(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
2015 年 9 月 17 日(17.09.2015)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2015/137499 A2

(51) 国際特許分類:
A61K 33/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/18 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 27/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2015/057553

(22) 国際出願日: 2015 年 3 月 13 日(13.03.2015)

(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 2014-050115 2014 年 3 月 13 日(13.03.2014) JP
特願 2014-227296 2014 年 11 月 7 日(07.11.2014) JP

(71) 出願人: ＭｉＺ株式会社(MIZ COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒2470056 神奈川県鎌倉市大船二丁目１９番１５号 Kanagawa (JP).

(72) 発明者: 佐藤　文武(SATOH, Fumitake); 〒2470056 神奈川県鎌倉市大船二丁目１９番１５号　ＭｉＺ株式会社内 Kanagawa (JP). 黒川　亮介(KUROKAWA, Ryousuke); 〒2470056 神奈川県鎌倉市大船二丁目１９番１５号　ＭｉＺ株式会社内 Kanagawa (JP). 佐藤　文平(SATOH, Bunpei); 〒2470056 神奈川県鎌倉市大船二丁目１９番１５号　ＭｉＺ株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: とこしえ特許業務法人(TOKOSHIE PATENT FIRM); 〒1600023 東京都新宿区西新宿７丁目２２番２７号　西新宿ＫＮビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

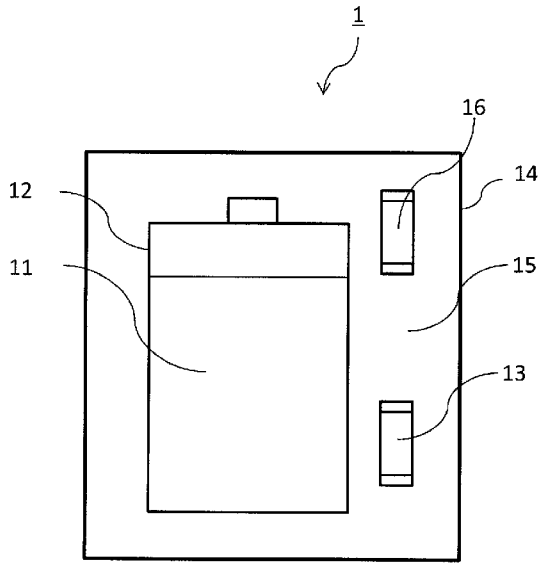
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),

[続葉有]

(54) **Title**: METHOD FOR PRODUCING HYDROGEN-CONTAINING BIOLOGICAL APPLICATION SOLUTION, AND EXTERIOR BODY THEREFOR

(54) 発明の名称 : 水素含有生体適用液の製造方法及びそのための外装体

[図1]



(57) **Abstract**: A hydrogen molecule-supplying exterior body (1) for producing a hydrogen-containing biological application solution, said hydrogen molecule-supplying exterior body (1) being provided with a water vapor-permeable container (12) in which a biological application solution (11) is stored, a hydrogen generating system (13) for generating hydrogen using moisture, and a packaging material (14) that has low hydrogen molecule permeability and covers the container (12) and the hydrogen generating system (13), said packaging material (14) being processed such that the packaging material (14) covers the container (12) and the hydrogen generating system (13), which is positioned outside the container, and the humidity of air (15) between the container (12) and the packaging material (14) is increased.

(57) 要約: 生体適用液（１１）が収納された水蒸気透過性を有する容器（１２）と、水分により水素を発生させる水素発生系（１３）と、前記容器（１２）と前記水素発生系（１３）とを被覆する水素分子透過性の低い包装材（１４）と、を備える水素含有生体適用液を製造するための水素分子供給型外装体（１）であって、前記包装材（１４）が、前記容器（１２）と前記容器の外側に位置する水素発生系（１３）を被覆し、かつ、前記容器（１２）と前記包装材（１４）との間の空間（１５）の湿度を高める処理が施されている。

WO 2015/137499 A2

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告なし；国際調査報告を受け取り次第公開される。（規則 48.2(g)）

明　細　書

発明の名称 ：

水素含有生体適用液の製造方法及びそのための外装体

技術分野

[0001] 本発明は、水素含有生体適用液の製造方法及びそのための外装体に関するものである。

背景技術

[0002] 背景技術として、プラスチックバッグなど水素分子透過性が高い容器に入れられた生体適用液を、該容器ごと水素分子透過性の低いポータブルな水素貯蔵器に収容し、この水素貯蔵器を、水素含有水などの水素分子を含有する液体または気体で満たすことで、容器を開封することなく水素分子を生体適用液に含有させる非破壊的水素含有法が知られている。この方法によれば、水素分子は生体適用液に溶存する一方、水素分子透過性の低い水素貯蔵器に阻まれ、流通過程や保存期間においても外界に散失することが少ないとされる。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特許第４４８６１５７号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] しかしながら、いかに水素分子透過性の低い水素貯蔵器とはいえ、水素分子が最小の分子である以上、流通過程や保存期間中に水素分子が徐々に減っていくことは避けられず、このことが、水素分子を含有する水素含有生体適用液の工場生産を困難なものとしていた。

[0005] 本発明が解決しようとする課題は、流通過程や保存期間においても水素分子が実質的に減ることのない水素含有生体適用液の製造方法及びそのための外装体を提供することである。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明は、生体適用液が収納された水蒸気透過性を有する容器と、水分により水素を発生させる水素発生系と、前記容器と前記水素発生系とを被覆する水素分子透過性の低い包装材と、を備える水素含有生体適用液を製造するための水素分子供給型外装体であって、前記包装材が、前記容器と前記容器の外側に位置する水素発生系を被覆し、かつ、前記容器と前記包装材との間の空間の湿度を高める処理が施されている水素分子供給型外装体によって上記課題を解決する。

[0007] また、水蒸気透過性を有する容器に収容された生体適用液に水素分子を供給して水素含有生体適用液を製造する方法であって、前記容器と前記容器の外側に位置する水素発生系とを水素分子透過性の低い包装材で被覆する工程と、前記容器と前記包装材の間との空間の湿度を高める工程と、前記水素発生系より発生する水素分子を前記容器の外側から前記生体適用液中へ透過させる工程と、を含む水素含有生体適用液の製造方法によって上記課題を解決する。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、製品の流通過程や保存期間中に水素分子が減っていくのではなく、逆に、水素分子が徐々に増えていくような構成を有するため、エンドユーザーのもとで水素濃度が最適化されるよう設計された水素含有生体適用液を工場生産することができる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]本発明の一実施の形態に係る水素分子供給型外装体を示す正面図である。

発明を実施するための形態

[0010] 以下、本発明の実施形態を説明する。図１は、本発明の一実施の形態に係る水素分子供給型外装体を示す正面図であり、同図に示す例で本発明に係る水素分子供給型外装体を説明する。本例の水素分子供給型外装体１は、生体

適用液１１が収納された水蒸気透過性を有する容器１２と、水分により水素を発生させる水素発生系１３と、容器１２と水素発生系１３とを被覆する（容器１２と水素発生系１３とを収納して封止する）水素分子透過性の低い包装材１４と、を備える。そして、生体適用液１１を収容する水蒸気透過性を有する容器１２の外側に、水素発生系１３を位置させるとともに、水素分子透過性の低い包装材１４で水素発生系１３と容器１２とを被覆し、かつ、容器１２と包装材１４との間の空間の湿度を高める処理を施すことにより、本願の一実施形態である水素分子供給型外装体１が得られる。

[0011] 生体適用液１１は、注射、点滴、輸液などの用途に浸透圧調製された生理食塩水、水分、栄養、電解質補給等を行う注射用液や経口液、薬剤を溶解させられた注射用液や生理食塩液、液状薬剤、輸血に用いられる輸血製剤（輸血用血液）や自己血液、経腸液、飲料水を含む。さらに臓器の保存のために調合された臓器保存液、細胞培養液、細胞維持液、がん免疫療法やワクチン療法等で用いられるリンパ球やワクチンを含んだ生体適用液、腹膜透析液、透析液、心筋保護薬などを含んでもよい。本例の生体適用液１１は、生体機能の維持向上や疾病・疾患の予防または治療等を意図して経口的または非経口的に生体に適用される液体全般を示す概念である。

[0012] こうした生体適用液１１に水素分子を含有させることにより、もともとの生体適用液が有していた機能に加えて、これに限るものではないが、酸化ストレス抑制作用等、水素分子が有する生体に対する機能を追加することができる。

[0013] なお、水素含有生体適用液１１の適応領域となり得る疾病・疾患としては、薬物や有害物質による肝障害、虚血性再灌流障害、動脈硬化などの循環器系疾患、胃潰瘍、胃粘膜障害などの消化器官系疾患、呼吸器系疾患、糖尿病の合併症（例えば高血圧、脳梗塞、心筋梗塞など）、腎疾患、白内障、皮膚疾患、各種炎症性疾患、神経疾患、癌、老化などの、フリーラジカルや過酸化脂質に起因する酸化ストレス性疾患が含まれ、特に虚血性再灌流障害等の急性酸化ストレスが係る疾患には適しているがこれらに限るものではない。

[0014] また、本発明の生体適用液１１は、本発明の適用に先立ってすでに一定量の水素分子が含有していてもよい。その場合、本発明は、生体適用液１１中の水素分子を補充することで、その溶存水素濃度を維持していくことができる。

[0015] 水蒸気透過性を有する容器１２として好ましく用いられるのは、たとえば、輸液バッグや点滴バッグに用いられるポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリスチレン等を材料としたプラスチック容器であるが、これに限るものではない。水蒸気透過性を有する容器１２の水蒸気透過率（ｇ／ｍ^2／ｄａｙ（４０℃、９０％ＲＨ））としては、０．００１以上、好ましくは０．０１、より好ましくは０．１、より好ましくは０．５、より好ましくは１以上であることが望ましい。

[0016] なお、本発明は、水蒸気透過性を有する容器１２の外側から水素分子を透過させることにより、生体適用液１１中へ水素分子を移行させるものであるため、水蒸気透過性を有する容器１２を事前に開封する必要はないが、開封状態で水素分子を透過させる場合を除外するものでもない。

[0017] また、水蒸気透過性を有する容器１２に収容された生体適用液１１は、その容器１２の外側をすでに何らかの外装袋に覆われて市販されていることがあるが、こうした場合でも、外装袋に水蒸気透過性があれば、本発明を実施することができる。したがって、本発明の、「水蒸気透過性を有する容器１２に収容された生体適用液１１」において、該容器１２が外装袋などによって二重化、あるいは多重化されていようとも、それら外装袋が水蒸気透過性を有する容器１２である限り、本発明の「水蒸気透過性を有する容器１２に収容された生体適用液１１」の概念に含まれる。

[0018] 水素発生系１３には、湿気（水蒸気）と反応して水素を発生させる水素発生剤、及び、必要に応じて、水素発生反応を促進する適当な水素発生反応促進剤などが含まれる。水素発生剤としては、これに限るものではないが、水素よりイオン化傾向の高い金属、水素化金属を含む水素化化合物などが含まれる。湿気との反応性の良さを考慮し、金属カルシウム、水素化カルシウム

、金属マグネシウム、水素化マグネシウムなどは好適に用いられる。反応生成物の安全性などを考慮し、金属マグネシウム、金属アルミニウム、金属亜鉛、金属ニッケル、金属コバルトなども好適に用いられる。

[0019] 水素発生反応促進剤としては、湿気と水素発生剤の反応を促進するのに適したｐＨに調整するためのｐＨ調整剤などが含まれる。このようなｐＨ調整剤としては、クエン酸、アジピン酸、リンゴ酸、酢酸、コハク酸、グルコン酸、乳酸、リン酸、塩酸、硫酸、陽イオン交換樹脂など水素イオン（Ｈ＋）を供給する物質を含む。また、アルミニウムや亜鉛などの両性金属を水素発生剤として用いる場合は、こうした酸の他、水酸化カルシウム、酸化カルシウム、陰イオン交換樹脂などアルカリ剤を用いることもできる。なかでも、水酸化カルシウム（消石灰）、生石灰（酸化カルシウム）、焼成カルシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、陰イオン交換樹脂などは好適に用いられる。

[0020] また、吸湿剤または乾燥剤は、湿気を吸収することで水素発生反応を促進するため、これらもまた水素発生反応促進剤に含まれる。これらの吸湿剤または乾燥剤としては、上述のイオン交換樹脂の他、塩化カルシウムなど潮解性を有する物質、酸化アルミニウムなど多孔状の表面に水分を吸着させる物質などが含まれるが、これに限るものではない。なお、水素発生剤を、水蒸気透過性を有する容器に直接接触させる場合、反応熱により容器を傷める可能性がある。したがって水素発生剤を含む水素発生系１３は、不織布やガス透過膜などに被覆されることで防熱処理が施されていることが望ましい。

[0021] 水素分子透過性の低い包装材１４として好ましく用いられるのは、該包装材１４から成る容器を、安定的にほぼ飽和濃度（水温２０℃・１気圧下で１．６ｐｐｍ）を保つ、該容器内容積の２０倍の体積の水素溶存水の中に、生理食塩液を満水またはほぼ満水に擁する該容器を５時間浸漬しても、該生理食塩液の溶存水素濃度が１００ｐｐｂ以下、好ましくは１０ｐｐｂ以下、特に好ましくは１ｐｐｂ以下にしかならない性質を有する包装材であると言うことができる。こうした包装材１４としては、これに限るものではないが、

アルミ箔包材やアルミ箔積層フィルムなどアルミニウムを使用した包装材を含むガスバリア性を有する包装材が含まれる。

[0022] 本発明の水素分子供給型外装体１においては、水蒸気透過性を有する容器１２を透過した生体適用液１１由来の水蒸気により、水素発生系１３の反応を開始することができる。ただし、本発明では、少なくとも容器１２を透過した生体適用液１１に由来する水蒸気と水素発生系１３との化学反応により水素ガスが発生すればよいので、補助的になど、水素発生系１３を包装材１４で被覆する前に当該水素発生系１３に水滴を垂らすなどして水分を強制的に供給してもよい。

[0023] 特に本例の水素分子供給型外装体１及びこれを用いた水素含有生体適用液の製造方法では、容器１２と包装材１４との間の空間１５の「湿度を高める処理」を施すことにより、生体適用液１１に溶存する水素分子をさらに増やすことができる。こうした「湿度を高める処理」としては、これに限るものではないが、たとえば、容器１２と包装材１４との間の空間１５を占める気体を脱気するなどして、容器１２と包装材１４との間の空間１５の体積を減らす処理が含まれる。またその他、「湿度を高める処理」には、包装材１４に被覆された容器１２を、室温より高い温度に一定時間（１０分以上であることが望ましい）維持することにより生体適用液１１を透過する水蒸気の量を増やすといった処理も含まれるが、これに限るものではない。なお、ここで室温より高い温度とは、薬の保管温度の「標準温度」である２０℃以上、より好ましくは「常温上限温度」である２５℃以上、より好ましくは「室温上限温度」である３０℃以上、さらに好ましくは「微温上限温度」である４０℃以上の温度などが含まれる。ちなみに、容器１２と包装材１４との間の空間に存在する気体は、包装材１４内に容器１２と水素発生系１３とを入れて封止する作業環境が空気環境である場合は空気であるが、空気に限定されず、窒素ガスやアルゴンガスなどの不活性ガスなどであってもよい。

[0024] 水素発生系に使用される水素発生剤の量としては、下記の基準を目安にすることができる。すなわち、本願発明者等は、本発明により得られた水素含

有生体適用液１１には、製造時は同じ濃度であるにもかかわらず、水素分子供給型外装体１から水素含有生体適用液１１をバッグ（容器１２）ごと取り出してからの溶存水素濃度の減少度合いが、他の水素含有生体適用液より遅いサンプルがあることに気が付いた。

[0025] そしてその理由について鋭意検討したところ、本発明者等は、上記の事象には、水素発生系１３に使用される水素発生剤の使用量が関係しており、水素発生剤は、水蒸気透過性を有する容器１２に収容された生体適用液１１の量（いわゆる容量）に対して水素分子を飽和させるために必要と計算された量を用いるだけでは、必ずしも未だ十分ではなく、さらに、容器１２内の上部の空間容量（いわゆる予備用量）を水素分子に置換できるに足る量以上の量を用いることが望ましいことを発見した。

[0026] たとえば、常温・常圧下（２０℃、１気圧）で５００ｍＬ容量の生理食塩液入りバッグを溶存水素で飽和させるためには、少なくとも、水素分子の溶解度１．６ｍｇ／Ｌ×０．５Ｌ＝０．８ｍｇ＝０．４ｍｏｌの水素分子が必要となる。このとき、水素発生剤として金属カルシウムを使用するとすれば、金属カルシウムと水の化学反応式：$Ca+2H_2O \rightarrow Ca(OH)_2+H_2$より、少なくとも、カルシウムは０．４ｍｍｏｌ＝４０．０７８×０．４＝１６．０３１２ｍｇ必要とされる。だがここで、バッグ（容器１２）の予備用量が１５０ｍｌあるとすれば、容量と予備用量の和である全満量容量は６５０ｍＬであるので、上記の計算に倣い、１．６ｍｇ／Ｌ×０．６５Ｌ＝１．０４ｍｇ＝０．５２ｍｍｏｌ、そして、０．５２ｍｍｏｌ＝４０．０７８×０．５２＝２０．８４０５６ｍｇとなる。したがって水素発生剤は２０．８４０５６ｍｇ以上の量で用いられることが望ましい。

[0027] すなわち、本発明の水素発生系１３に使用される水素発生剤の物質量（ｍｏｌ）は、（１．６（ｍｇ／Ｌ）×生体適用液１１を収容した水蒸気透過性を有する容器１２の全満量容量（Ｌ）／２）×（該水素発生剤と水との反応式における左辺の水素発生剤の係数／該水素発生剤と水との反応式における右辺の水素分子の係数）×１以上であることが望ましく、余裕率を考慮す

ると、より好ましくは、×２、より好ましくは×５、より好ましくは×１０以上であることが望ましい。

[0028] なお、本発明の水素分子供給型外装体１で、湿気と反応した水素発生系１３から水素分子が確かに発生したかどうかを、水蒸気透過性を有する容器１２を開封してその内溶液である生体適用液１１中の溶存水素濃度を測定することなしに、非破壊的に判定する手段として、以下のような方法がある。

[0029] すなわち、水素分子透過性を有する透明または半透明の第２容器１６に入れられた酸化還元指示薬、及び貴金属コロイド（白金コロイドやパラジウムコロイドなど）などの水素分子触媒を含んだ水素分子指示薬を、図１に示すように水素分子供給型外装体１に同梱させておくという方法である。この方法によれば、水素発生系１３から発生した水素分子が、水素分子透過性を有する透明または半透明の第２容器１６を透過し、水素分子指示薬と反応することで酸化還元指示薬の色が変化するため、水素分子の発生を目視で確認することができる。ちなみに、第２容器１６の水素分子透過性が、生体適用液１１が収納された容器１２の水素分子透過性と等しいものを選定すれば、水素分子の発生のみならず、水素分子の生体適用液１１内への透過具合も検証することができる。

[0030] たとえば、これに限るものではないが、酸化還元指示薬としてメチレンブルーを、水素分子触媒として白金コロイドを含む水素分子指示薬を用いた場合、水素分子が白金コロイドで活性化されることにより酸化型メチレンブルーを還元し、青色の溶液を透明にするため、水素分子供給型外装体１の開封時に水素分子指示薬が透明になっているかを確認することで、水素分子透過性の低い包装材１４に包まれる空間１５で水素分子が発生していたかどうか、ひいては生体適用液１１に水素分子が透過したかどうかを非破壊的に判定することができる。

[0031] 仮にメチレンブルーの青色が透明になっていなかった場合、何らかの不具合で水素発生剤から水素分子が発生しなかったか、あるいは、発生した水素分子が水素分子供給型外装体１から抜け出てしまったと判断することができ

る。

[0032] なお、生体に対する充分な効果を期すために、水素含有生体適用液の溶存水素濃度は、水温２０℃・１気圧下で、使用時に、０．０１ｍｇ／Ｌ以上、好ましくは０．０５ｍｇ／以上、それ以上に好ましくは０．１ｍｇ／以上、それ以上に好ましくは０．２ｍｇ／Ｌ以上、それ以上に好ましくは０．４ｍｇ／Ｌ以上、それ以上に好ましくは０．６ｍｇ／Ｌ以上、それ以上に好ましくは０．８ｍｇ／Ｌ以上、それ以上に好ましくは１．０ｍｇ／Ｌ以上であることが望ましい。

実施例

[0033] 以下、本発明の実施例を述べる。なお、生体適用液１１の溶存水素濃度を計測するのに用いた溶存水素計は、東亜ディーケーケー株式会社製のＤＨメーター（本体型式『ＤＨＤＩ－１』、同電極（プローブ）型式、『ＨＥ－５３２１』、同中継器型式『ＤＨＭ－Ｆ２』）である。

[0034] ［実施例１］

生理食塩液５００ｍＬが収容されたポリエチレン製の輸液バッグ（大塚製薬社製：『日本薬局方生理食塩液　大塚生食注』，本発明の生体適用液１１が収納された容器１２に相当するので、以下符号１２で示す）と、金属カルシウム０．５ｇ（関東化学社製：『カルシウム』）を不織布で包むことで得られた本発明の水素発生系１３を、アルミバッグ（ハギオス社製：『ＭＺ－０５』，本発明の包装材１４に相当するので、以下符号１４で示す）で被覆した後、脱気シーラー（タカトテクニカ社製：『ＶＰ－３００』）を用いて－０．１Ｍｐａで輸液バッグ１２とアルミバッグ１４との間の空間１５の体積を減じながらアルミバッグ１４をヒートシールした。

[0035] 同じものを三つ作成し、室内（室温：２０℃）に放置した。２４時間後に一つを、３６時間後に次の一つを、３週間後に残りの一つを開封し、それぞれの生理食塩液（本発明の生体適用液１１に相当するので、以下符号１１で示す）の溶存水素濃度をＤＨメーターで測定した。

[0036] ［実施例２］

生理食塩液５００ｍＬが収容されたポリエチレン製の輸液バッグ１２（大塚製薬社製：『日本薬局方生理食塩液　大塚生食注』）と、金属カルシウム０．５ｇ（関東化学社製：『カルシウム』）を不織布で包むことで得られた本発明の水素発生系１３を、アルミバッグ１４（ハギオス社製：『ＭＺ－０５』）で被覆した後、脱気シーラー（タカトテクニカ社製：『ＶＰ－３００』）を用いて－０．１Ｍｐａで輸液バッグ１２とアルミバッグ１４との間の空間１５の体積を減じながらアルミバッグ１４をヒートシールし、恒温恒湿器（エスペック社製『ＬＵ－１１３』、槽温：６０℃）に放置することで室温より高い温度環境にアルミバッグ１４を保持した。そして、４８時間後にアルミバッグ１４を恒温恒湿器から取り出し、生理食塩液１１の溶存水素濃度をＤＨメーターで測定した。

[0037] ［実施例３］

外側をポリプロピレン製の外装袋で覆われた、腹膜透析液２０００ｍＬが収容されたポリプロピレン製の腹膜透析液バッグ１２（テルモ社製『ミッドペリックＬ１３５』）と、金属カルシウム３ｇ（関東化学社製：『カルシウム』）を不織布で包むことで得られた本発明の水素発生系１３を、アルミバッグ１４（ハギオス社製：『ＭＺ－０５』）で被覆した後、脱気シーラー（タカトテクニカ社製：『ＶＰ－３００』）を用いて－０．１Ｍｐａで輸液バッグ１２とアルミバッグ１４との間の空間１５の体積を減じながらアルミバッグ１４をヒートシールし、恒温恒湿器（エスペック社製『ＬＵ－１１３』、室温：６０℃）に放置することで室温より高い温度環境にアルミバッグ１４を保持した。そして、５日後にアルミバッグ１４を恒温恒湿器から取り出し、腹膜透析液１１の溶存水素濃度をＤＨメーターで測定した。

[0038] ［比較例１］

生理食塩液５００ｍＬが収容されたポリエチレン製の輸液バッグ１２（大塚製薬社製：『日本薬局方生理食塩液　大塚生食注』）と、不織布に包まれた金属カルシウム０．５ｇ（関東化学社製：『カルシウム』）１３を、アルミバッグ１４（ハギオス社製：『ＭＺ－０５』）で被覆した後、脱気するこ

となくそのままヒートシールした。

[0039] 同じものを三つ作成し、室内（室温：２０℃）に放置した。そして、２４時間後に一つを、３６時間後に次の一つを、３週間後に残りの一つを開封し、それぞれの生理食塩液の溶存水素濃度１１をＤＨメーターで測定した。

[0040] ［参考例１］

生理食塩液５００ｍＬが収容されたポリエチレン製の輸液バッグ１２（大塚製薬社製：『日本薬局方生理食塩液　大塚生食注』）をアルミバッグ１４（ハギオス社製：『ＭＺ－０５』）で被覆した後、アルミバッグ１４に、水素発生系１３に代えて１．６ｍｇ／Ｌの飽和濃度の水素溶存水を満たしてヒートシールした。

[0041] 同じものを二つ作成し、室内（室温：２０℃）に放置した。そして、２４時間後に一つを、３６時間後に次の一つを開封し、それぞれの生理食塩液１１の溶存水素濃度をＤＨメーターで測定した。

[0042] 以上、実施例１～３、比較例１、参考例１～２の結果（溶存水素濃度ＤＨ（ｍｇ／Ｌ））を表１に示す。

[表1]

表1

	24時間後	36時間後	48時間後	5日後	3週間後
実施例1	0.06	0.13	-	-	0.77
実施例2	-	-	1.15	-	-
実施例3	-	-	-	1.10	-
比較例1	0.03	0.04	-	-	0.29
参考例1	0.55	0.53	-	-	-

[0043] ［実施例４］

生理食塩液５００ｍＬが収容されたポリエチレン製の輸液バッグ１２（大塚製薬社製：『日本薬局方生理食塩液　大塚生食注』）と、金属マグネシウム０．４ｇ（関東金属社製：『マグネシウム粉末　Mg100』）と陽イオン交換樹脂０．２ｇ（三菱化学社製：『ダイヤイオン　FMK10』）を不織布に包むこ

とで得られた本発明の水素発生系１３を、アルミバッグ１４（ハギオス社製：『ＭＺ－０５』）で被覆した後、脱気シーラー（タカトテクニカ社製：『ＶＰ－３００』）を用いて－０．１Ｍｐａで輸液バッグ１２とアルミバッグ１４との間の空間１５の体積を減じながらアルミバッグ１４をヒートシールした。

[0044] 同じものを二つ作成し、室内（室温：２０℃）に放置した。そして、２４時間後に一つを、３６時間後に次の一つを開封し、それぞれの生理食塩液１１の溶存水素濃度をＤＨメーターで測定した。

[0045] ［実施例５］

生理食塩液５００ｍＬが収容されたポリエチレン製の輸液バッグ１２（大塚製薬社製：『日本薬局方生理食塩液　大塚生食注』）と、水素化カルシウム０．５ｇ（和光純薬工業社製：『水素化カルシウム』）を不織布に包むことで得られた本発明の水素発生系１３を、アルミバッグ１４（ハギオス社製：『ＭＺ－０５』）で被覆した後、脱気シーラー（タカトテクニカ社製：『ＶＰ－３００』）を用いて－０．１Ｍｐａで輸液バッグ１２とアルミバッグ１４との間の空間１５の体積を減じながらアルミバッグ１４をヒートシールした。

[0046] 同じものを二つ作成し、室内（室温：２０℃）に放置した。そして、２４時間後に一つを、３６時間後に次の一つを開封し、それぞれの生理食塩液１１の溶存水素濃度をＤＨメーターで測定した。

[0047] ［実施例６］

生理食塩液５００ｍＬが収容されたポリエチレン製の輸液バッグ１２（大塚製薬社製：『日本薬局方生理食塩液　大塚生食注』）と、金属アルミニウム０．４ｇ（ミナルコ社製：『アルミニウム粉末』）、陽イオン交換樹脂０．２ｇ（同上）、及び塩化カルシウム０．１ｇ（和光純薬工業社製：『塩化カルシウム』）を不織布に包むことで得られた本発明の水素発生系１３を、アルミバッグ１４（ハギオス社製：『ＭＺ－０５』）で被覆した後、脱気シーラー（タカトテクニカ社製：『ＶＰ－３００』）を用いて－０．１Ｍｐａ

で輸液バッグ１２とアルミバッグ１４との間の空間１５の体積を減じながらアルミバッグをヒートシールした。

[0048] 同じものを二つ作成し、恒温恒湿器（エスペック社製『ＬＵ－１１３』、槽温：４０℃）に放置することで室温より高い温度環境にバッグを保持した。そして、２４時間後に一つを、３６時間後に次の一つを恒温恒湿器から取り出し、それぞれの生理食塩液１１の溶存水素濃度をＤＨメーターで測定した。

[0049] ［実施例７］

生理食塩液５００ｍＬが収容されたポリエチレン製の輸液バッグ１２（大塚製薬社製：『日本薬局方生理食塩液　大塚生食注』）と、金属アルミニウム０．４ｇ（同上）、水酸化カルシウム０．１５ｇ（和光純薬工業社製：『水酸化カルシウム』）、及び塩化カルシウム０．１ｇ（同上）を不織布に包むことで得られた本発明の水素発生系１３を、アルミバッグ１４（ハギオス社製：『ＭＺ－０５』）で被覆した後、脱気シーラー（タカトテクニカ社製：『ＶＰ－３００』）を用いて－０．１Ｍｐａで輸液バッグ１２とアルミバッグ１４との間の空間１５の体積を減じながらアルミバッグ１４をヒートシールした。

[0050] 同じものを二つ作成し、恒温恒湿器（エスペック社製『ＬＵ－１１３』、槽温：４０℃）に放置することで室温より高い温度環境にバッグを保持した。そして、２４時間後に一つを、３６時間後に次の一つを恒温恒湿器から取り出し、それぞれの生理食塩液１１の溶存水素濃度をＤＨメーターで測定した。

[0051] 以上、実施例４～７の結果（溶存水素濃度ＤＨ（ｍｇ／Ｌ））を表２に示す。

[表2]

表2

	24時間後	36時間後
実施例4	＜0.01	0.02
実施例5	0.30	0.45
実施例6	0.04	0.11
実施例7	0.10	0.16

[0052] ［考察］

実施例１～３と比較例１との結果から、実施例１～３のように容器１２と包装材１４との間の空間１５を脱気することで、２４時間後の溶存水素濃度ＤＨが０．０６ｍｇ／Ｌであったものが３週間後まで増加することが確認された。これに対して、容器１２と包装材１４との間の空間１５を脱気しない比較例では、２４時間後の溶存水素濃度ＤＨが０．０３ｍｇ／Ｌと低く、しかも３週間後の溶存水素濃度ＤＨに至っては、実施例１の０．７７ｍｇ／Ｌに対してＤＨ＝０．２９ｍｇ／Ｌと明らかな増加の差が確認された。

[0053] また実施例４～７のように、水素発生系１３として、金属カルシウム以外の金属マグネシウム、水素化カルシウム、金属アルミニウムを用いた場合でも、上記実施例１～３と同様に、２４時間後の溶存水素濃度ＤＨに対して３６時間後の溶存水素濃度ＤＨが増加するという同じ傾向を示すことが確認された。

符号の説明

[0054] １…水素分子供給型外装体

１１…生体適用液

１２…容器

１３…水素発生系

１４…包装材

１５…空間

１６…第２容器

請求の範囲

[請求項1] 水蒸気透過性を有する容器に収容された生体適用液に水素分子を供給して水素含有生体適用液を製造する方法であって、

前記容器と、前記容器の外側に位置する水素発生系とを、水素分子透過性の低い包装材で被覆する工程と、

前記容器と前記包装材との間の空間の湿度を高める工程と、

前記水素発生系より発生する水素分子を前記容器の外側から前記生体適用液中へ透過させる工程と、を含む水素含有生体適用液の製造方法。

[請求項2] 前記湿度を高める工程が、前記容器と前記包装材との間の空間の体積を減らす工程を含む請求項１記載の水素含有生体適用液の製造方法。

[請求項3] 前記容器と前記包装材との間の空間の体積を減らす工程が、前記容器と前記包装材との間の空間を占める気体を脱気する工程を含む請求項２記載の水素含有生体適用液の製造方法。

[請求項4] 前記湿度を高める工程が、前記包装材に被覆された前記容器を、室温より高い温度環境に一定時間維持する工程を含む請求項１～３のいずれか一項に記載の水素含有生体適用液の製造方法。

[請求項5] 前記室温より高い温度環境が、３０℃以上である請求項４記載の水素含有生体適用液の製造方法。

[請求項6] 前記水素発生系が、水素よりイオン化傾向の高い金属または水素化金属のうち少なくともいずれか一方を含む請求項１～５のいずれか一項に記載の水素含有生体適用液の製造方法。

[請求項7] 前記水素よりイオン化傾向の高い金属が、金属カルシウムである請求項６記載の水素含有生体適用液の製造方法。

[請求項8] 前記水素発生系が、さらに水素発生反応促進剤を含む請求項１～７のいずれか一項に記載の水素含有生体適用液の製造方法。

[請求項9] 前記水素発生系が、さらに防熱処理されている請求項１～８のいず

れか一項に記載の水素含有生体適用液の製造方法。

[請求項10] 前記防熱処理が、不織布で覆うという防熱処理である請求項９記載の水素含有生体適用液の製造方法。

[請求項11] 前記水素分子を前記生体適用液中へ透過させる工程は、前記生体適用液の溶存水素濃度が、１ｍｇ／Ｌ以上になるまで実施される請求項１～１０のいずれか一項に記載の水素含有生体適用液の製造方法。

[請求項12] 生体適用液が収納された水蒸気透過性を有する容器と、水分により水素を発生させる水素発生系と、前記容器と前記水素発生系とを被覆する水素分子透過性の低い包装材と、を備える水素含有生体適用液を製造するための水素分子供給型外装体であって、

前記包装材が、前記容器と前記容器の外側に位置する水素発生系を被覆し、かつ、前記容器と前記包装材との間の空間の湿度を高める処理が施されている水素分子供給型外装体。

[請求項13] 前記湿度を高める処理が、前記容器と前記包装材との間の空間の体積を減らす処理を含む請求項１２に記載の水素分子供給型外装体。

[請求項14] 前記容器と前記包装材との間の空間の体積を減らす処理が、前記容器と前記包装材との間の空間を占める気体を脱気する処理を含む請求項１３に記載の水素分子供給型外装体。

[請求項15] 前記湿度を高める処理が、前記包装材に被覆された前記容器を、室温より高い温度環境に一定時間維持する処理を含む請求項１２～１４のいずれか一項に記載の水水素分子供給型外装体。

[請求項16] 前記室温より高い温度環境が、３０℃以上である請求項１５に記載の水素分子供給型外装体。

[請求項17] 前記水素発生系が、水素よりイオン化傾向の高い金属または水素化金属のうち少なくともいずれか一方を含む請求項１２～１６のいずれか一項に記載の水素分子供給型外装体。

[請求項18] 前記水素よりイオン化傾向の高い金属が、金属カルシウムである請求項１７に記載の水素分子供給型外装体。

[請求項19] 前記水素発生系が、さらに水素発生反応促進剤を含む請求項１２～１８のいずれか一項に記載の水素分子供給型外装体。

[請求項20] 前記水素発生系が、さらに防熱処理されている請求項１２～１９のいずれか一項に記載の水素分子供給型外装体。

[請求項21] 前記防熱処理が、不織布で覆うという防熱処理である請求項２０に記載の水素分子供給型外装体。

[請求項22] 水素分子透過性を有する透明または半透明の容器に収納された酸化還元指示薬及び水素分子触媒を含む水素分子指示薬が、前記容器および前記水素発生系とともに前記包装材で被覆されている請求項１２～２１のいずれか一項に記載の水素分子供給型外装体。

[請求項23] 前記酸化還元指示薬及び前記水素分子触媒が、メチレンブルー及び白金コロイドである請求項２２記載の水素分子供給型外装体。

WO 2015/137499 PCT/JP2015/057553

[図1]

図 1

