

明 細 書

発明の名称：

シリコンオイル（を含有するオイル組成物）により優れた過酸化水素保存性を示す過酸化水素溶液プレフィルドシリンジ

技術分野

[0001] 本発明は、シリコンオイルを含有するオイル組成物を使用した過酸化水素溶液プレフィルドシリンジに関する。

背景技術

[0002] 過酸化水素溶液は、工業的には漂白剤として使用され、食品分野では殺菌剤として使用されている。過酸化水素を2.5から3.5 w/v%含む過酸化水素溶液（日本薬局方においてオキシドールとも称される）は、消毒剤として医療用に用いられている。

[0003] 過酸化水素溶液は、放射線照射の直前にヒアルロン酸（又はその塩（例えば、ヒアルロン酸ナトリウム））と所定の量比で混合してその混合物を腫瘍に投与することで放射線増感剤として用いることができる（特許文献1）。過酸化水素は、その分解熱により液温が上昇し、分解が加速される。非特許文献1には、過酸化水素に適した材質が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：W02008/041514

非特許文献

[0005] 非特許文献1：日下部 良「過酸化水素の製造と性質，取り扱い」 紙パ技協誌 第52巻第5号 1998年5月

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 非特許文献1の開示の通り、過酸化水素溶液の保存には、利用できる保存

容器の材質が限定されており、自由に保存容器の材質を選択することができなかった。

[0007] 過酸化水素は、光を遮る特殊な保管容器から取り出すと急速に分解するため、特許文献1のように過酸化水素溶液を放射線増感剤で使用する場合、注射の直前に適切な量又は質量で取り出してヒアルロン酸ナトリウム溶液と混合する必要がある、病院の薬局が過酸化水素水を量り取りヒアルロン酸ナトリウムと混合するか、医師が患者のベッドサイドでそれを行う必要があるため、これが、患者を治療する医療従事者に余分な負担をかけている。前者の場合、薬局の担当者に負担がかかり、薬局から患者のベッドサイドへ注射混合物を送ることが遅れるリスクがある。後者の場合、放射線治療のために患者の準備をしている患者のベッドサイドの医療従事者に負担がかかる。いずれの場合も、溶液を量り取り混合するという複雑な工程は、医療質を損う可能性や患者を危険にさらす可能性のあるミスリスクを高める。

[0008] また、過酸化水素溶液は従来のガラス（材質はホウケイ酸ガラス等）製シリンジを用いてプレフィルド化すると、保存中に膨張したり、ガスケットが押し戻されたりする問題が生じ、長期保存が不可能であった。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者は、鋭意研究の結果、シリコーンオイルを含有するオイル組成物に過酸化水素の保存を安定させる効果があることを見出し、本発明を完成させた。本発明は、過酸化水素の保存を安定させるためのオイル組成物及び該オイル組成物を使用した過酸化水素溶液プレフィルドシリンジに関する。

[0010] 本発明の目的は、

過酸化水素溶液がプレフィルドされているシリンジであって、

上記シリンジは、少なくともバレルが過酸化水素の分解能が高い材質でできており、

上記バレルは、その内壁に、シリコーンオイルを含有するオイル組成物が塗布されている、

シリンジ

を提供することである。

[0011] このオイル組成物を用いることで、過酸化水素溶液中の過酸化水素の保存を安定させることが可能になり、このオイル組成物をシリンジの内壁に塗布することにより、過酸化水素溶液をプレフィルドしたシリンジであっても長期間の保存が可能になる。

[0012] 本発明の別の目的は、シリコンオイルを含有する、過酸化水素の保存を安定させるためのオイル組成物及びその使用を提供することである。

[0013] このオイル組成物を用いることで、過酸化水素溶液を保存する容器の材質を問わず、過酸化水素溶液中の過酸化水素の保存を安定させることが可能になり、過酸化水素溶液の長期間の保存が可能になる。

発明の効果

[0014] この発明により、放射線増感剤として使用するまで過酸化水素溶液を長期保存可能なプレフィルドシリンジが提供可能となる。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]図1は、本実施形態による、過酸化水素溶液が充填されたプレフィルドシリンジの概略図を示している。

[図2]図2は、実施例における各容器での過酸化水素残存率のグラフを示している。

発明を実施するための形態

[0016] 定義

便宜上、本願で使用される特定の用語は、ここに集めている。別途規定されない限り、本願で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者が一般的に理解するのと同じ意味を有する。文脈で別途明記されない限り、単数形「a」、「an」及び「the」は複数の言及を含む。

[0017] 本発明で示す数値範囲及びパラメーターは、近似値であるが、特定の実施例に示されている数値は可能な限り正確に記載している。しかしながら、い

ずれの数値も本質的に、それぞれの試験測定値に見られる標準偏差から必然的に生じる特定の誤差を含んでいる。また、本明細書で使用する「約」という用語は、一般に、所与の値又は範囲の10%、5%、1%又は0.5%以内を意味する。或いは、用語「約」は、当業者が考慮する場合、許容可能な標準誤差内にあることを意味する。

[0018] オイル組成物

本実施形態にかかるオイル組成物は、シリコーンオイルを含有する、過酸化水素の保存を安定させるためのオイル組成物である。上記オイル組成物は、過酸化水素の保存を安定させるための薬剤として使用することができる。上記オイル組成物には、シリコーンオイル以外に医薬的に許容可能な成分（滅菌水等）が含まれていても良い。上記オイル組成物は、容器又はシリンジの内壁に塗布することができる。上記オイル組成物は、過酸化水素の分解能が高い材質（例えば、ガラス、過酸化水素の分解能が高いプラスチック（例：ポリエチレンテレフタレート）及びステンレス）による過酸化水素分解を抑制することが可能である。従って、容器又はシリンジの材質は、過酸化水素の分解能が高い上記材質であってもよい。

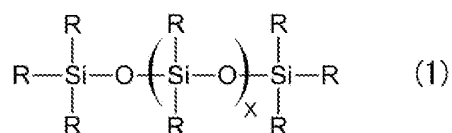
[0019] シリコーンオイルとしては、25℃での動粘度が20～40,000 cStであるシリコーンオイルを用いることができ、好ましくは500～30,000 cSt、より好ましくは、800～20,000 cSt、さらに好ましくは、1,000～15,000 cStである。

[0020] シリコーンオイルの25℃での動粘度はJIS Z8803により測定することができる。

[0021] シリコーンオイルは、好ましくは下記式（1）で表される直鎖状シリコーンを用いることができる。

[0022]

[化2]



[0023] 上記式（１）中、Rはそれぞれ独立してアルケニル基及び／又はSiH基等のヒドロシリル化付加反応に関与する官能性基を含有しない有機官能基、一価炭化水素基又は水酸基を表し、それぞれのRは同じでも異なってもよい。xは１０～１２００の整数を表す。Rは、好ましくはアルキル基やアリール基を表し、より好ましくはメチル基、エチル基、フェニル基を表す。

[0024] 上記式（１）で表される直鎖状シリコーンとしては、両末端をトリオルガノシリル基で封鎖されたポリジオルガノシロキサンであり、ポリジアルキルシロキサン、ポリジアリールシロキサン、ポリアルキルアリールシロキサン又はこれらの共重合体がより好ましく、ポリジメチルシロキサン又はポリメチルフェニルシロキサンが更に好ましく、Rがすべてメチル基であるポリジメチルシロキサンが特に好ましい。

[0025] シリンジ

図１は、本実施形態による、過酸化水素溶液50が充填されたプレフィルドシリンジ1の概略図を示している。本実施形態において、シリンジ10、特にバルブ20の形状は、一般的には、円筒形であり、シリンジ10の一端には、過酸化水素溶液50が排出される針装着部30を備え、シリンジ10の他端には、プランジャーロッド70を挿入するための開口部80を備え、開口部80周辺には、フランジ90を備える。図1に示すプレフィルドシリンジ1は、シリンジ10の内壁にシリコーンオイルが塗布されている。図1に示すプレフィルドシリンジ1は、充填された過酸化水素溶液50を密閉するために、針装着部30にはキャップ40が備わり、開口部80からガスケット60を備えるプランジャーロッド70が挿入されている。

[0026] 本実施形態において、過酸化水素溶液用シリンジとは、過酸化水素溶液中の過酸化水素の分解能が低いシリンジを意味する。本実施形態において、過酸化水素溶液は、過酸化水素を溶媒（例えば、水）に溶かした溶液を意味し、必要に応じて、添加物（例えば、リン酸及びフェナセチン）を含有していてもよい。本実施形態において、シリンジは、単一の材質から製造されていてもよく、複数の材質（コーティング等の多層構造を含む）から構成されていてもよい。単一の材質から製造されたシリンジの場合、シリンジ全体が過酸化水素の分解能が高い材質（例えば、ガラス、過酸化水素の分解能が高いプラスチック（例：ポリエチレンテレフタレート）及びステンレス）でできている。複数の材質から構成されたシリンジの場合、シリンジ内壁がガラスでできている、他の部分は、過酸化水素の分解能が高い又は低い材質でできてもよい。また、シリンジ内壁のすべての部分が過酸化水素の分解能が高い材質でできている必要はなく、シリンジ本体のバレルの内面を始めとする主な部分が過酸化水素の分解能が高い材質で出来ていればよい。すなわち、他にも過酸化水素溶液と接触する可能性がある、プランジャーロッド、ルアーロック、キャップ、ガスケットなどは、上記過酸化水素の分解能が高い材質でできている必要はない。本実施形態にかかるシリンジは、放射線増感剤用であってもよい。

[0027] 過酸化水素の分解能は、保存開始前の過酸化水素溶液中の過酸化水素の濃度に対する特定の温度条件下での特定の保存期間後の過酸化水素溶液中の過酸化水素の濃度の割合（過酸化水素残存率）から決定することができる。保存は、密閉状態で行われる。温度条件は、限定するものではないが、35℃、37℃、40℃、又は60℃であってもよい。保存期間は、限定するものではないが、1週間、2週間、3週間又は4週間であってもよく、4週間以上であってもよい。保存開始前の過酸化水素溶液中の過酸化水素の濃度は、例えば、0.01から40%(w/v)の範囲の任意の濃度で試験してもよい。実施形態において、上記樹脂の過酸化水素の分解能は、ガラスよりも低ければよい。上記樹脂の過酸化水素残存率は、過酸化水素2.5～3.5w/v%を含有する溶液を60℃4週間密閉保管す

る条件下で、70%以上、好ましくは75%以上、より好ましくは78%以上、更に好ましくは80%以上であればよい。過酸化水素溶液中の過酸化水素量は、日本薬局方のオキシドール定量法に従い、過マンガン酸カリウム液で滴定することによって求めることができる。

[0028] 本実施形態のシリンジは、過酸化水素溶液がプレフィルドされたシリンジとして提供される。過酸化水素溶液がプレフィルドされたシリンジは、シリンジの摺動可能に備えられたガスケットを備える。また、過酸化水素溶液がプレフィルドされたシリンジは、針装着部は（例えば、キャップなどによって）封止されている。

[0029] 本実施形態において、プレフィルドされたシリンジにおける過酸化水素溶液中の過酸化水素の濃度は、例えば、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.5、1、5、10、15、20、25、30、35又は40%であり、ここで例示した数値の何れか2つの間の範囲内であってもよく、例えば、0.01から40%(w/v)、好ましくは、0.05から30%(w/v)である。

[0030] 塗布

本実施形態にかかるオイル組成物は、スプレー等を用いて塗布することができる。塗布の際には、オイル組成物を適切な溶媒に溶解させてもよい。シリンジの内壁に上記オイル組成物を塗布する場合は、オイル組成物を0.02～0.2 mg/cm²の塗布量で噴霧によりシリンジの内壁に塗布することができる。シリンジの内壁への塗布後は、スキージ等の器具を用いてオイル組成物の厚さを均一化してもよく、加熱処理（例えば、オートクレーブ処理）によりオイル組成物中のシリコンオイルを軟化させて、オイル組成物の厚さを均一化させてもよい。

実施例

[0031] 過酸化水素溶液の安定性試験

シリコンオイルを塗布したガラス製容器及びシリコンオイルを塗布していないガラス製容器を用いて、過酸化水素溶液の安定性試験を行った。シリコンオイルは、Dow Corningから購入した（製品名：Dow Corning 360 Me

dical Fluid (12,500 cSt))。各容器に過酸化水素溶液を加えて密閉し、60℃4週間にて保管した。保管後の過酸化水素溶液中の過酸化水素の残存率を測定した。過酸化水素溶液は、健栄製薬社製オキシドール「ケンエー」（過酸化水素2.5～3.5w/v%を含有。リン酸、フェナセチン含有）を用いた。過酸化水素溶液中の過酸化水素量は、日本薬局方のオキシドール定量法に従い、過マンガン酸カリウム液で滴定にて検出した。結果を図2に示す。

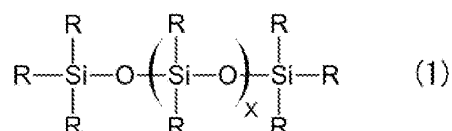
[0032] シリコンオイルを塗布していないガラス製容器の場合は、過酸化水素残存率が約70%であった。シリコンオイルを塗布したガラス製容器は78%以上であった。以上の結果、シリコンオイルを塗布したガラス製容器は、シリコンオイルを塗布していないガラス製容器よりも過酸化水素の分解を抑制することができた。

符号の説明

- [0033] 1 プレフィルドシリンジ
10 シリンジ
20 バレル
30 針装着部
40 キャップ
50 過酸化水素溶液
60 ガスケット
70 プランジャーロッド
80 開口部
90 フランジ

請求の範囲

- [請求項1] 過酸化水素溶液がプレフィルドされているシリンジであって、
前記シリンジは、少なくともバレルが過酸化水素の分解能が高い材質でできており、
前記バレルは、その内壁に、シリコーンオイルを含有するオイル組成物が塗布されている、
シリンジ。
- [請求項2] 前記シリコーンオイルは、下記式（１）で表される直鎖状シリコーンである、請求項１に記載のシリンジ。
- [化1]



- （前記式（１）中、
Rは、それぞれ独立してヒドロシリル化付加反応に参与する官能性基を含有しない有機官能基、一価炭化水素基又は水酸基を表し、
それぞれのRは同じでも異なってもよく、
xは10～1200の整数を表す）
- [請求項3] Rは、それぞれ独立にアルキル基又はアリール基を表す、請求項2に記載のシリンジ。
- [請求項4] Rは、それぞれ独立にメチル基、エチル基又はフェニル基を表す、請求項3に記載のシリンジ。
- [請求項5] 前記直鎖状シリコーンは、両末端をトリオルガノシリル基で封鎖されたポリジオルガノシロキサンである、請求項2から4のいずれかに記載のシリンジ。
- [請求項6] 前記ポリジオルガノシロキサンは、ポリジアルキルシロキサン、ポ

リジアリールシロキサン、ポリアルキルアリールシロキサン又はこれらの共重合体である、請求項5に記載のシリンジ。

[請求項7] 前記ポリジオルガノシロキサンは、ポリジメチルシロキサン又はポリメチルフェニルシロキサンである、請求項6に記載のシリンジ。

[請求項8] 前記ポリジメチルシロキサンは、Rがすべてメチル基であるポリジメチルシロキサンである、請求項7に記載のシリンジ。

[請求項9] 前記過酸化水素溶液の過酸化水素の濃度は、0.01から40%(w/v)である、請求項1から8のいずれかに記載のシリンジ。

[請求項10] 前記オイル組成物は、前記材質による過酸化水素分解を抑制する、請求項1から9のいずれかに記載のシリンジ。

[請求項11] 前記材質は、ガラスである、請求項1から10のいずれかに記載のシリンジ。

[請求項12] 放射線増感剤用である、請求項1から11のいずれかに記載のシリンジ。