(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107438434 A
(43)申请公布日 2017.12.05

(21)申请号 201680018375.8

(22)申请日 2016.03.31

(30)优先权数据
1550388-1 2015.03.31 SE

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.09.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2016/057077 2016.03.31

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/156502 EN 2016.10.06

(71)申请人 甘布罗伦迪亚股份公司
地址 瑞典隆德

(72)发明人 胡萨姆·穆罕默德 A·维斯兰德 V·汉考克 卡琳·桑丁 O·卡尔松 T·林登 A·茨拉吉

(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司 72003
代理人 吴小瑛 吕锋锋

(51)Int.Cl.
A61K 31/194(2006.01)
A61P 7/08(2006.01)
A61P 7/02(2006.01)
A61M 1/16(2006.01)

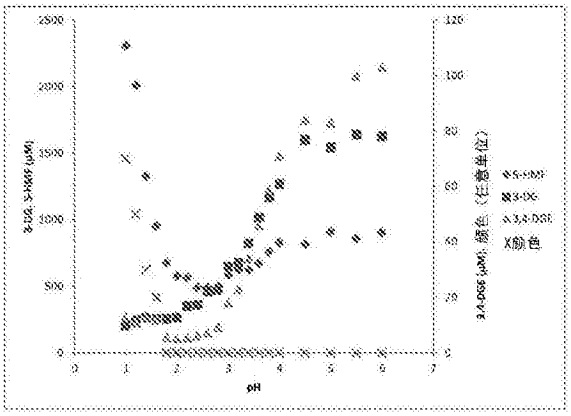
权利要求书2页 说明书11页 附图1页

(54)发明名称

用于含柠檬酸盐和葡萄糖的酸性透析液浓缩物的包装

(57)摘要

本发明涉及一种包括含柠檬酸盐的酸性浓缩物的包装、含柠檬酸盐的酸性浓缩物(或含柠檬酸盐的酸性溶液)以及一种用于透析治疗的系统,所述系统包括含柠檬酸盐的酸性浓缩物。含柠檬酸盐的酸性浓缩物含有摩尔比为75:25至85:15的柠檬酸和柠檬酸盐,并且具有2至3的pH。



CN 107438434 A

1.一种包装,其包括含柠檬酸盐的酸性浓缩物,

其中含柠檬酸盐的酸性溶液包含总浓度为28-45mM的柠檬酸盐;

(摩尔)比为75:25至85:15的柠檬酸和柠檬酸盐;

且具有2至3的pH;

以及所述包装包括具有氧渗透性的塑料材料。

2.如权利要求2所述的包装,其中氧渗透率在25℃/90%的RH下为大于2g/m^2/24h;或者在25℃/90%的RH下为大于2.5g/m^2/24h;或者在25℃/90%的RH下为大于3.5g/m^2/24h。

3.如权利要求1和2中任一项所述的包装,其中所述含柠檬酸盐的酸性浓缩物包含(摩尔)比为80:20的柠檬酸和柠檬酸盐。

4.如权利要求1至3中任一项所述的包装,其中所述含柠檬酸盐的酸性浓缩物包含总浓度为28-45mM的柠檬酸盐;优选总浓度为35mM的柠檬酸盐,优选总浓度为45mM的柠檬酸盐。

5.如权利要求1至4中任一项所述的包装,其中所述含柠檬酸盐的酸性浓缩物具有2.2至2.4的pH。

6.如权利要求1至5中任一项所述的包装,其中当稀释成即用型透析液时,所述含柠檬酸盐的酸性浓缩物包含浓度为1.4-1.9mM的钙(Ca^{2+})。

7.如权利要求1至6中任一项所述的包装,其中当稀释成即用型透析液时,所述含柠檬酸盐的酸性浓缩物包含浓度为0-4mM的钾(K^{+})。

8.如权利要求1至7中任一项所述的包装,其中所述塑料材料包括聚烯烃,所述聚烯烃优选包括聚烯烃的多层膜形式。

9.如权利要求1至8中任一项所述的包装,其中所述含柠檬酸盐的酸性溶液旨在以1+34进行稀释以形成即用型透析液。

10.如权利要求1至8中任一项所述的包装,其中所述含柠檬酸盐的酸性溶液旨在以1+44进行稀释以形成即用型透析液。

11.如权利要求1至10中任一项所述的包装,其中所述含柠檬酸盐的酸性溶液具有2.2至2.4的pH。

12.如权利要求1至11中任一项所述的包装,其中所述含柠檬酸盐的酸性溶液包含0-11mM的葡萄糖;或0.1-11mM的葡萄糖。

13.一种含柠檬酸盐的酸性浓缩物,其用于与水和碳酸氢盐溶液混合而成即用型透析液,

其中所述含柠檬酸盐的酸性浓缩物包含总浓度为28-45mM的柠檬酸盐;

(摩尔)比为75:25至85:15的柠檬酸和柠檬酸盐;

且具有2.1至2.4的pH;

以及所述酸性柠檬酸盐浓缩物被密封在容器中,所述容器在25℃/90%的RH下具有大于2g/m^2/24h的氧渗透率。

14.如权利要求13所述的含柠檬酸盐的酸性浓缩物,其中所述氧渗透率在25℃/90%的RH下为大于2.5g/m^2/24h;或者在25℃/90%的RH下为大于3.5g/m^2/24h。

15.如权利要求13和14中任一项所述的含柠檬酸盐的酸性浓缩物,其中所述柠檬酸和柠檬酸盐的(摩尔)比为80:20。

16.如权利要求13至15中任一项所述的含柠檬酸盐的酸性浓缩物,其中所述含柠檬酸

盐的酸性浓缩物具有2.2至2.4的pH。

17.如权利要求13至16中任一项所述的含柠檬酸盐的酸性浓缩物，其中当稀释成即用型透析液时，所述含柠檬酸盐的酸性浓缩物包含浓度为1.4-1.9mM的钙(Ca^{2+})。

18.如权利要求13至17中任一项所述的含柠檬酸盐的酸性浓缩物，其中当稀释成即用型透析液时，所述含柠檬酸盐的酸性浓缩物包含浓度为0-4mM的钾(K^{+})。

19.在体外血液回路中用于体外血液处理的系统，其包括被配置为连接到血管通路以从患者抽出血液的动脉血液管线，以及配置为连接到血管通路以将血液返回给所述患者的静脉血液管线，并且所述系统包括：

具有透析液侧和血液侧的过滤单元，其血液侧与动脉和静脉血液管线血液连通；

含柠檬酸盐的酸性浓缩物的源，所述酸性浓缩物包含总浓度为28-45mM的柠檬酸盐；(摩尔)比为75:25至85:15的柠檬酸和柠檬酸盐且具有2至3的pH；

碳酸氢盐的源；

并且其在混合所述含柠檬酸盐的酸性浓缩物和所述碳酸氢盐时提供即用型透析液，所述即用型透析液包含

总浓度为0.8-1mM的柠檬酸盐；

130-150mM的钠(Na^{+})；

20-40mM的碳酸氢盐；

并且具有高于7.25的pH。

20.如权利要求19所述的系统，其中所述即用型透析液具有高于7.3的pH，在7.3-7.6之间的pH，优选在7.3-7.4之间的pH。

21.如权利要求19和20中任一项所述的系统，其中所述含柠檬酸盐的酸性浓缩物包含(摩尔)比为80:20的柠檬酸和柠檬酸盐。

22.如权利要求19至21中任一项所述的系统，其中所述即用型透析液还包含浓度为1.4-1.9mM的钙(Ca^{2+})。

23.如权利要求19至22中任一项所述的系统，其中酸性浓缩物的源是权利要求1至12中任一项所述的包装；或权利要求13至18中任一项所述的酸性柠檬酸盐浓缩物。

用于含柠檬酸盐和葡萄糖的酸性透析液浓缩物的包装

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于含柠檬酸盐的酸性浓缩物和溶液的包装。本发明还涉及一种含柠檬酸盐的酸性浓缩物、含柠檬酸盐的酸性溶液，以及涉及一种用含柠檬酸盐的酸性浓缩物(或含柠檬酸盐的酸性溶液)对血液进行体外处理的系统。

[0002] 发明背景

[0003] 存在多种各种各样的体外血液处理，例如血液透析(hemodialysis)、血液滤过(hemofitration)和血液透析滤过(hemodiafiltration)。它们都使用过滤器(还通常称为透析器)。传统的过滤器包括由膜隔开的第一和第二隔室，第一隔室具有用于血液循环的入口和出口，且第二隔室具有用于排出液体(例如血浆水、血浆、使用的透析液体)的出口。在治疗(例如血液透析)需要治疗液体(例如透析液体)的循环的情况下，第二隔室也具有入口。

[0004] 在上述治疗中，血液从患者身上抽出，流过过滤器的第一隔室并返回至患者。这部分称为体外循环。如果要从血液中抽出多余的水分，则其通过膜进行。在血液透析中，透析液体同时流过过滤器的第二隔室，并且包含在血液中的代谢废物通过膜扩散而迁移到第二隔室中。在血液滤过中，跨膜产生压差，使得血浆水通过膜流入第二隔室中。代谢废物通过对流迁移到第二隔室中。为了补偿体液的流失，患者同时被灌输(infuse)替代溶液。血液透析滤过是血液透析和血液滤过的组合。在该处理中，透析液体流过第二隔室，并且替代溶液灌输到患者体内。

[0005] 因此，透析液体从液体源流入透析液回路(液体回路)，通过过滤器的第二隔室(在其中处理血液)并被置于引流管。

[0006] 有多种方法来制备透析液和置换液，以下通常称为处理液。将通常为液体或粉末形式的浓缩物形式的基本上不同的组分与纯水混合。通常，制备分为两个主要分支。第一个分支是批量制备，且第二个是在线制备。在批量制备中，在添加水之前必须将所有需要的组分放入容器中。因此，一旦容器被制造商关闭，不同组分相对于彼此的浓度就不能改变。本文将重点讨论在线制备。

[0007] 在处理液的在线制备中，在患者的血液处理期间，制备是连续的。该制备通常包括在主管线中进料水并沿主管线相继地加入浓缩物。在主管线的下游端，输出即用型处理液。因此，在透析液的情况下，主管线的下游端可直接连接到透析液回路(液体回路)的上游端。添加到主管线的浓缩物通常是液体或粉末形式，并且各自通过一个泵进料。例如，如果透析液需要两种浓缩物，则一种可以是液体形式，且另一种可以是粉末形式，或两者都是粉末形式。

[0008] 在慢性透析治疗中，通过混合酸性液体和缓冲的碱性液体来提供透析液，以提供相对于电解质和葡萄糖的浓度以及pH而言生理上可接受的最终透析液。

[0009] 对于最终的即用型透析液，存在可接受的宽pH范围，6.9至7.6之间的范围被认为是生理上可接受的。然而，透析液的生理和最优选的pH为7.4，并且一个目的是仅稍微改变该pH值来改善患者的依从性和舒适性。

[0010] 透析液含有酸性源以提供要包含在系统中的酸/碱缓冲系统的酸性部分。

[0011] 历史上，酸性源包括乙酸或其盐。近年来，柠檬酸已成为透析液中的乙酸的替代品。虽然乙酸盐血浆水平增加可能会引起症状如全身不适、透析中低血压和恶心，但柠檬酸盐是所有细胞的天然能量来源，也是体内酸碱调节的一部分。柠檬酸盐具有另一个优点，因为它可充当具有抗炎性质的抗凝血剂和抗氧化剂，并且可改善患者治疗耐受性。然而，不仅需要用柠檬酸代替乙酸，还需要其它考虑。柠檬酸具有需要考虑的特异性作用，即其(以其柠檬酸盐形式)与透析液中的电解质形成复合物的能力。当决定透析液中所有组分的浓度时，必须补偿上述形成复合物的能力。

[0012] 在透析治疗期间，肝素用作抗凝剂。最常见的给药方式是通过输注肝素，或者可备选地在透析治疗开始前以单次剂量形式进行给药。然而，对于一些患者，肝素输注存在缺点，例如肝素诱导的血小板减少症(HIT)和患者全身性出血风险增加。在上述血液透析方法中，肝素通常用作抗凝剂，但由于它的缺点，已讨论将柠檬酸盐作为血液透析中的可替代性抗凝剂。

[0013] 当用柠檬酸代替乙酸时，其结果是获得pH为1至2的酸性浓缩物。

[0014] 然而，pH值为1至2的浓缩物和液体被认为是“强酸性”，并且如果处理不当，则可能导致损伤。因此，当局规定了关于产品的包装、标签和处理的限制和要求，并且这些应严格遵守。例如，在美国劳工部职业安全和健康管理局(U.S.Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration)的“危害测定指导(Guidance for Hazard determination)”中，有解释说，在pH值为0至2的范围内的酸性溶液中会导致严重的皮肤和眼睛灼伤。此外，根据“加拿大管制产品条例(Canadian Controlled Products Regulations)”，0至2范围内的pH被分类为“强酸性”。还应指出，pH值为0至2的材料可被分类为腐蚀性，并且应非常小心地储存和处理。因此，普遍希望避免具有低于2的pH的酸性溶液。

[0015] 此外，许多透析液包含葡萄糖，并且优选与酸性浓缩物一起加入该组分。然而，由于葡萄糖降解产物(GDP)如5-羟甲基糠醛(5-HMF)形成的潜在风险，将葡萄糖包含在酸性溶液中是一项挑战。GDP在低pH值以及较高的pH值下形成。这已被以下文献在腹膜透析液中进行了描述:M.Erixon et al.Peritoneal Dialysis International,Vol 26,pp 490-497。这在图1中进一步示出。因此，从该角度来看，目的是提供具有高于2的pH值的含柠檬酸盐的酸性浓缩物以最小化葡萄糖降解和GDP例如5-HMF的形成。

[0016] 除了GDP形成之外，由于溶液变色，含有葡萄糖的酸性溶液需要特别小心处理。消费者对于旨在用于透析治疗的液体的眼睛可见的变色是不能接受的。在储存期间，可发现变色的一个原因是葡萄糖降解产物的形成。如果在酸性透析浓缩物储存期间将氧气水平保持在期望水平，则可避免或显著减少变色。因此，包含含有葡萄糖的酸性溶液的包装将允许在储存期间形成的氧气的渗透。

[0017] 通过在具有氧渗透性的材料的包装中，特别是在具有一定水平的氧渗透性的材料的包装中提供含柠檬酸盐的酸性浓缩物，可延长储存稳定性并避免产品的变色。

[0018] 因此，目的是提供一种包括含柠檬酸盐的酸性浓缩物的包装，一种含柠檬酸盐的酸性浓缩物和一种系统，在该系统中，具有高于2的pH的含柠檬酸盐的酸性浓缩物可与含有碳酸氢盐的液体一起使用，并且目的是提供生理上可接受的透析液。

[0019] 在含柠檬酸盐和钙的溶液中，持续存在柠檬酸钙复合物的沉淀风险。对于用于制备透析液的溶液，必须避免沉淀物的形成。

[0020] 在EP 1834652中，公开了一种包含柠檬酸和/或柠檬酸钠作为pH调节剂的透析液。该透析液保持离子钙浓度不低于1mM。

[0021] 在JP 2003104869中，描述了含柠檬酸和柠檬酸钠的透析试剂，并将其调节至pH 2.2-2.9。

发明内容

[0022] 本发明涉及一种包括含有柠檬酸盐的酸性浓缩物的酸性浓缩物包装。

[0023] 本发明的一个目的是提供一种包括含柠檬酸盐的酸性浓缩物(也可表示为“含柠檬酸盐的酸性溶液”)的包装，该含柠檬酸盐的酸性浓缩物包含总浓度为28-45mM的柠檬酸盐；(摩尔)比为75:25至85:15的柠檬酸和柠檬酸盐；并且具有2至3的pH。该包装包括具有氧渗透性的塑料材料。

[0024] 在25℃/90％的RH下的氧渗透率可以为大于2g/m^2/24h，例如在25℃/90％的RH下大于2.5g/m^2/24h；或者在25℃/90％的RH下大于3.5g/m^2/24h。

[0025] 该实施方案的优点在于，它包含pH为2至3的含柠檬酸盐的酸性浓缩物，以提供pH高于7.25的即用型透析液，因此接近生理pH。与具有更低或更高pH的酸性浓缩物相比，具有2至3的pH存在更小的由于葡萄糖降解产物(GDP)而导致的变色程度。另一个优点在于包装包括pH高于2的酸性浓缩物、非腐蚀性浓缩物和不会对使用者造成任何严重的皮肤或眼睛灼伤并且不需要任何高级复杂标识的浓缩物。此外，通过包装，还可以设法使pH更接近于生理pH，同时消除或降低即用型液体中的沉淀风险。

[0026] 在本发明的另一个实施方案中，提供了含柠檬酸盐的酸性浓缩物。该浓缩物用于与碳酸氢盐源(例如，碳酸氢盐溶液)和/或水混合形成即用型透析液。所述含柠檬酸盐的酸性浓缩物包含总浓度为28-45mM的柠檬酸盐；(摩尔)比为75:25至85:15的柠檬酸和柠檬酸盐；并且pH值为2.1至2.4；并将所述酸性柠檬酸盐浓缩物密封在容器中，该容器在25℃/90％的RH下的氧渗透率为大于2g/m^2/24h，例如在25℃/90％的RH下的氧渗透率为大于2.5g/m^2/24h，例如在25℃/90％的RH下为大于3.5g/m^2/24h。例如，含柠檬酸盐的酸性浓缩物包含(摩尔)比为80:20的柠檬酸和柠檬酸盐。

[0027] 该实施方案的优点还在于，它包含pH为2至3的含柠檬酸盐的酸性浓缩物，以提供pH高于7.25的即用型透析液，因此接近生理pH。与具有小于2的pH或高于3的pH的浓缩物相比，具有2.1至2.4的pH存在较小的由于葡萄糖降解产物(GDP)而导致的变色程度。另外的优点在于pH为2.1至2.4的酸性浓缩物是非腐蚀性浓缩物，并且是不会对使用者造成任何严重的皮肤灼伤或眼睛损伤的浓缩物。此外，通过本发明，提供了不显示任何柠檬酸盐沉淀的含柠檬酸盐的酸性浓缩物。

[0028] 在本发明的另一个实施方案中，提供了用于体外血液回路中的体外血液处理的系统。该系统包括被配置为连接到血管通路以从患者中抽出血液的动脉血液管线，以及配置为连接到血管通路以将血液返回给患者的静脉血液管线，并且该系统包括：

[0029] -具有透析液侧和血液侧的过滤单元，其血液侧与动脉和静脉血液管线血液连通；

[0030] -含柠檬酸盐的酸性浓缩物的源，所述含柠檬酸盐的酸性浓缩物包含总浓度为28-

45mM的柠檬酸盐，(摩尔)比为75:25至85:15的柠檬酸和柠檬酸盐并且具有2至3的pH；

[0031] -碳酸氢盐(例如碳酸氢钠形式)的源；并且该系统在所述含柠檬酸盐的酸性浓缩物和所述碳酸氢盐混合时提供即用型透析液，该即用型透析液包含总浓度为0.8-1mM的柠檬酸盐；130-150mM的钠(Na^+)；20-40mM的碳酸氢盐并具有高于7.25的pH。

[0032] 通过该实施方案，可提供一种用于透析治疗的透析液，其具有非常接近生理pH值(即pH 7.4)的pH。

[0033] 定义

[0034] 术语“透析液”在本文是指设置在半透膜的透析液侧的液体。

[0035] 术语“过滤单元”在本文是指包含一种或多种半透膜的单元。在过滤单元中，血液在半透膜(血液侧上)的一侧上流动，且透析液在另一侧(透析液侧上)流动。在过滤单元中，从血液中除去尿毒症毒素。

[0036] 术语“含柠檬酸盐的酸性浓缩物”或“含柠檬酸盐的酸性溶液”在本文是指将与碳酸氢盐浓缩物组合并混合以形成生理上可接受的透析液的酸性浓缩物或溶液。

[0037] 术语“柠檬酸盐的总浓度”在本文是指柠檬酸和柠檬酸盐的浓度之和。

[0038] 术语“柠檬酸盐”在本文是指柠檬酸的任何盐形式。柠檬酸盐的盐形式可以由碱金属如钠和钾形成，或者可备选地由金属如镁和铁形成。更具体地，当用钠形成盐时，柠檬酸盐可以是柠檬酸三钠、柠檬酸氢二钠和/或柠檬酸二氢钠的形式。

[0039] 附图简要说明

[0040] 图1显示了葡萄糖降解产物的量随pH的变化。将葡萄糖溶液(50％)加热灭菌，并在40℃下孵育30天。3,4-二脱氧葡糖酮醛-3-烯(3,4-DGE；三角形)、3-脱氧葡糖酮醛(3-DG；正方形)，5-羟甲基-2糠醛(5-HMF；菱形)的浓度和颜色(十字；任意单位)。

[0041] 发明详述

[0042] 对于处理和运输透析液和与其相关的产品如酸性浓缩物，关于包装材料有一些要求。对于将被包含在本系统中的含柠檬酸盐的酸性浓缩物，存在对于减少酸性浓缩物变色倾向的包装材料的需求。

[0043] 此外，还需要更换通常在透析治疗领域中使用的不同溶液的聚氯乙烯(PVC)的包装，例如塑料容器。例如，先前，聚氯乙烯(PVC)是用于透析治疗中的用于酸性浓缩物的塑料容器的常用材料。然而，该塑料材料的氧渗透性低，并且当用于透析液用酸性浓缩物的塑料容器中时，显示产品变色。聚氯乙烯的另一种塑料材料是聚烯烃。然而，还应考虑诸如氧气渗透性的特征。

[0044] 包括含柠檬酸盐的酸性浓缩物的包装是包括聚烯烃的塑料材料，优选为聚烯烃的多层膜。

[0045] 塑料容器由聚烯烃制成。表示为“聚烯烃(polyolefines)”或具有另一名称“聚链烯烃(polyalkenes)”的塑料材料组是由烯烃作为单体制备的聚合物。聚烯烃的实例是聚乙烯、聚丙烯等。

[0046] 提供如本文所定义的氧渗透率的塑料材料可以是多层膜。例如，合适的塑料材料包括具有以下结构的聚烯烃：第一层的改性丙烯共聚物、第二层的聚乙烯和第三层的共聚酯。

[0047] 适用于含柠檬酸盐的酸性浓缩物的多层膜描述于EP 0733472A2和EP0738589A2

中。

[0048] 通过本发明，令人惊奇地获得了在25℃/90％的RH下具有大于2g/m^2/24h的氧渗透性的聚烯烃的塑料材料。

[0049] 已证实，聚烯烃的塑料包装材料具有降低或甚至避免上述缺点的性质。如本文所定义的包括含柠檬酸盐的酸性浓缩物的包装具有所限定的氧渗透率。已证实，氧渗透率在25℃/90％的RH下为大于2g/m^2/24h，例如在25℃/90％的RH下为大于2.5g/m^2/24h；或者在25℃/90％的RH下为大于3.5g/m^2/24h。

[0050] 包装可以是例如袋的形式，例如3至6升的袋。

[0051] 含柠檬酸盐的酸性浓缩物包含比例为75:25至85:15的柠檬酸和柠檬酸盐，例如比例为80:20。本文考虑的比例是柠檬酸与柠檬酸盐的摩尔比。

[0052] 该包装包括含柠檬酸盐的酸性浓缩物，该含柠檬酸盐的酸性浓缩物具有总浓度为28至45mM的柠檬酸盐，例如总浓度为28、35或45mM的柠檬酸盐。

[0053] 包括在包装中的含柠檬酸盐的酸性浓缩物的pH为2至3，例如2.2至2.4。合适pH的实例是2.2、2.3和2.4。

[0054] 包括在包装中的含柠檬酸盐的酸性浓缩物还可以包含适于透析的其它电解质和组分。一种这样的电解质是钙(Ca^{2+})。钙以这样的浓度存在：当将含柠檬酸盐的酸性浓缩物稀释成即用型透析液时，其包含浓度为1.4-1.9mM的钙(Ca^{2+})。即用型透析液中的钙的浓度的实例是1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85和1.9mM。

[0055] 包含在含柠檬酸盐的酸性浓缩物中的另一种电解质是钾。钾以这样的浓度存在：当将含柠檬酸盐的酸性浓缩物稀释成即用型透析液时，透析液含有浓度为0-4mM的钾(K^+)。例如下列钾(K^+)浓度：0、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5和4mM。

[0056] 此外，含柠檬酸盐的酸性浓缩物还可包含镁(Mg^{2+})作为电解质。在稀释的含柠檬酸盐的酸性浓缩物中，镁以提供0.25mM至0.75mM的浓度例如0.5mM的镁的浓度适当存在。例如，镁可以0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7和0.75的浓度存在。

[0057] 本文定义的包装包括含柠檬酸盐的酸性浓缩物，其旨在以1+34或可备选地以1+44进行稀释，以形成即用型透析液。

[0058] 该包装包括pH为2至3的含柠檬酸盐的酸性浓缩物，例如pH为2.2至2.4。例如，pH为2.2、2.3或2.4。

[0059] 本文描述的包装包括含柠檬酸盐的酸性浓缩物，其具有当稀释时提供以下组成的透析液的组成：

[0060]

钠	93-113 mM
钾	0.0-4.0 mM
镁	0.25-0.75 mM
钙	1.25-1.9 mM
柠檬酸	0.75-0.85 mM
柠檬酸盐	0.15-0.25 mM
氯化物	96-122
葡萄糖	0-11 mM

[0061] 此外，本文描述的包装包括含柠檬酸盐的酸性浓缩物，其具有当稀释时提供以下组成的透析液的组成：

[0062]

钠	93-113 mM
钾	0.0-4.0 mM
镁	0.25-0.75 mM
钙	1.25-1.9 mM
柠檬酸	0.75-0.85 mM
柠檬酸盐	0.15-0.25 mM
氯化物	96-122
葡萄糖	0.1-11 mM

[0063] 更具体地，含柠檬酸盐的酸性浓缩物可具有当稀释时提供以下组成的透析液的组成：

[0064]

钠	93-113 mM
钾	0.0-4.0 mM
镁	0.25-0.75 mM
钙	1.25-1.9 mM
柠檬酸	0.80 mM
柠檬酸盐	0.20 mM
氯化物	96-122
葡萄糖	0-11 mM

[0065] 在另一种选择中，该组合物可含有0.1-11mM的葡萄糖。例如，该组合物可包含5.5或5.6mM的量的葡萄糖。

[0066] 根据酸度、低pH，存在形成葡萄糖降解产物的倾向。葡萄糖降解产物包括化合物如5-HMF和FA。此外，该术语还包括葡萄糖酯。由于氧的存在，形成的葡萄糖降解产物(GDP)的

量可能很高。因此，通过使容器的材料具有例如在25℃/90％的RH下大于2g/m^2/24h的透氧率，形成的氧气有可能以适当的方式从溶液中渗透以减少形成的葡萄糖降解产物的量，并且由此使变色最小化。由GDP引起的变色已在例如以下文献中被观察和讨论：“Singh.B.;Dean.G.R.;Cantor.S.M.The role of 5-(hydroxymethyl)-furfural in the discoloration of sugar solutions.J.Am.Chem.Soc.1948.70.517-522”，变色和5-HMF的存在之间存在联系。

[0067] 本发明的另一个实施方案是含柠檬酸盐的酸性浓缩物，其用于与碳酸氢盐混合成即用型透析液。所述含柠檬酸盐的酸性浓缩物包含总浓度为28-45mM的柠檬酸盐；(摩尔)比为75:25至85:15的柠檬酸和柠檬酸盐且具有2.1至2.4的pH。将所述酸性柠檬酸盐浓缩物密封在容器中，该容器在25℃/90％的RH下的氧渗透率为大于2g/m^2/24h，例如氧渗透率在25℃/90％的RH下大于2.5g/m^2/24h，例如在25℃/90％的RH下大于3.5g/m^2/24h。例如，含柠檬酸盐的酸性浓缩物包含(摩尔)比为80:20的柠檬酸和柠檬酸盐。如上所述的含柠檬酸盐的酸性浓缩物可具有2.2至2.4的pH。

[0068] 本发明的另一个实施方案是一种组合物，一种包括含柠檬酸盐的酸性浓缩物的组合物的容器，以及一种用于与碳酸氢盐源混合成即用型透析液的含柠檬酸盐的酸性浓缩物。所述含柠檬酸盐的酸性浓缩物包含总浓度为28-45mM的柠檬酸盐；(摩尔)比为75:25至85:15的柠檬酸和柠檬酸盐其具有2.1至2.4的pH。将所述酸性柠檬酸盐浓缩物密封在容器中，所述容器在25℃/90％的RH下的氧渗透率为大于2g/m^2/24h，例如氧渗透率在25℃/90％的RH下大于2.5g/m^2/24h，例如在25℃/90％的RH下大于3.5g/m^2/24h。例如，含柠檬酸盐的酸性浓缩物包含(摩尔)比为80:20的柠檬酸和柠檬酸盐。如上所述的含柠檬酸盐的酸性浓缩物可具有2.2至2.4的pH。

[0069] 当稀释成即用型透析液时，含柠檬酸盐的酸性浓缩物可包含浓度为1.4-1.9mM的钙(Ca^{2+})。

[0070] 当稀释成即用型透析液时，含柠檬酸盐的酸性浓缩物可包含浓度为0-4mM的钾(K^+)。

[0071] 提供的含柠檬酸盐的酸性浓缩物旨在以1+34或1+44进行稀释。

[0072] 系统也在本文中定义。该系统包括被配置为连接到血管通路以从患者中抽出血液的动脉血液管线，以及配置为连接到血管通路以将血液返回给患者的静脉血液管线，并且该系统包括：

[0073] -具有透析液侧和血液侧的过滤单元，其血液侧与动脉和静脉血液管线血液连通；

[0074] -含柠檬酸盐的酸性浓缩物的源，所述含柠檬酸盐的酸性浓缩物包含总浓度为28-45mM的柠檬酸盐；(摩尔)比为75:25至85:15的柠檬酸和柠檬酸盐；并且具有2至3的pH；

[0075] -碳酸氢盐(例如，碳酸氢钠形式)的源；并且该系统在所述含柠檬酸盐的酸性浓缩物和所述碳酸氢盐混合时提供即用型透析液，该透析液包含总浓度为0.8-1mM的柠檬酸盐；130-150mM的钠(Na^+)；20-40mM的碳酸氢盐。

[0076] 提供的另一系统包括被配置为连接到血管通路以从患者中抽出血液的动脉血液管线，以及配置为连接到血管通路以将血液返回给患者的静脉血液管线，并且该系统包括：

[0077] -具有透析液侧和血液侧的过滤单元，其血液侧与动脉和静脉血液管线血液连通；

[0078] -以本文定义的包装形式所提供的含柠檬酸盐的酸性浓缩物的源；

[0079] -碳酸氢盐(例如,碳酸氢钠形式)的源;并且该系统在所述含柠檬酸盐的酸性浓缩物和所述碳酸氢盐混合时提供即用型透析液,该透析液包含总浓度为0.8-1mM的柠檬酸盐;130-150mM的钠(Na^+);20-40mM的碳酸氢盐。

[0080] 提供的另一系统包括被配置为连接到血管通路以从患者中抽出血液的动脉血液管线,以及配置为连接到血管通路以将血液返回给患者的静脉血液管线,并且该系统包括:

[0081] -具有透析液侧和血液侧的过滤单元,其血液侧与动脉和静脉血液管线血液连通;

[0082] -以本文定义的含柠檬酸盐的酸性浓缩物形式提供的含柠檬酸盐的酸性浓缩物的源;

[0083] -碳酸氢盐(例如,碳酸氢钠形式)的源;并且该系统在所述含柠檬酸盐的酸性浓缩物和所述碳酸氢盐混合时提供即用型透析液,该透析液包含总浓度为0.8-1mM的柠檬酸盐;130-150mM的钠(Na^+);20-40mM的碳酸氢盐。

[0084] 通过这些系统中的任何一种,提供了pH高于7.25;或pH为7.3-7.6,优选pH为7.3-7.4,例如pH为7.4的即用型透析液。

[0085] 该系统包括含柠檬酸盐的酸性浓缩物,其包含(摩尔)比为75:25至85:15,例如(摩尔)比为80:20的柠檬酸和柠檬酸盐,。

[0086] 此外,该系统提供了包含浓度为1.4至1.9mM的钙(Ca^{2+})的即用型透析液。

[0087] 该系统提供了包含浓度为0-4mM的钾(K^+)的即用型透析液.

[0088] 酸性浓缩物的源旨在以1+34或1+44进行稀释。

[0089] 本文所述的系统包括如本文所定义的包装形式,或含柠檬酸盐的酸性浓缩物形式的酸性柠檬酸盐源,因此包括当稀释时提供以下组成的透析液的组合物:

[0090]

钠	93-113 mM
钾	0.0-4.0 mM
镁	0.25-0.75 mM
钙	1.25-1.9 mM

[0091]

柠檬酸	0.75-0.85 mM
柠檬酸盐	0.15-0.25 mM
氯化物	96-122
葡萄糖	0-11 mM

[0092] 可备选地,可提供以下组成的透析液:

[0093]

钠	93-113 mM
钾	0.0-4.0 mM
镁	0.25-0.75 mM
钙	1.25-1.9 mM
柠檬酸	0.75-0.85 mM
柠檬酸盐	0.15-0.25 mM
氯化物	96-122
葡萄糖	0.1-11 mM

[0094] 该系统还包括碳酸氢盐的源以提供即用型透析液，该透析液包含总浓度为0.8-1mM的柠檬酸盐；130-150mM的钠(Na^+)；20-40mM的碳酸氢盐；并具有高于7.25的pH。

[0095] 在一个实施方案中，将含柠檬酸盐的透析浓缩物的源保存并包装在聚烯烃的塑料材料中。氧渗透率限定为在25℃/90％的RH下为至少2g/m^2/24h，例如在25℃/90％的RH下为2.5g/m^2/24h；在25℃/90％的RH下为3.5g/m^2/24h。

[0096] 测试方法和结果

[0097] 实施例1

[0098] 制备包含以下组成的含柠檬酸盐的酸性浓缩物：

[0099]

	浓缩物	即用型
氯化钠	4615 mM	103 mM
氯化钾	180 mM	4.0 mM
氯化镁	22.5 mM	0.5 mM
氯化钙	78.8 mM	1.75 mM
柠檬酸	38.3 mM	0.85 mM
柠檬酸盐	6.8 mM	0.15 mM
葡萄糖	250 mM	5.6 mM

[0100] 浓缩物的pH值为2.1。

[0101] 酸性浓缩物包括在包括多层聚烯烃膜(Sealed Air Nexcel®M312A)的包装中，该包装的氧渗透率为3.5g/m^2/天。

[0102] 然后，将含酸性柠檬酸盐的浓缩物与碳酸氢盐(即含有浓度为37mM的碳酸氢盐的缓冲溶液)源混合。

[0103] 估计最终透析溶液(在37℃下)的pH为7.22(作为理论值，不考虑二氧化碳形成)。

[0104] 实施例2

[0105] 制备包含以下组成的含柠檬酸盐的酸性浓缩物：

[0106]

	浓缩物	即用型
氯化钠	4615 mM	103 mM
氯化钾	180 mM	4.0 mM
氯化镁	22.5 mM	0.5 mM
氯化钙	78.8 mM	1.75 mM
柠檬酸	36.0 mM	0.80 mM
柠檬酸盐	9.0 mM	0.20 mM
葡萄糖	250 mM	5.6 mM

[0107] 浓缩物的pH值为2.2。估计最终透析液的pH(在37℃下)为7.25(作为理论值)。

[0108] 实施例3

[0109] 以与实施例1相同的方式制备包含以下组成的含柠檬酸盐的酸性浓缩物：

[0110]

	浓缩物	即用型
氯化钠	4615 mM	103 mM
氯化钾	180 mM	4.0 mM
氯化镁	22.5 mM	0.5 mM
氯化钙	78.8 mM	1.75 mM
柠檬酸	33.8 mM	0.75 mM
柠檬酸盐	11.3 mM	0.25 mM
葡萄糖	250 mM	5.6 mM

[0111] 测量浓缩物的pH值为2.3。估计最终透析液的pH(在37℃下)为7.28(作为理论值)。

[0112] 实施例4-稳定性试验

[0113] 按照欧洲药典8.4和用于“溶液外观”的试验进一步研究包括实施例2的组合物的包装用于血液透析溶液的稳定性。包装的多层膜是Sealed Air Nexcel®M312A。

[0114] 该试验是以“挑战试验”形式进行，其中在14天内将含柠檬酸盐的酸性浓缩物保持在55℃和40％RH下。

[0115] 在试验开始以及3、7和14天之后，检查溶液(即，含柠檬酸盐的酸性浓缩物)的外观。与参考溶液(<Y7)相比，该溶液没有显示更强烈地着色。

[0116] 实施例5-在透析机中测试包装

[0117] 将包括实施例2的含柠檬酸盐的酸性浓缩物作为酸性浓缩物的源的包装用于在如本文定义的体外血液回路中用于体外血液处理的系统中。

[0118] 该系统是型号为AK 200S,Gambro Lundia AB的透析机。

[0119] 含柠檬酸盐的酸性浓缩物的源是实施例2中限定的浓缩物;并且碳酸氢盐的源以BiCart™(Gambro Lundia AB)形式提供。

[0120] 在机器中使用的设置是“140/34”,因此透析机提供包含140mM的钠和34mM的碳酸

氢盐的透析液。通过将pH电极放置在透析机的引流管中，几乎在即用型溶液中立即测量了pH。在透析机给出“绿线”之后的不同时间点测量pH。花费30分钟(在机器给出“绿线”之后)得到稳定的pH值。测量pH为7.31(在“绿线”之后30分钟测量的)。

[0121] 实施例6-对比实验

[0122] 用包括pH为1.3的含柠檬酸盐的酸性浓缩物的包装重复实施例5。

[0123] 酸性浓缩物的源包括这样浓度的柠檬酸，其在即用型透析液中提供1mM的柠檬酸/柠檬酸盐。包装中浓缩物的pH值为pH 1.3。使用与实施例5相同的设置，并以相同的方式进行pH测量。测定最终透析溶液(在37℃下)的pH为7.24(在“绿线”30分钟后测量的)。

[0124] 因此，可比较实施例1-3和实施例5，并且可以得出以下结论，可用本文定义的包括含柠檬酸盐的酸性浓缩物的包装或者使用密封在本文规定的塑料材料中的含柠檬酸盐的酸性浓缩物来有利地获得具有接近生理pH(即，pH7.4)的pH的透析液。

[0125] 虽然已经结合目前被认为是最实际和优选的实施方案描述了本发明，但应当理解，本发明不限于所公开的实施方案；并且与之相反，本发明旨在涵盖包括在所附权利要求的精神和范围内的各种修改和等同布置。

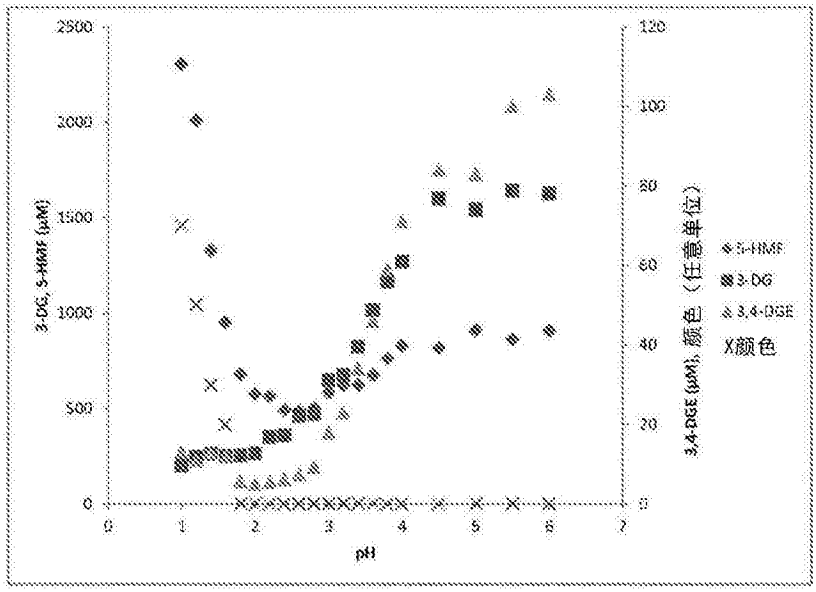

2500
2000
1500
1000
500
0
3-DG, 5-HMF (μM)
120
100
80
60
40
20
0
3,4-DGE (μM), 颜色（任意单位）
0
1
2
3
4
5
6
7
pH
5-HMF
3-DG
3,4-DGE
X颜色

图1