (100% 的二分之一) 时,即使同样经过 15 小时后,生物体适用液的 DH 浓度也只是实施例 7 的一半即 0.59ppm。

[0107] 这样,由于生物体适用液中的氢分子的溶解量与气氛气体中的氢气分压成比例,因此,在 20℃、1 个大气压下的最终平衡状态下,若气氛气体为氢 100% (分压 760mmHG),则生物体适用液的 DH 浓度在 1.6ppm (饱和氢浓度) 达到平衡,若气氛气体为氢 3.125% (分压 23.75mmHG),则生物体适用液的 DH 浓度在 0.05ppm (饱和氢浓度) 达到平衡。另一方面,由于气氛氢气介由容器移动至生物体适用液中并达到平衡状态之前需要很长时间,因此,为了将生物体适用液引导至规定的 DH 浓度,期望氢气为与该 DH 浓度保持平衡状态的浓度(分压)以上的浓度(分压)。即,为了使生物体适用液的 DH 浓度为 0.05ppm,期望气氛气体为氢 3.125% (分压 23.75mmHG) 以上。另外,为了得到 DH 浓度更高的生物体适用液,期望气氛气体为氢 0.625% (分压 4.75mmHG) 以上、更优选为 3.125% (分压 23.75mmHG) 以上、更优选为 6.25% (分压 47.5mmHG) 以上、更优选为 25% (分压 190mmHG) 以上、更优选为 50% (分压 380mmHG) 以上、更优选为 75% (分压 570mmHG) 以上、更优选为 100% (分压

760mmHG)。

[0108] 另外, 贮氢器为密闭容器时, 由于氢气在生物体适用液中溶解的同时从生物体适用液容器出来的除氢以外的溶解气体与密闭容器内的气氛气体发生置换, 因此无法持续使气氛气体保持在氢 100%。因此, 为了使气氛气体中的氢持续保持在高浓度, 期望使用具有如下构造的贮氢器: 将气氛气体的一部分在爆炸的危险性少的范围内从贮氢器排气, 并时常持续供给新的氢气。

[0109] 另外, 作为向贮氢器供给氢气的方法, 大致分成: 使用氢气瓶的方法、使用通过电解而产生的氢气的方法、使用通过化学反应而产生的氢气的方法等, 这里, 作为例子, 记载了使用通过电解而产生的氢气的方法相关的实施方式。

[0110] 如图 6 所示, 使利用再公表专利 W099/10286 号中记载的阳极隔膜接触型单槽式电解装置 6d 而生成的含氢水通过具有氢透过膜 6h 的气液分离装置 6j, 并且将分离的氢气供给到任意的具有生物体适用液袋 6i 的贮氢器 6n, 从而能够制造含氢生物体适用液。另外, 作为其他的例子, 如图 7 所示, 利用阳极隔膜接触型单槽式电解装置 7d 而生成的含氢水供给到另外的容器即贮氢器 7n 中, 并且根据排水法将氢气回收到适当的容器 (优选氢透过性不高的容器) 中, 从而能够使设置于该容器中的任意的生物体适用液含有氢分子。即, 通过将阳极隔膜接触型单槽式电解装置与排水法组合, 能够比较简便地制造含氢生物体适用液, 而无需气液分离膜装置、压力调整装置。

[0111] 以下, 记载追加的实施例。

[0112] [实施例 9]

[0113] 作为生物体适用液, 使用 500mL 容量的聚对苯二甲酸乙二醇酯制容器中装满的生理盐水。作为贮氢器, 与实施例 4 同样使用连接有电解水生成装置的 10L 容量的聚丙烯制的容器 (参照图 2)。如上所述, 容器内的含氢水稳定地保持大致饱和浓度 (在 20℃ 且 1 个大气压下为 1.6ppm)。将生理盐水浸渍到含氢水中, 关闭容器上盖并放置。经过 5 小时后, 从容器取出生理盐水并打开, 测定其 DH 浓度。

[0114] 生理盐水的 DH 浓度为 0.152mg/L。

[0115] [实施例 10]

[0116] 作为生物体适用液, 使用壁稍微比上述实施例 9 厚的、500mL 容量的聚对苯二甲酸乙二醇酯制容器中装满的生理盐水。作为贮氢器, 与实施例 4 同样使用连接有电解水生成装置的 10L 容量的聚丙烯制的容器 (参照图 2)。如上所述, 容器内的含氢水稳定地保持大致饱和浓度 (在 20℃ 且 1 个大气压下为 1.6ppm)。将生理盐水浸渍到含氢水中, 关闭容器上盖并放置。经过 5 小时后, 从容器取出生理盐水并打开, 同时测定其 DH 浓度。

[0117] 生理盐水的 DH 浓度为 0.115mg/L。

[0118] [实施例 11]

[0119] 作为生物体适用液, 使用 500mL 容量的铝复合 (aluminum laminated) 容器中装满的生理盐水。作为贮氢器, 与实施例 4 同样使用连接有电解水生成装置的 10L 容量的聚丙烯制的容器 (参照图 2)。如上所述, 容器内的含氢水稳定地保持大致饱和浓度 (在 20℃ 且 1 个大气压下为 1.6ppm)。将生理盐水浸渍到含氢水中, 关闭容器上盖并放置。经过 5 小时后, 从容器取出生理盐水并打开, 同时测定其 DH 浓度。

[0120] 生理盐水的 DH 浓度为 0.006mg/L。

[0121] [实施例 12]

[0122] 作为生物体适用液,使用 500mL 容量的铝复合容器中装满的生理盐水。作为贮氢器,与实施例 4 同样使用连接有电解水生成装置的 10L 容量的聚丙烯制的容器(参照图 2)。如上所述,容器内的含氢水稳定地保持大致饱和浓度(20℃下 1 个大气压下 1.6ppm)。将生理盐水浸渍到含氢水中,关闭容器上盖并放置。经过 20 小时后,从容器取出生理盐水并打开,同时测定其 DH 浓度。

[0123] 生理盐水的 DH 浓度为 0.016mg/L。

[0124] [实施例 13]

[0125] 作为生物体适用液,使用采集到含有 28ml 血液保存液 C 液(成分(w/v%):柠檬酸钠水合物 2.63、柠檬酸水合物 0.327、葡萄糖 2.32、磷酸二氢钠 0.251)的 200mL 容量的聚氯乙烯容器“テルモ血液バッグ CPD”(テルモ株式会社制)中的狗静脉血液。作为贮氢器,与实施例 4 同样使用连接有电解水生成装置的 10L 容量的聚丙烯制的容器(参照图 2)。如上所述,容器内的含氢水稳定地保持大致饱和浓度(在 20℃且 1 个大气压下为 1.6ppm)。将血液袋浸渍到含氢水中,关闭容器上盖并放置。经过 5 小时后,从容器中取出血液袋并打开,同时用 Unisense 公司制溶解氢测定装置(含 H2-N(Hydrogen Needle Sensor)、PA2000(2-Channel Picoammeter)、ADC-216(2-Channel A/D Converter))测定其 DH 浓度。

[0126] 血液的 DH 浓度为 0.85mg/L。

[0127] [实施例 14]

[0128] 作为生物体适用液,使用采集到含有 28mL 上述血液保存液 C 液的 200mL 容量的聚氯乙烯容器“テルモ血液バッグ CPD”(テルモ株式会社制)中的狗静脉血液。作为贮氢器,使用 1.5L 容量的净水过滤器用壳体。在贮氢器中设置血液袋,并从气体供给用的容器开口部通入软管,在 0.01MPa 的压力下,以 100mL/ 分钟的流速通入 100%氢气。经过 5 小时后,从贮氢器中取出血液袋并打开,同时用 Unisense 公司制溶解氢测定装置(含 H2-N(Hydrogen Needle Sensor)、PA2000(2-channel Picoammeter)、ADC-216(2-Channel A/D Converter))测定血液的 DH 浓度。

[0129] 血液的 DH 浓度为 0.87mg/L。

[0130] 以下,使用自由基试剂即二苯基苦基肼(Diphenyl picrylhydrazyl,DPPH)简易地测定含氢血液制剂的自由基除去反应。

[0131] [实施例 15]

[0132] 用实施例 4 中记载的装置使装入到聚氯乙烯容器中的上述血液保存液 C 液中从容器的外侧含有氢分子,得到 DH 浓度 1.0ppm 的含氢血液保存液 C 液。接着,在用该含氢血液保存液 C 液将狗的静脉血液稀释至 1000 倍而得到的、含氢血液制剂模型溶液 20cc 中添加 5 μ g 的铂胶体(使用 0.0005 重量%的铂胶体溶液 0.1g)作为催化剂后,以每滴约 0.02g 滴加 0.625 重量%的 DPPH 乙醇溶液(DPPH0.25g/乙醇 40g),调查其显色变化。

[0133] 含氢血液制剂模型溶液使 7 滴呈紫色的 DPPH 变化成琥珀色。即,除去相当于 875 μ g 的 DPPH。

[0134] 在稀释至 1000 倍的含氢血液制剂模型溶液中,来源于血液的红色和来源于 DPPH 的琥珀色混合,无法确认第 8 滴以后的显色反应,但认为,通过将溶液进一步稀释,也能够确认第 8 滴以后的显色反应。

[0135] [比较例 1]

[0136] 在用上述血液保存液 C 液将狗的静脉血液稀释至 1000 倍而得到的血液制剂模型溶液 20cc 中添加 5 μ g 的铂胶体（使用 0.0005 重量%的铂胶体溶液 0.1g）作为催化剂后，以每滴约 0.02g 滴加 0.625 重量%的 DPPH 乙醇溶液（DPPH0.25g/乙醇 40g），调查其显色变化。

[0137] 血液制剂模型溶液完全没有使呈紫色的 DPPH 变化成琥珀色。即，完全没有除去 DPPH。

[0138] 以下，记载将具有氢透过性的内容器、与氢透过性比内容器低的便携式贮氢器组合而成的、含氢血液制剂的实施方式。

[0139] [实施例 16]

[0140] 将采集到含有 28mL 上述血液保存液 C 液的 200mL 容量的聚氯乙烯容器“テルモ血液バッグ CPD”（テルモ株式会社制）的狗静脉血液连该容器一起容纳到 550mL 容量的铝袋容器中后，将聚氯乙烯容器与铝袋容器之间的空间用溶解有 1.5ppm 的氢的水填满，并且将铝袋容器的开口部进行热封并放置 24 小时。其后，将铝袋容器和聚氯乙烯容器打开，测定聚氯乙烯容器中的血液制剂的溶解氢浓度。

[0141] 测定使用 Unisense 公司制溶解氢测定装置（含 H₂-N(Hydrogen Needle Sensor)、PA2000(2-Channel Picoammeter)、ADC-216(2-Channel A/D Converter)）。

[0142] 血液制剂的溶解氢浓度为 600ppb。

[0143] [比较例 2]

[0144] 将与实施例 13 中制造的、制造时 DH 浓度为 0.85mg/L 的含氢血液制剂同一批次的含氢血液制剂在不打开的状态下直接放置 24 小时。其后，将聚氯乙烯容器打开，测定聚氯乙烯容器中的血液制剂的溶解氢浓度。

[0145] 测定使用 Unisense 公司制的溶解氢测定装置（含 H₂-N(Hydrogen Needle Sensor)、PA2000(2-Channel Picoammeter)、ADC-216(2-Channel A/D Converter)）。

[0146] 血液制剂的溶解氢浓度为 0ppb 或在检测限以下。

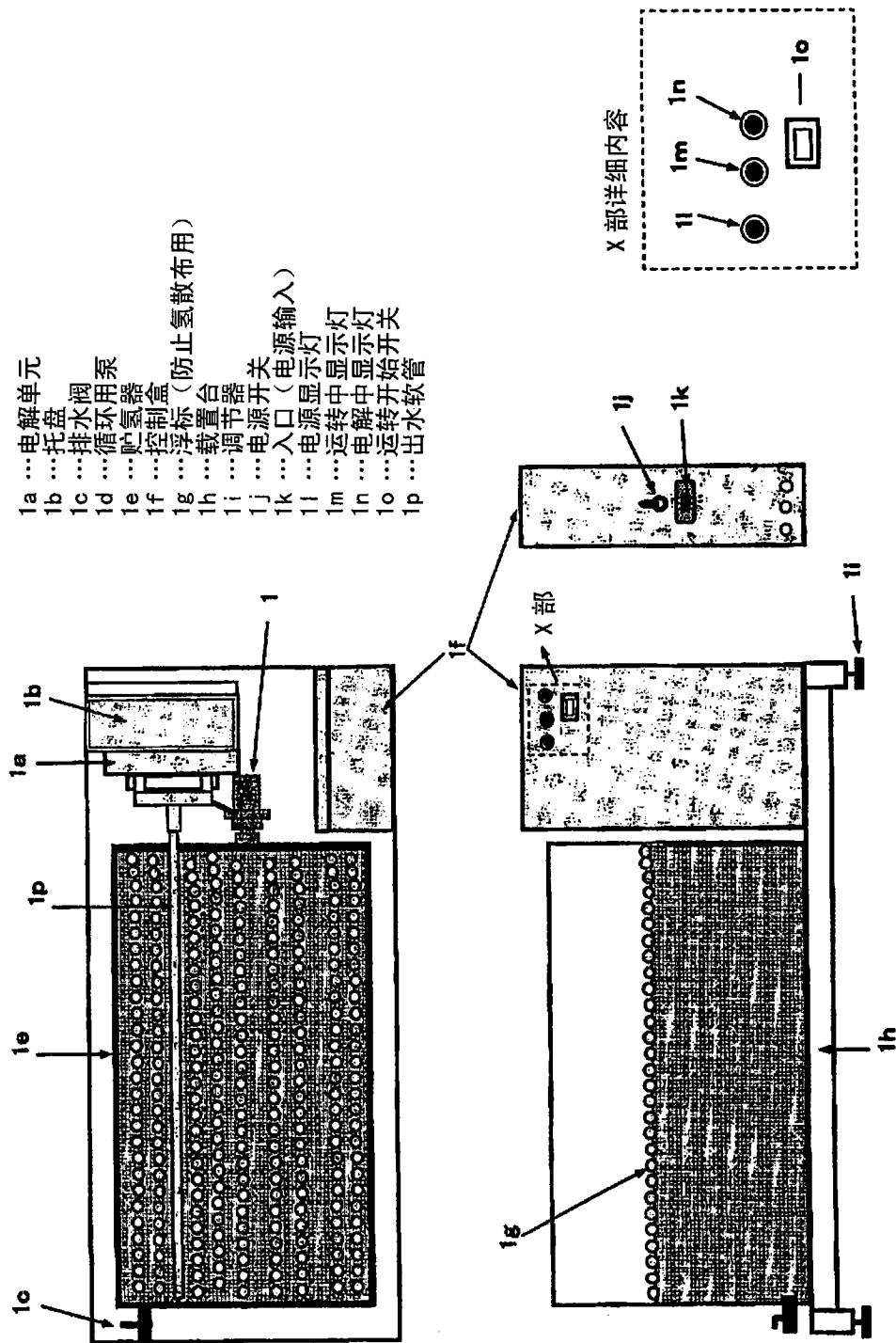


图 1

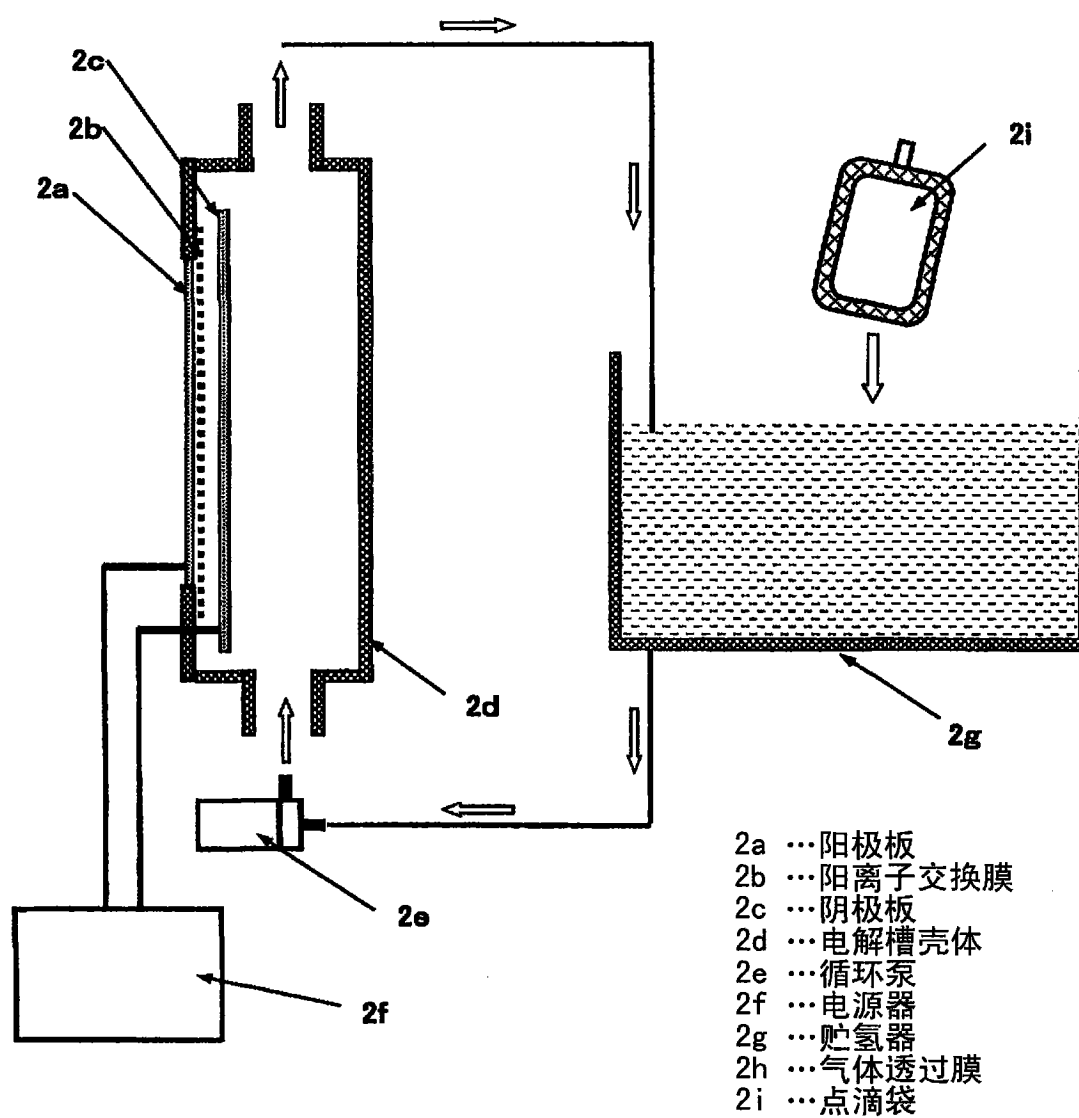


图 2

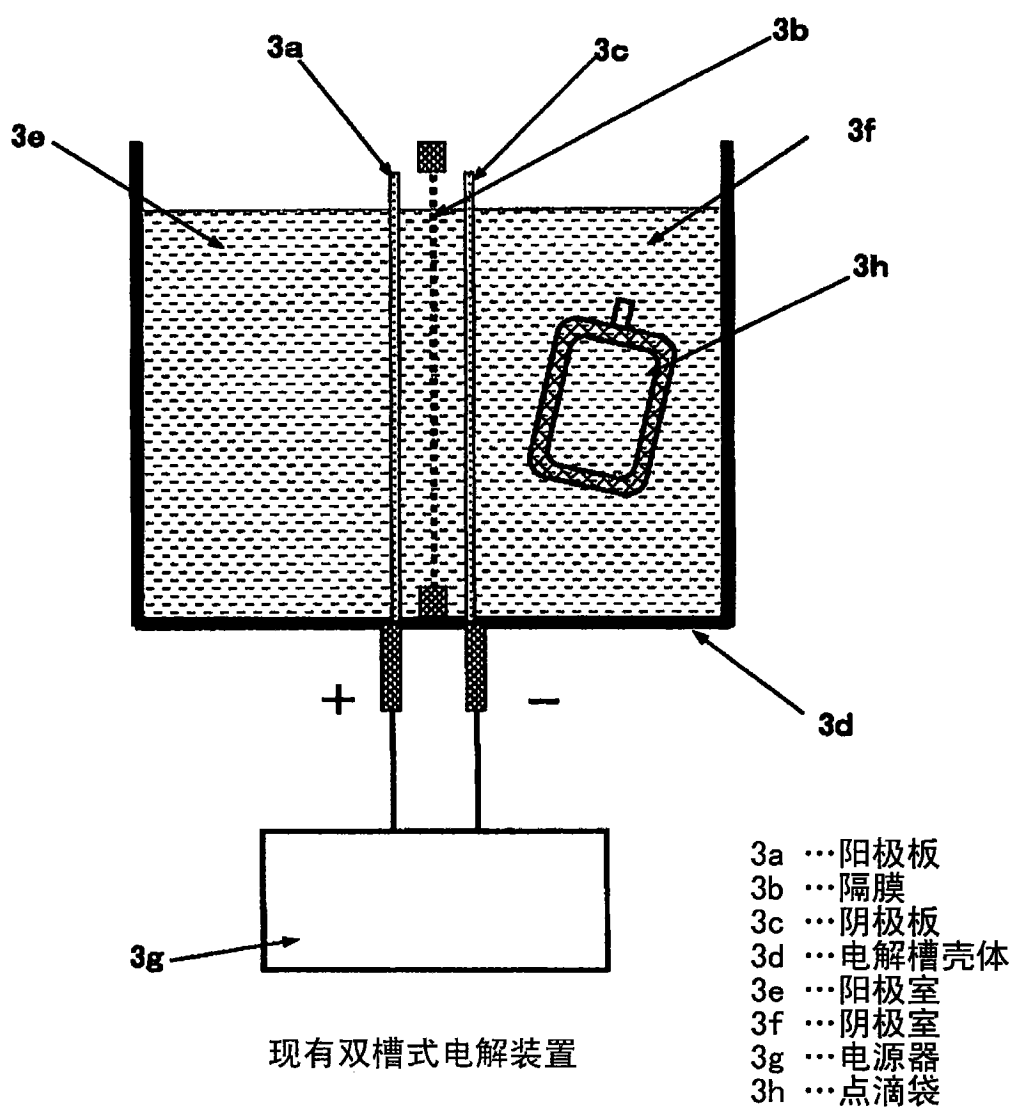


图 3

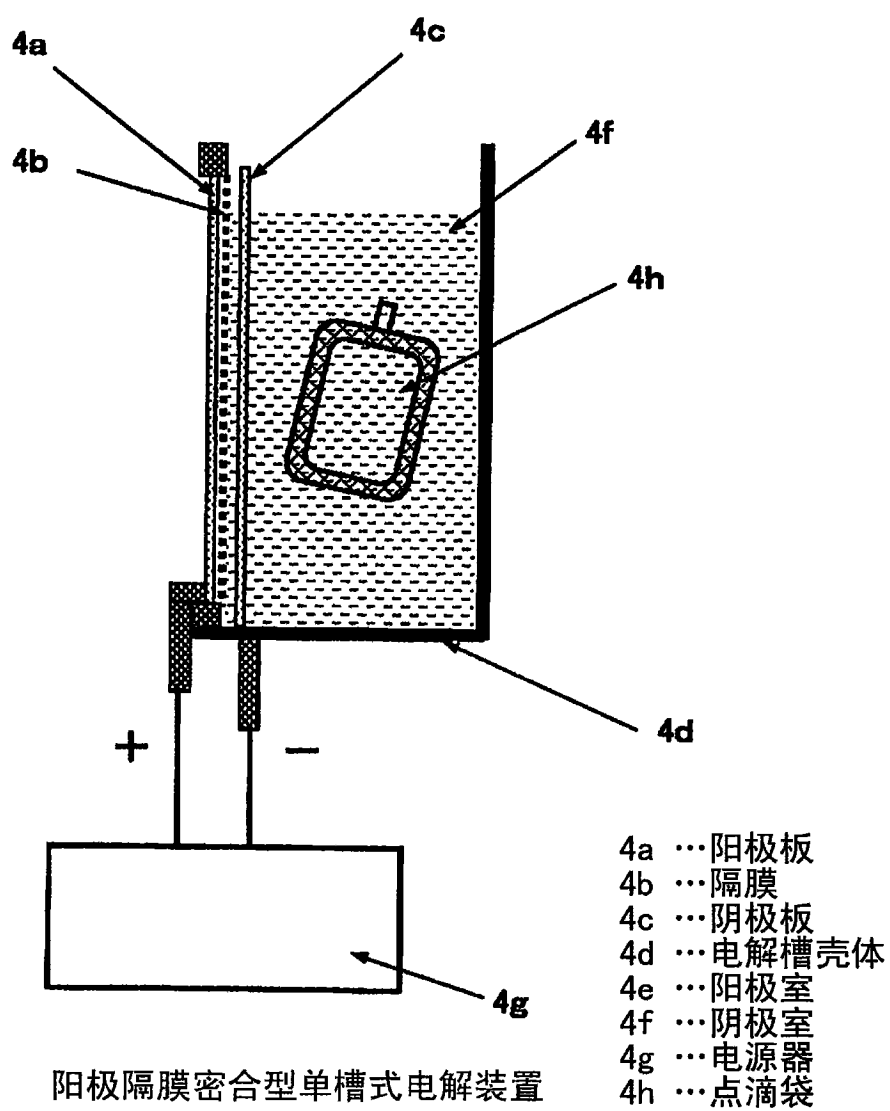
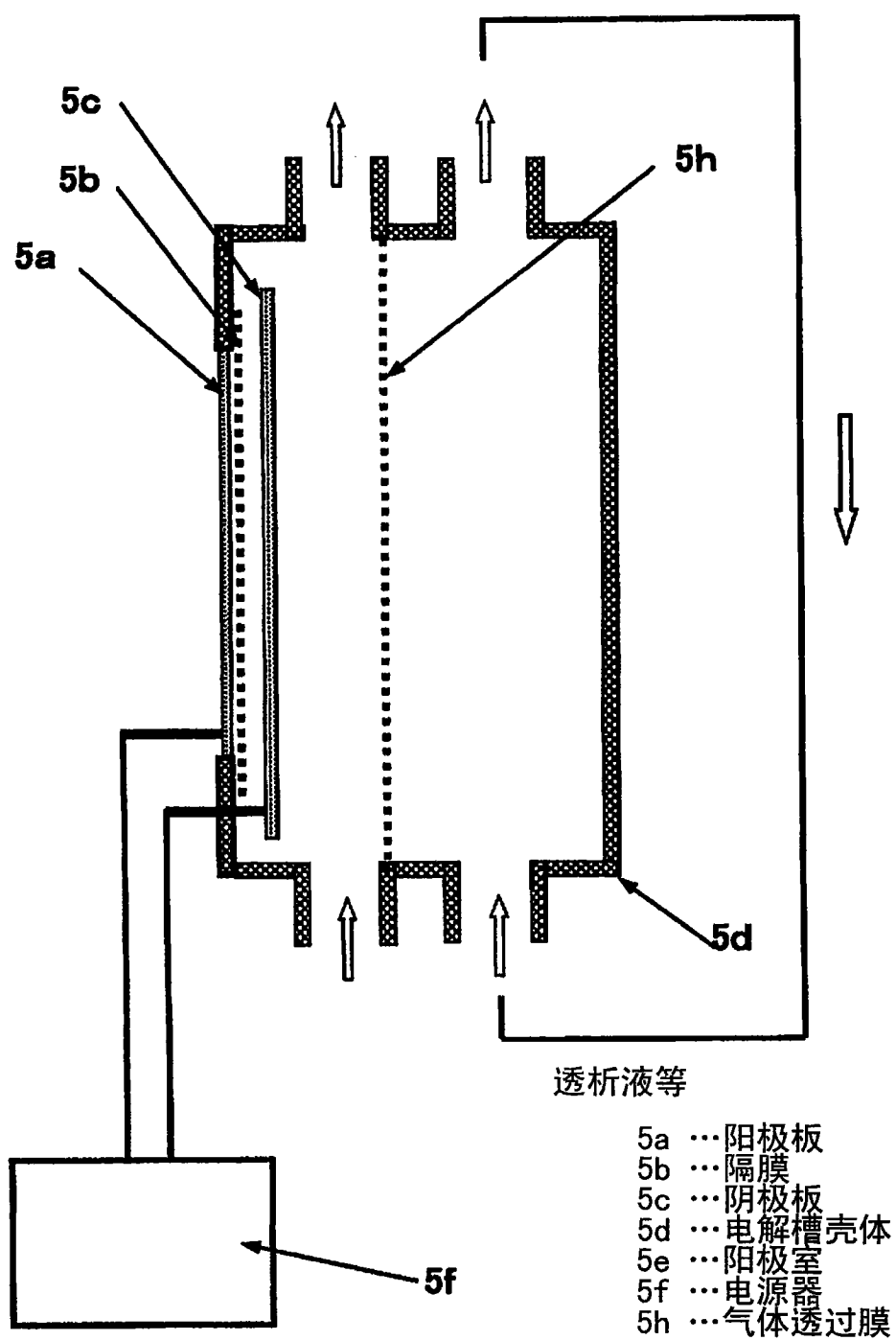
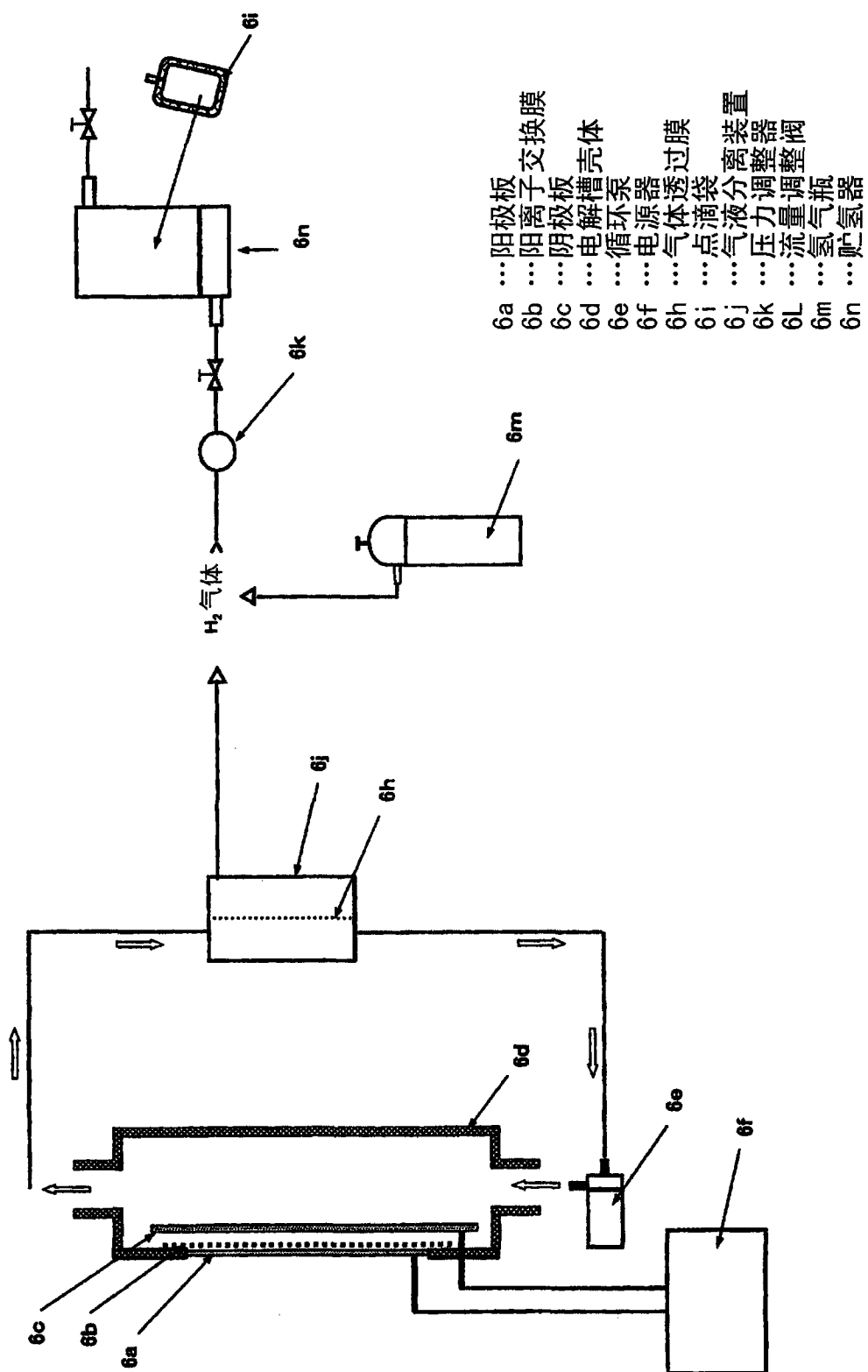


图 4



气体交换膜一体型电解槽

图 5



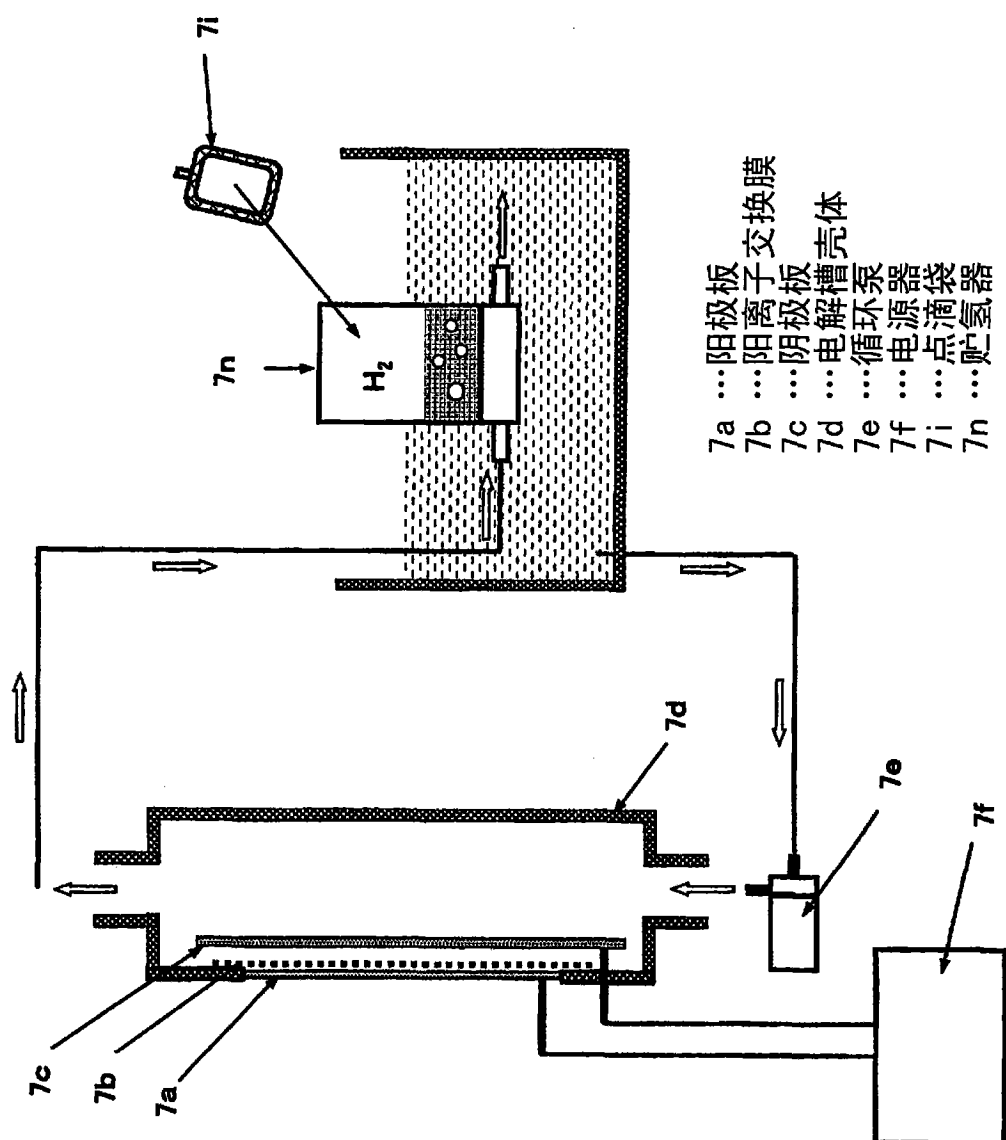


图 7