(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년01월12일
(11) 등록번호 10-2624996
(24) 등록일자 2024년01월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 1/16 (2006.01) *A61K 31/194* (2006.01)
A61M 1/34 (2006.01) *A61M 1/36* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61M 1/1666 (2022.05)
A61K 31/194 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7031661
(22) 출원일자(국제) 2016년03월31일
심사청구일자 2021년03월30일
(85) 번역문제출일자 2017년10월31일
(65) 공개번호 10-2018-0019069
(43) 공개일자 2018년02월23일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/057077
(87) 국제공개번호 WO 2016/156502
국제공개일자 2016년10월06일
(30) 우선권주장
1550388-1 2015년03월31일 스웨덴(SE)
(56) 선행기술조사문헌
US04500309 A*
WO2014095953 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
감브로 룬디아 아베
스웨덴 226 43 룬드 마기스트라츠배겐 16
(72) 발명자
모하메드 후삼
스웨덴 에스이-215 74 말뫼 소프란가탄 7
위슬란더 안데르스
스웨덴 에스이-227 38 룬트 베플링베겐 17 에이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

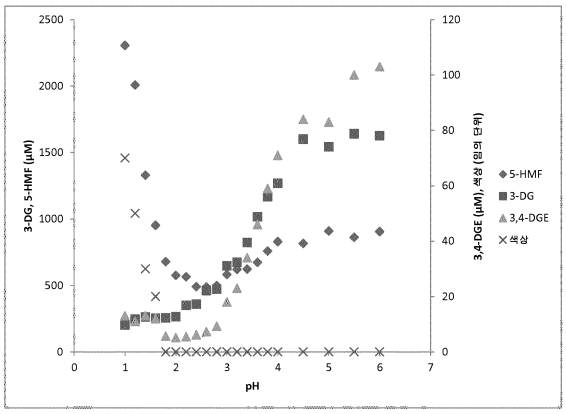
전체 청구항 수 : 총 16 항 심사관 : 이한나

(54) 발명의 명칭 **시트르산염 및 글루코즈를 함유하는 산성 투석액 농축물을 위한 패키지**

(57) 요 약

본 발명은 산성 시트르산염 함유 농축물을 포함하는 패키지, 산성 시트르산염 함유 농축물(또는 산성 시트르산염 함유 용액), 및 투석 처리를 제공하기 위해 산성 시트르산염 함유 농축물이 포함되어 있는 시스템에 관한 것이다. 그 산성 시트르산염 함유 농축물은 시트르산 및 시트르산염을 75:25 내지 85:25의 몰비로 포함하고, pH 2 내지 3을 갖는다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61M 1/1668 (2022.05)
A61M 1/3455 (2022.05)
A61M 1/3465 (2022.05)
A61M 1/3621 (2022.05)
A61M 1/3672 (2022.05)
A61M 2202/0486 (2013.01)
A61M 2205/02 (2013.01)
A61M 2205/0255 (2013.01)
A61M 2230/208 (2013.01)
(72) 발명자
핸콕 빅토리아
스웨덴 에스이-241 38 에슬뢰브 닐스 존슨스 베크 5
산딘 카린
스웨덴 에스이-247 34 쇠드라 샌드비 랩스베겐 40
칼슨 올라
스웨덴 에스이-226 49 룬트 스카이텔린젠 259
린덴 토비온
스웨덴 에스이-370 23 하슬뢰 파비안 맨슨 베크 1
실라지 안나
스웨덴 에스-226 48 룬트 푸크그란덴 6

명 세 서

청구범위

청구항 1

산성 시트르산염 함유 농축물을 포함하는 패키지로서, 산성 시트르산염 함유 농축물이 시트르산염의 총 농도 28-45 mM;

시트르산 및 시트르산염의 몰비 75:25 내지 85:15;

글루코즈; 및

pH 2 내지 3을 가지며,

패키지가 25℃/90% RH에서 2 g/m^2/24h 초과의 산소 투과율을 갖는 플라스틱 재료를 포함하는 것인 패키지.

청구항 2

제1항에 있어서, 산소 투과율이 25℃/90% RH에서 2.5 g/m^2/24h 초과, 또는 25℃/90% RH에서 3.5 g/m^2/24h 초과를 갖는 것인 패키지.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 산성 시트르산염 함유 농축물이 시트르산 및 시트르산염을 80:20의 몰비로 포함하는 것인 패키지.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 산성 시트르산염 함유 농축물이 시트르산염의 총 농도 35 mM을 포함하는 것인 패키지.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 산성 시트르산염 함유 농축물이 pH 2.2 내지 2.4를 갖는 것인 패키지.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 산성 시트르산염 함유 농축물이, 즉시 사용가능한 투석액으로 희석될 때, 즉시 사용가능한 투석액이 칼슘(Ca^{2+})을 1.4-1.9 mM의 농도로 포함하는 것인 패키지.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 산성 시트르산염 함유 농축물이, 즉시 사용가능한 투석액으로 희석될 때, 즉시 사용가능한 투석액이 칼륨(K^{+})을 0-4 mM의 농도로 포함하는 것인 패키지.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 플라스틱 재료가 폴리올레핀을 포함하는 것인 패키지.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 산성 시트르산염 함유 농축물이 즉시 사용가능한 투석액을 형성하는 1+34 희석을 위해 의도된 것인 패키지.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 산성 시트르산염 함유 농축물이 즉시 사용가능한 투석액을 형성하는 1+44 희석을

위해 의도된 것인 패키지.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 산성 시트르산염 함유 농축물이 pH 2.3 내지 2.4를 갖는 것인 패키지.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 산성 시트르산염 함유 농축물이 글루코즈 0.1-11 mM을 포함하는 것인 패키지.

청구항 13

환자로부터 혈액을 끌어내기 위한 혈관 액서스에 연결되도록 구성된 동맥 혈액 라인, 및 환자에게 혈액을 되돌리기 위한 혈관 액서스에 연결되도록 구성된 정맥 혈액 라인을 포함하고 있는 체외 혈액 회로에서 체외 혈액 처리를 위한 시스템으로서, 이 시스템이

- 투석물 사이드 및 혈액 사이드를 지닌 여과 유닛으로서, 혈액 사이드가 동맥 및 정맥 혈액 라인과 혈액 연통하는 것인 여과 유닛;

- 제1항 또는 제2항에 따른 패키지인, 산성 시트르산염 함유 농축물의 공급원; 및

- 중탄산염의 공급원

을 포함하고, 그 시스템이

상기 시트르산염 함유 농축물 및 상기 중탄산염의 혼합시, 시트르산염의 총 농도 0.8-1 mM, 나트륨(Na^+) 130-150 mM, 및 중탄산염 20-40 mM을 포함하고, pH 7.25 초과를 갖는 즉시 사용가능한 투석액을 제공하는 것인 시스템.

청구항 14

제13항에 있어서, 즉시 사용가능한 투석액이 pH 7.3 초과를 갖는 것인 시스템.

청구항 15

제13항에 있어서, 산성 시트르산염 함유 농축물이 시트르산 및 시트르산염을 80:20의 몰비로 포함하는 것인 시스템.

청구항 16

제13항에 있어서, 즉시 사용가능한 투석액이 칼슘(Ca^{2+})을 1.4-1.9 mM의 농도로 더 포함하는 것인 시스템.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 산성 시트르산염 함유 농축물 및 용액을 위한 패키지(package)에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 산성 시트르산염 함유 농축물, 산성 시트르산염 함유 용액, 및 산성 시트르산염 함유 농축물(또는 산성 시트르산염 함유 용액)에 의한 혈액의 체외 처리를 위한 시스템에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 다수의 각종 체외 혈액 처리, 예컨대 혈액투석, 혈액여과 및 혈액투석여과가 있다. 이들은 모두 여과기(종종 투석기라고도 칭함)를 사용한다. 종래의 여과기는 막에 의해 분리된 제1 구획 및 제2 구획을 포함하고, 제1 구획은 혈액의 순환을 위한 유입구 및 유출구를 가지며, 제2 구획은 액체(예를 들면, 혈장액, 혈장, 사용된 투석 액체)를 배출하기 위한 유출구를 갖는다. 처리(예를 들면, 혈액투석)가 처리 액체(예를 들면, 투석 액체)의 순환을 요구하는 경우, 제2 구획은 또한 유입구도 갖는다.

[0003] 상기 처리들에서는, 혈액이 환자로부터 끌어 내어지고, 여과기의 제1 구획을 통해 흐르며, 그리고 환자에게 되돌려 진다. 이러한 부품은 체외 회로라고 칭한다. 과량의 물이 혈액으로부터 배출되어야 하는 경우, 이는 막을 가로질러 수행된다. 혈액투석에서는, 투석 액체가 여과기의 제2 구획을 통해 동시적으로 흐르고, 그 혈액에 함유된 대사 노폐물이 확산에 의해 막을 통해 제2 구획으로 이동한다. 혈액여과에서는, 혈장액이 막을 통해 제2 구획으로 흐르도록 막을 가로질러 압력차가 생성된다. 대사 노폐물이 대류에 의해 제2 구획으로 이동한다. 체액의 손실을 보상하기 위해서, 환자에게는 대체 용액이 동시적으로 주입된다. 혈액투석여과는 혈액투석과 혈액여과의 조합이다. 이 처리에서는, 투석 액체가 제2 구획을 통해 흐르고, 대체 용액이 환자 내로 주입된다.

[0004] 이어서, 그 투석액은 유체 공급원으로부터 투석액 회로(유체 회로)에서 흐르고, 혈액을 처리하는 여과기의 제2 구획을 통과하며, 그리고 드레인에 배치된다.

[0005] 일반적으로 하기 처리액이라고 칭하는 투석액 및 대체액을 제조하는 다수의 방식이 있다. 기본적으로 상이한 성분들이, 종종 유체 또는 분말 형태인 농축물의 형태로, 순수 물과 혼합되어야 한다. 일반적으로, 그 제제는 2가지 주요 분류(branch)로 나누어진다. 제1 분류는 배치식(batch) 제조이고, 제2 분류는 온-라인식(on-line) 제조이다. 배치식 제조에서는 요구되는 모든 성분들이 물을 첨가하기 전에 용기 내에 투입되어야 한다. 이어서, 상이한 성분들의 농도는, 용기가 제조자에 의해 닫힌 후에는, 서로에 대하여 변경될 수 없다. 본 명세서에서는 온-라인식 제제에 촛점을 맞추고 있다.

[0006] 처리액의 온-라인식 제조에서는, 제조가 환자의 혈액 처리의 세션 동안 지속된다. 그 제조는 전형적으로 메인 라인에서 물을 공급하는 단계 및 메인 라인을 따라 교대로 농축물을 첨가하는 단계를 포함한다. 메인 라인의 하류 종점에서는, 즉시 사용가능한(ready-to-use) 처리액이 출력된다. 이어서, 투석 액체의 경우, 메인 라인의 하류 종점이 투석액 회로(유체 회로)의 상류 종점에 직접 연결가능하다. 메인 라인에 첨가되고 있는 농축물이 전형적으로 유체 또는 분말 형태로 존재하고, 하나의 펌프에 의해 각각 공급된다. 예를 들어, 2가지 농축물이 투석 액체에 요구된다면, 하나는 유체 형태로 존재할 수 있고, 나머지 다른 하나는 분말 형태로 존재할 수 있으며, 또한 양자는 분말 형태로 존재할 수 있다.

[0007] 만성적인 투석 처리에서는, 투석액이, 산성 유체와 완충된 염기성 유체를 혼합하여 전해질 및 글루코즈의 농도뿐만 아니라 pH에 관하여 생리학적으로 허용 가능한 최종 투석액을 제공함으로써, 제공된다.

[0008] 최종적인 즉시 사용가능한 투석액에 있어서는, 허용되는 넓은 pH 범위가 존재하는데, 6.9 내지 7.6의 범위가 생리학적으로 허용가능한 것으로 고려된다. 그러나, 투석액의 생리학적으로 가장 바람직한 pH가 7.4이고, 여기서는 환자 순응성 및 안락함을 개선하기 위해 pH 값으로부터 단지 약간만 변하는 것을 목적으로 한다.

[0009] 투석액은 산/염기 완충계에서 포함되어야 하는 그 완충계의 산성 부분을 제공하기 위한 산성 공급원을 함유한다.

[0010] 역사적으로, 그 산성 공급원은 아세트산 또는 이의 염을 포함한다. 최근에는, 시트르산이 투석액에서 아세트산에 대한 대체물로서 등장하고 있다. 아세트산염의 증가된 혈장 수준이 전신 권태, 투석중 저하증 및 구역질과 같은 증상을 유도할 수 있지만, 시트르산염은 모든 세포에 대한 천연 에너지원 및 체내 산-염기 조절의 부분이다. 시트르산염은 항염증성 특성을 지닌 항응고제 및 항산화제로서 작용할 수 있고 환자 치료 내성을 개선할 수 있기 때문에 또 다른 이점을 갖는다. 그러나, 이것은 단지 아세트산을 시트르산으로 대체하는 것이지만, 추가 고려사항이 요구된다. 시트르산은 고려될 필요가 있는 특정 효과, 즉 투석액 내의 전해질과의 착물을 형성할 수 있는 그(시트르산염의 형태)의 성능을 갖는다. 이와 같이 착물을 형성하는 성능은 투석액 내의 모든 성분의 농도에 따라 결정할 때에 보상되어야 한다.

[0011] 헤파린은 투석 처리 동안 항응고제로서 사용된다. 가장 일반적인 투여 방식은 헤파린의 주입에 의한 투여가 있거나, 대안으로 투석 처리의 시작 전에 일시 용량(bolus dose)으로서의 투여가 있다. 그러나, 일부 환자에 있어서, 헤파린 유도된 혈소판감소증(HIT) 및 환자에서의 전신 출혈의 증가된 위험과 같은 헤파린 주입에 의한 결점이 존재한다. 헤파린이 상기 기술된 혈액투석 방법에서 항응고제로서 일반적으로 사용되고 있긴 하지만, 그의 결점으로 인하여 시트르산염이 혈액투석에서 대안적인 항응고제로서 논의되고 있다.

[0012] 아세트산이 시트르산으로 대체될 때, 그 결과로 pH 1 내지 2를 갖는 산성 농축물이 얻어진다.

[0013] 그러나, pH 1 내지 2를 갖는 농축물 및 유체는 "강한 산성"으로서 간주되며, 부적절하게 취급된다면 손상을 야기할 수 있다. 그러므로, 관청에 의해 규정되는 제품의 포장, 표지 및 취급에 관한 제한 및 요건이 존재하며, 이러한 제한 및 요건이 주의깊게 준수되어야 한다. 예를 들어, 미국 노동부, 직업 안전 및 위생 관리국(U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration)에 의한 "유해성 측정 지침('Guidance for Hazard determination)'에서는, 0 내지 2 범위에 있는 pH를 지닌 산성 용액은 심한 피부 및 눈 화상을 야기하는 것으로 설명되어 있다. 게다가, 캐나다 통제 제품 규정(Canadian Controlled Products Regulations)에 따르면, 0 내지 2의 범위에 있는 pH는 '강 산성'으로서 분류되어 있다. 그것에는 또한 0 내지 2의 pH 값을 지닌 물질은 부식성으로서 분류될 수 있으므로, 매우 주의깊게 저장 및 취급되어야 하는 것으로도 지시되어 있다. 그러므로, 2 미만의 pH를 갖는 산성 용액을 회피하고자 하는 일반적인 요구가 있다.

[0014] 더구나, 수많은 투석액은 글루코즈를 포함하고, 이 성분은 산성 농축물과 함께 첨가되는 것이 바람직하다. 그러나, 글루코즈 분해 생성물(GDP), 예컨대 5-히드록시메틸 푸르알데히드(5-HMF)의 생성이라는 잠재적 위험에 기인하여 산성 용액 중에 글루코즈를 포함하는 것은 하나의 과제가 된다. GDP는 낮은 pH에서, 그리고 또한 보다 높은 pH 값에서 생성된다. 이는 문헌[M. Erixon et al., Peritoneal Dialysis International, Vol 26, pp490-497]에서 복막 투석액에 있어서 기술되어 있다. 그것은 추가로 도 1에 도시되어 있다. 그러므로, 또한 이러한 관점으로부터, 글루코즈 분해 및 GDF, 예를 들면 5-HMF의 생성을 최소화하기 위해서 2 초과의 pH를 지닌 시트르산염 함유 산성 농축물을 제공하는 것도 하나의 목적이 된다.

[0015] GDP 생성 이외에도, 글루코즈 함유 산성 용액은 그 용액의 변색으로 인하여 특별한 주의를 필요로 한다. 눈에 가시적인 변색은 투석 처리에 사용하고자 의도한 유체에 대하여 고객에게는 허용되지 않는다. 변색에 대한 한가지 이유는 저장 동안 글루코즈 분해 생성물의 생성에서 확인될 수 있다. 산소의 수준이 산성 투석 농축물의 저장 동안 바람직한 수준으로 유지된다면, 변색이 회피될 수 있거나, 또는 실질적으로 감소될 수 있다. 따라서, 글루코즈 함유 산성 용액을 함유하는 패키지는 저장 동안 생성된 산소의 투과를 허용할 수 있어야 한다.

[0016] 산소 투과성을 갖는 재료의 패키지 내에, 특히 특정 수준의 산수 투과성을 갖는 재료의 패키지 내에 시트르산염 함유 산성 농축물을 제공함으로써, 저장 안정성이 연장될 수 있으며, 제품의 변색이 회피될 수 있다.

[0017] 그러므로, 산성 시트르산염 함유 농축물을 함유하는 패키지, 산성 시트르산염 함유 농축물, 및 2 초과의 pH를 갖는 산성 시트르산염 함유 농축물이 중탄산염 함유 유체와 함께 사용될 수 있는 시스템을 제공하는 것과, 생리학적으로 허용가능한 투석액을 제공하는 것이 목적이 된다.

[0018] 시트르산염 및 칼슘을 함유하는 용액에서는, 칼슘 시트르산염 착물의 침전에 대한 위험이 지속적으로 존재한다. 투석액의 제조에 사용하고자 하는 용액에 있어서는, 침전물의 생성이 회피되어야 한다.

[0019] EP 1834652에서는, pH 조절제로서 시트르산 및/또는 시트르산나트륨을 포함하는 투석액이 개시되어 있다. 이 투석액은 이온화 칼슘 농도를 1 mM 이상의 농도로 유지한다.

[0020] JP 2003104869에는, 시트르산 및 시트르산나트륨을 함유하는 투석용 시약이 기술되어 있으며, 이것은 pH 2.2-2.9로 조정된다.

발명의 내용

[0021] **발명의 개요**

[0022] 본 발명은 시트르산염 함유 산성 농축물을 포함하는 산성 농축물 패키지에 관한 것이다.

[0023] 본 발명의 한가지 목적은 시트르산염의 총 농도 28-45 mM, 시트르산 및 시트르산염의 (몰)비 75:25 내지 85:15를 포함하고 pH 2 내지 3을 갖는 산성 시트르산염 함유 농축물(또한 '산성 시트르산염 함유 용액'이라고도 칭할 수 있음)을 포함하는 패키지를 제공하는 것이다. 그 패키지는 산소 투과를 갖는 플라스틱 재료를 포함한다.

[0024] 산소 투과율은 25℃/90% RH에서 2 g/m^2/24h 초과, 예를 들면 25℃/90% RH에서 2.5 g/m^2/24h 초과, 또는 25℃/90% RH에서 3.5 g/m^2/24h 초과일 수 있다.

[0025] 이 실시양태는 그 패키지가 7.25 초과의 pH, 이로써 생리학적 pH에 근접한 pH를 갖는 즉시 사용가능한 투석액을 제공하기 위해 pH 2 내지 3을 갖는 산성 시트르산염 함유 농축물을 포함하는 이점을 갖는다. pH 2 내지 3을 사용하면, 보다 높거나 보다 낮은 pH를 갖는 산성 농축물과 비교하여, 글루코즈 분해 생성물(GDP)에 기인한 변색의 정도가 더 적어진다. 추가 이점은 그 패키지가 2 초과의 pH를 갖는 산성 농축물, 비부식성 농축물, 및 사용자에 대하여 임의의 심각한 피부 또는 눈 화상을 야기하지 않고 임의의 상급 표지를 요하지 않은 농축물을 포함한다는 점이다. 더구나, 그 패키지에 의해, 사용자들은 즉시 사용가능한 유체 내에서 침전의 위험을 제거하거나 감소시키면서 생리학적으로 보다 근접하게 pH를 유지하도록 제어될 수도 있다.

[0026] 본 발명의 또다른 실시양태에서는, 산성 시트르산염 함유 농축물이 제공된다. 이 농축물은 중탄산염의 공급원, 예컨대 중탄산염 용액 및/또는 물과 혼합하여 즉시 사용가능한 투석액으로 하기 위한 것이다. 상기 산성 시트르산염 함유 농축물은 시트르산염의 총 농도 28-45 mM, 시트르산 및 시트르산염의 (몰)비 75:25 내지 85:15를 포함하고 pH 2.1 내지 2.4를 가지며, 상기 산성 시트르산염 농축물은 25℃/90% RH에서 2 g/ m^2/24h 초과의 산소 투과율을 갖는 용기 내에 밀봉되며, 예를 들면 그 산소 투과율은 25℃/90% RH에서 2.5 g/ m^2/24h 초과, 예를 들면 25℃/90% RH에서 3.5 g/ m^2/24h 초과를 갖는다. 예를 들면, 산성 시트르산염 함유 농축물은 시트르산 및 시트르산염을 80:20의 (몰)비로 포함한다.

[0027] 이 실시양태는 또한 그 농축물이 7.25 초과의 pH, 이로써 생리학적 pH에 근접한 pH를 갖는 즉시 사용가능한 투석액을 제공하기 위해서 2 내지 3의 pH를 갖는 산성 시트르산염 함유 농축물을 포함하는 이점을 갖는다. pH 2.1 내지 2.4를 사용하면, 2 미만의 pH 또는 3 초과의 pH를 갖는 농축물과 비교하여, 글루코즈 분해 생성물(GDP)에 기이한 변색의 정도가 보다 적어진다. 추가 이점은 pH 2.1 내지 2.4를 갖는 산성 농축물이 비부식성 농축물, 및 사용자에게 있어서 임의의 심각한 피부 화상 또는 눈 손상을 야기하지 않은 농축물이라는 점이다. 더구나, 본 발명에 의하면, 시트르산염의 임의의 침전을 나타내지 않은 산성 시트르산염 함유 농축물이 제공된다.

[0028] 본 발명의 또다른 실시양태에서는, 체외 혈액 회로에서 체외 혈액 처리를 위한 시스템이 제공된다. 그 시스템은 환자로부터 혈액을 끌어내기 위한 혈관 액서스에 연결되도록 구성된 동맥 혈액 라인 및 환자에게 혈액을 되돌리기 위한 혈관 액서스에 연결되도록 구성된 정맥 혈액 라인을 포함하며, 그 시스템은

[0029] - 투석물 사이드와 혈액 사이드를 지닌 여과 유닛으로서, 혈액 사이드가 동맥 및 정맥 혈액 라인과 혈액 연통하는 것인 여과 유닛;

[0030] - 산성 시트르산염 함유 농축물의 공급원으로서, 상기 산성 시트르산염 농축물이 시트르산염의 총 농도 28-45 mM, 시트르산 및 시트르산염의 (몰)비 75:25 내지 85:15를 포함하고 pH 2 내지 3을 갖는 것인 산성 시트르산염 함유 농축물의 공급원;

[0031] - 중탄산염의 공급원(예를 들면, 탄산수소나트륨으로서)

[0032] 을 포함하고, 그 시스템은 상기 산성 시트르산 함유 농축물 및 상기 중탄산염의 혼합시 시트르산염의 총 농도 0.8-1 mM, 나트륨(Na^+) 130-150 mM, 중탄산염 20-40 mM을 포함하고 7.25 초과의 pH를 갖는 즉시 사용가능한 투석액을 제공한다.

[0033] 이 실시양태에 의하면, 생리학적 pH, 즉 pH 7.4에 매우 근접한 pH를 갖는 투석 처리를 위한 투석액을 제공하는 것이 가능하다.

[0034] **정의**

[0035] 용어 '투석액(dialysis fluid)'란 본원에서 반투과성 막의 투석물 사이드 상에 제공된 유체를 의미한다.

[0036] 용어 '여과 유닛'이란 본원에서 하나 이상의 반투과성 막을 포함하는 유닛을 의미한다. 여과 유닛에서는, 혈액이 반투과성 막의 한 사이드(혈액 사이드)에서 흐르고, 투석액이 다른 사이드(투석물 사이드)에서 흐른다. 여과 유닛에서, 요독증 독소가 혈액으로부터 제거된다.

[0037] 용어 '산성 시트르산염 함유 농축물' 또는 '산성 시트르산염 함유 용액'이란 본원에서 중탄산염 농축물과 조합 및 혼합되어 생리학적으로 허용가능한 투석액을 생성할 수 있는 산성 농축물 또는 용액을 의미한다.

[0038] 용어 '시트르산염의 총 농도'란 본원에서 시트르산 및 시트르산염의 농도 합을 의미한다.

[0039] 용어 "시트르산염'이란 본원에서 시트르산의 임의의 염 형태를 의미한다. 그 시트르산염의 염 형태는 나트륨 및 칼륨과 같은 알칼리 금속으로부터, 또는 대안으로 마그네슘 및 철과 같은 금속으로부터 생성될 수 있다. 보다 구체적으로, 염이 나트륨에 의해 생성될 때, 시트르산염은 시트르산삼나트륨, 시트르산수소이나트륨, 및/또는 시트르산이수소나트륨의 형태일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0040] 도 1은 pH에 따라 좌우되는 글루코즈 분해 생성물의 양을 도시한 것이다. 글루코즈 용액(50%)을 가열 멸균 처리하고, 40℃에서 30일 동안 항온 처리하였다. 3,4-디데옥시글루코손-3-엔(2,3-DGE; 삼각형), 3-데옥시글루코손(3-D; 사각형), 5-히드록시메틸-2-푸르알데히드(5-HMF; 다이아몬드형) 및 색상(십자가형; 임의 단위)의 농도.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] 투석액 및 이와 관련된 제품, 예컨대 산성 농축물을 취급 및 수송하기 위해서는, 패키지 재료와 연관된 몇 가지 요건이 존재한다. 본 발명의 시스템에 포함되어야 하는 시트르산염 함유 산성 농축물에 있어서는, 산성 농축물의 변색 경향을 감소시키는 포장 재료가 요구된다.

[0042] 추가로, 투석 처리의 분야에서 사용된 다른 용액에 일반적으로 사용되는, 폴리비닐 클로라이드(PVC)의 패키지, 예컨대 플라스틱 용기를 대체하는 요건이 존재한다. 예를 들어, 이전에는 폴리비닐 클로라이드(PVC)가 투석 처리에 사용되어야 하는 산성 농축물을 위한 플라스틱 용기에 일반적으로 사용되는 재료이었다. 그러나, 이러한 플라스틱 재료는 낮은 산소 투과성을 가지며, 투석액에 있어서 산성 농축물을 위한 플라스틱 용기에 사용될 때, 제품의 변색을 나타내었다. 폴리비닐 클로라이드에 대한 대안적인 플라스틱 재료가 폴리올레핀이다. 그러나, 산소의 투과성과 같은 특색이 역시 마찬가지로 고려되어야 한다.

[0043] 산성 시트르산염 함유 농축물을 포함하는 패키지는 폴리올레핀을 포함하는 플라스틱 재료, 바람직하게는 폴리올레핀의 다층 필름을 갖는다.

[0044] 플라스틱 용기는 폴리올레핀으로 제조된다. '폴리올레핀'이라고 칭하거나 또는 또다른 명칭 '폴리알켄'이라고도 칭하는 플라스틱 재료의 군은 단량체로서 올레핀으로부터 생성된 중합체이다. 폴리올레핀의 예로는 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 등이 있다.

[0045] 본원에서 정의되어 있는 바와 같이 산소 투과를 제공하는 플라스틱 재료는 다층 필름일 수 있다. 예를 들면, 적합한 플라스틱 재료는 다음의 구조: 변성 프로필렌 공중합체의 제1 층, 폴리에틸렌의 제2 층 및 코폴리에스테르의 제 3층을 지닌 폴리올레핀을 포함한다.

[0046] 산성 시트르산염 함유 농축물에 적합한 다층 필름은 EP 0733472 A2 및 EP 0738589 A2에 기술되어 있다.

[0047] 본 발명에 의하면, 놀랍게도 그러한 것은 25℃/90% RH에서 2 g/m^2/24h 초과의 산소 투과성을 갖는 폴리올레핀의 플라스틱 재료를 가짐으로써 해결되었다.

[0048] 폴리올레핀의 플라스틱 패키지 재료는 상기 결점들을 감소시키거나 심지어는 그 결점들을 피하는 특성을 갖고 있는 것으로 밝혀졌다. 본원에서 정의된 바와 같이, 산성 시트르산염 함유 농축물을 포함하는 패키지는 정의된 산소 투과율을 갖는다. 산소 투과율은 25℃/90% RH에서 2 g/m^2/24h 초과, 예를 들면 25℃/90% RH에서 2.5 g/m^2/24h 초과, 또는 25℃/90% RH에서 3.5 g/m^2/24h 초과인 것으로 밝혀졌다.

[0049] 패키지는, 예를 들면 백, 예컨대 3 L 내지 6 L의 백의 형태일 수 있다.

[0050] 산성 시트르산염 함유 농축물은 시트르산 및 시트르산염을 75:25 내지 85:15의 비로, 예를 들면 80:20의 비로 포함한다. 본원에서 고려된 그 비는 시트르산 대 시트르산염의 몰비이다.

[0051] 패키지는 28 내지 45 mM의 시트르산염의 총 농도, 예를 들면 28, 35 또는 45 mM의 시트르산염의 총 농도를 갖는 산성 시트르산염 함유 농축물을 포함한다.

[0052] 패키지에 포함된 산성 시트르산염 함유 농축물의 pH는 2 내지 3, 예를 들면 2.2 내지 2.4이다. 적합한 pH의 예는 2.2, 2.3 내지 2.4이다.

[0053] 패키지에 포함된 산성 시트르산염 함유 농축물은 또한 투석에 적합한 전해질 및 성분을 추가로 포함할 수도 있다. 한가지 그러한 전해질은 칼슘(Ca^{2+})이다. 칼슘은 산성 시트르산염 함유 농축물이 즉시 사용가능한 투석액으로 희석될 때 투석액이 산성 칼슘(Ca^{2+})을 1.4-1.9 mM의 농도로 포함하도록 하는 농도로 존재한다. 즉시 사용가능한 투석액 내의 칼슘 농도의 예는 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 및 1.9 mM이다.

[0054] 산성 시트르산염 함유 농축물에서 포함될 수 있는 또 다른 전해질은 칼륨이다. 칼륨은 산성 시트르산 함유 농축물이 즉시 사용가능한 투석액으로 희석될 때 투석액이 칼륨(K^{+})을 0-4 mM의 농도로 포함하도록 하는 농도로 존재한다. 예를 들면, 상기 칼륨(K^{+})은 다음의 농도: 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 및 4 mM로 존재한다.

[0055] 추가로, 산성 시트르산염 함유 농축물은 또한 전해질로서 마그네슘(Mg^{2+})을 포함할 수도 있다. 마그네슘은 희석된 산성 시트르산염 함유 농축물 중에 0.25 mM 내지 0.75 mM의 농도, 예컨대 0.5 mM 마그네슘을 제공하도록 하는 농도로 존재하는 것이 적합하다. 예를 들면, 상기 마그네슘은 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 및 0.75의 농도로 존재할 수 있다.

[0056] 본원에서 정의된 패키지는 즉시 사용가능한 투석액을 형성하는 1+34 또는 1+44 희석을 위해 의도된 산성 시트르산염 함유 농축물을 포함한다.

[0057] 패키지는 pH 2 내지 3, 예를 들면 pH 2.2 내지 2.4를 갖는 산성 시트르산염 함유 농축물을 포함한다. 예를 들면, pH는 2.2, 2.3 또는 2.4이다.

[0058] 본원에서 기술된 패키지는 희석시 하기 조성의 투석액을 제공하는 조성을 갖는 산성 시트르산염 함유 농축물을 포함한다:

[0059] 나트륨 93-113 mM

[0060] 칼륨 0.0-4.0 mM

[0061] 마그네슘 0.25-0.75 mM

[0062] 칼슘 1.25-1.9 mM

[0063] 시트르산 0.75-0.85 mM

[0064] 시트르산염 0.15-0.25 mM

[0065] 클로라이드 96-122

[0066] 글루코즈 0-11 mM

[0067] 추가로, 본원에서 기술된 패키지는 희석시 하기 조성의 투석액을 제공하는 조성을 갖는 산성 시트르산염 함유 농축물을 포함한다:

[0068] 나트륨 93-113 mM

[0069] 칼륨 0.0-4.0 mM

[0070] 마그네슘 0.25-0.75 mM

[0071] 칼슘 1.25-1.9 mM

[0072] 시트르산 0.75-0.85 mM

[0073] 시트르산염 0.15-0.25 mM

[0074] 클로라이드 96 -122

[0075] 글루코즈 0.1- 11 mM

[0076] 보다 구체적으로, 산성 시트르산염 함유 농축물은 희석시 하기 조성의 투석액을 제공하는 조성을 가질 수 있다:

[0077] 나트륨 93-113 mM

[0078] 칼슘 0.0-4.0 mM

[0079] 마그네슘 0.25-0.75 mM

[0080] 칼슘 1.25-1.9 mM

[0081] 시트르산 0.80 mM

[0082] 시트르산염 0.20 mM

[0083] 클로라이드 96-122

[0084] 글루코즈 0-11 mM

[0085] 이러한 조성물은 또다른 옵션으로 0.1-11 mM 글루코즈를 함유할 수 있다. 예를 들면, 조성물은 글루코즈를 5.5 또는 5.6 mM의 양으로 포함할 수 있다.

[0086] 산도, 낮은 pH에 따라, 글루코즈 분해 생성물이 생성되는 경향이 있다. 글루코즈 분해 생성물은 5-HMF 및 FA와 같은 화합물을 포함한다. 또한, 글루코즈 에스테르가 이러한 용어에 포함되기도 한다. 그러므로, 생성된 글루코즈 분해 생성물(GDP)의 양은 산소의 존재에 기인하여 높을 수 있다. 산소 투과를 갖는 재료, 예를 들면 25℃/90% RH에서 2 g/m^2/24h 초과의 투과율을 지닌 재료의 용기를 가짐으로써, 생성된 산소가 생성된 글루코즈 분해 생성물의 양을 감소시키는 적당한 방식으로 용액으로부터 투과될 가능성을 가지며, 이로 인하여, 변색이 최소화된다. GDP에 의해 야기된 변색은 예를 들면 문헌[Singh. B.; Dean. G.R.; Cantor. S.M. The role of 5-(hydroxymethyl)-furfural in the discoloration of sugar solutions. J. Am. Chem. Soc. 1948. 70. 517-522]에서 관찰 및 논의되어 있으며, 변색과 5-HMF의 존재 간의 연관성은 있는 것으로 언급되어 있다.

[0087] 본 발명의 또다른 실시양태는 중탄산염의 공급원과 혼합하여 즉시 사용가능한 투석액으로 하기 위한 산성 시트르산염 함유 농축물이다. 상기 산성 시트르산염 함유 농축물은 시트르산염의 총 농도 28-45 mM, 시트르산 및 시트르산염의 (몰)비 75:25 내지 85:15를 포함하고, pH 2.1 내지 2.4을 갖는다. 상기 산성 시트르산염 농축물은 25℃/90% RH에서 2 g/m^2/24h 초과의 산소 투과율을 갖는 용기 내에 밀봉되며, 예를 들면 산소 투과율은 25℃/90% RH에서 2.5 g/m^2/24h 초과, 예컨대 25℃/90% RH에서 3.5 g/m^2/24h 초과를 갖는다. 예를 들면, 산성 시트르산염 함유 농축물은 시트르산 및 시트르산염을 80:20의 (몰)비로 포함한다. 상기에서와 같이 산성 시트르산염 함유 농축물은 pH 2.2 내지 2.4를 가질 수 있다.

[0088] 본 발명의 또다른 실시양태는 중탄산염의 공급원과 혼합하여 즉시 사용가능한 투석액으로 하기 위한 조성물, 산성 시트르산염 함유 농축물 조성물 포함 용기, 및 산성 시트르산염 함유 농축물이다. 상기 산성 시트르산염 함유 농축물은 시트르산염의 총 농도 28-45 mM, 시트르산 및 시트르산염의 (몰)비 75:25 내지 85:15를 포함하고, pH 2.1 내지 2.4를 갖는다. 상기 산성 시트르산염 농축물은 25℃/90% RH에서 2 g/m^2/ 24h 초과의 산소 투과율을 갖는 상기 용기 내에 밀봉되며, 예를 들면 산소 투과율은 25℃/90% RH에서 2.5 g/m^2/24h 초과, 예컨대 25℃/90% RH에서 3.5 g/m^2/24h 초과를 갖는다. 예를 들어, 산성 시트르산염 함유 농축물은 시트르산 및 시트르산염을 80:20의 (몰)비로 포함한다. 상기에서와 같이 산성 시트르산염 함유 농축물은 pH 2.2 내지 2.4를 가질 수 있다.

[0089] 산성 시트르산염 농축물은, 즉시 사용가능한 투석액으로 희석될 때, 칼슘(Ca^{2+})을 1.4-1.9 mM의 농도로 포함할 수 있다.

[0090] 산성 시트르산염 함유 농축물은, 즉시 사용가능한 투석액으로 희석될 때, 칼륨(K^+)을 0-4 mM의 농도로 포함할 수 있다.

[0091] 제공된 산성 시트르산염 함유 농축물은 1+34 또는 1+44 희석을 위해 의도된 것이다.

[0092] 본원에는 또한 시스템도 정의되어 있다. 그 시스템은 환자로부터 혈액을 끌어내기 위한 혈관 액서스에 연결되도록 구성된 동맥 혈액 라인 및 환자에게 혈액을 되돌리기 위한 혈관 액서스에 연결되도록 구성된 정맥 혈액 라인을 포함하며, 그 시스템은

[0093] - 투석물 사이드 및 혈액 사이드를 지닌 여과 유닛으로서, 혈액 사이드가 동맥 및 정맥 혈액 라인과 혈액 연통하는 것인 여과 유닛;

[0094] - 산성 시트르산염 함유 농축물의 공급원으로서, 상기 산성 시트르산염 함유 농축물이 시트르산염의 총 농도 28-45 mM, 시트르산 대 시트르산염의 (몰)비 75:25 내지 85:15를 포함하고, pH 2 내지 3을 갖는 것인 산성 시트르산염 함유 농축물의 공급원;

[0095] - (예를 들면, 탄산수소나트륨으로서) 중탄산염의 공급원

[0096] 을 포함하고, 그 시스템은 상기 산성 시트르산염 함유 농축물 및 상기 중탄산염의 혼합시 시트르산염의 총 농도 0.8-1 mM; 나트륨(Na^+) 130-150 mM; 중탄산염 20-40 mM을 포함하는 즉시 사용가능한 투석액을 제공한다.

[0097] 제공된 또다른 시스템은 환자로부터 혈액을 끌어내기 위한 혈관 액서스에 연결되도록 구성된 동맥 혈액 라인 및 환자에게 혈액을 되돌리기 위한 혈관 액서스에 연결되도록 구성된 정맥 혈액 라인을 포함하고, 시스템은

[0098] - 투석물 사이드 및 혈액 사이드를 지닌 여과 유닛으로서, 혈액 사이드가 동맥 및 정맥 혈액 라인과 혈액 연통하는 것인 여과 유닛;

[0099] - 본원에서 정의된 바와 같은 패키지의 형태로 제공된 산성 시트르산염 함유 농축물의 공급원;

[0100] - (예를 들면, 탄산수소나트륨으로서) 중탄산염의 공급원

[0101] 을 포함하고, 시스템은 상기 산성 시트르산염 함유 농축물 및 상기 중탄산염의 혼합시 시트르산염의 총 농도 0.8-1 mM, 나트륨(Na^+) 130-150 mM, 중탄산염 20-40 mM을 포함하는 즉시 사용가능한 투석액을 제공한다.

[0102] 제공된 또다른 시스템은 환자로부터 혈액을 끌어내기 위한 혈관 액서스에 연결되도록 구성된 동맥 혈액 라인 및 환자에게 혈액을 되돌리기 위한 혈관 액서스에 연결되도록 구성된 정맥 혈액 라인을 포함하며, 그 시스템은

[0103] - 투석물 사이드 및 혈액 사이드를 지닌 여과 유닛으로서, 혈액 사이드가 동맥 및 정맥 혈액 라인과 혈액 연통하는 것인 여과 유닛;

[0104] - 본원에서 정의된 바와 같이 산성 시트르산염 함유 농축물의 형태로 제공된 산성 시트르산염 함유 농축물의 공급원;

[0105] - (예를 들면, 탄산이수소나트륨으로서) 중탄산염의 공급원

[0106] 을 가지며, 그 시스템은 상기 산성 시트르산염 함유 농축물 및 상기 중탄산염의 혼합시 시트르산염의 총 농도 0.8-1 mM, 나트륨(Na^+) 130-150 mM, 중탄산염 20-40 mM을 포함하는 즉시 사용가능한 투석액을 제공한다.

[0107] 이들 시스템 중 임의의 시스템에 의하면, 7.25 초과의 pH, 또는 7.3-7.6의 pH, 바람직하게는 7.3-7.4의 pH, 예를 들면 7.4의 pH를 갖는 즉시 사용가능한 투석액이 제공된다.

[0108] 시스템은 시트르산 및 시트르산염을 75:25 내지 85:15의 (몰)비, 예를 들면 80:20의 (몰)비로 포함하는 산성 시트르산염 함유 농축물을 포함한다.

[0109] 추가로, 시스템은 칼슘(Ca^{2+})을 1.4-1.9 mM의 농도로 포함하는 즉시 사용가능한 투석액을 제공한다.

[0110] 시스템은 칼륨(K^+)을 0-4 mM의 농도로 포함하는 즉시 사용가능한 투석액을 제공할 수 있다.

[0111] 산성 농축물의 공급원은 1+34 또는 1+44 희석을 위해 의도된 것이다.

[0112] 본원에서 기술된 시스템은 본원에서 정의된 바와 같은 패키지로서 또는 산성 시트르산염 함유 농축물로서 산성 시트르산염의 공급원을 포함하고, 이로써 희석시 하기 조성의 투석액을 제공하는 조성물을 제공한다:

[0113] 나트륨 93-113 mM

[0114] 칼륨 0.0-4.0 mM

[0115] 마그네슘 0.25-0.75 mM

[0116] 칼슘 1.25-1.9 mM

[0117] 시트르산 0.75-0.85 mM

[0118] 시트르산염 0.15-0.25 mM

[0119] 클로라이드 96-122

[0120] 글루코즈 0-11 mM

[0121] 대안으로는 하기 조성의 투석액이 제공될 수 있다:

[0122] 나트륨 93-113 mM

[0123] 칼륨 0.0-4.0 mM

[0124] 마그네슘 0.25-0.75 mM

[0125] 칼슘 1.25-1.9 mM

[0126] 시트르산 0.75-0.85 mM

[0127] 시트르산염 0.15-0.25 mM

[0128] 클로라이드 96-122

[0129] 글루코즈 0.1-11 mM

[0130] 시스템은 또한 시트르산염의 총 농도 0.8-1 mM, 나트륨(Na^+) 130-150 mM, 중탄산염 20-40 mM을 포함하고 7.25 초과의 pH를 갖는 즉시 사용가능한 투석액을 제공하는 중탄산염의 공급원을 포함한다.

[0131] 하나의 실시양태에서, 시트르산염 함유 투석 농축물의 공급원은 폴리올레핀의 플라스틱 재료 내에 유지 및 포장된다. 산소 투과성은 25℃/90% RH에서 2 g/m^2/24h 이상, 예를 들면 25℃/90% RH에서 2.5 g/m^2/24h 이상, 25℃/90% RH에서 3.5 g/m^2/24h 이상인 것으로 정의된다.

[0132] **시험 방법 및 결과**

[0133] **실시예 1**

[0134] 하기 조성을 포함하는 산성 시트르산염 함유 농축물을 제조하였다:

[0135]

	농축물	즉시 사용가능한 투석액
[0136] 염화나트륨	4615 mM	103 mM
[0137] 염화칼륨	180 mM	4.0 mM
[0138] 염화마그네슘	22.5 mM	0.5 mM
[0139] 염화칼슘	78.8 mM	1.75 mM
[0140] 시트르산	38.3 mM	0.85 mM
[0141] 시트르산염	6.8 mM	0.15 mM
[0142] 글루코즈	250 mM	5.6 mM

[0143] 농축물의 pH는 2.1이었다.

[0144] 산성 농축물은 3.5 g/m^2/일의 산소 투과율을 갖는 폴리올레핀의 다층 필름(Sealed Air Nexcel® M312A)을 포함하는 패키지 내에 포함되었다.

[0145] 이어서, 산성 시트르산염 함유 농축물은 중탄산염의 공급원, 즉 37 mM의 농도로 중탄산염을 포함하는 완충 용액

과 혼합하였다.

[0146] 최종 투석 용액의 (37℃에서) pH는 7.22(이론 값으로서, 이산화탄소 생성을 고려하지 않은 것)인 것으로 평가되었다.

[0147] **실시예 2**

[0148] 하기 조성을 포함하는 산성 시트르산염 함유 농축물을 제조하였다:

[0149] | 농축물 | | 즉시 사용가능한 투석액 |
|---|---|---|

[0150] | 염화나트륨 | 4615 mM | 103 mM |
|---|---|---|

[0151] | 염화칼륨 | 180 mM | 4.0 mM |
|---|---|---|

[0152] | 염화마그네슘 | 22.5 mM | 0.5 mM |
|---|---|---|

[0153] | 염화칼슘 | 78.8 mM | 1.75 mM |
|---|---|---|

[0154] | 시트르산 | 36.0 mM | 0.80 mM |
|---|---|---|

[0155] | 시트르산염 | 9.0 mM | 0.20 mM |
|---|---|---|

[0156] | 글루코즈 | 250 mM | 5.6 mM |
|---|---|---|

[0157] 농축물의 pH는 2.2이었다. 최종 투석 용액의 (37℃에서) pH는 7.25(이론 값으로서)인 것으로 평가되었다.

[0158] **실시예 3**

[0159] 실시예 1에서와 같은 동일한 방식으로 하기 조성을 포함하는 산성 시트르산염 함유 농축물을 제조하였다:

[0160] | 농축물 | | 즉시 사용가능한 투석액 |
|---|---|---|

[0161] | 염화나트륨 | 4615 mM | 103 mM |
|---|---|---|

[0162] | 염화칼륨 | 180 mM | 4.0 mM |
|---|---|---|

[0163] | 염화마그네슘 | 22.5 mM | 0.5 mM |
|---|---|---|

[0164] | 염화칼슘 | 78.8 mM | 1.75 mM |
|---|---|---|

[0165] | 시트르산 | 33.8 mM | 0.75 mM |
|---|---|---|

[0166] | 시트르산염 | 11.3 mM | 0.25 mM |
|---|---|---|

[0167] | 글루코즈 | 250 mM | 5.6 mM |
|---|---|---|

[0168] 농축물의 pH는 pH 2.3인 것으로 측정되었다. 최종 투석 용액의 (37℃에서) pH는 7.28(이론 값으로서)인 것으로 평가되었다.

[0169] **실시예 4 - 안정성 시험**

[0170] 실시예 2의 조성물을 포함하는 패키지의 안정성은 혈액투석 용액 및 "용액의 외관" 시험에 대한 유럽 약전 8.4를 수행하여 추가로 연구조사하였다. 그 패키지의 다층 필름은 Sealed Air Nexcel® M312A의 것이었다.

[0171] 그 시험은 "챌린징 시험"으로서 수행하였고, 여기서는 산성 시트르산염 함유 농축물을 55℃ 및 40% RH에서 14일 동안 유지하였다. 용액(즉, 산성 시트르산염 함유 농축물)의 외관은 시험 시작시, 3일, 7일 및 14일 후 확인하였다. 그 용액은 기준 용액(<Y7)보다 더 강력한 색상을 나타내지 않았다.

[0172] **실시예 5 - 투석 기기에서 패키지의 시험**

[0173] 실시예 2의 산성 시트르산염 함유 농축물을 포함하는 패키지는, 산성 농축물의 공급원으로서, 본원에서 정의된 바와 같은 체외 혈액 회로에서 체외 혈액 처리를 위한 시스템에서 사용하였다.

[0174] 그 시스템은 모델 AK 200S(Gambro Lundia AB)의 투석 기기이었다.

[0175] 산성 시트르산염 함유 농축물의 공급원은 실시예 2에서 정의된 바와 같은 농축물이었고, 중탄산염의 공급원은

BiCart™(Gambro Lundia AB)으로서 제공되었다.

[0176] 그 기기에서 사용된 세팅은 "140/34"이었고, 따라서 그 투석 기기는 나트륨 140 mM 및 중탄산염 34 mM을 포함하는 투석액을 제공하였다. pH는 투석 기기의 드레인 튜빙 내에 pH 전극을 배치함으로써 즉시 사용가능한 용액에서 거의 즉각적으로 측정하였다. pH는 투석 기기가 "그린 라인"을 생성한 후 상이한 시점들에서 측정하였다. 안정한 pH 값을 생성하는데 (기기가 "그린 라인"을 생성한 후) 30분이 소요되었다. pH는 ("그린 라인" 후 30분에 측정된) 7.31인 것으로 측정되었다.

[0177] **실시예 6- 비교 실험**

[0178] 1.3의 pH를 갖는 산성 시트르산염 함유 농축물을 포함하는 패키지를 사용하여 실시예 5를 반복하였다.

[0179] 산성 농축물의 공급원은 즉시 사용가능한 투석액 내에 1mM 시트르산/시트르산염을 제공하도록 하는 농도로 시트르산을 포함하였다. 패키지 내의 농축물의 pH는 pH 1.3이었다. 실시예 5의 것과 동일한 세팅을 이용하였고, pH 측정을 동일한 방식으로 수행하였다. (37℃에서) 최종 투석 용액의 pH는 ("그린 라인"후 30분에 측정된) 7.24인 것으로 측정되었다.

[0180] 이어서, 실시예 1-3 및 실시예 5를 비교할 수 있는데, 생리학적 pH(즉, pH 7.4)에 근접한 pH를 포함하는 투석액은 본원에서 정의된 바와 같은 산성 시트르산염 함유 농축물을 포함하는 패키지에 의해 또는 본원에서 특정된 플라스틱 재료 내에 밀봉된 산성 시트르산염 함유 농축물에 의해 유리하게 얻어질 수 있다는 결론에 도달할 수 있다.

[0181] 본 발명이 가장 실제적이고 바람직한 실시양태인 것으로 본 발명에서 간주되는 것과 관련하여 기술되어 있긴 하지만, 본 발명은 개시된 실시양태에 국한되는 것이 아니고, 하지만 이와 대조적으로 첨부된 청구의 범위의 기술사상 및 영역 내에 포함되는 다양한 변형 및 균등한 배열을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

도면

도면1

