



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월13일

(11) 등록번호 10-2695423

(24) 등록일자 2024년08월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61M 1/16** (2006.01) **A61M 1/28** (2006.01)  
**A61M 1/36** (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
**A61M 1/1654** (2024.05)  
**A61M 1/1676** (2024.05)
- (21) 출원번호 10-2019-7037840
- (22) 출원일자(국제) 2018년05월22일  
 심사청구일자 2021년05월20일
- (85) 번역문제출일자 2019년12월20일
- (65) 공개번호 10-2020-0011461
- (43) 공개일자 2020년02월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2018/053589
- (87) 국제공개번호 WO 2018/215918  
 국제공개일자 2018년11월29일
- (30) 우선권주장  
 62/509,266 2017년05월22일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
 KR1020120098993 A\*  
 KR1020140015124 A\*  
 WO2014113740 A1\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
**아드비토스 게엠베하**  
 독일 80992 뮌헨 아그네스-포켈스-보젠 1
- (72) 발명자  
**크레이만, 베른하르트**  
 독일 80809 뮌헨 나디슈트라쎄 129  
**후스테게, 크리스토프**  
 독일 80469 뮌헨 라이첸바흐스트라쎄 28
- (74) 대리인  
**특허법인필앤은지**

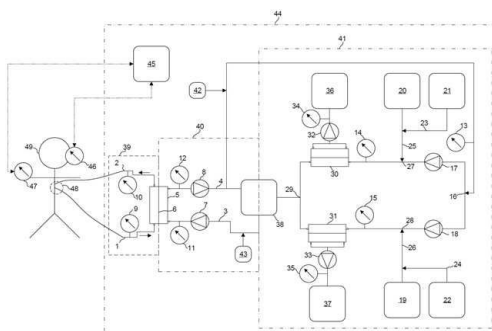
전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 이한나

(54) 발명의 명칭 이산화탄소 제거 시스템

**(57) 요약**

반투과성 막을 가로질러 혈액을 투석액에 노출시키는 체외 폐 보조에 적합한 시스템 및 방법이 제공된다. 상기 투석액은 완충제를 특징으로 하며  $H^+$  이온에 대한 높은 완충 용량을 갖는다. 이산화탄소, 중탄산염 및 수소 양이온은 반투과성 막을 가로질러 투석액으로 운반된다. 투석액은 재순환되어 반복적으로 사용될 수 있으며, pH가 조정될 수 있고 다른 유체가 첨가될 수 있다. 특정 물질은 혈액에서 제거될 수 있으며, 혈액에서 제거된 이들 물질의 양은 실질적으로 자동으로 또는 실질적으로 연속으로 모니터링되거나 정량될 수 있다. 상기 시스템 및 방법은 호흡성 산증, 대사성 산증 및 폐 기능 이상, 신장 기능 이상 또는 간 기능 이상을 특징으로 하는 질병의 치료 또는 예방에 적합하다.

**대 표 도** - 도1

(52) CPC특허분류

**A61M 1/1694** (2024.05)

**A61M 1/1698** (2024.05)

**A61M 1/287** (2024.05)

**A61M 1/3666** (2024.05)

**A61M 2202/0014** (2013.01)

**A61M 2202/0225** (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

치료 요법에 의해 인간 또는 동물 대상체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 투석 시스템에 있어서,

i) 반투과성 막을 포함하는 투석기이며; 상기 투석기는 생물학적 유체를 상기 반투과성 막을 가로 질러 투석액에 노출시키며, 상기 생물학적 유체로부터 원하지 않는 수소 양이온( $H^+$ ) 제거하는 것을 특징으로 하는 투석기, 및

ii) 투석기로 들어가는 투석액의 pH 및 투석기를 나가는 투석액의 pH를 측정하는 하나 이상의 센서를 포함하는 것을 특징으로 하는, 생물학적 유체로부터 제거된 수소 양이온( $H^+$ )의 양을 자동으로 정량하기 위한 수단이며; 상기 수단은 투석액의 완충 용량, 및 상기 투석기로 들어가는 투석액의 pH와 투석기를 나가는 투석액의 pH의 차이에 기초하여 생물학적 유체로부터 제거된 수소 양이온( $H^+$ )의 양을 자동으로 정량하는 것을 특징으로 하는 수단을 포함하는 투석 시스템이며,

상기 투석액은

- (i) pH 8.0 내지 pH 11.0 범위의 pH이고;
  - (ii) 7.0 내지 11.0 범위의 pKa 값을 갖는 적어도 하나의 완충제를 포함하며; 및
  - (iii)  $H^+$  이온에 대해 12 mmol/l 또는 그 이상의 완충 용량을 갖는 것을
- 특징으로 하는 투석 시스템.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 원하지 않는 수소 양이온( $H^+$ )의 양을 자동으로 정량하기 위한 수단은 반투과성 막을 가로 질러 생물학적 유체와 접촉하기 전과 후의 투석액의 pH를 비교하여 차이를 측정하는 것을 특징으로 하는 투석 시스템.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 생물학적 유체는 혈액인 투석 시스템.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 상기 투석 시스템은 대상체의 혈액 기체 값을 자동으로 측정하기 위한 수단, 및 상기 대상체를 치료하기 위한 혈액 기체 값에 기초하여 투석액의 pH 및/또는 중탄산염 농도를 자동으로 조절하기 위한 수단을 포함하는 것을 특징으로 하는 투석 시스템.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 투석액은 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 (Tris, THAM); 탄산염 및 중탄산염; 및 알부민으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 완충제를 포함하는 투석 시스템.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 투석액은 pH 8.0 내지 pH 9.0 범위의 pH를 가지며, (i) 10 내지 40 mmol/l의 탄산염 및 중탄산염; 및 (ii) 10 내지 60 g/l의 알부민을 포함하는 투석 시스템.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 투석액이 처리되며, 상기 처리는 상기 투석액을 (i) 흡착제, (ii) 막, (iii) 산성 pH, 및

(iv) 염기성 pH 중 하나 이상에 노출시키는 것을 특징으로 하는 투석 시스템.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 투석액의 처리는 투석액으로부터 이산화탄소,  $H^+$  또는  $HCO_3^-$ 를 제거하는 것을 특징으로 하는 투석 시스템.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 투석액은 재순환되는 투석 시스템.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 투석 시스템은 투석액의 완충 용량을 결정하기 위한 수단을 포함하며, 상기 투석액의 완충 용량을 결정하기 위한 수단은 투석액에 원하는 또는 최적의 pH를 제공하기 위해 산 또는 염기 용액으로 투석액을 연속으로 적정하는 것을 특징으로 하는 투석 시스템.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 상기 투석 시스템은 생물학적 유체의  $pCO_2$ 를 연속으로 및 자동으로 계산하기 위한 수단을 포함하며, 상기 생물학적 유체의  $pCO_2$ 를 연속으로 및 자동으로 계산하기 위한 수단은 투석 회로에 존재하는 투석액의 pH 및 중탄산염 농도를 결정하는 것을 특징으로 하며, 상기 투석액의 pH 및 중탄산염 농도의 결정은 투석액에 원하는 또는 최적의 pH를 제공하기 위해 산 또는 염기 용액으로 투석액을 연속으로 적정함으로써 수행되는 투석 시스템.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 상기 투석 시스템은  $CO_2$  부분 압력 또는  $CO_2$ 의 부피%를 측정 또는 모니터링함으로써 호흡 기체에서 대상체의  $CO_2$ 를 측정하기 위한 하나 이상의 센서를 포함하는 것을 특징으로 하는 투석 시스템.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, 상기 투석 시스템은  $CO_2$  부분 압력 또는  $CO_2$ 의 부피%를 측정하기 위한 호기말이산화탄소분압측정(capnography)을 위한 하나 이상의 센서를 포함하는 것을 특징으로 하는 투석 시스템.

#### 청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 투석 시스템은 대상체의 측정된  $CO_2$ 를 분석하는 제어기를 포함하고, 배출되지 않은(non-exhaled)  $CO_2$ 는 투석 회로에서 추출되는 것을 특징으로 하는 투석 시스템.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 상기 투석 시스템은 대상체의 혈액으로부터 배출되지 않은  $CO_2$ , 또는 각각의  $H^+$  또는  $HCO_3^-$ 의 정확한 양을 추출하기 위해 투석액의 pH 값을 조절하기 위한 수단을 포함하는 것을 특징으로 하며, 상기 투석액의 pH 값을 조절하기 위한 수단은 투석액의 완충 용량, 투석 시스템을 통한 혈액 및 투석물의 유속에 기초하여, 및 투석기에 들어가는 투석액의 pH 및 투석기로부터 나오는 투석액의 pH 사이의 차이에 따라 투석액의 pH 값을 조절하는 것을 특징으로 하는 투석 시스템.

#### 청구항 16

제1항에 있어서, 상기 대상체는 과량의  $H^+$  이온과 관련된 상태를 겪고 있는 대상체인 투석 시스템.

#### 청구항 17

제1항에 있어서, 상기 치료되는 대상체의 상태는 산증, 폐부전, 간부전 또는 신부전인 투석 시스템.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

### 청구항 33

삭제

### 청구항 34

삭제

### 청구항 35

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 체외 폐 보조에 유용한 시스템 및 방법에 관한 것이다. 투석액이 제공될 수 있고, 이산화탄소(carbon dioxide), 중탄산염(bicarbonate) 및 수소 양이온은 혈액과 같은 생물학적 유체로부터 반투과성 막을 거쳐 투석액으로 효율적으로 수송될 수 있다. 본 시스템 및 방법은 혈액 내의 원하지 않는 물질의 존재 및/또는 폐, 신장 또는 간 기능 장애와 같은 원하지 않는 혈액 pH와 관련된 다양한 상태를 치료 또는 예방하는 데 유용하다.

### 배경 기술

[0002] 혈액 내 대사 산물 수송

[0003] 주로 세포 호흡에서 발생하는 척추동물 (인간 또는 동물) 몸체의 대사 산물 중 하나는 이산화탄소 (CO<sub>2</sub>) 이다. 척추동물 (인간 또는 동물) 몸체에서, 대사 활성의 결과로 말초 조직에서 이산화탄소가 생성된다. 말초 조직의 모세관에서, 조직에서 생성된 이산화탄소는 부분 압력 구배를 혈액으로, 주로 적혈구로 분산시킨다. 척추 동물 몸체에서는 이산화탄소가 혈액으로 운반되는 3가지 주요 방법이 있다: (a) 용존 CO<sub>2</sub> (이산화탄소는 산소보다 혈액에 훨씬 더 용해성이 있음), (b) 헤모글로빈과 같은 혈액 단백질 및 혈장 단백질에 결합, 및 (c) 이온쌍 형태: 중탄산염 이온 및 H<sup>+</sup> 이온. 휴식 중인 성인 인간에서는 분당 약 10 mmol의 CO<sub>2</sub>가 생성된다. 또한, 1분마다 약 8 mmol H<sup>+</sup> 이온이 적혈구에서 생성된다 (약 15,000 mmol/일). 신장은 일반적으로 약 100 mmol H<sup>+</sup> 이온/일의 제거를 처리한다. 이것은 성인 인간의 혈액량(5 l)을 기준으로 계산되며, 10 mmol CO<sub>2</sub>가 5 l의 혈액, 즉 혈액 1 l 당 2 mmol H<sup>+</sup> 이온이 분당 적재된다.

[0004] 분자 수준에서, 단백질-결합 이산화탄소 (b)는 혈액 단백질, 예를 들어 헤모글로빈의 아미노기와 결합하여 카바미노 단백질(carbamino protein), 예를 들어 카바미노 헤모글로빈(carbaminohemoglobin)을 형성함으로써 헤모글로빈과 같은 혈액 단백질 및 혈장 단백질에 가역적으로 결합한다. 이산화탄소는 전형적으로 산소와 같이 철과 결합하지 않지만, 헤모글로빈 단백질의 아미노기 및 다른 혈액 단백질, 특히 혈장 단백질의 폴리펩티드 사슬 상의 아미노기에 결합한다. 중탄산염 이온 (c)은 적혈구 세포(적혈구)로 유입된 이산화탄소로부터 발생되며, 물과 결합하여 탄산(H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)을 형성한다. 이 반응은 그중에서도 적혈구에서 발견되는 효소 탄산 탈수 효소(carbonic anhydrase)에 의해 주로 촉매된다. 상기 효소는 또한 폐 내피 및 신체의 다른 부위에서 발견된다. 이후 탄산은 해리되어 중탄산염 이온 (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) 및 수소 양이온을 형성한다:

[0005] 
$$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$$

[0006] 이 반응의 반응물 (유리체(educt) 및 생성물)은 상기 반응식에서 화살표 (→)로 정성적으로 표시된 바와 같이 동적 평형으로 존재한다. 르 샤틀리에(Le Chatelier)의 원리에 따라 하나 또는 그 이상의 반응물 (생체 내 또는 시험관 내)의 첨가 또는 제거는 평형에 따른 반응의 변화를 일으킨다. 이러한 반응이 이와 같이 일어나기 위해서는 탄산 탈수 효소가 반드시 필요한 것은 아니다; 그러나 이는 효율적인 전환에는 중요하다.

[0007] 대사 활동의 결과로, 인체 또는 동물체는 산성 유기 분자도 생성한다. 산성 유기 분자는 H<sup>+</sup> 이온의 추가 공급원이다. H<sup>+</sup> 이온의 존재는 혈액 pH에 영향을 미친다. 그러나, 인체 또는 동물체 내에서, 혈액과 같은 체액은 좁은 pH 범위, 예를 들어 인체 내에서 pH 7.35 내지 7.45 범위, 즉 약알칼리성으로 유지되어야 한다. 따라서 혈액의 완충이 중요하다. 대상체가 과량의 H<sup>+</sup> 이온과 관련된 상태를 겪을 때, 혈액의 완충 용량은 일반적으로 혈액을

그 pH 범위 내로 유지하기에 불충분하다.

- [0008] 일반적으로, 탄산이 수소 양이온 및 중탄산염 이온으로 해리될 때 형성되는 수소 양이온은 혈액, 특히 적혈구에서 단백질에 결합할 수 있다. 수소 양이온의 결합을 위한 주요 세포 내 수소 양이온 수용체 또는 완충제는 단백질 헤모글로빈이다. 수소 양이온은 주로 헤모글로빈의 히스티딘 결사슬에 결합한다.
- [0009] 중탄산염은 생리학적 pH 완충 시스템에서 중요한 생화학적 역할을 한다. 건강한 척추동물 (인간 또는 동물) 몸체에서, (a) 약 5 %의 이산화탄소가 변하지 않고, 혈장에 용해되어 운반되며; (b) 약 10 %의 이산화탄소가 혈액 단백질, 특히 헤모글로빈 및 혈장 단백질에 결합되어 운반되며; 및 (c) 대부분의 이산화탄소는 중탄산염 이온과 수소 양이온의 형태로 운반되고; 후자는 주로 단백질에 결합된다.
- [0010] 건강한 신체 또는 동물 몸체의 호흡 기관, 즉 폐에서, 이산화탄소가 방출되어 CO<sub>2</sub>의 분압(pCO<sub>2</sub>)이 감소한다. (인간) 대상체의 동맥혈에서 pCO<sub>2</sub>의 정상 수치는 35-45 mmHg 범위이다. 45 mmHg 초과인 pCO<sub>2</sub>는 "높은 pCO<sub>2</sub>" 또는 "증가된 pCO<sub>2</sub>"로 지칭된다. 호흡저하(Hypoventilation)는 높은 pCO<sub>2</sub>의 가능한 원인 중 하나이다. 대상체의 동맥혈 내 pCO<sub>2</sub>가 45mmHg보다 높으면, 대상체는 pCO<sub>2</sub>를 감소시키기 위해 치료가 필요할 수 있다.
- [0011] 산성혈증(Acidosis)
- [0012] 산성혈증이라는 용어는 포유동물 몸체에서 증가된 산도를 지칭한다. 산성혈증은 대상체의 체액, 특히 혈장, 보다 특히 동맥 혈장의 pH를 측정함으로써 결정될 수 있다. 포유동물, 특히 인간에서, 산성혈증은 7.35 미만의 동맥 혈장의 pH를 특징으로 한다. 6.8 미만의 혈액 pH값은 일반적으로 신체 또는 동물 몸체에서 용인되지 않으며, 이 범위 밖의 pH는 보통 비가역적 세포 손상을 초래하기 때문이다. 따라서, 산성 혈증은 6.8 내지 7.35 미만의 동맥 혈장의 pH를 특징으로 한다. 헤모글로빈, 및 적은 정도의 혈장 단백질은 혈액의 pH, 예를 들어 과도한 수소 양이온을 완충할 수 있다. 수소 양이온의 완충은 혈액이 조직 모세관을 통과할 때 혈액의 pH 변화를 최소화한다. 그러나, 완충 용량은 제한이 없으므로, 산성혈증이 발생할 수 있다.
- [0013] 일반적으로, 산성혈증을 앓고 있는 대상체는 혈장에서 산도의 분자적 원인에 기초하여 2 개의 주요 하위군, 즉 호흡성 산증(respiratory acidosis) 및 대사성 산증(metabolic acidosis)으로 분류될 수 있다. 실제로, 이 두 상태 사이에 중복되는 경우가 있으며, 즉, 주어진 대상은 (i) 대사성 산증, 또는 (ii) 호흡성 산증, 또는 (iii) 대사성 및 호흡성 산증의 조합 중 하나를 겪을 수 있다.
- [0014] 어느 경우이나, 산성혈증의 증상에는 두통, 착란, 피로, 졸음, 떨림, 및 중추 신경계의 기능 장애가 포함되며, 개입이 없으면 혼수 상태로 진행될 수 있다. 따라서, 산성혈증을 앓고 있는 대상체의 치료가 필요하다.
- [0015] 분자 수준에서의 대사성 산증은 증가된 대사 활성의 결과로써 유기산(예를 들어, 젖산) 생성 증가에 의해 및/또는 신장을 통해 산을 분비하는 능력의 장애에 의해 유발된, 산성 유기 분자의 증가된 양으로 인해 유발된다. 만성 신부전(chronic renal failure, CRF)에서 대사성 산증은 불휘발성 산을 배출하는 능력이 감소되고 중탄산염의 신장 합성이 감소되며, 이에 따라 신체 내 수소 양이온이 증가한 결과이다. 유기산은 예를 들어 단백질 이화작용의 아미노산 잔기 또는 기아 또는 당뇨병성 산증 동안 케토산의 축적(케톤증(ketosis))으로부터 기인할 수 있다. 많은 경우에, 신체는 호흡(호흡 보상)에 의해 대사성 산증을 보상하려고 시도하지만, 비휘발성 대사산물은 이 경로를 통해 배출되지 않으며, 영향을 받은 개체는 호흡 부전을 일으키는 피로에 대한 위험이 있다. 대사성 산증이 심각하고 폐에서 적절하게 보상될 수 없을 때, 체내로 중탄산염과 같은 완충 화합물의 주입을 통한 치료가 필요할 수 있다. 만성 신부전(CRF)에서 대사성 산증의 증상은 또한 신장 투석으로 치료될 수 있다. 신장 투석의 특정한 형식은 혈액 투석으로 명명되며, 체액으로부터 노폐물, 염분 및 유체를 여과하는 장치를 기반으로 한다. 혈액 투석은 진행된 신부전을 치료하는 가장 일반적인 방법이다. 그러나, 유지 투석 요법은 종종 대사성 산증에서 염기 결핍을 완전히 교정할 수 없다(예를 들어, Kopple *et al.*, *Kidney International*, 2005; 67(S95):S21-S27에서 검토됨).
- [0016] 분자 수준에서, 호흡성 산증은 감소된 호흡(호흡저하)에 의해 혈액 내 이산화탄소가 축적되어 발생한다. 머리 손상, 약물(특히 마취제 및 진정제), 및 뇌종양과 같은 중추 신경계의 이상이 이러한 상태를 유발할 수 있지만 폐의 기능 장애에 의해 가장 많이 발생한다. 이는 또한 만성 대사성 알칼리증(alkalosis)에 대한 보상 반응으로 발생할 수 있다. 만약 호흡성 산증이 지속되면, 예를 들어 말기 폐기종(emphysema) 및 근육퇴행위축(muscular dystrophy)과 같은 폐 기능을 손상시키는 질병의 경우, 이러한 외부 중탄산염 주입과 같은 보상 메커니즘은 보상되지 않은 호흡성 산증과 관련된 이산화탄소의 축적을 효율적으로 역전시킬 수 없다. 이러한 경우, 폐 보조의



사용이 지시될 수 있다.

[0017] 폐 보조 및 호흡성 산증 치료 시스템

[0018] 의학의 주요 혁신 중 하나는 본 발명과 추후 호흡 부전(respiratory failure)으로 고통받는 대상체를 위한 기계적 인공호흡(mechanical ventilation)의 사용이다. 독일에서는 매년 240,000명 초과 대상체가 평균 치료 기간 10 일 동안 기계적으로 인공호흡된다. 이들 대상체의 평균 사망률은 약 35%이다. 호흡 부전과 함께 다른 장기 기능 장애가 발생하면, 사망률이 약 75%로 증가한다.

[0019] 기계적 인공호흡은 자발적 호흡을 기계적으로 돕거나 또는 대체하는 방법이다. 기계적 인공호흡은 기계(인공호흡기)를 포함할 수 있거나, 호흡은 전문 의료진의 도움을 받을 수 있다. 어느 경우에도, 기계적 인공호흡은 대상체의 신체를 관통, 즉 (기관 내 튜브와 같은) 입을 통해 관통 또는 (기관 절개 튜브와 같은) 피부를 통해 관통하는 장치("침습성 기계적 인공호흡")를 포함할 수 있다. 기계적 인공호흡의 두 가지 주요 방법, 즉 기체(예를 들어 공기)가 기관(trachea)으로 들어가는 양압 인공호흡, 및 저압 챔버에 환자의 가슴을 위치시켜 가슴이 확장되어 환자의 폐로 공기가 빨려 들어가는 음압 인공호흡이 있다. 기계적 인공호흡의 모든 긍정적인 효과 외에도 최대 30%까지 내부 장기 (예를 들어, 간)의 혈액 관류 감소, 혈압 감소, 복강 내압 증가, 배설 신장 기능 저하, 인공호흡기 유발 폐손상(ventilator-induced lung injury, VILI), 압력 손상(barotrauma), 용적 손상(volutrauma), 허탈 손상(atelectrauma), 및 생체 손상(biotrauma), 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS), 폐렴, 중환자실(intensive care unit, ICU)에서 치료받은 진정된 대상체의 호흡 곤란, 약 48시간 인공호흡 이후 인공호흡기 이탈과 같은 단점도 있다 (예를 들어, Larsen and Ziegenfuß, Beatmung, Springer, Berlin Heidelberg, 2013; Schmidt *et al.*, *Intensive Care Med.*, 2014; 40:1-10 참조).

[0020] 기계적 인공호흡의 바람직하지 않은 결과 중 일부는 체외 폐 보조 시스템으로 해결될 수 있다. 이 시스템은 체외 혈액 산소 공급, 또는 체외 혈액 이산화탄소 제거를 목표로 한다. 오늘날 체외 막 산소 공급(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)은 체외 폐 보조를 위한 가장 일반적인 치료법 중 하나이며, 폐의 기능을 보조하거나 대체하는 데 사용된다. 혈액은 체내에서 제거되고 혈액을 기체상(산소, 또는 산소를 포함하는 기체 혼합물, 예를 들어 공기 또는 산소-스윙프 가스 혼합물)으로부터 분리하는 막(단기 치료를 위한 다공성 막 또는 장기 치료를 위한 비다공성 막)을 갖는 장치 내로 도입되어 혈액의 산소 공급을 가능하게 한다. ECMO 동안 체외 혈류 속도는 약 7 l/min까지의 심박출량(cardiac output)과 유사하기 때문에, 시스템에서 펌프를 포함함으로써, 심장 보조와 함께 ECMO를 조합하는 것이 가능하다 (ECLS(extracorporeal life support), 체외 생명 유지). 막 산소 공급의 대안으로, 예를 들어 개시 내용이 본 명세서에 참조로 포함된 미국 특허 6,344,489 및 미국 특허 6,607,698에 기재된 바와 같이, 산소 (과)포화된 액체에 의해, 산소는 체외 혈액 내로 직접 도입될 수 있다. 그러나, 액체의 체외 도입은 일반적으로 혈액의 부피를 증가시켜서 기체-풍부 혈액을 신체 또는 동물 몸체로 재도입하기 전에 부피 감소가 필요하다. 기체 포화 또는 기체 과포화 액체의 도입은 기포 형성의 위험을 증가시킨다. 일반적으로, 기포, 특히 산소 기포의 존재는 혈액 단백질의 바람직하지 않은 변성을 유발할 수 있으므로, 이러한 방법 및 시스템은 기포 형성을 최소화하기 위해 세심한 주의를 요한다. 대안적으로, 혈액은 예를 들어 기포형 산소 공급기에 의해 혈액 내로 산소를 주입함으로써 기체 교환 막 없이 직접적으로 산소 공급될 수 있다. 이 방법은 바람직하지 않은 기포 생성 및 가스 색전증의 위험과 관련된다. 이 방법은 산성혈증을 치료하는 데 부적합하다.

[0021] 체외 폐 보조의 다른 초점은 체외 CO<sub>2</sub> 제거(ECCO<sub>2</sub>R)다. 이러한 치료는 예를 들어 호흡성 산증의 경우에 지시될 수 있다. Baker *et al.*, *J. Intens. Care Soc.*, 2012; 13: 232-236에 의해 검토된 바와 같이, ECCO<sub>2</sub>R 시스템은 일반적으로 이산화탄소가 체외 혈액의 바깥에서 가스 챔버로 확산하는 가스 교환 막의 사용에 의존한다. Baker *et al.*에 따르면, AV-ECCO<sub>2</sub>R 시스템(Novalung, Germany)은 가장 널리 사용되는 ECCO<sub>2</sub>R 기술이다. 이 시스템은 체외 순환에서 혈액을 막의 다른 쪽에 "스윙프 가스(sweep gas)"로서 가스(산소, 또는 산소를 포함하는 기체 혼합물)를 갖는 가스 투과성 막에 접촉시키는 것을 필요로 하며, 이에 따라 이산화탄소 기체가 막을 가로지르게 하고 스윙프 가스의 흐름을 통해 가스 챔버로부터 이를 제거될 수 있게 한다.

[0022] 본 명세서에 참고문헌으로 포함된 WO 2010/091867 (Novalung)은 3-챔버 시스템에서 생물학적 액체를 처리하기 위한 장치를 설명한다. 제1 챔버는 혈액과 같은 생물학적 액체를 수용하는 데 적합하며, 기체는 투과하지만 액체는 투과하지 못하는 막에 의해 제1 챔버와 분리된 제2 챔버는 산소와 같은 기체를 선택적으로 수용할 수 있다. 막의 기체 투과성으로 인해, 이산화탄소 가스는 제1 챔버에서 제2 챔버로 확산되어 ECCO<sub>2</sub>R을 제공할 수 있으며, 선택적으로 산소 가스는 제2 챔버에서 제1 챔버로 확산될 수 있다. 이에 의해, 체외 폐 보조가 제공된



다. 물과 같은 작은 분자는 제3 챔버로 액체 투과성 막을 가로질러 제1 챔버로부터 제거될 수 있다.

[0023] 요약하면, 체외 이산화탄소 제거를 위해 설계된 통상적인 방법 및 장치는 투석액으로서 기체에 의존한다. 이러한 3-챔버 시스템은 비교적 복잡하며, 불리하게 높은 유동 저항성과 관련될 수 있다. 대안으로, Respiratory Dialysis® (ALung Technologies)가 상업적으로 제공되고 있다. 이 방법은 투석액 대신 스위프 가스에 의존한다. 이 방법은 혈액의 산-염기 균형 및/또는 전해질 항상성을 조절하는 데 적합하지 않으며, 전통적인 투석 장치에 부적합하다 (Cove *et al.* *Critical Care* 2012; 16:232).

[0024] 탄산염/중탄산염 함유 투석액은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 개시되어 있다(Aucella *et al.*, *Contrib. Nephrol.* 2007; 156:287-296; Vigano *et al.*, Ronco/Cruz (eds.): *Hemodialysis - From Basic Research to Clinical Practice*). 그러나, 개시된 액체는 35 내지 48mmol 범위의 비교적 높은 중탄산염 농도를 특징으로 한다. 이러한 투석액은 혈액으로부터 과량의 중탄산염을 제거하기에 적합하지 않거나 적용되지 않는다. 이러한 투석액은 추가 성분으로서 아세트산을 사용한다.

[0025] 최신 ECCO<sub>2</sub>R의 경우에, ECMO보다 낮은 혈류 속도(즉, 약 2 l/min 또는 그 이하)가 적절하다. 이러한 혈류 속도는 예를 들어 일반적으로 사용되는 pECLA(펌프 없는 체외 폐 보조(pump-less extracorporeal lung assist))에서 실현된다. 일반적으로, 혈액 산소 공급 및 혈액 이산화탄소 제거 양쪽의 효율은 다음 원리에 따라 혈류 속도에 의존한다: 혈류 속도가 높을수록 대상체(예를 들어, 환자)에 대한 산소 공급이 좋으며, 혈류 속도가 낮을수록 혈액으로부터 이산화탄소 제거(ECCO<sub>2</sub>R)가 잘된다. 일반적으로, 높은-유속(ECMO에 적합)은 >2400 ml/min을 의미하며; 중간-유속(ECMO 및 ECCO<sub>2</sub>R 모두에 적합)은 800-2400 ml/min을 의미하며, 낮은 유속(ECCO<sub>2</sub>R에 적합)은 <800 ml/min을 의미한다.

[0026] 액체 호흡은 일반적으로 공기 호흡하는 유기체가 TLV(총 액체 환기(total liquid ventilation)) 또는 PLV(부분 액체 환기(partial liquid ventilation)) 방법에서 공기를 호흡하기보다 (과불화탄소(perfluorocarbon)와 같은) 산소가 풍부한 액체를 호흡하는 폐 보조의 대체 형태이며, PFC(과불화탄소(perfluorocarbon))를 함유하는 액체는 산소 및 이산화탄소와 같은 호흡 가스를 수송하기 위한 기계적 인공호흡기를 통해 폐에 밀려든다 (Lachmann *et al.*, *Intensivmed. und Notfallmed.*, 1997; 34:513-526 참조). 액체 호흡에 대한 표준 적용 방식은 아직 확립되지 않았다.

[0027] 최신 기술에 따르면, 대상체의 혈액을 체외 순환으로 회수하는 것은 폐 보조의 목적(산소 공급 및/또는 CO<sub>2</sub> 제거)뿐만 아니라, 대안으로 간 또는 신장과 같은 다른 기관을 보조하기 위한 목적으로 수행된다. 많은 경우에, 환자는 여러 기관의 기능 장애를 겪고, 따라서 폐 보조(예를 들어, 인공호흡기) 및 간 보조 및 신장 보조(특히 투석, 예를 들어 혈액투석)와 조합된 치료가 지시될 수 있다. 관련된 장치의 수를 고려하면, 이러한 조합 치료는 비교적 복잡하며, 따라서 임상 실습에서 일상적으로 사용되기 어렵다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0028] 본 발명의 목적은 산성혈증의 치료에 적합한 신규 시스템 및 방법을 제공하는 것이다. 호흡성 산증, 대사성 산증 또는 호흡성 산증 및 대사성 산증의 임의의 조합의 형태를 겪는 대상체의 치료에 적합한 다용도 방법을 제공하는 것이 바람직하다. 본 발명의 추가 목적은 일반적으로 혈액과 같은 생물학적 액체로부터, 및 특히 신체 또는 동물 몸체로부터, 대사산물 제거, 특히 이산화탄소 제거의 개선된 방법을 제공하는 것이다. 종래의 ECCO<sub>2</sub>R에서 혈액 공기 접촉과 관련된 단점을 극복하는 개선된 이산화탄소 제거 방법을 제공하는 것이 여전히 추가적인 목적이다.

[0029] 본 발명의 목적은 또한 mmol 범위에서 CO<sub>2</sub>를 제거하기 위해 (또는 대안적으로 또는 추가적으로 H<sup>+</sup>/중탄산염 이온 쌍을 제거하기 위해) 폐 보조를 위한 우수한 정량적 능력을 갖는 폐 보조를 제공하는 것이다. 우수한 양으로, 즉 mmol 범위에서 H<sup>+</sup> 및 중탄산염의 조합된 제거를 제공하는 것이 여전히 추가의 목적이다. 바람직하게는 단일 장치로, 폐부전, 간부전 및 신부전의 임의의 조합을 포함하는 다수의 기관의 부전을 치료하는 데 적합한 방법을 제공하는 것이 여전히 추가의 목적이다. 이들 및 추가의 목적은 본 명세서에 제공된 바와 같이 생물학적 액체, 특히 혈액으로부터 이산화탄소를 제거하기 위한 시스템 및 방법을 사용하여 달성될 수 있다.

[0030] 현재 기재된 시스템 및 방법은 산성혈증의 교정, 치료 또는 예방, 호흡 촉진, 및 급성 대상 부전(acute

decompensation)으로부터 회복하기 위한 시간 제공을 허용한다. 본 발명의 추가적 장점은 현재 설명된 시스템 및 방법의 구성 요소와 관련 있다.

## 과제의 해결 수단

### [0031] 발명의 요약

[0032] 진술한 목적 및 종래 기술의 방법 및 과정의 단점을 해결하는 시스템 및 방법이 본 명세서에서 설명된다. 특히, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 투석액으로서 기체에 의존하는 체외 이산화탄소 제거를 위한 종래의 방법 또는 과정에 비해 이점을 제공한다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 체외 이산화탄소 제거 방법에서 액체 (투석 액체 또는 투석 유체)를 사용한다. 이 방법은 혈액에서 이산화탄소를 효과적으로 제거하고, 혈액 pH를 원하는 또는 정상값으로 조정하고, 혈액에서 중탄산염 농도를 조정 (증가 또는 감소) 할 수 있게 한다. 투석액의 pH는 자동으로 또는 실질적으로 연속으로 측정 및 모니터링될 수 있다. 유사하게, 혈액 으로부터 제거된 이산화탄소 또는 수소 이온 또는 중탄산염의 양은 용이하게, 실질적으로 자동으로 및 실질적으로 연속으로 모니터링 및 측정될 수 있으며, 이에 의해 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 비교적 순조롭고 쉬운 최적화를 제공한다. 이러한 정보는 환자 치료를 최적화하기 위해 주간병인(primary care giver)에게 전달 될 수 있다. 따라서, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 개별 대상체의 필요에 기초하여 다양한 기관 보조를 가능하게 한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 간 및 신장의 기능에 의존하여 폐 보조 및 많은 경우 간 및 신장 보조를 제공한다. 또한, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 대사성 또는 호흡성 산증과 같은 산-염기 불균형을 겪는 대상체의 경우에서 혈액 pH를 안정화 또는 정상화하기 위해 제공된다. 전형적으로, 혈액 pH의 원하는 또는 정상값은 pH 7.35 내지 7.45, 바람직하게는 7.36 내지 7.44, 보다 바람직하게는 7.37 내지 7.43, 보다 바람직하게는 7.38 내지 7.42, 보다 바람직하게는 7.39 내지 7.41의 범위, 및 가장 바람직하게는 약 7.40이다. 일반적으로, pH 6.8 내지 pH 8.0의 혈액 pH 범위가 허용될 수 있다.

[0033] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 따르면, 적합한 투석액은 다음을 특징으로 할 수 있다:

[0034] (i) pH 8.0 내지 pH 11.0의 범위의 pH; 및

[0035] (ii) 7.0 내지 11.0 범위의 pKa값을 갖는 적어도 하나의 완충제를 특징으로 함;

[0036] (iii) 약 12 mmol/l  $H^+$  이온 또는 그 이상의  $H^+$  이온에 대한 완충 용량을 가짐.

[0037] 완충 용량 및 pH에 대한 구체적 설명, 및 다른 구체적 설명이 본 명세서에 기재되어 있고, 본 발명에 따른 완충 용량을 결정하기 위한 분석법이 본 명세서에 기재되어 있다. 투석액에 적합한 완충제는 예를 들어 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 (Tris(hydroxymethyl)aminomethane) (Tris, THAM), 탄산염/중탄산염, 및 알부민과 같은 수용성 단백질을 포함한다.

[0038] 일반적으로, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 혈액과 같은 생물학적 유체를 투석액에 반투과성 막을 가로 질러 투석액에 노출시킴으로써 혈액과 같은 생물학적 유체로부터 적어도 하나의 원하지 않는 물질을 제거하는 방법을 제공하며, 상기 투석액은 본 명세서에 기재된 바람직한 특성을 갖는다. 또한, 일반적으로 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 (i) 생물학적 유체를 반투과성 막에 의해 분리된 제1 챔버 및 제2 챔버를 갖는 장치의 제1 챔버 내로 도입함으로써, 및 (ii) 본 명세서에 정의된 바람직한 특성을 갖는 투석액을 장치의 제2 챔버에 도입함으로써 혈액과 같은 생물학적 유체로부터 적어도 하나의 원하지 않는 물질을 제거하는 방법을 제공한다. 따라서, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 체외 이산화탄소 제거 및 혈액의 pH 완충 용량을 조정하기 위한 개선된 수단을 제공한다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 특히 바람직하고 유리한 실시예가 본 설명 및 첨부된 청구 범위에서 제공된다.

[0039] 제1 측면에서, 본 발명은 생물학적 유체를 반투과성 막을 가로 질러 투석액에 노출시키는 단계(a)를 특징으로 하는 생물학적 유체로부터 적어도 하나의 원하지 않는 물질을 제거하는 방법을 제공하며, 상기 투석액은 (i) pH 8.0 내지 pH 11.0 범위의 pH, (ii) 7.0 내지 11.0 범위의 pKa값을 갖는 적어도 하나의 완충제, 및 (iii)  $H^+$  이온에 대해 적어도 12 mmol/l의 완충 용량을 특징으로 한다. 상기 적어도 하나의 원하지 않는 물질은 이산화탄소 ( $CO_2$ ), 수소 양이온 ( $H^+$ ), 탄산 수소 ( $HCO_3^-$ ) 및 이의 용매화물 중 하나 또는 그 이상일 수 있다. 상기 방법은 생물학적 유체로부터 제거된 이산화탄소 ( $CO_2$ ), 수소 양이온 ( $H^+$ ), 탄산 수소 ( $HCO_3^-$ ) 및 이의 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 원하지 않는 물질의 양을 자동으로 정량하는 단계(b)를 추가로 특

정으로 할 수 있다. 상기 생물학적 유체로부터 제거된 이산화탄소 ( $\text{CO}_2$ ), 수소 양이온 ( $\text{H}^+$ ), 탄산 수소 ( $\text{HCO}_3^-$ ) 및 이의 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 원하지 않는 물질의 양을 자동으로 정량하는 단계는 완충 용량 및 유속에 따라 반투과성 막을 가로 질러 생물학적 유체와 접촉시킨 후 투석액의 pH와 비교되는 반투과성 막을 가로 질러 생물학적 유체를 투석액에 노출시키기 전에 투석액의 pH 차이를 측정하는 것을 특징으로 한다. 상기 생물학적 유체는 혈액일 수 있다.

[0040]

상기 투석액은 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 (Tris, THAM), 탄산염/중탄산염 및 알부민일 수 있는 적어도 하나의 완충제를 가질 수 있다. 또한, 상기 투석액은 pH 8.0 내지 pH 9.0 범위의 pH를 가질 수 있으며, (i) 10 내지 40mmol/l의 탄산염/중탄산염 및 (ii) 10 내지 60g/l의 알부민을 포함할 수 있다. 상기 방법은 투석액을 처리하는 단계(c)를 추가로 특징으로 할 수 있으며, 투석액을 처리하는 것은 (i) 흡착제, (ii) 막, (iii) 산성 pH, 및 (iv) 염기성 pH 중 하나 또는 그 이상에 노출시키는 것을 특징으로 할 수 있다. 또한, 투석액을 처리하는 것은 투석액으로부터 이산화탄소를 제거하는 것을 특징으로 할 수 있다. 게다가, 상기 방법은 투석액을 재순환시키는 단계(d)를 추가로 특징으로 할 수 있다.

[0041]

제2 측면에서, 본 발명은 (a) 대상체의 정맥 또는 동맥으로부터 혈액을 빼내는 단계; (b) 반투과성 막을 가로 질러 혈액을 투석액에 노출시키는 단계, 상기 투석액은 (i) pH 8.0 내지 pH 11.0 범위의 pH, (ii) 7.0 내지 11.0 범위의 pKa값을 갖는 적어도 하나의 완충제, 및 (iii)  $\text{H}^+$  이온에 대해 적어도 12 mmol/l의 완충 용량을 특징으로 하며; (c) 적어도 하나의 원하지 않는 물질을 혈액으로부터 제거하는 단계; 및 (d) 피를 대상체에게 돌려주는 단계로 인간 또는 동물 대상체로부터 혈액을 체외에서 치료하는 방법을 제공한다. 상기 적어도 하나의 원하지 않는 물질은 이산화탄소 ( $\text{CO}_2$ ), 수소 양이온 ( $\text{H}^+$ ), 탄산 수소 ( $\text{HCO}_3^-$ ) 및 이의 용매화물 중 하나 또는 그 이상일 수 있다. 상기 방법은 혈액으로부터 제거된 이산화탄소 ( $\text{CO}_2$ ), 수소 양이온 ( $\text{H}^+$ ), 탄산 수소 ( $\text{HCO}_3^-$ ) 및 이의 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 원하지 않는 물질의 양을 자동으로 정량하는 단계(e)를 추가로 특징으로 할 수 있으며, 혈액으로부터 제거된 이산화탄소 ( $\text{CO}_2$ ), 수소 양이온 ( $\text{H}^+$ ), 탄산 수소 ( $\text{HCO}_3^-$ ) 및 이의 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 원하지 않는 물질의 양을 자동으로 정량하는 단계는 반투과성 막을 가로 질러 혈액과 접촉시킨 후 투석액의 pH와 비교되는 반투과성 막을 가로 질러 혈액을 투석액에 노출시키기 전에 투석액의 pH 차이를 측정하는 것을 특징으로 할 수 있다. 상기 투석액은 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 (Tris, THAM), 탄산염/중탄산염 및 알부민 중에서 적어도 하나의 완충제를 함유할 수 있다. 또한, 상기 투석액은 pH 8.0 내지 pH 9.0 범위의 pH를 가질 수 있으며, (i) 10 내지 40mmol/l의 탄산염/중탄산염 및 (ii) 10 내지 60g/l의 알부민을 함유할 수 있다. 상기 방법은 투석액을 처리하는 단계(f)를 추가로 특징으로 할 수 있으며, 상기 투석액을 처리하는 단계는 투석액을 (i) 흡착제, (ii) 막, (iii) 산성 pH, 및 (iv) 염기성 pH 중 하나 또는 그 이상에 노출시키는 것을 특징으로 할 수 있다. 또한, 상기 투석액을 처리하는 단계는 투석액으로부터 이산화탄소를 제거하는 것을 특징으로 할 수 있다. 상기 방법은 또한 투석액을 재순환시키는 단계(g)를 특징으로 할 수 있다.

[0042]

제3 측면에서, 본 발명은 (a) 대상체로부터 생물학적 유체를 빼내는 단계; (b) 반투과성 막을 가로 질러 생물학적 유체를 투석액에 노출시키는 단계, 상기 투석액은 (i) pH 8.0 내지 pH 11.0 범위의 pH, (ii) 7.0 내지 11.0 범위의 pKa값을 갖는 적어도 하나의 완충제, 및 (iii)  $\text{H}^+$  이온에 대해 적어도 12 mmol/l의 완충 용량을 특징으로 하며; (c) 적어도 하나의 원하지 않는 물질을 생물학적 유체로부터 제거하는 단계; 및 (d) 생물학적 유체를 대상체에게 돌려주는 단계로 산/염기 불균형을 겪고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 적어도 하나의 원하지 않는 물질은 이산화탄소 ( $\text{CO}_2$ ), 수소 양이온 ( $\text{H}^+$ ), 탄산 수소 ( $\text{HCO}_3^-$ ) 및 이의 용매화물 중 하나 또는 그 이상일 수 있다. 상기 방법은 생물학적 유체로부터 제거된 이산화탄소 ( $\text{CO}_2$ ), 수소 양이온 ( $\text{H}^+$ ), 탄산 수소 ( $\text{HCO}_3^-$ ) 및 이의 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 원하지 않는 물질의 양을 자동으로 정량하는 단계(e)를 추가로 특징으로 할 수 있다. 생물학적 유체로부터 제거된 이산화탄소 ( $\text{CO}_2$ ), 수소 양이온 ( $\text{H}^+$ ), 탄산 수소 ( $\text{HCO}_3^-$ ) 및 이의 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 원하지 않는 물질의 양을 자동으로 정량하는 단계는 반투과성 막을 가로 질러 혈액과 접촉시킨 후 투석액의 pH와 비교되는 반투과성 막을 가로 질러 혈액을 투석액에 노출시키기 전에 투석액의 pH 차이를 측정하는 것을 특징으로 할 수 있다. 상기 투석액은 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 (Tris, THAM), 탄산염/중탄산염 및 알부민 중에서

적어도 하나의 완충제를 함유할 수 있다. 또한, 상기 투석액은 pH 8.0 내지 pH 9.0 범위의 pH를 가질 수 있으며, (i) 10 내지 40mmol/l의 탄산염/중탄산염 및 (ii) 10 내지 60g/l의 알부민을 함유할 수 있다. 상기 방법은 투석액을 처리하는 단계(f)를 추가로 특징으로 할 수 있으며, 상기 투석액을 처리하는 단계는 투석액을 (i) 흡착제, (ii) 막, (iii) 산성 pH, 및 (iv) 염기성 pH 중 하나 또는 그 이상에 노출시키는 것을 특징으로 할 수 있다. 또한, 상기 투석액을 처리하는 단계는 투석액으로부터 이산화탄소를 제거하는 것을 특징으로 할 수 있다. 게다가, 상기 방법은 투석액을 재순환시키는 단계(g)를 추가로 특징으로 할 수 있다. 또한, 산/염기 불균형을 겪고 있는 대상체는 호흡성 산증, 대사성 산증, 폐부전, 간부전 및 신부전 중 하나 또는 그 이상을 앓고 있을 수 있다.

[0043] 제4 측면에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 임의의 방법에 사용하기 위한 또는 치료 요법에 의해 인간 또는 동물 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 (i) pH 8.0 내지 pH 11.0 범위의 pH, (ii) 7.0 내지 11.0 범위의 pKa값을 갖는 적어도 하나의 완충제, 및 (iii) H<sup>+</sup> 이온에 대해 적어도 12 mmol/l의 완충 용량을 특징으로 하는 투석액을 제공한다. 투석액은 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 (Tris, THAM), 탄산염/중탄산염 및 알부민 중에서 적어도 하나의 완충제를 함유할 수 있다. 또한, 상기 투석액은 pH 8.0 내지 pH 9.0 범위의 pH를 가질 수 있으며, (i) 10 내지 40mmol/l의 탄산염/중탄산염 및 (ii) 10 내지 60g/l의 알부민을 함유할 수 있다.

[0044] 제5 측면에서, 본 발명은 투석액에 원하는 또는 최적 pH를 제공하기 위해 산 또는 염기 용액으로 투석액을 실질적으로 연속적으로 적정하는 단계를 포함하는 투석액의 완충 용량을 결정하는 방법을 제공한다.

[0045] 제6 측면에서, 본 발명은 투석 회로에 존재하는 투석액의 pH 및 중탄산염 농도를 결정하는 단계를 포함하는 생물학적 유체의 pCO<sub>2</sub>를 실질적으로 연속으로 및 실질적으로 자동으로 계산하는 방법을 제공하며, 상기 투석액의 pH 및 중탄산염 농도를 결정하는 단계는 투석액에 산 또는 염기 용액을 실질적으로 연속으로 적정하여 투석액에 원하는 또는 최적의 pH를 제공함으로써 수행된다.

[0046] **바람직한 실시예의 상세한 설명**

[0047] 정의

[0048] 본 명세서에 사용된 "포함하는(Comprising)"은 실제로 열거된 것보다 더 많은 항목 또는 요소가 존재할 수 있는 것을 제공한다. 그러나, 일부 실시예에서, 본 명세서에 사용된 "포함하는"은 보다 좁게 해석되며, "본질적으로 구성되는(consisting essentially of)" 또는 "구성되는(consisting of)"이라는 용어와 동의어이다.

[0049] "산성혈증"은 혈액 및 다른 신체 조직에서 증가된 산도(즉, 증가된 수소 양이온 농도)를 지칭한다. 추가로 명시되지 않으면, 이는 혈장의 증가된 산도를 지칭한다. 증가된 산도는 일반적으로 동맥 혈장의 pH가 7.35보다 낮고, 일반적으로 6.8 내지 7.35 미만임을 의미한다.

[0050] "중탄산염 평형"은 탄산 및 중탄산염/수소 양이온 사이의 평형을 의미한다:

[0051] 
$$\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$$

[0052] 평형은 동적이며 해리는 자발적으로 발생한다 (즉 카르보안하이드라제(carboanhydrase)와 같은 효소에 의한 촉매 작용에 의존하지 않음).

[0053] 본 명세서에 사용된 "완충제"는 산성 또는 염기성 화합물이 첨가되더라도, 용액의 산도(pH)를 특정한 값에 가깝게(예를 들어 약산 또는 염기의 pKa값 근처, 예를 들어 pH = pKa ± 1) 유지하기에 적합한 약산 또는 약염기를 지칭한다. 상기 용어 완충제는 고체 또는 용해된 화합물 모두에 사용될 수 있다. 완충제는 일반적으로 용액, 바람직하게는 수용액에 가용성이다. 완충제의 기능은 산성 또는 염기성 화합물이 용액에 첨가될 때 pH에 바람직하지 않은 변화를 방지하는 것이다. 특정 값 근처로 용액의 산도(pH)를 유지하기에 적합한 약산 또는 약염기의 염은 또한 완충제라고 지칭될 수 있다.

[0054] 본 명세서에 사용된 "카르보안하이드라제"는 용해된 이산화탄소의 탄산으로의 가역적 전환을 촉매하는 효소를 지칭한다:

[0055] 
$$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \text{ (즉, 탄산)}$$

[0056] 카르보안하이드라제는 적혈구 세포 (적혈구) 및 신체 또는 동물 몸체의 다른 부위에 자연적으로 존재한다.

[0057] "투석액(Dialysis fluid)" 및 "투석액(dialysis liquid)"은 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용된다.



- [0058] "적혈구" 또는 적혈구 세포 또는 RBC는 세포질 내에 헤모글로빈의 존재를 특징으로 하는 척추 동물 유기체의 혈액 세포와 동의어를 의미한다. RBC는 폐에서 산소를 흡수하여 말초 조직으로 방출하고, 말초 조직에서 수소 양이온 및 이산화탄소와 같은 원하지 않는 물질을 흡수하여 폐에서 이들을 방출한다. 말초 조직에서 방출/흡수는 주로 적혈구가 이들 조직의 모세관을 통과하는 동안 발생한다.
- [0059] "체외(Extracorporeal)"는 인간 또는 동물의 몸체 외부에서 존재하거나 수행되는 임의의 과정, 활동, 물질 또는 장치를 지칭한다. 만약 인간 또는 동물의 몸체 외부에 존재하거나 또는 부분적으로 수행되는 과정, 활동, 물질 또는 장치인 경우, 상기 용어는 몸체 외부의 부분을 지칭한다.
- [0060] "유체"는 일반적으로 물질의 비고체 상태를 지칭한다. 일반적으로 유체는 액체 또는 기체이다.
- [0061] "헤모글로빈" 또는 간단히 Hb는 척추 동물 유기체의 적혈구에 일반적으로 존재하는 단백질이다. 헤모글로빈의 펩티드 사슬은 많은 아미노기 및 카르복실기를 포함한다. 전형적으로, 헤모글로빈 분자는 4개의 구형 단백질 서브유닛으로 구성된다. 각 서브유닛은 비-단백질 헴(heme)기와 관련된 단백질 사슬(글로빈(globin))로 구성된다. 헤모글로빈은 대사 산물, 특히 산소( $O_2$ ), 수소 양이온( $H^+$ ) 및 이산화탄소( $CO_2$ ) 또는 이들의 임의의 용매화물과 같은 작은 분자에 가역적으로 결합할 수 있다. 일반적으로, 산소는 헴기에 가역적으로 결합할 수 있다. 대조적으로, 이산화탄소는 일반적으로 카바미노기의 형성을 유도하는 (헤모글로빈의 N-말단에서 및 아르기닌 및 리신 잔기의 결사슬에서) 아미노기에 가역적으로 결합할 수 있다. 하나 또는 그 이상의 카바미노기를 갖는 헤모글로빈은 카바미노헤모글로빈으로 명명된다. 카바미노헤모글로빈은 홀데인(Haldane) 효과의 주요 원인이다. 일반적으로, 카바미노헤모글로빈은 포유동물에서 이산화탄소 수송의 약 10%를 차지하는 것으로 생각된다. 마지막으로, 헤모글로빈의 카르복실기는 수소 양이온(이러한 수소 양이온은 일반적으로  $CO_2$  해리 및 중탄산염 평형의 결과로 형성됨)과 결합 및 완충할 수 있다. 정상적인 생리학적 pH 범위에서, 헤모글로빈에 의한 수소 양이온의 많은 결합은 글로빈 사슬에 존재하는 아미노산 히스티딘의 이미다졸기에서 발생한다. 탈산소화된 헤모글로빈은 산소화된 헤모글로빈에 비해 수소 양이온에 대한 더 나은 수용체이다.
- [0062] "탄산수소염(Hydrogen carbonate)" 또는 "중탄산염(bicarbonate)"은 화학식  $HCO_3^-$ 를 갖는 음이온을 지칭하는 것으로 상호 교환적으로 사용된다. 탄산수소염은 탄산의 탈양성자화에서 중간 형태이다. 이는 다원자 음이온이다. 본 발명에서 다르게 지시하지 않는 한, 상기 용어는 본 명세서에서 수소 음이온( $HCO_3^-$ ) 및 예를 들어 중탄산나트륨(sodium bicarbonate)과 같은 중탄산염의 임의의 염에 사용된다.
- [0063] "수소 양이온" 또는 수소 이온 또는  $H^+$ 는 원자 수소의 양이온 형태를 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용된다. 이러한 모든 용어는 수소의 모든 동위 원소, 특히 양성자, 중양성자(deuteron), 및 삼중양성자(triton)의 양이온을 총괄적으로 포함한다. 수용액에서 수소 양이온은 일반적으로 하나 또는 그 이상의 물 분자의 첨가에 의해 용매화물을 형성한다. 이러한 용매화물은 하이드록소늄(hydroxonium) 이온으로 불리며 일반식  $H^+(H_2O)_n$ 으로 기재될 수 있다;  $n$ 은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 4보다 큰 정수이며; 가장 일반적으로 1 또는 4이다. 용어 수소 양이온은 또한 용액 내 수소 양이온 또는 용매화된 상태의 수소 양이온을 지칭하기 위해 본 명세서에서 사용될 수 있다.
- [0064] 본 명세서에 사용된 "대사 산물(metabolite)"은 인간 또는 동물 대사의 임의의 중간체 또는 생성물을 지칭한다. 본 발명에서 중요한 특정 대사 산물은 이산화탄소, 탄산수소염 및 수소 양이온이다.
- [0065] "산소(oxygen)"는 본 발명에서 다르게 지시하지 않는 한, 본 명세서에서 이산소 분자 (molecular dioxygen) ( $O_2$ )를 지칭한다. 산소는 포유동물을 포함한 모든 호기성 유기체에서 세포 호흡에 필수적이다.
- [0066] "산소화된(Oxygenated)/탈산소화된(deoxygenated) 헤모글로빈"은 헤모글로빈의 산소화 상태를 지칭한다. 헤모글로빈은 일반적으로 각각 가역적으로 산소화/탈산소화될 수 있는 4개의 헤모글로빈 단백질 서브유닛으로 구성되므로, 5가지 산소화 상태가 가능하다: 완전히 탈산소화된 형태(모두 탈산소화된 4개의 서브유닛)는 항상 "탈산소화된" 것을 의미하며; 완전히 산소화된 형태(모두 산소화된 4개의 서브유닛)는 항상 "산소화된" 것을 의미한다. 용어 "산소화된" 및 "탈산소화된"은 또한 본 명세서에서 상대적인 용어로 사용된다: 예를 들어, 산소화된 하나의 서브유닛을 갖는 헤모글로빈의 형태에 비해, 산소화된 2 또는 3 또는 4 개의 서브유닛을 갖는 형태들은 모두 "산소화된" 헤모글로빈으로 지칭될 수 있다. 역으로, 산소화된 하나의 서브유닛을 갖는 동일한 형태는 산소화된 서브유닛을 갖지 않는 형태(즉 모든 서브유닛이 탈산소화된 것)에 비해 "산소화된" 헤모글로빈으로 지칭

될 수 있다. 탈산소화된 헤모글로빈은 또한 디옥시헤모글로빈(deoxyhemoglobin)으로 지칭된다. 산소화된 헤모글로빈은 또한 옥시헤모글로빈(oxyhemoglobin)으로 지칭된다. 본 명세서에서, 용어 헤모글로빈은 본 발명에서 다르게 지시되지 않는 한, 옥시헤모글로빈 및 디옥시헤모글로빈에 대해 동시에 사용된다. 본 명세서에서 사용된 용어 옥시헤모글로빈/디옥시헤모글로빈은 옥시헤모글로빈/디옥시헤모글로빈 단백질에 결합되는 특정한 양의 수소 양이온을 특별히 필요로 하지 않는다.

[0067]  $pCO_2$ 는 유체, 예를 들어 혈장 또는 투석액 내 이산화탄소( $CO_2$ )의 부분 압력을 의미한다.

[0068] "말초 조직(peripheral tissue)"은 본 명세서에서 척추동물의 임의의 비폐 조직(non-lung tissue) (비아가미 조직(non-gill tissue)), 특히 포유동물의 비폐 조직을 지칭한다.

[0069] "혈장(plasma)"은 본 명세서에서 혈장(blood plasma), 즉 혈액의 세포외 혈관내 액체 부분을 지칭한다.

[0070] "pH" 또는 pH값은 수소 이온의 활성의 10에 대한 로그의 음수를 지칭한다. pH가 7 미만인 용액은 산성이며 pH가 7 초과인 용액은 알칼리성 또는 염기성이다.

[0071] "pKa"는 약산의 산도를 나타내는 지수로, pKa는 하기와 같이 정의된다. 일반적으로, 약산은 하기 평형에 따라 수용액에서 부분적으로 해리되어 존재한다:

$$K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[AH]}.$$

[0073] 이 평형은 하기와 같이 pKa값을 정의한다:

$$pKa = -\log_{10} K_a.$$

[0075] 일반적으로, pKa값이 작을수록 보다 강한 산이다.

[0076] "중탄산나트륨(Sodium bicarbonate)" 또는 탄산수소나트륨(sodium hydrogen carbonate)은 임의의 형태, 예를 들어 결정질(예를 들어, 무수물 또는 임의의 수화물), 또는 용액, 예를 들어 수용액에 용해된 형태의 화학식  $NaHCO_3$ (또한 베이킹소다 또는 소다 또는 소다의 중탄산염으로 알려짐)을 갖는 (수용성) 화학적 화합물을 상호 교환적으로 지칭한다.

[0077] "탄산나트륨(Sodium carbonate)"은 임의의 형태, 예를 들어 결정질(예를 들어, 무수물 또는 7수화물(heptahydrate) 또는 10수화물(decahydrate)과 같은 임의의 수화물), 또는 용액, 예를 들어 수용액에 용해된 형태의 (수용성) 탄산의 이나트륨염(disodium salt) ( $Na_2CO_3$ , 세탁용 소다 또는 소다회(soda ash)로도 알려짐)을 지칭한다.

[0078] 용매화물(Solvate)은 용매 분자에 의해 둘러싸이거나 복합체화된 용질을 의미한다. 용매화는 용질(예를 들어 수소 양이온( $H^+$ ), 탄산 수소( $HCO_3^-$ )와 같은 이온)과 함께 용매(예를 들어 물)의 상호 작용이다. 용매화된 상태에서, 용매화물은 일반적으로 (비-용매화 상태와 대조적으로) 안정화된다. 본 발명에서 다르게 지시하지 않는 한, 용매화물은 본 명세서에서 바람직하게는 물에 용매화된 용질을 지칭한다.

[0079] "대상체(subject)" 또는 환자는 개별 인간 또는 동물, 바람직하게는 인간을 지칭한다. 대상체는 건강하거나 적어도 하나의 의학적 상태, 질병 또는 질환으로 고통받을 수 있다. 환자는 적어도 하나의 의학적 상태, 질병 또는 질환으로 고통받는 대상체이다. 본 명세서와 관련하여, 용어 환자는 본 명세서에 개시된 특정 상태 중 어느 하나 또는 그 이상을 앓고 있는 개인을 지정할 수 있다.

[0080] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 본 발명의 목적 및 전술한 종래 기술의 방법 및 과정의 단점을 해결한다. 특히, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 체외 이산화탄소 제거 방법에서 액체 투석 유체 (투석액)를 제공함으로써 투석액으로서 기체에 의존하는 체외 이산화탄소 제거를 위한 종래의 방법 또는 과정에 비해 이점을 제공한다. 이들 시스템 및 방법은 혈액으로부터 이산화탄소를 효과적으로 제거하거나 혈액 pH를 원하는 또는 정상값으로 조정하거나 혈액에서 중탄산염 농도를 조정 (증가 또는 감소) 할 수 있게 한다. 따라서, 상기 시스템 및 방법은 개별 대상체의 필요에 따라 다양한 기관 보조를 가능하게 한다. 예를 들어, 상기 시스템 및 방법은 신장의 기능에 의존하여 폐 보조 및/또는 신장 보조를 제공하고, 예를 들어 신체의 중탄산염 생성을 증가시켜 호흡성 산증을 겪고 있는 대상체의 경우 혈액 pH를 안정화시킨다. 일반적으로, 혈액 pH의 바람직한 또는 정상값은

pH 7.35 내지 7.45, 바람직하게는 7.36 내지 7.44, 더욱 바람직하게는 7.37 내지 7.43, 더욱 바람직하게는 7.38 내지 7.42, 더욱 바람직하게는 7.39 내지 7.41의 범위, 및 가장 바람직하게 약 7.40에 있다. 보다 일반적으로, pH 6.8 내지 pH 8.0 범위의 혈액 pH가 수용될 수 있다.

[0081] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 따르면, 적합한 투석액은 하기를 특징으로 한다:

[0082] (i) pH 8.0 내지 pH 11.0 범위의 pH를 가짐; 및

[0083] (ii) 적어도 하나의 완충제를 포함하며, 상기 완충제는 7.0 내지 11.0 범위의 적어도 하나의 pKa값을 특징으로 함;

[0084] (iii)  $H^+$  이온에 대해 적어도 12 mmol/l 또는 그 이상의 완충 용량을 가짐.

[0085] 완충 용량 및 pH에 대한 구체적 설명, 및 다른 구체적 설명은 하기와 같다. 본 발명에 따른 완충 용량의 결정을 위한 분석법은 하기와 같다.

[0086] 투석액에 포함되는 적합한 완충제는 특히 하기의 임의의 하나 또는 그 이상을 포함한다: 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(Tris(hydroxymethyl)aminomethane) (Tris, THAM); 탄산염/중탄산염; 수용성 단백질, 바람직하게는 알부민.

[0087] 따라서, 본 명세서에 기재된 상기 시스템 및 방법은 (i) 반투과성 막을 가로 질러 투석액에 혈액을 노출시키는 것을 특징으로 하는, 혈액으로부터 적어도 하나의 원하지 않는 물질을 제거하는 과정을 제공하며, 상기 투석액은 본 명세서에 정의된 특성 또는 바람직한 특성을 가지며; 및 (b) 혈액으로부터 적어도 하나의 원하지 않는 물질을 제거하는 과정으로, (i) 혈액을 장치의 제1 챔버 내로 도입하는 단계, 상기 장치는 제1 챔버 및 제2 챔버를 포함하고, 상기 제1 챔버 및 제2 챔버는 반투과성 막에 의해 분리되며, (ii) 투석액을 상기 장치의 제2 챔버로 도입하는 단계, 상기 투석액은 제2 챔버로 도입되고, 상기 투석액은 본 명세서에 정의된 특성 또는 바람직한 특성을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0088] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 체외 이산화탄소 제거 및/또는 pH 조정 및/또는 혈액의 완충 용량 조정에 적합하다. 특히, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 바람직하고 유리한 실시예가 본 설명 및 첨부된 청구 범위에 제공된다.

[0089] 제1 챔버라는 용어는 일반적으로 혈액을 수용하도록 구성되거나 적합한 챔버를 지칭하는 데 사용되고, 제2 챔버라는 용어는 일반적으로 투석액을 수용하도록 구성되거나 적합한 챔버를 지칭하는 데 사용되며; 일반적으로, 제1 및 제2 챔버는 본 명세서에 정의된 바와 같은 반투과성 막에 의해 서로 분리된다. 일반적으로, 직접적인 연결(튜빙(tubing) 또는 이와 유사한 것)은 제1 챔버와 제2 챔버 사이에 존재하지 않는다. 따라서, 반투과성 막을 통과할 수 있는 물질만이 제1 챔버에서 제2 챔버로 및/또는 제2 챔버에서 제1 챔버로 이동할 수 있다.

[0090] 혈액 및 투석액은 수성 유체이다. 본 명세서에서 수성이라는 용어는 일반적으로 물 또는 물을 함유하는 유체를 지칭하는 것으로 사용되나, 특별히 이의 액체 상태를 제한하지는 않는다. 수성이라는 용어는 본 명세서에서 물을 포함하는 유체, 특히 액체 또는 액체상을 지칭하기 위해 사용된다. 일반적으로 수성 액체는 50% (vol./vol.) 초과를 물을 포함하고 친수성이다. 혈액 및 투석액은 이러한 수성 유체이다. 따라서, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법과 종래 기술의 체외 이산화탄소 제거 방법(ECCO<sub>2</sub>R)의 근본적인 차이는 본 발명이 액체 상태의 투석액을 사용한다는 것이다.

[0091] 원격 기술 분야에서, 또는 원격 목적 (즉, 체외 이산화탄소 제거 (ECCO<sub>2</sub>R)의 목적과는 구별됨)에서, 액체 투석액의 사용은 종래 기술에서 개시되었다. 이들 종래 기술의 시스템에서, 투석액은 체외 혈액에 근접하게 되고 반투과성 막에 의해 분리되어, 농도 구배를 따라 혈액으로부터 원하지 않는 물질을 투석액으로, 및 선택적으로 반대 방향으로 원하는 물질을 전달할 수 있게 한다. 이들 종래 기술 시스템은 다른 목적, 즉 신장 보조 및/또는 간 보조에 관한 것이다. 예를 들어, 만성 신부전(chronic renal failure, CRF)으로부터 초래될 수 있는 산성혈증의 경우, 신장 보조를 위한 투석이 지시될 수 있다. 그러나, 이러한 신장 보조 투석 요법은 일반적으로 간 기능을 돕거나 또는 대체하기에, 즉 혈액으로부터 단백질-결합 물질(특히 독소)과 같은 특정한 물질(특히 독소)을 제거하기에 부적절하다. WO 03/094998 A1 (HepaWash)은 간 투석을 위한 투석액으로 적합한 흡착 액체에 따라, 혈액으로부터 단백질 결합 물질(특히 독소)의 제거를 위한 기구 및 방법을 개시하며, 상기 투석액은 알부민을 포함하며, 선택적으로 카페인을 포함할 수 있다. 이는 담체 알부민에 단백질 결합 독소를 결합시킨다. 그러나, 이러한 종래 기술의 시스템은 이산화탄소(CO<sub>2</sub>), 수소 양이온( $H^+$ ) 및 탄산수소( $HCO_3^-$ )의 효율적인 제거는 물론,



폐 보조를 제공하는 것에 관한 것이 아니다. 일반적으로 투석액, 및 특히 본 명세서에 정의된 바와 같은 특정 투석액이 체외 이산화탄소 제거의 목적, 및 중탄산염 수준의 조정에 특히 적합하다는 것을 발견한 것은 놀라운 일이었다. 이러한 목표는 개인화된 의학에서, 즉 개별적인 환자의 필요에 따라 달성될 수 있다.

[0092]

일반적으로, 알부민은 수성 액체를 완충하는 능력을 가지며, 알부민의 특정한 아미노산 잔기(예를 들어 히스티딘의 이미다졸기, 시스테인의 티올기)는 중요하며(Caironi *et al.*, *Blood Transfus.*, 2009; 7(4): 259-267), 보다 증가된 pH값에서, 리신 결사슬 및 N-말단의 아미노기는 완충에 기여할 수 있다. 그러나, 알부민의 완충 용량은 전통적으로 (인간 또는 동물 신체에서 자연적으로 발생하는) 혈액에서 이용되어 왔으며, 체외 폐 보조, 또는 특히 체외 이산화탄소 제거를 위한 알부민 함유 액체의 적합성은 본 발명이 속하는 기술분야에서 인식되거나 이용되지 않았다. 또한 중탄산염은 생리학적 pH 완충 시스템을 제공하는 것으로 알려져 있다. 중탄산염 함유 완충액은 알부민이 없지만, 본 발명이 속하는 기술분야에 이미 개시되어 있다. 이러한 종래 투석액에서 일반적인 중탄산염의 농도는 32 내지 40 mmol/l 범위이다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 알부민, 탄산염/중탄산염, 또는 트리스(Tris)와 같은 상기 명시된 범위의 pKa를 갖는 완충제의 완충 용량이 사용될 수 있기 때문에, 이러한 종래의 용도에 비해 유리하다. 선택적으로, 다른 무기 또는 유기 완충제가 존재한다. 바람직하게는, 이러한 완충제는 7.0 내지 9.0 범위로 적어도 하나의 pKa값을 갖는다. 적절한 추가 유기 완충제는 단백질, 특히 수용성 단백질, 또는 아미노산, 또는 트리스(Tris)를 포함하며; 및 적절한 추가적 무기 완충 분자는  $\text{HPO}_4^{2-}$  /  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  를 포함한다.

[0093]

본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 추가적 장점은 그 다양성(versatility)이다. 혈류 속도(최대 600 ml/min, 또는 2개의 병렬 장치의 경우 최대 1200 ml/min), 투석액 유속(최대 2000 ml/min) 및 정확한 투석액 조성물에 따라, 혈액으로부터 0 내지 10 mmol/min의 이산화탄소를 제거할 수 있다.

[0094]

본 발명에 설명된 시스템의 도면 표현에 대한 설명

[0095]

도 1 및 도 2를 참조하면, 예를 들어 혈액을 치료하기 위한 입력 액체 (1)는 투석 시스템으로 들어가고 예를 들어 혈액을 치료하기 위한 출력 액체 (2)는 투석 시스템을 빠져나간다. 공지된 버퍼와의 교환 목적을 위한 재생된 입력 액체 (3)가 제공되고, 분석 및 재생된 교환 목적을 위한 출력 액체 (4)가 생성된다. 투석 시스템은 두 챔버 장치, 예를 들어, 투석기 (5) 및 반투과성 막 (6)을 특징으로 한다. 하나 또는 그 이상의 펌프 (7, 8, 17 및 18)는 원하는 대로 액체의 흐름을 생성하고 촉진하기 위해 필요에 따라 다양한 지점에 제공된다. pH, 온도,  $\text{pCO}_2$ , 헤모글로빈 농도, 산소 포화도, 및 유속 중 하나 또는 그 이상을 측정 또는 모니터링하기 위해 하나 또는 그 이상의 센서 (9, 10)가 제공된다. 유사하게, pH,  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{cCO}_2$ , 유속, 전도도 및 온도 중 하나 또는 그 이상을 측정 또는 모니터링하기 위해 하나 또는 그 이상의 센서 (11, 12, 13, 14, 15)가 제공된다. 그 안에 포함된 투석액에 대한 2 개의 별개의 경로로 이어지는 분리 지점 (16)이 또한 제공된다. 삼투수원 또는 저장소 (19, 20)는 분리 지점 (16)으로부터 유래된 각각의 개별 경로를 따라 제공된다. 하나의 별개의 경로를 따라, 삼투수원 또는 저장소 (20)와 혼합될 때 공지된  $\text{H}^+$  농도를 갖는 산성 혼합 공급 용액 (25)을 생성하는 산 유동 경로 (23)를 갖는 산 농축물(21), 예를 들어 HCl이 제공된다. 제2의 별개 경로를 따라, 삼투수원 또는 저장소 (19)와 혼합될 때 공지된  $\text{OH}^-$  농도를 갖는 염기 혼합 공급 용액(26)을 생성하는 염기 유동 경로 (24)를 갖는 염기 농축물(22), 예를 들어 NaOH가 제공된다. 새로운 공급 용액과 재순환 용액 (27, 28)의 2 개의 혼합 지점이 2 개의 개별 경로 각각에 하나씩 제공된다. 또한, 중화 또는 혼합 구역 (29)은 2 개의 별개의 경로의 하류에 제공된다. 각각의 개별 경로에 하나씩, 2 개의 필터 (30, 31)가 제공된다. 각각의 개별 경로에 하나씩, 2 개의 폐펌프 (32, 33)가 제공되고, pH,  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{cCO}_2$ , 유속, 전도도, 온도 중 하나 또는 그 이상을 측정하기 위해 폐펌프 (32, 33)의 하류에 하나 또는 그 이상의 적절한 센서 (34, 35)가 제공되어 적정기로서 작용할 수 있다. 하나 또는 그 이상의 폐기물 저장소 (36, 37)가 또한 제공될 수 있다. 투석 시스템은 저장소 / 완충 탱크 / 혼합 구역 (38) 및 처리될 액체를 위한 회로(39)를 특징으로 한다. 마찬가지로, 투석 시스템은 액체의 적정 및 조정을 위한 회로(41)와 함께 교환기의 교환 및 차등 측정을 위한 회로(40)를 특징으로 한다. 일부 예에서, 필요에 따라 또는 원하는 바에 따라 하나 또는 그 이상의 선택적 추가 용액 (42, 43)이 제공될 수 있다.

[0096]

도 1만을 참조하면, 본 명세서에 기재된 바와 같은 투석 시스템(44)이 도시되어 있다. 투석 시스템은 (44)로 도시된 바와 같이 투석 시스템 내부 또는 외부에 있을 수 있는 전자 제어기와 같은 제어기(45),  $\text{CO}_2$  분압 또는 부피 % 중 하나 또는 그 이상을 측정 또는 모니터링하기 위한 하나 또는 그 이상의 추가 센서 (46), (44)로 도시된 바와 같이 또한 투석 시스템의 외부에 있을 수 있는 호기말이산화탄소분압측정(capnography) 또는 적외선 분

광법, 및 (44)로 도시된 바와 같이 투석 시스템의 외부에 또한 있을 수 있는  $p\text{CO}_2$ ,  $\text{tcpCO}_2$ ,  $\text{SpCO}_2$ ,  $p\text{O}_2$ ,  $\text{tcpO}_2$ ,  $\text{SpO}_2$ , 펄스, 또는 온도 중 하나 또는 그 이상을 측정하기 위한 하나 또는 그 이상의 추가 센서 (47)를 추가로 특징으로 할 수 있다. 이어서 투석 시스템 (44)을 환자 (49)와 효과적으로 결합시키기 위한 연결 포트 (48)가 제공될 수 있다.

[0097] 혈액

[0098] 척추동물 (인간 또는 동물) 몸체에서, 혈액은 혈구 및 혈장 ("플라즈마"라고도 함)으로 구성되며, 혈구가 혈장에 현탁된다. 척추동물에서, 혈장의 주요 성분은 물이며, 혈구의 주요 유형은 적혈구이다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 인간 또는 동물, 바람직하게는 척추동물, 바람직하게는 포유동물, 및 가장 바람직하게는 인간으로부터의 모든 유형의 혈액에 적용하기에 적합하고, 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 원하지 않는 물질이 포함되어 있는 한 본 명세서의 목적에 적합하다.

[0099] 혈액에 대한 언급이 제1 챔버, 또는 투석 유닛, 또는 투석기와 관련하여, 또는 임의의 다른 체의 문맥에서 이루어질 때마다, 이는 반드시 신체 또는 동물 몸체에서 수득된 순수한 혈액을 의미할 필요는 없다. 일부 실시예에서, 혈액이라는 용어는 신체 또는 동물 몸체로부터 수득된 혈액, 및 허용 가능한 양의 허용 가능한 첨가제의 혼합물을 지칭할 수 있다. 혈액의 기능이 크게 부정적으로 영향을 받지 않으면 첨가제가 허용 가능하다. 첨가제의 첨가가 신체 또는 동물 몸체로부터 수득된 바와 같이 혈액의 현저한 부피 증가를 초래하지 않아서, 혈액의 부피가 50% 이하, 바람직하게는 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하, 10% 이하, 5% 이하로 증가하는 경우 첨가제의 양은 허용 가능하다.

[0100] 일부 실시예에서, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 시험관내(*in vitro*) 활성화에 독점적으로 적용된다. 대안적 실시예에서, 본 명세서에 설명된 시스템 및 방법은 하기 구체적으로 설명되는 바와 같이 살아있는 대상체의 의학적 요구를 해결하기 위해 사용된다. 이들 대안적 실시예에서, 반투과성 막을 통한 혈액의 투석액과의 접촉은 또한 시험관내(*in vitro*) (즉, 인간 또는 동물 신체의 외부), 또는 체외에서 발생한다. 추가적으로, 신체 또는 동물 몸체와의 상호 작용은 후술하는 바와 같이 발생한다.

[0101] 적합한 혈류 속도는 최대 600 ml/분이거나, 2개의 병렬 장치인 경우 최대 1200 ml/분이지만 일반적으로 훨씬 낮다.

[0102] 혈액 내 원하지 않는 물질 및 그의 제거

[0103] 가장 넓은 의미에서, 제거될 적어도 하나의 원하지 않는 물질은 대사 활동으로 인한 물질이다. 바람직하게는, 적어도 하나의 원하지 않는 물질은 이산화탄소( $\text{CO}_2$ ), 수소 양이온( $\text{H}^+$ ), 수소 탄산염( $\text{HCO}_3^-$ ), 탄산( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), 및 이들 중 임의의 하나의 용매화물, 및 이들의 임의의 조합 중 하나 또는 그 이상이다. 수성 환경(예를 들어 혈액 또는 투석액과 같은 수용액 또는 수성 현탁액)에서, 이들 원하지 않는 물질은 하기 평형 방정식으로 표현된 바와 같이 서로 관련 있는 것으로 알려져 있다:

[0104]  $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$

[0105] 이 반응의 반응물 (유리체 및 생성물)은 상기 방정식에서 화살표 ( $\rightleftharpoons$ )로 정성적으로 표시된 바와 같이 동적 평형으로 존재한다. 탄산의 해리 ( $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ )는 전형적으로 적혈구에 존재하는 효소 카르보안하이드라제에 의해 촉매되거나 보조된다. 동적 평형의 일반적인 원리에 따라 하나의 반응물을 제거하면 르 샤틀리에의 원리에 따라 반응의 변화를 야기한다. 종래 기술의 ECCO<sub>2</sub>R 시스템은 체외 혈액으로부터 가스 챔버로 확산되는 하나의 반응물, 이산화탄소가 가로질러 가스 교환 막의 사용에 의존한다. 대조적으로, 본 발명은 하나의 액체 (혈액)로부터 다른 액체 (투석액) 내로 적어도 하나의 원하지 않는 물질을 직접 제거할 수 있게 한다. 따라서, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 ( $\text{CO}_2$ 와 같은) 기체성의 원하지 않는 물질의 제거에 제한되지 않으며, 원하지 않는 물질을 기체상으로 전이시킬 필요가 없다. 따라서, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에서 이산화탄소가 기체상으로 전이되지 않는 것이 고려된다.

[0106] 일반적으로, 혈액 내에서  $\text{CO}_2$ 가 수송되는 형태 중 하나는 카바미노기의 형태이며, 상기 이산화탄소는 혈액 내 단백질, 주로 헤모글로빈의 말단 아미노기에 결합된다(이후 카바미노헤모글로빈으로 지칭됨). 일반적으로, 카바미노기의 형성은 빠르고 가역적이며 임의의 효소에 의한 촉매 작용을 필요로 하지 않는 것으로 이해된다. 따라서,

투석액으로 확산의 결과로써 그 주변에서 이산화탄소 농도가 감소할 때, 카바미노 형태의 이산화탄소는 또한 헤모글로빈과 같은 혈액 단백질의 아미노기로부터 빠르게 방출되며, 따라서 르 샤틀리에의 원리에 따라 새로운 평형이 확립된다. 상기 설명된 바와 같이, 카바미노헤모글로빈 및 용해된 이산화탄소는 또한 중탄산염( $\text{HCO}_3^-$ )/ $\text{H}^+$  이온 쌍과 평형이지만,  $\text{H}_2\text{CO}_3$ 를 통한 신속한 전환은 효소 탄산탈수효소를 필요로 한다. 탄산 탈수효소는 적혈구 내 자연적으로 존재한다.

[0107] 따라서, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에서, 혈액 내 탄산염의 세 가지 주요 형태 모두, (i) 카바미노헤모글로빈 형태의 단백질(헤모글로빈)-결합  $\text{CO}_2$ , (ii) 유리(free)  $\text{CO}_2$ , 및 (iii) 중탄산염 ( $\text{HCO}_3^-$ )/ $\text{H}^+$  는 반투과성 막을 가로질러 직접 또는 간접적으로 제거될 수 있다. 유리  $\text{CO}_2$  및 중탄산염 이온은 농도 구배에 따라 투석액으로 반투과성 막을 통과할 수 있지만, 예를 들어 유리  $\text{CO}_2$ 의 농도가 투석액으로 확산의 결과에 따라 감소할 때, 헤모글로빈-결합  $\text{CO}_2$ 는 우선적으로 헤모글로빈으로부터 방출되며, 따라서 르 샤틀리에의 원리에 따라, 혈액 내 존재하는 탄산염의 세가지 주요 형태(수송 형태) 사이에 새로운 평형이 확립된다. 중요하게, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에서 이산화탄소의 상이한 수송 형태는 제거되기 위해 기체상으로 전환될 필요가 없다. 따라서, 혈액-기체 접촉은 필요하지 않으며, 바람직하게는 예측되지 않는다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 모든 주요 수송 형태의 이산화탄소를 액체 매질에서 완전히 혈액으로부터 제거할 수 있게 한다. 투석액 및 혈액의 중탄산염( $\text{HCO}_3^-$ ) 농도에 따라, 중탄산염은 반투과성 막의 한쪽의 투석액 및 다른 쪽의 혈액 사이의 농도 구배를 따라 혈액으로부터 제거될 수 있다.

[0108] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법과 관련하여, 이들 원하지 않는 물질은 농도 구배에 따라 투석액으로 수송을 통해 직접적으로 제거될 수 있다(직접 제거). 대안적으로 또는 추가적으로, 원하지 않는 물질은 투석액에서 혈액으로 수송된 물질과 반응을 통해 간접적으로 제거될 수 있으며, 이는 또한 혈액으로부터 원하지 않는 물질의 순(net) 제거를 초래한다(간접 제거): 예를 들어, 수소 양이온은 본 발명에 사용된 투석액의 pH가 일반적으로 처리되는 혈액의 pH보다 알칼리성이기 때문에 달성되는, 투석액으로부터 혈액으로  $\text{OH}^-$  이온을 수송함으로써 혈액으로부터 간접적으로 제거될 수 있다. 또한 탄산, 탄산염, 탄산수소염과 같은 다른 원하지 않는 물질은 투석액에서 혈액으로 물질을 수송하고 중탄산염 평형에 미치는 영향을 통해 간접적으로 제거될 수 있다.

[0109] 기체상 내 이산화탄소를 제거하는 종래 기술의 시스템과 대조적으로, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 액체에 가용성인 물질을 제거할 수 있게 한다. 이러한 물질은 물에 가용성인 한 임의의 형태의 이온, 및 특히 수소 양이온 및 중탄산 음이온을 포함한다. 따라서 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 최신 기술의  $\text{ECCO}_2\text{R}$  방법보다 혈액으로부터 대사 산물을 보다 완전하고 따라서 보다 효율적으로 제거할 수 있게 한다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 따른 이산화탄소 제거 메커니즘은 용해된 기체를 하나의 액체상에서 다른 액체상으로 확산되도록 한다.

[0110] 이하에 상세히 기술되는 바와 같이, 2개의 챔버를 포함하는 투석 유닛이 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 적합하게 사용될 수 있다. 제1 챔버는 혈액을 수용하기에 적합하다. 제1 챔버는 적절하게는 (혈액 유입을 위한) 입구 및 (혈액 배출을 위한) 출구를 갖는다.

[0111] 투석 유닛이 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 사용될 때, 혈액은 그 pH가 pH 7.35 내지 7.45, 바람직하게는 7.36 내지 7.44, 더욱 바람직하게는 7.37 내지 7.43, 더욱 바람직하게는 7.38 내지 7.42, 더욱 바람직하게는 7.39 내지 7.41의 범위, 및 가장 바람직하게는 약 7.40일 때 제1 챔버(출구)를 빠져나가는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 혈액은 제1 챔버 (출구)를 나간 후 신체 또는 동물 몸체로 돌아온다. 적절한 튜빙(tubing) 및 연결은 본 발명이 속하는 기술분야에 알려져 있으며 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법과 관련하여 사용될 수 있다.

[0112] 선택적으로, 혈액으로부터, 즉 제1 챔버(출구)로부터 나간 후의 단계에서, 및 신체 또는 동물 몸체로 혈액의 재도입 전에, 기포(만약 있는 경우)를 제거하는 것이 예상된다. 이러한 목적을 위해, 하나 또는 적어도 하나의 기포 트랩(bubble trap)이 제1 챔버 뒤에 배치될 수 있다. 이는 특히 과정의 적어도 일부 동안 혈액이 기체 또는 기체-포화된 또는 기체-과포화된 액체에 노출되는 경우에 특히 적합하다.

[0113] 투석액

[0114] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 투석액은 수성 액체, 즉 물을 포함하는 액체이다. 본 명세서에 기재된 시

시스템 및 방법에 적합한 투석액은 하기와 같은 특징을 갖는다:

[0115] (i) pH 8.0 내지 pH 11.0 범위의 pH를 가짐; 및

[0116] (ii) 적어도 하나의 완충제를 포함하며, 상기 완충제는 7.0 내지 11.0 범위의 적어도 하나의 pKa값을 특징으로 하며;

[0117] (iii) 12 mmol/l 또는 그 이상의  $H^+$  이온에 대한 완충 용량을 가짐.

[0118] 완충제, 완충 용량 및 pH에 관한 이러한 상태는 또한 본 명세서에서 "프레임워크 상태(framework condition)"로 지칭된다. 프레임워크 내에서, 보다 구체적인 상태는 후술하는 바와 같이 적절하게 선택될 수 있다.

[0119] 12 mmol/l  $H^+$  이온 또는 그 이상의  $H^+$  이온에 대한 완충 용량은 일반적으로 혈장의 완충(pH 7.45; 실시예 1 참조)을 초과하는 완충 용량이다. 따라서, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에서, 투석액의 완충 용량은 일반적으로 혈장의 완충(pH 7.45)을 초과한다. 다시 말해, 투석액의 완충 용량은 일반적으로 12 mmol/l 또는 그 이상의  $H^+$  이온에 대한 완충 용량이다.

[0120] 일반적으로, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 따르면, 투석액은 적어도 하나의 완충제(들), 일반적으로 적어도 두 개의 완충제를 특징으로 한다. 일반적으로 완충된 투석액, 및 특히 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 특정 투석액의 사용은 혈액에 해롭지 않은 pH 범위에서 이산화탄소 제거를 수행하게 하며, 이온에 대한 투석액의 실제 용량이 완충제(들)가 함유되지 않은 경우보다 훨씬 높다. 상기 적어도 하나의 완충제(들)는 투석액의 완충 용량을 제공하거나 이에 기여한다. (종래의  $CO_2$  제거 시스템에서와 같은 스위프(sweep) 가스와 대조적으로) 투석액의 사용이 투석액의 pH를 수용 가능한 pH 수준으로 유지하는 데 적합하다는 것을 발견한 것은 놀라운 일이었다.

[0121]  $H^+$  이온에 대한 완충 용량

[0122] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법과 관련하여, " $H^+$  이온에 대한 완충 용량" 또는 단순히 "완충 용량"이라는 용어는  $H^+$  이온의 첨가를 완충하기 위해 주어진 액체의 용량을 나타내는 추상적인 값이다. " $H^+$  이온에 대한 완충 용량"이라는 용어는 각각의 액체(수성 용액)의 고유한 특성이다. 또한 혈장은 액체이다. 혈장의 완충 용량의 결정은 원심분리 단계가 필요하다; 원심분리는 혈소판을 포함하는 혈액 세포의 펠레팅(pelleting)을 초래하며, 상청액은 혈장으로 지칭된다. 이러한 원심분리는 실시예 1에 기재되어 있다. 혈액의 원심분리, 및 이에 따른 혈장의 제조를 위한 적합한 조건은 본 발명이 속하는 기술분야에 알려져 있다.

[0123] 정확하게, 용어 " $H^+$  이온에 대한 완충 용량"은 pH가 6.5 미만에 도달하지 않으면서,  $H^+$  이온의 특정한 양을 완충할 수 있는 용량을 지칭한다. "pH가 6.5 미만에 도달하지 않음"은 적절하게 혼합된 액체의 pH가 pH 6.5 미만의 값에 도달하지 않음을 의미한다. 따라서, 적절한 혼합은 완충 용량의 실제 평가에 중요하다. 따라서, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 투석액과 관련하여, " $H^+$  이온에 대한 완충 용량"이라는 용어는 6.5 또는 그 이상의 pH를 갖는 액체에서만 사용될 수 있다. 본 명세서에 정의된 바와 같이, 6.5의 pH를 갖는 용액은 0(zero) mmol/l (0 mmol/l)의  $H^+$  이온에 대한 완충 용량을 가질 것이다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 투석액은 모두 6.5보다 훨씬 높은, 즉 본 명세서에 정의된 바와 같은 pH를 가지며; 따라서, 이들은  $H^+$  이온에 대한 완충 용량을 가진다. 만약 완충 용량이 12 mmol/l  $H^+$  이온 또는 그 이상인 경우, 각각의 액체(투석액)는 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 따라  $H^+$  이온에 대한 완충 용량을 갖는다. 그보다 높은 완충 용량, 즉 12 mmol/l 또는 그 이상, 14 mmol/l 또는 그 이상, 16 mmol/l 또는 그 이상, 18 mmol/l 또는 그 이상, 20 mmol/l 또는 그 이상, 22 mmol/l 또는 그 이상, 24 mmol/l 또는 그 이상, 26 mmol/l 또는 그 이상, 28 mmol/l 또는 그 이상, 30 mmol/l 또는 그 이상, 32 mmol/l 또는 그 이상, 34 mmol/l 또는 그 이상, 36 mmol/l 또는 그 이상, 38 mmol/l 또는 그 이상, 40 mmol/l 또는 그 이상, 42 mmol/l 또는 그 이상, 44 mmol/l 또는 그 이상, 46 mmol/l 또는 그 이상, 48 mmol/l 또는 그 이상, 50 mmol/l 또는 그 이상의  $H^+$  이온에 대한 완충 용량이 더욱 바람직하다. 따라서, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 따른 투석액은 일반적으로 12 mmol/l 초과와 같이 12 또는 그 이상의 mmol/l 의  $H^+$  이온에 대한 완충 용량을 갖는다. 바람직한 완충 용량은 12 내지 50 mmol/l, 12 초과 내지 40 mmol/l, 13 내지 30 mmol/l, 14 내지 25 mmol/l, 15 내지 24 mmol/l, 16



내지 23 mmol/l, 17 내지 22 mmol/l, 18 내지 21 mmol/l, 19 내지 20 mmol/l의 범위에 있다.

[0124] 완충 용량은 각 액체의 pH에만 의존하는 것이 아니라, 액체의 조성(상기 액체 내 완충 화합물의 존재 및 농도)에 의해 영향을 받는다.  $H^+$  이온에 대한 완충 용량은 "mmol/l" 단위로 숫자 값으로 표시된다. 본 발명에 따라,  $H^+$  이온에 대한 완충 용량(mmol/l에서의 완충 용량)은 하기의 4단계 분석에 의해 결정된다:

[0125] 1. 상기 분석은 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 투석액의 pH 범위, 즉 pH 8.0 내지 pH 11.0, 또는 이의 부분 범위에서 pH를 갖는 주어진 액체(투석액 또는 후보 투석액)의  $H^+$  이온에 대한 완충 용량을 결정하는데 적합하다. 따라서, 제1 단계에서, 주어진 액체가 상기 범위 내 pH를 갖는지 실험된다. 만약 그렇지 않다면, 주어진 액체는 본 발명에 따른 투석액이 아니다(추가 실험 불요). 그러나, 만약 그렇다면, 이후 주어진 액체의 완충 용량은 하기 단계 2 및 3의 수단을 통해 결정된다:

[0126] 2. 상기 액체는 HCl로 적정된다. 특히, 0.1 M HCl이 첨가되고, 용액은 혼합을 보장하기 위해 교반되며, pH가 연속적으로 관찰되고, 적정을 위해 액체의 pH가 pH 6.5의 최종값에 도달할 때 적정은 정확히 종결된다. 즉, 적정은 pH가 6.5의 값에 도달할 때 정지된다. pH 6.5에 도달할 때까지 첨가되는 HCl의 양에 기초하여, 완충 용량(mmol/l로  $H^+$  이온)이 계산된다. 이는 HCl이 보통의 일반적인 지식에 따르면 수용액에 완전히 용해되는 강산이기 때문에 가능하다. 따라서, 0.1 M HCl (0.1 mol/l)은 0.1 mol/l의 용해된  $Cl^-$  이온 및 0.1 mol/l의 용해된  $H^+$  이온을 포함한다. 적정에 따라 6.5의 pH에 도달하기 위해 주어진 용액에 필요한 HCl의 부피에 기초하여, 투석액의 상기 부피에 의해 완충되는  $H^+$  이온의 양이 계산될 수 있다. 만약 분석에 사용된 주어진 액체의 양이 1 리터인 경우, 1 l 투석액에 의해 완충되는  $H^+$  이온의 양(mmol/l로 완충 용량)은 직접적으로 수득된다. 만약 분석에 사용된 주어진 용액의 양이 1 리터 초과 또는 1 리터 미만의 정의된 양인 경우, 1 l 투석액으로 완충될 수 있는  $H^+$  이온의 양(mmol/l로 완충 용량)은 단순한 수학적 계산을 통해 수득 가능하다.

[0127] 3. 단계 2에서 결정된 바와 같은 완충 용량(mmol/l)은 기준값과 비교된다. 적절한 기준값은 10 mmol/l; 11 mmol/l, 12 mmol/l, 13 mmol/l, 14, mmol/l이며; 12mmmol/l가 매우 바람직하다. 대안적으로, 기준값은 인간 또는 동물(돼지, 쥐) 혈액의 완충 용량으로 나타내며; 이러한 경우, 혈액의 완충 용량은 상기 단계 2에 설명된 바와 같이 결정된다.

[0128] 4. 만약 주어진 용액의 완충 용량(mmol/l)이 기준값(mmol/l)을 초과하는 경우, 주어진 용액은 본 명세서에 기재된 시스템 및 발명에 따른 완충 용량을 갖도록 결정된다.

[0129] 완충 용량을 결정하기 위한 분석에서, 적정뿐만 아니라 모든 pH 측정은 실온 (모든 용액 및 장비의 온도; 주위 온도)에서 수행된다. 상기 분석은 간단하며, 본 명세서의 지침 및 흔한 일반적인 지식에 기초하여 최소한의 노력으로 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 기술자에 의해 수행될 수 있다. 이에 의해, 주어진 액체의 완충 용량을 과도한 부담 없이 쉽고 확실하게 결정할 수 있다.

[0130] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 정의된 바와 같이 완충 용량의 결정의 예시는 하기 실시예 1에서 주어진다. 이 실시예에 개시된 바와 같이, pH 7.45를 갖는 혈장은 일반적으로 12 mmol/l의 완충 용량을 갖는다. 그러나, 다른 공급원(다른 종 및/또는 다른 개체)으로부터 혈장은 상이한 완충 용량을 갖는 것으로 생각할 수 있다. 다른 가능한 혈장 완충 용량은 3 내지 30 mmol/l, 바람직하게는 4 내지 25 mmol/l, 바람직하게는 5 내지 20 mmol/l, 바람직하게는 6 내지 19 mmol/l, 바람직하게는 7 내지 18 mmol/l, 바람직하게는 8 내지 17 mmol/l, 바람직하게는 9 내지 16 mmol/l, 바람직하게는 10 내지 15 mmol/l, 바람직하게는 11 내지 14 mmol/l, 바람직하게는 12 내지 13 mmol/l의 범위에 있다.

[0131] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 따른 투석액은 전형적으로 혈액의 완충 용량을 초과하는 완충 용량을 갖는 것이 바람직하다. 개인, 예를 들어 환자의 혈액이 본 발명의 과정 또는 방법으로 치료될 때,  $H^+$  이온에 대한 완충 용량은 바람직하게는 개인, 예를 들어 환자의 혈액의 완충 용량을 초과하도록 선택된다.

[0132] 투석액의 pH

[0133] 투석액의 바람직한 pH 범위는 pH 8.0 내지 pH 11, pH 8.0 내지 pH 10.0, pH 8.0 내지 pH 9.5, 및 바람직하게는

pH 8.0 내지 pH 9.0을 포함한다. 따라서, 투석액 내 존재하는 적어도 하나의 완충제의 적어도 하나의 pKa값은 pH 7.0 내지 pH 11.0; pH 8.0 내지 10.5, 8.0 내지 10.0, 8.0 내지 9.5, 및 바람직하게는 8.0 내지 9.0의 범위 내에 있다. 만약 하나 초과와 완충제가 존재한다면, 이들 각각은 상기 범위 또는 부분 범위 내 pKa값을 갖는 것이 바람직하다. 만약 적어도 하나의 완충제가 하나 초과와 pKa값을 갖는다면, 적어도 하나의 상기 pKa값, 바람직하게는 하나 초과와 상기 pKa값은 상기 범위 또는 부분 범위 내에 속한다. 7.0 내지 11.0 범위의 적어도 하나의 pKa값을 갖는 임의의 완충제는 이론상 바람직한 pH 범위로 완충하기에 적합하다. 그러나, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법과 관련하여, 완충제는 투석 대상인 인간 또는 동물에 독성이 없거나 바람직하지 않은 부작용을 유발하지 않도록 선택되어야 한다. 특히 적절한 완충제는 탄산염/중탄산염 시스템, 트리스(Tris), 및 수용성 단백질(바람직하게는 알부민)이며, 모두 상기 정의된 바와 같다. 투석액의 다른 적합한 pH값은 pH 7.75 내지 pH 9.0의 범위이다. 일반적으로, 바람직한 pH값은 pH 7.75 내지 pH 9.0, 바람직하게는 pH 8.0 내지 pH 9.0, 바람직하게는 pH 8.1 내지 pH 8.9, 바람직하게는 pH 8.2 내지 pH 8.8, 바람직하게는 pH 8.3 내지 pH 8.7, 더욱 바람직하게는 pH 8.4 내지 pH 8.6, 및 가장 바람직하게는 pH 8.5 또는 그 주변의 범위에 있다. 이들은 일반적으로 바람직한 범위 및 부분 범위라는 점에 유의해야 한다. 특정 환자 하위 군에서 혈액을 처리하기 위한 것과 같은 특정 목적을 위해, 하기에 기술된 바와 같이 대안적인, 상이한 또는 부분적으로 분기(diverging) 범위가 바람직할 수 있다. pH는 본 명세서에서 고려되는 범위 내의 중탄산염 및 헤모글로빈과 같은 완충 물질의 양 또는 농도에 의해 조정될 수 있고, 및/또는 염산 또는 수산화나트륨과 같은 산 또는 염기의 첨가에 의해 조정될 수 있다.

[0134] 수용액의 pH에 영향을 줄 수 있는 이온 또는 물질을 포함하는 다른 작은 분자뿐만 아니라 중탄산염 및 수소 양이온은 본 발명의 과정 동안 반투과성 막을 가로지를 수 있다. 따라서, 투석액의 pH는 혈액이 투석액과 접촉하는 단계의 과정 동안 일정하게 유지될 필요는 없다. 따라서, 정확한 의미로, 본 명세서에 정의된 바와 같은 투석액의 pH는 바람직하게는 혈액과 접촉하기 직전의 단계에서, 예를 들어 상기 투석액이 본 명세서에 정의된 투석 유닛의 제2 챔버로 들어가는 단계에서 투석액에 대해 정의된다.

[0135] 투석액에서 완충제

[0136] 투석액에 존재하는 적절한 완충제는 특히 하기의 임의의 하나 또는 그 이상을 포함한다: 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(Tris(hydroxymethyl)aminomethane) (Tris, THAM); 탄산염/중탄산염; 수용성 단백질, 바람직하게는 알부민.

[0137] - 중탄산염은 10.3의 산도(pKa)를 특징으로 한다(짜염기 탄산염). 따라서, 중탄산염을 포함하는 수용액에서, 용액의 pH에 따라 탄산염도 존재할 수 있다. 편의상, "탄산염/중탄산염"이라는 표현은 본 명세서에서 중탄산염 및 이의 상응하는 염기 탄산염 모두를 지칭하기 위해 사용된다. "탄산염/중탄산염 농도" 또는 "(결합된) 탄산염/중탄산염 농도" 등은 본 명세서에서 탄산염 및 중탄산염의 전체 농도를 지칭한다. 예를 들어, "20 mM 탄산염/중탄산염"은 20 mM 전체 농도의 중탄산염 및 이에 상응하는 염기 탄산염을 갖는 조성물을 의미한다. 탄산염 대 중탄산염의 비율은 일반적으로 조성물의 pH에 의해 지시될 것이다.

[0138] 수용액의 pH에 영향을 줄 수 있는 이온 또는 물질을 포함하는 다른 작은 분자뿐만 아니라 중탄산염 및 수소 양이온은 본 발명의 과정 동안 반투과성 막을 가로지를 수 있다. 따라서, 정확한 의미에서, 본 명세서에 정의된 바와 같은 투석액의 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도는 바람직하게는 혈액과 접촉하기 직전의 단계, 예를 들어 투석액이 본 명세서에 기재된 바와 같이 투석 유닛의 제2 챔버로 들어가는 단계의 투석액에 대해 정의된다.

[0139] 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(Tris(hydroxymethyl)aminomethane)은 보통 "트리스(Tris)"로 불린다. 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄은 또한 "THAM"으로 알려져 있다. 트리스는 화학식  $(\text{HOCH}_2)_3\text{CNH}_2$ 를 갖는 유기 화합물이다. 트리스의 산도(pKa)는 8.07이다. 트리스는 무독성이며 종래에 생체내(*in vivo*)에서 산성혈증을 치료하기 위해 사용되어 왔다(예를 들어, Kallet *et al.*, *Am. J. of Resp. and Crit. Care Med.* 161: 1149-1153; Hoste *et al.*, *J. Nephrol.* 18: 303-7.). 트리스를 포함하는 수용액에서, 상응하는 염기는 존재할 뿐만 아니라, 용액의 pH에 의존한다. 편의상, "트리스(Tris)"라는 표현은 본 발명에서 다르게 지시되지 않는 한, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 및 이의 상응하는 염기를 의미하는 것으로 사용된다. 예를 들어, "20 mM Tris"는 20 mM 전체 농도의 트리스 및 이에 상응하는 염기를 갖는 조성물을 지칭한다. 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 대 이에 상응하는 염기의 비율은 조성물의 pH에 의해 지시될 것이다. 수용액의 pH에 영향을 줄 수 있는 이온 또는 물질을 포함하는 다른 작은 분자뿐만 아니라 트리스 및 이의 짜염기는 본 명세서에 기재된 방법 동안 반투과성 막을 가로지를 수 있다. 따라서, 정확한 의미에서, 본 명세서에 정의된 바와 같이 투석액의 트리스 농도는 바람직하게는 혈액과 접촉하기 직전의 단계, 예를 들어 본 명세서에 기재된 바와 같이 투석 유닛의 제2 챔버로 투석액이 들어가는 단계의 투석액에 대해 정의된다.

- [0140] - 수용성 단백질은 적어도 하나의 이미다졸(히스티딘 곁(side)) 사슬 및/또는 적어도 하나의 아미노기(리신) 곁사슬 또는 적어도 하나의 설프하이드릴(sulphydryl)(시스테인) 곁사슬을 갖는 경우, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 목적에 적합하다. 이들 곁사슬은 일반적으로 7.0 내지 11.0 범위의 pKa값을 갖는다. 단백질의 적어도 10 g/l가 본 발명의 투석액의 범위 내 pH, 예를 들어 pH 8.0을 갖는 수용액에 용해될 수 있는 경우, 단백질은 수용성이라는 정의에 속한다. 본 발명과 관련하여 가장 바람직한 수용성 단백질은 하기 정의된 바와 같은 알부민이다.
- [0141] - 알부민은 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법과 관련하여 바람직한 수용성 단백질이다. 일반적으로, 알부민은 전형적으로 각각의 pKa값을 갖는 여러 아미노산 곁사슬로 인해, 바람직한 pH 범위에서 우수한 완충 용량을 갖는다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에서, 알부민은 바람직하게는 인간 혈청 알부민과 같은 인간 또는 동물의 혈청 알부민, 동물 알부민(예를 들어, 소 혈청 알부민), 또는 대안적으로 유전적으로 조작된 알부민, 또는 이들 중 임의의 하나 또는 그 이상의 혼합물이다. 알부민 및 적어도 하나의 추가 담체 물질을 포함하는 혼합물이 또한 가능하다. 임의의 경우에, 본 발명에 명시된 알부민 농도는 알부민의 하나의 단일 유형(예를 들어, 인간 혈청 알부민) 또는 다양한 유형의 알부민 혼합물이 사용되는지와 무관하게, 알부민의 전체 농도를 지칭한다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에서 사용된 투석액은 10 내지 60 g/l 알부민, 바람직하게는 15 내지 30 g/l 알부민, 바람직하게는 20 내지 25 g/l 알부민, 및 가장 바람직하게는 30 또는 약 30 g/l 알부민을 특징으로 한다. 알부민의 농도는 또한 %값으로 표시될 수 있으며; 즉, 20 g/l 알부민은 2 % 알부민(wt./vol)에 상응한다. 알부민은 본 발명에 따른 투석액 내 제2 완충제이다. 투석액 내 알부민은 그의 완충 용량에 기여하며, 카바미노기 형태의 탄산염에 결합한다. 알부민이 혈액과 같은 액체를 적절하게 완충할 수 있는 pH 범위는 본 발명이 속하는 기술분야에, 예를 들어 생화학 교과서로부터 잘 알려져 있다. 투석액 내 알부민의 존재는 혈액으로부터 단백질 결합 물질의 제거를 촉진한다. 수소 양이온, 이산화탄소 및 독소와 같은 화합물을 흡착 또는 결합시키는 이의 성질의 관점에서, 알부민은 또한 흡착제, 또는 흡착제 분자로 보다 일반적으로 지칭될 수 있다.
- [0142] 상기 설명된 유형의 원하지 않는 물질의 결합을 위한 알부민의 적합성, 및 따라서 체외 이산화탄소 제거 및 혈액 pH 조절 방법에서의 이의 적합성에 더하여, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에서와같이 투석액 내 알부민의 존재는 또한 단백질 결합 독소의 제거를 보다 가능하게 하거나 증진시킨다. 이러한 목적을 위해 투석액에 존재하는 알부민의 용량을 이용할 수 있다: 일반적으로, 알부민은 결합되지 않은 독소에 결합하는 것으로 알려져 있으며, 이 특성은 알부민이 투석액 내 존재할 때 장점이 될 수 있으며, 따라서 혈액으로부터 투석액으로 반투과성 막을 가로지르는 독소의 결합을 가능하게 한다. 이러한 방법은 "알부민 투석"으로 불린다(예를 들어 그 전문이 본 명세서에 참고문헌으로 포함된 WO 2009/071103 A1 참조).
- [0143] 탄산염/중탄산염의 적절한 전체 농도(두 물질이 함께 결합된 농도)는 0 내지 40 mmol/l이다. 투석액 내 탄산염/중탄산염의 존재는 투석액의 완충 용량에 기여한다. 그러나, 탄산염/중탄산염의 농도가 낮을수록, 혈액으로부터 CO<sub>2</sub>의 제거가 우수하다. 따라서, 탄산염/중탄산염이 없이, 또는 탄산염/중탄산염의 첨가 없이 투석액을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 중탄산염이 혈액과 같은 액체를 적절하게 완충할 수 있는 pH 범위는 본 발명이 속하는 기술분야, 예를 들어 생화학 교과서에 잘 알려져 있다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 투석액이 제조될 때, 중탄산염은 중탄산나트륨, 중탄산칼륨 등과 같은 임의의 이의 염의 형태로 첨가될 수 있거나, 또는 선택적으로 탄산 탈수효소의 존재 하에서 대안적으로 이산화탄소를 도입하고, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 매우 바람직하게 수산화나트륨과 같은 적절한 염기의 첨가에 의해 필요에 따라 pH를 조정함으로써 간접적으로 첨가될 수 있다. 염의 형태로 첨가하는 경우, 중탄산나트륨 또는 탄산나트륨이 매우 바람직하다. 대안적으로, 칼륨염, 또는 나트륨 및 칼륨염의 혼합물이 사용될 수 있다. 높은 pH(예를 들어, 최대 pH 11)에서 투석액에 첨가하기에 특히 유용한 염은 탄산나트륨 또는 탄산칼륨이다. 일반적으로, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 과정에서 제2 챔버로 진입하는 단계와 관련하여, 투석액 내 바람직한 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도는 10 내지 40 mmol/l, 바람직하게는 15 내지 35 mmol/l, 더욱 바람직하게는 20 내지 30 mmol/l, 및 가장 바람직하게는 30 mmol/l 또는 약 30 mmol/l의 범위에 있다. 이들은 일반적으로 바람직한 범위 및 부분 범위라는 점에 유의해야 한다. 특정한 환자 하위 군으로부터 혈액을 처리하기 위한 것과 같은 특정 목적을 위해, 하기 기술된 바와 같이 대안적인, 상이한 또는 부분적 분기 범위가 바람직할 수 있다. 대안적인 적절한 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도는 0 내지 40 mmol/l, 또는 0 초과 내지 40 mmol/l, 바람직하게는 5 내지 35 mmol/l, 바람직하게는 10 내지 30 mmol/l, 더욱 바람직하게는 15 내지 25 mmol/l, 및 가장 바람직하게는 25 mmol/l 또는 약 25 mmol/l 범위에 있다. 투석액이 재사용될 때, (결합된) 탄산염/중탄산염 농도는 제2 챔버로 투석액이 들어가기 전에 결정되며, 필요한 경우 조정된다. 일반적으로, 40 mmol/l 초과 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도는 가능한 부작용의 관점에서 바람직하지 않다.



- [0144] 적합한 트리스 농도는 0 내지 40 mmol/l, 또는 0 초과 내지 30 mmol/l, 바람직하게는 5 내지 25 mmol/l, 바람직하게는 10 내지 20 mmol/l, 보다 바람직하게는 약 15 mmol/l의 범위이다. 대안적인 적합한 트리스 농도는 0-38 mmol/l, 또는 0-20 mmol/l의 범위이다.
- [0145] 알부민의 적합한 농도는 10 내지 60 g/l(즉, 1 내지 6 g/100 ml)이다. 본 상세한 설명에서, g/l, 및 g/100 ml 는 부피(알부민 함유 액체의 최종 부피) 당 그램 수를 지칭한다. 바람직하게는, 알부민은 투석액에 존재하는 유일한 완충제가 아니다. 따라서, 바람직하게는, 알부민 외에 탄산염/중탄산염 또는 트리스가 존재한다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 따른 바람직한 투석액은 (i) 탄산염/중탄산염 및 (ii) 알부민 모두; 또는 (i) 트리스 및 (ii) 알부민 모두를 특징으로 한다. 특히, 탄산염/중탄산염이 투석액에 첨가되지 않을 때(즉, 투석액 내 탄산염/중탄산염 농도가 0 mmol/l 또는 0 mmol/l 근처일 때), 트리스 및 알부민 모두가 투석액에 존재하는 것이 바람직하다. 대안적으로, 트리스는 투석액에 포함된 유일한 완충제이다.
- [0146] 트리스, 탄산염/중탄산염 및 알부민의 모든 상기 범위 및 농도는 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에서 조합될 수 있다.
- [0147] 투석액의 추가 특성
- [0148] 투석액은 전형적으로 물을 포함한다. 일반적으로 투석액의 50 % (vol./vol.) 이상, 60 % (vol / vol) 이상, 70 % (vol / vol) 이상, 80 % (vol / vol) 이상, 또는 90 % (vol./vol.) 이상은 물이다. 다른 수 혼화성(water-miscible) 액체가 또한 투석액에 포함될 수 있다.
- [0149] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 원하지 않는 물질을 제거하기 위한 과정뿐만 아니라 상기 목적에 적합한 투석액을 제공한다. 본 명세서에 기재된 임의의 및 모든 특정 투석액은 본 발명의 주제이다.
- [0150] 바람직하게는, 알부민은 투석액에 존재하는 유일한 완충제가 아니다. 따라서, 바람직하게는, 알부민 외에 탄산염/중탄산염 또는 트리스가 존재한다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 따른 바람직한 투석액은 (i) 탄산염/중탄산염 및 (ii) 알부민 모두; 또는 (i) 트리스 및 (ii) 알부민 모두를 특징으로 한다. 대안적인 바람직한 투석액은 유일한 완충제로서 트리스를 포함하며, 즉 첨가된 탄산염/중탄산염 또는 알부민을 포함하지 않는다. 일반적으로, 탄산염/중탄산염, 알부민 및 트리스는 완충제이므로, 원하는 범위 내에서 pH의 유지에 모두 기여할 수 있다. 이들 완충제는 상기 정의된 pH 범위에서 적어도 하나의 pKa값을 갖는다.
- [0151] 혈액에 노출이 시작될 때 (제2 챔버로 진입) 항상 투석액을 원하는 pH로 유지할 필요는 없다. 특히 투석액이 재사용될 때, 하기 설명된 바와 같이, pH 및 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도가 시간에 따라 변할 수 있다. 그러나, 제2 챔버로 진입하는 단계에서, 투석액은 특정한 pH 및 중탄산염/알부민 농도에 맞게 조정된다. 예를 들어, 투석액이 제2 챔버로 진입하기 전에 적어도 하나의 pH 측정 장치를 통해 pH가 측정될 수 있다. 선택적으로, pH는 적어도 하나의 pH 측정 장치에 의해 추가적으로 측정될 수 있다.
- [0152] 본 발명에 유용한 제1 특정 투석액은 0 내지 40 mmol/l 탄산염/중탄산염(바람직하게는 10 내지 40 mmol/l 탄산염/중탄산염), 10 내지 60 g/l 알부민(즉, 1 내지 6 g/100 ml 알부민)을 특징으로 하며, pH 7.75 내지 pH 11.0, 바람직하게는 pH 8.0 내지 pH 10.0, 및 더욱 바람직하게는 pH 8.0 내지 pH 9.0 범위의 pH를 갖는다. 바람직한 탄산염/중탄산염 농도는 상기 명시된 바와 같다.
- [0153] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 유용한 제2 특정 투석액은 0 내지 40 mmol/l 트리스 (바람직하게는 1 내지 20 mmol/l 트리스), 10 내지 60 g/l 알부민(즉, 1 내지 6 g/100 ml 알부민)을 특징으로 하며, pH 7.75 내지 pH 11.0, 바람직하게는 pH 8.0 내지 pH 10.0, 및 더욱 바람직하게는 pH 8.0 내지 pH 9.0 범위의 pH를 갖는다. 바람직한 트리스 농도는 상기 명시된 바와 같다.
- [0154] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 유용한 제3 특정 투석액은 0 내지 40 mmol/l 트리스 (바람직하게 1 내지 20 mmol/l 트리스)를 특징으로 한다. 바람직한 트리스 농도는 상기 명시된 바와 같다. 적절한 완충 용량은 일반적으로 pH가 상대적으로 높을 때 트리스-완충 투석액에 대해 제공된다. 따라서, 탄산염/중탄산염 및 알부민과 같은 추가의 완충제가 없는 경우, 투석액의 pH는 적절하게 특히 높으며, 예를 들어 8.5 내지 11.0, 또는 9.0 내지 10.5, 바람직하게는 9.0 내지 10.0이다.
- [0155] 투석액은 또한 만약 필요한 경우 혈액으로 수송을 위해 다른 막-투과성 소분자, 예를 들어 포도당을 특징으로 할 수 있다. 바람직하게는, 투석액은 칼슘 ( $Ca^{2+}$ ) 이온을 특징으로 한다. 유리(free) 칼슘 이온만을 포함하는 종래 기술의 투석액과 대조적으로, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 투석액은 칼슘 이온이 알부민

에 적어도 부분적으로 결합되는 것을 특징으로 한다. 일반적으로, pH 값이 높을수록, 보다 많은 칼슘이 알부민에 결합되며, 혈액과 교환 가능한 것은 적어진다. 따라서, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 따라 알부민-함유 투석액 내 전체 칼슘은 최신 기술에 따라 투석액으로 알려진 높은 칼슘 농도를 함유한다. 특히, 알부민-함유 투석액의 칼슘 이온 농도는 1.7 mmol/l 또는 그 이상이다. 이는 이용 가능한 충분한 유리 칼슘을 제공하기 위해, 즉 혈액 내 유리 칼슘 이온 농도를 감소시키지 않기 위해 바람직하다 (실시예 3 참조).

- [0156] 바람직하게는 투석액은 2 내지 4 mmol/l 칼슘( $\text{Ca}^{2+}$ ) 이온, 더욱 바람직하게는 2.4 - 2.6 mmol/l 칼슘 이온을 특징으로 한다. 칼슘 이온은 임의의 적합한 염의 형태, 예를 들어 염화칼슘으로 첨가될 수 있다. 혈액에도 칼슘이 포함되어 있기 때문에 투석액에 칼슘의 추가는 유익하다. 투석액 내 칼슘의 존재는 혈액으로부터 투석액으로 칼슘 이온의 원하지 않는 순 유출(net flux)(누출(leaking))을 방지한다. 칼슘 이온은 (매우) 염기성 pH에서 침전될 수 있는 것으로 알려져 있지만, 칼슘의 존재는 반투과성 막을 가로 질러 혈액과 접촉하는 단계에서 투석액의 최대 pH값 9.0의 관점에서 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법과 양립할 수 없다. 투석액이 10 이상의 pH를 갖는 경우, 칼슘 이온과 같은 일부 이온(및 다른 것)은 불용성이 된다. 따라서, 만약 투석액이 9 이상의 pH를 갖는 경우, 칼슘 이온(및 다른 불용성 이온)이 존재하지 않는 것이 바람직하다. 환자가 이러한 이온을 고갈시키지 않도록, 투석액이 상기 범위의 pH를 갖는다면, 이들은 환자의 혈액에 직접 주입되어야 한다.
- [0157] 바람직하게는, 투석액은 투석되는 혈액의 삼투압과 실질적으로 동일한 삼투압을 갖는다.
- [0158] 상기 외에, 효소 탄산 탈수효소는 투석액에 첨가될 수 있거나, 투석액 내 존재할 수 있다. 탄산 탈수효소는 이산화탄소로부터 중탄산염( $\text{HCO}_3^-$ ) 및  $\text{H}^+$ -이온으로 가역 반응을 촉진하는 효소이다. 탄산 탈수효소는 체외 혈액 순환에 첨가될 수 있다. 또한 탄산 탈수효소로 제1 또는 제2 챔버의 내부 표면을 코팅하는 것이 가능하다. 일반적으로, 및 상기 설명된 양태에 추가하여, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 생리학적 목적에 적합한 투석액은 바람직하게 적절한 농도의 원하는 전해질, 영양소 및 완충제를 포함하여, 환자의 혈액 내 이들의 수준이 조절될 수 있으며, 예를 들어 정상 생리학적 값, 또는 임의의 다른 원하는 또는 지시된 값으로 조절될 수 있다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 따른 투석액의 최적의 성분은 전해질, 바람직하게는 당 및/또는 염(음이온/양이온/양쪽성 이온)으로부터 선택된 것을 포함한다. 전형적인 양이온은 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 이온을 포함하며; 전형적인 음이온은 염소,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ 를 포함하며; 전형적인 양쪽성 이온은 아미노산(예를 들어, 히스티딘) 및 펩티드 또는 과실산의 염을 포함한다.
- [0159] 바람직하게는, 투석액은 첨가된 아세트산 및 첨가된 아세트산염을 포함하지 않는다. 바람직하게는, 투석액 내 아세트산의 결합된 농도는 4 mmol/l 미만, 3 mmol/l 미만, 2 mmol/l 미만, 1 mmol/l 미만, 가장 바람직하게는 0 mmol/l이다.
- [0160] 상기 방법에 투석액의 적용
- [0161] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 사용되는 투석액의 일반적인 다양성, 즉 혈액의 pH를 조절하기 위한 적합성뿐만 아니라 이산화탄소를 혈액으로부터, 직접적으로 또는 간접적으로, 제거하기 위한 적합성뿐만 아니라, 이들의 조합을 고려하여, 투석액은 특정한 목적을 구체적으로 또는 주로 해결하기 위해 설계될 수 있다. 예를 들어, 투석액은 혈액 pH를 조절하기 위한 목적, 또는 이산화탄소를 -직접적으로 또는 간접적으로 제거하기 위한 목적으로 설계될 수 있다. 이와 관련하여, 투석액의 설계 및 적용이라는 용어는 상호 교환적으로 사용되며, 반투과성 막을 통해 혈액에 노출되기 직전, 즉 제2 챔버로 진입하는 단계의 투석액을 지칭한다.
- [0162] 예를 들어, 대사성 산증을 겪고 있는 대상체로부터의 혈액이 본 발명의 과정에 적용되는 경우, 이산화탄소의 제거가 바람직하지 않을 수 있거나 지시되지 않을 수 있지만 일반적으로 pH를 조절하는 것이 바람직할 것이다. 바람직하게는  $\text{H}^+$  이온을 제거함으로써,  $\text{CO}_2$ 는 중탄산염의 생성원이 된다. 다른 실시예에서, 호흡성 산증을 겪고 있는 대상체로부터의 혈액이 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 적용되는 경우, 일반적으로 pH를 조절하고 이산화탄소를 제거하는 것으로 바람직할 것이다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 사용된 투석액은 본 명세서에 기재된 투석액의 일반적인 프레임워크 내에서 이러한 목적에 적합할 수 있다.
- [0163] 투석액 및 혈액의 중탄산염( $\text{HCO}_3^-$ ) 농도에 따라, 중탄산염은 반투과성 막의 한쪽의 투석액과 다른 쪽의 혈액 사이의 농도 구배를 따라 혈액으로부터 제거될 수 있다. 즉, 투석액 내 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도가 혈액 내 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도보다 낮은 한, 중탄산염은 농도 구배에 따라 혈액에서 투석액으로 제거될

것이다. 만약 혈액으로부터 중탄산염의 제거가 바람직하지 않거나 지시되지 않으면, 투석액의 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도는 혈액의 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도보다 낮지 않도록 선택된다. 이와 관련하여, "낮지 않다 (not lower)"는 같거나 더 높은 것, 예를 들어 약간 더 높다는 것을 의미하지만, 일반적으로 대략 동일하거나 또는 동일함을 의미한다.

[0164] 일반적으로, 대사성 산증을 앓고 있는 대상체로부터 혈액을 치료하기 위해 조정된 투석액은 바람직하게는 16 내지 40 mmol/l의 농도 범위의 중탄산염을 포함한다. 바람직하게는, 세포의 산성혈증을 피하기 위해 치료 과정 동안 농도가 천천히 증가된다. 그러한 목적을 위한 (결합된) 탄산염/중탄산염의 바람직한 실시예는 25 내지 35 mmol/l, 또는 (약) 30 mmol/l의 범위를 포함한다.

[0165] 한편, 일반적으로 호흡성 산증을 앓고 있는 대상체로부터 혈액을 처리하기 위해 조정된 투석액은 바람직하게는 0 내지 40 mmol/l, 또는 대안적으로 5 내지 40 mmol/l 또는 10 내지 40 mmol/l의 농도 범위의 중탄산염을 포함한다. 이러한 목적을 위한 (결합된) 탄산염/중탄산염의 바람직한 실시예는 15 내지 35 mmol/l, 20 내지 30 mmol/l, 또는 (약) 25 mmol/l의 범위를 포함한다.

[0166] pH 조정에 대한 적합성

[0167] 혈액에서 CO<sub>2</sub> 및 중탄산염 이온과 같은 대사 물질을 효과적으로 제거하는 것 외에도, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 또한 혈액의 pH를 원하는 수준으로 조절할 수 있게 한다. 이는 산성 혈액, 예를 들어 산성혈증 환자의 혈액의 치료에 적합하다. 혈액 pH는 pH 6.8 내지 pH 8.5 범위 내의 미리 결정된 값 또는 미리 결정된 범위로 조정되는 것이 바람직하다. 혈액 단백질의 변성 및/또는 혈액 성분의 침전과 같은 원하지 않은 부작용의 관점에서, 그 범위 밖의 혈액 pH 값은 바람직하지 않다. 일반적으로, 혈액 pH 값 또는 범위를 조정하는 것은 혈액이 제1 챔버(chamber)로부터 나가는 단계에서 상기 조정된 값 또는 범위를 특징으로 한다는 것을 의미한다.

[0168] 건강한 인간 대상체의 생리학적 혈액은 일반적으로 7.35 내지 7.45 범위, 즉 약 7.40의 pH를 갖는 경우, 일부 실시예에서 상기 혈액 pH를 그 범위를 포함하는 범위 또는 값으로, 즉 7 내지 8.5 7.0 내지 7.8, 7.2 내지 7.6, 또는 7.3 내지 7.5로 조정하는 것이 바람직하다. 바람직한 실시예에서, 건강한 인간 대상체의 생리학적 혈액 값에 가까운 값으로 조정할 때, 상기 혈액 pH를 pH 7.35 내지 7.45, 바람직하게는 7.36 내지 7.44, 더욱 바람직하게는 7.37 내지 7.43, 더욱 바람직하게는 7.38 내지 7.42, 더욱 바람직하게는 7.39 내지 7.41, 및 가장 바람직하게 약 7.40의 값 또는 범위로 조정하는 것이 바람직하다.

[0169] 하기 구체적으로 설명된 바와 같이, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 산성혈증을 겪고 있는 대상체 (산성혈증 환자), 즉 대사성 및/또는 호흡성 산증을 겪고 있는 대상체를 치료하기에 특히 적합하다. 산성혈증 환자로부터 혈액을 처리하기에 지시된, 또는 적합한 실시예에서, 상기 혈액 pH를 7.40 초과와 보다 엄격성인, 7.40 초과 내지 8.0, 7.5 내지 7.9, 또는 7.6 내지 7.8, 바람직하게는 pH 7.65 내지 7.75의 범위 내로, 예를 들어 7.7의 범위 또는 값으로 조정하는 것이 바람직할 수 있다.

[0170] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에서 혈액 pH의 조정은 사용된 투석액의 완충 용량 및 H<sup>+</sup> 및 OH<sup>-</sup> 이온의 반투과성 막의 투과성으로 인해 기술적으로 실현 가능하다. 따라서, 완충 투석액을 사용함으로써, 혈액의 pH 조정이 달성될 수 있다. H<sup>+</sup> 및 OH<sup>-</sup> 이온은 반투과성 막을 통과할 수 있으며, 각각의 농도 구배에 걸쳐 그렇게 할 것이다.

[0171] 임의의 특정 이론에 구속되지 않고, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 투석액의 우수한 완충 용량을 고려하여 H<sup>+</sup> 이온이 혈액으로부터 제거되는 것으로 이해된다. 또한, 반투과성 막의 한쪽 또는 양쪽에서 투석액에 의해 제공되는 OH<sup>-</sup> 이온과 반응하여 소량의 H<sup>+</sup> 이온이 제거되는 것으로 생각된다. 혈액에서 이산화탄소의 제거뿐만 아니라, (OH<sup>-</sup> 이온과의 반응에 의해) 혈액에서 H<sup>+</sup> 이온의 제거는 혈액의 산-염기 균형을 조정할 수 있게 한다. 하기 상세히 설명되는 바와 같이, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 사용된 투석액은 필요에 따라, 예를 들어 투석 치료를 받는 환자의 필요에 기초하여 조정될 수 있다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 따라서 이산화탄소의 우선적 제거, 또는 혈액 pH의 우선적 조정, 또는 둘 다를 허용한다. 이러한 다능성은 본 발명에 정의된 일반적인 범위 내에서, 각각 서로 독립적으로, 투석액의 pH를 조정하고 투석액에서 완충 물질(특히 알부민 및 중탄산염)의 농도를 조정할 수 있는 가능성에 의해 제공된다.

- [0172] 독소의 제거를 위한 적합성
- [0173] 일부 실시예에서, 더욱 원하지 않는 물질, 또는 추가적으로 원하지 않는 물질은 혈액으로부터 제거될 수 있다. 각각의 실시예에서, 이러한 더욱 원하지 않는 물질은 독소, 예를 들어 단백질-결합 독소이다. 이러한 실시예에서, 혈액으로부터 적어도 2개의 원하지 않는 물질, 예를 들어 상기 명시된 적어도 하나의 원하지 않는 물질, 및 추가적으로 독소를 제거함을 목적으로 한다. 본 발명에서 사용된 독소라는 용어는 특별히 제한되지 않으며, 대사 산물, 예를 들어 빌리루빈(bilirubin), 담즙산(bile acids); 구리; 간부전으로 축적된 호르몬 또는 약물과 같은 다른 물질을 포함하는 신체 또는 동물 몸체에 독성인 임의의 물질을 지칭한다. 전형적으로, 상기 독소는 신체 또는 동물 몸체의 혈액 내 단백질 결합된 것이다. 일반적으로, 단백질-결합 독소는 혈액 투석으로 거의 제거되지 않는다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에서와 같이 투석액 내 알부민의 존재는 단백질-결합 독소의 제거를 가능하게 하거나 증진시킨다: 혈액에서, 단백질-결합 독소의 작은 비율은 용액 내 유리(free) 형태이며, 이러한 비율은 투석기 내 반투과성 막을 통해 확산될 수 있고 투석액 내 흡착제(알부민)의 자유 결합 부위에 결합할 수 있다.
- [0174] 반투과성 막 및 이를 포함하는 장치
- [0175] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 적합한 장치는 혈액을 수용하기에 적합한 제1 챔버 및 투석액을 수용하기에 적합한 제2 챔버를 특징으로 한다. 제1 챔버 및 제2 챔버는 적어도 하나의 반투과성 막에 의해 분리된다.
- [0176] 적절하게는, 제1 챔버는 다수의 제1 챔버들로 분할된다. 다수는 1 초과인 임의의 정수를 의미한다. 따라서, 일반적으로 다수의 제1 챔버가 장치 내에 존재한다. 바람직하게는 각각의 제1 챔버는 반투과성 막을 가로질러 제2 챔버와 접촉된다. 상기 제1 챔버는 바람직하게는 모세관 형태로 존재한다. 이는 혈액이 반투과성 막을 가로질러 투석액과 접촉하면서 모세관을 통해 흐르도록 한다.
- [0177] 선택적으로, 다수의 제 2 챔버가 장치 내에 존재한다. 바람직하게는 각각의 제 2 챔버는 반투과성 막을 가로질러 제 1 챔버와 접한다.
- [0178] 장치에서, (다수의) 제1 챔버의 전체 부피 대 (다수의) 제2 챔버의 전체 부피의 비율은 10:1 내지 1:10의 범위 내일 수 있다. 바람직하게는, (다수의) 제2 챔버의 총 부피는 (다수의) 제1 챔버의 총 부피보다 크다. 바람직한 비율은 약 2:1이다.
- [0179] 따라서, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에서, 혈액으로부터 투석액으로 적어도 하나의 원하지 않는 물질의 수송은 반투과성 막을 가로질러 발생한다. 상기 막은 이상적으로 산소, 이산화탄소, 중탄산염,  $H^+$  이온 및 액체가 통과할 수 있다. 혈액을 수용하는 제1 챔버 및 투석액을 수용하는 제2 챔버를 특징으로 하는 장치에서, 반투과성 막은 제1 챔버 및 제2 챔버 사이에 존재한다. 이는 제1 챔버로부터 제2 챔버로 또는 제2 챔버로부터 제1 챔버로 막 투과성 물질의 수송을 가능하게 한다. 전형적으로, 이러한 물질은 막 투과성인 한, 농도 구배를 따라 우선적으로 이동할 것이다.
- [0180] 반투과성 막은 알부민의 크기 또는 성질의 단백질에 대해 투과성이 없다. 그러나, 수성 액체의 pH에 영향을 줄 수 있는 이온 또는 물질을 포함하는 다른 작은 분자뿐만 아니라 중탄산염 및 수소 양이온은 본 발명의 과정 동안 반투과성 막을 통과할 수 있다. 따라서, 투석액의 pH는 혈액을 투석액과 접촉시키는 과정 단계 내내 일정하게 유지될 필요는 없다. 따라서, 정확한 의미에서, 본 명세서에 정의된 바와 같은 투석액의 pH 및 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도는 바람직하게는 상기 접촉 직전 단계, 즉 제2 챔버로 상기 투석액이 들어가는 단계에서 투석액에 대해 정의된다. 즉, 제2 챔버로 들어갈 때 투석액은 pH 8.0 내지 pH 11.0 범위의 pH(또는 본 상세한 설명에 정의된 바와 같은 임의의 바람직한 값 또는 이의 부분 범위)를 갖는다.
- [0181] 반투과성 막을 가로지르는 물질의 이동이 수동적, 즉 농도 구배를 따를 때, 혈액/및/또는 투석액은 예를 들어 각각의 챔버를 통해 이들 액체의 일정한 흐름, 및 선택적으로 교반, 진탕, (대류를 야기하는) 압력 구배 또는 다른 적절한 기계적 활동에 의해 우선적으로 이동된다. 이러한 기계적 활동은 반투과성 막의 표면에 물질의 효율적인 노출, 및 이에 따라 막을 가로지르는 수송의 효율성에 기여하는 것으로 생각된다.
- [0182] 일반적으로, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 적합한 장치에서, 반투과성 막의 노출된 표면은  $0.01\text{ m}^2$  내지  $6\text{ m}^2$ 의 범위 내일 수 있다. 2 개의 투석 유닛이 병렬로 사용되는 경우 최대  $6\text{ m}^2$ 의 (결합된) 표면적이 일반적으로 존재한다. 2 개의 투석 유닛의 이러한 병렬 사용은 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 일 실시예에서 고려된다. 일반적으로, 임의의 하나의 투석 유닛의 노출된 표면적은  $0.01\text{ m}^2$



내지  $3 \text{ m}^2$ , 예를 들어  $0.1 \text{ m}^2$  내지  $2.2 \text{ m}^2$ 의 범위 내이다. 일반적으로, 이 범위의 하부에 있는 표면적은 어린이의 치료에 특히 적합하다. 노출된 표면적은 일 측면의 제1 챔버에 노출된, 및 다른 측면의 제2 챔버에 동시에 노출된 반투과성 막의 영역을 지칭한다. 양 챔버에 동시에 노출되지 않지만, 예를 들어 고정 수단에 고정되거나 그렇지 않으면 노출되지 않는 막의 임의의 추가 구획은 노출된 표면적의 일부로 간주되지 않는다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 동일한 투석 유닛 또는 하나 초과 투석 유닛에서 하나 초과 이러한 막을 사용하는 것이 가능하다. 만약 1개 초과 투석 유닛이 사용되는 경우, 이러한 1개 초과 투석 유닛은 체외 혈류의 관점에서 일렬로, 또는 병렬로 존재할 수 있다. 바람직하게는 상기 개시된 바와 같이 각각 노출된 표면적을 갖는 2 개의 투석을 위한 장치가 있다.

[0183] 따라서 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 이산화탄소 및 수소 양이온 및 중탄산염과 같은 다른 화합물의 (투석막을 통한) 투석액으로의 전달을 허용한다. 그러므로, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은  $\text{CO}_2$  제거에 적합한 액체/액체 투석 시스템 및 방법으로 지칭될 수 있다. 이는 통상적인 방법보다 혈액에서  $\text{CO}_2$ 와 같은 대사 물질을 보다 효율적으로 제거할 수 있게 한다.

[0184] 카바미노헤모글로빈 및 용해된 이산화탄소는 중탄산염( $\text{HCO}_3^-$ )/ $\text{H}^+$ -이온 쌍과 평형을 이루지만, 빠른 전환에는 효소 탄산 탈수효소가 필요하다. 선택적으로, 반투과성 막은 탄산 탈수효소 활성을 포함한다. 이는 혈액과 접촉하는 면 및/또는 투석액과 마주보는 면에 탄산 탈수효소로 막을 코팅함으로써 달성될 수 있다.

[0185] 적절하게는, 하나의 챔버는 반투과성 막의 각 측면에 제공되며, 즉 반투과성 막의 일 측면상의 제1 챔버, 및 반투과성 막의 다른 측면에 제2 챔버가 제공된다. 다시 말해, 장치는 반투과성 막에 의해 분리된 두 개의 구획을 특징으로 하는 장치가 적합하게 사용된다. 바람직하게는, 제1 챔버, 반투과성 막 및 제2 챔버는 하나의 장치에 존재한다. 따라서, 혈액은 제1 챔버 내에 존재하며, 투석액은 제2 챔버 내에 존재하며, 상기 챔버들은 상기 반투과성 막에 의해 분리된다. 또한 효소 탄산 탈수효소로 반투과성 막을 코팅하는 것이 가능하다.

[0186] 적절하게는, 반투과성 막을 가로 질러 각각 제 2 챔버와 접촉하는 다수의 제 1 챔버가 존재한다. 이러한 다수의 제 1 챔버는 모세관 형태를 가질 수 있으며; 따라서, 이 실시예의 과정에서, 혈액은 모세관을 통해 흐른다.

[0187] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법을 정적 시스템에서, 즉 챔버를 유동(유입, 통과 및 방출)함이 없이 혈액이 제1 챔버 내에 지속적으로 존재하는 및 챔버를 유동(유입, 통과 및 방출)함이 없이 투석액이 제2 챔버 내에 지속적으로 존재하는 경우 사용하는 것은 불가능하지 않지만, 반-정적 및 비-정적 실시예가 바람직하다. 비-정적 실시예에서, 혈액은 제1 챔버를 통해 흐르므로, 이는 제1 챔버로 유입, 통과 및 방출되며, 투석액은 제2 챔버를 통해 흐르므로, 이는 제2 챔버로 유입, 통과 및 방출된다. 이들 액체 중의 하나만이 각각의 챔버를 통해 흐르는 반면, 다른 하나는 이의 각각의 다른 챔버에서 지속적으로 존재하는, 즉 각각의 다른 챔버를 통해 각각의 다른 액체의 유동(유입, 통과 및 방출)이 없는 실시예는 반-정적으로 명명된다. 따라서, 바람직하게는, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에서, 혈액은 제1 챔버를 통해 흐르며 투석액은 제2 챔버를 통해 동시에 흐른다. 따라서, 혈액은 혈액 구획(제1 챔버)을 통해 통과되고 투석액은 투석액 구획(제2 챔버)을 통해 통과되는 것이 바람직하다.

[0188] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 종래 기술에서와 같이 가스 스트림(gas stream) (스위프트 가스)을 요구함이 없이,  $\text{CO}_2$ 를 포함하는 상기 정의된 물질의 하나 또는 그 이상의 원하지 않는 물질을 효율적으로 제거하는 것이 가능하도록 한다. 특히, 기체상으로 원하지 않는  $\text{CO}_2$ 를 가져오는 것이 바람직하다거나 또는 요구되지도 않는다. 일반적으로, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 사용된 투석 유닛은 막(예를 들어, 가스 교환 막)을 가로질러 혈액과 접촉하는 기체(스위프트 가스)를 갖는 챔버를 포함하지 않는다.

[0189] 적절하게는, 제1 챔버, 제2 챔버 및 반투과성 막을 갖는 장치는 투석 유닛이며, 선택적으로 투석기에 존재한다. 투석 유닛은 제1 챔버(입구 및 출구)로 및 이로부터 유체(예를 들어 혈액)를 유입 및 제거하기 위한 수단, 및 제2 챔버(입구 및 출구)로 및 이로부터 유체(예를 들어 투석액)를 유입 및 제거하기 위한 수단뿐만 아니라 본 발명에 정의된 바와 같은 제1 챔버, 본 발명에 정의된 바와 같은 제2 챔버, 및 반투과성 막을 특징으로 하는 유닛이다. 따라서, 제1 챔버는 입구 및 출구를 특징으로 하며, 제2 챔버는 입구 및 출구를 특징으로 한다. 따라서, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에서, 투석 유닛은 생물학적 혈액 순환의 일부인 생물학적 유체 구획(제1 챔버), 투석액 순환의 일부인 투석액 구획(제2 챔버), 및 생물학적 유체 구획 및 투석액 구획을 분리하는 반투과성 막을 특징으로 한다. 투석 유닛이 사용될 때, 혈액은 제1 챔버를 통과하며, 투석액은 제2 챔버를

통과한다. 대안적으로, 상기 장치는 한외 여과를 위한 장치(한외 여과 장치)이다. 바람직하게는, 본 명세서에 기재된 방법동안, 제2 챔버는 실질적으로 임의의 기체상을 포함하지 않으며, 즉 액체상에서 실질적으로 오직 투석액으로 채워진다. 따라서, 혈액의 기체 접촉은 환경, 예를 들어 기포 포획기 또는 유사한 장치 하에서 요구되는, 완전히 배제되거나, 최소한으로 제한될 수 있다.

[0190] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 사용되는 반투과성 막은 물 및 물에 용해된 무기 분자에 투과성인 한, 특별히 제한되지 않는다. 적합한 반투과성 막은 반투과성 막을 가로지르는 적어도 하나의 원하지 않는 물질의 수송을 허용한다. 상기 막은 예를 들어 혈액 투석을 위해 현재 사용되는 것과 같이 종래의 반투과성 막 중에서 예를 들어 선택된다. 그러나, 투석을 위해 현재 사용되고 있는 것보다 큰 기공을 갖는 막을 고려하는 것도 생각될 수 있다. 막을 통한 확산은 선택적으로 여과 수단에 의한 대류성 이동에 의해 보조될 수 있다.

[0191] 투석기는 설명된 바와 같이 투석 유닛을 가지며, 추가로 상기 각각의 제1 및 제2 챔버 내로 및 이로부터 유체를 유입 및 제거하기 위한 각각의 수단과 연결된 튜빙(tubing)(입구 및 출구)을 가진다: 제1 챔버(입구 및 출구)에 연결된 튜빙은 인간 또는 동물의 혈액 시스템에 연결되기에 적합하다. 투석기는 투석 막에 의해 분리된 두개의 챔버를 필수적으로 포함하며, 이들 각각은 사용되는 유체의 튜빙 시스템에 연결된다. 선택적으로, 제2 챔버(입구 및 출구)에 연결된 튜빙은 재생 유닛에 연결되기에 적합하다. 후자의 설정은 본 명세서에 그 전문이 참고문헌으로 포함된 WO 03/094998 A1 및 WO 2009/071103 A1뿐만 아니라 이하에 기술된 바와 같이 투석액의 재생(재순환(recirculation), 재순환(recycling))을 허용한다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 사용되는 투석기는 특별히 제한되지 않으며, 예를 들어 혈액 투석을 위해 현재 사용되는 통상적인 투석기일 수 있다. 특정한 실시예에서, HepaWash<sup>®</sup> 시스템(실시예 2)이 본 발명에서 사용된다.

[0192] 추가적 과정 특징 및 파라미터

[0193] 하기 추가적 특징 및 파라미터는 투석 유닛과 관련하여, 즉 제1 챔버, 제2 챔버 및 반투과성 막을 포함하는 장치에서 사용하기에 적합하다. 혈압계, 공기 검출기, 해파린 펌프와 같은 펌핑 장치, 혈액 펌프 등과 같은 투석기의 통상적인 구성요소는 본 발명에 따른 수단 또는 장치의 일부를 형성한다.

[0194] 단일-사용

[0195] 제2 챔버(출구)로부터 방출 이후 투석액을 폐기하는 것이 가능하다. 이러한 실시예는 "단일 사용" 또는 "단일 통과" 과정으로 언급된다. 단일 사용 실시예는 본질적으로 과정의 전체 지속 기간 동안 (제2 챔버의 입구 내로) 새로운 투석액의 첨가를 요구한다. 본 발명과 관련하여 단일 사용이 가능하지만, 하기 설명된 재순환만큼 편리하지는 않다. 따라서, 단일 사용은 본 발명과 관련하여 덜 바람직하다.

[0196] 재순환

[0197] 단일 사용과 반대로, 투석액은 또한 재순환될 수 있다("재순환(recycling)" 또는 "다중 사용" 또는 "다중 통과"). 이를 위해, 제2 챔버(출구)에서 방출되는 투석액("사용된 투석액")은 수집되어 제2 챔버(입구)로 되돌아간다. 알부민은 비교적 비용이 많이 든다. 따라서, 일반적으로 알부민-함유 투석액을 재순환시키는 것이 바람직하다. 다시 말해, 재순환은 상당한 비용 절감을 가져올 수 있다. 재순환은 또한 최대 4000 ml/min의 높은 투석액 유속을 가질 수 있다.

[0198] 일반적으로, 투석액의 재순환은 투석액의 세정 또는 재생을 필요로 한다. 이러한 세정 또는 재생은 제2 챔버로 재진입 전에 투석액(즉, 사용된 투석액)으로부터 원하지 않는 물질을 제거하기 위한 적어도 하나의 유형의 처리 단계를 통해 수행된다. 이러한 단계는 제2 챔버의 바깥, 즉 혈액이 접촉하는 부위와 다른 부위에서 일어난다. 상기 적어도 하나의 처리 단계는 (i) 흡착제 및/또는 (i) 정용여과(diafiltration) 및/또는 (iii) 산성 pH 및/또는 염기성 pH에 대한 노출 (iv) 및/또는 투과성 또는 반투과성 막(즉, 제1 및 제2 챔버 사이의 투석 유닛에 국한되는 것과 다른 막)에 대한 노출 중 하나 또는 그 이상을 특징으로 할 수 있다. 상기 흡착제는 일반적으로 알부민과 전체적으로 상이하다; 즉, 알부민-함유 투석물(dialysate)의 경우, 상기 흡착제는 추가 또는 첨가된 흡착제이다. 특히 적절한 실시예에서, 상기 흡착제는 나트륨 이온( $\text{Na}^+$ ) 또는 염소 이온( $\text{Cl}^-$ )과 결합할 수 있다.

[0199] 이러한 처리 단계 중 임의의 하나 또는 그 이상은 행으로 또는 병렬로(즉, 투석액을 분리할 때) 수행될 수 있다. 투석액이 반투과성 막을 가로질러 혈액에 노출된 후, 즉, 제2 챔버로부터 방출된 후, 처리 또는 정제되도록 함을 예측 가능하다. 투석액의 처리 또는 정제를 위한 적절한 수단은 하나 또는 그 이상의 흡착제 유닛, 하나 또는 그 이상의 pH 변화 유닛(들) 및/또는 하나 또는 그 이상의 정용여과 유닛을 포함한다. 이러한 유닛들은

상호 배타적이지 않으며 행 또는 병렬로 존재할 수 있다. 특히, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 투석액의 재순환은 또한 본 명세서에 정의된 바와 같이 본 발명과 관련하여 투석액의 pH가 바람직한 특성을 준수하도록 하기 위해, 제1 챔버로 (재)도입될 때 투석액의 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도 및/또는 pH의 조정을 필요로 할 수 있고, 따라서 이를 포함할 수 있다. 재도입은 재순환 후의 도입을 의미한다.

[0200] 유속

[0201] 혈액은 제 1 챔버를 통과하고, 투석액은 제 2 챔버를 통과한다. 혈액 및 투석액의 유속 또는 속도는 시간에 따라 일정하거나 변화하는 (바뀌는) 것으로부터 선택될 수 있다.

[0202] 일반적으로, 체외 혈액 순환에서 혈류 속도는 50 ml/min 내지 7000 ml/min 사이에서 조절할 수 있다. 그러나, 일반적으로, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에서, 혈류 속도는 약 2 l/min 이하, 예를 들어 약 1 l/min 이하, 약 0.5 l/min 이하; 및 임의의 경우 적어도 50 ml/min이다. 혈류 속도는 일반적으로 제어 및 조절되며 처리 조건 및 투석액 유속에 맞춰 조절될 수 있다. 따라서, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 다른 환기 장치를 사용함이 없이, 최대 중간-흐름 혈류 속도로 100%까지 폐가 보조될 수 있게 한다. 반면 중간-흐름 처리인 통상적인 체외 폐 보조 장치는 동등하게 폐를 보조할 수 없다. 이는 폐 보조 측면이 중간-흐름 조건에서 충분히 잘 작동하여 의사가 다루기 용이하고 환자에게 위험성이 적음을 의미한다. 추가로, 다른 중간-흐름 장치에 일반적인 추가적 폐 보호 환기(lung protective ventilation, LPV)가 불필요하다.

[0203] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에서, 투석액 유속은 10 ml/min 내지 11000 ml/min의 범위 내(즉 0.1667 ml/h 내지 183.333 ml/h)일 수 있다. 보다 일반적으로, 투석액 유속은 하기 중에서 선택된다: 낮은 투석액 유속(1-2 l/h) 및 중간 속도(2 l/h 초과 25 l/h 미만)뿐만 아니라 보통 투석액 유속(25-60 l/h)/투석기. 따라서 상기 유속은 필요에 따라 조정될 수 있다. 일반적으로 혈액의 유속은 투석액의 유속에 비해 낮은 것이 바람직하다. 이에 의해, 혈액의 효율적인 처리가 달성될 수 있다.

[0204] 투석 유닛에서, 즉 제1 챔버, 제2 챔버 및 반투과성 막을 포함하는 장치에서, 혈액 및 투석액은 통상적으로 역류(counter-current)로 운반되지만, 이들은 또한 병류(co-current)로 운반될 수 있다. 그러나, 일반적으로 혈액 및 투석액은 동일한 방향 또는 역류로 투석 장치를 통과할 수 있는 것으로 생각된다.

[0205] 투석액으로부터 CO<sub>2</sub>의 제거

[0206] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 바람직한 실시예에서, 투석액으로부터 이산화탄소, 및/또는 탄산 및/또는 이의 해리 생성물( $H^+/HCO_3^-$ )을 제거할 수 있다 ("제거(removal)"). 이는 분리(discrete) 단계, 즉 투석액이 제2 챔버(출구)를 나온 후의 단계에서 이상적으로 예상된다. 이러한 목적을 위한 수단은 이들이 적합한 한, 특별히 제한되지 않는다. 이들 측면에서, 이러한 처리를 위해 이산화탄소, 및/또는 탄산 및/또는 이의 해리 생성물( $H^+/HCO_3^-$ )은 탈기(압력 감소, 가열 또는 냉각, 초음파, 막 탈기, 불활성 기체에 의한 치환, 환원제의 첨가, 냉각-펌프-해동 순환, pH 감소, 원심력 또는 탈기 첨가제의 첨가), 여과, 수확 또는 화학적 결합을 통해 투석액으로부터 적절하게 제거된다. 예를 들어, 상기 제거는 탈기(예를 들어, 압력 감소, 가열 또는 냉각, 초음파, 막 탈기, 불활성 기체의 치환, 환원제의 첨가, 냉각-펌프-해동 순환, pH 감소, 원심력 또는 탈기 첨가제의 첨가), 여과, 수확 또는 화학적 결합 및/또는 이러한 수단의 조합에 의해 달성될 수 있다. 제2 챔버로부터 투석액의 배출 이후, 투석액 내의 이산화탄소 및/또는 탄산 및/또는 탄산수소염의 농도를 측정하고, 및/또는 pH를 측정하는 것이 이상적으로 가능하다. 이산화탄소, 및/또는 탄산 및/또는 이의 해리된 생성물의 제거는 상기 투석액이 하기 설명된 바와 같이 재순환되는 이러한 실시예에서 특히 적합하다.

[0207] 특히 적합한 실시예에서, 본 발명에 따른 과정은 재순환이 이산화탄소의 형성을 위해 투석액을 산성 pH로의 산성화, 및 이산화탄소-투과성 막을 가로질러 투석액으로부터 이산화탄소를 제거를 포함하도록 수행된다. 적절하게는, 상기 막은 기체 투과성이며, 이산화탄소는 기체상에서 제거된다.

[0208] 산/염기 처리

[0209] 알부민은 상업적으로 이용 가능하지만, 비교적 고가이다. 따라서, 알부민 기초의 투석액은 높은 공정 비용을 초래할 수 있다. 종래 기술에서, 알부민 함유 투석액의 재순환은 예를 들어 그 전체 내용이 참고문헌으로 본 발명에 포함된 WO 2003/094998에서 간 투석의 경우에 대해 설명되었다. WO 2003/094998에 기술된 바와 같이, 알부민은 독소와 같은 결합 물질에 대한 (알부민과 같은) 담체 단백질의 결합 친화력이 pH-변화와 같은 특정 수단에 의해 영향을 받을 수 있다는 원리에 기초하여 재순환될 수 있다. 알부민을 포함하는 투석액의 pH의 선택적 감소



및 후속적 증가(또는 그 반대)는 투석(확산) 또는 여과(대류) 또는 이하 정용여과(diafiltration)로 불리는 두 과정의 조합을 통해 결합된 물질의 효과적인 제거를 가능하게 한다. 일반적으로, 정용여과는 성분의 투과성 필터를 사용하여 분자 크기에 기초한 용액의 성분(염, 작은 단백질, 용매 등과 같은 투과성 분자)의 제거 또는 분리를 포함하는 회석 과정이다. 이러한 성분의 정용여과 매개의 제거는 알부민의 후속 재순환을 가능하게 한다. 종래 기술에서 기재된 바와 같이, 알부민은 두개의 병렬 투석액 스트림, 즉 병렬로 산성 유동 경로 및 알칼리성 유동 경로를 갖는 투석 재생 유닛에서 효율적으로 재생될 수 있다(본 명세서에 그 전문이 참고문헌으로 포함된 WO 2009/071103 참조). WO 2009/071103에 기재된 과정 및 장치(예를 들어, 투석액 재생 유닛, 투석 유닛)은 또한 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에서 알부민 함유 투석액을 재순환시키는 데 적합하다.

[0210] 변화된 pH로 투석액을 처리(세정, 재생)하는 단계에서, 예를 들어 알부민에 결합된 독소는 제거될 수 있다. 상기 독소의 효율적인 제거를 위해, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 따른 투석액 재생 유닛은 유동적으로 병렬 연결된 2 개의 유동 경로를 특징으로 한다. 재생된 투석액은 분할되어 두개의 유동 경로를 통해 전달된다. 제1 유동 경로에서, 산성 유체는 (산성 유체 공급 유닛으로부터) 투석액에 첨가된다. 산성 용액에 용해되는 독소의 경우, 용액 내 유리 독소의 농도가 증가된다. 산성 유체 공급 유닛의 하류에 위치한 해독 유닛에서, 제1 유동 경로에서 흐르는 산성화된 투석액으로부터 유리 독소가 제거된다. 투석액에 산성 유체를 첨가함으로써, 산성 용해성 독소의 제거가 촉진된다. 나아가, pH를 감소시킴으로써, 알칼리성 용해성 독소는 예를 들어 침전되어 이에 따라 투석액으로부터 제거될 수 있다. 제1 유동 경로에 평행하게 확장되는 제2 유동 경로에서, 알칼리성 유체는 (알칼리성 유체 공급 유닛으로부터) 제2 유동 경로를 흐르는 투석액에 첨가된다. pH의 증가에 의해, 유리 알칼리성 가용성 독소의 농도가 증가되며, 이에 따라 알칼리성 가용성 독소의 제거가 촉진된다. 이들 독소는 알칼리성 유체 공급 유닛의 하류에 위치한 추가적인 해독 유닛에 의해 제거된다. 추가적인 해독 유닛은 제2 유동 경로를 흐르는 알칼리화된 투석액으로부터 독소를 제거하기 위해 적용된다. 게다가, 또한, pH의 증가를 통해, 산성 가용성 독소는 예를 들어 침전될 수 있으며 이에 따라 투석액 유체로부터 제거될 수 있다. 산성 유동 경로 및 알칼리성 유동 경로를 병렬로 제공함으로써, 산성 가용성 독소 및 알칼리성 가용성 독소 모두가 투석액으로부터 효과적으로 제거될 수 있다. 따라서, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 실시예에 따른 투석액 재생 유닛은 단백질 결합 독소를 효율적으로 제거할 수 있다. "독소"라는 용어는 이들이 일반적으로 약물, 전해질, H<sub>2</sub>, 호르몬, 지방, 비타민, 기체, 및 빌리루빈과 같은 대사성 분해 산물과 같은 독소로 직접 언급되지 않더라도, 본 발명에서 매우 광범위하게 이해되며 모든 단백질 결합 물질을 포함한다. 산 처리 유닛 및 염기 처리 유닛의 하류에서, "pH 처리 유닛" (또는 해독 유닛)과 함께, 제1 유동 경로로부터 재생된 산성화된 투석액은 제2 유동 경로로부터 재생된 알칼리화된 투석액과 합쳐질 수 있으며, 제1 유동 경로로부터 산성화된 투석액 및 제2 유동 경로로부터 알칼리화된 투석액은 적어도 부분적으로 서로 중화될 수 있다. 따라서, 제1 유동 경로로부터 산성화된 투석액의 유동을 제2 유동 경로로부터 알칼리화된 투석액의 유동과 병합함으로써, 생리학적 pH값으로 재생된 투석액의 흐름이 제공될 수 있다.

[0211] 바람직한 실시예에 따르면, 제1 공급 유닛에 의해 첨가된 산성 유체는 염산, 황산 및 아세트산 중 적어도 하나를 포함한다. 바람직한 실시예에서, 제1 공급 유닛은 제1 유동 경로(flow path) 내의 투석액의 pH를 1 내지 7, 바람직하게는 2.5 내지 5.5의 pH로 조절하도록 조정된다.

[0212] 바람직하게, 제2 공급 유닛에 의해 첨가된 알칼리성 유체는 수산화나트륨 용액, 수산화칼륨 용액 중 적어도 하나를 포함한다. 바람직한 실시예에서, 제2 공급 유닛은 제2 유동 경로 내의 투석액의 pH를 7 내지 13, 바람직하게는 8 내지 13, 더욱 바람직하게는 8 내지 11의 pH로 조절하도록 조정된다.

[0213] 더욱 바람직하게는, 산성 유체 및 알칼리성 유체는 "생리학적" 중화 생성물이 중화동안 생성되도록 선택된다. 예를 들어, 특정 농도의 형성된 중화 생성물은 각각의 생물학적 유체에 이미 존재할 수 있다. 예를 들어, 수성 염산 및 수성 수산화 나트륨 용액을 사용하는 경우, 산성화된 흐름 및 알칼리화된 흐름의 중화동안 특정 농도의 NaCl이 생성된다. NaCl은 또한 전형적으로 혈액 또는 혈청과 같은 생물학적 유체 내에 존재한다.

[0214] 바람직한 실시예에 따르면, 제1 유동 경로 내의 투석액의 pH 감소에 의해, 유리 독소 및 유리 담체 물질에 대한 독소-담체-복합체의 농도비는 투석액 내의 적어도 일부의 독소에 대하여 유리 독소가 선호되도록 이동되며, 이에 따라 투석액 내의 유리 독소의 농도가 증가한다. 제1 유동 경로 내의 투석액의 pH를 감소시킴으로써, (예를 들어 마그네슘 또는 구리와 같은) 산성 가용성 독소의 용해도가 증가되는 반면, 산성 가용성 독소와 담체 물질 사이의 결합 친화도가 감소된다. 따라서, 용액 내 유리 독소의 농도는 증가된다.

[0215] 더욱 바람직하게는, 해독 유닛은 상기 유리 독소를 적어도 부분적으로 제거하도록 조정된다. 유리 독소의 증가된 농도로 인해, 상기 독소는 증가된 속도로 제거될 수 있다.

- [0216] 또한, 제1 유동 경로 내의 투석액의 pH값을 감소시킴으로써, 알칼리성 가용성 독소의 일부는 예를 들어 침전될 수 있으며 이에 따라 투석액 유체로부터 제거될 수 있다.
- [0217] 바람직한 실시예에서, 제2 유동 경로 내의 투석액의 pH 증가에 의해, 유리 독소 및 유리 담체 물질에 대한 독소-담체-복합체의 농도비는 투석액 내의 적어도 일부의 독소에 대하여 유리 독소가 선호되도록 이동되며, 이에 따라 투석액 내의 유리 독소의 농도가 증가된다. 제2 유동 경로 내의 투석액의 pH를 증가시킴으로써, (예를 들어 빌리루빈(bilirubin)과 같은) 알칼리성 가용성 물질의 용해도가 증가되는 반면, 알칼리성 가용성 독소와 담체 물질 사이의 결합 친화도가 감소된다. 따라서, 용액 내 유리 독소의 농도는 증가된다.
- [0218] 바람직하게는, 추가 해독 유닛은 상기 유리 독소를 적어도 부분적으로 제거하도록 조정된다. 유리 독소의 증가된 농도로 인해, 상기 독소는 증가된 속도로 제거될 수 있다.
- [0219] 또한, 제2 유동 경로 내의 투석액의 pH값을 증가시킴으로써, 산성 가용성 독소의 일부는 예를 들어 침전될 수 있으며 이에 따라 투석액 유체로부터 제거될 수 있다.
- [0220] 보다 바람직한 실시예에 따르면, 투석액의 온도를 증가시킴으로써, 유리 독소 및 유리 담체 물질 대비 독소-담체-복합체의 농도 비율은 투석액 내의 적어도 일부의 독소에 대하여 유리 독소가 선호되도록 이동되며, 이에 따라 투석액 내의 유리 독소의 농도가 증가된다. 따라서, 유리 독소는 해독 유닛에 의해 증가된 속도로 제거될 수 있다.
- [0221] 알부민-함유 투석액의 재순환의 추가적 양태는 WO 2009/071103에 기재되어 있으며, 도면 내 설명을 포함하여 그 전문이 본 명세서에 참고문헌으로 포함된다. WO 2009/071103에 기재된 발견에 더하여, 알부민은 또한 본 발명에 따른 투석액의 우수한 완충 용량에 기여한다.
- [0222] 흡착제 처리/흡착
- [0223] 전해질과 같은 과도하거나 또는 원하지 않는 물질(예를 들어, 칼륨, 나트륨 및 칼슘 양이온과 같은 양이온; 또는 염화물과 같은 음이온, 탄산염 또는 중탄산염 양이온)을 추출 또는 제거하기 위해, 흡착제는 투석액과 접촉될 수 있다. 일반적으로, 흡착제는 환자의 혈액에 존재하는 적어도 하나의 원하지 않는 물질(예를 들어, 요소, 요산, 전해질, 나트륨, 칼슘 또는 칼륨 양이온; 염화물 음이온)을 흡착할 수 있다. 전형적으로, 흡착제는 흡착 유닛, 즉 투석액이 통과하는 고정 유닛 내에 존재한다. 흡착제의 유형 또는 조성 또는 물질은 투석액으로부터 제거되는 물질의 적어도 하나를 결합할 수 있는 한 특별히 제한되지 않는다. 여러 흡착제 유형이 본 발명이 속하는 기술분야에 알려져 있다. 흡착제의 적절한 선택을 통해, 본 발명의 과정은 실제 필요성, 예를 들어 각 환자의 필요에 따라 조절될 수 있다. 흡착제는 재순환 실시예에서, 즉 투석액을 재순환시키려고 할 때 특히 유용하다.
- [0224] 투석액의 재생 양태
- [0225] 과도한 또는 원하지 않는 물질은 막, 즉 투과성 또는 반투과성 막을 가로지르는 투석액(사용된 투석액)으로부터 제거될 수 있다. 예를 들어, 투석액에 용해된 기체 및/또는 용질/이온은 이러한 막 처리에 의해 제거될 수 있다. 바람직한 실시예에서, 이산화탄소는 기체로서 또는 액체에 용해된 상태로 제거된다. 이산화탄소를 제거하는 특히 적합한 한 가지 방법은 이산화탄소가 투과할 수 있는 막과 투석액의 접촉으로 이루어진다. 투석액은 특정한 압력  $p_1$ 을 가지고, 상기 막의 다른 쪽의 유체(액체 또는 기체)의 압력,  $p_2$ 는 낮으며, 즉  $p_2 < p_1$ 이다. 사용된 투석액으로부터 CO<sub>2</sub> 제거의 목적은 또한, 또는 대안으로, CO<sub>2</sub>의 부분 압력이 상기 막의 다른 쪽의 유체에서 낮은 경우 달성될 수 있다. 유사하게, 막의 다른 쪽에 유체(액체) 내의 (조합된) 탄산염/중탄산염 농도가 사용된 투석액의 (조합된) 탄산염/중탄산염 농도보다 낮은 한, 농도 구배를 따라 즉, 사용된 투석액을 중탄산염-투과성 막과 접촉하게 함으로써, 탄산수소염을 제거할 수 있다. 임의의 경우에, 상기 사용된 막은 알부민 투과성이 아니다. 이는 적절한 구멍 크기를 갖는 막을 선택함으로써 실현될 수 있다. 이러한 막 처리는 특히 재순환 실시예에서 유용하다.
- [0226] 투석 유닛
- [0227] 바람직하게는 투석을 위한 2 개의 장치, 또는 2 개의 투석 유닛이 병렬로 사용된다. 이는 노출된 막 표면적의 증가를 허용하고, 따라서 반투과성 막을 가로 질러 하나 또는 그 이상의 원하지 않는 물질의 보다 효율적인 교환을 허용한다.
- [0228] 치료상 용도

- [0229] 의학적 목적으로 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법을 유리하게 사용하는 것이 가능하고 바람직하다. 수술 또는 요법에 의한 신체 또는 동물 몸체의 치료, 특히 예방 또는 살아있는 대상체의 상태를 개선하기 위한, 즉 의학 목적의 제공을 지향하는 임의의 활동은 의학적 방법 또는 의학적 용도로 지칭될 수 있다. 일반적으로, 방법 및 과정이라는 용어는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 그러나 때때로 방법이라는 용어는 특히 의학적 방법을 지칭하는 데 사용된다; 본 발명의 의학적 방법은 혈액으로부터 바람직하지 않은 물질을 제거하기 위한 전술한 과정의 임의의 및 모든 측면을 포함할 수 있다. 특히, 본 발명은 이러한 치료가 필요한 환자로부터 혈액의 체외 치료 방법을 제공한다. 체외 혈액은 본 명세서에 기재된 바와 같이 투석 과정에 적용되며, 즉 반투과성 막을 가로 질러 투석액에 노출된다. 이를 위해, 혈액은 대상체로부터 제거되고, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 적용되고, 대상체에게 적절하게 복귀된다. 일반적으로, 이러한 방법에서, 환자로부터의 정맥혈은 제거되며 본 발명의 과정의 제1 챔버로 들어간다. 이는 본 명세서에 기재된 임의의 및 모든 측면에서, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에서 혈액의 치료를 가능하게 한다. 이어서, 혈액 ("치료된 혈액")이 제1 챔버를 빠져나와 환자에게 되돌아갈 수 있다. 치료된 혈액은 가장 전형적으로 환자의 정맥에 들어가지만, 대안적으로 동맥으로 복귀될 수 있으나, 후자는 적절한 과정에 한정되며 상기 혈액은 또한 산소 공급의 대상이 된다. 신체에서 환자 혈액을 제거하는 것부터 치료된 환자 혈액을 신체로 되돌릴 때까지의 과정에 걸친 이러한 모든 양태는 본 명세서에 기재된 모든 지시(indication)에 대한 의학적 방법에 공통적이다.
- [0230] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 요법 (일반적으로 의학적 용도로 지칭됨)에 의한 신체 또는 동물 몸체의 치료에 유용하다. 본 발명의 치료상 용도는 각 환자의 실제 필요에 따라 구체적으로 맞춤화할 수 있다. 사실상, 기체 교환은 폐를 갖는 유기체로 제한되지 않지만, 물고기와 같은 아가미를 갖는 유기체에서 동일하게 발생하나, 본 발명의 치료상 용도는 폐 보조의 목적, 즉 바람직하게는 포유동물, 및 보다 바람직하게는 인간과 같은 폐를 갖는 유기체에서 특정 상태를 치료 또는 예방하기 위한 목적에 초점을 둔다. 따라서, 아가미 또는 아가미를 갖는 아가미 또는 유기체는 본 명세서에서 상세하게 논의되지 않는다.
- [0231] 바람직하게는, 치료 방법에서, 투석액은 혈액의 삼투압, 즉 투석 유닛에서 투석되는 중 (예를 들어, 인간)의 혈액과 실질적으로 동일한 삼투압을 특징으로 한다.
- [0232] 선택적으로, 혈액의 체외 치료에 적합하지만 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 침습적 단계를 특징으로 하지 않으며 신체에 대한 실질적인 물리적 개입을 나타내는 단계를 특징으로 하지 않으며 전문적인 의료 전문 지식이 요구되는 단계를 특징으로 하지 않으며 필요한 전문적인 치료 및 전문 지식으로 수행하더라도 실질적인 건강 위험이 포함된 단계를 특징으로 하지 않는다. 바람직하게는, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 전문적인 의료 전문 지식으로 수행되기를 요구하며 필요한 전문적인 치료 및 전문 지식으로 수행되더라도 실질적인 건강 위험이 수반되는 신체에 대한 실질적인 물리적 개입을 나타내는 침습적 단계를 특징으로 하지 않는다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 선택적으로 신체 또는 동물 몸체와 투석 시스템을 연결 또는 분리하는 침습적 단계를 특징으로 하지 않는다. 다른 예에서, 체외 장치를 살아있는 대상체의 정맥혈에 접촉시키고, 따라서 각각의 의학적 방법은 실질적인 건강 위험을 수반하지 않는다.
- [0233] 본 발명의 치료 방법은 호흡성 산증, 대사성 산증, 폐부전, 신부전, 다기관 부전 및 이들 중 임의의 하나 또는 그 이상의 조합 중 적어도 하나의 상태를 치료하는 데 유용하거나 적합하다. 치료 방법은 치료될 상태 또는 특히 치료될 개인 (개인 맞춤 의료)에 최적화될 수 있다. 다음 섹션은 이러한 상태의 치료를 설명하지만, 각각의 예방 방법은 본 방법에 의해 동일하게 포함된다.
- [0234] 이러한 모든 치료 방법은 대상체로부터 정맥혈을 빼내어 체외 혈액을 생성하고, 체외 혈액을 반투과성 막을 가로 질러 본 명세서에 기재된 바와 같이 투석액과 접촉시켜 처리된 혈액을 생성하고, 처리된 혈액을 동일한 대상체, 바람직하게는 대상체의 정맥으로, 및 덜 바람직한 실시예에서 대상체의 동맥으로 복귀시키는 것을 포함한다. 구체적인 구성은 하기 기재되어 있다.
- [0235] 호흡성 산증 치료
- [0236] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 급성 또는 만성 호흡성 산증을 앓고 있는 환자를 치료하는 데 적합하다. 환자군은 호흡저하, 폐 종양, 천식, 근육퇴행위축 또는 폐기종, 특히 말기 폐기종으로 고통받는 대상체를 포함한다. 호흡성 산증을 겪는 대상체의 치료를 위해, 투석액은 제2 챔버로 들어가는 단계에서 0 내지 40mmol/l 범위의 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도를 적절히 포함한다. 실제로, 호흡성 산증의 경우, 바람직한 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도는 가능한 낮게, 즉 0 mmol/l 또는 0 mmol/l 이상이다. 하위 범위는 1 내지 35 mmol/l, 2 내지 30 mmol/l, 3 내지 25 mmol/l, 4 내지 20 mmol/l, 5 내지 15 mmol/l, 예를 들어 10 mmol/l를 포함한다.

- [0237] 일반적으로, 상기 범위 또는 하위 범위의 하단에 있는 (결합된) 탄산염/중탄산염의 농도는 혈액으로부터 중탄산염,  $\text{CO}_2$  및 탄산염과 같은 원하지 않는 물질을 효과적으로 회수 제거 할 수 있게 한다.
- [0238] 투석액에서 (결합된) 탄산염/중탄산염의 농도가 낮을 때 (예를 들어, 0 mmol/l 또는 0 내지 10 mmol/l), 투석액 내의 충분한 양의 다른 완충제, 전형적으로 알부민 및/또는 트리스(Tris)에 의해 완충이 적합하게 달성된다. 특히, 투석액에 탄산염/중탄산염이 첨가되지 않은 경우 (즉, 투석액 중의 탄산염/중탄산염 농도가 0 mmol/l 또는 0 mmol/l 근처임), 투석액에는 트리스 및 알부민이 모두에 존재하는 것이 바람직하다. 이들 완충제의 농도는 완충 용량이 혈장의 완충 용량을 초과하도록 선택된다. 이는 혈액 pH의 효율적인 조정을 가능하게 한다.
- [0239] 치료 과정에 걸쳐 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도를 증가시키는 것도 가능하다. 이것은 치료를 개인의 필요에 맞게 조정할 수 있다 (개인맞춤 의료).
- [0240] 반투과성 막을 가로 질러 그러한 투석액에 노출된 후, 혈액은 전형적으로 7.40 또는 그 이상의 범위의 pH를 가지며; pH 7.5 내지 7.9, 또는 pH 7.6 내지 7.8, 또는 pH 7.65 내지 7.75, 예를 들어 7.7와 같은 7.40보다 높고 8.0 보다 높지 않다. 이러한 혈액은 대상체에게 반환된다.
- [0241] 투석액은 폐기되거나, 바람직하게는 재활용된다. 후자의 경우, 투석액에 막 처리를 하는 것이 바람직하다. 막 처리에 의해, 이산화탄소 및/또는 중탄산염 및/또는 탄산염 및/또는 탄산이 제거되거나, 부분적으로 제거될 수 있다. 이는 투석액의 재활용을 가능하게 한다. 이산화탄소의 제거를 위해, 막 처리는 바람직하게는 낮은 pH에서, 즉 투석물의 산성화 후에 수행된다.
- [0242] 호흡성 산증 (즉, 폐에서 비효율적인 제거로 인해 체액에 과도하게 용해된  $\text{CO}_2$ )을 겪는 대상체에서, 신장은 종종 증가된 양의 중탄산염의 생성에 의해, 예를 들어 3주간의 약간의 지연과 함께 반응하는 것으로 알려져 있다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 질병의 전체 과정 동안, 즉 주로 체액으로부터 과량의  $\text{CO}_2$ 의 제거하는 것이 바람직한 초기 단계에서만 아니라 (추가적으로) 체액으로부터 과량의 중탄산염을 제거하는 것이 바람직한 이후 단계에서 호흡성 산증을 겪는 대상체를 치료할 수 있게 한다. 게다가, 체액으로부터 과량의  $\text{H}^+$  이온을 제거하는 것이 질병의 모든 단계에서 가능하다. 치료 과정 동안, 의사는 본 명세서에 제공된 지침에 기초하여 투석액의 조성 및 pH를 변경할 수 있다.
- [0243] 대사성 산증 치료
- [0244] 정상적인 폐 기능을 갖는 급성 또는 만성 대사성 산증으로 고통받는 대상체의 치료를 위해, 투석액은 제2 챔버로 들어가는 단계에서 적절하게는 20 내지 40mmol/l, 바람직하게는 25 내지 35 mmol/l, 보다 바람직하게는 정확히 또는 약 30 mmol/l의 범위의 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도를 포함한다.
- [0245] 급성 또는 만성 대사성 산증을 앓지만 폐 기능이 손상된 대상체의 치료를 위해, 투석액은 바람직하게는 첨가된 탄산염/중탄산염을 함유하지 않는다. 이러한 유형의 환자에 적합한 투석액은 적절하게는 0 내지 5 mmol/l (바람직하게는 0 mmol/l) 범위의 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도를 함유하고, 완충 용량은 상기 정의된 농도 범위 내에서 알부민 및 트리스, 모두에 기여된다. 예를 들어, 투석액에서 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도가 환자의 혈액에서 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도와 동일하다면, 중탄산염의 순전이(net transfer)는 예상되지 않는다.
- [0246] 투석액의 높은 pH, 예를 들어 pH 8.0 내지 11.0, 바람직하게는 pH 9.0 내지 10.0이 바람직하다. 투석액의 완충 용량은 혈장의 완충 용량보다 높다. 투석액의 높은 pH 및 투석액의 높은 완충 용량의 조합은 혈액 pH를 효율적으로 조절을 가능하게 하고, 혈액으로부터 중탄산염,  $\text{CO}_2$  및 탄산염의 물질의 최소 순 이동(net flux) (추가 또는 제거)을 가능하게 한다. 특히, 이동(flux)은 표준 투석 방법에 비해 증가될 수 있다.
- [0247] 반투과성 막을 가로 질러 이러한 투석액에 노출된 후, 혈액은 전형적으로 혈액 pH를 그 범위, 즉 7.0 내지 7.8, 7.2 내지 7.6, 또는 7.3 내지 7.5, 7.35 내지 7.45, 및 가장 바람직하게는 정확히 또는 약 7.40를 포함하는 범위 또는 값으로 조정하기 위해 원하는 범위의 pH를 갖는다.
- [0248] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 또한 호흡성 산증 및 대사성 산증의 조합을 특징으로 하는 상태의 치료를 가능하게 한다. 이는 투석액, 특히 투석액 중의 pH 및 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도가 개별적인 필요에 따라 조정될 수 있기 때문에 가능하다.
- [0249] 폐부전 치료
- [0250] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 급성 또는 만성 호흡 부전 (폐 부전)을 앓고 있는 환자를 치료하는 데 적



합하다. 폐 부전을 앓고 있지만 일반적으로 신장 부전 또는 간 부전과 같은 다른 기관의 부전이 아닌 대상체는 호흡성 산증이 발생하거나 호흡성 산증이 발생할 위험이 있다. 이는 건강한 대상체에서처럼 이산화탄소 제거가 효율적으로 발생하지 않거나 전혀 발생하지 않기 때문이다. 이 환자 그룹은 천식, 호흡 저하, 폐암과 같은 폐 질환, 흡연 및 다른 공기 기인(air-born) 독소 또는 입자에의 노출과 관련된 합병증, 또는 근육퇴행위축, 또는 폐기종, 특히 말기 폐기종을 앓고 있는 환자가 포함된다. 이러한 폐 질환을 앓고있는 많은 환자는 완전히 작동하는 신장을 갖는다 (완전한 신장 기능). 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 폐 보조를 제공한다. 이러한 상태를 겪는 대상체는 호흡성 산증의 치료에 대해 기술된 바와 같이 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 의해 적절히 치료된다.

[0251] 복합 기관 부전(insufficiency) 치료: 폐, 간 및 신장의 복합 보조

[0252] 많은 경우에 폐부전을 겪는 대상체는 또한 간 또는 신장 기능 장애의 영향을 받는다. 본 발명의 방법은 또한 이러한 대상체를 치료하기에 적합하고, 따라서 이들 기관을 보조하는 데 적합하다:

[0253] 복합 폐 및 신부전 치료

[0254] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 또한 급성 또는 만성 신장(kidney) (신장(renal)) 기능 부전 또는 만성 신부전 (CRF)을 앓고 있는 대상체를 치료할 수 있게 한다. 일반적으로, 신장은 혈액의 pH를 조절하여 건강한 개인의 산-염기 항상성을 유지하는 데 중요한 역할을 한다: 주요 기능에는 소변에서 중탄산염의 재흡수 및 소변으로의 수소 양이온 배출이 포함된다. 신장의 이러한 기능은 산-염기 균형을 유지하는 데 중요하며 혈액 pH 조절에도 기여할 수 있다. 적절한 신장 기능은 신장 부전으로 앓고 있는 환자에게 영향을 미친다. 이 환자 그룹에는 신장 암과 같은 신장 질환을 앓고 있는 환자뿐 아니라 중독 및 특정 약제에 대한 노출과 관련된 합병증이 포함된다.

[0255] 신대치요법(Renal replacement therapy, RRT)은 이러한 대상체를 치료하기 위한 현대 집중 치료 환경/중환자실(intensive care unit, ICU)에서 광범위하게 사용되고 있다. 중환자실 내 대상체(ICU 대상체)에서, 급성 신부전(acute renal failure, ARF)은 수술 후 상태 및 중재 연구 후, 이미 감수성 있는 개인에서, 다발성장기부전(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)의 일부로서 빈번하다. 일반적으로, ICU 대상체는 지속적신대치요법(continuous renal replacement therapy, CRRT), 간 투석 및 기계적 인공호흡과 같은 다양한 기관 보조가 필요하다. 전통적으로 이러한 대상체에서 신장, 간 및 폐부전의 치료를 위한 적어도 세가지 상이한 장치를 필요로 하는 최신 기술과 대조적으로(또는 간부전의 치료를 위한 장치에 추가로, 신장/폐부전의 치료를 위한 조합된 3개의 챔버 장치, PrismaLung™, DE 10 2009 008601 A1; Novalung, WO 2010/091867, 그 전문이 본 명세서에 참고문헌으로 포함된 개시 내용), 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 상당한 개선을 제공한다.

[0256] (제2 챔버로 들어가는 투석액의 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도; 제1 챔버를 빠져나가는 혈액의 pH...) 상기 조건은 임의의 호흡성 또는 대사성 산증, 바람직하게는 대사성 산증에 대해 상기 기재된 조건 중에서 적절히 선택된다. 또한, 일반적으로 상기 기재된 바와 같이 흡착제를 포함하는 것이 바람직하다. 흡착제는 환자의 혈액에 존재하는 적어도 하나의 원하지 않는 물질을 결합 또는 흡착시키는 데 적합하다. 액체 또는 용해된 물질 (요소, 요산, 전해질, 나트륨, 칼슘 또는 칼륨 양이온; 염화물 음이온)을 추출한다. 예를 들어, 신부전을 앓고 있는 환자에서, 신장이 혈액 내 나트륨, 칼슘 또는 칼륨 양이온; 및/또는 염화물 음이온의 생리학적 농도를 유지하지 못하는 것이 일반적이다. 이들 결합은 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 의해 해결된다.

[0257] 복합 신장, 간 및 폐 부전 치료

[0258] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 또한 폐부전, 신부전, 또는 둘 다에 더하여 급성 또는 만성 간부전을 겪는 대상체를 치료할 수 있게 한다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법을 사용한 전형적인 치료는 체외 독소 제거를 포함한다. 이러한 대상체의 치료를 위해, 그 전문이 본 명세서에 참고문헌으로 포함된 개시 내용 WO 2009/071103 및/또는 WO 03/094998에 개시된 방법 또는 HepaWash, GmbH (Munich, Germany) 회사를 통해 이용 가능한 방법은 투석액이 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법의 프레임워크(framework) 투석액, 또는 이의 임의의 실시예를 준수하도록 변형될 수 있다. 이러한 방법에서, 알부민은 이중 또는 시너지 기능을 갖는다: (간 기능 부전을 해결하는) 독소에 결합할 뿐만 아니라 (폐 기능 부전을 해결하는) 탄산염과 함께 투석액을 완충한다. 즉, WO 2009/071103 및 WO 03/094998에 개시된 기능 외에도, 폐 보조를 수행하고 및/또는 혈액 pH를 생리학적 수준 또는 다른 바람직한 수준으로 조정하는 것이 가능함을 의미한다. 이러한 치료는 하나의 단일 장치 내 이산화탄소 제거 및 혈액 산소 공급을 특징으로 하는 신장 투석, 간 투석 및 폐 보조를 조합할 수 있게 한다. 흡착제의 존재와 같은 신부전의 치료를 위해 상기 기재된 변형 또는 구성이 이러한 실시예에서도 적합하게

사용된다.

- [0259] 또한, 본 발명의 범위 (0 내지 40mmol/l) 내에서, 치료 과정에 걸쳐 (결합된) 탄산염/중탄산염 농도를 점차적으로 증가시킬 수 있다.
- [0260] 자동 및 환자 적응형 CO<sub>2</sub> 제거
- [0261] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 생물학적 유체와의 접촉 없이 혈액 pH, pCO<sub>2</sub> 및 중탄산염 농도와 같은, 혈액과 같은 생물학적 유체에 존재하는 특정 기체값을 자동으로 측정하도록 조정될 수 있다. 따라서, 투석물 유체 조성물은 자동 방식으로 필요하거나 원하는 바에 따라 쉽고 빠르게 조정될 수 있다.
- [0262] CO<sub>2</sub>는 혈액에서 주로  $H^+ + HCO_3^-$ 로 운반된다. CO<sub>2</sub>를 제거하거나 액상에서 산/염기 불균형 또는 장애를 완전히 치료하려면, 투석액 자체를 통해 환자의 혈액과 같은 생물학적 유체에서  $H^+$  및  $HCO_3^-$ 를 제거해야 한다. 투석액의 pH는 혈액의 pH보다 높아야 하며, 투석액의  $HCO_3^-$ 농도는 혈액의 농도보다 낮아야 한다. 투석액의 OH<sup>-</sup>는 혈액의 양성자를 제거한다. 도 1 및 도 2를 참조하면, 투석 시스템에서 중탄산염 농도는 유체를 통해, 예를 들어 지점 (21) 및 (22)에서 상이한 양의 중탄산염을 첨가하거나, 펌프 (32 및 33)에 의해 필터 (30 및 31)를 통해 폐기물 봉투 (36 및 37)로 (용해된 중탄산염과 같은) 액체 또는 (중탄산염 +  $H^+ \rightarrow CO_2$ 로 산성 경로에서 중탄산염을 추출하기 위해 기체를 제거할 수 있도록) 기체를 제거함으로써 조정될 수 있다.
- [0263] 치료를 받는 대상의 혈중 기체값이 알려지면, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 치료 목표에 따라 대상체의 요구를 충족시키기 위해 pH 및 중탄산염 농도와 같은 투석액의 조성을 자동으로 조절할 수 있다. 이에 의해, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 환자의 혈액 기체값을 비교적 연속적으로 보여주도록 조정될 수 있다. 이는 환자의 혈액 기체 값을 결정하는 데 필요한 반복 혈액 샘플의 필요성을 효과적으로 제거한다.
- [0264] 투석액 조성물 및 바람직한 값이 본 명세서에 기재되어 있다. 실제로, 현재 기재된 시스템 및 방법에 따른 투석액에 대해, 방법의 시작부터 다음의 값이 알려져 있다: pH, pCO<sub>2</sub>,  $HCO_3^-$  중탄산염 농도, 및 완충 용량. 다른 값은 헨더슨-하셀바흐(Henderson-Hasselbach) 방정식에 따라 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 기술자에 의해 쉽게 계산될 수 있다.
- [0265] 도 1 및 도 2를 참조하면, 대상 액체의 pH는 다양한 pH 측정기 (11), (12), (13), (14) 및 (15)를 사용하여 측정될 수 있다. 중탄산염 농도는 투석액의 역 적정에 의해 측정될 수 있다. 중탄산염은 알부민과 함께 투석물에서 중요한 완충제 역할을 한다. 본 명세서에 기재된 바와 같이 투석 시스템이 폐쇄 시스템이고, 투석 방법의 시작 시 알부민의 농도가 알려져 있기 때문에, 상이한 pH 값에서의 알부민 농도 및 그의 완충 용량이 공지되어있다.
- [0266] 도 1 및 도 2를 참조하면, 액체는 필터 (30 및 31)를 통해 제거될 수 있다. 알부민은 이들 필터의 반투과성 막 또는 막 (6)을 통과할 수 없다. 알려진 pH (12), (13)을 갖는 투석기 (5)로부터 투석물, 흐름 (4)는 (16)으로 이동하여 두 개의 유동 경로로 나뉜다. 산 용액 (21)이 제공되고 삼투수(osmosis water) (20)와 혼합되며, 정의되고 공지된 농도의  $H^+$ 를 갖는 생성된 유체 (25)가 (27)에서 투석액과 혼합된다. (25)의 유속은 pH 센서 (11)에 의해 측정될 때 위치 (3)에서 액체에 필요한 pH에 따라 공지되고 결정된다. pH 센서 (14)는 양호한 독소 제거, 예를 들어 pH 3을 위해 비교적 일정한 수준으로 필연적으로 유지되는 pH를 측정한다. pH는 펌프 (17)의 가변 유속에 의해 달성된다. 따라서, 센서 (14)에서 측정될 수 있고 선택적으로 펌프 (17)에서 조절될 수 있는 유속에 따라, (25)에서 정의된 pH 및 알려진 농도의 양성자의 첨가를 달성하기 위해 유량이 조절될 수 있다. 액체에서 유일하게 알려지지 않은 완충제가 중탄산염이기 때문에 투석액의 완충 용량이 계산될 수 있다. 상기 계산은 pH 센서 (12 및 13)에서 pH 센서 (14) 로의 pH 감소를 결정하고, 펌프 (17)에 따라 흐르는 액체의 부피를 결정하고, 위치 (25)에서의  $H^+$ 의 농도를 결정하는 것을 특징으로 한다.
- [0267] 알려진 pH (12), (13)을 갖는 투석기 (5)로부터 투석물, 흐름 (4)는 (16)으로 이동하여 두 개의 유동 경로로 나뉜다. 염기성 용액 (22)이 제공되고 삼투수 (19)와 혼합되고, 정의되고 공지된 농도의 OH<sup>-</sup>를 갖는 생성된 유체 (26)가 (28)에서 투석액과 혼합된다. (26)의 유속은 pH 센서 (11)에 의해 측정될 때 위치 (3)에서 액체에 필요한 pH에 따라 공지되고 결정된다. pH 센서 (15)는 우수한 독소 제거, 예를 들어 pH 11에 대해 비교적 일정한 수준으로 필연적으로 유지되는 pH를 측정한다. pH는 펌프 (18)의 가변 유속에 의해 달성된다. 따라서, 센서

(15)에서 측정될 수 있고 선택적으로 펌프 (18)에서 조절될 수 있는 유속에 따라, (26)에서 정의된 pH 및 알려진 농도의 양성자의 첨가를 달성하기 위해 유속이 조절될 수 있다. 액체에서 유일하게 알려지지 않은 완충체가 중탄산염이기 때문에 투석액의 완충 용량이 계산될 수 있다. 상기 계산은 pH 센서 (12 및 13)에서 pH 센서 (15)로의 pH 증가를 결정하고, 펌프 (18)에 따라 흐르는 액체의 부피를 결정하고, 위치 (26)에서의 OH<sup>-</sup>의 농도를 결정하는 것을 특징으로 한다.

[0268] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 투석액에서 중탄산염 농도를 계산하는 데 효과적인 비교적 연속적인 양방향 적정을 제공한다. 이 중탄산염 농도는 액체 (2)와 (4)에서 중탄산염의 협조(concertation)다 (도 1 및 도 2 참조). 본질적으로, 투석액의 전체 완충 용량이 알려져 있다.

[0269] H<sup>+</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 및 OH<sup>-</sup>는 반투과성 막 (6)을 통해 확산 및 교환 될 수 있다. (1) 및 (3)의 흐름이 동시에 일어나고, 유속이 유사하거나 두 흐름의 비율과 교환율이 알려진 경우, 농도의 완전한 교환 또는 적응이 있을 수 있다. 따라서, 측정된 pH 센서 (12) 및 계산된 중탄산염 농도는 액체 (2)에서와 동일하다.

[0270] pH 및 중탄산염 농도가 알려진 경우, 액체 (2)의 pH 및 중탄산염 농도는 헨더슨-하셀바흐 방정식에 따라 액체의 pCO<sub>2</sub>를 계산하는 데 사용될 수 있다. 혈액에 대한 방정식은 다음과 같다:

[0271] 
$$pH = 6.1 + \log_{10} \left( \frac{[HCO_3^-]}{0.03 \times pCO_2} \right)$$

[0272] 센서 (12)로 pCO<sub>2</sub>를 측정하여 값의 중복 측정을 얻는 것도 가능하다. 그런 다음, 헨더슨-하셀바흐 방정식에 따라 중탄산염 농도를 쉽게 계산한다.

[0273] 투석물의 완충 용량이 너무 높거나 유속이 너무 다른 경우, 액체 (4) 및 (2)의 pH는 동일하지 않을 수 있다. 그러나, (2)와 (4)의 중탄산염 농도는 동일할 것이다 (유속 2 내지 4 최대 1 내지 12). 따라서, 상기 식으로 액체 (2)의 pH를 계산하는 것이 용이하며, 이에 의해 pCO<sub>2</sub>는 센서 (12) 또는 (10)에 의해 측정된다. 센서 (10)는 외부 시스템의 값이 사용자에게 의해 투석 시스템에 입력되는 시스템 또는 외부 분석 시스템에 통합될 수 있다.

[0274] 본 명세서에 기재된 투석 시스템 및 방법의 중요한 목적은 액체 (1) 및 (2), 예를 들어 환자로부터의 혈액의 산염기 균형을 조정하는 것이다. 양성자는 액체 (1), (2)에서 독소로 간주될 수 있다. 제거된 독소의 양을 정량적으로 결정하는 것이 바람직하다. 센서들 (11 및 12) 사이에서 반투과성 막의 양 측면에서 액체 사이에 교환이 존재하면 ΔpH가 측정될 수 있다. 투석액의 완충 용량은 (27) 및 (28)에서 산 및 염기에 의한 연속 적정으로 인해 알려져 있다. 투석물의 완충 용량 및 투석기로 들어가는 또는 (11)로 들어오는 유체의 pH와 투석기를 나가는 유체의 pH 또는 (12)를 나가는 유체의 pH 측정 사이의 ΔpH로, 혈액에서 제거된 양성자의 양을 쉽게 계산할 수 있다. 이에 의해 혈액 및 환자의 양성자 부하가 연속적으로 측정된다. 측정된 양성자 부하에 따라, 투석물의 pH는 원하는 또는 필요에 따라 혈액으로부터 더 많거나 적은 양성자를 제거하도록 조정될 수 있다.

[0275] 투석기 입력부 (11)에서 비교적 짧은 시간 동안 더 높은, 예를 들어 pH 9 및 더 낮은, 예를 들어 pH 7.4를 가짐으로써, 혈액으로부터 더 많거나 적은 양성자를 제거할 가능성이 알려져 있다. 따라서, 유입 (11)과 유출 (12) 사이의 제거된 양성자의 양 또는 ΔpH가 적으면, 센서 (10)에서 결정된 액체 유출 (2)의 바람직하지 않은 생리학적으로 너무 높은 pH를 방지하기 위해 투석물 pH를 감소시켜야 한다. 투석기 유입 (11)과 투석기 유출 (12) 사이에 제거된 양성자의 양 또는 ΔpH가 높으면, 혈액으로부터 더 많은 양성자를 제거하기 위해 액체 (3)의 pH를 높일 수 있다. 더 높고 더 낮은 pH 값의 이들 시험 또는 결정은 투석물 pH를 조정하기 위해 매우 짧은 시간, 예를 들어 1 분, 10 분 또는 30 분 동안 실질적으로 연속으로 수행될 수 있다. 막 (6)의 한 측면에서 제거되어야 하는 양성자 부하의 pH 조정 또는 계산을 위해, 투석물은 막 (6)의 각 측면에서 투석기 (5)의 두 챔버를 통한 투석물 유속 및 투석물의 완충 용량이 고려되어야 한다.

[0276] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 또한 환자의 염기 초과를 계산할 수 있게 한다. 기준 범위와 염기 초과 비교는 산/염기 장애가 호흡성, 대사성, 또는 혼합된 대사성/호흡성 병리에 의해 유발되는지를 결정하는 데 도움을 준다. 대사성 및 호흡성 질환에서 산-염기 상태 및 혈액 기체를 평가하는 것은 예를 들어 순환 부전, 쇼크(shock), 환기장애(ventilation disturbance), 폐 관류, 신기능부전, 혼수 상태, 교란된(deranged) 당뇨병, 중독, 및 부신 피질 기능 장애와 같은 진단에 유용한 정보를 제공한다.



[0277] 도 1 및 도 2를 다시 참조하면, 투석물 (3)의 pH는 액체 (25 및 26)의 농도  $H^+$  /  $OH^-$  사이의 상이한 비율에 의해 조정된다. 처리 방법은 바람직하게는 액체의 pH의 측정 및 계산과 동시에 수행된다. 그러나, 이러한 계산은 또한 투석에 더 일반적인 역류로 이루어질 수 있다. 이러한 상황에서, 흐름이 반대 방향으로 진행됨에 따라 각 출력 측의 액체에서 pH 및 중탄산염 농도는 동일하지 않다. 그러나 환자에게서 제거된 양성자 부하는 여전히 계산할 수 있다. 유출 (2)에서, 예를 들어 환자에게 되돌아오는 혈액에 대한 더 높은 pH 값의 위험이 있으므로, pH,  $pCO_2$ ,  $HCO_3^-$  중탄산염의 적어도 하나의 파라미터는 액체가 환자에게 돌아가기 전에 센서 (10)로 측정되는 것이 바람직하다.

[0278] 액체 (3)에 대한 투석기 (5)의 우회가 선택적으로 제공될 수 있다. 이 우회는 때때로 전환될 수 있다. 우회의 목표는 센서 (11)과 (12) 모두가 중복되어 있는지 재확인하는 것이다. 막 (6)을 통한 교환이 없는 경우, 액체 (19, 20, 21, 22, 42, 43) 또는 임의의 추가 용액을 통해 시스템에 첨가된 것 이외의 중탄산염은 투석액에 첨가되지 않는다. 투석물 내의 중탄산염 농도는 정의되고 알려진 수준, 예를 들어 0으로 조정될 수 있다. 따라서, 처리 동안 투석물, 특히 중탄산염을 제외한 알부민의 완충 용량을 확인할 수도 있다.

[0279] 온도 및 유동

[0280] 도 1 및 도 2를 다시 참조하면, 센서 (9 및 10)는 유동 센서일 수도 있다. 이러한 유동 센서는 더 나은 처리를 수행하고 값을 보다 정확하게 조정하는 데 도움이 된다. 외부 회로에서 생물학적 유체 또는 액체 (1 및 2)의 유속은 정확히 알려져 있지 않다. 대부분 연동 또는 원심 펌프가 사용되므로 유속이 정확히 알려지지 않고 압력에 의존하지 않는다. 센서 (9 및 10)은 또한 온도 센서일 수 있다. pH, 화학 반응 및 용해된 기체의 양은 온도의 존적이다.

[0281] 폐액 (waste fluid) 측정

[0282] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법은 폐쇄 재순환 회로를 특징으로 한다. 투석액의 일부는 지속적으로 교체된다. 이와 같이, 공지된 농도를 갖는 새로운 액체는 도 1 및 도 2를 참조하여, 예를 들어 (19, 20, 21, 22)에서 투석 회로에 도입되는 한편, 재순환 투석 유체의 일부는 예를 들어 필터 (30, 31)를 통해 제거된다. 이러한 필터를 사용하는 이점은 필터 (30, 31)의 막의 구멍 크기이다. 알부민에 대해 불투과성인 막을 사용하는 것이 바람직하다. 이러한 폐액은 센서 (34 및 35)로 측정될 수 있다. 따라서, 중탄산염 농도를 측정하기 위해, pH 및  $pCO_2$ 를 측정하거나 또한 적정은 다른 주요 완충제 알부민이 액체에 없기 때문에 중요하다. 또한, 측정된 액체가 회로로 다시 들어 가지 않아서 액체가 혈액과 다시 접촉하는 것을 허용하지 않는 다른 방식으로 처리될 수 있다는 것이 유리하다.

[0283] 호기말이산화탄소분압측정(Capnography) / 피부 측정

[0284] 도 1을 참조하면, 센서 (46)를 사용하여 호흡 기체에서 환자의  $CO_2$ 를 측정할 수 있다. 따라서, 적외선 분광법에 의해 수행될 수 있는 호기말이산화탄소분압측정에 의해,  $CO_2$ 의 분압 또는 부피 %가 측정될 수 있다. 센서 (47)를 사용하면 예를 들어 피부에서 환자의  $CO_2$ 를 측정할 수 있다. 또한,  $pCO_2$ ,  $tcpCO_2$ ,  $SpCO_2$ ,  $pO_2$ ,  $tcpO_2$ ,  $SpO_2$ , 펄스 및 온도가 측정될 수 있다. 피부 위의 센서 또는 호기(expiration) 감지는 환자의  $pCO_2$ 를 측정하는 데 사용될 수 있다. 이들 값은 투석 시스템의 제어기 (45)에 의해 분석될 수 있다. 예를 들어 폐 부전으로 인해 배출되지 않은 누락된 이산화탄소가 체외 투석 회로에서 추출될 수 있다. 투석액의 완충 용량을 알면 투석기를 통한 혈액 및 투석물의 유속과 투석기로 유입되는 투석액의 pH와 투석기를 떠나는 투석액의 pH 사이의  $\Delta$ 에 따라 혈액에서 정확한 양의 산을 추출하도록 필요한 pH 값을 조정할 수 있다.

### 발명의 효과

[0285] 본 발명은 체외 폐 보조에 유용한 시스템 및 방법은 혈액 내의 원하지 않는 물질의 존재 및/또는 폐, 신장 또는 간 기능 장애와 같은 원하지 않는 혈액 pH와 관련된 다양한 상태를 치료 또는 예방하는 데 유용하다. 본 발명은 호흡성 산증, 대사성 산증 및 폐 기능 이상, 신장 기능 이상 또는 간 기능 이상을 특징으로 하는 질병의 치료 또는 예방에 적합하다.

### 도면의 간단한 설명

[0286] 도 1은 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료 방법을 겪고 있는 인간 대상체와 함께 본 명세서에 기재된 바와 같

은 투석 시스템의 도면을 제공한다.

도 2는 본 명세서에 기재된 바와 같은 투석 시스템의 도면을 제공한다.

도 3은 실시예 1에 기재된 바와 같은 중탄산염 및/또는 알부민을 포함하는 용액의 완충 용량을 보여준다.

도 4는 실시예 2에 기재된 바와 같은 기준 방법과 본 명세서에 기재된 바와 같은 방법의 비교를 예시한다.

도 5는 실시예 3에 기재된 시간에 따른 투석액 및 혈액에서  $\text{Ca}^{2+}$  수준을 나타낸다.

도 6은 본 명세서에 기재된 바와 같은 투석 시스템 (수정된 HepaWash<sup>®</sup> LK2001투석 장치 (HepaWash, Munich, Germany))으로 처리하는 동안 혈액 및 투석액 pH 값을 나타낸다. 투석기를 통과하는 동안 혈액 pH를 변경할 수 있다. 혈액과 투석액의 pH 값 사이에는 직접적인 상관관계가 있다. 투석 장치는 투석기에 들어가는 두 액체의 유속에 따라 투석기에 들어가는 투석액의 pH를 조정할 수 있다.

도 7은  $\text{HCO}_3^-$  농도의 함수로서 본 명세서에 기재된 바와 같은 투석 시스템을 통한 유량을 도시한다.  $\text{HCO}_3^-$  농도가 증가함에 따라 유속이 감소한다 (농도가 mmol/l 증가함에 따라 ml/min).

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### 실시예

다음 실시예는 설명 목적을 위해 제공된다. 이들 실시예는 본 발명을 제한하지 않는다.

#### 실시예 1

##### 완충제를 포함하는 수용액의 완충 용량 결정

하나 또는 그 이상의 완충제를 포함하는 다양한 수용액의 완충 용량이 실험적으로 시험되었다. 이들 수용액은 모형(model) 액체이며, 그 완충 용량은 본 발명에 따른 투석액 (투석물) 또는 기준 목적으로 투석액 (투석물)에 상응한다.

##### 1A: 액체의 제조

이러한 모형 액체들은 일반적으로 하기와 같이 제조되었다. 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 따른 모형 액체 및 기준 모형 액체의 제조를 위해, 순수한 물(삼투 품질)이 기초로 사용되었고, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 따른 하나 또는 그 이상의 완충제(알부민 및/또는 중탄산염("소다(soda)") 및/또는 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(Tris/THAM)이 첨가되었다. 특히, (하기 지시된 농도로) 알부민 및/또는 (하기 지시된 농도로) 중탄산염 및/또는 (하기 지시된 농도로) 트리스는 물에 용해되었다. 이후에 또는 동시에, pH는 하기 지시된 값으로 조정되었다. 필요한 경우, 알부민의 첨가 및 pH의 조정은 동시에 수행될 수 있다. 일부의 경우에, 알부민은 하기 표에 지시된 바와 같이 원하는 pH 값 또는 그 부근에서 더욱 빠르게 용해된다. 임의의 속도에서, pH를 확인하고, 모든 완충제(들)가 용해된 이후, 필요하다면 조정하였다. pH의 조정은 일반적으로 산성 농축물(수성 HCl)의 첨가 및/또는 염기성 농축물(수성 NaOH)의 첨가에 의해 수행된다.

참고로, 완충제(알부민, 탄산염/중탄산염, 트리스)가 첨가되지 않은 용액이 제조되었다. 이들 용액의 pH는 하기 표에 지시된 바와 같이 각각 7.45 및 9로 조정되었다. 추가 참고를 위해, 종래 기술에서 기재된 범위 내의 중탄산 나트륨을 추가로 포함하는, 2개의 아세트산염-포함 모형 액체(9 및 10)가 제조되었다. 구체적으로, 하기 표를 참조한다.

추가적으로, 4개의 트리스-포함 모형 액체가 제조되었다. 이를 위해 트리스 (트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄)의 두 가지 용액이 제조되었다:

- Tris 38 mmol/l: 용해 이후 초기 pH: pH 10.45.

- Tris 20 mmol/l: 용해 이후 초기 pH: pH 10.14.

하기 표에 지시된 바와 같이, HCl (0.1 M 또는 0.2M)은 하기 표에 표시된 pH 값(각각 pH 7.45 또는 pH 9.0)으로 도달할 때까지 첨가되었다. 이에 따라, 트리스-포함 모형 액체가 제조되었다.

일반적으로, 모형 액체가 제조될 때, 탄산염(예를 들어, 탄산나트륨)은 첨가되지 않는다. 그러나, 탄산염 및 중탄산염은 pH의 기능과 같이 동적 평형으로 존재하는 것으로 이해된다. 따라서, 중탄산염의 특정한 양(예를

들어, 20 mmol/l)의 첨가 및 특정한 pH(예를 들어, pH 9)로 조정에 의해 제조된 모형 액체는 중탄산염 및 탄산염의 특정한 조합된 농도(예를 들어, 이러한 경우 20 mmol/l)를 포함할 것이다.

[0300] 하기 모형 액체가 제조되었다:

표 1

완충제	pH	코멘트 (임의의 경우)
완충제 없음	pH 7.45	참고 : 완충제 없음
완충제 없음	pH 9.0	참고 : 완충제 없음
20 g/l 알부민	pH 7.45	참고
20 g/l 알부민	pH 9	참고
20 mmol/l 중탄산나트륨 (소다)	pH 7.45	
20 mmol/l 중탄산나트륨 (소다)	pH 9	
20 mmol/l 중탄산나트륨 (소다) + 20 g/l 알부민	pH 7.45	
20 mmol/l 중탄산나트륨 (소다) + 20 g/l 알부민	pH 9	
38 mmol/l 중탄산나트륨 (소다)+ 4 mmol/l 아세트산	pH 7.6	참고: 종래 기술에 기재된 범위 내의 모형 액체
20 mmol/l 중탄산나트륨+ 4 mmol/l 아세트산	pH 7.25	참고: 종래 기술에 기재된 범위 내의 모형 액체
20 mmol/l 트리스	pH 7.45	
20 mmol/l 트리스	pH 9	
38 mmol/l 트리스	pH 7.45	
38 mmol/l 트리스	pH 9	

[0302] 도 3에서, 이들 액체 모두는 "투석물"로 지칭된다. 각각의 완충제(들) 및 pH가 표시되었다.

[0303] 기준(내부 표준)으로, 혈장("혈장(plasma)")의 완충 용량이 측정되었다. 상기 목적을 위해, 돼지 혈액이 하기와 같이 시험되었다. 첫 번째, 중탄산염 농도 및 pH를 측정하였고, 평균 중탄산염 농도는 24.2 mmol/l이며 pH는 7.45로 밝혀졌다. 두 번째, 무세포 상청액을 수득하기 위해 상기 혈액을 원심분리하였다. 무세포 상청액은 혈장으로 지정되었다. 도 3에서, 이는 "혈장(blood plasma)"으로 지칭된다.

[0304] 1B: 완충 용량의 측정

[0305] 섹션 1A에 설명된 모든 액체의  $H^+$  이온에 대한 완충 용량(섹션 1A의 표에 따른 모형 액체; 섹션 1A 섹션에 설명된 혈장)은 실험적으로 시험되었다. 이를 위해, 모든 액체(기준 모형 액체 및 본 발명에 따른 모형 액체, 및 혈장)는 HCl로 적정되었다. 특히, 0.1 M HCl이 첨가되었고, pH는 지속적으로 모니터링되었고, 상기 용액은 혼합을 위해 교반되었고, 적정은 pH 6.5의 최종값에 도달할 때 종료되었다. 다시 말해, 적정은 pH가 6.5 값에 도달할 때 중단되었다. pH 6.5까지 도달할 때까지 첨가된 HCl의 양에 기초하여, 완충 용량( $H^+$ -이온 mmol/l)이 계산되었다.

[0306] 이러한 분석에 의해 결정된 완충 용량은 도 3에 도시되어 있다. 혈장의 완충 용량은 12.00 mmol/l  $H^+$ -이온으로 결정되었다. 본 발명에 따른 모형 액체는 이러한 분석에 의해 결정된 바와 같이 혈장의 완충 용량에 비해 우수한 완충 용량(mmol/l)을 특징으로 하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 따른 모형 액체는 특히 상기 모형 액체가 정상 인간 혈액의 pH보다 높은 pH를 갖는 실시예에서 우수한 완충 용량을 제공한다.

[0307] 실시예 2

[0308] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법과 기준 과정의 비교

[0309] 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 따른 투석액은 HepaWash<sup>®</sup> (뮌헨, 독일) 투석 장치 (Hepa Wash LK2001 투석 장치)를 사용하여 시험되었다. 기준 장치로는, Nikkiso (일본)에서 시판하는 투석 장치(Nikkiso DBB-03 투석 장치)가 사용되었다.

[0310] HepaWash<sup>®</sup> 투석 장치는 이전에 기술되었으나, 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법과 조합되거나, 또는 혈액으로부터 이산화탄소 제거의 목적과는 조합되지는 않았다.

[0311] Nikkiso에서 시판 중인 기준 장치는 종래의 혈액투석 시스템이다. 상기 장치는 역류를 사용하고 이에 따라 신장 보조(혈액 투석)를 제공하고, 혈액으로부터 원하지 않는 물질 요소를 제거하기 위해 특별히 설계되었다. 상기 장치는 삼투수의 공급을 위해 삼투 기구에 직접 연결된다. 투석액은 단일 통과 과정에서 사용되며; 즉, 투석기를 통해 단일 통과 이후, 투석액이 폐기된다.

[0312] 두 장치(HepaWash<sup>®</sup> 및 Nikkiso)에 대해 두 개의 다른 투석액이 사용되었다. Nikkiso 혈액투석 시스템에서 pH 7.45의 투석액이 사용되었으며, 이는 다음과 같은 특징이 있다:

표 2

[0313]	Na <sup>+</sup>	138.00	mmol/l
	K <sup>+</sup>	2.00	mmol/l
	Ca <sup>2+</sup>	1.50	mmol/l
	Mg <sup>2+</sup>	0.50	mmol/l
	Cl <sup>-</sup>	109.00	mmol/l
	아세트산염	3.00	mmol/l
	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	32.00	mmol/l
	포도당	1.00	g/l

[0314] HepaWash<sup>®</sup> 장치의 경우, pH가 9인 투석액을 사용하였으며, 이는 다음과 같은 특징이 있다:

표 3

[0315]	Na <sup>+</sup>	138.00	mmol/l
	K <sup>+</sup>	4.00	mmol/l
	Ca <sup>2+</sup>	2.50	mmol/l
	Mg <sup>2+</sup>	0.50	mmol/l
	Cl <sup>-</sup>	110.00	mmol/l
	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	20.00	mmol/l
	포도당	1.00	g/l
	알부민	20.00	g/l

[0316] 이 두 가지 투석 장치를 비교하는 것이 본 실시예의 목적이었다. 특히, 어느 장치가 혈액으로부터 첨가된 이산화탄소를 효과적으로 제거할 수 있는지 결정하는 것이 목적이었다. 상기 목적을 위해, 110 sccm CO<sub>2</sub>는 폐지 혈액에 연속적으로 매분 첨가되었다(즉, 110 sccm CO<sub>2</sub>/min). CO<sub>2</sub>-포함 혈액은 하기 조건 하에서 투석되었다.

[0317] HepaWash<sup>®</sup> :

[0318] - 혈액 흐름: 400 ml/min.

[0319] - 투석액 흐름: 800 ml/min.

[0320] Nikkiso:

[0321] - 혈액 흐름: 350 ml/min.

- [0322] - 투석액 흐름: 500 ml/min.
- [0323] 상기 혈액은 모든 경우에 재순환되었다.
- [0324] 결과는 도 4에 도시되어 있다. 상기 도면은 이들 다른 장치(Nikkiso 및 Hepa Wash<sup>®</sup>)로 처리 동안 혈액 pH 값을 비교한다. 도면에서 볼 수 있는 바와 같이, Nikkiso 시스템이 아닌 Hepa Wash<sup>®</sup> 시스템에서만(혈액투석 시스템) 혈액 pH를 7.3 내지 7.4로 유지할 수 있으며, 한편 Nikkiso 기계(혈액투석 시스템)으로 처리된 혈액의 pH 값은 6.65로 빠르게 떨어졌다.
- [0325] 도 4로부터 알 수 있는 바와 같이, Nikkiso에 의해 제공된 것과 같은 신장 투석(혈액 투석) 기계는 혈액의 과산화의 문제를 예방할 수 없다. 특정한 이론에 구속되지 않고, 이러한 시스템은 혈액으로부터 H<sup>+</sup> 이온뿐만 아니라 완충제 중탄산염을 제거하는 것으로 생각된다. H<sup>+</sup> 및 중탄산염의 제거는 폐에서 CO<sub>2</sub> 제거와 유사하다.
- [0326] Hepa Wash<sup>®</sup> 시스템은 (중탄산염 및 H<sup>+</sup> 이온으로 탄산의 해리에 의해 존재하는) 과량의 H<sup>+</sup> 이온을 제거하는 것을 가능하게 한다. 이러한 시스템은 따라서 혈액의 과산화를 효과적으로 예방할 수 있다. 상기 지시된 바와 같이, 및 통상의 기술자에게 알려진 바와 같이, 6.8 미만의 혈액 pH 값(혈액의 과산화)은 피해야된다. 이러한 목적은 Hepa Wash<sup>®</sup> 시스템으로 달성될 수 있다. 반면, 또한 본 실시예에 도시된 바와 같이, Nikkiso의 투석 장치는 혈액 pH를 유지할 때 혈액으로부터 CO<sub>2</sub> 제거에 적합하지 않다.
- [0327] 실시예 3
- [0328] 칼슘 농도
- [0329] 칼슘(Ca<sup>2+</sup> 이온)을 포함하는 투석액이 사용되었고, 투석액의 pH는 pH 7.45 내지 pH 9 사이에서 변경되었다(도 5 참조). 상기 투석액은 반투과성 막을 통해 혈액과 접촉되었다. 혈액 내 칼슘 농도가 측정되었다. 도 5에서 알 수 있는 바와 같이, 투석액 내의 1.70 mmol/l 초과 칼슘 농도의 경우에도, 혈액 내의 칼슘 이온 농도는 1.00 - 1.70 mmol/l의 바람직한 범위를 유지한다. 이는 본 명세서에 기재된 시스템 및 방법에 따른 투석액 내의 칼슘 이온 농도가 적절하게 1.70 mmol/l 초과 범위를 입증한다.
- [0330] 실험예 4
- [0331] 재료 및 방법
- [0332] 본 명세서에 기재된 바와 같은 투석 시스템 (수정된 HepaWash<sup>®</sup> LK2001 투석 장치 (HepaWash, 뮌헨, 독일)가 제공되었다. HepaWash<sup>®</sup> 투석 장치는 이전에 설명되었지만, 본 발명에 따른 장치와 조합되거나 혈액에서 젖산 제거의 목적과 조합되지 않았다.
- [0333] HepaWash<sup>®</sup> 장치에는 다음과 같은 특징을 가진 투석액이 사용되었다:

**표 4**

[0334]	Na <sup>+</sup>	138.00	mmol/l
	K <sup>+</sup>	4.00	mmol/l
	Ca <sup>2+</sup>	2.50	mmol/l
	Mg <sup>2+</sup>	0.50	mmol/l
	Cl <sup>-</sup>	110.00	mmol/l
	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	20.00	mmol/l
	포도당	1.00	g/l
	알부민	20.00	g/l

- [0335] 이 실험의 목적은 투석물 DiaIN 11, 투석물 DiaOUT 12, 혈액 BloodIN 9 및 혈액 BloodOUT 10 pH를 비교하는 것



이었다. 특히, 목적은 첨가된 젖산 및 투석물 pH의 양을 변화시키면서 상이한 pH 값의 상관관계를 입증하는 것이었다.

[0336] 그런 목적을 위해 체외 회로 (39)에서 5 리터의 돼지 혈액을 처리하였다 (도 1 및 도 2 참조). 혈액은 다음 조건 하에서 투석되었다:

[0337] -혈류 흐름: 400 ml/min.

[0338] -투석액 흐름: 800 ml/min.

[0339] 혈액을 37℃의 온도에서 연속적으로 재순환시켰다.

[0340] 5분 후 돼지 혈액에 분당 3 mmol의 젖산을 연속적으로 첨가하였다 (즉, 3mmol 젖산/분). 즉, 분당 3 mmol의 젖산을 지속적으로 돼지 혈액에 첨가하였다. 20분 후, 혈액 저장소는 약 7.0의 pH를 가졌으며, 이는 pH 측정기 9로 측정되었다 (도 1 및 도 2 참조). 투석기로 들어가는 투석액의 pH는 pH 9로 설정되었다. DiaIN 값은 센서 (11)에 의해 측정되었다 (도 1 및 도 2 참조).

[0341] 55분 후 젖산의 양은 1mmol 젖산으로 감소되었다. 따라서 1 mmol 젖산을 분당 연속적으로 돼지 혈액에 첨가하였다 (즉, 1 mmol 젖산/분). 즉, 분당 1mmol의 젖산을 지속적으로 돼지 혈액에 첨가하였다.

[0342] 센서 (12)에서 측정된 투석기 (5)를 떠나는 투석액의 pH가 증가함에 따라, 투석기로 들어가는 투석액의 pH는 감소하였다 (도 1 및 도 2 참조).

[0343] 결과

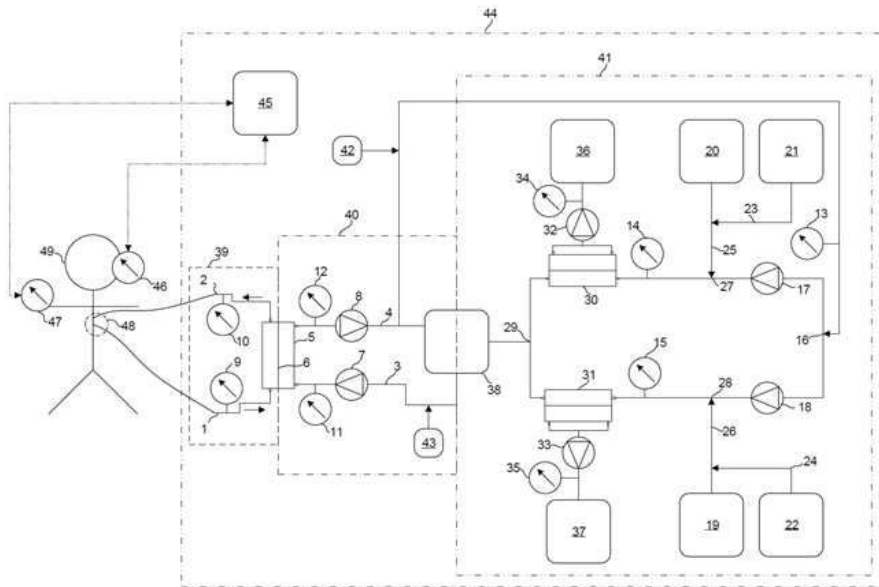
[0344] 투석 장치 (수정된 HepaWash® LK2001 투석 장치 (HepaWash, 뮌헨, 독일))로 처리하는 동안 혈액 및 투석액 pH 값을 보여주는 결과가 도 6에 도시되어 있다. 도 6에 도시된 바와 같이, 혈액 pH는 투석기를 통과하면서 변화될 수 있다. 혈액과 투석액의 pH 값 사이에는 직접적인 상관관계가 있다. 투석기로 들어가는 액체의 pH와 투석기를 떠나는 액체의 pH 사이의 차이는 또한 막 (6)을 통해 접촉하는 액체와 직접적으로 관련이 있다 (도 1 및 도 2 참조).

[0345] 또한, 투석액의 완충 용량을 얇으므로써 제거된 양성자의 양을 계산할 수 있다. 혈액 내 양성자 농도가 낮을수록 DiaIN과 DiaOUT 사이의 델타가 더 작아진다. 따라서, 투석 장치는 투석기에 진입하는 두 액체의 유속에 따라 투석기에 진입하는 투석액의 pH를 조정할 수 있다. 투석기를 떠나는 투석액의 pH가 투석기에 들어가는 투석액의 pH 값보다 작거나 가까울 경우, 알고리즘은 유속에 따라 투석기에 들어가는 투석액의 pH 값을 감소시킬 수 있다.

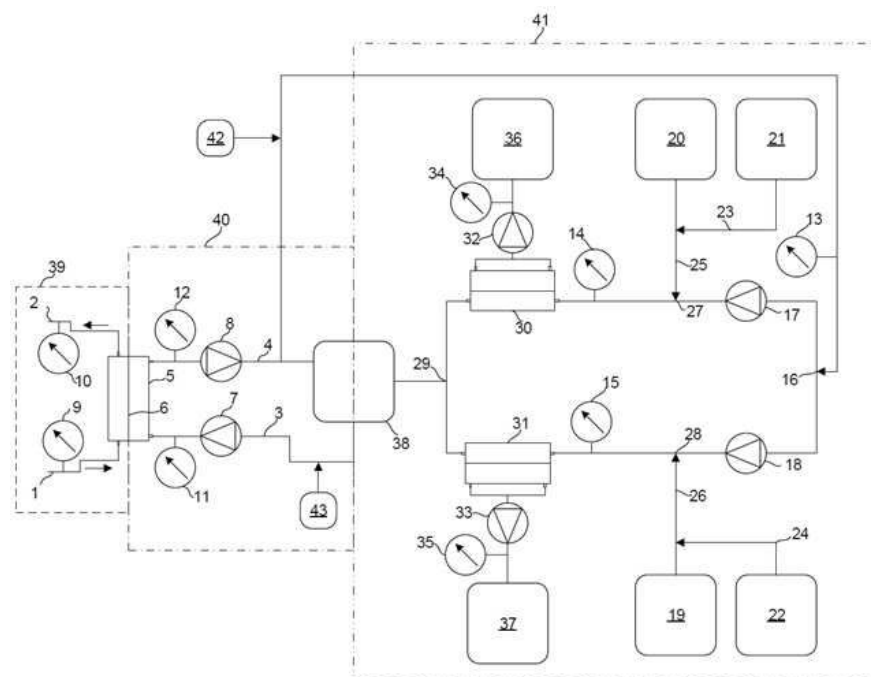
[0346] HepaWash® 시스템과 같은 본 명세서에 기재된 투석 시스템은 과량의 산을 제거할 수 있게 한다. 따라서 Hepa Wash® 시스템과 같은 본 명세서에 기재된 투석 시스템은 혈액의 과-산화를 효과적으로 방지할 수 있다. 전술한 바와 같이, 및 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 기술자에게 알려진 바와 같이, 약 6.8 미만의 혈액 pH 값 (과-산화된 혈액)은 유해하며 피해야한다. HepaWash® 시스템과 같이 본 명세서에 기재된 투석 시스템은 또한 혈액 pH가 약 8.2 초과와 같이 바람직하지 않은 수준으로 상승하는 것을 방지 할 수 있게 한다. 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 기술자에게 알려진 바와 같이, 약 8.2보다 높은 혈액 pH 값은 혈액에 유해하다.

도면

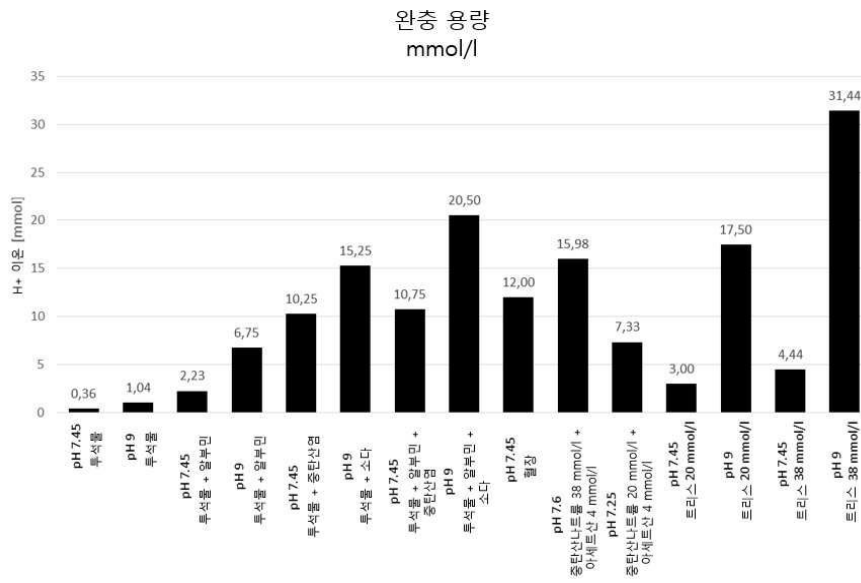
도면1



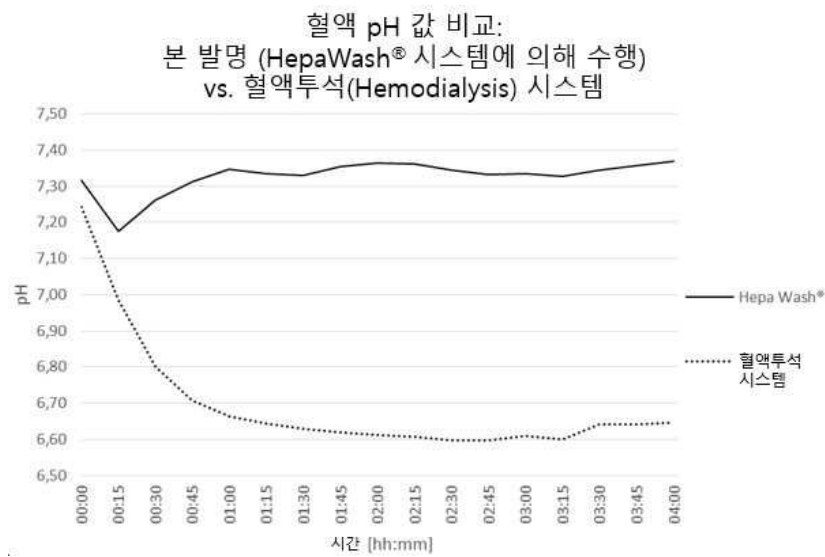
도면2



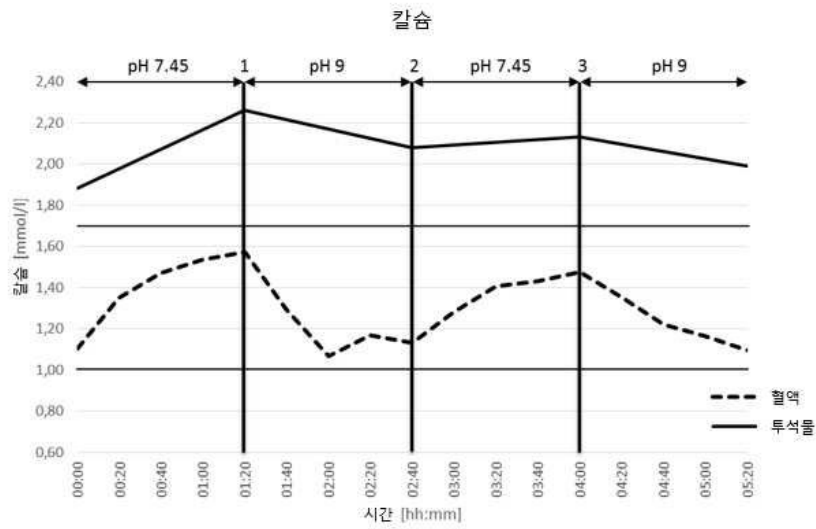
도면3



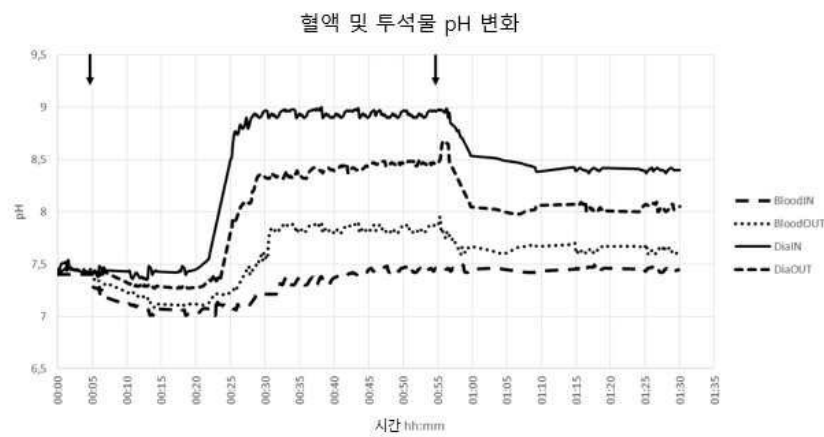
도면4



도면5



도면6



도면7

