

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 96198306. X

A61L 2/18 (2006.01)

B01D 65/02 (2006.01)

A61M 1/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 6 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1259975C

[22] 申请日 1996.10.25 [21] 申请号 96198306. X

[30] 优先权

[32] 1996. 9. 26 [33] JP [31] 254685/96

[86] 国际申请 PCT/JP1996/003136 1996.10.25

[87] 国际公布 WO1998/013078 日 1998.4.2

[85] 进入国家阶段日期 1998.5.14

[71] 专利权人 田仲纪阳

地址 日本大阪府

[72] 发明人 田仲纪阳 阿部富弥

审查员 刘颖杰

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 郭国清 樊卫民

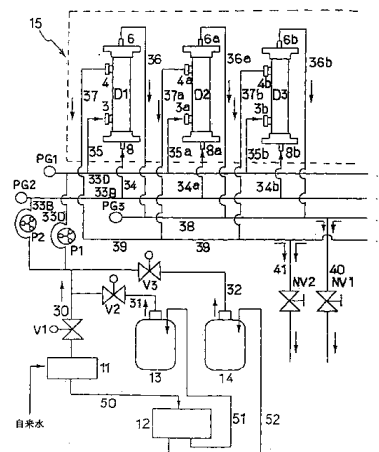
权利要求书 3 页 说明书 29 页 附图 3 页

[54] 发明名称

透析器的再生方法和装置

[57] 摘要

用于再生血液透析的透析器的方法，此方法包括以水冲洗透析器，并以电解强酸性水清洗；或者以水冲洗透析器，以电解强碱性水清洗，以水冲洗，再以电解强酸性水清洗。同时还公开了用于实施该再生方法的再生装置。



- 5 1. 再生用于血液透析的空心纤维透析器的方法, 所述的透析器在血液透析治疗后与透析设备脱离, 此方法包括以下步骤: 以水冲洗空心纤维透析器的血液舱和透析液舱, 并且以电解强酸性水清洗上述血液舱和透析液舱。
- 10 2. 根据权利要求 1 的方法, 其中电解强酸性水的 pH 为 2.7 或者更低, 氧化还原电位至少为 1100mV, 溶解氯浓度为 10 到 40ppm。
3. 根据权利要求 1 的方法, 其中电解强酸性水的 pH 为 2.7 到 2.4, 氧化还原电位为 1100mV 到 1150mV, 溶解氯浓度为 15 到 30ppm。
- 15 4. 根据权利要求 1 的方法, 其中以水和电解水依次清洗和消毒透析液舱和血液舱时, 在空心纤维透析器的血液舱和透析液舱中的液体流动方向一致, 还通过反向过滤对膜孔加以清洗。
- 20 5. 再生用于血液透析的空心纤维透析器的方法, 所述的透析器在血液透析治疗后与透析设备脱离, 此方法包括以下步骤: 以水冲洗空心纤维透析器的血液舱和透析液舱, 以电解强碱性水清洗上述血液舱和透析液舱, 以水冲洗上述血液舱和透析液舱, 和以电解强酸性水清洗上述血液舱和透析液舱。
- 25 6. 根据权利要求 5 的方法, 其中电解强碱性水的 pH 为至少 11, 氧化还原电位为-800mV; 电解强酸性水的 pH 为 2.7 或更低, 氧化还原电位为至少 1100mV, 溶解氯浓度为 10 到 40ppm。
- 30 7. 根据权利要求 5 的方法, 其中电解强碱性水的 pH 至少为 11.5 到 12, 氧化还原电位为-800mV 到-900mV; 电解强酸性水的 pH 为 2.7 到 2.4, 氧化还原电位为 1100mV 到 1150mV, 溶解氯浓度为 15 到 30ppm。
- 35 8. 根据权利要求 5 的方法, 其中在依次以水、电解强碱性水、水和电解强酸性水清洗和消毒透析液舱和血液舱时, 在空心纤维透析器的血液舱和透析液舱中的液体流动方向一致, 还通过反向过滤对膜孔

加以清洗。

9. 如权利要求 5 的方法，其中也清洗血液环路以再利用，通过所述的环路，血液从透析病人的血管输送到空心纤维透析器中。

5

10. 用于再生用于血液透析的空心纤维透析器的装置，所述的透析器在血液透析治疗后与透析设备脱离，该装置包括：

- (a) 用以装电解强碱性水的容器，
- (b) 用以装电解强酸性水的容器，
- 10 (c) 用以装水的容器，
- (d) 两个泵，
- (e) 从上述三个容器展现出并与上述两个泵的各输入端口相连的管路，
- (f) 安置在 (e) 中提到的泵上游各管路中的阀门，
- 15 (g) 可拆卸地把上述两泵中的一个泵的输出端口连接到准备清洗的空心纤维透析器的透析液输入端口或透析液输出端口的管路，
- (h) 可拆卸地把上述两泵中的另一个泵的输出端口连接到准备清洗的空心纤维透析器的血液输入端口或血液输出端口的管路，
- (i) 与空心纤维透析器的血液输入端口或它的血液输出端口可拆卸地连接的管路，该管路用于排放从空心纤维透析器的血液舱流出的水、电解强碱性水或电解强酸性水，和
- 20 (j) 与空心纤维透析器的透析液输入端口或它的透析液输出端口可拆卸地连接的管路，该管路用于排放从空心纤维透析器的透析液舱流出的水、电解强碱性水或电解强酸性水。

25

11. 根据权利要求 10 的装置，该装置还包括：

- (k) 与 (i) 中定义的用于排放从透析器的血液舱流出的水、电解强碱性水或电解强酸性水的管路的下游末端连接的第一排放管，
- (l) 从上述第一排放管分支出的支管，
- 30 (m) 与 (j) 中定义的用于排放从透析器的透析液舱流出的水、电解强碱性水或电解强酸性水的管路的下游末端连接的第二排放管，
- (n) 从上述第二排放管分支出的支管，
- 其中在从第一排放管分支出的支管和从第二排放管分支出的支管中装有阀门。

35

12. 根据权利要求 10 或 11 的装置，该装置还包括电解水发生器，

并包括把水容器与电解水发生器的供水端口相连接的管路、把发生器的电解强酸性水的排放端口与装电解强酸性水的容器相连接的管路、以及把发生器的电解强碱性水的排放端口与装电解强碱性水的容器相连接的管路。

透析器的再生方法和装置

5 本发明领域

本发明涉及一种用于血液透析的透析器的再生方法，特别是通过清洗而再生透析器以使之可重复使用的方法。本发明还涉及为了实施以上所说的透析器再生方法而使用的再生装置。

10 为了防止传染以及此类原因，日本法律禁止血液透析过程中重复使用透析器。然而，在美国、中华人民共和国、部分欧洲和其它国家允许对透析器的再利用，在被允许重复使用的国家中，最重要的是，允许对同一个病人多次使用同一个透析器。

15 例如，在美国，对一个透析中心，从保险制度的观点来看，再利用透析器有益于成本的节约。透析器再利用在 20 世纪 80 年代期间成长迅速。现在，至少 75 % 的透析中心正在再利用透析器。根据统计，在 1980 和 1992 年之间，使用的次数平均为 10 至 14 次。

20 一般地，对于已经用过的进行血液透析的透析器，它的血液舱（在空心纤维透析器的情况下，是空心纤维膜以内的空间）被部分阻塞，或者有诸如血细胞、血小板以及蛋白质等血液成分沉积在膜表面上。另外，透析液舱（在空心纤维透析器的情况下，是装空心纤维膜的外壳以内的空间）被细菌、内毒素、以及从所用的透析液衍生的物质污染。

25

因而，为了再利用这样的透析器，在透析治疗之后必须进行灭菌净化来清洗透析器。在美国，甲醛、醋酸-过乙酸-过氧化氢混合物、谷酰胺等等被用作净化消毒剂。

30 据说，再生过程能改进生物相容性，特别对于目前广泛应用的纤维质半透膜型的透析器而言。这就是说，当使用新的纤维质透析器时，很有可能造成诸如白细胞减少症、血氧不足、淀粉样变性以及使透析困难的综合病症等，如由于补体的激活而引发的恶心、呕吐、发痒或者低血压。然而，据报道这些问题随着在透析治疗之后再利用经消毒剂清洗的
35 透析器而逐渐减轻，虽然有报道显示这种症状并不是由于使用了再生乙

酸纤维素空心纤维透析器的透析而减轻。

尽管透析器的再利用有以上所述的潜在优点,透析器的再利用还是有一定的风险。现在大家关注它的潜在的长期危险。

5

这些危险包括,例如,由于膜性能的退化导致透析器的效能变差而使透析低效,因为杀菌不充分而致的感染风险,以及长期暴露于消毒剂的影响。

10

尤其,对于纤维质透析器而言,用以再生的消毒净化剂会破坏透析膜,降低透析功能,有时导致不令人满意的透析治疗。

15

在再利用中潜在的最大危险是由于透析器的灭菌不充分而致的微生物感染危险。由于反复暴露于杀菌剂,透析器退化或者被破坏,细菌可以通过透析液舱而进入血液舱,患者可能会被毒素诸如内毒素污染。

20

再者,在再生过程中没有被清除掉的少量的剩余杀菌剂会产生不利的影响。例如,关于再生过程中作为传统杀菌剂的甲醛,产生抗-N血型N的抗体(抗-N抗体)的发生率很高,导致溶血增多和肾移植的失败。这种由于暴露于甲醛而致溶血的免疫机制,在患者仅仅接触 2ppm 甲醛时即会引发。动物学研究曾显示甲醛是致癌剂。

25

因而,甲醛应该通过冲洗而完全清除。出于这个目的,必需采用长时间的使用大量水的昂贵的冲洗步骤。然而,完全清除甲醛从成本和效率的观点看基本上是不可能的。

本发明的公开

30

本发明的目标是为透析器的再利用提供再生的方法,这种方法利用安全的清洁消毒剂,能最大限度地减少因为透析器的退化或者破坏而导致的透析功能减弱。

本发明的另一个目标在于提供一种实施前述再生方法的再生装置。

35

为完成这些目标本发明者进行了大量的研究,并且发现当用于再利用的透析器,单独地以电解强酸性水作为清洗消毒剂予以清洗时,或者

用电解强碱性水和电解强酸性水进行清洗而在两步之间再加上用水冲洗的步骤时，该目标即能实现。本发明是基于这一新发现完成的。

5 这样，本发明提供用于血液透析的透析器的再生方法，这一方法包括如下步骤：用水（优选逆渗透处理的水）冲洗用于透析治疗的透析器的血液舱和透析液舱，以及用电解强酸性水清洗上述血液舱和透析液舱。

10 本发明还提供用于血液透析的透析器的另一再生方法，这一方法的步骤包括：用水（优选逆渗透处理的水）冲洗用于透析治疗的透析器的血液舱和透析液舱，用电解强碱性水清洗上述血液舱和透析液舱，用水（优选逆渗透处理的水）冲洗上述血液舱和透析液舱，以及用电解强酸性水清洗上述血液舱和透析液舱。

15 进而，本发明也为进行血液透析的透析器的清洗和消毒提供装置（再生装置），该装置包括：

- (a) 用以装电解强碱性水的容器，
- (b) 用以装电解强酸性水的容器，
- (c) 用以装水的容器，
- 20 (d) 两个泵，
- (e) 从上述三个容器伸出并与两个泵的各输入端口相连的管路，
- (f) 安置在（e）中提到的泵上游各管路中的阀门，
- (g) 把两泵中一个泵的输出端口可拆卸地连接到要清洗的透析器的透析液输入端口或透析液输出端口的管路，
- 25 (h) 把两泵中另一泵的输出端口可拆卸地连接到准备清洗的透析器的血液输入端口或血液输出端口的管路，
- (i) 可拆卸地连接到透析器的血液输入端口或血液输出端口的管路，该管路用于排放从透析器的血液舱排出的水、电解强碱性水或电解强酸性水，和
- 30 (j) 可拆卸地连接到透析器的透析液输入端口或透析液输出端口的管路，该管路用于排放从透析器的透析液舱排出的水、电解强碱性水或电解强酸性水。

如果需要，上述装置进一步包括：

- (k) 与（i）中定义的用于排放从透析器的血液舱排出的水、电解强碱性水或电解强酸性水的管路的下游末端连接的第一排放管，
- 35 (l) 从第一排放管分支出的管路，

(m) 与 (j) 中定义的用于排放从透析器的透析液舱排出的水、电解强碱性水或电解强酸性水的管路的下游末端连接的第二排放管，

(n) 从第二排放管分支出的管路，

其中从第一排放管分支出的管路 (1) 和从第二排放管分支出的管路 (n) 中均装置有阀门。

在这种情况下，可通过打开或者关闭所说的阀门来清洗膜孔，即实施所谓的逆向过滤。

而且，可将电解水发生器与本发明的上述装置连接，并且作为该装置的组成部分。在这种情况下，该装置还包括把水容器与电解水发生器的供水端口相连接的管路、把发生器的电解强酸性水的排放端口与装电解强酸性水的容器相连接的管路、以及把发生器的电解强碱性水的排放端口与装电解强碱性水的容器相连接的管路。

与传统的使用福尔马林的方法相比，本发明使用的是无毒并且无危险的电解强碱性水和电解强酸性水，因此本方法能保证安全。而且，透析膜的退化程度减轻，并且它用少量的水冲洗即可。

附图的简要描述

图 1 是显示空心纤维透析器的部分纵向截面图。

图 2 是显示根据本发明的透析器再生装置的一个实施方案的示意图。

图 3 是显示实施例 1 和对照例 1 中的清洗测量结果(表 1 的结果)的图。实线表示实施例 1 的结果，虚线表示对照例 1 的结果。

本发明的详细描述

下面将描述的首先是根据本发明的用于透析器的再生方法，然后是根据本发明的用于透析器的再生装置。

透析器再生方法

本发明的方法能在传统地用于血液透析治疗的透析器上实施，例如在装有绕在圆筒上的管状膜的螺旋型透析器、装有层叠在一起的平膜的片型透析器上实施。然而，本发明的方法一般最适合于现在普遍使用的空心纤维透析器。

另外,本发明的方法可在装有各种各样材料制造的透析膜的透析器上实施,特别是在装有纤维质的透析膜诸如铜铵工艺纤维素膜(再生纤维素、铜铵螺萦、铜纺膜以及皂化膜)、改良纤维素膜(例如乙酸纤维素膜、DEAE 纤维素膜(二乙氨基乙基纤维素膜)和类似的置换型膜)、5 脱乙酸纤维素或乙酸纤维素膜等、合成的高分子物质制成的膜(如 PAN 膜(聚丙烯腈膜)、PMMA 膜(聚甲基丙烯酸甲酯膜)、EVAL 膜(乙烯-乙醇共聚物膜)、PS 膜(多聚砜膜)、多聚酰胺膜)等的透析器上实施。

在这些透析器中,可提及装有纤维质膜、多聚砜膜等透析膜的透析器。10

图 1 中示意性地显示了空心纤维透析器的部分截面。这种空心纤维透析器有大约几千至上万个空心纤维膜 1,这些膜的末端与空心纤维支持物 2 和 2' (未显示)捆扎在一起。空心纤维膜被装在圆柱形外壳 5 15 内,5 具有透析液输入端口 3 和透析液输出端口 4。在容器 5 两端的空心纤维支持物 2 和 2',被分别固定在具有血液输入端口 6 的顶盖 7 和具有血液输出端口 8 的底盖 9 内。

在透析实践中,通常将血液从位于透析器上面部分的血液输入端口 20 6 引入,向下在空心纤维膜 1 的内部流过,同时透析液从位于透析器底部的透析液输入端口 3 被引入,在空心纤维膜 1 的外部逆血液流动方向流动。在透析期间,血液的流速通常是大约 150 到约 250 毫升/分钟,同时透析液的流速通常设置到 500 毫升/分钟。

一般地,空心纤维的内径大约为 200 微米,对于纤维质膜,则膜的厚度约为 6.5 到 15 微米,如果膜是由合成的高分子物质制造的,则膜的厚度约为 20 至 60 微米。在透析器中,空心纤维的有效长度为大约 20 25 至 30 厘米,有效面积为大约 1.0 到 2.1 平方米。血液容量大约是 40 到 130 毫升(底量)。

30 本发明的方法例如可如下进行实施,但是做少许改变是允许的。

按本发明的方法,对在透析治疗之后经过了一个再生预处理过程的透析器,优选用水冲洗,并当需要时用电解强碱性水清洗,然后再用 35 水和电解强酸性水清洗。

(a) 预处理

在血液透析完成后, 仍有血液成分留在透析器的空心纤维膜中。这是因为血液成分堵塞住了透析器的血液舱或沉积在了膜表面上。这样, 在血液透析完成后, 用传统的方法使血液返回, 此后立即用 100 至 500 毫升的生理盐水冲洗透析器的血液舱。

在透析器的血液舱中的血液成分被清除后, 将生理盐水注入血液舱, 并且维持这种状态。然后使连在透析器上的血液通路脱离, 并将透析器密闭。

另一方面, 对于透析器的透析液舱, 透析液在血液舱的上述冲洗步骤之后从透析液舱排放。然后使连于透析器上的透析液通路脱离, 并将透析器密闭。

关于透析器的再生, 如果用于患者 A 透析的透析器被再生, 从预防传染和其它理由上讲, 该再生的透析器再使用时当然应该将之用于同一患者 A 而不是患者 B。因此, 在血液透析治疗后, 对于每一个从透析设备上脱离的透析器而言, 应该立即贴上标签, 记录识别所需的信息(患者姓名、重复使用的次数等等)和清洗条件的细节。

按如上所述方式完成预处理过程。

(b) 再生程序

在再生过程中, 对于经过以上预处理的透析器, 基本上是实行以水冲洗, 并且以电解水清洗的步骤。

一般地, 用于冲洗步骤的水应该是软水、纯净水、逆渗透处理的水(RO 水)等满足细菌和内毒素的量在一定水平以下要求的水。然而, 用于再生透析器的水最好是充分纯化的水, 以将感染的风险降至最低。通常更优选采用逆渗透处理的水(RO 水)。

用于本发明的电解水是在由隔板分割成阳极室和阴极室的电解槽中, 电解含少量氯化钠的水获得的。这种电解水是众所周知的。

现在, 各种各样类型的电解水发生器可从许多制造商那购得。通常用于电解水发生器中的电极包括, 例如, 通过涂布或者烘烤在其上沉积

5

有铂层的钛棒。可用的隔板包括，例如，由聚酯等制造的中性膜。取决于将要产生的电解水的量，发生器采用从 100 伏民用电到 200 伏工业用电的电压。电流状态根据电极之间的距离、所用的氯化钠的量等等情况适当决定。用于制备电解水的水源可以是自来水，但最好是逆渗透处理的水(RO 水)。

10

这样所获得的电解水分为电解强碱性水和电解强酸性水(“电解强碱性水”在下文可能简称作“强碱性水”，“电解强酸性水”在下文可能简称作“强酸性水”)。通过电解，从阳极室获得强酸性水，同时从阴极室获得强碱性水。

15

用于本发明的强碱性水的 pH 值至少为 11，氧化还原电位(ORP)约为-800 mV。更为理想的是强碱性水的 pH 值为大约 11.5 到 12，ORP 为约-800 到-900 mV。

20

用于本发明的强酸性水的 pH 值高至 2.7，氧化还原电位(ORP)为至少 1100mV，溶解的氯浓度大约为 10 到 40ppm。更为理想的是强酸性水的 pH 值为 2.7 到 2.4，ORP 为 1100mV 到 1150 mV，溶解的氯浓度大约为 15 到 30ppm。

25

用于本发明中的电解强酸性水和电解强碱性水可以是具有上述特性的任何水，而与电解水发生器的类型和生产条件无关。

在根据本发明方法的第一实施方案中，透析器的血液舱和透析液舱经所说的预处理后以水冲洗，然后再以电解强酸性水清洗和消毒。

依据该第一实施方案，不仅细菌而且毒素如内毒素都可被清除掉。

30

此外，依据本发明方法的第一实施方案，现已发现，与传统用福尔马林作为清洗剂的清洗过程相比，透析器的空心纤维膜的外层与内层的变形和/或者损坏程度更轻。

35

在根据本发明方法的第二实施方案(优选实施方案)中，透析器的血液舱和透析液舱经所说的预处理后以水冲洗，以电解强碱性水清洗，再以水冲洗，然后以电解强酸性水清洗。

在该最佳实施方案，即第二实施方案中，除了包括水冲洗步骤和电解强酸性水清洗步骤的第一实施方案的作用外，不论是透析器的血液舱还是透析液舱中的蛋白质都能经电解强碱性水的清洗而被更有效地清除。

5

与主要是被细菌、内毒素等污染的透析液舱不同，透析器的血液舱被来自血液的污染物如血细胞(例如，白细胞、红细胞等)、血浆成分(例如血小板、白蛋白、球蛋白、代谢物和血清蛋白和凝血因子等)污染。根据本发明的第二实施方案，可将所述的来自血液的污染物从血液舱(空心纤维膜)中更有效地清除，并且，与传统的采用福尔马林的再生过程相比，空心纤维膜的变形和损坏程度更轻。

10

一般，在本发明的第一和第二实施方案的任何一个中，透析器的血液舱以及透析液舱在水-冲洗步骤、电解强酸性水-清洗步骤、电解强碱性水-清洗步骤，分别以流过的水、强酸性水和强碱性水予以清洗。例如，在水-冲洗步骤中，使水通过透析液舱和血液舱。同样地，在电解水-清洗步骤中，使电解水通过透析液舱和血液舱。

15

水和电解水可以沿相同的方向或者相反方向通过透析液舱和血液舱。然而，如上所述，由于在一般情况下，通过透析液舱和血液舱的清洗剂是一样，从设备结构的观点来讲，使透析液舱中的液流方向与血液舱中的液流方向一致是方便且有利的。

20

清洗剂可以相同的流速或者不同的流速通过要被再生的透析器的透析液舱和血液舱，但从方便操作的观点讲，一般优选采用相同的流速。

25

对用于清洗的水与电解水的温度没有任何限制。一般优选温度大约为 20 到 30 °C，最好在 25 到 30 °C。

30

以下以第二实施方案为例说明每一步骤中的条件。

(1) 水-冲洗步骤

在预处理完成后，用水冲洗透析液舱和血液舱以便从上述血液舱和透析液舱中清除残留的透析液成分与血液成分。

35

5 对这种水-冲洗步骤的冲洗条件没有任何限制，只要它能有效地清除在透析器中残留的透析液成分与血液成分即可。在目前普遍使用的空心纤维透析器的情况下，一般上述的两个舱用水以大约 100 到 300 毫升/分钟流速冲洗约 5 到 10 分钟既已足够，优选以大约 200 到 300 毫升/分钟的流速冲洗大约 8 到 10 分钟。当然，上述的流速和冲洗时间是可以适当改变的。

(2) 强碱性水-清洗步骤

10 在水-冲洗步骤完成后，用强碱性水清洗透析器的透析液舱和血液舱。

15 对这种强碱性水的流速和清洗时间没有任何限制，只要它能清除在透析器的透析液舱和/或血液舱中残留的蛋白质成分、来自血液的污染物如血细胞和血浆成分即可。

20 在空心纤维透析器的情况下，一般上述的两个舱用强碱性水以大约 100 到 300 毫升/分钟流速清洗大约 2 到 5 分钟的既已足够，优选以大约 200 到 300 毫升/分钟的流速清洗大约 4 到 5 分钟。当然，上述的流速和清洗时间是可以适当改变的。

(3) 水-冲洗步骤

25 在完成强碱性水清洗步骤后，透析液舱和血液舱再一次用水冲洗。这次冲洗是为了冲掉管路中的在强碱性水清洗步骤(2)中采用的强碱性水。

因此冲洗条件不受限制，只要该冲洗步骤用的水能够取代替管路、透析器的透析液舱与血液舱内的强碱性水，所述的管路是用于输注强碱性水的管路。

30 在空心纤维透析器的情况下，考虑到操作方便的问题，优选该冲洗步骤在大约 100 到 300 毫升/分钟的流速下进行约 1 到 2 分钟，最好是在 200 到 300 毫升/分钟的流速下进行约 1 分钟。

(4) 强酸性水-清洗步骤

35 接着，透析器的透析液舱和血液舱用强酸性水予以清洗。

在强酸性水-清洗步骤中，对所述强酸性水的流速和清洗时间没有任何限制，只要它能对透析器的血液舱和透析液舱进行杀菌和使内毒素灭活，特别是能将来自血液的污染物从透析器的血液舱内清除即可。

5 强酸性水清洗步骤一般在大约 100 到 300 毫升/分钟的流速下进行大约 2 到 5 分钟，优选在大约 200 到 300 毫升/分钟的流速下进行大约 4 到 5 分钟。当然，上述的流速和清洗时间是可以适当改变的。

10 在实行强酸性水-清洗步骤后，血液舱和透析液舱中充满了强酸性水，将这两个舱的两端密闭，并保持这种状态直到进行下一次血液透析。按这种方式，根据本发明的透析器的再生即完成。

15 尽管优选依次实施以上描述的(1)到(4)的所有步骤，但强碱性水-清洗步骤(2)和水-冲洗步骤（3）也可省略，而仅仅实行水-冲洗步骤(1)和强酸性水-清洗步骤(4)。在这种情况下，在每一个步骤中的清洗条件与上相同。

（5）反向过滤

20 在本发明中，在需要时，可通过所谓的反向过滤对空心纤维膜的孔予以清洗。

25 在血液透析治疗期间，正压被施加于透析器的血液舱，或者负压被施加于透析器的透析液舱，以便在血液舱和透析液舱之间产生压力差。因为这种压力差，过量的水被清除，同时中等分子量的物质从血液扩散至透析液一侧，因此膜孔渐渐地被阻塞。

30 实施反向过滤的目的是清除阻塞物。即，将正压施加于透析液舱，由此水、电解强碱性水、电解强酸性水等等从透析液舱反向通过至血液舱，以便清除造成阻塞的成分。换句话说，膜孔通过加压而被清洗。

35 尤其在再生空心纤维透析器时，可很方便地实施反向过滤。空心纤维膜的外侧(透析液舱侧面)所受的压力比空心纤维膜的内侧(血液舱侧面)所受的压力高，因此冲洗水或者电解水穿过膜，除掉在空心纤维膜的孔中残留的细菌、内毒素、有机物、血液-衍生污染物等或使之灭活。

为了实施反向过滤，空心纤维膜的内侧和外侧的压力可以通过操纵

压力指示器和被安置在管路中的阀门适当地加以调整。对空心纤维膜的内侧和外侧间的压力差没有任何限制。一般膜的外部比内部所受的压力高。

5 如果需要，可以实施与该反向过滤相反的普通过滤。

(6) 耐压试验

在空心纤维透析器的情况下，可以在再生过程期间或之后测定空心纤维膜的耐压性能。耐压试验的目的在于通过证实透析膜有无缺损或渗漏存在，以确定透析器是否可被再利用。

10 一般，通过对透析膜、特别是对血液舱一侧(清洗血液舱的清洗剂通过的通路)施加压力而进行耐压试验，所施加的压力比最高操作压高例如 20%。在对血液舱侧面加压之后，如果压力指示器显示压力降落没有反常地降低，则认为透析器可被再使用。

15 本发明的方法通过清洗可使单一透析器得到再生，也可通过一次清洗而使多个透析器再生。

20 任选地，可一次同时清洗透析设备中的血液通路，血液通路即血液从透析患者的血管流向透析器的通路。在这种情况下，血液通路与透析器均可被再利用。

25 当根据本发明的方法清洗透析器时，可从血液舱(在空心纤维透析器的情况下，是空心纤维膜以内的空间)清除诸如血细胞(例如，白细胞、红细胞等)、血浆成分(例如血小板、白蛋白、球蛋白、代谢物和血清蛋白和凝血因子等)，并从透析液舱(空心纤维透析器外壳以内的空间)清除细菌、内毒素、痕量蛋白质等。

30 为再利用根据本发明将在最后的强酸性水-清洗步骤用的强酸性水密封在其中透析器，以水(优选 RO 水)将强酸性水驱除。用少量的水既足以达到该目的，因为强酸性水本身是安全的，并且当用少量的水稀释时，可象普通水一样安全地进行处理。用以驱除上述被密封的强酸性水的水量大约是 200 到 1000 毫升，最好是约 400 到 500 毫升。

35

再生透析器的装置

本发明还涉及用以实施上述清洗和消毒透析器或再生透析器的方法的装置。

根据本发明的装置的实施方案显示在图 2 中。以下描述的是根据本
5 发明的方法(即包括水-冲洗步骤、强碱性水-清洗步骤、水-冲洗步骤、
强酸性水-清洗步骤的方法)的最佳实施方案的实践,利用在图 2 中显示
的本发明的再生装置,来再生例如现在普遍使用的空心纤维透析器。图
2 所示的透析器中与图 1 显示的空心纤维透析器的部件类似或一致的部
件,用图 1 显示的空心纤维透析器部件一样或类似的标号表示。

10 将被清洗和消毒的透析器 D1,在预处理后,用可拆卸地固定透析
器 D1 的适当方法(未显示)固定到面板 15 上。虽然在图 2 中显示有三个
透析器被固定到面板 15 上,但可将一个透析器、或至少 2 个透析器固
定在那里以便同时完成清洗与消毒。

15 在图 2 中,将透析器固定,使血液输入端口 6 和透析液输出端口 4
在上。然而,也可把透析器固定成使血液输出端口 8 和透析液输入端口
3 朝上。

20 在图 2 中,所示的布置是这样:使水与电解水沿相同的方向流过透
析液舱与血液舱。另外也可采取另一种布置,使水与电解水以相反方向
流动。

25 为说明方便起见,下文描述再生如图 2 所示的固定状态透析器的方
法。

根据本发明的用于清洗或者再生透析器的装置基本上有如下特
征。

30 首先,将用于水-冲洗步骤的水(优选 RO 水)置入水容器 11 中。当
将 RO 水用作该冲洗水时,可将自来水在 RO 水发生器中处理(未显
示),并且注入水容器 11 中。

35 然后,水容器 11 中的水(最好是 RO 水)被输送到电解水发生器
12 中,在此产生强碱性水和强酸性水。这样产生的强碱性水和强酸性水
被分别输送到强碱性水容器 13 和强酸性水容器 14 中,管路 30、31 和

32 分别从水容器 11、强碱性水容器 13 和强酸性水容器 14 伸出。

5 电解水发生器 12 不必与本发明的再生装置连接。在本发明中，只要水(最好是 RO 水)、强碱性水和强酸性水可分别提供给管路 30、31 和 32 (分别经由或者不经由水容器 11、强碱性水容器 13 和强酸性水容器 14)，就不会有问题出现。

10 然而，从稳定水和电解水的供给和防止细菌和内毒素污染的角度看，一般来说，将电解水发生器 12 作为本发明的装置的一部分与再生装置连接起来，并且装配水容器 11、强碱性水容器 13 和强酸性水容器 14 是有益处的。

15 这就是说，如果需要，本发明的装置也可以装配电解水发生器 12，而且还可以装配连接水容器 11 和电解水发生器 12 的供水端口的管路 50；连接电解水发生器 12 的强酸性水的排出端口和电解强酸性水容器 14 的管路 52；以及连接电解水发生器 12 的强碱性水的排出端口和电解强碱性水容器 13 的管路 51。

20 如以前所述，管路 30、31 和 32 分别从水容器 11、强碱性水容器 13 和强酸性水容器 14 伸出。这些管路分别经由阀门 V1、V2 和 V3 与泵 P1 和 P2 的入口端连接。泵 P1 的出口端与管路 33D 连接，而泵 P2 的出口端与管路 33B 连接。

25 阀门 V1、V2 和 V3 可以是任何类型的，只要它们能够分别打开或者关闭管路 30、31 和 32 即可。然而，一般来说，为易于实现自动化，优选采用电磁阀。

30 图 2 中所显示的泵 P1 是所谓的滚子泵，这种泵使在管路 33D 中流过的清洗剂与泵 P1 的机械部分不接触。但泵也可以是其它类型的。

从管路 33B 分出的支管 34 可拆卸地与透析器 D1 的血液输出端口 8 相连。从管路 33D 中分出的支管 35 可拆卸地与透析器 D1 的透析液输入端口 3 相连。

35 管路 36 从透析器 D1 的血液输入端口 6 伸出，而管路 37 从透析器 D1 的透析液输出端口 4 伸出。

当把同时进行清洁和消毒的多个透析器固定到面板 15 上时，对第二个透析器 D2 进行相同的布置。即从管路 33B 中分出的支管 34a 可拆卸地与透析器 D2 的血液输出端口 8a 相连。从管路 33D 分出的支管 35a 可拆卸地与透析器 D2 的透析液输入端口 3a 相连。管路 36a 从透析器 D2 的血液输入端口 6a 伸出，而管路 37a 从透析器 D2 的透析液输出端口 4a 伸出。对于第三个透析器 D3 及其以后的透析器可以装置相同的结构。

从被清洗的透析器的血液舱或者透析液舱中流出的水或者电解水，可以被分别地从管路 36、36a、36b 等的下游末端和管路 37、37a、37b 等的下游末端排放。

但管路 36 的下游末端最好与分岔出排放管 40 的第一个排放管 38 连接。阀门 NV1 装在排放管 40 中。同样地，管路 37 的下游末端最好与分岔出排放管 41 的第二排放管 39 连接，而且阀门 NV2 装在排放管 41 中。

阀门 NV1 和 NV2 可以是电磁阀或手控阀。

当被固定到面板 15 上的多个透析器被同时清洗和消毒时，对于第二个透析器 D2 以及其后的透析器，作为从血液舱流出的清洗剂通道的管路 36a 等的每个下游末端最好与第一排放管路 38 连接，并且清洗剂经由支管 40 排放。同样地，作为从透析液舱流出的清洗剂通道的管路 37a 等的每个下游末端最好与第二排放管路 39 连接，并且清洗剂经由支管 41 排放。

如果必要，压力指示器 PGI 可以装在从泵 P1 的出口伸出的管路 33D 中。同样压力指示器 PG2 可以装在从泵 P2 的出口伸出的管路 33B 中。进一步，压力指示器 PG3 可以装在第一个排放管 38 中。

根据这个实施方案，为了一次再生处理多个透析器，最好从泵 P1 与 P2 延伸到各透析器的透析液舱和血液舱的管路有同样的长度，或者将恒流阀门安装在合适的位置，以便相同量的水或者电解水进入所有透析器的透析液舱和血液舱。

每一个步骤的操作，参照图 2 描述如下。

(1) 水冲洗步骤

5 对经过了预处理的透析器 D1 按如下方式以水冲洗。首先，将阀门 V2 与 V3 关闭，打开阀门 V1。使水(最好是 RO 水)借助于泵 P1 从水容器 11 流出，并且流经管路 33D 和 35，从位于透析器 D1 下部的透析液输入端口 3 进入到透析液舱中，同时，也借助于泵 P2 来注入水，使水经过管路 33B 和 34，从透析器 D1 下部的血液输出端口 8 进入血液舱，由此，透析器 D1 的两个舱被流过的水清洗。

10 然后，可使流经血液舱的水从位于透析器 D1 上部的血液输入端口 6 流出，并且可以从管路 36 的下游末端排出。优选管路 36 的下游末端与排放管路 38 连接，使水从排放管路 38 的支管 40 排出。

15 另一方面，可使流经透析液舱的水从安装在透析器上部的透析液输出端口 4 流出，并且可以从管路 37 的下游末端排出。优选管路 37 的下游末端与排放管路 39 连接，以便水从排放管路 39 的支管 41 排出。

20 当被固定到面板 15 上的多个透析器被同时清洗和消毒时，对于透析器 D2、D3 和尔后的透析器，水的流动方式与上述相同。

25 对水的流速和冲洗时间没有任何限制，只要在透析器中残留的透析液成分与血液成分能有效地被清除即可。一般地，清洗在大约 100 到 300 毫升/分钟的流速下进行大约为 5 到 10 分钟，优选在大约 200 到 300 毫升/分钟的流速下进行大约 8 到 10 分钟。以上所描述的流速与清洗时间当然可以适当地被改变。

(2) 强碱性水清洗步骤

30 接着，关闭阀门 V1 和 V3，打开阀门 V2。此后，如加入冲洗用水那样，借助于泵 P1 与 P2，强碱性水从强碱性水容器 13 加入，并且分别从位于透析器下部的透析液输入端口 3 和血液输出端口 8 引入，使之流经透析液舱和血液舱，从而使这些舱得到清洗。

35 此后，流过血液舱的强碱性水可在位于透析器上部的血液输入端口 6 流出，并可从管路 36 排放。最好，强碱性水从排放管路 38 的支管 40 排放。

流过透析液舱的强碱性水可在位于透析器上部的透析液输出端口 4 流出，并可从管路 37 排放。最好，强碱性水从排放管路 39 的支管 41 排放。

- 5 使强碱性水以上述相同的方式流过透析器 D2 、 D3 和尔后的透析器。

10 在强碱性水清洗步骤中，对这种强碱性水的流速和清洗时间没有任何限制，只要它能有效地清除在透析器中残留的蛋白质成分、血细胞、血浆成分等及血液衍生的污染物即可。一般在大约 100 到 300 毫升/分钟流速下清洗约 2 到 5 分钟，最好是大约 200 到 300 毫升/分钟的流速下清洗约 4 到 5 分钟。当然，上述的流速和清洗时间是可以适当改变的。

（3）水-冲洗步骤

- 15 在强碱性水冲洗步骤完成后，再一次关闭阀门 V2 和 V3，同时打开阀门 V1。此时，血液舱和透析液舱以与冲洗步骤（1）相同的方式用水容器 11 供给的水(优选 RO 水)冲洗。

20 进行该步的冲洗以便把强碱性水-清洗步骤(2)中所用的留在管路中的强碱性水除去。因而，水-冲洗步骤（3）的条件不受限制，只要这一步能够用水取代管路 33B、33D 及管路 34、35 和血液舱与透析液舱内残留的强碱性水即可。

25 对透析器 D2、D3 和尔后的那些透析器也用相同方式进行操作。

考虑到操作简便的问题，这个水-冲洗步骤（3）优选在大约 100 到 300 毫升/分钟的流速下进行 1 到 2 分钟，最好是 200 到 300 毫升/分钟的流速下进行 1 分钟。

30 （4）强酸性水清洗步骤

接着，关闭阀门 V1 和 V2，打开阀门 V3。此后，以与步骤（1）-（3）相同的方式，将强酸性水容器 14 提供的强酸性水，从位于透析器下部的透析液输入端口 3 和从血液输出端口 8 引入，分别流经透析液舱和血液舱，从而使这两个舱得以清洗。

35 流过血液舱的强酸性水可从位于透析器上部的血液输入端口 6 流

出，并可从管路 36 直接排放，或者，最好从排放管路 38 的支管 40 排放。

流过透析液舱的强酸性水可从位于透析器上部的透析液输出端口 4 流出，并可直接从管路 37 排放，或者，最好从排放管路 39 的支管 41 排放。

使强酸性水以上述相同的方式流过透析器 D2、D3 和尔后的透析器。

在强酸性水清洗步骤中，对这种强酸性水的流速和清洗时间没有任何限制，只要它能有效地对透析器的血液舱和透析液舱进行灭菌、灭活内毒素，特别是从血液舱内清除残留的血液衍生污染物即可。一般来讲，该强酸性水清洗步骤在大约 100 到 300 毫升/分钟的流速下进行约 2 到 5 分钟，优选在大约 200 到 300 毫升/分钟的流速下进行约 4 到 5 分钟。当然，上述的流速和清洗时间是可以适当改变的。

在完成强酸性水清洗步骤后，密闭充满强酸性水的血液舱和透析液舱的血液输入端口 6、血液输出端口 8、透析液输入端口 3 和透析液输出端口 4。使透析器保持这种状态直到下一次血液透析期间。根据本发明的透析器再生以此得以完成。

(5) 反向过滤

根据本发明，透析膜孔的清洗即反向过滤，可通过前述的再生装置在清洗期间，交替地关闭或者打开阀门 NV1 与 NV2 来实现。

一般，反向过滤如下实施。使空心纤维膜的外部(透析液舱一侧)比空心纤维膜的内部(血液舱一侧)暴露于较高的压力，以便冲洗水或者电解水穿过膜，驱除或灭活残留在膜孔中的细菌、内毒素、蛋白质、血液-衍生污染物等等。这一反向过滤可以在上述(1)到(4)步中的任何一步实施。

具体地讲，当阀门 NV1 被打开而阀门 NV2 被关闭时，透析器 D1、D2、D3 和尔后透析器的透析液舱内部的压力变得高于血液舱内部的压力，因此可以发生反向过滤。换句话说，如上描述，通常的过滤是在透析治疗期间，从血液舱到透析液舱。因而，膜孔可通过实施反向过滤而

被有效地清洗。

6 耐压试验

5 在空心纤维透析器的情况下,可以在再生过程期间或之后测定空心纤维膜的耐压性能。耐压试验可通过图 2 所示的压力检测器 PG1、PG2 和 PG3 实行。具体地讲,当阀门 NV1 被关闭时,通过泵 P2 对作为清洗血液舱的清洗剂通路的管路施加比最高操作压力高例如 20%的压力。然后关停泵 P2。根据位于管路内的压力指示器 PG2 和 PG3 显示的压力损失(降落),以确定压力降落有没有反常地降低。

10

实施例

本发明将参考下列实施例进行更详细地描述。

15

通过向 RO 水中加入少量氯化钠,并用一台自市售购得的电解水发生器电解此溶液,制备在下列实施例与检验例中用作清洗剂的电解水。所获得的电解强碱性水 pH 为 11.0, ORP 为-800 mV,而所获得的电解强酸性水 pH 为 2.5, ORP 为 1120mV,溶解氯浓度为 15ppm。

20

在下列实施例、比较例和检验例中,水-冲洗步骤用的水是利用反渗透仪制备的 RO 水。

实施例 1

用图 2 显示的再生装置再生透析器。

25

在这里所使用的透析器是乙酸纤维素膜-型空心纤维透析器(Nipro 有限公司,商品名称“FB-150A”)。

(a) 模拟透析

30

使要渗析的全血从透析器的血液输入端口以 200 毫升/分钟的流速、38℃的液体温度输入,并且从血液输出端口流出,同时将自市售购得的透析液(Shimizu 药品有限公司的产品,商品名称“AK SOLITA”)以与血液流动方向相反的方向,从透析器的透析液输入端口以 500 毫升/分钟的流速、38℃的液体温度输入,并从透析液输出端口流出。按这种方法,进行模拟透析 240 分钟。

35

使要进行渗析的全血通过将血液输入端口和血液输出端口连接起

来所形成的封闭环路而循环。

在上述过程完成后，将生理盐水 500 毫升输入透析器的血液舱以完成预处理。

5

(b) 再生过程

将以这种方式进行了预处理的一个透析器垂直固定，使血液输入端口位于上边。在下列条件下，清洗剂沿相同的方向从下至上通过血液舱与透析液舱，从而，清洗和消毒这两个舱，使透析器再生。

10

1) 水-冲洗步骤

流速 200 毫升/分钟，冲洗时间 10 分钟

2) 强碱性水-清洗步骤

流速 200 毫升/分钟，清洗时间为 5 分钟

15

3) 水-冲洗步骤

流速 200 毫升/分钟，冲洗时间 1 分钟

4) 强酸性水-清洗步骤

流速 200 毫升/分钟，清洗时间为 5 分钟

20

上面的强酸性水-清洗步骤 4) 完成后，使留存有强酸性水的透析器密闭保持两天。然后，注入 RO 水，流速为 200 毫升/分钟，时间为 1 分钟，以驱除强酸性水。在此之后，立即按下述 (c) 的方法进行体外膜性能评估。

25

(c) 体外膜性能评估

体外膜性能评估如下实施。用普通透析液和 UN（尿素）混合物作为血液的替代物，逆着普通透析液的方向进行透析。从而测定清洁性能。

30

具体言之，向市售购得的透析液中加入 UN100 mg/dl (尿素：实际上是加入尿素，100mg/dl UN =214 mg/dl 尿素)、CRE(肌酐)10mg/dl 和 UA(尿酸)8mg/dl。所得的混合物从经历了上述再生过程的透析器的血液输入端口注入，流速 200 毫升/分钟，从血液输出端口排放。自市售购得的透析液(无 UN、CRE 以及 UA)以与所说的混合物流相反的方向，以 500 毫升/分钟的流速和 38 °C 的液体温度从透析器的透析液输入

35

端口输入，并从透析液输出端口排放。包含 UN、肌酐和尿酸的透析

液和不包含它们的透析液两者均仅能通过一次（一次通过）而不能再利用。

5 清洁度的测量从实验开始每隔 30 分钟测一次，至 120 分钟时止，即一共测 4 次。

在两个点测量 UN、CRE 以及 UA 的浓度，即在透析器的血液输入端口和血液输出端口。清洁度由下列方程式计算

10
$$\text{清洁度} = [(C_{Bi} - C_{Bo}) / C_{Bi}] \times QB$$

这里 C_{Bi} 代表在透析器的输入端口的浓度， C_{Bo} 代表在透析器的输出端口的浓度， QB 代表 1 分钟内的血液流量。

15 在确定清洁度中，在 30、60、90 或者 120 分钟时实行测量，同时计算清洁度的平均值。

（d）由前面的（a）、(b)和(c)组成的周期被一共重复 4 次(4 个周期)。

20 特别地，在过程(c)的清洁度测量之后，使透析器根据过程（a）进行第二次以及以后各次的模拟透析，并且根据过程(b)进行第二次或者其后各次的再生处理。将再生过的透析器搁置两天，清洁度以与过程(c)相同的方式测量，以便进行在体外的膜性能评价。按这种方式，重复由模拟透析、透析器再生处理和体外膜性能评价组成的周期，总共重复四次。

在每一个周期中所获得的清洁度测量结果显示在如下的表 1 中。

30 比较例 1

比较例 1 也采用乙酸纤维素膜型的空心纤维透析器(Nipro 有限公司，商品名为“FB-150A”)。

35 利用 4 %福尔马林作为清洗消毒剂，模拟透析、透析器再生和体外膜性能评价按实施例 1 中的同样方式进行，但再生过程在下列输入条件下进行。

1) RO 水冲洗步骤

流速 200 毫升/分钟, 冲洗时间为 10 分钟

2) 4 %福尔马林清洗步骤

流速 200 毫升/分钟, 清洗时间为 1 分钟

在以上 4 %福尔马林清洗步骤 2) 完成时, 使密封有 4 %福尔马林的透析器搁置两天。然后在 60 分钟内将 RO 水以 200 毫升/分钟的流速输入, 以便驱除福尔马林。

在表 1 中显示了清洁度的测量结果。

表 1

清洗消毒	成分	清洁度(ml/min)			
		模拟透析和再生过程次数			
		第一次	第二次	第三次	第四次
强碱性水 + 强酸性水	脲氮	187	187.9	192.8	190.1
	肌酸酐	171.2	167.3	189.6	168.7
	尿酸	159.2	158.2	169.7	163
福尔马林	脲氮	192.7	175.8	161.2	155.2
	肌酸酐	166.3	152.4	135.1	128.4
	尿酸	157.1	139.8	120	116.1

将表 1 中显示的结果绘图, 如图 3 所示。在图 3 中, 实线显示了实施例 1 的结果(以电解强碱性水+电解强酸性水清洗), 而虚线表示的是对照实施例 1 的结果(以福尔马林清洗)。

由表 1 和图 3 显而易见, 用福尔马林清洗的再生透析器, 在清洁度方面, 随着再生次数的增加而降低, 但用本发明的电解强碱性水和电解强酸性水进行清洗的再生处理, 在清洁度方面, 即使再生过程重复 4 次, 也没有显示出明显的降低。

这表明了电解水可有效清除血液成分, 诸如粘到膜上的血清蛋白质和凝血因子。这样很明显, 与利用福尔马林的传统再生方法比较, 由能保持膜性能的本发明方法再生的透析器, 能获得高效的透析。

实施例 2

用强酸性水进行再生的效果,可以利用乙酸钠纤维素膜型空心纤维透析器(Nipro 有限公司, 商品名为“FB-150A”)进行评价,所用透析器已对透析患者进行 4 小时的透析处理。

5

具体言之,将 500 毫升生理盐水输入上面的透析器,以便清除血液成分等。然后透析器按实施例 1 (b) 中相同的方式再生,但是与之不同的是仅仅用强酸性水作为清洗消毒剂,并采用以下列输入条件进行再生处理过程。

10

1) RO 水冲洗步骤

流速 200 毫升/分钟, 冲洗时间为 10 分钟

2) 强酸性水清洗步骤

流速 200 毫升/分钟, 清洗时间为 5 分钟

15

在以上的强酸性水清洗步骤 2) 完成后,将密封有强酸性水的透析器搁置 2 4 小时。然后将 RO 水以 200 毫升/分钟的流速输入约 1 分钟,以便驱除强酸性水。

20

对于该进行了仅仅一次再生过程的透析器,清洁度按以上实施例 1 (c) 中所述的方法进行测量。

为了测试清洁度随时间的变化,在膜性能评价的体外实验开始后 30、60、90 和 120 分钟时测量清洁度。

25

结果在表 2 中显示。

表 2

成分	清洁度(ml/min)				
	时间 (分钟)				平均值
	30	60	90	120	
尿素	182.7	183.7	183.2	184.3	183.5
肌酐	160	162.2	162.5	164.9	162.4
尿酸	147.5	148.3	148	151.1	148.7

30

试验例 1: 再生膜的表面的观察

5 (1)在电子显微镜下观察的是多聚砜型空心纤维膜的内表面、高通量空心纤维透析器(Kawazumi Kabushiki Kaisha 的产品, 商品名为“ PS-1.6VW ”) 和纤维质的低通量空心纤维透析器 (Nipro 有限公司的产品, 商品名为“ FB-150A ”), 各透析器均经历了透析操作和再生过程。

具体言之, 用于对透析患者进行透析处理的透析器, 根据实施例 1 (b) 的过程, 在下列输入条件下进行再生。

- 10 1) RO 水冲洗步骤
流速 200 毫升/分钟, 冲洗时间为 10 分钟
2) 强碱性水清洗步骤
流速 200 毫升/分钟, 清洁时间为 5 分钟
3) 水冲洗步骤
15 流速 200 毫升/分钟, 冲洗时间为 1 分钟
4) 强酸性水清洗步骤
流速 200 毫升/分钟, 清洁时间为 5 分钟

20 在以上的强酸性水清洗步骤 4) 完成后, 使封存有强酸性水的透析器搁置两天。然后将 RO 水以 200 毫升/分钟的流速输入约 1 分钟, 以便驱除强酸性水。

25 在从再生透析器的中央部分取出一根空心纤维膜管后, 在膜管的一端将膜管切成锐角, 露出空心纤维的内部, 以便在扫描电子显微镜下观察(c 组)。

(2)使用于透析患者的透析处理的两类透析器, 按实施例 1 (b) 的过程, 在下列条件下再生。

- 30 1) RO 水冲洗步骤
流速 200 毫升/分钟, 冲洗时间为 10 分钟
2) 强酸性水清洗步骤
流速 200 毫升/分钟, 清洁时间为 5 分钟

35 在以上的强酸性水清洗步骤 2) 完成后, 使封存有强酸性水的透析器搁置两天。然后将 RO 水以 200 毫升/分钟的流速输入约 1 分钟, 以

便驱除强酸性水。

在从再生透析器的中央部分取出一根空心纤维膜管后，在膜管一端将膜管切成锐角，露出空心纤维的内部，以便在扫描电子显微镜下观察(b组)。

(3)为了比较，在扫描电子显微镜下，观察以下各物的内表面：在透析病人的透析处理中使用的透析器的空心纤维管，该管只以RO水进行了冲洗(a组)；在透析病人的透析处理中使用的透析器的空心纤维管，其中该管先以RO水冲洗，然后以4%福尔马林清洗，最后以RO水冲洗(d组)；以及新透析器的空心纤维管(对照)。

按实施例1(b)的过程在下列输入条件下实施清洗。

i)单以RO水冲洗

RO水冲洗步骤

流速 200 毫升/分钟，冲洗时间 10 分钟

ii) 以RO水冲洗，然后以4%福尔马林清洗，最后以RO处理水冲洗

1) RO水冲洗步骤

流速 200 毫升/分钟，冲洗时间为 10 分钟

2) 4%福尔马林清洗步骤

流速 200 毫升/分钟，清洗时间为 1 分钟

在上述4%%福尔马林清洗步骤2)完成后，使封存有4%福尔马林的透析器搁置两天。然后，将RO水在200毫升/分钟的流速下输入60分钟，以便驱除福尔马林。

(4) 电子显微镜下的观察结果列于表3中。

用于表3中的术语“生物污染”是指血细胞、血浆成分等，术语“物理污染”是指不可在电子显微镜下识别的物质以及当透析器管被切割时产生碎屑的物质。字母“H”是高通量透析器的缩写，字母“L”是低通量透析器的缩写。

表 3

程序	透析器	变形			污染物沉积程度	
		尖端	外层	内层	生物污染	物理污染
对照组	H	无	无	无	—	±
	L	无	无	无	—	±
a 组(仅用 RO 水)	H	无	无	无	+	+
	L	有	有	有	+至++	+至++
b 组(RO 水→ 强酸性水→ RO 水)	H	极少	极少	极少	±至+	±至+(*1)
	L	有	有	有	+至++	±至+(*1)
c 组(RO 水→ 强碱性水→ RO 水 →强酸性水→ RO 水)	H	极少	极少	极少	±	±
	L	有一些	有一些	有一些	±至+	±至+
d 组(RO 水→ 福尔马林→ RO 水)	H	有	有	有	±	+至±(*2)
	L	有	有	有	+	+至++

注：*1：表面污染可见

*2：类晶体形

5 由表 3 明显看出，当透析器用电解强酸性水和电解强碱性水（c 组）清洗和消毒时，与以福尔马林清洗和消毒的再生方法相比，空心纤维膜较少变形，沉积到膜上的生物和物理污染较少。这显示了由再生过程造成的空心纤维膜退化程度相对较少，也显示了血液成分诸如血清蛋白质和凝血因子被有效地从膜中清除。这一事实得到就清洁度而言列于表 1 的膜性能评估结果的支持。因此，从保持空心纤维膜的完整性的优点的角度看，借助于电解强酸性水和电解强碱性水的再生过程抑制了在透析效率上的降低，因此可望阻止透析器透析效率的降低，并增加再生的次数。

15 当透析器通过用电解强酸性水和电解强碱性水（b 组）清洗和消毒时，与用福尔马林清洗和消毒的再生方法相比，空心纤维膜较少变形，沉积到膜上的生物和物理污染大体与之相当。

试验例 2: 杀菌和灭活内毒素效果的评价

20 对密封在透析器内的清洗剂进行杀菌和灭活内毒素的效果评价。详细的说，对用于透析病人的透析治疗的透析器，根据实施例 1（b）的步骤，在下列输入条件下进行处理

（i）用强酸性水进行再生

1) 水冲洗步骤

流速 200 毫升/分钟, 清洗时间为 10 分钟

2) 强酸性水清洗步骤

流速 200 毫升/分钟, 清洗时间为 5 分钟

5

在以上的强酸性水清洗步骤 2) 完成后, 将封存有强酸性水的透析器搁置 48 小时

(ii) 用强碱性水和强酸性水进行再生

10

1) RO 水冲洗步骤

流速 200 毫升/分钟, 清洗时间为 10 分钟

2) 强碱性水清洗步骤

流速 200 毫升/分钟, 清洗时间为 5 分钟

3) 水冲洗步骤

15

流速 200 毫升/分钟, 清洗时间为 1 分钟

4) 强酸性水清洗步骤

流速 200 毫升/分钟, 清洗时间为 5 分钟

在以上的强酸性水清洗步骤 4) 完成后, 将封存有强酸性水的透析器搁置 48 小时。

20

(iii) 用福尔马林进行再生

1) RO 水冲洗步骤

流速 200 毫升/分钟, 清洗时间为 10 分钟

25

2) 4%福尔马林清洗步骤

流速 200 毫升/分钟, 清洗时间为 1 分钟

在以上福尔马林清洗步骤 4) 完成后, 将封存有 4 %福尔马林的透析器搁置 4 8 小时。

30

在每次将封存有清洗消毒剂的透析器搁置 4 8 小时后, 在再生过程 (i) 和(ii)中, 以 200 毫升/分钟的流速输入 RO 水, 时间为 1 分钟, 在再生过程 (iii)中, 以 200 毫升/分钟的流速输入 RO 水, 时间为 6 0 分钟。然后, 残留的 RO 水从透析器的血液舱(内侧)和透析液舱(外侧)收集, 以便测定细菌数和确定内毒素的含量。

35

测验细菌是否存在的试验采用平板琼脂方法。在添加和回收清洁消毒剂的试验后，内毒素的含量通过 *endospecy* 方法（合成基质方法）加以测定。

- 5 相同的实验重复三次。首次的结果、第二和第三次的结果列于表 4 中。在表 4 中，缩写“ET”代表内毒素，缩写“EU”代表内毒素单位。

表 4

清洗消毒剂	要被清除的 内毒素和细菌	实施例 1		实施例 2		实施例 3	
		内侧	外侧	内侧	外侧	内侧	外侧
强酸性水	ET (EU/L)	48.1	35.2	43.5	25.2	5.7	14.9
	细菌 (cfu/ml)	负	负	负	负	负	负
强碱性水+ 强酸性水	ET (EU/L)	84.1	4.4	18.6	6.3	21.6	5
	细菌 (cfu/ml)	负	负	负	负	负	负
福尔马林	ET (EU/L)	278	134	298	112	311	151
	细菌 (cfu/ml)	负	负	负	负	负	负

10

从表 4 的结果能看出，按照本发明的方法，通过使用强酸性水或者强碱性水和强酸性水进行清洗和消毒，比用福尔马林，能更有效地使内毒素灭活。

15

把表 1、2、3 和 4 作为一个整体，能从表的结果中看出下列结论。当透析器根据本发明的方法用电解水进行再生处理时，与传统的采用福尔马林的再生处理相比较，透析器在清洁度和别的性能方面的降低能被很好地抑制，而且，有利的特征能加以保持。

20

与制造商的说明值相比较，可以看出透析器的性能恶化尽可能地得到了避免。

25

这意味电解水可令人满意地清除沉积到膜上面的血液成分中的各种各样的物质，这一事实也得到膜表面在扫描电子显微镜下观察到很少的污染物这一观察结果的支持。

在透析器完成再生，有强酸性水封存其间的透析器搁置后，在透析器中没发现细菌，并且内毒素含量很低。

5 本发明的效果

根据本发明方法的第一实施方案(包括水冲洗步骤和强酸性水清洗步骤的方法)，不但膜可被灭菌消毒，而且毒素如内毒素也被灭活。

10 另外，根据本发明方法的第一实施方案，透析器的空心纤维膜的外层和内层的变形和被破坏的程度，小于用常规清洗剂福尔马林时的情况。

15 根据本发明方法的第二实施方案，除第一实施方案的效果外，还产生下列效果。即用电解强碱性水清洗能从透析器的血液舱和透析液舱中更有效地清除蛋白质，此外能从血液舱(空心纤维膜)更有效地除去生物和物理污染物，同时透析器的空心纤维膜的变形或者被破坏的程度减轻。

20 再利用按本发明再生的且在最后的清洗步骤中有强酸性水封存其间的透析器时，该密封的强酸性水可由水(优选 RO 水) 驱除。用于这个目的水只要十分少量就足够了，因为强酸性水本身很安全，用少量的水稀释后可象普通水那样进行容易的处理。

25 根据本发明采用电解水，能比使用福尔马林清洗时更有效地清洗和消毒透析器。

所述清洗能更有效地清除沉积在膜上的物质，同时膜退化较轻，从而增强膜性能的保持。

30 再者，关于生物相容性问题，补体的激活(例如)是当血液与透析膜接触时发生的生物反应。补体系统(C3、C3a等等)的激活造成白细胞(主要是粒细胞)的反应，细胞临时沉积在肺血管壁上或者沉积在内皮细胞上，引起瞬时的白细胞减少症，导致呼吸紊乱和其它疾病。值得注意的是补体激活特别易在使用纤维质膜时发生。

35 据报道，生物相容性还受到凝血因子、单核细胞(白细胞的一种)或

者巨嗜细胞(形成内皮细胞的基底细胞；大体积的单核细胞)的影响。据说，当用常规清洗消毒剂进行透析膜的再生时，血液成分诸如血清蛋白质等沉积在膜表面上，因此不会发生补体激活，使生物相容性增强。然而，这种现象会损害膜性能。

5

近年来，生物相容性高的膜被经常使用。因此现在更重要的是通过清除膜上的血液成分诸如血清蛋白质等来尽可能地保持膜的固有性能。从这个观点出发，根据本发明以电解水清洗和消毒能有效地从膜表面清除血清蛋白质、凝血因子等。因而，用电解水清洗和消毒的方法适合于再生透析器。

10

工业实用性

如上所述，本发明的方法和装置，可以优越并安全地用于再生血液透析中使用的透析器。

15

图 1

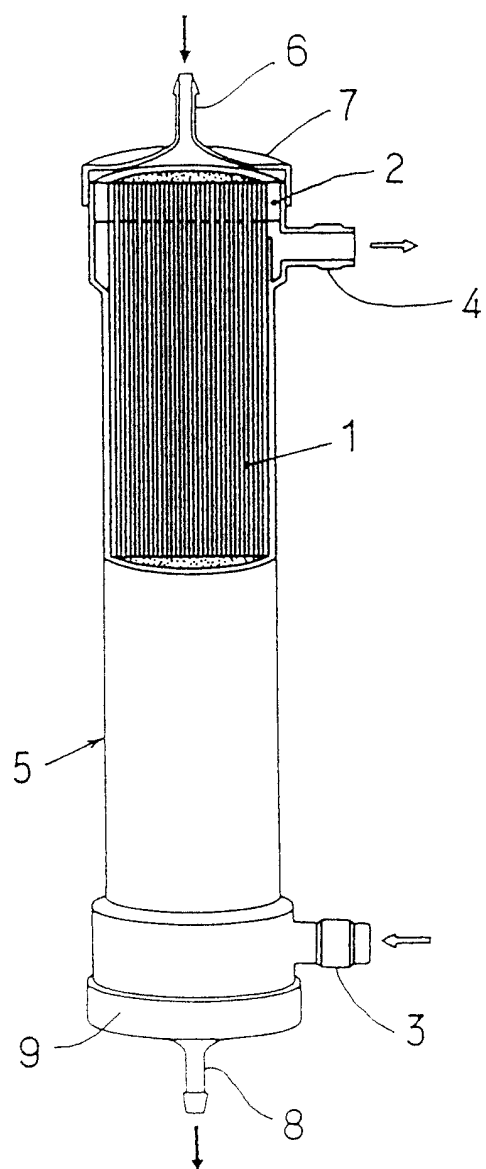


图 2

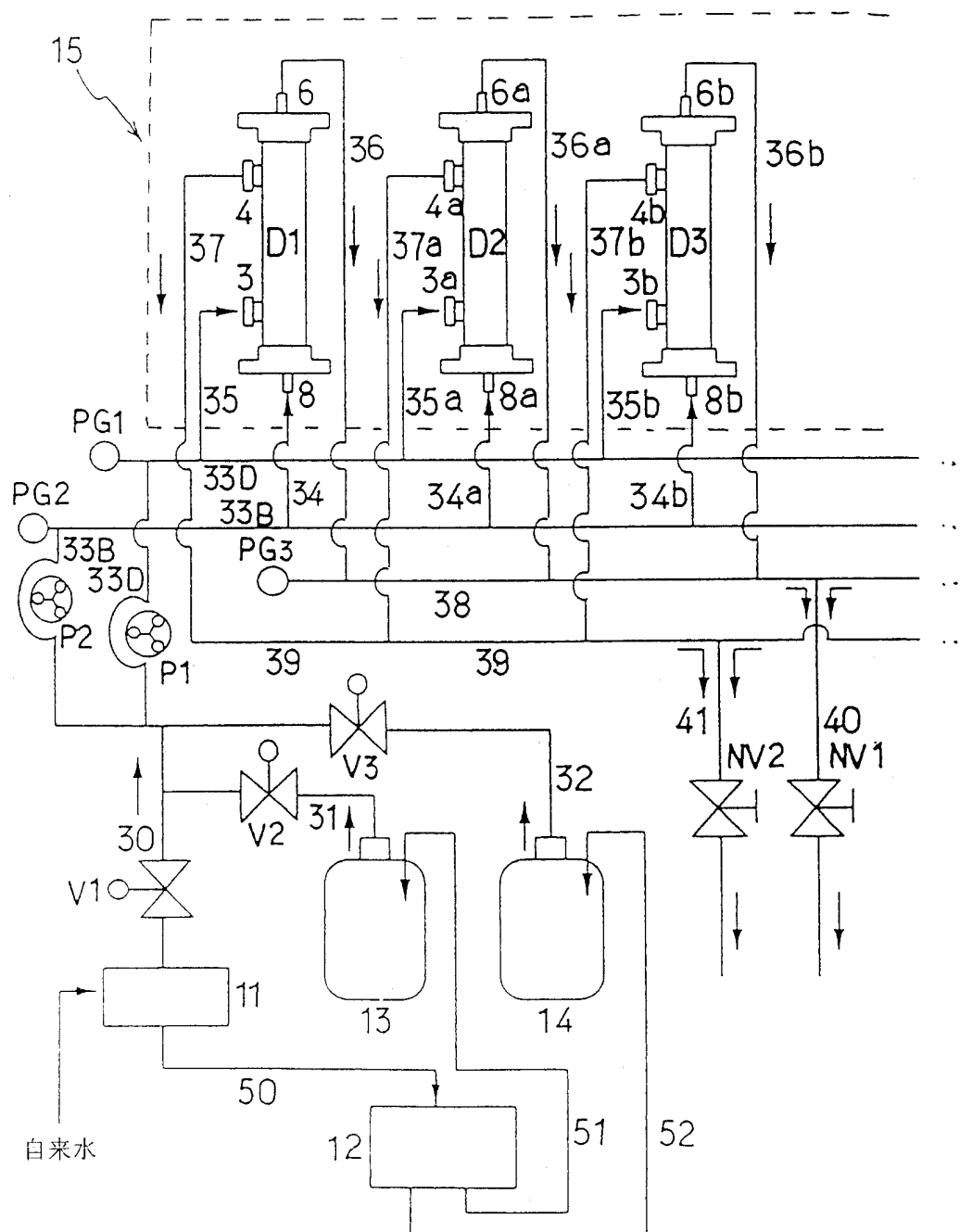


图 3

