



(21)申請案號：111112963

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 06 日

(51)Int. Cl. : A61M1/28 (2006.01) A61M1/34 (2006.01)

(30)優先權：2021/04/06 美國 63/171,503

(71)申請人：美國華盛頓大學(美國) UNIVERSITY OF WASHINGTON (US)
美國

(72)發明人：邵國征 SHAO, GUOZHENG (CN)；海恩茲 布魯斯 J HINDS, BRUCE J. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：8 共 58 頁

(54)名稱

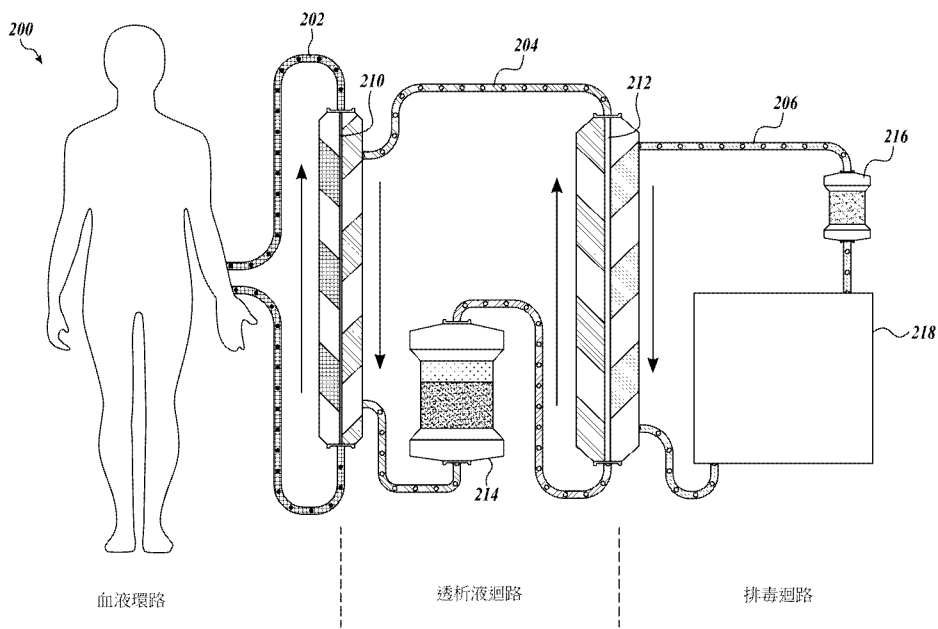
包含排毒迴路的透析系統

(57)摘要

本發明揭示一種受保護流體環路，其可利用對尿素轉運具高度選擇性的滲透膜或其他膜類型。該等膜可以一正向滲透幾何結構達成尿素之充足擴散溶流量。當與一氧化單元組合時，此受保護幾何結構可具有尿素自用過的透析液側至尿素排除側之一高選擇性溶流量；藉由控制穿過一蒸汽可滲透膜之水蒸發速率由正向滲透流進行之患者中之流體(水)位準之平衡；對患者透析液/血液迴路免受氧化副產物影響之保護；及最佳化原本與血液接觸不相容之氧化系統效能(pH 值、離子強度、其他電解質等等)之一能力。

A protected fluid circuit can utilize osmotic membranes or other membrane types that are highly selective to urea transport. The membranes can achieve sufficient diffusional flux of urea in a forward osmosis geometry. When combined with a oxidation unit, this protected geometry can have a high selective flux of urea from the spent dialysate side to the urea removal side; balance of fluid (water) levels in patients by forward osmotic flow by controlling water evaporation rate through an vapor permeable membrane; protection of patient dialysate/blood loop from oxidation by-products; and an ability to optimize oxidation system performance (pH, ionic strength, other electrolytes, etc.) that would be otherwise incompatible with blood contact.

指定代表圖：



【圖2】

符號簡單說明：

- 200:環路
- 202:患者血液環路/血液環路/環路
- 204:透析液迴路/迴路
- 206:排毒迴路/迴路
- 210:透析膜/膜
- 212:毒素選擇性膜/膜
- 214:活性炭卡匣/液體過濾器/卡匣
- 216:液體過濾器/額外活性炭過濾器
- 218:排毒元件/光氧化元件/尿素去除元件

【發明摘要】

【中文發明名稱】

包含排毒迴路的透析系統

【英文發明名稱】

DIALYSIS SYSTEM INCORPORATING A TOXIN-REMOVAL LOOP

【中文】

本發明揭示一種受保護流體環路，其可利用對尿素轉運具高度選擇性的滲透膜或其他膜類型。該等膜可以一正向滲透幾何結構達成尿素之充足擴散溶流量。當與一氧化單元組合時，此受保護幾何結構可具有尿素自用過的透析液側至尿素排除側之一高選擇性溶流量；藉由控制穿過一蒸汽可滲透膜之水蒸發速率由正向滲透流進行之患者中之流體(水)位準之平衡；對患者透析液/血液迴路免受氧化副產物影響之保護；及最佳化原本與血液接觸不相容之氧化系統效能(pH值、離子強度、其他電解質等等)之一能力。

【英文】

A protected fluid circuit can utilize osmotic membranes or other membrane types that are highly selective to urea transport. The membranes can achieve sufficient diffusional flux of urea in a forward osmosis geometry. When combined with a oxidation unit, this protected geometry can have a high selective flux of urea from the spent dialysate side to the urea removal side; balance of fluid (water) levels in patients by forward osmotic flow by controlling water evaporation rate through

an vapor permeable membrane; protection of patient dialysate/blood loop from oxidation by-products; and an ability to optimize oxidation system performance (pH, ionic strength, other electrolytes, etc.) that would be otherwise incompatible with blood contact.

【指定代表圖】

圖2

【代表圖之符號簡單說明】

200: 環路

202: 患者血液環路/血液環路/環路

204: 透析液迴路/迴路

206: 排毒迴路/迴路

210: 透析膜/膜

212: 毒素選擇性膜/膜

214: 活性炭卡匣/液體過濾器/卡匣

216: 液體過濾器/額外活性炭過濾器

218: 排毒元件/光氧化元件/尿素去除元件

【發明說明書】

【中文發明名稱】

包含排毒迴路的透析系統

【英文發明名稱】

DIALYSIS SYSTEM INCORPORATING A TOXIN-REMOVAL LOOP

【技術領域】

【先前技術】

【0001】末期腎病(ESKD)迫使全世界接近四百萬人接受透析以維持生命，其中預計此數目將連續增長。透析治療對患者、其家庭及社會皆係一身體及經濟負擔。然而，就康復速度、生活品質、死亡率及發病率而言，習用血液透析被視為次優的。

【0002】與習用每週三次在中心透析療法相比，延長且更頻繁之透析已展示在健康相關結果方面的潛在改良。然而，在家庭透析治療之一顯著挑戰係將達成可攜性之一連續透析流體供應。當前，每治療階段使用約120 L (約120 Kg)新鮮透析液，且不可能在一可攜式系統中攜帶。可能地，可藉由具有其中連續地再生用過的透析液之一透析系統來達成可攜性。已嘗試用於再生透析液之尿素去除之模式包含但不限於基於脲酶之酶、基於吸附劑之及基於氧化之元件。

【0003】透過透析去除之尿毒癥毒素包含但不限於尿素、Na⁺、K⁺、苯乙酸、肌酸酐、尿酸、苯乙醯麩醯胺酸、磷、馬尿酸、草酸鹽、二甲胺、對甲苯基硫酸鹽、 β 2-微球蛋白、苯基硫酸鹽、靛草素、對甲酚葡萄糖苷酸、3-羥基苯乙酸、三甲胺-N-氧化物、4-羥基馬尿酸、吡啶基硫

酸鹽、3-羥基馬尿酸、 Ca^{2+} 、補體因子D、丙烯醛、胍基琥珀酸、吲哚-3-乙酸、胱抑素C、甲胍、對稱性二甲基精胺酸及胍乙酸。在此等尿毒癥毒素當中，尿素係需要在透析期間於一單遍次系統中或藉助經再生透析液去除之單一最大量之小分子代謝廢物。

【0004】在超過23.0 g之一經組合質量之情況下，此等尿毒癥毒素會干擾透析環路之尿素去除元件，而無論所選擇之尿素去除元件之類型如何。

【0005】同樣，若膜、吸附劑或轉化系統中存在不充分化學選擇性，則與用過的透析液中之尿素共存之大量營養物將阻礙尿素去除效率。在習用單遍次HD期間營養物之不可避免的損失係尿毒癥毒素去除之一負面效應且係一透析相關之分解代謝之一重要分量。營養物之損失包含但不限於白蛋白、胺基酸、球蛋白、葡萄糖、膽固醇、膽紅素及轉鐵蛋白。此等損失之溶質因其減小之濃度而通常涉及抗氧化劑、抗炎症、毒素去除及血管舒張效應，從而對尿毒癥治療形成額外負面效應。若開發一種選擇性地不去除胺基酸、葡萄糖及功能性蛋白質之透析再生系統，則將有效地消除HD營養物損失。

【0006】另一重要考量係透析液水源之純度。大體積(約120 L)之習用透析液對可攜性強加一顯著障礙，尤其是在對水品質有嚴格要求後面接著進行電解質平衡的情況下。此成本將藉由切換至一透析液再生系統而極大地減輕。

【0007】圖1展示WAK透析環路，其包含藉由一透析膜110與一患者血液環路102分離之一透析液迴路104。血液環路102使患者之血液再循環。透析液迴路104使一透析液流體再循環。來自患者之血液之毒素係透

過膜110傳送至透析液。透析液然後行進穿過尿素去除卡匣114。在透析液流過卡匣之底部四個層以去除尿素/氨/鹽之後，在透過膜110再一次重新使用之前，頂部活性炭層大的足以去除其他尿毒癰毒素。應注意，活性炭對尿素及葡萄糖兩者皆係大惰性的，從而允許葡萄糖留存在透析液迴路中亦係重要的。

【0008】儘管在裝置設計及操作模式上具有引人注目的創新性，但用於再生透析液之脲酶、吸附劑及氧化方法仍存在挑戰。

【發明內容】

【0009】提供此發明內容從而以一簡化形式引入下文在具體實施方式中進一步描述之一概念精選。此發明內容並不意欲識別所主張標的物之關鍵特徵或本質特徵，也並不意欲用作對判定所主張標的物之範圍之一輔助。

【0010】在一項實施例中，一種體透析環路包括：一透析液迴路204，其藉由一透析膜210與一患者血液環路202分離；及一排毒迴路206，其藉由一毒素選擇性膜212分離，該毒素選擇性膜經組態以將毒素自透析液迴路204選擇性地傳遞至排毒迴路206。

【0011】在一項實施例中，該毒素係一尿毒癰毒素。

【0012】在一項實施例中，毒素選擇性膜212係一滲透膜。

【0013】在一項實施例中，毒素選擇性膜212經組態以操作為一正向滲透膜。

【0014】在一項實施例中，毒素選擇性膜212經組態以操作為一逆滲透膜。

【0015】在一項實施例中，毒素選擇性膜212基於離子交換(致力於

負電荷毒素)、親和力結合、超濾、逆滲透或正向滲透之機制而操作。

【0016】在一項實施例中，排毒迴路206包括非生物相容性液體。

【0017】在一項實施例中，透析液迴路204包括經組態以自流過透析液迴路204之一透析液液體去除一尿毒癰毒素之一液體過濾器214。

【0018】在一項實施例中，排毒迴路206包括經組態以自流過排毒迴路206之一排毒液體去除一尿毒癰毒素或氧化產物之一液體過濾器216。

【0019】在一項實施例中，排毒迴路206包括與流過排毒迴路206之一排毒液體流體接觸之一排毒元件218。

【0020】在一項實施例中，排毒元件218選自一光氧化元件、一電氧化元件及其組合。

【0021】在一項實施例中，排毒元件218選自基於酶(脲酶)的、基於細菌(生物反應器)的、基於吸附劑的、基於氧化的及其組合。

【0022】在一項實施例中，排毒元件218包含一光氧化元件。

【0023】在一項實施例中，該液體透析環路能夠自該透析液迴路過濾至少0.625 g/h的毒素。

【0024】在一項實施例中，該液體透析環路能夠在24小時內自透析液迴路204去除0.5 L至4.0 L的水。

【0025】在一項實施例中，該液體透析環路經組態以經由排毒迴路206中之一光氧化元件218自透析液迴路204可控制地去除水。

【0026】在一項實施例中，透析液迴路204經組態以含納一透析液且使該透析液跨越透析膜210自患者之血液接收尿毒癰血液毒素。

【0027】在一項實施例中，其中透析液迴路204經組態以接收所使用之腹膜流體。

【0028】在一項實施例中，該毒素選擇性膜包含中空纖維膜。

【0029】在一項實施例中，該毒素選擇性膜具有至少 2.4 m^2 之用於質量轉移之一表面積。

【0030】在一項實施例中，該排毒迴路在該中空纖維膜內側流動，且該透析液迴路在該中空纖維膜外側上流動。

【0031】在一項實施例中，該排毒迴路之該流動係至少 36 mL/min 。

【0032】在一項實施例中，該透析液迴路之該流動係該排毒迴路之該流動的至少3.7倍。

【0033】在一項實施例中，一種腎透析系統包括如前述實施例中任一項之液體透析環路。

【0034】在一項實施例中，該腎透析系統係一血液透析系統、一腹膜透析系統、一血液過濾系統或一血液透析過濾系統。

【0035】在一項實施例中，該腎透析系統具有選自由以下各項總成之群組之一外觀造型規格：可攜的、可穿戴的、可移動的及固定的。

【0036】在一項實施例中，該腎透析系統經組態以供在家庭中或在透析中心中使用。

【0037】在一項實施例中，一種治療具有帶毒血液之一患者之方法包括：

a. 使來自該患者之帶毒液體流至如前述實施例中任一項之一液體透析環路中，其中該帶毒液體沿著一透析膜流動，從而允許將尿毒癥毒素傳遞至該透析液迴路中以產生帶毒透析液；

b. 在該透析液迴路中，使該帶毒透析液沿著該毒素選擇性膜流動以

在該透析液迴路中產生脫毒透析液且在該排毒迴路中產生含有電解質之帶毒流體，其中該脫毒透析液朝向該透析膜返回；及

c. 在該排毒迴路中，使該含有電解質之帶毒流體流至一排毒元件中以產生含有電解質之脫毒流體，其中該含有電解質之脫毒流體朝向該毒素選擇性膜返回。

【0038】在一項實施例中，該帶毒液體係血液或腹膜透析流體。

【0039】在一項實施例中，該方法進一步包括將電解質添加至該含有電解質之流體中之一步驟。

【0040】在一項實施例中，一種再生一透析液流體之方法包括：

a. 使一帶毒透析液沿著一毒素選擇性膜流動以在透析液迴路中產生脫毒透析液且在一排毒迴路中產生含有電解質之帶毒流體；及

b. 在該排毒迴路中，使該含有電解質之帶毒流體流至一排毒元件中以產生含有電解質之脫毒流體，其中該含有電解質之脫毒流體朝向該毒素選擇性膜返回。

【0041】在一項實施例中，一種液體透析環路包括：

一透析液迴路；及

一排毒迴路，其藉由一毒素選擇性膜分離，該毒素選擇性膜經組態以將一毒素自該透析液迴路選擇性地傳遞至該排毒迴路。

【0042】在一項實施例中，該毒素選擇性膜包含中空纖維膜。

【0043】在一項實施例中，該毒素選擇性膜具有 2.4 m^2 之用於質量轉移之一表面積。

【0044】在一項實施例中，該排毒迴路在該中空纖維膜內側流動，該透析液迴路在該中空纖維膜外側上流動。

【0045】在一項實施例中，該排毒迴路之該流動係至少 36 mL/min。

【0046】在一項實施例中，該透析液迴路之該流動係該排毒迴路之該流動的至少3.7倍。

【0047】在一項實施例中，該透析液迴路包含一尿毒癰毒素。

【0048】在一項態樣中，提供一種液體透析環路，其包含：一透析液迴路，其藉由一透析膜與一患者血液環路分離；及一排毒迴路，其藉由一毒素選擇性膜分離，該毒素選擇性膜經組態以將該毒素自該透析液迴路選擇性地傳遞至該排毒迴路。

【0049】在另一態樣中，提供一種腎透析系統，其包含如本文中所揭示之一液體透析環路。

【0050】在又一態樣中，提供一種治療具有帶毒血液之一患者之方法，其包含：

a. 使來自該患者之帶毒液體流至如本文中所揭示之一液體透析環路中，其中該帶毒液體沿著一透析膜流動，從而允許將尿毒癰毒素傳遞至該透析液迴路中以產生帶毒透析液；

b. 在該透析液迴路中，使該帶毒透析液沿著該毒素選擇性膜流動以在該透析液迴路中產生脫毒透析液且在該排毒迴路中產生帶毒電解質，其中該脫毒透析液朝向該透析膜返回；及

c. 在該排毒迴路中，使該帶毒電解質流至一排毒元件中以產生脫毒電解質，其中該脫毒電解質朝向該毒素選擇性膜返回。

【0051】一種可攜式透析裝置，其提供經延長治療及模擬生理條件之隨時間之更平滑血清組合物改變。與每週三次4 h治療相比，患者生活

之品質亦將大幅改良。一可攜式透析裝置之一挑戰係再生一有限量之透析液，使得其可連續地用於血液毒素之進一步去除。尿素去除可藉助脲酶將尿素水解成銨及碳酸氫鹽來達成，而銨及碳酸氫鹽必需用額外之離子交換材料去除。亦可使用對尿素具有十位數mg/g結合能力之吸附劑來去除尿素且簡化電解質平衡程序。基於氧化之尿素去除具有連續運行之能力。

【0052】儘管其等在尿素去除中所有潛在優點，但只要尿素及其他血清分子共存於相同環路中，便無法完全最佳化對脲酶、吸附劑及氧化之期待。特定而言，過多之小及中MW分子之存在因競爭而減小酶及吸附劑之效率。諸如可利用諸如RO膜之現有膜技術來達成將尿素選擇性分離至一僅尿素俘獲迴路中。

【圖式簡單說明】

【0053】

本發明之前述態樣及諸多附隨優點將變得更容易瞭解，此乃因其藉由結合附圖參考以下詳細描述而得到更好之理解，附圖中：

圖1係一習用可穿戴人工腎透析系統之一示意性圖解；

圖2係包含根據一項實施例之一排毒迴路之一透析系統之一示意性圖解；

圖3係包含中空纖維膜之一裝置之一示意性圖解；

圖4A係一基於脲酶之排毒元件之一示意性圖解；

圖4B係一基於吸附劑之排毒元件之一示意性圖解；

圖4C係一基於光氧化之排毒元件之一示意性圖解；

圖5係以每一方案中經允許物種之實例展示不同膜種類之分子量截止值之一圖表；

圖6A係在該等實例中使用之使用溶解於0.15 M NaCl或自診所收集之用過的透析液中之10 mM尿素由POUR(光氧化尿素去除)裝置進行之尿素光氧化之一示意性圖解；

圖6B係在該等實例中使用之一經組合FO-POUR(正向滲透光氧化尿素去除)設置之一示意性圖解；

圖7係自該等實例使用一商購AQUAPORIN® FO卡匣以不同之內纖維流率及10 mM 尿素透析液饋入之外流率(外流率係內纖維流率的3.7倍)之24 h內之尿素去除率及對應質量轉移係數之一圖形表示；

圖8A係自該等實例藉由MTT分析(具有不同稀釋因子之未經處理3T3細胞與乳膠對照樣本)量測之細胞毒性之一條形圖表示；

圖8B係自該等實例藉由MTT分析(來自原樣或用活性炭處理之用過的透析液及POUR之未經處理3T3細胞及t = 0 h樣本)量測之細胞毒性之一條形圖表示；及

圖8C係自該等實例藉由MTT分析(自由FO-POUR裝置分離之單獨用過的透析液收集且自收集在FO-POUR裝置內之用過的透析液及POUR收集之未經處理3T3細胞及t =24 h樣本)量測之細胞毒性之一條形圖表示。

【實施方式】

【0054】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2021年4月6日提出申請之第63/171503號美國臨時申請案之權益；該美國臨時申請案之全部內容以引用方式併入本文中。

【0055】可攜式及可穿戴式血液透析具有以經減小成本改良具有腎衰竭之患者之健康結果及生活品質之潛力。透析液再生所需之尿素去除係

任何現有/潛在可攜式透析裝置之一中心功能。用過的透析液中之尿素與非尿素尿毒癥毒素、營養物及電解質共存，所有這些將干擾尿素去除效率，而無論基本尿素去除機制係基於脲酶轉化、直接尿素吸收還是氧化。本發明闡述藉由一毒素選擇性膜與透析液迴路分離之一排毒迴路。該排毒迴路另外包含至少一個排毒元件，該至少一個排毒元件之效能可經改良且可有利地使得能夠再生透析液。

【0056】參考圖2，圖解說明一液體透析環路之一項實施例，該液體透析環路包含藉由一透析膜210與一患者血液環路202分離之一透析液迴路204。該液體透析環路包含藉由一毒素選擇性膜212分離之一排毒迴路206，該毒素選擇性膜經組態以將毒素自透析液迴路204選擇性地傳遞至排毒迴路206。該液體透析環路包含一排毒元件218。迴路204中之透析液可係當前使用之任何商業或習用透析液。舉例而言，迴路206中之流體可包含生理鹽水、與非NaCl電解質混合之水溶液、酸或鹼pH值之水溶液。排毒迴路206可藉由使用與透析液接觸之一毒素選擇性膜212來保護排毒元件218。舉例而言，本文中所闡述之尿素去除元件可受益於將透析液迴路204與排毒迴路206分離之一尿素選擇性膜212。在一項實施例中，待去除之毒素係一尿毒癥毒素。在一項實施例中，待去除之毒素係尿素。

【0057】如本文中所使用，「迴路」或「環路」表示攜載流體穿過一或多個裝置之一或多個導管。血液環路202中之血流可係單遍次的，此意指新鮮或新的血液被連續地饋入至血液環路202中。迴路204及206中之透析液及流體流係設計為多編次的，此意指流體將被再生且可用於經延長週期。迴路204、206中之流可以一連續或半連續方式流動，使得流體穿過迴路中之導管及各種裝置重複地再循環。該流可藉由一泵(諸如，一蠕

動泵)形成。允許化學物種及/或流體分別透過膜210及212在透析液迴路204與血液環路202之間且在透析液迴路204與排毒迴路206之間傳送。亦可將外部流體及/或營養物引入至迴路204、206及環路202中，且亦可連續地或半連續地去除迴路204、206及環路202內之流體。在一項實施例中，一迴路可具有穿過該迴路之一恆定流率。在一項實施例中，一迴路之流可隨時間增加或降低。

【0058】使用尿素作為一實例，排毒迴路206藉由一尿素選擇性膜212分離，該尿素選擇性膜經組態以將尿素自透析液迴路206選擇性地傳遞至排毒迴路206。在此情況中，圖2中之透析液迴路204包含一卡匣214，其中卡匣214包含一類似量之活性炭吸附劑(底部層)以吸收非尿素毒素且視需要或發展潛在地添加其他選擇性吸附劑(頂部層)。活性木炭係一典型過濾材料，但亦可使用任何其他可相容過濾器或方法。

【0059】在圖2中展示之液體透析環路中，跨越尿素選擇性膜212去除來自透析液迴路204之尿素、連同其他不可避免之化合物。然後，藉由尿素去除元件中之任一者自尿素迴路212去除尿素。此處，尿素去除元件219可包含一光氧化尿素去除元件(POUR)。當使用一POUR作為尿素去除元件218時，在排毒迴路206中包含一額外活性炭過濾器216以去除可係尿素氧化期間之一副產物之側氧基-氯物種。尿素係用作一代表性毒素，但應理解，可藉由選擇適宜之毒素選擇性膜212來將其它尿毒癰毒素自透析液迴路204去除至排毒迴路206。此外，可包含各自具有一不同毒素選擇性膜之多於一個排毒迴路以去除多於一種毒素。另一選擇係，可在透析液迴路204與排毒迴路206之間的界面處使用多於一個不同之毒素選擇性膜。排毒元件218可係基於：基於酶(脲酶)的、基於細菌(生物反應器)的、

基於吸附劑的及基於氧化的。圖2展示一光氧化尿素去除元件之一實施例。

【0060】在此揭示內容中，圖2之透析系統可與圖1之習用WAK系統比較。然而，關於圖2闡述之一排毒迴路206及毒素選擇性膜212之使用可應用於其他透析系統，諸如一血液透析系統、一腹膜透析系統、一血液過濾系統或一血液透析過濾系統。此外，本發明之腎透析系統可經組態以具有選自由以下各項組成之群組之一外觀造型規格：可攜的、可穿戴的、可移動的及固定之系統，且腎透析系統可經組態供在家庭中或在透析中心中使用。

【0061】

尿素去除元件

本發明旨在藉由包含藉由一毒素選擇性膜212與透析液迴路204分離之一額外排毒迴路206來改良當前可用之尿素去除元件之操作。毒素選擇性膜212可在阻止其他化合物之同時將尿素選擇性地傳遞至排毒迴路206中，藉此改良排毒元件218之操作。

【0062】在一項實施例中，排毒元件218可選自一光氧化元件或電氧化元件。在一項實施例中，排毒元件218可選自基於酶(脲酶)的、基於細菌(生物反應器)的、基於吸附劑的、基於氧化的及其組合。在一項實施例中，排毒元件218係一光氧化元件。

【0063】尿素去除已藉由酶、吸附劑、陽極氧化、細菌降解、聚合物膜膠囊、電透析及逆滲透去除。已在再生透析液之一可攜式透析裝置之內容脈絡中開發之尿毒去除之方法可劃分成三個類別：脲酶轉化後面接著離子交換器(圖4A)，直接吸收(圖4B)及氧化(圖4C)。

【0064】

基於脲酶之尿素去除

一透析治療可藉助使用脲酶作為一尿素去除方法之一透析機(諸如習用REDY®(REgenerative DialYsis)系統)來實施。該程序開始於脲酶催化尿素之水解分解且將其轉化成銨及碳酸氫鹽，銨及碳酸氫鹽易於由數個卡匣元件吸附。銨之俘獲係有益的，此乃因其在血流中係有毒的，約100 μM 之低濃度。該脲酶固定化於支撐件上且能夠保持其作為一穩健酶之活性。已發現經固定化尿素對pH值改變較不敏感且維持其活性達一較長時間週期。已在諸多不同類型之支架中實施脲酶之固定化。化學固定化歸因於固定之較高穩定性而通常係較佳的，勝過物理吸附。然而，由於脲酶固定之溫和反應條件，甚至諸如銨環氧固化之化學結合，N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)、N-環己基-N'-(b-[N-甲基嗎啉基]乙基)碳化二亞胺對-甲苯磺酸鹽(CMC)及戊二醛(GA)係可逆的且遭受來自胺基團之攻擊。

【0065】參考圖4A，用作圖2中之排毒元件218之一脲酶去除元件可提供為一卡匣400。卡匣400可包含充當一「清除劑層」之一第一層402，該層將在某種程度上去除非尿素尿毒癥毒素，但具有保護脲酶免受可將其去活化或去吸附之一主要目的。在清除劑或第一層402之後，卡匣400包含一脲酶層404。直接在脲酶層404之後，卡匣400可包含一磷酸銨層406，其將使用其預裝載之 Na^+ 及 H^+ 來交換由脲酶層404產生之 NH_4^+ 以及包含 K^+ 、 Ca^{2+} 及 Mg^{2+} 之其他陽離子。磷酸銨具有對銨之一高結合選擇性。銨濃度可減小至小於1 mg/L。在磷酸銨層406之後，卡匣400可包含一個氧化銨及碳酸銨層 408，其可去除自先前層交換或滲濾之過量磷酸鹽及其

他陰離子。一活性炭層410可放置在出口之前用於進一步陷獲非尿素尿毒癰毒素及任何去吸附之脲酶。特定而言，去吸附之脲酶係有害的，此乃因其可在磷酸鈣下游之返回透析液中產生氨且進入血流。

【0066】

基於吸附劑之尿素去除

參考圖4B，一排毒元件218之另一實施例係一高容量尿素吸附劑卡匣420。卡匣420可包含活性炭之一第一層422及一或多個吸附劑之一第二層424。吸附劑基於與一親電子羥基團(諸如一醛)之反應或使用諸如活性炭、沸石及MXene之材料之分子大小選擇來去除尿素。一寬範圍之尿素結合能力係可能的，包含高達0.35 g/g。然而，一旦應用於接近血清或用過的透析液之一介質中，尿素結合能力可下降至小於1 mg/g。舉例而言，活性炭在去除尿毒癰毒素時係有效的，諸如肌酸酐、尿酸、指示物、酚類、胍及有機酸。碳化物衍生之多孔碳之孔可定製有準確地適合於促炎化合物之孔。關於尿素，在除生理血清條件下存在顯著吸收(> 5 mg/g)。活性炭在大約生理尿素(10 mM尿素)濃度之吸收能力係約1 mg/g。

【0067】當應用於用過的透析液中時，尿素結合能力之一下降可出現在其他吸附劑中。Ti₃C₂T_x MXene可在37°C下以約16 mg/g之一能力吸收尿素，其中均衡濃度係約25 mM。相比之下，當曝露於來自患者之透析液時，MXene在類似條件下僅展現為約0.5 mg/g能力，其結合能力損失超過96%。類似地，發現氧化澱粉透過醛基團在37°C下pH值為7.4時以高達8 mg/g之一能力吸附尿素，醛基團亦將吸附其他含胺基團之分子。基於表面聚苯乙烯珠上之苯乙二醛(PGA)改質之一聚合物吸附劑演示在磷酸鹽緩衝鹽水中具有30 mM尿素時、在37°C下、超過36 mg/g 尿素結合能力。

PGA對尿素之結合機制係基於其與胺基之相互作用。另一吸附劑可包含一沸石，在具有8.6 mM之開始尿素之溶液中，該沸石在37°C下、pH值為5.4時具有約30 mg/g之一令人印象深刻之尿素結合能力。

【0068】與酶系統相比，基於吸附劑之尿素去除卡匣420在構造上更簡單。已開發出在簡單生理條件下工作之各種各樣的高能力尿素吸附劑，亦即，在37°C下，離子強度約為0.15 M及pH值約為7.4。然而，透析液中共存之其他成分(諸如具有胺基團及羧基之分子)可超過結合事件中之尿素。

【0069】

基於氧化之尿素去除

參考圖4C，一排毒元件218之另一實施例係一基於氧化之元件。一基於氧化之尿素去除元件可包含氧化電池430及一活性炭卡匣432。尿素氧化之一優點係：取決於所使用之電極之類型，電極具有一有效之無限儲存能力且潛在地數千個小時之操作壽命。電化學方法之一缺點可係將非常普遍(約150 mM NaCl)氯化物氧化成高毒性的氯。若尿素選擇性電極經開發且操作參數經最佳化，則將僅需要一小量之清除劑來將游離Cl₂及總氯濃度減小至符合關於用於透析之水品質之FDA條例之安全位準。

【0070】在某些條件下，當使用鉑及其他尺寸上適合之陽極時，尿素可被氧化成CO₂及N₂，極大地消除對用於去除部分氧化產物NH₃之吸附劑及離子交換材料之需要。然而，Cl₂及側氧基-氯物種可係尿素氧化期間之一副產物，在諸多情形中，該副產物可由活性炭有效地去除。所施加之偏壓、電流密度及pH值皆影響尿素氧化之效率及選擇性。可藉由週期性地切換陽極與陰極之極性來消除陰極上之Ca²⁺及Mg²⁺誘發之沈澱物之問

題。

【0071】氫氧化鎳(NiOOH)係最具尿素選擇性電極中之一者。其具有類似於脲酶中之 Ni(II) 位點之尿素活性表面位點，賦予勝過 Cl^- 之對尿素之一高度化學選擇性。然而，最佳效率係處於大於10之 pH 值，此不可與接觸血液之透析液相容。此外，在生理 PH 降低效能下可存在快速 Ni 腐蝕且潛在地可係有毒的。 Ni 可摻雜有其他金屬且已經奈米結構化合成，以在尿素氧化中達成較高效能。

【0072】 TiO_2 係可氧化包含尿毒癥毒素之一寬範圍之有機物之一光氧化催化劑。具有 TiO_2 陽極及 Pt/C 陰極之光電化學電池已展示為完成氧化成 CO_2 、 H_2O 及 N_2 及勝過氯化物之對尿素之一高選擇性($>90\%$)，從而產生較少需要用活性炭擦洗之氧化物種。用以去除尿素之一光氧化尿素去除(POUR)元件可使用塗佈於氟化氧化錫(FTO)導電基板上之熱液製備、隨機定向之單晶體 TiO_2 奈米線網格。

【0073】可直接在陽極上或藉由所產生之 Cl_2 氧化之任何有機溶質可產生很多種副產物。胺基酸及蛋白質係氧化之主要目標，此歸因於其豐富且較高之反應速率常數。胺基酸之氯化作用可產生各種各樣的有機單氯胺或有機二氯胺，此取決於氯與胺基酸之比率。有機氯胺可進一步降解成醛類、腈類及 N -氯醛亞胺(胺基酸之氯化作用)。舉例而言，色胺酸具有醛類及胺基酸作為反應性官能團。在 $\text{Cl}:\text{AA} = 0.8$ 之情形下，形成 N -單氯酪胺酸。在 $\text{Cl}:\text{AA} = 2.8$ 時，在 NMR 中觀察到芳香環上之氯取代，且發現以一稍低於1:1比率之 N -單氯-3-氯酪胺酸與 N,N -二氯酪胺酸之一混合物。因此，對於氧化策略，減小待處理之化學物種之量以便減小氧化副產物之量係有益的。

【0074】在選擇圖2中之排毒元件218中，將需要考量具體應用及各自之優點之一考量因素。酶系統具有高選擇性，但具有NH₄⁺捕獲之複雜性及穩定性問題。吸收系統生產及操作簡單，但生理條件下之結合能力可係不足的，且基於大小及重量要求可係不切實際的。氧化系統係耐用的且將不需要重複替換，然而低尿素選擇性可導致營養物之氧化及氧化副產物之產生。

【0075】基於脲酶之透析裝置之一優點係具體瞄準尿素。另一方面，使用基於鋇之吸附劑來去除氨之要求對整個系統施加限制。估計100 g至500 g之吸附劑卡匣將持續12 h至24 h。歸因於非鈉陽離子之去除，需要額外電解質輸注液來維持電解質平衡。此外為確保充分去除再循環透析液中之銨，必需使用額外磷酸鋇來確保安全邊際，且必需密切地監測血液銨濃度。

【0076】

毒素選擇性膜

本發明旨在提供一種毒素選擇性膜212，其對尿素具有高滲透性但可阻止可干擾排毒元件218之其他化合物自透析液迴路204傳遞至排毒迴路206。

【0077】一般而言，透析膜聚焦於孔大小同時使高溶流量膜之分子量截止值銳化以最大化低分子量蛋白質之去除。取決於其他變數，諸如厚度、ζ-電勢、分子量保持開始(MWRO)、分子量截止值(MWCO)等，每一膜具有一特定面積及輪廓。

【0078】圖5展示四種透析膜210之MWCO。圖5列出普遍的毒素及營養物。低溶流量透析器具有約5 kDa之MWCO，而高溶流量透析器係接

近約20 kDa以瞄準β₂-微球蛋白。奈米過濾膜可具有名義上接近100 Da之MWCO，但在實務上200 Da更常見。逆滲透(RO)膜係具有亞奈米通道之一類膜，亞奈米通道甚至在低MW下對排除帶電物種係高效的，諸如在23 Da下之Na⁺，而一正常MWCO通常不適用。諸如尿素之中性小有機物具有穿過RO膜之高滲透性。該清單展示不存在將僅允許尿毒癥毒素通過但不允許諸如葡萄糖(180 D)及胺基酸(75-204 D)之營養物通過的MWCO。

(0079)下表1列出每週三次血液透析治療階段中去除之20種普遍的小分子(MW <200 Da)。

分子	分子量(Da)	每BDD 濃度 (mg/L)	總去除質量 (g)
葡萄糖	180	972	24.0
尿素	60	1260	23.6
L-乳酸鹽	100	150	3.7
苯乙酸	136	456	2.2
肌酸酐	113	99.0	1.65
麩醯胺酸	146	38.1	1.44
尿酸	168	78.8	1.01
甘油	92	40.5	0.99
苯乙醯麩醯胺酸	264	4.43	0.82
脯胺酸	115	32.7	0.718
纈胺酸	117	23.5	0.505
甘胺酸	75	39.4	0.477
麩胺酸鹽	147	19.7	0.476
丙胺酸	89	20.5	0.470
馬尿酸，總計	179	42.7	0.464
白胺酸	131	16.4	0.424
賴胺酸	131	20.3	0.424
精胺酸	172	17.7	0.372

接觸血液透析器。排毒迴路206可包含允許任何殘餘氮循環穿過氮去除吸附劑之氮去除吸附劑。藉由排毒迴路206之胺基酸之一減小亦藉由防止干擾酶活性位點而增加酶活性。

【0084】類似地基於吸附劑之尿素去除亦將藉由限制競爭溶質之量而受益於排毒迴路206及毒素選擇性膜212。吸附劑結合機制通常取決於尿素分子與胺基團之相互作用。然而，胺基酸在健康個體中之組合濃度已大於3 mM，未計算多肽及蛋白質分子。當潛在吸附劑自PBS緩衝液切換至真實用過的透析液溶液時，對於該等潛在吸附劑之尿素結合能力之陡峭下降，此係一種可能機制。

【0085】排毒迴路206及一毒素選擇性膜212(舉例而言，一尿素選擇性膜)可有益於上述尿素去除模式，從而增強安全性及效率，同時減小成本。尿素選擇性膜212亦將有益於一血液透析過濾裝置之可攜性，其中相同尿素去除策略仍適用，且與血液透析相比，非尿素尿毒癥毒素去除可增強。在氧化尿素去除方法之情形中，可不需要專業之磷酸銨或氧化銨離子交換材料，僅需要係一非常廉價消耗品之活性炭。

【0086】在可穿戴及可攜式腎透析裝置中實施一排毒迴路可對血液界面處之膜提出新要求，其中篩分係數可係表徵特定而言藉助患者流體位準管理在對流條件下溶質(最重要地，中等分子)跨越透析器膜210通過之可能性之一有用參數。在透析液迴路204與排毒迴路206之間的界面處，與其他小分子相比，膜212對尿素應具有一高選擇性，以進一步增強尿素去除元件218之功能性。

【0087】在一項實施例中，尿素選擇性膜212可基於使用自較大孔可控制地收縮之膜的粒徑篩析。在一項實施例中，醋酸纖維素膜可用作用於

分離尿素之排毒膜212。在一項實施例中，排毒膜212可係在逆滲透(RO)、低壓RO、正向滲透(FO)及奈米過濾(NF)中使用之一可商購之基於聚合物之、基於聚醯胺之或基於其他聚合物之膜。一正向滲透(FO)膜允許迴路在無機械壓力的情況下操作且平衡液體位準。轉運藉由跨越FO膜之擴散而操作。一逆滲透(RO)膜需要機械壓力；剔除鹽(Cl-)；毒素轉運係擴散與流體流動之一組合；且不提供液體平衡。

【0088】對於穿過RO及NF膜之壓力驅動之流，尿素分別具有18%及22%之一低剔除率。相比之下，當自RO切換至NF膜時，肌酸酐具有僅自96%稍下降至89%之一高剔除率。在RO情況中，尿素/肌酸酐選擇性係20:1且NF係7:1。對於大多數普遍的血清分子，可預期較高選擇性且此20:1選擇性因子大於保護氧化單元免受飽和之需要。使尿素易於流過商業RO膜在水處理中一直係一長期存在的問題，而在本申請案中，具有對尿素轉運之選擇性可係有益的。

【0089】在一項實施例中，一商購之中空纖維FO膜用於排毒迴路206中之毒素選擇性膜212。圖3係包含複數個中空纖維膜312之一裝置300之一示意性圖解。裝置300可併入至圖2之環路200中，供用作毒素選擇性膜212以將透析液迴路204與排毒迴路206分離。

【0090】一般而言，一中空纖維膜裝置300包含經成形具有將中空纖維之內部與外部分離之一可滲透膜之複數個中空纖維312。因此，裝置300經組態以將在中空纖維312內流動之一第一流體與流過中空纖維312外部之一第二流體分離。舉例而言，中空纖維312可經配置使得中空纖維312中之每一者之每一端通過且在一隔壁處終止，藉此將中空纖維312之內部通道與中空纖維之外部密封開。此允許一第一流體在軸向方向上於中

中空纖維312內流動且一第二流體流過中空纖維312之外部以導致化學物種跨越中空纖維312之遷移。舉例而言，排毒迴路206流進入管嘴304且透過管嘴306退出，藉此在中空纖維312內側內通過。透析液迴路204流可透過管嘴308或310之任一者進入且透過另一者退出。諸如尿素之毒素可透過形成中空纖維312之壁之膜自透析液迴路204遷移至排毒迴路206。

【0091】在一項實施例中，排毒迴路206包含作為尿素去除元件218之一光電化學尿素氧化系統。在一項實施例中，中空纖維膜212以正向滲透模式操作。在一項實施例中，以正向滲透模式操作之一中空纖維膜可以約10 mM濃度梯度及50 mL/min之一內纖維流率轉運15 g/天至30 g/天之尿素。約30 g/天較之一患者之每天尿素產生速率多兩倍且對應於1.2 $\mu\text{m/s}$ 之一質量轉移係數。在一項實施例中，跨越中空纖維膜之流體傳送速率足以藉由氧化系統中之蒸發來移除最高4.5 L的水。使用中空纖維膜作為一排毒迴路206中之毒素選擇性膜212將光電化學氧化效能增強三倍，且細胞毒性研究展示為安全的。

【0092】在一項實施例中，一活性炭卡匣214用於圖2之透析液迴路204以去除非尿素尿毒癰毒素。在一項實施例中，一液體透析環路可包含透析液迴路204及藉由一毒素選擇性膜212分離之一排毒迴路206，該毒素選擇性膜經組態以將一毒素自透析液迴路選擇性地傳遞至排毒迴路。在一項實施例中，毒素選擇性膜212包含中空纖維膜。在一項實施例中，毒素選擇性膜具有至少2.4 m^2 之用於質量轉移之一表面積。在一項實施例中，毒素選擇性膜具有自1 m^2 至5 m^2 之用於質量轉移之一表面積。在一項實施例中，毒素選擇性膜具有自2 m^2 至4 m^2 之用於質量轉移之一表面積。在一項實施例中，該排毒迴路在中空纖維膜內側流動，且該透析液迴路在中空

纖維膜外側上流動。在一項實施例中，排毒迴路之流動係至少 36 mL/min。在一項實施例中，排毒迴路之流動係自 10 mL/min 至 100 mL/min。在一項實施例中，排毒迴路之流動係自 10 mL/min 至 80 mL/min。在一項實施例中，排毒迴路之流動係自 20 mL/min 至 50 mL/min。在一項實施例中，透析液迴路之流動係排毒迴路之流動的至少 3.7 倍。在一項實施例中，透析液迴路之流動係排毒迴路之流動的 1 倍至 5 倍。在一項實施例中，透析液迴路之流動係排毒迴路之流動的 2 倍至 4 倍。在一項實施例中，透析液迴路包含一尿毒癰毒素。

【0093】鑒於上述內容，代表性實施例可包含但不限於以下各項。

1. 一種液體透析環路，其包括：一透析液迴路 204，其藉由一透析膜 210 與一患者血液環路 202 分離；及一排毒迴路 206，其藉由一毒素選擇性膜 212 分離，該毒素選擇性膜經組態以將毒素自透析液迴路 204 選擇性地傳遞至排毒迴路 206。

2. 如實施例 1 之液體透析環路，其中該毒素係一尿毒癰毒素。

代表性尿毒癰毒素包含尿素、肌酸酐、吡啶基硫酸鹽、尿酸及苯乙酸。

3. 如實施例 1 之液體透析環路，其中毒素選擇性膜 212 係一滲透膜。

4. 如實施例 1 之液體透析環路，其中毒素選擇性膜 212 經組態以操作為一正向滲透膜。

一正向滲透(FO)膜允許環路在無機械壓力的情況下操作且平衡液體位準。轉運藉由跨越 FO 膜之擴散而操作。

5. 如實施例 1 之液體透析環路，其中毒素選擇性膜 212 經組態以操作為一逆滲透膜。

一逆滲透(RO)膜需要機械壓力；剔除鹽(Cl⁻)；毒素轉運係擴散與流體流動之一組合；且不提供液體平衡。

6.如前述實施例中任一項之液體透析環路，其中毒素選擇性膜212基於離子交換(致力於負電荷毒素)、親和力結合、超濾、逆滲透或正向滲透之機制而操作。

7.如前述實施例中任一項之液體透析環路，其中排毒迴路206包括非生物相容性液體。

此一實施例允許在無NaCl溶液的情況下操作。實例包含NaHCO₃及NaOH。迴路亦可以非生理pH值操作。「非生物相容」包含化學及pH值、CO₂位準、氨、總氯(Cl氣體、離子及含Cl物種—氧化的)及有毒金屬離子。

8.如前述實施例中任一項之液體透析環路，其中透析液迴路204包括一液體過濾器214，其經組態以自流過透析液迴路204之一透析液液體去除一尿毒癰毒素。

活性木炭係一典型過濾材料，但亦可使用任何其他可相容過濾器或方法。

9.如前述實施例中任一項之液體透析環路，其中排毒迴路206包括一液體過濾器216，其經組態以自流過排毒迴路206之一排毒液體去除一尿毒癰毒素或氧化產物。

10. 如前述實施例中任一項之液體透析環路，其中排毒迴路206包括與流過排毒迴路206之一排毒液體流體接觸之一排毒元件218。

排毒元件218包含光氧化、電氧化、酶、吸附劑及一(細菌)生物反應器。

11. 如實施例10之液體透析環路，其中排毒元件218選自一光氧化元件、一電氧化元件及其組合。

12. 如實施例10或11之液體透析環路，其中排毒元件218選自基於酶(脲酶)的、基於細菌(生物反應器)的、基於吸附劑的、基於氧化的及其組合。

13. 如實施例10至12中任一項之液體透析環路，其中排毒元件218包含一光氧化元件。

14. 如實施例13之液體透析環路，其中液體透析環路能夠自透析液迴路過濾至少0.625 g/h的毒素。

15. 如前述實施例中任一項之液體透析環路，其中液體透析環路能夠在24小時內自透析液迴路204去除0.5 L至4.0 L的水。

16. 如前述實施例中任一項之液體透析環路，其中液體透析環路經組態以經由排毒迴路206中之一光氧化元件218自透析液迴路204可控制地去除水。

在某些實施例中，光氧化加熱水，水透過系統中之非水密組件(例如，一碳布電極)逸出。此蒸發可經控制及量測以判定系統中之流體損失。

17. 如前述實施例中任一項之液體透析環路，其中透析液迴路204經組態以含納一透析液且使透析液跨越透析膜210自患者之血液接收尿毒症血液毒素。

18. 如前述實施例中任一項之液體透析環路，其中透析液迴路204經組態以接收所使用之腹膜流體。

19. 如前述實施例中任一項之液體透析環路，其中毒素選擇性膜包

含中空纖維膜。

20. 如前述實施例中任一項之液體透析環路，其中毒素選擇性膜具有至少 2.4 m^2 之用於質量轉移之一表面積。

21. 如實施例19之液體透析環路，其中該排毒迴路在中空纖維膜內側流動，且透析液迴路在中空纖維膜外側上流動。

22. 如實施例21之液體透析環路，其中排毒迴路之流動係至少 36 mL/min 。

23. 如實施例22之液體透析環路，其中透析液迴路之流動係排毒迴路之流動的至少3.7倍。

24. 一種腎透析系統，其包括如前述實施例中任一項之一液體透析環路。

25. 如實施例24之腎透析系統，其中腎透析系統係一血液透析系統、一腹膜透析系統、一血液過濾系統或一血液透析過濾系統。

26. 如實施例24或25之腎透析系統，其中腎透析系統具有選自由以下各項總成之群組之一外觀造型規格：可攜的、可穿戴的、可移動的及固定的。

27. 如實施例24至26中任一項之腎透析系統，其中腎透析系統經組態以供在家庭中或在透析中心中使用。

28. 一種治療具有帶毒血液之一患者之方法，其包括：

a. 使帶毒液體自患者流至如前述實施例中任一項之一液體透析環路中，其中帶毒液體沿著一透析膜流動，從而允許尿毒癥毒素傳遞至透析液迴路中以產生帶毒透析液；

b. 在透析液迴路中，使帶毒透析液沿著毒素選擇性膜流動以在透析

液迴路中產生脫毒透析液且在排毒迴路中產生含有電解質之帶毒流體，其中脫毒透析液朝向透析膜返回；及

c.在排毒迴路中，使含有電解質之帶毒流體流至一排毒元件中以產生含有電解質之脫毒流體，其中含有電解質之脫毒流體朝向毒素選擇性膜返回。

29. 如實施例28之方法，其中帶毒液體係血液或腹膜透析流體。

30. 如實施例28或29之方法，進一步包括將電解質添加至含有電解質之流體之一步驟。

31. 一種再生一透析液流體之方法，其包括：

a.使一帶毒透析液沿著一毒素選擇性膜212流動以在一透析液迴路204中產生脫毒透析液且在一排毒迴路206中產生含有電解質之帶毒流體；及

b.在排毒迴路206中，使含有電解質之帶毒流體流至一排毒元件218中以產生含有電解質之脫毒流體，其中含有電解質之脫毒流體朝向毒素選擇性膜212返回。

32. 一種液體透析環路，其包括：

一透析液迴路204；及

一排毒迴路206，其藉由一毒素選擇性膜212分離，該毒素選擇性膜經組態以將一毒素自透析液迴路選擇性地傳遞至排毒迴路。

33. 如實施例32之液體透析環路，其中毒素選擇性膜212包含中空纖維膜312。

34. 如實施例32或33之液體透析環路，其中毒素選擇性膜212具有至少 2.4 m^2 之用於質量轉移之一表面積。

【0096】使用摻入及注入尿素之一簡單鹽溶液，達成 $0.29 \text{ mg}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 之一尿素去除率，此接近於 $0.31 \text{ mg}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 之目標率。對於具有 2000 cm^2 之催化劑表面積之臺式演示裝置，此目標溶流量對應於 $15 \text{ g}/\text{天}$ 。然而，當使用人類用過的透析液時，尿素去除率下降至 $0.09 \text{ mg}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ ，效能上超過一3倍下降，此接近於競爭性氧化之預期 (34%)。葡萄糖去除率類似於尿素，為 $0.087 \text{ mg}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 。如所預期，原本將在尿素去除中使用之光電流現在轉用於存在於人類用過的透析液中之葡萄糖及其他有機物種之氧化。雖然演示針對此基於光氧化之尿素去除裝置之溶質干擾，但預期對於其他基於氧化之尿素去除方法之干擾係普遍的。

【0097】歸因於來自其他溶質之競爭，使用對於 15 g 尿素/天之目標具有充足滲透性之一尿素選擇性膜。對於廢水處理及脫鹽，基於粒徑及電荷篩析之原理，逆滲透(RO)膜在去除多數溶質方面具有高效率。然而，尿素係一重要例外，僅展示約20%之滲透物剔除，而其他物種通常係接近95%至99%之剔除。儘管對於廢水處理係有問題的，但此展示RO膜對尿素轉運具有高度選擇性且可用於藉由尿素去除之透析液再生。為探索RO膜對用過的透析液中之分子物種之選擇性，編製11種代表性分子之一清單，包含如下表3中展示之尿素、葡萄糖、胺基酸及尿毒癰毒素。

【0098】表3.人類用過的透析液中之普遍分子物種及作為饋入溶液用於RO與FO分離之尿毒癰血漿濃度。所觀察RO及FO保留物濃度以及經計算剔除比、去除率及質量轉移係數。所使用之流率對於內纖維及外體積分別為 $100 \text{ mL}/\text{min}$ 及 $400 \text{ mL}/\text{min}$ 。

	MW	饋入 濃度 (mg/L)	RO滲 透物 (mg/L)	RO剔 除比	RO保 留物 (mg/L)	RO滲 透物 (mg/L)	RO剔 除率 (g/L)	RO質量 轉移係 數(μm/s)
尿素	60	600	465	22.5%	414	414	86.4	0.909
葡萄糖	180	912	10	99.0%	952	1	0.14	0.00015
L-乳酸	100	150	10	93.3%	150	ND	ND	N/A
絲胺酸	105	112	0.1	98.6%	6.9	ND	ND	N/A
丙胺酸	89	22.5	0.4	98.2%	22.0	TR	TR	N/A
甘胺酸	75	11.6	0.8	95.5%	16.9	TR	TR	N/A
色胺酸	204	5.5	ND	~100%	4.5	ND	ND	N/A
甲硫胺 酸	146	3.4	ND	~100%	3.3	ND	ND	N/A
麩醯胺 酸	146	62.5	ND	~100%	58.5	ND	ND	N/A
吡嗪基 硫酸鹽	212	2.8	ND	~100%	2.3	ND	ND	N/A
肌酸酐	113	99	21	78.8%	94	ND	ND	N/A
苯乙酸	136	100	< 5	> 95%	96	< 5	< 0.12	< 0.038
氯化銨	53.5	2.1	0.38	86.0%	2.61	0.31	0.04	0.089

[0099] 尿素係最大量的尿毒癥廢物(23.6 g)，而葡萄糖係最普遍的營養物(19.4 g)。甘胺酸及色胺酸係針對其小分子量及特徵官能團來選擇的，而銨係來自尿素光氧化之一潛在副產物。先前已報告其各別濃度。此清單高度代表一尿素選擇性膜將在真實用過的透析液中必需面對之分子物種。

[0100] 表3中展示RO選擇性之結果。尿素之剔除率係20%，類似於在廢水處理中已觀察到之剔除率。葡萄糖(最普遍之競爭性溶質)之剔除率係99%。胺基酸營養物介於自96%至100%剔除之範圍內。饋入溶液具有1:2.4之一尿素:非尿素質量比，此在RO滲透物中降低至1:0.1。此有效

地消除競爭性溶質，其中尿素去除效率之預期下降僅為~10%。

【0101】然而，RO操作模式經設計以去除包含NaCl之所有溶質，此需要約7.5 bar液壓以產生富含尿素之滲透物。此添加顯著電力使用及複雜性，尤其考量保留物及滲透物流將在尿素去除步驟之後重新混合。

【0102】如圖6B中所展示，尿素選擇性膜在FO模式中操作時可忽略液壓。水仍將藉由透析液迴路與尿素去除迴路中之滲透壓差而跨越膜流動。此可歸因於POUR單元之空氣滲透陰極處之水蒸發而發生且因此濃縮尿素去除迴路中之鹽，從而產生滲透壓力。尿素溶流量將藉由跨越膜之擴散濃度梯度而達成。擴散溶流量將必需充足以在用於可攜式透析之實務大小之膜中每天去除~15 g尿素。

【0103】表3展示藉助於2.3 m²中空纖維正向滲透(HFFO)卡匣及一20 mM濃度梯度，86.4 g/天尿素去除係可能的，此遠超於每天需要的。內纖維流動路徑用作用於尿素去除迴路之「抽取」溶液(輸出係FO滲透物)，而外側纖維體積用於透析液迴路之尿素源(輸出係FO保留物)。質量轉運係數將尿素展示為0.91 μm/s，其中鉍低於90%且葡萄糖低於99.9%，從而使得FO膜對尿素具有高度選擇性且成為一保護屏障。

【0104】圖7展示使用AQUAPORIN® FO卡匣在不同內纖維流率下24小時內之尿素去除率及對應質量轉移係數。10 mM尿素透析液饋入之外流率係內纖維流率的3.7倍。圖7展示在一10 mM 尿素饋入溶液的情況下內流率對尿素去除及質量轉運係數之相依性。如所預期，較高流率將歸因於類似出口濃度之較大體積滲透物而去除更多尿素。在一擴散限制程序之情況下，當流率快得足以不處於飽和時，尿素之總溶流量將由濃度下降而非流率設定。此藉由一流動獨立質量轉移係數而看到，發生在內纖維流率

快於100 ml/min時，其中具有 $1.2 \mu\text{m/s}$ 之一值(圖7)。在一FO膜之100 nm之一典型「皮膚」層的情況下，此對應於 $1.2 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$ 之擴散係數，比水體擴散低約4個數量級。然而，此對於使用 2.3 m^2 之一面積之目標15 g/天係充足的。假定用過的透析液側上之600 mg/L(10 mM)尿素且抽取側上之0尿素(藉由POUR單元之完全尿素去除)之一恆定供應，透過具有50 mL/min之一中空纖維流率之FO卡匣可去除約30 g尿素。在纖維外側供應尿素且在纖維內側抽取溶液的情況下進行FO試驗，此與習用之外側上「抽取」相反。此乃因外側體積係內纖維體積的5倍，因此以5之一因子稀釋任何尿素溶流量，此將使POUR單元效率低下。尿素質量轉移率係藉由翻轉供應及抽取溶液之側量測，且獲得質量轉移係數之類似結果，從而指示不對稱FO膜結構並不顯著地變更尿素擴散係數。診所應用需要自透析液去除水(~2.5 L/天)且可藉由尿素去除迴路上之較高滲透壓力/鹽濃度來達成。針對DI水，使用1 mM NaCl之抽取溶液，觀察到每24 h約1.25 L水去除率。

【0105】演示且量化使用圖6B中展示之設置之FO-POUR 裝置之尿素及水去除能力。透析液迴路使在一診所中血液透析治療階段期間收集之1 L之人類用過的透析液循環。葡萄糖濃度經量測為3 mM。尿素經添加以使得開始尿素濃度為10 mM且用0.5 M尿素溶液連續地注入(0.61 ml/h)，若POUR單元放大至36個通道(約 2040 cm^2)，則此將在ESRD患者中賦予等量於15 g/天之連續尿素產生。在POUR 迴路中，體積為0.7 L之0.15 M NaCl用作開始溶液。(以10 mL/min進行循環。)此對應於 $0.32 \text{ mg}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 之一尿素去除率，在無來自其他化學物種之干擾的情況下，此與在鹽溶液中幾乎相同。此提供使得FO 膜對尿素轉運具有選擇性及在FO模式中透過

膜之擴散快得足以達成診所相關尿素去除率兩者之支援。

[(0106)] 進行FO-POUR 裝置之24小時連續操作之三個單獨測試，其結果概述於下表4中。

[(0107)] 表4. FO-POUR裝置之24小時效能。

尿素去除率/ ($\text{mg}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$)	0.32 (± 0.01)
操作電流密度/ (mA/cm^2)	0.99
對尿素氧化之光電流之百分比	91%
入射LED功率/ (mW/cm^2)	4
水蒸發率/ ($\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$)	0.081
單通道面積/ cm^2	56.6
內纖維流率/ (mL/min)	1.5
外體積流率/ (mL/min)	10

[(0108)] 推算2000 cm^2 之有效面積，FO-POUR單元可在24小時內去除15.4 g之尿素及3.9 L之水，滿足兩個診所之需要。如藉助一FO膜之滲透均衡所預期，圖6B之經推算水去除自用過的透析液迴路(1.92 L)及POUR迴路(1.98 L)幾乎相等地分佈。水去除率將由透過POUR裝置之碳紙空氣滲透陰極之蒸發來判定。此蒸發增加POUR環路溶液中之滲透壓力，此將跨越FO膜抽取更多水。淨結果係自用過的透析液去除過量的水。

[(0109)] 在FO-POUR研究(圖6B)中自用過的透析液及POUR迴路兩者收集之樣本係在24小時研究之前及之後兩者收集的。所得MUT細胞毒性研究概述於圖8A、圖8B及圖8C中。圖8A展示稀釋至不同比率之乳膠對照之對照組。圖8B及圖8C分別展示樣本在24小時FO-POUR之前及之後的細胞毒性。在t = 24 h處，用活性炭(AC)處理之POUR輸出溶液之一活性為79.8% ($\pm 9.3\%$)，且來自自FO-POUR 裝置分離但處於環境條件中達24小時之用過的透析液為82.9% ($\pm 15.8\%$)，其細胞毒性之間未發現顯著差異。

此等活性數目在統計上亦接近在24小時結束時自用過的透析液環路收集之用過的透析液之85.1%(±6.4%)的活性。POUR出口處之活性炭足以去除氧化或自由基物種以賦予無細胞毒性結果。FO膜充當患者透析液迴路之一進一步保護屏障且不將任何細胞毒性添加至系統。

【0110】透析液再生將使得可攜式透析裝置能夠允許更頻繁或接近連續治療，以達成ESRD患者之更好健康相關結果。然而，人類用過的透析液係一複雜溶液，其中尿素僅係40%的目標溶質去除質量。此將對應於氧化尿素去除系統效能之約2/3下降(歸因於競爭性反應)。此在實驗上得到確認：與注入尿素之鹽溶液相比，使用透過POUR系統之注入尿素之人類用過的透析液賦予一69%效能下降。需要一尿素選擇性膜來限制將氧化系統曝露於競爭溶質且同時最小化進入經再生透析液且最終進入患者身體之氧化副產物。對於水淨化應用，RO膜具有高尿素轉運(20%剔除)之一特性。此特性允許將此等膜用作一尿素選擇性膜以保護尿素氧化系統免受其他小分子影響。常見尿毒癥物種之剔除比經量測為通常高於95%，惟肌酸酐及鉍係接近80%剔除。一有用操作模式係在FO組態中，其中尿素跨越滲透膜擴散而不施加液壓。使用一商購中空纖維正向滲透卡匣，可以每天30 g以上之一速率自用過的透析液去除尿素，其中人類用過的透析液饋入流中之高選擇性係50 mL/min之一內纖維流率及600 mg/L (10 mM)之尿素濃度。尿素之擴散率比在一透析治療階段期間去除之其他代表性分子物種高1至5個數量級。尿素之質量轉運係數高達 $1.2 \mu\text{m/s}$ ，對應於 $1.2 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$ 之一擴散係數。在組合式FO-POUR設置的情況下，可以 $0.32 \text{ mg}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 之一治療上有用的速率及 $0.081 \text{ g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 之水去除率來去除尿素。另外，顯現為經處理用過的透析液與未經處理用過的透析液之間不存

在顯著的細胞毒性差異。因此在無脲酶及伴隨離子交換材料的情況下，可使用一FO-POUR裝置來達成自用過的透析液之充分尿素去除，此可提供一有用的可攜式透析裝置。

【0111】

實驗部分

逆滲透：將MEMBRANE SOLUTIONS® 75 GPD RO盤繞式平板膜與一AQUATEC® 6800 增壓泵搭配使用。利用NXSTOP LZT™ M-15 0.05-0.5 GPM流量儀來控制流率且使用量筒來校準。與90 mL/min之滲透物側流率相比，保留物流率係190 mL/min，其中一壓差係150 psi。

【0112】正向滲透：使用AQUAPORIN INSIDE®中空纖維正向滲透(HFFO)膜HFFO2-220。使用具有77800-60泵頭之MASTERFLEX® L/S可變速度蠕動泵。穿過內纖維與外空間之流率係設定為分別介於20 mL/min至160 mL/min與80 mL/min至640 mL/min之間。在收集每一樣本之前，卡匣被完全抽空且然後用係FO卡匣之10X體積之新鮮溶液徹底沖洗。內纖維體積係28 mL，外體積係156 mL。質量轉移係數(k)係藉由 $k = \dot{n}/(A\Delta c)$ 而計算。 $\dot{n}$ 係尿素藉由內纖維出口之尿素濃度乘以內纖維出口之體積流率獲得之尿素莫耳傳送率(mol/s)。A係膜表面積(2.3 m²)。Δc係跨越膜之平均濃度梯度，其係纖維入口與出口濃度之平均值減去外體積入口與出口濃度之平均值。

【0113】化學量化：

尿素、肌酸酐、葡萄糖、乳糖及銨離子係按照Beckman Coulter AU系統，使用對應套件與標準操作協定而量化。使用具有2、4、6、8、10 mM尿素之尿素濃度之標準溶液與二次擬合曲線來製備尿素濃度量測之校

準曲線。

【0114】按照文獻中闡述之一程序，使用液相色譜串聯質譜法來量化吡啶基硫酸鹽。吡啶基硫酸鹽係首先藉由固相萃取來萃取且然後以80 μL 之5%乙腈/0.2%甲酸於水中重構。樣本溶液經進一步過濾，且將5 μL 之一體積注射至一RESTEK® PFPP色譜柱(Restek PN: 9419252)中並且使用一梯度(SHIMADZU® NEXERA® XR20A)來顯影。將來自柱之洗出液引入至一個三重四極串聯質譜儀(SCIEX® 6500)中。使用5次重複以獲得一平均峰值面積。

【0115】使用標準診所協定來量化胺基酸。樣本以內部標準組合(S-(2-胺乙基)-L-半胱胺酸, SIGMA-ALDRICH®產品目錄# A2636)，溶解於SERAPREP™ (Pickering Laboratories, 產品目錄# SP100)中，經過旋及離心分離以去除任何析出物。將上清液注射至一BIOCHROM® 30+胺基酸透析器(Biochrom Ltd, 劍橋，英格蘭)中，即使用一系列檸檬酸鋰緩衝液以基線解析度將游離胺基酸分離之一HPLC系統。每一胺基酸在一柱後反應中與茚三酮反應，以便藉由570 nm及440 nm之UV 吸光度進行偵測。基於分別以250 μM 及500 μM 之儲備標準形成之兩點標準曲線來計算每一胺基酸之量。使用OPENLAB® (EZ CHROM™, Biochrom Ltd, 劍橋，英格蘭)來分析及量化資料。

【0116】使用MOLECULAR DEVICES® SPECTRAMAX® i3x分光儀基於280 nm之吸收峰值密度來量化苯乙酸，該分光儀使用4點校準，其中每一步驟中之2X稀釋以水溶液中之0.5 mg/L 苯乙酸開始。

【0117】細胞毒性：所有試劑校準、溶析以及細胞及分析培育在37°C、5%CO₂下進行。生長培養基係無酚紅之高葡萄糖DMEM，其中最

終濃度係10%小牛血清及2mM L-麩醯胺酸。對數期3T3小鼠成纖維細胞擺放在多孔板中且在24小時成為近匯合。同時，將乳膠條在生長培養基(0.2g/ml)中溶析24小時且用作細胞毒性之一陽性對照。將液體樣本於2X與1X生長培養基之一混合物中稀釋至1X生長培養基之最終濃度。在24小時，將經溶析乳膠培養基或經稀釋液體樣本轉運至一式四份細胞孔培育48小時。將接收未經處理生長培養基之一式四份孔用作陰性對照及計算基線。將接收生長培養基之未播種孔用於計算背景。

【0118】在48小時，對所有孔進行目視評估且指派一ISO10993-5數值得分，後面接著MTT細胞繁殖分析(ABCAM™211091)。活細胞將水溶性3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎢溴化物化合物轉化為不可溶之甲臍產物，該甲臍產物用作活性之一比色標記。自細胞孔吸出培養基且用溶解於無血清生長培養基中之MTT試劑來替換。在一3小時培育後，吸出孔內容物且添加MTT溶劑。將板纏繞於箔紙中，在一軌道搖動器上搖動15分鐘，並且在吸光度590 nm處讀取(BIOTEK® Synergy LX板讀取器)。百分比活性係指每個樣本且平均值為：
$$\frac{[\text{樣本} - \text{背景}]}{(\text{陰性對照} - \text{背景})} \times 100$$
。

【0119】POUR裝置組裝及測試：依據先前程序以水熱法製備TiO₂塗佈之FTO/硼矽酸鹽基板。自FUEL CELL STORE™ (#1610009-1)購買4 mg/cm² Pt黑色塗佈之碳紙。自MTI corporation (FTO257630TEC7gp25)購買硼矽酸鹽玻璃載玻片(2.54 cm x 7.62 cm)上之氟化氧化錫(FTO)。使用LOCTITE® EA M-21HP環氧樹脂組裝TiO₂塗佈之FTO、Pt黑色塗佈之碳紙及雷射切割丙烯酸酯框架(自MCMMASTER-CARR®購得之1/8''厚透明丙烯酸酯框架85635K451)。流動通道厚度係3 mm且寬度係23 mm。串

聯使用3個載玻片以賦予24.6 cm之一通道長度。所使用轉接器係COLE PARMER® MASTERFLEX® 管件，至軟管倒鉤之母魯爾接頭 $\frac{1}{4}$ ”ID (EW-45502-20)及公魯爾接頭 $\frac{1}{4}$ ”-28 UNF (EW-45505-82)。使用SAINT GOBAIN® TYGON® 3350 $\frac{1}{4}$ ”* $\frac{3}{8}$ ”聚矽氧管來進行轉接器之間的連接。在鋁片上自WAVEFORM LIGHTING™的realUV™ LED條形燈組裝LED燈板(McMaster 89015K38，切割成每板5”x10”的360個LED)。將每一板上之LED條帶焊接成兩個並行環路。使用KAPTON® 聚醯亞胺薄膜(3M® Tape 5413)來保護鋁片之暴露邊緣。FILMGRADE™ DC電力供應器用於為LED板供電。使用METROHM® Autolab PGSTAT204來施加偏壓且記錄光電流。

【0120】 泵：以1.5 mL/min之一流率將ISMATEC®蠕動泵78017-10用於圖6A中展示之干擾試驗。以穿過中空纖維之內側及外側分別為100 mL/min及之400 mL/min一流率，將COLEPARMER® MASTERFLEX® L/S型77200-62泵用於RO/FO試驗以獲得表3中之資料。對於確認用過的透析液中之尿素去除效率之24小時試驗，以1.5 mL/min將一ISMATEC®泵用於POUR側循環，且以10 mL/min之一流率將一COLE PARMER® MASTERFLEX®泵用於用過的透析液之循環。

【0121】 儘管闡釋且闡述了各種具體實施例，但應瞭解，可在其中作出各種改變，此並不背離本揭示內容之精神及範疇。

【符號說明】

【0122】

102: 患者血液環路/血液環路

104: 透析液迴路

- 110: 透析膜/膜
- 114: 尿素去除卡匣
- 200: 環路
- 202: 患者血液環路/血液環路/環路
- 204: 透析液迴路/迴路
- 206: 排毒迴路/迴路
- 210: 透析膜/膜
- 212: 毒素選擇性膜/膜
- 214: 活性炭卡匣/液體過濾器/卡匣
- 216: 液體過濾器/額外活性炭過濾器
- 218: 排毒元件/光氧化元件/尿素去除元件
- 300: 中空纖維膜裝置/裝置
- 304: 管嘴
- 306: 管嘴
- 308: 管嘴
- 310: 管嘴
- 312: 中空纖維膜/中空纖維
- 400: 卡匣
- 402: 清除劑或第一層
- 404: 脲酶層
- 406: 磷酸鈣層
- 408: 氧化鈣及碳酸鈣層
- 410: 活性炭層

420: 高容量尿素吸附劑卡匣/基於吸附劑之尿素去除卡匣

422: 活性炭之第一層

424: 吸附劑之第二層

430: 氧化電池

432: 活性炭卡匣

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種液體透析環路，該液體透析環路包括：一透析液迴路，其藉由一透析膜與一患者血液環路分離；及一排毒迴路，其藉由一毒素選擇性膜分離，該毒素選擇性膜經組態以將該毒素自該透析液迴路選擇性地傳遞至該排毒迴路。

【請求項2】

如請求項1之液體透析環路，其中該毒素係一尿毒癥毒素。

【請求項3】

如請求項1之液體透析環路，其中該毒素選擇性膜係一滲透膜。

【請求項4】

如請求項1之液體透析環路，其中該毒素選擇性膜經組態以操作為一正向滲透膜。

【請求項5】

如請求項1之液體透析環路，其中該毒素選擇性膜經組態以操作為一逆滲透膜。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之液體透析環路，其中該毒素選擇性膜基於離子交換、親和力結合、超濾、逆滲透或正向滲透之機制而操作。

【請求項7】

如請求項1至5中任一項之液體透析環路，其中該排毒迴路包括非生物相容性液體。

【請求項8】

如請求項1至5中任一項之液體透析環路，其中該透析液迴路包括經組態以自流過該透析液迴路之一透析液液體去除一尿毒癰毒素之一液體過濾器。

【請求項9】

如請求項1至5中任一項之液體透析環路，其中該排毒迴路包括經組態以自流過該排毒迴路之一排毒液體去除一尿毒癰毒素或氧化產物之一液體過濾器。

【請求項10】

如請求項1至5中任一項之液體透析環路，其中該排毒迴路包括與流過該排毒迴路之一排毒液體流體接觸之一排毒元件。

【請求項11】

如請求項10之液體透析環路，其中該排毒元件選自一光氧化元件、一電氧化元件及其組合。

【請求項12】

如請求項10之液體透析環路，其中該排毒元件選自基於酶(脲酶)的、基於細菌(生物反應器)的、基於吸附劑的、基於氧化的及其組合。

【請求項13】

如請求項10之液體透析環路，其中該排毒元件包含一光氧化元件。

【請求項14】

如請求項13之液體透析環路，其中該液體透析環路能夠自該透析液迴路過濾至少0.625 g/h的毒素。

【請求項15】

如請求項1至5中任一項之液體透析環路，其中該液體透析環路能夠

在24小時內自該透析液迴路去除0.5 L至4.0 L的水。

【請求項16】

如請求項1至5中任一項之液體透析環路，其中該液體透析環路經組態以經由該排毒迴路中之一光氧化元件自該透析液迴路可控制地去除水。

【請求項17】

如請求項1至5中任一項之液體透析環路，其中該透析液迴路經組態以含納一透析液且使該透析液跨越該透析膜自患者之血液接收尿毒癥血液毒素。

【請求項18】

如請求項1至5中任一項之液體透析環路，其中該透析液迴路經組態以接收所使用之腹膜流體。

【請求項19】

如請求項1至5中任一項之液體透析環路，其中該毒素選擇性膜包含中空纖維膜。

【請求項20】

如請求項1至5中任一項之液體透析環路，其中該毒素選擇性膜具有至少2.4 m²之用於質量轉移之一表面積。

【請求項21】

如請求項19之液體透析環路，其中該排毒迴路在該中空纖維膜內側流動，且該透析液迴路在該中空纖維膜外側上流動。

【請求項22】

如請求項21之液體透析環路，其中該排毒迴路之該流動係至少36 mL/min。

【請求項23】

如請求項22之液體透析環路，其中該透析液迴路之該流動係該排毒迴路之該流動的至少3.7倍。

【請求項24】

一種腎透析系統，其包括一如請求項1至23中任一項之液體透析環路。

【請求項25】

如請求項24之腎透析系統，其中該腎透析系統係一血液透析系統、一腹膜透析系統、一血液過濾系統或一血液透析過濾系統。

【請求項26】

如請求項24之腎透析系統，其中該腎透析系統具有選自由以下各項組成之群組之一外觀造型規格：可攜的、可穿戴的、可移動的及固定的。

【請求項27】

如請求項24之腎透析系統，其中該腎透析系統經組態以供在家庭中或在透析中心中使用。

【請求項28】

一種治療具有帶毒血液之一患者之方法，其包括：

a. 使來自該患者之帶毒液體流至一如前述請求項中任一項之液體透析環路中，其中該帶毒液體沿著一透析膜流動，從而允許將尿毒癥毒素傳遞至該透析液迴路中以產生帶毒透析液；

b. 在該透析液迴路中，使該帶毒透析液沿著該毒素選擇性膜流動以在該透析液迴路中產生脫毒透析液且在該排毒迴路中產生含有電解質之帶毒流體，其中該脫毒透析液朝向該透析膜返回；及

c. 在該排毒迴路中，使該含有電解質之帶毒流體流至一排毒元件中以產生含有電解質之脫毒流體，其中該含有電解質之脫毒流體朝向該毒素選擇性膜返回。

【請求項29】

如請求項28之方法，其中該帶毒液體係血液或腹膜透析流體。

【請求項30】

如請求項28或29之方法，其進一步包括將電解質添加至該含有電解質之流體之一步驟。

【請求項31】

一種再生一透析液流體之方法，其包括：

a. 使一帶毒透析液沿著一毒素選擇性膜流動以在透析液迴路中產生脫毒透析液且在一排毒迴路中產生含有電解質之帶毒流體；及

b. 在一排毒迴路中，使該含有電解質之帶毒流體流至一排毒元件中以產生含有電解質之脫毒流體，其中該含有電解質之脫毒流體朝向該毒素選擇性膜返回。

【請求項32】

一種液體透析環路，其包括：

一透析液迴路；及

一排毒迴路，其藉由一毒素選擇性膜分離，該毒素選擇性膜經組態以將一毒素自該透析液迴路選擇性地傳遞至該排毒迴路。

【請求項33】

如請求項32之液體透析環路，其中該毒素選擇性膜包含中空纖維膜。

【請求項34】

如請求項32或33之液體透析環路，其中該毒素選擇性膜具有至少2.4 m²之用於質量轉移之一表面積。

【請求項35】

如請求項34之液體透析環路，其中該排毒迴路在該中空纖維膜內側流動，且該透析液迴路在該中空纖維膜外側流動。

【請求項36】

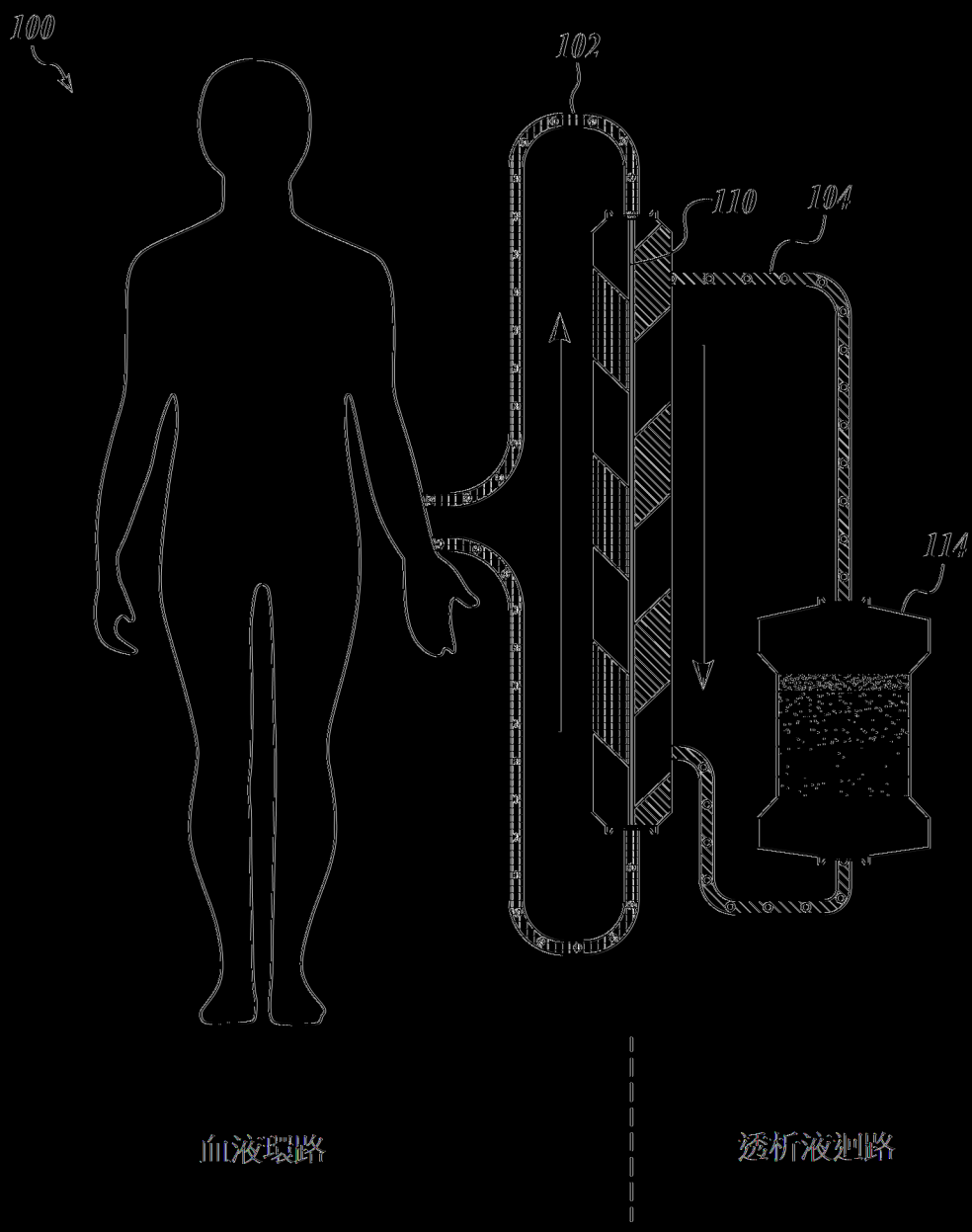
如請求項35之液體透析環路，其中該排毒迴路之該流動係至少36 mL/min。

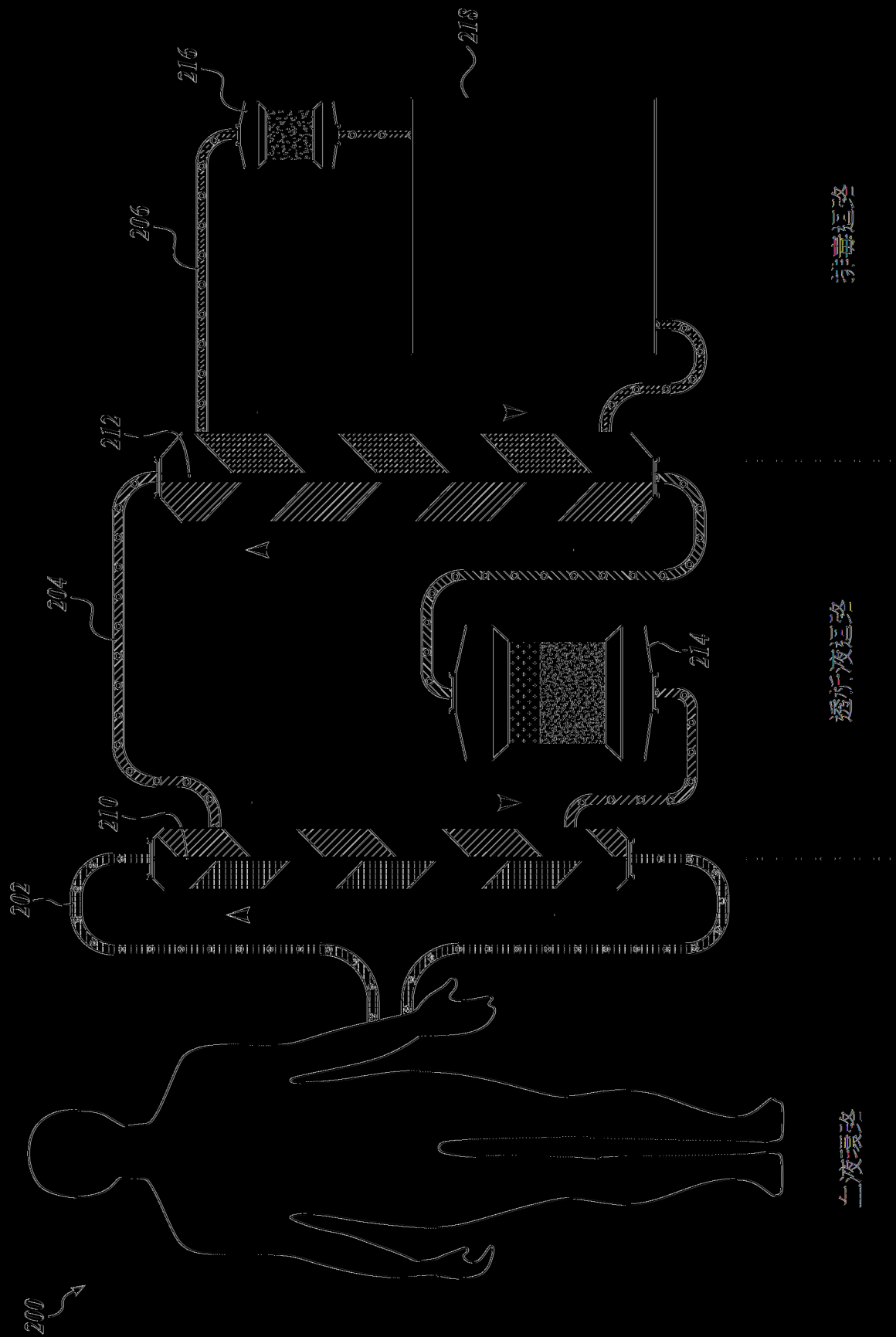
【請求項37】

如請求項36之液體透析環路，其中該透析液迴路之該流動係該排毒迴路之該流動的至少3.7倍。

【請求項38】

如請求項32之液體透析環路，其中該透析液迴路包含一尿毒癰毒素。



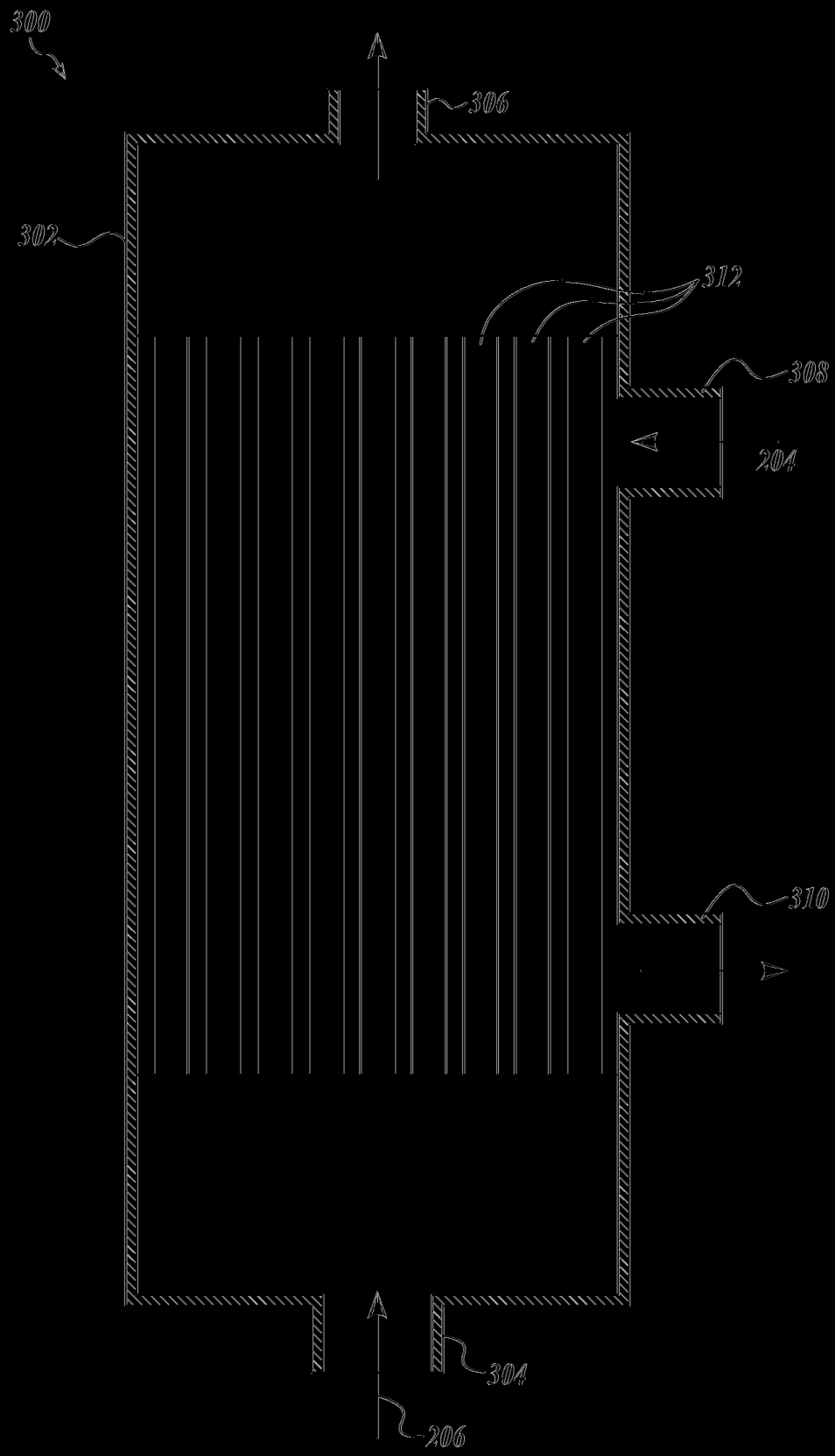


液體循環

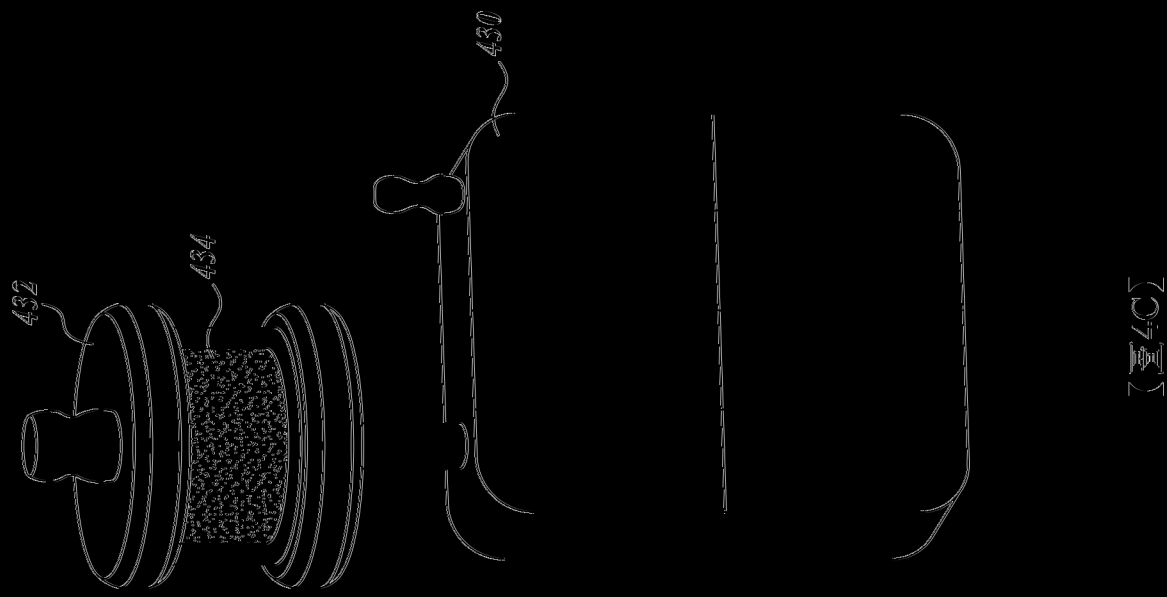
透液液體

液體環

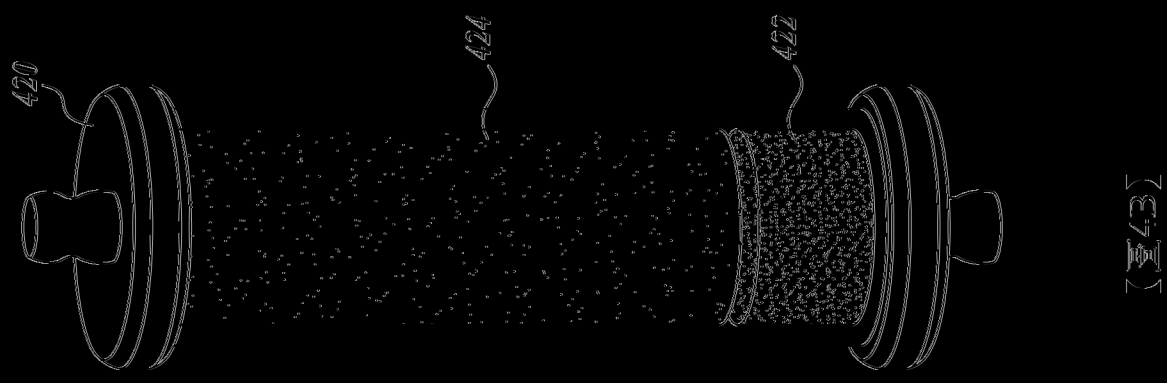
[圖2]



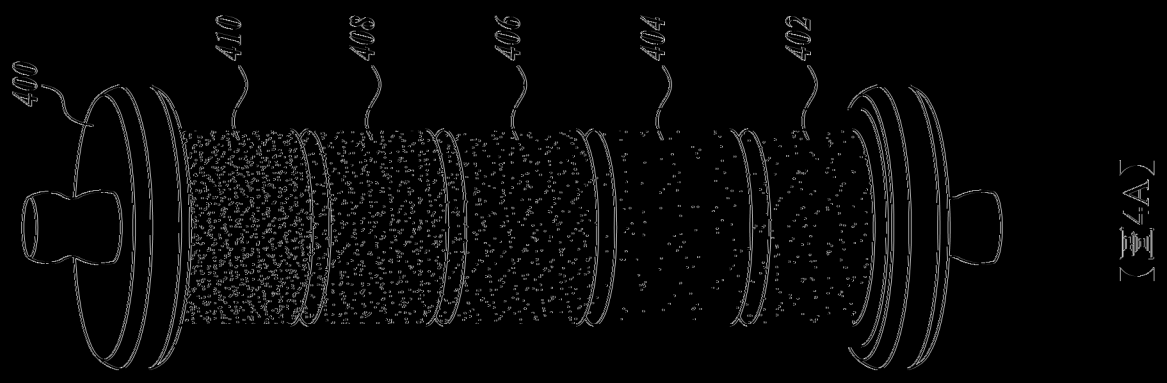
[(圖3)]



【圖4C】

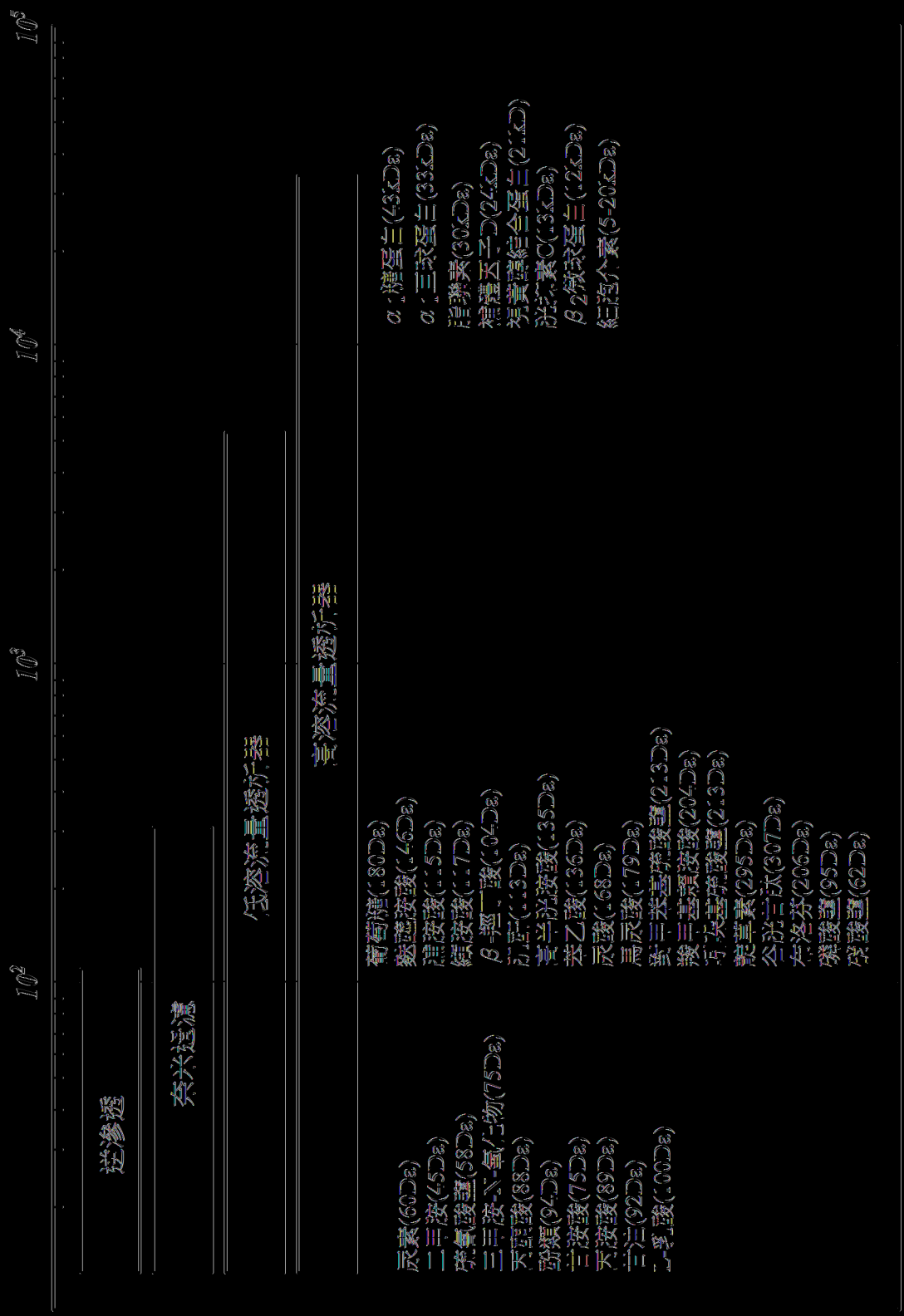


【圖4B】

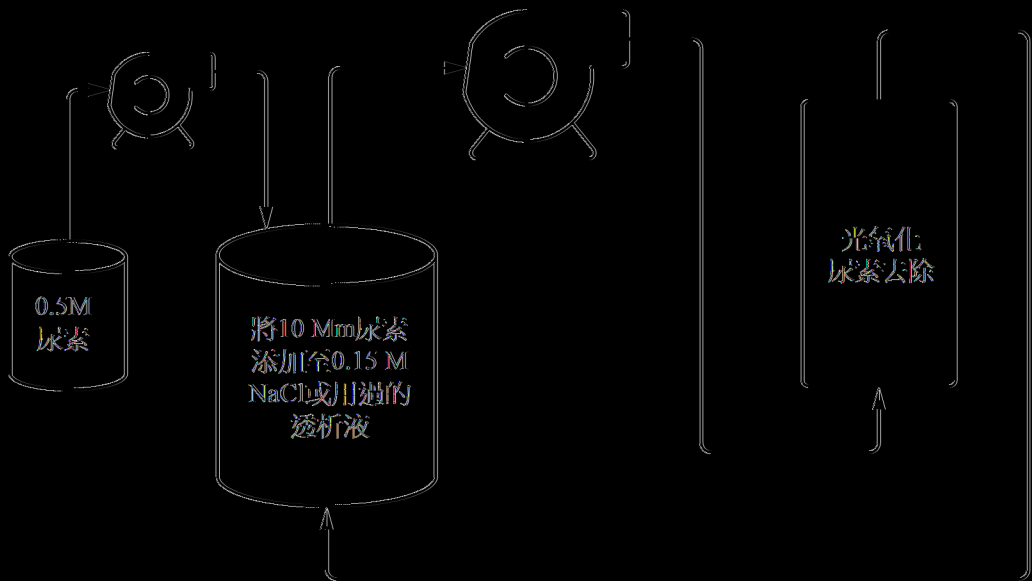


【圖4A】

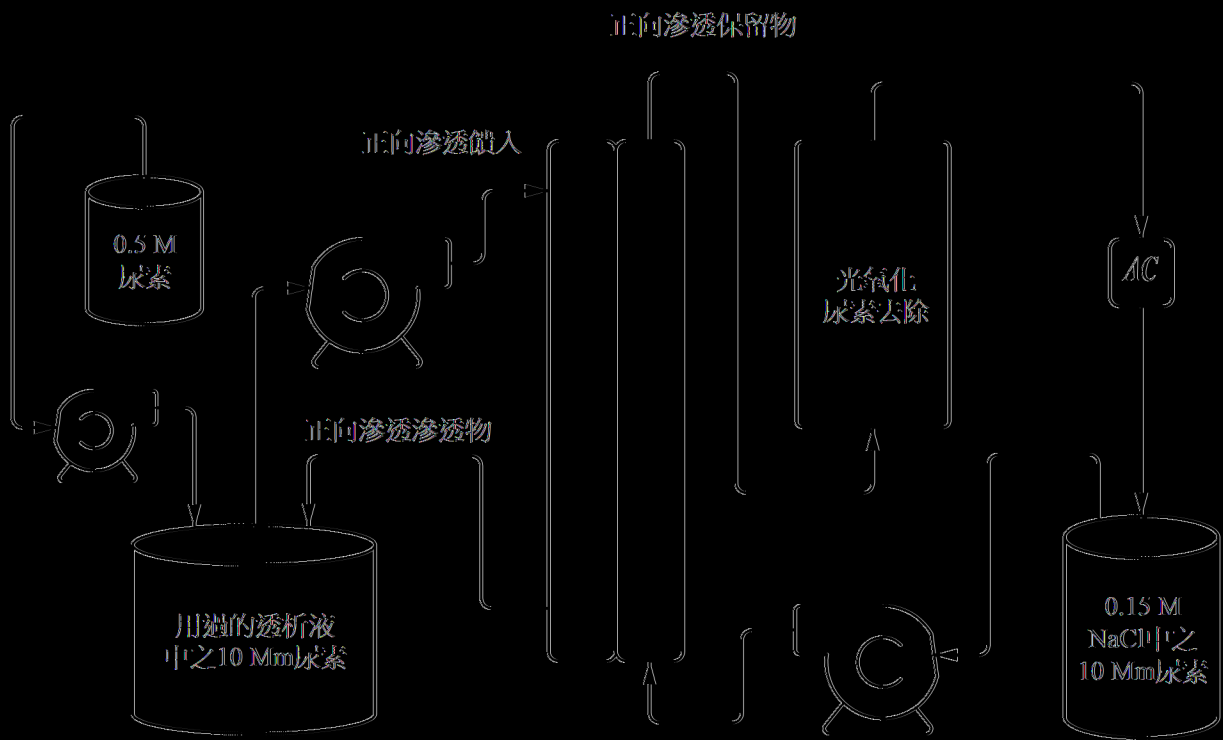
分子量截留 / Da



[圖5]



(圖6A)



(圖6B)

