

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

A61M 1/14 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02806385.6

[45] 授权公告日 2008 年 2 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 100367942C

[22] 申请日 2002.11.4 [21] 申请号 02806385.6

[30] 优先权

[32] 2002.1.11 [33] US [31] 10/044,234

[86] 国际申请 PCT/US2002/035322 2002.11.4

[87] 国际公布 WO2003/059417 英 2003.7.24

[85] 进入国家阶段日期 2003.9.11

[73] 专利权人 巴克斯特国际公司

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 保拉·伊丽莎白蒂尼

让-保罗·梅内盖尔

热罗姆·科拉斯 克里斯蒂安·勒诺

乔斯·迪维诺 德克·费

伊莎贝尔·维尔梅

[56] 参考文献

EP0602014A1 1994.6.15

US5211643A 1993.5.18

US6139754A 2000.10.31

US5616248A 1997.4.1

审查员 何山

[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 丁业平 王维玉

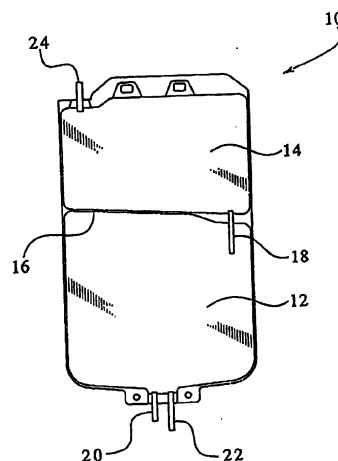
权利要求书 2 页 说明书 16 页 附图 1 页

[54] 发明名称

用于透析治疗的碳酸氢盐基溶剂

[57] 摘要

本发明提供了在医疗过程中所使用的含碳酸氢盐的溶液。本发明含碳酸氢盐的溶液含有至少二个单独组分，所述单独组分含有碳酸氢盐浓缩物和电解质浓缩物，这两个组分可以容易且无菌地混合，以形成用于向患者施用的备用制剂，特别用于在重症情况下对重症患者的急性肾衰竭进行治疗。



1. 一种二组分透析溶液，所述溶液包括：

碳酸氢盐浓缩物；

电解质浓缩物，其中的碳酸氢盐浓缩物和电解质浓缩物各含有生理量的从 100 毫摩尔/升至 173 毫摩尔/升范围的钠，以及其中的二组分透析溶液不含乙酸盐。

2. 权利要求 1 所述的二组分透析溶液，其中碳酸氢盐浓缩物和电解质浓缩物的混合溶液含有 0 毫摩尔/升至 2.0 毫摩尔/升的钙，0 毫摩尔/升至 1.5 毫摩尔/升的镁，0 毫摩尔/升至 5 毫摩尔/升的钾，20 毫摩尔/升至 45 毫摩尔/升的碳酸氢盐，70 毫摩尔/升至 130 毫摩尔/升的氯化物，0 毫摩尔/升至 45 毫摩尔/升的乳酸盐，和 0 克/升至 2.5 克/升的无水葡萄糖。

3. 权利要求 1 所述的二组分透析溶液，其中碳酸氢盐浓缩物储存在多室容器的第一室中，而电解质浓缩物储存在多室容器的第二室中。

4. 权利要求 1 所述的二组分透析溶液，其中二组分透析溶液是血液透析液。

5. 权利要求 1 所述的二组分透析溶液，其中二组分透析溶液是连续肾替代治疗液。

6. 权利要求 1 所述的二组分透析溶液，其中二组分透析溶液是灌输液。

7. 权利要求 1 所述的二组分透析溶液，其中二组分透析溶液是腹膜透析液。

8. 一种制备二组分透析溶液的方法，所述方法包括下列步骤：

提供不含乙酸盐的碳酸氢盐浓缩物和电解质浓缩物，其中碳酸氢盐浓缩物和电解质浓缩物各含有生理量的从 100 毫摩尔/升至 173 毫摩尔/升范围的钠；以及

混合碳酸氢盐浓缩物和电解质浓缩物形成在透析过程中使用的混合溶液。

9. 权利要求 8 所述的方法，其中的混合溶液含有 0 毫摩尔/升至 2.0 毫摩尔/升的钙，0 毫摩尔/升至 1.5 毫摩尔/升的镁，0 毫摩尔/升至 5 毫摩尔/升的钾，20 毫摩尔/升至 45 毫摩尔/升的碳酸氢盐，70 毫摩尔/升至 130 毫摩尔/升的氯化物，0 毫摩尔/升至 45 毫摩尔/升的乳酸盐，和 0 克/升至 2.5 克/升的无水葡萄糖。

10. 权利要求 8 所述的方法，其中的混合溶液在血液透析过程中使用。

11. 权利要求 8 所述的方法，其中的混合溶液在连续肾替代治疗过程中使用。

12. 权利要求 8 所述的方法，其中的混合溶液作为灌输液灌输给患者。

13. 权利要求 8 所述的方法，其中的混合溶液在腹膜透析过程中使用。

用于透析治疗的碳酸氢盐基溶剂

发明背景

本发明总体上涉及治疗药物。更具体地说，本发明涉及在透析治疗，如连续肾替代治疗中所使用的碳酸氢盐基溶液。

已经知道多种不同治疗药物用于治疗急性肾衰竭（ARF）的重症病人，在重症特护的情况下，ARF 通常伴随着多个器官衰竭的并发症。常规的透析治疗，如血液透析和腹膜透析经常被用于治疗 ARF。

但是，由于常规的透析治疗在治疗重症 ARF 病人中的应用受到限制，因此更多地使用连续肾替代治疗（CRRT）支持常规的透析治疗，特别是在重症特护的情况下更是如此。在这方面，已经认识到 CRRT 比常规的透析治疗可能有几个方面的优点。

最重要的优点是有效地避免心血管不稳定或至少使心血管不稳定降到最低的潜力。在这方面，与常规透析治疗形式，如血液透析相比，通常作为缓慢和连续治疗的 CRRT 不包括由于代谢产物从血液中除去而导致的血液量和电解质浓度的快速变化。连续肾替代治疗的例子包括连续动静脉血液滤过、连续动静脉血液透析、连续静脉血液滤过、连续静脉血液透析、缓慢连续超滤和连续超滤定期间歇血液透析。

总体而言，CRRT 是一种利用患者的血压作为超滤的初始驱动力的对流血液清洗技术。在 CRRT 治疗期间，血液通常流过血液过滤器，以致血液室和超滤室之间的跨膜压力梯度使血浆水过滤通过高渗透性的膜。当水通过膜时，它能够使小分子和大分子跨膜对流，因此清洗血液。

在连续肾替代治疗中，过量的血浆水被除去。为了维持患者体内适当的水平衡，必须用平衡的电解质浓缩物（替代或取代流体）连续取代流体。可以将替代流体静脉灌输至通向血液过滤器动脉血统（稀释前）或离开血液过滤器的静脉血统（稀释后）。

通常，可购买到的替代流体是乳酸盐基溶液。但是，在通常伴随 ARF 发生多器官衰竭的患者中，生理缓冲的碳酸氢盐优于乳酸盐。在这一方面，在代谢活动之前，不要求将乳酸盐代谢转化为碳酸氢盐，因此消除了由于乳酸盐向碳酸氢盐的转化过程所导致的不利的影响。

而且，在重症特护医师中，临时手工制备碳酸氢盐缓冲的溶液是普遍的。这通常通过在施用给患者之前，将准备好的碳酸氢盐浓缩物加入现成的灭菌溶液中形成碳酸氢盐基溶液实现。例如，在施用给患者之前，向直接接触与连通患者的给药管的酸性电解质浓缩物中加入碳酸氢盐是已知的。在施用给患者之前，将其他电解质，如氯化钾直接或单独手工注入碳酸氢盐基溶液也是通常的做法。

但是，由于在向患者施用前需要进行下列处理：开始准备碳酸氢盐浓缩物，然后将其加入另一种溶液中以及手工注射其他成分，以形成碳酸氢盐基溶液，上述实际处理可能是过于烦琐和费时的，不适合在重症特护情况下应付对 ARF 反应的时间敏感性。此种操作也可能不可避免地导致碳酸氢盐分解成挥发性的二氧化碳气和碳酸根离子，碳酸根离子然后会与溶液中的钙和镁离子反应，生成不利的沉淀，因此妨碍正常使用。而且，除非在制备过程中遵守严格的灭菌技术，否则碳酸氢盐基溶液被细菌污染的可能性也很大。

因此，需要提供能够在用于治疗 ARF 的连续肾替代治疗过程中有效施用的，特别是在重症特护的情况下向重症患者施用的改进的碳酸氢盐基溶液。

发明概述

本发明提供了可以在透析治疗，如连续肾替代治疗中有效施用的、改进的含碳酸氢盐的溶液。本发明含碳酸氢盐的溶液包括至少二种分开的组分，所述组分包括碳酸氢盐浓缩物和电解质浓缩物，它们能够容易且无菌混合以形成施用给患者的备用制剂，特别是作为在重症特护的情况下用于治疗与急性肾衰竭相关的重症患者的制剂。

在一个实施方案中，提供了一种二组分透析溶液。所述二组分透析溶液至少包括第一组分和第二组分。所述第一组分至少包括碳酸氢盐浓缩物，所述第二组分至少包括一种电解质浓缩物。所述第一和第二组分可以包括多种其他适当的成分，以确保第一和第二组分能够容易且无菌地混合，以形成备用制剂。

例如，在一项实施方案中，第一和第二组分各包括生理上可接受量的钠，如 160 毫摩尔/升或更低的量。在一项实施方案中，第一和第二组分各包括生理上可接受量的钾，如从约 0.1 毫摩尔/升至约 5 毫摩尔/升范围的量。或者，含有碳酸氢盐浓缩物的第一组分不包括钾，而第二组分包括钾。

可以按照多种适当的方法制备本发明的备用制剂。在一项实施方案中，在相互混合形成混合溶液以前，第一和第二组分彼此分开储存，如储存在多室容器中分开且液压连接的各个室中。在这方面，可以通过在容器的一个室内将二种组分混合，从而在容器内制备所述备用制剂。这可以有效地减少将所有或至少一部分组分手工注入容器形成混合溶液的需要，因此确保备用制剂可以在无菌条件下方便地制备。

此外，可以将容器的构造设计成使其中的一种组分在混合前处于与患者直接流体相通的位置，而另一种组分在混合前不处于与患者直接流体相通的位置。这可以在制备和施用本发明的备用制剂方面提供额外的安全水平，因为不能与患者直接流体相通的组分在首先与其他

组分混合以前，实际上不能给药患者。这样，如果实际上不处于与患者直接流体相通的组分意外地含有不需要的组分浓度，如钾、钠等，这种构造会有效地确保不需要的组分水平不会流入或注射给患者。

在另一项实施方案中，本发明提供了一种血液滤过的方法。该方法包括下列步骤：提供上文所述第一组分和第二组分、混合第一和第二组分形成混合溶液，以及在血液滤过中使用混合溶液。

在一项实施方案中，使用混合溶液作为透析液。或者，在一项实施方案中，在连续肾替代治疗中将混合溶液作为灌输液施用。

本发明的一个优点是提供改进的碳酸氢盐基溶液。

本发明的另一个优点是提供改进的含碳酸氢盐的溶液，所述溶液含有多种组分，如电解质浓缩物和碳酸氢盐浓缩物，可以容易且无菌混合上述组分形成备用制剂，所述备用制剂适合在医疗，包括透析治疗过程中向患者施用。

本发明的又一个优点是提供改进的系统和方法，用于在透析治疗过程中向患者提供碳酸氢盐基溶液。

本发明的再一个优点是提供了医疗方法，该方法使用改进的碳酸氢盐基溶液以在连续肾替代治疗中治疗，例如急性肾衰竭。

本发明另外的优点是提供含碳酸氢盐的二组分溶液，所述溶液能够容易且无菌地制备，以便于在医疗过程中，特别是重症特护情况下使用。

本发明的其他优点是提供单独容纳碳酸氢盐和电解质浓缩物的多室容器，从而可以通过在多室容器中混合碳酸氢盐和电解质浓缩物制

备备用碳酸氢盐基制剂，由此有效地消除了通过手工注射向碳酸氢盐基制剂中加入一种或多种组分，如氯化钾的需要。

本发明的其他特征和优点描述在下文的本发明详细描述和附图中，并且在下文描述中会更清楚。

附图的简要描述

图 1 示出了按照本发明制造的用于储存含碳酸氢盐浓缩物的多室袋。

本发明的详细描述

本发明提供了在医疗，特别是透析治疗过程中可以有效地向患者给药的改进的碳酸氢盐基溶液。本发明的含碳酸氢盐的溶液包括至少二种单独的组分，所述组分包括可以容易且无菌混合以制备向患者给药的备用制剂的碳酸氢盐浓缩物和电解质浓缩物。所述碳酸氢盐基溶液能够有效地用于多种不同的医疗用途，包括，例如透析治疗。

对于透析治疗，本发明可以用于多种不同的透析治疗以治疗肾衰竭。贯穿本文所使用的透析治疗或类似的术语意指包括和包含利用患者的血液从患者体内除去废物、毒素和过量的水的任何和所有形式的治疗。此类治疗，如血液透析、血液滤过和血液透析滤过，包括用于连续肾替代治疗（CRRT）的间歇治疗和连续治疗。连续治疗包括例如，缓慢连续超滤（SCUF）、连续静脉-静脉血液滤过（CVVH）、连续静脉-静脉血液透析（CVVHD）、连续静脉-静脉血液渗滤（CVVHDF）、连续动脉-静脉血液滤过（CAVH）、连续动脉-静脉血液透析（CAVHD）、连续动脉-静脉血液渗滤（CAVHDF）、连续超滤定期间歇血液透析等。此外，虽然本发明在一项实施方案中可以用于为慢性肾衰竭或慢性肾病的患者提供透析治疗的方法，但应当意识到本发明可以用于急性透析需要，如在急诊室的情况下。最后，正如本领域的普通技术人员所知道的，间歇形式的治疗（即，血液滤过、

血液透析和血液渗滤)可以用于集中、自我/有限的护理以及家庭环境中。

在一项实施方案中,所述碳酸氢盐基溶液可以在任何适当的透析治疗中用作透析液。在一项实施方案中,本发明的溶液在透析治疗,特别是连续肾替代治疗过程中可以作为替代液、灌输液等施用或灌输给患者。如上文所讨论的,替代液、灌输液等必须作为过量的血浆水的替代品连续注入患者,所述血浆水通常在连续肾替代治疗中被除去。这样,可以有效地维持患者体内适当的水平衡。

在一项实施方案中,碳酸氢盐基溶液包括钠(Na^+)、钙(Ca^{++})、镁(Mg^{++})、钾(K^+)、碳酸氢根(HCO_3^-)、氯(Cl^-)、乳酸根($\text{CH}_3\text{CHOHCOO}^-$)、乙酸根(CH_3COO^-)、无水葡萄糖或右旋葡萄糖、水合葡萄糖或右旋葡萄糖、类似的组分及其组合。所述溶液可以含有任何适当的、生理上可接受的和有效量的组分。在此所使用的术语“生理上可接受的”是指能够以安全、可接受和/或可耐受的方式向患者施用的本发明碳酸氢盐基溶液的任何适量的一种或多种组分(例如,钾、钠或类似组分)。

在一项实施方案中,所述溶液含有约 100 毫摩尔/升至约 160 毫摩尔/升的钠,优选约 130 毫摩尔/升至约 150 毫摩尔/升的钠;约 0 毫摩尔/升至约 2.0 毫摩尔/升的钙,优选约 0 毫摩尔/升至约 1.75 毫摩尔/升的钙,更优选约 0.2 毫摩尔/升至约 2.0 毫摩尔/升的钙;约 0 毫摩尔/升至约 1.5 毫摩尔/升的镁,优选约 0.25 毫摩尔/升至约 0.75 毫摩尔/升的镁;约 0 毫摩尔/升至约 5 毫摩尔/升的钾;优选约 0 毫摩尔/升至约 4 毫摩尔/升的钾;约 20 毫摩尔/升至约 45 毫摩尔/升的碳酸氢盐,优选约 25 毫摩尔/升至约 35 毫摩尔/升的碳酸氢盐;约 70 毫摩尔/升至约 130 毫摩尔/升的氯化物,优选约 70 毫摩尔/升至约 120 毫摩尔/升的氯化物,更优选约 91 毫摩尔/升至约 128 毫摩尔/升的氯化物;约 0 毫摩尔/升至约 45 毫摩尔/升的乳酸盐,优选约 0 毫摩尔/升至约 35 毫摩尔/

升的乳酸盐；约 0 毫摩尔/升至约 45 毫摩尔/升的乙酸盐，优选约 0 毫摩尔/升至约 35 毫摩尔/升的乙酸盐；约 0 克/升至约 2.5 克/升的葡萄糖，优选约 0 克/升至约 2.0 克/升的葡萄糖；或其组合。申请人发现本发明的碳酸氢盐基溶液在 25℃和约 6.5 至约 8.0 的生理上可接受的 pH 范围，优选约 7.1 至约 7.4 的 pH 范围，在 6 个月的期间内是稳定的。

如上文所讨论的，本发明的碳酸氢盐基溶液包括分开储存的多种组分或成分，从而使所述组分能够容易和无菌地混合，形成所需要的碳酸氢盐基溶液。申请人还发现与常规的溶液相比，本发明的碳酸氢盐基溶液不需要在混合前对其一种或多种组分进行过多的处理，而常规的溶液要求医师或其他医疗护理提供者在配制碳酸氢盐浓缩物的过程中手工注入一种或多种组分，如碳酸氢盐、氯化钾等。

这样，与常规的碳酸氢盐制剂相比，本发明的备用碳酸氢盐基制剂能够在制备和施用本发明的制剂方面降低时间和工作的消耗。本发明的备用制剂还能够有效地消除或者至少很大程度地降低在其制备、施用和/或一般使用中生物污染扩散的可能。本发明的碳酸氢盐基制剂的此种特性在医疗，特别是重症特护的情况下的应用是理想的。

应当意识到的是可以以任何适当的方式容纳或存储所述溶液的组分，从而可以有效地制备和施用本发明的碳酸氢盐基溶液。在一项实施方案中，本发明包括一种含碳酸氢盐的二组分溶液，其中分别配制和储存每个部分或每个组分，然后在使用前混合。可以使用多种容器容纳所述含碳酸氢盐的二组分溶液，如通过适当的流体相通结构连接的分开的容器（即，烧瓶或袋）。在一项实施方案中，可以使用一种多室容器或袋来容纳所述溶液的分开组分。

图 1 示出了用于存储、配制和施用本发明碳酸氢盐基溶液的一种适当的容器。该多室袋 10 有第一室 12 和第二室 14。容器的内部由热封口 16 分割成二个室。应当意识到的是可以通过任何适当的封口将

容器分割成单独的室。在一项实施方案中，可以通过外封口（peel seal）将容器分割成单独的室，如二个室。所述多室容器 10 还包括一个密封连接第一室 12 和第二室 14、易卸的连接体 18。为了在多室袋 10 内混合溶液，易卸的连接体 18 是打开的。

第一容器或第一室 12 包括二个例如具有不同长度的端口管。如图 1 所示，如果必要，在配制本发明溶液的过程中可以利用短端口管 20 向第一室 12 中加入其他组分。长端口管 22 可以被用来将第一室 12 通过，例如患者的给药管线（未示出）与患者适合相连。第二容器或第二室 14 有一个向外延伸的单端口管 24，所述单端口管通过例如固体活塞杆（未示出）密封。这样，不可能向该室内加入任何额外的成分和/或将该室与患者的给药管线连接，从而使室 14 不适合向患者递送组分。

在一项实施方案中，多室袋 10 内的产品首先从第二室 14 转移至第一室 12，从而使每个室中的组分可以适当地混合，以形成本发明的碳酸氢盐基溶液。这样，第一室 12 的体积比第二室 14 大，从而一旦各室的组分从第二室向第一室转移时，其可被适当地混合。因此，多室袋 10 能够容纳至少二种在混合后将获得备用透析溶液的非相容的溶液。多室容器的例子描述在美国专利 No.5,431,496 中，其公开内容在此引作参考。所述多室袋可以由透气性材料，如聚丙烯、聚氯乙烯或类似材料制成。

应当意识到的是，多室袋可以由各种不同和适当的材料制造，并且可以以多种适当的方式构造，从而可以在医疗过程中有效地配制本发明的碳酸氢盐基溶液并向患者施用。例如，第二室的体积可以比第一室的体积大，从而可以容易且有效地制备本发明的碳酸氢盐基溶液并从第二室向患者给药。

虽然在此所公开的多室容器被设计用于任何要求使用碳酸氢盐的

医疗过程，但图 1 所示出的实施方案可以方便地用于透析治疗，包括，例如连续肾替代治疗。为此，在一项实施方案中，本发明的碳酸氢盐基溶液的组分单独储存在第一室 12 和第二室 14 中，从而在多室容器内混合后可以无菌和容易地形成第一室 12 和第二室 14 的组分的混合溶液。

在一项实施方案中，第一室 12 含有碳酸氢盐浓缩物，第二室 14 含有电解质浓缩物。所述碳酸氢盐和电解质浓缩物可以不同和适当的量含有任何不同和适当种类的组分，从而在混合后，能够形成所需要的且适当的碳酸氢盐基溶液。在一项实施方案中，所述碳酸氢盐浓缩物包括氯化钠（NaCl）、氢氧化钠（NaOH）、碳酸氢钠（NaHCO₃）等或其适当的组合，所述电解质浓缩物含有水合氯化钙（CaCl₂·2H₂O）、水合氯化镁（MgCl₂·6H₂O）、氯化钠（NaCl）、氯化钾（KCl）、葡萄糖，包括，例如无水葡萄糖或右旋葡萄糖、水合葡萄糖或右旋葡萄糖，等或其适当的组合。

应当意识到的是碳酸氢盐和电解质浓缩物的 pH 可以是任何适当的值，只要能够实现最后或复溶的碳酸氢盐基溶液的 pH 是生理上可接受的值即可。在一项实施方案中，可以在适度或极端 pH 条件下配制碳酸氢盐基溶液。应当意识到的是可以按照任何适当的方式在适度或极端 pH 条件下配制碳酸氢盐基溶液。

例如，在一项实施方案中，可以按照美国专利 No.6,309,673 的描述在极端 pH 条件下配制碳酸氢盐基溶液，该专利的内容在此引作参考。此种制剂允许产品在没有外包装（over pouch）的情况下包装。

在一项实施方案中，在适度 pH 条件下配制本发明的碳酸氢盐基溶液。优选将此种产品置于包括气密性外包装的容器中。

在适度 pH 条件下，通过将 pH 范围是约 7.2 至约 7.9，优选约 7.4

至约 7.6 的碳酸氢盐浓缩物与 pH 范围是约 3.0 至约 5.0, 优选约 4.3 至约 4.5 的电解质浓缩物混合配制本发明的碳酸氢盐基溶液。在极端 pH 条件下, pH 范围是约 8.6 至约 9.5, 优选约 8.9 至约 9.0 的碳酸氢盐浓缩物与 pH 范围是约 1.7 至约 2.2, 优选约 1.9 的电解质浓缩物混合。

可以使用各种不同和适当的酸性和/或碱性试剂来调节碳酸氢盐和/或电解质浓缩物的 pH。例如, 可以使用各种无机酸和碱, 包括氢氯酸、硫酸、硝酸、溴化氢、碘化氢、氢氧化钠等或其组合。

如上文的讨论, 本发明涉及在医疗过程中用于向患者有效提供含碳酸氢盐的溶液的方法和系统。在一项实施方案中, 可以有效地利用本发明治疗急性肾衰竭, 特别是在重症特护情况下的重症患者。这样, 申请人已独特地发现本发明能够提供在治疗过程中能够有效和无菌地向患者施用的备用碳酸氢盐基溶液。所述备用制剂可以包括多个集成的机械结构, 以便于在医疗中安全和有效地使用本发明的碳酸氢盐基溶液。

在一项实施方案中, 所述碳酸氢盐浓缩物和电解质浓缩物包括生理上可接受量的钠。为了获得生理上可接受水平的钠, 氯化钠可以分布在碳酸氢盐浓缩物和电解质浓缩物中, 从而使每种浓缩物中含有等摩尔的并且浓度在生理上可接受的钠。

在一项实施方案中, 钠的等摩尔浓度是约 160 毫摩尔/升或更低。在一项实施方案中, 钠的等摩尔浓度是约 100 毫摩尔/升或更高。在一项实施方案中, 钠的等摩尔浓度的范围是约 100 毫摩尔/升至约 160 毫摩尔/升, 优选约 130 毫摩尔/升至约 150 毫摩尔/升, 更优选约 140 毫摩尔/升。这样, 如果在向患者给药前, 浓缩物未混合(即, 易卸的连接体保持未打开), 这可以确保不会通过例如向患者施用可以直接与患者相连的碳酸氢盐浓缩物, 使患者接受过量的钠。

如上文所讨论，多室袋 10 的第一室 12 含有碳酸氢盐浓缩物。在一项实施方案中，所述碳酸氢盐浓缩物含有生理上可接受的碳酸氢盐缓冲溶液。这可以在，例如单独和错误地将所述碳酸氢盐浓缩物施用给患者时，保证不会使患者接受过量的电解质。如果易卸的连接体保持未打开，因此，所述碳酸氢盐浓缩物和电解质浓缩物在向患者给药前没有混合，而碳酸氢盐浓缩物容纳在与患者直接相连的室内，此时将发生上文所述情况。

在一项实施方案中，本发明的多室容器中实际上未与患者直接相连的一个室中仅含有钾。这样，在与溶液的其他组分混合以前，钾不能处于与患者直接流体相通的位置。例如，在一项实施方案中，能够处于与患者直接流体相通位置的碳酸氢盐浓缩物不含钾，例如来自诸如氯化钾等化合物中的钾。在一项实施方案中，氯化钾仅含在电解质浓缩物中，从而在向患者施用前碳酸氢盐浓缩物和电解质浓缩物的意外不发生混合情况下，保证患者不会接受不需要浓度的钾。这样，可以将本发明的碳酸氢盐基溶液加以配置使得患者不会直接接受电解质浓缩物，而是作为碳酸氢盐浓缩物和电解质浓缩物混合溶液的一部分接受。

应当意识到的是，可以利用本发明的各种适当的以及其他的构造，以便于在治疗过程中向患者安全和有效地施用碳酸氢盐基溶液。在一项实施方案中，本发明多室容器中处于与患者直接接触或流体相通位置的一个室（例如，如上文所述多室容器 10 的第一室 12）内可以含有任何生理上可接受量的一种或多种电解质。例如，处于与患者直接流体相通位置的室内可以含有生理上可接受量的钾、钠等或其组合。在一项实施方案中，处于与患者直接接触或流体相通位置的室不含钾或类似物。在一项实施方案中，处于与患者直接接触或流体相通的室容纳本发明的碳酸氢盐浓缩物。

在一项实施方案中，在混合前碳酸氢盐浓缩物和电解质浓缩物各含有生理上可接受量的钾，从而使所获得的碳酸氢盐和电解质浓缩物含有从约 0.1 毫摩尔/升至约 5 毫摩尔/升范围的理想和适当水平的钾。

通过示例而非限制方式，下列实施例鉴定按照本发明的实施方案制备的各种碳酸氢盐基溶液。

实施例 1

表 1A

毫摩尔/升	制剂 1	制剂 2	制剂 3
Na ⁺	140	140	140
K ⁺	0	2	4
Ca ⁺⁺	1.75	1.75	1.75
Mg ⁺⁺	0.5	0.5	0.5
Cl ⁻	109.5	111.5	113.5
HCO ₃ ⁻	35	35	35
无水右旋葡萄糖	0	5.55	5.55

表 1B

克/升	制剂 1	制剂 2	制剂 3
Na ⁺	6.14	6.14	6.14
Ca ⁺⁺	0.257	0.257	0.257
Mg ⁺⁺	0.102	0.102	0.102
K ⁺	0	0.149	0.298
HCO ₃ ⁻	2.94	2.94	2.94
无水右旋葡萄糖	0	1.0	1.0
或水合右旋葡萄糖	0	1.1	1.1

表 1C

小室（克/升） （体积=906ml）	制剂 1	制剂 2	制剂 3
NaCl	8.18	8.18	8.18
CaCl ₂ ·2H ₂ O	0.710	0.710	0.710
MgCl ₂ ·6H ₂ O	0.280	0.280	0.280
KCl	0	0.411	0.822
无水右旋葡萄糖	0	2.76	2.76
或水合右旋葡萄糖	0	3.03	3.03
（毫摩尔/升）	制剂 1	制剂 2	制剂 3
NaCl	140	140	140
CaCl ₂ ·2H ₂ O	4.83	4.83	4.83
MgCl ₂ ·6H ₂ O	1.38	1.38	1.38
KCl	0	5.52	11.0
无水右旋葡萄糖	0	5.55	5.55

表 1D

大室（克/升） （体积=1594ml）	制剂 1	制剂 2	制剂 3
NaCl	4.97	4.97	4.97
NaHCO ₃	4.61	4.61	4.61
（毫摩尔/升）	制剂 1	制剂 2	制剂 3
NaCl	85.1	85.1	85.1
NaHCO ₃	54.9	54.9	54.9

表 1E

	测量的 pH
小室（电解质）	4.3-4.5
大室（缓冲液）	7.4-7.6
混合溶液	7.2-7.3

实施例 1 鉴定了按照本发明的实施方案配制的三种不同的碳酸氢盐基溶液制剂。表 1A 和 1B 示出了以毫摩尔/升（表 1A）或克/升（表 1B）表示的最终或复溶的碳酸氢盐基溶液制剂。

表 1C 示出了在与碳酸氢盐浓缩物混合前，每种制剂的电解质浓缩物的含量（在表 1C 的上半部分以克/升表示，在表 1C 的下半部分以毫摩尔/升表示）。表 1D 示出了在与电解质浓缩物混合前，每种制剂的碳酸氢盐浓缩物的含量（在表 1D 的上半部分以克/升表示，在表 1D 的下半部分以毫摩尔/升表示）。表 1E 示出了在适度 pH 条件下所测量的混合溶液（例如，制剂 1-3）的 pH，混合前小室的 pH（例如，电解质浓缩物）和混合前大室的 pH（例如，碳酸氢盐浓缩物）。

实施例 2

表 2A

小室（克/升） （体积=1125ml）	制剂 1	制剂 2	制剂 3
NaHCO ₃	13.4	13.4	13.4
NaOH	0.520	0.520	0.520
（毫摩尔/升）	制剂 1	制剂 2	制剂 3
NaHCO ₃	160	160	160
NaOH	13	13	13

表 2B

大室（克/升） （体积=3375ml）	制剂 1	制剂 2	制剂 3
CaCl ₂ ·2H ₂ O	0.343	0.343	0.343
MgCl ₂ ·6H ₂ O	0.136	0.136	0.136
NaCl	7.54	7.54	7.54
KCl	0	0.199	0.397
无水右旋葡萄糖	0	1.33	1.33
或水合右旋葡萄糖	0	1.46	1.46
HCl	0.401	0.401	0.401
（毫摩尔/升）	制剂 1	制剂 2	制剂 3
CaCl ₂ ·2H ₂ O	2.33	2.33	2.33
MgCl ₂ ·6H ₂ O	0.667	0.667	0.667
NaCl	129	129	129
KCl	0	2.67	5.33
无水右旋葡萄糖	0	7.40	7.40
HCl	11	11	11

表 2C

	测量的 pH
小室（缓冲液）	8.9-9.0
大室（电解质）	1.9
混合溶液	7.1-7.3

实施例 2 说明了按照本发明的实施方案通过在极端 pH 条件下混合碳酸氢盐浓缩物和电解质浓缩物制备制剂 1-3（参见，表 1A 和 1B）的实例。

表 2A 示出了在与电解质浓缩物混合前，每种制剂的碳酸氢盐浓缩物的含量（在表 2A 的上半部分以克/升表示，在表 2A 的下半部分

以毫摩尔/升表示)。表 2B 示出了在与碳酸氢盐浓缩物混合前, 每种制剂的电解质浓缩物的含量(在表 2B 的上半部分以克/升表示, 在表 2B 的下半部分以毫摩尔/升表示)。表 2C 示出了在极端 pH 条件下所测量的混合溶液(例如, 制剂 1-3)的 pH, 混合前小室的 pH(例如, 碳酸氢盐浓缩物)和混合前大室的 pH(例如, 电解质浓缩物)。

应当理解的是, 对在此所描述的本发明的优选实施方案进行各种变化和修改对本领域的普通技术人员而言是明显的。可以在不偏离本发明的精神和范围以及减少其预期的优点的情况下进行此类变化和修改。因此, 可以预料此类变化和修改包括在所附权利要求中。

图1

