

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61K 33/10 (2006.01)  
A61P 7/08 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580001771.1

[43] 公开日 2007年1月31日

[11] 公开号 CN 1905889A

[22] 申请日 2005.2.22

[21] 申请号 200580001771.1

[30] 优先权

[32] 2004.3.1 [33] SE [31] 0400523-7

[32] 2004.3.1 [33] US [31] 60/549,215

[86] 国际申请 PCT/SE2005/000278 2005.2.22

[87] 国际公布 WO2005/082383 英 2005.9.9

[85] 进入国家阶段日期 2006.6.27

[71] 申请人 甘布罗伦迪亚股份公司

地址 瑞典隆德

[72] 发明人 M·埃内布兰特 G-I·贝尔廷松

T·林登 L-F·奥尔松

T·桑德斯特伦 T·斯文松

A·维斯兰德

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所  
代理人 唐晓峰

权利要求书3页 说明书22页

[54] 发明名称

医用溶液、所述医用溶液的生产方法及其用途

[57] 摘要

本发明涉及一种医用溶液、所述医用溶液的生产方法、装有该医用溶液的多隔室袋以及所述医用溶液的用途。根据本发明，所述医用溶液包括第一种单独溶液，所述第一种单独溶液包含这样比例的碳酸氢盐和碳酸盐以致第一种单独溶液中二氧化碳 CO<sub>2</sub> 的分压与大气中二氧化碳 CO<sub>2</sub> 的分压为同一数量级。所述医用溶液还包括包含酸的第二种单独溶液。所述第一和第二种单独溶液在终末灭菌之后和使用时混合形成最终溶液。所述第二种单独溶液的 pH 为 1.0-1.5，所述最终溶液的 pH 为 7.0-7.6。

1. 一种医用溶液，包括：

第一种单独溶液，所述第一种单独溶液包含这样比例的碳酸氢盐和碳酸盐以致第一种单独溶液中二氧化碳  $\text{CO}_2$  的分压与大气中二氧化碳  $\text{CO}_2$  的分压为同一数量级，和

第二种单独溶液，所述第二种单独溶液包含酸，

其中所述第一和第二种单独溶液在终末灭菌之后和使用时混合形成最终溶液，其中所述第二种单独溶液的 pH 为 1.0-1.5，其中所述最终溶液的 pH 为 7.0-7.6。

2. 权利要求 1 的医用溶液，其中所述第一种单独溶液的 pH 为 10.1-10.5、优选 10.3。

3. 权利要求 1 或 2 之任一的医用溶液，其中所述第二种单独溶液的 pH 为 1.3。

4. 上述任一权利要求的医用溶液，其中所述第二种单独溶液包含  $\text{HCl}$ 。

5. 上述任一权利要求的医用溶液，其中所述医用溶液还包含一或多种渗透剂。

6. 权利要求 5 的医用溶液，其中所述一或多种渗透剂选自葡萄糖、葡萄糖聚合物、甘油、木糖醇、果糖、氨基酸、肽、蛋白质、氨基糖、N-乙酰基葡萄糖胺 (NAG)、或其组合。

7. 权利要求 5 的医用溶液，其中所述一或多种渗透剂在混入最终溶液中之前安排在所述第二种单独溶液中。

8. 权利要求 5 的医用溶液，其中所述一或多种渗透剂在混入最终溶液中之前安排在第三种单独溶液中。

9. 权利要求 8 的医用溶液，其中所述一或多种渗透剂也安排在第四种单独溶液中。

10. 权利要求 8 或 9 的医用溶液，其中所述第三种和/或第四种单独溶液中的所述一或多种渗透剂是在终末灭菌和/或储存期间产生葡萄

糖降解产物(GDPs)的葡萄糖和/或葡萄糖聚合物,其中所述第三和/或第四种单独溶液包含酸并且 pH 为至少 1.8、优选至少 2.0,而且 pH 至多 2.6、优选至多 2.5、最优选至多 2.3。

11. 上述任一权利要求的医用溶液,其中所述医用溶液还包含一或多种电解质。

12. 权利要求 11 的医用溶液,其中所述一或多种电解质包括钠、钙、钾、镁和/或氟离子中的一或多种离子。

13. 权利要求 11 或 12 的医用溶液,其中一或多种电解质在混入最终溶液中之前安排在所述第一种单独溶液中。

14. 权利要求 11-13 之任一的医用溶液,其中一或多种电解质在混入最终溶液中之前安排在所述第二种单独溶液中。

15. 权利要求 11-14 之任一的医用溶液,其中一或多种电解质在混入最终溶液中之前安排在所述第三种单独溶液和/或所述第四种单独溶液中。

16. 上述任一权利要求的医用溶液,其中在混入最终溶液中之前不同的单独溶液装载于多隔室袋的不同隔室内。

17. 一种生产上述任一权利要求所述医用溶液的方法,所述方法包括:

将所述单独溶液装载于不同隔室内,然后  
使所述单独溶液终末灭菌。

18. 权利要求 17 的方法,其中所述终末灭菌为热灭菌和/或辐射灭菌。

19. 权利要求 17 或 18 之任一的方法,其中所述终末灭菌是在至少 100℃、优选至少 121℃ 的温度下进行的热灭菌。

20. 权利要求 17-19 之任一的方法,其中所述第一和第二种单独溶液在终末灭菌之后和使用时混合形成最终溶液。

21. 权利要求 17-19 之任一的方法,其中所述第一、第二和第三种单独溶液在终末灭菌之后和使用时混合形成最终溶液。

22. 权利要求 17-19 之任一的方法,其中所述第一、第二和第四种

单独溶液在终末灭菌之后和使用时混合形成最终溶液。

23. 权利要求 17-19 之任一的方法，其中所述第一、第二、第三和第四种单独溶液在终末灭菌之后和使用时混合形成最终溶液。

24. 权利要求 17-23 之任一的方法，其中在混入最终溶液中之前不同的单独溶液装载于多隔室袋的不同隔室内。

25. 一种多隔室袋，包含权利要求 1-16 之任一所述医用溶液。

26. 权利要求 1-16 之任一所述医用溶液的用途。

## 医用溶液、所述医用溶液的生产方法及其用途

### 技术领域

本发明涉及一种医用溶液、所述医用溶液的生产方法、装有该医用溶液的多隔室袋及其用途。

### 发明背景

用于血液透析、血液过滤、血液透析过滤、腹膜透析、肾脏重症监护内透析的透析溶液和用于置换或输注的液体等医用溶液通常含有缓冲物质。常用的缓冲剂是乙酸盐和乳酸盐缓冲剂，这些缓冲剂在人体内被代谢成碳酸氢盐。因此，医用溶液中大多数生理缓冲剂是碳酸氢盐。

但用碳酸氢盐作缓冲剂比使用乙酸盐和乳酸盐更复杂，有以下两个原因：第一，碳酸氢盐易与透析液中的必要元素之一即钙一起沉淀生成碳酸钙；第二，碳酸氢盐溶液放出二氧化碳因而不稳定。

解决沉淀问题的一种方法是使碳酸氢盐和钙分隔在两个不同容器内然后在要使用之前使之混合，但仍存在放出二氧化碳的问题。

如果二氧化碳离开碳酸氢盐溶液，则结果是 pH 升至 9-10.5，取决于原始碳酸氢盐的浓度。根据现有技术，利用防止二氧化碳渗透的气体隔膜或使碳酸氢盐缓慢地与大气平衡解决此问题。

如果使用气体隔膜，则需要用复杂而且昂贵的聚合物作气体隔膜，否则与容器中的其余内容物混合后将导致不能限定的 pH (取决于溶液的时效)。用于此类气体隔膜的聚合物通常很脆，装卸和储存有气体隔膜的袋时必须注意不产生会引起泄漏的裂缝。

让碳酸氢盐缓慢地与大气平衡的想法公开在例如 US 6,309,673 中。但这种解决问题的方法就最终备用溶液的 pH 值和碳酸氢盐浓度而言产生不确定性。

US 5,296,242 中公开一种溶液，其中缓冲体系使用碳酸氢盐和碳

酸盐的预混物。该文献公开一种特定的碳酸氢盐和碳酸盐的混合物，提供等于二氧化碳分压在人体内的生理值的二氧化碳分压。使该缓冲液进一步与酸溶液混合，该酸是可代谢的有机酸。该参考文献强调应使用有机酸，用于治疗酸中毒。

### 发明内容

本发明的目的是提供一种医用溶液，一方面确保稳定性良好，另一方面确保生物相容性良好。

本发明提供一种医用溶液，包括至少两种单独溶液，可在终末灭菌之后和使用时混合而用作医用溶液。第一种单独溶液包含这样比例的碳酸氢盐和碳酸盐以致第一种单独溶液中二氧化碳  $\text{CO}_2$  的分压与大气中二氧化碳  $\text{CO}_2$  的分压为同一数量级。第二种单独溶液包含酸，而且 pH 为 1.0-1.5。所述第一和第二种单独溶液在终末灭菌之后和使用时混合的时候，形成最终的备用溶液，其 pH 在 7.0-7.6 的范围内。

确保第一种单独溶液中二氧化碳  $\text{CO}_2$  的分压与大气中二氧化碳  $\text{CO}_2$  的分压为同一数量级，没有促使二氧化碳从盛装该溶液的容器中排出的驱动力。因此，碳酸盐和碳酸氢盐的浓度稳定而克服了现有技术溶液存在的问题。

本发明的一种优选实施方案中，所述第一种单独溶液的 pH 为 10.1-10.5、优选 10.3。

所述第二种单独溶液的 pH 优选为 1.3。优选用盐酸 HCl 使所述第二种单独溶液酸化。

根据本发明的另一种优选实施方案，所述医用溶液还包含一或多种渗透剂。所述一或多种渗透剂优选选自葡萄糖、葡萄糖聚合物、甘油、木糖醇、果糖、氨基酸、肽、蛋白质、氨基糖、N-乙酰基葡糖胺 (NAG)、或其组合。

本发明的一种优选实施方案中，所述一或多种渗透剂在混入最终溶液之前安排在所述第二种单独溶液中。另一种优选实施方案中，所述一或多种渗透剂在混入最终溶液之前安排在第三种单独溶液中。再另一种优选实施方案中，所述一或多种渗透剂在混入最终溶液

中之前安排在第四种单独溶液中。

一种优选实施方案中，所述第三种和第四种单独溶液中的所述一或多种渗透剂是葡萄糖和/或葡萄糖聚合物，其在终末灭菌和/或储存期间能产生葡萄糖降解产物(GDPs)。如果情况如此，则所述第三种和第四种单独溶液包含酸而且 pH 为至少 1.8、优选至少 2.0，而且 pH 至多 2.6、优选至多 2.5、最优选至多 2.3。

根据本发明的另一优选实施方案，最终溶液还包含一或多种电解质。根据本发明的一种优选实施方案，所述一或多种电解质包括钠、钙、钾、镁和/或氯离子中的一或多种离子。根据不同的本发明优选实施方案，这些一或多种电解质在混入最终溶液中之前可包含在所述第一种单独溶液、所述第二种单独溶液、和/或所述可选的第三和/或第四种单独溶液中。但镁和/或钙不应包含在所述第一种单独溶液中，因为与碳酸盐和碳酸氢盐一起包含在第一种单独溶液中时镁和钙将分别以碳酸镁和碳酸钙形式沉淀。

本发明的另一优选实施方案中，在混入最终溶液中之前不同的单独溶液装载于多隔室袋的不同隔室内。

本发明还提供一种生产所述医用溶液的方法。根据本发明，该方法包括将所述单独溶液装载于不同隔室内，然后使所述单独溶液终末灭菌。

根据本发明方法的一种优选实施方案，所述终末灭菌为热灭菌和/或辐射灭菌。本发明方法的一种更优选实施方案中，所述终末灭菌是在至少 100℃、优选至少 121℃ 的温度下进行的热灭菌。

本发明的一种优选实施方案中，所述第一和第二种单独溶液在灭菌之后和使用时混合形成最终溶液。另一优选实施方案中，所述第一、第二和第三种单独溶液在灭菌之后和使用时混合形成最终溶液。本发明的另一优选实施方案中，所述第一、第二和第四种单独溶液在灭菌之后和使用时混合形成最终溶液，本发明的再另一优选实施方案中，所述第一、第二、第三和第四种单独溶液在灭菌之后和使用时混合形成最终溶液。

本发明还提供包含上述医用溶液的多隔室袋及上述医用溶液的用途。

结合所附权利要求书时,从以下详述中将看出本发明的其它目的、特征、优点和优选实施方案。

### 定义

术语“医用溶液”意指用于血液透析、血液透析过滤、血液过滤和腹膜透析的透析溶液,肾脏重症监护中用于透析的溶液,通常包含缓冲物质的用于置换或输注的溶液,和用于营养目的的溶液。

术语“单独溶液”意指直到使用为止保持与其他溶液隔离的一种溶液。

术语“碳酸氢盐和碳酸盐”意指碱金属碳酸氢盐和碱金属碳酸盐,尤其是碳酸氢钠和碳酸钠。

术语“最终溶液”意指包含所需不同单独溶液的准备好用于使用的溶液。

术语“多隔室袋”意指分成多个隔室而且不同隔室的内容物能在使用之前组合在一起混合的袋。

术语“终末灭菌”意指在其最终包装内对产品进行灭菌。终末灭菌可包括热灭菌和/或辐射灭菌,但优选在高压釜内于至少 100℃、优选至少 121℃下进行的热灭菌。

术语“使用时”意指尽可能接近所述医用溶液用于其特定用途之前。

### 发明详述

本发明医用溶液包括第一种单独溶液和第二种单独溶液,其中所述第一和第二种单独溶液在终末灭菌之后和使用时混合形成最终溶液。

所述第一种单独溶液包含这样比例的碳酸氢盐和碳酸盐以致第一种单独溶液中二氧化碳 CO<sub>2</sub> 的分压与大气中二氧化碳 CO<sub>2</sub> 的分压为同一数量级。优选以碳酸氢钠和碳酸钠形式使碳酸氢盐和碳酸盐混合。优选所述第一种单独溶液的 pH 在 10.1-10.5 的范围内,最优选所述第一

种单独溶液的 pH 为 10.3。

至少使所述第一和第二种单独溶液混合成最终溶液之后，所述最终溶液的 pH 在 7.0-7.6 的范围内。此外，优选所述最终溶液的碳酸氢盐浓度为至少 25mM、优选至少 30mM、而且至多 45mM、优选至多 40mM。

所述第二种单独溶液的 pH 优选在 1.0-1.5 的范围内、最优选 pH 为 1.3。本发明的一种优选实施方案中，所述第二种单独溶液包含 HCl。

本发明医用溶液优选包含一或多种渗透剂，优选选自葡萄糖、葡萄糖聚合物、甘油、木糖醇、果糖、氨基酸、肽、蛋白质、氨基糖、N-乙酰基葡糖胺 (NAG)、或其组合。一种优选实施方案中，所述一或多种渗透剂在混入最终溶液中之前安排在所述第二种单独溶液中。但另一优选实施方案中，所述一或多种渗透剂安排在第三种单独溶液中。本发明再另一优选实施方案中，所述一或多种渗透剂在混入所述最终溶液中之前，除安排在第三种单独溶液中之外，还安排在第四种单独溶液中。

使用一或多种能产生葡萄糖降解产物的渗透剂情况下，所述第三和第四种单独溶液还包含酸，优选 pH 至少 1.8、优选至少 2.0，而且 pH 至多 2.6、优选至多 2.5、最优选至多 2.3。在这些 pH 范围内，毒性最大的葡萄糖降解产物 (GDPs) 的量尽可能低，尤其是 3,4-二脱氧葡萄糖醛酮-3-烯 (3,4-DGE)，它是所有 GDPs 中毒性最大的。已知 GDPs 在例如腹膜透析中引起一些问题，当然目标始终是降低毒性物质的量。但除了优化所述第三和第四种单独溶液的 pH 之外，使能产生 GDPs 的一或多种渗透剂的浓度保持在至少 10%(重)、优选至少 20%(重)、最优选至少 40%(重)也是重要的，分别基于所述第三和第四种单独溶液的总重。

本发明的一种优选实施方案中，所述第三和第四种单独溶液能包含总量不同的一或多种渗透剂。可通过使所述第三和第四种单独溶液内浓度相同但其体积不同实现总量不同。还可通过提供相同体积的所述第三和第四种单独溶液但所述第三种单独溶液与所述第四种单独溶液中浓度不同实现总量不同。有这样的包含所述第一、第二、第三和

第四种单独溶液的优选医用溶液，其使用者能选择用于特定疗法时使用者想要的渗透剂浓度。使所述第一、第二和第三种单独溶液组合成最终溶液，使用者得到第一比浓度的渗透剂；使所述第一、第二和第四种单独溶液组合成最终溶液，使用者得到第二比浓度的渗透剂；使所述第一、第二、第三和第四种单独溶液组合成最终溶液，使用者得到第三比浓度的渗透剂。因此，所述第三和第四种单独溶液在使用时单独与所述第一和第二种溶液混合，即第一、第二和第三或者第一、第二和第四，或者一起与所述第一和第二种溶液混合即第一、第二、第三和第四种单独溶液混合在一起。注意所述最终溶液的 pH 始终在 7.0-7.6 的范围内，不论采用上述单独溶液组成的哪一种。所述第一种单独溶液中的缓冲溶液能缓冲与所述第二种单独溶液组合的所述第三和/或第四种单独溶液形成 pH 为 7.0-7.6 的最终溶液。

本发明的一种优选实施方案中，所述医用溶液还含有一或多种电解质。优选所述电解质是钠、钙、钾、镁和氯离子中的一或多种离子。

电解质在不同隔室内的布置取决于不同电解质与单独溶液中存在的其它物质相互作用，即所述电解质之一或多种与特定单独溶液中存在的其它物质之间是否发生某种反应。通常，所述电解质包含在所述第二种单独溶液中。例如，钙和镁离子优选设置在除所述第一种单独溶液以外的任何其它单独溶液中。原因在于钙和镁与碳酸氢盐和/或碳酸盐在一起能分别产生碳酸钙和碳酸镁沉淀。但某些情况下钙离子能与碳酸氢盐一起保存，如特定的 pH 范围等，例如公开在 EP 0 437 274 中，引入本文供参考。

上述医用溶液的生产方法中，将所述单独溶液装载于不同隔室内。然后使所述单独溶液终末灭菌。优选所述终末灭菌为热灭菌和/或辐射灭菌（也参见欧洲药典 1977 关于不同灭菌技术的综述）。本发明方法的一种优选实施方案中，所述终末灭菌是在至少 100℃、优选至少 121℃ 的温度下进行的热灭菌。

灭菌时间可随灭菌温度、容器类型和其中被灭菌的内容改变。

辐射灭菌可以是电离或非电离灭菌。电离灭菌的例子是 $\gamma$ 和 $\beta$ 辐射。

非电离辐射灭菌的例子是 UV 辐射。

本发明医用溶液具有确保稳定性和生物相容性良好的优点。

所述单独溶液可装载于多隔室袋的不同隔室内，可通过以下方式混合创造条件：不同隔室通过易折断的销密封连接，可折断不同的销以使多隔室袋内任选隔室的内容物混合。还可通过以下方式混合创造条件：在不同隔室之间有可剥离的密封 (peal seal)，可将这些可剥离的密封剥离以使不同隔室的内容物混合。

下面是本发明溶液的不同实施例。

### 实施例

作为实施例而非限制，以下实施例鉴定按本发明实施方案制备的多种溶液。

#### 实施例 1-4

##### 双隔室袋

##### 隔室 1:

	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4
NaHCO <sub>3</sub>	95,5 mM	95,5 mM	112 mM	112 mM
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	304,5 mM	304,5 mM	258 mM	258 mM
pH	10,3	10,3	10,3	10,3
体积	0,5 l	0,5 l	0,5 l	0,5 l

##### 隔室 2:

	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4
HCl	38 mM	38 mM	38 mM	38 mM
NaCl	77,3 mM	77,3 mM	77,3 mM	77,3 mM
CaCl <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	1,95 mM	1,95 mM	1,95 mM	1,95 mM
MgCl <sub>2</sub> *6H <sub>2</sub> O	0,56 mM	0,56 mM	0,56 mM	0,56 mM
葡萄糖	-	1,22 g/l	-	1,22 g/l
乳酸盐	-	-	3,30 mM	3,30 mM
pH	1,3	1,3	1,3	1,3
体积	4,5 l	4,5 l	4,5 l	4,5 l

## 混合备用溶液:

	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4
体积	5 l	5 l	5 l	5 l
pH	7,25	7,25	7,25	7,25
Cl <sup>-</sup>	108,3 mM	108,3 mM	108,3 mM	108,3 mM
Na <sup>+</sup>	140,02 mM	140,02 mM	135,37 mM	135,37 mM
Ca <sup>+</sup>	1,76 mM	1,76 mM	1,76 mM	1,76 mM
Mg <sup>+</sup>	0,5 mM	0,5 mM	0,5 mM	0,5 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	40 mM	40 mM	37 mM	37 mM
葡萄糖	-	1,1 g/l	-	1,1 g/l
乳酸盐	-	-	3 mM	3 mM

## 实施例 5-8

## 双隔室袋

## 隔室 1:

	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8
NaHCO <sub>3</sub>	139 mM	139 mM	133 mM	133mM
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	661 mM	661 mM	607 mM	607 mM
pH	10,3	10,3	10,3	10,3
体积	0,25 l	0,25 l	0,25 l	0,25 l

## 隔室 2:

	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8
HCl	38,4 mM	38,4 mM	38,4 mM	38,4 mM
NaCl	70,5 mM	70,5 mM	70,5 mM	70,5 mM
CaCl <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	1,84 mM	1,84 mM	1,84 mM	1,84 mM
MgCl <sub>2</sub> *6H <sub>2</sub> O	0,53 mM	0,53 mM	0,53 mM	0,53 mM
葡萄糖	-	1,16 g/l	-	1,16 g/l
乳酸盐	-	-	3,16 mM	3,16 mM
pH	1,3	1,3	1,3	1,3
体积	4,75 l	4,75 l	4,75 l	4,75 l

## 混合备用溶液:

	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8
体积	5 l	5 l	5 l	5 l
pH	7,25	7,25	7,25	7,25
Cl <sup>-</sup>	107,6 mM	107,6 mM	107,6 mM	107,6 mM
Na <sup>+</sup>	140,03 mM	140,03 mM	137,18 mM	137,18 mM
Ca <sup>+</sup>	1,75 mM	1,75 mM	1,75 mM	1,75 mM
Mg <sup>+</sup>	0,5 mM	0,5 mM	0,5 mM	0,5 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	40 mM	40 mM	37 mM	37 mM
葡萄糖	-	1,1 g/l	-	1,1 g/l
乳酸盐	-	-	3 mM	3mM

## 实施例 9-12

## 三隔室袋

## 隔室 1:

	实施例 9	实施例 10	实施例 11	实施例 12
NaHCO <sub>3</sub>	95,5 mM	112 mM	139 mM	133 mM
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	304,5 mM	258 mM	661 mM	607 mM
pH	10,3	10,3	10,3	10,3
体积	0,2 l	0,2 l	0,1 l	0,1 l

## 隔室 2:

	实施例 9	实施例 10	实施例 11	实施例 12
HCl	41,02 mM	41,02 mM	39,23 mM	39,23 mM
NaCl	83,45 mM	83,45 mM	72,02 mM	72,02 mM
CaCl <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	2,11 mM	2,11 mM	1,88 mM	1,88 mM
MgCl <sub>2</sub> *6H <sub>2</sub> O	0,60 mM	0,60 mM	0,54 mM	0,54 mM
葡萄糖	17,05	17,05 g/l	16,13 g/l	16,13 g/l
乳酸盐	-	3,41 mM	-	3,23 mM
pH	1,3	1,3	1,3	1,3
体积	1,76 l	1,76 l	1,86 l	1,86 l

## 隔室 3:

	实施例 9	实施例 10	实施例 11	实施例 12
葡萄糖	500 g/l	500 g/lmM	500 g/lmM	500 g/l
pH	2-2,5	2-2,5	2-2,5	2-2,5
体积	0,04 l	0,04 l	0,04 l	0,04 l

## 混合备用溶液:

	实施例 9	实施例 10	实施例 11	实施例 12
体积	2 l	2 l	2 l	2 l
pH	7,25	7,25	7,25	7,25
Cl <sup>-</sup>	108,3 mM	108,3 mM	107,96 mM	107,96 mM
Na <sup>+</sup>	140,02 mM	135,37 mM	140,03 mM	140,03 mM
Ca <sup>+</sup>	1,76 mM	1,76 mM	1,75 mM	1,75 mM
Mg <sup>+</sup>	0,5 mM	0,5 mM	0,5 mM	0,5 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	40 mM	37 mM	40 mM	40 mM
葡萄糖	15/25 g/l*	15/25 g/l*	15/25 g/l*	15/25 g/l*
乳酸盐	-	3 mM	-	3 Mm

\*如果隔室 1 和 2 混合则为 15g/l, 如果三个隔室都混合则为 25g/l.

## 实施例 13-16

## 四隔室袋

## 隔室 1:

	实施例 13	实施例 14	实施例 15	实施例 16
NaHCO <sub>3</sub>	95,5 mM	112 mM	139 mM	133 mM
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	304,5 mM	258 mM	661 mM	607 mM
pH	10,3	10,3	10,3	10,3
体积	0,196 l	0,196 l	0,098 l	0,098 l

## 隔室 2:

	实施例 13	实施例 14	实施例 15	实施例 16
HCl	38,78 mM	38,78 mM	39,18 mM	39,18 mM
NaCl	78,88 mM	78,88 mM	71,94 mM	71,94 mM
CaCl <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	1,99 mM	1,99 mM	1,88 mM	1,88 mM
MgCl <sub>2</sub> *6H <sub>2</sub> O	0,57 mM	0,57 mM	0,54 mM	0,54 mM
乳酸盐	-	3,41 mM	-	3,22 mM
pH	1,3	1,3	1,3	1,3
体积	1,764 l	1,764 l	1,862 l	1,862 l

## 隔室 3:

	实施例 13	实施例 14	实施例 15	实施例 16
葡萄糖	500 g/l	500 g/l	500 g/l	500 g/l
pH	2-2,5	2-2,5	2-2,5	2-2,5
体积	0,062 l	0,062 l	0,062 l	0,062 l

## 隔室 4:

	实施例 13	实施例 14	实施例 15	实施例 16
葡萄糖	500 g/l	500 g/l	500 g/l	500 g/l
pH	2-2,5	2-2,5	2-2,5	2-2,5
体积	0,103 l	0,103 l	0,103 l	0,103 l

## 混合备用溶液:

实施例 13	隔室 1+2+3	隔室 1+2+4	隔室 1+2+3+4
体积	2,022 l	2,063 l	2,125 l
pH	7,25	7,25	7,25
Cl <sup>-</sup>	107,1 mM	105,0 mM	101,9 mM
Na <sup>+</sup>	137,1 mM	134,4 mM	130,5 mM
Ca <sup>+</sup>	1,74 mM	1,70 mM	1,65 mM
Mg <sup>+</sup>	0,50 mM	0,49 mM	0,47 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	38,8 mM	38,0 mM	36,9 mM
葡萄糖	15,3 g/l	25,0 g/l	38,8 g/l

实施例 14	隔室 1+2+3	隔室 1+2+4	隔室 1+2+3+4
体积	2,022 l	2,063 l	2,125 l
pH	7,25	7,25	7,25
Cl <sup>-</sup>	107,1 mM	105,0 mM	101,9 mM
Na <sup>+</sup>	135,6 mM	132,9 mM	129,1 mM
Ca <sup>+</sup>	1,74 mM	1,70 mM	1,65 mM
Mg <sup>+</sup>	0,50 mM	0,49 mM	0,47 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	35,9 mM	35,2 mM	34,1 mM
葡萄糖	15,3 g/l	25,0 g/l	38,8 g/l
乳酸盐	2,98 mM	2,92 mM	2,83 mM

实施例 15	隔室 1+2+3	隔室 1+2+4	隔室 1+2+3+4
体积	2,022 l	2,063 l	2,125 l
pH	7,25	7,25	7,25
Cl <sup>-</sup>	106,8 mM	104,7 mM	101,6 mM
Na <sup>+</sup>	137,1 mM	134,3 mM	130,5 mM
Ca <sup>+</sup>	1,73 mM	1,70 mM	1,65 mM
Mg <sup>+</sup>	0,50 mM	0,49 mM	0,47 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	38,8 mM	38,0 mM	36,9 mM
葡萄糖	15,3 g/l	25,0 g/l	38,8 g/l

实施例 16	隔室 1+2+3	隔室 1+2+4	隔室 1+2+3+4
体积	2,022 l	2,063 l	2,125 l
pH	7,25	7,25	7,25
Cl <sup>-</sup>	106,8 mM	104,7 mM	101,6 mM
Na <sup>+</sup>	137,5 mM	134,7 mM	130,8 mM
Ca <sup>+</sup>	1,73 mM	1,70 mM	1,65 mM
Mg <sup>+</sup>	0,5 mM	0,49 mM	0,47 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	38,8 mM	38,0 mM	36,9 mM
葡萄糖	15,3 g/l	25,0 g/l	38,8 g/l
乳酸盐	2,97 mM	2,91 mM	2,82 mM

实施例 17-20

双隔室袋

隔室 1:

	实施例 17	实施例 18	实施例 19	实施例 20
NaHCO <sub>3</sub>	95,5 mM	95,5 mM	112 mM	112 mM
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	304,5 mM	304,5 mM	258 mM	258 mM
pH	10,3	10,3	10,3	10,3
体积	0,5 l	0,5 l	0,5 l	0,5 l

隔室 2:

	实施例 17	实施例 18	实施例 19	实施例 20
HCl	35,5 mM	35,5 mM	35,5 mM	35,5 mM
NaCl	77,3 mM	77,3 mM	77,3 mM	77,3 mM
CaCl <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	1,95 mM	1,95 mM	1,95 mM	1,95 mM
MgCl <sub>2</sub> *6H <sub>2</sub> O	0,56 mM	0,56 mM	0,56 mM	0,56 mM
葡萄糖	-	1,22 g/l	-	1,22 g/l
乳酸盐	-	-	3,30 mM	3,30 mM
pH	1,3	1,3	1,3	1,3
体积	4,5 l	4,5 l	4,5 l	4,5 l

## 混合备用溶液:

	实施例 17	实施例 18	实施例 19	实施例 20
体积	5 l	5 l	5 l	5 l
pH	7,5	7,5	7,5	7,5
Cl <sup>-</sup>	106,03 mM	106,03 mM	106,03 mM	106,03 mM
Na <sup>+</sup>	140,02 mM	140,02 mM	135,37 mM	135,37 mM
Ca <sup>+</sup>	1,76 mM	1,76 mM	1,76 mM	1,76 mM
Mg <sup>+</sup>	0,5 mM	0,5 mM	0,5 mM	0,5 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	40 mM	40 mM	37 mM	37 mM
葡萄糖	-	1,1 g/l	-	1,1 g/l
乳酸盐	-	-	3 mM	3 mM

## 实施例 21-24

## 双隔室袋

## 隔室 1:

	实施例 21	实施例 22	实施例 23	实施例 24
NaHCO <sub>3</sub>	139 mM	139 mM	133 mM	133 mM
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	661 mM	661 mM	607 mM	607 mM
pH	10,3	10,3	10,3	10,3
体积	0,25 l	0,25 l	0,25 l	0,25 l

## 隔室 2:

	实施例 21	实施例 22	实施例 23	实施例 24
HCl	36,11 mM	36,11 mM	36,11 mM	36,11 mM
NaCl	70,5 mM	70,5 mM	70,5 mM	70,5 mM
CaCl <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	1,84 mM	1,84 mM	1,84 mM	1,84 mM
MgCl <sub>2</sub> *6H <sub>2</sub> O	0,53 mM	0,53 mM	0,53 mM	0,53 mM
葡萄糖	-	1,16 g/l	-	1,16 g/l
乳酸盐	-	-	3,16 mM	3,16 mM
pH	1,3	1,3	1,3	1,3
体积	4,75 l	4,75 l	4,75 l	4,75 l

## 混合备用溶液:

	实施例 21	实施例 22	实施例 23	实施例 24
体积	5 l	5 l	5 l	5 l
pH	7,5	7,5	7,5	7,5
Cl <sup>-</sup>	105,78 mM	105,78 mM	105,78 mM	105,78 mM
Na <sup>+</sup>	140,03mM	140,03mM	137,18 mM	137,18 mM
Ca <sup>+</sup>	1,75 mM	1,75 mM	1,75 mM	1,75 mM
Mg <sup>+</sup>	0,5 mM	0,5 mM	0,5 mM	0,5 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	40 mM	40 mM	37 mM	37 mM
葡萄糖	-	1,1 g/l	-	1,1 g/l
乳酸盐	-	-	3 mM	3 mM

## 实施例 25-28

## 双隔室袋

## 隔室 1:

	实施例 25	实施例 26	实施例 27	实施例 28
NaHCO <sub>3</sub>	95,5 mM	95,5 mM	112 mM	112 mM
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	304,5 mM	304,5 mM	258 mM	258 mM
pH	10,3	10,3	10,3	10,3
体积	0,5 l	0,5 l	0,5 l	0,5 l

## 隔室 2:

	实施例 25	实施例 26	实施例 27	实施例 28
HCl	38,74 mM	38,74 mM	38,74 mM	38,74 mM
NaCl	77,3 mM	77,3 mM	77,3 mM	77,3 mM
CaCl <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	1,95 mM	1,95 mM	1,95 mM	1,95 mM
MgCl <sub>2</sub> *6H <sub>2</sub> O	0,56 mM	0,56 mM	0,56 mM	0,56 mM
葡萄糖	-	1,22 g/l	-	1,22 g/l
乳酸盐	-	-	3,30 mM	3,30 mM
pH	1,3	1,3	1,3	1,3
体积	4,5 l	4,5 l	4,5 l	4,5 l

## 混合备用溶液:

	实施例 25	实施例 26	实施例 27	实施例 28
体积	5 l	5 l	5 l	5 l
pH	7,0	7,0	7,0	7,0
Cl <sup>-</sup>	108,95 mM	108,95 mM	108,95 mM	108,95 mM
Na <sup>+</sup>	140,02 mM	140,02 mM	135,37 mM	135,37 mM
Ca <sup>+</sup>	1,76 mM	1,76 mM	1,76 mM	1,76 mM
Mg <sup>+</sup>	0,5 mM	0,5 mM	0,5 mM	0,5 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	40 mM	40 mM	37 mM	37 mM
葡萄糖	-	1,1 g/l	-	1,1 g/l
乳酸盐	-	-	3 mM	3 mM

## 实施例 29-32

## 双隔室袋

## 隔室 1:

	实施例 29	实施例 30	实施例 31	实施例 32
NaHCO <sub>3</sub>	139 mM	139 mM	133 mM	133 mM
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	661 mM	661 mM	607 mM	607 mM
pH	10,3	10,3	10,3	10,3
体积	0,25 l	0,25 l	0,25 l	0,25 l

## 隔室 2:

	实施例 29	实施例 30	实施例 31	实施例 32
HCl	39,19 mM	39,19 mM	39,19 mM	39,19 mM
NaCl	70,5 mM	70,5 mM	70,5 mM	70,5 mM
CaCl <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	1,84 mM	1,84 mM	1,84 mM	1,84 mM
MgCl <sub>2</sub> *6H <sub>2</sub> O	0,53 mM	0,53 mM	0,53 mM	0,53 mM
葡萄糖	-	1,16 g/l	-	1,16 g/l
乳酸盐	-	-	3,16 mM	3,16 mM
pH	1,3	1,3	1,3	1,3
体积	4,75 l	4,75 l	4,75 l	4,75 l

## 混合备用溶液:

	实施例 29	实施例 30	实施例 31	实施例 32
体积	5 l	5 l	5 l	5 l
pH	7,0	7,0	7,0	7,0
Cl <sup>-</sup>	108,71 mM	108,71 mM	108,71 mM	108,71 mM
Na <sup>+</sup>	140,03 mM	140,03 mM	137,18 mM	137,18 mM
Ca <sup>+</sup>	1,75 mM	1,75 mM	1,75 mM	1,75 mM
Mg <sup>+</sup>	0,5 mM	0,5 mM	0,5 mM	0,5 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	40 mM	40 mM	37 mM	37 mM
葡萄糖	-	1,1 g/l	-	1,1 g/l
乳酸盐	-	-	3 mM	3 mM

## 实施例 33-36

## 四隔室袋

## 隔室 1:

	实施例 33	实施例 34	实施例 35	实施例 36
NaHCO <sub>3</sub>	95,5 mM	112 mM	139 mM	133 mM
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	304,5 mM	258 mM	661 mM	607 mM
pH	10,3	10,3	10,3	10,3
体积	0,196 l	0,196 l	0,098 l	0,098 l

## 隔室 2:

	实施例 33	实施例 34	实施例 35	实施例 36
HCl	38,74 mM	38,74 mM	39,19 mM	39,19 mM
NaCl	78,88 mM	78,88 mM	71,94 mM	71,94 mM
CaCl <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	1,99 mM	1,99 mM	1,88 mM	1,88 mM
MgCl <sub>2</sub> *6H <sub>2</sub> O	0,57 mM	0,57 mM	0,54 mM	0,54 mM
乳酸盐	-	3,41 mM	-	3,22 mM
pH	1,3	1,3	1,3	1,3
体积	1,764 l	1,764 l	1,862 l	1,862 l

## 隔室 3:

	实施例 33	实施例 34	实施例 35	实施例 36
葡萄糖	500 g/l	500 g/l	500 g/l	500 g/l
pH	2-2,5	2-2,5	2-2,5	2-2,5
体积	0,062 l	0,062 l	0,062 l	0,062 l

## 隔室 4:

	实施例 33	实施例 34	实施例 35	实施例 36
葡萄糖	500 g/l	500 g/l	500 g/l	500 g/l
pH	2-2,5	2-2,5	2-2,5	2-2,5
体积	0,103 l	0,103 l	0,103 l	0,103 l

## 混合备用溶液:

实施例 33	隔室 1+2+3	隔室 1+2+4	隔室 1+2+3+4
体积	2,022 l	2,063 l	2,125 l
pH	7,0	7,0	7,0
Cl <sup>-</sup>	107,8 mM	105,6 mM	102,5 mM
Na <sup>+</sup>	137,1 mM	134,4 mM	130,5 mM
Ca <sup>+</sup>	1,74 mM	1,70 mM	1,65 mM
Mg <sup>+</sup>	0,50 mM	0,49 mM	0,47 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	38,8 mM	38,0 mM	36,9 mM
葡萄糖	15,3 g/l	25,0 g/l	38,8 g/l

实施例 34	隔室 1+2+3	隔室 1+2+4	隔室 1+2+3+4
体积	2,022 l	2,063 l	2,125 l
pH	7,0	7,0	7,0
Cl <sup>-</sup>	107,8 mM	105,6 mM	102,5 mM
Na <sup>+</sup>	135,6 mM	132,9 mM	129,1 mM
Ca <sup>+</sup>	1,74 mM	1,70 mM	1,65 mM
Mg <sup>+</sup>	0,50 mM	0,49 mM	0,47 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	35,9 mM	35,2 mM	34,1 mM
葡萄糖	15,3 g/l	25,0 g/l	38,8 g/l
乳酸盐	2,98 mM	2,92 mM	2,83 mM

实施例 35	隔室 1+2+3	隔室 1+2+4	隔室 1+2+3+4
体积	2,022 l	2,063 l	2,125 l
pH	7,0	7,0	7,0
Cl <sup>-</sup>	113,2 mM	110,9 mM	107,7 mM
Na <sup>+</sup>	137,1 mM	134,3 mM	130,5 mM
Ca <sup>+</sup>	1,73 mM	1,70 mM	1,65 mM
Mg <sup>+</sup>	0,50 mM	0,49 mM	0,47 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	38,8 mM	38,0 mM	36,9 mM
葡萄糖	15,3 g/l	25,0 g/l	38,8 g/l

实施例 36	隔室 1+2+3	隔室 1+2+4	隔室 1+2+3+4
体积	2,022 l	2,063 l	2,125 l
pH	7,0	7,0	7,0
Cl <sup>-</sup>	113,2 mM	110,9 mM	107,7 mM
Na <sup>+</sup>	137,5 mM	134,7 mM	130,8 mM
Ca <sup>+</sup>	1,73 mM	1,70 mM	1,65 mM
Mg <sup>+</sup>	0,5 mM	0,49 mM	0,47 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	38,8 mM	38,0 mM	36,9 mM
葡萄糖	15,3 g/l	25,0 g/l	38,8 g/l
乳酸盐	2,97 mM	2,91 mM	2,82 mM

实施例 37-40

四隔室袋

隔室 1:

	实施例 37	实施例 38	实施例 39	实施例 40
NaHCO <sub>3</sub>	95,5 mM	112 mM	139 mM	133 mM
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	304,5 mM	258 mM	661 mM	607 mM
pH	10,3	10,3	10,3	10,3
体积	0,196 l	0,196 l	0,098 l	0,098 l

## 隔室 2:

	实施例 37	实施例 38	实施例 39	实施例 40
HCl	35,49 mM	35,49 mM	36,11 mM	36,11 mM
NaCl	78,88 mM	78,88 mM	71,94 mM	71,94 mM
CaCl <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	1,99 mM	1,99 mM	1,88 mM	1,88 mM
MgCl <sub>2</sub> *6H <sub>2</sub> O	0,57 mM	0,57 mM	0,54 mM	0,54 mM
乳酸盐	-	3,41 mM	-	3,22 mM
pH	1,3	1,3	1,3	1,3
体积	1,764 l	1,764 l	1,862 l	1,862 l

## 隔室 3:

	实施例 37	实施例 38	实施例 39	实施例 40
葡萄糖	500 g/l	500 g/l	500 g/l	500 g/l
pH	2-2,5	2-2,5	2-2,5	2-2,5
体积	0,062 l	0,062 l	0,062 l	0,062 l

## 隔室 4:

	实施例 37	实施例 38	实施例 39	实施例 40
葡萄糖	500 g/l	500 g/l	500 g/l	500 g/l
pH	2-2,5	2-2,5	2-2,5	2-2,5
体积	0,103 l	0,103 l	0,103 l	0,103 l

## 混合备用溶液:

实施例 37	隔室 1+2+3	隔室 1+2+4	隔室 1+2+3+4
体积	2,022 l	2,063 l	2,125 l
pH	7,5	7,5	7,5
Cl <sup>-</sup>	104,9 mM	102,8 mM	99,8 mM
Na <sup>+</sup>	137,1 mM	134,4 mM	130,5 mM
Ca <sup>+</sup>	1,74 mM	1,70 mM	1,65 mM
Mg <sup>+</sup>	0,50 mM	0,49 mM	0,47 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	38,8 mM	38,0 mM	36,9 mM
葡萄糖	15,3 g/l	25,0 g/l	38,8 g/l

实施例 38	隔室 1+2+3	隔室 1+2+4	隔室 1+2+3+4
体积	2,022 l	2,063 l	2,125 l
pH	7,5	7,5	7,5
Cl <sup>-</sup>	104,9 mM	102,8 mM	99,8 mM
Na <sup>+</sup>	135,6 mM	132,9 mM	129,1 mM
Ca <sup>+</sup>	1,74 mM	1,70 mM	1,65 mM
Mg <sup>+</sup>	0,50 mM	0,49 mM	0,47 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	35,9 mM	35,2 mM	34,1 mM
葡萄糖	15,3 g/l	25,0 g/l	38,8 g/l
乳酸盐	2,98 mM	2,92 mM	2,83 mM

实施例 39	隔室 1+2+3	隔室 1+2+4	隔室 1+2+3+4
体积	2,022 l	2,063 l	2,125 l
pH	7,5	7,5	7,5
Cl <sup>-</sup>	110,1 mM	107,9 mM	104,8 mM
Na <sup>+</sup>	137,1 mM	134,3 mM	130,5 mM
Ca <sup>+</sup>	1,73 mM	1,70 mM	1,65 mM
Mg <sup>+</sup>	0,50 mM	0,49 mM	0,47 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	38,8 mM	38,0 mM	36,9 mM
葡萄糖	15,3 g/l	25,0 g/l	38,8 g/l

实施例 40	隔室 1+2+3	隔室 1+2+4	隔室 1+2+3+4
体积	2,022 l	2,063 l	2,125 l
pH	7,5	7,5	7,5
Cl <sup>-</sup>	110,1 mM	107,9 mM	104,8mM
Na <sup>+</sup>	137,5	134,7 mM	130,8mM

Ca <sup>+</sup>	1,73 mM	1,70 mM	1,65 mM
Mg <sup>+</sup>	0,5 mM	0,49 mM	0,47 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	38,8 mM	38,0 mM	36,9 mM
葡萄糖	15,3 g/l	25,0 g/l	38,8 g/l
乳酸盐	2,97 mM	2,91 mM	2,82 mM

总之，基于以上结果，本发明人得出结论：只要包含这样比例的碳酸氢盐和碳酸盐以致二氧化碳CO<sub>2</sub>的分压与大气中CO<sub>2</sub>的分压为同一数量级，则可制备稳定而且生物相容的碳酸氢盐基溶液。

应理解对本文所述优选实施方案的各种改变和修改对本领域技术人员来说是显而易见的。可在不背离本发明精神和范围而且不缩小其附带优点的情况下进行这样的改变和修改。因而所附权利要求书涵盖这样的改变和修改。