

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



# [12] 发明专利申请公布说明书

A61K 31/70 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

B01D 11/02 (2006.01)

[21] 申请号 200680003457.1

[43] 公开日 2008年3月12日

[11] 公开号 CN 101141969A

[22] 申请日 2006.1.26

[21] 申请号 200680003457.1

[30] 优先权

[32] 2005.1.28 [33] US [31] 11/046,667

[86] 国际申请 PCT/US2006/002674 2006.1.26

[87] 国际公布 WO2006/083653 英 2006.8.10

[85] 进入国家阶段日期 2007.7.30

[71] 申请人 弗雷塞尼斯医疗保健控股公司

地址 美国马萨诸塞州

[72] 发明人 L·E·詹森 O·图奥米宁

J·M·兰

[74] 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理有限公司

代理人 胡强 蔡民军

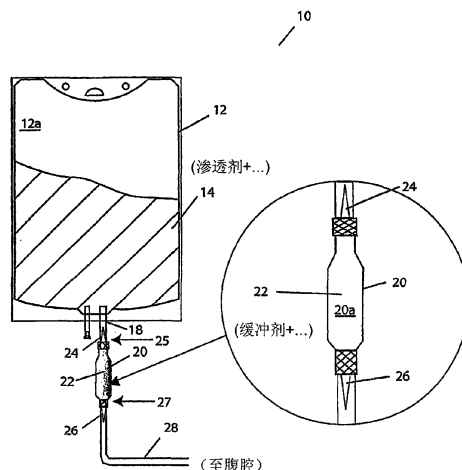
权利要求书7页 说明书21页 附图9页

## [54] 发明名称

腹膜透析液的输送系统和方法

## [57] 摘要

本发明提供用于腹膜透析(PD)液的容器系统、成套组件和方法。这样的系统例如包括容纳腹膜透析渗透剂的第一隔腔和容纳腹膜透析缓冲剂的第二隔腔。这两个隔腔保持其各自的容纳物相互分开,以便输送、贮存和/或消毒。不过,这两个隔腔可以流体连通,因而其各自的容纳物可以相互混合,如在试剂消毒后且在被输入患者腹部前。另一方面,本发明提供具有保护结构的这样的系统、成套组件和方法,该保护结构阻止第二隔腔和系统出口之间的密封在第一和第二隔腔之间密封破裂前被打破。



1. 一种用于腹膜透析 (PD) 液的容器系统, 包括:

第一容器, 具有容纳腹膜透析渗透剂的隔腔;

第二容器, 具有容纳腹膜透析缓冲剂的隔腔;

其中, 第一容器和第二容器以直接或者间接的方式相互连接, 以支持在其各自隔腔之间的流体传输, 并且腹膜透析缓冲剂的浓度比标准的腹膜透析缓冲剂高了约 3 倍至 15 倍。

2. 根据权利要求 1 所述的容器系统, 其特征在于, 还包括第一和第二脆性密封, 其中第一脆性密封防止在第一容器的隔腔和第二容器的隔腔之间传输流体, 第二脆性密封防止在第二容器的隔腔和该容器系统的出口之间的流体传输。

3. 根据权利要求 2 所述的容器系统, 其特征在于, 第二容器成微型球管的形状。

4. 根据权利要求 2 所述的容器系统, 其特征在于, 第二容器适于由患者、康护人员或他人操纵, 以打破第一和第二脆性密封中的任何一个密封。

5. 根据权利要求 4 所述的容器系统, 其特征在于, 第二容器含有橡胶、聚烯烃、聚丙烯和/或其它医用级材料, 所述医用级材料适于由患者、康护人员或他人挤压或以其它方式操纵, 以打破第一和第二脆性密封中的任何一个密封。

6. 根据权利要求 4 所述的容器系统, 其特征在于, 第二容器能沿基本与流体在第一和第二容器的各隔腔之间流动的方向排成一线的轴线伸缩。

7. 根据权利要求 6 所述的容器系统, 其特征在于, 第二容器具有沿第二容器长度的至少一部分扇折起来的壁。

8. 根据权利要求 4 所述的容器系统, 其特征在于, 第二容器是吹塑的、蘸塑的或作为挤出工艺的一部分而形成的。

9. 根据权利要求 4 所述的容器系统, 其特征在于, 第二容器是对准构成第一容器的溶液袋的出口吹塑或蘸塑而形成的。

10. 根据权利要求 1 所述的容器系统, 其特征在于, 腹膜透析缓冲剂的浓度比标准腹膜透析缓冲剂高至少约 10 倍。

11. 根据权利要求 1 所述的容器系统, 其特征在于, 腹膜透析缓冲剂的浓度比标准腹膜透析缓冲剂高至少约 15 倍。

12. 根据权利要求 1 所述的容器系统，其特征在于，腹膜透析缓冲剂选自乳酸盐、醋酸盐或丙酮酸盐。

13. 根据权利要求 12 所述的容器系统，其特征在于，腹膜透析缓冲剂的 pH 值为约 9.0 至约 13。

14. 根据权利要求 12 所述的容器系统，其特征在于，腹膜透析缓冲剂的 pH 值为约 10.0 至约 12.0。

15. 根据权利要求 12 所述的容器系统，其特征在于，腹膜透析渗透剂的 pH 值为约 1.0 至约 3.0。

16. 一种用于腹膜透析 (PD) 液的容器系统，包括：

第一容器，具有容纳腹膜透析渗透剂的隔腔；

第二容器，具有容纳腹膜透析缓冲剂的隔腔；

其中，第一和第二容器相互连通以便在其各自隔腔之间传输流体；

第一脆性密封，它防止在第一容器的隔腔和第二容器的隔腔之间传输流体；

第二脆性密封，它防止在第二容器的隔腔和该容器系统的出口之间传输流体；

其中，所述第一容器的隔腔的容积与所述第二容器的隔腔的容积之比为约 20:1 至约 200:1。

17. 根据权利要求 16 所述的容器系统，其特征在于，第一容器包括输液袋或输液瓶。

18. 根据权利要求 16 所述的容器系统，其特征在于，第二容器至少是能部分伸缩的容器。

19. 根据权利要求 18 所述的容器系统，其特征在于，第二容器能沿基本与流体在第一和第二容器的各隔腔之间流动的方向排成一线的轴线伸缩。

20. 根据权利要求 16 所述的容器系统，其特征在于，所述第一容器的隔腔的容积与所述第二容器的隔腔的容积之比为约 90:1 至约 120:1。

21. 根据权利要求 20 所述的容器系统，其特征在于，腹膜透析渗透剂的 pH 值为约 1.0 至约 3.0。

22. 根据权利要求 21 所述的容器系统，其特征在于，腹膜透析渗透剂选自葡萄糖、右旋糖、果糖和淀粉类多糖 (icodextrin)。

23. 根据权利要求 21 所述的容器系统，其特征在于，腹膜透析缓冲剂

的 pH 值为约 9.0 至约 12.0。

24. 根据权利要求 23 所述的容器系统，其特征在于，腹膜透析缓冲剂的浓度比标准腹膜透析缓冲剂高约 10 倍。

25. 根据权利要求 24 所述的容器系统，其特征在于，腹膜透析缓冲剂选自乳酸盐、丙酮酸盐或醋酸盐。

26. 一种制造葡萄糖降解产物（GDP）减少的腹膜透析（PD）液的方法，包括：

对腹膜透析渗透剂进行消毒；

对腹膜透析缓冲剂进行消毒，其中腹膜透析缓冲剂的浓度比标准腹膜透析缓冲剂高约 3 倍至约 15 倍；

将消过毒的腹膜透析渗透剂与消过毒的腹膜透析缓冲剂混合，由此产生葡萄糖降解产物减少的腹膜透析液。

27. 根据权利要求 26 所述的方法，其特征在于，腹膜透析渗透剂的 pH 值为约 1.0 至约 6.0。

28. 根据权利要求 27 所述的方法，其特征在于，腹膜透析渗透剂选自葡萄糖、右旋糖、果糖和淀粉类多糖（icodextrin）。

29. 根据权利要求 26 所述的方法，其特征在于，腹膜透析缓冲剂的 pH 值为约 8.0 至约 14.0。

30. 根据权利要求 29 所述的方法，其特征在于，腹膜透析缓冲剂选自乳酸盐、丙酮酸盐或者醋酸盐。

31. 根据权利要求 30 所述的方法，其特征在于，混合步骤后的腹膜透析液的 pH 值为约 6.0 至约 8.0。

32. 根据权利要求 26 所述的方法，其特征在于，在混合步骤中与腹膜透析缓冲剂混合的腹膜透析渗透剂的体积比为约 20:1 至约 200:1。

33. 一种用于腹膜透析（PD）液的容器系统，包括：

A. 容纳第一腹膜透析剂的第一隔腔；

B. 容纳第二腹膜透析剂的第二隔腔，第二隔腔与第一隔腔处于直接流通或者间接流通；

C. 第一密封，它防止在第一隔腔和第二隔腔之间的流体传输；

D. 第二密封，它防止在第二隔腔和该容器系统的出口之间传输流体；

E. 保护件，适于阻止第二密封在第一密封被打破前被打破。

34. 根据权利要求 33 所述的系统，其特征在于，第一和第二密封是脆

性的。

35. 根据权利要求 33 所述的系统,其特征在於,保护件是盖,它可滑动地安放在容器系统上并且适于从第一位置移动到第二位置,在第一位置上,所述盖阻止第二密封被打破,在第二位置上,所述盖不阻止第二密封被打破。

36. 根据权利要求 35 所述的系统,其特征在於,在第一位置上,所述盖按照以至少围绕以下部分之一的方式布置:

i.第二密封,

ii.该容器系统的、在第二密封附近的至少一个其它结构,患者、康护人员或他人操纵该结构来打破第二密封。

37. 根据权利要求 35 所述的系统,其特征在於,所述盖具有内通道,该内通道的尺寸能滑过一个构成第二隔腔的容器的至少一部分上。

38. 根据权利要求 37 所述的系统,其特征在於,在打破第一密封之前,所述盖从第一位置到第二位置的运动受到构成第二隔腔的所述容器的限制。

39. 根据权利要求 38 所述的系统,其特征在於,构成第二隔腔的所述容器在第一密封被打破前具有第一外径,在第一密封被打破后具有较小的外径。

40. 根据权利要求 39 所述的系统,其特征在於,所述盖具有内径,该内径小于第一外径并且被定为能在所述容器具有较小的外径时滑到构成第二隔腔的所述容器上。

41. 根据权利要求 33 所述的系统,其特征在於,第一隔腔由第一容器的至少一部分限定,第二隔腔由第二容器的至少一部分限定。

42. 根据权利要求 40 所述的系统,其特征在於,第二容器成微型球管的形状。

43. 根据权利要求 42 所述的系统,其特征在於,第一容器包括输液袋或者输液瓶。

44. 根据权利要求 42 所述的系统,其特征在於,第二容器适于由患者、康护人员或他人操纵,以打破第一和第二脆性密封中的任何一个密封。

45. 根据权利要求 42 所述的系统,其特征在於,第二容器含有橡胶、聚烯烃、聚丙烯和/或其它医用级材料,所述医用级材料适于由患者、康护人员或他人挤压、扭绞或以其它方式操纵,以打破第一和第二脆性密封中

的任何一个密封。

46. 一种用于腹膜透析 (PD) 液的容器系统, 包括:

- A. 第一容器, 限定出容纳腹膜透析渗透剂的第一隔腔;
- B. 第二容器, 限定出容纳腹膜透析缓冲剂的第二容器, 第二隔腔与第一隔腔处于直接流通或间接流通中;
- C. 第一脆性密封, 它防止在第一隔腔和第二隔腔之间传输流体;
- D. 第二脆性密封, 它防止在第二隔腔和该容器系统的流体输出通道之间传输流体;
- E. 盖, 它可滑动地安置在该容器系统上并且适于从第一位置移动到第二位置, 在第一位置上, 所述盖阻止打破第二密封, 在第二位置上, 所述盖不阻止打破第二密封。

47. 一种用于腹膜透析 (PD) 液的容器系统, 包括:

- A. 第一容器, 限定出容纳腹膜透析渗透剂的第一隔腔;
- B. 第二容器, 限定出容纳腹膜透析缓冲剂的第二容器, 第二隔腔与第一隔腔处于直接流通或间接流通中;
- C. 第一脆性密封, 它防止在第一隔腔和第二隔腔之间传输流体;
- D. 第二脆性密封, 它防止在第二隔腔和该容器系统的流体输出通道之间传输流体;
- E. 第二脆性密封设置在第二隔腔中。

48. 根据权利要求 47 所述的容器系统, 其特征在于, 在第一密封被打破前在第二隔腔中存在一定量的缓冲剂, 阻止了第二密封被打破。

49. 根据权利要求 48 所述的容器系统, 其特征在于, 第二容器成微型球管的形状。

50. 根据权利要求 48 所述的容器系统, 其特征在于, 第一容器包括输液袋或输液瓶。

51. 根据权利要求 49 所述的容器系统, 其特征在于, 第二容器适于由患者、康护人员或他人操纵, 以打破至少第二脆性密封。

52. 根据权利要求 47 所述的容器系统, 其特征在于, 在第一密封被打破前在第二隔腔中存在一定量的缓冲剂, 阻止了为打破第二密封而进行的、对第二容器的挤压、扭绞或其它方式的操纵。

53. 一种用于腹膜透析 (PD) 液的容器系统, 包括:

- A. 第一容器, 限定出容纳腹膜透析渗透剂的第一隔腔;

B.第二容器，限定出容纳腹膜透析缓冲剂的第二隔腔，第二隔腔与第一隔腔处于直接流通或间接流通中；

C.第一脆性密封，它防止在第一隔腔和第二隔腔之间传输流体；

D.第二脆性密封，它防止在第二隔腔和该容器系统的流体输出通道之间传输流体；

E.刺穿件；

F.该第二脆性密封和该刺穿件安置在第二隔腔中并且被布置成第二隔腔的压缩将导致该刺穿件刺破第二密封。

54. 根据权利要求 53 所述的容器系统，其特征在于，在打破第一密封前在第二隔腔中存在一定量的缓冲剂，阻止了第二隔腔的压缩。

55. 根据权利要求 53 所述的容器系统，其特征在于，第二容器呈微型球管形状。

56. 根据权利要求 53 所述的容器系统，其特征在于，第一容器包括输液袋或输液瓶。

57. 根据权利要求 53 所述的容器系统，其特征在于，第二容器能沿基本与流体在第一和第二容器的各隔腔之间流动的方向排成一线的轴线伸缩。

58. 根据权利要求 57 所述的容器系统，其特征在于，第二容器具有沿第二容器长度的至少一部分扇折起来的壁。

59. 一种从腹膜透析（PD）容器系统中分配腹膜透析液的方法，包括以下步骤：

A. 在以下类型的腹膜透析容器系统中打破第一密封，该腹膜透析容器包括：

i. 容纳第一腹膜透析剂的第一隔腔；

ii. 容纳第二腹膜透析剂的第二隔腔，第二隔腔与第一隔腔处于直接流通或者间接流通中；

iii. 第一密封，它防止在第一隔腔和第二隔腔之间传输流体；

iv. 第二脆性密封，它防止在第二隔腔和该容器系统的流体输出通道之间传输流体；

v. 保护件，适于阻止在第一密封被打破前打破第二密封；

B. 使该保护件从第一位置滑到第二位置；

C. 在该保护件处于第二位置时打破第二密封，以允许流体经出口流

出该容器系统。

60. 根据权利要求 59 所述的方法，其特征在于，该保护件是盖，该滑动步骤包括使所述盖滑到构成第二隔腔的容器的一部分上。

61. 根据权利要求 59 所述的方法，其特征在于，该打破步骤包括打破脆性密封。

62. 根据权利要求 59 所述的方法，其特征在于，包括在打破了第一密封后压缩构成第二隔腔的容器，以缩小该容器的外径。

63. 一种从腹膜透析（PD）容器系统中分配出腹膜透析液的方法，包括以下步骤：

A. 在以下类型的腹膜透析容器系统中打破第一密封，该腹膜透析容器系统包括：

i. 第一容器，限定出容纳腹膜透析渗透剂的第一隔腔；

ii. 第二容器，限定出容纳腹膜透析缓冲剂的第二隔腔，第二隔腔与第一隔腔处于直接流通或者间接流通中；

iii. 第一脆性密封，它防止在第一隔腔和第二隔腔之间传输流体；

iv. 第二脆性密封，它防止在第二隔腔和该容器系统的流体输出通道之间传输流体；

v. 第二脆性密封安置在第二隔腔中；

B. 挤压、拧扭或者以其它方式操纵第二容器，以打破第二密封，由此允许流体经出口流出该容器系统。



## 腹膜透析液的输送系统和方法

### 技术领域

本申请是美国专利申请序列号为 11/046,667、发明名称为“用于具有中性 pH 值的且葡萄糖降解产物减少的含右旋糖腹膜透析 (PD) 液的系统和方法”、申请日为 2005 年 1 月 28 日的申请的延续部分, 该申请的教导作为参考被纳入本文。

### 背景技术

本发明涉及腹膜透析 (PD)。尤其是, 本发明提供用于处理腹膜透析液的容器和方法, 该腹膜透析液减少葡萄糖降解产物 (GDP)。

腹膜透析是一种利用围绕腹壁或腹腔的半透膜的血液排毒疗法。在腹膜透析治疗中, 溶液被输入患者腹部, 在腹部停留达几个小时, 血液毒素通过透膜渗透传输被排出。在治疗结束时, 溶液与毒素一起从体内被排出。

腹膜透析液的一个有效成分是渗透剂如葡萄糖, 它在腹膜两侧产生渗透梯度, 如上所述地允许毒素从血液置换入腹腔。另一个成分是电解质组合物如钠、钙、钾、氯、镁等的混合物, 它恢复并保持血液中的电介质平衡。最后一个典型成分是缓冲剂如乳酸盐和丙酮酸盐, 它保证血液 pH 值在医疗过程中保持处于生理标准。

市场上可获得的腹膜透析液的一个主要问题就是存在降解产物。这些产物一般在溶液的长期贮存或消毒中出现, 使腹膜壁层受损并且可能对患者体内其它地方的蛋白质产生不利影响。

### 发明内容

一些消除这些降解产物的尝试已经获得一定成功。受让人自己的美国专利 US6,277,815 就是一例, 它利用了多腔的聚氯乙烯袋或聚烯烃袋, 用于在贮存和消毒中分开腹膜透析成分。尽管如此, 人们仍然一直需要更好的容器和方法来处理腹膜透析液, 以减少葡萄糖降解产物 (GDP)。这是本发明的目的之一。

本发明的另一个目的是提供能低成本制造的容器和方法。

本发明的再一个目的是提供能用现有的材料和制造技术来制作的容器和方法。

本发明的又一个目的是提供这样的容器和方法，即其能提供具有从生理上讲是最佳的浓度和 pH 值水平的腹膜透析液。

本发明如此完成上述目的和其它目的，即在某些方案中，本发明提供一种用于医用溶液如腹膜透析 (PD) 液的容器系统。本发明的特征尤其在于这样的系统，它包括容纳第一医用溶液如腹膜透析渗透剂的第一隔腔以及容纳第二医用溶液如腹膜透析缓冲剂的第二隔腔。这两个隔腔保持其各自的容纳物相互分开，以便运输、贮存和/或消毒。不过，这两个隔腔是可流通的，因此它们各自的容纳物可以相互混合，例如在试剂消过毒后且在被输入患者腹部之前。

根据本发明的某些方案，腹膜透析缓冲剂是高浓缩的和/或强碱性的。因此，缓冲剂浓度可以比缓冲剂的化学标准浓度高约 3 倍以上，优选是高约 5 倍以上，更好的是高约 7 倍以上，理想的是高约 10 倍以上，最佳的是高约 15 倍以上。由于传统的、市场上可买到的腹膜透析液缓冲剂具有化学标准浓度，所以，根据本发明的这些方案的缓冲剂溶液的浓度也可以比传统缓冲剂高约 3 倍以上，优选高 5 倍以上，更好是高约 7 倍以上，理想的是高约 10 倍以上，最佳是高约 15 倍以上。适用于本发明的这些方案的腹膜透析缓冲剂包括（但不局限于）乳酸盐、醋酸盐和丙酮酸盐。根据本发明的相关方案，腹膜透析缓冲剂的 pH 值为约 8.0 至约 14.0，优选为约 9.0 至约 13，最好是约 10.0 至约 12.0。

根据本发明的相关方案，第二隔腔（容纳腹膜透析缓冲剂）相对第一隔腔的容积具有较小的容积。同样，腹膜透析缓冲剂的体积与腹膜透析渗透剂的体积相比是比较小的。因此，例如在第一隔腔具有标准临床使用容积（1 升至 5 升）的情况下，第二隔腔的容积介于 5 毫升至 50 毫升，优选为约 7.5 毫升至 37.5 毫升。

在本发明的其它相关方案中，第一隔腔与第二隔腔的容积比为约 20:1 至约 200:1，优选为约 50:1 至约 150:1，最好是约 70:1 至约 140:1，更好的是约 90:1 至约 120:1，最佳的是约 133:1。

根据本发明的又一个方案，腹膜透析渗透剂处于生理使用浓度，即大致处于试剂将被输入患者腹部的浓度。在本发明的相关方案中，浓度介于

1.5%至4.25%，优选介于2.0%至4.0%，最好介于2.0%至3.0%。

另外，根据本发明的相关方案，腹膜透析渗透剂处于生理上低的pH值，即该pH值低于试剂将被输入患者腹部的pH值。在本发明的相关方案中，pH值水平介于1.0至6.0，优选介于1.0至3.0。腹膜透析渗透剂可以是选自葡萄糖、右旋糖、淀粉类多糖（icodextrin）和果糖的糖，但不局限于此。在本发明的其它相关方案中，除了渗透剂外，在第一隔腔中还可能容纳有电解质。

根据本发明的一个方案，第一和第二隔腔形成在相互独立地制成的容器中。因此，例如第一隔腔可以形成在1升至5升的玻璃容器（例如输液瓶）或软袋（譬如输液袋）中，其例如由聚氯乙烯、聚烯烃、聚丙烯或其它医用级材料制成，这些材料常被用于容纳和/或输入腹膜透析液。第二隔腔可以形成在独立的容器中，如管或指管中，其由柔性的、可模塑的或可延展的材料如聚氯乙烯构成，但所有这些都是非限定性例子。

在相关方案中，上述容器适于彼此间直接或间接地实体连接，以支持隔腔之间的流体传输。于是，例如其中形成有第一隔腔的聚氯乙烯袋可以具有用于例如通过熔接、粘结、压配合、螺纹配合或以其它方式容纳管的开口，第一隔腔形成在该管中。作为替换方式或者除此之外，该开口可以被布置成容纳针状延伸部、卡口或其它加接在管上的适配接头。根据其它例子，这两个容器可能适于容纳一个医用级整体管件的两端。

根据本发明的相关方案，在第一和第二隔腔之间的流体传输通道中设有密封，用于防止腹膜透析渗透剂和腹膜透析缓冲剂相互接触。该密封是临时的并且可以被打破，如由患者、康护人员或生产者，从而允许试剂在消过毒后但在被输入患者腹部前相互混合。该密封可以与任何一个容器形成一体，例如就像形成在容纳腹膜透析缓冲剂的指管中形成的脆性密封那样，或者以其它方式形成。

本发明的又一个方案提供一种用于腹膜透析液的容器系统，它包括容纳腹膜透析渗透剂的并具有标准临床使用容积如1升至5升容积的软袋（或者例如玻璃瓶）。该系统还具有容纳腹膜透析缓冲剂的管，该管的容积例如为10毫升至15毫升和/或该腹膜透析缓冲剂的pH值为10.0至12.0。袋和管通过在各自中的相应开口直接连通或间接连通。在管中的脆性件防止试剂混合，直到脆性件破裂，例如在试剂消过毒后且在被输入腹腔前被患者、康护人员或生产者打破。

本发明的又一个方案提供了腹膜透析成套组件，如上所述，它包括容纳腹膜透析渗透剂的容器和容纳腹膜透析缓冲剂的容器。这样的成套组件也可以包括用于连接容器以及用于将由此产生的腹膜透析液输入患者腹部的管件和其它部件。而且，成套组件还可以包括帮助对所容纳的渗透剂和缓冲剂进行消毒的装置。另外，成套组件可以包括用于帮助在例如试剂消过毒后但被输入腹腔前打破上述脆性件（或其它密封）的装置。

本发明的又一个方案提供用于腹膜透析液的方法，该方法计划对容纳在第一隔腔中的腹膜透析渗透液进行消毒，对容纳在第二隔腔中的具有上述 pH 值和/或浓度的腹膜透析缓冲剂进行消毒，在这里，第一和第二隔腔在消毒过程中没有相互流通。该方法还计划在消毒步骤后使第一和第二隔腔相互流通并且使它们的容纳物相互混合，随后将混合物输入患者腹部。

本发明的再一个方案提供上述方法，其中第二隔腔（装有腹膜透析缓冲剂）具有比第一隔腔小的容积，和/或腹膜透析缓冲剂的体积同样小于渗透剂的体积。

本发明的又一个方案提供上述方法，该方法包括在消毒步骤后打破第一和第二隔腔之间的密封并由此允许隔腔所容纳的物质混合。这可能包括例如弯曲和/或挤压容纳缓冲剂的半刚性管，以打破将缓冲剂与渗透剂分隔开的脆性密封。

本发明的另一个方案提供用于输送腹膜透析液的系统，如上所述，该系统适于保证第一和第二成分混合并随后将生成的腹膜透析液输送给患者。在这样的方案中，本发明系统包括第一隔腔和第二隔腔，如用于第一和第二腹膜透析成分。第一密封防止在第一隔腔和第二隔腔之间传输流体，第二密封防止在第二隔腔和如通往患者的流体输出通道之间传输流体。设有保护结构，用于阻止患者、医护人员或他人在第一密封被打破前打破第二密封。

在本发明的一个相关方案中，保护结构是盖，它最初以能对第二密封实施保护的方式定位，因而它阻止打破第二密封。盖可以包括内通道并以可滑动的方式安置，以便从第一位置滑动到第二位置，在第二位置上，盖不保护第二密封。构成第二隔腔的容器的形状和/或尺寸限制了在打破第一密封后且（至少部分）排空第二隔腔之前做这样的运动。

在本发明的又一个方案中，第二密封安置在构成第二隔腔的容器内。来自最初容纳在该容器中的腹膜透析成分如流态缓冲剂的流体压力或其

它压力阻止弯曲、扭绞或以其它方式操纵该容器而以至打破第二密封的动作。一旦第一密封已被打破并且腹膜透析成分已经至少部分被排出到第一隔腔中（以便与其它腹膜透析成分混合），则容器中的流体压力或其它压力的相应减小允许以足以打破第二密封的程度操纵该容器。

本发明的其它方案提供与上述操作相似的方法。

## 附图说明

在以下的附图和说明中，可以看到本发明的这些和其它方案。可以参照附图来更彻底地理解本发明，其中：

图 1 表示根据本发明的一个实施例的、用于容纳腹膜透析液的系统，图 1 包括具体表示该系统的其中一个容器的细节部；

图 2 表示根据本发明消毒和输送腹膜透析液的顺序；

图 3 表示根据本发明的又一个实施例的、用于容纳腹膜透析液的系统，图 3 包括具体表示该系统的其中一个容器的细节部；

图 4A 至图 4C 表示图 3 的系统被用于混合腹膜透析液试剂（例如消毒后）并输送混合试剂给患者的状况；

图 5 是脆性密封的示意图；

图 6 表示根据本发明的一个实施例的、用于容纳腹膜透析液的系统，该系统包括适于阻止第二密封在第一密封破裂前被打破的保护件；

图 7A 至图 7E 表示图 6 所示系统的操作；

图 8A 至图 8B 表示具有图 6 所示第二容器的替换构型的本发明的一个实施例；

图 9 表示本发明的一个实施例，在这里，填充流体的第二隔腔限定了保护件。

图 10A 至图 10D 表示图 9 所示系统的操作。

## 具体实施方式

图 1 表示根据本发明的一个实施例的用于腹膜透析液的容器系统。容器系统 10 具有第一容器 12，它在隔腔 12a 中容纳腹膜透析渗透剂溶液 14。第二容器 20 在隔腔 20a 中容纳腹膜透析缓冲剂溶液 22。容器 12 和 20，确切说是隔腔 12a、20a 相互连通，以便如图所示通过形成在容器 12 中的开口 18 进行流体交换。临时密封 24 也如图所示地设置在隔腔之间的流体

传输通道中。这防止腹膜透析渗透剂和腹膜透析缓冲剂之间的接触或者混合，例如直到缓冲剂和渗透剂消完毒后。另一个临时密封 26 设置在导管 28 中，该导管例如通向患者腹腔（未示出），并且该密封防止腹膜透析液流动，例如直到消过毒的缓冲剂和渗透剂混合好后。

如图所示，所示的第一容器 12 是传统的医用级聚氯乙烯输液吊袋。在其它实施例中，它可以具有其它构造和/或由其它材料制成，例如是玻璃容器或其它柔性或非柔性的容器（由聚氯乙烯、聚烯烃、聚丙烯或其它医用级材料制成），这一类型的容器常被用于容纳和/或输入腹膜透析剂。隔腔 12a 以传统方式形成在容器 12 中，在所示的实施例中，它具有标准临床使用容积（例如 1 至 5 升容积），尽管也可以采用其它尺寸。如上所述，容器 12 包括至少一个开口 18，该开口提供通往隔腔 12a 的流体传输通道。该开口可以被用来相对容器 12 输入和输出试剂，例如在药厂制造时、在制剂混合时和/或给患者输入混合试剂时。其它实施例可以采用数量比所示开口或增或减的开口，甚至可以根本不采用开口（例如在针或其它方法被用于添加试剂到隔腔 12a 或从隔腔中输出试剂）。

所示的容器 20 是管状容器（或者微型球管或小球管），它由聚氯乙烯或者其它适用于容纳至少腹膜透析缓冲剂的医用级材料构成。所示的容器是半刚性的，因此适于由患者、康护人员或生产者挤压或以其它方式操纵，例如以便打破密封 24，将腹膜透析缓冲剂挤出隔腔 20a 和挤入隔腔 12a，和/或混合腹膜透析剂。在其它实施例中，容器可以具有其它构造，可以由其它材料制成（如橡胶、聚烯烃、聚丙烯和/或其它医用级材料）。此外，容器不一定是半刚性的，它可以是刚性的或柔性的，这取决于患者、康护人员或生产者希望如何用它来打破密封、排出腹膜透析缓冲剂和/或混合腹膜透析剂。而且，尽管容器 20 呈管状，但其它实施例可以采用具有不同形状的容器。容器 20 可以由吹塑鼓泡或蘸塑鼓泡形成，它对准溶液袋出口。用于形成第二容器的其它方法也是可行的，例如在管件挤出作业中成形（俗称大肚管），或者在预挤出管件中热成型容器 20。

所示的容器 20 适于与容器 12 直接连通或间接连接，以便在隔腔 12a 和 20a 之间提供流体传输通道。为此，容器 20 具有近端开口 25，其适于熔接、粘结、压配合、螺纹配合或以其它方式与容器 12 相连，在这里是通过如图所示的容器开口 18。在其它实施例中，在隔腔 12a 和 20a 之间的流通可以通过其它方式获得，例如通过针状或卡口状适配接头，它加接在

任何一个容器（或其相应的开口）上，用于被另一容器接纳。

容器 20 也适于直接或间接传输流体到患者腹腔中。在所示实施例中，这借助远端开口 27 来实现，该远端开口适于熔接、粘结、压配合、螺纹配合或以其它方式与导管 28 连接，如图所示。导管可直接通到腹腔，或者例如通过过滤器、加热器和/或其它医疗装置间接通到腹腔。

与第一容器 12 的隔腔相比，第二容器 20 的隔腔 20a 具有较小的容积。因此，例如当所示实施例的第一隔腔 12a 具有 1 升至 5 升的容积时，第二隔腔 20a 的容积介于约 5 毫升至 50 毫升之间，优选约为 7.5 毫升至 37.5 毫升。因此，人们将会认识到，第一隔腔和第二隔腔的容积比为约 20:1 至约 200:1，优选为约 50:1 至约 150:1，最好为约 70:1 至约 140:1，最佳为约 133:1。

密封 24 适于防止在系统 10 的制造、运输、贮存和消毒过程中不会在容纳于隔腔中的腹膜透析剂之间传输流体，但在密封 24 被打破（如由患者、康护人员或生产者）时允许出现这样的流体传输，以便在消毒后混合试剂。在所示实施例中，患者、康护人员或生产者不必为了打破密封 24 而引入外来物（如针）。相反，这可以通过挤压、扭绞或以其它方式操纵容器 20 和/或开口 18 来做到。为此，在所示实施例中，密封 24 是脆性件，它设置在容器 20 的上述近端开口和开口 18 之间并被加接在这两个开口中的一个或两个的内部流体传输通道上（和/或与之成一个整体地形成）。

密封 24 可以由尼龙、塑料或其它医用级材料制成，该密封可以按照本领域已知的、在市场上可买到的传统脆性密封的方式构成，这种可在市场上买到的传统脆性密封例如来自医疗器械供应厂家 Baxter, Gambro 和 Qosina。优选的密封 24 按照可从弗雷森纽斯医疗护理控股有限公司买到的脆性密封的形式构成，例如是其 Premiere™ Plus Double Bag 系统的构件。在图 5 中示出了该密封。

参见附图，所示的密封 24 构成一个细长件，如图所示，它具有头部 24a 和尾部 24b。该尾部包括主体 24c 和凸缘 24d，它们共同夹住开口 18 的远端和容器 20 的近端（如图所示），因而在容器 12 和 20 之间产生实体连接。尾部 24b 具有中心通道，其允许隔腔 12a 和 20a 在脆性接点 24e 被打破时能相互流通，这在以下将做说明。

在此如图所示呈蘑菇头形的头部 24a 以脆性接点 24e 与尾部 24b 联接。头部 24a 没有流体通道，因此只要接点 24e 保持完整无损，就防止流体经

尾部 24b 在隔腔 12a 和 20a 之间流动。可通过超声波焊接、粘结、压配合、熔接、整体模塑或以其它方式构成的接点 24e 在弯曲或以其它方式操纵密封 24 时（如由患者、康护人员或生产者）破裂，由此允许这样的流动。

本领域技术人员将会认识到，图 5 表示一种密封的例子，该密封可以被用在本发明的实施中，还会认识到可以作为替代方式或补充方式使用其它形式的密封（脆性的或其它性质的），该密封防止不希望的腹膜透析试剂之间的接触，但允许由患者、康护人员或生产者建立这样的接触。

再参见图 1，密封 26 适于防止流体在腹膜透析试剂的消毒和混合之前被输给患者。如上所述，患者、康护人员或生产者不必为了打破密封 26 引入外来物（如针），而是可以通过挤压、扭绞或以其它方式操纵容器 20、其远端开口和/或导管 28 来做到这一点。为此，如上所述，所示实施例中的密封 26 是脆性件，它布置在容器 20 的上述远端开口和导管之间并被加接在其中之一或两者的内部流体传输通道上（和/或与之成整体地形成）。密封 26 也可以由尼龙、塑料或其它医用级材料制成，并且可以按照结合密封 24 所述的（并且例如如图 5 所示）构造来成形。

在图 1 的实施例中，打破密封 26 所需的力和/或操纵形式不同于打破密封 24 所需的力和操纵形式。这防止了两个密封 24 和 26 被同时不小心打破，结果，有助于确保消过毒的流体在其被输入患者之前混合。为此，密封 24、26 可以被染上不同的颜色，以警告和提醒使用者它们应该被打破的正确顺序。当然，本领域技术人员会认识到，染色也可以被用到系统 10 的其它零件上。

参照图 6，还可设附加的结构来进一步保证密封 24 和 26 以正确的次序被打破，从而在腹膜透析剂消毒和混合之前防止流体输向导管 28（和任何下游设备）。该图示出的容器系统 50 虽然包括一个以盖 52 形式出现的、可从初始位置滑移到第二位置的保护件，但其具有与图 1 的容器系统 10 大致相同的形状（以相同的参考号表示），其中所述保护件在所述初始位置防止密封 26 被操作，在所述第二位置允许该密封被打破。图 6 和图 7A 至图 7C 示出了处于初始位置的盖 52，图 7D 至图 7E 示出了处于第二位置的盖 52。

参见图 6，示出了处于初始位置的盖 52，它被安置成对密封 26 进行保护。就此而言，盖 52 确切说

a) 被布置成围绕容器 20 的远端开口、导管 28 和/或靠近密封 26 的系



统 50 结构，患者、康护人员或他人（如上所述）操纵该系统结构来打破密封 26，

b) 由此防止（或阻止）密封 26 在密封 24 破裂前被打破。

可以含有尼龙、塑料或其它材料（医用级材料或其它性质的材料）且优选按照刚性或半刚性配比含有上述材料的盖 52 包括一个环形的或者其它形式的内通道 54，密封 26、容器 20 的远端开口和/或导管 28 的近端部最初设置在该内通道中，如图所示。该内通道从远端 56 延伸到近端 58，并且在所示实施例中，该内通道的内径可以例如如图所示在远端和近端之间变化，尽管不必如此。

例如在近端 58 的通道 54 内径被设定为能在密封 24 破裂前阻止盖 52 在由远及近方向上运动（例如在图中向上），例如当容器 20 装有加工后补的腹膜透析缓冲剂溶液 22（和/或其它液体、气体或固体）时。确切地说，在近端 58 的通道内径小于容器 20 的外径，上述外径是在密封 24 破裂、以及（a）容器 20 外径至少出现一定缩减（通过排出加工后补的溶液 22 和/或其它的液体、气体或固体），优选是这种缩减的至少 10% 至 30%，最好至少 30% 至 50%，更好是至少 50%，和/或（b）阻止这样缩减的阻力降低之前的。

通道 54 可以在远端 56 具有比在近端 58 更大的内径，如图所示。这可能有助于防止导管 28 弯曲（例如在从远端 56 出来的点）和在输送、贮存和最初使用中可能出现的密封 26 提前破裂。

盖 52 由近端到远端的运动也可能受到适当的止挡的限制，在这里，止挡是在导管 28 的近端和/或容器 20 的远端上的凸缘 57，凸缘的尺寸大于在近端 58 的通道 54 内径，但小于在远端 56 的通道内径。如图所示，凸缘允许盖 52 由远端至近端的运动，但阻止其由近端至远端的运动。

在本发明的某些实施例中，盖 52 以及密封 24、26 被染上不同的颜色，以警告和提醒使用者它们应该被打破的正确顺序。本领域技术人员当然会认识到，染色也可以被用到系统 10 的其它零件。

图 7A 至图 7E 表示盖 52 的使用过程，最初保护密封 26，随后允许操纵（打破）密封 26。

最初，如图 7A 所示，密封 24 和 26 是完整无损的，隔腔 20a 内装有加工后补的缓冲剂 22（和/或其它的气体、液体或固体）。与上述情况一致，当隔腔 20a 处于此状态时，容器 20 外径和通道 54 内径之间的尺寸差阻止

了盖 52 由远端至近端的运动（例如向上运动）。

参见图 7B 至图 7C，盖 52 保持在其初始位置上，而此时使用者打破密封 24（例如通过相对开口 18 弯曲容器 20 的近端）并且压缩容器 20，用于排出缓冲剂 22 以便与渗透剂 14 混合。

参见图 7D，一旦密封 24 已经被打破并且容器 20 外径已经缩减（或者，至少已经消除了阻止这样缩减的阻力），则使用者使盖沿由远及近方向滑到容器 20 上并离开密封 26。随着盖 52 的移动，使用者可以更容易地操纵容器 20 的远端和/或导管 28 的近端，以打破密封 26。参见图 7E。

本领域技术人员将会认识到，盖 52 和/或容器 20 可以具有除图 6 和图 7 所示之外的其它形状，但仍然能按照结合上文描述的方式工作。

在图 8A 至图 8B 中示出了这样一个替换方案，分别在主视图和侧视图中示出了容器 21，该容器具有与部件 20 一样的功能，尽管它具有这样的形状，即如图所示，其中心部沿横向是长条形的并且大致呈椭圆形。所示实施例的容器 21 由聚氯乙烯、聚烯烃或其它医用级柔性材料或半刚性材料所构成的两个半容器（或其它部分）组成，这两个半容器按照本领域已知的传统方式沿边缘 21A 被粘结、超声波焊接或以其它方式熔接在一起（尽管该容器可以按照其它方式如由单个部分或多个部分组成）。

图 8A 至图 8B 的盖 53 的作用与盖 52 一样，尽管盖 53 具有狭槽 53A，当盖 53 在由远及近方向上滑到容器 21 上并离开密封 26 时（一旦密封 24 已经破裂并且容器 21 体积已经缩小），狭槽绕过边缘 21A。

与图 6 至图 7 的配置结构相比，图 8A 至图 8B 所示的结构需要容器 21 的外径被更彻底地缩小（通过排出加工后补的溶液 22 和/或其它液体、气体或固体）以允许盖 53 的由远端至近端运动。

参见图 9，图 1 所示结构的替换结构可进一步保证密封按照防止流体在腹膜透析剂混合前被输给导管 28（或任何下游装置）的顺序被打破。图 9 表示有与图 1 所示系统一样的基本配置的容器系统（用相似附图标记表示）。只不过第二密封（图 9 的 62，对应于图 1 的密封 26）设置在容器 20 中（例如不是在容器 20 的远端开口和导管 28 之间），这样可阻止密封的操纵和破裂，直到密封 24 破裂并且容器内的流体（或其它的）压力降低。

与密封 26 一样，密封 62 是脆性件，它可以由尼龙、塑料或其它医用级材料制成，并且可以按照结合密封 24 描述（并且例如图 5 所示）的构造形式来制造。此外，与密封 26 相似，密封 62 可以设置在容器 20 的远

端开口和导管 28 之间并且加接在两者之一或两者的内部流体传输通道上（和/或与之成一体地形成）。

不过，密封 62 优选被布置成能在容器 20 装有加工后补的腹膜透析缓冲剂溶液 22（和/或其它的液体、气体或固体）时阻止该密封被操纵（更重要的是防止被打破）。在图 9 的实施例中，这是通过使密封 62 按照图 9 所示的方式延伸于容器 20 中而做到的，用于阻止挤压、扭绞或以其它方式操纵容器 20、导管 28，或者以其它方式在下述情况出现之前阻止打破密封 62，即密封 24 破裂、以及（i）排出至少一些加工后补的腹膜透析缓冲剂 22（和/或其它液体、气体或固体），优选排出这样的缓冲剂（和/或其它液体、气体或固体）的至少 10% 至 30%，较好为至少 30%，更好是至少 50%，和/或（ii）在容器 20 内由缓冲剂 22（和/或其它液体、气体或固体）产生的胀压或其它压力降低。本领域技术人员将会认识到，也可以为此采用除图 9 所示结构外的其它的密封 62 配置结构。

在本发明的一些实施例中，密封 24、62 被染上不同颜色，以警告和提醒使用者关于它们应该被打破的正确顺序。不过，本领域技术人员当然会认识到，染色也可以被用到系统 10 的其它零件。

图 10A 至图 10D 表示包括密封 62 在内的腹膜透析系统 60 按照本发明方式使用的情况。

最初，如图 10A 所示，密封 24、62 是完整无损的，在隔腔 20a 中装有加工后补的缓冲剂 22（和/或其它液体、气体或固体）。与上述一致，容器 20 处于充足的流体压力（或其它压力）下，用于阻止以足以打破密封 62 的方式挤压、扭绞或以其它方式操纵该容器。

参见图 10B 至图 10C，在使用者打破密封 24 并且压缩容器 20 已排出缓冲剂 22 以便与渗透剂 14 混合时，密封 62 保持原封不动。

参见图 10D，一旦密封 24 已经破裂且容器 20 内的压力已降低，则使用者弯曲或以其它方式操纵容器 20，以打破密封 62。一旦密封 62 破裂了，混合的腹膜透析成分就能流到导管 28（和/或其它下游装置）。

如上（和下）所述的系统可以被用来容纳、混合和分配不同成分。在一个实施例中，在第一隔腔中容纳有处于生理使用浓度的腹膜透析渗透剂，所述浓度基本上是渗透剂将被输入患者腹部的浓度。例如，右旋糖的浓度大约为 1.5% 至 4.25%，优选约 2.0% 至 4.0%，最好是约 2.0% 至 3.0%。腹膜透析渗透剂也处于生理上低的 pH 值，即低于渗透剂将被输入患

者腹部的 pH 值, 该 pH 值最好是大约 1.0 至 6.0, 优选是大约 1.0 至 3.0。

适用的腹膜透析渗透剂的例子包括(但不局限于此)糖如葡萄糖(如右旋糖)、聚葡萄糖(即由重复的葡萄糖残基制得的聚合物, 如淀粉类多糖, 它由重复的右旋糖单元制成)、果糖, 以及代血浆、聚阴离子等等。其它的腹膜透析渗透剂可以是起到等价物作用的非糖渗透剂, 可以是可行的替代物如小氨基酸。

在优选例中, 腹膜透析渗透剂是右旋糖。右旋糖的浓度大约为 1.5% 至 4.25%, 优选大约为 2.0 至 4.0%, 最好约为 2.0% 至 3.0%。

本文所用的“mEq/L”是指存在的具体腹膜透析液组分(溶质)浓度与存在的水量之比。确切地说, mEq/L 是指每升水的溶质毫当量数。毫当量每升是通过将每升溶质的摩尔数乘以每分子溶质的带电物质(基团)数、随后再乘以系数 1000 而算出的。例如, 如果 10 克柠檬酸被加入 1 升水中, 则柠檬酸的浓度为 10g/L。无水柠檬酸的分子重量为 192.12g/mol, 因此, 每升柠檬酸的摩尔数和进而柠檬酸盐阴离子(由于每摩尔柠檬酸只有 1 摩尔柠檬酸盐阴离子)为 10g/L 除以 192.12g/mol, 等于 0.05mol/L。柠檬酸盐阴离子具有呈羧酸盐基团形式的负三价物质。因此, 0.05mol/L 的柠檬酸盐浓度乘以 3 并再乘以 1000, 由此产生以 mEq/L 表示的柠檬酸盐浓度, 在这个例子中, 它是 156mEq/L 的柠檬酸盐阴离子。

相同的计算方法被用于确定其它试剂如乳酸盐和右旋糖的 mEq/L。例如, 每升水中的 4.48 克乳酸钠(分子量为 112.1g/mol)产生 40mEq/L 的钠阳离子和 40mEq/L 的乳酸盐阴离子。对于右旋糖, 每升水中的 42.5 克右旋糖(分子量为 180.2g/mol)产生 235.8mEq/L 的右旋糖。

除上述渗透剂外, 腹膜透析渗透剂可以含有电解质。适合的电解质例如可能包括钠、钾、钙和镁。在腹膜透析液的组成中, 钠的优选浓度范围为约 100mEq/L 至约 132mEq/L。钾的优选浓度范围小于约 3.50mEq/L。钙的优选浓度范围小于约 2.50mEq/L。镁的优选浓度范围小于约 1.50mEq/L。

第二容器中的溶液可以是浓缩的试剂, 确切地说, 在所示实施例中(例如)是浓缩的腹膜透析缓冲液。本文所用术语“浓缩”是指这样的试剂, 即它比对应于该试剂的化学标准浓度要浓。本文所用术语“标准”和“标准浓度”按照化学领域的传统意义是指具有每升溶质的克当量浓度的溶液。因此, 离子缓冲剂的标准浓度等效于摩尔浓度除以离子价(自由电子数或失去电子数)。例如, 如果缓冲剂的标准量为 60% (w/w), 则 60 毫

升缓冲剂被加入 1 升水中，由此获得缓冲剂标准浓度。为了获得浓度的 10 倍提高(例如在本发明的某些实施例中)，1 升溶液中只需要 6 毫升缓冲剂。

在本发明的系统和方法中使用的浓缩试剂，确切说是浓缩缓冲剂，可以具有任何高于化学标准浓度的浓度。例如，浓缩缓冲剂可以比标准浓度高约 3 倍、5 倍、7 倍、10 倍或 15 倍，高达至少 50 倍。如本领域技术人员会认识到的那样，市场上可买到的传统腹膜透析液如 Delflex (但不局限于此) 具有化学标准浓度。因此，被用在本发明实施例中的浓缩腹膜透析缓冲剂的浓度相对这种商业标准浓度提高了许多倍。使用浓缩缓冲剂的优点在于，它们可以在小容积容器中贮存和消毒。

作为替换方式，符合标准浓度的缓冲剂可以贮存在减小的容积中。例如，标准量的乳酸盐缓冲剂一般是 60% (w/w)，即每升溶液有 7.46 克乳酸钠缓冲剂。在本发明中，乳酸盐缓冲剂可以如此贮存在容器 20 中，即 7.46 克乳酸钠装在一个容积大约为 15 毫升的容器内。本发明的优点在于，缓冲剂可以在小容积容器内容纳和消毒。

缓冲剂的例子包括(但不局限于此) 乳酸盐、醋酸盐、丙酮酸盐、柠檬酸盐等。乳酸盐可以来源于乳酸、乳酸钠、乳酸钾、乳酸钙、乳酸镁等中的任何一种。醋酸盐可以来源于醋酸、醋酸钠、醋酸钾、醋酸钙、醋酸镁等中的任何一种。任何或所有这些化合物可以从许多化学品供应厂家那里买到，如果需要按照 USP 等级，则这些厂家例如包括 Aldrich Chemical Co. (密尔沃基，威斯康辛州)。

腹膜透析缓冲液的优选例是含有乳酸盐的浓缩的乳酸盐缓冲液，乳酸盐的浓度为 20 毫当量每升 (mEq/L) 至约 60 mEq/L，优选为约 30 mEq/L 至约 50 mEq/L，最好是 40 mEq/L。此外，乳酸盐缓冲液还可以含有碳酸氢盐，其浓度为约 5 mEq/L 至约 10 mEq/L。优选的缓冲剂含有 30 至 35 mEq/L 的乳酸钠和 10 至 5.0 mEq/L 的碳酸氢钠。

腹膜透析渗透剂溶液的 pH 值范围为大约 1.0 至 6.0，最佳为 1.0 至 3.0。腹膜透析缓冲剂溶液的 pH 值范围为约 8.0 至约 14.0，优选为约 9.0 至约 12，最好为约 9.0 至约 10.0。

不同的腹膜透析组分可以溶解在实质无热原的水中，无热原的水至少满足由用于腹膜透析液的美国家药典(USP)级建立的纯净度要求。

标准腹膜透析液一般含有右旋糖、氯化钠、氯化镁和氯化钙、乳酸钠、为调节 pH 值水平被加入的氢氧化钠或盐酸。所形成的标准腹膜透析液的

pH 值约为 5.0 至 6.0，低于具有约为 7.35 至 7.45 的 pH 值的血液最佳值。标准腹膜透析液通常也含有 GDP。7 种公认和公布的 GDP 是乙醛 (AcA)、3-脱氧葡萄糖醛酮 (3-DG)、5-羟甲基呋喃甲醛 (5-HMF)、乙二醛 (Glx)、丙酮醛 (M-Glx)、甲醛 (FoA) 和呋喃甲醛 (FurA)。

本发明的系统和方法提供 GDP 减少的以及具有生理上最佳的浓度和 pH 值的腹膜透析液。为此，腹膜透析渗透剂溶液和腹膜透析缓冲剂被分开消毒，由此减少了否则会因这些试剂在消毒中（或在其它高温下）反应而导致的降解产物的生成。另外，在所示实施例中，分开的溶液的 pH 值被调节，以进一步减少在消毒中产生的 GDP。就是说，腹膜透析渗透剂溶液的 pH 值范围约为 1.0 至 6.0，优选是 1.0 至 3.0，而腹膜透析缓冲剂溶液的 pH 值范围为约 8.0 至约 14.0，优选约 9.0 至约 12，最好为约 9.0 至约 10.0。在消过毒后，缓冲剂可被添加到渗透剂溶液中，产生混合的腹膜透析液，其 pH 值处于生理上最佳的范围，为约 5.0 至约 8.0，优选为约 6.0 至约 7.0，最好为约 7.2。结果，在此所述的系统和方法可以提供其 GDP 与标准腹膜透析液相比整体降低了约 50% 至 80% 的腹膜透析液。

仍然参见附图，为了保持腹膜透析渗透剂和缓冲剂在消毒前是分开的，容器 12 和 20 是在密封 24 和 26 保持完整无损的状态下制造、运输和贮存的。这些容器可以预组装，例如由此一来，患者、康护人员或生产者就能按照图 1 所示的配置结构得到并使用它（尚未接上导管 28），或者它们可以以成套组件形式来制造、运输和贮存，例如此时容器 12 和 20 中填充有各自的腹膜透析剂，但尚未组装起来。密封 24 也可以在制造时在消过毒后被打破。

不管怎样，容器 12 和 20 在密封 24 被打破且因而其各自的容纳物有机会混合之前被消毒。这在图 2 的步骤 30 中示出了，图 2 是表示消毒和输送本发明的腹膜透析液的顺序的流程图。可以由生产者和/或康护人员完成的消毒通过蒸汽消毒或本领域已知的其它传统方式来实现。消毒时间和温度/压力依适用于容纳在容器 12 和 20 中的分开试剂的消毒时间和温度/压力，而不必为防止在混合组分消毒时生成 GDP 而要缩短时间和降低温度/压力。

仍然参见图 2，在消毒后的步骤 32 中，密封 24 被打破（如通过挤压和/或扭绞容器和/或开口 18），由此允许腹膜透析缓冲剂与腹膜透析渗透剂混合。试剂可以通过对容器 12、20 进行晃摇、搅拌或其它动作来混合。

参见步骤 34。随后，溶液已做好悬吊输入准备，例如准备好加热或者对患者舒适或健康来说是必需的其它步骤。为此，密封 26 被打破，例如通过挤压或扭绞容器的远端开口和/或其与导管 28 相接的界面。参见步骤 36。在设有保护件（如盖 52）的情况下，步骤 36 可以进一步包括使保护件移动以允许接近并打破密封 26 的步骤。一旦密封 26 破裂了，腹膜透析液可以从开口流出到导管中（和任何下游装置），最终流至患者。参见步骤 38。

图 3 表示根据本发明的又一个实施例的系统 40，它的整体结构和使用与上述的系统 10 相同（用相似附图标记表示）。在下文中描述结构和使用的差异，并且可以在附图中看到这些差异。

系统 40 的容器 42 包括隔腔 42a，该隔腔例如如上所述地用于腹膜透析缓冲剂溶液 22。隔腔 42a 和容器 42 是可伸缩的，就是说，它们的构造允许例如由患者、康护人员或他人施加于其上的力造成隔腔 42a 的容积至少暂时缩小，由此排出其中容纳的流体。为此，在所示的实施例中，沿一条与流体排出方向排成一线的轴线，在这里就是沿容器 42 和容器 12 之间的流体传输通路，容器 42 具有扇折形壁或者波纹管。其它实施例可以采用具有其它结构的、有助于沿同一轴线或其它轴线伸缩的壁。不管怎样，这些壁最好足够坚固以防止泄漏，例如由此在流体排出后，隔腔 42a 可以形成隔腔 12a 和患者腹腔之间的流体传输通道的一部分。

所示的容器 42 可以由聚氯乙烯、聚烯烃、聚丙烯、橡胶和/或其它医用级材料制成，所述材料适用于形成上述的伸缩性容器。与上述容器 20（图 1）一样，容器 42 可以例如通过吹塑、蘸塑或以其它方式制成的。

如上所述，密封 24 适于防止容纳于隔腔内的腹膜透析剂在系统 40 的制造、运输、贮存和消毒的过程中流动传输（或以其它方式接触），但在患者、康护人员或生产者如在消毒后挤压、扭绞或以其它方式操纵容器 42 和/或开口 18 时允许这样的流动传输。

与系统 10 和 50 的密封 26 一样（图 1 和图 6），系统 40 的密封 44 适于防止流体在腹膜透析剂消毒和混合之前传输到导管 28（和任何下游装置）。不过，与密封 26 不同，密封 44（也设置在容器 42 的远端开口上）是由另一个构件 46 打破的，该构件安置在隔腔 42a 中并且在容器 42 和隔腔 42a 已经被压缩到足以保证流体 22 流出到隔腔 12a 中时刺破、切破或以其它方式打破密封 44。

密封 44 可以由聚氯乙烯、聚丙烯、聚烯烃、橡胶和/或其它医用级材

料构成，它适用于防止如在制造、运输、贮存和消毒过程中传输流体，但该密封易于在试剂 14 和 22 经过消毒和混合后被上述构件 46 打破。

在所示实施例中，构件 46 如图所示是刺刀，尽管它可以在其它实施例中成其它形状。它可由与用于制造如密封 24 一样的材料构成。构件 46 可以形成在容器 42 的近端开口附近（如相反的密封 24）并且被加接在两个容器之间的流体传输通道上（和/或与之成一体地形成），如图所示，尽管它可以在其它实施例中设置在其它位置上，但优选如此设置，即它在充分压缩容器 42 和隔腔 42a 时打破密封 44。为此在图中，构件 46 长度能使其前端（用于刺破密封 44 的端头）从隔腔 42a 的近端伸出约 40%。在其它实施例中，该构件可以有其它长度，这取决于隔腔 42a 的可压缩性和所期望的、在刺破密封 44 之前流体 22 从隔腔 42a 排出到隔腔 12a 的排出量。

如上所述，容器系统 40 允许腹膜透析渗透剂溶液和腹膜透析缓冲剂被分开消毒，于是，减少了否则会因渗透剂和缓冲剂高温反应而导致的降解产物的生成。为此，容器 12 和 42 是在密封 42 和 44 完整无损情况下制造、运输和贮存的。这些容器可以预组装，例如由此患者或者康护人员就可以按照图 3 所示的配置构造得到并使用它（未接上导管 28），或者它们可以成套组件形式来制造、运输和贮存，此时例如容器 12 和 42 中填充了各自的腹膜透析剂，但处于未组装状态。如上所述，密封 24 也可以在制造时在消过毒后被打破。

不管怎样，容器 12 和 42 如上所述在密封 24 被打破且因而其各自的容纳物有机会混合之前被消毒。这样的消毒可以如上所述地伴随图 2 的步骤 30 来完成。

在消过毒后，工厂工人、康护人员、患者或他人打破密封 24（如通过挤压和/或扭绞容器 42 和/或开口 18），参见图 4A。他或她接着压缩（或弯曲）容器 42，直到构件 46 前端触到密封并打破密封 44，参见图 4C。这允许腹膜透析液从开口流出到导管（和任何下游装置），最终流向患者。

人们会认识到，本发明的系统和方法能被用于众多的腹膜透析应用场合和其它医疗应用场合，在这里，至少一种试剂（或试剂组合物）需要在与其它试剂（或其组合物）混合前进行单独消毒。根据传统的实际做法，这样的试剂有时在消毒前被混合，或者如果是消毒后混合的，则是通过将其中一种试剂投入容纳另一试剂的容器的加药口。前一种情况增大了试剂降解的风险。后一种情况增大了康护人员和/或患者的风险。本发明的方法



和系统避免了现有技术的这些风险和其它不足，其做法是允许试剂被分开消毒，随后才混合，例如不需要使用昂贵的、不便使用的和/或置试剂、医护人员和/或患者于危险中的针或其它器械。

本发明的系统和方法的另一优点在于，依据将被加入医用溶液中的试剂的要求，第二容器可以涂有保持搁置期和/或试剂或添加剂的稳定性的材料。可随本发明输入的添加剂的例子是氨基酸、蛋白质、肝素和维生素。

如以下例子所示，本发明的系统和方法已经被用于制备 GDP 减少的且具有生理上最佳的 pH 值水平的腹膜透析液。

表 1 样品制备

标号	pH 值 调节到	每升溶液的 1.0M HCl 的毫升数	WFI	葡萄糖	CaCl <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	MgCl <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	NaCl
1	3.0	1.37	80 升	3400 克	14.72 克	4.072 克	430.16 克
2	4.0	0.37					
3	4.5	0.27					
4	5.2	0.18					
缓冲剂	纯乳酸盐糖浆，1 升袋中最高达到 1000 克						

表 1 表示制备样品，其腹膜透析液成分处于不同的 pH 值。标为“缓冲剂”的样品具有添加于其中的浓缩的乳酸盐缓冲液。

表 2 表示 HPLC 样品分析结果，用于检查各种降解产物。所分析的 7 种降解产物是乙醛 (AcA)、3-脱氧葡萄糖醛酮 (3-DG)、5-羟甲基呋喃甲醛 (5-HMF)、乙二醛 (Glx)、丙酮醛 (M-Glx)、甲醛 (FoA) 和呋喃甲醛 (FurA)。表 2 的数据表示，在 3.0 的 pH 值左右的 GDP 生成量在所制备的溶液和标准/商业产品中是最低的。在腹膜透析液中作为缓冲剂的乳酸钠导致乙醛 (AcA) 的生成 (见表 2 中标为 pH 的栏)。这个结果也显示出通过使乳酸钠与腹膜透析液的其它成分分开进行蒸汽消毒而减少了 AcA 的效果。通过以 3.0 的 pH 值将乳酸钠缓冲剂溶液加入主腹膜透析液 (1 组)，所得到的混合腹膜透析液的 pH 值为 5.2，它等于标准腹膜透析液 (表 2 中称为 Delflex)，但与标准腹膜透析液相比，GDP 明显减少。该数据表明，减少的 GDP 是在目前的制剂和 pH 值水平下通过本发明的系统做到的。该数据还表明，GDP 减少的腹膜透析制剂是在约 7.0 的 pH 值的生理条件下获得的 (表 4)。因此，本发明的系统和方法保证了在以右旋糖为渗透剂且以乳酸钠为缓冲剂的腹膜透析液中的 GDP 的显著减少。

表 2 HPLC 分析的 GDP 结果

标号	pH	Cl (mEq/L)	3-DG ( $\mu\text{mol/L}$ )	AcA ( $\mu\text{mol/L}$ )	5-HMF ( $\mu\text{mol/L}$ )	Glx ( $\mu\text{mol/L}$ )	M-Glx ( $\mu\text{mol/L}$ )	FoA ( $\mu\text{mol/L}$ )	FurA ( $\mu\text{mol/L}$ )
缓冲剂	8.1	-	ND	15	ND	ND	ND	3	ND
1-A	3.0	-	37	ND	ND	ND	7	ND	ND
1-B	3.0	-	119	ND	18	ND	8	ND	ND
1-C	3.0	-	115	2	23	ND	7	ND	ND
1-D	3.0	-	119	1	22	ND	9	ND	ND
2-A	4.0	-	65	ND	ND	ND	9	ND	ND
2-B	4.0	-	299	ND	39	ND	8	1	ND
2-C	4.0	-	299	ND	38	ND	13	ND	ND
2-D	4.0	-	248	ND	34	0.2	8	ND	ND
3-A	4.7	-	91	ND	ND	ND	9	ND	ND
3-B	4.4	-	526	0.1	45	0.5	9	ND	ND
3-C	4.4	-	532	ND	46	ND	9	ND	ND
3-D	4.4	-	513	ND	46	0.7	14	ND	ND
4-A	5.5	-	112	ND	ND	0.2	7	ND	ND
4-B	4.5	-	699	ND	54	0.7	8	ND	ND
4-C	4.5	-	653	ND	51	1.6	11	ND	ND
4-D	4.5	-	649	0.2	44	0.6	8	3	ND
1-A(缓冲的)	5.3	95.5	45	66	ND	ND	9	ND	ND
1-B(缓冲的)	5.3	95.6	131	16	26	ND	8	ND	ND
1-C(缓冲的)	5.3	94.8	128	15	25	ND	9	ND	ND
1-D(缓冲的)	5.3	95.4	134	15	25	ND	10	ND	ND
2-A(缓冲的)	6.1	95.7	90	6	ND	ND	10	ND	ND
2-B(缓冲的)	6.1	95.2	316	20	39	ND	7	ND	ND
2-C(缓冲的)	6.1	95.3	307	19	40	ND	11	ND	ND
2-D(缓冲的)	6.1	95.0	303	2	35	ND	9	ND	ND
3-A(缓冲的)	6.4	95.1	95	10	ND	0.5	11	ND	ND
3-B(缓冲的)	6.3	95.3	570	18	46	0.3	7	ND	ND
3-C(缓冲的)	6.3	95.1	537	3	45	0.5	13	ND	ND

3-D(缓冲的)	6.3	95.4	560	20	45	ND	7	ND	ND
4-A(缓冲的)	6.6	95.4	121	7	ND	0.4	10	ND	ND
4-B(缓冲的)	6.3	95.0	650	16	52	ND	9	ND	ND
4-C(缓冲的)	6.3	95.8	668	3	50	1.7	13	ND	ND
4-D(缓冲的)	6.3	96.2	685	19	50	0.7	10	4	ND
4.25 % Delflex	5.2	95	348	323	38	4	25	12	ND
4.25 % Balance	7.0	-	175	49	12	4	14	4	ND

在本发明的一些实施例中，制备出 GDP 减少的腹膜透析液，其做法是采用含有碳酸氢盐（碳酸氢钠）的缓冲液。第一容器 12 中容纳有含右旋糖、氯化钠、氯化镁、氯化钙和用于调节 pH 值到 3.0 的盐酸的腹膜透析渗透剂溶液。在一个例子中，容器 20 填充有浓缩的腹膜透析乳酸盐缓冲溶液，它只含有乳酸盐并且被调节到约 10.0 至约 12.0 的 pH 值。氢氧化钠可以被用来调节乳酸盐缓冲剂的 pH 值。乳酸盐缓冲剂的适当浓度为 40 mEq/L 乳酸盐缓冲剂。在另一个例子中，第二容器 20 填充有浓缩的腹膜透析乳酸盐缓冲溶液，它含有碳酸氢盐缓冲剂并被调到约 8.0 至约 9.0 的 pH 值。适当的浓度为 37 mEq/L 乳酸盐缓冲剂和 3 mEq/L 碳酸氢盐缓冲剂。

利用借助缓冲剂溶液的本发明方法和组成获得的结果被归纳于表 3 和表 4 中。

表 3 输送给患者的制剂对比

制剂，低 CA										
	聚氯乙烯产品	鼓泡	溶液	乳酸盐	碳酸氢盐	总量	Na	Cl	Mg	右旋糖
	带鼓泡的设计	(小袋)			或 NaOH	缓冲剂				
		Vol[m/l]	pH	[mEq/l]	[mEq/l]	[mEq/l]	[mEq/l]	[mEq/l]	[mEq/l]	[%]
1	中性 pH 值的 PD 液，乳酸盐 /NaOH 在鼓泡中	6.7	7.4	38.04	1.06 NaOH	40	132	95	0.5	1.50% 4.25%
2	中性 pH 值的 PD 液，乳酸盐/碳酸氢盐缓冲剂在鼓泡中	10	7.4	37	3 碳酸氢钠	40	132	95	0.5	1.50% 4.25%

3	Delflex (现有产品, 作为参照)	NA	5.3	40	0	40	132	95	0.5	1.50% 4.25%
4	Balance (仅作参考)	NA	7.0	40	0	40	134	101.5	1.0	1.50% 4.25%

表 4 表示 3 个样品的平均结果。在消过毒后，浓缩的腹膜透析乳酸盐缓冲剂和含有腹膜透析渗透剂溶液的聚氯乙烯袋内装物混合。在腹膜透析乳酸盐缓冲剂同腹膜透析渗透剂混合后，所形成的腹膜透析液接受检查并且具有与现有的、市场上可买到的腹膜透析液（被称为 Delflex 和 Balance）相比明显减少的 AcA。此外，通过保持腹膜透析渗透溶液的 pH 值为 3.0 并随后添加 pH 值为 10.0 至 12.0 的浓缩的腹膜透析乳酸盐缓冲剂，所获得的腹膜透析液的最后 pH 值为 7.2，这从生理上讲是最佳的（表 4）。

表 4 GDP 结果

GDP ( $\mu\text{mol/L}$ )	Delflex (4.25%)	Balance (4.25%)	pH 3 右旋糖侧	pH 3 右旋糖侧
pH (最终, 混合)	5.2	6.9	5.3	7.1
缓冲剂	乳酸盐	乳酸盐/碳酸氢盐	仅乳酸盐	乳酸盐/NaOH
3-DG	348	175	131	106
AcA	323	49	15	13
5-HMF	38	12	25	28
Glx	4	4	ND	1
M-Glx	25	14	9	8
FoA	12	2	ND	1
减少率 (%)	0%	65%	76%	80%

总之，这些数据显示，通过与腹膜透析渗透剂分开地消毒浓缩的腹膜透析乳酸盐缓冲剂并且随后就在使用前添加浓缩的腹膜透析乳酸盐缓冲剂，明显减少了 GDP 量。此外，所得到的腹膜透析液具有对腹膜透析最佳的接近中性的约 7.4 的 pH 值。另外，浓缩的腹膜透析乳酸盐缓冲剂也可以含有碳酸氢盐。如果腹膜透析乳酸盐 - 碳酸氢盐缓冲剂被添加到腹膜透析渗透剂溶液中，则所获得的腹膜透析液也具有明显减少的 GDP，以及接近中性的约 7.4 的 pH 值。

以上描述了尤其满足所期望的目的的系统和方法。人们将会认识到，

在此所示的和所述的实施例只是本发明的例子，包含修改的其它实施例也落在本发明的范围内。因此，通过非限定性例子，人们将会认识到，尽管含有第一和第二腹膜透析剂的隔腔如图所示形成在单独的容器（如袋 12 和管 20）中，但在其它实施例中，这些隔腔可以形成在单个容器中（如双隔腔袋）。另外，人们会认识到，尽管以上内容描述了通过用手操纵如容器 20 来打破临时密封（如密封 24、26、44、62），但根据其它的非限定性例子，可以使其它实施例适于借助自动装置（如用机械手或以其它方式操纵容器或小管 20）来打破密封。

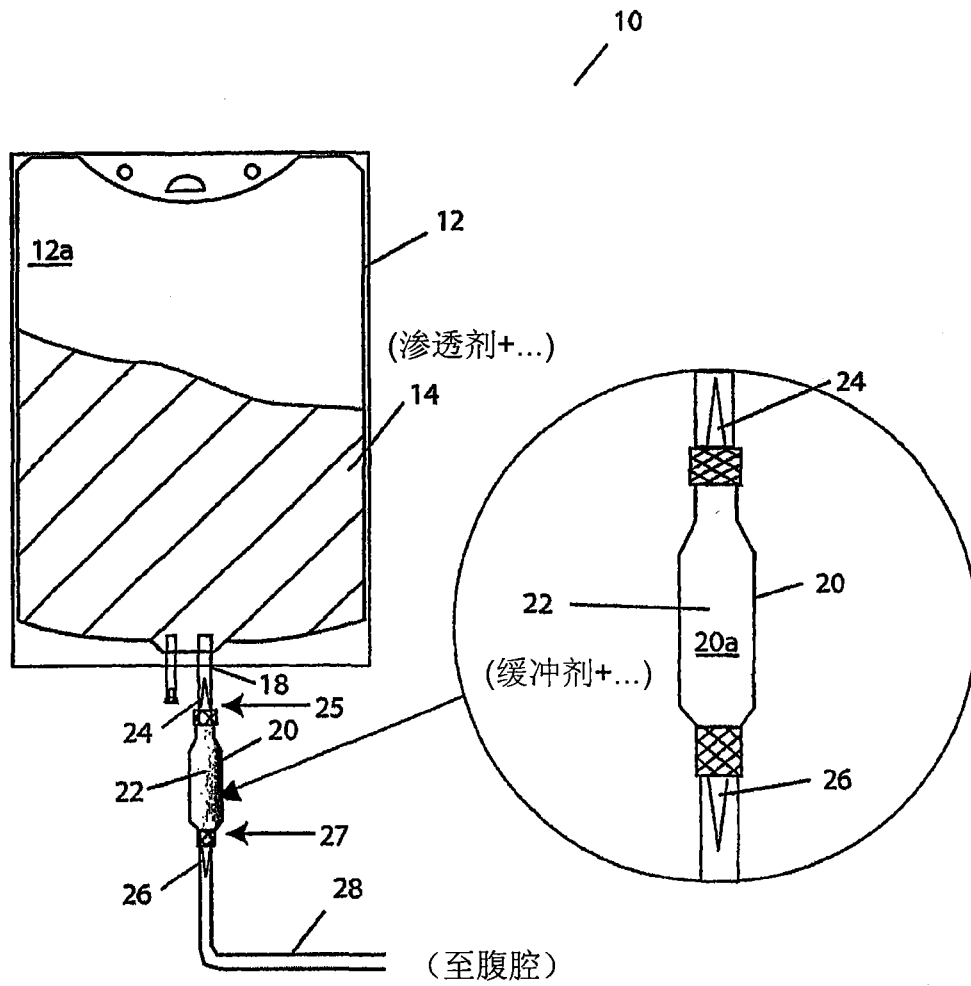


图 1

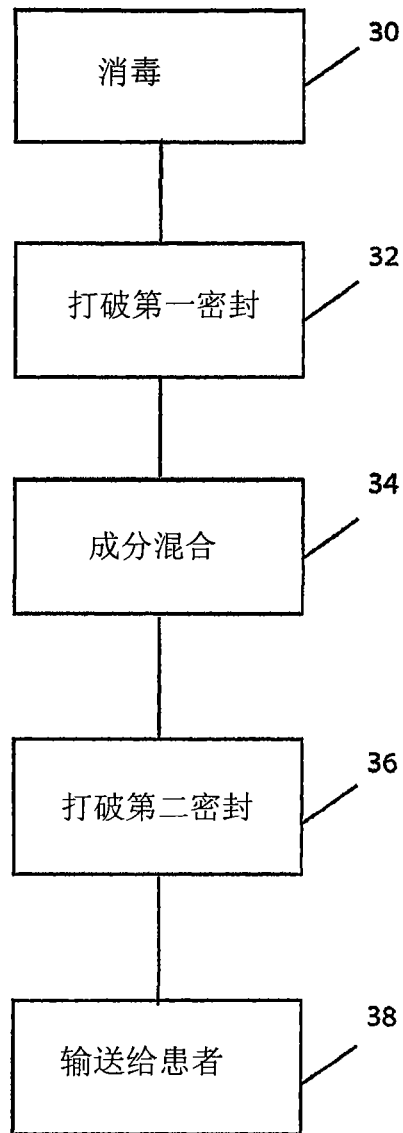


图 2

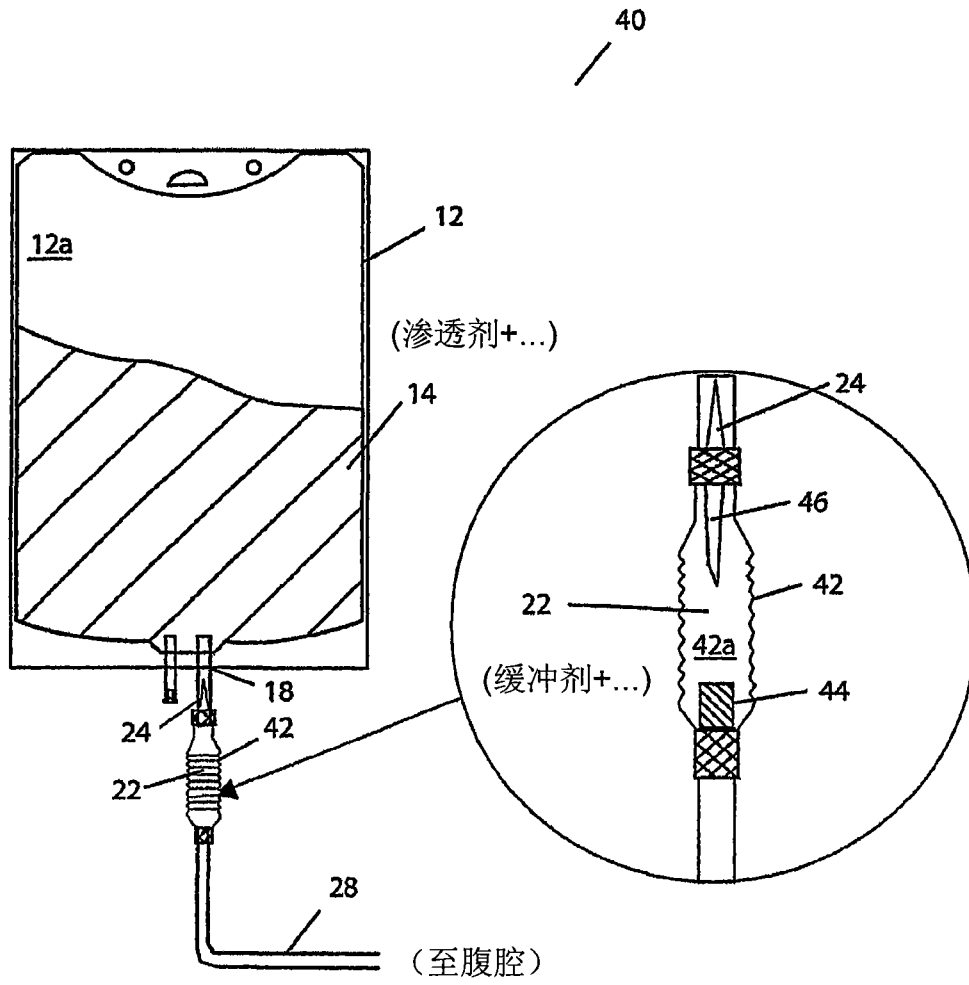


图 3



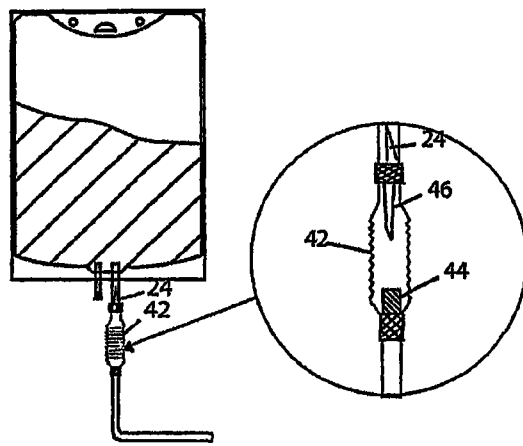


图 4A

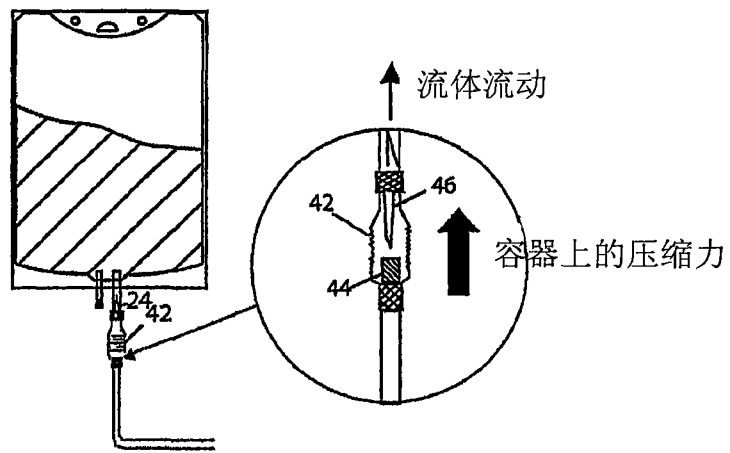


图 4B

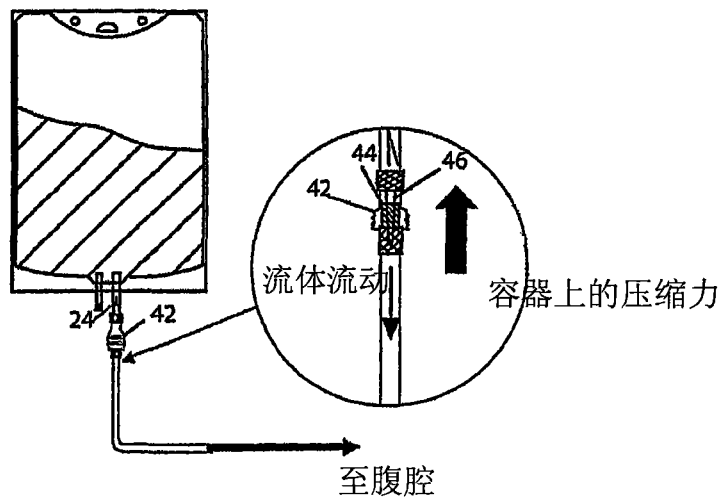


图 4C

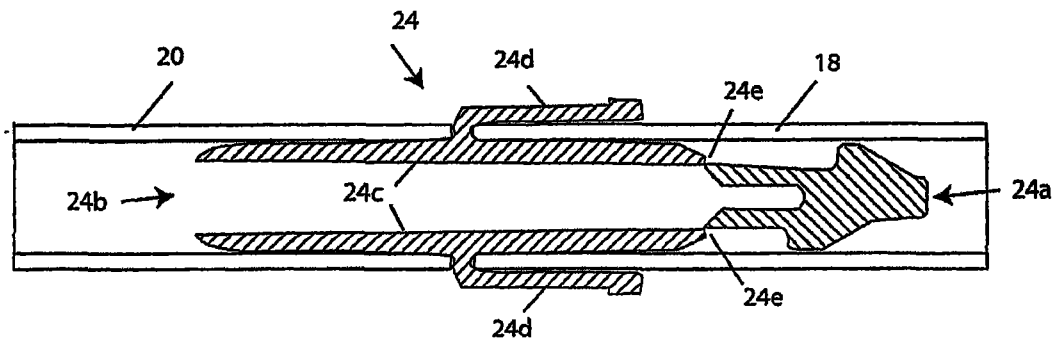


图 5

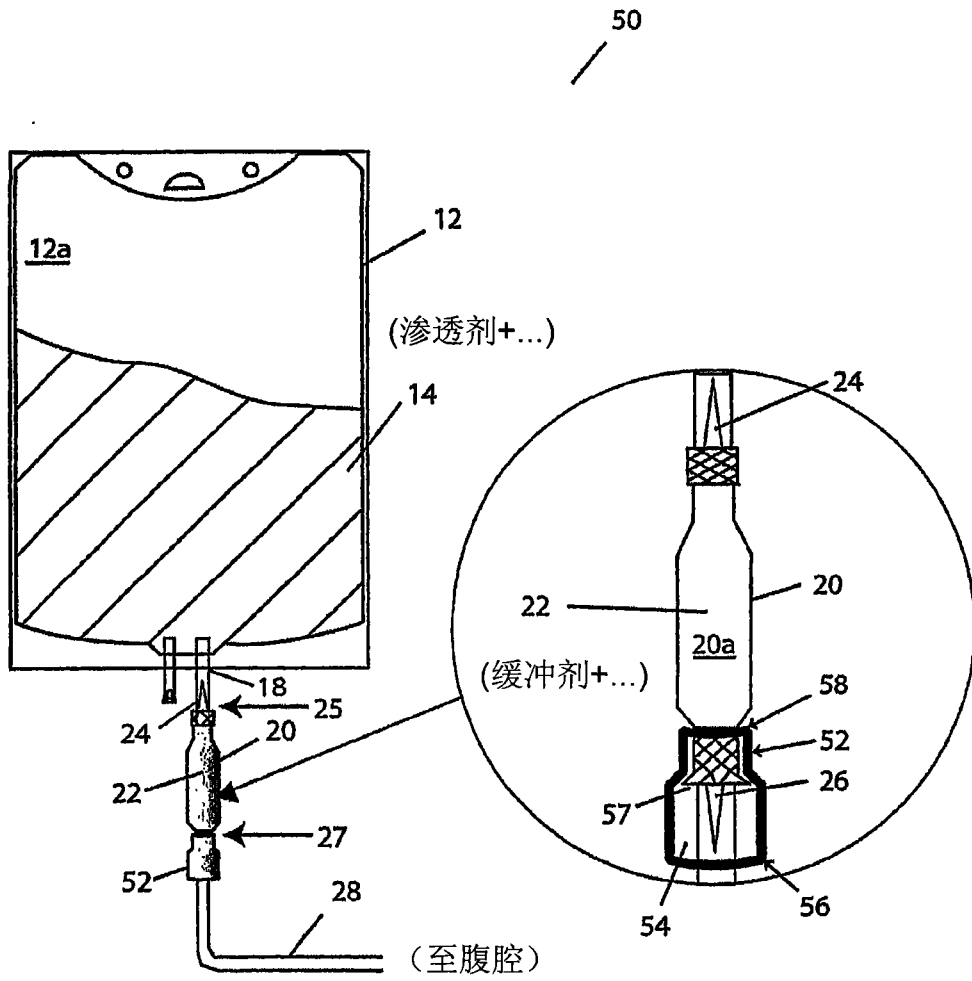


图 6

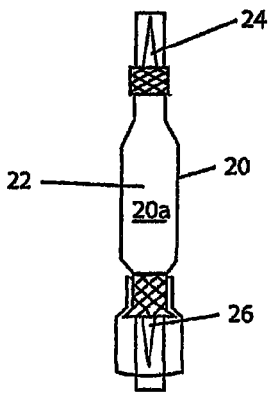


图 7A

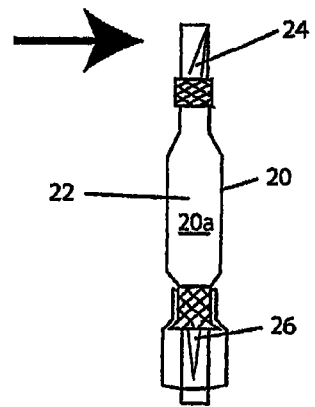


图 7B

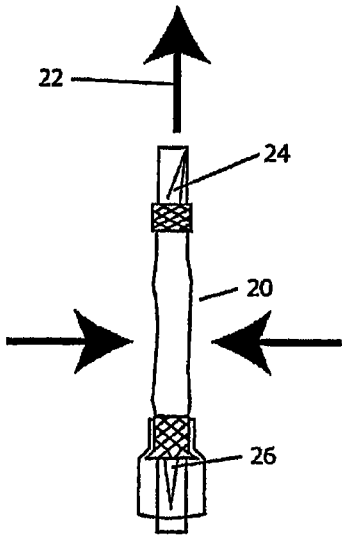


图 7C

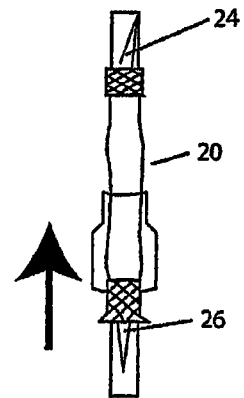


图 7D

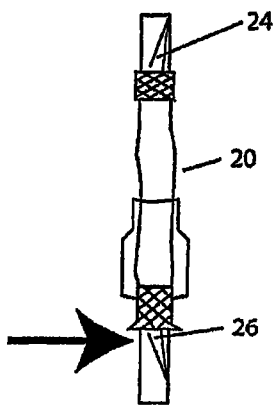


图 7E

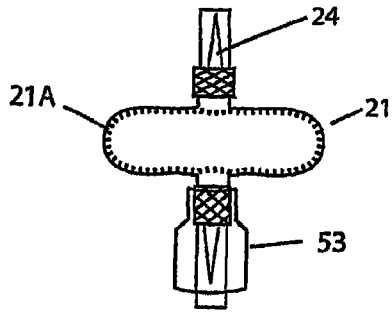


图 8A

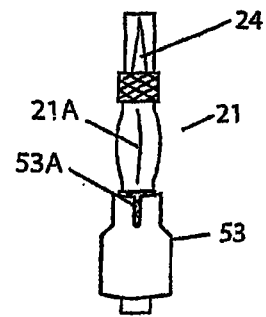


图 8B

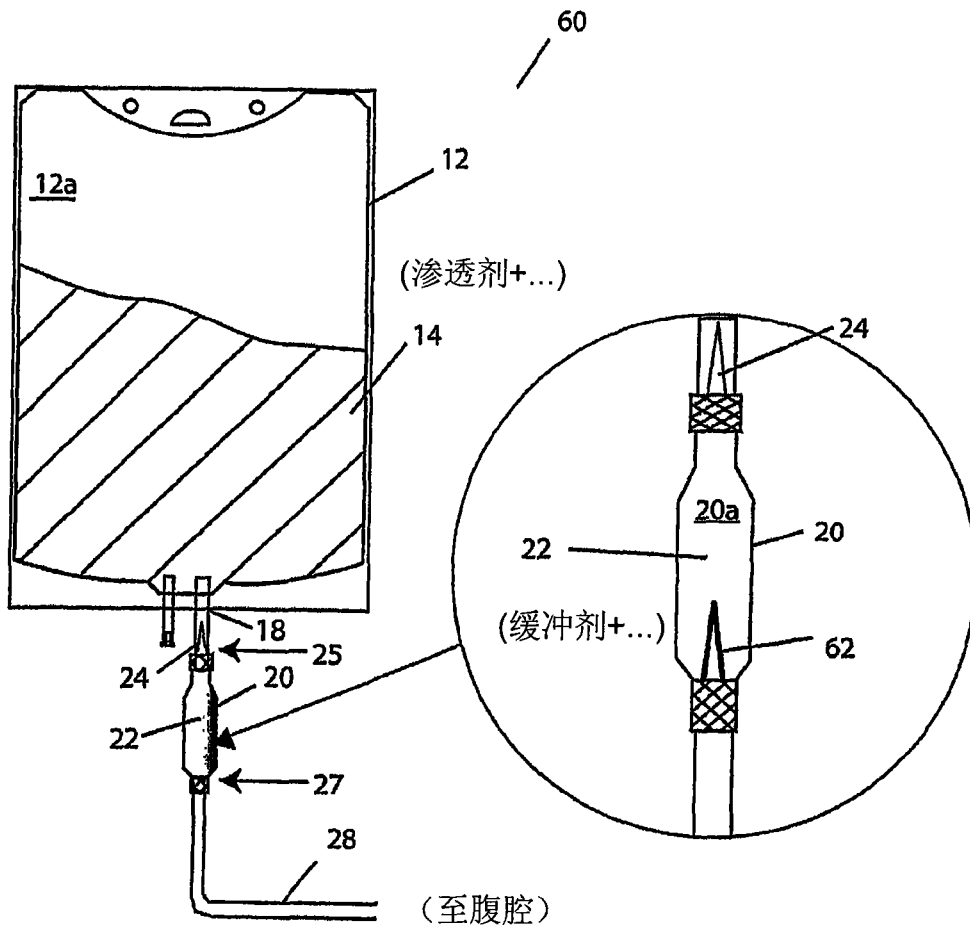


图 9

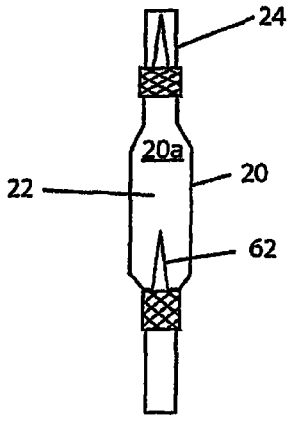


图 10A

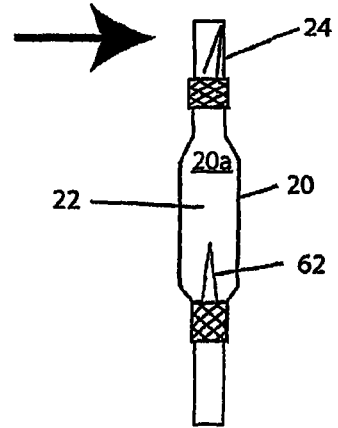


图 10B

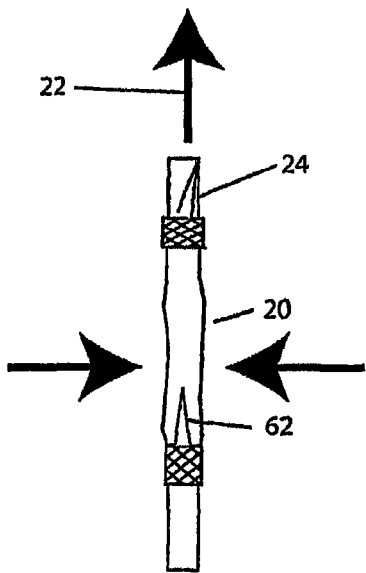


图 10C

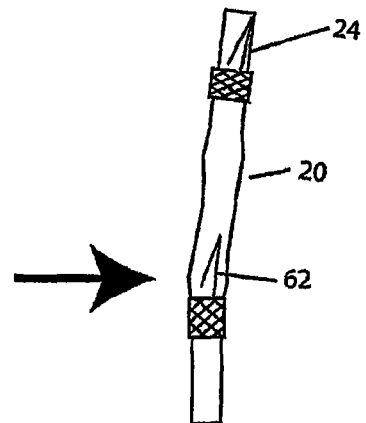


图 10D