

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7032321号
(P7032321)

(45)発行日 令和4年3月8日(2022.3.8)

(24)登録日 令和4年2月28日(2022.2.28)

(51)国際特許分類 F I
A 6 1 M 1/28 (2006.01) A 6 1 M 1/28 1 0 0

請求項の数 31 (全39頁)

(21)出願番号	特願2018-550536(P2018-550536)	(73)特許権者	501473877 ガンプロ・ルンディア・エービー GAMBRO LUNDIA AB スウェーデン国、22643 ルンド、 マジストラートスバゲン 16
(86)(22)出願日	平成29年5月5日(2017.5.5)	(74)代理人	110003281 特許業務法人大塚国際特許事務所
(65)公表番号	特表2019-514457(P2019-514457 A)	(74)代理人	100076428 弁理士 大塚 康徳
(43)公表日	令和1年6月6日(2019.6.6)	(74)代理人	100115071 弁理士 大塚 康弘
(86)国際出願番号	PCT/EP2017/060769	(74)代理人	100112508 弁理士 高柳 司郎
(87)国際公開番号	WO2017/191301	(74)代理人	100116894 弁理士 木村 秀二
(87)国際公開日	平成29年11月9日(2017.11.9)		
審査請求日	令和2年4月3日(2020.4.3)		
(31)優先権主張番号	1650611-5		
(32)優先日	平成28年5月6日(2016.5.6)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	スウェーデン(SE)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 配分液体用システム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

使用準備済み腹膜透析液体を調整するためのシステムであって、

- a) 配分デバイスと、
- b) 前記配分デバイスと接続するのに適合された少なくとも1つの水源と、
- c) a)およびb)と接続するのに適合された少なくとも1つの第1濃縮物源と、
- d) a)およびb)と接続するのに適合された少なくとも1つの第2濃縮物源と、
- 随意に、e) a)およびb)と接続するのに適合された少なくとも1つのさらなる濃縮物源と、を備え、

前記第1濃縮物がグルコ-スを含み、 $100\mu\text{S}/\text{cm}$ 超の導電率、および1.5と2.3の間のpHを有し、前記第2濃縮物が、5.5と9.0の間のpHを有する、生理的に許容可能なバッファを含む、システム。

【請求項2】

前記第1濃縮物が2.0と2.3の間のpHを有する、請求項1に記載のシステム。

【請求項3】

前記第1濃縮物が2.2と2.3の間のpHを有する、請求項1に記載のシステム。

【請求項4】

前記第2濃縮物が6.0と8.5の間のpHを有する、請求項1から3のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項5】

前記生理的に許容可能なバッファは、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、ピルビン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、およびアミノ酸バッファ、またはそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 6】

前記生理的に許容可能なバッファは、乳酸塩、重炭酸塩、またはそれらの混合物である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 7】

前記第 1 濃縮物は、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、およびカリウムからなる群から選択される少なくとも 1 つの電解質をさらに含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載のシステム。

10

【請求項 8】

前記第 2 濃縮物は、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、およびカリウムからなる群から選択される少なくとも 1 つの電解質をさらに含む、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 9】

前記さらなる濃縮物は、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、およびカリウムからなる群から選択される少なくとも 1 つの電解質を含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 10】

前記さらなる濃縮物は、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、ピルビン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、およびアミノ酸バッファ、またはそれらの混合物からなる群から選択される生理的に許容可能なバッファを含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載のシステム。

20

【請求項 11】

前記第 1 濃縮物および前記第 2 濃縮物は、カルシウムを各々含み、かつナトリウム、マグネシウム、およびカリウムからなる群から選択される少なくとも 1 つのさらなる電解質を各々含む、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 12】

前記第 2 濃縮物および前記さらなる濃縮物は、カルシウムを各々含み、かつナトリウム、マグネシウム、およびカリウムからなる群から選択される少なくとも 1 つのさらなる電解質を各々含む、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のシステム。

30

【請求項 13】

前記第 1 濃縮物および前記第 2 濃縮物は、カルシウムを各々含み、かつ、ナトリウム、マグネシウムおよびカリウムからなる群から選択される少なくとも 1 つのさらなる電解質を各々含み、および随意に、前記さらなる濃縮物は、ナトリウム、カルシウム、マグネシウムおよびカリウムからなる群から選択される少なくとも 1 つの電解質を含む、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 14】

前記第 1 濃縮物および/または前記第 2 濃縮物および/または前記さらなる濃縮物は最終滅菌される、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 15】

前記第 2 濃縮物が 1 : 10 と 1 : 40 の間の希釈のため使用されるように構成される、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載のシステム。

40

【請求項 16】

前記第 2 濃縮物が 1 : 10 と 1 : 33 の間の希釈のため使用されるように構成される、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 17】

前記使用準備済み腹膜透析液体は、

ナトリウム (Na⁺) 100 - 140 mM、

カリウム (K⁺) 0 - 4 mM、

カルシウム (Ca²⁺) 0 - 2 mM、

50

マグネシウム (Mg^{2+}) 0 - 0.75 mM、
 乳酸塩 0 - 40 mM、
 重炭酸塩 0 - 35 mM、
 グルコ - ス 0 - 5 %、
 を含有する、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 18】

随意に、前記第 1 および第 2 濃縮物の少なくとも 1 つが最終滅菌され、前記第 1 および第 2 濃縮物が混合され、

ナトリウム (Na^{+}) 100 - 140 mM、
 カリウム (K^{+}) 0 - 4 mM、
 カルシウム (Ca^{2+}) 0 - 2 mM、
 マグネシウム (Mg^{2+}) 0 - 0.75 mM、
 乳酸塩 0 - 40 mM、
 グルコ - ス 0 - 5、

を含有する、使用準備済み腹膜透析溶液を形成する、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 19】

前記使用準備済み腹膜透析溶液は、

ナトリウム (Na^{+}) 132 mM、
 カリウム (K^{+}) 0 - 4 mM、
 カルシウム (Ca^{2+}) 0.5 - 2 mM、
 マグネシウム (Mg^{2+}) 0.25 - 0.50 mM、
 乳酸塩 0 - 40 mM
 グルコ - ス 1.5 - 5 %、

を含有する、請求項 18 に記載のシステム。

【請求項 20】

前記使用準備済み腹膜透析溶液は、

ナトリウム (Na^{+}) 132 mM、
 カリウム (K^{+}) 0 - 4 mM、
 カルシウム (Ca^{2+}) 1.25 - 1.75 mM、
 マグネシウム (Mg^{2+}) 0.25 - 0.50 mM、
 乳酸塩 0 - 40 mM、
 グルコ - ス 1.5 - 5 %、

を含有する、請求項 19 に記載のシステム。

【請求項 21】

前記使用準備済み腹膜透析溶液は乳酸塩を含まない、請求項 18 から 20 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 22】

前記使用準備済み腹膜透析溶液は 30 mM の乳酸塩を含む、請求項 18 から 20 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 23】

前記使用準備済み腹膜透析溶液は 40 mM の乳酸塩を含む、請求項 18 から 20 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 24】

前記第 1 濃縮物が 0.95 未満の水分活性 (a_w) を有する、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 25】

前記第 2 濃縮物が 0.89 以下の水分活性 (a_w) を有する、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 26】

10

20

30

40

50

前記第 1 濃縮物が $400 \mu S / cm$ 超の導電率、および 2.3 の pH を有する、請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 27】

前記第 1 濃縮物が HCl および有機酸から選択される強酸をさらに含む、請求項 1 から 26 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 28】

前記第 1 濃縮物は、塩化物、およびナトリウムからなる群から選択される 1 以上の電解質をさらに含む、請求項 1 から 27 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 29】

前記第 2 濃縮物は、乳酸塩、カルシウム、および随意に、ナトリウム、マグネシウム、カリウムからなる群から選択される 1 以上の電解質を含み、かつクエン酸塩をさらに含み、前記クエン酸塩は、安定効果を提供する量で存在し、前記第 2 濃縮物は 6.0 と 8.5 の間の pH を有する、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載のシステム。

10

【請求項 30】

前記クエン酸塩の濃度は、10 mM までである、請求項 29 に記載のシステム。

【請求項 31】

前記クエン酸塩の濃度は、0.01 から 10 mM の間である、請求項 29 または 30 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、液体を調製するために、特に、腎不全の治療用のために、調合する液体の分野に関する。具体的には、本発明は、透析液として使用のため、1、2、または複数の濃縮物から最終液体を調合するために構成された、腎不全の治療用のシステムに関する。特に、本発明は、腹膜透析用の液体を調製するために、特に、現場で液体を調製するために、使用され得る。

【背景技術】

【0002】

急性または慢性の腎不全を有する患者は、体からの老廃物および過剰の液体の除去のため、透析の形態で治療を支援する必要があるとあり得る。透析は、拡散搬送または対流搬送の使用によって、患者から液体および老廃物を除去するプロセスである。透析液体に関連する種々の透析技術は区別され得る。どの透析技術を使用するかは、患者のニーズ、治療要求、および利用可能な資源、次第である。

30

【0003】

異なる透析治療が利用可能であり、血液透析 (HD)、血液濾過 (HF)、血液透析濾過 (HDF)、および腹膜透析 (PD) がある。血液透析の通院患者は、通常、週に約 3 回、3 から 5 時間の透析療法を受ける。透析療法は、通常、透析施設で実施されるが、在宅透析も可能である。在宅透析が実施されるとき、患者は、より頻繁に透析を実施することができ、および、例えば、治療当たり 4 から 8 時間、かつ週に 5 から 7 回の治療である、通常、長い持続時間でより優しい治療でもある。投与量、および治療持続時間は、各患者の要求およびニーズに応じて調節され得る。

40

【0004】

急性腎不全に罹患している患者の場合、患者は、HD または PD のいずれかで治療され得、特別な種類の HD は、持続的腎代替療法 (CRRT) であり、1 日を通しての、および、いくつかの場合においては数週間間の持続的な治療である。代替的には、患者は、また、通常の HD 治療 (間欠式治療) または長期透析 (SLD) と呼ばれる HD のより時間のかかる形態で治療され得る。

【0005】

腹膜透析は、腎不全を有する患者のための 1 つの利用可能な透析技術である。この治療の間、無菌の腹膜透析液体が腹壁を通り挿入されたカテテルを介して、患者の腹腔中に

50

注入される。腹膜透析において、腹膜は透析膜として働く。浸透圧勾配は、浸透物質の添加によって、血液からの液体除去を引き起こす透析液体に適用される。透析治療の間に除去された液体の量は、使用された液体中の選択された浸透物質の濃度に依存し、高濃度で、多量の液体が除去される。

【0006】

利用可能な腹膜透析治療の異なる方法があり、例えば、持続携行式腹膜透析（CAPD）、および自動腹膜透析（APD）がある。

【0007】

自動腹膜透析においては、自動サイクラが、透析液体を注入するために、および排出させるために使用される。治療のこの形態は、患者が眠っている間の夜に自動的に行われ得る。サイクラは、除去された正味の液体を計算するために、注入された液体の量、および除去された量を測定する。治療順序は、通常、初期排出サイクルで始まり、腹膜腔の透析液（使用済み透析液体とも呼ばれる）を空にする。それから、サイクラは、一連の充填、滞留、および排出サイクルを実施し、通常、充填サイクルで終わる。

10

【0008】

腹膜透析は、一般に、多量の透析液体を必要とする。一般に、各用途、または交換で、ある患者は、0.5から3リットルの透析液体を腹膜腔内に注入されることになる。液体は、およそ3から4時間滞留することを許されるとともに、それは排出され、および新しい液体と交換される。一般に、そのような交換の4つが毎日実施される。およそ8から20リットルの透析液体が、各患者のため、1日当たり必要とされ、週7日、年365日である。

20

【0009】

腹膜透析液体は、慣例上、バッグで提供され、多くの場合、1.5L、2L、3L、5L、または6Lバッグであり、および最終滅菌されている。必要とされる液体の膨大な量の輸送および貯蔵は、すさまじく不便で、かつ高価でもある。さらに、患者のために、非常に多くの液体容器の繰り返しの接続および切り離しは、接続点で微生物の汚染の実質的な危険性を与える。付加的に、空容器およびパッケージの形態における、非常に多量の廃棄物、およびそれらの適正処分が、ますます心配事になっている。

【0010】

これらの心配事を減少させること、および大量の透析液体を伴う問題を解決することが望まれている。本発明は、少量の濃縮透析液体が、ポイントオブケア、つまり、患者の近くで、精製水と配合され、および希釈される、システムを提供することによって問題に対する液体を提供する。使用準備済みの腹膜透析液体を調整するための成分の濃縮物が、約1Lの体積で各々提供され、および、今日、一般に使用される腹膜透析液体の8から55Lに取って代わることになる。さらに、APDまたはCAPDで使用されるように、腹膜透析液体のための液体の現地での調整を提供する必要がある、および現在の利用可能な治療より大きく、安全、無菌、および正確に要件を実行する治療を提供する必要がある。

30

【0011】

国際公開第2013/1141896号は、腹膜透析のためのシステム、デバイスおよび方法を記載している。システムは、バッチの液体の導電率を比較するように構成された制御手段を含み得る。

40

【0012】

国際公開第2012/129501号は、腹膜透析のシステム、デバイス、および方法を記載しており、処方箋駆動透析液体調整を含んでいる。

【0013】

濃縮物を腎臓透析溶液として使用のための溶液中に配分および調合するための装置が、米国特許第5,344,392号明細書から知られている。

【0014】

また、この装置中で使用される濃縮物は、その中に記載されている。濃縮物1は、以下を含んでいる。

50

- ・ 11.34 g / 100 ml NaCl - (Mw = 58.44 g / mol) ; 1940 mM
- ・ 7.84 g / 100 ml 乳酸ナトリウム (Mw = 112.06 g / mol) ; 700 mM
- ・ 514 mg / 100 ml 塩化カルシウム (Mw (CaCl₂ · 2H₂O = 147.01 g / mol) ; 35.0 mM
- ・ 304 mg / 100 ml 塩化マグネシウム (Mw = 203.31 g / mol (6水和物)) ; 14.95 mM

【0015】

濃縮物はおよそ6.4のpHを有する。

10

【0016】

濃縮物1は、50%デキストロ - スの溶液を含む濃縮物2と混合されるように意図される。結果の溶液は、1対20(1+19)希釈のためであり、得られた腹膜透析液体を使用するための準備を得る。

【0017】

しかしながら、グルコ - ス溶液のpHが特定されていないので、記載された溶液はグルコ - ス分解生成物(GDPs)の許容不可能なレベルを生成するように構成される。液体を含むグルコ - スの滅菌は、滅菌プロセスの間に、いくらかのグルコ - スが分解および細胞傷害性のGDPsを形成するので挑戦的である。その上の必要性は、十分な貯蔵安定性および生物的適合性を有し、および注入の苦痛を減少させる生理的 / 中性に近い使用準備済みのpHを生じる、腹膜透析液体の現場での調整のために適切な濃縮物を備えるシステムを提供することであり、GDPsおよび沈殿物を含む不純物の清浄であり、微生物学的に安全であり、および、透析および / または限外濾過のための患者の要求に合う浸透勾配を提供する。

20

【発明の概要】

【0018】

本発明の対象は、使用準備済みの腹膜透析液体を調整するためのシステムを提供することであった。

【0019】

本発明の一実施形態において、システムが提供され、システムは、

30

- a) 配分デバイスと、
 - b) 前記配分デバイスと接続するのに適合された少なくとも1つの水源と、
 - c) a)およびb)と接続するのに適合された少なくとも1つの第1濃縮物源と、
 - d) a)およびb)と接続するのに適合された少なくとも1つの第2濃縮物源と、
- 随意に、e) a)およびb)と接続するのに適合された少なくとも1つのさらなる濃縮物源と、を備え、

および、前記第1濃縮物がグルコ - スを含み、かつ1.5と4の間のpH、例えば2と3.5の間のpH、または2.2と3.2の間のpHを有し、および前記第2濃縮物が生理的に許容可能なバッファを含み、かつ5.5と9.0の間のpHを有する、ことによってさらに特定される。

40

【0020】

使用準備済みの腹膜液体は、また、5.5から8の間のpH、例えば、6.5から7.5の間、または6.8から7.5の間のpHを有するように調製され得る。

【0021】

本発明の一実施形態において、システムは、1.5と4の間のpH、または2と3.5の間のpH、または2.2と3.2の間のpHを有する、グルコ - スを含む第1濃縮物を含み、第2濃縮物が6.0と8.5の間のpHを有する生理的に許容可能なバッファを含む。

【0022】

調製された使用準備済み腹膜透析液体は次の内容物を有する。

ナトリウム (Na⁺) 100 - 140 mM

50

カリウム (K +)	0 - 4 m M
カルシウム (C a ^{2 +})	0 - 2 m M
マグネシウム (M g ^{2 +})	0 - 0 . 7 5 m M
乳酸塩	0 - 4 0 m M
重炭酸塩	0 - 3 5 m M
グルコ - ス	0 - 5 %

【 0 0 2 3 】

本発明の一実施形態において、生理的に許容可能なバッファは、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、ピルビン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、およびアミノ酸バッファ、またはそれらの混合物を含む群から選択される。

10

【 0 0 2 4 】

本発明の一実施形態において、生理的に許容可能なバッファは乳酸塩である。

【 0 0 2 5 】

本発明の一実施形態において、生理的に許容可能なバッファは重炭酸塩である。

【 0 0 2 6 】

本発明の一実施形態において、生理的に許容可能なバッファは乳酸塩と重炭酸塩の混合物である。

【 0 0 2 7 】

本発明の一実施形態において、第 1 濃縮物は、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、および随意にカリウムを含む群から選択される少なくとも 1 つの電解質をさらに含む。

20

【 0 0 2 8 】

本発明の一実施形態において、第 2 濃縮物は、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、および随意にカリウムを含む群から選択される少なくとも 1 つの電解質をさらに含む。

【 0 0 2 9 】

本発明の別の実施形態において、さらなる濃縮物は、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、および付随的にカリウムを含む群から選択される少なくとも 1 つの電解質を含む。

【 0 0 3 0 】

電解質、例えば、カルシウムのプロファイリングに対して柔軟性および能力を有する使用準備済みの腹膜液体を調整するためのシステムが本発明によって提供される。

【 0 0 3 1 】

本発明の別の実施形態において、さらなる濃縮物は、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、ピルビン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、およびアミノ酸バッファ、またはそれらの混合物を含む群から選択される生理的に許容可能なバッファを含む。これは、腹膜透析液体を調製するために、さらなる柔軟性を与えることになる。

30

【 0 0 3 2 】

別の実施形態において、第 1 濃縮物および第 2 濃縮物は、カルシウムを含み、かつナトリウム、マグネシウム、および随意にカリウムを含む群から選択される少なくとも 1 つのさらなる電解質を含む。

【 0 0 3 3 】

別の実施形態において、第 2 濃縮物およびさらなる濃縮物は、カルシウムを含み、かつナトリウム、マグネシウム、および随意にカリウムを含む群から選択される少なくとも 1 つのさらなる電解質を含む。

40

【 0 0 3 4 】

別の実施形態において、第 1 濃縮物および第 2 濃縮物は、カルシウムを含み、かつナトリウム、マグネシウム、および随意にカリウムを含む群から選択される少なくとも 1 つのさらなる電解質を含み、および随意にさらなる濃縮物は、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、および随意にカリウムを含む群から選択される少なくとも 1 つの電解質を含む。

【 0 0 3 5 】

第 2 濃縮物中と同時に第 1 濃縮物中に、カルシウム、および随意にマグネシウムを含むシステムが、カルシウムのプロファイリングが達成されるシステムを提供する。カルシウム

50

の柔軟性は、カルシウムが、第 1、第 2 またはさらなる濃縮物である、濃縮物の 1 つ内にだけ存在する、システム内より広い範囲内で変化し得る。第 2 濃縮物、例えば、濃縮物を含む乳酸塩において、カルシウムの濃縮物、および随意にマグネシウムの濃縮物を減少させることによって、第 2 濃縮物の安定性は改善され得る。

【 0 0 3 6 】

本発明の別の実施形態は、第 1 濃縮物、および / または第 2 濃縮物、および / またはさらなる濃縮物が最終滅菌されるシステムである。

【 0 0 3 7 】

本発明の一実施形態において、システムが提供され、システムは、

- a) 配分デバイスと、
- b) 前記配分デバイスと接続するのに適合された少なくとも 1 つの水源と、
- c) a) および b) と接続するのに適合され、かつ最終滅菌された少なくとも 1 つの第 1 濃縮物源と、
- d) a) および b) と接続するのに適合され、かつ最終滅菌された少なくとも 1 つの第 2 濃縮物源と、

随意に、e) a) および b) と接続するのに適合され、かつ最終滅菌された少なくとも 1 つのさらなる濃縮物源と、を含み、

および、前記第 1 濃縮物がグルコ - スを含み、かつ 1 . 5 と 4 の間の pH、例えば 2 と 3 . 5 の間の pH、または 2 . 2 と 3 . 2 の間の pH を有し、および前記第 2 濃縮物が生理的に許容可能なバッファを含み、かつ 5 . 5 と 9 . 0 の間、例えば 6 . 0 と 8 . 5 の間の pH を有する、ことによってさらに特定される。

【 0 0 3 8 】

本願明細書に記載されるシステムは、1 以上の水源を含み、好ましくは、精製水を提供する。第 1 濃縮物、第 2 濃縮物、および / またはさらなる濃縮物の最終滅菌によって、非常に高品質の腹膜透析液体を提供することが可能となる。

【 0 0 3 9 】

本発明の 1 つの実施形態において、第 2 濃縮物は、水および第 1、および随意にさらなる濃縮物で希釈を要求する。およそ 1 : 1 0 から 1 : 3 3 の間の、およそ 1 : 1 0 をおよそ 1 : 4 0 に希釈されることが意図され、また、1 0 x、2 0 x、2 5 x、3 0 x、3 3 x、3 5 x、および 4 0 x として表示される。

【 0 0 4 0 】

別の実施形態において、第 1 濃縮物がグルコ - スを含み、かつ 1 . 5 と 4 の間の pH、例えば、2 . 2 と 3 . 0 の間の pH、または 2 . 2 と 2 . 8 の間の pH のような、2 と 3 . 5 の間の pH を有し、および第 2 濃縮物が乳酸ナトリウム、塩化カルシウム、および塩化マグネシウムを含み、かつ 5 . 5 と 8 . 5 の間の pH、例えば 6 . 5 と 8 . 5 の間の pH、または 6 . 8 と 8 . 5 の間の pH を有し、および、本願明細書に記載されるように、随意に、第 1 濃縮物および第 2 濃縮物の少なくとも 1 つが最終滅菌され、および使用準備済み腹膜透析液体を形成するように混ぜられる。

【 0 0 4 1 】

具体的には、使用準備済み腹膜透析液体は次のものを含有する。

ナトリウム (Na ⁺) 1 0 0 - 1 4 0 m M、好ましくは 1 3 2 m M

カリウム (K ⁺) 0 - 4 m M

カルシウム (Ca ²⁺) 0 - 2 m M、好ましくは 0 . 5 - 2 m M

特に、1 . 2 5 - 1 . 7 5 m M

マグネシウム (Mg ²⁺) 0 - 0 . 7 5 m M、好ましくは 0 . 2 5 - 0 . 5 0 m M

乳酸塩 0 - 4 5 m M、好ましくは 0 - 4 0 m M

より好ましくは、0、3 0、3 5、または 4 0 m M

グルコ - ス 0 - 5 %、1 . 5 - 5 %

【 0 0 4 2 】

別の実施形態において、第 1 濃縮物は、グルコ - スを含み、1 . 5 と 4 の間の pH、2 と

10

20

30

40

50

3.5の間のpH、2.2と2.8の間のpHを有し、第2濃縮物は、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、および随意に乳酸ナトリウムを含み、かつ6.0と8.5の間のpHを有し、およびさらなる濃縮物は、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、および随意に乳酸を含み、および随意に第1および第2濃縮物の少なくとも1つは最終滅菌される。

【0043】

本発明の別の実施形態において、第1濃縮物は、0.95未満の水分活性(a_w)、および $pH < 3.2$ を有する。

【0044】

本発明の別の実施形態は、0.89以下、例えば、0.85未満、または0.8未満の水分活性(a_w)を有する第2濃縮物である。

10

【0045】

別の実施形態において、第1濃縮物は、グルコ-スを含み、および $100 \mu S / cm$ 超の導電率、および1.5と3の間のpHを有し、具体的には、第1濃縮物は、 $400 \mu S / cm$ 超の導電率、および $pH 2.3$ を有する。具体的には、第1濃縮物は、グルコ-スを含み、および $100 \mu S / cm$ 超の導電率、1.5と3の間のpHを有し、第2濃縮物は、生理的に許容可能なバッファ、および随意にナトリウム、カルシウム、マグネシウム、および随意にカリウムを含む群から選択される少なくとも1つの電解質を含み、および6.5と8.5の間のpHを有する。

【0046】

$100 \mu S / cm$ 超の導電率を有する、グルコ-スを含む第1濃縮物で、濃縮物を区別できる可能性が提供される。したがって、濃縮物を含有するグルコ-スを、システムおよび水源内に含まれる他の濃縮物から確認および区別することができる。

20

【0047】

本発明の別の利点は、その液体中のグルコ-ス濃縮物中に大きな柔軟性を提供することができることである。ナトリウムイオンがグルコ-ス濃縮物に添加される選択肢と比較したとき、大きな柔軟性が提供される。使用準備済み腹膜透析液体中のナトリウムイオンの量は、ヨーロッパ薬局方中の制限によって制限される($\pm 2.5\%$)。したがって、グルコ-ス濃縮物中のナトリウムイオンを避けることによって、グルコ-ス濃縮物を変更および調節する柔軟性がより大きい。

【0048】

一実施形態において、グルコ-スを含む第1濃縮物は、好ましくは、塩酸(HCl)および有機酸から選択される、強酸をさらに含む。有機酸の例は、クエン酸、酢酸等である。

30

【0049】

別の実施形態において、第1濃縮物は、塩化物、およびナトリウムからなる群から選択される1以上の電解質をさらに含む。

【0050】

一実施形態において、第1濃縮物は、グルコ-スを含み、かつ1.5と3の間のpHで $100 \mu S / cm$ 超の導電率を有し、第2濃縮物は、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、および随意に乳酸ナトリウムを含み、かつ6.5と8.5のpHを有し、および、第3濃縮物は、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、および随意に乳酸を含む。随意に、この実施形態に含まれる濃縮物の少なくとも1つは、滅菌され、好ましくは最終滅菌される。

40

【0051】

一実施形態において、第1濃縮物は、グルコ-スを含み、1.5と4の間、例えば、2.4と2.8の間のような、2と3.5の間のpHを有し、第2濃縮物は、生理的に許容可能なバッファ乳酸塩、電解質としてカルシウム、および随意にナトリウム、マグネシウム、およびカリウムを含む群から選択される1以上の電解質、安定化効果を有する量のクエン酸塩を含み、かつ6.0と8.5の間のpHを有する。

【0052】

特に、クエン酸塩の濃度は、 $10 mM$ までである。しかしながら、クエン酸塩の濃度は、濃縮物の希釈比で調節され得る。例は、1:40の希釈比である、 $10 mM$ の濃度のクエ

50

ン酸塩であり、および乳酸塩を含む第2濃縮物中に50mMのカルシウムの濃度である。別の例は、1:20の希釈比である、10mMの濃度のクエン酸塩であり、および乳酸塩を含む第2濃縮物に35mMのカルシウムの濃度である。

【0053】

低い量のクエン酸塩が、濃縮物および使用準備済み液体のpHを安定にする目的で、さらなる濃縮物に添加される。カルシウム含有液体にクエン酸塩の添加は、乳酸カルシウムの沈殿の恐れを制限する。クエン酸塩の添加によって、粒子形成が減少し得る。さらに、使用準備済み腹膜透析液体のpHは、クエン酸塩の添加で、生理的pH、または中性により近くなる。

【図面の簡単な説明】

10

【0054】

【図1】図1は、使用準備済み腹膜透析液体を調製するシステムを示す模式図100を提供する。第1濃縮物を含む容器10、および第2濃縮物を含む容器12が、導管によって混合するために配分デバイス16に各々接続されている。精製水源14も導管によって混合機16に接続されている。配分デバイス16は、ユ-ザインタフェイス20からの入力に基づき、制御器18によって制御される。そのようなユ-ザ入力、および制御器18からの制御信号に応じて、配分デバイス16は、第1および任意に第2濃縮物、加えて源10、12、14から水の特定量を受け取り、および出力/容器22を介して送られる、使用準備済み透析液体を生成する。

【0055】

20

【図2】図2は、既知のグルコ-ス分解生成物、およびD-グルコ-スから始まる分解経路を表す。

【0056】

【図3】図3は、4.25gのグルコ-ス、538mgの塩化ナトリウム、448mgの乳酸ナトリウム、18.3mgの塩化カルシウム二水和物、5.08mgの塩化マグネシウム六水和物、および水からなる(100mLの溶液当たり)、本発明に係る第1および第2濃縮物の再構成され、および滅菌された腹膜溶液における、UPLC/UVによって実施例32に従い決定された、 $\mu\text{mol/l}$ におけるグルコ-ス分解生成物の濃度を示す(サンプル1および2で全く同じ)。使用された略語は図2に見つけられる。従来の生成物の比較状態に認められる平均GDP濃縮物と比較して、Himmelら(2012)参照、本願明細書中の本発明のようなシステムに基づく溶液中のGDP濃縮物は、極めて低い。

30

【発明を実施するための形態】

【0057】

(定義)

技術用語「第1濃縮物」は、本願明細書において、グルコ-ス源を意味する。源は、液体濃縮物、または、乾燥粉末濃縮物の形態で提供され得る。

【0058】

技術用語「第2濃縮物」は、本願明細書において、生理的に許容可能なバッファの源を意味する。生理的に許容可能なバッファの例は、別段特定されていないなら、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、ピルビン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、およびアミノ酸バッファである。さらに、バッファは、アルカリの形態であることを意図しており、例えば、乳酸ナトリウム、および重炭酸ナトリウムのような、乳酸アルカリ、および重炭酸アルカリである。

40

【0059】

技術用語「クエン酸塩」は、クエン酸、またはその任意の塩を意味する。塩は、ナトリウム、マグネシウム、またはカリウムで形成され得る。クエン酸ナトリウムは、クエン酸三ナトリウム(「Na-cit」)、クエン酸水素二ナトリウム、またはクエン酸二水素ナトリウムとして存在し得る。

【0060】

技術用語「最終滅菌」は、本願明細書において、生成物とその最終パッケージ中で滅菌さ

50

れることを意味するように意図される。最終滅菌は、加熱滅菌、および/または放射線滅菌を含み得るが、好ましくは、少なくとも100の温度で、好ましくは少なくとも121の温度で、オートクレーブ中で成し遂げられる加熱滅菌である。

【0061】

本願明細書で使用される、技術用語「希釈」は、大量の、例えば、滅菌水、生理食塩水、または希釈液または希釈ブランクと呼ばれる他の適切な液体で、少ない測定サンプルの混合を示す。単一希釈は、以下のように計算される。

希釈 = サンプルの体積 / (サンプルの全体積 + 希釈液の体積)

【0062】

例えば、1 mLの9 mLへの希釈は、 $1 / 1 + 9$ に等しく、 $1 / 10$ と同じであり、 $1 / 10$ 、また $h 10^{-1}$ と書かれる。それから、これは、1対10希釈と呼ばれる。

10

【0063】

(発明の詳細な説明)

本発明によって、使用準備済み腹膜透析溶液を調整するためのシステムが提供される。システムは、以下の

- a) 配分デバイスと、
- b) 前記配分デバイスと接続するのに適合された少なくとも1つの水源と、
- c) a)およびb)と接続するのに適合された少なくとも1つの第1濃縮物源と、
- d) a)およびb)と接続するのに適合された少なくとも1つの第2濃縮物源と、を含む。

20

【0064】

システムは、また、随意に、a)およびb)と接続するのに適合された少なくとも1つのさらなる濃縮物源を備える。第1濃縮物は、グルコースを含み、かつ1.5と4の間のpHを有する。例えば、pHは、2と3.5の間、具体的には、pHは2.2と3.0の間である。第2濃縮物は、生理的に許容可能なバッファを含み、かつ5.5と9.0の間、例えば、6.5と9、6.0と8.5、または6.5と8.5の間のpHを有する。

【0065】

本願明細書に記載されたシステムは、使用準備済み腹膜透析液体を調整するために適切である。腹膜透析液体は、第2濃縮物と共に、随意に1以上のさらなる濃縮物と共に、第1濃縮物から調整され得る。

30

【0066】

本願明細書に記載されるシステムは、配分デバイスを含む。配分デバイスにおいて、濃縮物は、混合され、例えば、配分され、および調合され、使用準備済み腹膜透析液体を形成する。本願明細書で特定されるシステムで、腹膜透析治療のための透析液体を調整する簡単な方法が提供される。少ない量および少ない体積の濃縮物が、患者の治療に関して扱われることになる。

【0067】

上述のように、腹膜透析用のシステムは、国際公開第2013/1141896号、および国際公開第2012/129501号に記載されている。また、配分デバイスは、本願明細書に記載される。さらに、市販の配分デバイスがあり、例えば、AMI A (バクスタ - インタ - ナショナルリンク)がある。

40

【0068】

さらに、本願明細書に記載されるシステムは、少なくとも1つの水源を含む。この製品に含まれる濃縮物に添加される水は、その用途に適切な特定の化学的または微生物学的特性(例えば、ヨロッパ薬局方で規定される)を有するであろう。

【0069】

水源に含まれることになる水は、微生物学および化学的見地から安全である制限内にあるべきで、この水は、例えば、「精製水」、「高度精製水」、「超純水」、「注射用水」(WFI)、「滅菌WFI」、「血液透析用水」、「蒸留水」、「滅菌精製水」、および「医療用水」であり得る。

50

【 0 0 7 0 】

本願明細書で特定された、第 1 濃縮物、第 2 濃縮物、およびさらなる濃縮物は、それらがシステム内に含まれる前に最終滅菌され得る。システム中に含まれる、例えば、最終滅菌によって、滅菌された濃縮物を有することによって、それらは、上記で特定されるような特性を有する水と混合され得、および高品質の使用準備済み腹膜透析液体が提供される。使用準備済み腹膜透析液体の滅菌の必要はない。本発明によって、ポイントオブケアに接して使用準備済み腹膜透析液体を提供することができる。

【 0 0 7 1 】

図 1 は、使用準備済み腹膜透析液体を調製するためのシステムを示す模式図 1 0 0 を提供する。第 1 濃縮物を含む容器 1 0、および第 2 濃縮物を含む容器 1 2 が、導管によって混合するための配分デバイス 1 6 に各々接続されている。一実施形態において（図面には示されていない）、また、さらなる濃縮物を含む容器がシステムに含まれる。精製水の源 1 4 も導管によって混合機 1 6 に接続されている。配分デバイス 1 6 は、ユ - ザインタフェイス 2 0 からの入力に基づき、制御器 1 8 によって制御される。そのようなユ - ザ入力および制御器 1 8 からの制御信号に応じて、配分デバイス 1 6 は、第 1 および随意に第 2 濃縮物、加えて源 1 0、1 2、1 4 から水の特定量を受け取り、および出力 / 容器 2 2 を介して送られる、使用準備済み透析液体を生成する。

10

【 0 0 7 2 】

本願明細書に特定されるシステムによって、使用準備済み腹膜透析溶液は、次の内容物を含み得、

20

ナトリウム (Na^+) 1 0 0 - 1 4 0 m M
 カリウム (K^+) 0 - 4 m M
 カルシウム (Ca^{2+}) 0 - 2 m M
 マグネシウム (Mg^{2+}) 0 - 0 . 7 5 m M
 乳酸塩 0 - 4 0 m M
 重炭酸塩 0 - 3 5 m M
 グルコ - ス 0 - 5 %

が提供される。使用準備済み腹膜透析溶液の pH は、5 . 5 - 8 の間、例えば、6 . 5 - 7 . 5 の間、または 6 . 8 - 7 . 5 の間である。

【 0 0 7 3 】

さらに、好ましくは、使用準備済み腹膜透析液体は、

ナトリウム (Na^+) 1 2 0 - 1 4 0 m M、より好ましくは 1 3 2 m M、
 カリウム (K^+) 0 - 4 m M、例えば、0、1、2、3、4 m M、
 カルシウム (Ca^{2+}) 0 - 2 m M、好ましくは、0 . 5 - 2 m M、
 特に、1 . 2 5、1 . 5 m M、または 1 . 7 5 m M、
 マグネシウム (Mg^{2+}) 0 - 0 . 7 5 m M、好ましくは、0 . 2 5 - 0 . 5 m M、
 例えば、0 . 2 5、0 . 3、0 . 3 5、0 . 4、0 . 4 5、
 および 0 . 5、
 乳酸塩 0 - 4 0 m M、好ましくは 0、3 0、3 5、または 4 0 m M、
 重炭酸塩 0 - 3 5 m M、好ましくは 0、3 0、3 5 m M、
 グルコ - ス 0 - 5 % を含有する。

30

40

【 0 0 7 4 】

本発明の別の実施形態において、乳酸塩、および重炭酸塩バッファを含む使用準備済み腹膜透析液体が提供される。例えば、液体は、次の内容物を有する。

ナトリウム (Na^+) 1 0 0 - 1 4 0 m M、好ましくは 1 2 0 - 1 4 0 m M、
 より好ましくは 1 3 2 m M、
 カリウム (K^+) 0 - 4 m M、例えば、0、1、2、3、4 m M、
 カルシウム (Ca^{2+}) 0 - 2 m M、好ましくは、0 . 5 - 2 m M、
 特に、1 . 2 5、1 . 5 m M、または 1 . 7 5 m M、
 マグネシウム (Mg^{2+}) 0 - 0 . 7 5 m M、好ましくは、0 . 2 5 - 0 . 5 m M、

50

例えば、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、
および0.5、

乳酸塩 10 mM
重炭酸塩 25 mM
グルコ - ス 0 - 5 %

【0075】

例えば、液体は、次の内容物を有する。

ナトリウム (Na^+) 100 - 140 mM、好ましくは120 - 140 mM、
より好ましくは132 mM、

カリウム (K^+) 0 - 4 mM、例えば、0、1、2、3、4 mM、

カルシウム (Ca^{2+}) 0 - 2 mM、好ましくは、0.5 - 2 mM、

特に、1.25、1.5 mM、または1.75 mM、

マグネシウム (Mg^{2+}) 0 - 0.75 mM、好ましくは、0.25 - 0.5 mM、

例えば、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、

および0.5、

乳酸塩 15 mM
重炭酸塩 25 mM
グルコ - ス 0 - 5 %

【0076】

別の例において、液体は、

ナトリウム (Na^+) 100 - 140 mM、好ましくは120 - 140 mM、
より好ましくは132 mM、

カリウム (K^+) 0 - 4 mM、例えば、0、1、2、3、4 mM、

カルシウム (Ca^{2+}) 0 - 2 mM、好ましくは、0.5 - 2 mM、

特に、1.25、1.5 mM、または1.75 mM、

マグネシウム (Mg^{2+}) 0 - 0.75 mM、好ましくは、0.25 - 0.5 mM、

例えば、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、

および0.5、

乳酸塩 15 mM
重炭酸塩 15 mM
グルコ - ス 0 - 5 % を含有する。

【0077】

使用準備済み腹膜透析液体の例のリストは、網羅的でなく、または本発明を制限するように意図されない。

【0078】

本願明細書に記載された第1濃縮物は、グルコ - スを含み、かつpH 1.5 - 4に調節される。濃縮物は、例えば、塩酸 (HCl) の添加によって、酸性化される。濃縮物は、1.5 - 4 Mのグルコ - ス、例えば、1.5 - 3.9 Mの間、または1.6 - 3.9 Mの間を含む。第1濃縮物は、0 - 0.05 Mのカルシウム (Ca^{2+})、0 - 0.01 Mのマグネシウム (Mg^{2+})、および0 - 0.05 Mのナトリウム (Na^+) を随意に含有し得る。

【0079】

本願明細書に記載された第2濃縮物は、生理的に許容可能なバッファを含み、および随意に1以上の電解質を含む。第2濃縮物は、1.0 - 5.5 Mのナトリウム (Na^+)、0 - 0.12 Mのカルシウム (Ca^{2+}) のような0 - 0.15 Mのカルシウム (Ca^{2+})、0 - 0.03 Mのマグネシウム (Mg^{2+})、0 - 1.60 Mの乳酸塩、および0 - 1.60 Mの重炭酸塩を含有し得る。随意に、第2濃縮物は、0 - 0.1 Mのカリウム (K^+) を含有する。随意に、第2濃縮物は、0 - 15 mMのクエン酸塩、例えば、0 - 10 mMのクエン酸塩を含有する。

【0080】

10

20

30

40

50

さらなる濃縮物は、本願明細書に記載されたシステムに含まれ得、さらなる濃縮物は、例えば、0 - 2 Mのナトリウム (Na^+)、0 - 0.06 Mのカルシウム (Ca^{2+})、および0 - 0.15 Mのマグネシウム (Mg^{2+}) を含み得る。

【0081】

さらに、システムは、生理的に許容可能なバッファを含む少なくとも1つの第2濃縮物源を含む。バッファは、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、ピルビン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、またはその混合物を含む群から選択され得る。生理的に許容可能なバッファは、また、ヒスチジン、その異性体類、ポリマ - 類、およびその誘導体類のような、1以上のアミノ酸を含む。ヒスチジンの例は、L - ヒスチジンである。

【0082】

本願明細書に含まれる濃縮物は、特定された水分活性を有する。水分活性、または a_w は、同じ温度での、純 H_2O の蒸気圧 (P_0) に対する生成物中の H_2O の蒸気圧の比率である。濃縮物の水分活性を特定すること、および変更することによって、微生物の生育に対する高い抵抗が得られ得る。細菌生育および増殖のための一般制限は、細菌 / 微生物の生育が遅くなる制限より低い、0.91の水分活性である。したがって、細菌生育を制限する水分活性を備える濃縮物を提供することが目的である。

【0083】

特定された水分活性を有する濃縮物は、特定された水分活性を有さない濃縮物と比較して長期間の間使用すること（「長期間使用」）を可能にし得る。

【0084】

本願明細書に記載される第1濃縮物は、長期間の間使用されるとき、0.95未満の水分活性 (a_w)、および3.3より低いpHを有することとなる。

【0085】

本願明細書に記載される第2濃縮物は、0.9未満、好ましくは、0.89未満、例えば、0.85未満、または0.8未満の水分活性 (a_w) を有することとなる。

【0086】

上記のように、GDPsを含む不純物を取り除く、腹膜透析液体の現場調整に適切な濃縮物を含むシステムを提供することが必要である。本願明細書に記載される本発明によって、3,4-DGEの $< 20 \mu\text{mol/L}$ 、例えば、3,4-DGEの $< 15 \mu\text{mol/L}$ 、3,4-DGEの $< 10 \mu\text{mol/L}$ 、または3,4-DGEの $< 5 \mu\text{mol/L}$ のグルコ - ス分解生成物の濃縮物を有する使用準備済みの腹膜透析液体を提供するシステムが提供される。本発明の別の実施形態において、使用準備済み腹膜透析液体は、グルコソンの $< 8 \mu\text{mol/L}$ 、例えば、グルコソンの $< 5 \mu\text{mol/L}$ 、またはグルコソンの $< 3 \mu\text{mol/L}$ のグルコ - ス分解生成物の濃縮物を有する。本発明の別の実施形態において、使用準備済み腹膜透析液体は、5-HMFの $< 17 \mu\text{mol/L}$ 、例えば、5-HMFの $< 14 \mu\text{mol/L}$ 、または5-HMFの $< 10 \mu\text{mol/L}$ 、または5-HMFの $< 8 \mu\text{mol/L}$ のグルコ - ス分解生成物の濃縮物を有する。本発明の別の実施形態において、使用準備済み腹膜透析液体は、3-DGの $< 25 \mu\text{mol/L}$ 、例えば、3-DGの $< 20 \mu\text{mol/L}$ 、または3-DGの $< 15 \mu\text{mol/L}$ 、または3-DGの $< 10 \mu\text{mol/L}$ のグルコ - ス分解生成物の濃縮物を有する。

【0087】

本発明の別の実施形態は、本願明細書に記載される第2濃縮物を含むシステムであり、生理的に許容可能なバッファ、および随意にナトリウム、カルシウム、マグネシウム、およびカリウムを含む群から選択される少なくとも1つの電解質を含み、第2濃縮物が、およそ6.4のpHを有する、以下の組成物を含まないことを条件とする。

・ 11.34 g / 100 ml NaCl ($M_w = 58.44 \text{ g/mol}$) ; 1940 mM

・ 7.84 g / 100 ml 乳酸ナトリウム ($M_w = 112.06 \text{ g/mol}$) ; 700 mM

・ 514 mg / 100 ml 塩化カルシウム ($M_w (\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}) = 147.01 \text{ g/mol}$) ; 35.0 mM

10

20

30

40

50

・ 304 mg / 100 ml 塩化マグネシウム (Mw = 203.31 g / mol (6 水和物)) ; 14.95 mM

【 0088 】

本発明の一実施形態において、システムが提供され、システムは、

- a) 配分デバイスと、
 - b) 前記配分デバイスと接続するのに適合された少なくとも1つの水源と、
 - c) a) および b) と接続するのに適合された少なくとも1つの第1濃縮物源と、
 - d) a) および b) と接続するのに適合された少なくとも1つの第2濃縮物源と、
- 随意に、 e) a) および b) と接続するのに適合された少なくとも1つのさらなる濃縮物源と、を含み、

および、前記第1濃縮物がグルコ - スを随意に含み、かつ1.5と4の間のpH、例えば2と3.5の間のpH、または2.2と3.2の間のpHを有し、および前記第2濃縮物が生理的に許容可能なバッファを含み、かつ5.5と9.0の間のpHを有する、ことによってさらに特定される。

【 0089 】

使用準備済の腹膜液体は、また5.5 - 8.0の間のpH、例えば、6.5 - 7.5の間、または6.8 - 7.5の間、または6.0 - 8.5の間のpHを有するように調製され得る。

【 実施例 】

【 0090 】

実施例として、および限定でなく、次の実施例が種々の濃縮物候補を証明し、最終腹膜透析液体を提供するためのシステムで使用される。これらは実施例1 - 18の中に示される。水分活性は、濃縮物の試験がされ、および実施例19 - 20の中に示される。液体の安定性は、試験され、実施例21 - 22の中に示す。使用準備済み透析液体のpHは、測定され、および実施例23 - 29の中に示される。滅菌前後の第1濃縮物のpHの試験が実施され、実施例30の中に示される。滅菌前後の第2濃縮物のpHの試験が実施され、実施例31の中に示される。実施例32は、グルコ - ス分解生成物の生成、および使用準備済み溶液中のそれらの濃度のデータを提供する。

【 0091 】

実施例1

濃縮物 A 1

グルコ - ス 2.775 M

塩酸 a d . pH 2.0 - 3.2

【 0092 】

濃縮物 B 1

塩化ナトリウム 3.68 M

塩化カルシウム 0.07 M

塩化マグネシウム 0.01 M

乳酸ナトリウム 1.60 M

水酸化ナトリウム a d . pH 6.5 - 9.0

【 0093 】

10

20

30

40

50

【表 1】

混合溶液組成物 実施例1

A(mL/L)	0	30	50	80	100
B(mL/L)	25				
Na ⁺ (mM)	132				
Mg ²⁺ (mM)	0.25				
Ca ²⁺ (mM)	1.75				
Cl ⁻ (mM)	96				
乳酸塩(mM)	40				
グルコース(mM)	0	83.3	138.8	222.0	278

10

【0094】

実施例 2

濃縮物 A 2

グルコ - ス 2 . 7 7 5 M

塩酸 a d . p H 2 . 0 - 3 . 2

20

【0095】

濃縮物 B 2

塩化ナトリウム 3 . 2 2 M

塩化カルシウム 0 . 0 4 3 7 M

塩化マグネシウム 0 . 0 0 8 7 5 M

乳酸ナトリウム 1 . 4 0 M

水酸化ナトリウム a d . p H 6 . 5 - 9 . 0

【0096】

【表 2】

混合溶液組成物 実施例2

30

A(mL/L)	0	30	50	80	100
B(mL/L)	28.57				
Na ⁺ (mM)	132				
Mg ²⁺ (mM)	0.25				
Ca ²⁺ (mM)	1.25				
Cl ⁻ (mM)	95				
乳酸塩(mM)	40				
グルコース(mM)	0	83.3	138.8	222.0	278

40

【0097】

実施例 3

濃縮物 A 3

グルコ - ス 2 . 7 7 5 M

塩酸 a d . p H 2 . 0 - 3 . 2

【0098】

50

濃度物 B 3

塩化ナトリウム 2.76 M

塩化カルシウム 0.053 M

塩化マグネシウム 0.008 M

乳酸ナトリウム 1.20 M

水酸化ナトリウム a d . p H 6 . 5 - 9 . 0

【 0 0 9 9 】

【 表 3 】

混合溶液組成物 実施例3

A(mL/L)	0	30	50	80	100
B(mL/L)	33.3				
Na ⁺ (mM)	132				
Mg ²⁺ (mM)	0.25				
Ca ²⁺ (mM)	1.75				
Cl ⁻ (mM)	96				
乳酸塩(mM)	40				
グルコース(mM)	0	83.3	138.8	222.0	278

10

20

【 0 1 0 0 】

実施例 4

濃度物 A 4

グルコ - ス 2.775 M

塩酸 a d . p H 2.0 - 3.2

【 0 1 0 1 】

濃度物 B 4

塩化ナトリウム 1.84 M

塩化カルシウム 0.035 M

塩化マグネシウム 0.005 M

乳酸ナトリウム 0.80 M

水酸化ナトリウム a d . p H 6 . 5 - 9 . 0

【 0 1 0 2 】

30

40

50

【表 4】

混合溶液組成物 実施例4

A(mL/L)	0	30	50	80	100
B(mL/L)	50				
Na ⁺ (mM)	132				
Mg ²⁺ (mM)	0.25				
Ca ²⁺ (mM)	1.75				
Cl ⁻ (mM)	96				
乳酸塩 (mM)	40				
グルコース (mM)	0	83.3	138.8	222.0	278

10

【0103】

実施例 5

濃度物 A 5

グルコ - ス 2 . 7 7 5 M

塩酸 a d . p H 2 . 0 - 3 . 2

【0104】

濃度物 B 5

塩化ナトリウム 1 . 8 4 M

塩化カルシウム 0 . 0 2 5 M

塩化マグネシウム 0 . 0 0 5 M

乳酸ナトリウム 0 . 8 0 M

水酸化ナトリウム a d . p H 6 . 5 - 9 . 0

【0105】

【表 5】

混合溶液組成物 実施例5

A(mL/L)	0	30	50	80	100
B(mL/L)	50				
Na ⁺ (mM)	132				
Mg ²⁺ (mM)	0.25				
Ca ²⁺ (mM)	1.25				
Cl ⁻ (mM)	96				
乳酸塩 (mM)	40				
グルコース (mM)	0	83.3	138.8	222.0	278

40

【0106】

実施例 6

濃度物 A 6

グルコ - ス 2 . 7 7 5 M

塩化カルシウム 0 . 0 1 0 M

塩化マグネシウム 0 . 0 0 3 2 M

50

塩酸 a d . p H 2 . 0 - 3 . 2

【 0 1 0 7 】

濃度物 B 6

塩化ナトリウム 3 . 6 8 M

塩化カルシウム 0 . 0 3 8 M

塩化マグネシウム 0 . 0 1 0 M

乳酸ナトリウム 1 . 6 0 M

水酸化ナトリウム a d . p H 6 . 5 - 9 . 0

【 0 1 0 8 】

【 表 6 】

10

混合溶液組成物 実施例6

A(mL/L)	0	30	50	80	100
B(mL/L)	25				
Na ⁺ (mM)	132				
Mg ²⁺ (mM)	0. 250	0. 346	0. 410	0. 506	0. 570
Ca ²⁺ (mM)	0. 95	1. 25	1. 45	1. 75	1. 95
Cl ⁻ (mM)	94. 4	95. 2	95. 7	96. 5	97. 0
乳酸塩(mM)	40				
グルコース(mM)	0	83. 3	138. 8	222. 0	278

20

【 0 1 0 9 】

実施例 7

濃度物 A 7

グルコ - ス 2 . 7 7 5 M

塩化カルシウム 0 . 0 1 5 M

塩化マグネシウム 0 . 0 0 7 M

塩酸 a d . p H 2 . 0 - 3 . 2

【 0 1 1 0 】

濃度物 B 7

塩化ナトリウム 3 . 6 8 M

塩化カルシウム 0 . 0 6 M

塩化マグネシウム 0 . 0 0 1 5 M

乳酸ナトリウム 1 . 6 0 M

水酸化ナトリウム a d . p H 6 . 5 - 9 . 0

【 0 1 1 1 】

30

40

50

【表 7】

混合溶液組成物 実施例7

A(mL/L)	0	30	50	80	100
B(mL/L)	25				
Na ⁺ (mM)	132				
Mg ²⁺ (mM)	0.050	0.260	0.400	0.610	0.750
Ca ²⁺ (mM)	1.25	1.57	1.78	2.09	2.30
Cl ⁻ (mM)	94.6	95.7	96.4	97.4	98.1
乳酸塩 (mM)	40				
グルコース (mM)	0	83.3	138.8	222.0	278

10

【0112】

実施例 8

濃度物 A 8

グルコ - ス 2 . 7 7 5 M

塩酸 a d . p H 2 . 0 - 3 . 2

【0113】

濃度物 B 8

塩化ナトリウム 1 . 8 4 M

塩化カリウム 0 . 0 8 M

塩化カルシウム 0 . 0 3 5 M

塩化マグネシウム 0 . 0 1 0 M

乳酸ナトリウム 0 . 8 0 M

水酸化ナトリウム a d . p H 6 . 5 - 9 . 0

【0114】

【表 8】

混合溶液組成物 実施例8

A(mL/L)	0	30	50	80	100
B(mL/L)	50				
Na ⁺ (mM)	132				
K ⁺ (mM)	4				
Mg ²⁺ (mM)	0.50				
Ca ²⁺ (mM)	1.75				
Cl ⁻ (mM)	100.5				
乳酸塩 (mM)	40.0				
グルコース (mM)	0	83.3	138.8	222.0	278

40

【0115】

実施例 9

濃度物 A 9

50

グルコ - ス 2 . 7 7 5 M
 塩酸 a d . p H 2 . 0 - 3 . 2
 【 0 1 1 6 】
 濃度物 B 9
 塩化ナトリウム 2 . 7 6 M
 塩化カルシウム 0 . 0 5 3 M
 塩化マグネシウム 0 . 0 1 5 M
 乳酸ナトリウム 1 . 2 0 M
 クエン酸三ナトリウム 0 . 0 0 7 5 M
 水酸化ナトリウム a d . p H 6 . 5 - 9 . 0

10

【表 9】

混合溶液組成物 実施例9

A(mL/L)	0	30	50	80	100
B(mL/L)	33.14				
Na ⁺ (mM)	132				
Mg ²⁺ (mM)	0.497				
Ca ²⁺ (mM)	1.74				
Cl ⁻ (mM)	95.9				
乳酸塩(mM)	39.8				
グルコース(mM)	0	83.3	138.8	222.0	278.0
クエン酸塩(mM)	0.249				

20

【 0 1 1 8 】

実施例 1 0
 濃度物 A 1 0
 グルコ - ス 2 . 7 7 5 M
 塩化ナトリウム 0 . 0 1 M
 塩酸 a d . p H 2 . 0 - 3 . 2

30

【 0 1 1 9 】

濃度物 B 1 0
 塩化ナトリウム 2 . 7 6 M
 塩化カルシウム 0 . 0 5 2 M
 塩化マグネシウム 0 . 0 0 7 5 M
 乳酸ナトリウム 1 . 2 0 M
 水酸化ナトリウム a d . p H 6 . 5 - 9 . 0

40

【 0 1 2 0 】

50

【表 1 0】

混合溶液組成物 実施例10

A(mL/L)	0	30	50	80	100
B(mL/L)	33.34				
Na ⁺ (mM)	132.0	132.3	132.5	132.8	133.0
Mg ²⁺ (mM)	0.25				
Ca ²⁺ (mM)	1.75				
Cl ⁻ (mM)	96.0	96.3	96.5	96.8	97
乳酸塩 (mM)	40				
グルコース (mM)	0	83.3	138.8	222.0	278

10

【0 1 2 1】

実施例 1 1

濃度物 A 1 1

グルコ - ス 3 . 8 8 5 M

塩酸 a d . p H 2 . 0 - 3 . 2

20

【0 1 2 2】

濃度物 B 1 1

塩化ナトリウム 2 . 7 6 M

塩化カルシウム 0 . 0 5 3 M

塩化マグネシウム 0 . 0 1 5 M

乳酸ナトリウム 1 . 2 0 M

水酸化ナトリウム a d . p H 6 . 5 - 9 . 0

【0 1 2 3】

【表 1 1】

混合溶液組成物 実施例11

30

A(mL/L)	0	21.4	35.7	57.1	71.4
B(mL/L)	33.3				
Na ⁺ (mM)	131.9				
Mg ²⁺ (mM)	0.50				
Ca ²⁺ (mM)	1.75				
Cl ⁻ (mM)	96.4				
乳酸塩 (mM)	40.0				
グルコース (mM)	0	83.1	138.7	221.8	277.4

40

【0 1 2 4】

実施例 1 2

濃度物 A 1 2

グルコ - ス 2 . 7 7 5 M

塩化カルシウム 0 . 0 1 5 M

50

塩化マグネシウム 0.007 M
 塩酸 a d . p H 2.0 - 3.2
 【0125】
 濃度物 B 1 2
 塩化ナトリウム 2.74 M
 塩化カルシウム 0.030 M
 塩化マグネシウム 0.0020 M
 乳酸ナトリウム 1.20 M
 クエン酸三ナトリウム 0.0075 M
 水酸化ナトリウム a d . p H 6.5 - 9.0
 【0126】
 【表12】

混合溶液組成物 実施例12

A(mL/L)	0	21.4	35.7	57.1	71.4
B(mL/L)	33.3				
Na ⁺ (mM)	132				
Mg ²⁺ (mM)	0.05	0.20	0.30	0.45	0.55
Ca ²⁺ (mM)	1.0	1.32	1.54	1.86	2.07
Cl ⁻ (mM)	93.4	94.4	95.0	95.9	96.6
乳酸塩(mM)	40				
グルコース(mM)	0	59.4	99.1	158.5	198.1
クエン酸塩(mM)	0.25				

【0127】

実施例13
 濃度物 A 1 3
 グルコ - ス 2.775 M
 塩酸 a d . p H 2.0 - 3.2
 【0128】

濃度物 B 1 3
 塩化ナトリウム 1.84 M
 塩化カルシウム 0.05 M
 塩化マグネシウム 0.01 M
 水酸化ナトリウム a d . p H 6.5 - 9.0
 【0129】

濃度物 C 1 3
 塩化ナトリウム 1.84 M
 乳酸ナトリウム 1.60 M
 水酸化ナトリウム a d . p H 6.5 - 9.0
 【0130】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

混合溶液組成物 実施例13

A(mL/L)	10	27.2	45.4	77.2	100
B(mL/L)	25				
C(mL/L)	15.7	18.6	21.51	24.42	25
Na ⁺ (mM)	100	110	120	130	132
Mg ²⁺ (mM)	0.25				
Ca ²⁺ (mM)	1.25				
Cl ⁻ (mM)	77.9	83.2	88.6	93.9	95.0
乳酸塩(mM)	25.12	29.8	34.4	39.0	40.0
グルコース(mM)	27.8	75.5	126	214.2	277.5

10

【0 1 3 1】

実施例 1 4

濃度物 A 1 4

グルコ - ス 2 . 7 7 5 M

塩酸 a d . p H 2 . 0 - 3 . 2

20

【0 1 3 2】

濃度物 B 1 4

塩化ナトリウム 1 . 8 4 M

塩化カルシウム 0 . 0 5 M

塩化マグネシウム 0 . 0 1 M

水酸化ナトリウム a d . p H 6 . 5 - 9 . 0

【0 1 3 3】

濃度物 C 1 4

塩化ナトリウム 0 . 8 0 M

塩化ナトリウム 0 . 7 0 M

水酸化ナトリウム a d . p H 6 . 5 - 9 . 0

30

【0 1 3 4】

【表 1 4】

混合溶液組成物 実施例14

A(mL/L)	10	27.2	45.4	77.2	100
B(mL/L)	25				
C(mL/L)	57.1				
Na ⁺ (mM)	131.7				
Mg ²⁺ (mM)	0.25				
Ca ²⁺ (mM)	1.25				
Cl ⁻ (mM)	94.7				
重炭酸塩(mM)	40				
グルコース(mM)	27.8	75.5	126	214.2	277.5

40

50

【 0 1 3 5 】

実施例 1 5

濃度物 A 1 5

グルコ - ス 2 . 7 7 5 M

塩酸 a d . p H 2 . 0 - 3 . 2

【 0 1 3 6 】

濃度物 B 1 5

塩化ナトリウム 1 . 8 4 M

塩化カルシウム 0 . 0 5 2 6 M

塩化マグネシウム 0 . 0 1 5 M

水酸化ナトリウム a d . p H 6 . 5 - 9 . 0

【 0 1 3 7 】

濃度物 C 1 5

塩化ナトリウム 1 . 0 M

乳酸ナトリウム 0 . 2 8 M

重炭酸ナトリウム 0 . 7 0 M

水酸化ナトリウム a d . p H 6 . 5 - 9 . 0

【 0 1 3 8 】

【 表 1 5 】

混合溶液組成物 実施例 15

A(mL/L)	0	30	50	80	100
B(mL/L)	33.3				
C(mL/L)	35.7				
Na ⁺ (mM)	132				
Mg ²⁺ (mM)	0.50				
Ca ²⁺ (mM)	1.75				
Cl ⁻ (mM)	101.5				
乳酸塩(mM)	10				
重炭酸塩(mM)	25				
グルコース(mM)	0	83.3	138.8	222	277.5

【 0 1 3 9 】

実施例 1 6

濃度物 A 1 6

グルコ - ス 2 . 7 7 5 M

塩酸 a d . p H 2 . 0 - 3 . 2

【 0 1 4 0 】

濃度物 B 1 6

塩化ナトリウム 2 . 7 6 M

塩化カルシウム 0 . 0 6 0 M

塩化マグネシウム 0 . 0 2 4 M

乳酸ナトリウム 1 . 2 0 M

水酸化ナトリウム a d . p H 6 . 5 - 9 . 0

【 0 1 4 1 】

濃度物 C 1 6

10

20

30

40

50

塩化ナトリウム 3.31 M
 重炭酸ナトリウム 0.70 M
 水酸化ナトリウム ad. pH 6.5 - 9.0
 【0142】
 【表16】

混合溶液組成物 実施例16

A(mL/L)	0	30	50	80	100
B(mL/L)	20.83				
C(mL/L)	14.3				
Na ⁺ (mM)	132				
Mg ²⁺ (mM)	0.50				
Ca ²⁺ (mM)	1.25				
Cl ⁻ (mM)	108				
乳酸塩 (mM)	25				
重炭酸塩 (mM)	10				
グルコース (mM)	0	83.3	138.8	222	277.5

10

20

【0143】
 実施例17
 濃度物A17
 グルコース 2.775 M
 塩酸 ad. pH 2.0 - 3.2

【0144】
 濃度物B17
 塩化ナトリウム 2.694 M
 塩化カルシウム 0.120 M
 塩化マグネシウム 0.020 M
 乳酸ナトリウム 1.20 M
 水酸化ナトリウム ad. pH 6.5 - 9.0

30

【0145】
 濃度物C17
 塩化ナトリウム 2.694 M
 重炭酸ナトリウム 0.70 M
 水酸化ナトリウム ad. pH 6.5 - 9.0
 【0146】

40

50

【表 17】

混合溶液組成物 実施例17

A(mL/L)	0	30	50	80	100
B(mL/L)	12.5				
C(mL/L)	21.4				
Na ⁺ (mM)	132				
Mg ²⁺ (mM)	0.250				
Ca ²⁺ (mM)	1.50				
Cl ⁻ (mM)	94.8				
乳酸塩 (mM)	15				
重炭酸塩 (mM)	15				
グルコース (mM)	0	83.3	138.8	222	277.5

10

【0147】

実施例 18

濃縮物 A 18 30%グルコ - ス

グルコ - ス 1.665 M

塩酸 a d . p H 2.0 - 3.2

【0148】

濃縮物 B 18 35x

塩化ナトリウム 3.68 M

塩化カルシウム 0.07 M

塩化マグネシウム 0.02 M

乳酸ナトリウム 1.60 M

水酸化ナトリウム a d . p H 6.5 - 9.0

【0149】

【表 18】

混合溶液組成物 実施例18

A(mL/L)	0	50	83.3	133.3	167
B(mL/L)	25				
Na ⁺ (mM)	132				
Mg ²⁺ (mM)	0.50				
Ca ²⁺ (mM)	1.75				
Cl ⁻ (mM)	96.5				
乳酸塩 (mM)	40				
グルコース (mM)	0	83.3	138.7	222.0	278

40

【0150】

実施例 - 水分活性

次の実施例 19 - は、第 1 濃縮物および第 2 濃縮物の水分活性を調査するために行われた。

【0151】

50

本発明に係る腹膜透析液体の水分活性は、25 で測定された (DCC - 307014, ver. 1.0 に従い)。

【0152】

実施例 19

濃度物 A 19

50% グルコ - ス (無水物)

2.4 - 2.8 に HCl で調節された pH

【0153】

濃縮物は、希釈 20 × で調整された。

水分活性 $a_w = 0.92$

(加熱滅菌前後に測定された)

【0154】

濃度物 B 19

塩化ナトリウム 3.68 M

塩化マグネシウム 10 mM

塩化カルシウム 54 mM

乳酸ナトリウム 1.6 M

pH 7.5

【0155】

水分活性 $a_w = 0.75$

(加熱滅菌前後に測定された)

【0156】

実施例 20 - 比較例

第 1 濃度は、米国特許第 5,344,392 号明細書に記載されるような濃縮物 1 と比較された。

【0157】

濃縮物 1

濃縮物 1 は、およそ 6.4 の pH に調節された次の組成を有する。

塩化ナトリウム 11.34 g / 100 ml

乳酸ナトリウム 7.84 g / 100 ml

塩化カルシウム 514 mg / 100 ml

塩化マグネシウム 304 mg / 100 ml

【0158】

濃縮物 1 の水分活性が測定され、 $a_w = 0.90$ であった。

【0159】

実施例 21

候補濃縮物を示す試験液体は、特定される異なる量の固体成分を容器に添加し、かつ最終的に精製水を所望の体積まで添加することで調整された。試験溶液は、加熱滅菌され、および 2 月超の間、+4 でインキュベ - トされた。

【0160】

第 1 濃縮物および第 2 濃縮物に基づく、使用準備済み腹膜透析液体が、また示される。

【0161】

10

20

30

40

50

【表 1 9】

X(第2濃縮物に相当)

塩化ナトリウム	2.76M
塩化カルシウム	0.0375M
塩化マグネシウム	0.0075M
乳酸ナトリウム	1.20M
水酸化ナトリウム	Ad. pH6.8 9.0

10

【0 1 6 2】

【表 2 0】

Y50%グルコース(第1濃縮物に相当)

グルコース	2.775M
塩酸	Ad. pH2.0-3.1

【0 1 6 3】

【表 2 1】

混合溶液組成物 実施例21

X(mL/L)	0	30	50	80	100
Y(mL/L)	33.3				
Na ⁺ (mM)	132				
Mg ²⁺ (mM)	0.25				
Ca ²⁺ (mM)	1.25				
Cl ⁻ (mM)	96				
乳酸塩 (mM)	40				
グルコース (mM)	0	83.3	138.8	222.0	278

20

30

【0 1 6 4】

最終使用準備済み透析液体中のカルシウムの濃度は1.75 mMである。

【0 1 6 5】

沈殿物は、X(第2濃縮物に相当)中に確認されなかった。

【0 1 6 6】

実施例 2 2

40

50

【表 2 2】

X(第2濃縮物に相当)

塩化ナトリウム	2. 3M
塩化カルシウム	0. 04375M
塩化マグネシウム	0. 00625M
乳酸ナトリウム	1. 00M
水酸化ナトリウム	ad. pH6. 8-9. 0

10

【 0 1 6 7 】

【表 2 3】

Y:50%グルコース(第1濃縮物に相当)

グルコース	2. 775M
塩酸	Ad. pH2. 0-3. 1

【 0 1 6 8 】

【表 2 4】

混合溶液組成物 実施例 2 2

20

X(mL/L)	0	30	50	80	100
Y(mL/L)	40				
Na ⁺ (mM)	132				
Mg ²⁺ (mM)	0. 25				
Ca ²⁺ (mM)	1. 75				
Cl ⁻ (mM)	96				
乳酸塩 (mM)	40				
グルコース (mM)	0	83. 3	138. 8	222. 0	278

30

【 0 1 6 9 】

最終使用準備済み透析液体中のカルシウムの濃度は 1 . 7 5 m M である。

40

【 0 1 7 0 】

沈殿物は、A (第2濃縮物に相当) 中に確認されなかった。

【 0 1 7 1 】

実施例 2 3 - 2 9 - 腹膜透析液体の pH

候補濃縮物を示す試験液体は、特定される異なる量の固体成分を添加し、および精製水を所望の体積まで最終的に添加することによって調整された。試験液体の pH は測定された。第1濃縮物および第2濃縮物に基づく、得られた使用準備済み腹膜透析液体の pH は、また、表の中に示される。

【 0 1 7 2 】

50

実施例 2 3

濃縮物 A 2 3 : 1 - 5 が、グルコ - ス含有量を変更し、および pH を変更することで調整された。

【 0 1 7 3 】

1 . 2 5 m M のカルシウムの最終濃度（例えば、使用準備済み液体中として）を備える、濃縮物 B 2 3 : 1 - 5、バッファを含有する乳酸塩、希釈 4 0 x が、p H を変更することで調整された。p H が測定された。結果は、表に示される。

【 0 1 7 4 】

【表 2 5】

混合物中の濃縮物	グルコース濃度				
	0%	1.36%	2.27%	3.86%	5%
1. A pH2.1+B 40XpH7.5, 1.25mM Ca	7.06	6.2	5.97	5.77	5.67
2. A pH2.1+B 40XpH9.0, 1.25mM Ca	7.21	6.23	6	5.77	5.65
3. A pH2.6+B 40XpH7.5, 1.25mM Ca	7.06	6.76	6.62	6.45	6.37
4. A pH3.2+B 40XpH8.0, 1.25mM Ca	7.2	6.76	6.65	6.48	6.4
5. A pH2.6+B 40XpH8.0, 1.25mM Ca	7.2	6.59	6.38	6.2	6.07

10

20

【 0 1 7 5 】

実施例 2 4

濃縮物 A 2 4 : 1 - 4 が、一定の pH 3 . 0 で、グルコ - ス含有量を変更することで調整された。

【 0 1 7 6 】

濃縮物 B 2 4 : 1 - 4、バッファを含有する乳酸塩、希釈 4 0 x、1 . 2 5 m M のカルシウムの最終濃度を備え、クエン酸塩の濃度を変更（濃縮物中の量で特定される）、p H を変更。p H が測定された。結果は、表に示される。

【 0 1 7 7 】

【表 2 6】

混合物中の濃縮物	グルコース濃度				
	0%	1.36%	2.27%	3.86%	5%
1. A pH3.0+B 40XpH7.5, 0 mM クエン酸塩, 1.25mM Ca	7.10	6.60	—	6.36	—
2. A pH3.0+B 40XpH7.5, 1 mMクエン酸塩, 1.25mM Ca	7.18	6.68	—	6.38	—
3. A pH3.0+B 40XpH7.5, 5 mMクエン酸塩, 1.25mM Ca	7.14	6.73	—	6.41	—
4. A pH3.0+B 40XpH 7.5, 10mMクエン酸塩, 1.25mM Ca	7.24	6.80	—	6.46	—

30

40

50

【 0 1 7 8 】

実施例 2 5

濃縮物 A 2 5 : 1 - 5 が、一定の pH 3 . 0 で、グルコ - ス含有量を変更することで調整された。

【 0 1 7 9 】

濃縮物 B 2 5 : 1 - 5、バッファを含有する乳酸塩、希釈 1 0 x - 4 0 x を変更、1 . 2 5 m M のカルシウムの最終濃度を備え、p H 7 . 5 . 液体の p H が測定され、および結果は、表に示される。

【 0 1 8 0 】

【表 2 7 】

混合物中の濃縮物	グルコース濃度				
	0%	1. 36%	2. 27%	3. 86%	5%
1. A pH3. 0+B 40XpH7. 5, 1. 2 5mM Ca	7. 14	6. 75	—	6. 44	6. 35
2. A pH3. 0+B 30XpH7. 5, 1. 2 5mM Ca	6. 83	6. 31	—	5. 80	5. 68
3. A pH3. 0+B 20XpH7. 5, 1. 2 5mM Ca	6. 58	5. 66	—	5. 14	5. 01
4. A pH3. 0+B 10XpH7. 5, 1. 2 5mM Ca	6. 58	5. 31	—	4. 69	4. 50
5. A pH3. 0+B 40XpH7. 5, 1. 2 5mM Ca	7. 14	6. 75	—	6. 44	6. 35

10

20

【 0 1 8 1 】

実施例 2 6

濃縮物 A 2 6 : 1 - 2 が、一定の pH 3 . 0 で、グルコ - ス含有量を変更することで調整された。

【 0 1 8 2 】

濃縮物 B 2 6 : 1 - 2、バッファを含有する乳酸塩、希釈 4 0 x、p H 7 . 5、カルシウム濃度は使用準備済み透析液体中に 1 . 2 5 m M で提供、およびクエン酸塩濃度を変更（濃縮物中のクエン酸塩量で特定）。液体の p H が測定され、および結果は表に示される。

【 0 1 8 3 】

【表 2 8 】

混合物中の濃縮物	グルコース濃度				
	0%	1. 36%	2. 27%	3. 86%	5%
1. A pH3. 0+B 40xpH7. 5, 5m M クエン酸塩, 1. 25mM Ca	6. 97	6. 76	—	6. 53	6. 41
2. A pH3. 0+B 40xpH7. 5, 10 mMクエン酸塩, 1. 25mM Ca	6. 81	6. 64	—	6. 54	6. 46

40

【 0 1 8 4 】

実施例 2 7

濃縮物 A 2 7 : 1 - 4 が、p H 3 . 0 で、グルコ - ス含有量を変更することで調整された。

50

【 0 1 8 5 】

1. 25 mMのカルシウムの最終濃度を備える、濃縮物 B 2 7 : 1 - 4、バッファを含有する乳酸塩、希釈 1 0 x - 4 0 x で変更が、p H 7 . 5 で調整された。p H が測定され、および結果が表に示された。

【 0 1 8 6 】

【表 2 9】

混合物中の濃縮物	グルコース濃度				
	0%	1. 36%	2. 27%	3. 86%	5%
1. A pH3. 0+B 40XpH7. 5, 1. 25 mM Ca	7. 01	6. 72	—	6. 45	6. 4
2. A pH3. 0+B 30XpH7. 5, 1. 25 mM Ca	6. 5	6. 1	—	5. 75	5. 74
3. A pH3. 0+B 20XpH7. 5, 1. 25 mM Ca	6. 1	5. 46	—	5. 07	4. 98
4. A pH3. 0+B 10XpH7. 5, 1. 25 mM Ca	6. 09	5. 14	—	4. 6	4. 52

10

20

【 0 1 8 7 】

実施例 2 8

濃縮物 A 2 8 : 1 - 5 が、p H 3 . 0 で、グルコ - ス含有量を変更することで調整された。

【 0 1 8 8 】

濃縮物 B 2 8 : 1 - 5、バッファを含有する乳酸塩、希釈 2 0 x - 3 5 x、1 . 2 5 mM のカルシウムの最終濃度を備え、0 mM、5 . 7 1 mM、8 . 5 7 mM、および 1 0 mM のクエン酸塩を備え、p H 7 . 5。使用準備済み透析液体の p H が測定された。結果は、表に示される。

【 0 1 8 9 】

【表 3 0】

混合物中の濃縮物	グルコース濃度				
	0%	1. 36%	2. 27%	3. 86%	5%
1. A pH3. 0+B 20xpH7. 5, 1. 75 mM Ca	6. 92	6. 69	—	—	6. 34
2. A pH3. 0+B 30xpH7. 5, 1. 75 mM Ca	6. 88	6. 64	—	—	6. 35
3. A pH3. 0+B 35xpH7. 5, 1. 75 mM Ca	6. 90	6. 68	—	—	6. 35
4. A pH3. 0+B 20xpH7. 5, 5. 71 mMクエン酸塩, 1. 75mM Ca	7. 03	6. 77	—	—	6. 43
5. A pH3. 0+B 30xpH7. 5, 8. 57 mMクエン酸塩, 1. 75mM Ca	7. 02	6. 79	—	—	6. 45
6. A pH3. 0+B 35xpH7. 5, 10mM クエン酸塩, 1. 75mM Ca	6. 97	6. 77	—	—	6. 42

30

40

50

【 0 1 9 0 】

実施例 2 9

濃縮物 A 2 9 : 1 - 5 が、p H 3 . 0 で、グルコ - ス含有量を変更することで調整された。

【 0 1 9 1 】

濃縮物 B 2 9 : 1 - 5、バッファを含有する乳酸塩、希釈 2 0 x - 3 0 x のため、1 . 2 5 m M のカルシウムの最終濃度を備え、0 m M、および 1 0 m M のクエン酸を備え（濃縮物中に含まれる）、p H 7 . 5、および p H 6 . 6 が調製された。使用準備済み透析液体の p H が測定された。結果は表に示される。

【 0 1 9 2 】

【表 3 1】

混合物中の濃縮物	グルコース濃度				
	0%	1.36%	2.27%	3.86%	5%
1. A pH3.0+B 30xpH7.5, 1.75 mM Ca	6.96	6.71	6.57	6.42	6.32
2. A pH3.0+B 25xpH7.5, 1.75 mM Ca	6.95	6.68	6.60	6.42	6.33
3. A pH3.0+B 20xpH7.5, 1.7 mM Ca	6.98	6.73	6.57	6.40	6.31
4. A pH3.0+B 20xpH7.5, 10mM クエン酸塩, 1.75mM Ca	7.12	6.89	6.70	6.53	6.44
5. A pH3.0+B 20xpH6.6, 1.75 mM Ca	6.68	6.51	6.42	6.29	6.23

10

20

【 0 1 9 3 】

実施例 3 0 - 最終滅菌（加熱滅菌）後の p H 測定

本願明細書に記載される第 1 濃縮物が加熱滅菌によって最終滅菌された。滅菌のため p H の変更が調査された。

30

【 0 1 9 4 】

5 0 % および 6 0 % のグルコ - スを含む第 1 濃縮物が、1 . 0 と 4 . 0 の間の p H を変更することで、試験された。結果は次の表の中に示される。

【 0 1 9 5 】

40

50

【表 3 2】

滅菌の前／後のPD濃縮物のpH			
A 濃縮物	前	後	差
A 50%(pH1.0)	1.04	1.09	0.05
A 50%(pH1.5)	1.56	1.59	0.03
A 50%(pH2.0)	2.04	2.04	0
A 50%(pH2.1)	2.09	2.03	-0.06
A 50%(pH2.5)	2.48	2.47	-0.01
A 50%(pH2.5)	2.50	2.47	-0.03
A 50%(pH2.5)	2.50	2.54	0.04
A 50%(pH2.6)	2.60	2.5	-0.1
A 50%(pH3.0)	2.97	2.90	-0.07
A 50%(pH3.0)	3.00	2.93	-0.07
A 50%(pH3.0)	3.00	2.99	-0.01
A 50%(pH3.16)	3.16	3.06	-0.1
A 50%(pH3.2)	3.14	2.93	-0.21
A 50%(pH3.5)	3.57	3.31	-0.26
A 50%(pH4.0)	4.03	3.51	-0.52
A 60%(pH2.5)	2.50	2.60	0.10
A 60%(pH3.0)	3.00	3.03	0.03

10

20

【0196】

実施例 3 1

本願明細書に記載される第2濃縮物が加熱滅菌によって最終滅菌された。滅菌のためpHの変更が調査された。

【0197】

希釈10x、20x、30x、および40xで適切であり、pH6.6、7.5、8.0、9.0を目指し、1.25mM、または1.75mMのカルシウムを使用準備済み透析液体中に提供されるようにカルシウム、および0mM、1mM、5mM、5.71mM、8.57mMのクエン酸塩を含む、第2濃縮物が試験された。結果は次の表の中に示される。

【0198】

30

40

50

【表 3 3】

B 濃縮物	前	後	差
B 10X(pH7. 5), 1. 25mM Ca	7. 56	7. 27	-0. 29
B 10X(pH6. 6), 1. 25mM Ca	6. 65	6. 49	-0. 16
B 10X(pH7. 5), 1. 25mM Ca	7. 43	6. 89	-0. 54
B 20X(pH7. 5), 1. 25mM Ca	7. 43	7. 14	-0. 29
B 20X(pH6. 6), 1. 25mM Ca	6. 60	6. 46	-0. 14
B 20X(pH7. 5), 1. 25mM Ca	7. 52	6. 74	-0. 78
B 20X(pH7. 5), 1. 75mM Ca	7. 49	7. 26	-0. 23
B 20X(pH7. 5), 1. 75mM Ca, 5. 71mM Na-cit	7. 52	7. 29	-0. 23
B 30X(pH7. 5), 1. 25mM Ca	7. 64	7. 36	-0. 28
B 30X(pH6. 6), 1. 25mM Ca	6. 59	6. 5	-0. 09
B 30X(pH7. 5), 1. 25mM Ca	7. 57	7. 2	-0. 37
B 30X(pH7. 5), 1. 75mM Ca	7. 55	7. 04	-0. 51
B 30X(pH7. 5), 1. 75mM Ca, 8. 57mM Na-cit	7. 53	7. 29	-0. 24
B 35X(pH7. 5), 1. 75mM Ca	7. 54	7. 24	-0. 30

10

20

【 0 1 9 9 】

【表 3 4】

B 濃縮物	前	後	差
B 35X(pH7. 5), 1. 75mM Ca, 10mM Na-cit	7. 52	7. 23	-0. 29
B 40X(pH7. 5), 1. 25mM Ca	7. 51	7. 15	-0. 36
B 40X(pH8. 0), 1. 25mM Ca	7. 99	7. 37	-0. 62
B 40X(pH9. 0), 1. 25mM Ca	8. 96	7. 79	-1. 17
B 40X(pH6. 6), 1. 25mM Ca	6. 60	6. 51	-0. 09
B 40X(pH7. 5), 1. 25mM Ca	7. 49	7. 32	-0. 17
B 40X(pH7. 5), 1. 25mM Ca	7. 52	7. 24	-0. 28
B 40X(pH7. 5), 1. 25mM Ca, 1mM Na-cit	7. 55	7. 43	-0. 12
B 40X(pH6. 6), 1. 25mM Ca, 5mM Na-cit	6. 59	6. 51	-0. 08
B 40X(pH7. 5), 1. 25 mM Ca, 5 mM Na-cit	7. 54	7. 34	-0. 2
B 40X(pH7. 5), 1. 25 mM Ca, 5 mM Na-cit	7. 51	7. 14	-0. 37
B 40X(pH6. 6), 1. 25 mM Ca, 10 mM Na-cit	6. 59	6. 51	-0. 08
B 40X(pH7. 5), 1. 25 mM Ca, 10 mM Na-cit	7. 54	7. 35	-0. 19
B 40X(pH7. 5), 1. 25 mM Ca, 10 mM Na-cit	7. 50	7. 25	-0. 25

30

40

【 0 2 0 0 】

第 2 濃縮物の pH は滅菌の間に減少すると結論付けられ得る。

50

【 0 2 0 1 】

本発明は、最も実用的な実施形態であるように現在考慮されたことと関連して記載されているが、本発明が開示された実施形態に制限されないことは理解されることになり、反して、添付の請求項の精神と範囲内に含まれる種々の変更物および均等物をカバーすることが意図される。

【 0 2 0 2 】

実施例 3 2

使用準備済み腹膜溶液が、本発明に係る濃縮物から調整され、および 4 . 2 5 g のグルコース、5 3 8 m g の塩化ナトリウム、4 4 8 m g の乳酸ナトリウム、1 8 . 3 m g の塩化カルシウム二水和物、5 . 0 8 m g の塩化マグネシウム六水和物、および水の最終含有量（溶液 1 0 0 m m L 当たり）を有していた。溶液の pH は 6 . 3 であった。1 0 グルコース分解生成物（G D P）のレベルが、3 つの検証方法の全てを使用して測定された。U P L C / U V が、残余 5 - ヒドロキシメチルフルフラ - ル（5 - H M F）、およびフルフラ - ルの決定のため使用された。方法は、任意の誘導体化を利用しなかった。U P L C / U S は、また、グルコソン、グリオキサ - ル、メチルグリオキサ - ル、3 - デオキシグルコソン（3 - D G）、3 - デオキシガラクトソン（3 - D G a l）、および 3 , 4 - ジ - デオキシグルコソン - 3 - エン（3 , 4 - D G E）の決定のため使用され、およびこの方法は、紫外 - 検知可能モジュールを引き起こす 1 , 2 フェニレンジアミンで誘導体化に依存した。U P L C / U V は、アセトアルデヒド、およびホルムアルデヒドの決定のために使用され、この方法は、2 , 4 - ジニトロフェニルヒドラジンで誘導体化に依存し、紫外 - 検知可能モジュールを引き起こす。3 - D G a l、G O、ホルムアルデヒド、およびアセトアルデヒドの濃縮物（ $\mu\text{mol} / \text{L}$ ）は、定量限界より下であったことが確認された。さらに、上記溶液ため実施された 2 つの試験の 1 つにおいて定量限界より上であった。したがって、希釈されたバッファ濃縮物（グルコースが含有されない）は、また、G D P s の存在のため試験された。G D P s がバッファ溶液中に検出され得なかった。G D P の検出された濃縮物は、図 3 に示される。グルコソンは、試験された 2 つのサンプル中に、5 . 2 0 0 および 5 . 3 8 3 $\mu\text{mol} / \text{L}$ の濃度で検出された。3 - D G は、各々、2 0 . 8 4 0 および 1 7 . 8 6 3 $\mu\text{mol} / \text{L}$ の濃度で検出された。3 , 4 - D G E は、各々、1 7 . 5 9 5 および 1 6 . 0 4 3 $\mu\text{M} / \text{L}$ の濃度で検出された。5 - H M F は、各々、1 6 . 0 6 1 および 1 2 . 3 6 5 $\mu\text{M} / \text{L}$ の濃度で検出された。最後に、0 . 3 4 5 $\mu\text{M} / \text{L}$ のフルフラ - ルが 2 つのサンプルの 1 つで確認され得た。従来の生成物の比較状態に確認される平均 G D P 濃縮物と比較して、例えば、Himmeler, Peritoneal Dialysis International, Vol. 32, p. 444 - 452 (2012) 参照、本願明細書中の本発明のような、濃縮物に基づき、かつ濃縮物から調整された溶液中の G D P 濃縮物は極めて低い。例えば、Himmeler (2012) の表 3 参照。

10

20

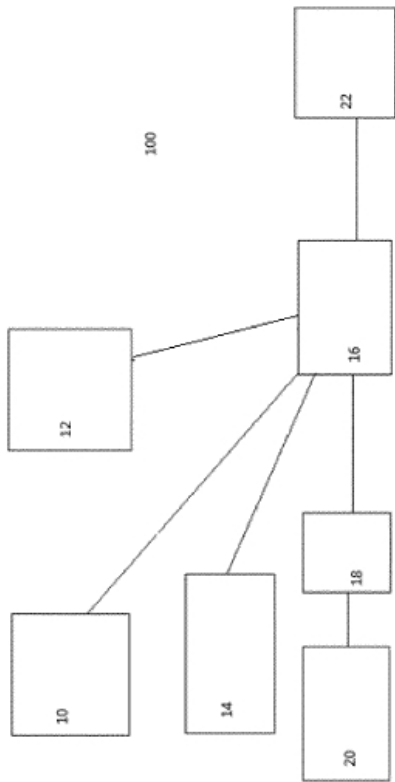
30

40

50

【図面】

【図 1】



【図 2】

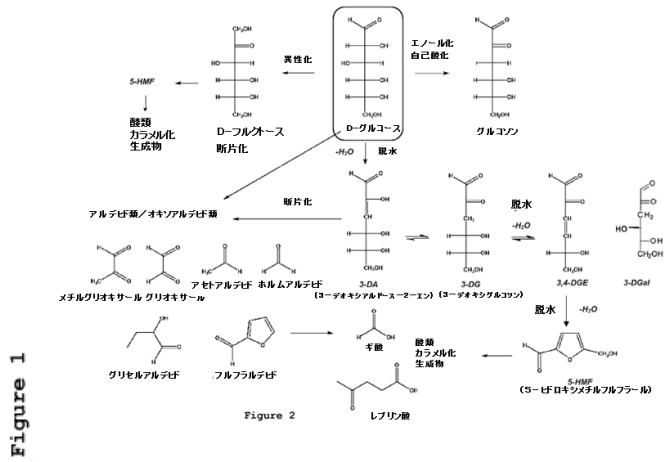


Figure 1

【図 3】

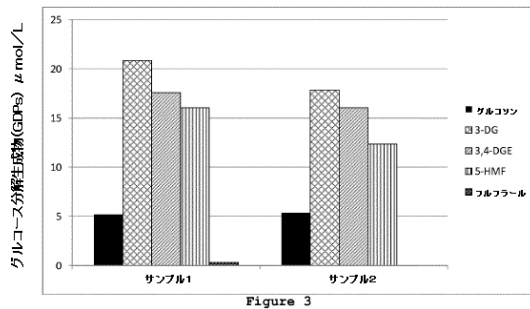


Figure 3

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (74)代理人 100130409
弁理士 下山 治
- (74)代理人 100188857
弁理士 木下 智文
- (74)代理人 100199277
弁理士 西守 有人
- (74)代理人 100207354
弁理士 楠 康正
- (74)代理人 100195545
弁理士 鮎沢 輝万
- (72)発明者 ヴィースランデル, アンデシュ
スウェーデン国 ルンド エスイー 2 2 7 3 8, ヴェップリングヴェーゲン 1 7 エー
- (72)発明者 ヤンセン, オロフ
スウェーデン国 ヴェリングゲ 2 3 5 3 8, ネクテルガルスガタン 3 3
- (72)発明者 カールション, オラ
スウェーデン国 ルンド 2 2 2 2 1, ブレドガタン 8
- (72)発明者 ホプロ, ストゥーレ
スウェーデン国 ルンド 2 2 6 4 7, ギレスクロケン 2
- (72)発明者 サンディン, カリン
スウェーデン国 セドラ サンドピュ エスイー 2 4 7 3 4, ラプスヴェーゲン 4 0
- (72)発明者 エナション, サイモン
スウェーデン国 ルンド エスイー 2 2 6 5 2, イェガレガタン 5 7
- 審査官 小原 一郎
- (56)参考文献 国際公開第 9 2 / 0 0 5 8 1 4 (W O , A 1)
特表 2 0 0 3 - 5 0 9 1 2 6 (J P , A)
特表 2 0 0 8 - 5 4 1 9 2 7 (J P , A)
特開 2 0 0 0 - 2 4 5 8 2 6 (J P , A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)
A 6 1 M 1 / 2 8
A 6 1 M 1 / 1 6