

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2769592号

(45) 発行日 平成10年(1998) 6月25日

(24) 登録日 平成10年(1998) 4月17日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
A 6 1 M 1/14	5 1 1	A 6 1 M 1/14 5 1 1
A 6 1 K 9/16		A 6 1 K 9/16 R
31/19		31/19
33/14	A B Y	33/14 A B Y

請求項の数10(全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平4-353965	(73) 特許権者	000237972 富田製薬株式会社 徳島県鳴門市瀬戸町明神字丸山85番地 1
(22) 出願日	平成 4 年 (1992) 12 月 14 日	(72) 発明者	青山 秀幸 徳島県徳島市川内町加賀須野463-37
(65) 公開番号	特開平6-178802	(72) 発明者	向井 久雄 徳島県鳴門市瀬戸町明神字丸山83-10
(43) 公開日	平成 6 年 (1994) 6 月 28 日	(72) 発明者	村上 和也 徳島県徳島市川内町加賀須野463-37
審査請求日	平成 7 年 (1995) 5 月 15 日	(74) 代理人	弁理士 三枝 英二 (外 4 名)
		審査官	松本 貢

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 重炭酸透析用人工腎臓灌流用剤の製造方法及び人工腎臓灌流用剤

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】重炭酸透析用人工腎臓灌流用剤を調製するための、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムの各電解質化合物並びに酢酸を含む人工腎臓灌流用剤の製造方法において、各電解質化合物を、酢酸ナトリウム 100 重量部（無水塩として）に対して 10 重量部以上の水（酢酸ナトリウムに結合している結晶水も含む）の存在下で混合し、且つ、得られる混合物を 60 以上に加熱して酢酸ナトリウムを一時熔融状態においた後、該混合物に酢酸

を混合することを特徴とする重炭酸透析用人工腎臓灌流用剤の製造方法。
【請求項 2】電解質化合物とともにブドウ糖を混合する請求項 1 に記載の重炭酸透析用人工腎臓灌流用剤の製造方法。

2

【請求項 3】酢酸ナトリウムを熔融状態におく前後においてブドウ糖を電解質化合物と混合する請求項 2 記載の重炭酸透析用人工腎臓灌流用剤の製造方法。

【請求項 4】電解質化合物又は電解質化合物とブドウ糖とを、酢酸ナトリウム 100 重量部に対して 20 重量部以上の水の存在下で混合する請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の重炭酸透析用人工腎臓灌流用剤の製造方法。

【請求項 5】（ 1 ）特定量の水に塩化カリウムを溶解させる工程、（ 2 ）得られる塩化カリウムの濃厚液に塩化カルシウム及び塩化マグネシウムを溶解させて塩化カリウムを析出させる工程、（ 3 ）得られる塩化カリウム懸濁液を塩化ナトリウムと加熱混合する工程、（ 4 ）得られる混合物を酢酸ナトリウムと、酢酸ナトリウム 100 重量部（無水塩として）に対して 10 重量部以上の水（酢酸ナトリウムに結合している結晶水も含む）の存在

下で混合し、且つ、得られる混合物を50 以上に加熱して酢酸ナトリウムを一時熔融状態においた後、該混合物を酢酸と混合する工程からなることを特徴とする重炭酸透析用人工腎臓灌流用剤の製造方法。

【請求項6】請求項1～5のいずれかに記載の方法により製造できる重炭酸透析用人工腎臓灌流用剤。

【請求項7】塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムからなる電解質化合物を含むコーティング層を有し、かつ、複数個の塩化ナトリウム粒子が該コーティング層を介して結合した造粒物からなる顆粒状乃至細粒状の重炭酸透析用人工腎臓灌流用剤。

【請求項8】さらに酢酸を含有してなる請求項7に記載の重炭酸透析用人工腎臓灌流用剤。

【請求項9】塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムからなる電解質化合物及びブドウ糖を含むコーティング層を有し、かつ、複数個の塩化ナトリウム粒子が該コーティング層を介して結合した造粒物からなる顆粒状乃至細粒状の重炭酸透析用人工腎臓灌流用剤。

*20

*【請求項10】さらに酢酸を含有してなる請求項9に記載の重炭酸透析用人工腎臓灌流用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、重炭酸透析用人工腎臓灌流用剤及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】重炭酸透析用人工腎臓灌流剤（以下、重炭酸透析液という）として、一般には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムの各電解質と必要に応じて添加されるブドウ糖とからなる通常A剤と称する人工腎臓灌流用剤と、粉末状の重炭酸ナトリウム又はこれの水溶液からなる通常B剤と称する人工腎臓灌流用剤とを混合した水溶液が使用されている。参考のため一般に使用されている重炭酸透析用人工腎臓灌流剤10リットルに含まれる各成分の量を表1に示す。

【0003】

【表1】

〔A剤〕

塩化ナトリウム	1943.1	～	2238.0	g
塩化カリウム	26.1	～	104.4	g
塩化カルシウム	25.7	～	102.9	g
塩化マグネシウム	17.8	～	71.2	g
酢酸ナトリウム	57.42	～	344.5	g
ブドウ糖	0	～	700	g

〔B剤〕

重炭酸ナトリウム	588.1	～	928	g
----------	-------	---	-----	---

B剤については、溶液状のものも、粉末状のものも開発されており、適宜選択して使用することができる。一方、A剤については、多数の成分からなる混合物であるため均一な組成の粉剤を得ることが困難である。そのため、現状では、工場において水溶液とし、10リットル程度のポリエチレン容器に包装して、使用場所である病院や透析センターに輸送している。しかし、水溶液としたA剤は、重量及び容積が大きい輸送コスト及び病院等での保管スペースの点から望ましくない。また、包装に使用するポリエチレン容器の使用後の廃棄物処理問題の点からも望ましくない。

【0004】なお、A剤の粉剤化技術としては、各電解質化合物を混合・粉砕して造粒する乾式造粒法及び各電解質化合物をスラリーとして造粒・乾燥する湿式造粒法が知られている。しかし、これらの物理的な粉砕・造粒

方法には、粉砕工程や造粒工程において装置の摩擦によって異物が混入し、電解質化合物を汚染しやすいという問題がある。

【0005】また、公知の乾式造粒法により得られる粉剤は、各々の電解質化合物の硬度が異なり、混合・粉砕の際に、それぞれ、粉砕されやすいものとされにくいもの、造粒物になりやすいものとなりにくいものがあるため、造粒物として回収されるものの成分と造粒されずに粉末として残存するものの成分との間に大きなバラツキが生じやすい。すなわち、各電解質化合物の原料としての添加割合と、造粒物の成分組成とが一致しにくく、場合によっては、造粒後に、各電解質化合物の組成を補正するため特定の電解質化合物を添加混合する必要がある。この問題点を解決する方法として、各電解質化合物を微粉末化することによって、造粒物の硬度を上げる方

40

50

法即ち粉末として残存するものの量を低減する方法も知られている。しかし、電解質化合物を微粉末化するためには面倒な操作を必要とするし、粉末として残存するものの量を低減するためには繰り返し造粒する必要がある、粉碎・造粒装置の摩擦などによる異物の混入で電解質化合物が汚染されやすくなるという問題がある。

【0006】さらに、湿式造粒法については、乾燥時の固結により塊状物が発生しやすいため、製品とする際の整粒の前に破碎等の操作を必要とする等、製造工程が煩雑であるため大量生産することが難しいという問題がある。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、重炭酸透析液（重炭酸透析用人工腎臓灌流剤）に使用する粉末状（顆粒状乃至細粒状）のA剤（人工腎臓灌流剤）の新たな製造方法を提供することにある。また、成分組成が均一な粉末状（顆粒状乃至細粒状）のA剤を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者は上記現状の問題点を踏まえ、重炭酸透析液を構成する電解質化合物の溶解度、熱溶解時の特性を巧みに利用した加熱混合によれば、物理的な造粒方法によらず即ち特殊な造粒設備を必要とせず且つもともと純粋な電解質化合物を汚染することなく造粒できることを見出して本発明を完成した。

【0009】すなわち、本発明は、重炭酸透析用人工腎臓灌流剤（重炭酸透析液）を調製するための、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、及び酢酸ナトリウムの各電解質化合物、酢酸並びに必要に応じてブドウ糖を含む人工腎臓灌流剤（A剤）の製造方法において、各電解質化合物を、酢酸ナトリウム100重量部（無水塩として）に対して10重量部以上好ましくは20重量部以上の水（酢酸ナトリウムに結合している結晶水も含む）の存在下で混合し、且つ、得られる混合物を50以上好ましくは60以上に加熱して酢酸ナトリウムを一時溶融状態においた後、該混合物に酢酸を混合することを特徴とする重炭酸透析用人工腎臓灌流剤の製造方法にある。

【0010】本発明は、特に、（1）特定量の水に塩化カリウムを溶解させる工程、（2）得られる塩化カリウムの濃厚液に塩化カルシウム及び塩化マグネシウムを溶解させて塩化カリウムを析出させる工程、（3）得られる塩化カリウム懸濁液を塩化ナトリウムと加熱時混合する工程、（4）得られる混合物を酢酸ナトリウムと、酢酸ナトリウム100重量部（無水塩として）に対して10重量部以上の水（酢酸ナトリウムに結合している結晶水も含む）の存在下で混合し、且つ、得られる混合物を50以上に加熱して酢酸ナトリウムを一時溶融させた後、該混合物を酢酸と混合する工程からなることを特徴とする前記の重炭酸透析用人工腎臓灌流剤の製造方法

にある。

【0011】本発明は、さらに、以下の人工腎臓灌流剤にある。

1. 塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムからなる微量の電解質化合物を含むコーティング層を有し、かつ、複数個の塩化ナトリウム粒子が該コーティング層を介して結合した造粒物からなる顆粒状乃至細粒状の重炭酸透析用人工腎臓灌流剤。

10 2. 塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムからなる微量の電解質化合物及びブドウ糖を含むコーティング層を有し、かつ、複数個の塩化ナトリウム粒子が該コーティング層を介して結合した造粒物からなる顆粒状乃至細粒状の重炭酸透析用人工腎臓灌流剤。

上記1.及び2.の灌流剤は、必要に応じてさらに酢酸を含有していてもよい。

【0012】以下、本発明について詳細に説明する。

【0013】本発明の人工腎臓灌流剤（A剤）は粉末状であって、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムの各電解質化合物を必須成分として含有し、必要に応じてブドウ糖を含有する。該人工腎臓灌流剤（A剤）はさらに酢酸を含んでいてもよい。本発明のA剤においては、塩化ナトリウム粒子の表面に、他の電解質化合物及び必要に応じて使用されるブドウ糖が付着して均一な組成のコーティングを形成しており、該コーティングの作用によって複数の塩化ナトリウム粒子が結合して造粒物を形成している。本発明のA剤においては、各造粒物を形成する各成分の割合はほぼ一定で特定の値にある。そのため、特定量のA剤を特定量の水に溶解して得られる溶液の各電解質化合物の濃度の割合は常に特定の所望の値になるという特徴がある。従って、本発明の粉末状のA剤を使用する際即ち水溶液にする際に、特定の電解質化合物の濃度を改めて補正する必要がない。

【0014】このような本発明のA剤は、各電解質化合物又は各電解質化合物とブドウ糖とを特定量の水の存在下で混合し、且つ、電解質化合物の内、少なくとも酢酸ナトリウムを一時溶融させることによって製造することができる。そして、本発明のA剤の製造方法においては、酢酸ナトリウム100重量部に対して10重量部以上好ましくは20重量部以上更に好ましくは20~70重量部の水を使用する。水の使用量が少なすぎると酢酸ナトリウムを溶融状態にすることが困難となり均一なコーティング層を形成させにくくなる。一方、必要以上に多くしても効果に差はなく、逆に後工程での乾燥に時間がかかるという問題が発生する恐れがある。また、本発明においては、得られる混合物を50以上好ましくは60以上更に好ましくは65~100に加熱することによって酢酸ナトリウムを一時溶融状態にする。加熱

温度が低すぎると酢酸ナトリウムを実質的に熔融状態にすることができない。一方、必要以上に高くしても効果に差はなく、必要以上に多量のエネルギーを消費することになる。なお、ブドウ糖を使用する場合には、加熱温度は60～80 とするのがよい。また、結晶水を有する酢酸ナトリウムを使用する場合は、該結晶水は、別途に添加する水と同等の作用をはたす。また、一般に結晶水を有する酢酸ナトリウムを57～59 以上に加熱すると、酢酸ナトリウムが結晶水に溶解する現象に対して、ここでは、酢酸ナトリウムを含む混合物を加熱することによって、酢酸ナトリウムの少なくとも一部をその結晶水又は別途に添加した水に溶解させることをもって「酢酸ナトリウムを一時熔融状態におく」という。

【0015】本発明のA剤の製造方法における塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、酢酸ナトリウム、ブドウ糖及び水の混合手順については特に限定はなく、公知の一般的な混合方法を採用できる。ただし、各成分の混合に使用する攪拌混合機としては、内容物を外部から間接的に蒸気加熱でき且つ乾燥もしやすい二重缶式のものが便利である。また、塩化ナトリウムの表面に、他の電解質化合物のコーティングを効率よく形成させる点から以下の手順で行うのがよい。

【0016】(1) 特定量の水に塩化カリウムを溶解させて塩化カリウムの濃厚液を得る。この際使用する水の量については特に限定はないが、操作の効率の点から、後で添加する酢酸ナトリウム100重量部に対して10～50重量部好ましくは20重量部程度の水を使用するのがよい。そして、必要量の塩化カリウムを完全に溶解できない場合には、最小限の水を追加して溶解させるのがよい。

【0017】(2) 塩化カリウムの濃厚液に塩化カルシウム及び塩化マグネシウムを溶解させ、塩化カリウムを析出させて塩化カリウム懸濁液を得る。

【0018】(3) 塩化カリウム懸濁液に塩化ナトリウムを混合する。この場合、予め塩化ナトリウムを攪拌混合機に入れ40 以上に加熱しておいた中に、塩化カリウム懸濁液を入れ攪拌混合するのがよい。

【0019】混合の容易さの点のみからは、塩化カリウム懸濁液において、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムが全て溶解した状態で塩化ナトリウムと混合するのが好ましいと考えられる。しかし、塩化カルシウム及び塩化マグネシウムの溶解度に比べ塩化カリウムの溶解度が低いため、全ての成分を溶解させるためには大量の水を必要とする。これに対して、塩化カリウム懸濁液は、水の必要量が少なくよく、後工程で乾燥が容易であり、しかも、塩化カリウムの濃厚液に塩化カルシウム及び塩化マグネシウムを溶解させることによって得られる懸濁液は、析出する塩化カリウムが細かい微細粒子であることから、完全に溶解させた溶液と同様に極めて混合しやすい。

【0020】(4) 得られた混合物について必要に応じて乾燥して水の量を調整した後、酢酸ナトリウムを混合する。この際、水の量は、混合する酢酸ナトリウム100重量部に対して20重量部程度に調整するのがよい。そして、酢酸ナトリウムを混合した後、該混合物の温度を50 以上好ましくは60 以上に維持すると、酢酸ナトリウムが熔融状態になって混合物に粘りが生じ、造粒物が形成される。

【0021】本発明のA剤の製造方法においては、前記(4)のようにして得られた造粒物に更に酢酸を混合する。この場合、酢酸を混合する前又は混合した後に該造粒物を乾燥することによってさらさらした顆粒状もしくは細粒状の粉体とすることができる。

【0022】なお、ブドウ糖を使用する場合、ブドウ糖の均一分散性及び造粒性の向上の点からブドウ糖は前記(4)の工程又は酢酸を混合する工程において混合するのがよい。

【0023】
【作用】本発明のA剤の製造方法においては、熔融した酢酸ナトリウムが、塩化カルシウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム等の微量の電解質化合物又はこれらの電解質化合物及びブドウ糖と均一に分散し、また、これら微量の電解質化合物を取り込んだ酢酸ナトリウムが塩化ナトリウムの結晶粒子の表面に付着してコーティング層を形成し、さらに、該コーティング層が結合剤となって複数の塩化ナトリウム結晶粒子の間で結合が繰返されて造粒物、すなわち、本発明の人工腎臓灌流用剤が形成される。得られた造粒物に酢酸を加えれば、酢酸を含有する本発明の人工腎臓灌流用剤となる。

【0024】そして、本発明のA剤と重炭酸ナトリウムからなるB剤とを併用して適量の水に溶解することによって重炭酸透析液を調製することができる。参考のため一般に使用されている重炭酸透析液の各電解質化合物(イオン)の濃度を表2に示す。

【0025】
【表2】

Na ⁺	120	～145	meq/l
K ⁺	1	～	4meq/l
Ca ²⁺	1	～	4meq/l
Mg ²⁺	0.5	～	2meq/l
Cl ⁻	90	～140	meq/l
CH ₃ COO ⁻	2	～	14meq/l
HCO ₃ ⁻	15	～	40meq/l
ブドウ糖	0	～2.5	g/l

【0026】
【発明の効果】本発明の製造方法によれば、特殊な造粒操作を行うことなく、塩化ナトリウムの結晶表面に微量電解質化合物のコーティング層を形成し且つ該コーティング層を結合剤として塩化ナトリウム粒子同士を結合さ

せることによって顆粒状又は細粒状の混合粉体（A 剤）を得ることができる。また、本発明の製造方法によれば、乾式造粒機、湿式造粒機、コーティング装置を必要とせず、簡易の混合装置のみでコーティング及び造粒が行なえ、しかも均一性に優れた製品を大量且つ安価に生産することができる。さらに、その結果、装置の摩擦等による異物混入の問題も発生しにくい。

【0027】本発明のA 剤は、重量、容積とも小さい粉末製剤であり且つその組成が均一であるので、本発明のA 剤によれば、従来の溶液製剤と同等の品質（電解質化合物含有量の均一性）を保持したままで、輸送コストの低減、病院等での保管スペースの削減が図れる。さらに簡易な包装材料を使用できるので、ポリエチレン容器等の廃棄物処理問題を解決する手段として、医療機関のみならず社会的にも極めて有用である。

【0028】

【実施例】以下、実施例及び比較例を示し、本発明の特徴及び有用性を一層明らかにする。なお、以下においては、表3に示す電解質イオン濃度のA 剤を基準として、A 剤の製造を行なった。

【0029】

【表3】

Na ⁺	135	mEq/l
K ⁺	2.5	mEq/l
Ca ²⁺	3.5	mEq/l
Mg ²⁺	1.5	mEq/l
Cl ⁻	106.5	mEq/l
CH ₃ COO ⁻	8.5	mEq/l*
HCO ³⁻	30	mEq/l

* A 剤を使用する（B 剤と混合する）際にpH調整剤として添加する氷酢酸に由来するCH₃COO⁻（2.5mEq/l）を含む。

【0030】実施例1

表4に示す各原料（1000kg）を使用した。

【0031】

【表4】

実施例1：試験結果（単位mEq/l）

	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	CH ₃ COO ⁻
n1	135.4	2.56	3.50	1.52	106.2	8.6
n2	135.0	2.44	3.41	1.45	107.6	8.6
n3	134.6	2.53	3.40	1.44	107.0	8.5
n4	134.0	2.42	3.47	1.48	107.6	8.7
n5	136.5	2.46	3.55	1.46	107.4	8.7
平均	135.10	2.482	3.466	1.470	107.16	8.62
SD	0.938	0.060	0.063	0.032	0.590	0.084

* 塩化ナトリウム	823.69	kg
塩化カリウム	26.53	kg
塩化カルシウム	36.63	kg
塩化マグネシウム	21.71	kg
酢酸ナトリウム	70.07	kg
酢酸	21.37	kg

10

先ず塩化ナトリウム823.69kgを二重缶式攪拌混合機（蒸気加熱）に入れ、攪拌しながら加熱し内容物温度を68とした。次に塩化カリウム26.53kgを入れ、更に塩化カルシウム36.63kg及び塩化マグネシウム21.71kgを入れて加熱混合した。この内容物に純水17リットル（後で添加する酢酸ナトリウム100重量部に対して24重量部）を入れ、更に酢酸ナトリウム70.07kgを添加して加熱混合した。

20

【0032】酢酸ナトリウム添加の15分後に内容物はやや白色を増し、更に加熱混合を続けると内容物に特異な粘りが生じ内容物の粒子同士が付着し始めた。更に1時間加熱混合をつづけると、内容物が乾燥して、さらさらした顆粒状乃至細粒状の粉体が得られた。この粉体を冷却した後、酢酸21.37kgを添加して30分間混合し、製品983kgを回収した。

30

【0033】得られた製品からランダムに5個の検体を抜き取って試験を行なった。試験は検体7.024gを水に溶解し、更に重炭酸ナトリウム2.52gを溶かして350mlとした。各検体について同様な液を調製し、各液の各電解質イオン濃度を測定した。試験結果を表5に示す。なお、Na⁺、K⁺、Ca²⁺、Mg²⁺、Cl⁻、CH₃COO⁻の各電解質イオン濃度の測定は、ダイオネクス社製のイオンクロマトグラフを使用して行なった。

【0034】

【表5】

実施例 2

表 4 に示す各原料 (1 0 0 0 k g) を使用した。

【 0 0 3 5 】 先ず塩化ナトリウム 8 2 3 . 6 9 k g を二重缶式攪拌混合機 (蒸気加熱) に入れ、攪拌しながら加熱し内容物温度を 7 0 とした。一方、塩化カリウム 2 6 . 5 3 k g を純水 8 5 リットルに溶解させた後、得られた溶液に塩化カルシウム 3 6 . 6 3 k g 及び塩化マグネシウム 2 1 . 7 1 k g を入れて溶解させて、塩化カリウムの微細な結晶を含む懸濁液を得た。得られた懸濁液を前記の塩化ナトリウムを入れた攪拌混合機の中に入れて、攪拌混合及び加熱を続けて内容物を乾燥した。この際、内容物の水分を測定し、該水分が 1 . 8 5 % になったとき、この内容物 (温度 8 2) に酢酸ナトリウム 7 0 . 0 7 k g を添加して加熱混合した (含水量は酢酸ナトリウム 1 0 0 重量部に対して 2 7 重量部) 。

【 0 0 3 6 】 酢酸ナトリウム添加の 1 5 分後に内容物はやや白色を増し、更に加熱混合を続けると内容物に特異*

実施例 2 : 試験結果 (単位 m E q / ℓ)

	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	CH ₃ COO ⁻
n1	135.8	2.52	3.44	1.48	107.5	8.6
n2	136.3	2.46	3.47	1.45	106.4	8.6
n3	135.1	2.46	3.48	1.53	107.2	8.7
n4	136.5	2.53	3.45	1.51	106.8	8.6
n5	135.4	2.55	3.49	1.50	107.2	8.6
平均	135.82	2.504	3.466	1.494	107.02	8.62
SD	0.589	0.045	0.021	0.031	0.427	0.045

実施例 3

表 7 に示す各原料 (1 2 1 3 . 5 5 k g) を使用した。

なお、本実施例では、表 3 に示す電解質イオン濃度で且つブドウ糖濃度 1 . 5 g / ℓ の A 剤を基準として、A 剤の製造を行なった。

【 0 0 3 9 】

【表 7】

塩化ナトリウム	8 2 3 . 6 9 k g
塩化カリウム	2 6 . 5 3 k g
塩化カルシウム	3 6 . 6 3 k g
塩化マグネシウム	2 1 . 7 1 k g
酢酸ナトリウム	7 0 . 0 7 k g
酢酸	2 1 . 3 7 k g
ブドウ糖	2 1 3 . 5 5 k g

先ず塩化ナトリウム 8 2 3 . 6 9 k g を二重缶式攪拌混

* な粘りが生じ内容物の粒子同士が付着し始めた。更に 1 . 5 時間加熱混合をつづけると、内容物が乾燥して、さらさらした顆粒状乃至細粒状の粉体が得られた。この粉体を冷却した後、酢酸 2 1 . 3 7 k g を添加して 3 0 分間混合し、製品 9 7 6 k g を回収した。

【 0 0 3 7 】 得られた製品からランダムに 5 個の検体を抜き取って試験を行なった。試験は検体 7 . 0 2 4 g を水に溶解し、更に重炭酸ナトリウム 2 . 5 2 g を溶かして 3 5 0 m l とした。各検体について同様な液を調製し、各液の各電解質イオン濃度を測定した。試験結果を表 6 に示す。なお、Na⁺、K⁺、Ca²⁺、Mg²⁺、Cl⁻、CH₃COO⁻ の各電解質イオン濃度の測定は、ダイオネクス社製のイオンクロマトグラフを使用して行なった。

【 0 0 3 8 】

【表 6】

合機 (蒸気加熱) に入れ、攪拌しながら加熱し内容物温度を 7 3 とした。次に塩化カリウム 2 6 . 5 3 k g を入れ、更に塩化カルシウム 3 6 . 6 3 k g 及び塩化マグネシウム 2 1 . 7 1 k g を入れて加熱混合した。この内容物に純水 1 7 リットル (後で添加する酢酸ナトリウム 1 0 0 重量部に対して 2 4 重量部) を入れ、更に酢酸ナトリウム 7 0 . 0 7 k g を添加して加熱混合した。

【 0 0 4 0 】 酢酸ナトリウム添加の 1 5 分後に内容物はやや白色を増し、更に加熱混合を続けると内容物に特異な粘りが生じ内容物の粒子同士が付着し始めた。次に、ブドウ糖 2 1 3 . 5 5 k g を添加して混合し、更に加熱混合をつづけると、内容物の粘りは更に増し、その後、内容物が乾燥して、さらさらした顆粒状乃至細粒状の粉体が得られた。この粉体を冷却した後、酢酸 2 1 . 3 7 k g を添加して 3 0 分間混合し、製品 1 1 9 1 k g を回収した。

【 0 0 4 1 】 得られた製品からランダムに 5 個の検体を抜き取って試験を行なった。試験は検体 8 . 5 2 4 g を水に溶解し、更に重炭酸ナトリウム 2 . 5 2 g を溶かして 3 5 0 m l とした。各検体についてこの液を調製し、

各液の各電解質イオン濃度を測定した。試験結果を表 8 に示す。なお、 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Cl^- 、 CH_3COO^- の各電解質イオン濃度の測定及びブドウ糖の濃度の測定は、ダイオネクス社製のイオンクロマトグ*
 実施例 3 : 試験結果 (単位 mEq/ℓ)

* ラフを使用して行なった。
 【0042】
 【表 8】

	Na^+	K^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cl^-	CH_3COO^-	ブドウ糖
n1	135.4	2.56	3.50	1.52	106.2	8.6	1.52 g/l
n2	135.0	2.44	3.41	1.45	107.6	8.6	1.50 g/l
n3	134.6	2.53	3.40	1.44	107.0	8.5	1.51 g/l
n4	134.0	2.42	3.47	1.48	107.6	8.7	1.48 g/l
n5	136.5	2.46	3.55	1.46	107.4	8.7	1.50 g/l
平均	135.10	2.482	3.466	1.470	107.16	8.62	1.502 g/l
SD	0.938	0.060	0.063	0.032	0.590	0.084	0.015

実施例 1 ~ 3 で得られた A 剤 (製品) は、いずれも長期に安定なさらさらした顆粒状乃至細粒状の粉体であった。また、その試験結果 (表 5、表 6、表 8) から、組成の均一性において極めて良好であることが判った。すなわち、各検体を水に溶解した際の各電解質イオン濃度が、いずれも、基準となる A 剤の各電解質イオン濃度 (表 3) から実用上問題がない範囲内にあり、且つ、各電解質イオン濃度の各検体間でのバラツキ (SD) が極めて小さい。

【0043】比較例 1

表 4 に示す各原料 (1000 kg) を、純水を使用せずに混合して混合粉末 975 kg を回収した。なお、酢酸ナトリウムによるコーティング及び造粒は起らず、得られた混合粉末は、塩化カルシウム及び塩化マグネシウムと見られる塊状物を含んでおり、しかも、やや湿った流動性の粉末であって、室温保存において 1 週間で固結した。

【0044】参考例 1

実施例 1 で得られた A 剤 (製品) の顕微鏡写真 (20

倍) を参考写真 1 として示す。また、比較例 1 で得られた混合粉末の顕微鏡写真 (20 倍) を参考写真 2 として示す。

【0045】参考例 2

実施例 1 で得られた A 剤 (製品) 及び比較例 1 で得られた混合粉末の粒度分布を表 9 に示す。

【0046】

【表 9】

メッシュ	粒度分布 (重量%)	
	実施例 1	比較例 1
10号残分	0	0
10号通過・12号残分	1.6	0.1
12号通過・18号残分	12.7	0.3
18号通過・30号残分	52.5	12.6
30号通過・42号残分	25.7	58.9
42号通過・83号残分	7.2	24.7
83号通過分	0.3	3.4

フロントページの続き

(56) 参考文献 特開 昭62-30540 (JP, A)
 特開 昭56-131515 (JP, A)
 特開 平3-38527 (JP, A)
 特開 平3-275626 (JP, A)
 特開 平4-257522 (JP, A)

(58) 調査した分野 (Int.Cl.⁶, DB 名)
 A61M 1/14 511
 A61K 9/16
 A61K 31/19
 A61K 33/14 ABY