



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111278482 A

(43)申请公布日 2020.06.12

(21)申请号 201880034126.7

(22)申请日 2018.05.22

(30)优先权数据

62/509,266 2017.05.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.11.22

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2018/053589 2018.05.22

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/215918 EN 2018.11.29

(71)申请人 阿德维托斯有限公司

地址 德国慕尼黑

(72)发明人 伯恩哈德·克赖曼

克里斯托夫·许斯特格

(74)专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事  
务所(普通合伙) 11413

代理人 刘晶晶 刘继富

(51)Int.Cl.

A61M 1/16(2006.01)

A61M 1/28(2006.01)

权利要求书3页 说明书40页 附图5页

(54)发明名称

用于除去二氧化碳的方法和系统

(57)摘要

提供了适用于体外肺支持的系统和方法,其使血液穿过半透膜暴露于透析液。透析液的特征在于缓冲剂,并对H<sup>+</sup>离子具有高缓冲能力。二氧化碳、碳酸氢根和氢阳离子穿过半透膜运送到透析液中。透析流体可以再循环并重复使用,并且可以调节其pH,并向其中添加其他流体。可以从血液中除去某些物质,可以基本上自动地或基本上连续地监视或定量从血液中除去的某些物质的量。该系统和方法适用于治疗或预防呼吸性酸中毒、代谢性酸中毒以及以肺功能障碍、肾功能障碍或肝功能障碍为特征的疾病。

1. 一种用于从生物流体中除去至少一种不期望的物质的方法,所述方法包括:(a)使所述生物流体穿过半透膜暴露于透析流体,其中所述透析流体的特征在于:(i) pH为pH 8.0至pH 11.0,(ii) pKa值为7.0至11.0的至少一种缓冲剂,以及(iii)对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力为至少12毫摩尔/升。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述至少一种不期望的物质选自二氧化碳(CO<sub>2</sub>)、氢阳离子(H<sup>+</sup>)、碳酸氢根(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)及其溶剂化物。

3. 根据权利要求1所述的方法,其还包括:(b)对从所述生物流体除去的选自二氧化碳(CO<sub>2</sub>)、氢阳离子(H<sup>+</sup>)、碳酸氢根(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)及其溶剂化物中的一种或多于一种不期望的物质的量进行自动化定量。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中对从所述生物流体除去的选自二氧化碳(CO<sub>2</sub>)、氢阳离子(H<sup>+</sup>)、碳酸氢根(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)及其溶剂化物中的一种或多于一种不期望的物质的量进行自动化定量的特征在于:测量在使所述生物流体穿过半透膜暴露于透析流体之前所述透析流体的pH与在穿过半透膜接触生物流体之后所述透析流体的pH的差。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述生物流体是血液。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述透析流体包含选自三(羟甲基)氨基甲烷(Tris, THAM)、碳酸根/碳酸氢根和白蛋白中的至少一种缓冲剂。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述透析流体的pH为pH 8.0至pH 9.0,并且包含(i) 10毫摩尔/升至40毫摩尔/升的碳酸根/碳酸氢根和(ii) 10g/l至60g/l的白蛋白。

8. 根据权利要求1所述的方法,其还包括:(c)处理所述透析流体。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中(c)处理所述透析流体的特征在于:使所述透析流体暴露于(i)吸附剂、(ii)膜、(iii)酸性pH和(iv)碱性pH中的一种或多于一种。

10. 根据权利要求8所述的方法,其中(c)处理所述透析流体的特征在于:从所述透析流体中除去二氧化碳、H<sup>+</sup>或HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>。

11. 根据权利要求1所述的方法,其还包括:(d)使所述透析流体再循环。

12. 一种用于体外处理来自人类或动物对象的血液的方法,所述方法包括:

(a)从所述对象的静脉或动脉中抽取血液;

(b)使所述血液穿过半透膜暴露于透析流体,其中所述透析流体的特征在于:(i) pH为pH 8.0至pH 11.0,(ii) pKa值为7.0至11.0的至少一种缓冲剂,以及(iii)对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力为至少12毫摩尔/升;

(c)从所述血液中除去至少一种不期望的物质;和

(d)使所述血液返回至所述对象。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述至少一种不期望的物质选自二氧化碳(CO<sub>2</sub>)、氢阳离子(H<sup>+</sup>)、碳酸氢根(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)及其溶剂化物。

14. 根据权利要求13所述的方法,其还包括:(e)对从所述血液中除去的选自二氧化碳(CO<sub>2</sub>)、氢阳离子(H<sup>+</sup>)、碳酸氢根(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)及其溶剂化物中的一种或多于一种不期望的物质的量进行自动化定量。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中对从所述血液中除去的选自二氧化碳(CO<sub>2</sub>)、氢阳离子(H<sup>+</sup>)、碳酸氢根(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)及其溶剂化物中的一种或多于一种不期望的物质的量进行自动化定量的特征在于:测量在使所述血液穿过半透膜暴露于透析流体之前所述透析流体的pH

与在穿过半透膜接触血液之后所述透析流体的pH的差。

16. 根据权利要求12所述的方法,其中所述透析流体包含选自三(羟甲基)氨基甲烷(Tris, THAM)、碳酸根/碳酸氢根和白蛋白中的至少一种缓冲剂。

17. 根据权利要求12所述的方法,其中所述透析流体的pH为pH 8.0至pH 9.0,并且包含(i) 10毫摩尔/升至40毫摩尔/升的碳酸根/碳酸氢根和(ii) 10g/l至60g/l的白蛋白。

18. 根据权利要求12所述的方法,其还包括:(f) 处理所述透析流体。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中(f) 处理所述透析流体的特征在于:使所述透析流体暴露于(i) 吸附剂、(ii) 膜、(iii) 酸性pH和(iv) 碱性pH中的一种或多种。

20. 根据权利要求18所述的方法,其中(f) 处理所述透析流体的特征在于:从所述透析流体中除去二氧化碳、 $H^+$ 或 $HCO_3^-$ 。

21. 根据权利要求12所述的方法,其还包括:(g) 使所述透析流体再循环。

22. 一种治疗患有酸/碱失衡的对象的方法,所述方法包括:

(a) 从所述对象抽取生物流体;

(b) 使所述生物穿过半透膜暴露于透析流体,其中所述透析流体的特征在于:(i) pH为pH 8.0至pH 11.0, (ii) 至少一种pKa值为7.0至11.0的缓冲剂,以及(iii) 对 $H^+$ 离子的缓冲能力为至少12毫摩尔/升;

(c) 从所述生物流体中除去至少一种不期望的物质;和

(d) 使所述生物流体返回至所述对象。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述至少一种不期望的物质选自二氧化碳( $CO_2$ )、氢阳离子( $H^+$ )、碳酸氢根( $HCO_3^-$ )及其溶剂化物。

24. 根据权利要求23所述的方法,其还包括:(e) 对从所述生物流体中除去的选自二氧化碳( $CO_2$ )、氢阳离子( $H^+$ )、碳酸氢根( $HCO_3^-$ )及其溶剂化物中的一种或多种不期望的物质的量进行自动化定量。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中对从所述生物流体中除去的选自二氧化碳( $CO_2$ )、氢阳离子( $H^+$ )、碳酸氢根( $HCO_3^-$ )及其溶剂化物中的一种或多种不期望的物质的量进行自动化定量的特征在于:测量在使所述生物流体穿过半透膜暴露于透析流体之前所述透析流体的pH与在穿过半透膜接触生物流体之后所述透析流体的pH的差。

26. 根据权利要求22所述的方法,其中所述透析流体包含选自三(羟甲基)氨基甲烷(Tris, THAM)、碳酸根/碳酸氢根和白蛋白中的至少一种缓冲剂。

27. 根据权利要求22所述的方法,其中所述透析流体的pH为pH 8.0至pH 9.0,并且包含(i) 10毫摩尔/升至40毫摩尔/升的碳酸根/碳酸氢根和(ii) 10g/l至60g/l的白蛋白。

28. 根据权利要求22所述的方法,其还包括:(f) 处理所述透析流体。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中(f) 处理所述透析流体的特征在于:使所述透析流体暴露于(i) 吸附剂、(ii) 膜、(iii) 酸性pH和(iv) 碱性pH中的一种或多种。

30. 根据权利要求28所述的方法,其中(f) 处理所述透析流体的特征在于:从所述透析流体中除去二氧化碳、 $H^+$ 或 $HCO_3^-$ 。

31. 根据权利要求22所述的方法,其还包括:(g) 使所述透析流体再循环。

32. 根据权利要求22所述的方法,其中所述患有酸/碱失衡的对象患有选自呼吸性酸中毒、代谢性酸中毒、肺衰竭、肝衰竭和肾衰竭中的一种或多种病症。

33. 一种用于通过疗法治疗人类或动物对象的方法的透析液,其特征在于:

(i) pH为pH 8.0至pH 11.0;

(ii) pKa值为7.0至11.0的至少一种缓冲剂;和

(iii) 对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力为12毫摩尔/升或大于12毫摩尔/升。

34. 一种用于确定透析流体的缓冲能力的方法,所述方法包括用酸溶液或碱溶液基本上连续地滴定所述透析流体,以为所述透析流体提供期望或最佳的pH。

35. 一种用于基本上连续地且基本上自动地计算生物流体的pCO<sub>2</sub>的方法,所述方法包括:确定透析循环中存在的透析流体的pH和碳酸氢根浓度,其中确定透析流体的pH和碳酸氢根浓度是通过用酸溶液或碱溶液基本上连续地滴定所述透析流体以为所述透析流体提供期望或最佳的pH来进行的。

## 用于除去二氧化碳的方法和系统

### 技术领域

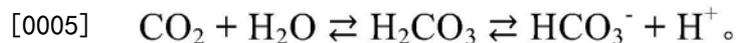
[0001] 本文描述了用于体外肺支持的系统和方法。可以提供透析流体，并且二氧化碳、碳酸氢根和氢阳离子可以有效地从例如血液等生物流体穿过半透膜运送进入透析液。本系统和方法用于治疗或预防与血液中存在不期望的物质和/或与不期望的血液pH相关的多种病症，例如肺、肾或肝的功能障碍。

### 背景技术

#### [0002] 血液中的代谢物运送

[0003] 脊椎动物(人类或动物)体内主要由细胞呼吸作用产生的代谢物之一是二氧化碳(CO<sub>2</sub>)。在脊椎动物(人类或动物)体内，由于代谢活动，在外周组织中产生二氧化碳。在外周组织的毛细血管中，组织中产生的二氧化碳沿其分压梯度扩散到血液中，主要扩散到红细胞中。在脊椎动物体内，二氧化碳在血液中运送通过三种主要方式进行：(a) 溶解的CO<sub>2</sub>(在血液中二氧化碳的溶解度比氧高得多)，(b) 与例如血红蛋白和血浆蛋白质等血液蛋白质结合，和(c) 以离子对形式：碳酸氢根离子和H<sup>+</sup>离子。在静止的成年人中，每分钟产生约10mmol的CO<sub>2</sub>。此外，在红细胞中每分钟产生大约8mmol H<sup>+</sup>离子(约15000mmol/天)。肾通常每天除去约100mmol H<sup>+</sup>离子。这是根据成年人(5升)的血液量计算的，每分钟将10mmol CO<sub>2</sub>加载到5升的血液中，即每升血液2mmol H<sup>+</sup>离子。

[0004] 在分子水平上，与蛋白质结合的二氧化碳(b)通过血液蛋白质(例如血红蛋白)的氨基而与例如血红蛋白和血浆蛋白质等血液蛋白质可逆地结合，从而形成氨基甲酰蛋白，例如氨基甲酰血红蛋白。二氧化碳通常不像氧那样与铁结合，而是与血红蛋白的氨基结合，并与其他血液蛋白质(尤其是血浆蛋白质)的多肽链上的氨基结合。源自二氧化碳的碳酸氢根离子(c)，在其进入红血球(红细胞)后与水结合形成碳酸(H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)。该反应主要由碳酸酐酶催化，该酶尤其在红细胞中发现。该酶还存在于肺内皮和人体其他部位。然后碳酸分解成碳酸氢根离子(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)和氢离子：



[0006] 该反应的反应物(离析物和产物)以动态平衡形式存在——如上式中箭头(⇌)所定性指示的那样。根据勒夏特列原理，添加或除去一种或多种反应物(无论是体内还是体外)都会导致反应根据平衡发生移动。对于这样发生反应而言并不严格地需要碳酸酐酶。但是，这对于有效转换而言是重要的。

[0007] 由于代谢活动，人体或动物体还产生酸性有机分子。酸性有机分子是H<sup>+</sup>离子的另一个来源。H<sup>+</sup>离子的存在影响血液pH。然而，在人体或动物体内，例如血液等流体必须保持在窄的pH范围内，例如在人体内保持在pH7.35至7.45，即弱碱性。因此，血液的缓冲是重要的。当对象患有与H<sup>+</sup>离子过量相关的病症时，血液的缓冲能力通常不足以将血液维持在该pH范围内。

[0008] 通常，当碳酸离解成氢离子和碳酸氢根离子时形成的氢阳离子可以与血液中的蛋白质结合，特别是与红细胞中的蛋白质结合。结合氢阳离子的主要细胞内氢阳离子受体或

缓冲剂是血红蛋白。氢阳离子主要结合血红蛋白的组氨酸侧链。

[0009] 碳酸氢根在生理pH缓冲系统中起着至关重要的生化作用。在健康的脊椎动物(人类或动物)体内, (a) 约5%的二氧化碳原样运送, 溶解在血浆中; (b) 约10%的二氧化碳被运送结合至血液蛋白质, 特别是血红蛋白和血浆蛋白质; (c) 大部分的二氧化碳以碳酸氢根离子和氢阳离子的形式运送; 后者主要与蛋白质结合。

[0010] 在健康的人类或动物体的呼吸器官, 即肺中, 释放出二氧化碳, 从而降低了CO<sub>2</sub>的分压(pCO<sub>2</sub>)。(人类)对象的动脉血中pCO<sub>2</sub>的正常值为35mmHg至45mmHg。大于45mmHg的pCO<sub>2</sub>被称为“高pCO<sub>2</sub>”或“增加的pCO<sub>2</sub>”。换气不足是高pCO<sub>2</sub>的一个可能原因。如果对象动脉血中的pCO<sub>2</sub>高于45mmHg, 则该对象可能需要治疗以降低pCO<sub>2</sub>。

#### [0011] 酸中毒

[0012] 术语酸中毒指哺乳动物体内酸度增加。酸中毒可以通过测量对象的体液(特别是血浆、更特别是动脉血浆)的pH来确定。在哺乳动物, 特别是人类中, 酸中毒的特征在于动脉血浆的pH低于7.35。人体或动物体通常不耐受低于6.8的血液pH值, 因为超出该范围的pH通常会导致不可逆的细胞损伤。因此, 酸中毒的特征在于动脉血浆的pH为6.8至小于7.35。血红蛋白以及血浆蛋白质(在较小程度上)能够缓冲血液的pH, 例如过量的氢阳离子。氢阳离子的缓冲使血液在组织毛细血管中穿行时的pH变化最小化。然而, 缓冲能力不是无限的, 因此可能发生酸中毒。

[0013] 通常, 基于血浆中酸度的分子原因, 患有酸中毒的对象可以分为两个主要的亚组, 即呼吸性酸中毒和代谢性酸中毒。实际上, 这两种病症之间存在重叠的情况, 即给定的对象可能患有以下任一种: (i) 代谢性酸中毒或(ii)呼吸性酸中毒或(iii)代谢性酸中毒和呼吸性酸中毒的组合。

[0014] 在任一种情况下, 酸中毒的症状包括头痛、意识模糊、疲倦、嗜睡、震颤和中枢神经系统的功能障碍, 如果没有干预, 它们可能发展成昏迷。因此, 需要治疗患有酸中毒的对象。

[0015] 在分子水平上, 代谢性酸中毒是由酸性有机分子的数量增加引起的, 所述量增加是由于因代谢活动增加导致的有机酸(例如乳酸)的产生增加和/或经由肾排泄酸的能力受干扰而引起的。慢性肾衰竭(CRF)中的代谢性酸中毒是排泄非挥发性酸的能力降低和碳酸氢根的肾合成减少的结果, 因此是体内氢阳离子增加的结果。有机酸可以例如源自蛋白质分解代谢的氨基酸残基或源自饥饿期间或糖尿病性酸中毒时酮酸的积累(酮症)。在许多情况下, 身体试图通过呼吸来补偿代谢性酸中毒(呼吸补偿), 但是, 非挥发性代谢物不会通过这种途径排泄, 受影响的对象有衰竭的风险, 导致呼吸衰竭。当代谢性酸中毒严重且不能再由肺充分补偿时, 可能需要向体内输注缓冲化合物(例如碳酸氢盐)来治疗。慢性肾衰竭(CRF)中的代谢性酸中毒的症状也可以通过肾透析进行治疗。肾透析的特殊形式称为血液透析, 并基于可从体液中过滤废物、盐和流体的装置。血液透析是治疗晚期肾衰竭的最常见方法。但是, 维持透析疗法通常不能完全纠正代谢性酸中毒的碱缺乏(例如, Koppale等人, *Kidney International*, 2005; 67 (S95): S21-S27综述)。

[0016] 在分子水平上, 呼吸性酸中毒是由于换气减少(换气不足)而在血液中累积二氧化碳所致。其通常是由肺功能障碍引起的, 尽管头部受伤、药物(尤其是麻醉药和镇静剂)和中枢神经系统异常(例如脑瘤)也能引起该病症。其也可以由于对慢性代谢性碱中毒的补偿响应而发生。如果呼吸性酸中毒持续存在, 例如在损害肺功能的疾病(例如晚期气肿和肌肉营

营养不良)的情况下持续存在,作为外部碳酸氢根输注的这种补偿机制不能有效地逆转与未补偿的呼吸性酸中毒相关的二氧化碳的累积。在这些情况下,可能指示使用肺支持。

#### [0017] 用于肺支持和用于治疗呼吸性酸中毒的系统

[0018] 医学上的重大突破之一是用于患有呼吸衰竭的对象的机械通气的发明以及后续使用。在德国,每年有超过240000名对象进行机械通气,平均治疗期为10天。这些对象的平均死亡率约为35%。如果其他器官功能障碍与呼吸衰竭同时发生,则死亡率增加至约75%。

[0019] 机械通气是一种机械辅助或替代自发呼吸的方法。机械通气可能涉及机器(呼吸机),或者呼吸可能由医疗保健专业人员协助。在这两种情况下,机械通气都可能涉及渗透到对象体内的装置(“侵入式机械通气”),即通过口腔渗透(例如,气管导管)或通过皮肤渗透(例如,气管造口术导管)。机械通气的主要方法有两种,即将气体(例如空气)推入气管的正压通气,和负压通气,其中将患者的胸腔置于低压室中从而引起胸腔扩张,并由此使空气吸入患者的肺中。除了机械通气的所有积极作用外,其也存在缺点,例如通气约48小时后撤机重症监护病房(ICU)中治疗的镇静对象的内部器官(例如肝)的血液灌注降低最多30%、血压降低、腹腔内压力升高、肾排泄功能降低、呼吸机诱发的肺损伤(VILI)、气压伤、容积伤、肺不张伤和生物伤、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、肺炎、呼吸困难(参见,例如Larsen and Ziegenfuß, Beatmung, Springer, Berlin Heidelberg, 2013; Schmidt等人, Intensive Care Med., 2014; 40:1-10)。

[0020] 机械通气的一些不期望后果可以通过体外肺支持系统解决。这些系统的目的是体外血液氧合或体外除去血液二氧化碳。如今,体外膜氧合(ECMO)是最常用的一种体外肺支持治疗方法,并且用于辅助或替代肺功能。将血液从体内取出,并引入具有将血液与气相(氧或包含氧的气体混合物,例如空气,或氧吹扫气体混合物)分开的膜(用于短期治疗的多孔膜或用于长期治疗的非多孔膜)的装置,这可以使血液氧合。由于ECMO期间的体外血液流量类似于最高约7升/分钟的心输出量,因此可以通过在系统中包括泵(ECLS、体外生命支持)而将ECMO与心脏支持相结合。作为膜氧合的替代方法,可以将氧直接引入体外血液中,例如,通过氧(过)饱和液体来进行,如美国专利6344489和美国专利6607698中所述,这些专利的公开内容通过引用并入本文。然而,液体的体外引入通常会增加血液的体积,使得需要在将富含气体的血液重新引入人体或动物体内之前减小体积。引入气体饱和或气体过饱和的液体增加气泡形成的风险。通常,气泡,特别是氧气泡的存在会引起血液蛋白质不期望的变性,使得这些方法和系统需要格外小心,以使气泡形成最小化。或者,可以在没有气体交换膜的情况下直接将血液氧合,例如通过气泡氧合器将氧注入血液中。该方法与不期望的泡沫形成和气体栓塞的风险相关。这种方法不适合治疗酸中毒。

[0021] 体外肺支持的另一个重点是体外CO<sub>2</sub>去除(ECCO<sub>2</sub>R)。例如在呼吸性酸中毒的情况下,可以指示这种治疗。如Baker等人, J. Intens. Care Soc., 2012; 13: 232-236所综述的, ECCO<sub>2</sub>R系统通常依赖于气体交换膜的使用,二氧化碳通过该膜扩散出体外血液进入气室。根据Baker等人, AV-ECCO<sub>2</sub>R系统(Novalung, 德国)是迄今为止使用最广泛的ECCO<sub>2</sub>R技术。该系统依赖于使体外回路中的血液与气体渗透膜接触,该气体渗透膜在膜的另一侧具有作为“吹扫气体”的气体(氧,或包含氧的气体混合物),从而允许二氧化碳气体穿过该膜并通过吹扫气的流动将其从气室中除去。

[0022] WO 2010/091867 (Novalung) (其公开内容通过引用并入本文)描述了一种用于在

三室系统中处理生物液体的设备。第一室适合于接收例如血液等生物液体,并且第二室通过气体可渗透但液体不可渗透的膜与第一室隔开,其能够任选地接收例如氧等气体。由于膜的气体可渗透性,二氧化碳气体可以从第一室扩散至第二室,从而提供ECCO<sub>2</sub>R,并且任选地,氧气可以从第二室扩散至第一室。由此,提供了体外肺支持。例如水等小分子可以穿过液体渗透膜从第一室进入第三室而被除去。

[0023] 总之,设计用于体外二氧化碳去除的常规方法和设备依赖于气体作为透析液。该三室系统相对复杂,并且可能与不利的高流动阻力相关。作为替代方案,正在商业上提供Respiratory Dialysis<sup>®</sup> (ALung Technologies)。该方法依赖于吹扫气体而不是透析液。该方法不适用于调节血液的酸碱平衡和/或电解质体内平衡,并且不适用于常规的透析装置(Cove等人,Critical Care 2012;16:232)。

[0024] 本领域中已描述了含有碳酸根/碳酸氢根的透析液(Aucella等人,Contrib.Nephrol.2007;156:287-296;Viganò等人,Ronco/Cruz(eds.):Hemodialysis-From Basic Research to Clinical Practice)。然而,所描述的液体的特征在于35mmol至48mmol的相对高的碳酸氢根浓度。这种透析液不适合或不适用于从血液中除去过量的碳酸氢根。这种透析液使用乙酸作为另外的成分。

[0025] 对于现有技术的ECCO<sub>2</sub>R,比ECMO低的血液流量是合适的(即约2升/分钟或低于2l/分钟)。例如在常用的pECLA(无泵体外肺辅助)中实现这种血液流量。通常,根据以下原则,血液氧合和血液二氧化碳去除的效率均取决于血液流量:血液流量越高,对整个对象(例如患者)的氧合越好,而血液流量越低,从血液中除去二氧化碳(ECCO<sub>2</sub>R)越好。通常,高流量(适用于ECMO)指>2400ml/分钟;中等流量(适用于ECMO和ECCO<sub>2</sub>R)指800ml/分钟至2400ml/分钟,低流量(适用于ECCO<sub>2</sub>R)指<800ml/分钟。

[0026] 液体呼吸是肺支持的替代形式,其中,正常呼吸空气的生物体通过TLV(全液体换气)或PLV(部分液体换气)的方法而不是呼吸空气来呼吸富含氧的液体(例如全氟化碳),由此通过机械呼吸机将含有PFC(全氟化碳)的液体注入肺中,以运送呼吸气体,例如氧和二氧化碳(参见Lachmann等人,Intensivmed.und Notfallmed.,1997;34:513-526)。液体呼吸应用的标准模式尚未建立。

[0027] 根据现有技术,进行将对象的血液抽出到体外回路中不仅是为了肺支持(氧合和/或CO<sub>2</sub>去除),而且还为了支持其他器官,例如肝或肾。在许多情况下,患者患有多个器官的衰竭,因此可能表明需要使用肺支持(例如呼吸机)和肝支持以及肾支持(特别是透析,例如血液透析)的组合治疗。考虑到所涉及的装置数量,这种组合治疗相对复杂,因此难以在临床实践中常规使用。

[0028] 待解决的问题

[0029] 本发明的目的是提供适用于治疗酸中毒的新颖系统和方法。优选提供一种通用的方法,该方法适用于治疗患有呼吸性酸中毒、代谢性酸中毒或呼吸性酸中毒和代谢性酸中毒的任何形式的组合的对象。本发明的另一个目的是提供一种从生物流体(例如通常是血液),特别是从人体或动物体除去代谢物,特别是除去二氧化碳的改进方法。又一个目的是提供一种除去二氧化碳的改进方法,该方法克服了常规ECCO<sub>2</sub>R中与血液空气接触相关的缺点。

[0030] 本发明的另一个目的是提供一种肺支持体,该肺支持体具有优异的肺支持定量能

力,用于除去mmol范围的CO<sub>2</sub>(或替代地或另外地用于除去H<sup>+</sup>/碳酸氢根离子对)。进一步的目的是提供以更高的量,即mmol范围内组合除去H<sup>+</sup>和碳酸氢根。又一个目的是提供一种适合于治疗多个器官衰竭的方法,包括肺衰竭、肝衰竭和肾衰竭的任何组合,优选地用单个装置来治疗。如本文所提供的,使用从生物液体(特别是血液)中除去二氧化碳的系统和方法可以实现这些和其他目的。

[0031] 当前描述的系统和方法允许纠正、治疗或预防酸中毒,促进呼吸并提供时间以从急性代偿失调中恢复。本发明的其他优点与当前描述的系统和方法的要素相关。

## 发明内容

[0032] 本文描述了实现上述目的以及解决现有技术方法和过程的缺点的系统和方法。具体地,本文所述的系统和方法相对于依赖于气体作为透析液的体外去除二氧化碳的常规方法或过程提供了优势。本文所述的系统和方法在用于体外去除二氧化碳的方法中使用液体(透析液或透析流体)。该方法允许有效地从血液中除去二氧化碳,用于将血液pH值调节至期望值或正常值,并用于调节(增加或减少)血液中的碳酸氢根浓度。可以自动地且基本上连续地测量和监测透析流体的pH。类似地,可以容易地、基本上自动地并且基本上连续地监测和测量从血液中除去的二氧化碳或氢离子或碳酸氢根的量,从而为本文所述的系统和方法提供相对顺利和容易的优化。这样的信息可以被传送给主要护理人员以优化患者治疗。因此,本文所述的系统和方法能够基于个体对象的需求实现通用的器官支持。例如,取决于肝和肾的功能,本文所述的系统和方法提供肺支持,并且在许多情况下提供肝支持和肾支持。此外,本文所述的系统和方法提供了在患有酸碱失衡例如代谢性酸中毒或呼吸性酸中毒的对象的情况下使血液pH稳定或正常化的方法。通常,血液pH的期望值或正常值为pH 7.35至7.45,优选7.36至7.44,更优选7.37至7.43,更优选7.38至7.42,更优选7.39至7.41,最优选约7.40。通常,pH 6.8至pH 8.0的血液pH范围是可接受的。

[0033] 根据本文所述的系统和方法,合适的透析流体可具有以下特征:

[0034] (i) pH为pH 8.0至pH 11.0;

[0035] (ii) pKa值为7.0至11.0的至少一种缓冲剂;

[0036] (iii) 对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力为约12mmol/升H<sup>+</sup>离子或大于12mmol/升H<sup>+</sup>离子。

[0037] 本文描述了缓冲能力和pH的细节以及其他细节,并且本文描述了根据本发明的用于确定缓冲能力的测定法。用于透析流体的合适的缓冲剂包括,例如,三(羟甲基)氨基甲烷(Tris, THAM)、碳酸根/碳酸氢根和水溶性蛋白质,例如白蛋白。

[0038] 通常,本文所述的系统和方法提供了一种用于从生物流体(例如血液)中除去至少一种不期望的物质的方法,该方法通过使生物流体(例如血液)穿过半透膜暴露于透析流体而进行,其中透析流体具有本文所述的优选性质。此外,通常本文所述的系统和方法提供了一种用于从生物流体(例如血液)中除去至少一种不期望的物质的方法,所述方法通过如下步骤进行:(i) 将生物流体引入装置的第一室中,该装置具有由半透膜隔开的第一室和第二室,以及(ii) 将具有本文定义的优选性质的透析流体引入装置的第二室中。因此,本文所述的系统和方法提供了改进的手段,其用于体外除去二氧化碳和用于调节血液的pH、缓冲能力。在该说明书和在所附权利要求中提供了本文所述的系统和方法的特别优选和有利的实施方案。

[0039] 在第一方面,本发明提供了一种用于从生物流体中除去至少一种不期望的物质的方法,所述方法的特征在于:(a)使生物流体穿过半透膜暴露于透析流体,其中所述透析流体的特征在于:(i)pH为pH 8.0至pH 11.0,(ii)pKa值为7.0至11.0的至少一种缓冲剂,以及(iii)对 $H^+$ 离子的缓冲能力为至少12mmol/升。至少一种不期望的物质可以是二氧化碳( $CO_2$ )、氢阳离子( $H^+$ )、碳酸氢根( $HCO_3^-$ )及其溶剂化物中的一种或多种。该方法的特征还在于:(b)对从生物流体中除去的选自二氧化碳( $CO_2$ )、氢阳离子( $H^+$ )、碳酸氢根( $HCO_3^-$ )及其溶剂化物中的一种或多种不期望的物质的量进行自动化定量。对从生物流体中除去的选自二氧化碳( $CO_2$ )、氢阳离子( $H^+$ )、碳酸氢根( $HCO_3^-$ )及其溶剂化物中的一种或多种不期望的物质的量进行自动化定量的特征在于,根据缓冲能力和流量,测量在使生物流体穿过半透膜暴露于透析流体之前透析流体的pH和在接触穿过半透膜的生物流体之后透析流体的pH的差异。生物流体可以是血液。

[0040] 透析流体可以具有至少一种缓冲剂,其可以是三(羟甲基)氨基甲烷(Tris,THAM)、碳酸根/碳酸氢根和白蛋白。此外,透析流体的pH可以为pH 8.0至pH 9.0,并且包含(i)10毫摩尔/升的至40毫摩尔/升的碳酸根/碳酸氢根和(ii)10g/l至60g/l的白蛋白。该方法的特征还可以在于(c)处理透析流体,并且处理透析流体的特征可以在于,使透析流体暴露于(i)吸附剂、(ii)膜、(iii)酸性pH和(iv)碱性pH中的一种或多种。另外,处理透析流体的特征可以在于,从透析流体中除去二氧化碳。此外,该方法的特征可以在于(d)使透析流体再循环。

[0041] 在第二方面,本发明提供了一种用于体外处理来自人类或动物对象的血液的方法,该方法通过如下步骤进行:(a)从对象的静脉或动脉中抽血;(b)使血液穿过半透膜暴露于透析流体,其中透析流体的特征在于:(i)pH为pH 8.0至pH 11.0,(ii)pKa值为7.0至11.0的至少一种缓冲剂,以及(iii)对 $H^+$ 离子的缓冲能力为至少12毫摩尔/升;(c)从血液中除去至少一种不期望的物质;和(d)将血液返回至对象。至少一种不期望的物质可以是二氧化碳( $CO_2$ )、氢阳离子( $H^+$ )、碳酸氢根( $HCO_3^-$ )及其溶剂化物中的一种或多种。该方法的特征还在于:(e)对从血液中除去的选自二氧化碳( $CO_2$ )、氢阳离子( $H^+$ )、碳酸氢根( $HCO_3^-$ )及其溶剂化物中的一种或多种不期望的物质的量进行自动化定量,并且对从血液中除去的选自由二氧化碳( $CO_2$ )、氢阳离子( $H^+$ )、碳酸氢根( $HCO_3^-$ )及其溶剂化物中的一种或多种不期望的物质的量进行自动化定量的特征在于,测量在使血液穿过半透膜暴露于透析流体之前透析流体的pH和在接触穿过半透膜的血液之后透析流体的pH的差。透析流体可以含有三(羟甲基)氨基甲烷(Tris,THAM)、碳酸根/碳酸氢根和白蛋白中的至少一种缓冲剂。另外,透析流体的pH可以为pH 8.0至pH 9.0,并且含有(i)10毫摩尔/升至40毫摩尔/升的碳酸根/碳酸氢根和(ii)10g/l至60g/l的白蛋白。该方法的特征还可以在于(f)处理透析流体,并且处理透析流体的特征可以在于,使透析流体暴露于(i)吸附剂、(ii)膜、(iii)酸性pH和(iv)碱性pH中的一种或多种。另外,处理透析流体的特征可以在于,从透析流体中除去二氧化碳。此外,该方法的特征可以在于(g)使透析流体再循环。

[0042] 在第三方面,本发明提供了一种治疗患有酸/碱失衡的对象的方法,该方法通过如下步骤进行:(a)从对象抽取生物流体;(b)使生物流体穿过半透膜暴露于透析流体,其中透析流体的特征在于:(i)pH为pH 8.0至pH 11.0,(ii)pKa值为7.0至11.0的至少一种缓冲剂,以及(iii)对 $H^+$ 离子的缓冲能力为至少12毫摩尔/升;(c)从生物流体中除去至少一种不期

望的物质；和(d)将生物流体返回至对象。至少一种不期望的物质可以是二氧化碳(CO<sub>2</sub>)、氢阳离子(H<sup>+</sup>)、碳酸氢根(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)及其溶剂化物中的一种或多种。该方法的特征还可以在于：(e)对从生物流体中除去的选自二氧化碳(CO<sub>2</sub>)、氢阳离子(H<sup>+</sup>)、碳酸氢根(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)及其溶剂化物中的一种或多种不期望的物质的量进行自动化定量。对从生物流体中除去的选自二氧化碳(CO<sub>2</sub>)、氢阳离子(H<sup>+</sup>)、碳酸氢根(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)及其溶剂化物中的一种或多种不期望的物质的量进行自动化定量的特征可以在于，测量在使生物流体穿过半透膜暴露于透析流体之前透析流体的pH和在接触穿过半透膜的生物流体之后透析流体的pH的差。透析流体可以包含三(羟甲基)氨基甲烷(Tris, THAM)、碳酸根/碳酸氢根和白蛋白中的至少一种缓冲剂。另外，透析流体的pH可以为pH 8.0至pH 9.0，并且包含(i) 10毫摩尔/升至40毫摩尔/升的碳酸根/碳酸氢根和(ii) 10g/l至60g/l的白蛋白。该方法的特征还可以在于：(f)处理透析流体，并且处理透析流体的特征可以在于，使透析流体暴露于(i)吸附剂、(ii)膜、(iii)酸性pH和(iv)碱性pH中的一种或多种。另外，处理透析流体的特征可以在于，从透析流体中除去二氧化碳。此外，该方法的特征可以在于(g)使透析流体再循环。此外，患有酸/碱失衡的对象可以患有呼吸性酸中毒、代谢性酸中毒、肺衰竭、肝衰竭和肾衰竭中的一种或多种。

[0043] 在第四方面，本发明提供了一种用于本文所述的任意方法或用于通过疗法治疗人类或动物对象的透析液，其特征在于(i) pH为pH 8.0至pH 11.0，(ii) pKa值为7.0至11.0的至少一种缓冲剂；和(iii)对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力为至少12毫摩尔/升。透析流体可以包含三(羟甲基)氨基甲烷(Tris, THAM)、碳酸根/碳酸氢根和白蛋白中的至少一种缓冲剂。另外，透析流体的pH可以为pH 8.0至pH 9.0，并且含有(i) 10毫摩尔/升至40毫摩尔/升的碳酸根/碳酸氢根和(ii) 10g/l至60g/l的白蛋白。

[0044] 在第五方面，本发明提供了一种用于确定透析流体的缓冲能力的方法，该方法包括用酸或碱溶液基本上连续地滴定透析流体，以为透析流体提供期望的pH或最佳的pH。

[0045] 在第六方面，本发明提供了一种用于基本上连续地或基本上自动地计算生物流体的pCO<sub>2</sub>的方法，所述方法包括：确定透析循环中存在的透析流体的pH和碳酸氢根浓度，其中确定透析流体的pH和碳酸氢根浓度是通过用酸或碱溶液基本上连续地滴定透析流体以为透析流体提供期望pH或最佳的pH来进行的。

## 附图说明

[0046] 图1提供了如本文所述的透析系统以及经历如本文所述的治疗方法的人类对象的图。

[0047] 图2提供了本文所述的透析系统的图。

[0048] 图3显示了如实施例1所述的包含碳酸氢根和/或白蛋白的溶液的缓冲能力。

[0049] 图4举例说明了本文所述的方法与实施例2中所述参考方法的比较。

[0050] 图5显示了如实施例3中所述的随时间变化的透析流体和血液中的Ca<sup>2+</sup>水平。

[0051] 图6显示了在用本文所述的透析系统(改良的HepaWash<sup>®</sup> LK2001透析装置(HepaWash, 慕尼黑, 德国))治疗期间血液和透析液的pH值。血液pH在通过透析器时可以改变。血液和透析液的pH值之间存在直接关系。透析装置可以根据进入透析器的两种液体的流量来调节进入透析器的透析液的pH。

[0052] 图7示出了根据 $\text{HCO}_3^-$ 浓度变化的通过本文所述的透析系统的流量。流量随着 $\text{HCO}_3^-$ 浓度的增加而降低(流量随浓度增加毫摩尔/升而降低ml/分钟)。

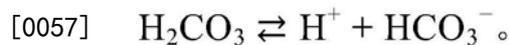
### 具体实施方式

#### [0053] 定义

[0054] 本文所使用的“包括”提供了可以存在比实际列出的项目或要素更多的项目或要素。然而,在一些实施方案中,本文使用的“包括”应被更狭义地理解,使得其与术语“基本上由……组成”或“由……组成”同义。

[0055] “酸中毒”指血液和其他身体组织中的酸度增加(即氢离子浓度增加)。如果没有进一步说明,其通常指血浆的酸度增加。酸度增加通常意味着动脉血浆的pH值低于7.35,通常为6.8至低于7.35。

[0056] “碳酸氢根平衡”指碳酸与碳酸氢根/氢离子之间的平衡:



[0058] 该平衡是动态的,并且离解是自发发生的(即,不依赖于例如碳酸酐酶等酶的催化作用)。

[0059] 本文所使用的“缓冲剂”指即使添加了酸性或碱性化合物也适于将溶液的酸度(pH)维持在一定值附近(例如,在弱酸或弱碱的pKa值附近,例如 $\text{pH} = \text{pKa} \pm 1$ )的弱酸或弱碱。术语“缓冲剂”可用于固体或溶解的化合物等。缓冲剂通常可溶于溶液,优选含水溶液中。当将酸性或碱性化合物添加至溶液中时,缓冲剂的功能是防止不期望的pH变化。适于将溶液的酸度(pH)保持在一定值附近的弱酸或弱碱的盐也可以称为缓冲剂。

[0060] 本文所使用的“碳酸酐酶”指催化溶解的二氧化碳向碳酸的可逆转化的酶:



[0062] 碳酸酐酶天然存在于红细胞(红血球)以及人体或动物体的其他部位。

[0063] “透析流体”和“透析液”在本文可互换地使用。

[0064] “红细胞”或红血球或RBC同义地指脊椎动物生物体的血细胞,其特征是在细胞质中存在血红蛋白。RBC吸收肺中的氧并将其释放到外周组织中,并吸收外周组织中不期望的物质(例如氢离子和二氧化碳)并将其释放到肺中。外周组织的释放/摄取主要发生在红细胞穿过这些组织的毛细血管时。

[0065] “体外”指在人或动物体外存在或执行的任何方法、活动、物质或装置。如果方法、活动、物质或装置部分存在于或执行于人或动物体外,则该术语指在人或动物体外的部分。

[0066] “流体”通常指物质的非固态。通常,流体是液体或气体。

[0067] “血红蛋白”或简称Hb是通常存在于脊椎动物生物体红细胞中的蛋白质。血红蛋白的肽链包含许多氨基和羧基。通常,血红蛋白分子由四个球状蛋白亚基组成。每个亚基由与非蛋白质血红素基团相关的蛋白质链(球蛋白)组成。血红蛋白能够可逆地结合小分子,例如代谢物,最主要的是氧( $\text{O}_2$ )、氢离子( $\text{H}^+$ )和二氧化碳( $\text{CO}_2$ )或任何这些的溶剂化物。通常,氧可以可逆地结合到血红素基团上。相反,二氧化碳通常可以可逆地结合到氨基上(通常在血红蛋白中的精氨酸和赖氨酸残基的N端和侧链上),这导致形成氨基甲酰基。具有一个或多个氨基甲酰基的血红蛋白被称为氨基甲酰血红蛋白。氨基甲酰血红蛋白是

Haldane效应的主要贡献者。通常,认为氨基甲酰血红蛋白在哺乳动物中约占二氧化碳运送的10%。最后,血红蛋白的羧基能够结合并因此缓冲氢阳离子(这种氢阳离子通常是由于CO<sub>2</sub>分解和碳酸氢根平衡而形成的)。在正常的生理pH范围内,血红蛋白与氢离子的大部分结合发生在存在于球蛋白链中的组氨酸氨基酸的咪唑基上。对于氢阳离子,脱氧血红蛋白是比氧合血红蛋白更好的受体。

[0068] “碳酸氢根(hydrogen carbonate)”或“碳酸氢根(bicarbonate)”可互换使用,其指化学式为HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>的阴离子。碳酸氢根是碳酸去质子化的中间物形式。其是多原子阴离子。除非上下文另外指出,否则该术语在本文中用于氢阴离子(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)和碳酸氢根的任何盐,例如碳酸氢钠。

[0069] “氢阳离子”或氢离子或H<sup>+</sup>在本文中可互换地使用,其指原子氢的阳离子形式。所有这些术语全体包括所有氢同位素的阳离子,特别是质子、氘和氚。在含水溶液中,氢阳离子通常通过添加一个或多个水分子形成溶剂化物。这种溶剂化物被称为水合氢离子,可以用通式H<sup>+</sup>(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>来描述;n为例如0、1、2、3、4或大于4的整数;最通常为1或4。术语氢阳离子在本文中也可用于指溶液中的氢阳离子或氢阳离子的溶剂化状态。

[0070] 本文所使用的“代谢物”指人类或动物代谢的任何中间体或产物。在本发明中重要的特定代谢物是二氧化碳、碳酸氢根和氢阳离子。

[0071] 除非上下文另外指出,否则“氧”在本文中指分子氧(O<sub>2</sub>)。氧对于所有需氧生物体(包括哺乳动物)中的细胞呼吸都是必不可少的。

[0072] “氧合/脱氧血红蛋白”指血红蛋白的氧合状态。由于血红蛋白通常由四个血红蛋白亚基组成,每个亚基都可以可逆地被氧化/脱氧,因此可能有五种氧化状态:完全脱氧的形式(所有四个亚基都被脱氧)始终被称为“脱氧”;完全氧合的形式(所有四个亚基都被氧合)始终称为“氧合”。术语“氧合”和“脱氧”在本文中也用作相对术语:例如,相对于具有一个亚基被氧合的血红蛋白形式,具有两个或三个或四个亚基被氧合的形式都可以被称为“氧合”血红蛋白。相反,相对于没有亚基被氧合的形式(即所有亚基都脱氧),具有一个亚基被氧合的相同形式可以被称为“氧合”血红蛋白。脱氧的血红蛋白也称为脱氧血红蛋白。氧合的血红蛋白也称为氧合血红蛋白。在本文中,除非上下文另有指示,否则术语血红蛋白同时用于氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白。本文所使用的术语氧合血红蛋白/脱氧血红蛋白不特别要求与氧合血红蛋白/脱氧血红蛋白结合的氢离子的特定数量。pCO<sub>2</sub>指流体(例如血浆或透析液)中二氧化碳(CO<sub>2</sub>)的分压。

[0073] “外周组织”在本文中指脊椎动物的任何非肺组织(非鳃组织),特别是哺乳动物的非肺组织。

[0074] “血浆(Plasma)”在本文中指血液浆体,即血液的细胞外血管内液体部分。

[0075] “pH”或pH值指氢离子活性以10为底的对数的负数。pH小于7的溶液是酸性的,pH大于7的溶液是碱性的。

[0076] “pKa”是表达弱酸的酸度的指标,其中pKa的定义如下。通常,弱酸会根据以下平衡在含水溶液中部分离解:

$$[0077] \quad K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[AH]}。$$

[0078] 该平衡定义pKa值如下:

[0079]  $pK_a = -\log_{10}K_a$ 。

[0080] 通常,  $pK_a$  值越小, 酸越强。

[0081] “碳酸氢钠(Sodium bicarbonate或Sodium hydrogen carbonate)”可互换地指任何形式的具有式 $NaHCO_3$ 的(水溶性)化合物(也称为小苏打或苏打或苏打的碳酸氢盐), 其形式例如为晶体(例如无水和任何水合物), 或溶解在溶液(例如含水溶液)中。

[0082] “碳酸钠”指任何形式的碳酸的(水溶性)二钠盐( $Na_2CO_3$ , 也称为洗涤碱或纯碱), 其形式例如为晶体(例如无水或任何水合物, 例如七水合物或十水合物), 或溶解在溶液(例如含水溶液)中。

[0083] 溶剂化物指被溶剂分子包围或复合的溶质。溶剂化是溶质(例如氢阳离子( $H^+$ )、碳酸氢根( $HCO_3^-$ )等离子)与溶剂(例如水)的相互作用。在溶剂化状态下, 溶剂化物通常是稳定的(与非溶剂化状态相反)。除非上下文另外指出, 否则溶剂化物在本文中优选指在水中溶剂化的溶质。

[0084] “对象”或患者指个体人类或动物, 优选人类。对象可以是健康的或患有至少一种医学病况、疾病或病症。患者是患有至少一种医学病况、疾病或病症的对象。在本说明书的上下文中, 术语患者可以指定患有本文公开的任何一种或多于一种具体病症的个体。

[0085] 本文所述的系统和方法实现了上述目的以及解决了现有技术方法和过程的缺点。具体地, 本文所述的系统和方法通过在体外除去二氧化碳的方法中提供液体透析流体(透析液), 而相对于依赖于气体作为透析液的体外除去二氧化碳的常规方法或过程提供了优势。这些系统和方法允许有效地从血液中除去二氧化碳, 或将血液pH值调节至期望值或正常值, 或调节(增加或减少)血液中的碳酸氢根浓度。因此, 所述系统和方法能够基于个体对象的需求实现通用的器官支持。例如, 取决于肾的功能, 所述系统和方法提供肺支持和/或肾支持, 并在对象患有呼吸性酸中毒的情况下, 例如通过增加身体的碳酸氢根的产生而使血液pH稳定化。通常, 血液pH的期望值或正常值为pH 7.35至7.45, 优选7.36至7.44, 更优选7.37至7.43, 更优选7.38至7.42, 更优选7.39至7.41, 最优选约7.40。更通常而言, pH 6.8至pH 8.0的血液pH范围是可接受的。

[0086] 根据本文所述的系统和方法, 合适的透析液的特征如下:

[0087] (i) pH为pH 8.0至pH 11.0;

[0088] (ii) 包含至少一种缓冲剂, 其中缓冲剂的特征在于至少一种 $pK_a$ 值为7.0至11.0;

[0089] (iii) 对 $H^+$ 离子的缓冲能力为12毫摩尔/升或大于12毫摩尔/升。

[0090] 缓冲能力和pH的细节以及其他细节在下面给出。下面给出根据本发明的确定缓冲能力的测定法。

[0091] 透析液中合适的缓冲剂特别包括以下中的一种或多于一种: 三(羟甲基)氨基甲烷(Tris, THAM); 碳酸根/碳酸氢根; 水溶性蛋白质, 优选白蛋白。

[0092] 因此本文所述的系统和方法提供: (i) 用于从血液中除去至少一种不期望的物质的方法, 其特征在于使血液穿过半透膜暴露于透析液, 其中透析液具有本文定义的性质或优选性质; 和 (b) 用于从血液中除去至少一种不期望的物质的方法, 其特征在于: (i) 将血液引入装置的第一室中, 所述装置包括第一室和第二室, 其中第一室和第二室被半透膜隔开, (ii) 将透析液引入所述装置的第二室中, 其中透析液被引入所述第二室中, 其中透析液具有本文定义的性质或优选性质。

[0093] 本文所述的系统和方法适用于体外除去二氧化碳和/或用于调节pH和/或用于调节血液的缓冲能力。在此说明书和所附权利要求书中提供了本文所述的系统和方法的特定、优选和有利的实施方案。

[0094] 术语第一室通常用来指配置用于或适合于接收血液的室,术语第二室通常用来指配置用于或适合于接收透析液的室;通常,第一室和第二室通过如本文定义的半透膜彼此隔开。通常,在第一室和第二室之间不存在直接连接(管等)。因此,只有那些能够穿过半透膜的物质才能从第一室迁移至第二室和/或从第二室迁移至第一室。

[0095] 血液和透析液是含水流体。术语含水在本文中通常指水或含水流体,特别是但不限于其液态。本文使用的术语含水指包含水的流体,特别是液体或液相。通常,含水液体包含大于50%(体积%)的水,并且是亲水的。血液和透析液就是这样的含水流体。因此,本文所述的系统和方法与现有技术的体外二氧化碳去除方法(ECCO<sub>2</sub>R)之间的根本区别在于本发明采用液态的透析流体。

[0096] 在远程技术领域,或出于远程目的(即,与体外除去二氧化碳(ECCO<sub>2</sub>R)的目的不同),在现有技术中已经描述了使用液体透析流体。在这些现有技术的系统中,使透析液接近体外血液,并被半透膜隔开,从而使不期望的物质与血液沿浓度梯度转移至透析液中,并任选地以相反的方向转移期望的物质。这些现有技术系统针对其他目的,即肾支持和/或肝支持。例如,在由于慢性肾衰竭(CRF)导致酸中毒的情况下,可以指示用于肾支持的透析。然而,这种肾支持透析疗法通常不适合于辅助或替代肝功能,即,从血液中除去某些物质(特别是毒素),例如结合蛋白质的物质(特别是毒素)。WO 03/094998 A1(HepaWash)描述了一种用于从血液中除去结合蛋白质的物质(特别是毒素)的设备和方法,其依赖于吸附剂液体,该吸附剂液体适合作为用于肝透析的透析液,其中透析液包含白蛋白,并且可以任选地包含咖啡因。这允许结合蛋白质的毒素与载体白蛋白结合。然而,这些现有技术系统并非旨在提供肺支持,更不用说有效除去二氧化碳(CO<sub>2</sub>)、氢阳离子(H<sup>+</sup>)和碳酸氢根(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)。出人意料地发现,一般而言,透析液,特别是如本文所定义的特定的透析液,特别适合于体外除去二氧化碳的目的,以及用于调节碳酸氢根水平。这些目标可以在个性化医疗中实现,即取决于个体患者的需求。

[0097] 通常,白蛋白具有缓冲含水液体的能力,并且认为白蛋白的某些氨基酸残基(例如组氨酸的咪唑基、半胱氨酸的硫醇基)是重要的(Caironi等人,Blood Transfus.,2009;7(4):259-267),并且在更高的pH值下,赖氨酸侧链的氨基和N-末端的氨基可能有助于缓冲。然而,传统上,白蛋白的缓冲能力是在血液(其中其在人体或动物体内天然存在)中开发的,并且在本领域中尚未认识到或开发含白蛋白的液体对体外肺支持或特别是体外二氧化碳去除的适用性。还已知碳酸氢根可提供生理学pH缓冲系统。尽管不含白蛋白,但含碳酸氢根的透析液已经在本领域中进行了描述。在这种先前的透析液中典型的碳酸氢根浓度为32毫摩尔/升至40毫摩尔/升。与这种先前的用途相比,本文所述的系统和方法是有利的,尤其是因为可以利用pKa在上述指定范围内的缓冲剂的缓冲能力,所述缓冲剂例如白蛋白、碳酸根/碳酸氢根或Tris。任选地,存在其他无机或有机缓冲剂。优选地,此类缓冲剂的至少一个pKa值为7.0至9.0。合适的另外的有机缓冲剂包括蛋白质,特别是水溶性蛋白质、或氨基酸、或Tris;合适的另外的无机缓冲分子包括HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>/H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>。

[0098] 本文所述的系统和方法的另一个优点是其通用性。根据血液流量(最多600ml/分

钟,或者在两个平行设备的情况下最多1200ml/分钟)、透析液流量(最多2000ml/分钟)和确切的透析液组成,可以从血液中除去0mmol/分钟至10mmol/分钟的二氧化碳。

#### [0099] 本文描述的系统的示意图

[0100] 参照图1和图2,用于处理1(例如血液)的输入液体进入透析系统,并且用于处理2(例如血液)的输出液体离开透析系统。设置具有已知缓冲剂3的用于交换目的的再生输入液体,并且产生将被分析和再生的用于交换目的的输出液体4。透析系统的特征在于双室装置(例如透析器5)和半透膜6。在各个位置根据需要设置一个或多个泵7、8、17和18,以根据需要产生液体并促进液体的流动。设置一个或多个传感器9、10以测量或监测pH、温度、 $pCO_2$ 、血红蛋白浓度、氧饱和度和流量中的一个或多个。类似地,设置一个或多个传感器11、12、13、14、15以测量或监测pH、 $pCO_2$ 、 $cCO_2$ 、流量、电导率和温度中的一个或多个。还设置了通向其中包含透析流体的两条不同路径的分离点16。沿着源自分离点16的每条不同路径设置渗透水源或蓄水池19、20。沿着一条不同的路径,提供具有酸流路23的浓酸(例如HCl) 21,其在与渗透水源或蓄水池20混合时产生具有已知 $H^+$ 浓度25的酸性混合供应溶液。沿着第二不同路径,提供具有碱流路24的浓碱(例如NaOH) 22,其在与渗透水源或蓄水池19混合时产生具有已知 $OH^-$ 浓度26的碱性混合供应溶液。设置新鲜供应溶液和再循环溶液27、28的两个混合点,两条不同路径各一个。而且,在两个不同路径的下游设置中和或混合区29。设置了两个过滤器30、31,两条不同路径各一个。设置两个废液泵32、33,两条不同路径各一个,并且可以在废液泵32、33的下游设置一个或多个适当的传感器34、35,以用于测量pH、 $pCO_2$ 、 $cCO_2$ 、流量、电导率、温度中的一个或多个,并充当滴定器。也可以设置一个或多个废物储存器36、37。透析系统的特征在于储存器/缓冲剂罐/混合区38和用于待处理液体的回路39。类似地,透析系统的特征在于用于交换器40的交换和差分测量的回路以及用于滴定和调节液体41的回路。在一些情况下,可以根据需要或按照期望设置一种或多种任选的附加溶液42、43。

[0101] 仅参照图1,示出了本文所述的透析系统44。透析系统可以进一步具有控制器(例如可以在所表示的透析系统44的内部或外部的电子控制器45)、用于测量或监测 $CO_2$ 分压或体积%中的一个或多个的一个或多个附加传感器46、可以在所表示的透析系统44外部的二氧化碳分析仪或红外光谱仪、可以在所表示的透析系统44外部并且用于测量 $pCO_2$ 、 $tcpCO_2$ 、 $SpCO_2$ 、 $pO_2$ 、 $tcpO_2$ 、 $SpO_2$ 、脉冲或温度中的一个或多个的一个或多个附加传感器47。然后可以设置连接端口48,以有效地使透析系统44与患者49接合。

#### [0102] 血液

[0103] 在脊椎动物(人或动物)体内,血液由血细胞和血浆(也称为“血浆”)组成,使得血细胞悬浮在血浆中。在脊椎动物体内,血浆的主要成分是水,而血细胞的主要类型是红细胞。本文所述的系统和方法适合应用于来自人类或动物(优选脊椎动物,优选哺乳动物,并且最优选人类)的所有类型的血液,并且适用于本文的目的,只要其中含有本文定义的至少一种不期望的物质即可。

[0104] 无论在第一室、透析单元、透析器的情况下或在任何其他体外情况下提及血液时,这不必一定指取自人体或动物体的纯血。在一些实施方案中,术语血液可以指取自人体或动物体的血液与可接受量的可接受添加剂的混合物。如果血液功能没有受到显著负面的影响,则添加剂是可接受的。如果添加剂的添加不会导致从人体或动物体内获取的血液的体

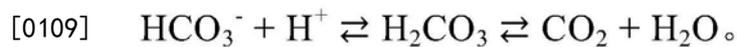
积显著增加,使得血液的体积增加不超过50%,优选不超过40%、不超过30%、不超过20%、不超过10%、不超过5%,则添加剂的量是可接受的。

[0105] 在一些实施方案中,本文所述的系统和方法专门应用于体外活动。在替代的实施方案中,利用本文所述的系统和方法来解决活的对象医疗需求,如下文详细描述。在这些替代实施方案中,血液穿过半透膜与透析液接触也发生在体外(即,人体或动物体外)或离体。另外,如下所述,发生与人体或动物体的相互作用。

[0106] 合适的血液流量最多为600ml/分钟,或者在两个平行装置的情况下最多为1200ml/分钟,但通常要低得多。

[0107] 血液中的不期望的物质及其去除

[0108] 从最广泛的意义上讲,待去除的至少一种不期望的物质是代谢活动产生的物质。优选地,至少一种不期望的物质是二氧化碳(CO<sub>2</sub>)、氢阳离子(H<sup>+</sup>)、碳酸氢根(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)、碳酸(H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)及其任一种的溶剂化物、以及其任何组合中的一种或多种。已知在含水环境(例如含水溶液或含水悬浮液,例如血液或透析液)中,这些不期望的物质相互关联,如下平衡方程式所示:



[0110] 该反应的反应物(离析物和产物)以动态平衡形式存在,如上式中的箭头( $\rightleftharpoons$ )定性所示的。碳酸的离解( $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ )通常由红细胞中存在的碳酸酐酶催化或辅助。根据动态平衡的一般原则,根据勒夏特列原理,除去一种反应物会导致反应发生移动。现有技术的ECCO<sub>2</sub>R系统依赖于使用气体交换膜,一种反应物二氧化碳穿过该气体交换膜扩散出体外血液进入气室。相比之下,本发明能够将至少一种不期望的物质从一种液体(血液)中除去并直接进入另一种液体(透析液)中。因此,本文所述的系统和方法不限于除去气态的不期望的物质(例如CO<sub>2</sub>),并且不需要将不期望的物质转移至气相中。因此,可以设想,在本文所述的系统和方法中,二氧化碳不转移至气相中。

[0111] 通常,在血液中运输CO<sub>2</sub>的形式之一是氨基甲酰基形式,其中二氧化碳连接到血液中蛋白质(主要是血红蛋白)的末端胺基上(然后称为氨基甲酰血红蛋白)。通常,应该理解的是,氨基甲酰基的形成是快速和可逆的,并且不需要任何酶的催化。因此,当由于扩散到透析液中而导致其周围的二氧化碳浓度降低时,氨基甲酰基形式的二氧化碳也会迅速从血液蛋白质(例如血红蛋白)的氨基中释放出来,因此,根据勒夏特列原理,建立新的平衡。如上所述,氨基甲酰血红蛋白和溶解的二氧化碳也与碳酸氢根(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)/H<sup>+</sup>离子对处于平衡状态,但是通过H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>进行快速转化需要碳酸酐酶。碳酸酐酶天然存在于红细胞中。

[0112] 因此,在本文所述的系统和方法中,穿过半透膜可以直接或间接地除去血液中存在的所有三种主要形式的碳酸盐,(i)氨基甲酰血红蛋白形式的与蛋白质(血红蛋白)结合的CO<sub>2</sub>,(ii)游离CO<sub>2</sub>和(iii)碳酸氢根(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)/H<sup>+</sup>。在游离CO<sub>2</sub>和碳酸氢根离子可以沿浓度梯度穿过半透膜进入透析液的同时,当例如游离CO<sub>2</sub>的浓度由于扩散到透析液中而降低时,结合血红蛋白的CO<sub>2</sub>会优先从血红蛋白中释放出,因此,根据勒夏特列原理,在血液中存在的所有三种主要碳酸盐形式(运送形式)之间建立了新的平衡。重要的是,在本文所述的系统和方法中,不必将不同运送形式的二氧化碳转移至待除去的气相中。因此,不需要血液-气体接触,并且优选地不预见血液-气体接触。本文所述的系统和方法使得能够从液体介质的血液

中完全除去所有主要运送形式的二氧化碳。根据透析液和血液中的碳酸氢根( $\text{HCO}_3^-$ )浓度,可以沿着半透膜一侧的透析液和半透膜另一侧的血液之间的浓度梯度从血液中除去碳酸氢根。

[0113] 在本文所述的系统和方法的情况下,这些不期望的物质可以通过沿浓度梯度转移至透析液中而被直接除去(直接去除)。替代地或另外地,不期望的物质可以通过与从透析液转移至血液中的物质的反应而被间接除去,这也导致不期望的物质从血液中的净去除(间接去除):例如通过将 $\text{OH}^-$ 离子从透析液转移至血液中,可以间接从血液中除去氢阳离子,其之所以实现是因为本发明中使用的透析液的pH通常比待处理的血液的pH更碱性。另外,其他不期望的物质,例如碳酸、碳酸根、碳酸氢根也可以通过将物质从透析液转移至血液中及其对碳酸氢根平衡的影响而被间接除去。

[0114] 与除去气相中的二氧化碳的现有技术系统相反,本文所述的系统和方法使得能够除去可溶于液体中的物质。这些物质包括任何类型的离子,只要它们可溶于水即可,特别是氢阳离子和碳酸氢根阴离子。因此,与现有技术的 $\text{ECCO}_2\text{R}$ 方法相比,本文所述的系统和方法允许从血液中更完全,从而更有效地除去代谢物。根据本文所述的系统和方法的二氧化碳除去机理允许溶解的气体从一种液相扩散至另一种液相。

[0115] 如下详细所述的包括两个室的透析单元可以适当地用于本文所述的系统和方法中。第一室适于接收血液。第一室适当地具有入口(用于血液进入)和出口(用于血液离开)。

[0116] 期望当在本文所述的系统和方法中使用透析单元时,当血液pH为pH7.35至7.45,优选7.36至7.44,更优选7.37至7.43,更优选7.38至7.42,更优选7.39至7.41,最优选约7.40时血液离开第一室(出口)。优选地,血液在离开第一室(出口)之后返回至人体或动物体内。合适的管道和连接在本领域中是已知的,并且可以在本文所述的系统和方法的情况下使用。

[0117] 任选地,可以预见的是从血液中除去气泡(如果有的话),即在从第一室(出口)离开后,以及在将血液重新引入人或动物体内之前的阶段。为此,可以在第一室的后面放置一个或至少一个气泡捕获器。如果在该过程的至少一部分期间血液也暴露于气体或气体饱和或气体过饱和的液体中,则这是特别合适的。

#### [0118] 透析流体

[0119] 本文所述的系统和方法中的透析液是含水液体,即包含水的液体。适合于本文所述的系统和方法的透析液的特征如下:

[0120] (i) 其pH为pH 8.0至pH 11.0;

[0121] (ii) 其包含至少一种缓冲剂,其中缓冲剂的特征在于至少一个pKa值为7.0至11.0;和

[0122] (iii) 其对 $\text{H}^+$ 离子的缓冲能力为12毫摩尔/升 $\text{H}^+$ 离子或大于12毫摩尔/升 $\text{H}^+$ 离子。

[0123] 这些关于缓冲剂、缓冲能力和pH的条件在本文中也称为“框架条件”。在框架内,可以如下所述适当地选择更具体的条件。

[0124] 对 $\text{H}^+$ 离子的缓冲能力为12毫摩尔/升 $\text{H}^+$ 离子或大于12毫摩尔/升 $\text{H}^+$ 离子,通常是超过血浆(pH 7.45;参见实施例1)缓冲能力的缓冲能力。因此,在本文所述的系统和方法中,透析液的缓冲能力通常超过血浆(pH 7.45)的缓冲能力。换句话说,透析液的缓冲能力通常是12毫摩尔/升 $\text{H}^+$ 离子或大于12毫摩尔/升 $\text{H}^+$ 离子的缓冲能力。

[0125] 通常,根据本文所述的系统和方法,透析液的特征在于至少一种缓冲剂,典型地至少两种缓冲剂。通常,使用缓冲的透析液,特别是本文所述的系统和方法的特定透析液,可以在不损害血液的pH范围内进行二氧化碳的去除,而透析液对离子的实际缓冲能力远高于其不含缓冲剂的情况。至少一种缓冲剂提供或有助于透析液的缓冲能力。出人意料地发现,使用透析液(与常规CO<sub>2</sub>去除系统中的吹扫气体相反)适合于将透析液的pH维持在可接受的pH水平。

#### [0126] 对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力

[0127] 在本文所述的系统和方法的上下文中,术语“对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力”或简称为“缓冲能力”是表示给定液体缓冲H<sup>+</sup>离子添加的能力的抽象值。术语“对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力”是相应液体(含水溶液)的固有属性。血浆也是这种液体。血浆缓冲能力的确定需要离心步骤;离心导致包括血小板的血细胞沉淀,上清液称为血浆。在实施例1中描述了这种离心。用于血液离心并因此用于制备血浆的合适条件是本领域已知的。

[0128] 准确地说,术语“对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力”指在不使pH低于6.5的情况下,缓冲一定量的H<sup>+</sup>离子的能力。“不使pH低于6.5”指适当混合的液体的pH不达到低于pH 6.5的值。因此,充分混合对于缓冲能力的实际评估是重要的。因此,如本文所使用的,在本文所述的系统和方法中的透析液的情况下,术语“对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力”可仅用于pH值为6.5或大于6.5的液体。如本文所定义的,pH为6.5的溶液对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力为零毫摩尔/升(0毫摩尔/升)。本文所述的系统和方法中的透析液的pH均远大于6.5,即如本文所定义;因此,它们确实具有对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力。如果缓冲能力为12毫摩尔/升H<sup>+</sup>离子或大于12毫摩尔/升H<sup>+</sup>离子,则根据本文所述的系统和方法,相应的液体(透析液)具有对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力。更优选的是更高的缓冲能力,即对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力为12毫摩尔/升或大于12毫摩尔/升、14毫摩尔/升或大于14毫摩尔/升、16毫摩尔/升或大于16毫摩尔/升、18毫摩尔/升或大于18毫摩尔/升、20毫摩尔/升或大于20毫摩尔/升、22毫摩尔/升或大于22毫摩尔/升、24毫摩尔/升或大于24毫摩尔/升、26毫摩尔/升或大于26毫摩尔/升、28毫摩尔/升或大于28毫摩尔/升、30毫摩尔/升或大于30毫摩尔/升、32毫摩尔/升或大于32毫摩尔/升、34毫摩尔/升或大于34毫摩尔/升、36毫摩尔/升或大于36毫摩尔/升、38毫摩尔/升或大于38毫摩尔/升、40毫摩尔/升或大于40毫摩尔/升、42毫摩尔/升或大于42毫摩尔/升、44毫摩尔/升或大于44毫摩尔/升、46毫摩尔/升或大于46毫摩尔/升、48毫摩尔/升或大于48毫摩尔/升、50毫摩尔/升或大于50毫摩尔/升。因此,根据本文所述的系统和方法的透析液通常对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力为12毫摩尔/升或大于12毫摩尔/升,例如大于12毫摩尔/升。优选的缓存能力为12至50毫摩尔/升、大于12毫摩尔/升至40毫摩尔/升、13毫摩尔/升至30毫摩尔/升、14毫摩尔/升至25毫摩尔/升、15毫摩尔/升至24毫摩尔/升、16毫摩尔/升至23毫摩尔/升、17毫摩尔/升至22毫摩尔/升、18毫摩尔/升至21毫摩尔/升、19毫摩尔/升至20毫摩尔/升。

[0129] 缓冲能力不仅仅取决于相应液体的pH,还受液体组成(所述液体中缓冲化合物的存在和浓度)的影响。对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力以数值表示,单位为“毫摩尔/升”。根据本发明,通过以下四步测定法确定对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力(以毫摩尔/升计的缓冲能力):

[0130] 1. 该测定法适合于确定给定液体(透析液或候选透析液)对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力,该液体的pH在本文所述的系统和方法的透析液的pH范围内,即为pH 8.0至pH 11.0,或其子范围。因此,在第一步中,测试给定液体的pH是否在该范围内。如果不是这种情况,则给定的液

体不是根据本发明的透析液(无需进一步测试)。如果是这种情况,则通过以下步骤2和3确定给定液体的缓冲能力:

[0131] 2. 将该液体用HCl进行滴定。具体地,添加0.1M HCl,搅拌溶液以确保混合,连续监测pH,并且当进行滴定的液体的pH达到pH 6.5的最终值时终止滴定。换句话说,当pH达到6.5的值时,停止滴定。根据直至达到pH 6.5的HCl的量,计算缓冲能力(以毫摩尔/升计的H<sup>+</sup>离子)。这是可行的,因为HCl是强酸,根据公知常识,其完全溶解在含水溶液中。因此,0.1M HCl(0.1摩尔/升)包含0.1摩尔/升溶解的Cl<sup>-</sup>离子和0.1摩尔/升溶解的H<sup>+</sup>离子。基于给定液体在滴定时达到6.5的pH所需的HCl体积,可以计算由所述体积的透析液缓冲的H<sup>+</sup>离子的量。如果测定中给定液体的使用量为1升,则直接获得被1升透析液(以毫摩尔/升计的缓冲能力)缓冲的H<sup>+</sup>离子的量。如果测定中给定液体的使用量是大于1升或小于1升的规定量,则通过简单的数学计算可获得被1升透析液(以毫摩尔/升计的缓冲能力)缓冲的H<sup>+</sup>离子的量。

[0132] 3. 将步骤2中确定的缓冲能力(毫摩尔/升)与参照值进行比较。合适的参照值为10毫摩尔/升;11毫摩尔/升、12毫摩尔/升、13毫摩尔/升、14毫摩尔/升;非常优选12毫摩尔/升。或者,参照值由人或动物(猪、小鼠)血液的缓冲能力表示;在该情况下,如上述步骤2中所述确定血浆的缓冲能力。

[0133] 4. 如果给定溶液的缓冲能力(毫摩尔/升)超过参照值(毫摩尔/升),则确定给定溶液具有根据本文所述的系统和方法的缓冲能力。

[0134] 在确定缓冲能力的测定中,所有pH测量以及滴定均在室温(所有溶液和设备的温度;环境温度)下进行。基于本文的指导和基于公知常识,以上测定是直接的,并且可以由本领域的普通技术人员以最小工作量来执行。由此,可以容易且可靠地确定给定液体的缓冲能力而没有过度负担。

[0135] 如本文所述的系统和方法中所定义的确定的缓冲能力的实例在以下实施例1中给出。如该实例所示,pH 7.45的血浆通常具12毫摩尔/升的缓冲能力。但是,可以想到来自其他来源(其他物种和/或其他个体)的血浆具有不同的缓冲能力。其他可想到的血浆缓冲能力为3毫摩尔/升至30毫摩尔/升,优选4毫摩尔/升至25毫摩尔/升,优选5毫摩尔/升至20毫摩尔/升,优选6毫摩尔/升至19毫摩尔/升,优选7毫摩尔/升至18毫摩尔/升,优选8毫摩尔/升至17毫摩尔/升,优选9毫摩尔/升至16毫摩尔/升,优选10毫摩尔/升至15毫摩尔/升,优选11毫摩尔/升至14毫摩尔/升,优选12毫摩尔/升至13毫摩尔/升。

[0136] 优选的是,根据本文所述的系统和方法的透析液通常具有的缓冲能力超过血浆的缓冲能力。当个体(例如患者)的血液以本发明的过程或方法处理时,则优选将对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力选择为使其超过该个体(例如该患者)的血液的缓冲能力。

[0137] 透析流体的pH

[0138] 透析液的优选pH范围包括pH 8.0至pH 11、pH 8.0至pH 10.0、pH 8.0至pH 9.5、优选pH 8.0至pH 9.0。因此,在透析液中存在的至少一种缓冲剂的至少一个pKa值为pH 7.0至pH 11.0、pH 8.0至pH 10.5、pH 8.0至pH 10.0、pH 8.0至pH 9.5,优选pH 8.0至pH 9.0。如果存在多于一种缓冲剂,则优选它们的pKa值在上述范围或子范围内。如果至少一种缓冲剂具有多于一个pKa值,则至少一个所述pKa值,优选多于一个所述pKa值在上述范围或子范围内。理论上,至少一个pKa值在7.0至11.0范围内的任何缓冲剂都适合于在所需pH范围内缓冲。然而,在本文所述的系统和方法的情况下,必须将缓冲剂选择成使得其无毒或不会对经

历透析的人或动物产生不期望的副作用。特别合适的缓冲剂是碳酸根/碳酸氢根体系,Tris和水溶性蛋白质(优选白蛋白),所有这些均如上所定义。透析液的另一合适的pH值为pH 7.75至pH 9.0。通常,优选的pH范围为pH 7.75至pH 9.0,优选pH 8.0至pH 9.0,优选pH 8.1至pH 8.9,优选pH 8.2至pH 8.8,优选pH 8.3至pH 8.7,更优选pH 8.4至pH 8.6,最优选为pH 8.5或约pH 8.5。重要的是要注意,这些是通常的优选范围和子范围。为了特定的目的,例如用于处理来自特定患者亚组的血液,作为替代选择,如下所述,不同的或部分偏离的范围可能是优选的。可以通过在本文考虑的范围通过缓冲物质(例如碳酸氢根和血红蛋白)的量或浓度来调节pH,和/或通过添加酸或碱(例如盐酸或氢氧化钠)来调节pH。

[0139] 碳酸氢根和氢阳离子以及其他小分子,包括可影响含水液体pH的离子或物质,其可在本发明的方法期间穿过半透膜。因此,在使血液与透析液接触的整个过程步骤中,透析液的pH不一定保持恒定。因此,在精确的意义上,如本文所定义的透析液的pH优选地是在即将接触血液的阶段(例如在其中透析液进入如本文所述的透析单元的第二室的阶段)对于透析液进行定义的。

#### [0140] 透析流体中的缓冲剂

[0141] 透析液中存在的合适的缓冲剂特别包括以下中的任何一种或多种:三(羟甲基)氨基甲烷(Tris,THAM);碳酸根/碳酸氢根;水溶性蛋白质,优选白蛋白。

[0142] 碳酸氢根的特征在于酸度(pKa)为10.3(共轭碱式碳酸盐)。因此,取决于溶液的pH,在含有碳酸氢根的水溶液中也可以存在碳酸根。为了方便起见,在本文中使用表述“碳酸根/碳酸氢根”表示碳酸氢根及其相应的碱式碳酸根。“碳酸根/碳酸氢根浓度”或“(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度”等在本文中指碳酸根和碳酸氢根的总浓度。例如,“20mM碳酸根/碳酸氢根”指总浓度为20mM的碳酸氢根及其对应的碱式碳酸盐的组合物。碳酸氢根与碳酸根的比例通常由组合物的pH值决定。

[0143] 碳酸氢根和氢阳离子以及其他小分子(包括可影响含水液体pH的离子或物质)在本发明的方法期间可以穿过半透膜。因此,在精确的意义上,如本文所定义的,透析液的(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度优选地是对于在即将接触血液的阶段(例如在其中透析液进入如本文所述的透析单元的第二室的阶段)的透析液进行定义的。

[0144] 三(羟甲基)氨基甲烷通常称为“Tris”。三(羟甲基)氨基甲烷也称为“THAM”。Tris是具有式 $(\text{HOCH}_2)_3\text{CNH}_2$ 的有机化合物。Tris的酸度(pKa)为8.07。Tris无毒,并且以前已用于体内治疗酸中毒(例如Kallet等人,Am.J.of Resp.and Crit.Care Med.161:1149-1153; Hoste等人,J.Nephrol.18:303-7.)。在包含Tris的含水溶液中,取决于溶液的pH,也可以存在相应的碱。为了方便起见,除非上下文另外指出,否则在本文中使用表述“Tris”表示三(羟甲基)氨基甲烷及其相应的碱。例如,“20mM Tris”指总浓度为20mM的Tris及其对应的碱的组合物。三(羟甲基)氨基甲烷与其对应的碱的比例将由组合物的pH值决定。Tris及其共轭碱以及其他小分子(包括可能影响含水液体pH的离子或物质)在本文所述方法期间可以穿过半透膜。因此,在精确的意义上,如本文所定义的透析液的Tris浓度优选地是对于在即将接触血液的阶段(例如在其中透析液进入如本文所述的透析单元的第二室的阶段)的透析液进行定义的。

[0145] 如果水溶性蛋白质具有至少一个咪唑(组氨酸侧)链和/或至少一个氨基(赖氨酸)侧链或至少一个巯基(半胱氨酸),则该水溶性蛋白质适用于本文所述的系统和方法的

目的。这些侧链的pKa值通常为7.0至11.0。如果至少10g/l的蛋白质可溶于pH在本发明的透析液范围内(例如pH 8.0)的含水溶液中,则该蛋白质落入水溶性的定义。在本发明的情况下,强烈优选的水溶性蛋白质是白蛋白,如下文所定义。

[0146] 在本文所述的系统和方法的情况下,白蛋白是优选的水溶性蛋白。通常,白蛋白通常由于具有各自pKa值的几个氨基酸侧链而在期望pH范围内具有良好的缓冲能力。在本文所述的系统和方法中,白蛋白优选是人或动物的血清白蛋白,例如人血清白蛋白、动物白蛋白(例如牛血清白蛋白)或作为替代的基因工程化的白蛋白,或这些中任一种或多于一种的混合物。含有白蛋白和至少一种其他载体物质的混合物也是可行的。在任何情况下,无论采用一种单一类型的白蛋白(例如人血清白蛋白)还是各种类型的白蛋白的混合物,本文指定的白蛋白浓度均指白蛋白的总浓度。本文所述的系统和方法中使用的透析液的特征在于10g/l至60g/l白蛋白,优选15g/l至30g/l白蛋白,优选20g/l至25g/l白蛋白,最优选30g/l或约30g/l白蛋白。白蛋白的浓度也可以表示为%值;即20g/l白蛋白相当于2%白蛋白(重量/体积)。白蛋白是根据本发明的透析液中的第二种缓冲剂。透析液中的白蛋白有助于其缓冲能力,并且结合氨基甲酰基形式的碳酸根。白蛋白可以适当地缓冲液体例如血液的pH范围在本领域中是众所周知的,例如来自生物化学教科书。透析液中白蛋白的存在有助于从血液中除去结合蛋白质的物质。考虑到其吸附或结合例如氢阳离子、二氧化碳和毒素等化合物的性质,白蛋白也可以更普遍地称为吸附剂或吸附剂分子。

[0147] 白蛋白适合结合上述类型的不期望的物质外,并由此适合于体外除去二氧化碳和调节血液pH的方法;除此之外,在如本文所述的系统和方法中的透析液中存在白蛋白,能够进一步实现或增强结合蛋白质的毒素的去除。为此,可以利用存在于透析液中的白蛋白的能力:通常,已知白蛋白与未结合的毒素结合,并且当透析液中存在白蛋白时,可以利用此特性,从而使毒素从血液穿过半透膜进入透析液中。该方法称为“白蛋白透析”(参见例如WO 2009/071103 A1,其通过引用整体并入本文)。

[0148] 碳酸根/碳酸氢根的合适总浓度(两种物质的组合浓度)为0至40毫摩尔/升。透析液中碳酸根/碳酸氢根的存在有助于透析液的缓冲能力。但是,碳酸根/碳酸氢根浓度越低,从血液中除去二氧化碳的效果就越好。因此,可以优选使用不含碳酸根/碳酸氢根或不添加碳酸根/碳酸氢根的透析液。碳酸氢根可以适当地缓冲液体例如血液的pH范围在本领域中是众所周知的,例如来自生物化学教科书。当制备本文所述的系统和方法的透析液时,碳酸氢根可以以其任何盐的形式添加,例如碳酸氢钠、碳酸氢钾等,或者替代地通过引入二氧化碳间接地添加,任选地在碳酸酐酶的存在下,并且通过添加合适的碱(例如氢氧化钠或氢氧化钾,强烈优选氢氧化钠)根据需要调节pH。在以盐的形式添加的情况下,强烈优选碳酸氢钠或碳酸钠。作为替代,可以使用钾盐或者钠盐和钾盐的混合物。在高pH(例如最高pH 11)下特别用于加到透析液中的盐是碳酸钠或碳酸钾。通常,对于在本文所述的系统和方法的过程中进入第二室的阶段,在透析液中优选的(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度为10毫摩尔/升至40毫摩尔/升,优选15毫摩尔/升至35毫摩尔/升,更优选20毫摩尔/升至30毫摩尔/升,最优选约30毫摩尔/升。重要的是要注意,这些是通常的优选范围和子范围。为了特定的目的,例如用于处理来自特定患者亚组的血液,如下所述,替代的不同的或部分偏离的范围可能是优选的。替代的合适的(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度为0毫摩尔/升至40毫摩尔/升,或大于0毫摩尔/升至40毫摩尔/升,优选5毫摩尔/升至35毫摩尔/升,优选10毫摩尔/升

至30毫摩尔/升,更优选15毫摩尔/升至25毫摩尔/升,最优选约25毫摩尔/升。当将透析液再循环时,在使透析液进入第二室之前,确定(组合的)碳酸根/碳酸氢根的浓度,并根据需要进行调整。通常,考虑到可能的副作用,不期望碳酸根/碳酸氢根的(组合)浓度高于40毫摩尔/升。

[0149] 合适的Tris浓度为0毫摩尔/升至40毫摩尔/升,或大于0毫摩尔/升至30毫摩尔/升,优选5毫摩尔/升至25毫摩尔/升,优选10毫摩尔/升至20毫摩尔/升,更优选约15毫摩尔/升。替代性的合适的Tris浓度为0毫摩尔/升至38毫摩尔/升或0毫摩尔/升至20毫摩尔/升。

[0150] 白蛋白的合适浓度为10g/l至60g/l(即1g/100ml至6g/100ml)。在本说明书中,g/l和g/100ml指每体积(含白蛋白的液体的最终体积)的克数。优选地,白蛋白不是在透析液中存在的唯一缓冲剂。因此,除白蛋白外,优选还存在碳酸根/碳酸氢根或Tris。根据本文所述的系统和方法的优选的透析液的特征在于(i)碳酸根/碳酸氢根和(ii)白蛋白;或(i)Tris和(ii)白蛋白。特别地,当未将碳酸根/碳酸氢根添加至透析液中时(即透析液中碳酸根/碳酸氢根的浓度为0毫摩尔/升或接近0毫摩尔/升),则优选透析液中同时存在Tris和白蛋白。或者,Tris是透析液中唯一包含的缓冲剂。

[0151] Tris、碳酸根/碳酸氢根和白蛋白的所有以上范围和浓度在本文所述的系统和方法中是可组合的。

#### [0152] 透析流体的其他性质

[0153] 透析流体通常包含水。通常大于50%(体积%),大于60%(体积%),大于70%(体积%),大于80%(体积%),或大于90%(体积%)的透析液是水。透析液中也可以包含其他与水混溶的液体。

[0154] 本文所述的系统和方法不仅提供了一种用于除去不期望的物质的方法,而且还提供了一种适于所述目的的透析液。本文所述的任何和所有特定的透析液都是本发明的主题。

[0155] 优选地,白蛋白不是在透析液中存在的唯一缓冲剂。因此,除白蛋白外,优选还存在碳酸根/碳酸氢根或Tris。根据本文所述的系统和方法的优选的透析液的特征在于(i)碳酸根/碳酸氢根和(ii)白蛋白;或(i)Tris和(ii)白蛋白。或者,优选的透析液包含Tris作为唯一的缓冲剂,即不含添加的碳酸根/碳酸氢根或白蛋白。通常,碳酸根/碳酸氢根、白蛋白和Tris是缓冲剂,因此均可用于将pH维持在期望的范围内。这些缓冲剂具有在上述pH范围内的至少一个pKa值。

[0156] 在开始暴露于血液(进入第二室)时,不必始终将透析液保持在所期望的pH下。特别是如下所述,当再循环透析液时,pH和(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度可能会随时间变化。但是,在进入第二室的阶段,调节透析液以符合规定的pH和碳酸氢根/白蛋白浓度。例如,可以在透析液进入第二室之前通过至少一个pH测量装置测量pH。任选地,可以通过至少一个pH测量装置另外测量pH。

[0157] 用于本发明的第一特定透析液的特征在于0毫摩尔/升至40毫摩尔/升的碳酸根/碳酸氢根(优选10毫摩尔/升至40毫摩尔/升的碳酸根/碳酸氢根),10g/l至60g/l的白蛋白(即1g/100ml至6g/100ml的白蛋白),且其pH为7.75至11.0,优选8.0至10.0,更优选8.0至9.0。优选的碳酸根/碳酸氢根浓度如上所述。

[0158] 用于本文所述的系统和方法的第二特定透析液的特征在于0毫摩尔/升至40毫摩

尔/升的Tris (优选1毫摩尔/升至20毫摩尔/升的Tris), 10g/l至60g/l的白蛋白(即1g/100ml至6g/100ml的白蛋白), 且其pH为7.75至11.0, 优选8.0至10.0, 更优选8.0至9.0。优选的Tris浓度如上所述。

[0159] 用于本文所述的系统和方法的第三特定透析液的特征在于0毫摩尔/升至40毫摩尔/升的Tris (优选1毫摩尔/升至20毫摩尔/升的Tris)。优选的Tris浓度如上所述。当pH值相对较高时, 通常为Tris缓冲的透析液提供合适的缓冲能力。因此, 在不存在额外的缓冲剂如碳酸根/碳酸氢根和白蛋白的情况下, 透析液的pH适当地特别高, 例如为8.5至11.0, 或9.0至10.5, 优选9.0至10.0。

[0160] 如果需要, 透析液的特征还可以在于其他膜可渗透的小分子以便转移至血液中, 所述小分子例如葡萄糖。优选地, 透析液特征在于钙( $\text{Ca}^{2+}$ )离子。与仅包含游离钙离子的现有技术的透析液相反, 本文所述的系统和方法的透析液的特征通常在于钙离子至少部分结合白蛋白。通常, 在较高的pH值下, 更多的钙与白蛋白结合, 而与血液交换的钙较少。因此, 根据本文所述的系统和方法, 在含白蛋白的透析液中的总钙含有根据现有技术从透析液已知的更高的钙浓度。具体地, 含白蛋白的透析液的钙离子浓度为1.7毫摩尔/升或高于1.7毫摩尔/升。为了获得足够的游离钙, 即不降低血液中的游离钙离子浓度, 这是期望的(参见实施例3)。

[0161] 优选地, 透析液的特征在于2毫摩尔/升至4毫摩尔/升的钙( $\text{Ca}^{2+}$ )离子, 更优选2.4毫摩尔/升至2.6毫摩尔/升的钙离子。钙离子可以以任何合适的盐的形式添加, 例如氯化钙。向透析液中添加钙是有益的, 因为血液也含有钙。透析液中钙的存在可防止钙离子从血液进入透析液的不期望的净通量(泄漏)。尽管已知钙离子可以在非常碱性的pH值下沉淀, 但考虑到透析液在穿过半透膜与血液接触的阶段的最大pH值为9.0, 钙的存在与本文所述的系统和方法是相容的。在透析液的pH高于10的情况下, 一些离子例如钙离子(和其他离子)是不溶的。因此, 如果透析液的pH高于9, 则优选不存在钙离子(和其他不溶性离子)。为了不使患者缺乏这些离子, 如果透析液的pH在该范围内, 则应将其直接注入患者的血液中。

[0162] 优选地, 透析液的渗透压与被透析的血液的渗透压基本相同。

[0163] 除上述以外, 还可以将碳酸酐酶添加到透析液中, 或其可以存在于透析液中。碳酸酐酶是促进从二氧化碳至碳酸氢根( $\text{HCO}_3^-$ )和 $\text{H}^+$ 离子的可逆反应的酶。碳酸酐酶可以添加至体外血液循环中。也可以用碳酸酐酶涂覆第一室或第二室的内表面。通常, 除了上述方面之外, 适合于本文所述的系统和方法的生理目的的透析液优选含有足够浓度的所需电解质、营养物和缓冲剂, 使得可以调节它们在患者血液中的含量, 例如使其达到正常的生理值, 或达到其他任何期望或指示的值。根据本文所述的系统和方法的透析液的任选成分包括电解质, 优选地选自糖和/或盐(阴离子/阳离子/两性离子)。典型的阳离子包括钙离子、镁离子、钾离子和钠离子; 典型的阴离子包括氯离子、 $\text{HCO}_3^-$ 、 $\text{H}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{HPO}_4^{2-}$ 、 $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ; 典型的两性离子包括氨基酸(例如组氨酸)和果酸的肽或盐。

[0164] 优选地, 透析液不包含添加的乙酸和添加的乙酸盐。优选地, 透析液中乙酸的组合浓度小于4毫摩尔/升、小于3毫摩尔/升、小于2毫摩尔/升、小于1毫摩尔/升, 最优选为0毫摩尔/升。

[0165] 使透析流体适应该方法

[0166] 考虑到本文所述的系统和方法中采用的透析液的通用性, 即调节血液pH的适用性

以及直接或间接从血液中除去二氧化碳的适用性及其组合,可以将透析液设计成专门或主要解决特定目标。例如,可以将透析液设计成调节血液pH的目标,或设计成直接或间接除去二氧化碳的目标。在本文中,术语透析液的设计和适应可互换使用,并且指在经由半透膜暴露于血液之前(即在进入第二室的阶段)的透析液。

[0167] 例如,当来自患有代谢性酸中毒的对象的血液要经受本发明的方法时,通常将期望调节pH,而可能不期望或未指示除去二氧化碳。通过优选除去H<sup>+</sup>离子,CO<sub>2</sub>作为产生碳酸氢根的来源。在另一个实例中,当来自患有呼吸性酸中毒的对象的血液要经受本文所述的系统和方法时,则通常期望调节pH并除去二氧化碳。在本文所述的透析液的一般框架内,在本文所述的系统和方法中使用的透析液可适于此类目的。

[0168] 根据透析液和血液中的碳酸氢根(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)浓度,可以沿着半透膜一侧的透析液和半透膜另一侧的血液之间的浓度梯度从血液中除去碳酸氢根。换句话说,只要透析液中(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度低于血液中(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度,碳酸氢根便会沿浓度梯度从血液中移入透析液。如果不期望或不指示从血液中除去碳酸氢根,则将透析液的(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度选择为使其不低于血液的(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度。在本文中,“不低于”表示等于或更高,例如稍高,但通常表示大致等于或等于。

[0169] 通常,为处理来自患有代谢性酸中毒的对象的血液而调整的透析液优选包含浓度为16毫摩尔/升至40毫摩尔/升的碳酸氢根。优选地,在处理过程中浓度缓慢增加,以避免细胞酸中毒。为此目的的(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度的优选实施方案包括25毫摩尔/升至35毫摩尔/升或(约)30毫摩尔/升。

[0170] 另一方面,通常,为处理来自患有呼吸性酸中毒的对象的血液而调整的透析液包含碳酸氢根,其浓度优选为0毫摩尔/升至40毫摩尔/升,或者5毫摩尔/升至40毫摩尔/升或10毫摩尔/升至40毫摩尔/升。为此目的的(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度的优选实施方案包括15毫摩尔/升至35毫摩尔/升、20毫摩尔/升至30毫摩尔/升或(约)25毫摩尔/升。

#### [0171] pH调节的适用性

[0172] 除了从血液中有效除去代谢物,例如CO<sub>2</sub>和碳酸氢根离子,本文所述的系统和方法还允许将血液的pH调节至期望的水平。这例如对于处理酸性血液,例如来自酸中毒患者的血液而言是合适的。期望将血液pH调节至pH 6.8至pH 8.5的范围内的预定值或预定范围。考虑到不期望的副作用,例如血液蛋白质的变性和/或血液成分的沉淀,不期望血液pH值超出该范围。通常,调节血液的pH值或范围指血液的特征在于在从第一室离开的阶段,所述经调节的值或范围。

[0173] 假定健康人类对象的生理血液通常的pH为7.35至7.45,即大约7.40,则在一些实施方案中,期望将血液pH调节至包括该范围的范围或值,即7至8.5、7.0至7.8、7.2至7.6或7.3至7.5。在优选的实施方案中,当旨在使血液pH达到接近健康人类对象的生理血液的值时,期望将血液pH调节至pH 7.35至7.45范围内的值或范围,优选7.36至7.44,更优选7.37至7.43,更优选7.38至7.42,更优选7.39至7.41,最优选约7.40。

[0174] 如下详细所述,本文所述的系统和方法特别适用于处理患有酸中毒的对象(酸中毒患者),即患有代谢性酸中毒和/或呼吸性酸中毒的对象。在针对或适合于处理来自酸中毒患者的血液的实施方案中,可能期望将血液pH调节至比7.40更碱性的范围或值,大于7.40至8.0、7.5至7.9或7.6至7.8,优选在pH 7.65至7.75的范围内,例如7.7。

[0175] 由于所使用的透析液的缓冲能力以及由于 $H^+$ 和 $OH^-$ 离子的半透膜的渗透性,本文所述的系统和方法中血液pH的调节在技术上是可行的。因此,通过使用缓冲的透析液,可以实现血液的pH调节。 $H^+$ 和 $OH^-$ 离子可以穿过半透膜,并且会穿过相应的浓度梯度。

[0176] 不受任何特定理论的束缚,应理解,主要考虑到本文所述的系统和方法的透析液的优异的缓冲能力,从血液中消除了 $H^+$ 离子。另外,认为通过与在半透膜的任一侧或两侧上的由透析液提供的 $OH^-$ 离子反应,除去了少量的 $H^+$ 离子。二氧化碳和 $H^+$ 离子(通过与 $OH^-$ 离子反应)从血液中的消除能够实现调节血液的酸碱平衡。如以下详细描述,可以根据需要(例如根据通过透析进行治疗的患者的需要)来调整本文所述的系统和方法中使用的透析液。因此,本文所述的系统和方法允许优先除去二氧化碳,和/或优先调节血液pH,或两者。在本文所定义的一般范围内,彼此独立地调节透析液的pH和调节透析液中缓冲物质(特别是白蛋白和碳酸氢根)的浓度的可能性提供了这种通用性。

#### [0177] 除去毒素的适用性

[0178] 在一些实施方案中,可以从血液中除去另外的不期望的物质或其他不期望的物质。在各个实施方案中,这样的另外的不期望的物质是毒素,例如结合蛋白质的毒素。在这样的实施方案中,旨在从血液中除去至少两种不期望的物质,例如如上所述的至少一种不期望的物质,以及另外的毒素。本文所使用的术语“毒素”没有特别限制,其指对人体或动物体有毒的任何物质,包括代谢物,例如胆红素;胆汁酸;铜;其他物质,例如激素或在肝衰竭中累积的药物。通常,毒素在人体或动物体的血液中是结合蛋白质的。通常,通过血液透析很难除去结合蛋白质的毒素。如在本文所述的系统和方法中在透析液中存在白蛋白能够实现或增强结合蛋白质的毒素的去除:在血液中,一小部分结合蛋白质的毒素在溶液中呈游离形式并且该部分可以通过透析器中的半透膜扩散,并与透析液中吸附剂(白蛋白)的自由结合位点结合。

#### [0179] 半透膜和具有半透膜的装置

[0180] 用于本文所述的系统和方法的装置的特征在于,适于接收血液的第一室,和适于接收透析液的第二室。第一室和第二室被至少一个半透膜隔开。

[0181] 适合的是,第一室被分为多个第一室。多个指大于一个的任何整数。因此,通常,装置中存在多个第一室。优选地,每个第一室都穿过半透膜与第二室接触。第一室优选以毛细管的形式存在。这使得血液流过毛细管,同时与穿过半透膜的透析液接触。

[0182] 任选地,装置中存在多个第二室。优选地,每个第二室穿过半透膜与第一室接触。

[0183] 在该装置中,(多个)第二室的总体积与(多个)第一室的总体积之比可以为10:1至1:10。优选地,(多个)第二室的总体积大于(多个)第一室的总体积。优选的比率为约2:1。

[0184] 因此,在本文所述的系统和方法中,至少一种不期望的物质从血液到透析液的转移穿过半透膜发生。该膜理想地对氧、二氧化碳、碳酸氢根、 $H^+$ 离子和液体是可渗透的。在以用于接收血液的第一室和用于接收透析液的第二室为特征的装置中,在第一室和第二室之间存在半透膜。这使得能够将膜渗透性物质从第一室转移至第二室中或从第二室转移至第一室中。通常,只要这些物质是膜可渗透的,它们将优先沿着其浓度梯度迁移。

[0185] 半透膜对具有白蛋白的尺寸或性质的蛋白质而言是不可渗透的。然而,在本发明的方法期间,碳酸氢根和氢阳离子以及其他小分子(包括可影响含水液体pH的离子或物质)可穿过半透膜。因此,在使血液与透析液接触的整个过程步骤中,透析液的pH不一定保持恒

定。因此,确切地说,如本文所定义的透析液的pH和(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度,优选地是对于在即将接触血液的阶段(例如在其中透析液进入第二室的阶段)的透析液进行定义的。换句话说,当进入第二室时,透析液的pH值为pH 8.0至pH 11.0(或其任何优选值或子范围,如本说明书中所定义)。

[0186] 尽管物质穿过半透膜的转移是被动的,即沿着浓度梯度转移,但例如通过使这些液体恒定地流过各个室,以及任选地通过搅拌、摇晃、压力梯度(引起对流)或其他合适的机械活动,血液/和/或透析液优先移动。认为这种机械活动有助于物质有效暴露于半透膜的表面,从而有助于穿过膜迁移的效率。

[0187] 通常,在适用于本文所述的系统和方法的装置中,半透膜的暴露表面积可以为 $0.01\text{m}^2$ 至 $6\text{m}^2$ 。当平行使用两个透析单元时,通常出现最大 $6\text{m}^2$ 的(组合)表面积。在本文所述的系统和方法的一个实施方案中,设想了两个透析单元的这种平行使用。通常,任何一个透析单元的暴露表面积为 $0.01\text{m}^2$ 至 $3\text{m}^2$ ,例如 $0.1\text{m}^2$ 至 $2.2\text{m}^2$ 。通常,这些范围中较低部分的表面积特别适合于治疗儿童。暴露表面积指半透膜在一侧暴露于第一室,同时在另一侧暴露于第二室的面积。膜不同时暴露于两个室的任何其他部分(例如固定在固定装置中或未暴露的部分)不视为暴露表面积的一部分。本文所述的系统和方法还可能在同一透析单元中或在多于一个透析单元中使用多于一个的这种膜。如果使用多于一个的透析单元,则从体外血流的角度来看,这种多于一个的透析单元可以成行或平行存在。优选地,存在两个透析装置,每个装置具有如上所述的暴露表面积。

[0188] 因此,本文所述的系统和方法允许使二氧化碳和其他化合物(例如氢阳离子和碳酸氢根)转移,(通过透析膜)进入透析液。因此,本文所述的系统和方法可以称为适合于 $\text{CO}_2$ 去除的液/液透析系统和方法。与传统方法相比,这可以更有效地从血液中除去代谢物,例如 $\text{CO}_2$ 。

[0189] 当氨基甲酰血红蛋白和溶解的二氧化碳与碳酸氢根( $\text{HCO}_3^-$ )/ $\text{H}^+$ 离子对处于平衡状态时,快速转换需要碳酸酐酶。任选地,半透膜含有碳酸酐酶活性。这可以通过用碳酸酐酶在朝向血液的一侧和/或朝向透析液的一侧涂覆膜来实现。

[0190] 合适的是,在半透膜的两侧都设置一个室,即在半透膜的一侧的第一室,以及在半透膜的另一侧的第二室。换句话说,适合使用以由半透膜隔开的两个室特征的装置。优选地,第一室、半透膜和第二室存在于一个装置中。因此,在第一室中存在血液,而在第二室中存在透析液,这些室由所述半透膜隔开。也可以用碳酸酐酶涂覆半透膜。

[0191] 合适的是,存在多个第一室,每个第一室穿过半透膜与第二室接触。这样的多个第一室可以具有毛细管的形式。因此,在该实施方案的过程中,血液流过毛细管。

[0192] 尽管并非不可能在静态系统中采用本文所述的系统和方法,即,血液稳定地存在于第一室中,即没有流经(进入、通过和离开)该室,并且透析液稳定地存在于第二室中,即没有流经(进入、通过和离开)该室,优选半静态和非静态实施方案。在非静态的实施方案中,血液流过第一室,使得其进入、通过和离开第一室,而透析液流过第二室,使得其进入、通过和离开第二室。这些液体中只有一种流过其相应的室而另一种液体则稳定地存在于其相应的另一室中,即没有相应的另一种液体流过(进入、通过和离开)该相应的另一室的实施方案称为半静态。因此,优选地,在本文所述的系统和方法中,血液流过第一室并且透析液同时流过第二室。因此,优选的是血液通过血液室(第一室),并且透析液通过透析液室

(第二室)。

[0193] 本文所述的系统和方法使得可以有效地除去一种或多于一种如上所定义的包括二氧化碳的不期望的物质,而无需如现有技术那样需要气流(吹扫气体)。特别地,既不期望也不要求将不期望的CO<sub>2</sub>带入气相。通常,本文所述的系统和方法中使用的透析单元不包括使气体(吹扫气体)穿过膜(例如,气体交换膜)与血液接触的室。

[0194] 合适的是,具有第一室、第二室和半透膜的装置是透析单元,其任选地存在于透析器中。透析单元是特征在于以下的单元:如本文定义的第一室、如本文定义的第二室和半透膜,以及用于使流体(例如血液)进出第一室(入口和出口)的装置,和用于使流体(例如透析液)进出第二室(入口和出口)的装置。因此,第一室的特征在于入口和出口,第二室的特征在于入口和出口。因此,在本文所述的系统和方法中,透析单元的特征在于作为生物流体回路的一部分的生物流体室(第一室),作为透析液回路的一部分的透析液室(第二室)和隔开生物流体室和透析液室的半透膜。当使用透析单元时,血液穿过第一室,并且透析液穿过第二室。或者,该装置是用于超滤的装置(超滤装置)。

[0195] 优选地,在本文所述的方法期间,第二室基本上不包含任何气相,即,基本上仅填充液相透析液。因此,血液的气体接触可以被完全排除,或限制为例如在这种情况下(例如气泡捕获器或类似装置)所需的最小量。

[0196] 对本文所述的系统和方法中使用的半透膜没有特别限制,只要它对水和可溶于水中的无机分子是可渗透的即可。合适的半透膜允许使至少一种不期望的物质穿过半透膜转移。膜可以例如在目前例如用于血液透析的常规半透膜中选择。但是也可以设想具有比目前用于透析的孔更大的孔的膜。通过膜的扩散可以任选地经由过滤的对流运送来支持。

[0197] 透析器具有所述的透析单元,以及另外的分别连接于使流体进入所述第一室和第二室和从所述第一室和第二室除去流体的相应装置的管道(入口和出口):连接至第一室的管道(入口和出口)适合连接至人或动物的血液系统。透析器基本上包括两个由透析膜隔开的室,每个室均连接有用于使用流体的管道系统。任选地,连接至第二室的管道(入口和出口)适于连接至再生单元。后者的设置允许透析液的再生(再循环、回收),如下文以及在WO 03/094998 A1和WO 2009/071103 A1中所述,其全部内容通过引用并入本文。对本文所述的系统和方法中使用的透析器没有特别限制,并且可以是当前例如用于血液透析的常规透析器。在一个特定实施方案中,在本发明中使用HepaWash<sup>®</sup>系统(实施例2)。

[0198] 其他工艺特征和参数

[0199] 以下进一步的特征和参数适用于与透析单元结合使用,即在包括第一室、第二室和半透膜的装置中。透析器的常规组件,例如压力计、空气检测器、如肝素泵、血液泵等的泵送装置,形成了根据本发明的装置的一部分。

[0200] 一次性使用

[0201] 在透析液离开第二室(出口)之后可以丢弃透析液。这种实施方案称为“一次性使用”或“单程”方法。一次性使用的实施方案需要在该方法的基本上整个过程中添加新鲜的透析液(进入第二室的入口)。尽管在本发明的情况下一次性使用是可行的,但是它不如下面描述的再循环方便。因此,在本发明的情况下一次性使用是较不优选的。

[0202] 再循环

[0203] 与一次性使用相反,透析液也可以再循环(“再循环”或“多次使用”或“多次通

过”)。为此,从第二室(出口)离开的透析液(“经使用的透析液”)被收集并返回第二室(入口)。白蛋白相对昂贵。因此,通常期望使含白蛋白的透析液再循环。换句话说,再循环可以节省大量成本。再循环还使得透析液的流量最高为4000ml/分钟。

[0204] 通常,使透析液再循环需要清洁或再生透析液。这种清洁或再生通过至少一种类型的处理步骤来实现,以在再次进入第二室之前从透析液(即经使用的透析液)中除去不期望的物质。该步骤通常发生在第二室外部,即在不同于血液接触位置的位置。至少一个处理步骤可以特征在于暴露于以下中的一种或多种:(i) 吸附剂和/或(ii) 透析滤过(diafiltration)和/或(iii) 酸性pH和/或碱性pH(iv) 和/或暴露于渗透膜或半透膜(即与位于第一室和第二室之间的透析单元中的膜不同的膜)。吸附剂通常是不同于白蛋白的实体。即,在含白蛋白的透析液的情况下,吸附剂是另外的或其他的吸附剂。在特别合适的实施方案中,吸附剂能够结合钠离子( $\text{Na}^+$ )或氯离子( $\text{Cl}^-$ )。

[0205] 任一个或多个此类处理步骤可以串联或并联进行(即,在分开透析液时)。可以预见,在暴露于穿过半透膜的血液之后,即在离开第二室之后,对透析液进行处理或纯化。用于处理或纯化透析液的合适手段包括一个或多个一种吸附剂单元、一个或多个一个pH改变单元和/或一个或多个一个透析滤过单元。这些单元不是互斥的,并且可以串联或并联存在。特别地,本文所述的系统和方法的透析液的再循环还可能需要并因此涉及调节(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度和/或调节pH,以确保当(再)引入第一室时,透析液的pH符合如本文所定义的在本发明情况下所期望的性质。再引入指再循环后的引入。

[0206] 流量

[0207] 血液通过第一室,而透析液通过第二室。血液和透析液的流量或速度可以随时间恒定或变化(改变)。

[0208] 通常,体外血液回路中的血液流量在50ml/分钟至7000ml/分钟之间可调。然而,通常,在本文所述的系统和方法中,血液流量为约2升/分钟或小于2升/分钟,例如约1升/分钟或小于1升/分钟,约0.5升/分钟或小于0.5升/分钟,并且在任何情况下至少为50ml/分钟。血液流量通常是受控制和调节的,并且可以根据处理条件和透析液流量进行调节。因此,本文所述的系统和方法使得可以以最大的中等血液流量使肺支撑最大为100%,而无需使用另一通风装置。作为中等流量处理(mid-flow-treatments)的常规体外肺支持装置不能同样好地支持肺。这意味着在中等流量条件下,肺支持方面的功能充分良好,因此操作员易于操作,对患者的危害也较小。此外,不需要其他中等流量装置所共有的附加肺保护通气(LPV)。

[0209] 在本文所述的系统和方法中,透析液流量可以为10ml/分钟至11000ml/分钟(即0.1667ml/h至183.333ml/h)。更典型地,透析液流量选自以下:缓慢的透析液流量(1升/h至2升/h)和正常的透析液流量(25升/h至60升/h)/透析器,以及中等流量(大于2升/h至小于25升/h)。因此可以根据需要调整流量。通常,优选的是血液的流量低于透析液的流量。从而,可以实现血液的有效处理。

[0210] 在透析单元中,即在包括第一室、第二室和半透膜的装置中,血液和透析液通常以逆流方式输送,但是它们也可以并流方式输送。然而,通常可以想到,血液和透析液可以沿相同方向或逆流通过该装置以进行透析。

[0211] 从透析流体中除去 $\text{CO}_2$

[0212] 在本文所述的系统和方法的一个优选实施方案中,可以从透析液中除去(“去除”)二氧化碳和/或碳酸和/或其离解产物( $H^+/HCO_3^-$ )。理想地,这是在不连续的步骤,即在透析液离开第二室(出口)之后的步骤中预见到的。用于这些目的的手段没有特别限制,只要它们合适即可。在这些方面,可以通过脱气(减压、加热或冷却、超声、膜脱气、用惰性气体代替、添加还原剂、冷冻-泵送-解冻循环、pH降低、离心力或添加脱气添加剂)、过滤、吸附或化学键合而从透析液中除去二氧化碳和/或碳酸和/或其解离产物( $H^+/HCO_3^-$ )。例如,可以通过脱气(减压、加热或冷却、超声、膜脱气、用惰性气体代替、添加还原剂、冷冻-泵送-解冻循环、pH降低、离心力或添加脱气添加剂)、过滤、吸附或化学键合和/或这些措施的组合实现去除。理想地,可以在透析液离开从第二室后测量二氧化碳和/或碳酸和/或碳酸氢根的浓度,和/或测量pH。如下所述,除去二氧化碳和/或碳酸和/或其离解产物特别适合于其中使透析液再循环的那些实施方案。

[0213] 在一个特别合适的实施方案中,进行根据本发明的方法,使得再循环包括将透析液酸化至酸性pH,以形成二氧化碳,并通过二氧化碳可渗透的膜从透析液中除去二氧化碳。合适的是,膜是气体可渗透的,并且在气相中除去二氧化碳。

#### [0214] 酸/碱处理

[0215] 白蛋白是可商购获得的,但相对昂贵。因此,基于白蛋白的透析液可产生高昂的加工成本。在现有技术中,例如在W0 2003/094998中,已经描述了用于肝透析情况的含白蛋白的透析液的再循环,其全部内容通过引用并入本文。如W0 2003/094998中所述,白蛋白可以基于以下原理再循环:载体蛋白(例如白蛋白)对结合的物质(例如毒素)的结合亲和力可以受到某些措施(例如pH变化)的影响。含有白蛋白的透析液的pH的选择性降低和随后升高(反之亦然)允许通过透析(扩散)或滤过(对流)或两种方法的组合(下文称为透析滤过)有效地除去结合的物质。通常,透析滤过是稀释过程,其涉及通过使用可渗透组分的过滤器,基于溶液组分的分子大小来除去或分离溶液的组分(例如盐、小蛋白、溶剂等可渗透分子)。透析滤过介导的此类组分的去除允许随后的白蛋白再循环。如现有技术中所描述的,白蛋白可以在具有两个平行的透析液流(即,平行的酸流路和碱流路)的透析再生单元中有效地再生(参见W0 2009/071103,其通过引用并入本文)。W0 2009/071103中描述的方法和装置(例如,透析液再生单元,透析单元)也适用于在本文所述的系统和方法中使含白蛋白的透析液再循环。

[0216] 在改变的pH下处理(清洁、再生)透析流体的步骤中,可以除去例如与白蛋白结合的毒素。为了有效地除去所述毒素,根据本文所述的系统和方法的透析液再生单元的特征在于并行流体连接的两个流路。待再生的透析液被分开并通过两个流路输送。在第一流路中,将酸性流体(来自酸性流体供应单元)添加至透析液。对于可溶于酸性溶液中的毒素,溶液中游离毒素的浓度增加。在位于酸性流体供应单元下游的脱毒单元中,从在第一流路中流动的酸化的透析液中除去游离毒素。通过将酸性流体添加到透析液中,促进了酸性可溶性毒素的去除。此外,通过降低pH,可以使碱可溶性毒素例如沉淀,从而从透析液流体中除去。在平行于第一流路延伸的第二流路中,将碱性流体(来自碱性流体供应单元)添加到第二流路中流动的透析液中。由于pH的增加,游离的碱可溶性毒素的浓度增加,因此促进了碱可溶性毒素的去除。这些毒素通过位于碱性流体供应单元下游的另一个脱毒单元除去。另一脱毒单元适于从在第二流路中流动的碱化的透析液中除去毒素。此外,通过增加pH,可以

使酸可溶性毒素例如沉淀,从而从透析液流体中除去。通过并行地提供酸性流路和碱性流路,可以从透析液中有效地除去酸可溶性毒素和碱可溶性毒素。因此,根据本文所述的系统和方法的实施方案的透析液再生单元能够有效地除去结合蛋白质的毒素。术语“毒素”在本文中非常广泛地理解,并且包括所有蛋白质结合物质,即使它们通常不直接称为毒素,例如药物、电解质、 $H^+$ 、激素、脂肪、维生素、气体和代谢降解产物,例如胆红素。酸处理单元和碱处理单元、以及“pH处理单元”(或脱毒单元)的下游,来自第一流路的再生的酸化透析液可以与来自第二流路的再生的碱化透析液汇合,从而来自第一流路的酸化透析流体和来自第二流路的碱化透析流体可以至少部分地彼此中和。因此,通过使来自第一流路的酸化透析液流与来自第二流路的碱化透析液流汇合,可以提供在生理pH下再生的透析液流。

[0217] 根据优选实施方案,由第一供应单元添加的酸性流体包含盐酸、硫酸和乙酸中的至少一种。在优选实施方案中,第一供应单元适于将第一流路中透析液的pH调节至pH为1至7,优选2.5至5.5。

[0218] 优选地,由第二供应单元添加的碱性流体包含氢氧化钠溶液和氢氧化钾溶液中的至少一种。在优选实施方案中,第二供应单元适于将第二流路中透析液的pH调节至pH为7至13,优选8至13,更优选8至11。

[0219] 进一步优选地,选择酸性流体和碱性流体使得在中和过程中产生“生理”中和产物。例如,无论如何,在相应的生物流体中可能已经存在一定浓度的所形成的中和产物。例如,当使用盐酸水溶液和氢氧化钠水溶液时,在中和酸化流和碱化流的过程中产生一定浓度的NaCl。NaCl通常也存在于生物流体,例如血液或血清中。

[0220] 根据优选实施方案,通过降低第一流路中透析液的pH,毒素-载体复合物与游离毒素和游离载体物质的浓度比向有利于透析液中的至少一些毒素的游离毒素的方向移动,从而增加了透析液中游离毒素的浓度。通过降低第一流路中透析液的pH,酸可溶性毒素(例如镁或铜)的溶解度增加,而酸可溶性毒素与载体物质之间的结合亲和力降低。因此,溶液中游离毒素的浓度增加。

[0221] 进一步优选地,脱毒单元适于至少部分地除去所述游离毒素。由于游离毒素的浓度增加,可以以增加的速率除去所述毒素。

[0222] 此外,通过降低第一流路中透析液的pH值,一些碱可溶性毒素可以例如沉淀,从而从透析液流体中除去。

[0223] 在优选实施方案中,通过增加第二流路中透析液的pH,毒素-载体复合物与游离毒素和游离载体物质的浓度比向有利于透析液中的至少一些毒素的游离毒素的方向移动,从而增加了透析液中游离毒素的浓度。通过增加第二流路中透析流体的pH,碱可溶性毒素(例如胆红素)的溶解度增加,而碱可溶性毒素与载体物质之间的结合亲和力降低。因此,溶液中游离毒素的浓度增加。

[0224] 优选地,另外的脱毒单元适于至少部分地除去所述游离毒素。由于游离毒素的浓度增加,可以以增加的速率除去所述毒素。

[0225] 此外,通过增加第二流路中透析液的pH值,一些酸可溶性毒素可以例如沉淀,从而从透析液流体中除去。

[0226] 根据进一步优选的实施方案,通过升高透析液的温度,毒素-载体复合物与游离毒素和游离载体物质的浓度比向有利于透析液中的至少一些毒素的游离毒素的方向移动,从

而增加了透析液中游离毒素的浓度。因此,可以通过脱毒单元以增加的速率除去游离毒素。

[0227] 含白蛋白的透析液的再循环的其他方面在W0 2009/071103中进行了描述,其全部内容(包括附图中的说明)通过引用并入本文。除了在W0 2009/071103中描述的发现之外,白蛋白还有助于根据本发明的透析液的优异缓冲能力。

#### [0228] 吸附剂处理/吸附

[0229] 为了提取或除去过量的或不期望的物质,例如电解质(例如阳离子如钾阳离子、钠阳离子和钙阳离子;或阴离子如氯离子、碳酸根或碳酸氢根阳离子),可以使吸附剂与透析液接触。通常,吸附剂能够吸附患者血液中的至少一种不期望的物质(例如尿素、尿酸、电解质、钠阳离子、钙阳离子或钾阳离子;氯离子)。通常,吸附剂存在于吸附剂单元,即透析液通过的固定单元中。吸附剂的类型、组成或材料没有特别限制,只要其具有结合至少一种待从透析液中除去的物质的能力即可。不同的吸附剂类型是本领域已知的。通过适当选择吸附剂,可以将工艺调整为实际需要,例如每个患者的需要。吸附剂在再循环实施方案中,即旨在再循环透析液时特别有用。

#### [0230] 透析液的再生方面

[0231] 过量或不期望的物质可以穿过膜(即渗透膜或半透膜)从透析液(用过的透析液)中除去。例如,溶解在透析液中的气体和/或溶质/离子可以通过这种膜处理除去。在一个优选实施方案中,以气体形式或以溶解在液体中的状态除去二氧化碳。一种特别合适的除去二氧化碳的方法由使透析液与对于二氧化碳可渗透的膜接触组成。透析液具有一定的压力 $p_1$ ,并且在所述膜的另一侧上的流体(液体或气体)的压力 $p_2$ 较低,即 $p_2 < p_1$ 。如果在所述膜的另一侧上的流体中 $CO_2$ 的分压较低,则也可以或者替代地实现从用过的透析液中除去 $CO_2$ 的目的。类似地,可以沿浓度梯度,即通过使用过的透析液与碳酸氢根可渗透的膜接触,而除去碳酸氢根,只要在膜的另一侧上的流体(液体)中(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度低于用过的透析液中(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度即可。在任何情况下,所用的膜对于白蛋白是不可渗透的。这可以通过选择具有适当孔径的膜来实现。这种膜处理对于再循环实施方案特别有用。

#### [0232] 透析单元

[0233] 优选地,并行使用两个用于透析的装置或两个透析单元。这允许增加暴露的膜表面积,并因此允许一种或多种不期望的物质穿过半透膜更有效地交换。

#### [0234] 治疗用途

[0235] 可以并且期望有益地将本文所述的系统和方法用于医学目的。通过外科手术或疗法针对人体或动物体进行治疗的任何活动,特别是旨在预防或改善活对象的状况,即用于医学目的的那些活动,都可以称为医学方法或医学用途。通常,术语方法和过程在本文中可互换使用。但是,有时术语方法用于特别指代医学方法;本发明的医学方法可以包括上述从血液中除去不期望的物质的过程的任何和所有方面。特别地,本发明提供了一种用于体外处理需要这种处理的患者的血液的方法。如本文所述对体外血液进行透析过程,即使血液穿过半透膜暴露于透析液。为此目的,将血液从对象中取出,进行本文所述的系统和方法,并适当地返回对象。通常,在此类方法中,取出患者的静脉血并且使其进入本发明的方法的第一室中。在本文所述的任何和所有方面,这允许在本文所述的系统和方法中处理血液。随后,血液(“经处理的血液”)离开第一室并可以返回给患者。经处理的血液最典型地进入患

者的静脉中,但也可以返回到动脉中,但是后者适当地限于其中血液也经受氧合的过程。从由身体取出患者血液直到将经处理的患者血液返回身体的整个方法的所有这些方面,都是用于本文所述的所有适应症的医学方法共有的。

[0236] 本文所述的系统和方法可用于通过疗法治疗人体或动物体(通常称为医学用途)。可以专门针对各个患者的实际需要定制本发明的治疗用途。尽管在自然界中,气体交换不限于具有肺的生物体,而是同样发生在具有鳃的生物体,例如鱼中,但是本发明的治疗用途集中在肺支持的目的,即用于治疗或预防具有肺的生物体中的某些病症,所述生物体例如优选哺乳动物,更优选人类。因此,在本说明书中不详细讨论鳃或具有鳃的生物体。

[0237] 优选地,在治疗方法中,透析液的特征在于渗透压,其与血液,即在透析单元中透析的物种(例如人)的血液的渗透压基本相同。

[0238] 任选地,本文所述的系统和方法,尽管适用于血液的体外处理,但是其特征不在于侵入性步骤,并且特征不在于代表对身体进行实质性物理干预的步骤,并且特征不在于需要医学专家实施的步骤,并且特征不在于涉及重大健康风险的步骤,即使当以必要的专业护理和专门知识进行时也是如此。优选地,本文所述的系统和方法的特征不在于代表对身体的实质性物理干预的侵入性步骤,该侵入性步骤要求执行专业的医学技术,并涉及重大健康风险的步骤,即使当以必要的专业护理和专门知识进行时也是如此。例如,本文所述的系统和方法任选地特征不在于将透析系统与人体或动物体连接或断开的侵入性步骤。在另一个实例中,体外装置与活对象的静脉血接触以及因此相应的医疗方法没有实质性的健康风险。

[0239] 本发明的治疗方法可用于或适合于治疗以下至少一种病症:呼吸性酸中毒、代谢性酸中毒、肺衰竭、肾衰竭、多器官衰竭以及这些中的任何一种或多于一种的组合。可以针对治疗的病症或特别是针对治疗的个体优化治疗方法(个性化药物)。尽管以下各节讨论了这些病症的治疗方法,但本方法同样涵盖了各种预防方法。

[0240] 所有这些治疗方法涉及从对象中抽出静脉血,从而产生体外血液,使体外血液穿过半透膜暴露于本文所述的透析液并与本文所述的透析液接触,从而产生经处理的血液,以及将经处理的血液返回至同一对象中,优选进入对象的静脉,并且在较不优选的实施方案中进入对象的动脉。下面描述特定的配置。

[0241] 治疗呼吸性酸中毒

[0242] 本文所述的系统和方法适用于治疗患有急性呼吸性酸中毒或慢性呼吸性酸中毒的患者。患者组包括患有通气不足、肺肿瘤、哮喘、肌肉营养不良或肺气肿,特别是晚期肺气肿的对象。为了治疗患有呼吸性酸中毒的对象,在进入第二室阶段,透析液适当地含有0毫摩尔/升至40毫摩尔/升的(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度。实际上,对于呼吸性酸中毒,优选的(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度尽可能低,即0毫摩尔/升或大于0毫摩尔/升。子范围包括1毫摩尔/升至35毫摩尔/升、2毫摩尔/升至30毫摩尔/升、3毫摩尔/升至25毫摩尔/升、4毫摩尔/升至20毫摩尔/升、5毫摩尔/升至15毫摩尔/升,例如10毫摩尔/升。

[0243] 通常,在上述范围或子范围中较低的(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度允许从血液中有效除去不期望的物质,例如碳酸氢根、CO<sub>2</sub>和碳酸根。

[0244] 当透析液中(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度较低(例如0毫摩尔/升或0毫摩尔/升至10毫摩尔/升)时,则通过透析液中足够量的其他缓冲剂(通常为白蛋白和/或Tris)来适

当地实现缓冲。特别地,当没有将碳酸根/碳酸氢根添加到透析液中时(即透析液中碳酸根/碳酸氢根的浓度为0毫摩尔/升或接近0毫摩尔/升),则优选Tris和白蛋白同时存在于透析液中。选择这些缓冲剂的浓度使得缓冲能力超过血浆的缓冲能力。这允许有效调节血液pH。

[0245] 也可以在治疗过程中增加(组合的)碳酸根/碳酸氢根的浓度。这可以使治疗适应个人的需要(个性化药物)。

[0246] 在穿过半透膜暴露于此类透析液后,血液的pH通常为7.40或大于7.40;例如高于7.40但不高于8.0,例如pH 7.5至7.9、或pH 7.6至7.8、或pH 7.65至7.75,例如7.7。使此类血液返回至对象。

[0247] 透析液可以丢弃,或优选再循环。在后一种情况下,优选对透析液进行膜处理。通过膜处理,可以除去或部分除去二氧化碳和/或碳酸氢根和/或碳酸根和/或碳酸。这允许使透析液再循环。为了除去二氧化碳,优选在低pH下,即在透析液酸化之后进行膜处理。

[0248] 已知的是,在患有呼吸性酸中毒(即由于肺中除去效率低而在体液中过量溶解CO<sub>2</sub>)的对象中,由于产生增加量的碳酸氢根,肾经常做出反应,例如3周的一些延迟。本文所述的系统和方法允许在疾病的整个过程中,即在期望从体液中主要除去过量的CO<sub>2</sub>的早期阶段以及在后期阶段中,在期望从体液中(另外)除去过量的碳酸氢根时,治疗患有呼吸性酸中毒的患者。此外,在疾病的所有阶段都可以从体液中除去过量的H<sup>+</sup>离子。在治疗过程中,医生可以根据本文提供的指导改变透析液的组成和pH。

#### [0249] 治疗代谢性酸中毒

[0250] 为了治疗患有急性代谢性酸中毒或慢性代谢性酸中毒但具有正常肺功能的对象,在进入第二室的阶段,透析液适当地含有的(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度为20毫摩尔/升至40毫摩尔/升,优选25毫摩尔/升至35毫摩尔/升,更优选正好30毫摩尔/升或约30毫摩尔/升。

[0251] 为了治疗患有急性代谢性酸中毒或慢性代谢性酸中毒但肺功能受损的对象,透析液优选不含添加的碳酸根/碳酸氢根。对于该类型患者的合适的透析液包含的(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度为0毫摩尔/升至5毫摩尔/升(优选0毫摩尔/升),并且缓冲能力由白蛋白和Tris贡献,白蛋白和Tris都在上述定义的浓度范围内。例如,如果透析液中(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度与患者血液中(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度相同,则预期没有碳酸氢根的净转移。

[0252] 期望高pH的透析液,例如pH 8.0至11.0,优选pH 9.0至10.0。透析液的缓冲能力高于血浆的缓冲能力。透析液的高pH和透析液的高缓冲能力的组合允许有效调节血液pH,并使来自血液的碳酸氢根、CO<sub>2</sub>和碳酸根物质的净通量(添加或除去)最小化。特别地,与标准透析方法相比,通量可以增加。

[0253] 在穿过半透膜暴露于该透析液后,血液通常具有期望的pH范围,以将血液pH调节至包含该范围的范围或值,即7.0至7.8、7.2至7.6或7.3至7.5、7.35至7.45,最优选正好7.40或约7.40。

[0254] 本文所述的系统和方法还允许治疗以呼吸性酸中毒和代谢性酸中毒的组合为特征的病症。这是可行的,因为可以根据个人需要调整透析液,特别是透析液中的pH和(组合的)碳酸根/碳酸氢根的浓度。

#### [0255] 治疗肺衰竭

[0256] 本文所述的系统和方法适用于治疗患有急性呼吸衰竭或慢性呼吸衰竭(肺衰竭)的患者。患有肺衰竭,但通常不患有其他器官衰竭(例如肾衰竭或肝衰竭)的对象,发展呼吸性酸中毒,或有风险发展呼吸性酸中毒。这是因为除去二氧化碳不如健康对象那么有效,或者根本没有发生。该患者组包括患有以下的患者:哮喘、通气不足、肺疾病(例如肺癌)、与吸烟相关以及与暴露于其他空气中产生的毒素或颗粒相关的并发症、肌肉营养不良或肺气肿(特别是晚期肺气肿)。许多患有这些肺部疾病的患者具有完全工作的肾(肾功能完全)。本文所述的系统和方法提供了肺支持。通过本文所述的用于治疗呼吸性酸中毒的系统和方法,适当地治疗患有这些病症的对象。

[0257] 治疗并发的器官功能不全:肺、肝和肾的联合支持

[0258] 在许多情况下,患有肺衰竭的对象也受到肝功能障碍或肾功能障碍的影响。本发明的方法也适用于治疗此类对象,从而支持这些器官。

[0259] 治疗并发的肺衰竭和肾衰竭

[0260] 本文所述的系统和方法还允许治疗患有急性肾(肾)功能不全或慢性肾(肾)功能不全或慢性肾衰竭(CRF)的对象。通常,肾通过调节血浆的pH在维持健康个体的酸碱平衡方面起着重要作用:主要功能包括从尿中重吸收碳酸氢根以及将氢阳离子排泄到尿中。肾的这些功能对于维持酸碱平衡是重要的,并且还有助于控制血液pH。在患有肾衰竭的患者中肾的正常功能受影响。该患者组包括患有肾脏疾病(例如肾癌)以及与中毒和暴露于某些药物相关的并发症的患者。

[0261] 在现代重症监护室/重症监护单元(ICU)中广泛使用肾替代疗法(RRT)来治疗此类对象。在重症监护单元的对象(ICU对象)中,在术后状态以及在干预研究后,在已经易感的个体中,急性肾衰竭(ARF)作为多发性器官功能障碍综合征(MODS)的一部分是常见的。通常,ICU对象需要不同的器官支持,例如连续性肾替代治疗(CRRT)、肝透析和机械通气。与现有技术相反,现有技术通常需要至少三种不同的装置来治疗此类对象的肾衰竭、肝衰竭和肺衰竭(或者,除了用于治疗肝衰竭的装置外,用于治疗肾衰竭/肺衰竭的组合的三室装置,PrismaLung TM,DE 10 2009 008601 A1;Novalung,WO 2010/091867,其公开内容通过引用整体并入本文),本文所述的系统和方法提供了显著的改进

[0262] 在用于呼吸性酸中毒或代谢性酸中毒的任一种的上述条件中,优选用于代谢性酸中毒所述的那些条件中适当地选择条件(进入第二室的透析液的(组合的)碳酸根/碳酸氢根浓度;离开第一室的血液的pH……)。另外,通常如上所述的,优选包括吸附剂。吸附剂适合于结合或吸附患者血液中的至少一种不期望的物质。提取液体或溶解的物质(尿素、尿酸、电解质、钠阳离子、钙阳离子或钾阳离子;氯离子)。例如,在患有肾衰竭的患者中,通常肾不能维持血液中的钠阳离子、钙阳离子或钾阳离子,和/或氯离子的生理浓度。这些缺陷通过本文所述的系统和方法解决。

[0263] 治疗并发的肾衰竭、肝衰竭和肺衰竭

[0264] 除了肺衰竭、肾衰竭或两者之外,本文所述的系统和方法还允许治疗患有急性肝衰竭或慢性肝衰竭的对象。使用本文所述的系统和方法的典型治疗涉及体外除去毒素。对于此类对象的治疗,可以修改WO 2009/071103和/或WO 03/094998中所述的方法(其全部内容通过引用并入本文),或通过HepaWash公司,GmbH(慕尼黑,德国)可获得的方法,使得透析液符合本文所述的系统和方法的框架透析液,或者符合其任何实施方案。在此类方法中,白

蛋白具有双重功能或协同功能：它不仅结合毒素(这解决肝功能不全)，而且还可以与碳酸根一起缓冲透析液(这解决肺功能不全)。这意味着，除了在WO 2009/071103和WO 03/094998中描述的功能之外，还可以进行肺支持和/或将血液pH校正到生理水平或期望的水平。这种治疗方法可以将特征在于除去二氧化碳和血液氧合的肾透析、肝透析和肺支持组合在一个装置中。在上述实施方案中，也适合采用上述用于治疗肾衰竭的改变或构造，例如存在吸附剂。

[0265] 在本发明的范围内(0毫摩尔/升至40毫摩尔/升)，还可以在治疗过程中逐渐增加(组合的)碳酸根/碳酸氢根的浓度。

[0266] 自动CO<sub>2</sub>去除和适应患者的CO<sub>2</sub>去除

[0267] 本文所述的系统和方法可适于自动测量存在于例如血液的生物流体中的某些气体值，例如血液pH，pCO<sub>2</sub>和碳酸氢根浓度，而无需与生物流体接触。因此，可以根据需要或期望以自动方式容易且迅速地适应性调整透析液流体组合物。

[0268] CO<sub>2</sub>主要以H<sup>+</sup>+HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>在血液中运送。为了在液相中除去CO<sub>2</sub>或完全处理酸/碱不平衡或干扰问题，需要通过透析流体本身从患者的生物流体(例如血液)中除去H<sup>+</sup>和HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>。透析液的pH应高于血液的pH，并且透析液中的HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>浓度应低于血液中的HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>浓度。透析液中的OH<sup>-</sup>消除了血液中的质子。参照图1和图2，可以通过在流体中(例如在点21和22)添加不同量的碳酸氢根，或通过泵32和33经过滤器30和31将液体(例如溶解的碳酸氢根)或气体(碳酸氢根+H<sup>+</sup>->CO<sub>2</sub>)，使得可以在酸路径中将气体除去以提取碳酸氢根)除去到废物袋36和37中，可以调节透析系统中的碳酸氢根浓度。

[0269] 当已知进行治疗的对象的血气值时，本文所述的系统和方法可以根据治疗目标自动调整透析流体的成分，例如pH和碳酸氢根浓度，并满足对象的需求。因此，本文所述的系统和方法可以适于相对连续地显示患者的血气值。这有效地消除了确定患者血气值所需的重复血液样品的需求。

[0270] 本文描述了透析液的组成和优选值。实际上，对于根据当前描述的系统和方法的透析流体，从该方法的开始便已知以下值：pH、pCO<sub>2</sub>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>碳酸氢根浓度和缓冲能力。根据Henderson-Hasselbach方程，本领域普通技术人员可以容易地计算其他值。

[0271] 参照图1和图2，可以使用各种pH计11、12、13、14和15来测量对象液体的pH。可以通过反向滴定透析流体来测量碳酸氢根浓度。碳酸氢根与白蛋白一起在透析液中充当重要的缓冲剂。因为本文所述的透析系统是封闭系统，并且在透析方法开始时的白蛋白浓度是已知的，所以不同pH值下的白蛋白浓度及其缓冲能力是已知的。

[0272] 参照图1和2，可以通过过滤器30和31除去液体。白蛋白不能通过这些过滤器的半透膜也不能通过膜6。来自透析器5的透析液具有已知的pH12、13，其流4去往16，在此将其分为两个流路。提供酸溶液21，并与渗透水20混合，其中具有限定的和已知的H<sup>+</sup>浓度的所得流体25在27处与透析流体混合。25的流量是已知的，并且根据通过pH传感器11所测量的位置3处的液体所需的pH来确定。pH传感器14测量保持在相对恒定的水平所需的pH，以良好地除去毒素，例如pH 3。pH是通过泵17的可变流量实现的。因此，根据可以在传感器14处测量并任选地在泵17处调节的流量，可以调节流以达到规定的pH和在25处添加已知浓度的质子。由于液体中唯一未知的缓冲剂是碳酸氢根，因此可以计算出透析流体的缓冲能力。该计算的特征在于确定从pH传感器12和13到pH传感器14的pH下降，确定根据泵17流动的液体量，

并确定位置25处的 $H^+$ 浓度。

[0273] 来自透析器5的透析液具有已知的pH 12、13,其流4去往16,在此将其分为两个流路。提供碱溶液21,并与渗透水19混合,其中具有限定的和已知的 $OH^-$ 浓度的所得流体26在28处与透析流体混合。26的流量是已知的,并且根据通过pH传感器11所测量的位置3处的液体所需的pH来确定。pH传感器15测量保持在相对恒定的水平所需的pH,以良好地除去毒素,例如pH 11。pH是通过泵18的可变流量实现的。因此,根据可以在传感器15处测量并任选地在泵18处调节的流量,可以调节流以达到规定的pH值和26处添加已知浓度的质子。由于液体中唯一未知的缓冲剂是碳酸氢根,因此可以计算出透析流体的缓冲能力。该计算的特征在于确定从pH传感器12和13到pH传感器15的pH增加,确定根据泵18流动的液体量,并确定位置26处的 $OH^-$ 浓度。

[0274] 因此,本文所述的系统和方法提供了相对连续的双向滴定法,该滴定法有效地计算了透析流体中的碳酸氢根浓度。碳酸氢根的浓度是液体2和4中碳酸氢根的协同作用(见图1和图2)。本质上,透析液的整个缓冲能力是已知的。

[0275]  $H^+$ 、 $HCO_3^-$ 和 $OH^-$ 可以通过半透膜6扩散和交换。如果1和3的流动是同时的,且流量相似或两种流动的比率和交换速率是已知的,则可能存在完全交换或调整浓度。因此,测量的pH传感器12和计算出的碳酸氢根浓度与液体2中的相同。

[0276] 如果已知pH和碳酸氢根浓度,则可以根据Henderson-Hasselbach方程使用液体2的pH和碳酸氢根浓度来计算液体的 $pCO_2$ 。用于血液的方程如下:

$$[0277] \quad pH = 6.1 + \log_{10} \left( \frac{[HCO_3^-]}{0.03 \times pCO_2} \right)$$

[0278] 也可以用传感器12测量 $pCO_2$ 以获得值的冗余测量。然后,容易根据Henderson-Hasselbach方程计算碳酸氢根浓度。

[0279] 如果透析液的缓冲能力太高或流量差别太大,则液体4和2的pH可能不相同。但是,2和4中的碳酸氢根浓度会相同(流量2至4,最大1至12)。因此,通过上述方程容易计算出液体2的pH,从而可以通过传感器12或10测量 $pCO_2$ 。可以将传感器10集成到系统或外部分析系统中,其中由用户将外部系统的值输入透析系统中。

[0280] 本文所述的透析系统和方法的重要目标是调节液体1和2(例如病人的血液)的酸碱平衡。质子可以被认为是液体1、2中的毒素。期望定量地确定除去的毒素的量。如果在半透膜的两侧上的液体之间存在交换,则可以在传感器11和12之间测量 $\Delta pH$ 。因为在27和28处用酸和碱连续滴定,所以透析液的缓冲能力是已知的。通过透析液的已知缓冲能力和进入透析器或流入11的流体的pH与离开透析器或流出12的流体的pH之间的 $\Delta pH$ 的pH测量,可以容易地计算出从血液中除去的质子的量。从而连续地测量血液和患者的质子负荷。根据确定的质子负荷,可以根据期望或需要调节透析液的pH以从血液中除去更多或更少的质子。

[0281] 通过在透析器入口11处在相对短时间内所具有的更高的pH(例如pH9)和更低的pH(例如pH 7.4),从血液中除去更多或更少的质子的潜力是已知的。因此,如果除去的质子量或流入物11和流出物12之间的 $\Delta pH$ 小,则应降低透析液的pH,以防止如在传感器10处确定的液体流出物2的生理pH不期望地过高。如果除去的质子量或透析器流入物11与透析器流出物12之间的 $\Delta pH$ 高,则可以升高液体3的pH以从血液中除去更多的质子。较高和较低的pH

值的这些测试或确定可以基本上连续地在非常短的时间内(例如1分钟、10分钟或30分钟)进行,以调节透析液pH。为了调节pH或计算必须从膜6的一侧除去的质子负荷,必须考虑透析液通过膜6的每一侧上的透析器5的两个室的流量以及透析液的缓冲能力。

[0282] 本文所述的系统和方法还使得可以计算患者的碱过量。将碱过量与参照范围进行比较有助于确定酸/碱紊乱是由呼吸、代谢还是由代谢/呼吸混合病理引起的。评估代谢障碍和呼吸障碍中的酸碱状态和血液气体可在诊断中提供有价值的信息,例如循环衰竭、休克、通气障碍、肺灌注、肾功能不全、昏迷状况、精神错乱、糖尿病、中毒和肾上腺皮质功能的紊乱。

[0283] 再次参照图1和2,通过液体25和26的浓度 $H^+$ / $OH^-$ 之间的不同比率来调节透析液3的pH。优选地,在测量和计算液体的pH的同时执行处理方法。但是,这些计算也可以以对于透析更常见的逆流进行。在这种情况下,由于流向相反方向,每个输出侧的液体中的pH和碳酸氢根浓度都不相同。但是仍然可以计算出从患者身上除去的质子负荷。由于存在流出物2的pH值较高(例如对于返回患者的血液而言)的风险,因此优选在液体返回患者之前用传感器10测量pH、 $pCO_2$ 、 $HCO_3^-$ 碳酸氢根中的至少一个参数。

[0284] 可以任选地设置透析器5的用于液体3的旁路。该旁路可以不时地切换。旁路的目的是复查传感器11和12是否冗余。如果没有通过膜6的交换,则除了通过液体19、20、21、22、42、43或任何其他溶液添加到系统中的碳酸氢根之外,没有碳酸氢根添加到透析液中。然后将透析液中的碳酸氢根浓度调节至规定的已知水平,例如零。因此,在治疗过程中也可以检查透析液的缓冲能力,特别是除碳酸氢根以外的白蛋白。

#### [0285] 温度和流动

[0286] 再次参照图1和2,传感器9和10也可以是流量传感器。这种流量传感器有助于执行更好的处理并更精确地调整值。外部回路中的生物流体或液体1和2的流量不是确切已知的。大多数情况下使用蠕动泵或离心泵,因此流量不是确切已知的,且是取决于压力的。传感器9和10也可以是温度传感器。pH、化学反应和溶解气体的量是取决于温度的。

#### [0287] 测量废物流体

[0288] 本文所述的系统和方法的特征在于闭合的再循环回路。透析流体的一部分被不断更新。这样,参照图1和图2,将已知浓度的新鲜液体在例如19、20、21、22处引入到透析回路中,同时通过例如过滤器30、31除去一部分再循环透析流体。使用这种过滤器的优点是过滤器30、31的膜的孔径。优选使用对白蛋白不可渗透的膜。可以使用传感器34和35测量此类废物流体。因此,对于测量碳酸氢根浓度,测量pH和 $pCO_2$ 或滴定也是有价值的,因为其他主要的缓冲剂白蛋白不在液体中。还有利的是,被测液体不会再次进入回路中,从而可以以不同的方式进行处理,以防止液体再次接触血液。

#### [0289] 二氧化碳图/皮肤测量

[0290] 参照图1,利用传感器46可以测量呼吸气体的患者的 $CO_2$ 。因此,通过可以经由红外光谱法进行的二氧化碳分析,可以测量 $CO_2$ 的分压或体积%。利用传感器47,可以测量患者例如皮肤上的 $CO_2$ 。同样,可以测量 $pCO_2$ 、 $tcpCO_2$ 、 $SpCO_2$ 、 $pO_2$ 、 $tcpO_2$ 、 $SpO_2$ 、脉冲和温度。皮肤上的此类传感器或感测到的呼气可用于测量患者的 $pCO_2$ 。这些值可以由透析系统的控制器45来分析。未呼出的丢失的二氧化碳(例如由于肺衰竭导致)可能会在体外透析回路中抽出。通过了解透析液的缓冲能力,通过透析器的血液和透析液的流量,以及根据进入透析器的

透析液的pH和离开透析器的透析液的pH之间的 $\Delta$ ，可以调节所需的pH值以从血液中提取确切量的酸。

[0291] 实施例

[0292] 提供以下实施例用于说明性目的。这些实施例不限制本发明。

[0293] 实施例1

[0294] 确定含有缓冲剂的含水溶液的缓冲能力

[0295] 通过实验测试了包含一种或多于一种缓冲剂的各种含水溶液的缓冲能力。这些含水溶液是模型液体，其缓冲能力对应于根据本发明的透析液（渗析液）或用于参考目的的透析液（渗析液）。

[0296] 1A:液体的制备

[0297] 这些模型液体通常如下所述制备。为了根据本文所述的系统和方法以及参照模型液体制备模型液体，使用纯水（渗透品质）作为基础，并加入根据本文所述的系统和方法的一种或多于一种缓冲剂（白蛋白和/或碳酸氢钠（“苏打”）和/或三（羟甲基）氨基甲烷（Tris/THAM）。具体地，将白蛋白（以如下所示浓度）和/或碳酸氢根（以如下所示浓度）和/或Tris（以如下所示浓度）溶解在水中。随后或同时将pH调节至以下指示的值。必要时可以同时添加白蛋白和调节pH。在一些情况下，如下表所示，白蛋白在所需的pH值时或附近溶解更快。在所有缓冲剂溶解后，无论如何都要检查pH值，并在必要时进行调节。通常通过添加酸性浓缩物（HCl水溶液）和/或通过添加碱性浓缩物（NaOH水溶液）来调节pH。

[0298] 作为参照，制备了不添加缓冲剂（白蛋白、碳酸根/碳酸氢根、Tris）的溶液。如下表所指示的，将这些溶液的pH分别调节至7.45和9。为了进一步参考，制备了两种在现有技术中描述的范围内的含乙酸根的模型液体，其另外还包含碳酸氢钠。有关详细信息，参见下表。

[0299] 另外，制备了四种含Tris的模型液体。为此，制备了两种Tris（三（羟甲基）-氨基甲烷）溶液：

[0300] -Tris 38毫摩尔/升：溶解后的初始pH:pH 10.45；

[0301] -Tris 20毫摩尔/升：溶解后的初始pH:pH 10.14。

[0302] 如下表所指示的，添加HCl（0.1M或0.2M）直至达到下表中指示的pH值（分别为pH 7.45或pH 9.0）。由此，制备了含有Tris的模型液体。

[0303] 通常，当制备模型液体时，不添加碳酸根（例如碳酸钠）。然而，可以理解的是，碳酸根和碳酸氢根根据pH以动态平衡的形式存在。因此，通过添加一定量的碳酸氢根（例如20毫摩尔/升）并调节到一定的pH（例如pH 9）制成的模型液体将包含一定组合浓度的碳酸氢根和碳酸根（例如，在这种情况下为20毫摩尔/升）。

[0304] 制备以下模型液体：

缓冲剂	pH	备注 (如果有)
无缓冲剂	pH 7.45	参照：无缓冲剂
无缓冲剂	pH 9.0	参照：无缓冲剂
20 g/l 白蛋白	pH 7.45	参照
20 g/l 白蛋白	pH 9	参照
20 毫摩尔/升碳酸氢钠 (苏打)	pH 7.45	
20 毫摩尔/升碳酸氢钠 (苏打)	pH 9	
[0305] 20 毫摩尔/升碳酸氢钠 (苏打) + 20 g/l 白蛋白	pH 7.45	
20 毫摩尔/升碳酸氢钠 (苏打) + 20 g/l 白蛋白	pH 9	
38 毫摩尔/升碳酸氢钠 (苏打) + 4 毫摩尔/升乙酸	pH 7.6	参照：在现有技术描述的范围内的 模型液体
20 毫摩尔/升碳酸氢钠	pH 7.25	参照：在现有技术描述的范围内的
+ 4 毫摩尔/升乙酸		模型液体
20 毫摩尔/升 Tris	pH 7.45	
[0306] 20 毫摩尔/升 Tris	pH 9	
38 毫摩尔/升 Tris	pH 7.45	
38 毫摩尔/升 Tris	pH 9	

[0307] 在图3中,所有这些液体都称为“透析液”。显示了各自的缓冲剂和pH。

[0308] 作为参照(内标),确定了血液浆体(“血浆”)的缓冲能力。为此,对猪血进行了如下测试。首先,确定碳酸氢根的浓度和pH,发现碳酸氢根的平均浓度为24.2毫摩尔/升,pH为

7.45。其次,对所述血液进行离心以获得无细胞上清液。无细胞上清液称为血浆。在图3中,这被称为“血浆”。

[0309] 1B:缓冲能力的确定

[0310] 通过实验测试了第1A节中所述的所有液体(根据第1A节的表的模型液体;第1A节中所述的血浆)对H<sup>+</sup>离子的缓冲能力。为此,将所有液体(参照模型液体和根据本发明的模型液体以及血浆)用HCl进行滴定。具体地,添加0.1M HCl,连续监测pH,搅拌溶液以确保混合,并且当pH达到pH的最终值6.5时终止滴定。换句话说,当pH值达到6.5时,停止滴定。根据直至达到pH 6.5时的HCl的量,计算缓冲能力(H<sup>+</sup>离子,以毫摩尔/升计)。

[0311] 通过该测定法确定的缓冲能力示于图3。血浆的缓冲能力确定为12.00毫摩尔/升H<sup>+</sup>离子。优选地,根据本发明的模型液体的特征在于,通过该测定法确定的缓冲能力(以毫摩尔/升计)优于血浆的缓冲能力。因此,根据本文描述的系统和方法的模型液体提供了优异的缓冲能力,特别是在其中模型液体的pH高于正常人血液的pH的实施方案中。

[0312] 实施例2

[0313] 本文描述的系统和方法与参照方法的比较

[0314] 通过使用HepaWash<sup>®</sup>(慕尼黑,德国)透析装置(Hepa Wash LK2001透析装置)测试根据本文所述的系统和方法的透析液。作为参照装置,使用Nikkiso(日本)商业提供的透析装置(Nikkiso DBB-03透析装置)。

[0315] HepaWash<sup>®</sup>透析装置在先前进行了描述,但未与本文所述的系统和方法结合使用,也未与从血液中除去二氧化碳的目的结合使用。

[0316] Nikkiso商业提供的参照装置是常规的血液透析系统。该装置使用逆流,因此专门设计用于提供肾支持(血液透析),并用于从血液中除去不期望的物质尿素。该装置直接连接到渗透设备以供应渗透水。透析液用于一次性过程;即,在单次通过透析器后,将透析液丢弃。

[0317] 两种装置使用了两种不同的透析液(HepaWash<sup>®</sup>和Nikkiso)。对于Nikkiso血液透析系统,使用pH为7.45的透析液,其特征如下。

[0318]

Na <sup>+</sup>	138.00	毫摩尔/升
K <sup>+</sup>	2.00	毫摩尔/升
Ca <sup>2+</sup>	1.50	毫摩尔/升
Mg <sup>2+</sup>	0.50	毫摩尔/升
Cl <sup>-</sup>	109.00	毫摩尔/升
乙酸根	3.00	毫摩尔/升
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	32.00	毫摩尔/升
葡萄糖	1.00	g/l

[0319] 对于HepaWash<sup>®</sup>装置,使用pH为9的透析液,其特征如下。

[0320]	Na <sup>+</sup>	138.00	毫摩尔/升
	K <sup>+</sup>	4.00	毫摩尔/升
	Ca <sup>2+</sup>	2.50	毫摩尔/升
	Mg <sup>2+</sup>	0.50	毫摩尔/升
[0321]	Cl <sup>-</sup>	110.00	毫摩尔/升
	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	20.00	毫摩尔/升
	葡萄糖	1.00	g/l
	白蛋白	20.00	g/l

[0322] 本实验的目标是比较这两种透析装置。具体地,目的是确定哪种装置能够从血液中有有效除去添加的二氧化碳。为此目的,每分钟向猪血中连续地添加110sccm CO<sub>2</sub>(即110sccm CO<sub>2</sub>/分钟)。在以下条件下对含CO<sub>2</sub>的血液进行透析:

[0323] HepaWash<sup>®</sup>:

[0324] -血液流动:400ml/分钟。

[0325] -透析液流动:800ml/分钟。

[0326] Nikkiso:

[0327] -血液流动:350ml/分钟。

[0328] -透析液流动:500ml/分钟。

[0329] 血液在这两种情况下再循环。

[0330] 结果如图4所示。该图比较了使用这些不同装置(Nikkiso和Hepa Wash<sup>®</sup>)处理期间的血液pH值。从图中可以看出,只有Hepa Wash<sup>®</sup>系统而非Nikkiso系统(Hemodialysis System)可以将血液的pH值维持在7.3至7.4,而使用Nikkiso机器(Hemodialysis System)处理的血液的pH值迅速跌至6.65。

[0331] 从图4可以看出,肾透析(血液透析)机(例如Nikkiso提供的)无法防止血液过度酸化的问题。不希望受特定理论的束缚,认为该系统不仅从血液中除去H<sup>+</sup>离子,而且还除去缓冲剂碳酸氢根。除去H<sup>+</sup>和碳酸氢根类似于除去肺中的CO<sub>2</sub>。

[0332] HepaWash<sup>®</sup>系统可以除去过量的H<sup>+</sup>离子(由于碳酸离解成碳酸氢根离子和H<sup>+</sup>离子而存在)。因此,该系统能够有效地防止血液过度酸化。如上所述,并且如本领域技术人员已知的,应避免血液的pH值低于6.8(血液过度酸化)。使用Hepa Wash<sup>®</sup>系统可以实现此目标。另一方面,也如本实施例所示,Nikkiso的透析装置不适合在维持血液pH值的情况下从血液中除去CO<sub>2</sub>。

[0333] 实施例3

## [0334] 钙浓度

[0335] 使用包含钙( $\text{Ca}^{2+}$ 离子)的透析液,并且将透析液的pH在pH 7.45至pH 9之间改变(图5)。透析液穿过半透膜与血液接触。测定血液中的钙浓度。如从图5可以看出的,即使透析液中的钙浓度超过1.70毫摩尔/升,血液中的钙离子浓度仍保持在1.00毫摩尔/升至1.70毫摩尔/升的期望范围内。这表明根据本文所述的系统和方法的透析液中的钙离子浓度合适地高于1.70毫摩尔/升的范围内。

## [0336] 实验4

## [0337] 材料和方法

[0338] 提供了本文所述的透析系统(改良的HepaWash<sup>®</sup> LK2001透析装置(HepaWash, Munich, Germany)),该透析装置之前进行过描述,但未与根据本发明的装置结合,也未与从血液中除去乳酸的目的结合。

[0339] 对于HepaWash<sup>®</sup>装置,使用的透析液的特征如下。

	$\text{Na}^+$	138.00	毫摩尔/升
	$\text{K}^+$	4.00	毫摩尔/升
	$\text{Ca}^{2+}$	2.50	毫摩尔/升
[0340]	$\text{Mg}^{2+}$	0.50	毫摩尔/升
	$\text{Cl}^-$	110.00	毫摩尔/升
	$\text{HCO}_3^-$	20.00	毫摩尔/升
	葡萄糖	1.00	g/l
[0341]	白蛋白	20.00	g/l

[0342] 该实验的目的是比较透析液DiaIN 11、透析液DiaOUT 12、血液BloodIN9和血液BloodOUT 10pH。具体地,目的是证明在改变乳酸的添加量和透析液pH时不同pH值的相关性。

[0343] 为此目的,在体外回路39中处理5升猪血(参见图1和图2)。在以下条件下对血液进行透析:

[0344] -血液流动:400ml/分钟;

[0345] -透析液流动:800ml/分钟。

[0346] 血液在37°C的温度下连续地再循环。

[0347] 5分钟后,每分钟向猪血中连续添加3mmol乳酸(即3mmol乳酸/分钟)。即,将向猪血中连续地添加每分钟3mmol的乳酸。20分钟后,血液贮存器的pH约为7.0,其用pH计9测量(参见图1和图2)。然后将进入透析器的透析液的pH设置为pH9。DiaIN值由传感器11测量(参见图1和图2)。

[0348] 55分钟后,乳酸的量减少至1mmol乳酸。因此,每分钟向猪血中连续添加1mmol乳酸(即1mmol乳酸/分钟)。向猪血中连续添加每分钟1mmol的乳酸。

[0349] 随着在传感器12处测量的离开透析器5的透析液的pH增加,进入透析器的透析液的pH降低(参见图1和图2)。

[0350] 结果

[0351] 结果显示在图6中,该图显示了使用透析装置(改良的HepaWash® LK2001透析装置(HepaWash,慕尼黑,德国))处理期间血液和透析液的pH值。如图6所示,血液pH在通过透析器时可以改变。血液和透析液的pH值之间存在直接关系。进入透析器的液体的pH与离开透析器的液体的pH之差也与通过膜6接触的液体直接相关(参见图1和2)。

[0352] 此外,可以通过知道透析液的缓冲容量来计算质子的去除量。血液中较低的质子浓度会导致DiaIN和DiaOUT之间的差值较小。因此,透析装置可以根据进入透析器的两种液体的流量来调节进入透析器的透析液的pH。如果离开透析器的透析液的pH值较小或接近进入透析器的透析液的pH值,则算法可以根据流量降低进入透析器的透析液的pH值。

[0353] 本文所述的透析系统,例如HepaWash®系统,允许除去过量的酸。因此,本文所述的透析系统,例如HepaWash®系统,能够有效防止血液过度酸化。如上所述,并且如本领域普通技术人员已知的,低于约6.8的血液pH值(过度酸化的血液)是有害的并且应避免。本文所述的透析系统,例如HepaWash®系统,还可以防止血液pH升高到不希望的水平,例如高于约8.2。如本领域普通技术人员已知的,血液pH值高于约8.2对血液有害。

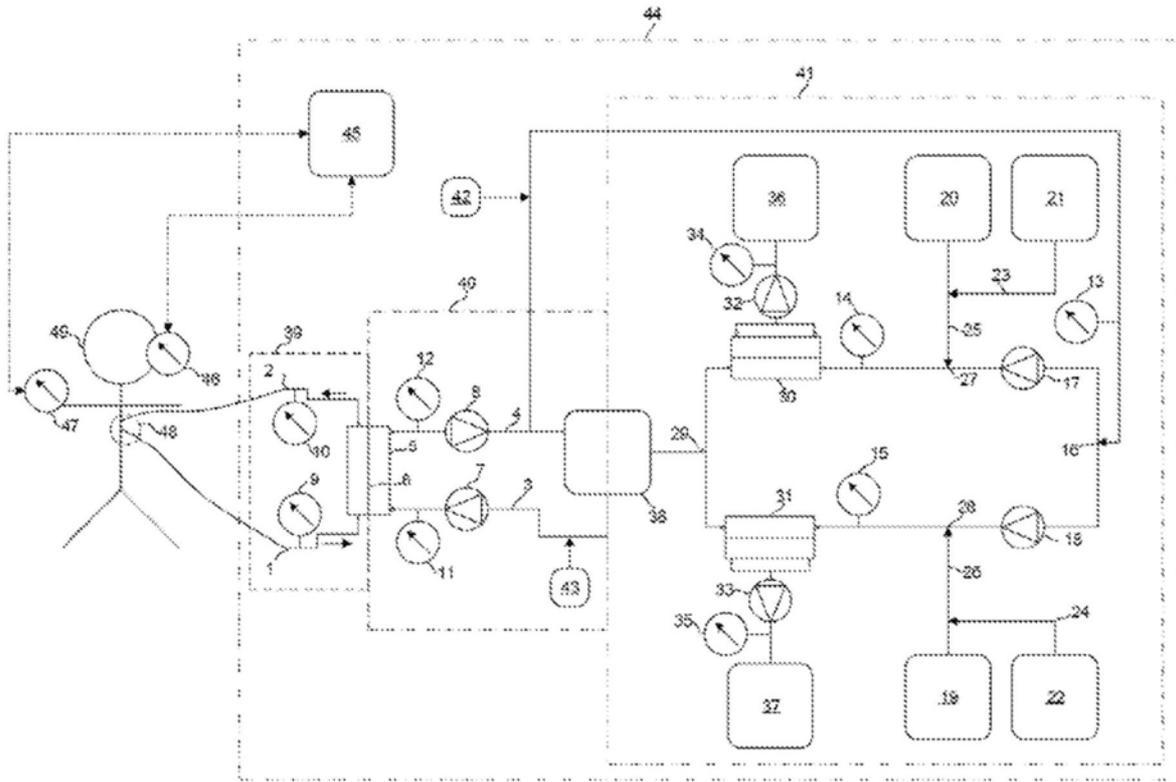


图1

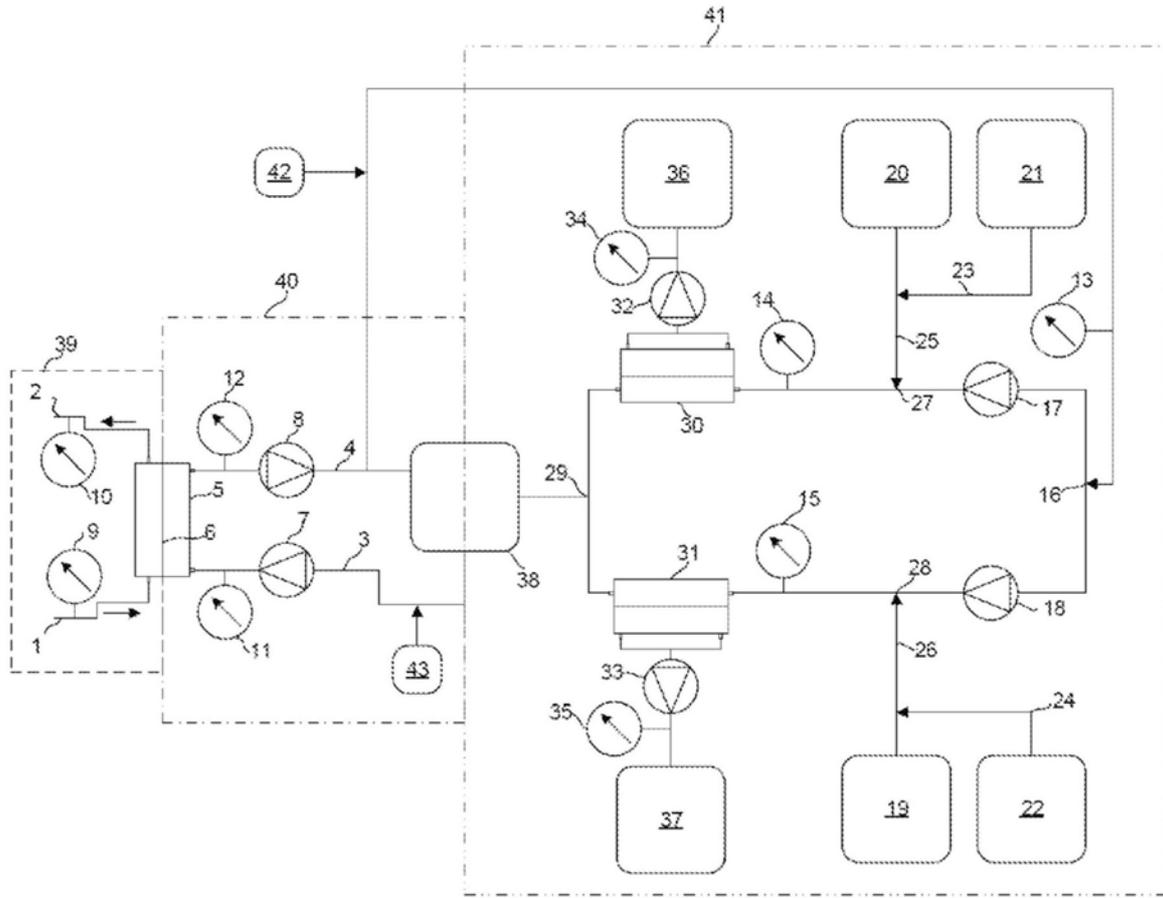


图2

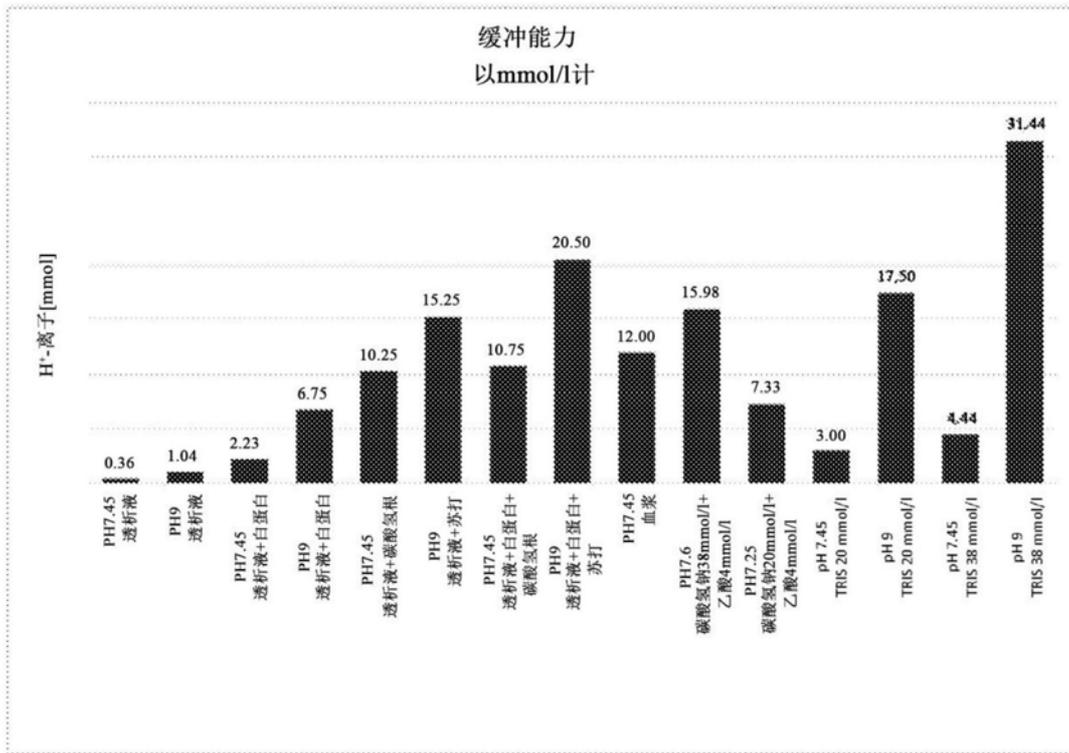


图3

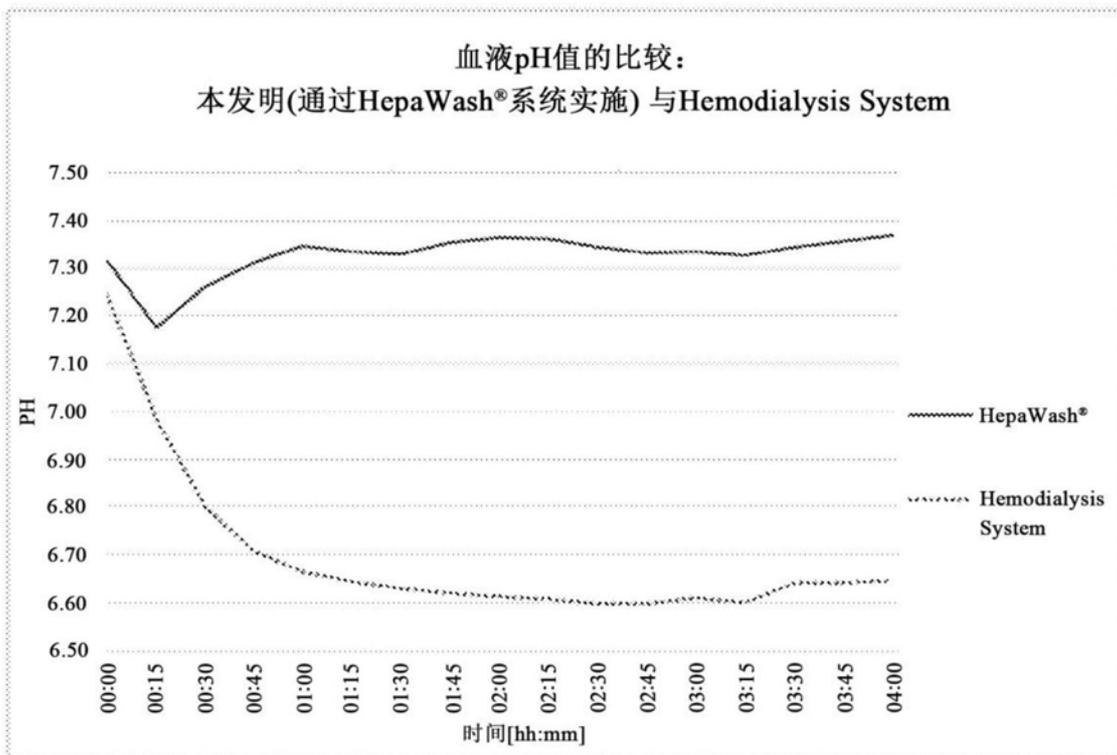


图4

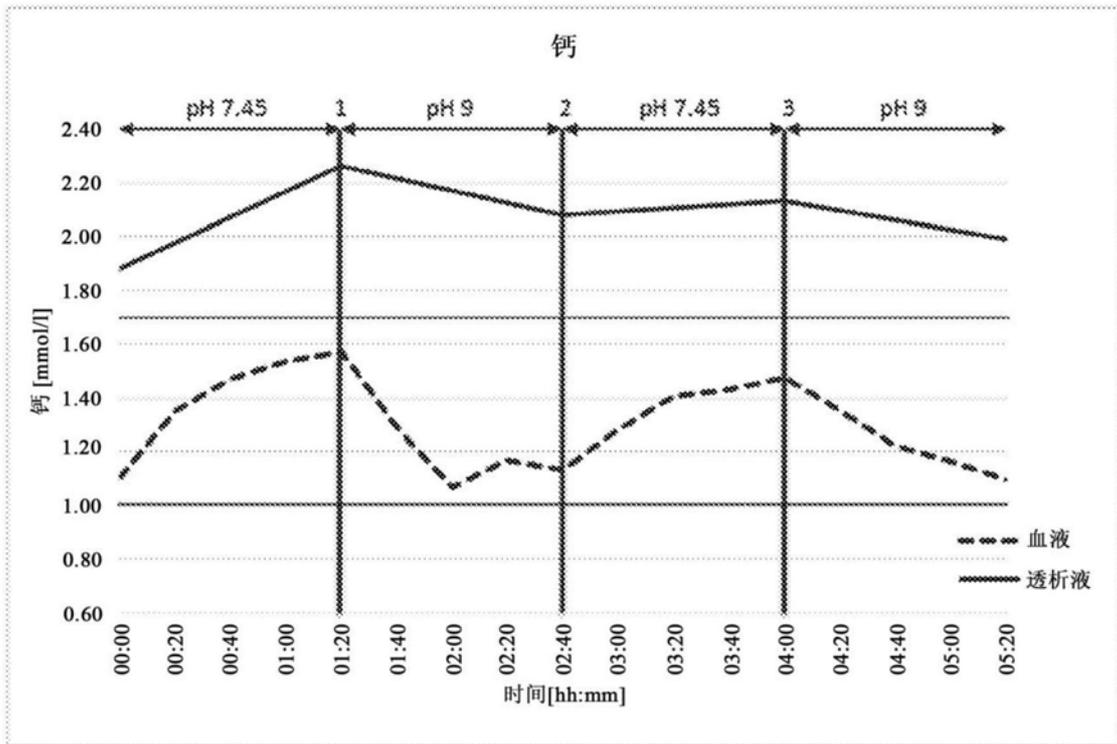


图5

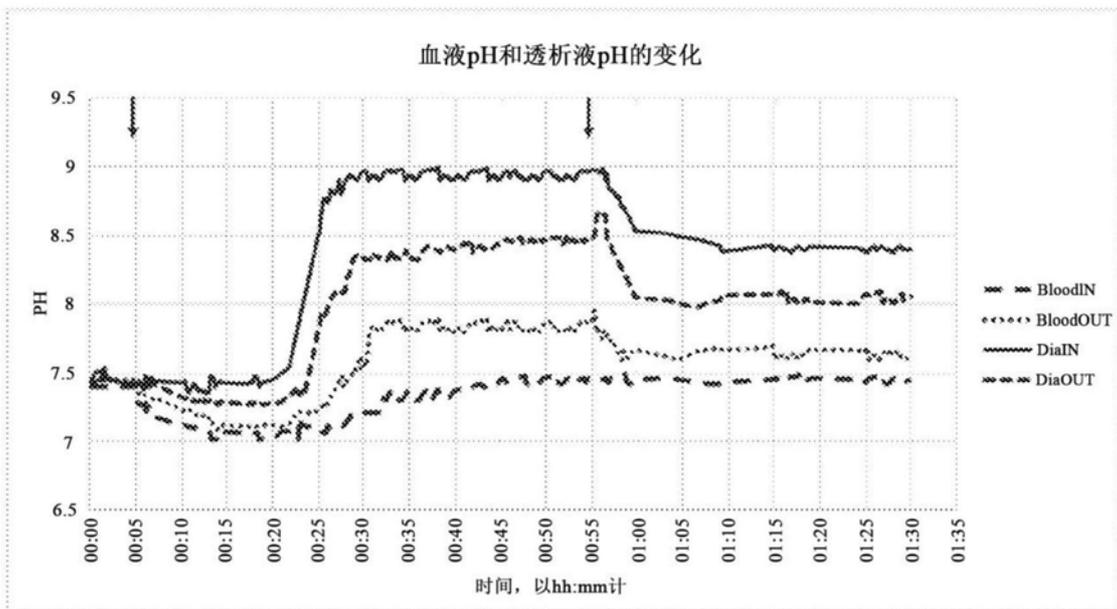


图6

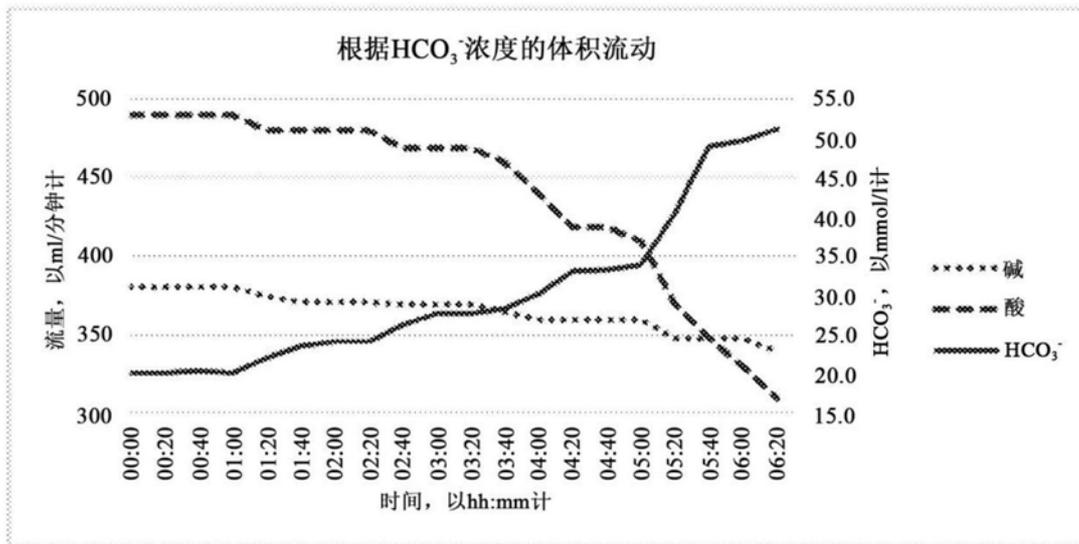


图7