

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3980200号
(P3980200)

(45) 発行日 平成19年9月26日(2007.9.26)

(24) 登録日 平成19年7月6日(2007.7.6)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 M	1/28	(2006.01)	A 6 1 M 1/28
A 6 1 M	1/14	(2006.01)	A 6 1 M 1/14 5 2 3

請求項の数 11 (全 6 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平10-305589 (22) 出願日 平成10年10月27日(1998.10.27) (65) 公開番号 特開平11-197240 (43) 公開日 平成11年7月27日(1999.7.27) 審査請求日 平成17年8月18日(2005.8.18) (31) 優先権主張番号 19748290:2 (32) 優先日 平成9年10月31日(1997.10.31) (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)</p>	<p>(73) 特許権者 597075904 フレゼニウス メディカル ケア ドイツ チェランド ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 デー61352 パッ ト ホンブルク エルゼ クレーナー ス トラーセ 1 (74) 代理人 100059959 弁理士 中村 稔 (74) 代理人 100067013 弁理士 大塚 文昭 (74) 代理人 100065189 弁理士 穴戸 嘉一 (74) 代理人 100096194 弁理士 竹内 英人</p>
---	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腹膜透析用溶液

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

加熱滅菌後一緒にされて投与される、2つの単独溶液を含む腹膜透析またはインフュージョン用の溶液で、第1の単独溶液がカルシウムイオン、付加的な電解質塩および浸透圧効果濃度でグルコースを含み、第2の単独溶液が炭酸水素塩および $pK_a < 5$ である弱酸の塩を含む溶液において、第1の単独溶液が生理的に共存できる酸によって3.2より低いpHまで酸性化されており、第2の単独溶液が炭酸水素塩を10mmol/lを越えない濃度で含むことを特徴とする溶液。

【請求項 2】

カルシウムイオン、付加的な電解質塩およびグルコースを含む第1の単独溶液のpHが2.8~3.2であり、炭酸水素塩および弱酸を含む第2の単独溶液のpHが8~8.5であって第1の溶液と1:1で混合すると最終溶液がpH7.2~7.4に調製される、請求項1に記載の溶液。

【請求項 3】

カルシウムイオンおよびグルコースに加えてナトリウムイオン、マグネシウムイオン、過剰 H^+ イオンおよび塩素イオンが第1の単独溶液に含まれている、請求項1または2に記載の溶液。

【請求項 4】

ナトリウムイオン、弱酸の塩に加えて、乳酸イオンおよび炭酸水素イオンが第2の単独溶液に含まれている、請求項1~3のいずれか1項に記載の溶液。

10

20

【請求項 5】

pHを3.2より低く酸性化するための、生理的に共存できる酸が塩酸である、請求項1～4のいずれか1項に記載の溶液。

【請求項 6】

第1の単独溶液が以下の成分を含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の溶液。

ナトリウム [mmol/l]	180 ~ 200	
カルシウム [mmol/l]	2 ~ 4	
マグネシウム [mmol/l]	0.8 ~ 1.2	
H ⁺ 過剰イオン [mmo/l]	0.9 ~ 1.1	
塩化物 [mmol/l]	197 ~ 210	10
グルコース [mmol/l]	100 ~ 500	

【請求項 7】

第2の単独溶液が以下の成分を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の溶液。

ナトリウム [mmol/l]	70 ~ 80
乳酸塩 [mmol/l]	65 ~ 75
炭酸水素塩 [mmol/l]	4 ~ 6

【請求項 8】

第1の単独溶液が以下の成分を含む、請求項6に記載の溶液。

ナトリウム [mmol/l]	193	
カルシウム [mmol/l]	2.5 または 3.5	20
マグネシウム [mmol/l]	1.0	
H ⁺ 過剰イオン [mmo/l]	1.0	
塩化物 [mmol/l]	203	
グルコース [mmol/l]	166.5、252 または 472	

【請求項 9】

第2の単独溶液が以下の成分を含む、請求項7に記載の溶液。

ナトリウム [mmol/l]	75
乳酸塩 [mmol/l]	70
炭酸水素塩 [mmol/l]	5.0

【請求項 10】

2つの単独溶液を分離してダブルチャンバーバッグ中で保存することができる、請求項1～9のいずれか1項に記載の溶液。

【請求項 11】

プラスチックバッグからなり、第1の溶液を含む第1のチャンバーと第2の溶液を含む第2のチャンバーが互いに隣接して設置され、両チャンバーは、液体で満たされているチャンバーの一つへ圧力がかかると開いて2つのチャンバーの内容物が一緒に混合され得るような広さの接合部によって互いに隔離されている、請求項1～10のいずれか1項に記載の溶液を含むダブルチャンバーバッグ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は請求項1の前段部に記載した腹膜透析(transperitoneal dialysis)用またはインフュージョン用の溶液に関する。

【0002】

【従来の技術】

腹膜透析用の溶液は一般に3種類の機能成分を含んでいる。第1に、電解質を含み、本発明ではカルシウム、ナトリウムおよびマグネシウム塩であり、だいたいは塩化物の形で用いられる。第2の機能成分としてバッファーが提供される。もっとも許容的なバッファー系は炭酸水素塩からなっており、アルカリ領域では炭酸塩と平衡にあり、酸性領域ではCO₂と平衡にある。pHが約7、すなわち、生理的pHで緩衝作用をする物質もバッファー

10

20

30

40

50

として使用することができる。乳酸塩、ピルビン酸塩(pyruvate)あるいは類似の物質のような、体内で炭酸水素塩に容易に代謝される物質が好ましい。3番目の機能成分は浸透圧物質からなる。ここではグルコースがしばしば用いられるが、グルコースは比較的low濃度で高い浸透圧を有し、非常に許容的である。特に、浸透圧物質として使用されるかもしれない他の物質と比較した合理的な価格はさらにグルコースの使用に有利である。

【0003】

請求項1の前段部に記載した腹膜透析用溶液は、たとえば、W096/01118によって公知になっている。ここでは、炭酸水素塩が20~30mEq/lの生理学的量で、10~20mEq/lの量の弱酸と共に用いられている。このような腹膜透析用溶液が使用される場合は、含有される炭酸水素塩と含有されるカルシウムは別々に保存されることが必要である。これらを一緒に保存すると非常に容易に不溶性の炭酸カルシウム沈殿を生ずるからである。酸性領域では、この沈殿は避けられるが、これは炭酸水素塩は炭酸と平衡になり、従ってCO₂と平衡を維持し、その結果炭酸塩が少ししか存在しないためである。しかしながら、これは比較的高いCO₂分圧が作りだされるという不利益がある。この高いCO₂分圧が今度は効果的なCO₂障壁となるバッグフィルムを要求し、そのため適切なCO₂障壁層となる特別に適合させたバッグを使用することが必要かもしれない。

10

【0004】

EPO 076 355Aでは、炭酸水素塩を含む溶液の取り扱いにおけるこれらの問題を回避するためバッファーとして炭酸水素塩が乳酸塩に置き換えられている。しかしながら、乳酸塩の使用は加熱滅菌の過程で別の問題を引き起こす。なぜなら、乳酸塩と共に溶液中に存在するグルコースとが反応してアセトアルデヒドを形成するからである。しかし、アセトアルデヒドは腹膜壁を損傷するものである。

20

【0005】

さらに、加熱滅菌はまたグルコースをカラメル化させ、異性化させまたは体内のタンパク質と不可逆的に反応を続ける産物に分解させる。こうした問題または他の問題があるため、EPO 076 355Aではグルコースを例えば(イコデキストリン(icodextrine)のような)グルコースポリマー、ペプチドまたはアルブミンのようなタンパク質で置換している。しかしながら、このグルコース置換は製品の価格をかなり増加させる。さらに、免疫反応のような生理的反応がこれらの物資を使用すると観察された。最後に、グルコースの問題と同様な問題がグルコースポリマーについて加熱滅菌過程で観察され得るものであり、グルコース分解を避けるために他の方法を見つけなければならない。

30

この点に関して、W093/09820は一方で対応する系について分離保存を教示し、他方では、滅菌目的での短時間かつ高温加熱を教示している。分離保存の場合には、グルコースは乳酸塩のような他の成分との反応を避けるために別の容器に大量保存される。この教示により、グルコース溶液は短時間で非常に高温で加熱することができ、一方他の成分が一緒になった溶液は何の問題もなく通常の滅菌条件にさらすことができる。

【0006】

EPO 076 355Aに関して記載された問題を解決するもうひとつの方法はW091/08008に記載されており、そこでは3より低いという非常に低いpH値で滅菌を行うことができている。これもまたこうした低いpH値では乳酸またはその塩、乳酸塩のような弱酸は、最終溶液中で7.2~7.4付近の生理的pHを達成するための緩衝作用には弱塩基として十分でないという問題が生ずる。

40

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、一方で優れた保存性と簡便で安全な取り扱いを保証し、他方では優れた生体共存性を保証する腹膜透析用またはインフュージョン用溶液を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】

請求項1の前段部に記載の溶液から進めて、この目的は請求項1の特徴部に記載した特徴の組み合わせによって解決される。従って、第1の単独溶液は生理的に共存できる酸で3.

50

2 より低い pH にまで酸性化される。第 2 の単独溶液は 10mmol/l を越えない炭酸水素塩成分を含んでいる。

【 0 0 0 9 】

ここで、乳酸塩と炭酸水素塩によるバッファーが本発明によって提供される。炭酸水素塩成分により 7.2 ~ 7.4 付近の生理的 pH を最終溶液中で達成することができる。この炭酸水素塩含量は 10mmol/l より低いことが本質的である。なぜなら、驚いたことに、この結果として、保存バッグ中の CO₂ 圧が低くなり、通常のポリオレフィンフィルムまたは通常の PVC フィルムの障壁で炭酸水素塩濃度を一定に保つのに十分だからである。通常炭酸水素塩を含む溶液の取り扱いの難しさという問題、および / または CO₂ 障壁フィルムの必要性は、このようにして回避することができる。炭酸水素塩の濃度をそのように低く保つために、主バッファーは生理的に弱酸の塩、好ましくは乳酸塩からなっており、その緩衝能は一緒に合わされたバッファー中の炭酸水素塩によって維持されているにすぎない。乳酸塩および炭酸水素塩は 1 つのバッグチャンパー中で保存できる一方、グルコースおよび電解質 - 電解質であるカルシウムイオンを含めて - は第 2 のチャンパー中で 3.2 より低い pH に酸性化して滅菌することができる。滅菌後両方のチャンパーの内容物を合わせて、混合して患者に投与することができる。

10

【 0 0 1 0 】

本発明による溶液は共存性 pH を有しグルコース分解物がより少ない。従って、高い生体共存性を達成している。本発明による溶液によれば、グルコース分解物が低減されているため投与による透析患者の苦痛を避けることもできる点で特に有利である。

20

【 0 0 1 1 】

【 発明の実施の形態 】

本発明の有利な実施態様は従属項 2 ~ 11 から導かれる。

特に有利な実施態様により、第 1 の単独溶液はカルシウムイオンを含み、付加的な電解質塩およびグルコースを含み、2.8 ~ 3.2、好ましくは 3 の pH を有している。グルコースを含むこの単独溶液の酸性化のゆえに、滅菌過程におけるグルコース分解の明らかな低下が達成される。第 2 の単独溶液は、炭酸水素塩と弱酸の塩を含み、8 ~ 8.5 の pH を有している。これらの単独溶液を 1 : 1 の割合で混合すると、最終溶液で pH 7.2 ~ 7.4 が達成される。

カルシウムイオンとグルコースに加え、第 1 の単独溶液はナトリウムイオン、マグネシウムイオン、過剰な H⁺ イオンおよび塩素イオンを付加的な電解質として含んでいてよい。第 2 の単独溶液はナトリウムイオンおよび乳酸イオンに加えて炭酸水素イオンを含んでいてよい。

30

3.2 より低い pH に酸性化するために、生理的に共存できる塩酸のような酸もまた都合がよい。

【 0 0 1 2 】

この溶液を特に共存可能な 2 つの単独溶液に分けることは以下のようにして達成される。

第 1 の単独溶液：

ナトリウム [mmol/l]	180 ~ 200、好ましくは 193
カルシウム [mmol/l]	2 ~ 4、好ましくは 2.5 または 3.5
マグネシウム [mmol/l]	0.8 ~ 1.2、好ましくは 1.0
H ⁺ 過剰イオン [mmo/l]	0.9 ~ 1.1、好ましくは 1.0
塩化物 [mmol/l]	197 ~ 210、好ましくは 203
グルコース [mmol/l]	100 ~ 500、好ましくは 166.5、252
または	472

40

【 0 0 1 3 】

第 2 の単独溶液：

ナトリウム [mmol/l]	70 ~ 80、好ましくは 75
乳酸塩 [mmol/l]	65 ~ 75、好ましくは 70
炭酸水素塩 [mmol/l]	4 ~ 6、好ましくは 5.0

50

【 0 0 1 4 】

この2つの溶液は、請求項11に記載の、例えば通常のポリオレフィンからなってもよいダブルチャンバーバッグの使用によって、特に適切に取り扱えるようになる。これに応じて、このプラスチックバッグは第1の溶液のための第1のチャンバーと第2の溶液のための第2のチャンバーからなり、それぞれは互いに隣接して設置され、両チャンバーは、液体で満たされているチャンバー（fluid-filled chamber）の一つへ圧力がかかると開いて両チャンバーの内容物が一緒に混合され得るような広さの接合部によって互いに隔離されている。

だいたいにおいてはダブルチャンバーバッグは従来技術で既に知られている。しかしながら、それらは2つのチャンバー間の隔離部分として射出成形部を有し、その射出成形部は破壊によって開口される。しかし、これはたいてい10mmに満たない通路しか開かない。一方の溶液が1つのチャンバーから次のチャンバーへ押し出され、再び戻されて溶液を混合しなければならないので、時間のかかる混合手順が必要となり、このことは患者の間でダブルチャンバーバッグに対するアクセプタンスを低下させる。これらの不利益は新規なダブルチャンバーバッグによって解決される。

10

【 0 0 1 5 】

【 実施例 】

以下に本発明による溶液の製造の例を示す。

第1の単独溶液を製造するために11.279gの塩化ナトリウム、0.5145gの塩化カルシウム・ $2\text{H}_2\text{O}$ 、0.2033gの塩化マグネシウム・ $6\text{H}_2\text{O}$ 、33gの注射用グルコース一水和物および0.130mlの25%塩酸を注射用水973ml中で攪拌して溶液とした。pHの必要な修正は25%の塩酸または水酸化ナトリウムの添加または省略によって行うことができる。次に望みのpHに正確に設定した溶液をメンブレプレフィルターを通して、次に滅菌メンブレプレフィルターを通して冷却容器へ濾過した。製品検査およびリリース（release）後、溶液をダブルチャンバー多層フィルムバッグへ満たしてコネクターで閉じた。ドライバッグを外側バッグ中に再パックして121 で加熱滅菌した

20

【 0 0 1 6 】

第2の単独溶液のために50%溶液として15.69gの乳酸ナトリウムおよび0.420gの炭酸水素ナトリウムを986mlの12~14 に冷却しておいた注射用水中でゆっくりと攪拌して溶解した。調製の過程および保存期間中に溶液の温度は20 を越えてはならない。次に、この溶液をメンブレプレフィルターおよび滅菌メンブレプレフィルターを通して冷却容器に濾過した。溶液の調整品検査とリリース終了後、この溶液をダブルチャンバーバッグに満たしコネクターで閉じた。ドライバッグを外側バッグの中に再パックした。次にこれを121 で滅菌した。

30

使用のためには2つの単独溶液を1：1の割合で混合した。

フロントページの続き

(74)代理人 100074228

弁理士 今城 俊夫

(74)代理人 100084009

弁理士 小川 信夫

(74)代理人 100082821

弁理士 村社 厚夫

(72)発明者 トーマス クネル

ドイツ連邦共和国 6 6 6 0 6 ザンクト ヴェンデル シュピーモンツトラーゼ 2 3アー

審査官 土田 嘉一

(56)参考文献 特開平03 - 103265 (JP, A)

国際公開第96 / 001118 (WO, A1)

特表平04 - 505119 (JP, A)

特表平07 - 500992 (JP, A)

特開平09 - 087182 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 1/28

A61M 1/14