



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110049793 B

(45) 授权公告日 2022. 04. 05

(21) 申请号 201780075463.6

(22) 申请日 2017.12.05

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110049793 A

(43) 申请公布日 2019.07.23

(30) 优先权数据  
10201610175P 2016.12.05 SG

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.06.05

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/SG2017/050599 2017.12.05

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/106185 EN 2018.06.14

(73) 专利权人 淡马锡理工学院  
地址 新加坡国新加坡市  
专利权人 阿瓦克科技私人有限公司

(72) 发明人 克里斯丁·葛特·布吕歇尔

彼得·海伍德

(74) 专利代理机构 上海思微知识产权代理事务所(普通合伙) 31237  
代理人 曹廷廷

(51) Int.Cl.  
A61M 1/16 (2006.01)  
B01J 47/04 (2006.01)  
B01J 39/12 (2006.01)  
B01J 41/10 (2006.01)  
B01J 20/20 (2006.01)  
B01J 47/024 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 104168934 A, 2014.11.26  
CN 105992599 A, 2016.10.05  
WO 2015142624 A1, 2015.09.24  
WO 2013025844 A2, 2013.02.21  
US 2015144542 A1, 2015.05.28

审查员 高鸣

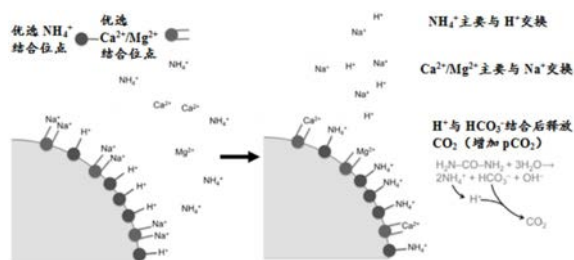
权利要求书2页 说明书26页 附图8页

(54) 发明名称

用于透析装置和透析系统的吸附剂

(57) 摘要

本发明涉及一种用于去除透析液中代谢废物的吸附剂,该吸附剂含可溶性钠离子源。该吸附剂含离子交换系统,该系统将尿素转化为铵离子,并构造为令铵离子主要交换氢离子,以及令Ca、Mg、K主要交换钠离子。所述可溶性钠离子源可克服再生透析液的初始钠浓度下降。当与构造为在透析液再生过程中利用Ca、Mg、K与钠的交换的注入系统结合使用时,可实现对所需钠离子浓度的保持。



1. 一种用于去除透析液中代谢废物的吸附剂,其特征在于,所述吸附剂包括(a)含固定于固体担体上的尿毒症毒素处理酶的尿毒症毒素处理酶颗粒,(b)构造为令铵离子主要与氢离子交换且令必需阳离子主要与钠离子交换的阳离子交换颗粒以及(c)阴离子交换颗粒的均匀混合物,以及还包括可溶性钠离子源,其中,所述阳离子交换颗粒的pH值设为3.5至5.0,

所述均匀混合物能够去除透析液中的代谢废物。

2. 如权利要求1所述的吸附剂,其特征在于,所述可溶性钠离子源为可溶性盐。

3. 如权利要求2所述的吸附剂,其特征在于,所述可溶性盐为碱性盐。

4. 如权利要求3所述的吸附剂,其特征在于,所述可溶性盐选自碳酸钠、碳酸氢钠及氢氧化钠中的一种或多种。

5. 如权利要求4所述的吸附剂,其特征在于,所述可溶性盐为碳酸氢钠。

6. 如权利要求2所述的吸附剂,其特征在于,所述可溶性盐为中性盐或弱酸盐。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的吸附剂,其特征在于,包括所述可溶性钠离子源的颗粒。

8. 如权利要求1至6中任一项所述的吸附剂,其特征在于,所述阳离子交换颗粒的pH值设为4.5。

9. 如权利要求1至6中任一项所述的吸附剂,其特征在于,所述阳离子交换颗粒包括质子化形式的非结晶水不溶性金属磷酸盐。

10. 如权利要求9所述的吸附剂,其特征在于,所述金属选自钛、锆、钪及其组合。

11. 如权利要求10所述的吸附剂,其特征在于,所述金属为锆。

12. 如权利要求1至6中任一项所述的吸附剂,其特征在于,所述阴离子交换颗粒的pH值设为7至14。

13. 如权利要求12所述的吸附剂,其特征在于,所述阴离子交换颗粒的pH值设为12至13。

14. 如权利要求1至6中任一项所述的吸附剂,其特征在于,所述阴离子交换颗粒包括非结晶且部分水合的水不溶性金属氧化物,所述金属氧化物以其氢氧根、碳酸根、乙酸根和/或乳酸根的反离子形式存在,所述金属可选自钛、锆、钪及其组合。

15. 如权利要求14所述的吸附剂,其特征在于,所述阴离子交换颗粒为水合氧化锆颗粒。

16. 如权利要求1至6中任一项所述的吸附剂,其特征在于,所述阳离子交换颗粒与所述阴离子交换颗粒之比为1:1至5:1。

17. 如权利要求16所述的吸附剂,其特征在于,所述阳离子交换颗粒与所述阴离子交换颗粒之比为2:1至3:1。

18. 如权利要求17所述的吸附剂,其特征在于,所述阳离子交换颗粒与所述阴离子交换颗粒之比为2.4:1。

19. 如权利要求1至6中任一项所述的吸附剂,其特征在于,所述尿毒症毒素处理酶颗粒包括尿素酶。

20. 如权利要求1至6中任一项所述的吸附剂,其特征在于,还包括有机化合物吸附颗粒。

21. 如权利要求1至6中任一项所述的吸附剂,其特征在于,还包括碳酸酐酶。

22. 一种如权利要求1所述的吸附剂的制备方法,其特征在于,所述方法包括:将可溶性钠离子源的颗粒与(a)含固定于固体担体上的尿毒症毒素处理酶的尿毒症毒素处理酶颗粒,(b)构造为令铵离子主要与氢离子交换且令必需阳离子主要与钠离子交换的阳离子交换颗粒,以及(c)阴离子交换颗粒相混合;其中,所述阳离子交换颗粒的pH值设为3.5至5.0,所述均匀混合物能够去除透析液中的代谢废物。

23. 一种吸附筒,包括盛于筒内的如权利要求1至21中任一项所述的吸附剂。

24. 一种处理和循环使用透析液的透析系统,其特征在于,所述系统包括:包括如权利要求1至21中任一项所述的吸附剂的吸附筒,或如权利要求23所述的吸附筒,在所述吸附剂中发生离子交换后,所述吸附筒释放出预期量的钠;将已使用透析液从已使用透析液源输送至所述吸附筒的导管;将再生透析液从所述吸附筒输送至所述已使用透析液源的导管;以及注入系统,所述注入系统将包括必需阳离子的注入液注入所述再生透析液中,从而使所述注入液与从所述吸附筒预期释放的钠离子结合后产生预定透析液钠浓度。

25. 如权利要求24所述的透析系统,其特征在于,

(a) 所述注入液的体积与所述透析液的体积比为1:10至1:30;或者

(b) 所述注入液的体积与所述透析液的体积比为1:20或为51:1000。

26. 如权利要求25所述的透析系统,其特征在于,所述注入液的体积与所述透析液的体积比为1:15至1:25。

27. 如权利要求26所述的透析系统,其特征在于,所述注入液的体积与所述透析液的体积比为1:18至1:20。

28. 如权利要求24所述的透析系统,其特征在于,还包括用于将钙盐、镁盐、钾盐之外的其他盐添加至所述再生透析液中的盐源,所述盐源为氯化钠。

29. 如权利要求24或28所述的透析系统,其特征在于,所述再生透析液的pH值保持为6至8。

30. 如权利要求24所述的透析系统,其特征在于,所述注入液的阳离子当量浓度等于预定透析液钠离子浓度,从而使得在加入所述注入液后,所述吸附剂中发生的离子交换实现目标透析液钠浓度。

31. 一种试剂盒,其特征在于,包括:如权利要求1至21中任一项所述的吸附剂,或如权利要求23所述的吸附筒;以及含必需离子盐的注入剂。

32. 如权利要求31所述的试剂盒,其特征在于,所述注入剂为注入液形式,所述注入液中的必需阳离子浓度等于目标钠离子浓度,或者所述试剂盒包括用于制备注入液的说明内容,其中,所述注入液中的必需阳离子浓度等于目标钠离子浓度的。

## 用于透析装置和透析系统的吸附剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于透析的吸附剂以及用于再生透析的吸附系统,该再生透析可以为,但不限于,血液透析、腹膜透析、肝脏透析、肺透析、水的净化以及生物流体的再生。

### 背景技术

[0002] 即使本说明书中列举或讨论了明显为在先公开的文件,其也不应被视为承认该文件为现有技术的一部分或公知常识。

[0003] 透析是利用液体内颗粒透膜能力的差异而实现的颗粒分离。在医学中,该词是指作为正常肾功能替代的临床血液纯化。透析尤其用于作为肾功能障碍或肾衰竭患者的肾功能替代。该词还可指包括腹水、尿液和血液滤过物在内的其他生物流体的纯化。其中,纯化通常通过令血液等生物流体经半透膜接触透析液等净化液的方式完成。这一过程可去除体内多余的水,电解质和废物毒素,从而确保其浓度处于生理范围之内。其中,最常见的做法是,净化液(通常为透析液)仅使用一次后便作为“已使用透析液”丢弃,即一旦与生物流体(通常为血液)接触后便丢弃,因此称为“一次性”透析。另一方面,基于吸附剂的再生透析是一种将使用后的透析液再生后再次用于生物流体纯化的过程。该过程从已使用透析液中除去不需要的物质(再生),并替换为所需物质(复原),以生成“新鲜透析液”。该新鲜透析液随后可再次与生物流体接触,以继续进行透析过程。

[0004] 终末期肾病患者采用的主要透析形式为在透析中心接收一次性血液透析。该血液透析令患者血液通过过滤设备或透析器,从而利用体外系统直接从患者血液中去除毒素。在传统的一次性血液透析过程中,患者在长达数小时的整个透析期间一直被固定。此外,该疗法需要使用大量的净化水(超纯水)制备透析液,而且透析液在使用一次后立即丢弃。

[0005] 另一种透析形式为腹膜透析,通常用于持续性非卧床腹膜透析(CAPD)和自动腹膜透析(APD)。在CAPD中,将新鲜透析液注入患者腹(腹膜)腔中,以令血液中的代谢废物和电解质通过扩散并经腹膜与透析液发生交换。为了使电解质和代谢废物充分扩散,透析液通常在腹膜腔中保留数小时后取出,然后以新鲜透析液替换所述已使用透析液。CAPD的主要缺点包括:毒素清除水平低;需要持续更换已使用透析液,从而可能对患者的日常活动造成干扰。APD的作用方式与CAPD雷同,区别在于APD允许在夜间或患者休息时进行透析,并允许透析液自动更替和更换。

[0006] 与一次性血液透析类似,CAPD和APD也均需要相对大量的透析液,从而对患者的自由和活动造成限制。目前,已有某些装置能够将血液透析和/或腹膜透析中使用过的透析液再生,而非将其丢弃,从而减少透析所需的液体量。其中,透析液可以通过吸附剂再生,该吸附剂能够消除该溶液中的尿毒症毒素和过量电解质。举例而言,原始的循环透析(REcirculating DYalysis,REDY)吸附系统包括具有五个再生层的吸附筒,当含有尿毒症代谢废物的透析液流过这些再生层后便可得到再生。

[0007] 由于尿素(与肌酸酐和尿酸等其他代谢废物不同)不易被活性炭吸附,因此多种吸附透析系统,如REDY、Allient或AWAK等吸附系统均通过尿素酶将尿素转化为铵离子和碳酸

氢根离子。REDY系统中,第一层由活性炭和水合氧化锆构成,该第一层作为清除层用于防止尿素酶因痕量金属污染物而失去活性。第二层含吸附于氧化铝颗粒上的尿素酶。第三层由缓冲磷酸锆构成,用于阳离子交换。如Drukker W.和van Doorn A.W.J.在Maher J.F.编纂的《肾功能透析代替法》(Springer,Dordrecht)中的“透析液再生”(1989)中所述,磷酸锆以1:8的比例载有氢离子和钠离子,铵离子与钙离子、镁离子和钾离子交换为氢离子和钠离子。释出的氢离子虽然一部分由碳酸氢根缓冲,但是氢离子的释放仍使得pH值发生下降,而且所述缓冲作用还使得碳酸根浓度发生下降。此外,透析液中的钠离子浓度虽然在最初有所下降,但是随后因铵离子、钙离子、镁离子和钾离子的置换而逐渐上升。第四层由水合氧化锆构成,该第四层作为阴离子交换树脂,用于以乙酸根取代透析液中的磷酸根。最后,活性炭层用于吸附肌酸酐、尿酸及其他代谢物。

[0008] 公开号为US2010/0078387的美国专利申请公开一种含相互组合的酸性磷酸锆和碱性水合氧化锆的吸附筒,该吸附筒能够将已使用透析液中的 $\text{Na}^+$ 和 $\text{HCO}_3^-$ 的平衡恢复至新鲜透析液中的水平。在一个优选方面,该系统先将再生透析液中的pH值和 $\text{Na}^+$ 降至低水平,并将 $\text{HCO}_3^-$ 水平降至0,然后由 $\text{NaHCO}_3$ 重注系统将pH值、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{HCO}_3^-$ 拉回至所需水平。

[0009] 公开号为W002/43859的PCT专利申请公开一种含碳酸锆钠层和磷酸锆层的吸附筒。碳酸锆钠层吸附已使用透析液中的磷酸根,而磷酸锆吸附已使用透析液中的氨、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{K}^+$ 及有毒重金属。此外,该系统还引入作为新化合物的碳酸锆钠,以对pH值进行校正,并释放碳酸氢根,从而对吸附交换进行状况造成影响。

[0010] 专利号为US6818196的美国专利公开一种磷酸锆制造方法,包括:以苛性钠(氢氧化钠)处理碳酸锆钠,以形成碱性的水合氧化锆;加热该水合氧化锆,并将其与磷酸混合,以生成酸性的磷酸锆;以苛性钠滴定该酸性磷酸锆,以获得所需磷酸锆。该方法的目的在于制造用于REDY吸附筒的高品质磷酸锆。

[0011] 专利号为US7241272的美国专利涉及树脂床在代谢废物去除筒中的用途。该筒至少包括如下四层:尿素酶层;磷酸锆层;氧化锆层;碳层。磷酸锆层含有 $\text{Na}^+$ 和 $\text{H}^+$ 这两种反离子,并且可吸附 $\text{NH}_4^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 和 $\text{Na}^+$ 。反离子的释放取决于透析液pH值以及树脂的当前负载状态(pH值)。 $\text{NH}_4^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 和 $\text{K}^+$ 的吸附还导致 $\text{Na}^+$ 离子的释放。从该专利的大部分附图中可明显看出pH值、 $\text{Na}^+$ 和碳酸氢根水平发生大幅波动。

[0012] 专利号为US8580112的美国专利描述了一种使用吸附筒的透析系统,该吸附筒含有用于去除废物的碳酸锆钠、磷酸锆或其他氨吸附剂,氧化铝,氧化锆,以氧化铝为担体的尿素酶以及颗粒状活性炭。该透析系统具有反馈控制系统,该反馈控制系统通过感测电导率而测量钠水平,并通过在必要时加入作为稀释剂的水而控制再生透析液中的钠离子浓度。

[0013] 公开号为W02009/157877的PCT专利申请公开一种用于去除透析液中代谢废物的吸附剂。该吸附剂含有一层与阳离子交换颗粒相混合的固定尿毒症毒素处理酶颗粒。然而,该吸附剂的pH值、 $\text{Na}^+$ 及碳酸氢根的波动仍较为显著,而且其中未对钙离子、镁离子、钾离子的效应进行探讨。

[0014] 公开号为W02005/123230的PCT专利申请涉及一种含有两个吸附筒的系统,其中的一个吸附筒用于分解尿素并释放 $\text{Na}^+$ ,而另一个吸附筒用于结合 $\text{Na}^+$ 。用于分解尿素并释放钠的吸附剂包括一个或多个活性炭、尿素酶、磷酸锆和/或氧化锆层。用于结合 $\text{Na}^+$ 的吸附剂可

以为将相互混合的阳离子交换树脂和阴离子交换树脂含于同一壳体中的混合床离子交换树脂。其中,通过选择性地纳入或回避所述第二吸附剂实现透析液中的钠控制,并通过基于电导率感测的反馈控制实现精确的钠控制。

[0015] 公开号为W02007/103411的PCT专利申请公开一种具有可更换吸附筒的透析系统,该吸附筒采用:阳离子排斥膜,该阳离子排斥膜拒绝Na、Ca、Mg、K通过,但是允许其余的废物成分扩散通过,以与用于去除重金属、氧化性物质以及其他尿毒症代谢废物的纯化层相接触;尿素去除层,该尿素去除层用于消除透析液中的尿素,但拒绝阳离子通过;以及用于去除磷酸根和硫酸根的离子交换层。据推测,该设计可使得所述纯化系统与Ca、Mg、K浓度无关,并防止NH<sub>4</sub>交换导致的Na释放,从而还可能使得Na浓度演进与尿素浓度无关。

[0016] 公开号为US2013/0213890的美国专利申请公开一种具有吸附筒的模块化血液透析系统,该吸附筒至少含有:用于吸附透析液中尿毒症废物和肌酐的活性炭材料;以及用于吸附透析液中磷酸盐的氧化锆材料。该系统虽然能够去除尿素,但是其阳离子交换过程中以符合化学计量的方式在透析液中释入钠和氢。为了保持透析液组成的稳定性,其必须通过吸附或稀释钠离子的方式降低钠离子浓度。此外,由于其生成可导致透析液pH值不稳定的二氧化碳和氢离子,因此还可能需要通过注入碳酸氢盐或其他手段对pH值进行调节。

[0017] 公开号为US2013/0199998的美国专利申请涉及一种具有受控顺应性透析回路的血液透析系统,该透析回路具有用于对在透析回路和体外回路之间流过透析膜的液流进行控制的泵。其中,通过测量透析液电导率,对Na<sup>+</sup>浓度进行监测,并通过稀释实现控制。

[0018] 上述已知现有方法均存在自身的问题。透析液中的Na<sup>+</sup>浓度虽然最初有所下降,但是在随后的透析过程中因透析液再生期间的交换过程而逐渐增大。该浓度随后通常逐渐变化至生理学上可接受的目标浓度左右。例如,一般情况下,REDY系统再生透析液的特征在于,钠浓度在透析期间从约100mEq/L增至约160mEq/L,平均约140mEq/L。由此可见,在使用该方法时,虽然Na<sup>+</sup>浓度的平均值或可实现140mEq/L的目标浓度,但是在大多数透析时间段,Na<sup>+</sup>浓度均高于或低于最佳值。

[0019] 其中,REDY吸附剂等最常见的吸附剂可用于提供近似中性的总体钠平衡及中性pH值条件。这一点通过将吸附材料预先处理为使得铵与Ca、Mg、K均部分置换为质子,部分置换为钠(例如,在Drukker采用的REDY吸附剂中,H/Na负载比率=1:8)的方式实现。如此,在透析液中,钠浓度在起始阶段较低,随后逐渐增大,并最终变得较高。在整个治疗过程中,钠浓度的平均值大约为所需的目标生理钠浓度。吸附剂及其交换特性设计为在尽量创造中性pH值条件的同时,避免出现极低和极高的钠浓度。为了实现这一交换特性,吸附材料在合成期间以钠进行预处理,以成为“预载”有钠的吸附材料。随后,还通常将其与定制的起始透析液浴相结合。所述预载既可适用于阳离子交换剂,也可适用于阴离子交换剂。此外,某些吸附剂使用其中一种离子交换材料的化学改性物,例如以碳酸锆钠代替水合氧化锆,作为阴离子交换剂。所有这些改性物的共同之处在于,其不旨在于使铵与其他透析液阳离子的交换特性产生差异,而仅在于缓冲pH值的波动,并同时防止产生极端钠浓度,其中,并不将具体交换选择性纳入考虑中。

[0020] 此外,其他已知吸附剂可用于提供更为极端的交换特性,这些吸附剂或者具有极低的载钠量,以近乎定量地使铵、Ca、Mg、K转换为质子,或者具有极高的载钠量,以近乎定量地使上述阳离子转换为钠。此类系统需要通过反馈控制注入系统对再生透析液中的极低或

极高钠浓度进行校正。这一点可通过两种再生透析液(低Na和高Na)的反馈控制混合,或通过 $\text{NaHCO}_3$ 的(低Na再生透析液)的反馈控制注入,或通过以水稀释(高Na再生透析液)的方式实现。

[0021] 上述吸附剂中,无任何吸附剂的目的在于使铵与Ca、Mg、K产生不同的交换特性。所有这些阳离子通常合并在一起进行评价,而且还基于其对H/Na的交换率彼此类似的假设,在合成过程中将其合并在一起确定总的吸附剂载钠量。事实上,之前尚未有人认识到上述交换特性有可能存在差异,而且有可能利用这种差异实现所需的钠交换进行状况。

[0022] 相反地,此类离子交换系统按照预先设定的交换进行状况进行钠的预载(或者平衡于生理平衡浓度处,或者进行至完全交换为质子或钠的极端状况)。

[0023] 还有一些系统试图利用反馈系统打破上述浓度逐渐变化的模式,其中,先对钠浓度进行测量,然后加入浓缩溶液或水,以增大或降低最终钠浓度。此类反馈系统不但结构复杂,价格昂贵,而且容易发生故障。这些反馈系统通常依赖于电导率的测量,而众所周知,电导率测量问题重重,且精度有限。此外,这些反馈系统还将导致系统物理尺寸增大以及一次性部件的数量增加。

[0024] 现有吸附系统的特征在于,铵、钾、钙、镁交换时释放大量的钠。这使得再生透析液中的钠稳步增加,从而导致透析液中的钠浓度持续增大。除了钠之外,碳酸氢根和氯离子等其他成分的浓度也鲜有控制。如此,有可能导致患者体内产生不良状况以及高氯血酸中毒等潜在危害状况,此类状况在通过Ca、Mg、K的氯盐对已使用透析液进行复原时尤其可能发生。REDY等某些现有吸附系统利用Ca/Mg/K的乙酸盐溶液来抑制或缓解上述不良效应。然而,由于乙酸盐溶液已知在热灭菌方面存在问题,因此将此类现有吸附系统局限于该盐的非无菌溶液用途。碳酸氢盐或乳酸盐等其他弱酸盐由于溶解度不足,因此在实际中无法用于透析液的复原。

[0025] 上述系统的关键问题在于,尚未有人认识到铵与Ca、Mg、K这些其他透析液阳离子的交换特性之间存在选择性,因此也无法认识到将这一选择性用于基于吸附剂的透析液再生技术的可能性。现有技术致力于在再生透析液的低pH值与高量钠释放之间取得平衡,并通过在合成过程中将钠预载于吸附剂的方式实施这一目标。然而,这一做法虽然付出了大量释放钠的代价,却鲜少能够实现可接受的pH值演变方式。因此,大多数透析中使用的透析组合物存在缺陷,或甚至可能对患者有害。

## 发明内容

[0026] 本发明提供一种用于去除透析液中代谢废物的吸附剂,该吸附剂含有可溶性钠离子源。

[0027] 该可溶性钠离子源可以均匀混合物的形式存在,该均匀混合物含有(1)含固定于固体担体上的尿毒症毒素处理酶的尿毒症毒素处理酶颗粒,(2)构造为令铵离子主要与氢离子交换且令必需阳离子主要与钠离子交换的阳离子交换颗粒以及(3)阴离子交换颗粒当中的至少一种。

[0028] 相应地,本发明提供一种用于去除透析液中代谢废物的吸附剂,该吸附剂包括(a)含固定于固体担体上的尿毒症毒素处理酶的尿毒症毒素处理酶颗粒,(b)构造为令铵离子主要与氢离子交换且令必需阳离子主要与钠离子交换的阳离子交换颗粒以及(c)阴离子交

换颗粒的均匀混合物,以及还包括可溶性钠离子源。

[0029] 本发明还提供一种吸附剂制备方法,包括:将可溶性钠离子源的颗粒与(a)含固定于固体担体上的尿毒症毒素处理酶的尿毒症毒素处理酶颗粒,(b)构造为令铵离子主要与氢离子交换且令必需阳离子主要与钠离子交换的阳离子交换颗粒,(c)阴离子交换颗粒以及(d)有机化合物吸附颗粒中的至少一种相混合;以及含有所述混合物。

[0030] 在另一方面,本发明提供一种将尿素水解为铵和碳酸氢根且主要通过质子交换结合铵的吸附剂。铵交换出的质子与碳酸氢根结合,所形成的碳酸以 $\text{CO}_2$ 的形式释放。也就是说,该吸附剂通过将尿素转化为 $\text{CO}_2$ 的方式去除尿素。如此,可在再生透析液中产生可重复且与已使用透析液中尿素浓度无关的化学条件。

[0031] 在另一方面,本发明提供一种主要通过钠离子交换结合必需阳离子的吸附剂。

[0032] 在另一方面,本发明提供一种吸附剂,该吸附剂(a)将尿素水解为铵和碳酸氢根,以及(b)主要通过质子交换结合铵且主要通过钠离子交换结合必需阳离子。

[0033] 在另一方面,本发明提供一种吸附筒,该吸附筒包括盛于筒内的本申请所述吸附剂。

[0034] 在另一方面,本发明提供一种处理和循环使用透析液的透析系统,该系统包括:本申请所述吸附筒,该吸附筒在所述吸附剂中发生离子交换后释放出预期量的钠;将已使用透析液从已使用透析液源输送至所述吸附筒中的导管;将再生透析液从该吸附筒输送至所述已使用透析液源的导管;以及注入系统,该注入系统将含必需阳离子的注入液注入所述再生透析液中,从而使得该溶液与从所述吸附筒释放出的预期量的钠结合后形成预定透析液钠浓度。

[0035] 所述吸附筒包括本申请所述吸附剂,该吸附剂主要通过Na交换(化学计量)结合Ca、Mg、K。已使用透析液的Ca、Mg、K浓度在吸附剂再生前仅存在微小的(绝对)波动,而且在很大程度上受因之前再生和复原过程中加入注入液而形成的预定浓度的控制。所述必需阳离子一般引入注入液内。该注入液的必需阳离子浓度设置为使得其与之前在吸附剂上与已使用透析液中的Ca、Mg、K交换而释放出的Na所导致的Na增量相匹配。再生透析液与该匹配注入液结合后可产生所需(预定)钠浓度。根据所选择的注入液组成和注入速率,所述系统可设置为在不使用反馈控制系统的情况下,在再生透析液中形成特定的钠浓度演变方式,或者在再生透析液中保持恒定的钠浓度。

[0036] 相应地,在另一方面,本发明提供一种透析过程中的透析液再生方法,包括重复如下步骤:

[0037] (1) 将已使用透析液从已使用透析液源输送至吸附剂,所述吸附剂(i)将尿素水解为铵和碳酸氢根,以及(ii)主要通过质子交换结合铵且主要通过钠离子交换结合必需阳离子,从而生成再生透析液;

[0038] (2) 将必需阳离子引入所述再生透析液中,以复原所述透析液;以及

[0039] (3) 将复原透析液从所述吸附剂输送至所述已使用透析液源,

[0040] 其特征在于,在所述吸附剂中发生离子交换后,产生预定钠离子浓度。

[0041] 在另一方面,本发明提供一种试剂盒,包括:本申请所述吸附剂;以及含必需离子盐的注入液。

## 附图说明

[0042] 为使本发明易于理解并能够付诸实践,以下将结合附图和实施例,对本发明实施方式进行了描述。附图与说明书一道用于进一步说明本发明的实施方式,并用于阐明各种原理和优点。

[0043] 图1为本发明阳离子交换剂离子交换特性的一种可能解释的示意图。

[0044] 图2为用于吸附剂测试的单回路透析系统示意图。

[0045] 图3为用于吸附剂测试的双回路透析系统示意图。

[0046] 图4中:a)所示为患者尿素水平对钠离子浓度的影响;b)所示为透析液尿素和Ca/Mg/K对钠离子浓度的影响。

[0047] 图5所示为双回路透析系统纯化前后模拟患者生物流体的钠浓度(“血液上游”和“血液下游”)及本发明复原再生透析液钠浓度(“透析液上游”)。

[0048] 图6中:a)所示为现有基于吸附剂的透析系统的初始钠浓度下降及后续钠浓度逐渐升高;b)所示为改进吸附剂克服初始钠浓度下降但未使钠浓度的逐渐升高产生变化的效果;c)所示为改进系统因同时解决了初始钠浓度下降和后续钠浓度逐渐升高而在整个透析过程中实现平稳钠浓度的效果;d)所示为改进系统因同时解决了初始钠浓度下降和后续钠浓度逐渐升高而在整个透析过程中实现钠浓度逐渐降低的效果。

[0049] 图7所示为患者尿素水平对碳酸根浓度的影响。

[0050] 图8所示为患者尿素水平对氯离子浓度的影响。

[0051] 图9所示为患者尿素水平对pH值的影响。

[0052] 图10所示为透析液尿素和Ca/Mg/K对碳酸氢根浓度的影响。

[0053] 图11所示为透析液尿素和Ca/Mg/K对氯离子浓度的影响。

[0054] 图12所示为透析液尿素和Ca/Mg/K对pH值的影响。

[0055] 图13所示为吸附剂中的碳酸氢钠对钠离子浓度的影响。

[0056] 图14所示为吸附剂中的碳酸氢钠对碳酸氢根浓度的影响。

[0057] 图15所示为吸附剂中的碳酸氢钠对氯离子浓度的影响。

[0058] 图16所示为本发明透析过程。

## 具体实施方式

[0059] 本发明涉及一种用于去除透析液中代谢废物的吸附剂。本发明尤其涉及一种用于去除透析液中的代谢废物且含有可溶性钠离子源的吸附剂。如本申请中所述,本领域中用于在基于吸附剂的透析中减小初始钠浓度下降的传统做法为合成时的吸附剂改性,或者在再生透析液中注入盐溶液。所述吸附剂含离子交换系统,该离子交换系统将尿素转化为铵离子,并构造为令铵离子主要交换氢离子,而且令必需阳离子主要交换钠离子。该吸附剂可含有尿毒症毒素处理酶颗粒,该酶颗粒可与阳离子交换颗粒以及阴离子交换颗粒相混合。

[0060] 阳离子交换材料和阴离子交换材料的组合选择为可获得如下特性:有利于铵交换为质子,但不影响必需阳离子交换为钠。如此,再生透析液中的钠浓度与已使用透析液中的铵浓度(即尿素浓度)无关。相反,再生透析液中的钠绝对量取决于因与已使用透析液中的钙、镁、钾等阳离子交换而释放的钠量,而这些阳离子的(绝对)浓度已知具有相对较小的波动。事实上,Ca、Mg、K浓度约等于透析液再生和复原时透析系统中的预设浓度。因此,本发明

还涉及上述吸附剂与注入(复原)系统的结合使用,该系统用于补偿透析液再生过程中Ca、Mg、K交换所导致的钠释放量(几乎恒定)。所述吸附剂优选含有其量足以防止再生透析液中发生初始“钠量下降”的可溶性钠盐。随后,通过浓度设置为与所释放的钠的浓度相匹配的溶液进行复原(即注入Ca、Mg、K离子),从而在复原后产生所需的目标钠浓度。在实际使用中,注入液的总阳离子浓度约等于所述目标钠浓度。

[0061] 因此,本发明可实现一种通过添加预定量的 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{K}^{+}$ 等阳离子而对已通过与上述吸附剂接触而去除代谢废物的透析液进行补充的透析液再生方法。复原后的再生透析液重新注入需要相应治疗的患者体内。透析后,已使用透析液将含已知量的所述阳离子,并因此使得所述吸附剂释放出相应量的钠离子。如此,钠离子浓度取决于之前用于复原再生透析液时添加的阳离子浓度。如此,可对复原再生透析液中的钠浓度实现前所未有的精确控制,同时无需额外的(反馈控制)重注系统。

[0062] 由于上述离子交换特性所需的离子交换材料钠离子“预载”量相对较低,因此在传统上并不为人所喜。如果不在吸附系统中加入本申请所述可溶性钠盐,上述低预载量将使得基于吸附剂的透析治疗的初始阶段发生显著的“钠量下降”,从而产生有可能对患者有害的低钠浓度,低pH值以及由此产生的低碳酸氢根浓度。此外,如果不加入可溶性钠盐,此类交换系统有可能导致极为负向的总钠平衡,其中,治疗初期患者体内将流失过量的钠,而且在治疗后期也得不到补充。

[0063] 为了解决上述问题,所述吸附剂与可溶性钠盐等可溶性钠离子源相组合,该可溶性钠离子源可与所述吸附材料的至少一种成分相混合。与前述吸附剂相比,通过所述组合,不但可实现差异性交换特性的独特优点,而且同时能够维持安全有效透析治疗所需的生理条件。此外,与其他同类方法相比,通过含有相互混合的可溶性钠盐和吸附材料,可以实现其他独特优点,所述其他同类方法例如为使用与酸性阳离子交换材料相混合的强碱性阴离子交换材料,或者使用碳酸锆钠等释放钠的阴离子交换材料。这些材料的特征在于:部分铵交换为钠,因此导致钠释放量的增大;以及与已使用透析液中的尿素浓度相关。此两特征与本申请所述铵与Ca/Mg及K的选择性交换吸附特性形成对比。

[0064] 此外,由于本申请所述吸附剂的特征在于,再生过程中持续释放钠,而且完全不存在初始阶段的“钠量下降”,因此在传统上并不为人所喜。在现有吸附系统中,这种情况被认为会使得透析液中的钠浓度过量增大,导致过量的钠释入患者体内,从而给患者造成有可能危及其健康的状况。这一状况可通过如下方式得到有效防控:使用只有在与Ca、Mg、K交换时才释放钠的吸附剂;通过加入可溶性钠源,杜绝“钠量下降”;复原时使用与目标透析液钠浓度相匹配的注入浓度。

[0065] 本申请中,“吸附剂”一词泛指以吸附所需目标物质的能力为特征的一类材料。

[0066] 本申请中,“代谢废物”一词是指因代谢产生且待透析液解毒过程中去除的任何透析液成分,通常为有毒成分。典型的代谢废物包括,但不限于,磷酸盐、尿素、肌酐及尿酸。

[0067] 本申请中,“必需阳离子”一词是指存在于透析液中且对透析液的安全有效使用而言为必需的除钠离子之外的其他阳离子。此类离子一般为钙离子和镁离子,但也可包括钾离子。钙、镁、钾在被所述吸附剂去除后,需要重新引入至再生透析液内,以对透析液进行复原。

[0068] “阳离子当量”或“总阳离子当量”是指溶液中除质子之外的所有正电荷当量的总和,单位为mEq/L。

[0069] 本领域技术人员可以理解的是,本申请中的“钠”一词及其符号“Na”可用于指钠离子,而非该元素本身。因此,“钠”、“Na”、“钠离子”及“Na<sup>+</sup>”可互换使用。同样地,本申请中,“钙”、“镁”、“钾”三词及其符号“Ca”、“Mg”、“K”可分别至钙离子、镁离子、钾离子。

[0070] 本申请中,“已使用透析液源”一词是指制造透析液的源头。该源头可以为通过膜交换进行生物流体再生情形中的任何已使用流体源。例如,如果透析法为血液透析,所述已使用透析液源则为血液透析设备中的透析器。在该设备中,来自患者体内的血流与透析液相向流动,并透过将这些液流隔开的膜进行交换。再例如,所述已使用透析液源也可以为腹膜透析中的患者,在该情形中,透析液引入患者腹膜腔内,并在该处发生交换。

[0071] 本申请中,“阳离子交换颗粒”一词是指当与阳离子性或带正电物质接触时能够捕获或固定该物质的颗粒,其中,往往通过令所述带正电物质的溶液流过该颗粒表面的方式完成上述接触。

[0072] 本申请中,“阴离子交换颗粒”一词是指当与阴离子性或带负电物质接触时能够捕获或固定该物质的颗粒,其中,往往通过令所述带负电物质的溶液流过该颗粒表面的方式完成上述接触。

[0073] 本申请中,“尿毒症毒素处理酶”一词是指能够将尿毒症毒素作为底物与其反应的酶。例如,该尿毒症毒素处理酶可以为能够将尿素作为底物,将尿酸作为底物或将肌酸酐作为底物与其反应的酶。尿毒症酶可以为经测定在体外具有此功能的酶,该测定例如通过令所述酶与尿毒症毒素在溶液中反应并测量该尿毒症毒素浓度的下降的方式完成。尿毒症毒素处理酶例如包括,但不限于,尿素酶(与尿素反应)、尿酸酶(与尿酸反应)或肌酸酐酶(与肌酸酐反应)。

[0074] 本领域技术人员可以理解的是,本申请中的“尿毒症毒素”一词是指含有废物的一种或多种化合物,该废物例如来自蛋白质、核酸等物质的分解。尿毒症毒素例如包括尿素、尿酸、肌酸酐和 $\beta$ -2( $\beta_2$ )微球蛋白,但本发明不限于此。在健康个体中,尿毒症毒素通常通过尿液排出体外。然而,在某些个体中,尿毒症毒素从体内排出的速度不够快,从而导致尿毒症毒性,即以至少一种尿毒症毒素的水平高于该尿毒症毒素正常生理水平为特征的疾病或症状。与尿毒症毒素相关的病症例如包括肾病或肾功能障碍、痛风以及接受化疗的对象体内的尿毒症毒性,但本发明不限于此。

[0075] 本申请中,“尿毒症毒素处理酶颗粒”一词是指颗粒形式的尿毒症毒素处理酶。该酶可通过共价键或物理键固定至生物相容性固体担体上,也可通过交联、包封或任何其他方式固定。

[0076] 本申请中,“可溶性源”一词是指不同于所述吸附剂的其他成分且可添加至其他成分中、或与其他成分混合、或作为独立于其他吸附剂成分的层、或与其他吸附剂成分处于不同隔室内的化合物。该可溶性源通常以与所述吸附剂内的其他固体颗粒相混合的固体颗粒形式添加至该吸附剂中。

[0077] 本申请中,“生物相容性”一词是指不会对人体或动物体产生不利生物反应的材料特性。

[0078] 本申请中,“均匀”一词是指基本上均匀的混合物,也就是说,指该混合物在任何给

定样品中,其各种成分的比例均相同,从而使得该混合物保持一致性。虽然均匀混合物总体上具有同一组成,但是可以理解的是,在固体颗粒混合时,样品中可能存在未完全混合的区域。

[0079] “粒径”一词是指颗粒的直径或当量直径。“平均粒径”一词是指,虽然大部分颗粒的粒径接近于指定粒径,但仍有某些颗粒的粒径大于指定粒径,而且有某些颗粒的粒径小于指定粒径。与此同时,粒子分布的峰值为指定粒径。因此,举例而言,如果平均粒径为50微米,则将存在某些大于50微米的颗粒,还将存在某些小于该粒径的颗粒。

[0080] 本申请中,“再生”一词是指通过破坏尿毒症毒素和/或以吸附剂吸收尿毒症毒素的方式对透析液进行解毒的操作。

[0081] 本申请中,“再生透析液”一词是指通过破坏尿毒症毒素和/或以吸附剂吸收尿毒症毒素的方式解毒后的透析液。

[0082] 本申请中,“复原”一词是指在透析前将再生透析液转化为与新鲜透析液具有基本相同的状态和化学组成的操作。

[0083] 本申请中,“复原透析液”一词是指在透析前转化为与新鲜透析液具有基本相同的状态和化学组成的透析液。

[0084] 本申请中,“主要”一词旨在表示大部分或原则上会发生的情形或状态,同时并不排除一定量的另一情形或状态也以最小程度发生的可能性。例如,该词可以指>80%,或>90%,或>95%,或大于99%。为了消除歧义,该词也涵盖只有一种情形或状态发生且完全排除其他情形或状态的可能性。

[0085] “基本上”一词不排除“完全”的含义,例如,“基本上不含”Y的组合物可完全不含Y。必要时,“基本上”一词可从本发明的定义中摘除。

[0086] 除非另有说明,“包括”、“含有”及其在语法上的变形旨在表示一种“开放性”或“包容性”的表达方式,这些词不但涵盖已列举出的物项,而且允许纳入其他未列举出的物项。此外,在上下文有要求的情况下,还可向这些词语赋予与“由……组成”这一表达方式同等的排他含义。

[0087] 本申请中,“约”这一词在描述制剂成分浓度的语境中通常表示所列值的 $\pm 5\%$ ,更通常表示所列值的 $\pm 4\%$ ,更通常表示所列值的 $\pm 3\%$ ,更通常表示所列值的 $\pm 2\%$ ,更通常表示所列值的 $\pm 1\%$ ,更通常表示所列值的 $\pm 0.5\%$ 。

[0088] 在本发明当中,某些实施方式可以以值域的形式公开。应该理解的是,这种值域形式的描述仅仅是为了方便和简洁,不应解释为对所公开的值域的范围造成硬性限制。因此,对值域的描述应视为不但包括具体公开的所有可能的子值域,而且还包括该值域内的各个数值。举例而言,对1至6等值域的描述应视为不但包括1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等具体公开的子值域,而且还包括1、2、3、4、5、6等该值域内的单值。无论值域的宽广度如何,均适用这一原则。

[0089] 尿毒症毒素处理酶可固定于能够为尿毒症毒素处理酶颗粒提供固定作用的任何已知担体材料上。其中,可通过吸附于氧化铝上等物理手段实现固定。在一种实施方式中,采用未固定的酶。或者,也可采用其他方式实现尿素向氨的转化。

[0090] 在一种实施方式中,所述担体材料为生物相容性基底材料,所述酶可共价结合至该基底材料上。该生物相容性材料可以为碳水化合物类聚合物、有机聚合物、聚酰胺、聚酯

或无机聚合材料。所述生物相容性基底材料既可以为由一种材料构成的均匀基底材料,也可以为由至少两种材料构成的复合基底材料。该生物相容性基底材料可以为纤维素、Eupergit、二氧化硅(如硅胶)、磷酸锆、氧化锆、尼龙、聚己内酯及壳聚糖当中的至少一种。

[0091] 在一种实施方式中,尿毒症毒素处理酶通过固定技术固定于生物相容性基底材料上,该固定技术选自戊二醛活化法、环氧基团活化法、环氧氯丙烷活化法、溴乙酸活化法、溴化氰活化法、硫醇活化法、N-羟基琥珀酰亚胺偶联法、二酰亚胺偶联法以及酰胺偶联法。所使用的固定化技术中还可使用3-氨基丙基三乙氧基硅烷、3-缩水甘油氧基丙基三甲氧基硅烷或3-巯基丙基三甲氧基硅烷等硅烷类联结剂。所述生物相容性基底材料表面还可以葡聚糖或聚乙二醇等反应性层和/或稳定化层,合适的联结剂以及乙二胺、1,6-二氨基己烷、硫代甘油、巯基乙醇及海藻糖等稳定化分子进行官能化。所述尿毒症毒素处理酶既可以纯化形式使用,也可以粗提物形式使用,如刀豆(Jack Bea)或其他合适尿素酶源的尿素酶提取物。

[0092] 所述尿毒症毒素处理酶颗粒可具有将尿素转化为碳酸铵的能力。在一种实施方式中,该尿毒症毒素处理酶为尿素酶、尿酸酶及肌酸酐酶中的至少一种。在一种优选实施方式中,该尿毒症毒素处理酶为尿素酶。

[0093] 在一种实施方式中,所述尿毒症毒素处理酶颗粒为尿素酶颗粒。

[0094] 在一种实施方式中,所述尿毒症毒素处理酶颗粒的平均粒径为约10微米至约1000微米,约100微米至约900微米,约200微米至约900微米,约300微米至约800微米,约400微米至约700微米,约500微米至约600微米,约25微米至约250微米,约25微米至约100微米,约250微米至约500微米,约250微米至约1000微米,约125微米至约200微米,约150微米至约200微米,约100微米至约175微米以及约100微米至约150微米。

[0095] 在一种实施方式中,所述生物相容性基底材料上固定1000至10000个单位的尿素酶。所固定的尿素酶与基底材料的总重量为约0.5g至约30g。

[0096] 在一种实施方式中,所述阳离子交换颗粒含有质子化形式的非结晶水不溶性金属磷酸盐。在一种实施方式中,该金属选自钛、锆、钪及其组合。在一种实施方式中,磷酸盐难溶于水的所述金属为锆。其中,难溶性磷酸盐应理解为水溶性不高于10mg/L的磷酸盐。优选地,所述阳离子交换颗粒为磷酸锆颗粒,该颗粒构造为令铵离子主要交换氢离子,而且令必需阳离子主要交换钠离子。

[0097] 在一种实施方式中,通过在合成时将所述阳离子交换颗粒设定至低pH值的方式,将其构造为令铵离子主要交换氢离子,而且令必需阳离子主要交换钠离子。为了优化这一特性,所述阳离子交换颗粒在合成时通常设定至低pH值及低载钠量。在一种实施方式中,该阳离子交换剂在酸存在的条件下合成。pH值的设定通过将pH值调节至所需水平的方式实现,例如,通过以氢氧化钠等碱滴定,以将pH值升至能够实现所需差异性交换特性的水平。该滴定还用于使得所述阳离子交换颗粒具有足以按照愿望实现钠与钙、镁、钾的交换的载钠量。在一种实施方式中,所述阳离子交换材料为磷酸锆。磷酸锆可通过现有方法合成,例如,通过碱性硫酸锆(BZS)或碳酸锆与磷酸的反应合成。如果使用其他酸,则必须另外提供磷酸根来源。一般情况下,通过以碱滴定反应产物的方式,将pH值设定至3.5至5.0,优选4.5左右。

[0098] 磷酸锆颗粒的平均粒径可以为约10微米至约1000微米,约100微米至约900微米,

约200微米至约900微米,约300微米至约800微米,约400微米至约700微米,约500微米至约600微米,约25微米至约200微米,或者约25微米至约150微米,或者约25微米至约80微米,或者约25微米至约50微米,或者约50微米至约100微米,或者约125微米至约200微米,或者约150微米至约200微米,或者约100微米至约175微米,或者约100微米至约150微米,或者约150微米至约500微米,或者约250微米至约1000微米。磷酸锆颗粒可固定于能够为磷酸锆颗粒提供固定作用的任何已知担体材料上。在一种实施方式中,该担体材料为生物相容性基底材料。在一种实施方式中,通过将磷酸锆颗粒以物理方式压实至预定体积的方式,实现磷酸锆颗粒的固定。在一种实施方式中,通过烧结磷酸锆或磷酸锆与合适陶瓷材料的混合物的方式,实现磷酸锆颗粒的固定。所述生物相容性基底材料既可以为由一种材料构成的均匀基底材料,也可以为由至少两种材料构成的复合基底材料。

[0099] 合适的阳离子交换材料为构造为令铵离子主要交换氢离子且令必需阳离子主要交换钠离子的材料。这一特性可通过测量所述材料的离子交换能力的方式进行测定。其中,当在钙、镁和/或钾离子存在的条件下测量钠离子浓度的经时变化时,应该能够测量到钠离子浓度的增大;然而,当不存在钙、镁和/或钾离子时,即使存在因尿素分解而生成的铵离子,钠离子浓度也不应发生变化。

[0100] 所述阴离子交换颗粒可含有非结晶且部分水合的水不溶性金属氧化物,该金属氧化物以其氢氧根、碳酸根、乙酸根和/或乳酸根的反离子形式存在,所述金属可选自钛、锆、钪及其组合。在一种实施方式中,所述金属为锆。所述阴离子交换颗粒可以为氧化锆颗粒。优选地,该阴离子交换颗粒为水合氧化锆颗粒。

[0101] 在一种实施方式中,所述阴离子交换颗粒设定至碱性pH值。在一种实施方式中,该阴离子交换颗粒设定至7至14的pH值。在一种实施方式中,该阴离子交换颗粒设定至12至13的pH值。实现这种设定的一种方法为,以碱令所述阴离子交换颗粒饱和。在一种实施方式中,该碱选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、氢氧化镁、氢氧化钙、碳酸钙、碳酸镁、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸铵以及氢氧化铵。优选地,该碱选自氢氧化钠、碳酸钠及碳酸氢钠。碱性阴离子交换颗粒优选分别为铵和Ca/Mg/K产生所需的选择性吸附交换特性,尤其优选在于上述酸性阳离子交换颗粒组合时产生这一特性。可以理解的是:用作阴离子交换材料的所述金属氧化物一般通过先令碳酸盐等前驱物与氢氧化物反应而将该前驱物转化为所述氧化物,然后可选地对该氧化物进行滴定的方式合成;如果不对该产物进行洗涤时,该产物内将保留过量的氢氧根。当使用钠盐时,所述碱则可作为钠离子源。因此,当使用未经洗涤的阴离子交换颗粒时,优选氢氧化钠。

[0102] 氧化锆颗粒的平均粒径可以为约10微米至约1000微米,约100微米至约900微米,约200微米至约900微米,约300微米至约800微米,约400微米至约700,约500微米至约600微米,约10微米至约200微米,或者约10微米至约100微米,或者约10微米至约30微米,或者约10微米至约20微米,或者约20微米至约50微米,或者约25微米至约50微米,或者约30微米至约50微米,或者约40微米至约150微米,或者约80微米至约120微米,或者约160微米至约180,或者约25微米至约250,或者约250微米至约500,或者约250微米至约1000微米。氧化锆颗粒可固定于能够为氧化锆颗粒提供固定作用的任何已知担体材料上。在一种实施方式中,通过将氧化锆颗粒以物理方式压实至预定体积的方式,实现氧化锆颗粒的固定。在一种实施方式中,通过烧结氧化锆或氧化锆与合适陶瓷材料的混合物的方式,实现氧化锆颗粒

的固定。在一种实施方式中,所述担体材料为生物相容性基底材料。该生物相容性材料可以为碳水化合物类聚合物、有机聚合物、聚酰胺、聚酯、聚丙烯酸酯、聚醚、聚烯烃、无机聚合材料或陶瓷材料。该生物相容性基底材料可以为纤维素、Eupergit、二氧化硅、尼龙、聚己内酯及壳聚糖当中的至少一种。

[0103] 在一种实施方式中,所述氧化锆颗粒可由任何能够吸附磷酸根离子和其他阴离子的颗粒代替。优选地,该颗粒能够吸附选自包括磷酸根离子、氟离子、硝酸根离子及硫酸根离子的组的阴离子。所述氧化锆颗粒还可在所吸附阴离子的交换作用下释放乙酸根、乳酸根、碳酸氢根及氢氧根等离子。在一种实施方式中,所述氧化锆颗粒还是良好的铁、铝及重金属结合剂,该重金属选自砷、铋、镉、钴、铜、铅、汞、镍、钯及银。

[0104] 在一种实施方式中,阳离子交换颗粒与阴离子交换颗粒之比为1:1至5:1。在一种实施方式中,阳离子交换颗粒与阴离子交换颗粒之比为2:1至3:1。在一种实施方式中,阳离子交换颗粒与阴离子交换颗粒之比约为2.4:1。阴离子交换剂用作所述低pH值阳离子交换剂的pH值缓冲剂,但是在上述比率下,阴离子交换剂颗粒独自的缓冲能力不足以补偿阳离子交换剂所引起的酸化和钠浓度下降。

[0105] 所述吸附剂含有可溶性钠源,其所提供的钠可克服初始钠浓度下降。相应地,与现有材料在透析法初始阶段中的表现相比,本发明吸附材料呈现较小的钠离子浓度下降。理想情况下,不发生初始钠离子浓度下降。

[0106] 在一种实施方式中,所述可溶性钠离子源可以为可溶性盐的颗粒。在一种实施方式中,该可溶性盐为碱性盐。在一种实施方式中,该可溶性盐选自碳酸钠、碳酸氢钠和氢氧化钠中的一种或多种。该可溶性盐也可以为氯化钠等中性盐,或者乳酸钠或乙酸钠等弱酸盐。

[0107] 要想产生所需的交换选择性,所述吸附材料在合成时需要具有相对较低的载钠量。因此,为了克服该吸附材料引起的初始钠浓度下降,需要另外添加钠离子源。

[0108] 所述吸附剂含有源自以下两个原因的碳酸氢根:尿素分解生成;透析液从患者体内带入。在初始阶段,碳酸氢根被阳离子交换剂所释放的氢离子中和后生成二氧化碳,因此浓度会发生下降。为了实现补偿,还可直接在所述吸附剂中加入盐,以引入碳酸根和/或碳酸氢根。举例而言,这可通过引入碳酸钠或碳酸氢钠的方式实现,或者通过引入乙酸钠或乳酸钠等能够导致透析液中碳酸氢根增多的弱酸盐的方式实现。其中,由于钠盐可进一步作为钠源,因此优选钠盐。此外,由于阴离子交换剂的量不足以补偿所述低pH值阳离子交换剂,因此还需实现pH值的平衡。该平衡可通过引入氢氧化钠、碳酸钠或碳酸氢钠等碱性材料的方式实现。其中,虽然可通过分别加入相应化合物的方式消除上述每种浓度下降,但是可以理解的是,由于碳酸钠或碳酸氢钠的引入可解决所有缺陷,因此碳酸钠和碳酸氢钠为优选钠离子源。

[0109] 据认为,上述吸附剂将尿素主要转化为 $\text{CO}_2$ ,从而使得基于吸附剂的透析液再生在化学方面很大程度上与已使用透析液的尿素浓度无关,但是本发明并不希望受制于这一理论。首先,已使用透析液中所含的尿素转化为铵和碳酸氢根。随后,所述离子交换剂将铵主要与质子交换。交换出的质子与碳酸氢根结合后生成 $\text{CO}_2$ ,后者随后释放至系统之外。钙、镁、钾等阳离子主要与钠交换。优选地,所述吸附剂为含有计算量的碳酸钠和/或碳酸氢钠的均匀混合物。所加入的碳酸钠/碳酸氢钠仅影响再生透析液的钠浓度,并不使吸附剂的交

换特性发生变化。

[0110] 可选地,所述吸附剂可含有能够促进CO<sub>2</sub>释放的碳酸酐酶。碳酸酐酶可催化将二氧化碳和水转化为碳酸、质子及碳酸氢根离子的反应。举例而言,其中可使用源自人或牛红细胞的碳酸酐酶以及重组人碳酸酐酶。与上述尿毒症毒素处理酶颗粒一样,碳酸酐酶可固定至任何已知担体材料上。其中,碳酸酐酶既可与尿毒症毒素处理酶颗粒分别固定,也可固定至相同颗粒上。

[0111] 在一种实施方式中,所述吸附剂还含有有机化合物吸附剂。该有机化合物吸附剂既可与所述尿毒症毒素处理酶颗粒以及阳离子交换颗粒和/或阴离子交换颗粒相混合,也可单独形成一层。该有机化合物吸附剂可选自活性炭、分子筛、沸石及硅藻土等。该有机化合物吸附剂可以为活性炭颗粒。在一种实施方式中,主层中的所述有机化合物吸附剂为活性炭滤垫。在另一实施方式中,该有机化合物吸附剂含活性炭颗粒。

[0112] 所述活性炭颗粒的平均粒径可以为约10微米至约1000微米,约10微米至约250微米,约20微米至约200微米,约25微米至约150微米,约50微米至约100微米,约25微米至约250微米,或者约100微米至约200微米,或者约100微米至约150微米,或者约150微米至约300微米,或者约200微米至约300微米,或者约400微米至约900微米,或者约500微米至约800微米,或者约600微米至约700微米,或者约250微米至约500微米,或者约250微米至约1000微米。

[0113] 在一种实施方式中,所述活性炭颗粒可由任何能够吸附有机化合物的颗粒代替。优选地,该颗粒能够吸附选自包括肌酸酐、尿酸和其他中小尺寸有机分子的组的有机化合物和/或有机代谢物,而且不因交换而释放任何物质。该活性炭颗粒还可以物理方式压实至预定体积,以达到节省空间的目的。在一种实施方式中,该活性炭颗粒以物理方式压实成活性炭滤垫。

[0114] 本发明还提供一种吸附剂制备方法,包括:将用于将尿素转化为铵离子的固定化尿毒症毒素处理酶颗粒与构造为令铵离子主要交换氢离子且令必需阳离子主要交换钠离子的阳离子交换颗粒相混合;提供钠源;以及可选地,混入阴离子交换颗粒和/或有机化合物吸附剂颗粒。

[0115] 在一种实施方式中,所述吸附剂容纳于至少一个吸附筒中。该吸附筒可构造为易于从透析装置上拆下。该吸附筒可采用紧凑的设计,而且由耐磨损的材料制成。该吸附筒可由具有化学惰性和生物惰性的弹性材料制成。所述吸附筒还可以具有在承受所述透析装置内液流系统压力的同时不发生泄露的能力。该吸附筒可由能够经受灭菌条件的材料制成,该灭菌条件例如为加热灭菌、环氧乙烷灭菌及电离辐射灭菌。在一种实施方式中,所述吸附筒由丙烯腈-丁二烯-苯乙烯共聚物制成。该吸附筒也可由聚碳酸酯、聚丙烯或聚乙烯制成。在一种实施方式中,所述吸附筒的出入口处以及/或者所述吸附剂各层之间还可设置滤垫和滤纸,以滤除该吸附剂各层产生的任何颗粒。

[0116] 本发明还涉及一种透析液再生方法,其中,通过添加预定量的Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup>等阳离子,对已通过本发明吸附剂接触而去除代谢废物的透析液进行补充。透析后,已使用透析液将含已知量的所述阳离子,并因此使得所述吸附剂释放出相应量的钠离子。如此,再生透析液的钠离子浓度取决于之前用于复原再生透析液时添加的阳离子浓度。该系统使用将尿素主要转化为CO<sub>2</sub>且令钙、镁、钾等阳离子主要与钠交换的吸附剂。其中,注入浓度使得注入

成分(Ca,Mg,K)所交换的钠量在与用于Ca、Mg、K复原的注入体积合并时,产生所需的目标钠浓度。由此可见,该透析液再生和复原系统的注入系统本身具有内在调控功能。该系统既能够在再生透析液中产生特定的钠浓度演变方式,而且能够在再生透析液中保持恒定的钠浓度,同时无需使用反馈控制系统。

[0117] 本发明的一项优点在于,能够将透析液内的钠水平保持于所需范围。如此,有助于减少患者因血液内钠水平的升高或降低而经历的不适。

[0118] 与现有透析设备相比,本发明系统能够显著减小透析液钠浓度控制中的变动。举例而言,其可以实现目标浓度 $\pm 5\%$ 内的控制精度。该系统可例如将透析液钠浓度维持于132mEq/L至145mEq/L范围内。此外,其还可实现特定的浓度演变方式(例如用于“钠浓度建模”),而且该情形下同样可实现 $\pm 5\%$ 的控制精度。此外,与现有技术相比,碳酸氢根和氯离子浓度可得到更好的控制。

[0119] 本发明吸附系统允许在重新注入电解质时使用氯盐,而现有系统为了将透析液缓冲系统(缓冲物浓度和氯浓度)维持于生理范围内,不得不使用乙酸盐等弱酸盐。与氯盐相比,乙酸盐更为昂贵,而且在以无菌的稳定形式提供时问题更多(在灭菌和储存过程中,组成会发生变化)。然而,虽然本发明允许通过Ca、Mg、K的氯盐提供注入液,但是该系统并不限于此类盐。氯盐可部分由乳酸盐替代,但同时并不改变总盐浓度或注入比。由于氯离子仅部分被乳酸根替代,因此所得注入液不会在溶解性方面受到限制。有利地,此类混合盐溶液可用于提高再生透析液的缓冲能力,从而防止患者发生酸中毒。更有利地,此类溶液可与市售的肠胃外输注液类似,并且可适合于蒸汽灭菌。

[0120] 与现有技术相比,所得系统简单,稳健,小巧,性价比高,而且所含成分更少。据认为,这些优点的原因在于所述吸附剂令铵主要交换为质子且令二价阳离子和钾主要交换为钠这一特性,但是本发明并不希望受制于这一理论。该特性得自于所述吸附剂在合成时有意设定至更低pH值和更低载钠量这一离子交换设计(磷酸锆)。令人惊异的是,已发现,钙、镁、钾的阳离子交换特性与吸附剂的pH值无关,而铵交换特性显著地取决于pH值。根据这一发现,可制造出pH值有利于铵与质子的交换且同时不影响钙、镁、钾与钠的交换的离子交换材料。本发明吸附剂将按照上述方式优化的磷酸锆与碱性pH值水合氧化锆相结合,以实现在将再生透析液的pH值保持于所需目标范围(如6.0至8.0)内的同时,不对离子交换选择性造成影响。然而,如此获得的系统在透析初始阶段会发生透析液钠浓度显著下降至约100mEq/L的现象。为了抵消这种钠浓度下降现象,所述均匀吸附混合物内还加入计算量的碳酸氢钠、碳酸钠、氯化钠或氢氧化钠。

[0121] 如此,再生透析液的钠浓度与已使用透析液中的铵浓度(即尿素浓度)。相反,所交换的钠绝对量取决于已使用透析液中的钙、镁、钾的浓度,而这些离子的浓度已知,而且波动非常小。事实上,这些离子的浓度取决于所述透析系统的透析液再生和复原过程。例如,典型的K、Ca、Mg浓度分别为2mEq/L,3mEq/L和1mEq/L。也就是说,再生过程中钠的实际释放量为已知量,直接取决于再生过程中系统所决定的K、Ca、Mg浓度。如此,便可对用于注入K、Ca、Mg的溶液浓度进行计算,以使得该高浓液的注入所引起的体积增量与K、Ca、Mg的离子交换所引起的钠量增大精确匹配。举例而言,该K、Ca、Mg溶液的浓度可设置为使得K、Ca、Mg的总当量所导致的钠释放当量与形成目标钠浓度(如138mEq/L)所需的溶液体积相吻合。例如,对含3mEq/L的K、3mEq/L的Ca及1mEq/L的Mg的1L已使用透析液再生时,钠的总释放量可

以为5至7mEq,如7mEq。有利地,本发明系统通过注入高浓溶液,对K、Ca、Mg进行复原。其中,复原所述1L已使用透析液所需的高浓溶液总体积为51mL。因此,7mEq的钠与51mL的体积增量相吻合,则添加后流体成分中的钠浓度为 $7/0.051\text{mEq/L}=138\text{mEq/L}$ 。其中,关键的一点是,该浓度与所述目标浓度相同,因此不会影响再生后1.051L总体积中的钠浓度。根据这一范例,再生透析液与K、Ca、Mg高浓液的优选混合比为1000:51。需要注意的是,这一混合比根据理想化的计算得出,实际上还可能需要通过经验优化进一步微调。在实际应用中,钠离子和必需离子的浓度由医生处方决定。其中,可对注入液的组成和注入液的注入体积进行调节,以实现多种不同的方案。此外,钠浓度既可保持稳定,也可通过改变混合比故意造成与目标浓度的偏差(钠浓度建模情形)。或者,也可利用不同浓度的溶液和不同的注入体积比实现不同的Ca、Mg、K、Na目标浓度。

[0122] 在一种实施方式中,所述高浓注入液可进一步含有葡萄糖等渗透剂,以确保注入后的透析液具有正确的渗透压。

[0123] 在一种实施方式中,所述高浓注入液可进一步含有氯化钠等其他盐,该盐可作为一种可变成分,或者说用于通过替代其他氯盐而实现不同Ca、Mg、K目标浓度的“占位盐”。这一做法的优点在于允许一系列不同浓度的高浓注入液以同一注入体积比注入,从而有利于装置的设计。举例而言,此类高浓溶液可含有故意设置成低浓度的氯化钠,以允许在注入后的透析液中形成负的钠浓度梯度。

[0124] 以下,将对秉承本发明某些方面的非限制性实施例进行描述。

[0125] 附图详述

[0126] 使用两种不同规格的实验装置,其差异如表1所示。

	微尺寸	全尺寸
[0127] 总体积	透析液+模拟患者血液: 300mL 注入液: 30~140mL	透析液: 2L 注入液: 4~5L 模拟患者: 40L
透析液流速	9.1mL/min	300mL/min
注入液流速	0.126~0.583mL/min	15~20mL/min
治疗总体积	2.18L	72L
时间	4h	4h
待处理尿素总量	19mmol	640mmol (18g 尿素(氮))
总注入盐量	15mEq	500mEq

[0128] 表1

[0129] 注入物/毒素溶液成分:

[0130] • 阳离子注入物:Ca<sup>2+</sup>:1.5mmol/L;Mg<sup>2+</sup>:0.5mmol/L;K<sup>+</sup>:3.0mmol/L;以及

[0131] • 毒素:尿素:8.9mmol/L;肌酸酐:370μmol/;磷酸根:1.3mmol/L。

[0132] 在现有吸附透析设计中,使用6L透析液和多达1L的注入液。在本发明的一种实施方式中,使用2L透析液和4至5L注入液。因此,与现有吸附透析相比,本发明完成透析疗法所需的总液体积相对不变。现有吸附透析需要大的透析液储存体积(对于REDY系统,体积可达6L)来缓冲钠浓度、碳酸氢根浓度及pH值的变化,而注入液的体积相对较小(1L)。在本发明中,虽然需要通过较大的注入体积实现所需的注入方式,但是由于透析液无需用于缓冲目

的,因此透析液储存体积可减小至2L。

[0133] 微尺寸设备10如图2所示。在相应过程中,首先从配备搅拌器20的已使用透析液储罐15中抽取样品流。其中,透析液流由热交换器25加热至37℃,而且由泵30进行流速控制,该泵连接至压力缓冲器及传感器35。最初,先将含尿素的溶液引入所述已使用透析液储罐中,以模拟第一次透析中通过流经热交换器25而获得加热的已使用透析液。该已使用透析液随后通过吸附筒40,以生成再生透析液。其中,可通过氨传感器45对氨水平进行监测。一种合适的氨传感器为W02017/034481中公开的传感器,该文献的内容通过引用并入本文。在该实验系统中,在所述再生透析液中加入注入物/毒素溶液50,其目的一者在于维持本申请所述的盐浓度,另一者在于以极高的接近程度模拟患者接受治疗时的状况。虽然该实验系统同时加入毒素和注入物,但是可以理解的是,该注入物通常在透析液重新用于透析之前引入再生透析液中。在腹膜透析的情形中,复原透析液引入患者的腹膜腔内,以供毒素发生扩散。在血液透析情形中,毒素透膜扩散进入与患者血液以相反方向流过透析器的复原透析液。在所述实验系统中,复原透析液含有毒素,因此作为已使用透析液接收第二次透析处理。已使用透析液回流至已使用透析液储罐15中。在第二次处理中,已使用透析液从所述已使用透析液储罐中抽出,并在吸附剂中经受透析处理。其中,由气体滴定管55对每次处理中生成的二氧化碳体积进行测量。此外,在每次处理中,还通过采样端口60(已使用透析液)和65(再生透析液)对已使用透析液和再生透析液分别采样,以供分析。微尺寸设备10用于研究透析液的不同成分如何影响 $\text{Na}^+$ 经时释放的影响。

[0134] 吸附筒40内的吸附剂随实验的不同而不同,而且在每种情况下,均含有用于将尿素转化为铵离子且与阳离子交换颗粒相混合的固定化尿毒症毒素处理酶颗粒。该阳离子交换颗粒在本发明中构造为令铵离子主要交换氢离子,而且令钙离子、镁离子和钾离子主要交换钠离子。该阳离子交换材料的工作pH值有利于铵交换为质子,但不影响二价阳离子交换为钠(图1)。因此,再生透析液中的钠浓度与已使用透析液中的铵浓度(即尿素浓度)无关。

[0135] 毒素/注入物溶液50由Ca、Mg、K盐及尿素、肌酸酐和磷酸根源的水溶液构成。Ca、Mg、K通常以氯盐的形式引入。在上述实验系统中,磷酸根的引入在于模拟废物的生成。一般情况下,磷酸根以 $\text{H}_3\text{PO}_4$ 或 $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 的形式引入。当将 $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 用作磷酸根源时,KCl的质量相应地以1:1的摩尔比降低,以使得目标K浓度保持不变。

[0136] 全尺寸装置110如图3所示,其双回路设计具有类似于上述微尺寸装置的第一回路,以及针对模拟患者血液的第二回路。其中,该模拟患者血液采用透析水溶液。在相应过程中,首先由泵145从透析液储罐115中泵取样品流,该样品流通过37℃的热交换器125后流入透析器130,并在该处与模拟血液发生交换。该模拟血液由泵180从模拟血液储罐170泵出后,流经37℃的热交换器180。加热后的模拟血液通过透析器130后,回流至模拟患者血液储罐170。模拟血液和透析液流分别位于膜的(未图示)两侧,并且透过该膜进行交换。随后,已使用透析液由泵135泵出透析器130后,送入压力缓冲表140,并进一步通过吸附筒145,以获得再生处理。注入液150在注入泵155的控制下加入所述再生后的透析液中,以对该透析液进行复原。在可选地将多余液体经排液泵160排入排液储罐165中后,将剩余再生透析液注入透析液储罐115中。

[0137] 以下,将对秉承本发明某些方面的非限制性实施例进行描述。

[0138] 实施例

[0139] 实施例1:磷酸锆的制备

[0140] 磷酸锆通过现有方式合成,例如按照专利号为US3850835的美国专利所述方式,通过碱性硫酸锆与磷酸的含水混合物的反应合成,或者按照专利号为US4256718的美国专利所述方式,通过碳酸锆钠与磷酸的含水混合物的反应合成。

[0141] 所得产物滴定至pH值为4.5。其中,将5M氢氧化钠溶液逐步加入至磷酸锆的水性浆液,直至pH值达到4.5。滴定后,先将磷酸锆洗涤至滤液处于可接受的沥出物范围内,然后将其风干。

[0142] 实施例2:水合氧化锆的制备

[0143] 水合氧化锆通过现有方式合成,例如按照专利号为US4256718的美国专利所述方式,通过碳酸锆钠与氢氧化钠的含水混合物的反应合成。水合氧化锆合成后,所得产物滴定至pH值为12至13。其中,可通过制备水合氧化锆的水性浆液,并以5M氢氧化钠对其进行滴定,直至该浆液的pH值达到12至13。在某些情况下,还将水合氧化锆洗涤至滤液中的沥出物浓度处于可接收的水平范围内,然后将其风干。或者,也可从所述浆液中直接回收水合氧化锆,并将其风干。经历过洗涤步骤的水合氧化锆称为“洗涤水合氧化锆”,直接从滴定浆液中回收的水合氧化锆称为“未洗涤水合氧化锆”。

[0144] 实施例3:用于微尺寸吸附筒的吸附混合物的制备

[0145] 每一实验内的吸附筒均由下列材料构成,并且根据实施例1制备磷酸锆(ZP),根据实施例2制备水合氧化锆(HZO)。其中,如下所示,同时制备洗涤和未洗涤两种水合氧化锆。此外,按照W02011/102807的实施例1和实施例2所述方式,制备固定化尿素酶(IU),该文献的内容通过引用并入本文。所使用活性炭(AC)的粒径为50至200微米。一般情况下,每次仅改变一个实验条件,以区分相应条件变更对再生透析液钠浓度的影响。实验中,按照以下两种方式调节吸附剂的钠浓度和pH值设定点:

[0146] 一、通过可溶性添加物( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ );以及/或者

[0147] 二、改变所使用的水合氧化锆——未洗涤水合氧化锆和洗涤水合氧化锆。

[0148] 在每一实验中,均以带出入口的柔性玻璃柱作为吸附剂容器。上述吸附材料、固定化尿素酶及添加物分别称重后,相互混合,然后以干燥状态填入所述柔性柱中。此外,吸附剂层以棉塞固定到位后,便可将装置安装至透析回路中。

[0149] 微尺寸吸附筒实验

实施例名称	尿素浓度对透析液化学性质的影响			Ca、Mg、K 的注入对透析液化学性质的影响		吸附剂改进后钠离子演变方式的改善		通过改进吸附剂和注入液组成而实现对钠离子演变方式的控制		
实施例	4			5		6		7		
附图	4a、6、7、8、9			4b、10、11、12		13、14、15		6a、6b、6c		
尿素水平	2.23 mM	4.47 mM	8.93 mM	0.00 mM	8.93 mM	8.93 mM	8.93 mM	8.93 mM	8.93 mM	8.93 mM
Ca、Mg、K	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是
磷酸钙 (g)	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
洗涤剂合氧化钙 (g)	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
活性炭 (g)	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8
固定化尿素酶 (g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (g)	0.54	0.54	0.54	0.54	0.54	-	-	0.54	2.2	2.2
NaHCO <sub>3</sub> (g)	-	-	-	-	-	0.43	0.86	-	-	-
注入体积 (mL)	30	30	30	30	30	30	30	30	30	141

[0150] 表2

[0151] 实施例4:尿素浓度对透析液化学性质的作用

[0152] 按照表2给出的组成制备三个完全相同的吸附筒,并以上述循环式微尺寸透析装置10对其进行测试。在以上参考图2所述的循环式微尺寸透析装置10中,三个吸附筒用于测试低、中、高三种尿素浓度,分别代表患者体内的三种尿素水平范围。简单地说,制备含有低、中、高尿素浓度(2.2mM、4.5mM、8.9mM)的透析液,以用作初始透析液。所制备的毒素/注入物溶液50含有足以维持所述低、中、高尿素水平的尿素,并含有所需的Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup>、肌酸酐和磷酸根浓度。在该三项实验当中,每一实验的含毒素透析液均通过泵送的方式流过吸附筒,以去除其中的Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup>、尿素、肌酸酐和磷酸根。随后,通过加入所述毒素/注入物溶液对透析液进行复原,以维持所述待处理尿素、肌酸酐和磷酸根浓度,并同时补充Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>和K<sup>+</sup>。实验过程中,通过采样端口60对透析液进行采样。

[0153] 实验观察结果如下:

[0154] (一) 钠:在所有的三种尿素浓度下,Na<sup>+</sup>浓度的经时变化均呈现类似的趋势,表明尿素浓度对吸附筒所释放的Na<sup>+</sup>无影响(图4a);

[0155] (二) 碳酸氢根:HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>的演变方式仅呈现出微弱的与透析液尿素浓度的关联性。HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>在初始阶段发生一定的损失,这与上述的碳酸氢根浓度下降相一致。随后,碳酸氢根未出现明显的大幅升高。这表明,尿素形成的NH<sub>4</sub><sup>+</sup>几乎全部交换为H<sup>+</sup>,而H<sup>+</sup>通过与HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>结合而

释放出 $\text{CO}_2$ (图7)；

[0157] (三) 氯离子： $\text{Cl}^-$ 的演变(斜线)与透析液尿素浓度无关。随着注入液的注入， $\text{Cl}^-$ 稳步升高(图8)；

[0158] (四) pH值：pH值的演变方式仅呈现出微弱的与透析液尿素浓度的关联性(图9)。由此可知， $\text{HCO}_3^-$ 的形式损耗导致酸化， $\text{Cl}^-$ 因注入液的注入而升高。

[0159] 实施例5： $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{K}^+$ 的注入对透析液化学性质的影响

[0160] 为了区分不含尿素(铵)和不含Ca/Mg/K这两种情况对透析液的影响，在以上参考图2所述的循环式微尺寸透析装置10中，使用两个完全相同的吸附筒(参见表2)对分别含尿素和Ca/Mg/K当中一种的透析液进行测试。与实施例4一样，在每一实验中，均通过泵送的方式使透析液流过吸附筒，然后加入注入液，以分别对透析液内的 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{K}^+$ 、尿素、肌酸酐和磷酸根进行补充(按照相应实验需求进行补充)，从而维持其浓度。实验过程中，通过采样端口60对透析液进行采样。

[0161] 实验观察结果如下：

[0162] (一) 钠：在不存在尿素的情况下， $\text{Na}^+$ 的经时演变与典型演变方式类似—— $\text{Na}^+$ 浓度起初发生下降，然后升高(图4b)。与此相对，在不存在 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{K}^+$ 的情况下， $\text{Na}^+$ 浓度的初始下降增大，而且随后相对保持恒定(约110mmol/L)(图4b)。这表明， $\text{Na}^+$ 浓度增大由 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{K}^+$ 引起，其原因可能在于这些阳离子在吸附筒中通过交换而置换和释放 $\text{Na}^+$ (图4b)；

[0163] (二) 碳酸氢根、pH值、 $\text{Cl}^-$ ： $\text{HCO}_3^-$ 的演变方式仅呈现出微弱的与注入离子或尿素的存在与否的关联性。尿素或Ca/Mg的结合均未对 $\text{HCO}_3^-$ 产生显著影响(图10)。经观察， $\text{Cl}^-$ 在存在注入离子的情况下增大，而且其增大量与 $\text{Na}^+$ 的增大量大致相等。在存在尿素但不存在注入离子的情况下，尽管 $\text{Cl}^-$ 随注入液的注入稳步增大，但 $\text{Cl}^-$ 未见增大(图11)。由此可见，注入离子的加入在形式上可增大NaCl浓度。此外，在存在Ca/Mg但不存在尿素的情况下，可观察到极低的pH值(图12)。由此可知， $\text{HCO}_3^-$ 的形式损耗导致酸化， $\text{Cl}^-$ 因注入液的注入而升高。

[0164] 实施例6：改进后 $\text{Na}^+$ 演变方式的改善

[0165] 为了研究在吸附剂中加入可溶性钠盐时对透析液的影响，在以上参考图2所述的循环式微尺寸透析装置10中，以完全相同的透析液和注入液对两种不同组成的吸附剂(见表2的实施例6一栏)进行测试。其中，这两种吸附剂除碳酸氢钠含量不同之外，在组成上完全相同。

[0166] (一) 钠：通过增大所述吸附混合物的(碱性) $\text{Na}^+$ 盐含量，初始 $\text{Na}^+$ 浓度下降得到了防止，或至少得到了遏制。稳定阶段内的 $\text{Na}^+$ 浓度升高斜率未受影响(图13)。由此可见，(碱性) $\text{Na}^+$ 盐的加入可减轻或防止现有系统中明显可见的初始 $\text{Na}^+$ 浓度下降，同时不影响吸附剂的离子交换特性；

[0167] (二) 碳酸氢根：通过增大所述吸附混合物的(碱性) $\text{Na}^+$ 盐含量，通常可见的初始 $\text{HCO}_3^-$ 浓度下降得到显著改善。稳定阶段内的 $\text{HCO}_3^-$ 升高未受影响，而且保持于0左右(图13)。由此可见，(碱性) $\text{Na}^+$ 盐的加入可减轻初始 $\text{HCO}_3^-$ 浓度下降，同时不影响吸附剂的离子交换特性；

[0168] (三) 氯离子： $\text{Cl}^-$ 的演变方式基本上与所述吸附混合物的(碱性)钠盐含量无关(图15)。由此可见，(碱性) $\text{Na}^+$ 盐的加入不会对 $\text{Cl}^-$ 浓度造成显著影响。

[0169] 实施例7：通过改进吸附剂和注入液组成而实现对 $\text{Na}^+$ 演变方式的控制

[0170] 为了有利地利用实施例4、实施例5和实施例6中揭示的概念构建一种本身具有内在调控功能的吸附透析系统,该实施例中进行了一系列具有改进吸附剂和注入液组成的实验。其中,在以上参考图2所述的循环式微尺寸透析装置10中,对三个吸附筒进行测试(见表2的实施例7一栏)。在第一实验中,模拟透析过程采用未改进的吸附剂和未改进的注入液(图6a)。结果显示,钠浓度在初始的特征性下降后稳步升高。在第二实验中,将 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 作为可溶性钠盐加入吸附剂的方式,进行吸附剂改进。结果显示,虽然未发生初始钠浓度下降,但是随后仍然存在钠浓度上升斜率(图6b)。在第三实验中,透析回路中除了与上述相同的改进吸附剂之外,还使用改进注入液。其中,注入液组成改进成能够抵消透析液的钠浓度上升斜率(图6c)。其中,注入液组成的改进通过增大注入体积的方式实现。此外,通过其他改进方式,还可实现与钠浓度建模中常用的钠浓度斜率类似的负的钠浓度斜率(图6d)。举例而言,当使用透析起始时为142mM的钠浴,而且在透析时结合使用以适当方式改进的注入液组成和注入速率时,本申请公开的吸附剂可实现上述效果。

[0171] 实施例8:水合氧化锆的变更、可溶性钠盐及注入条件对阳离子交换效率的影响之比较

[0172]

实施例	8A	8B (8A 的重复)	8C	8D	8E	8F	8G
尿素水平	8.93mM	8.93mM	8.93mM	8.93mM	0.00mM	8.93mM	8.93mM
Ca、Mg、K	是	是	是	否	是	是	是
磷酸锆(g)	40	40	40	40	40	40	40
洗涤水合氧化锆(g)	17	17	17	17	17	-	-
未洗涤水合氧化锆(g)	-	-	-	-	-	17	17
活性炭(g)	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8
固定化尿素酶(g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
$\text{Na}_2\text{CO}_3$ (g)	-	-	-	-	-	0.54	0
$\text{NaHCO}_3$ (g)	0.43	0.43	0.86	0.43	0.43	-	0.43
注入体积(mL)	30	30	30	30	30	30	30
磷酸根源	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	$\text{H}_3\text{PO}_4$	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	$\text{KH}_2\text{PO}_4$
$\text{NH}_4^+ \rightarrow \text{H}^+$	94%	96%	94%	94	N/A	88%	90%
$\text{NH}_4^+ \rightarrow \text{Na}^+$	6%	4%	6%	6%	N/A	12%	10%
$\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}/\text{K}^+ \rightarrow \text{Na}^+$	94%	90%	85%	N/A	83%	94%	94%

[0173] 表3

[0174] 与实施例8A~8E(表3)中使用的低载钠量洗涤水合氧化锆(铵与 $\text{H}^+$ 的交换率至少94%)相比,实施例8F~8G(表3)中使用的未洗涤水合氧化锆(高载钠量)似乎不太有利于铵

与H<sup>+</sup>的交换性能(仅88%的铵交换为H<sup>+</sup>)。这表明,在磷酸锆或水合氧化锆中预载钠的传统吸附剂改进方式的效果不如本发明中采用添加物的改进方式。

[0175] 实施例9:复原过程中注入液组成和注入比的计算公式

[0176] 用于维持稳定Na浓度的溶液:

[0177] • 从吸附筒流出的再生透析液必须以总Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>/K<sup>+</sup>浓度约为138mEq/L的含Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>/K<sup>+</sup>溶液进行复原;

[0178] • 因此,Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>/K<sup>+</sup>交换出的额外的Na<sup>+</sup>必须与注入液体积相吻合,以使得复原后的额外Na<sup>+</sup>的浓度为138mEq/L;

[0179] • 在理想分析中,注入盐浓度必须满足如下条件:

$$[0180] \quad c_{\text{CaMgK}}^{\text{I}} + c_{\text{Na}}^{\text{I}} = c_{\text{Na}}^{\text{D}}$$

[0181] 其中,

[0182]  $c_{\text{CaMgK}}^{\text{I}}$ :Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>/K<sup>+</sup>的总注入浓度;

[0183]  $c_{\text{Na}}^{\text{D}}$ :目标透析液Na<sup>+</sup>浓度;

[0184]  $c_{\text{Na}}^{\text{I}}$ :注入液中的Na浓度(如有)。

[0185] 详细分析:

[0186] • 在详细分析中,注入盐浓度必须满足如下条件:

$$[0187] \quad c_{\text{CaMgK}}^{\text{I}} \times \eta_{\text{CaMgK}} + c_{\text{尿素}}^{\text{D}} \times \eta_{\text{尿素}} + c_{\text{Na}}^{\text{I}} = c_{\text{Na}}^{\text{D}}$$

[0188] 其中,

[0189]  $c_{\text{CaMgK}}^{\text{I}}$ :Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>/K<sup>+</sup>的总注入浓度;

[0190]  $c_{\text{Na}}^{\text{I}}$ :Na<sup>+</sup>注入浓度(可选探监,如NaCl);

[0191]  $c_{\text{Na}}^{\text{D}}$ :目标透析液Na<sup>+</sup>浓度;

[0192]  $c_{\text{尿素}}^{\text{D}}$ :再生前透析液尿素浓度;

[0193]  $\eta_{\text{CaMgK}}$ :Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>/K<sup>+</sup>交换至Na<sup>+</sup>的交换效率(约0.85~1)

[0194]  $\eta_{\text{尿素}}$ :尿素交换至Na<sup>+</sup>的交换效率(<0.1)

[0195] • 通过经验迭代优化(微调),还可进一步确定用于实现目标透析液组成的最佳浓度 $c_{\text{CaMgK}}^{\text{I}}$ 和最佳注入比。

[0196] 注入比的计算:

[0197] • 在理想分析中,按照下式计算注入比(注入液的注入流速与再生透析液流速之比):

$$[0198] \quad r = v^{\text{I}} / v^{\text{D}} = c_{\text{CaMgK}}^{\text{D}} / c_{\text{CaMgK}}^{\text{I}}$$

[0199] 其中,

[0200] r:注入比;

[0201]  $v^{\text{I}}$ :注入液的注入流速;

[0202]  $v^{\text{D}}$ :再生透析液流速;

[0203]  $c_{\text{CaMgK}}^{\text{D}} = c_{\text{Ca}}^{\text{D}} + c_{\text{Mg}}^{\text{D}} + c_{\text{K}}^{\text{D}}$ :目标透析液Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>/K<sup>+</sup>浓度

[0204]  $c_{\text{CaMgK}}^{\text{I}} = c_{\text{Ca}}^{\text{I}} + c_{\text{Mg}}^{\text{I}} + c_{\text{K}}^{\text{I}}$ :注入液Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>/K<sup>+</sup>浓度

[0205] 理想示例:

[0206] •  $c_{\text{Ca}}^{\text{D}} = 3\text{mEq/L}$   $c_{\text{Mg}}^{\text{D}} = 1\text{mEq/L}$   $c_{\text{K}}^{\text{D}} = 3\text{mEq/L}$ ;

[0207]  $c_{\text{CaMgK}}^{\text{D}} = 7\text{mEq/L}$   $c_{\text{Na}}^{\text{D}} = 138\text{mEq/L}$

[0208] •  $c_{CaMgK}^I = c_{Na}^D = 138\text{mEq/L}$

[0209] •  $r = c_{CaMgK}^D / c_{CaMgK}^I = 7\text{mEq/L} / 138\text{mEq/L} \approx 1:20$

[0210] 透析复原过程的一例示于图16。在图示例中,注入液体积为51mL,且含有3mEq/L的Ca,1mEq/L的Mg,3mEq/L的K。

[0211] 加或不加NaCl的其他例:

[0212]  $c_{Ca}^D = 3\text{mEq/L}$ 、 $c_{Mg}^D = 1\text{mEq/L}$ 、 $c_K^D = 3\text{mEq/L}$ 、 $c_{Na}^D = 138\text{mEq/L}$  这一目标

透析液组成可通过以1:20的注入比注入  $c_{Ca}^I = 59\text{mEq/L}$ 、 $c_{Mg}^I = 20\text{mEq/L}$ 、

$c_K^I = 59\text{mEq/L}$ 、 $c_{Na}^I = 0\text{mEq/L}$  这一溶液的方式实现。

[0213] 当使用  $c_{Ca}^I = 49\text{mEq/L}$ 、 $c_{Mg}^I = 20\text{mEq/L}$ 、 $c_K^I = 39\text{mEq/L}$ 、 $c_{Na}^I = 30\text{mEq/L}$  这

一注入液组成时,上述注入比还可用于生成含  $c_{Ca}^D = 2.5\text{mEq/L}$ 、 $c_{Mg}^D = 1\text{mEq/L}$ 、

$c_K^D = 2\text{mEq/L}$ 、 $c_{Na}^D = 138\text{mEq/L}$  的透析液。

[0214] 实施例10:全尺寸体外实验

[0215] 利用图3所示透析回路110,对40L模拟患者体液进行全尺寸实验。吸附剂由如下材料组成:磷酸锆(1141g);洗涤水合氧化锆(472g);活性炭(160g);固定化尿素酶(27g);以及碳酸钠(50g)。吸附剂以干燥状态填入由带出入口的圆柱形隔室构成的容器中,而且吸附剂层上下游装有滤纸。在透析过程中,体积为4L的注入液共注入4小时内,该注入液所含的盐足以复原72L再生透析液。该透析过程按照表1中的参数进行。注入流速为16.7mL/min,透析液流速为300mL/min。血液回路流速为300mL/min,且模拟血液毒素浓度约为说明书中上述值的约1.5倍(假设从模拟患者体液至透析液的总毒素转移率为约60%),以向设于透析回路中的吸附筒施加所需的待处理毒素量。也就是说,40L模拟患者体液中含有964.5mmol尿素,40.4mmol肌酐以及137.4mmol磷酸根。透析器上游的血液采样点为图中所标的“血液进”位置,下游的血液采样点为图中所标的“血液出”位置;透析回路与此同。在改进吸附剂和注入液组成的内在调控功能作用下,在整个透析过程中血液回路和透析回路均获得了稳定的钠浓度(图5)。

[0216] 发明陈述书

[0217] 1. 一种用于去除透析液中代谢废物的吸附剂,该吸附剂含有可溶性钠离子源。

[0218] 2. 如陈述1所述的吸附剂,其中,所述可溶性钠离子源为可溶性盐。

[0219] 3. 如陈述2所述的吸附剂,其中,所述可溶性盐为碱性盐。

[0220] 4. 如陈述3所述的吸附剂,其中,所述可溶性盐选自碳酸钠、碳酸氢钠及氢氧化钠当中的一种或多种。

[0221] 5. 如陈述4所述的吸附剂,其中,所述可溶性盐为碳酸氢钠。

[0222] 6. 如陈述2所述的吸附剂,其中,所述可溶性盐为中性盐。

- [0223] 7. 如陈述6所述的吸附剂,其中,所述钠盐为氯化钠。
- [0224] 8. 如陈述2所述的吸附剂,其中,所述可溶性盐为弱酸盐。
- [0225] 9. 如陈述8所述的吸附剂,其中,所述可溶性盐为乳酸钠或乙酸钠。
- [0226] 10. 如陈述1至9中任一项所述的吸附剂,该吸附剂含有处于均匀混合物中的可溶性钠离子源,该均匀混合物具有(1)含固定于固体担体上的尿毒症毒素处理酶的尿毒症毒素处理酶颗粒,(2)构造为令铵离子主要与氢离子交换且令必需阳离子主要与钠离子交换的阳离子交换颗粒以及(3)阴离子交换颗粒当中的至少一种。
- [0227] 11. 如陈述10所述的吸附剂,其中,所述阳离子交换颗粒的pH值设为3.5至5.0。
- [0228] 12. 如陈述11所述的吸附剂,其中,所述阳离子交换颗粒的pH值设为大约4.5。
- [0229] 13. 如陈述10至12中任一项所述的吸附剂,其中,所述阳离子交换颗粒的粒径为10至1000微米,优选25至150微米,更优选50至100微米。
- [0230] 14. 如陈述10至13中任一项所述的吸附剂,其中,所述阳离子交换颗粒含部分质子化形式的非结晶水不溶性金属磷酸盐。
- [0231] 15. 如陈述14所述的吸附剂,其中,所述金属选自钛、锆、钆及其组合。
- [0232] 16. 如陈述15所述的吸附剂,其中,所述金属为锆。
- [0233] 17. 如陈述10至16中任一项所述的吸附剂,其中,所述阴离子交换颗粒的pH值设为7至14,优选12至13。
- [0234] 18. 如陈述10至17中任一项所述的吸附剂,其中,所述阴离子交换颗粒以碱饱和。
- [0235] 19. 如陈述18所述的吸附剂,其中,所述碱选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、氢氧化镁、氢氧化钙、碳酸铵及氢氧化铵。
- [0236] 20. 如陈述19所述的吸附剂,其中,所述碱为氢氧化钠。
- [0237] 21. 如陈述10至20中任一项所述的吸附剂,其中,所述阴离子交换颗粒含有非结晶且部分水合的水不溶性金属氧化物,该金属氧化物以其氢氧根、碳酸根、乙酸根和/或乳酸根的反离子形式存在,所述金属可选自钛、锆、钆及其组合。
- [0238] 22. 如陈述21所述的吸附剂,其中,所述阴离子交换颗粒为氧化锆颗粒。
- [0239] 23. 如陈述22所述的吸附剂,其中,所述阴离子交换颗粒为水合氧化锆颗粒。
- [0240] 24. 如陈述10至23中任一项所述的吸附剂,其中,所述阴离子交换颗粒的粒径为10至1000微米,优选25至150微米,更优选50至100微米。
- [0241] 25. 如陈述10至24中任一项所述的吸附剂,其中,阳离子交换颗粒与阴离子交换颗粒之比为1:1至5:1。
- [0242] 26. 如陈述25所述的吸附剂,其中,阳离子交换颗粒与阴离子交换颗粒之比为2:1至3:1。
- [0243] 27. 如陈述26所述的吸附剂,其中,阳离子交换颗粒与阴离子交换颗粒之比约为2.4:1。
- [0244] 28. 如陈述10至26中任一项所述的吸附剂,其中,所述尿毒症毒素处理酶颗粒含尿素酶。
- [0245] 29. 如陈述10至28中任一项所述的吸附剂,其中,所述尿毒症毒素处理酶颗粒的平均粒径为10微米至1000微米。
- [0246] 30. 如陈述10至29中任一项所述的吸附剂,还含有有机化合物吸附颗粒。

- [0247] 31. 如陈述30所述的吸附剂,其中,所述有机化合物吸附颗粒为活性炭颗粒。
- [0248] 32. 如陈述31所述的吸附剂,其中,所述活性炭颗粒的平均粒径为10微米至1000微米。
- [0249] 33. 如陈述10至32中任一项所述的吸附剂,还含有碳酸酐酶。
- [0250] 34. 一种用于去除透析液中代谢废物的吸附剂,该吸附剂含有(1)含固定于固体担体上的尿毒症毒素处理酶的尿毒症毒素处理酶颗粒,(2)构造为令铵离子主要与氢离子交换且令必需阳离子主要与钠离子交换的阳离子交换颗粒以及(3)阴离子交换颗粒的均匀混合物,而且还含有可溶性钠离子源。
- [0251] 35. 如陈述34所述的吸附剂,其中,所述可溶性钠离子源为可溶性盐。
- [0252] 36. 如陈述35所述的吸附剂,其中,所述可溶性盐为碱性盐。
- [0253] 37. 如陈述36所述的吸附剂,其中,所述可溶性盐选自碳酸钠、碳酸氢钠及氢氧化钠当中的一种或多种。
- [0254] 38. 如陈述37所述的吸附剂,其中,所述可溶性为碳酸氢钠。
- [0255] 39. 如陈述35所述的吸附剂,其中,所述可溶性盐为中性盐。
- [0256] 40. 如陈述39所述的吸附剂,其中,所述钠盐为氯化钠。
- [0257] 41. 如陈述35所述的吸附剂,其中,所述可溶性盐为弱酸盐。
- [0258] 42. 如陈述41所述的吸附剂,其中,所述可溶性盐为乳酸钠或乙酸钠。
- [0259] 43. 如陈述34至42中任一项所述的吸附剂,其中,所述阳离子交换颗粒的pH值设为3.5至5.0。
- [0260] 44. 如陈述43所述的吸附剂,其中,所述阳离子交换颗粒的pH值设为大约4.5。
- [0261] 45. 如陈述34至44中任一项所述的吸附剂,其中,所述阳离子交换颗粒的粒径为10至1000微米,优选25至150微米,更优选50至100微米。
- [0262] 46. 如陈述34至45中任一项所述的吸附剂,其中,所述阳离子交换颗粒含部分质子化形式的非结晶水不溶性金属磷酸盐。
- [0263] 47. 如陈述46所述的吸附剂,其中,所述金属选自钛、锆、钆及其组合。
- [0264] 48. 如陈述47所述的吸附剂,其中,所述金属为锆。
- [0265] 49. 如陈述34至48中任一项所述的吸附剂,其中,所述阴离子交换颗粒的pH值设为7至14,优选12至13。
- [0266] 50. 如陈述34至49中任一项所述的吸附剂,其中,所述阴离子交换颗粒以碱饱和。
- [0267] 51. 如陈述50所述的吸附剂,其中,所述碱选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、氢氧化镁、氢氧化钙、碳酸铵及氢氧化铵。
- [0268] 52. 如陈述51所述的吸附剂,其中,所述碱为氢氧化钠。
- [0269] 53. 如陈述34至52中任一项所述的吸附剂,其中,所述阴离子交换颗粒含有非结晶且部分水合的水不溶性金属氧化物,该金属氧化物以其氢氧根、碳酸根、乙酸根和/或乳酸根的反离子形式存在,所述金属可选自钛、锆、钆及其组合。
- [0270] 54. 如陈述53所述的吸附剂,其中,所述阴离子交换颗粒为氧化锆颗粒。
- [0271] 55. 如陈述54所述的吸附剂,其中,所述阴离子交换颗粒为水合氧化锆颗粒。
- [0272] 56. 如陈述34至55中任一项所述的吸附剂,其中,所述阴离子交换颗粒的粒径为10至1000微米,优选25至150微米,更优选50至100微米。

- [0273] 57. 如陈述34至56中任一项所述的吸附剂,其中,阳离子交换颗粒与阴离子交换颗粒之比为1:1至5:1。
- [0274] 58. 如陈述57所述的吸附剂,其中,阳离子交换颗粒与阴离子交换颗粒之比为2:1至3:1。
- [0275] 59. 如陈述58所述的吸附剂,其中,阳离子交换颗粒与阴离子交换颗粒之比约为2.4:1。
- [0276] 60. 如陈述34至59中任一项所述的吸附剂,其中,所述尿毒症毒素处理酶颗粒含尿素酶。
- [0277] 61. 如陈述34至60中任一项所述的吸附剂,其中,所述尿毒症毒素处理酶颗粒的平均粒径为10微米至1000微米。
- [0278] 62. 如陈述34至60中任一项所述的吸附剂,还含有有机化合物吸附颗粒。
- [0279] 63. 如陈述62所述的吸附剂,其中,所述有机化合物吸附颗粒为活性炭颗粒。
- [0280] 64. 如陈述63所述的吸附剂,其中,所述活性炭颗粒的平均粒径为10微米至1000微米。
- [0281] 65. 如陈述34至64中任一项所述的吸附剂,还含有碳酸酐酶。
- [0282] 66. 一种吸附剂制备方法,包括:将可溶性钠离子源与(1)含固定于固体担体上的尿毒症毒素处理酶的尿毒症毒素处理酶颗粒,(2)构造为令铵离子主要与氢离子交换且令必需阳离子主要与钠离子交换的阳离子交换颗粒,(3)阴离子交换颗粒以及(4)有机化合物吸附颗粒当中的至少一种相混合;以及包含该混合物。
- [0283] 67. 一种将尿素水解为铵和碳酸氢根并主要通过质子交换结合铵的吸附剂。
- [0284] 68. 一种主要通过钠离子交换结合必需阳离子的吸附剂。
- [0285] 69. 一种吸附剂,该吸附剂(1)将尿素水解为铵和碳酸氢根,并(2)主要通过质子交换结合铵且主要通过钠离子交换结合必需阳离子。
- [0286] 70. 一种吸附筒,该吸附筒包括盛于筒内的如陈述1至69中任一项所述的吸附剂。
- [0287] 71. 一种处理和循环使用透析液的透析系统,该系统包括:如陈述1至69中任一项所述的吸附筒,该吸附筒在所述吸附剂中发生离子交换后释放出预期量的钠;将已使用透析液从已使用透析液源输送至所述吸附筒中的导管;将再生透析液从该吸附筒输送至所述已使用透析液源的导管;以及注入系统,该注入系统将含必需阳离子的注入液注入所述再生透析液中,从而使得该溶液与从所述吸附筒释放出的预期量的钠结合后形成预定透析液钠浓度。
- [0288] 72. 如陈述71所述的透析系统,其中,所述必需阳离子为二价阳离子和/或钾离子。
- [0289] 73. 如陈述72所述的透析系统,其中,所述二价阳离子为钙离子和/或镁离子。
- [0290] 74. 如陈述71至73中任一项所述的透析系统,设置为将所述透析液中的钠离子浓度保持恒定。
- [0291] 75. 如陈述74所述的透析系统,设置为生成132mEq/L至145mEq/L的钠离子浓度。
- [0292] 76. 如陈述71至73中任一项所述的透析系统,设置为降低再生透析液中的钠离子含量。
- [0293] 77. 如陈述71至76中任一项所述的透析系统,还包括用于将渗透剂添加至所述再生透析液中的渗透剂源。

[0294] 78.如陈述71至77中任一项所述的透析系统,还包括用于将钙盐、镁盐、钾盐之外的其他盐添加至所述再生透析液中的盐源。

[0295] 79.如陈述78所述的透析系统,其中,所述钙盐、镁盐、钾盐之外的其他盐为氯化钠。

[0296] 80.如陈述71至79中任一项所述的透析系统,其中,所述再生透析液的pH值保持于6至8。

[0297] 81.一种透析过程中的透析液再生方法,包括重复如下步骤:

[0298] (1)将已使用透析液从已使用透析液源输送至吸附剂中,该吸附剂(1)将尿素水解为铵和碳酸氢根,并(2)主要通过质子交换结合铵且主要通过钠离子交换结合必需阳离子,从而生成再生透析液;

[0299] (2)将必需阳离子引入所述再生透析液中,以复原所述透析液;以及

[0300] (3)将复原透析液从所述吸附剂输送至所述已使用透析液源,

[0301] 其特征在于,在所述吸附剂中发生离子交换后,形成预定钠离子浓度。

[0302] 82.如陈述81所述的方法,其中,所述吸附剂为如陈述1至65中任一项或陈述69所述的吸附剂。

[0303] 83.一种吸附剂,该吸附剂(1)将尿素水解为铵和碳酸氢根,并(2)主要通过质子交换结合铵且主要通过钠离子交换结合必需阳离子,从而生成用于在透析过程中对透析液进行再生的再生透析液。

[0304] 84.一种试剂盒,包括:如陈述1至33中任一项、陈述34或陈述38所述的吸附剂;以及含必需离子盐的注入液。

[0305] 85.如陈述4或37所述的吸附剂,其中,所述可溶性盐为碳酸钠。

[0306] 86.如陈述1至9中任一项所述的吸附剂,其中,所述可溶性钠盐包含处于所述吸附剂内的单独层或隔室。

[0307] 87.如陈述33或65所述的吸附剂,其中,所述碳酸酐酶通过化学或物理键合固定至固体担体上,或者通过交联或包封固定。

[0308] 88.如陈述74所述的透析系统,设置为生成120mEq/L至150mEq/L的钠离子浓度。

[0309] 89.如陈述71所述的透析系统,其中,所述注入液的阳离子当量浓度约等于预定透析液钠离子浓度,从而使得在加入该注入液后,所述吸附剂中发生的离子交换实现目标透析液钠浓度。

[0310] 90.如陈述81所述的方法,其中,所述必需阳离子以注入液的形式引入,而且该注入液的阳离子当量浓度约等于预定透析液钠离子浓度,从而使得在加入该注入液后,所述吸附剂中发生的离子交换实现目标透析液钠浓度。

[0311] 91.如陈述84所述的试剂盒,其中,所述注入液为所含必需阳离子浓度约等于目标钠离子浓度形式的注入液,或者该试剂盒包括用于制备所含必需阳离子浓度约等于目标钠离子浓度的注入液的说明内容。

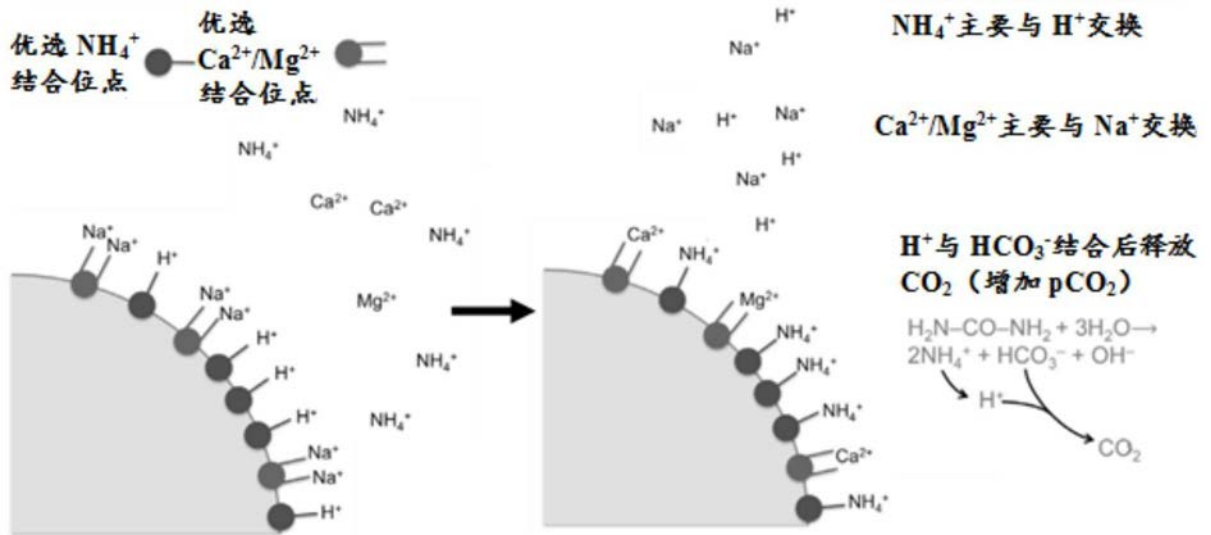


图1

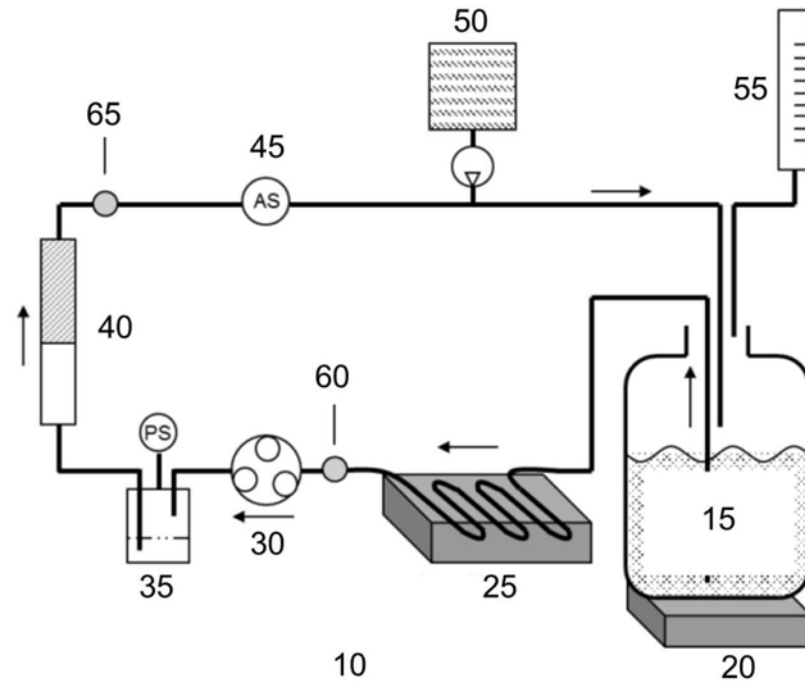


图2

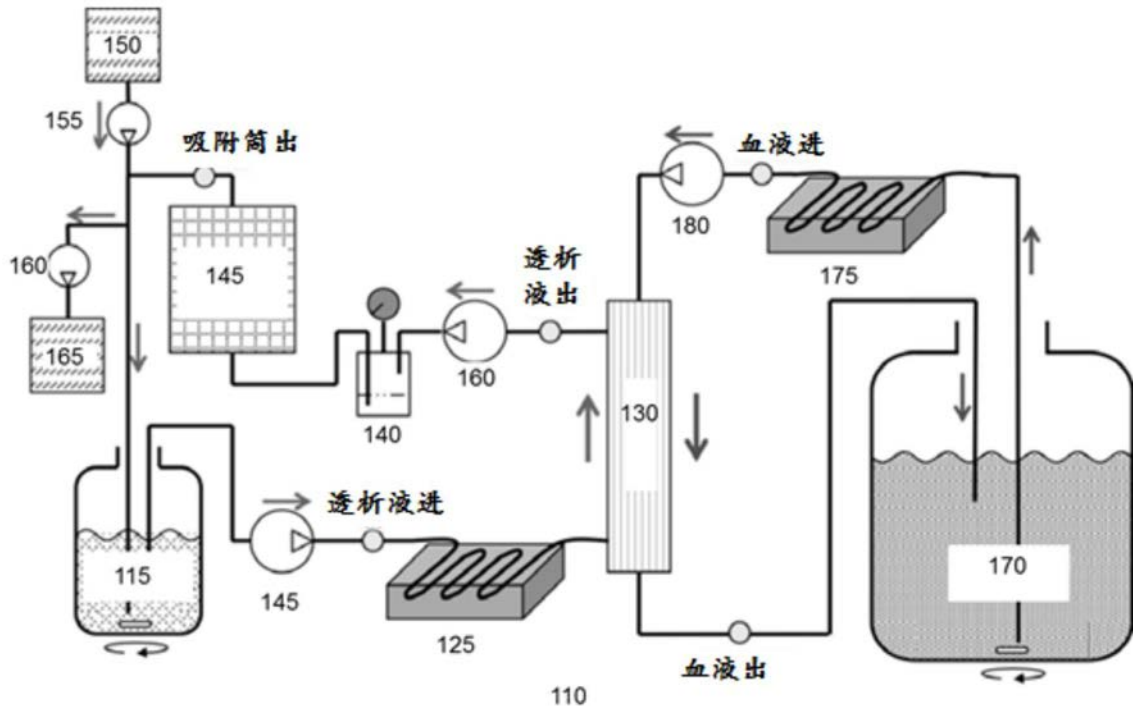


图3

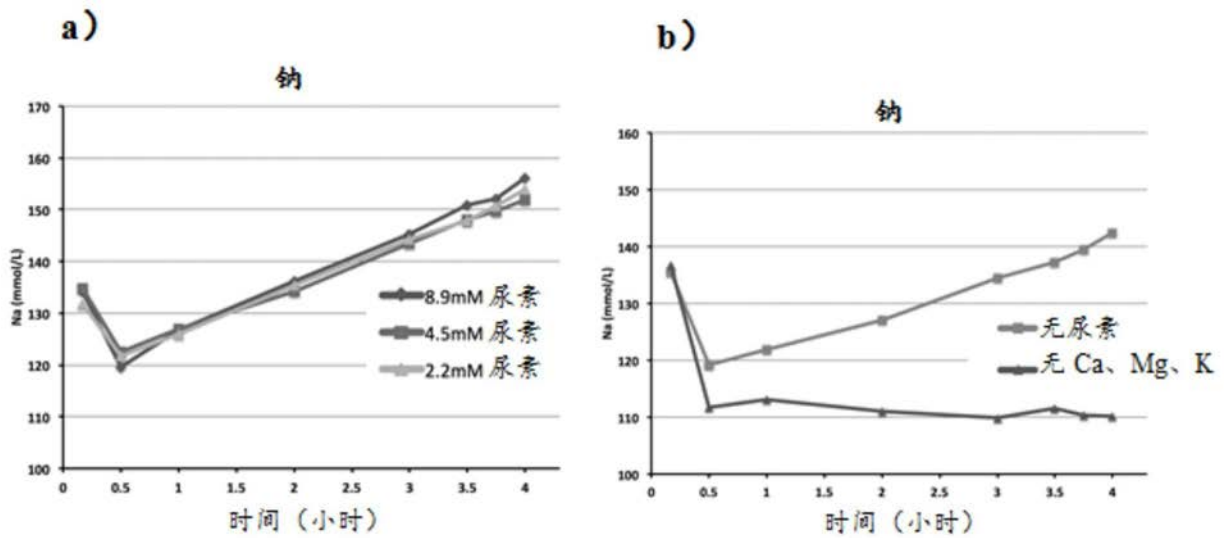


图4

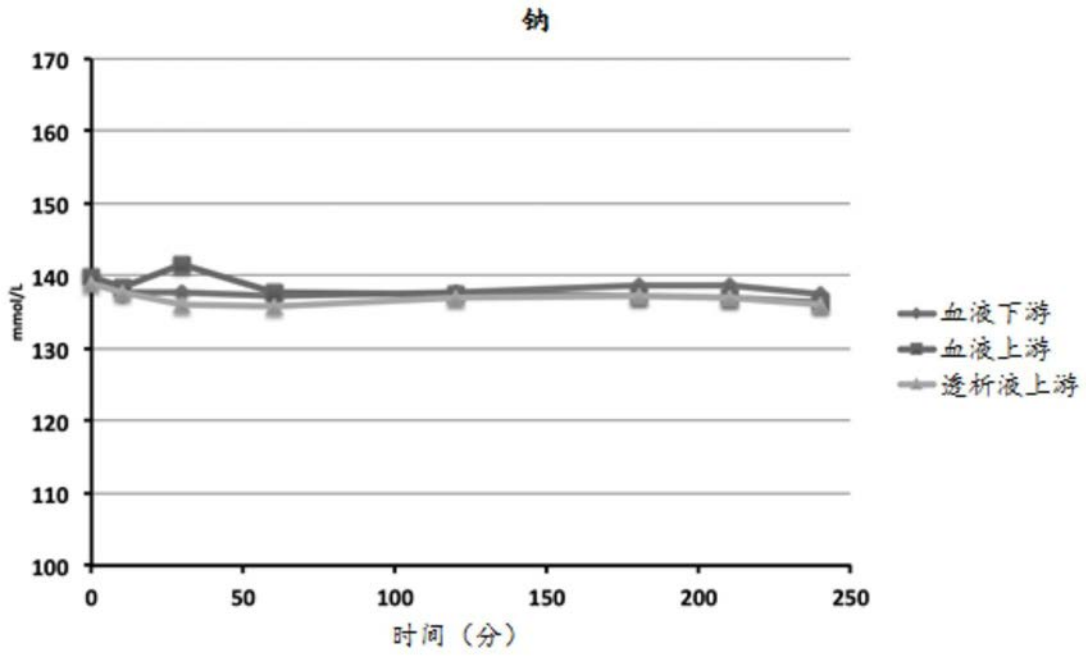


图5

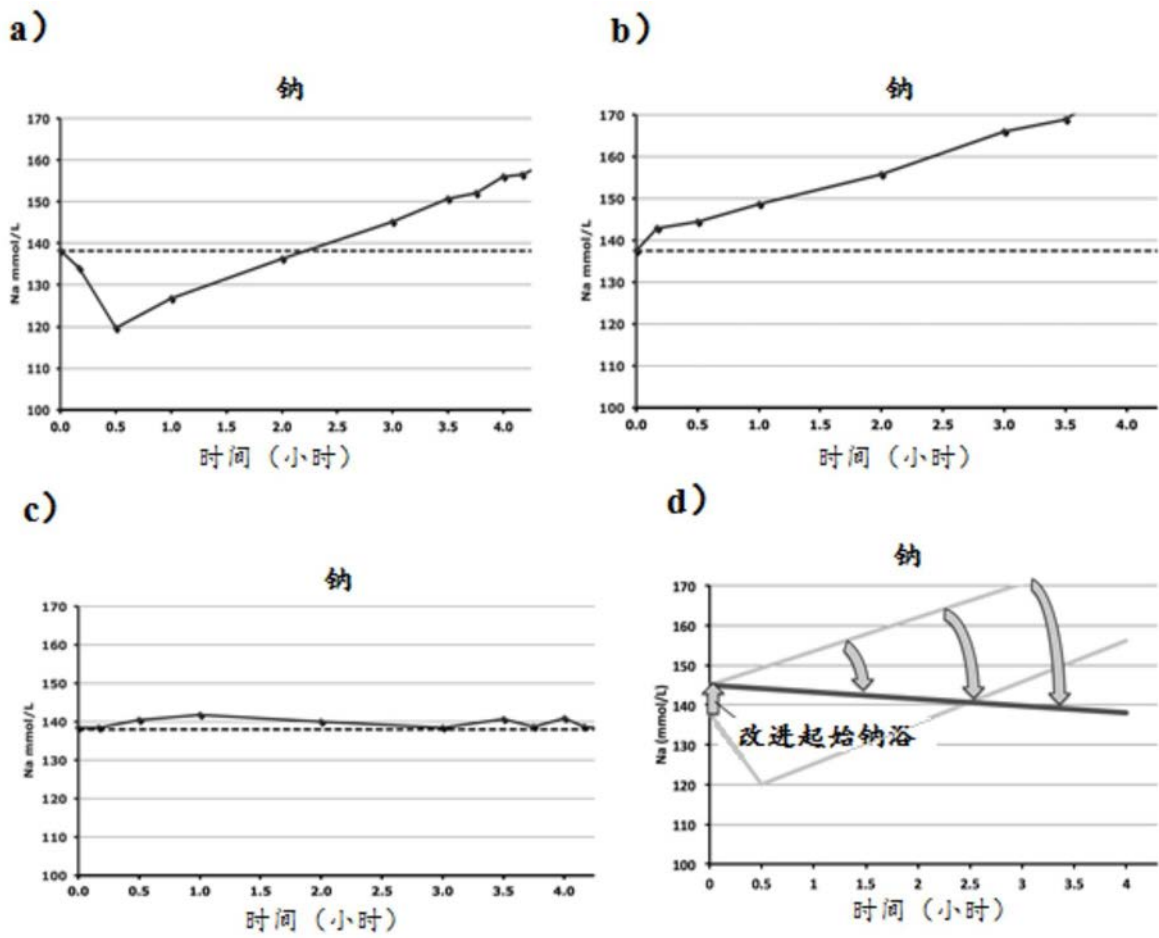


图6

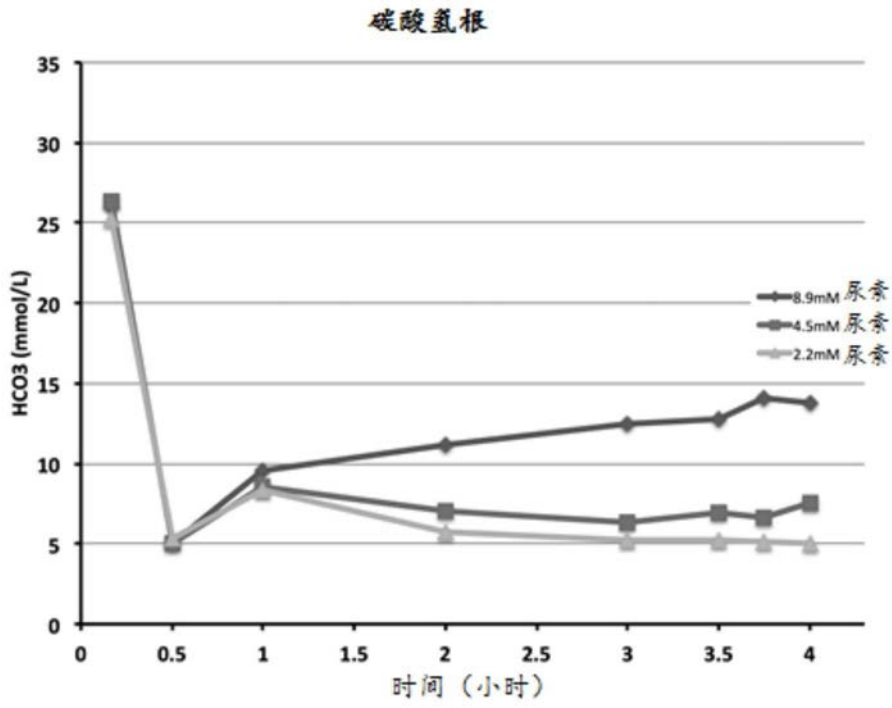


图7

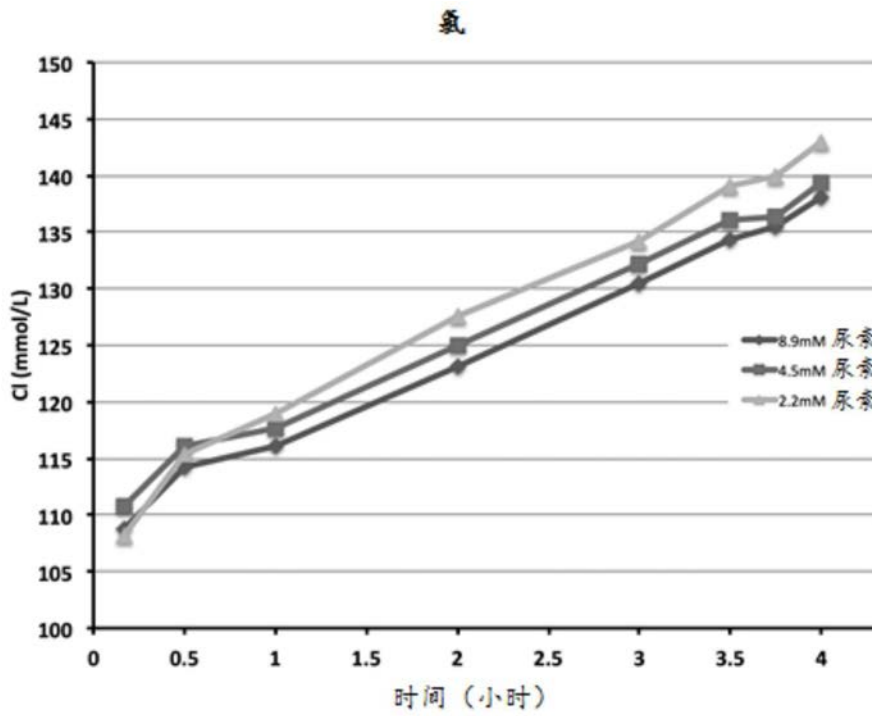


图8

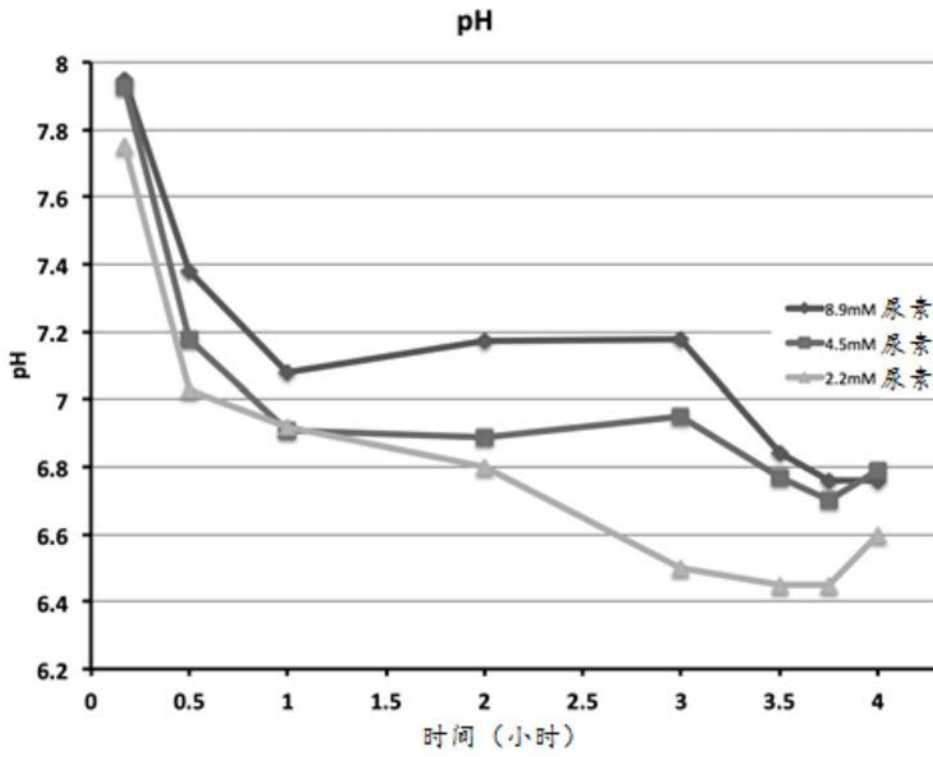


图9

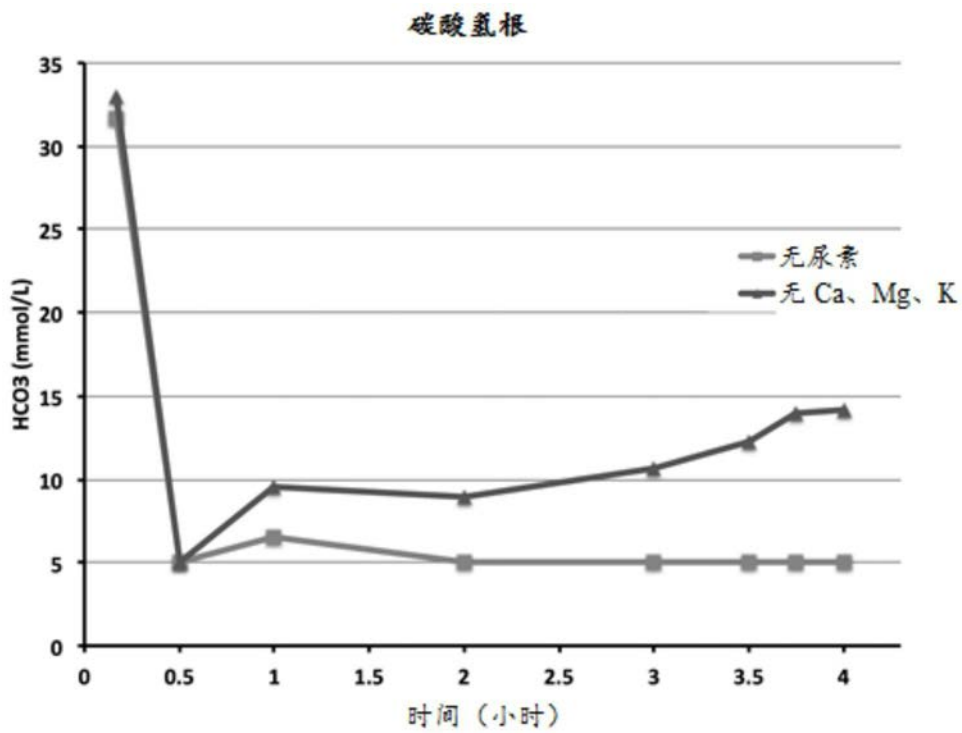


图10

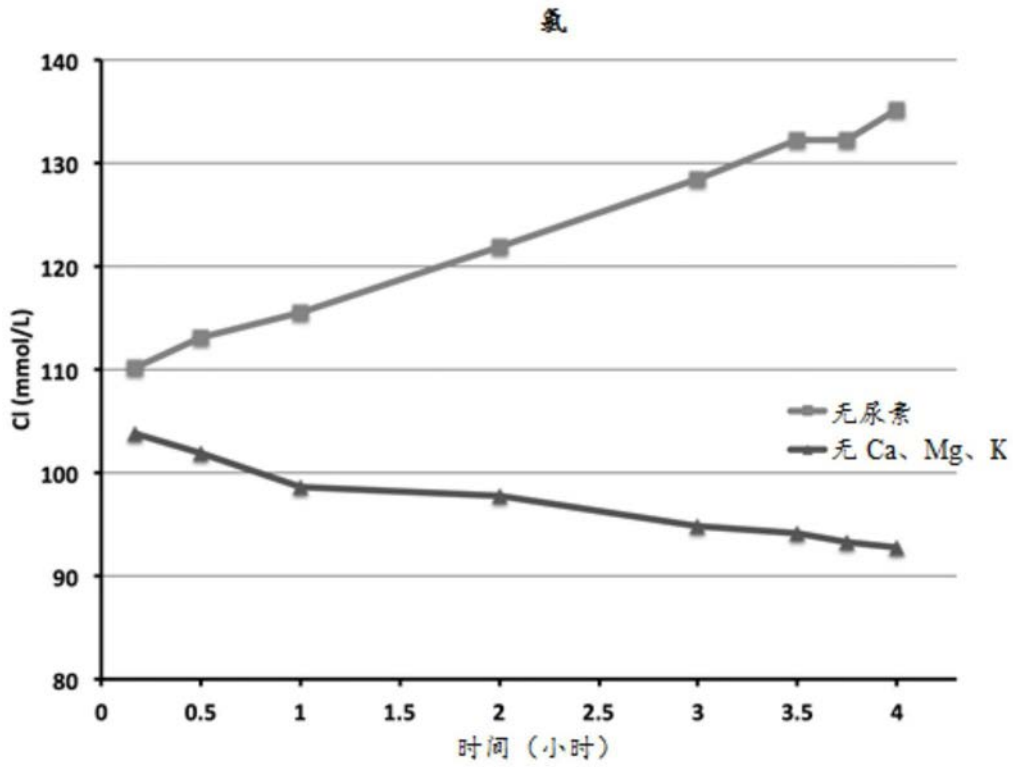


图11

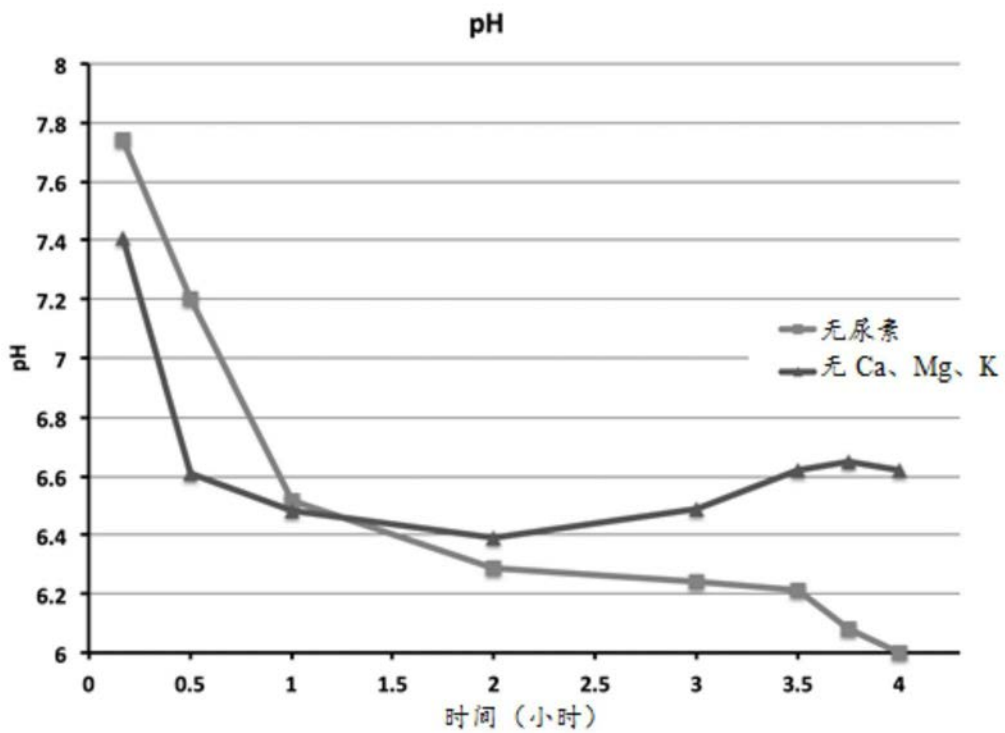


图12

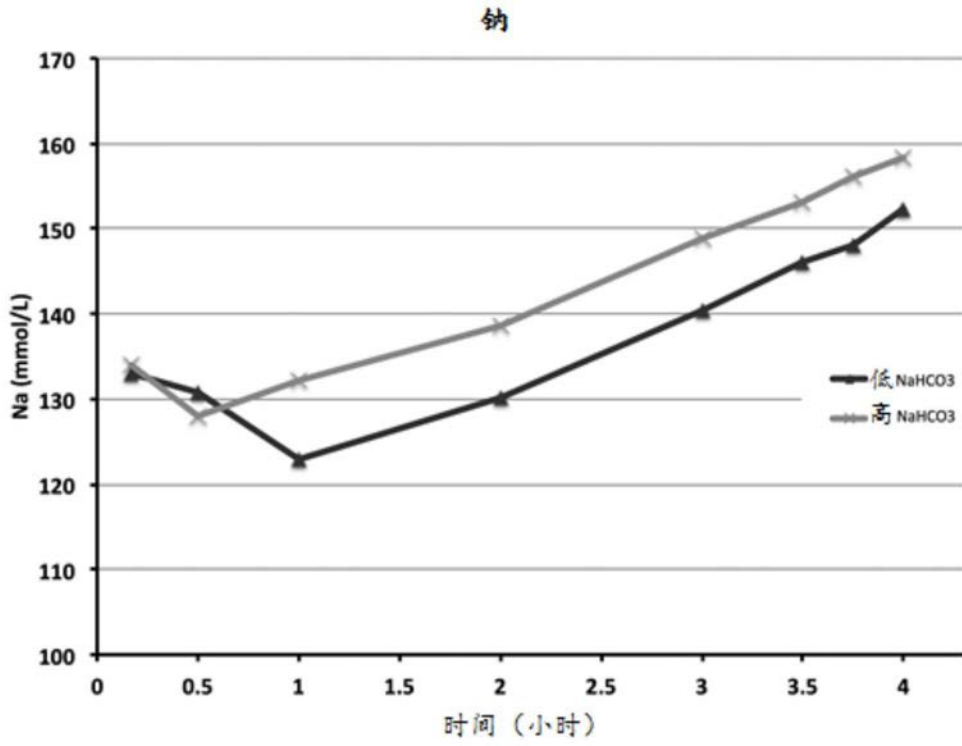


图13

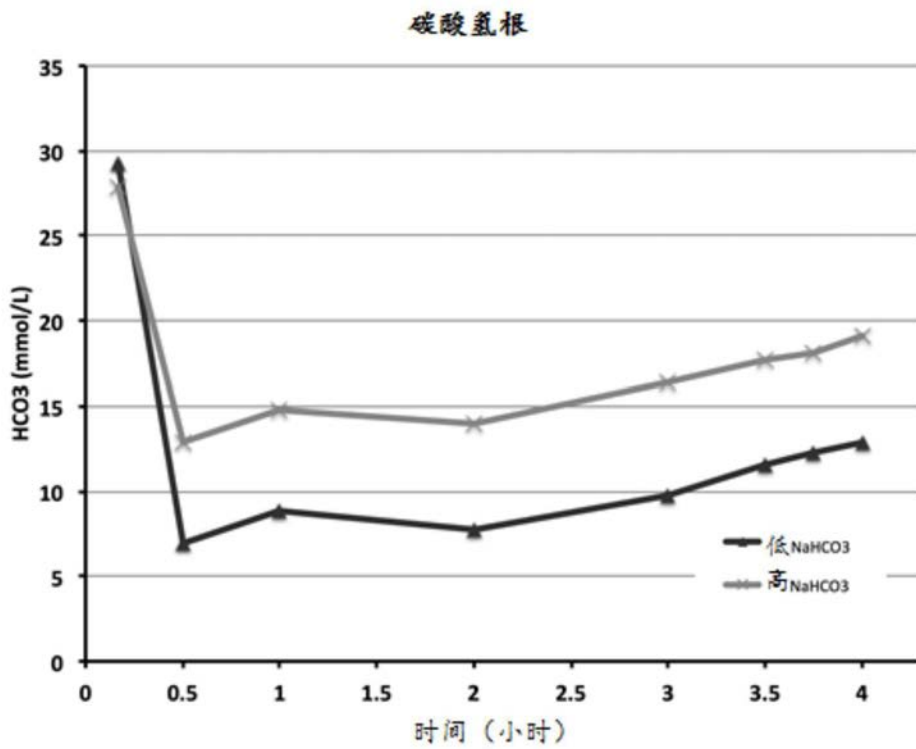


图14

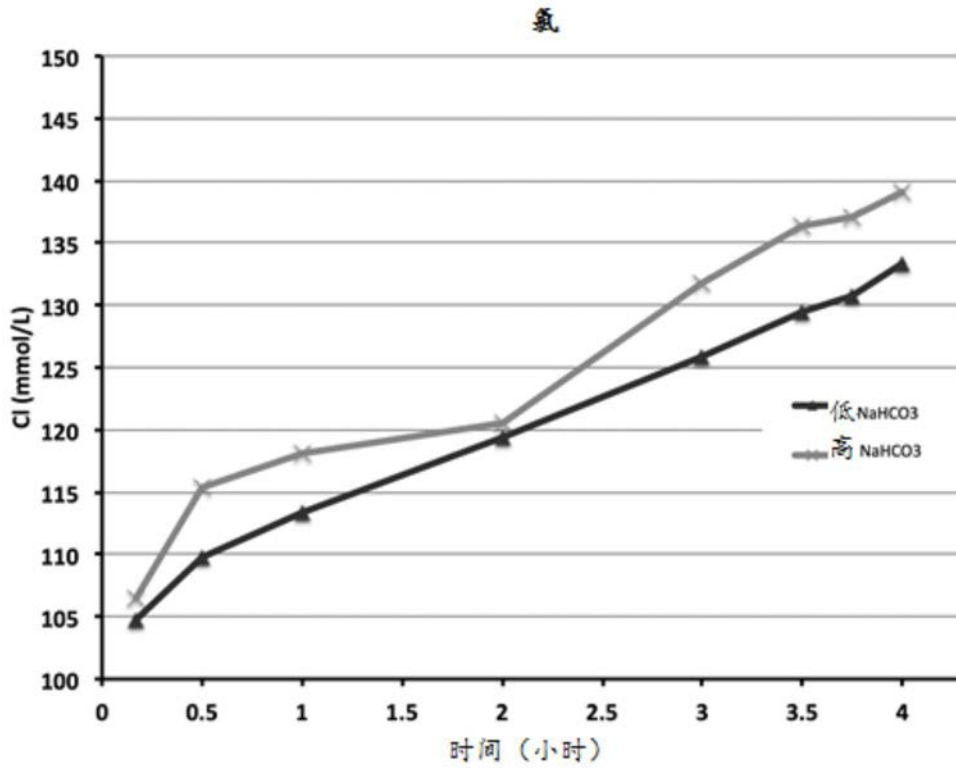


图15

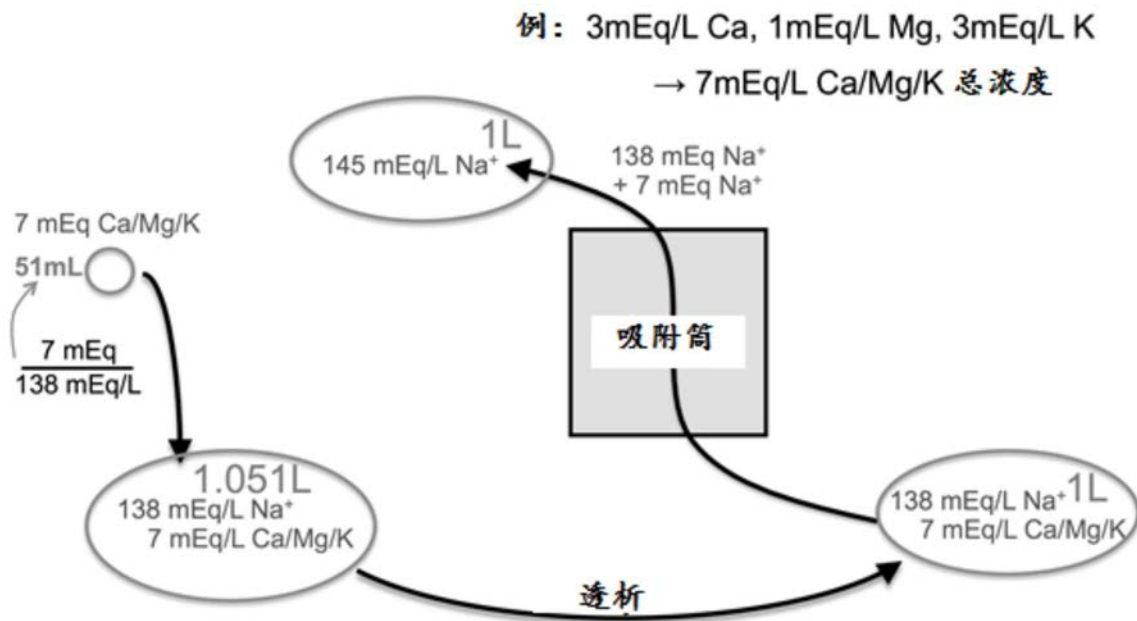


图16