



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106573094 B

(45)授权公告日 2020.06.05

(21)申请号 201580010310.4

(22)申请日 2015.02.20

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106573094 A

(43)申请公布日 2017.04.19

(30)优先权数据
PA201400398 2014.07.17 DK
PCT/EP2014/053519 2014.02.24 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.08.24

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2015/053598 2015.02.20

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/124716 EN 2015.08.27

(73)专利权人 博通分离膜技术(北京)有限公司
地址 100082 北京市海淀区西直门北大街
60号首钢国际大厦12A18室

(72)发明人 拉森·玛瑞安娜

杰森·皮特·霍姆

阿贝尔贞·米歇尔·潘德克简

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 赵青朵

(51)Int.Cl.
A61M 1/16(2006.01)
A61M 1/34(2006.01)
B01D 61/00(2006.01)
B01D 69/14(2006.01)

(56)对比文件
CN 102802770 A, 2012.11.28, 说明书第
109-367段, 附图1-21.

CN 2416090 Y, 2001.01.24, 全文.
US 2003/0073945 A1, 2003.04.17, 全文.
US 4734198 A, 1988.03.29, 全文.
CN 1662178 A, 2005.08.31, 全文.

审查员 朱书华

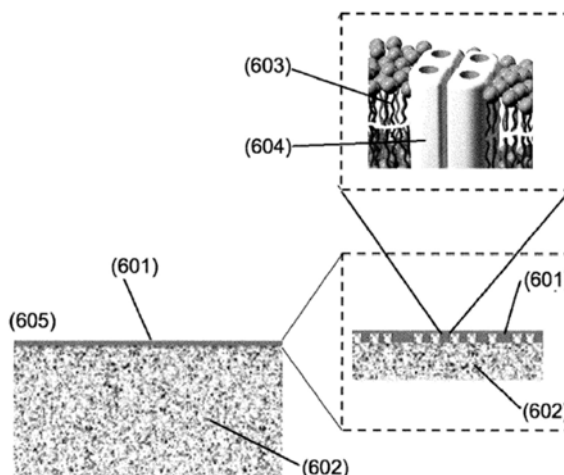
权利要求书2页 说明书25页 附图10页

(54)发明名称

用于利用来自肾脏替代治疗过程之流体中的水分的系统

(57)摘要

本发明涉及系统、方法和用途,其用于再循环在多种肾脏替代治疗过程期间损失的至少一部分水,例如通过利用来自废液的水来制备用于肾病透析和血液滤过的新鲜透析液溶液或新鲜重构液。本发明的系统可用于重新使用来自滤液和废流体之水的血液透析和腹膜透析以及血液滤过。此外,本发明的系统可用于开发肾辅助装置或人工肾。



1. 用于利用来自肾脏替代治疗过程之废流体的系统,其用于再循环来自血液滤过过程之废液(507)中的至少一部分水分,从而导致水从所述废液流入到电解质置换浓缩物的供给(509)中或流入到由所述血液滤过得到的浓缩血液(505)中,所述系统包含正渗透单元(102,506),所述正渗透单元为含有纳米多孔水通道的正渗透膜(103),所述膜具有原料液侧(104)和汲取液侧(105),其中所述原料液侧与所述废液(507)流体连通,所述废液为来自经历所述血液滤过的患者的滤液,并且其中所述汲取液侧与所述电解质置换浓缩物的供给(509)流体连通,或者其中所述汲取液侧与由所述血液滤过得到的浓缩血液(505)流体连通;正渗透单元为包含中空纤维模块的滤芯的形式;

其中所述纳米多孔水通道是水通道蛋白水通道;所述膜包含:

- 含有固定化水通道蛋白水通道的活性层,和
- 支撑层。

2. 根据权利要求1所述的系统,其中所述系统还包含用于泵送所述原料液侧的原料(515)和所述汲取液侧的汲取液(516)的装置。

3. 根据权利要求2所述的系统,其中所述活性层是交联芳族酰胺层,其通过界面聚合形成,其中并入水通道蛋白囊泡,在水通道蛋白制品存在下所述囊泡通过两亲性基质形成化合物的自组装形成。

4. 根据权利要求3所述的系统,其中所述两亲性基质形成化合物选自两亲性脂质、疏水蛋白、二嵌段共聚物、三嵌段共聚物、或其混合物。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的系统,其中所述活性层包含薄膜复合膜。

6. 根据权利要求5所述的系统,其中所述水通道蛋白水通道选自原核生物来源的水通道蛋白,哺乳动物水通道蛋白,植物水通道蛋白,酵母水通道蛋白,以及水甘油通道蛋白中的一种或多种。

7. 根据权利要求5所述的系统,其还包含用于增压所述原料液侧的原料从而导致压力辅助的正渗过程的装置。

8. 根据权利要求1至4中任一项所述的系统,其中所述水通道蛋白水通道选自原核生物来源的水通道蛋白,哺乳动物水通道蛋白,植物水通道蛋白,酵母水通道蛋白,以及水甘油通道蛋白中的一种或多种。

9. 根据权利要求8所述的系统,其中所述植物水通道蛋白选自质膜内在蛋白、液泡膜内在蛋白、结瘤蛋白内在蛋白和小内在蛋白中的一种或多种。

10. 根据权利要求9所述的系统,其中所述原核生物来源的水通道蛋白为AqpZ;所述哺乳动物水通道蛋白选自Aqp1和Aqp2中的一种或多种;所述植物水通道蛋白选自SoPIP2;1、PttPIP2;5和PtPIP2;2中的一种或多种;所述酵母水通道蛋白选自AQY1和AQY2中的一种或多种;所述水甘油通道蛋白选自GlpF和Yf1054中的一种或多种。

11. 根据权利要求8所述的系统,其还包含用于增压所述原料液侧的原料从而导致压力辅助的正渗过程的装置。

12. 根据权利要求1至4中任一项所述的系统,其还包含用于增压所述原料液侧的原料从而导致压力辅助的正渗过程的装置。

13. 血液滤过机,其包含根据权利要求1至12中任一项所述的用于利用来自肾脏替代治疗过程之废流体的系统。

14. 包含纳米多孔水通道的正渗透膜,其用于在肾脏替代治疗进程中治疗经历血液滤过的患者的方法,其中所述膜是正渗透单元的一部分并且具有原料液侧和汲取液侧,所述原料液侧与废液流体连通,所述废液为来自所述患者的滤液,并且所述汲取液侧与电解质置换浓缩物的供给或者与由所述血液滤过得到的浓缩血液流体连通,以使得再循环来自所述血液滤过之所述废液中的一部分水分,从而导致水从所述废液流入到所述电解质置换浓缩物的供给中或流入到由所述血液滤过得到的浓缩血液中,其中所述纳米多孔水通道是水通道蛋白水通道;所述膜包含:

- 含有固定化水通道蛋白水通道的活性层,和
- 支撑层。

15. 根据权利要求14所述的正渗透膜,其中所述活性层是交联芳族酰胺层,其通过界面聚合形成,其中并入水通道蛋白囊泡,在水通道蛋白制品存在下所述囊泡通过两亲性基质形成化合物的自组装形成。

16. 根据权利要求15所述的正渗透膜,其中所述两亲性基质形成化合物选自两亲性脂质、疏水蛋白、二嵌段共聚物、三嵌段共聚物、或其混合物。

17. 根据权利要求14至16中任一项所述的正渗透膜,其中所述膜是薄膜复合膜。

18. 根据权利要求17所述的正渗透膜,其中所述水通道蛋白水通道选自原核生物来源的水通道蛋白,哺乳动物水通道蛋白,植物水通道蛋白,酵母水通道蛋白,以及水甘油通道蛋白中的一种或多种。

19. 根据权利要求14至16中任一项所述的正渗透膜,其中所述水通道蛋白水通道选自原核生物来源的水通道蛋白,哺乳动物水通道蛋白,植物水通道蛋白,酵母水通道蛋白,以及水甘油通道蛋白中的一种或多种。

20. 根据权利要求19所述的正渗透膜,其中所述植物水通道蛋白选自质膜内在蛋白、液泡膜内在蛋白、结瘤蛋白内在蛋白和小内在蛋白中的一种或多种。

21. 根据权利要求20所述的正渗透膜,其中所述原核生物来源的水通道蛋白为AqpZ;所述哺乳动物水通道蛋白选自Aqp1和Aqp2中的一种或多种;所述植物水通道蛋白选自SoPIP2;1、PttPIP2;5和PtPIP2;2中的一种或多种;所述酵母水通道蛋白选自AQY1和AQY2中的一种或多种;所述水甘油通道蛋白选自GlpF和Yf1054中的一种或多种。

22. 人工肾设备,其包含:

a) 用于从有此治疗需要的患者的血浆中除去溶质的超滤单元,其通过超滤产生来自所述血浆的经稀释滤液流以及已损失水和溶质的浓缩血液;所述设备还包含:

b) 具有包含水通道蛋白的膜的正渗透单元,所述膜具有原料液侧和汲取液侧,所述膜基本上不可透过溶质且基本上仅允许水透过,其中来自所述超滤单元的所述经稀释滤液流与所述原料液侧流体连通,并且所述浓缩血液与所述汲取液侧流体连通,导致将水而非溶质从所述经稀释滤液流重摄取至血液,从而允许血液重新引入到所述患者的血液中并同时排掉体积减小的滤液,所述膜为权利要求14至21中任一项所述的正渗透膜,和

c) 根据所述设备中的需要用于泵送所述浓缩血液和经稀释滤液流的装置。

用于利用来自肾脏替代治疗过程之流体中的水分的系统

[0001] 本申请要求于2014年02月24日提交欧洲专利局、申请号为PCT/EP2014/053519、发明名称为“SYSTEMS FOR UTILIZING THE WATER CONTENT IN FLUID FROM ARENAL REPLACEMENT THERAPY PROCESS”的欧洲专利申请,以及2014年07月17日提交丹麦专利局、申请号为PA201400398、发明名称为“SYSTEMS FOR UTILIZING THE WATER CONTENT IN FLUID FROM ARENAL REPLACEMENT THERAPY PROCESS”的丹麦专利申请的优先权,其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

[0002] 本发明涉及系统,其用于再循环在多种肾脏替代治疗(renal replacement therapy)过程期间损失的至少一部分水,例如通过利用来自废流体(spent fluid)或废液(waste fluid)的水来制备用于血液滤过(hemofiltration)和肾病透析的新鲜透析液溶液或者新鲜置换液或重构液(reconstitution fluid)。此外,本发明的系统可用于连续肾脏替代治疗,例如用于重新使用来自滤液和废流体之水的血液滤过以及血液透析和腹膜透析。此外,本发明的系统可用于开发肾辅助装置或人工肾。还公开了本发明系统和膜的方法和用途。

背景技术

[0003] 血液滤过和透析(包括血液透析和腹膜透析)是用于患有肾衰竭患者的不同类型的治疗方法。在血液透析中,利用患者的血液以从患者肾脏中除去废物、毒素和过量的水。将患者与血液透析机相连并泵送患者的血液通过所述血液透析机器。将导管插入患者的静脉和动脉中以连接流进和流出血液透析机的血液。当血液通过血液透析机中的透析器时,该透析器除去患者血液中的废物、毒素和过量的水并将血液输回患者肾脏内。在血液滤过中,也从患者的血液中除去毒素和过量的水。然而,在血液滤过中,会将患者与血液滤过系统相连(间歇地或持续地),并使来自患者的血液通过具有血液过滤器的系统。与血液透析相比,在血液滤过中不使用透析液,并且溶剂和溶质的跨膜运动由对流而不是扩散控制,从而模拟正常肾的微过滤过程。可能有必要在血液过滤器之前或之后向血液添加等渗置换液以置换流体体积和电解质的损失。在连续血液滤过中,每小时可损失0至2000mL的水。这意味着根据个体患者的需要可能不得不置换相当大体积的水。在血液滤过中,对置换液的需求可多达每小时3至4升。

[0004] 相比之下,在单一血液透析疗法期间大量的透析液(例如约120升)被用于透析血液。然后,排掉废透析液。这意味着,每周经历三次血液透析疗法的患者可接受将近600升的纯化水。相比之下,健康个体可摄取约2升/天或14升/周。此外,大量的纯化水被用于腹膜透析,例如在连续性非卧床腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis,CAPD)期间12升/天,以及在当患者睡觉时进行自动流体置换(自动化腹膜透析(automated peritoneal dialysis),APD)期间多达25升/晚。透析是晚期肾病患者的挽救生命的治疗方法。但是,其需要大量消耗高纯度的水以用于制备置换液以及透析液溶液。

[0005] 在W02010/146365A1中,已建议通过使用包含囊泡(vesicle)的液膜系统来回收在血液透析期间损失的纯化水,所述囊泡具有其中已并入生物通道(如水通道蛋白水通道)的双层,并且其中所述囊泡还包含稳定化油相。为了实现这一点,建议产生模拟正常肾功能跨所述液膜的盐梯度和逆流,其随后将构成正渗透(forward osmosis)过程的必要驱动力。Talaat(Saudi J Kidney Dis.Transpl.,21(4):748-749,2010)后来提出使用正渗透来进行透析液再生,其中理论上可回收多达50%的废透析液的水。然而,由于对汲取溶质(draw solute)(例如盐和葡萄糖)的限制,Talaat得出结论,经改进的透析治疗方案(例如延长每日治疗)是必要的,并且他还提出使用特别制造用于测试该假设的多层F0板和框式模块。

[0006] 因此,需要多个用于水纯化的耗能过程(例如活性炭过滤、离子交换、反渗透、超滤等)来从纯化水中除去不想要甚至有毒的矿物质或有机来源物质。

发明内容

[0007] 因此,本发明提供了用于利用废流体(101)(例如在肾脏替代治疗过程期间由患者血液或血浆获得的滤液)中的水分(water content)的系统或设备,所述系统或设备通过正渗透实现水从所述废流体的流出。

[0008] 本发明使用以下系统来实现这一点:其用于再循环来自血液滤过过程之废液(507)中的至少一部分水分,从而导致水从所述废液流入到电解质置换浓缩物(electrolyte replacement concentrate)的供给(supply)(509)中或者流入到由所述血液滤过得到的浓缩血液(505)中,所述系统包含正渗透(F0)单元(102,506),所述正渗透单元包含含有纳米多孔水通道的正渗透膜(103),所述膜具有原料液侧(feed side)(104)和汲取液侧(draw side)(105),其中所述原料液侧与所述废液(507)(其为来自经历所述血液滤过的患者的滤液)流体连通,并且其中所述汲取液侧与所述电解质浓缩物的供给(509)流体连通,或者其中所述汲取液侧与由所述血液滤过得到的浓缩血液(505)流体连通。

[0009] 此外,所述系统可包含这样的正渗透(F0)单元(102),其包含具有原料液侧(104)和汲取液侧(105)的正渗透膜(103),其中所述原料液侧与来自经历肾脏替代治疗的患者的滤液废液或废流体连通;并且其中所述汲取液侧与透析浓缩物的供给、电解质置换浓缩物的供给或已经历血液滤过的浓缩血液(106)或者此类来源中一种或更多种的组合流体连通,并且其中所述正渗透膜具有包含纳米多孔水通道(如水通道蛋白水通道)的活性层。F0单元可方便地为包含中空纤维模块的滤芯的形式。这样的模块的优点在于紧凑,并具有用于血液滤过设备的公知形态因子(form factor)。此外,该模块在用于连续肾脏替代治疗的一次性应用之后可易于更换。

[0010] 在另一个方面,本发明提供了本发明系统的以下用途:其用于再循环来自血液滤过过程之废液中的至少一部分水分,从而导致水从所述废液流入到电解质置换浓缩物的供给中或者流入到由所述血液滤过得到的浓缩血液中。

[0011] 在另一个方面,本发明提供了包含纳米多孔水通道的正渗透膜,其用于在肾脏替代治疗进程中治疗经历血液滤过的患者的方法,其中所述膜是正渗透(F0)单元的一部分并且具有原料液侧和汲取液侧,所述原料液侧与来自患者的滤液的废液流体连通,并且所述汲取液侧与所述电解质浓缩物的供给或由血液滤过得到的浓缩血液流体连通,以使得再循环来自血液滤过之废液中的一部分水分,从而使水从废液流入到电解质置换浓缩物的供给

中或者流入到由所述血液滤过得到的浓缩血液中。因此,在本发明正渗透膜的这种用途中,具有纳米多孔水通道的膜是在治疗不同患者或时间上分开治疗同一患者之间消耗和改变的系统的组件。

[0012] 在另一个方面,本发明提供了使用本文中描述的系统和装置来再循环来自血液滤过过程之废液中的至少一部分水分的方法。在一个方面,本发明提供了这样的方法,其用于再循环来自血液滤过过程之废液中的至少一部分水分,从而导致水从所述废液流入到电解质浓缩物的供给中或者流入到由所述血液滤过得到的浓缩血液中,所述方法包括:

[0013] -提供本发明的系统;

[0014] -向所述系统供给来自经历所述血液滤过之患者的废液至正渗透(FO)单元的原料液侧,所述正渗透单元包含含有纳米多孔水通道的正渗透膜;

[0015] -从所述正渗透(FO)单元的膜的汲取液侧提取滤液,其中所述汲取液侧与所述电解质浓缩物的供给流体连通,或者其中所述汲取液侧与由所述血液滤过得到的浓缩血液流体连通,从而再循环来自血液滤过过程之废液中的至少一部分水分。

[0016] 通过以下详细描述和实施例,本发明的其他目的对于本领域技术人员来说将是明显的。

[0017] 用于利用废流体(例如来自血液滤过疗法的滤液)中的纯水分的本发明系统还可提供用于从滤液和废透析液流体中提取水的方式,其使用汲取溶液(例如,浓缩血液和/或新鲜置换液或透析液浓缩物),来使水正渗透运输通过具有理想上仅允许H₂O运输通过的纳米孔(例如,水通道蛋白的水通道)的半透膜。可用于本发明系统的半渗透正渗透膜优选地可具有高脱盐率(salt rejection)和高水通量,优选地组合有低截留分子量(molecular weight cut-off,MWCO)。已出现数种用于正渗透应用的新膜的制备方法,例如,制备具有定制的聚砜(PSF)支撑物、静电纺丝支撑物的薄膜复合(thin film composite,TFC)膜、在亲水性支撑物上的TFC膜、和中空纤维膜,参见Alsvik和Hägg (2013)的综述,他们描述了数种具有大于约95%高氯化钠脱除率和高水通量的FO膜。本发明系统的优点可包括:相对于反渗透(RO)和超滤(UF),水纯化的能耗降低,通过重新使用来自血液滤过滤液和/或废透析液流体的水而使肾脏替代治疗中的耗水量降低;以及身体暴露于外部毒素(例如有机水污染物)和内毒素的风险降低。此外,本文中描述的高度选择性水通道蛋白膜的使用,可显著降低或消除在(渗透)过滤过程期间低分子量代谢物等从废液中的反向流动,从而使得能够将所述水通道蛋白膜用于肾辅助装置和人工肾,以及用于重新使用来自所述废流体或废液的纯水。

附图说明

[0018] 以下附图举例说明了本发明的多个概念和实施方案,其通过实例示出了功能性元件,而非进行限制。应当理解,实施方式不限于本文中公开的特定组件,因为实质上可利用与有机正渗透系统的预期操作相一致的任何组件。

[0019] 本文中使用的“和/或”被认为是两个指定特征或组件各自具有或不具有另一个的具体公开内容。例如,“A和/或B”被认为是(i)A、(ii)B及(iii)A和B中的每一项的具体公开内容,正如同各自在本文中单独陈述一样。

[0020] 除非上下文另外指明,否则上述特征的描述和定义不限于本发明的任何特定方面

或实施方案,并且同样地适用于描述的所有方面和实施方案。

[0021] 根据用于正渗透(FO)单元及其中的膜的材料、膜的结构和膜在FO单元中的布置,可提高和/或控制水输送的量和速率。此外,可使用多个膜和/或FO单元,并且其可以以并行或串行流动配置进行操作。所述系统还可包含使汲取和原料溶液在FO单元内再循环以优化水提取。

[0022] 图1示出了根据本发明利用来自肾脏替代治疗过程之废流体的水分的系统的示意图,其中:(101)是废流体;(102)是正渗透(FO)单元;(103)是正渗透(FO)膜;(104)是原料液侧;(105)是汲取液侧;(106)是透析或电解质置换浓缩物的供给或者已经历血液滤过的血液;(107)是经脱水的废流体;(108)是经稀释的浓缩物或血液。

[0023] 图2示出了根据本发明用于制备新鲜透析液之系统的示意图,其中:(201)是新鲜的透析液;(202)是废透析液;(203)是透析浓缩物的供给;(204)是纯化水的供给;(205)是正渗透(FO)单元,其中(206)是正渗透(FO)膜,(207)是原料液侧且(208)是汲取液侧;(209)是经脱水的废透析液。

[0024] 图3A和3B示出了用于基于两种浓缩物来制备用于血液透析之新鲜透析液的系统的示意图,其中:(301)是新鲜的透析液;(302)是废透析液;(303)是透析器;(304)是纯化水的供给;(305)是碳酸氢盐浓缩物;(306)是酸浓缩物;(307)和(308)是FO单元;并且(309)是经脱水的废透析液。参见下文的实施例4。

[0025] 图4示出了用于制备用于腹膜透析之新鲜透析液的系统的示意图,其中:(401)是酸浓缩物;(402)是FO单元;(403)是纯化水的供给;(404)是超滤单元;(405)是碳酸氢盐柱;(406)是超滤单元;(407)是新鲜透析液储器;(408)是患者且(409)是用于经脱水的废透析液的容器。更多细节参见下文的实施例6。

[0026] 图5A-5E示出了用于重新使用经血液滤过损失的水的系统的示意图,其中:(501)是经历血液滤过的患者;(502)是通常为中空纤维单元的血液过滤器;(503)是来自患者并通过中空纤维腔的血液;(504)是返回患者的血液;(505)是经血液滤过的血液;(506)是以中空纤维模块的形式示出的正渗透(FO)模块;(507)是从血液过滤器送至FO模块的腔侧的滤液;(508)是经脱水的血液过滤器滤液。这些系统各自可整合到如本领域中已知的血液滤过设备中,参见美国专利申请No.US 2010/0121246。

[0027] 在图5A中,附图标记(509)是包含电解质的置换浓缩物,其进入(506)中围绕中空纤维的壳侧,在此发挥汲取液(draw)的功能;(510)是经稀释的电解质置换浓缩物(置换液);(511)是任选的补充置换液,例如等渗置换液。

[0028] 在图5B中,附图标记(503)是来自患者的血液;(505)是(经部分脱水的)血液滤过血液,在此其送至FO中空纤维模块(506)的壳侧用作汲取液;(507)是由血液过滤器送至FO模块的腔侧的滤液;(504)是返回患者的血液;(508)是经脱水的血液过滤器滤液。

[0029] 图5C另外示出了用于前稀释血液的任选电解质置换溶液(512)。

[0030] 图5D另外示出了用于后稀释血液的任选电解质置换溶液(513)。

[0031] 图5E还示出了可如何将泵(514、515、516)(例如蠕动泵)方便地安装到用于从其他废滤液再摄取水的系统中以提供并维持所涉及流体的适当流动的一个实例。

[0032] 图6示出了TFC型膜材料(605)的微观结构的原理简图,所述TFC型膜材料具有形成在中空纤维或平片水通道蛋白膜上的薄膜复合层,其中:(601)指TFC层;(602)指支撑膜;

(603) 示意性地代表囊泡的双层膜；(604) 是呈其四聚体形式的水通道蛋白。

[0033] 图7示出了实验室规模 (bench-scale) 的正渗透实验装置。更多细节参考实施例8和9。

具体实施方式

[0034] 更具体地, 本发明的系统涉及可用于以下情况的系统或设备: 所述肾脏替代治疗过程是血液滤过, 废流体是来自血液滤过的滤液 (来自患者的经过滤的血浆) (507), 并且F0单元的汲取液侧与电解质置换浓缩物的供给 (509) 流体连通, 参见图5A; 或者F0单元的汲取液侧与已经历血液滤过并且通过所述血液滤过已损失其一些水分的血液 (505) 流体连通, 参见图5B。在这两种情况下, F0单元均使得能够将在血液滤过期间由血液中损失的水重吸收到电解质置换浓缩物 (图5A) 或浓缩血液 (图5B) 中。

[0035] 在本发明的系统中, 优选地, 正渗透膜包含纳米多孔水通道, 并且由此减少或消除从废流体中重吸收的所有或大部分其他溶质。此外, 优选地, 系统的F0单元包含含有水通道蛋白水通道的膜, 所述膜由于其高选择性性质而仅通过纯水分子。包含具有纳米孔 (如水通道蛋白水通道) 的F0膜的F0单元可以以滤芯的形式提供, 所述滤芯可作为附加装置用于设备中, 如公开的专利申请US 2010/0121246A1中所公开的, 所述专利申请涉及具有交互式操作者指令和控制系统的模块化血液滤过设备。其中的图5和6示意性地示出了当配置成用于多种疗法时设备的组件。在图5中, 将设备设置成用于进行CVVHDF; 在图6中, 可将设备设置成用于进行CVVHDF。涉及提供US 2010/0121246A1的血液滤过系统和设备的主题通过引用并入本文。

[0036] 在本发明的系统中, 例如, 如图2所示, 肾脏替代治疗过程是透析; 废流体是废透析液; 并且F0单元的汲取液侧与透析浓缩物的供给流体连通; 以及用于通过利用废透析液 (202) 的水来制备新鲜透析液 (201) 的系统, 所述系统包含: i) 透析浓缩物的供给 (203); ii) 纯化水的供给 (204); 和iii) 正渗透 (F0) 单元 (205), 其包含具有原料液侧 (207) 和汲取液侧 (208) 的正渗透膜 (206), 其中所述原料液侧与来自经历透析的患者的废透析液流体连通; 并且其中所述汲取液侧与透析浓缩物的供给流体连通。这些实施方案提供了再循环废透析液溶液的至少一部分水分以用于直接稀释透析液浓缩物的可能性, 所述水最初具有高度纯化的品质, 以避免将毒性或致热性物质输送到经历透析的患者的血液中。

[0037] 此外, 本发明的系统可用于至少部分地再循环在制备用于腹膜透析之透析液中使用的纯化水。

[0038] 优选地, 所述膜包含

[0039] -含有固定化水通道蛋白水通道的活性层, 和

[0040] -支撑层, 并且

[0041] 所述活性层是交联芳族酰胺层, 其优选地通过界面聚合形成, 其中并入水通道蛋白囊泡, 在水通道蛋白制品存在下所述囊泡通过两亲性基质所形成的化合物的自组装形成。以这种方式制备的膜已被证明是稳定的, 具有高的水输送能力, 和盐和低分子量物质低至非常低的反向通量 (reverse flux)。

[0042] 在本发明的某些实施方案中, 两亲性基质形成的化合物选自两亲性脂质、疏水蛋白、二嵌段共聚物、三嵌段共聚物、或其混合物, 并且所述水通道蛋白水通道选自: 原核生物

来源的水通道蛋白,如AqpZ;哺乳动物水通道蛋白,例如Aqp1和Aqp2;植物水通道蛋白,包括质膜内在蛋白(Plasma intrinsic protein,PIP)、液泡膜内在蛋白(Tonoplast intrinsic protein,TIP)、结瘤蛋白内在蛋白(Nodulin intrinsic protein,NIP)和小内在蛋白(Small intrinsic protein,SIP),例如SoPIP2;1、PttPIP2;5和PtPIP2;2;酵母水通道蛋白,例如AQY1和AQY2;以及水甘油通道蛋白(aquaglyceroporin),例如GlpF和Yf1054。

[0043] 在本发明系统的一些实施方案中,所述系统包含多于一个(例如两个或三个)正渗透单元。这种配置可用于其中需要多于一种的透析液浓缩物来制备最终新鲜透析液溶液的情况。

[0044] 在另一些方面,本发明提供了通过重新使用废透析液的一部分来制备用于透析之新鲜透析液溶液的方法,所述方法包括:通过使用正渗透,从来自经历血液透析之患者的废透析液中提取纯水。特别地,这可涉及在正渗透过程中使用废透析液作为原料溶液;以及透析液浓缩物构成正渗透过程中的汲取溶液。使用这种方法将大大减少用于制备新鲜透析液之高度纯化水(例如通过一个或更多个超滤步骤以及灭菌过滤步骤)的使用,从而有节约能源、装置和空间等优势。

[0045] 此外,该方法(其中使用正渗透过程来提取纯水)可涉及使用压力辅助的正渗透过程,例如以增加水通量或过滤速度。这可通过在本发明的系统中进一步包含用于增压所述原料流的装置来实现,如在含水通道蛋白膜的原料液侧,例如通过泵送或使用重力等来实现施加微小的压力(使用辅助性正渗透的概念)。

[0046] 在另一个方面,本发明还涉及包含上述用于制备新鲜透析液溶液的系统 and 肾辅助装置(506)的透析机,如图5C和5D所示。

[0047] 本发明的定义、说明和实施方案

[0048] 血液滤过机、血液透析机、透析器和置换液(replacement fluid)、用于血液滤过、血液透析滤过和透析的浓缩物和溶液由多家公司制造和销售,包括Omniflo(Transvivo Inc.Napa的子公司,CA,美国)、Fresenius Medical Care(fmc-ag.com)、Gambro(gambro.com)(现为Baxter的一部分)、Nipro(nipro.com)、nxStage(nxstage.com)和Bellco(bellco.net)。

[0049] 在血液透析中,透析器部分地充当人工肾。透析器典型地是具有中空纤维束(例如多达20,000根纤维)的中空纤维模块的形式。中空纤维的腔形成透析器的“血液隔室”,而围绕纤维的空间形成“透析液隔室”。

[0050] 在腹膜透析中,与注入的透析液相连的腹膜部分地充当人工肾,并且患者的腹膜充当半透膜,流体和溶解的物质通过所述半透膜从血液中进行交换。将新鲜的高渗透析液溶液通过永久管引入到腹腔中,并在每晚患者睡觉时(自动化腹膜透析)或者通过全天定期交换(连续性非卧床腹膜透析)将废透析液冲洗出来。

[0051] 血液滤过滤液或超滤液或废透析液溶液的实际组成依患者和时间不同而不同。患有肾衰竭的患者中出现代谢变化,引起患者血浆中的尿素水平升高以及毒性代谢物(例如吡啶类、酚类、激素类、草酸盐/酯和蛋白质降解产物)的水平升高,参见下表1。

[0052] 表1:废透析液中的代谢废物,Kupcinkas(2000)

[0053]

物质	实例（如果适用）
尿素	
胍类	甲基胍、胍、 β -胍基丙酸、胍基琥珀酸、 γ -胍基丁酸、脒基牛磺酸、肌酸酐、肌酸、精氨酸（arginic acid）、高精氨酸、N- α -乙酰基精氨酸
酚类	邻甲酚、对甲酚、苜醇、苯酚、酪氨酸
酚酸类	对羟基苯乙酸、 β -(间羟基苯基)羟基丙酸
马尿酸盐	对羟基马尿酸、邻羟基马尿酸、马尿酸

[0054]

苯甲酸盐/酯	苯甲酸
多肽	
β 2-微球蛋白	
吲哚类	吲哚-3-乙酸、硫酸吲哚酚、5-羟基吲哚乙酸、吲哚-3-丙烯酸、5-羟色醇 (5-hydroxytryptophol)、N-乙酰色氨酸、色氨酸
氨	
生物碱	
痕量金属	溴
尿酸	
环AMP	
氨基酸	甘氨酸、亮氨酸、半胱氨酸、精氨酸
肌醇	
甘露醇	
草酸盐/酯	
葡糖醛酸	
二醇类	乙醇酸
溶菌酶	
激素类	甲状旁腺素、利尿钠因子、胰高血糖素、生长激素、胃泌素、催乳素、儿茶酚胺
黄嘌呤类	黄嘌呤、次黄嘌呤
呋喃丙酸	
胺类	腐胺、精胺、亚精胺、二甲胺、多胺
内啡肽	

[0055]

假尿苷

[0056] 表1中提及的物质可单独或组合用于制备模型“废透析液”，参见实施例8。

[0057] 此外，血液滤过是用于重症监护(如用于急性肾衰竭)的肾脏替代治疗。其是治疗过程通常持续12至24小时，并且通常每天进行的缓慢连续疗法。在血液滤过期间，将患者的血液通过机器送至半透膜(通常为超滤膜)，以除去废产物和过量的水。如本文中使用的血液滤过疗法的实例包括CVVH(continuous veno-venous hemofiltration,连续静脉-静脉血液滤过)和CAVH(continuous arteriovenous hemofiltration,连续动静脉血液滤过)、SCUF(slow continuous ultrafiltration,缓慢连续超滤)、CVVHDF(continuous high flux dialysis,连续高通量透析)、HVHF(high volume hemofiltration,大容量血液滤过)，还参见Ronco,C.(2006)Critical Care 10:123(doi:10.1186/cc4843)。下文的实施例7中描述了本发明的系统在血液滤过装置中的使用。

[0058] 血液滤过有时与血液透析组合使用，此时将其称为“血液透析滤过”，如用于连续静脉-静脉血液透析滤过的CVVHDF疗法。泵送血液通过高通量透析器的血液隔室，并使用高速率的超滤，如此，水和溶质从血液中高速运动到透析液，以致必须通过直接注入到血管线中的替换液进行置换。然而，透析溶液也流经透析器的透析液隔室。所述组合理论上是可用的，因为其能良好地去除大分子量溶质和小分子量溶质二者。

[0059] 如本文中使用的术语“废流体”或“废液”包括来自血液滤过的滤液流体和来自血液透析的废透析液，以及来自腹膜透析的废流体(留置(dwell))。在多种肾脏替代治疗期间，通常将废流体用来源于经历所述疗法之患者的血液、血浆、组织和细胞的水进行稀释。废流体代表包含代谢废物的水性引流液(drainage fluid)，其在血液滤过、血液透析滤过和血液透析期间被持续地排掉或者在腹膜透析期之后以一批排掉。

[0060] 如本文中使用的“F0单元”指包含将以下两个隔室或区域隔开之半透膜的封闭壳体，所述两个隔室或区域用于：i) 优选地具有相对低摩尔渗透压浓度或渗透压的原料水溶液，和ii) 优选地摩尔渗透压浓度或渗透压高于原料溶液的汲取水溶液。F0单元具有用于所述原料和汲取溶液的单入口和出口。F0单元可为平片型或中空纤维型。当F0单元为中空纤维型时，将两个隔室或区域不同地指定为腔和壳侧空间(或毛细管外空间)或者指定为腔侧(或管侧)和壳侧。

[0061] 如本文中使用的术语“辅助性正渗透”(assisted forward osmosis,AF0)(或“压力辅助性正渗透”,pressure assisted forward osmosis,PAFO)指向膜的原料液侧施加机械(液压)压力，以通过协同渗透和液压驱动力来增加水通量的概念。这可通过在含纳米多孔水通道膜的原料液侧上施加微小压力(使用辅助性正渗透的概念)来实现。额外的驱动力提供了渗透通量的提高。AF0的概念在例如Blandin等(2013),Validation of assisted forward osmosis (AF0) process:Impact of hydraulic pressure,Journal of Membrane Science,447,1-11中进行了更详细的描述。

[0062] 如本文中使用的术语“两亲性基质形成化合物”包括脂质例如磷脂；同时具有亲水性(A、C)和疏水性(B)嵌段的嵌段共聚物，例如A-B、A-B-A和A-B-C型；以及可用于制备膜(如双层膜)的疏水蛋白(I类和II类二者)，等。两亲性基质形成化合物优选地形成脂质膜型的双层样平面或囊泡膜或者嵌段共聚物A-B::B-A、A-B-A和A-B-C型，以用于并入跨膜蛋白。一

些两亲性基质形成的化合物可以以较小的量包含在膜中,例如洗涤剂(如泊洛沙姆)和疏水蛋白。

[0063] “纯化水”:用于透析的水的纯度对患者健康至关重要。因此,用于补充所使用透析液已利用的水即根据本发明使用的水,必须具有制备透析液溶液中常用的高纯度。

[0064] 透析液浓缩物

[0065] 用于制备用于血液透析或腹膜透析之透析液溶液的多种浓缩物制剂是本领域中公知的。这些制剂不仅在特定成分方面,而且在这些成分的浓度方面均有所不同。通常,浓缩物制剂包含作为主要成分的氯化钠以及作为次要替代品的氯化钾、氯化钙和氯化镁。还可包含右旋糖(葡萄糖)。

[0066] 还包含作为缓冲源的乙酸钠和/或碳酸氢钠,以克服代谢性酸中毒。对于乙酸盐缓冲液,可将所有的成分合并为单一的浓缩物。对于碳酸氢盐缓冲液,需要两种浓缩物以防止钙和镁成为碳酸盐的沉淀。

[0067] 常规的两部分基于碳酸氢盐的透析溶液通过将“酸”浓缩物、“碱”浓缩物和水混合来制备。通常,所述酸浓缩物包含酸、右旋糖、钙、镁、钾中的所有和一部分生理所需的氯化钠,而碱浓缩物包含碳酸氢钠和余量的所需氯化钠。在透析液浓缩物的一些商用制剂中,碱浓缩物的氯化钠含量为零。因为乙酸在室温下为液体,大多数使用乙酸的酸浓缩物为液体产物;而碱浓缩物以粉末和液体浓缩物两种产生。市售酸浓缩物和碱浓缩物的许多其他组合对透析溶液制备方法和递送设备而言是特定的。

[0068] 透析液浓缩物体系的具体实例为(括号内提及的稀释比,其为酸浓缩物体积:碱浓缩物体积:水体积)来自Medivators (www-medivators.com) (以前的Minntech) 的 **Renasol®** 碳酸氢盐血液透析浓缩物系列(1:1.83:34) 和 **Centrisol®** 血液透析浓缩物系列(1:1.72:42.28); 来自Fresenius Medical Care的 **NaturaLyte®** 液体酸浓缩物系列(1:1.72:42.28) 和 **Citrasate®** 柠檬酸浓缩物系列(1:1.72:42.28); 来自Rockwell Medical (www-rockwellmed.com) 的 **RenalPure®** 液体酸浓缩物/**SteriLyte®** 系列(1:1.83:34、1:1.72:42.28和1:1.225:32.775); 以及来自Gambro (www.gambro.com) 的BiCart **Select®** 柠檬酸盐系列(1:约2:197)。

[0069] 血液滤过浓缩物

[0070] 同样地,多种用于血液滤过的替换溶液,以及用于制备用于血液滤过之替换溶液的浓缩物制剂是本领域中公知的。除有助于除去尿毒症毒素和校正患者的体液状态以外,血液滤过溶液还校正患者的酸碱平衡。当肾衰竭导致缓冲体系耗竭并因此导致发生代谢性酸中毒时,需要净施用缓冲碱。具体实例为来自Dialysis Solutions Inc. (www.normocarb.com) 的Normocarb HF™ 25和35电解质浓缩物。

[0071] 正渗透膜

[0072] 用于根据本发明的系统和方法的正渗透膜可以是适于正渗透的任何膜。许多类型的半透膜适于此目的,只要其能够允许溶剂通过,而阻止溶质通过并且不与溶液中的溶质反应即可。

[0073] 膜可以具有多种构造,包括薄膜、中空纤维和管、螺旋缠绕、单丝和碟管(disk

tube)。

[0074] 在一些实施方案中,可使用由以下材料制成的膜,例如乙酸纤维素(CA)、硝酸纤维素、聚砜、聚偏二氟乙烯、聚酰胺(PA)和丙烯腈共聚物。其他膜可以由材料例如 ZrO_2 和 TiO_2 制成的矿物质膜或陶瓷膜。

[0075] 在另一些实施方案中,膜可以为具有活性层(为脱除层)和用于支撑所述活性层的支撑层的非对称膜。在另一个实施方案中,膜可以是TFC(薄膜复合)膜。薄膜聚酰胺层可通过由不混溶液依次涂覆在支撑物上的多官能胺(如间苯二胺,MPD)与多官能酰卤(如均苯三甲酰氯,trimesoyl chloride,TMC)单体之间的界面缩聚反应形成。

[0076] 在另一个实施方案中,膜被配置成如下使物质按照尺寸选择性地通过半透膜:排阻离子或溶质通过半透膜,而允许水通过半透膜。

[0077] 在另一个实施方案中,可对膜的多个层进行修饰以提高通量和/或脱除特性,包括降低反向汲取通量的现象。这样的改进的实例描述于WO 2014/075086中。

[0078] 在一个具体的实施方案中,膜可包含纳米多孔水通道,例如纳米颗粒、纳米管、碳纳米管、基于石墨烯的材料、水通道蛋白水通道和/或仿生合成的水选择性多孔材料。

[0079] 商用正渗透膜可以例如从Hydration Technology Inventions LLC(HTI)(www.htiwater.com)和Aquaporin A/S(www.aquaporin.dk)获得。

[0080] 包含水通道蛋白水通道的膜材料

[0081] 参考图6,膜材料(605)包含含有水通道蛋白水通道(如固定化形式的蛋白质四聚体)的活性层(601)。在一些实施方案中,膜材料(605)还包含支撑层(602)。

[0082] 在一些实施方案中,包含固定化水通道蛋白水通道的活性层是交联芳族酰胺薄膜,其中并入含水通道蛋白的囊泡。在此示出了具有并入到脂质双层中之水通道蛋白四聚体的囊泡的截面。

[0083] 在一些实施方案中,在水通道蛋白混悬液存在下,包含水通道蛋白的囊泡通过两亲性脂质或嵌段共聚物或者其混合物的自组装形成。

[0084] 包含固定化水通道蛋白水通道的活性层还可包含用于固定所述水通道蛋白水通道的薄膜复合(TFC)层。

[0085] 在一些实施方案中,包含固定化水通道蛋白水通道的活性层是交联芳族酰胺薄膜,其中并入含水通道蛋白的囊泡。

[0086] 在一些实施方案中,支撑层为聚砜或聚醚砜支撑膜。

[0087] 如本文中使用的“水通道蛋白水通道”指选择性水通道蛋白,包括根据由Maria Karlsson等(FEBS Letters 537(2003)68-72)描述的方法或者如Jensen等US 2012/0080377 A1中描述制备的AqpZ和SoPIP2;1。

[0088] “包含固定化水通道蛋白水通道的活性层”是其中水通道蛋白水通道被固定(例如或多或少地嵌入或部分地嵌入或甚至负载(support)在所述活性层之中或之上)的层。将所述活性层优选地制造成与支撑层(例如典型的聚砜或聚醚砜支撑膜)紧密接触。

[0089] 在支撑膜的表面上,形成本领域中已知的薄膜层形式的分离层导致水输送机制发生变化。作为经由正常扩散通过支撑膜的孔而发生的水输送的替代,发生通过薄膜层的另一种类型的水输送,如从这种类型的反渗透膜已知的,其中膜渗透性是有限的。薄膜分离层的无孔性质导致水输送需要如Kotelyanskii等1998中描述的“跳跃式扩散(jump

diffusion)”。因此,水膜的薄膜修饰已主要用于反渗透,其中需要流体静压来推动水通过膜,并且所获得的优势在于,待过滤水中不期望溶质的分离得到改善。这些用于反渗透的常规膜有效地具有由多孔材料支撑的、100-200nm厚的无孔层。这些膜中的水渗透以通过经由间隙空间的出现和消失建立的无孔层的扩散过程而发生。用于本发明的活性层相对于现有技术薄膜式膜的进一步改进通过以下进行:具有并入薄膜层中的水通道蛋白水通道,使其成为薄膜复合(TFC)层。并入水通道蛋白具有以下附加益处:提供了通过其孔的选择性水输送,所述孔在发生有效单行(single file)水输送的最窄通道(AqpZ孔,参见Wang等2005)处的直径仅为**2.4 Å**。

[0090] 如本文中使用的“薄膜复合”或(TFC)膜指薄膜活性层,使用水溶液中的胺反应物(优选芳胺,例如二胺或三胺,例如1,3-二氨基苯(间苯二胺>99%,例如购自Sigma-Aldrich))和溶解于有机溶剂中的酰卤反应物(例如二酰氯或三酰氯,优选芳酰卤,例如苯-1,3,5-三羰基氯(CAS号84270-84-8,均苯三甲酰氯(TMC),98%,例如购自Sigma-Aldrich))制备所述层,其中所述反应物在界面聚合反应中组合,参见US 4,277,344,其详细描述了形成在多孔膜支撑物(如聚醚砜膜)表面处之聚酰胺薄膜的形成。更具体地,可将苯-1,3,5-三羰基氯溶解在例如C6-C12烃(包括己烷(>99.9%,Fisher Chemicals)、庚烷、辛烷、壬烷、癸烷等)(直链或支链烃)的溶剂或其他低级芳香烃溶剂例如Isopar™G流体中,其由在催化剂存在下用氢处理,以使低气味流体(其主要组分包括异烷烃)的基于石油的原材料产生。Isopar™G流体:化学名称:烃,C10-C12,异烷烃,<2%芳烃;CAS号:64742-48-9,化学名称:石脑油(石油),加氢处理的重质(heavy)(来自ExxonMobil Chemical)。如本领域中已知的,反应物1,3-二氨基苯的替代选择包括二胺如六亚甲基二胺等,并且反应物苯-1,3,5-三羰基氯的替代选择包括二酰氯、己二酰氯等。为了使活性层成为薄膜复合层,在发生界面聚合之前向反应物溶液添加促进水输送的附加组分(在本文中为水通道蛋白水通道)。所述组分可参与或可不参与反应,但优选地对反应是惰性的,并固定在形成的薄膜中。

[0091] 囊泡

[0092] 在一些实施方案中,将水通道蛋白水通道并入囊泡中,之后并入到活性层(例如TFC层)中。在一些实施方案中,其中并入水通道蛋白水通道的囊泡是脂质体或聚合物囊泡(polymerosome)。

[0093] 在一些实施方案中,通过二胺或三胺的水溶液与二酰卤或三酰卤在有机溶剂中的溶液的界面聚合形成TFC层,并且其中所述水溶液中并入水通道蛋白水通道囊泡。

[0094] 举例来说,可以按照Zhao,Y.等(2012)所述制造膜。

[0095] 脂质体由脂质例如DPhPC、DOPC、混合大豆脂质或大肠杆菌(E.coli)混合脂质制备。大豆脂质混合物的一个实例为大豆磷脂(asolectin)。本文中使用的“大豆磷脂”指大豆卵磷脂级分[IV-S],其是包含卵磷脂、脑磷脂、肌醇磷脂和大豆油的高度纯化的磷脂产物(同义词:偶氮凝集素(azolectin))。如本文中使用的“蛋白脂质体”是脂质与蛋白质之比(以摩尔为基础计算的LPR)通常为25至500,例如约100至约200的囊泡。

[0096] 在一些实施方案中,聚合物囊泡可包含亲水物-疏水物-亲水物(A-B-A或A-B-C)型的三嵌段共聚物或亲水物-疏水物(A-B)型的二嵌段共聚物。在一些实施方案中,所述聚合物囊泡可包含亲水物-疏水物-亲水物型的三嵌段共聚物和亲水物-疏水物型的二嵌段共聚物的组合。

[0097] 如本文中使用的“蛋白聚合物囊泡”是这样的囊泡：当使用三嵌段共聚物时，聚合物与蛋白质之比（以摩尔为基础计算的POPR）通常为25至500，例如约50至约100；当使用二嵌段共聚物时，聚合物与蛋白质之比通常为25至500，例如约100至约200。

[0098] 用于膜蛋白并入的常用嵌段共聚物可以是三嵌段共聚物，例如聚甲基噁唑啉-聚二甲基硅氧烷-聚甲基噁唑啉 (PMOXA_n-PDMS_m-PMOXA_n)，其中n和m代表单体嵌段的数目。在水溶液中，它们自组装成接近空心球体的双层片，称为囊泡或聚合物囊泡。亲水性PMOXA朝向水，而疏水性PDMS位于双层的内部。迄今已知的用于并入跨膜蛋白 (TM蛋白) (包括水通道蛋白) 的最相关聚合物的相关参数为：分子量 (M_w , 1mol (6×10^{23} 个分子) 聚合物的重量) 和亲水体积比 ($f_{\text{亲水 (体积)}}$ ，亲水性嵌段 (意味着在两侧的所有嵌段) 的体积与完整聚合物的体积之比)。已示出成功并入膜蛋白 (包括水通道蛋白) 的PMOXA-PDMS-PMOXA三嵌段共聚物的 M_w 为4000至11000g/mol。迄今为止已发现 $f_{\text{亲水 (体积)}}$ 为0.15至0.45 (高于或低于这些值不可形成囊泡)。

[0099] 近来，成功的工作聚合物包括：由聚丁二烯-聚环氧乙烷构成的二嵌段共聚物 (PB_m-PEO_n)，其中PB是疏水性的而PEO是亲水性的，并且其中两种分子形成双层。成功并入TM蛋白的PB_m-PEO_n聚合物的 M_w 为约1200g/mol并且 $f_{\text{亲水 (体积)}}$ 为约0.3。

[0100] 能够自组装成聚合物囊泡的这些及另一些聚合物列于下表2中。

[0101] 表2:能够自组装的聚合物

[0102]

化学成分	来源	注释
PB-PEO (聚丁二烯-聚环氧乙烷)	Discher, 2002	在水溶液中稳定的囊泡
PAA-PS (聚丙烯酸-聚苯乙烯)	Discher, 2002	长 PS 链 (500) 产生溶剂选择性囊泡 (双层厚度=20-40 nm)
PS-聚(异氰基-L-丙氨酸-L-丙氨酸)	Discher, 2002 Discher, 2000	酸性条件中的囊泡和棒, 直径 d=10-100 nm, 双层厚度=16 nm
PEE-PEO (聚乙基乙烯-聚环氧乙烷)	Discher, 2002, Discher, 2000	在水溶液中稳定的囊泡, 其与球形和蠕虫状胶束共存
PMOXA-PDMS-PMOXA (聚甲基噁唑啉-聚二甲基硅氧烷-聚甲基噁唑啉)	Nardin, 2000	在水溶液中稳定的囊泡

[0103]

PEO-PPS (聚环氧乙烷-聚(硫化丙烯))	Discher, 2002	
PEO-PLA (聚环氧乙烷-聚乳酸)	Discher, 2002	仅胶束, 可能有利于药物递送
PEO-PS	Discher, 2000	从有机溶剂透析到水中之后的稳定囊泡 (双层厚度=20-25 nm)
PEO-PMPS (PEO-聚甲基苯基硅烷)	Discher, 2000	形成的具有最高 HDI (1,6) 的囊泡; 疏水层厚度=8-12 nm
PCEMA (聚(2-肉桂酰基乙基甲基丙烯酸酯))	Discher, 2000	水溶性的可装载染料的纳米球 (双层厚度=20nm)
PC-diC ₁₈ (磷酸胆碱-diC ₁₈)	Discher, 2000	
PIAA-PS (聚异氰基丙氨酰基-丙氨酰基甲酯-PS)	Discher, 2000	
PSSH-PEE (聚苯乙烯磺酸-PEE)	Discher, 2000	在 0-1 M NaCl 中表现最好的约 30 kDa 的囊泡、塌陷囊泡 (collapsed vesicle) (d=100 nm) 和胶束
PEO-PPO-PEO (PEO-聚(苯醚)-PEO)	Discher, 2000	小囊泡, 几个小时的寿命 (PEO 双层厚度=3-5 nm, PO 双层厚度=25 nm)
PS-PB	Discher, 2000	亚微米范围内的单层和多层囊泡

[0104]

PS-PPI (PS-聚(丙基亚胺))	Discher, 2000	在有机溶液中为多层囊泡->在水中沉淀
PB-P2VP (PB-聚(2-乙烯基-吡啶))	Discher, 2000	在水溶液中为多层囊泡, d=150 nm
PPQ-PS (聚(苯基喹啉)-PS)	Discher, 2000	在 TFA/CHCl₃ 中为塌陷囊泡/囊泡聚集体 (双层厚度=200 nm)
PBO-PEO (聚二丁醚-PEO)	Harris, 2002	具有几乎完美的双层结构的囊泡

[0105] 可用的二嵌段共聚物的另一些实例和可用的三嵌段共聚物的另一些实例列于表3中,其中EO-嵌段-DMS-嵌段代表聚(二甲基硅氧烷-嵌段-环氧乙烷-嵌段),EO-嵌段-BO-嵌段代表聚(环氧丁烷-嵌段-环氧乙烷-嵌段),并且MOXA-嵌段-DMS-嵌段-MOXA-嵌段代表聚(2-甲基-噁唑啉-嵌段-二甲基硅氧烷-嵌段-2-甲基噁唑啉)。

[0106] 表3. 二嵌段和三嵌段共聚物(所有均来自供应商Polymer Source)

[0107]

物质	分子式	n (疏水)	n (亲水)
P7258	EO ₄₈ DMS ₇₀	70	48
P5809	EO ₁₅ BO ₁₆	15	16
P8365	EO ₂₅ DMS ₈	8	25
P7259	EO ₄₈ DMS ₁₄	14	48
P7261	EO ₁₁₄ DMS ₁₄	14	114
P3691B	MOXA ₆ DMS ₃₅ MOXA ₆	35	12
P8061	MOXA ₁₅ DMS ₆₇ MOXA ₁₅	67	30
P9548	MOXA ₁₅ DMS ₁₁₉ MOXA ₁₅	119	30

[0108] 充当膜支撑物的“支撑层”或支撑基材可以是例如聚醚砜膜,如多孔PES支撑膜,例如来自Membrana GmbH的MICROPES 1FPH或2FPH膜。合适的支撑层的其他实例可包括但不限于乙酸纤维素基材、硝酸纤维素基材、纤维素酯基材、聚碳酸酯基材、聚胺基材、聚酰亚胺基材、聚砜基材、聚醚砜基材、聚丙烯腈基材、聚乙烯基材、聚丙烯基材、聚四氟乙烯基材、聚偏二氟乙烯基材(polyvinylidene fluoride)、聚氯乙烯基材、聚对苯二甲酸酯基材、氧化铝基材、氧化钛基材、二氧化锆基材、钙钛矿型氧化物基材、及其混合物。

[0109] 适合作为支撑层的中空纤维膜的实例可以是来自Membrana GmbH的**MicroPES[®]**毛细管膜(例如TF10型等)。

[0110] 膜取向(orientation)

[0111] 在正渗透过程中,膜取向可能很重要。因此,在本发明的正渗透膜模块的一个实施方案中,活性层朝向原料溶液。这种取向也被称为F0模式。在所述模块的另一个实施方案

中,活性层朝向汲取溶液。这种取向也被称为PRO模式。

[0112] “渗透压”是为防止溶剂通过半透膜从较低溶质浓度的溶液净流入较高溶质浓度的溶液所必须施加的压力。

[0113] 溶液的渗透压取决于溶液中粒子的量。对于理想的溶液,渗透压与重量摩尔浓度成正比。

[0114] “重量摩尔渗透压浓度”是每千克溶剂的渗透活性溶质的摩尔(或渗透压摩尔)的量度,表示为渗透压摩尔/kg。理想的非解离化合物溶液的重量摩尔渗透压浓度等于重量摩尔浓度。

[0115] 重量摩尔渗透压浓度通常通过凝固点下降(freezing point depression)来测量。1渗透压摩尔/kg水溶液的凝固点为-1.858℃。作为一个实例,例如糖在1kg水中的1mol溶液使凝固点降低1.858℃,而该凝固点下降将通过1kg水中的0.5mol获得。

[0116] “摩尔渗透压浓度”是每升溶液之溶质的渗透压摩尔的量度。

[0117] “渗透压”可通过使用下式由重量摩尔渗透压浓度来计算:

$$[0118] \quad \pi(\text{巴}) = \text{重量摩尔渗透压浓度} \left(\frac{\text{渗透压摩尔}}{\text{L}} \right) \times R \times T(\text{K})$$

[0119] 其中,R是气体常数(8.3144621L巴K⁻¹mol⁻¹)。

[0120] 实验部分

[0121] 实施例1.透析液浓缩物相对于现成透析液的渗透势

[0122] 使用OLI Analyzer Studio 9.0(OLI Systems Inc.,NJ,US)计算酸浓缩物和碱(碳酸氢盐)浓缩物以及所得即用型透析液的一个实例的渗透压。在所计算的实例中,将1L液体酸浓缩物与1.575L碳酸氢盐浓缩物和42.425L纯化水混合,以得到45L即用型透析液。表4给出了三种液体的组成,且表5示出了经计算的渗透压。

[0123] 表4:液体的组成

[0124]

液体组成	Na ⁺ (m mol/ L)	K ⁺ (m mol/ L)	Ca ²⁺ (mm ol/L)	Mg ²⁺ (m mol/ L)	Cl ⁻ (m mol/ L)	HCO ₃ ⁻ (mmo l/L)	乙酸盐 (mmo l/L)	葡萄糖 (g/L)
酸浓缩物	4770	135	67.5	22.5	4950		135	45
碳酸氢盐浓缩物	1000					1000		
即用型透析液	138	3.0	1.5	0.5	110	32	3.0	1.0

[0125] 表5:估算的渗透压

	液体	渗透压 (巴) (在 37°C 下)
[0126]	酸浓缩物	412
	碱浓缩物	40
[0127]	即用型透析液	8

[0128] 由于从患者血液中提取过量的体液,废透析液通常会具有略低于即用型透析液的渗透压。因此,从表5中可以看出,相对于废透析液,酸浓缩物和碱浓缩物二者在从废透析液中提取水的正渗透过程中均提供了可用的正渗透势差。

[0129] 实施例1b. 置换液浓缩物相对于现成置换液的渗透势

[0130] 使用OLI Analyzer Studio 9.0 (OLI Systems Inc., NJ, US) 计算置换液浓缩物和所得的即用型置换液的两个实例的渗透压。

[0131] 在所计算的实例中,将0.240L浓缩物与3L纯化水混合,以得到3.24L注入溶液。

[0132] 表4b给出了三种液体的组成,且表5b示出了经计算的渗透压。

[0133] 表4b:液体的组成

液体组成	NaCl (g/L)	MgCl₂·6H₂O (g/L)	NaHCO₃ (g/L)
低碳酸氢盐浓缩物	90.73	2.06	28.35
高碳酸氢盐浓缩物	82.84	2.06	39.70

[0134]	液体	Na⁺	Mg²⁺	Cl⁻	HCO₃⁻
		(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)
	稀释的低碳酸氢盐浓缩物	140	0.75	116.5	25
	稀释的高碳酸氢盐浓缩物	140	0.75	106.5	35

[0135] 表5b:估算的渗透压

[0136]	液体组成	渗透压 (巴) (在37°C 下)
--------	-------------	--------------------------

低碳酸氢盐浓缩物	107.7
高碳酸氢盐浓缩物	108.4
稀释的低碳酸氢盐浓缩物	7.5
稀释的高碳酸氢盐浓缩物	7.7

[0137] 血滤液引流液通常会具有与稀释的浓缩物相同水平的渗透压。因此,从表5b中可以看出,相对于血滤液引流液,两种浓缩物均在从血滤液引流液中提取水的正渗透过程中提供了可用的正渗透势差。

[0138] 实施例2.包含水通道蛋白水通道之囊泡的制备

[0139] 根据以下方案使用AqpZ Mw 27233制备1mg/mL大豆磷脂蛋白脂质体,并且脂质与蛋白质之比(LPR)为200:

[0140] 1) 用5mL的大豆磷脂(mw 786.11g/mol, Sigma)在CHCl₃中的2mg/mL储液填充50mL玻璃蒸发小瓶。

[0141] 2) 使用旋转蒸发器蒸发CHCl₃至少2小时至完全干燥。

[0142] 3) 添加0.8mL缓冲溶液(在PBS pH 7.4中的1.3%辛基葡糖苷(OG)),以再水化于步骤2中在蒸发小瓶中获得的膜。

[0143] 4) 在平台振荡器(Heidolph轨道平台振荡器Unimax 2010或等同设备)上,以最大rpm振荡小瓶直至脂质溶解。

[0144] 5) 添加1.73mg在包含Tris pH 8、葡萄糖和OG的蛋白质缓冲液中的AqpZ(10mg/mL),并使小瓶以200rpm旋转15分钟,所述AqpZ根据本文中的描述制备。

[0145] 6) 缓慢添加9.03mL PBS(pH 7.4不含OG),并以200rpm振荡小瓶15分钟。

[0146] 7) 在干冰/40℃水浴上冻结/解冻合并的溶液/混悬液三次,以除去可能的多层结构。

[0147] 8) 添加250mg水化的Biobeads(来自BioRad的SM2),并在4℃下以200rpm旋转小瓶1小时,以吸附洗涤剂(OG)。

[0148] 9) 再添加250mg水化的Biobeads,并在4℃下以200rpm旋转小瓶2至3天。

[0149] 10) 然后通过用移液管移除混悬液,来除去已吸附OG的Biobeads。

[0150] 11) 使用挤出机(例如来自Avestin, Canada的EmulsiFlex-C5),通过200nm聚碳酸酯过滤器挤出所获得的混悬液约11次,至少1次并且多达约22次以获得均匀的蛋白脂质体悬浮物(囊泡)混悬液。

[0151] 聚合物与蛋白质之比(POPR)为50的1mg/mL蛋白聚合物囊泡的制备方案:

[0152] 基于聚噁唑啉的三嵌段共聚物,聚(2-甲基噁唑啉-b-二甲基硅氧烷-b-2-甲基噁唑啉, Moxa 12:DMS35, Mw 3510)(购自Polymer Source™的P3691, Quebec, Canada), AqpZ Mw 27233

[0153] 1) 用5mL的P3691在CHCl₃中的2mg/mL储液填充50mL玻璃蒸发小瓶。

[0154] 2) 使用旋转蒸发器蒸发CHCl₃至少2小时至完全干燥。

[0155] 3) 添加3.0mL缓冲溶液(1.3%O.G.; 200mM蔗糖; 10mM Tris pH 8; 50mM NaCl),以再水化于步骤2中在蒸发小瓶中获得的膜。

[0156] 4) 在平台振荡器(Heidolph轨道平台振荡器Unimax 2010或等同设备)上,以200rpm振荡小瓶3小时以使共聚物溶解。

[0157] 5) 添加1.55mg μ L在包含Tris、葡萄糖和OG的蛋白质缓冲液中的AqpZ,并使小瓶在200rpm和4℃下旋转过夜。

[0158] 6) 缓慢添加6.88ml缓冲液(10mM Tris pH 8;50mM NaCl),同时用移液管上下混合。

[0159] 7) 添加180mg水化的Biobeads并以200rpm旋转1小时。

[0160] 8) 添加210mg水化的Biobeads并以200rpm旋转1小时。

[0161] 9) 添加240mg水化的Biobeads并在4℃下以200rpm旋转过夜。

[0162] 10) 添加240mg水化的Biobeads并在4℃下以200rpm旋转过夜。

[0163] 11) 然后通过用移液管移除混悬液,来除去已吸附OG的Biobeads。

[0164] 12) 使用挤出机,通过200nm聚碳酸酯过滤器挤出混悬液约21次,例如至少1次至多达约22次以获得均匀的蛋白聚合物囊泡悬浮物(囊泡)混悬液。

[0165] 实施例3.制备其中纤维的内表面已用固定化AqpZ囊泡功能化的中空纤维模块

[0166] 使用具有聚醚砜膜的中空纤维模块,通过包括以下步骤的界面聚合在内纤维表面上制备薄膜复合层,所述模块例如为定制模块,例如具有对应于约10cm²外面积和5cm²内面积的9根纤维,或者例如具有多达0.5m²的膜面积,其根据模块的长度可对应于数百根纤维(Membrana GmbH,Wuppertal,Germany),所述模块基本上如Sukitpaneemit等2011所述来制备:

[0167] 1) 获得4mL如上述实施例中制备的蛋白脂质体或蛋白聚合物囊泡形式的AqpZ囊泡。

[0168] 2) 将250mg 1,3-二氨基苯溶解在6mL MilliQ水中,以获得4.2% (w/w) 浓度的溶液。

[0169] 3) 将75mg苯-1,3,5-三羰基氯溶解在50mL己烷中,以获得0.15% (w/v) 的最终浓度。

[0170] 4) 通过溶解/混合4mL来自步骤1的囊泡制备物与6mL来自步骤2的溶液,制备1,3-二氨基苯/AqpZ囊泡混合物。

[0171] 5) 参见图1,使用末端入口1(或入口2)持续泵送步骤4中获得的混合物通过所述模块,持续2分钟。

[0172] 6) 使用例如入口1(参见图1),通过持续空气吹扫纤维的腔侧(持续2分钟),来除去过量的1,3-二氨基苯;优选地保持所述模块倒置。

[0173] 7) 然后使用注射泵(例如来自TSE systems(www.tse-systems.com)),将来自步骤3的苯-1,3,5-三羰基氯溶液的恒流通过入口1注入到所述模块中,持续约30秒,以允许发生界面聚合反应。

[0174] 8) 最后,优选地用MilliQ水(使用了约10mL)通过经由侧入口3和4注入来润洗所述模块。

[0175] 在用水填充模块之后,将其用白色密封帽(5)(参见图1)密封以防止其变干(密封帽是模块的一部分并与其一起递送)。

[0176] 根据上述方案制备的正渗透模块,可用于本发明之用于从废透析液溶液重新使用纯水的方法。关于制备具有薄膜复合活性纤维层的中空纤维模块的更多细节,参见于2014年7月17日公开的WO 2014/108827,“A Hollow Fiber Module Having TFC-Aquaporin

Modified Membranes”，其内容通过引用并入本文。

[0177] 实施例4.用于利用来自血液透析之废透析液的水的系统

[0178] 本实施例示出了根据本发明的系统和方法用于制备用于血液透析之新鲜透析液的用途，参见图3A和3B。

[0179] 当开始连续制备时，使新鲜即用型透析液(301)的储器容纳起始体积的预先制备的透析液。新鲜即用型透析液(301)进入透析器。离开透析器之后，现在的废透析液(302)包含离子(Na^+ 、 K^+ 、乳酸盐、乙酸盐、碳酸氢盐等)、低分子量代谢物(如尿素)、其他代谢物(吡啶酚、 β -2微球蛋白等)和水。为了利用水，使废透析液进入第一正渗透(F0)单元(307)的膜的原料液侧上。在该第一F0单元的膜的汲取液侧上流动着碳酸氢盐浓缩物(305)。在F0过程期间，碳酸氢盐浓缩物被通过F0膜从废透析液中吸收的水稀释。

[0180] 在图3A所示的实施方案中，离开第一F0单元之后，废透析液进入第二正渗透单元(308)的膜的原料液侧上。在该第二F0单元的膜的汲取液侧上流动着酸浓缩物(柠檬酸盐、乳酸盐、乙酸盐)(306)。在F0过程期间，所述酸浓缩物被来自废透析液的水稀释。

[0181] 离开第二F0单元之后，排掉废的且经脱水的透析液(309)。

[0182] 在图3B所示的实施方案中，离开第一F0单元之后，排掉废的且经脱水的透析液(309)。并行地，废透析液(302)进入第二正渗透单元(308)的膜的原料液侧上。在该第二F0单元的膜的汲取液侧上流动着酸浓缩物(柠檬酸盐、乳酸盐、乙酸盐)(306)。在F0过程期间，所述酸浓缩物被来自废透析液的水稀释。离开第二F0单元之后，排掉废的且经脱水的透析液(309)。

[0183] 将稀释的碳酸氢盐浓缩物和稀释的酸浓缩物混合，并根据需要用纯化水调节，以获得具有期望浓度的酸性和碱性组分的新鲜透析液。

[0184] 实施例5.用于从废透析液溶液再循环血液透析水的水提取系统

[0185] 本实施例示出了在水提取过程中，基本不透过盐和低分子量溶质的高透水性F0膜用于后处理废透析液溶液的用途，参见图1。透析液溶液通常是矿物质离子和葡萄糖的经稀释水溶液，其在血液透析期间通常以与来自患者的血液逆流流动的方式通过中空纤维超滤模块。Sam等(2006)公开了血液透析液的组成和临床用途。透析液溶液将维持对于必须从血液中除去的溶质而言足够的跨超滤膜的浓度梯度，从而维持透析的效率，所述溶质例如尿素、降解产物(例如硫酸吡啶酚和对甲酚)及过量的钾和磷。为了这个目的，需要大量的超纯水，i.a.每周约400L水。本文中描述的水提取系统可用于例如在闭合回路中再循环此超纯水的系统，其中(经稀释)使用的或废透析液溶液在用于血液透析之后(例如，在通过经过血液透析过滤器从血液中吸收废物例如尿素和其他代谢物之后)，可在通过F0膜模块或包含如本文中公开制备的水通道蛋白膜的流动池(flow cell)(102)时充当来源或原料溶液(101)，并且其中浓缩的新鲜透析液溶液(透析浓缩物)可充当汲取溶液(106)。以这种方式，仅纯水从污染的废透析液溶液(101)中提取出来，并将此提取的纯水用作其他需要新补充用于稀释透析液浓缩物(106)之超纯水的替代物。理想地，可充分稀释浓缩的透析液以将其直接用于连续血液透析(108)。任选地，可使用纯化水的供给作为补充水源。

[0186] 一个另外的优势来自于使用的透析液溶液变得浓缩，从而导致更小体积的废物处理。

[0187] 实施例6.用于重新使用经腹膜透析损失的水的水提取系统

[0188] 图4示出了用于连续制备腹膜透析液的系统,其中使用正渗透单元从废腹膜透析液中提取纯水。这是如今所用的使用多个高填充体积透析液袋以及利用由反渗透和随后超滤之纯化水供给的替代方案,参见Brunkhorst等(1998),他们研究了使用Gambro AK 100Ultra机(其被开发用于在线产生用于血液滤过的静脉内替换液),来产生用于腹膜透析之透析液的可行性。

[0189] 在根据本发明的系统中,用于腹膜透析的新鲜透析液由酸浓缩物(401)制备,其流经F0单元(402)的汲取液侧。在F0单元的原料液侧上流动着来自患者(408)的废透析液。稀释的浓缩物可任选地由纯化水的供给(403)进一步稀释,该水已在超滤单元(404)中经历超滤。然后,稀释的浓缩物流经碳酸氢盐柱(405),随后流经超滤单元(406),之后进入新鲜透析液的储器(407)。当开始连续制备时,储器(407)容纳起始体积的预先制备的新鲜透析液。

[0190] 除其他益处(例如降低毒性物质污染的危险等)之外,由于消除了常见反渗透和超滤过程所必需的能源使用,根据本发明重新使用通过F0提取获得的纯水为新鲜透析液的生产增加了另外的益处。

[0191] 实施例7.用于再循环经血液滤过损失的水的水提取系统

[0192] 在此我们描述了在血液滤过装置中可利用本发明系统制备用于血液滤过的置换液,其中所述置换液与用于血液透析的透析液在组成方面相似,不同之处在于所述置换液是等渗的。

[0193] 血液滤过是用于重症监护(例如用于急性肾衰竭)的肾脏替代治疗。其是其中治疗过程通常持续12至24小时,并且通常每天进行的缓慢连续疗法。在血液滤过期间,将患者的血液经机器通过半透膜(血液过滤器)(通常为超滤膜),以除去废产物和过量的水。

[0194] 为了防止血容量减少(血浆体积减小),在将血液返回患者之前必须向其中添加在血液滤过期间除去的水。血液滤过速率例如1L/小时,意指从患者血液中移出且在引流液中消除1L的流体,并且在其到达患者之前1L的置换液返回到回路中。

[0195] 溶质从血液中的运动由对流而不是扩散控制,从而避免使用高渗透析液。作为替代,正流体静压驱动水和溶质从血液隔室穿过血液过滤器膜进入滤液隔室,由此其被排出。溶质通过由流体静压推动的水流动以相似的速率通过膜。因此,对流克服了见于血液透析中之由于较大溶质扩散速度缓慢而导致其去除速率下降。向血液添加等渗置换液以置换引流中损失的流体体积和电解质。由于置换液被直接输入到体外循环回路的血管线中,因此其必须具有高纯度。置换液可在血液过滤器之前或之后返回。这被称为前稀释或后稀释设置。前稀释意指置换液在其到达过滤器之前回到血液,在中空纤维中稀释血液。后稀释意指置换液在过滤器之后(但在接入导管的返回侧之前)回到血液。前稀释在过滤器中稀释血液,降低凝结。后稀释在过滤器中浓缩血液,增强清除。

[0196] 本发明的系统(参照图5A)可用于如下制备置换液:在正渗透单元中使用相对更浓缩的溶液(509)作为汲取溶液,并且使用来自患者的血滤液引流液(507)作为原料,以获得合适的等渗置换液,根据需要使用浓度调节措施,并且根据需要通过灭菌步骤。任选地,等渗置换液的供给(511)可用作补充水源。在该图中,置换液在血液过滤器之后返回。

[0197] 来自Gambro,Hemosol B0的商用置换液由两个隔室PVC袋组成,其在小隔室(隔室A)中包含电解质溶液,而在大隔室(隔室B)中包含缓冲溶液。

[0198] 在重构之前,1000ml电解质溶液(小隔室A)包含:活性物质:氯化钙·2H₂O

5.145g,氯化镁·6H₂O 2.033g,和乳酸5.400g。1000ml缓冲溶液(大隔室B)包含:活性物质:碳酸氢钠3.090g和氯化钠6.450g。

[0199] 在重构之后,将小隔室和大隔室混合以得到一种重构溶液,其离子成分的理论摩尔渗透压浓度为287mOsm/l:

[0200]	物质	mmol/L	mEq/L
	钙Ca ²⁺	1.75	3.50
	镁Mg ²⁺	0.5	1.0
	钠Na ⁺	140	140
	氯Cl ⁻	109.5	109.5
	乳酸根	3	3
	碳酸氢根HCO ₃ ⁻	32	32

[0201] 电解质和缓冲浓缩物中的任一者均可以以浓缩物的形式作为汲取溶液,其与作为原料的引流液组合。通过适当调节用作汲取液的浓缩物的渗透梯度,并最后添加高度纯化水,以用于混合成最终置换液从而获得等渗性,可实现来自经历血液滤过之患者引流液的纯水的相当多的应用。

[0202] 对于血液滤过,电解质浓缩物的一个实例是来自Dialysis Solutions Inc的Normocarb HF™系列:未经稀释的Normocarb HF™25包含在注射用水中的90.73g/L氯化钠、2.06g/L氯化镁六水合物和28.35g/L碳酸氢钠。未经稀释的Normocarb HF™35包含在注射用水中的82.84g/L氯化钠、2.06g/L氯化镁六水合物和39.70g/L碳酸氢钠。这两种浓缩物在使用之前均需稀释13.5倍。

[0203] 在另一个实施方案中,可通过肾辅助装置(renal assist device,RAD)对来自血液滤过的滤液(例如微滤液或超滤液)进行分流以用于再提取水,参见Issa等(2007),其中所述装置为具有包含水通道蛋白水通道之活性层的中空纤维单元的形式,例如如上所述制备的经修饰具有包含水通道蛋白水通道之薄膜复合层的中空纤维。所述装置以(506)示于图5B、5C和5D中。图5A至5D全部均修改自Issa等。

[0204] 图5B示出了用于从来源于血液过滤器(502)的滤液(507)中再提取水的示意性血液滤过装置,在这种情况下,其是血液在流体静压下流进中空微孔纤维内的HF模块。继通过血液过滤器之后,现在的浓缩血液流经HF模块(506)的毛细管外空间或壳侧,在正渗透条件下或在压力(通过泵送)辅助的正渗透下,与在中空纤维的腔侧中流动的滤液并流或逆流。以这种方式,发生将水、离子和低分子量物质从相对稀的滤液原料中提取到浓缩血液的向血液的后稀释置换,前提条件是模块包含常规的纳米过滤器或微米过滤器纤维。然而,在使用如上所述制备的在薄膜复合活性层中固定有水通道蛋白水通道的HF模块的情况下,则用作汲取液的浓缩的经过滤血液仅从血滤液中提取纯水。因此,盐、离子和低分子量溶质扩散通过中空纤维,并且患者可能必须根据需要摄入盐,或者如果需要的话可静脉内注入等渗盐水。

[0205] 图5C示出了与图5A可比较的示意性血液滤过装置,但是其中前稀释置换液流(512)进入血液过滤器。

[0206] 图5D示出了示意性血液滤过装置,其中后稀释置换液流(513)在从血液滤液中再提取水之后直接进入经过滤的血液中。

[0207] 商用血液滤过单元的一个实例是来自 Gambro 之有效过滤器面积为 1.5m^2 的 Prismaflex M150Set。中空纤维内径(湿)为 $240\mu\text{m}$, 并且纤维壁厚为 $50\mu\text{m}$ 。

[0208] 另一个实例是 Nipro 的中空纤维血液过滤器 UF-205, 其中内纤维膜由三乙酸酯制成, 直径为 $200\mu\text{m}$ 且厚度为 $15\mu\text{m}$ 。外壳由聚碳酸酯和聚氨酯制成, 用 γ 辐射灭菌。该单元被设计成承受高达 500mmHg 的压力。

[0209] 对于中空纤维血液滤过单元, 可使用孔径为 $0.005\mu\text{m}$ 至 $0.05\mu\text{m}$ 的高分子复合膜聚砜纤维。这些及类似的中空纤维可用在 F0 模块中, 以用于从来自肾脏替代治疗过程的滤液或废流体中重吸收水, 并且可用具有并入水通道蛋白水通道的薄膜复合膜修饰所述纤维, 以提高水通量和选择性。

[0210] 图 5E 示出了与图 5A 系统类似的系统如何与泵 (514、515、516) 一起工作以泵送血液到血液过滤器中(泵 514), 泵送滤液通过正渗透 (F0) 模块(泵 515), 并且泵送包含电解质的置换浓缩物通过 F0 模块(泵 516)。图 5E 的系统采用血液的前稀释进行工作。泵 (516) 也可以产生液压以在模块 (506) 中提供辅助的正渗透。

[0211] 实施例 8. F0 概念验证研究

[0212] 在该实施例中, 我们提供了使用酸性和碱性透析液浓缩物二者作为汲取溶液, 以及人工制备的废透析液溶液作为原料溶液, 制备即用型透析液的正渗透水提取研究的一个方案。在此我们描述了模拟实施例 4 中描述的水提取系统的两个 F0 膜设置循环(用图 3B 的附图标记并参考图 7 示出了正渗透的典型实验台布置)。

[0213] 循环 1: 原料 (302)、室 (307)、经高浓缩的原料 (309)、汲取液 (305)、F0 室 (307) 和经稀释的汲取液 (301)。

[0214] 测试溶液:

[0215] 原料溶液是人工制备的废透析液溶液 (302), 其包含: 尿素、肌酐、邻甲酚、对甲酚、乙酸吡啶酚/硫酸吡啶酚和 β -微球蛋白。将其制备成高达产生见于血液中之典型浓度的浓度, 以产生 0.3 渗透压摩尔/L。原料溶液的重量摩尔渗透压浓度通过 Gonotec GmbH 的 Osmomat 030 测量。

[0216] 浓缩的碱性汲取溶液 (305) 是 1mol/L 碳酸氢盐溶液。将其制备成高达 1.7 渗透压摩尔/L 的重量摩尔渗透压浓度, 其对应于 40 巴的渗透压。

[0217] F0 室 (307):

[0218] 以由 CF042Cell (Sterlitech, Kent, WA) 组成的实验室规模膜系统, 作为错流膜过滤单元进行 F0 实验。图 7, 将 F0 膜 (如 Aquaporin Inside™ F0 膜 (42cm^2)) 放置成活性侧朝向原料。

[0219] 将 500mL 原料溶液储器和 500mL 经搅拌的汲取溶液储器与膜池 (membrane cell) 相连。用一个蠕动泵 (BT100-1L, Longer Pump, China) 在 50mL/分钟 下以逆流流动泵送溶液。

[0220] 将原料储器放置在数字天平 (Kern 572, Kern&Sohn GmbH, Germany) 上, 并将电导探针安装在原料回路中 (Orion 3star meter-013016MD 探针, Thermo Scientific, Waltham, MA)。

[0221] 计算机监测测量结果, 以计算在线水通量和盐返通量。从汲取溶液中取出人工样品, 以测量有机化合物从原料溶液中的脱除, 其在固相提取之后通过常见的分析工具/方法 (如 HPLC) 来确定。以前的未公开测试结果已显示在类似但使用中空纤维 Aquaporin

Inside™F0模块的F0设置中,肌酸酐具有>95%-99%的脱除。

[0222] 循环2:原料(302)、室(308)、经高浓缩的原料(309)、汲取液(306)、F0室(308)和经稀释的汲取液(301)。

[0223] 测试溶液:

[0224] 原料溶液是上述人工制备的废透析液溶液。

[0225] 汲取溶液(306)是酸浓缩物,例如,根据表4中给出的化合物和浓度制成。

[0226] F0室(308):

[0227] 原料、汲取液和实验监测的连接以类似于室(307)中的设置进行。

[0228] 最后,将已用在F0过程期间从原料中提取的纯水稀释的酸透析液溶液和碱透析液溶液合并,并使用纯化水源将重量摩尔渗透压浓度调节至用于血液透析环境所需的高渗透性。期望分析来自两种经稀释汲取溶液之一的样品,来证实分析物之非常高的脱除,例如:尿素、肌酸酐、邻甲酚、对甲酚、乙酸吡啶酚/硫酸吡啶酚和β-微球蛋白。

[0229] 实施例9.F0概念验证研究

[0230] 在该实施例中,我们提供了使用置换液浓缩物作为汲取溶液,并使用血液滤液引流液(流出液)作为原料溶液,制备即用型置换液的正渗透水提取研究的一个方案。在此我们描述了模拟实施例7中描述的水提取系统的F0膜设置循环(用图5A的附图标记并参考图7示出了正渗透的典型实验台布置)。

[0231] 循环:原料(血液滤液引流液)(507)、经高浓缩的原料(508)、汲取液(浓缩的置换液)(509)、F0室(506)和经稀释的汲取液(510)。

[0232] 测试溶液:

[0233] 原料溶液是从重症监护病房获得的血液滤液引流液(507)。原料溶液的重量摩尔渗透压浓度通过Gonotec GmbH的Osmomat 030来测量。

[0234] 浓缩的置换液(509)是包含90.73g/L氯化钠、2.06g/L氯化镁六水合物和28.35g/L碳酸氢钠的溶液。其对应于约108巴的渗透压,参见实施例1b。

[0235] F0室(506):

[0236] 以由CF042Cell (Sterlitech, Kent, WA)组成的实验室规模膜系统,作为错流膜过滤单元来进行F0实验。图7,将F0膜(如Aquaporin Inside™F0膜(42cm²))放置成活性侧朝向原料。

[0237] 将500mL原料溶液储器和500mL经搅拌的汲取溶液储器与膜单元相连。用一个蠕动泵(BT100-1L, Longer Pump, China)在50mL/分钟下以逆流流动泵送溶液。

[0238] 将原料储器放置在数字天平(Kern 572, Kern&Sohn GmbH, Germany)上,并将电导探针安装在原料回路中(Orion 3star meter-013016MD探针, Thermo Scientific, Waltham, MA)。

[0239] 计算机监测测量结果,以计算在线水通量和盐返通量。从汲取溶液中取出人工样品,以测量有机化合物从原料溶液中的脱除,其在固相提取之后通过常见的分析工具/方法(如HPLC)来确定。

[0240] 或者,可使用具有Aquaporin Inside™中空纤维F0模块的装置。

[0241] 参考文献

[0242] 在本说明书中提及的所有文献都通过引用以其整体并入本文。

- [0243] Panu Sukitpaneemit and Tai-Shung Chung, Environmental Science & Technology, 2012, 46, 7358-7365
- [0244] Brunkhorst et al., Nephrol Dial Transplant (1998) 13:3189-3192, Automated peritoneal dialysis with 'on-line' -prepared bicarbonate-buffered dialysate: technique and first clinical experiences
- [0245] Discher, B.M., Hammer, D.A., Bates F.S., Discher D.E., Polymer Vesicles in Various Media, Current Opinion in Colloid & Interface Science 5 (2000) 125-131
- [0246] Discher D.E., et al., Polymer Vesicles, Science 297, 967 (2002)
- [0247] Sam R., Vaseemuddin M., Leong W.H., Rogers B.E., Kjellstrand C.M., Ing T.S., Composition and clinical use of hemodialysates, Hemodialysis International 2006; 10:15-28
- [0248] Harris J.K., Gene D. Rose, and Merlin L. Bruening, Spontaneous Generation of Multilamellar Vesicles from
- [0249] Ethylene Oxide/Butylene Oxide Diblock Copolymers, Langmuir 2002, 18, 5337-5342
- [0250] Nardin C., Thomas Hirt, **Jörg** Leukel, and Wolfgang Meier, Polymerized ABA Triblock Copolymer Vesicles, Langmuir 2000, 16, 1035-1041
- [0251] Alsvik and **Hägg**, Pressure Retarded Osmosis and Forward Osmosis Membranes: Materials and Methods; Polymers 2013, 5, 303-327.
- [0252] Naim Issa, Jennifer Messer, Emil P. Paganini, Renal Assist Device and Treatment of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury in Intensive Care Units, in Ronco C, Bellomo R, Kellum JA (eds): Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007, vol 156, pp 419-427.
- [0253] WO 2014/075086: Methods for reducing ion exchange and reverse salt flux phenomena in membranes for osmotically driven membrane processes (Nagare Membranes LLC).
- [0254] US 2010/0121246 A1
- [0255] Ronco, C. (2006) Critical Care 10:123 (doi:10.1186/cc4843)

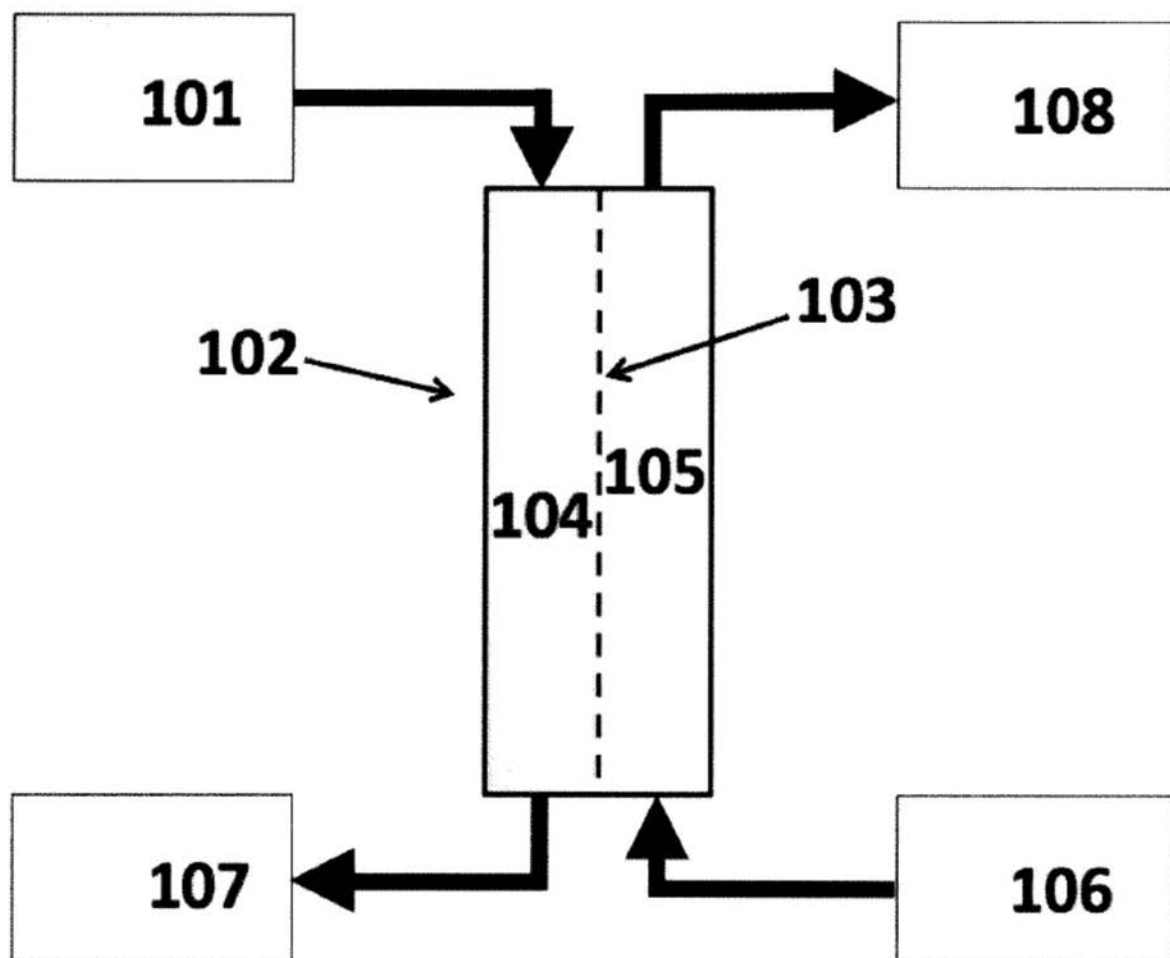


图1

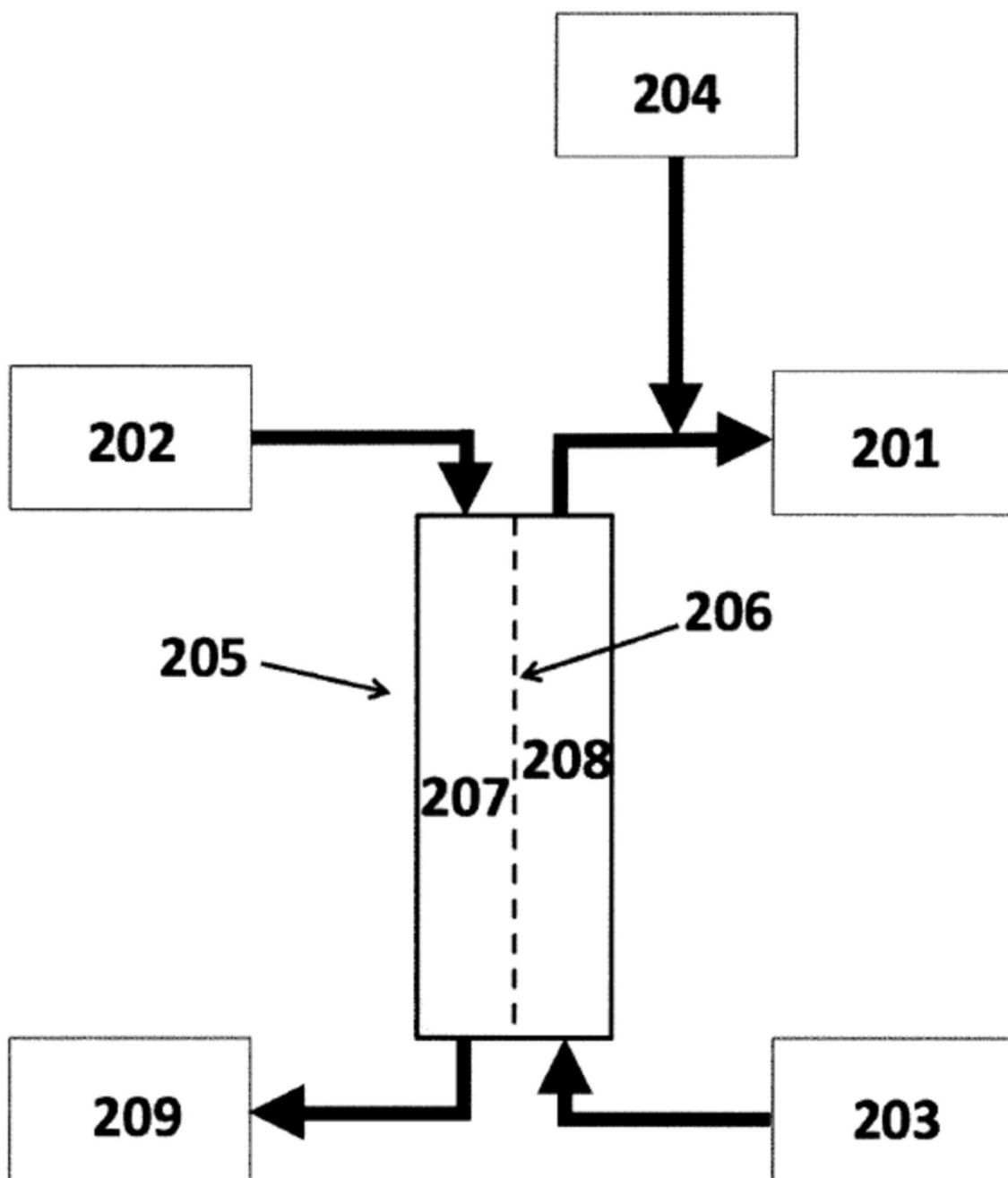


图2

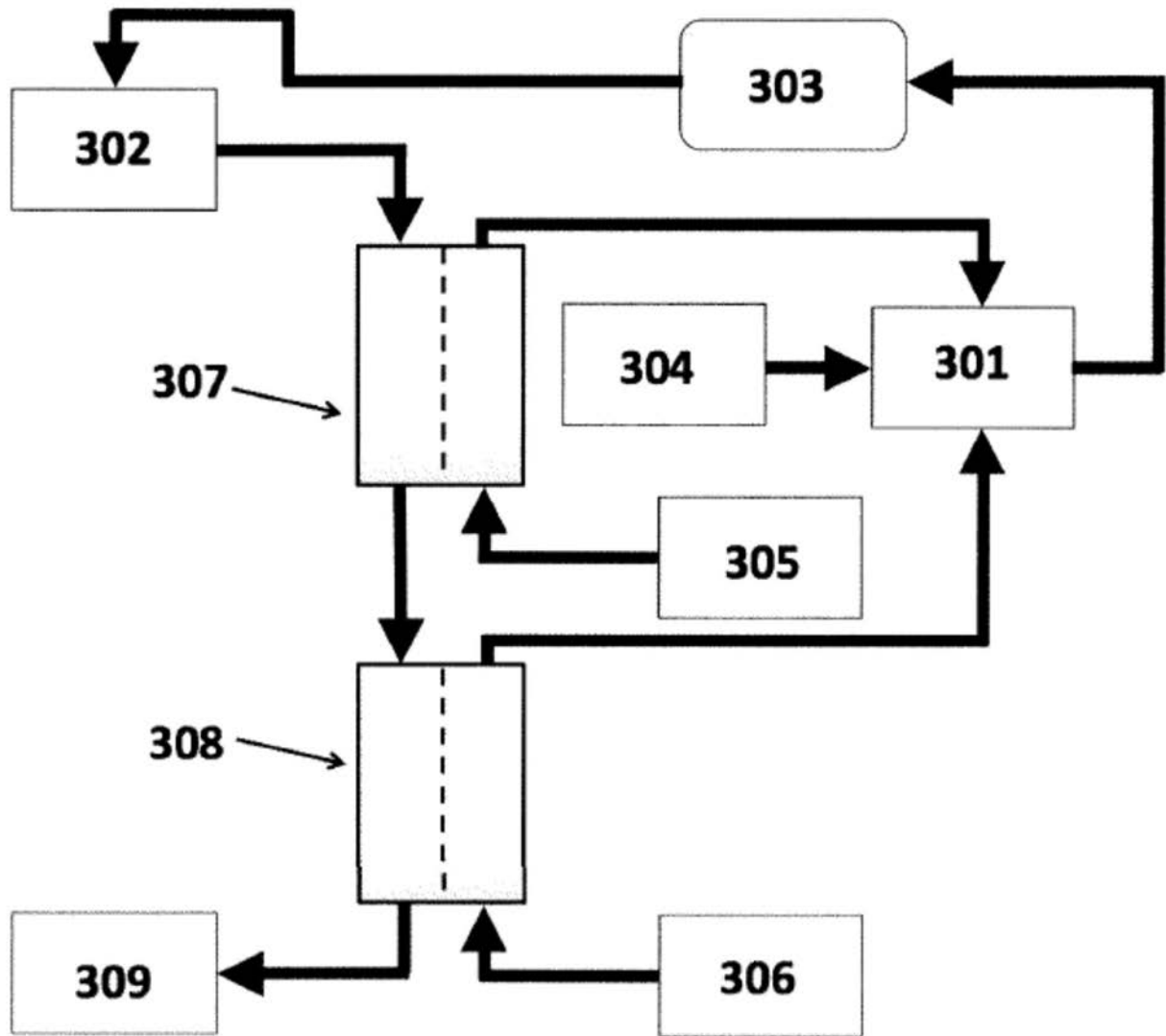


图3A

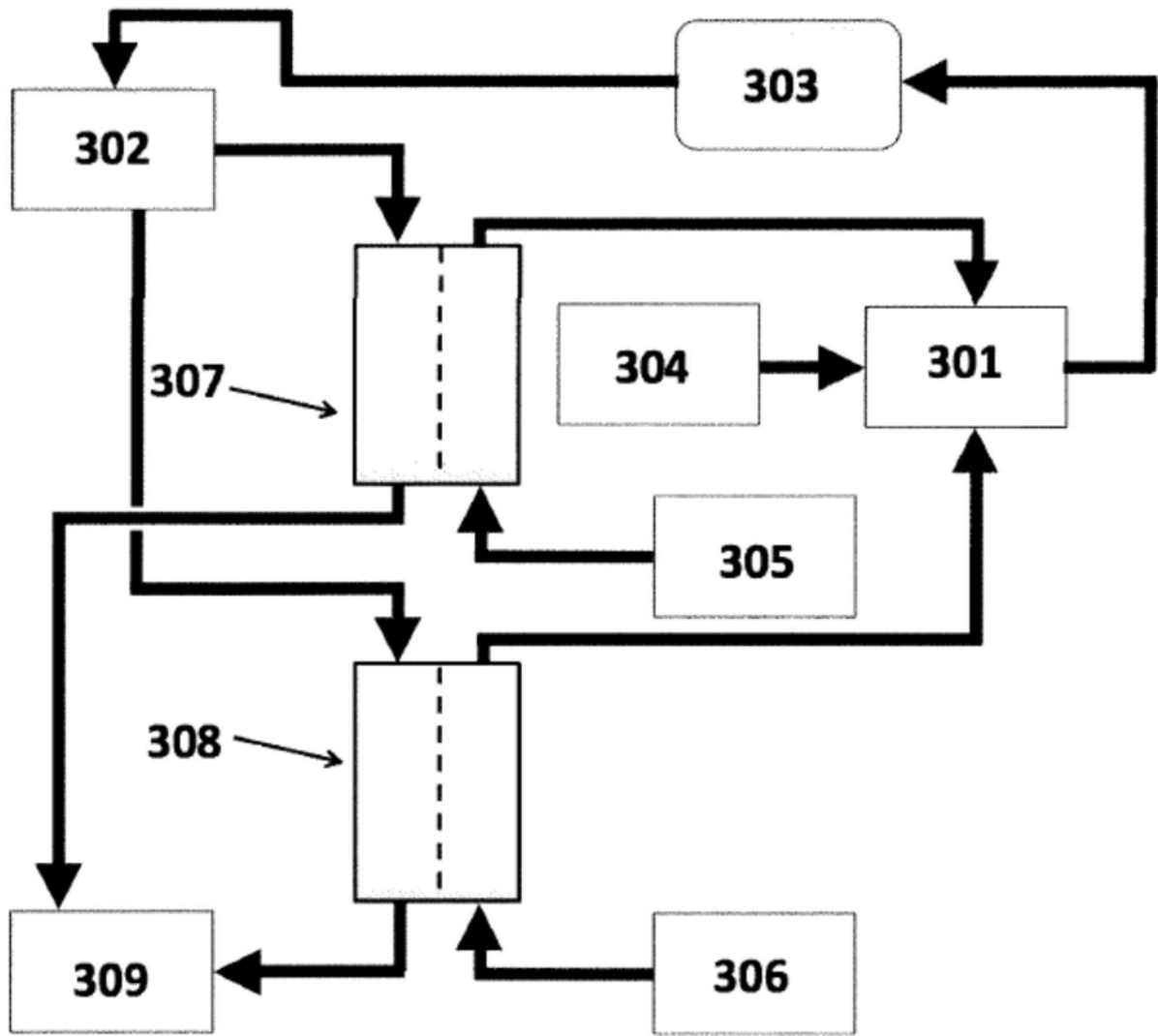


图3B

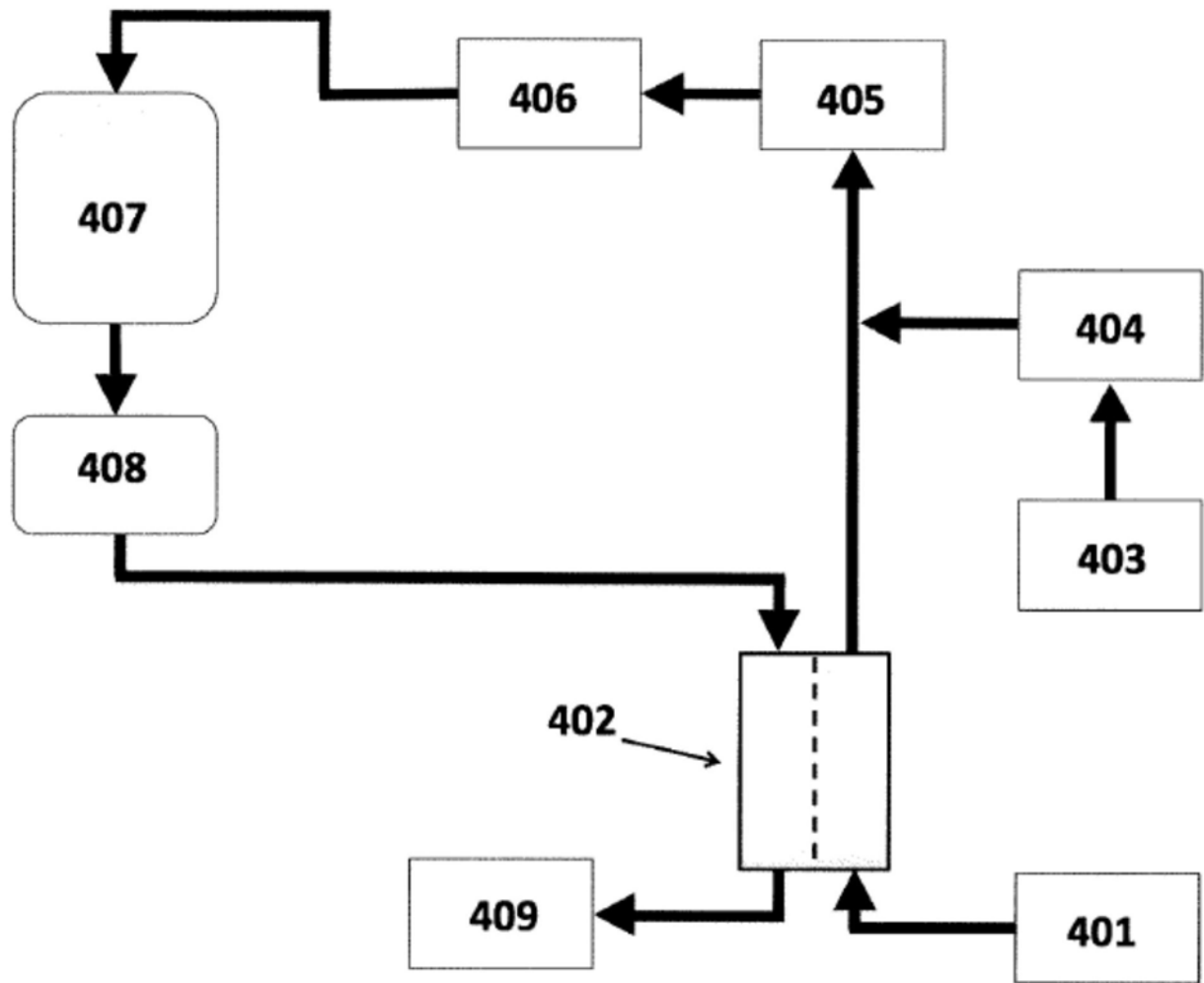


图4

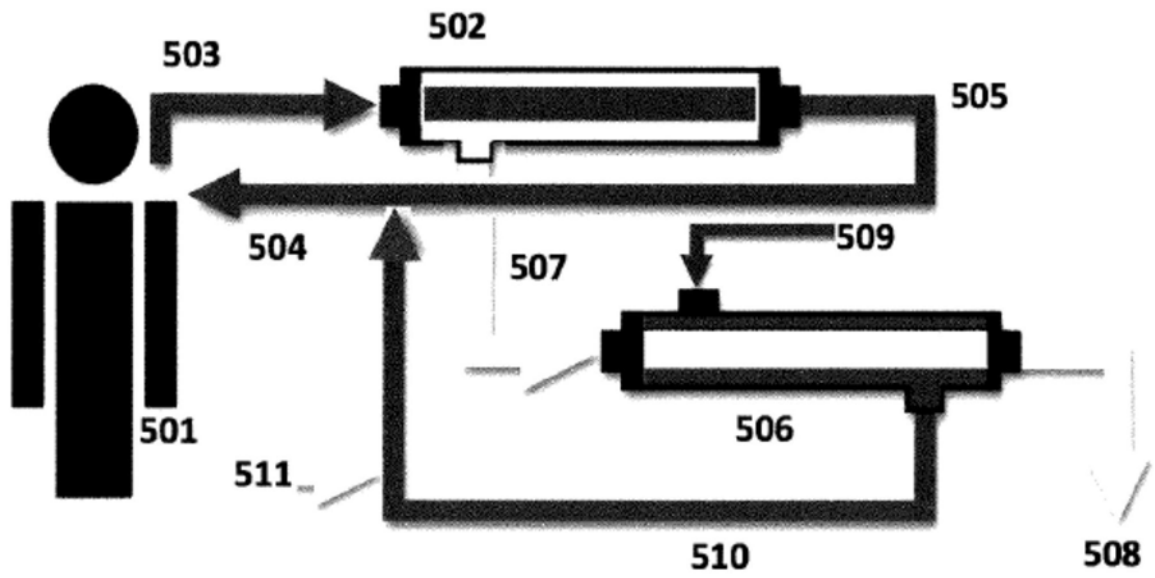


图5A

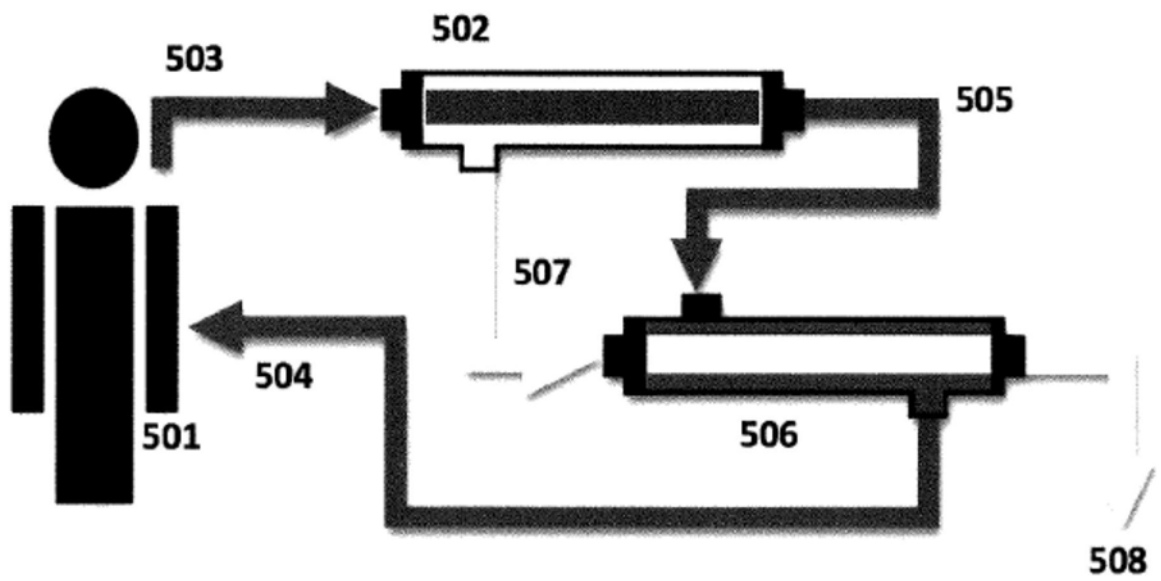


图5B

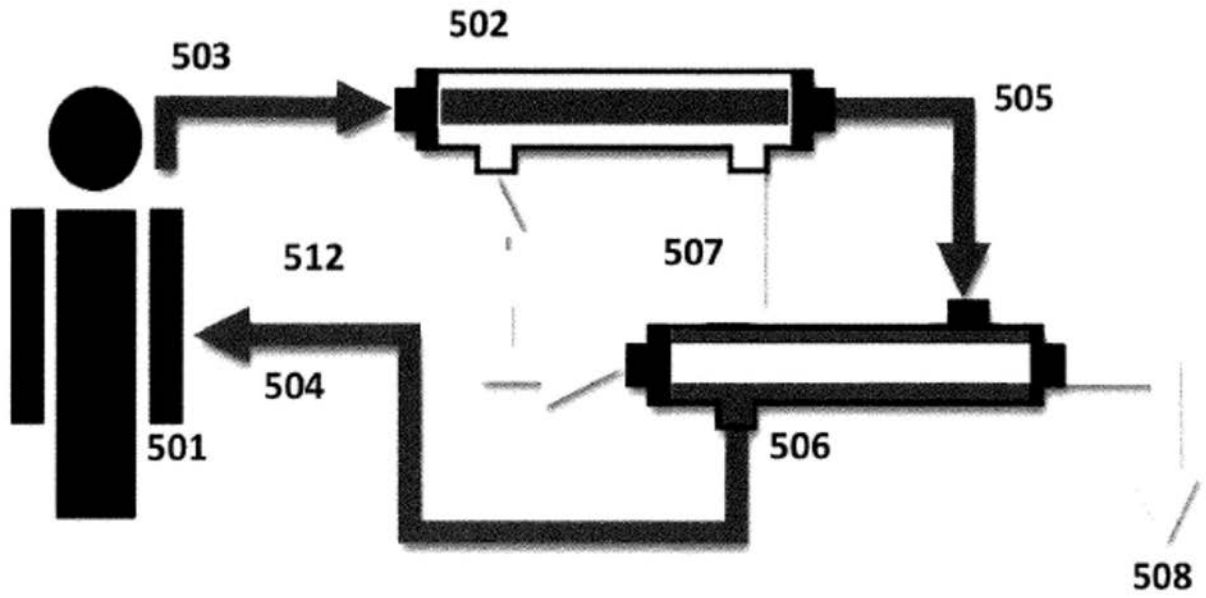


图5C

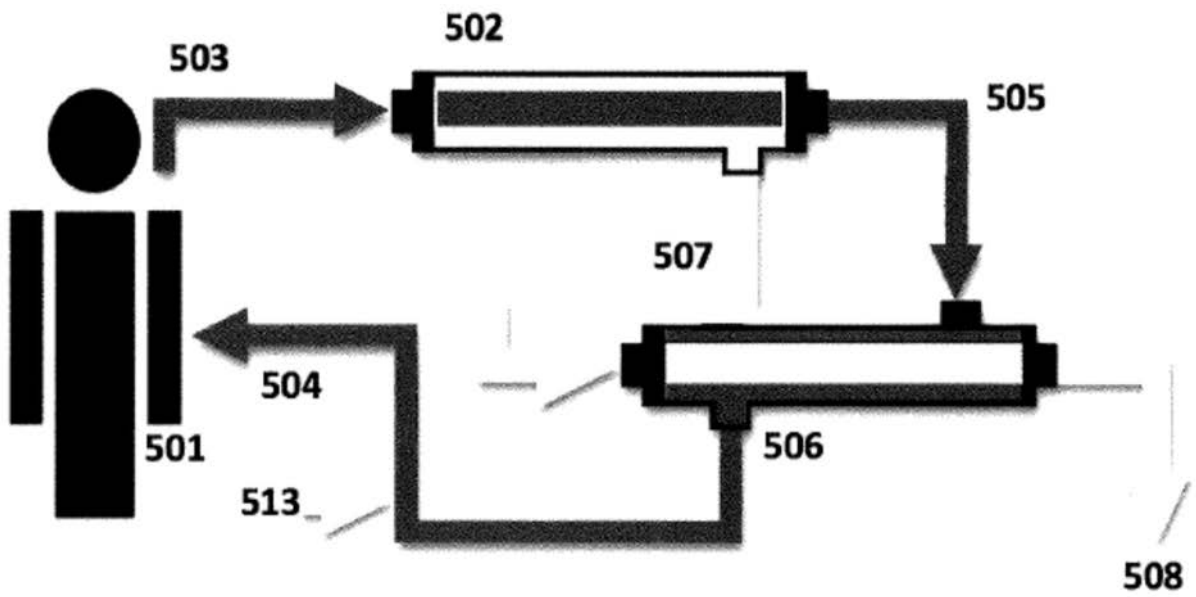


图5D

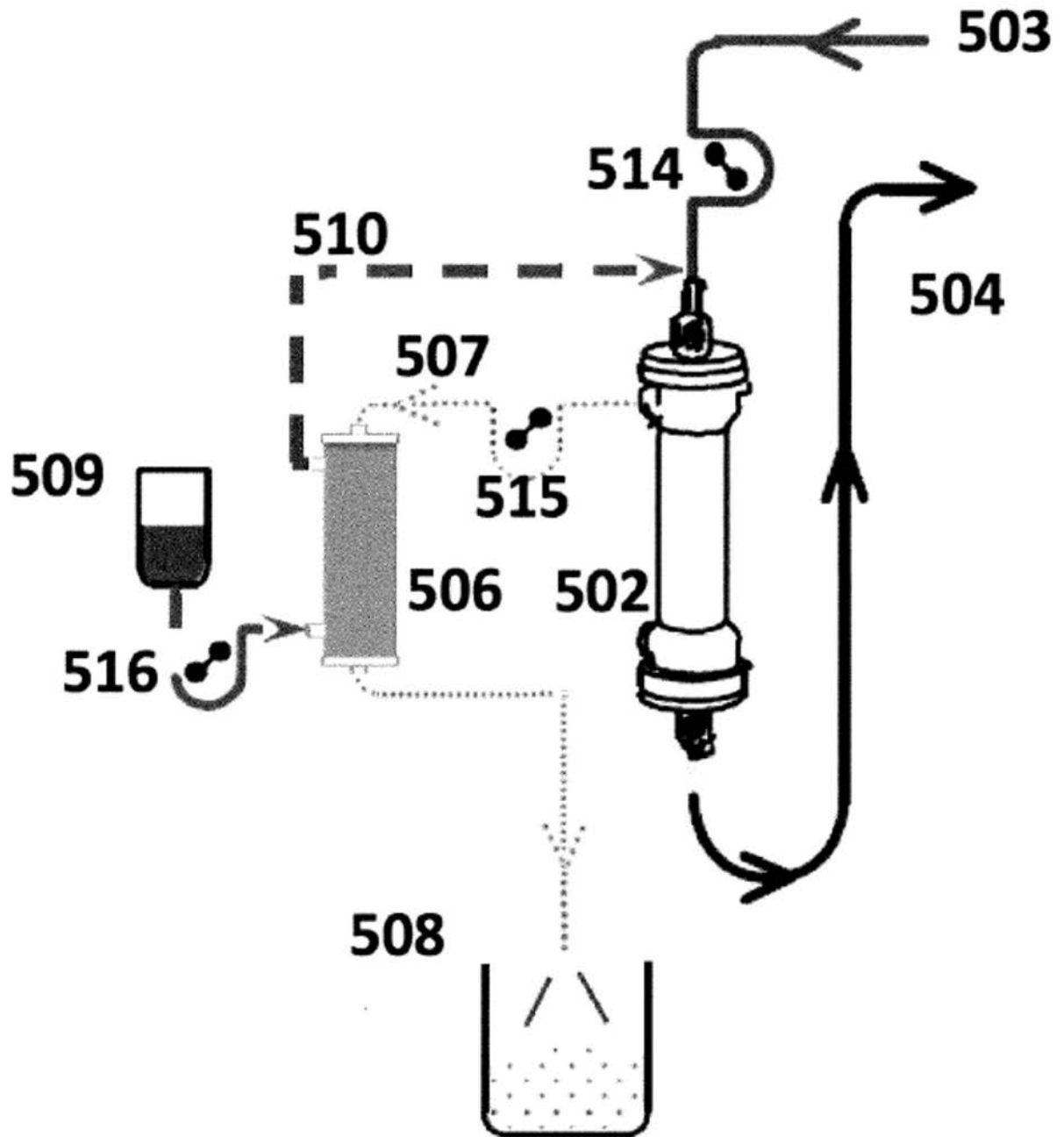


图5E

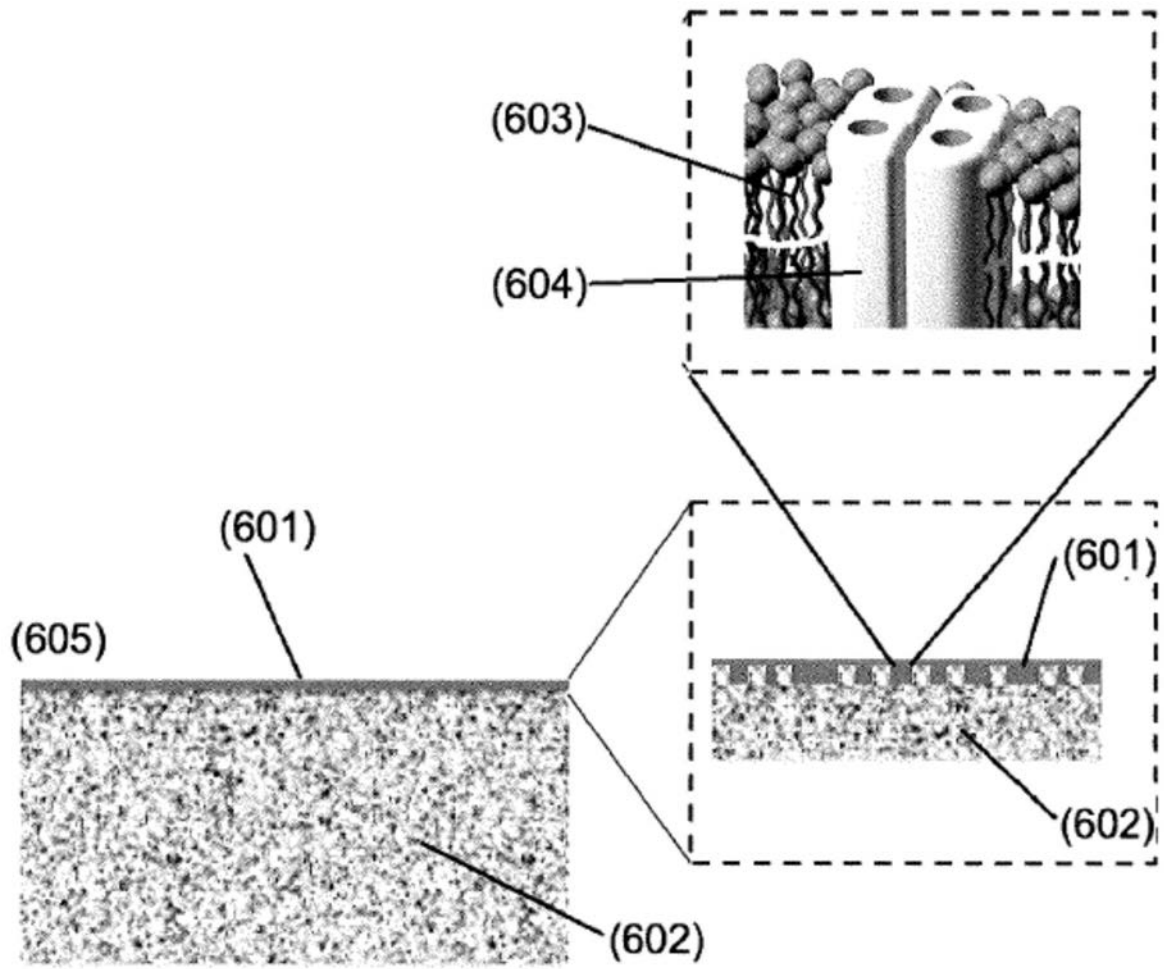


图6

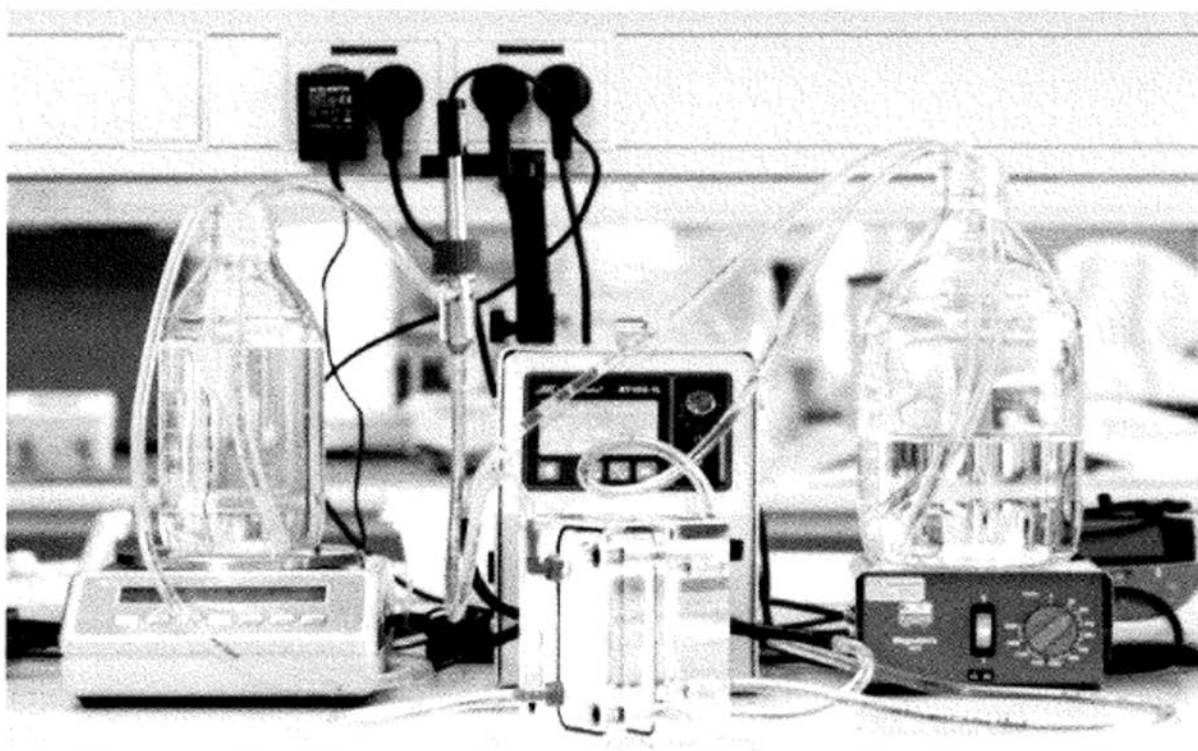


图7