

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7213556号

(P7213556)

(45)発行日 令和5年1月27日(2023.1.27)

(24)登録日 令和5年1月19日(2023.1.19)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 M 1/16 (2006.01)

A 6 1 M 1/16 1 0 7

A 6 1 M 1/16 1 6 3

A 6 1 M 1/16 1 0 5

A 6 1 M 1/16 1 8 3

A 6 1 M 1/16 1 1 1

請求項の数 15 (全54頁)

(21)出願番号 特願2019-564493(P2019-564493)

(86)(22)出願日 平成30年5月22日(2018.5.22)

(65)公表番号 特表2020-520731(P2020-520731  
A)

(43)公表日 令和2年7月16日(2020.7.16)

(86)国際出願番号 PCT/IB2018/053589

(87)国際公開番号 WO2018/215918

(87)国際公開日 平成30年11月29日(2018.11.29)

審査請求日 令和3年5月12日(2021.5.12)

(31)優先権主張番号 62/509,266

(32)優先日 平成29年5月22日(2017.5.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73)特許権者 518175588

アドビトス ゲーエムベーハー

A D V I T O S G m b H

ドイツ連邦共和国 8 0 9 9 2 ミュンヘン、アグネス・ポッケルス・ボーゲン 1

(74)代理人 100094640

弁理士 紺野 昭男

(74)代理人 100103447

弁理士 井波 実

(74)代理人 100111730

弁理士 伊藤 武泰

(74)代理人 100180873

弁理士 田村 慶政

(72)発明者 クレイマン、ベルンハルト

ドイツ連邦共和国 8 0 8 0 9 ミュンヘン

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 二酸化炭素を除去するための方法およびシステム

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

透析システムであって、

被験体から生物学的流体を抜き、当該生物学的流体を半透膜を通して透析液にさらし、当該生物学的流体から水素カチオン ( $H^+$ ) を除去する透析器と、前記生物学的流体から除去された水素カチオン ( $H^+$ ) の量を、前記透析液の緩衝能に基づいて、さらに前記透析器に入る前記透析液の pH と前記透析器を出る前記透析液の pH との間の差に基づいて、自動的に定量する手段とを備え、前記透析液が、( i ) pH が pH 8 . 0 ~ pH 1 1 . 0 の範囲であり、( i i ) 少なくとも 1 種類の緩衝剤の p K a 値が 7 . 0 ~ 1 1 . 0 の範囲であり、( i i i )  $H^+$  イオンに対する緩衝能が少なくとも 1 2 m m o l / l 以上であることを特徴とする、透析システム。

## 【請求項 2】

前記水素カチオン ( $H^+$ ) の量を自動的に定量する手段が、前記半透膜を通して前記透析液に前記生物学的流体をさらす前の前記透析液の pH を、前記半透膜を通して前記生物学的流体と接触させた後の前記透析液の pH と比較した差を測定する、請求項 1 に記載の透析システム。

## 【請求項 3】

前記生物学的流体が血液である、請求項 1 または 2 に記載の透析システム。

【請求項 4】

前記被験体の前記血液の気体の値を自動的に定量し、そして当該血液の気体の値に基づいて、前記被験体を治療するために、前記透析液の pH および / または重炭酸イオンの濃度を自動的に調節することを特徴とする、請求項 3 に記載の透析システム。

【請求項 5】

前記透析液が、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（Tris、THAM）、炭酸イオン / 重炭酸イオンおよびアルブミンからなる群から選択される少なくとも 1 種類の緩衝剤を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の透析システム。

【請求項 6】

前記透析液が、pH が pH 8.0 ~ pH 9.0 の範囲にあり、(i) 10 ~ 40 mmol / l の炭酸イオン / 重炭酸イオンと、(ii) 10 ~ 60 g / l のアルブミンとを含むものである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の透析システム。

【請求項 7】

前記透析液を処理する手段をさらに備え、当該処理が、(i) 吸着体、(ii) 膜、(iii) 酸性 pH および (iv) 塩基性 pH のうち 1 つ以上に前記透析液をさらすことにより特徴付けられるものである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の透析システム。

【請求項 8】

前記透析液を処理する手段が、前記透析液から二酸化炭素、 $H^+$  または  $HCO_3^-$  を除去することにより特徴付けられるものである、請求項 7 に記載の透析システム。

【請求項 9】

前記透析液をリサイクルする手段をさらに備える、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の透析システム。

【請求項 10】

前記透析液を酸溶液または塩基溶液で実質的に連続的に滴定し、前記透析液を所望の pH または最適 pH にすることによって、前記透析液の緩衝能を決定する手段をさらに備える、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の透析システム。

【請求項 11】

前記生物学的流体の  $pCO_2$  を実質的に連続的に、かつ実質的に自動的に計算する手段をさらに備え、前記計算が、前記透析液を酸溶液または塩基溶液で実質的に連続的に滴定し、前記透析液を所望の pH または最適 pH にすることによって、透析回路中に存在する前記透析液の pH と重炭酸イオンの濃度を決定することを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の透析システム。

【請求項 12】

呼吸気における被験体の  $CO_2$  を測定するための、 $CO_2$  の分圧または体積 % を測定または監視するためのセンサをさらに備える、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の透析システム。

【請求項 13】

前記  $CO_2$  の分圧または体積 % が、カブノグラフィーによって測定されることを特徴とする、請求項 12 に記載の透析システム。

【請求項 14】

測定された被験体の  $CO_2$  を分析する制御部、および吐き出されない  $CO_2$  を抽出する透析回路をさらに備える、請求項 12 または 13 に記載の透析システム。

【請求項 15】

前記透析液の緩衝能、透析器を流れる前記生物学的流体および前記透析液の流量に基づいて、そして透析器に入ってくる前記透析液の pH と透析器を出ていく前記透析液の pH との間の差に従って、前記被験体から抜かれた前記生物学的流体から正確な量の吐き出されない  $CO_2$ 、 $H^+$ 、 $HCO_3^-$  を抽出するために前記透析液の pH 値を調節することを含む、請求項 14 に記載の透析システム。

【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

体外での肺補助に有用なシステムおよび方法が記載される。透析流体が提供され、二酸化炭素、重炭酸イオンおよび水素カチオンが、半透膜を通して、血液などの生物学的流体から透析液に効果的に運ばれる。本発明のシステムおよび方法は、血液中の望ましくない物質の存在および/または望ましくない血液pHに関連する種々の状態、例えば、肺、腎臓または肝臓の機能障害を治療または予防するのに有用である。

## 【背景技術】

## 【0002】

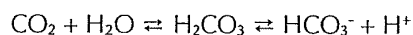
血液中の代謝物輸送

脊椎動物（ヒトまたは動物）の体における、主に内呼吸から生じる代謝物の1つは、二酸化炭素（ $\text{CO}_2$ ）である。脊椎動物（ヒトまたは動物）の体内で、代謝活性の結果として、二酸化炭素が末梢組織で作られる。末梢組織の毛細血管において、組織で作られた二酸化炭素が、その分圧勾配の低い方へと拡散し、血液、主に赤血球の中へと拡散する。脊椎動物の体内において、二酸化炭素が血液中に運ばれる3つの主な様式がある。（a）溶解した $\text{CO}_2$ （二酸化炭素は、血液中に酸素よりかなり可溶性である）、（b）血液タンパク質（例えば、ヘモグロビン）および血漿タンパク質へ結合したもの、（c）重炭酸イオンと $\text{H}^+$ イオンのイオン対の形態。休息時に、成人は、1分あたり約10mmolの $\text{CO}_2$ を生成する。さらに、1分ごとに約8mmolの $\text{H}^+$ イオンが赤血球で作られる（約15000mmol/日）。腎臓は、典型的には、約100mmolの $\text{H}^+$ イオン/日の除去を担う。これは、成人の血液量（5L）に基づいて計算され、1分あたり、血液5Lに10mmolの $\text{CO}_2$ 、すなわち、血液1Lあたり2mmolの $\text{H}^+$ イオンが保持される。

## 【0003】

分子レベルで、タンパク質に結合した二酸化炭素（b）は、血液タンパク質（例えば、ヘモグロビン）のアミノ基と会合することによって血液タンパク質（例えば、ヘモグロビンおよび血漿タンパク質）に可逆的に結合し、カルバミノタンパク質、例えば、カルバミノヘモグロビンを生成する。二酸化炭素は、典型的には、酸素のように鉄には結合しないが、ヘモグロビンタンパク質のアミノ基および他の血液タンパク質（特に、血漿タンパク質）のポリペプチド鎖上のアミノ基に結合する。重炭酸イオン（c）は、二酸化炭素に由来するが、赤血球細胞（赤血球）に入った後、水と合わさって炭酸（ $\text{H}_2\text{CO}_3$ ）を生成する。この反応は、主に炭酸脱水酵素によって触媒され、この酵素は、特に、赤血球細胞中に見出される。この酵素は、体内の肺内皮および他の部位にも見出される。次いで、炭酸が解離し、重炭酸イオン（ $\text{HCO}_3^-$ ）と水素カチオンを生成する。

## 【化1】



## 【0004】

この反応の反応物（遊離体および生成物）は、上の式中、矢印によって定性的に示されている通り、動的平衡状態で存在する。1つ以上の反応物を（*in vivo*または*in vitro*で）添加または除去すると、ルシャトリエの原理によって、平衡に従って反応がシフトする。炭酸脱水酵素は、厳格に言うと、この反応自体を行うには必要ではない。しかし、効率的な変換にとって重要である。

## 【0005】

代謝活性の結果として、ヒトまたは動物の体は、酸性有機分子も生成する。酸性有機分子は、さらなる $\text{H}^+$ イオン源である。 $\text{H}^+$ イオンが存在すると、血液pHに影響を与える。しかし、ヒトまたは動物の体内で、血液などの流体は、狭いpH範囲に維持されなければならない。例えば、ヒトの体内では、pH7.35～7.45の範囲、すなわち、わずかにアルカリ性に維持されなければならない。したがって、血液を緩衝化することが重要で

10

20

30

40

50

ある。被験体が、過剰量の $H^+$ イオンに関連する状態を患っている場合、血液の緩衝能は、通常は、血液をこの $pH$ 範囲に維持するには不十分である。

【0006】

一般的に、水素カチオンは、炭酸が水素カチオンと重炭酸イオンに解離するときに生成し、血中のタンパク質、特に赤血球中のタンパク質に結合する能力を有する。主な細胞内水素カチオン受容体、または水素カチオンに結合するための緩衝物は、ヘモグロビタンパク質である。水素カチオンは、主に、ヘモグロビンのヒスチジン側鎖に結合する。

【0007】

重炭酸イオンは、生理学的な $pH$ 緩衝系にとって重要な生化学的役割を果たす。健康な脊椎動物（ヒトまたは動物）の体内で、（a）約5%の二酸化炭素が、変化せずに運ばれ、血漿に溶解され、（b）約10%の二酸化炭素が、血液のタンパク質、特にヘモグロビンおよび血漿のタンパク質に結合して運ばれ、（c）二酸化炭素の大部分が、重炭酸イオンおよび水素カチオンの形態で運ばれる。水素カチオンは、大部分がタンパク質に結合する。

10

【0008】

健康なヒトまたは動物の体の呼吸系臓器（すなわち、肺）において二酸化炭素が放出され、それにより $CO_2$ の分圧（ $pCO_2$ ）が下がる。（ヒト）被験体の動脈血中の $pCO_2$ の正常値は、35～45 mmHgの範囲である。45 mmHgを超える $pCO_2$ は、「高 $pCO_2$ 」または「増加した $pCO_2$ 」と呼ばれる。低換気は、高 $pCO_2$ の考えられる原因の1つである。被験体の動脈血中の $pCO_2$ が45 mmHgより高い場合、被験体は、 $pCO_2$ を下げるために治療を必要とする場合がある。

20

【0009】

アシドーシス

アシドーシスという用語は、哺乳動物の体内の酸性度の増加を指す。アシドーシスは、被験体の体液、特定的には血漿、さらに特定的には動脈血の血漿の $pH$ を測定することによって決定されてもよい。哺乳動物、特にヒトにおいて、アシドーシスは、動脈血の血漿の $pH$ が7.35未満であることを特徴とする。6.8を下回る血液 $pH$ 値に、通常、ヒトまたは動物の体は耐えられない。この範囲を外れる $pH$ は、通常、不可逆的な細胞損傷を引き起こすからである。したがって、アシドーシスは、動脈血の血漿の $pH$ が6.8から7.35未満であることを特徴とする。ヘモグロビンと、これと比較すると程度は低い血漿タンパク質は、血液の $pH$ （例えば、過剰な水素カチオン）を緩衝化することができる。水素カチオンの緩衝化は、血液が組織の毛細血管を通り抜けるときの血液の $pH$ 変化を最小限にする。しかし、緩衝能は、制限がないわけではないため、アシドーシスが起こる可能性がある。

30

【0010】

一般的に、アシドーシスを患う被験体は、血漿中の酸性度の分子原因に基づき、2つの主なサブグループ、すなわち、呼吸性アシドーシスと代謝性アシドーシスに分けられてもよい。実際に、これら2つの状態の間の部分的に一致する症例が存在する。すなわち、所与の被験体は、（i）代謝性アシドーシス、または（ii）呼吸性アシドーシス、または（iii）代謝性アシドーシスと呼吸性アシドーシスの組み合わせのいずれか1つを患っているもよい。

40

【0011】

いずれかの場合に、アシドーシスの症状としては、頭痛、混乱、疲労感、眠気、振戦、中枢神経系の機能不全が挙げられ、なんら介入をしなければ、昏睡状態へと進行する場合がある。したがって、アシドーシスを患う被験体を治療する必要がある。

【0012】

代謝性アシドーシスは、分子レベルで、酸性有機分子の量の増加によって引き起こされ、代謝活性が増加した結果として有機酸（例えば、乳酸）の生成が増えることによって引き起こされるか、および/または腎臓による酸を排泄する能力の攪乱によって引き起こされる。慢性腎不全（CRF）における代謝性アシドーシスは、不揮発性酸を排泄する能力

50

が低下し、重炭酸イオンの腎臓での合成が減り、それによって体内の水素カチオンが増加した結果である。有機酸は、例えば、タンパク質異化のアミノ酸残基に由来している場合があり、または飢餓状態の間または糖尿病性アシドーシスにおけるケト酸の蓄積（ケトosis）に由来している場合がある。多くの場合に、体は、呼吸によって代謝性アシドーシスを補おうとする（呼吸性代償）。しかし、不揮発性代謝物は、この経路によって排泄されず、罹患した被験体は、呼吸器不全を引き起こす極度疲労のリスクがある。代謝性アシドーシスが重度であり、もはや肺によって十分に補うことができない場合、緩衝化合物（例えば、重炭酸イオン）の体内への注入による治療が必要な場合がある。慢性腎不全（CRF）における代謝性アシドーシスの症状も、腎臓透析によって治療することができる。特定の形態の腎臓透析は、血液透析と呼ばれ、体液から廃棄物、塩類および流体を濾過する装置に基づく。血液透析は、進行した腎不全を治療する最も一般的な様式である。しかし、維持透析治療は、代謝性アシドーシスにおける塩基不足を完全に修正することはできないことが多い（例えば、Koppleら、Kidney International、2005；67（S95）：S21-S27によってまとめられている）。

10

#### 【0013】

呼吸性アシドーシスは、分子レベルで、換気が減ったこと（低換気）に起因する血液中の二酸化炭素の蓄積から生じる。呼吸性アシドーシスは、最も多くは、肺の機能障害によって引き起こされるが、頭部損傷、薬物（特に、麻酔薬および鎮静薬）および中枢神経系の異常、例えば脳腫瘍が、この状態を引き起こす場合がある。慢性代謝性アルカローシスに対する代償性反応として起こる場合もある。呼吸性アシドーシスが続く場合、例えば、末期肺気腫および筋ジストロフィーなどの肺機能を損なう疾病の場合には、このような代償性機構（すなわち、体外での重炭酸イオンの注入）は、代償されない呼吸性アシドーシスに関連する二酸化炭素の蓄積を効率的にくい止めることができない。これらの場合に、肺補助の使用に適応があるとされる場合がある。

20

#### 【0014】

#### 肺補助のため、および呼吸性アシドーシスを治療するためのシステム

医学における主要な躍進の1つは、呼吸不全を患う被験体のための機械換気の発明および後の使用であった。ドイツでは、毎年24万人を超える被験体が、機械換気されており、平均治療期間は10日間である。これらの被験体の平均死亡率は、約35%である。別の臓器機能不全が呼吸不全と共に起こる場合、死亡率は、約75%まで上がる。

30

#### 【0015】

機械換気は、自発呼吸を機械的に補助するか、または自発呼吸を置き換える方法である。機械換気は、機械（人工呼吸器）を含んでいてもよく、または医療従事者によって呼吸が補助されてもよい。いずれの場合でも、機械換気は、被験体の体を貫通する装置（「侵襲性の機械換気」）を含む場合があり、すなわち、口を通して貫通する（例えば、気管内チューブ）または皮膚を通して貫通する（例えば、気管切開チューブ）のいずれかを含む場合がある。2つの主な機械換気の方法、すなわち、気体（例えば、空気）が気管に押し出される陽圧換気と、患者の胸部を低圧チャンバに入れることによって、胸部を膨らませ、これにより空気を患者の肺に吸い込ませる陰圧換気とがある。機械換気の良い影響もあるが、内部臓器（例えば、肝臓）の血液灌流が30%まで減少すること、血圧の低下、腹腔内圧力の上昇、腎臓の排泄機能の低下、人工呼吸器関連肺傷害（VILI）、気圧外傷、量外傷、無気肺および炎症性肺傷害、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、肺炎、集中治療室（ICU）で治療された鎮静状態の被験体の呼吸困難、約48時間の換気後の離脱などの欠点もある（例えば、Larsen and Ziegenfuss、Beatmung、Springer、Berlin Heidelberg、2013；Schmidtら、Intensive Care Med.、2014；40：1-10を参照）。

40

#### 【0016】

機械換気の望ましくない結果の一部は、体外での肺補助システムによって対処することができる。これらのシステムは、体外での血液の酸素化、または体外の血液の二酸化炭素除去を目的とする。今日、体外の膜酸素化（ECMO）は、体外の肺補助の最も一般的な

50

治療の1つであり、肺を補助するか、または肺の機能に置き換わるために用いられる。血液は、体から除去され、気相（酸素、または酸素を含む気体混合物、例えば、空気、または酸素スweep型気体混合物）から血液を分離する膜（短期間処理の場合には多孔性膜、または長期間処理の場合には非多孔性膜）を有する装置に導入され、血液の酸素化が可能になる。ECMO中の体外の血液の流量は、約7 l / 分までの心拍出量と同様であり、このシステムにポンプを含ませることによって、ECMOを心臓補助と組み合わせることも可能である（ECLS、体外の生命維持）。膜の酸素化に代わる例として、米国特許第6,344,489号および米国特許第6,607,698号（これらの開示内容は、本明細書に参考として組み込まれる）に記載されるように、例えば、酸素で（過）飽和した液体を用いることによって、体外の血液に酸素を直接的に導入することができる。しかし、体外の液体導入は、典型的には、血液の体積を増やすため、気体を豊富に含む血液をヒトまたは動物の体に再び導入する前に、体積を減らすことが必要である。気体が飽和した液体または気体が超飽和した液体の導入は、気泡生成のリスクを高める。一般的に、気泡、特に酸素の気泡の存在は、血液タンパク質の望ましくない変性を引き起こすことがあるため、これらの方法およびシステムは、気泡生成を最小限にするために、最大限の注意が必要とされる。または、血液は、気体交換膜を用いずに直接的に酸素化されてもよく、例えば、気泡型酸素化装置によって酸素を血液に注入することによって酸素化されてもよい。この方法は、望ましくない泡の生成およびガス塞栓のリスクと関係がある。この方法は、アシドーシスを治療するには適していない。

【0017】

体外での肺補助の別の注目は、体外でのCO<sub>2</sub>除去（ECCO<sub>2</sub>R）に向けられている。このような処理は、例えば、呼吸性アシドーシスの場合に適応があるとされる場合がある。Bakerら、J. Intens. Care Soc.、2012;13:232-236にまとめられている通り、ECCO<sub>2</sub>Rシステムは、典型的には、気体交換膜の使用に依存し、この膜を通り、二酸化炭素が体外の血液から出て、気体チャンバに拡散する。Bakerらによれば、AV-ECCO<sub>2</sub>Rシステム（Novalung、ドイツ）は、今日までに最も広く使用されているECCO<sub>2</sub>R技術である。このシステムは、気体透過性膜を有し、膜の片側に「スweepガス」として気体（酸素、または酸素を含む気体混合物）を含む体外の回路に血液を接触させることに依存し、これによって、二酸化炭素の気体が膜を通過し、スweepガスの流れによって、この気体を気体チャンバから除去することができる。

【0018】

WO2010/091867号（Novalung）は、その開示内容が本明細書に参考として組み込まれるが、3つのチャンバを有するシステムにおいて生体液を処理するための装置を記載する。第1のチャンバは、血液などの生体液を受け入れるのに適しており、第2のチャンバは、気体を透過するが、液体を透過しない膜によって、第1のチャンバから分離され、場合により、酸素などの気体を受け入れることができる。膜の気体透過性に起因して、二酸化炭素の気体は、第1のチャンバから第2のチャンバへと拡散することができる（したがって、ECCO<sub>2</sub>Rを与え）、場合により、酸素の気体は、第2のチャンバから第1のチャンバへと拡散することができる。それにより、体外の肺補助が提供される。低分子（例えば水）は、液体透過性膜を通り、第1のチャンバから第3のチャンバへと除去することができる。

【0019】

まとめると、体外での二酸化炭素除去のために設計された従来の方法および装置は、透析液としての気体に依存する。この3つのチャンバを有するシステムは、比較的複雑であり、不都合なほどに高い流れ抵抗と伴う場合がある。代替例として、Respiratory Dialysis（登録商標）（ALung Technologies）が市販されている。この方法は、透析液の代わりに、スweepガスに依存する。この方法は、血液の酸-塩基バランスおよび/または電解質ホメオスタシスを調節するのには適しておらず、従来の透析装置には適していない（Coveら、Critical Care 2012

10

20

30

40

50

、16:232)。

【0020】

炭酸イオン/重炭酸イオンを含有する透析液は、既に記載されている(Aucellaら、Contrib.Nephrol.2007;156:287-296;Viganoraら、Ronco/Cruz(編集):Hemodialysis-From Basic Research to Clinical Practice)。しかし、記載されている液体は、35~48mmolの範囲の比較的高い重炭酸イオン濃度を特徴とする。このような透析液は、血液からの過剰な重炭酸イオンの除去には適しておらず、または適合させられない。このような透析液は、さらなる成分として酢酸を使用する。

【0021】

技術常識のECCO<sub>2</sub>Rの場合、ECMOより低い血液の流量(すなわち、約2l/分以下)が適している。このような血液の流量は、例えば、一般的に使用されるpECLA(ポンプを用いない体外の肺補助)で実現される。一般的に、血液の酸素化と血液の二酸化炭素除去の効率は、両方とも、以下の原理に従って、血液の流量に依存する。血液の流量が大きいほど、被験体全体(例えば、患者)の酸素化が良くなり、血液の流量が小さいほど、血液からの二酸化炭素の除去(ECCO<sub>2</sub>R)が良くなる。典型的には、高速(ECMOに適している)は、2400ml/分を超えるものを指し、中速(ECMOおよびECCO<sub>2</sub>Rの両方に適している)は、800~2400ml/分を指し、低速(ECCO<sub>2</sub>Rに適している)は、800ml/分より低いものを指す。

【0022】

液体呼吸は、通常は空気呼吸の有機体が、TLV(全液体換気)またはPLV(部分液体換気)の方法において呼気ではなく酸素を豊富に含む液体(例えば、ペルフルオロカーボン)を吸い込む肺補助の代替的な形態であり、ここで、PFC(ペルフルオロカーボン)を含有する液体が、酸素および二酸化炭素などの呼気を運ぶために機械的な人工呼吸器によって肺に満たされる(Lachmannら、Intensivmed.und Notfallmed.,1997;34:513-526)。液体呼吸のための応用の標準的な態様は、まだ確立されていない。

【0023】

従来技術の常識によれば、被験体の血液を体外の回路に抜き取ることは、肺補助(酸素化および/またはCO<sub>2</sub>除去)の目的のためだけではなく、または他の臓器(例えば、肝臓または腎臓)を補助する目的のためにも実施される。多くの場合に、多臓器不全を患う患者、したがって、肺補助(例えば、人工呼吸器)および/または肝臓補助および/または腎臓補助(特に、透析、例えば、血液透析)を組み合わせた治療が適応があるとされる場合がある。関与する多くの装置の観点で、このような組み合わせた治療は、比較的複雑であり、したがって、臨床での実施に日常的に使用するのは困難である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

本発明の目的は、アシドーシスを治療するのに適した新規なシステムおよび方法を提供することである。呼吸性アシドーシス、代謝性アシドーシス、または呼吸性アシドーシスと代謝性アシドーシスの形態の任意の組み合わせを患う被験体の治療に適した汎用性の高い方法を提供することが好ましい。本発明のさらなる目的は、一般的には血液などの生物学的流体から、特に、ヒトまたは動物の体からの代謝物除去、特に、二酸化炭素除去の改良された方法を提供することである。なおさらなる目的は、従来のECCO<sub>2</sub>Rにおける血液と空気の接触に関連する欠点を克服する、二酸化炭素除去のための改良された方法を提供することである。

【0025】

また、本発明の目的は、肺補助のため、mmol範囲でのCO<sub>2</sub>の除去(またはこれに代えて、またはこれに加えて、H<sup>+</sup>/重炭酸イオン対の除去)のための優れた定量的な能力を有する肺補助を提供することである。なおさらなる目的は、優れた定量性で、すなわ

10

20

30

40

50

ち、 $\text{mmol}$  範囲で、 $\text{H}^+$  と重炭酸イオンの組み合わせの除去を達成することである。なおさらなる目的は、好ましくは単一の装置を用い、肺不全、肝不全および腎不全の任意の組み合わせを含む多臓器不全の治療に適した方法を提供することである。これらの目的およびさらなる目的は、本明細書に提供されるように、生体液、特に血液から二酸化炭素を除去するためのシステムおよび方法を用いることによって達成することができる。

#### 【0026】

ここに記載されるシステムおよび方法は、アシドーシスを修正するか、治療するか、または予防し、呼吸を容易にし、急性の代償不全から回復するための時間を与えることを可能にする。本発明のさらなる利点は、ここに記載するシステムおよび方法の要素と関係がある。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0027】

本明細書には、上述の目的と、従来技術の方法および工程の欠点とに対処するシステムおよび方法が記載される。特に、本明細書に記載のシステムおよび方法は、透析液としての気体に依存する体外の二酸化炭素除去のための従来の方法または工程と比較して利点を与える。本明細書に記載のシステムおよび方法は、体外の二酸化炭素除去のための方法において、液体（透析液（*dialysis liquid*）または透析流体（*dialysis fluid*））を使用する。この方法によって、血液  $\text{pH}$  を所望な値または正常値に調節するため、また、血液中の重炭酸イオンの濃度を調節する（上げるか、または下げる）ために、血液から二酸化炭素を効率的に除去することができる。透析流体の  $\text{pH}$  は、自動的に、かつ実質的に連続的に測定され、監視されてもよい。同様に、血液から除去される二酸化炭素または水素イオンまたは重炭酸イオンの量は、容易に、実質的に自動的に、かつ実質的に連続的に監視され、測定されてもよく、それにより、本明細書に記載のシステムおよび方法の比較的円滑で容易な最適化が行われる。このような情報は、患者の治療を最適化するために主要な医療従事者に伝えられてもよい。したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法は、個々の被験体の必要性に応じた、汎用性がある臓器補助を可能にする。例えば、本明細書に記載のシステムおよび方法は、肺の補助を与え、多くの場合に、肝臓および腎臓の機能に応じて、肝臓および腎臓の補助を与える。さらに、本明細書に記載のシステムおよび方法は、代謝性アシドーシスまたは呼吸性アシドーシスなどの酸 - 塩基のバランス異常を患う被験体の場合には、血液  $\text{pH}$  を安定化するか、または正常化する。典型的には、血液  $\text{pH}$  の所望な値または正常値は、 $\text{pH} 7.35 \sim 7.45$ 、好ましくは  $7.36 \sim 7.44$ 、より好ましくは  $7.37 \sim 7.43$ 、より好ましくは  $7.38 \sim 7.42$ 、より好ましくは  $7.39 \sim 7.41$  の範囲、最も好ましくは約  $7.40$  である。一般的に、 $\text{pH} 6.8 \sim \text{pH} 8.0$  の範囲の血液  $\text{pH}$  が許容されるだろう。

#### 【0028】

本明細書に記載のシステムおよび方法によれば、適切な透析流体は、以下によって特徴付けられてもよい。

(i)  $\text{pH}$  が  $\text{pH} 8.0 \sim \text{pH} 11.0$  の範囲にあり、

(ii) 少なくとも1種類の緩衝剤の  $\text{pK}_a$  値が  $7.0 \sim 11.0$  の範囲であることを特徴とし、

(iii)  $\text{H}^+$  イオンに対する緩衝能が約  $12 \text{ mmol/l}$   $\text{H}^+$  イオン以上である。

#### 【0029】

緩衝能および  $\text{pH}$  の詳細および他の詳細は、本明細書に記載されており、本発明に係る緩衝能を決定するためのアッセイが、本明細書に記載される。透析流体に適した緩衝剤としては、例えば、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（*Tris*、*THAM*）、炭酸イオン / 重炭酸イオンおよび水溶性タンパク質、例えば、アルブミンが挙げられる。

#### 【0030】

一般的に、本明細書に記載のシステムおよび方法は、血液などの生物学的流体から少なくとも1つの望ましくない物質を除去する方法であって、半透膜を通して、透析流体に血液などの生物学的流体をさらすことによるものであり、透析流体が、本明細書に記載の好

10

20

30

40

50



ましい特性を有する、方法を提供する。さらに、一般的に、本明細書に記載のシステムおよび方法は、血液などの生物学的流体から少なくとも1つの望ましくない物質を除去する方法であって、(i)生物学的流体を、半透膜によって分離された第1のチャンバと第2のチャンバとを有するデバイスの第1のチャンバに導入することと、(ii)本明細書に記載の好ましい特性を有する透析流体を、デバイスの第2のチャンバに導入することとによる、方法を提供する。したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法は、体外での二酸化炭素除去のため、また、血液のpHと緩衝能を調節するための改良された手段を提供する。本明細書に記載のシステムおよび方法の特に好ましく有利な実施形態は、本記載および添付の特許請求の範囲で与えられる。

#### 【0031】

第1の態様では、本発明は、生物学的流体から少なくとも1つの望ましくない物質を除去する方法であって、(a)半透膜を通して透析流体に前記生物学的流体をさらすことを特徴とし、透析流体は、(i)pHがpH8.0~pH11.0の範囲にあり、(ii)少なくとも1種類の緩衝剤のpKa値が7.0~11.0の範囲であり、(iii) $H^+$ イオンに対する緩衝能が少なくとも12mmol/lであることを特徴とする、方法を提供する。少なくとも1つの望ましくない物質は、二酸化炭素( $CO_2$ )、水素カチオン( $H^+$ )、炭酸水素イオン( $HCO_3^-$ )およびこれらの溶媒和物のうち1つ以上であってもよい。本方法は、(b)生物学的流体から除去された、二酸化炭素( $CO_2$ )、水素カチオン( $H^+$ )、炭酸水素イオン( $HCO_3^-$ )およびこれらの溶媒和物からなる群から選択される1つ以上の望ましくない物質の量を自動的に定量することをさらに特徴としていてもよい。生物学的流体から除去された、二酸化炭素( $CO_2$ )、水素カチオン( $H^+$ )、炭酸水素イオン( $HCO_3^-$ )およびこれらの溶媒和物からなる群から選択される1つ以上の望ましくない物質の量を自動的に定量することは、緩衝能および流量に従って、半透膜を通して透析流体に生物学的流体をさらす前の透析流体のpHを、半透膜を通して生物学的流体と接触させた後の透析流体のpHと比較した差を測定することを特徴とする。生物学的流体は、血液であってもよい。

#### 【0032】

透析流体は、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(Tris、THAM)、炭酸イオン/重炭酸イオンおよびアルブミンであってもよい、少なくとも1種類の緩衝剤を含んでいてもよい。さらに、透析流体は、pHがpH8.0~pH9.0の範囲にあってもよく、(i)10~40mmol/lの炭酸イオン/重炭酸イオンと、(ii)10~60g/lのアルブミンとを含む。本方法は、(c)透析流体を処理することをさらに特徴としていてもよく、透析流体を処理することは、(i)吸着体、(ii)膜、(iii)酸性pHおよび(iv)塩基性pHのうち1つ以上に透析流体をさらすことを特徴としていてもよい。また、透析流体を処理することは、透析流体から二酸化炭素を除去することを特徴としていてもよい。これに加え、本方法は、(d)透析流体をリサイクルすることをさらに特徴としていてもよい。

#### 【0033】

第2の態様では、本発明は、ヒトまたは動物被験体からの血液を体外で処理する方法であって、(a)被験体の静脈または動脈から血液を抜くことと、(b)半透膜を通して透析流体に血液をさらすことによるものであり、透析流体は、(i)pHがpH8.0~pH11.0の範囲にあり、(ii)少なくとも1種類の緩衝剤のpKa値が7.0~11.0の範囲であり、(iii) $H^+$ イオンに対する緩衝能が少なくとも12mmol/lであることと、(c)血液から少なくとも1つの望ましくない物質を除去することと、(d)被験体に血液を戻すこととを特徴とする、方法を提供する。少なくとも1つの望ましくない物質は、二酸化炭素( $CO_2$ )、水素カチオン( $H^+$ )、炭酸水素イオン( $HCO_3^-$ )およびこれらの溶媒和物のうち1つ以上であってもよい。本方法は、(e)血液から除去された、二酸化炭素( $CO_2$ )、水素カチオン( $H^+$ )、炭酸水素イオン( $HCO_3^-$ )およびこれらの溶媒和物からなる群から選択される1つ以上の望ましくない物質の量を自動的に定量することをさらに特徴としていてもよく、血液から除去された、二酸化炭素

10

20

30

40

50

( $\text{CO}_2$ )、水素カチオン( $\text{H}^+$ )、炭酸水素イオン( $\text{HCO}_3^-$ )およびこれらの溶媒和物からなる群から選択される1つ以上の望ましくない物質の量を自動的に定量することは、半透膜を通して透析流体に血液をさらす前の透析流体のpHを、半透膜を通して血液と接触させた後の透析流体のpHと比較した差を測定することの特徴としていてもよい。透析流体は、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(Tris、THAM)、炭酸イオン/重炭酸イオンおよびアルブミンからの少なくとも1種類の緩衝剤を含んでいてもよい。また、透析流体は、pHがpH8.0~pH9.0の範囲にあり、(i)10~40mmol/lの炭酸イオン/重炭酸イオンと、(ii)10~60g/lのアルブミンとを含んでいてもよい。本方法は、(f)透析流体を処理することをさらに特徴としていてもよく、透析流体を処理することは、(i)吸着体、(ii)膜、(iii)酸性pHおよび(iv)塩基性pHのうち1つ以上に透析流体をさらすことの特徴としていてもよい。それに加え、透析流体を処理することは、透析流体から二酸化炭素を除去することの特徴としていてもよい。本方法は、(g)透析流体をリサイクルすることも特徴としていてもよい。

10

#### 【0034】

第3の態様では、本発明は、酸/塩基のバランス異常を患う被験体を治療する方法であって、(a)被験体から生物学的流体を抜くことと、(b)半透膜を通して透析流体に生物学的流体をさらすことであって、透析流体は、(i)pHがpH8.0~pH11.0の範囲にあり、(ii)少なくとも1種類の緩衝剤のpKa値が7.0~11.0の範囲であり、(iii) $\text{H}^+$ イオンに対する緩衝能が少なくとも12mmol/lであることを特徴とすることと、(c)生物学的流体から少なくとも1つの望ましくない物質を除去することと、(d)被験体に生物学的流体を戻すこととによる、方法を提供する。少なくとも1つの望ましくない物質は、二酸化炭素( $\text{CO}_2$ )、水素カチオン( $\text{H}^+$ )、炭酸水素イオン( $\text{HCO}_3^-$ )およびこれらの溶媒和物のうち1つ以上であってもよい。本方法は、(e)生物学的流体から除去された、二酸化炭素( $\text{CO}_2$ )、水素カチオン( $\text{H}^+$ )、炭酸水素イオン( $\text{HCO}_3^-$ )およびこれらの溶媒和物からなる群から選択される1つ以上の望ましくない物質の量を自動的に定量することをさらに特徴としていてもよい。生物学的流体から除去された、二酸化炭素( $\text{CO}_2$ )、水素カチオン( $\text{H}^+$ )、炭酸水素イオン( $\text{HCO}_3^-$ )およびこれらの溶媒和物からなる群から選択される1つ以上の望ましくない物質の量を自動的に定量することは、半透膜を通して透析流体に生物学的流体をさらす前の透析流体のpHを、半透膜を通して生物学的流体と接触させた後の透析流体のpHと比較した差を測定することの特徴としていてもよい。透析流体は、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(Tris、THAM)、炭酸イオン/重炭酸イオンおよびアルブミンからの少なくとも1種類の緩衝剤を含んでいてもよい。また、透析流体は、pHがpH8.0~pH9.0の範囲にあり、(i)10~40mmol/lの炭酸イオン/重炭酸イオンと、(ii)10~60g/lのアルブミンとを含んでいてもよい。本方法は、(f)透析流体を処理することをさらに特徴としていてもよく、透析流体を処理することは、(i)吸着体、(ii)膜、(iii)酸性pHおよび(iv)塩基性pHのうち1つ以上に透析流体をさらすことの特徴としていてもよい。また、透析流体を処理することは、透析流体から二酸化炭素を除去することの特徴としていてもよい。これに加え、本方法は、(g)透析流体をリサイクルすることをさらに特徴としていてもよい。同様に、酸/塩基のバランス異常を患う被験体は、呼吸性アシドーシス、代謝性アシドーシス、肺不全、肝不全および腎不全のうち1つ以上を患っていてもよい。

20

30

40

#### 【0035】

第4の態様では、本発明は、本明細書に記載の方法のいずれかで使用するため、または治療において、治療によって、ヒトまたは動物被験体を治療する際の使用のための透析液であって、(i)pHがpH8.0~pH11.0の範囲にあり、(ii)少なくとも1種類の緩衝剤のpKa値が7.0~11.0の範囲であり、(iii) $\text{H}^+$ イオンに対する緩衝能が12mmol/l以上であることを特徴とする、透析液を提供する。透析流体は、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(Tris、THAM)、炭酸イオン/重

50

炭酸イオンおよびアルブミンからの少なくとも 1 種類の緩衝剤を含んでもよい。また、透析流体は、pH が pH 8.0 ~ pH 9.0 の範囲にあり、(i) 10 ~ 40 mmol / l の炭酸イオン / 重炭酸イオンと、(ii) 10 ~ 60 g / l のアルブミンとを含んでもよい。

#### 【0036】

第 5 の態様では、本発明は、透析流体の緩衝能を決定する方法であって、透析流体を所望の pH または最適 pH にするために、透析流体を酸溶液または塩基溶液で実質的に連続的に滴定することを含む、方法を提供する。

#### 【0037】

第 6 の態様では、本発明は、生物学的流体の  $pCO_2$  を実質的に連続的に、かつ実質的に自動的に計算する方法であって、透析回路中に存在する透析流体の pH と重炭酸イオンの濃度を決定することを含み、透析流体の pH と重炭酸イオンの濃度を決定することが、透析流体を所望の pH または最適 pH にするために、透析流体を酸溶液または塩基溶液で実質的に連続的に滴定することによって行われる、方法を提供する。

10

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0038】

【図 1】本明細書に記載の治療方法を受けているヒト被験体と合わせた、本明細書に記載の透析システムの図である。

【図 2】本明細書に記載の透析システムの図である。

【図 3】実施例 1 に記載の重炭酸イオンおよび / またはアルブミンを含む溶液の緩衝能を示す。

20

【図 4】本明細書に記載の方法と、実施例 2 に記載の対照方法との比較を例示したものである。

【図 5】実施例 3 に記載される、時間経過に伴う透析流体中および血液中の  $Ca^{2+}$  レベルを示す。

【図 6】本明細書に記載の透析システム（改変された Hepa Wash（登録商標）LK 2001 透析装置（Hepa Wash、ミュンヘン、ドイツ））を用いた治療中の血液および透析物の pH 値を示す。血液の pH は、透析器を通して流れる間に変化してもよい。血液の pH 値と、透析液の pH 値との間に直接的な相関関係が存在する。透析装置は、透析器に入ってくる両液体の流量に従って、透析器に入ってくる透析液の pH を調節することができる。

30

【図 7】 $HCO_3^-$  濃度の関数として、本明細書に記載の透析システムを通る流れの体積を示す。流量は、 $HCO_3^-$  濃度が増加するにつれて減少する（濃度が mmol / l で増加するときの ml / 分）。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0039】

#### 定義

「～を含んでなる (comprising)」は、本明細書で使用される場合、実際に列挙されている事項または要素よりも多い数の事項または要素が存在してもよいことを提供する。しかし、いくつかの実施形態では、「～を含む (comprising)」は、本明細書で使用される場合、より狭く読まれ、そのため、「～から本質的になる」または「～からなる」という用語と同義語である。

40

#### 【0040】

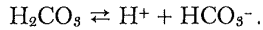
「アシドーシス」は、血液および他の体組織中の酸性度の増加（すなわち、水素イオン濃度の増加）を指す。さらに特定されない場合には、典型的には、血漿の酸性度の増加を指す。酸性度の増加は、典型的には、動脈血漿の pH が 7.35 より低く、典型的には 6.8 から 7.35 未満であることを意味する。

#### 【0041】

「重炭酸イオンの平衡」は、炭酸と重炭酸イオン / 水素イオンとの平衡を指す。

50

## 【化 2】



## 【0042】

この平衡は動的であり、自然に（すなわち、炭酸脱水酵素などの酵素による触媒作用に依存することなく）解離が起こる。

## 【0043】

「緩衝剤」は、本明細書で使用される場合、酸性化合物または塩基性化合物が添加された場合であっても、溶液の酸性度（pH）を特定の値付近（例えば、弱酸または弱塩基の pKa 値付近、例えば、 $\text{pH} = \text{pKa} \pm 1$ ）に維持するのに適した弱酸または弱塩基を指す。緩衝剤という用語は、固体または溶解した化合物にも同様に使用することができる。緩衝剤は、典型的には、溶液、好ましくは水溶液に可溶性である。緩衝剤の機能は、酸性化合物または塩基性化合物が溶液に添加されたときに、望ましくない pH 変化を防ぐことである。溶液の酸性度（pH）を特定の値付近に維持するのに適した弱酸または弱塩基の塩も、緩衝剤と呼ぶことができる。

10

## 【0044】

「炭酸脱水酵素」は、本明細書で使用される場合、溶解した二酸化炭素を炭酸にする可逆的な変換を触媒する酵素を指す。

## 【化 3】

20



## 【0045】

炭酸脱水酵素は、天然では赤血球細胞（赤血球）中と、ヒトまたは動物の体の他の部位に存在する。

## 【0046】

「透析流体」（dialysis fluid）と「透析液」（dialysis liquid）とは、本明細書では相互に置き換え可能に用いられる。

## 【0047】

30

「赤血球」または赤血球細胞または RBC は、細胞質中にヘモグロビンが存在することを特徴とする、脊椎動物の血液細胞を同義的に指す。RBC は、肺の中で酸素を取り込み、末梢組織に放出し、望ましくない物質（例えば、水素カチオンおよび二酸化炭素）を末梢組織で取り込み、肺に放出する。末梢組織での放出／取り込みは、主に、赤血球がこれらの組織の毛細血管の中を通過している間に起こる。

## 【0048】

「体外」とは、ヒトまたは動物の体の外に存在するか、または外で行われる任意の方法、活性、物質または装置を指す。部分的にヒトまたは動物の体の外に存在するか、または外で行われる方法、活性、物質または装置の場合、この用語は、体の外側の部分を指す。

## 【0049】

40

「流体」は、一般的に、物質の固体ではない状態を指す。典型的には、流体は、液体または気体のいずれかである。

## 【0050】

「ヘモグロビン」、または短 Hb は、典型的には脊椎動物の赤血球細胞に存在するタンパク質である。ヘモグロビンのペプチド鎖は、多くのアミノ基とカルボキシル基を含む。典型的には、ヘモグロビン分子は、4つの球状のタンパク質サブユニットで構成される。それぞれのサブユニットは、タンパク質ではないヘム基と会合するタンパク質鎖（グロビン）で構成される。ヘモグロビンは、低分子、例えば、代謝物、最も顕著なのは、酸素（ $\text{O}_2$ ）、水素カチオン（ $\text{H}^+$ ）および二酸化炭素（ $\text{CO}_2$ ）、またはこれらの任意の溶媒和物などに可逆的に結合することができる。典型的には、酸素は、ヘム基に可逆的に結合す

50

ることができる。対照的に、二酸化炭素は、典型的には、（典型的には、N末端で、およびヘモグロビンのアルギニン残基およびリシン残基の側鎖で）アミノ基に可逆的に結合することができ、カルバミノ基を生成する。1つ以上のカルバミノ基を有するヘモグロピンは、カルバミノヘモグロピンと呼ばれる。カルバミノヘモグロピンは、ホールデン効果の主な寄与因子である。典型的には、カルバミノヘモグロピンは、哺乳動物における二酸化炭素の輸送の約10%を担うと考えられている。最後に、ヘモグロピンのカルボキシル基は、水素カチオンに結合し、それによって水素カチオンを緩衝化することができる（このような水素カチオンは、典型的には、 $\text{CO}_2$ の解離および重炭酸イオンの平衡の結果として生成する）。通常の生理学的pH範囲では、ヘモグロピンによる水素カチオンの結合の多くは、グロビン鎖中に存在するヒスチジンアミノ酸のイミダゾール基で起こる。脱酸素化されたヘモグロピンは、酸素化されたヘモグロピンよりも、水素カチオンの良好な受容体である。

10

## 【0051】

「炭酸水素イオン」または「重炭酸イオン」は、化学式 $\text{HCO}_3^-$ を有するアニオンを指すために相互に置き換え可能に用いられる。炭酸水素イオンは、炭酸の脱プロトン化の中間体形態である。炭酸水素イオンは、多原子アニオンである。その内容が他の意味を示さない限り、この用語は、本明細書では、水素アニオン（ $\text{HCO}_3^-$ ）および重炭酸イオンの任意の塩、例えば、重炭酸ナトリウムに用いられる。

## 【0052】

「水素カチオン」、または水素イオン、または $\text{H}^+$ は、原子状水素のカチオン形態を指すために本明細書で相互に置き換え可能に用いられる。これら全ての用語は、まとめて、水素原子の全ての同位体、特に、プロトン、重水素および三重水素のカチオンを含む。水溶液中、水素カチオンは、典型的には、1つ以上の水分子の付加によって溶媒和物を形成する。このような溶媒和物は、ヒドロキソニウムイオンと呼ばれ、一般式 $\text{H}^+(\text{H}_2\text{O})_n$ によって記載することができ、 $n$ は、0、1、2、3、4、または4より大きい整数であり、最も典型的には1または4である。水素カチオンという用語は、水素カチオンの溶液または溶媒和した状態での水素カチオンを指すために本明細書で使用するすることができる。

20

## 【0053】

「代謝物」は、本明細書で使用される場合、ヒトまたは動物の代謝の任意の中間体または生成物を指す。特に、本発明の重要な代謝物は、二酸化炭素、炭酸水素イオンおよび水素カチオンである。

30

## 【0054】

「酸素」は、内容が他の意味を示さない限り、本明細書では分子状酸素（ $\text{O}_2$ ）を指す。酸素は、哺乳動物を含めた全ての好気性生物の内呼吸に必須である。

## 【0055】

「酸素化/脱酸素化されたヘモグロピン」は、ヘモグロピンの酸素化状態を指す。ヘモグロピンは、典型的には、4つのヘモグロビタンパク質サブユニットで構成されるため、それぞれが可逆的に酸素化/脱酸素化されてもよく、酸素化の5つの段階が可能である。完全に脱酸素化された形態（4つ全てのサブユニットが脱酸素化されている）は、常に「脱酸素化された」と呼ばれ、完全に酸素化された形態（4つ全てのサブユニットが酸素化されている）は、常に「酸素化された」と呼ばれる。「酸素化された」および「脱酸素化された」という用語も、本明細書では相対的な用語として使用される。例えば、1つのサブユニットが酸素化されたヘモグロピンの形態と比較して、2つまたは3つまたは4つのサブユニットが酸素化された形態は、全て「酸素化された」ヘモグロピンと呼ぶことができる。その逆に、1つのサブユニットが酸素化されたヘモグロピンの形態は、サブユニットが酸素化されていない（すなわち、全てのサブユニットが脱酸素化されている）形態と比較して、「酸素化された」ヘモグロピンと呼ぶことができる。脱酸素化されたヘモグロピンは、デオキシヘモグロピンとも呼ばれる。酸素化されたヘモグロピンは、オキシヘモグロピンとも呼ばれる。ここで、ヘモグロピンという用語は、その内容が他の意味を示さない限り、オキシヘモグロピンおよびデオキシヘモグロピンに同時に使用される。オキ

40

50

シヘモグロビン / デオキシヘモグロビンという用語は、本明細書で使用される場合、特に、オキシヘモグロビン / デオキシヘモグロビンタンパク質に特定の量の水素カチオンが結合していることを必要としない。 $pCO_2$ は、流体、例えば、血漿または透析液中の二酸化炭素 ( $CO_2$ ) の分圧を指す。

【 0 0 5 6 】

「末梢組織」は、本明細書では脊椎動物の任意の肺以外の組織（非えら組織）、特に、哺乳動物の肺以外の組織を指す。

【 0 0 5 7 】

「血漿」は、本明細書では血液血漿を指し、すなわち、血液の細胞外の血管内液体部分を指す。

【 0 0 5 8 】

「pH」またはpH値は、水素イオンの活性を底が10の対数で表した負の値を指す。pHが7未満の溶液は酸性であり、pHが7より大きい溶液はアルカリ性または塩基性である。

【 0 0 5 9 】

「pKa」は、弱酸の酸性度を表すための指数であり、pKaは、以下に定義される。一般的に、弱酸は、以下の平衡に従って、水溶液中で部分的に解離した状態で存在する。

【数1】

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

【 0 0 6 0 】

この平衡は、以下のようにpKa値を定義する。

【数2】

$$pK_a = -\log_{10} K_a$$

【 0 0 6 1 】

一般的に、pKa値が小さいほど、酸は強酸である。

【 0 0 6 2 】

「重炭酸ナトリウム」または炭酸水素ナトリウムは、相互に置き換え可能に、任意の形態、例えば、結晶（例えば、無水物または任意の水和物）の、または溶液（例えば水溶液）に溶解した、式  $NaHCO_3$  を有する（水溶性）化学化合物を指す（重曹、またはソーダ、またはソーダの重炭酸塩としても知られる）。

【 0 0 6 3 】

「炭酸ナトリウム」は、例えば、任意の形態、結晶（例えば、無水物または六水和物または十水和物などの任意の水和物）の、または溶液（例えば水溶液）に溶解した、（水溶性）炭酸二ナトリウム塩を指す（ $Na_2CO_3$ 、洗淨ソーダまたはソーダ灰としても知られる）。

【 0 0 6 4 】

溶媒和物は、溶媒分子によって囲まれているか、または錯体化された溶質を指す。溶媒和は、溶質（例えば、水素カチオン ( $H^+$ )、炭酸水素イオン ( $HCO_3^-$ ) などのイオン）と溶媒（例えば、水）との相互作用である。溶媒和した状態で、溶媒和物は、典型的には安定化される（溶媒和されていない状態とは対照的に）。内容が他の意味を示さない限り、溶媒和物は、好ましくは、本明細書では水で溶媒和された溶質を指す。

【 0 0 6 5 】

「被験体」または患者は、個々のヒトまたは動物、好ましくはヒトを指す。被験体は、

健康であってもよく、または少なくとも1つの医学的状態、疾患または疾病を患っている患者は、少なくとも1つの医学的状態、疾患または疾病を患っている被験体である。本明細書の内容において、患者という用語は、本明細書に開示する特定の状態のうち任意の1つ以上を患う個人を称していてもよい。

#### 【0066】

本明細書に記載のシステムおよび方法は、上述の従来技術の方法およびプロセスの目的および欠点に対処する。特に、本明細書に記載のシステムおよび方法は、透析液としての気体に依存する体外で二酸化炭素を除去するための従来の方法またはプロセスと比較して、体外での二酸化炭素除去のための方法において液体透析流体（透析液）を使用することによって、利点を与える。これらのシステムおよび方法によって、血液から二酸化炭素を効率的に除去し、または血液pHを所望な値または正常値に調節し、または血液中の重炭酸イオンの濃度を調節する（上げるか、または下げる）ことができる。したがって、このシステムおよび方法は、個々の被験体の必要性に基づき、汎用性のある臓器補助を可能にする。例えば、このシステムおよび方法は、腎機能に応じて、肺補助および/または腎臓補助を与え、呼吸性アシドーシスを患う被験体の場合には、例えば、重炭酸イオンの体内での産生量を増やすことによって、血液pHを安定化させる。典型的には、血液pHの所望な値または正常値は、pH 7.35 ~ 7.45、好ましくは7.36 ~ 7.44、より好ましくは7.37 ~ 7.43、より好ましくは7.38 ~ 7.42、より好ましくは7.39 ~ 7.41の範囲、最も好ましくは約7.40である。より一般的に、pH 6.8 ~ pH 8.0の範囲の血液pHが許容されるだろう。

#### 【0067】

本明細書に記載のシステムおよび方法によれば、適切な透析液は、以下の通り特徴付けられる。

- (i) pHがpH 8.0 ~ pH 11.0の範囲であり、
- (ii) 少なくとも1種類の緩衝剤を含み、緩衝剤は、少なくとも1つのpKa値が7.0 ~ 11.0の範囲であることを特徴とし、
- (iii) H<sup>+</sup>イオンに対する緩衝能が12 mmol/l H<sup>+</sup>イオン以上である。

#### 【0068】

緩衝能およびpHの詳細および他の詳細は、以下に与えられる。本発明の緩衝能を決定するためのアッセイは、以下に与えられる。

#### 【0069】

透析液に含まれる適切な緩衝剤としては、特に、以下のいずれか1つ以上が挙げられる。トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（Tris、THAM）；炭酸イオン/重炭酸イオン；水溶性タンパク質、好ましくはアルブミンである。

#### 【0070】

したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法は、(i) 血液を透析液にさらすことを特徴とし、ここで、血液と透析液が半透膜によって分離されており、透析液が、本明細書で定義される特性または好ましい特性を有する、血液から少なくとも1つの望ましくない物質を除去するための方法、および(ii) 装置の第1のチャンバに血液を導入し、前記装置が、第1のチャンバと第2のチャンバとを備えており、第1のチャンバと第2のチャンバが、半透膜によって分離されていることと、(iii) 前記装置の第2のチャンバに透析液を導入することとを特徴とし、透析液が第2のチャンバに導入され、透析液が、本明細書で定義される特性または好ましい特性を有する、血液から少なくとも1つの望ましくない物質を除去するための方法を提供する。

#### 【0071】

本明細書に記載のシステムおよび方法は、体外での二酸化炭素除去および/またはpHの調節および/または血液の緩衝能の調節に適している。本明細書に記載のシステムおよび方法の特に好ましく有利な実施形態は、本記載および添付の特許請求の範囲で与えられる。

#### 【0072】

第1のチャンバという用語は、一般的に、血液を受け入れるように構成されているか、または血液を受け入れるのに適したチャンバを指すために用いられ、第2のチャンバという用語は、一般的に、透析液を受け入れるように構成されているか、または透析液を受け入れるのに適したチャンバを指すために用いられる。典型的には、第1のチャンバと第2のチャンバは、本明細書で定義される半透膜によって互いに分離される。典型的には、第1のチャンバと第2のチャンバに直接的な接続（配管など）は存在しない。したがって、半透膜を通り抜けることが可能な物質のみが、第1のチャンバから第2のチャンバへと、および/または第2のチャンバから第1のチャンバへと移動することができる。

【0073】

血液および透析液は、水性流体である。水性との用語は、一般的に、水または水を含有する流体を指すために本明細書で用いられ、特に、限定されないが、その液体状態を指す。水性との用語は、水を含む流体、特に、液体または液相を指すために本明細書で用いられる。典型的には、水性液は、50%（体積/体積）を超える水を含み、親水性である。血液および透析液は、このような水性流体である。したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法と、従来技術の体外での二酸化炭素除去方法（EC<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R）の基本的な違いは、本発明が、透析流体を液体状態で使用することである。

【0074】

離れた技術領域において、または離れた（すなわち、体外での二酸化炭素除去（EC<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R）の目的とは別個の）目的のために、液体の透析流体の使用が、従来技術で記載されている。これらの従来技術のシステムにおいて、透析液は、体外の血液に近接し、血液とは半透膜によって分離されるため、透析液内の濃度勾配に沿って、血液からの望ましくない物質の移動と、場合により、反対方向への望ましい物質の移動が可能になる。これらの従来技術のシステムは、他の目的（すなわち、腎臓の補助および/または肝臓の補助）に関するものである。例えば、腎臓の補助のための透析は、慢性腎不全（CRF）から生じ得るアシドーシスの場合に適応があるとされる場合がある。しかし、このような腎臓補助透析治療は、一般的に、肝機能を補助するか、または肝機能を置き換えるために、すなわち、血液から特定の物質（特に毒素）、例えば、タンパク質に結合した物質（特に毒素）を除去するには適していない。WO 03/094998 A1号（Hepa Wash）は、血液からタンパク質に結合した物質（特に毒素）を除去するための装置および方法を記載し、これは肝臓透析のための透析液に適した吸収剤液に依存し、透析液はアルブミンを含み、場合により、カフェインを含んでいてもよい。これにより、タンパク質に結合した毒素が、アルブミン担体に結合することができる。しかし、これらの従来技術のシステムは、肺の補助を与えることには向けられておらず、まして、二酸化炭素（CO<sub>2</sub>）、水素イオン（H<sup>+</sup>）および炭酸水素（HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>）の効率的な除去には向けられていない。一般的には透析液、特に、本明細書で定義される特殊な透析液が、体外での二酸化炭素除去の目的および重炭酸イオンレベルの調節に特に適していることを見出したのは、驚くべきことであった。これらの目標は、個別の医薬で、すなわち、個々の患者の必要性に応じて達成することができる。

【0075】

一般的に、アルブミンは、水性液体を緩衝化する能力を有し、アルブミンの特定のアミノ酸残基（例えば、ヒスチジンのイミダゾール基、システインのチオール基）が重要であると考えられ（Caironiら、Blood Transfus.、2009；7（4）：259-267）、さらに高いpH値では、リシン側鎖およびN末端のアミノ基が、緩衝化に寄与し得る。しかし、アルブミンの緩衝能は、従来から血液中で探求されている（ヒトまたは動物の体内で天然に起こる）が、体外での肺補助、または特に体外での二酸化炭素除去のためのアルブミンを含有する液体の適合性は、当該技術分野では認識されておらず、探求されていない。また、重炭酸イオンは、生理学的なpH緩衝化系を与えることが知られている。重炭酸イオンを含有し、アルブミンを含まない透析液は、当該技術分野で既に記載されてきた。このような従来の透析液中の典型的な重炭酸イオン濃度は、32~40 mmol/lの範囲である。本明細書に記載のシステムおよび方法は、特に、p

10

20

30

40

50



Kaが上の特定の範囲にある緩衝剤（例えば、アルブミン、炭酸イオン/重炭酸イオンまたはTris）の緩衝能をそれぞれ利用することが可能なため、このような従来の使用と比較して有利である。場合により、他の無機または有機の緩衝剤が存在する。好ましくは、このような緩衝剤は、少なくとも1つのpKa値が7.0~9.0の範囲である。適切な追加の有機緩衝剤としては、タンパク質、特に水溶性タンパク質、またはアミノ酸、またはTrisが挙げられ、適切な追加の有機緩衝化分子としては、 $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ が挙げられる。

#### 【0076】

本明細書に記載のシステムおよび方法のさらなる利点は、その汎用性である。血液の流量（600ml/分まで、または2つの並列の装置の場合には1200ml/分まで）、透析液の流量（2000ml/分まで）、実際の透析液の組成に依存して、血液から0~10mmol/分の二酸化炭素を除去することができる。

#### 【0077】

本明細書に記載のシステムの図表示

図1および図2を参照しつつ、処理するための投入液1（例えば、血液）が透析システムに入り、処理するための出力液2（例えば、血液）が透析システムを出る。既知の緩衝物3を用いた交換目的のために、再生された投入液が提供され、交換目的のための出力液が分析され、再生物4が作られる。透析システムは、2つのチャンバ（例えば、透析器5と半透膜6）を有する装置であることを特徴とする。1つ以上のポンプ7、8、17および18は、必要に応じて所望な液体の流れを作り出し、促進するために種々の点に設けられている。pH、温度、 $\text{pCO}_2$ 、ヘモグロビン濃度、酸素飽和度および流量のうち1つ以上を測定するか、または監視するために、1つ以上のセンサ9、10が設けられている。同様に、pH、 $\text{pCO}_2$ 、 $\text{cCO}_2$ 、流量、導電率および温度のうち1つ以上を測定するか、または監視するために、1つ以上のセンサ11、12、13、14、15が設けられている。その中に含まれる透析流体のための2つの別個な経路を生じる分離点16も設けられている。浸透性水源または容器19、20は、分離点16に由来する別個の経路のそれぞれに沿って設けられている。1つの別個の経路に沿って、酸濃縮物（例えば、 $\text{HCl}$ ）21が設けられており、この酸濃縮物21は、酸流路23を有し、浸透性水源または容器20と混合すると、既知の $\text{H}^+$ 濃度を有する酸性混合供給溶液25を生成する。第2の別個の経路に沿って、塩基濃縮物（例えば、 $\text{NaOH}$ ）22が設けられており、この塩基濃縮物22は、塩基流路24を有し、浸透性水源または容器19と混合すると、既知の $\text{OH}^-$ 濃度を有する塩基混合供給溶液26を生成する。新しい供給溶液と再循環した溶液の2つの混合点27、28が、2つの別個の経路それぞれに1つずつ設けられている。また、中和または混合ゾーン29が、2つの別個の経路の下流に設けられている。2つのフィルター30、31が、それぞれ別個の経路に1つずつ設けられている。2つの廃棄ポンプ32、33が、それぞれ別個の経路に1つずつ設けられており、pH、 $\text{pCO}_2$ 、 $\text{cCO}_2$ 、流量、導電率、温度のうち1つ以上を測定するために、また、滴定器として作用するために、廃棄ポンプ32、33の下流に、1つ以上の適切なセンサ34、35が設けられていてもよい。1つ以上の廃棄容器36、37も設けられていてもよい。透析システムは、容器/緩衝物タンク/混合ゾーン38と、処理される液体のための回路39とを特徴とする。同様に、透析システムは、液体の滴定および調節のための回路41と共に、交換および交換の差の測定のための回路40を特徴とする。ある場合に、1つ以上の任意要素の追加の溶液42、43が、必要な場合、または所望な場合に設けられていてもよい。

#### 【0078】

図1のみを参照すると、本明細書に記載する透析システム44が表されている。透析システムは、さらに、示されている通りに透析システム44の内部または外部にあってもよい制御部（例えば、電子制御部45）と、示されている通りに透析システム44の外部にあってもよい、 $\text{CO}_2$ 分圧または体積%、カブノグラフまたは赤外線分光法のうち1つ以上を測定するか、または監視するための1つ以上の追加のセンサ46と、示されている通りに透析システム44の外部にあってもよい、 $\text{pCO}_2$ 、 $\text{tcpCO}_2$ 、 $\text{SpCO}_2$ 、 $\text{pO}_2$

10

20

30

40

50

2、 $t c p O_2$ 、 $S p O_2$ 、パルスまたは温度のうち1つ以上を測定するための1つ以上の追加のセンサ47とを特徴としていてもよい。次いで、透析システム44と患者49とを効果的に係合するための接続ポート48が設けられていてもよい。

【0079】

#### 血液

脊椎動物（ヒトまたは動物）の体において、血液は、血液細胞と血液血漿（「血漿」とも呼ばれる）で構成され、その結果、血液細胞は血漿に懸濁している。脊椎動物の体内では、血漿の主要な構成要素は水であり、血液細胞の主要な種類は、赤血球である。本明細書に記載のシステムおよび方法は、ヒトまたは動物、好ましくは脊椎動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトからの全ての種類の血液に適用されるのに適しており、本明細書に定義される通り、少なくとも1つの望ましくない物質が含まれる限り、本明細書の目的に適している。

10

【0080】

血液についての言及が、第1のチャンバ、または透析ユニット、または透析器の観点で、または任意の他の体外という観点でなされるときはいつでも、必ずしもヒトまたは動物の体から採取される純粋な血液を意味する必要はない。いくつかの実施形態では、血液という用語は、ヒトまたは動物の体から採取された血液と、許容範囲の量の許容される添加剤の混合物を指していてもよい。血液の機能が顕著に悪い影響を受けないのであれば、添加剤は許容される。添加剤の量は、添加剤の添加によって、ヒトまたは動物の体から採取される血液の顕著な体積増加が生じない場合には許容範囲であり、そのため、血液の体積増加は、50%を超えず、好ましくは40%を超えず、30%を超えず、20%を超えず、10%を超えず、5%を超えない。

20

【0081】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のシステムおよび方法は、*in vivo*での活性のみに適用される。代替的な実施形態では、本明細書に記載のシステムおよび方法は、以下に詳細に記載される通り、生きている被験体の医学的な必要性に対処するように探求される。これらの代替的な実施形態では、半透膜を通る血液と透析液との接触も*in vitro*で（すなわち、ヒトまたは動物の体の外側で）起こるか、または体外で起こる。さらに、ヒトまたは動物の体との相互作用は、以下に記載されるように起こる。

【0082】

30

適切な血液の流量は、600ml/分まで、または2つの並列の装置の場合には1200ml/分までであるが、通常は、かなり小さい。

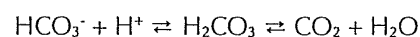
【0083】

#### 血液中の望ましくない物質およびその除去

最も広い意味で、除去される少なくとも1つの望ましくない物質は、代謝活性から得られる物質である。好ましくは、少なくとも1つの望ましくない物質は、二酸化炭素（ $CO_2$ ）、水素カチオン（ $H^+$ ）、炭酸水素イオン（ $HCO_3^-$ ）、炭酸（ $H_2CO_3$ ）、およびこれらのいずれかの溶媒和物、およびこれらの任意の組み合わせのうち1つ以上である。水生環境（例えば、水溶液または水性懸濁物、例えば、血液または透析液）では、これらの望ましくない物質は、以下の平衡式によって表される通り、互いに関連していることが知られている。

40

【化4】



【0084】

この反応の反応物（遊離体および生成物）は、上の式中、矢印によって定性的に示されている通り、動的平衡状態で存在する。炭酸の解離（ $H_2CO_3 \rightleftharpoons CO_2 + H_2O$ ）は、典型的には、赤血球に存在する炭酸脱水酵素によって触媒されるか、または補助される。動的平衡の一般的な原理に従って、ある反応物を除去すると、ルシャトリエの原理に

50

よって、反応がシフトする。従来技術の  $\text{ECCO}_2\text{R}$  システムは、気体交換膜の使用に依存し、この膜を通り、反応物である二酸化炭素が体外の血液を出て気体チャンバへと拡散する。対照的に、本発明によって、少なくとも1つの望ましくない物質を、ある液体（血液）から別の液体（透析液）へと直接的に除去することができる。したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法は、気体状の望ましくない物質（例えば  $\text{CO}_2$ ）の除去に限定されず、望ましくない物質を気相に移動させる必要はない。したがって、二酸化炭素が、本明細書に記載のシステムおよび方法で気相に運ばれないことが想定される。

【0085】

一般的に、 $\text{CO}_2$  が血液に運ばれる形態の1つは、カルバミノ基の形態であり、二酸化炭素は、血液中のタンパク質、主にヘモグロビンの末端アミノ基に接続する（このとき、カルバミノヘモグロビンと呼ばれる）。一般的に、カルバミノ基の生成は迅速であり、可逆的であり、酵素による触媒作用を必要としないことを理解されたい。したがって、透析液への拡散の結果、その周囲で二酸化炭素の濃度が下がると、カルバミノ形態での二酸化炭素も、血液タンパク質（例えば、ヘモグロビン）のアミノ基から迅速に放出され、その結果、ルシャトリエの原理に従って、新しい平衡が確立される。上述のように、カルバミノヘモグロビンと、溶解した二酸化炭素は、重炭酸イオン（ $\text{HCO}_3^-$ ）/ $\text{H}^+$  イオン対とも平衡状態にあるが、 $\text{H}_2\text{CO}_3$  を介する迅速な変換は、炭酸脱水酵素を必要とする。炭酸脱水酵素は、天然で赤血球に存在する。

【0086】

したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法では、(i) カルバミノヘモグロビンの形態でのタンパク質（ヘモグロビン）に結合した  $\text{CO}_2$ 、(ii) 遊離  $\text{CO}_2$  および (iii) 重炭酸イオン（ $\text{HCO}_3^-$ ）/ $\text{H}^+$  といった血液中に存在する炭酸イオンの3種類全ての主要な形態を、半透膜を通して直接的または間接的に除去することができる。遊離  $\text{CO}_2$  と重炭酸イオンが、濃度勾配に沿って半透膜を通過して透析液に入りこむことができるが、例えば、透析液への拡散の結果として遊離  $\text{CO}_2$  の濃度が下がると、ヘモグロビンに結合した  $\text{CO}_2$  が優先的にヘモグロビンから放出されるようになり、その結果、ルシャトリエの原理に従って、血液中に存在する3種類の主な形態（輸送形態）の炭酸イオンの方に向かって新しい平衡が確立される。重要なことに、本明細書に記載のシステムおよび方法では、二酸化炭素輸送の異なる分子形態は、除去されるために気相に運ばれる必要はない。したがって、血液と気体の接触は必要ではなく、好ましくは予期されない。本明細書に記載のシステムおよび方法によって、完全に液体の形態で血液から全ての主要な輸送形態の二酸化炭素を除去することができる。透析液および血液の重炭酸イオン（ $\text{HCO}_3^-$ ）の濃度に依存して、重炭酸イオンは、半透膜の片側で透析液の濃度勾配に沿って、半透膜の他方の側で血液の濃度勾配に沿って、血液から除去することができる。

【0087】

本明細書に記載のシステムおよび方法の観点では、これらの望ましくない物質は、濃度勾配によって透析液に移動することによって直接的に除去することができる（直接的な除去）。これに代えて、またはこれに加えて、望ましくない物質は、透析液から血液に運ばれる物質との反応によって間接的に除去することができ、これも、血液から望ましくない物質の正味の除去が得られる（間接的な除去）。例えば、水素カチオンは、透析液から血液へと  $\text{OH}^-$  イオンを運ぶことによって、血液から間接的に除去することができ、本発明で使用する透析液の  $\text{pH}$  が、典型的には、治療される血液の  $\text{pH}$  よりもアルカリ性であるため、これが達成される。他の望ましくない物質、例えば、炭酸、炭酸イオン、炭酸水素イオンも、透析液から血液へと物質を運ぶことと、重炭酸イオンの平衡に対する影響によって、間接的に除去することができる。

【0088】

二酸化炭素を気相で除去する従来技術のシステムとは対照的に、本明細書に記載のシステムおよび方法は、液体に可溶性の物質を除去することができる。これらの物質には、水に可溶性である限り、任意の種類のイオンが含まれ、特に、水素カチオンおよび重炭酸イオンが挙げられる。したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法は、従来技術の E

10

20

30

40

50

CCO<sub>2</sub>R方法よりも血液からのさらに完全な、したがって、さらに効率的な代謝物の除去を可能にする。本明細書に記載のシステムおよび方法に係る二酸化炭素除去の機構によって、溶解した気体のある液相から別の液相へと拡散することができる。

【0089】

2つのチャンバを備える透析ユニットは、以下に詳細に記載されるとおり、適切に本明細書に記載のシステムおよび方法で 사용할 ことができる。第1のチャンバは、血液を受け入れるのに適している。第1のチャンバは、適切には、入口（血液が入るためのもの）と出口（血液が出るためのもの）を有する。

【0090】

血液は、透析ユニットが本明細書に記載のシステムおよび方法に使用される場合、pHがpH7.35~7.45、好ましくは7.36~7.44、より好ましくは7.37~7.43、より好ましくは7.38~7.42、より好ましくは7.39~7.41の範囲、最も好ましくは約7.40になったときに第1のチャンバ（出口）を出ることが望ましい。好ましくは、血液は、第1のチャンバ（出口）を出た後、ヒトまたは動物の体に戻される。適切な配管および接続は、当該技術分野で知られており、本明細書に記載のシステムおよび方法の観点で 사용할 ことができる。

10

【0091】

場合により、血液から気泡（もしあれば）を、すなわち、第1のチャンバ（出口）から出た後、ヒトまたは動物の体に血液を再び導入する前の段階で、除去することが予期される。この目的のために、1つまたは少なくとも1つの気泡捕捉部を第1のチャンバの背後に配置してもよい。これは、この方法の少なくとも一部の間に、血液も気体または気体が飽和した液体または気体が超飽和した液体にさらされるときに、特に適している。

20

【0092】

透析流体

本明細書に記載のシステムおよび方法の透析液は、水性液体、すなわち、水を含む液体である。本明細書に記載のシステムおよび方法に適した透析液は、以下を特徴とする：

(i) pHがpH8.0~pH11.0の範囲であり、

(ii) 少なくとも1種類の緩衝剤を含み、緩衝剤は、少なくとも1つのpKa値が7.0~11.0の範囲であることを特徴とし、

(iii) H<sup>+</sup>イオンに対する緩衝能が12mmol/l以上である。

30

【0093】

緩衝剤、緩衝能およびpHに関するこれらの条件は、本明細書では「フレームワーク条件」とも呼ばれる。このフレームワークの中で、以下に記載する通り、さらに特定の条件を適切に選択してもよい。

【0094】

12mmol/l以上のH<sup>+</sup>イオンに対する緩衝能は、典型的には、血漿の緩衝化（pH7.45；実施例1を参照）を超える緩衝能である。したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法では、透析液の緩衝能は、典型的には、血漿の緩衝化（pH7.45）を超える。言い換えると、透析液の緩衝能は、典型的には、H<sup>+</sup>イオンに対する緩衝能が12mmol/l以上である。

40

【0095】

一般的に、本明細書に記載のシステムおよび方法によれば、透析液は、少なくとも1種類の緩衝剤、典型的には少なくとも2種類の緩衝剤を特徴とする。一般的に緩衝化された透析液の使用、特に本明細書に記載のシステムおよび方法の特定の透析液の使用によって、血液にとって有害ではないpH範囲で二酸化炭素の除去を行うことができ、一方、透析液の実際のイオンに対する緩衝能は、緩衝剤が含まれていない場合よりもかなり高い。少なくとも1種類の緩衝剤は、透析液の緩衝能を与えるか、またはこれに寄与する。透析液の使用（従来のCO<sub>2</sub>除去システムのスイープガスとは対照的に）が、透析液のpHを許容されるpHレベルに維持するのに適していることを発見したのは驚くべきことであった。

【0096】

50

### H<sup>+</sup>イオンに対する緩衝能

本明細書に記載のシステムおよび方法の観点で、「H<sup>+</sup>イオンに対する緩衝能」または単純に「緩衝能」との用語は、所与の液体がH<sup>+</sup>イオンの添加を緩衝化する能力を表す抽象的な値である。「H<sup>+</sup>イオンに対する緩衝能」との用語は、それぞれの液体（水溶液）の固有の特性である。血漿も、このような液体である。血漿の緩衝能の決定は、遠心分離工程を必要とする。遠心分離によって、血小板を含む血液細胞がペレット化し、上澄みが血漿と呼ばれる。このような遠心分離を実施例1に記載する。血液を遠心分離するのに適した条件、したがって、血漿を調製するのに適した条件は、当該技術分野で知られている。

【0097】

正確には、「H<sup>+</sup>イオンに対する緩衝能」という用語は、6.5より低いpHに達することなく、特定の量のH<sup>+</sup>イオンを緩衝化する能力を指す。「6.5より低いpHに達することなく」は、適切に混合した液体のpHがpH6.5より小さな値に達しないことを意味する。したがって、緩衝能の実際の評価には、十分に混合することが重要である。したがって、本明細書で使用される場合、本明細書に記載のシステムおよび方法の透析液の観点では、「H<sup>+</sup>イオンに対する緩衝能」という用語は、単にpHが6.5以上の液体に使用することができる。本明細書で定義される場合、pHが6.5の溶液は、H<sup>+</sup>イオンに対する緩衝能がゼロmmol/l（0mmol/l）であろう。本明細書に記載のシステムおよび方法の透析液は全て、すなわち、本明細書で定義される場合、6.5より大きなpHを有し、したがって、H<sup>+</sup>イオンに対する緩衝能を有する。緩衝能が12mmol/l H<sup>+</sup>イオン以上である場合、それぞれの液体（透析液）は、本明細書に記載のシステムおよび方法のH<sup>+</sup>イオンに対する緩衝能を有する。より好ましいのは、これより大きな緩衝能であり、すなわち、H<sup>+</sup>イオンに対する緩衝能が、12mmol/l以上、14mmol/l以上、16mmol/l以上、18mmol/l以上、20mmol/l以上、22mmol/l以上、24mmol/l以上、26mmol/l以上、28mmol/l以上、30mmol/l以上、32mmol/l以上、34mmol/l以上、36mmol/l以上、38mmol/l以上、40mmol/l以上、42mmol/l以上、44mmol/l以上、46mmol/l以上、48mmol/l以上、50mmol/l以上である。したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法の透析液は、典型的には、H<sup>+</sup>イオンに対する緩衝能が12mmol/l以上、例えば、12mmol/lより大きい。好ましい緩衝能は、12~50mmol/l、12mmol/lより大きく40mmol/lまで、13~30mmol/l、14~25mmol/l、15~24mmol/l、16~23mmol/l、17~22mmol/l、18~21mmol/l、19~20mmol/lの範囲にある。

【0098】

緩衝能は、単にそれぞれの液体のpHに依存するのではなく、液体の組成（前記液体中の緩衝剤化合物の存在および濃度）によって影響を受ける。H<sup>+</sup>イオンに対する緩衝能は、「mmol/l」単位での数値として示される。本発明によれば、H<sup>+</sup>イオンに対する緩衝能（mmol/l単位での緩衝能）は、以下の4工程のアッセイによって決定される。

【0099】

1. このアッセイは、pHが本明細書に記載のシステムおよび方法の透析液のpH範囲である、すなわち、pH8.0~pH11.0、またはその部分範囲にある所与の液体（透析液または透析液候補物質）のH<sup>+</sup>イオンに対する緩衝能を決定するのに適している。したがって、第1の工程では、所与の液体が、この範囲内のpHを有するかどうかを試験する。そうっていない場合には、所与の液体は、本発明の透析液ではない（さらなる試験の必要はない）。しかし、そうになっている場合には、所与の液体の緩衝能は、以下の工程2および3によって決定される。

【0100】

2. この液体に対し、HClを用いた滴定を行う。特に、0.1M HClを添加し、溶液を攪拌して確実に混合し、pHを連続して監視し、滴定を行った液体のpHが実際に最終値のpH6.5に達したら、滴定を止める。言い換えると、pHが6.5に達したら

10

20

30

40

50

滴定を止める。pH 6.5に達するまでに添加したHClの量に基づき、緩衝能 (mmol/l 単位でのH<sup>+</sup>イオン) を計算する。HClが強酸であり、共通の一般的な知識によれば、水溶液中で完全に溶解するため、このことが可能である。したがって、0.1M HCl (0.1mol/l) は、0.1mol/lの溶解したCl<sup>-</sup>イオンと、0.1mol/lの溶解したH<sup>+</sup>イオンを含む。所与の液体が滴定によってpH 6.5に達するのに必要なHClの体積に基づき、この体積の透析液によって緩衝化されるH<sup>+</sup>イオンの量を計算することができる。このアッセイに使用される所与の液体の量が1リットルである場合、1リットルの透析液によって緩衝化されるH<sup>+</sup>イオンの量 (mmol/l 単位での緩衝能) が直接得られる。このアッセイに使用される所与の液体の定義される量が1リットルより多いか、または1リットルより少ない場合、1リットルの透析液によって緩衝化可能なH<sup>+</sup>イオンの量 (mmol/l 単位での緩衝能) は、単純な算数計算によって得ることができる。

10

#### 【0101】

3. 工程2で決定される緩衝能 (mmol/l) を対照値と比較する。適切な対照値は、10mmol/l、11mmol/l、12mmol/l、13mmol/l、14mmol/lであり、ここで、12mmol/lがきわめて好ましい。または、対照値は、ヒトまたは動物 (ブタ、マウス) の血液の緩衝能によって表される。この場合には、血漿の緩衝能は、上の工程2に記載される通りに決定される。

#### 【0102】

4. 所与の溶液の緩衝能 (mmol/l) が対照値 (mmol/l) を超える場合、所与の溶液は、本明細書に記載のシステムおよび方法の緩衝能を有すると判定される。

20

#### 【0103】

緩衝能を決定するためのアッセイでは、全てのpH測定および滴定は、室温で行われる (全ての溶液および装置の温度、周囲温度)。上のアッセイは、直接的であり、本明細書の助言および共通の一般的な知識に基づいて最小限の努力をすれば当業者が行うことができる。これにより、所与の溶液の緩衝能は、過度な負荷なく、容易に、信頼性高く決定することができる。

#### 【0104】

緩衝能決定の一例は、本明細書に記載のシステムおよび方法で定義される通り、以下の実施例1に与えられる。この実施例に示されるように、pHが7.45の血漿は、典型的には、緩衝能が12mmol/lである。しかし、他の供給源 (他の種および/または他の個人) 由来の血漿が異なる緩衝能を有することは考えられる。他の想定可能な血漿の緩衝能は、3~30mmol/l、好ましくは4~25mmol/l、好ましくは5~20mmol/l、好ましくは6~19mmol/l、好ましくは7~18mmol/l、好ましくは8~17mmol/l、好ましくは9~16mmol/l、好ましくは10~15mmol/l、好ましくは11~14mmol/l、好ましくは12~13mmol/lの範囲である。

30

#### 【0105】

本明細書に記載のシステムおよび方法の透析液が、典型的には、血漿の緩衝能を超える緩衝能を有することが好ましい。個人 (例えば、患者) の血液が本発明のプロセスまたは方法で処理される場合、H<sup>+</sup>イオンに対する緩衝能は、好ましくは、この個人 (例えば、患者) の血液の緩衝能を超えるように選択される。

40

#### 【0106】

##### 透析流体のpH

透析液の好ましいpH範囲としては、pH 8.0~pH 11、pH 8.0~pH 10.0、pH 8.0~pH 9.5、好ましくはpH 8.0~pH 9.0が挙げられる。したがって、透析液中に存在する少なくとも1種類の緩衝剤の少なくとも1つのpKa値は、pH 7.0~pH 11.0、pH 8.0~10.5、8.0~10.0、8.0~9.5、好ましくは8.0~9.0の範囲である。1種類より多い緩衝剤が存在する場合、それぞれのpKa値が上の範囲または部分範囲にあることが好ましい。少なくとも1種類の緩衝

50

剤が、1つより多い $pK_a$ 値を有する場合、少なくとも1つの $pK_a$ 値、好ましくは、1つより多い $pK_a$ 値は、上の範囲または部分範囲にある。少なくとも1つの $pK_a$ 値が7.0～11.0の範囲にある任意の緩衝剤は、所望な $pH$ 範囲で緩衝化するのに理論的に適している。しかし、本明細書に記載のシステムおよび方法の観点で、緩衝剤は、透析を受けるヒトまたは動物に非毒性であるか、または望ましくない副作用を生じないように選択されなければならない。特に適切な緩衝剤は、炭酸イオン/重炭酸イオン系、T r i s および水溶性タンパク質（好ましくはアルブミン）であり、全て本明細書で上に定義した通りである。透析液の別の適切な $pH$ 値は、 $pH$  7.75～ $pH$  9.0の範囲である。一般的に、好ましい $pH$ 値は、 $pH$  7.75～ $pH$  9.0、好ましくは $pH$  8.0～ $pH$  9.0、好ましくは $pH$  8.1～ $pH$  8.9、好ましくは $pH$  8.2～ $pH$  8.8、好ましくは $pH$  8.3～ $pH$  8.7、より好ましくは $pH$  8.4～ $pH$  8.6の範囲であり、最も好ましくは $pH$  8.5または $pH$  8.5付近である。これらが一般的な好ましい範囲および部分範囲であることを注記することが重要である。具体的な目的のために、例えば、具体的な患者サブグループ由来の血液を処理するために、以下に記載する通り、代替的な異なる範囲または部分的に外れた範囲が好ましい場合がある。 $pH$ は、本明細書で想定される範囲内の緩衝物質、例えば、重炭酸イオンおよびヘモグロビンの量または濃度によって調節することができ、および/または酸または塩基、例えば、塩酸または水酸化ナトリウムの添加によって調節することができる。

10

#### 【0107】

重炭酸イオンおよび水素カチオンと、水性液体の $pH$ に影響を与え得るイオンまたは物質を含む他の低分子は、本発明の方法の間に半透膜を通り抜けることができる。したがって、透析液の $pH$ は、血液を透析液と接触させる処理工程の間ずっと一定のままであるとは限らない。したがって、正確な意味では、本記載で定義される透析液の $pH$ は、好ましくは、血液を接触させる直前の段階、例えば、本明細書に記載する透析ユニットの第2のチャンバに透析液が入る段階の透析液について定義される。

20

#### 【0108】

##### 透析流体に含まれる緩衝剤

透析液中に存在する適切な緩衝剤としては、特に、以下のいずれか1つ以上が挙げられる。トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（T r i s、T H A M）；炭酸イオン/重炭酸イオン；水溶性タンパク質、好ましくはアルブミンである。

30

#### 【0109】

- 重炭酸イオンは、酸性度（ $pK_a$ ）が10.3であることを特徴とする（共役塩基は炭酸イオン）。したがって、重炭酸イオンを含有する水溶液中、溶液の $pH$ に依存して、炭酸イオンも同様に存在してもよい。便宜上、「炭酸イオン/重炭酸イオン」という表現は、本明細書では、重炭酸イオンと、その対応する塩基である炭酸イオンの両方を指すために使用される。「炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度」または「（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度」などは、本明細書では、炭酸イオンと重炭酸イオンの合計濃度を指す。例えば、「20 mMの炭酸イオン/重炭酸イオン」は、重炭酸イオンとその対応する塩基である炭酸イオンの合計濃度が20 mMの組成物を指す。重炭酸イオンと炭酸イオンの比率は、典型的には、組成物の $pH$ によって示される。

40

#### 【0110】

重炭酸イオンおよび水素カチオンと、水性液体の $pH$ に影響を与え得るイオンまたは物質を含む他の低分子は、本発明の方法の間に半透膜を通り抜けることができる。したがって、正確な意味では、本記載で定義される透析液の（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度は、好ましくは、血液を接触させる直前の段階、例えば、本明細書に記載する透析ユニットの第2のチャンバに透析液が入る段階の透析液について定義される。

#### 【0111】

トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンは、通常は、「T r i s」と呼ばれる。トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンは、「T H A M」としても知られる。T r i sは、式（ $HOCH_2$ ）<sub>3</sub>CNH<sub>2</sub>を有する有機化合物である。T r i sの酸性度（ $pK_a$ ）は、

50

8.07である。Trisは、非毒性であり、アシドーシスをin vivoで治療するために以前から使用されている（例えば、Kalletら、Am. J. of Resp. and Crit. Care Med. 161: 1149 - 1153; Hosteら、J. Nephrol. 18: 303 - 7）。Trisを含む水溶液中、溶液のpHに依存して、対応する塩基が同様に存在してもよい。便宜上、「Tris」という表現は、本明細書では、その内容が他の意味を示さない限り、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンと、その対応する塩基の両方を指すために使用される。例えば、「20 mMのTris」は、Trisとその対応する塩基の合計濃度が20 mMの組成物を指す。トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンと、その対応する塩基の比率は、組成物のpHによって示されるだろう。Trisおよびその共役塩基と、水性液体のpHに影響を与え得るイオンまたは物質を含む他の低分子は、本明細書に記載の方法の間に半透膜を通り抜けることができる。したがって、正確な意味では、本記載で定義される透析液のTris濃度は、好ましくは、血液を接触させる直前の段階、例えば、本明細書に記載する透析ユニットの第2のチャンバに透析液が入る段階の透析液について定義される。

10

#### 【0112】

水溶性タンパク質は、少なくとも1つのイミダゾール（ヒスチジン側）鎖および/または少なくとも1つのアミノ基（リシン）側鎖または少なくとも1つのスルフヒドリル（システイン）側鎖を有する場合、本明細書に記載のシステムおよび方法の目的に適している。これらの側鎖は、典型的には、pKa値が7.0 ~ 11.0の範囲である。少なくとも10 g/lのタンパク質が、本発明の透析液の範囲内のpH（例えば、pH 8.0）を有する水溶液に可溶性である場合、タンパク質は、水溶性の定義に入る。本発明の観点できわめて好ましい水溶性タンパク質は、以下に定義されるアルブミンである。

20

#### 【0113】

- アルブミンは、本明細書に記載のシステムおよび方法の観点で好ましい水溶性タンパク質である。一般的に、アルブミンは、典型的にはそれぞれのpKa値を有するいくつかのアミノ酸側鎖に起因して、所望なpH範囲で良好な緩衝能を有する。本明細書に記載のシステムおよび方法では、アルブミンは、好ましくは、ヒトまたは動物の血清アルブミン、例えば、ヒト血清アルブミン、動物アルブミン（例えば、ウシ血清アルブミン）、または遺伝子操作されたアルブミン、またはこれら任意の1つ以上の混合物である。アルブミンと、少なくとも1つのさらなる担体物質とを含む混合物も可能である。いかなる場合でも、本明細書で明記されるアルブミン濃度は、1種類のアルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）が使用されるか、またはさまざまな種類のアルブミンの混合物が使用されるかによらず、アルブミンの合計濃度を指す。本明細書に記載のシステムおよび方法で 사용되는透析液は、10 ~ 60 g/lのアルブミン、好ましくは15 ~ 30 g/lのアルブミン、好ましくは20 ~ 25 g/lのアルブミン、最も好ましくは30 g/lまたは約30 g/lのアルブミンを特徴とする。アルブミン濃度は、%値として示すこともできる。すなわち、20 g/lのアルブミンは、約2%のアルブミン（重量/体積）に対応する。アルブミンは、本発明の透析液中の第2の緩衝剤である。透析液中のアルブミンは、その緩衝能に寄与し、カルバミノ基の形態で炭酸イオンに結合する。アルブミンが液体（例えば、血液）を適切に緩衝化することができるpH範囲は、例えば、生化学の教科書から当該技術分野でよく知られている。透析液中にアルブミンが存在すると、タンパク質に結合した物質の血液からの除去が容易になる。水素カチオン、二酸化炭素および毒素などの化合物に吸着し、または結合する特性という観点で、アルブミンは、さらに一般的に、吸着体または吸着体分子とも呼ぶこともできる。

30

40

#### 【0114】

上述の種類の望ましくない物質に結合するためのアルブミンの適合性、したがって、体外の二酸化炭素除去および血液pHの調節のための方法への適合性に加え、本明細書に記載のシステムおよび方法のように、透析液中にアルブミンが存在すると、タンパク質に結合した毒素の除去がさらに可能になるか、または改良される。この目的のために、透析液中に存在するアルブミンの能力を探索することができる。一般的に、アルブミンは、結合

50



していない毒素に結合することが知られており、この特性は、アルブミンが透析液中に存在するときに利用することができ、したがって、半透膜を通り抜け、血液から透析液へと移動する毒素の結合を可能にする。この方法は、「アルブミン透析」と呼ばれる（例えば、その全体が本明細書に参考として組み込まれるWO 2009/071103 A1号を参照）。

#### 【0115】

炭酸イオン/重炭酸イオンの適切な合計濃度（両物質を合わせた濃度）は、0～40 mmol/lである。透析液中に炭酸イオン/重炭酸イオンが存在することは、透析液の緩衝能に寄与する。しかし、炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度が低いほど、血液からのCO<sub>2</sub>の除去が良好になる。したがって、炭酸イオン/重炭酸イオンを含まない透析液、または炭酸イオン/重炭酸イオンを添加しない透析液を使用することが望ましい場合がある。重炭酸イオンが液体（例えば、血液）を適切に緩衝化することができるpH範囲は、例えば、生化学の教科書から当該技術分野でよく知られている。本明細書に記載のシステムおよび方法の透析液が調製されるとき、重炭酸イオンは、任意の塩（例えば、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムなど）の形態で添加されてもよく、または場合により炭酸脱水酵素存在下、二酸化炭素を導入し、所望な場合、適切な塩基（例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム）の添加によってpHを調節することによって間接的に添加されてもよく、水酸化ナトリウムがきわめて好ましい。塩の形態で添加する場合には、重炭酸ナトリウムまたは炭酸ナトリウムがきわめて好ましい。または、カリウム塩、またはナトリウム塩とカリウム塩の混合物を使用してもよい。高いpH（例えば、pH11まで）で透析液に添加するのに特に有用な塩は、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムである。一般的に、透析液中の好ましい（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度は、本明細書に記載のシステムおよび方法において第2のチャンバに入る段階について言及すると、10～40 mmol/l、好ましくは15～35 mmol/l、より好ましくは20～30 mmol/lの範囲、最も好ましくは30 mmol/lまたは約30 mmol/lである。これらが一般的な好ましい範囲および部分範囲であることを注記することが重要である。具体的な目的のために、例えば、具体的な患者サブグループ由来の血液を処理するために、以下に記載する通り、代替的な異なる範囲または部分的に外れた範囲が好ましい場合がある。代替的な適切な（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度は、0～40 mmol/l、または0 mmol/lより多く40 mmol/lまで、好ましくは5～35 mmol/l、好ましくは10～30 mmol/l、より好ましくは15～25 mmol/lの範囲、最も好ましくは25 mmol/lまたは約25 mmol/lである。透析液がリサイクルされる場合、第2チャンバに透析液が入る前に、（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度が決定され、所望な場合には調節される。一般的に、40 mmol/lを超える（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度は、あり得る副作用の観点から望ましくない。

#### 【0116】

適切なTris濃度は、0～40 mmol/l、または0 mmol/lより大きく、30 mmol/lまで、好ましくは5～25 mmol/l、好ましくは10～20 mmol/lの範囲、より好ましくは約15 mmol/lである。代替的な適切なTris濃度は、0～38 mmol/l、または0～20 mmol/lの範囲である。

#### 【0117】

アルブミンの適切な濃度は、10～60 g/l（すなわち、1～6 g/100 ml）である。本記載では、g/lおよびg/100 mlは、体積（アルブミンを含有する液体の最終的な体積）あたりのグラム数を指す。好ましくは、アルブミンは、透析液中に存在する唯一の緩衝剤ではない。したがって、好ましくは、アルブミンに加え、炭酸イオン/重炭酸イオンまたはTrisのいずれかが存在する。本明細書に記載のシステムおよび方法の好ましい透析液は、（i）炭酸イオン/重炭酸イオンと（ii）アルブミンの両方、または（i）Trisと（ii）アルブミンの両方を特徴とする。特に、透析液に炭酸イオン/重炭酸イオンが添加されない（すなわち、透析液中の炭酸イオン/重炭酸イオン濃度

10

20

30

40

50

が  $0\text{ mmol/l}$  またはほぼ  $0\text{ mmol/l}$  である) 場合、透析液中に  $\text{Tris}$  とアルブミンの両方が存在することが好ましい。または、 $\text{Tris}$  は、透析液中に含まれる唯一の緩衝剤である。

#### 【0118】

上の範囲および濃度の  $\text{Tris}$ 、炭酸イオン/重炭酸イオンとアルブミンは、全て本明細書に記載のシステムおよび方法で組み合わせることができる。

#### 【0119】

##### 透析流体のさらなる特性

透析流体は、典型的には、水を含む。典型的には、透析液の  $50\%$  (体積/体積) より多く、 $60\%$  (体積/体積) より多く、 $70\%$  (体積/体積) より多く、 $80\%$  (体積/体積) より多く、または  $90\%$  (体積/体積) より多くが水である。他の水混和性液体も、透析液に含まれていてもよい。

#### 【0120】

本明細書に記載のシステムおよび方法は、望ましくない物質を除去するための方法だけではなく、上述の目的に適した透析液自体を提供する。本明細書に記載される任意および全ての特定の透析液が、本発明の発明特定事項である。

#### 【0121】

好ましくは、アルブミンは、透析液中に存在する唯一の緩衝剤ではない。したがって、好ましくは、アルブミンに加え、炭酸イオン/重炭酸イオンまたは  $\text{Tris}$  のいずれかが存在する。本明細書に記載のシステムおよび方法の好ましい透析液は、(i) 炭酸イオン/重炭酸イオンと(ii) アルブミンの両方、または(i)  $\text{Tris}$  と(ii) アルブミンの両方を特徴とする。代替的な好ましい透析液は、唯一の緩衝液として  $\text{Tris}$  を含み、すなわち、添加された炭酸イオン/重炭酸イオンまたはアルブミンを含有しない。一般的に、炭酸イオン/重炭酸イオン、アルブミンおよび  $\text{Tris}$  は、緩衝剤であり、したがって、全て、 $\text{pH}$  を所望の範囲内に維持するのに貢献し得る。これらの緩衝剤は、少なくとも1つの  $\text{pKa}$  値が上に定義した  $\text{pH}$  範囲にある。

#### 【0122】

血液をさらし始める(第2のチャンバに入る)ときに、常に透析液を所望の  $\text{pH}$  に維持することは必要ではない。特に、透析液がリサイクルされる場合には、以下に記載される通り、 $\text{pH}$  および(合わせた)炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度は、時間経過に伴って変動してもよい。しかし、第2のチャンバに入る段階で、透析液は、特定の  $\text{pH}$  および重炭酸イオン/アルブミン濃度と一致するように調節される。例えば、透析液が第2のチャンバに入る前に、少なくとも1つの  $\text{pH}$  測定装置によって  $\text{pH}$  を測定することができる。場合により、 $\text{pH}$  は、少なくとも1つの  $\text{pH}$  測定装置によってさらに測定することができる。

#### 【0123】

本発明に有用な第1の特定の透析液は、 $0 \sim 40\text{ mmol/l}$  の炭酸イオン/重炭酸イオン(好ましくは  $10 \sim 40\text{ mmol/l}$  の炭酸イオン/重炭酸イオン)と、 $10 \sim 60\text{ g/l}$  のアルブミン(すなわち、 $1 \sim 6\text{ g/100 ml}$  のアルブミン)とを特徴とし、 $\text{pH}$  が  $\text{pH} 7.75 \sim \text{pH} 11.0$ 、好ましくは  $\text{pH} 8.0 \sim \text{pH} 10.0$ 、より好ましくは  $\text{pH} 8.0 \sim \text{pH} 9.0$  の範囲である。好ましい炭酸イオン/重炭酸イオン濃度は、上に明記した通りである。

#### 【0124】

本明細書に記載のシステムおよび方法に有用な第2の特定の透析液は、 $0 \sim 40\text{ mmol/l}$  の  $\text{Tris}$  (好ましくは  $1 \sim 20\text{ mmol/l}$  の  $\text{Tris}$ ) と、 $10 \sim 60\text{ g/l}$  のアルブミン(すなわち、 $1 \sim 6\text{ g/100 ml}$  のアルブミン)とを特徴とし、 $\text{pH}$  が  $\text{pH} 7.75 \sim \text{pH} 11.0$ 、好ましくは  $\text{pH} 8.0 \sim \text{pH} 10.0$ 、より好ましくは  $\text{pH} 8.0 \sim \text{pH} 9.0$  の範囲である。好ましい  $\text{Tris}$  濃度は、上に明記した通りである。

#### 【0125】

本明細書に記載のシステムおよび方法に有用な第3の特定の透析液は、 $0 \sim 40\text{ mmol/l}$  の  $\text{Tris}$  (好ましくは  $1 \sim 20\text{ mmol/l}$  の  $\text{Tris}$ ) を特徴とする。好まし

い  $\text{Tris}$  濃度は、上に明記した通りである。適切な緩衝能は、一般的に、 $\text{pH}$  が比較的高いときは、 $\text{Tris}$  緩衝化透析液について与えられる。したがって、追加の緩衝剤、例えば、炭酸イオン / 重炭酸イオンおよびアルブミンが存在しない場合は、透析液の  $\text{pH}$  は、適切には、特に高く、例えば、 $8.5 \sim 11.0$ 、または  $9.0 \sim 10.5$ 、好ましくは  $9.0 \sim 10.0$  である。

#### 【0126】

透析液は、血液内を移動するための他の膜透過性低分子、所望な場合、例えば、グルコースも特徴としていてもよい。好ましくは、透析液は、カルシウム ( $\text{Ca}^{2+}$ ) イオンを特徴とする。遊離カルシウムイオンのみを含む従来技術の透析液とは対照的に、本明細書に記載のシステムおよび方法の透析液は、典型的には、カルシウムイオンがアルブミンに少なくとも部分的に結合していることを特徴としている。一般的に、さらに高い  $\text{pH}$  値では、さらに多くのカルシウムがアルブミンに結合し、血液との交換に利用可能な量が少なくなる。したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法のアルブミンを含有する透析液中の全カルシウムは、技術常識の透析液から知られているカルシウム濃度よりも高濃度のカルシウムを含む。特に、アルブミンを含有する透析液のカルシウムイオン濃度は、 $1.7 \text{ mmol/l}$  以上である。利用可能な十分な遊離カルシウムを与えるために、すなわち、血液中の遊離カルシウムイオン濃度を下げないために、このことが望ましい（実施例 3 を参照）。

#### 【0127】

好ましくは、透析液は、 $2 \sim 4 \text{ mmol/l}$  のカルシウム ( $\text{Ca}^{2+}$ ) イオン、より好ましくは  $2.4 \sim 2.6 \text{ mmol/l}$  のカルシウムイオンを特徴とする。カルシウムイオンは、任意の適切な塩の形態で、例えば、塩化カルシウムの形態で添加することができる。透析液にカルシウムを添加することは、血液もカルシウムを含むため、有益である。透析液中にカルシウムが存在することで、血液から透析液へのカルシウムイオンの望ましくない正味の流れ（漏れ）を防ぐ。カルシウムイオンは、非常に塩基性の  $\text{pH}$  で沈殿し得ることが知られているが、カルシウムの存在は、半透膜を通った血液と接触する段階で、透析液の最大  $\text{pH}$  値が  $9.0$  であるという点で、本明細書に記載のシステムおよび方法に適合しない。透析液の  $\text{pH}$  が  $10$  を超える場合、カルシウムイオン（およびその他）などの一部のイオンは不溶性になる。したがって、透析液の  $\text{pH}$  が  $9$  を超える場合、カルシウムイオン（および / または他の不溶性イオン）が存在しないことが好ましい。患者が、このようなイオンの欠乏状態にならないために、透析液の  $\text{pH}$  がこの範囲にある場合には、患者の血液に直接的に注入すべきである。

#### 【0128】

好ましくは、透析液は、透析される血液のモル浸透圧濃度と実質的に同じモル浸透圧濃度を有する。

#### 【0129】

上述のことに加え、炭酸脱水酵素を透析液に加えてもよく、または炭酸脱水酵素が透析液中に存在していてもよい。炭酸脱水酵素は、二酸化炭素から重炭酸イオン ( $\text{HCO}_3^-$ ) と  $\text{H}^+$  イオンへの可逆的な反応を促進する酵素である。炭酸脱水酵素を体外の血液回路に添加してもよい。第 1 または第 2 のチャンバの内側表面を炭酸脱水酵素でコーティングすることも可能である。一般的に、上述の態様に加え、本明細書に記載のシステムおよび方法の生理学的な目的に適した透析液は、好ましくは、所望な電解質、栄養分および緩衝物を十分な濃度で含み、その結果、患者の血液中のレベルを、例えば、正常な生理学的な値になるように調節することができるか、または任意の他の望ましい値または所定の値に調節することができる。本明細書に記載のシステムおよび方法の透析液の任意構成要素としては、電解質が挙げられ、好ましくは、糖類および / または塩類（アニオン / カチオン / 双性イオン）から選択される。典型的なカチオンとしては、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、カリウムイオンおよびナトリウムイオンが挙げられる。典型的なアニオンとしては、塩素アニオン、 $\text{HCO}_3^-$ 、 $\text{H}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{HPO}_4^{2-}$ 、 $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  が挙げられる。典型的な双性イオンとしては、アミノ酸（例えば、ヒスチジン）およびペプチド、

10

20

30

40

50

または果実酸の塩が挙げられる。

【0130】

好ましくは、透析液は、酢酸が添加されておらず、酢酸イオンが添加されていない。好ましくは、透析液中の酢酸を合わせた濃度は、 $4\text{ mmol/l}$ 未満、 $3\text{ mmol/l}$ 未満、 $2\text{ mmol/l}$ 未満、 $1\text{ mmol/l}$ 未満、最も好ましくは $0\text{ mmol/l}$ である。

【0131】

透析流体を方法に適合させる

本明細書に記載のシステムおよび方法で使用される透析液の一般的な汎用性という観点で、すなわち、血液pHを調節するための適合性および二酸化炭素を血液から直接的または間接的に除去するための適合性、およびこれらの組み合わせという観点で、透析液は、具体的に、または主に特定の目的に対処するように設計することができる。例えば、透析液は、血液pHを調節するという目的、または二酸化炭素を直接的または間接的に除去するという目的のために設計されてもよい。この観点で、透析液の設計および適合という用語は、相互に置き換え可能に用いられ、半透膜を介して血液にさす直前の（すなわち、第2のチャンバに入る段階の）透析液を指す。

【0132】

例えば、代謝性アシドーシスを患う被験体由来の血液が本発明の方法に供されるとき、典型的には、二酸化炭素の除去は望ましくないか、または適応がなくてもよいが、pHを調節することが望ましいだろう。好ましくは $\text{H}^+$ イオンを除去することによって、 $\text{CO}_2$ は、重炭酸イオンの製造源として機能する。別の例では、呼吸性アシドーシスを患う被験体由来の血液が、本明細書に記載のシステムおよび方法に供されるとき、典型的には、pHを調節し、二酸化炭素を除去することが望ましいだろう。本明細書に記載のシステムおよび方法で使用される透析液は、本明細書に記載する透析液の一般的なフレームワークの範囲内で、このような目的に適合させることができる。

【0133】

透析液および血液の重炭酸イオン( $\text{HCO}_3^-$ )の濃度に依存して、重炭酸イオンは、半透膜の片側で透析液の濃度勾配に沿って、半透膜の他方の側で血液の濃度勾配に沿って、血液から除去することができる。言い換えると、透析液中の（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度が、血液中の（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度より低ければ、重炭酸イオンは、濃度勾配に沿って血液から透析液へと除去されるだろう。血液からの重炭酸イオンの除去が望ましくないか、または適応ではない場合、透析液の（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度は、血液の（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度より低くないように選択される。「低くない」は、この観点では、等しいか、または高いこと、例えば、わずかに高いことを意味するが、典型的には、ほぼ等しいか、または等しいことを意味する。

【0134】

一般的に、代謝性アシドーシスを患う被験体由来の血液を処理するために調節された透析液は、重炭酸イオンを好ましくは $16 \sim 40\text{ mmol/l}$ の範囲の濃度で含む。好ましくは、この濃度は、細胞のアシドーシスを避けるために、一連の処理中にはわずかに高い。このような目的のための（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度の好ましい実施形態としては、 $25 \sim 35\text{ mmol/l}$ 、または（約） $30\text{ mmol/l}$ が挙げられる。

【0135】

一方、一般的に、呼吸性アシドーシスを患う被験体由来の血液を処理するために調節された透析液は、重炭酸イオンを好ましくは $0 \sim 40\text{ mmol/l}$ 、または $5 \sim 40\text{ mmol/l}$ 、または $10 \sim 40\text{ mmol/l}$ の範囲の濃度で含む。このような目的のための（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度の好ましい実施形態としては、 $15 \sim 35\text{ mmol/l}$ 、 $20 \sim 30\text{ mmol/l}$ の範囲、または（約） $25\text{ mmol/l}$ が挙げられる。

【0136】

pH調節のための適合性

代謝物（例えば、血液からの $\text{CO}_2$ および重炭酸イオン）の効率的な除去以外に、本明細書に記載のシステムおよび方法によって、血液の $\text{pH}$ を所望なレベルに調節することもできる。これは、例えば、酸性血液、例えば、アシドーシス患者由来の血液の治療に適している。血液 $\text{pH}$ を、 $\text{pH} 6.8 \sim \text{pH} 8.5$ 内の所定の値または所定の範囲に調節することが望ましい。この範囲からはずれた血液 $\text{pH}$ 値は、望ましくない副作用、例えば、血液タンパク質の変性および/または血液構成要素の沈殿という観点で望ましくない。一般的に、血液 $\text{pH}$ 値または範囲を調節するとは、第1のチャンバから出る段階で、血液が上述の調節された値または範囲であることを特徴とすることを意味する。

#### 【0137】

健康なヒト被験体の生理学的な血液は、典型的には、 $\text{pH}$ が $7.35 \sim 7.45$ の範囲、すなわち、 $7.40$ 付近であるため、いくつかの実施形態では、血液 $\text{pH}$ を、この範囲を包含する範囲または値、すなわち、 $7 \sim 8.5$ 、 $7.0 \sim 7.8$ 、 $7.2 \sim 7.6$ または $7.3 \sim 7.5$ に調節することが望ましい。好ましい実施形態では、血液 $\text{pH}$ を、健康なヒト被験体の生理学的な血液の値に近い値にすることを意図する場合、血液 $\text{pH}$ を、 $\text{pH} 7.35 \sim 7.45$ 、好ましくは $7.36 \sim 7.44$ 、より好ましくは $7.37 \sim 7.43$ 、より好ましくは $7.38 \sim 7.42$ 、より好ましくは $7.39 \sim 7.41$ の範囲内の値または範囲、最も好ましくは $7.40$ 付近に調節することが望ましい。

#### 【0138】

以下に詳細に記載される通り、本明細書に記載のシステムおよび方法は、アシドーシスを患う被験体（アシドーシス患者）、すなわち、代謝性アシドーシスおよび/または呼吸性アシドーシスを患う被験体を治療するのに特に適している。アシドーシス患者由来の血液を治療することに向けられるか、またはこの治療することに適した実施形態では、血液 $\text{pH}$ を、 $7.40$ より高いアルカリ性の範囲または値、 $7.40$ より高く $8.0$ まで、 $7.5 \sim 7.9$ または $7.6 \sim 7.8$ 、好ましくは $\text{pH} 7.65 \sim 7.75$ の範囲内の範囲または値、例えば、 $7.7$ に調節することが望ましいだろう。

#### 【0139】

本明細書に記載のシステムおよび方法における血液 $\text{pH}$ の調節は、使用される透析液の緩衝能のため、また、 $\text{H}^+$ イオンおよび $\text{OH}^-$ イオンの半透膜透過性のために、技術的に実行可能である。したがって、緩衝化された透析液を用いることによって、血液の $\text{pH}$ 調節を達成することができる。 $\text{H}^+$ イオンおよび $\text{OH}^-$ イオンは、半透膜を通り抜けることができ、それぞれの濃度勾配に沿って通り抜けるだろう。

#### 【0140】

任意の特定の理論に束縛されることを望まないが、主に本明細書に記載のシステムおよび方法の透析液の優れた緩衝能という観点で、 $\text{H}^+$ イオンが血液から除去されることが理解される。これに加えて、半透膜の片側または両側で、透析液によって与えられる $\text{OH}^-$ イオンと反応させることによって少量の $\text{H}^+$ イオンが除去されと考えられる。血液から二酸化炭素だけではなく、血液から $\text{H}^+$ イオンも（ $\text{OH}^-$ イオンとの反応によって）除去することで、血液の酸-塩基バランスを調節することができる。以下に詳細に記載する通り、本明細書に記載のシステムおよび方法で使用される透析液は、必要性（例えば、透析の治療を受ける患者の必要性）に基づいて調節することができる。したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法は、二酸化炭素の優先的な除去、または血液 $\text{pH}$ の優先的な調節、またはその両方が可能である。この汎用性は、それぞれ互いに独立して、本明細書に定義される一般的な範囲内で透析液の $\text{pH}$ を調節し、透析液中の緩衝物質（特にアルブミンおよび重炭酸イオン）の濃度を調節することが可能であることによって与えられる。

#### 【0141】

#### 毒素除去のための適合性

いくつかの実施形態では、さらなる望ましくない物質または追加の望ましくない物質を血液から除去することができる。それぞれの実施形態では、このようなさらなる望ましくない物質は、毒素、例えば、タンパク質に結合した毒素である。このような実施形態では、少なくとも2種類の望ましくない物質、例えば、上に明記した少なくとも1つの望まし

10

20

30

40

50

くない物質と、さらに毒素とを血液から除去することを意図している。毒素との用語は、本明細書で使用される場合、特に限定されず、代謝物、例えば、ビリルビン、胆汁酸；銅、肝不全で蓄積するホルモンまたは薬物などの他の物質を含め、ヒトまたは動物の体にとって毒性の任意の物質を指す。典型的には、毒素は、ヒトまたは動物の体の血液中のタンパク質に結合したものである。一般的に、タンパク質に結合した毒素は、血液透析によってほとんど除去されない。本明細書に記載のシステムおよび方法のように、透析液中のアルブミンの存在によって、タンパク質に結合した毒素の除去を可能にするか、または改良する。血液中、タンパク質に結合する毒素のうち、少ない割合が溶液中に遊離形態で存在し、この割合が、透析器中の半透膜を通して拡散し、透析液中の吸着体（アルブミン）の遊離結合部位に結合することができる。

10

【0142】

#### 半透膜および半透膜を含む装置

本明細書に記載のシステムおよび方法に適した装置は、血液を受け入れるのに適した第1のチャンバと、透析液を受け入れるのに適した第2のチャンバとを特徴とする。第1のチャンバと第2のチャンバは、少なくとも1つの半透膜によって分離されている。

【0143】

適切には、第1のチャンバは、複数の第1のチャンバに分割される。複数とは、1より多い任意の整数を指す。したがって、典型的には、複数の第1のチャンバが装置に存在する。好ましくは、それぞれの第1のチャンバが、半透膜を介して第2のチャンバと接触している。第1のチャンバは、好ましくは、キャピラリーの形態で存在する。これにより、半透膜によって透析液と接触しつつ、血液がキャピラリーを通して流れることができる。

20

【0144】

場合により、複数の第2のチャンバが装置に存在する。好ましくは、それぞれの第2のチャンバが、半透膜を介して第1のチャンバと接触している。

【0145】

装置において、（複数の）第2のチャンバの合計体積と（複数の）第1のチャンバの合計体積との比率は、10：1～1：10の範囲であってもよい。好ましくは、（複数の）第2のチャンバの合計体積は、（複数の）第1のチャンバの合計体積より大きい。好ましい比率は、約2：1である。

【0146】

したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法では、血液から透析液への少なくとも1つの望ましくない物質の移動は、半透膜を通して起こる。この膜は、理想的には、酸素、二酸化炭素、重炭酸イオン、 $H^+$ イオンおよび液体を透過可能である。血液を受け入れるための第1のチャンバと、透析液を受け入れるための第2のチャンバとを特徴とする装置では、半透膜は、第1のチャンバと第2のチャンバとの間に存在する。このことにより、第1のチャンバから第2のチャンバへ、または第2のチャンバから第1のチャンバへの膜透過性物質の移動が可能になる。典型的には、このような物質は、膜透過性である限り、濃度勾配に沿って優先的に移動するだろう。

30

【0147】

半透膜は、アルブミンの大きさまたは特性を有するタンパク質を透過しない。しかし、重炭酸イオンおよび水素カチオンと、水性液体のpHに影響を与え得るイオンまたは物質を含む他の低分子は、本発明の方法の間に半透膜を通り抜けることができる。したがって、透析液のpHは、血液を透析液と接触させる処理工程の間ずっと一定のままであるとは限らない。したがって、正確な意味では、本明細書で定義されるpHおよび透析液の（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度は、好ましくは、上述の接触の直前の段階、すなわち、第2のチャンバに透析液が入る段階の透析液について定義される。言い換えると、透析液は、第2のチャンバに入るとき、pHがpH8.0～pH11.0の範囲（または本明細書で定義される通り、その任意の好ましい値または部分範囲）である。

40

【0148】

半透膜を通る物質の移動は、受動的である（すなわち、濃度勾配に沿う）が、例えば、

50

これらの液体の一定の流れがそれぞれのチャンバを通ること、また、場合により、攪拌し、振り混ぜ、圧力勾配（対流を引き起こす）または他の適切な機械的な運動によって、血液／および／または透析液は、優先的に移動する。このような機械的な運動は、半透膜表面に物質が効率的にさらされることに寄与し、そのため、半透膜を通る移動効率に寄与すると考えられる。

【 0 1 4 9 】

典型的には、本明細書に記載のシステムおよび方法に適した装置では、半透膜の露出した表面積は、 $0.01\text{ m}^2 \sim 6\text{ m}^2$  の範囲であってもよい。2つの透析ユニットが並列で使用される場合、 $6\text{ m}^2$  までの（合わせた）表面積が、典型的には存在する。2つの透析ユニットのこのような並列の使用は、本明細書に記載のシステムおよび方法の一実施形態で想定される。典型的には、任意の1つの透析ユニットの露出した表面積は、 $0.01\text{ m}^2 \sim 3\text{ m}^2$ 、例えば、 $0.1\text{ m}^2 \sim 2.2\text{ m}^2$  の範囲である。一般的に、これらの範囲の下の側部分の表面積は、子供の治療に特に適している。露出した表面積とは、片側で第1のチャンバにさらされ、同時に他方の側で第2のチャンバにさらされる半透膜の面積を指す。両チャンバに同時にさらされないが、例えば、固定手段で固定されているか、または他のさらされない手段で固定されている膜の任意の追加の領域は、露出した表面積の一部とは考えない。本明細書に記載のシステムおよび方法は、同じ透析ユニットで、または1つより多い透析ユニットで、1つより多いこのような膜を使用することも可能である。1つより多い透析ユニットが使用される場合、このような1つより多い透析ユニットは、それぞれの体外の血液の流れから、直列で、または並列で存在していてもよい。好ましくは、透析のための2つの装置が存在し、それぞれ、上に開示した露出した表面積を有する。

【 0 1 5 0 】

したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法は、二酸化炭素および他の化合物、例えば、水素カチオンおよび重炭酸イオンを移動させ、（透析膜を通して）透析液へと流すことができる。したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法は、 $\text{CO}_2$  除去に適した液／液透析システムおよび方法と呼ぶことができる。これにより、従来の方法よりも、血液からの代謝物（例えば $\text{CO}_2$ ）のさらに効率的な除去が可能になる。

【 0 1 5 1 】

カルバミノヘモグロビンと、溶解した二酸化炭素は、重炭酸イオン（ $\text{HCO}_3^-$ ）/ $\text{H}^+$  イオン対と平衡状態にあるが、迅速な変換は、炭酸脱水酵素を必要とする。場合により、半透膜は、炭酸脱水酵素活性を含む。このことは、血液に面する側および／または透析液に面する側で、膜を炭酸脱水酵素でコーティングすることによって達成することができる。

【 0 1 5 2 】

適切には、あるチャンバが、半透膜の片側に提供され、すなわち、第1のチャンバが半透膜の片側に提供され、第2のチャンバが、半透膜の他の側に提供される。言い換えると、適切には、2つの区画を特徴とし、半透膜によって分割された装置が使用される。好ましくは、第1のチャンバ、半透膜および第2のチャンバは、1つの装置内に存在する。したがって、血液は、第1のチャンバ中に存在し、透析液は、第2のチャンバ中に存在し、これらチャンバは、半透膜によって分離される。半透膜が炭酸脱水酵素でコーティングされていることも可能である。

【 0 1 5 3 】

適切には、複数の第1のチャンバが存在し、それぞれが半透膜を介して第2にチャンバと接触している。このような複数の第1のチャンバが、キャピラリーの形態を有していてもよい。したがって、この実施形態の方法では、血液は、キャピラリーを通して流れる。

【 0 1 5 4 】

静置システム（すなわち、血液が第1のチャンバ中に常に存在し、すなわち、このチャンバを流れる（入る、中を流れる、出ていく）ことがなく、透析液が、第2のチャンバ中に常に存在し、このチャンバを流れる（入る、中を流れる、出ていく）ことがない）に本明細書に記載のシステムおよび方法を使用することは不可能ではないが、半静置状態および非静置状態の実施形態が好ましい。非静置状態の実施形態では、血液は、第1のチャン

バを通して流れ、その結果、第1のチャンバに入り、第1のチャンバを通り、第1のチャンバを出て、透析液は、第2のチャンバを通して流れ、その結果、第2のチャンバに入り、第2のチャンバを通り、第2のチャンバを出る。これらの液体の1つのみがそれぞれのチャンバを通して流れ、他方の液体は、それぞれの他のチャンバ中に常に存在し、すなわち、それぞれの他のチャンバを通して、このそれぞれの他のチャンバを流れる（入る、中を流れる、出ていく）ことがない実施形態は、半静置状態と呼ばれる。したがって、好ましくは、本明細書に記載のシステムおよび方法において、血液は、第1のチャンバを通して流れ、透析液は、同時に、第2のチャンバを通して流れる。したがって、血液が血液コンパートメント（第1のチャンバ）を通して流れ、透析液が透析液コンパートメント（第2のチャンバ）を通して流れることが好ましい。

10

**【0155】**

本明細書に記載のシステムおよび方法によって、従来技術のような気体の流れ（スイープガス）を必要とすることなく、CO<sub>2</sub>を含む上に定義した1つ以上の望ましくない物質を効率的に除去することができる。特に、望ましくないCO<sub>2</sub>を気相に移動させることが望ましくはなく、必要でもない。典型的には、本明細書に記載のシステムおよび方法で使用する透析ユニットは、膜（例えば、気体交換膜）を介して血液と接触する気体（スイープガス）を有するチャンバを備えていない。

**【0156】**

適切には、第1のチャンバと、第2のチャンバと、半透膜とを備える装置が、透析ユニットであり、場合により、透析器内に存在する。透析ユニットは、本明細書に定義する第1のチャンバと、本明細書に定義する第2のチャンバと、半透膜と、流体（例えば、血液）が第1のチャンバに入り、また、第1のチャンバから除去するための手段（入口および出口）と、流体（例えば、透析液）が第2のチャンバに入り、また、第2のチャンバから除去するための手段（入口および出口）とを特徴とするユニットである。したがって、第1のチャンバは、入口と出口を特徴とし、第2のチャンバは、入口と出口を特徴とする。したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法では、透析ユニットは、生物学的流体回路の一部である生物学的流体コンパートメント（第1のチャンバ）と、透析液回路の一部である透析液コンパートメント（第2のチャンバ）と、生物学的流体コンパートメントと透析液コンパートメントを分離する半透膜とを特徴とする。透析ユニットが使用される場合、血液は第1のチャンバを通して流れ、透析液は第2のチャンバを通して流れる。または、装置は、限外濾過のための装置（限外濾過装置）である。好ましくは、本明細書に記載の方法の間、第2のチャンバは、気相を実質的に含まず、すなわち、液相において、実質的に透析液のみで満たされている。したがって、血液の気体接触は完全に除外されてもよく、または最小限に限定され、例えば、気泡捕捉部または同様の装置の環境下で必要であってもよい。

20

30

**【0157】**

本明細書に記載のシステムおよび方法で使用する半透膜は、水および水に溶解した無機分子が透過可能である限り、特に限定されない。適切な半透膜は、半透膜を通して少なくとも1つの望ましくない物質を運ぶことができる。例えば、膜は、例えば血液透析のために現在使用されている従来の半透膜の中から選択することができる。しかし、現時点で透析のために使用されるものよりも大きな孔を有する膜を考慮することも考えることができる。膜を通る拡散は、場合により、濾過による対流輸送によって補助されてもよい。

40

**【0158】**

透析器は、上述の透析ユニットと、さらに、上述の第1および第2のチャンバに流体が入るため、また、上述の第1および第2のチャンバから流体を除去するためのそれぞれの手段とそれぞれ接続する配管（入口および出口）とを備えている。第1のチャンバ（入口および出口）に接続する配管は、ヒトまたは動物の血液系と接続するのに適している。透析器は、本質的に、透析膜によって分離される2つのチャンバを備えており、それぞれに、使用される流体のための配管システムが接続されている。場合により、第2のチャンバ（入口および出口）に接続する配管は、再生ユニットに接続するのに適している。後者の

50



設定により、本明細書で以下に記載する通り、また、両方ともその全体が本明細書に参考として組み込まれるWO 03/094998 A1号およびWO 2009/071103 A1号において、透析液の再生（再循環、リサイクル）が可能になる。本明細書に記載のシステムおよび方法で使用する透析器は、特に限定されず、例えば、血液透析に現在使用されている従来の透析器であってもよい。特定の実施形態では、Hepa Wash（登録商標）システム（実施例2）を本発明で使用する。

【0159】

#### さらなる方法の特徴およびパラメータ

以下のさらなる特徴およびパラメータは、透析ユニット（すなわち、第1のチャンバと、第2のチャンバと、半透膜とを備える装置）と接続して使用するのに適している。透析器の従来の構成要素、例えば、マノメーター、空気検出器、ヘパリンポンプ、血液ポンプなどの圧送装置は、本発明の手段または装置の一部を形成する。

【0160】

#### 単回使用

第2のチャンバ（出口）から出た後に、透析液を捨ててもよい。このような実施形態は、「単回使用」または「単回通過」方法と呼ばれる。単回使用の実施形態は、本質的に本方法の全持続時間の間、（第2のチャンバの入口への）新しい透析液の添加を必要とする。単回使用は、本発明の観点で可能であるが、以下に記載するリサイクルほど簡便ではない。したがって、単回使用は、本発明の観点であまり好ましくはない。

【0161】

#### リサイクル

単回使用とは対照的に、透析液をリサイクルすることもできる（「リサイクル」または「複数回使用」または「複数回通過」）。この目的のために、第2のチャンバ（出口）から出た透析液（「使用された透析液」）が集められ、第2のチャンバ（入口）に戻される。アルブミンは、比較的高価である。したがって、一般的に、アルブミンを含有する透析液をリサイクルすることが望ましい。言い換えると、リサイクルによって、大きなコスト削減を得ることができる。リサイクルによって、4000ml/分までの高い透析液の流量も可能になる。

【0162】

典型的には、透析液のリサイクルは、透析液の洗浄または再生を必要とする。このような洗浄または再生は、第2のチャンバに再び入る前に、透析液（すなわち、使用された透析液）から望ましくない物質を除去するために、少なくとも1種類の処理工程によって達成される。この工程は、通常、第2のチャンバの外側で、すなわち、血液接触の部位とは異なる部位で起こる。少なくとも1つの処理工程は、（i）吸着体および/または（ii）透析濾過および/または（iii）酸性pHおよび/または塩基性pHにさらすこと、（iv）および/または透過性膜または半透膜（すなわち、第1のチャンバと第2のチャンバとの間の透析ユニット内に配置されるものとは異なる膜）にさらすことのうち1つ以上を特徴としていてもよい。吸着体は、通常、アルブミンとは全く異なる物体である。すなわち、アルブミンを含有する透析物の場合、吸着体は、さらなる吸着体または追加の吸着体である。特に適切な実施形態では、前記吸着体は、ナトリウムイオン（Na<sup>+</sup>）および/または塩素イオン（Cl<sup>-</sup>）に結合することができる。

【0163】

このような任意の1つ以上の処理工程は、直列または並列で（すなわち、透析液を分けて）行われてもよい。半透膜を介して血液にさらした後、すなわち、第2のチャンバから出た後、透析液を処理または精製することを予期することができる。透析液を処理または精製するのに適した手段は、1つ以上の吸着体ユニット、1つ以上のpH変更ユニットおよび/または1つ以上の透析濾過ユニットを含む。このようなユニットは、相互に排他的ではなく、直列または並列で存在していてもよい。特に、本明細書に記載のシステムおよび方法の透析液のリサイクルは、透析液のpHが、第1のチャンバに（再び）導入するときに、本明細書に定義する本発明の観点で望ましい特性と確実に一致するように、（合わ

10

20

30

40

50

せた)炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度および/またはpHの調節も必要とする場合があり、したがって、これらを伴う場合がある。(再び)導入するとは、リサイクルの後の導入を指す。

【0164】

#### 流量

血液は、第1のチャンバを通して流れ、透析液は、第2のチャンバを通して流れる。血液および透析液の流量または速度は、一定であるか、または時間経過に伴って変動(変化)するように選択されてもよい。

【0165】

一般的に、体外の血液回路中の血液の流量は、50ml/分~7000ml/分の範囲内で調節可能である。しかし、典型的には、本明細書に記載のシステムおよび方法において、血液の流量は、約2l/分以下、例えば、約1l/分以下、約0.5l/分以下であり、いずれにせよ、少なくとも50ml/分である。血液の流量は、典型的には、制御され、調整され、処理条件および透析液の流量になるように調節されてもよい。したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法によって、別の換気装置を用いることなく、最大の中程度の血液流量の100%まで肺を補助することができる。一方、中程度の流れの処理である従来の体外の肺補助装置は、肺を等しく十分に補助することができない。このことは、肺補助の態様が、中程度の流れ条件で十分に良好に機能することを意味し、操作者にとって取り扱いが容易であり、患者にとって危険が少ないことを意味する。さらに、追加の肺保護換気(LPV)は、他の中程度の流れの装置に一般的なものであるが、なくて

10

20

【0166】

本明細書に記載のシステムおよび方法において、透析液の流量は、10ml/分~11000ml/分(すなわち、0.1667ml/h~183.333ml/h)の範囲であってもよい。より典型的には、透析液の流量は、遅い透析液の流量(1~2l/h)および通常の透析液の流量(25~60l/h)/透析器、および中間の流量(2l/hより大きく、25l/h未満)から選択される。したがって、所望のように流量を適合させることができる。一般的に、血液の流量が透析液の流量より遅いことが好ましい。それによって、効率的な血液の処理を達成することができる。

【0167】

透析ユニットでは、すなわち、第1のチャンバと、第2のチャンバと、半透膜とを備える装置では、血液および透析液は、従来は対向流で運ばれているが、並流で運ばれてもよい。しかし、一般的に、血液および透析液を、同じ方向または対向流で透析のために装置を通して流してもよいことを想定可能である。

30

【0168】

#### 透析流体からのCO<sub>2</sub>の除去

本明細書に記載のシステムおよび方法の好ましい実施形態では、二酸化炭素および/または炭酸および/またはその解離生成物(H<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)を透析液から除去してもよい(「除去」)。これは、理想的には、別個の工程で予期され、すなわち、透析液が第2のチャンバ(出口)を出た後の工程で予期される。これらの目的のための手段は、適切なものであれば、特に限定されない。これらの態様では、二酸化炭素および/または炭酸および/またはその解離生成物(H<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)は、脱気(減圧、加熱または冷却、超音波、膜脱気、不活性気体による置換、還元剤の添加、凍結-ポンプ-解凍サイクル、pH低下、遠心分離力、または脱気添加剤の添加)、濾過、吸着または化学結合によって透析液から適切に除去される。例えば、除去は、脱気(減圧、加熱または冷却、超音波、膜脱気、不活性気体による置換、還元剤の添加、凍結-ポンプ-解凍サイクル、pH低下、遠心分離力、または脱気添加剤の添加)、濾過、吸着または化学結合および/またはこれらの測定の見合わせによって達成されてもよい。理想的には、第2のチャンバから透析液が出た後に、二酸化炭素および/または炭酸および/または炭酸水素イオンの濃度を測定し、および/または透析液中のpHを測定することが可能である。二酸化炭素および/また

40

50

は炭酸および／またはその解離生成物の除去は、以下に記載する通り、透析液がリサイクルされる実施形態に特に適している。

【 0 1 6 9 】

特に適切な実施形態では、本発明の方法は、二酸化炭素を生成し、二酸化炭素透過性膜を通り、透析液から二酸化炭素を除去するために、リサイクルが透析液を酸性 pH へと酸性化することを含むように行われる。適切には、膜は、気体透過性であり、二酸化炭素は、気相で除去される。

【 0 1 7 0 】

酸／塩基処理

アルブミンは市販されているが、比較的高価である。したがって、アルブミン系の透析液は、高い処理コストが発生することがある。従来技術では、アルブミン含有透析液のリサイクルは、肝臓透析の場合について、例えば、WO 2003/094998 に記載されており、その全体が本明細書に参考として組み込まれる。WO 2003/094998 号に記載される通り、アルブミンを、結合した物質（例えば毒素）に対する担体タンパク質（例えばアルブミン）の結合親和性が、特定の測定値（例えば、pH の変化）によって影響を受け得るという原理に基づき、リサイクルすることができる。アルブミンを含む透析液の pH を選択的に下げ、その後上げる（またはその逆）ことによって、透析（拡散）または濾過（対流）によって、または両方法の組み合わせ（本明細書で以下、透析濾過と呼ばれる）によって、結合した物質を効率的に除去することができる。一般的に、透析濾過は、構成要素（塩、小さなタンパク質、溶媒などの透過性分子）が透過可能なフィルターを用いることによって、分子の大きさに基づく溶液の上述の構成要素の除去または分離を伴う希釈方法である。このような構成要素の透析濾過による除去によって、その後のアルブミンのリサイクルが可能になる。従来技術に記載される通り、2 つの並列する透析液の流れ（すなわち、並列する酸性流路とアルカリ性流路）を有する透析再生ユニットで、アルブミンを効率的に再生することができる（WO 2009/071103 号、その全体が本明細書で参考として組み込まれる）。WO 2009/071103 号に記載される方法および装置（例えば、透析液再生ユニット、透析ユニット）も、本明細書に記載のシステムおよび方法でアルブミンを含有する透析液をリサイクルするのに適している。

【 0 1 7 1 】

変更した pH で透析流体を処理する（洗浄する、再生する）工程では、例えばアルブミンに結合した毒素を除去することができる。前記毒素を効率的に除去するために、本明細書に記載のシステムおよび方法に係る透析液再生ユニットは、並列に流体接続する 2 つの流路を備えている。再生される透析液は、2 つの流路に分けられ、この 2 つの流路を通じて運ばれる。第 1 の流路では、酸性流体が（酸性流体供給ユニットから）透析液に添加される。酸性溶液に可溶性の毒素の場合、溶液中の遊離毒素の濃度は高くなる。酸性流体供給ユニットの下流に配置される解毒ユニットでは、遊離毒素は、第 1 の流路に流れる酸性化された透析液から除去される。透析液に酸性流体を添加することによって、酸可溶性の毒素の除去が容易になる。さらに、pH を下げることによって、アルカリ可溶性の毒素は、例えば、沈殿し、それによって、透析液の流体から除去されてもよい。第 1 の流路に平行に延びる第 2 の流路では、アルカリ性流体が（アルカリ性流体供給ユニットから）第 2 の流路に流れる透析液に添加される。pH の上昇に起因して、遊離アルカリ可溶性の毒素の濃度が上がり、したがって、アルカリ可溶性の毒素の除去が容易になる。これらの毒素は、さらなる解毒ユニットによって除去され、さらなる解毒ユニットは、アルカリ性流体供給ユニットの下流に配置される。さらなる解毒ユニットは、第 2 の流路に流れるアルカリ性化された透析液から毒素を除去するように適合されている。さらに、pH を上げることによって、酸可溶性の毒素は、例えば、沈殿し、それによって透析液の流体から除去されてもよい。酸性流路とアルカリ性流路を並列して与えることによって、酸可溶性の毒素とアルカリ可溶性の毒素が、両方とも効率的に透析液から除去されるだろう。したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法の実施形態に係る透析液再生ユニットは、タンパク質に結合する毒素を効率的に除去することができる。「毒素」との用語は、本明細書で

10

20

30

40

50

非常に広く理解され、通常は直接的には毒素と呼ばれないもの（例えば、薬物、電解質、 $H^+$ 、ホルモン、脂肪、ビタミン、気体、ビリルビンなどの代謝変性生成物）であっても、全てのタンパク質に結合した物質を包含する。酸処理ユニットと塩基処理ユニット（合わせて「pH処理ユニット」（または解毒ユニット））の下流で、第1の流路から再生された酸性化された透析液が、第2の流路から再生されたアルカリ性化された透析液と合わせられてもよく、ここで、第1の流路からの酸性化された透析流体と、第2の流路からのアルカリ性化された透析流体は、互いに少なくとも部分的に中和されてもよい。したがって、第1の流路からの酸性化された透析液の流れと、第2の流路からのアルカリ性化された透析液の流れとを合わせることによって、生理学的なpH値での再生された透析液の流れが得られるだろう。

10

## 【0172】

好ましい実施形態によれば、第1の供給ユニットによって添加される酸性流体は、塩酸、硫酸および酢酸のうち少なくとも1つを含む。好ましい実施形態では、第1の供給ユニットは、第1の流路中の透析液のpHを1～7、好ましくは2.5～5.5のpHに調節するように適合される。

## 【0173】

好ましくは、第2の供給ユニットによって添加されるアルカリ性流体は、水酸化ナトリウム溶液および水酸化カリウム溶液のうち少なくとも1つを含む。好ましい実施形態では、第2の供給ユニットは、第2の流路中の透析液のpHを7～13、好ましくは8～13、より好ましくは8～11の範囲のpHに調節するように適合される。

20

## 【0174】

さらに好ましくは、酸性流体とアルカリ性流体は、中和中に「生理学的な」中和生成物が作られるように選択される。例えば、特定の濃度の生成した中和生成物は、それぞれの生物学的流体に何らかの形ですでに存在し得る。例えば、塩酸水溶液と水酸化ナトリウム水溶液を用いる場合、酸性化された流れとアルカリ性化された流れとを中和する間に、特定の濃度のNaClが生成する。NaClは、典型的には、例えば、血液または血清などの生物学的流体中にも存在する。

## 【0175】

好ましい実施形態によれば、第1の流路中の透析液のpHを下げることによって、遊離毒素および遊離担体物質に対する毒素-担体複合体の濃度比が、透析液中の毒素の少なくとも一部について、遊離毒素が増える方にシフトし、それによって、透析液中の遊離毒素の濃度が高くなる。第1の流路中の透析液のpHを下げることによって、酸可溶性の毒素（例えば、マグネシウムまたは銅）の溶解性が上がり、一方、酸可溶性の毒素と担体物質との間の結合親和性が低下する。したがって、溶液中の遊離毒素の濃度が上がる。

30

## 【0176】

さらに好ましくは、解毒ユニットは、前記遊離毒素を少なくとも部分的に除去するために適合される。遊離毒素の濃度が大きくなることに起因して、前記毒素は、速い速度で除去されるだろう。

## 【0177】

さらに、第1の流路中の透析液のpH値を下げることによって、アルカリ可溶性の毒素の一部が例えば沈殿し、それによって透析液の流体から除去されてもよい。

40

## 【0178】

好ましい実施形態では、第2の流路中の透析液のpHを上げることによって、遊離毒素および遊離担体物質に対する毒素-担体複合体の濃度比が、透析液中の毒素の少なくとも一部について、遊離毒素が増える方にシフトし、それによって、透析液中の遊離毒素の濃度が高くなる。第2の流路中の透析流体のpHを上げることによって、アルカリ可溶性の物質（例えば、ビリルビンなど）の溶解性が上がり、一方、アルカリ可溶性の毒素と担体物質との間の結合親和性が低下する。したがって、溶液中の遊離毒素の濃度が上がる。

## 【0179】

好ましくは、さらなる解毒ユニットは、前記遊離毒素を少なくとも部分的に除去するた

50

めに適合される。遊離毒素の濃度が大きくなることに起因して、前記毒素は、速い速度で除去されるだろう。

【0180】

さらに、第2の流路中の透析液のpH値を上げることによって、酸可溶性の毒素の一部が例えば沈殿し、それによって透析液の流体から除去されてもよい。

【0181】

さらに好ましい実施形態によれば、透析液の温度を上げることによって、遊離毒素および遊離担体物質に対する毒素-担体複合体の濃度比が、透析液中の毒素の少なくとも一部について、遊離毒素が増える方にシフトし、それによって、透析液中の遊離毒素の濃度が高くなる。したがって、遊離毒素は、解毒ユニットによって、速い速度で除去されるだろう。

10

【0182】

アルブミンを含有する透析液をリサイクルするさらなる態様は、WO 2009/071103号に記載され、図面の説明を含め、その全体が本明細書に参考として組み込まれる。WO 2009/071103号に記載される知見に加え、アルブミンは、本発明の透析液の優れた緩衝能にも寄与する。

【0183】

#### 吸着体の処理/吸着

電解質（例えば、カチオン、例えば、カリウムカチオン、ナトリウムカチオンおよびカルシウムカチオン、またはアニオン、例えば、塩素、炭酸または重炭酸カチオン）などの過剰な物質または望ましくない物質を抽出または除去するために、吸着体を透析液と接触させてもよい。一般的に、吸着体は、患者の血液中に存在する少なくとも1つの望ましくない物質（例えば、尿素、尿酸、電解質、ナトリウムカチオン、カルシウムカチオンまたはカリウムカチオン、塩素アニオン）を吸着することができる。典型的には、吸着体は、吸着体ユニット中に、すなわち、透析液がその中を通過する静置ユニット中に存在する。透析液から除去されるべき物質の少なくとも1つに結合する能力を有する限り、吸着体の種類または組成または材料は特に限定されない。異なる種類の吸着体が、当該技術分野で知られている。吸着体の適切な選択によって、本方法は、実際の必要性、例えば、個々の患者の必要性に合うように調節することができる。吸着体は、特に、リサイクルする実施形態、すなわち、透析液をリサイクルすることを意図しているときに有用である。

20

30

【0184】

#### 透析液の再生の態様

過剰な物質または望ましくない物質は、膜（すなわち、透過性膜または半透膜）を通り、透析液（使用された透析液）から除去することができる。例えば、透析液に溶解した気体および/または溶質/イオンは、このような膜処理によって除去することができる。好ましい実施形態では、二酸化炭素は、気体として、または液体に溶解している状態で除去される。二酸化炭素を除去する特に適切な1つの様式は、透析液を、二酸化炭素を透過可能な膜と接触させることからなる。透析液は、特定の圧力 $p_1$ を有し、上述の膜の他の側での流体（液体または気体）の圧力 $p_2$ はこれより低く、すなわち、 $p_2 < p_1$ である。使用された透析液から $CO_2$ を除去する目的は、 $CO_2$ の分圧が、前記膜の他の側での流体中で低い場合に、達成することもでき、またはこれに代えて達成することもできる。同様に、この膜の他の側での流体（液体）中の（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度が、使用された透析液の（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度より低ければ、使用された透析液を、濃度勾配に沿って、すなわち、重炭酸イオンを透過可能な膜と接触させることによって、炭酸水素イオンを除去することができる。いずれにせよ、使用される膜は、アルブミンを透過可能ではない。このことは、適切な孔径を有する膜を選択することによって実現することができる。このような膜処理は、特に、リサイクルする実施形態で有用である。

40

【0185】

#### 透析ユニット

50

好ましくは、透析のための２つの装置、または２つの透析ユニットが並列で使用される。これにより、露出した膜の表面積を大きくすることができ、したがって、半透膜を通る移動によって１つ以上の望ましくない物質のさらに効率的な交換が可能になる。

#### 【 0 1 8 6 】

##### 治療での使用

医学的な目的のために本明細書に記載のシステムおよび方法を有益に使用することが可能であり、望ましい。手術または治療によるヒトまたは動物の体の治療に向けられた活動、特に、生きている被験体の状態を予防または改善することを目的とする活動、すなわち、医学的な目的に役立つ活動は、医学的な方法または医学的な使用と呼ばれてもよい。一般的に、方法およびプロセスという用語は、本明細書で相互に置き換え可能に用いられる。しかし、時に、方法という用語は、特に、医学的な方法を指すために使用される。本発明の医学的な方法は、血液から望ましくない物質を除去するための上述の方法の任意の態様および全ての態様を含んでもよい。特に、本発明は、このような治療を必要とする患者由来の血液を体外で処理する方法を提供する。体外の血液は、本明細書に記載する透析方法に供され、すなわち、半透膜を通して透析液にさらされる。この目的のために、血液が被験体から除去され、本明細書に記載のシステムおよび方法に供され、適切には、被験体に戻される。一般的に、このような方法では、患者から静脈血が除去され、本発明の方法の第１のチャンバに入る。これにより、本発明に記載する任意の態様および全ての態様において、本明細書に記載のシステムおよび方法で血液を処理することができる。その後、血液（「処理された血液」）は、第１のチャンバを出て、患者に戻すことができる。処理された血液は、最も典型的には、患者の静脈に入るが、これに代えて、動脈に戻すこともできる。しかし、動脈に戻すのは、適切には、血液に酸素化も行われる方法に限定される。処理した患者の血液を体内に戻すまでに、体から患者の血液を抜くことの方法から拡張されるこれら全ての態様は、本明細書に記載する全ての適応症のための医学的な方法に共通する。

#### 【 0 1 8 7 】

本明細書に記載のシステムおよび方法は、治療によるヒトまたは動物の体の治療（一般的に、医学的な使用と呼ばれる）に有用である。具体的には、それぞれの患者の実際の必要性に合うように、本発明の治療での使用をカスタマイズすることが可能である。実際に、気体交換は、肺を有する有機体に限定されないが、えらを有する有機体（例えば、魚）でも起こり、本発明の治療での使用は、肺の補助に、すなわち、肺を有する有機体（例えば、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒト）における特定の状態を治療または予防するという目標に集中している。したがって、えら、またはえらを有する有機体は、本明細書で詳細には記載されない。

#### 【 0 1 8 8 】

好ましくは、この治療での方法では、透析液は、血液、すなわち、透析ユニットで透析される種（例えば、ヒト）の血液のモル浸透圧濃度と実質的に同じモル浸透圧濃度であることを特徴とする。

#### 【 0 1 8 9 】

場合により、本明細書に記載のシステムおよび方法は、体外での血液処理に適しているが、侵襲性の工程を特徴とせず、体に対する実質的な物理的介入を表す工程を特徴とせず、専門的な医学的専門技術を実行することを必要とする工程を特徴とせず、必要な専門的な注意および技術を用いて実行してもかなりの健康上のリスクを伴う工程を特徴としない。好ましくは、本明細書に記載のシステムおよび方法は、専門的な医学的専門技術を実行することを必要とし、必要な専門的な注意および技術を用いて実行してもかなりの健康上のリスクを伴う、体に対する実質的な物理的介入を表す侵襲性の工程を特徴としない。例えば、本明細書に記載のシステムおよび方法は、場合により、透析システムと、ヒトまたは動物の体とを接続または切断する侵襲性の工程を特徴としない。別の例では、体外の装置を、生きている被験体の静脈血に接触させること、したがって、それぞれの医学的な方法は、かなりの健康上のリスクを伴わない。

## 【0190】

本発明の治療方法は、呼吸性アシドーシス、代謝性アシドーシス、肺不全、腎不全、多臓器不全、およびこれら任意の1つ以上の組み合わせからの少なくとも1つの状態を治療するのに有用であるか、または適切である。この治療方法は、治療される状態、または特に治療される個人（個別の医薬）に合うように最適化されてもよい。以下の章は、これらの状態の治療について記載するが、それぞれの予防方法も、本方法に等しく包含される。

## 【0191】

これら全ての治療方法は、被験体から静脈血を抜き取ることによって、体外の血液を得ることと、体外の血液をさらし、半透膜を通して、本明細書に記載する透析液に接触させることによって、処理された血液を得ることと、処理された血液を同じ被験体に、好ましくは、被験体の静脈に、それほど好ましくない実施形態では、被験体の動脈に戻すこととを含む。特定の構成を以下に記載する。

## 【0192】

呼吸性アシドーシスの治療

本明細書に記載のシステムおよび方法は、急性または慢性の呼吸性アシドーシスを患う患者を治療するのに適している。患者群としては、低換気、肺腫瘍、喘息、筋ジストロフィーまたは肺気腫、特に末期肺気腫を患う被験体が挙げられる。呼吸性アシドーシスを患う被験体を治療するために、透析液は、第2のチャンバに入る段階で、適切には、（合わせた）炭酸イオン／重炭酸イオン濃度を0～40 mmol/lの範囲で含有する。実際に、呼吸性アシドーシスのために、好ましい（合わせた）炭酸イオン／重炭酸イオン濃度は、可能な限り低く、すなわち、0 mmol/l、または0 mmol/lより大きい。部分範囲は、1～35 mmol/l、2～30 mmol/l、3～25 mmol/l、4～20 mmol/l、5～15 mmol/l、例えば、10 mmol/lを含む。

## 【0193】

一般的に、（合わせた）炭酸イオン／重炭酸イオンの濃度は、上の範囲または部分範囲の下限だと、望ましくない物質、例えば重炭酸イオン、CO<sub>2</sub>および炭酸イオンを血液から効率的に除去し、または抜き取ることができる。

## 【0194】

透析液中の（合わせた）炭酸イオン／重炭酸イオン濃度が低い（例えば、0 mmol/lまたは0～10 mmol/l）場合、十分な量の透析液中の他の緩衝剤、典型的には、アルブミンおよび／またはTrisによって、緩衝化が適切に達成される。特に、透析液に炭酸イオン／重炭酸イオンが添加されない（すなわち、透析液中の炭酸イオン／重炭酸イオン濃度が0 mmol/lまたはほぼ0 mmol/lである）場合、透析液中にTrisとアルブミンの両方が存在することが好ましい。これらの緩衝剤の濃度は、その緩衝能が血漿の緩衝能を超えるように選択される。これにより、血液pHの効率的な調節が可能になる。

## 【0195】

一連の治療にわたって、（合わせた）炭酸イオン／重炭酸イオン濃度を上げることも可能である。これにより、個々の必要性（個別の医薬）に治療を適合させることができる。

## 【0196】

半透膜を介してこのような透析液にさらされた後、血液は、典型的には、pHが7.40以上の範囲、例えば、7.40より高いが8.0より低く、例えば、pH 7.5～7.9、またはpH 7.6～7.8、またはpH 7.65～7.75、例えば、7.7である。このような血液が、被験体に戻される。

## 【0197】

透析液は、捨てられるか、または好ましくは、リサイクルされる。後者のリサイクルされる場合には、透析液を膜処理に供することが好ましい。膜処理によって、二酸化炭素および／または重炭酸イオンおよび／または炭酸イオンおよび／または炭酸が除去されてもよく、または部分的に除去されてもよい。これにより、透析液のリサイクルが可能になる。二酸化炭素を除去するために、膜処理は、好ましくは、低いpHで、すなわち、透析物

10

20

30

40

50

を酸性化した後に行われる。

【0198】

呼吸性アシドーシスを患う被験体（すなわち、肺での非効率的な除去に起因して、体液中に過剰な溶解した $\text{CO}_2$ ）では、腎臓は、多量の重炭酸イオンの生成によって、ある程度（例えば3週間）遅れて反応することが多いことが知られている。本明細書に記載のシステムおよび方法によって、疾患の全経過の間、すなわち、主に体液から過剰な $\text{CO}_2$ の除去が望ましい初期段階から、体液から過剰な重炭酸イオンの（さらなる）除去が望ましい末期段階まで、呼吸性アシドーシスを患う被験体を治療することができる。さらに、体液からの過剰な $\text{H}^+$ イオンの除去は、この疾患の全ての段階で可能である。一連の治療の間、医師は、本明細書に与えられる助言に基づき、透析液の組成およびpHを変えることができる。

10

【0199】

代謝性アシドーシスの治療

正常な肺機能を有し、急性または慢性の代謝性アシドーシスを患う被験体を治療するために、透析液は、第2のチャンバに入る段階で、適切には、（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオンを $20 \sim 40 \text{ mmol/l}$ 、好ましくは $25 \sim 35 \text{ mmol/l}$ の範囲、より好ましくは、正確に約 $30 \text{ mmol/l}$ 、または約 $30 \text{ mmol/l}$ の濃度で含有する。

【0200】

急性または慢性の代謝性アシドーシスを患っているが、肺機能も不完全である被験体を治療するために、透析液は、好ましくは、添加された炭酸イオン/重炭酸イオンを含有しない。この種の患者に適した透析液は、適切には、（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオン濃度が $0 \sim 5 \text{ mmol/l}$ の範囲（好ましくは $0 \text{ mmol/l}$ ）であり、アルブミンおよびTrisが緩衝能に寄与し、両方とも、上に定義した濃度範囲内である。例えば、透析液中の（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオン濃度が、患者の血液中の（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオン濃度と同じである場合、正味の重炭酸イオンの移動は予想されないだろう。

20

【0201】

高いpH、例えば、 $\text{pH } 8.0 \sim 11.0$ 、好ましくは $\text{pH } 9.0 \sim 10.0$ の透析液が望ましい。透析液の緩衝能は、血漿の緩衝能よりも高い。透析液の高いpHと、透析液の高い緩衝能を組み合わせると、血液pHを効率的に調節し、血液から重炭酸イオン、 $\text{CO}_2$ および炭酸イオンといった物質の正味の流れ（添加または除去）を最小限にすることができる。特に、この流れを、標準的な透析方法と比較して増やすことができる。

30

【0202】

このような透析液を、半透膜を通してさらした後、血液は、典型的には、血液pHをこの範囲を包含する範囲または値、すなわち、 $7.0 \sim 7.8$ 、 $7.2 \sim 7.6$ または $7.3 \sim 7.5$ 、 $7.35 \sim 7.45$ 、最も好ましくは正確に $7.40$ または約 $7.40$ に調節するために望ましい範囲のpHを有する。

【0203】

本明細書に記載のシステムおよび方法は、呼吸性アシドーシスと代謝性アシドーシスの組み合わせを特徴とする状態の治療も可能にする。透析液、特に、透析液中のpHおよび（合わせた）炭酸イオン/重炭酸イオン濃度を、個々の必要性に合わせて調節することができるため、このことが可能である。

40

【0204】

肺不全の治療

本明細書に記載のシステムおよび方法は、急性または慢性の呼吸性アシドーシス（肺不全）を患う患者を治療するのに適している。肺不全を患っているが、典型的には、他の臓器不全（例えば腎不全または肝不全）を患っていない被験体は、呼吸性アシドーシスが進行するか、または呼吸性アシドーシスが進行するリスクを有する。これは、二酸化炭素の除去が、健康な被験体ほど効率的には起こらないか、または全く起こらないためである。この患者群としては、喘息、低換気、肺疾患、例えば、肺癌、喫煙および他の空気中の毒

50



素または粒子の曝露に関連する合併症、または筋ジストロフィー、または肺気腫、特に末期肺気腫を患う患者が挙げられる。このような肺疾患を患う多くの患者は、完全に機能する腎臓（全腎機能）を有している。本明細書に記載のシステムおよび方法は、肺補助を提供する。このような状態を患う被験体は、呼吸性アシドーシスの治療について記載された本明細書に記載のシステムおよび方法によって、適切に治療される。

#### 【0205】

##### 臓器不全の組み合わせの治療：肺、肝臓および腎臓の組み合わせの補助

多くの場合、肺不全を患う被験体は、肝機能不全および／または腎機能不全も患っている。本発明の方法は、このような被験体を治療するのにも適しており、したがって、これらの臓器を補助する。

#### 【0206】

##### 肺不全および腎不全の治療

本明細書に記載のシステムおよび方法は、急性または慢性の腎臓（腎）機能不全、または慢性腎不全（CRF）を患う被験体を治療することでもできる。一般的に、腎臓は、血漿のpHを制御することによって、健康な個人の酸-塩基ホメオスタシスを維持するのに重要な役割をはたす。主な機能としては、尿からの重炭酸イオンの再吸収、水素カチオンの尿への排泄が挙げられる。これらの腎臓の機能は、酸-塩基バランスを維持するのに重要であり、血液pHの制御にも寄与する。腎臓の適切な機能は、腎不全を患う患者では損なわれる。この患者群としては、腎臓癌などの腎疾患を患う患者、および中毒および特定の医薬への曝露に関連する合併症を患う患者が挙げられる。

#### 【0207】

腎代替療法（RRT）は、このような被験体を治療するための現在の集中治療環境／集中治療室（ICU）で広く用いられている。集中治療室にいる被験体（ICU被験体）では、既に感染しやすい個人において、術後状態で、また、介入試験の後に、多臓器機能不全症候群（MODS）の一部として急性腎不全（ARF）が頻繁に起こる。一般的に、ICU被験体は、連続的な腎代替療法（CRRT）、肝臓透析および機械換気などの異なる臓器補助を必要とする。このような被験体において、従来から腎不全、肝不全および肺不全を治療するための少なくとも3つの異なる装置を必要とする当該技術分野の技術常識（または、肝不全を治療するための装置に加え、腎不全／肺不全を治療するための3つのチャンバを有する装置Prisma Lung<sup>TM</sup>、DE 10 2009 008601 A 1号；Nova Lung、WO 2010/091867号；その開示内容は、全体的に本明細書に参考として組み込まれる）とは対照的に、本明細書に記載のシステムおよび方法は、顕著な向上を与える。

#### 【0208】

条件（第2のチャンバに入る透析液の（合わせた）炭酸イオン／重炭酸イオンの濃度、第1のチャンバから出る血液のpHなど）は、呼吸性アシドーシスまたは代謝性アシドーシスのいずれかについて上に記載した条件の中から、好ましくは、代謝性アシドーシスについて上に記載した条件の中から適切に選択される。さらに、一般的に上に記載される吸着体を含むことが好ましい。吸着体は、患者の血液中に存在する少なくとも1つの望ましくない物質に結合するか、またはこれを吸着するのに適している。液体または溶解した物質（尿素、尿酸、電解質、ナトリウムカチオン、カルシウムカチオンまたはカリウムカチオン、塩素アニオン）を抽出するために。例えば、腎不全を患う患者では、典型的には、腎臓が、血液中のナトリウムカチオン、カルシウムカチオンまたはカリウムカチオンおよび／または塩素アニオンの生理学的な濃度を維持することができない。これらの不足は、本明細書に記載のシステムおよび方法によって対処される。

#### 【0209】

##### 腎不全、肝不全および肺不全の治療

本明細書に記載のシステムおよび方法は、肺不全、腎不全、またはその両方に加え、急性または慢性の肝不全を患う被験体を治療することでもできる。本明細書に記載のシステムおよび方法を用いる典型的な治療は、体外での毒素除去を伴う。このような被験体を治療

10

20

30

40

50

するために、その開示内容が全体的に本明細書に参考として組み込まれるWO 2009/071103号および/またはWO 03/094998号に記載される方法、またはHepa Wash, GmbH (ミュンヘン、ドイツ) から利用可能な方法を、透析液が本明細書に記載のシステムおよび方法またはその任意の実施形態のフレームワークの透析液に適合するように改変することができる。このような方法では、アルブミンは、二重の機能または相乗的な機能を有する。アルブミンは、毒素に結合する(肝不全に対処する)だけではなく、炭酸イオンと共に透析液も緩衝化する(肺不全に対処する)。このことは、WO 2009/071103号およびWO 03/094998号に記載される機能性に加え、肺補助を行い、および/または血液pHを生理学的なレベルまたは他の望ましいレベルに修正することができることを意味する。この治療は、単一の装置において、二酸化炭素の除去と血液の酸素化を特徴とし、腎臓透析、肝臓透析および肺補助を組み合わせることができる。腎不全を治療するために上に記載した改変または構成(例えば、吸着体の存在)も、この実施形態で適切に使用される。

10

#### 【0210】

一連の治療にわたって、本発明の範囲内(0~40mmol/l)で、(合わせた)炭酸イオン/重炭酸イオンの濃度を徐々に上げることも可能である。

#### 【0211】

##### 自動的な患者に適合させたCO<sub>2</sub>除去

本明細書に記載のシステムおよび方法は、生物学的流体と接触することなく、血液などの生物学的流体中に存在する特定の気体の値(例えば、血液pH、pCO<sub>2</sub>および重炭酸イオンの濃度など)を自動的に測定するように適合されてもよい。したがって、透析流体組成物は、必要な場合または所望な場合に、自動的な様式で容易に迅速に適合されてもよい。

20

#### 【0212】

CO<sub>2</sub>は、血液中を大部分がH<sup>+</sup>+HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>として運ばれる。CO<sub>2</sub>を除去するために、または液相中で酸/塩基のバランス異常または攪乱を完全に治療するために、透析流体自体によって、患者の生物学的流体(例えば、血液)からH<sup>+</sup>とHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>を除去する必要がある。透析流体のpHは、血液のpHより高くあるべきであり、透析流体中のHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度は、血液中の濃度より低くあるべきである。透析物中のOH<sup>-</sup>は、血中のプロトンを除去する。図1および図2を参照すると、透析システム中の重炭酸イオンの濃度は、例えば、点21および22で、流体によって、異なる量の重炭酸イオンを加えることによって、またはフィルター30および31を介し、ポンプ32および33によって、廃棄袋36および37へと液体(例えば、溶解した重炭酸イオン)または気体(例えば、酸経路で気体が除去され、重炭酸イオンを抽出することができるように、重炭酸イオン+H<sup>+</sup>CO<sub>2</sub>)を除去することによって、調節することができる。

30

#### 【0213】

治療を受けている被験体の血液の気体値が分かっている場合、本明細書に記載のシステムおよび方法は、治療目標に従って、被験体の必要性を満たすために、透析流体の組成(例えば、pHおよび重炭酸イオンの濃度)を自動的に調節することができる。それにより、本明細書に記載のシステムおよび方法は、患者の血液の気体の値を比較的連続的に示すように適合されてもよい。これにより、患者の血液の気体の値を決定することが必要な血液サンプルの繰り返しを効果的に除去する。

40

#### 【0214】

透析流体の組成および好ましい値は、本明細書に記載される。実際に、ここに記載されているシステムおよび方法に係る透析流体について、この方法の開始時から、以下の値が分かっている。pH、pCO<sub>2</sub>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>重炭酸イオンの濃度および緩衝能。他の値は、ヘンダーソン・ハッセルバルヒの式に従って、当業者によって容易に計算されるだろう。

#### 【0215】

図1および図2を参照すると、主題である液体のpHは、種々のpH計11、12、13、14および15を用いて測定されてもよい。重炭酸イオンの濃度は、透析流体の逆滴

50

定によって測定されてもよい。重炭酸イオンは、アルブミンと共に、透析物において重要な緩衝物として機能する。異なる pH 値でのアルブミンの濃度およびその緩衝能は、本明細書に記載の透析システムが閉じた系であるため、既知であり、透析方法の開始時のアルブミンの濃度は、既知である。

#### 【0216】

図1および図2を参照すると、液体は、フィルター30および31によって除去されてもよい。アルブミンは、これらのフィルターの半透膜を通り抜けることができず、膜6を通り抜けることもできない。既知の pH 12、13 を有する透析器5からの透析物（流れ4）のうち、16に向かうものは、16で2つの流路に分けられる。酸溶液21が提供され、浸透水20と混合され、所定の既知の  $H^+$  濃度を有する得られた流体25は、27で、透析流体と混合される。25の流量は、既知であり、pHセンサ11によって測定される通り、位置3での液体について必要な pH に従って決定される。pHセンサ14は、良好な毒素除去のために必然的に比較的一定なレベルに維持される pH を測定する（例えば、pH 3）。この pH は、ポンプ17を用いた変動可能な流量によって達成される。したがって、センサ14によって測定され、場合により、ポンプ17によって調節され得る流量に従って、25で、所定の pH を達成し、既知の濃度のプロトンの添加を達成するために、流れが調節されてもよい。透析流体の緩衝能は、液体中の唯一の未知の緩衝物が重炭酸イオンであるため、計算されてもよい。この計算は、pHセンサ12および13から pH センサ14までの pH の減少を判定することと、ポンプ17によって流れる液体の体積を判定することと、位置25で  $H^+$  の濃度を判定することとを特徴とする。

#### 【0217】

既知の pH 12、13 を有する透析器5からの透析物（流れ4）のうち、16に向かうものは、16で2つの流路に分けられる。塩基溶液22が提供され、浸透水19と混合され、所定の既知の  $OH^-$  濃度を有する得られた流体26は、28で、透析流体と混合される。26の流量は、既知であり、pHセンサ11によって測定される通り、位置3での液体について必要な pH に従って決定される。pHセンサ15は、良好な毒素除去のために必然的に比較的一定なレベルに維持される pH を測定する（例えば、pH 11）。この pH は、ポンプ18を用いた変動可能な流量によって達成される。したがって、センサ15によって測定され、場合により、ポンプ18によって調節され得る流量に従って、26で、所定の pH を達成し、既知の濃度のプロトンの添加を達成するために、流れが調節されてもよい。透析流体の緩衝能は、液体中の唯一の未知の緩衝物が重炭酸イオンであるため、計算されてもよい。この計算は、pHセンサ12および13から pH センサ15までの pH の上昇を判定することと、ポンプ18によって流れる液体の体積を判定することと、位置26で  $OH^-$  の濃度を判定することとを特徴とする。

#### 【0218】

したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法は、透析流体中の重炭酸イオンの濃度を計算するのに効果的な、比較的連続的な2路滴定を与える。この重炭酸イオンの濃度は、液体2および4における重炭酸イオンの濃度である（図1および図2を参照）。本質的に、透析物の全緩衝能は、既知である。

#### 【0219】

$H^+$ 、 $HCO_3^-$  および  $OH^-$  は、半透膜6を通して拡散し、交換され得る。1および3の流れが同時に発生する場合、その流量は同様であるか、または両方の流れの比率および交換速度は既知であり、濃度の完全な交換または適合が存在するだろう。したがって、測定された pH センサ12と、計算された重炭酸イオンの濃度は、液体2と同じである。

#### 【0220】

pH および重炭酸イオンの濃度が既知である場合、液体2の pH および重炭酸イオンの濃度を使用し、ヘンダーソン・ハッセルバルヒの式に従って、液体の  $pCO_2$  を計算してもよい。血液についての式は、以下の通りである。

#### 【数3】

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

#### 【 0 2 2 1 】

センサ 1 2 を用いて  $pCO_2$  を測定し、この値の冗長的な測定を得ることも可能である。次いで、ヘンダーソン・ハッセルバルヒの式に従って、重炭酸イオンの濃度を計算することは容易である。

10

#### 【 0 2 2 2 】

透析物の緩衝能が高すぎる場合、または流量が異なり過ぎる場合、液体 4 および 2 の pH は、同じではないだろう。しかし、2 および 4 における重炭酸イオンの濃度は、同じであろう（流量 4 に対する 2 の最大は 1 2 に対して 1）。したがって、上の式を用いて液体 2 の pH を計算することは容易であり、ここで、 $pCO_2$  は、センサ 1 2 または 1 0 のいずれかによって測定される。センサ 1 0 は、システムに一体的に組み込まれていてもよく、または外部のシステムの値が使用者によって透析システムに入力される、外部の分析システムに組み込まれていてもよい。

#### 【 0 2 2 3 】

本明細書に記載の透析システムおよび方法の重要な目的は、液体 1 および 2（例えば、患者からの血液）の酸塩基バランスを調節することである。プロトンは、液体 1、2 において毒素と考えられるだろう。除去される毒素の量を定量的に判定することが望ましい。半透膜の両側の液体の間で交換が存在する場合、センサ 1 1 と 1 2 の間で、pH が測定されてもよい。2 7 および 2 8 での酸および塩基を用いた連続的な滴定のため、透析液の緩衝能は、既知である。透析物の既知の緩衝能と、透析器に入ってくる流体または 1 1 内の流体の pH 測定と透析器を出ていく流体または 1 2 の外側の流体の pH 測定との間の pH を用い、血液から除去されるプロトンの量を容易に計算することができる。これにより、血液および患者のプロトン負荷が連続的に測定される。この決定されたプロトン負荷に従って、所望な場合または必要な場合に、血液からより多くのプロトンまたはより少ないプロトンを除去するように、透析物の pH を調節することができる。

20

30

#### 【 0 2 2 4 】

比較的短時間に、透析器の入口 1 1 での pH が高いこと（例えば、pH 9）、または低いこと（例えば、pH 7.4）によって、血液からより多くのプロトンまたはより少ないプロトンを除去する可能性は、知られている。したがって、除去されるプロトンの量、または入口流 1 1 と出口流 1 2 との間の pH が小さい場合、透析物の pH は、センサ 1 0 で決定されるような液体出口流 2 の pH が生理学的に望ましくないほど高くなり過ぎるのを防ぐために、小さくすべきである。除去されるプロトンの量、または透析器の入口流 1 1 と透析器の出口流 1 2 との間の pH が大きい場合、液体 3 の pH は、血液からより多くのプロトンを除去するために、上げることができる。これらのより高い pH 値およびより低い pH 値の試験または判定は、透析物の pH を調節するために、非常に短時間（例えば、1 分間、1 0 分間または 3 0 分間）、実質的に連続的に行われてもよい。pH 調節または膜 6 の片側から除去されなければならないプロトン負荷の計算のために、膜 6 のそれぞれの側にある透析器 5 の両チャンバを通る透析物の流量と、透析物の緩衝能を考慮しなければならない。

40

#### 【 0 2 2 5 】

本明細書に記載のシステムおよび方法によって、患者の塩基過剰を計算することもできる。塩基過剰を、対照範囲と比較すると、酸/塩基の攪乱が呼吸性の病理、代謝性の病理、または呼吸性/代謝性の病理の混合によって起こっているかどうかを判定するのに役立つ。代謝性障害および呼吸性障害において、酸-塩基の状態および血液の気体を評価すると、例えば、循環不全、ショック、換気障害、肺血流、腎機能不全、昏睡状態、不安定型

50

糖尿病、中毒、および副腎皮質機能の攪乱を診断する際の価値ある情報を与える。

#### 【0226】

再び図1および図2を参照すると、透析物3のpHは、液体25および26の $H^+ / OH^-$ 間の異なる濃度比によって調節される。治療方法は、好ましくは、液体のpHの測定と計算と同時に行われる。しかし、これらの計算は、透析ではより一般的な対向流で行われてもよい。このような状況で、pHおよび重炭酸イオンの濃度は、反対方向に流れるときに、それぞれの出力側の液体で同じではない。しかし、患者から除去されるプロトン負荷は、それでも計算することができる。患者に戻される出口流2でさらに高いpH値になるリスクがあるため（例えば、血液について）、液体が患者に戻る前に、pH、 $pCO_2$ 、 $HCO_3^-$ 重炭酸イオンのうち少なくとも1つのパラメータが、センサ10を用いて測定されることが好ましい。

10

#### 【0227】

場合により、液体3について透析器5のバイパスが提供されてもよい。このバイパスは、時間毎に切り替えられてもよい。バイパスの目標は、センサ11および12が冗長的である場合に、センサ11および12を両方ともダブルチェックすることである。膜6による交換が存在しない場合、液体19、20、21、22、42、43または任意のさらなる溶液によってシステムに加えられるものを除き、重炭酸イオンは、透析物に加えられない。次いで、透析物中の重炭酸イオンの濃度を、所定の既知のレベル（例えば、ゼロ）まで調節することができる。したがって、治療中の透析物、特に重炭酸イオンを除くアルブミンの緩衝能を調べることも可能である。

20

#### 【0228】

##### 温度および流れ

再び図1および図2を参照すると、センサ9および10は、流量センサであってもよい。このような流量センサは、良好な治療を行い、値をもっと正確に調節するのに有用である。外部の回路内の生物学的流体または液体1および2の流量は、正確には分からない。ほとんどが、蠕動ポンプまたは遠心ポンプが使用されるため、流量はそれほど正確には分からず、圧力に依存する。センサ9および10は、温度センサであってもよい。pH、化学反応および溶解する気体の量は、温度に依存する。

#### 【0229】

##### 廃棄流の測定

本明細書に記載のシステムおよび方法は、閉じた再循環回路を特徴とする。透析流体の一部は、連続的に交換される。このように、既知の濃度を有する新鮮な液体が、図1および図2を参照すると、例えば、19、20、21、22で透析回路に導入され、一方、再循環する透析流体の同時に流れる部分は、例えば、フィルター30および31によって除去される。このようなフィルターを用いる利点は、フィルター30および31の膜の孔径である。アルブミンを透過しない膜を使用することが好ましい。このような廃棄流は、センサ34および35を用いて測定することができる。したがって、重炭酸イオンの濃度を測定するために、他の主な緩衝物であるアルブミンが液体中に存在しないため、pHおよび $pCO_2$ の測定、または滴定も価値がある。液体が血液と再び接触することを可能としない異なる様式で処理することができるように、測定される液体が回路に再び入り込まないことも利点である。

30

40

#### 【0230】

##### カプノグラフィー／皮膚測定

図1を参照すると、センサ46を用い、呼吸気における患者の $CO_2$ を測定することができる。そこで、赤外線分光法によって行うことが可能なカプノグラフィーによって、 $CO_2$ の分圧または体積％を測定してもよい。センサ47を用い、例えば、皮膚上の患者の $CO_2$ を測定することができる。また、 $pCO_2$ 、 $tc pCO_2$ 、 $SpCO_2$ 、 $pO_2$ 、 $tc pO_2$ 、 $SpO_2$ 、パルスおよび温度を測定してもよい。このような皮膚上のセンサまたは呼気検知を使用し、患者の $pCO_2$ を測定することができる。これらの値は、透析システムの制御部45によって分析されてもよい。例えば、肺不全のため、吐き出されずに

50

見つからない二酸化炭素は、体外の透析回路で抽出されてもよい。透析液の緩衝能が分かることによって、透析器を流れる血液および透析物の流量と、透析器に入ってくる透析液のpHと透析器を出ていく透析液のpHとの間の に従って、血液から正確な量の酸を抽出するのに必要なpH値を調節することができる。

#### 【実施例】

##### 【0231】

以下の実施例は、例示の目的のために与えられる。これらの実施例は、本発明を限定するものではない。

##### 【0232】

#### 実施例1

##### 緩衝剤を含む水溶液の緩衝能の決定

1種類以上の緩衝剤を含む種々の水溶液の緩衝能を実験的に試験した。これらの水溶液は、モデル液体であり、その緩衝能は、本発明の透析液（透析物）または対照目的のための透析液（透析物）のいずれかに対応する。

##### 【0233】

#### 1A：液体の調製

これらのモデル液体を、一般的に、以下に記載するように調製した。本明細書に記載のシステムおよび方法のモデル液体と対照モデル液体の調製のために、純水（浸透品質）を基剤として使用し、本明細書に記載のシステムおよび方法の1種類以上の緩衝剤（アルブミンおよび/または重炭酸ナトリウム（「ソーダ」）および/またはトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（Tris/THAM）を添加した。特に、アルブミン（以下に示す濃度で）および/または重炭酸イオン（以下に示す濃度で）および/またはTris（以下に示す濃度で）を水に溶解した。その後、または同時に、pHを以下に示す値に調節した。必要な場合、アルブミンの添加とpH調節は、同時に行うことができる。ある場合に、アルブミンは、以下の表に示される所望なpH値またはその値付近でさらに迅速に溶解する。全ての緩衝剤が溶解した後に、任意の速度でpHをチェックし、必要な場合には、調節する。pH調節は、典型的には、酸性濃縮物（HCl水溶液）を添加することによって、および/または塩基性濃縮物（NaOH水溶液）を添加することによって行われる。

##### 【0234】

対照のために、緩衝剤（アルブミン、炭酸イオン/重炭酸イオン、Tris）を添加しない溶液を調製した。これらの溶液のpHは、以下の表に示されるように、それぞれ7.45および9に調節された。さらなる対照のために、従来技術に記載される範囲内で、2種類の酢酸イオンを含有し、さらに重炭酸ナトリウムを含有するモデル液体を調製した。詳細については、以下の表を参照。

##### 【0235】

さらに、4種類のTrisを含有するモデル液体を調製した。この目的のために、Tris（トリス（ヒドロキシメチル）-アミノメタン）の2種類の溶液を調製した。

- Tris 38 mmol/l：溶解後の初期pH：pH 10.45。

- Tris 20 mmol/l：溶解後の初期pH：pH 10.14。

以下の表に示す通り、以下の表に示されるpH値（それぞれpH 7.45またはpH 9.0）に達するまで、HCl（0.1 Mまたは0.2 M）を添加した。それによって、Trisを含有するモデル液体を調製した。

##### 【0236】

一般的に、モデル液体を調製したとき、炭酸イオン（例えば、炭酸ナトリウム）を添加しなかった。しかし、pHの関数として、炭酸イオンと重炭酸イオンが動的平衡状態で存在することを理解されたい。したがって、特定の量の重炭酸イオン（例えば、20 mmol/l）を添加し、特定のpH（例えば、pH 9）に調節することによって作られたモデル液体は、特定の合計濃度の重炭酸イオンおよび炭酸イオンを含むだろう（例えば、この場合には20 mmol/l）。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 3 7 】

以下の例示的な液体を調製した。

【 表 1 】

緩衝剤	pH	注 (ある場合)
緩衝剤なし	pH 7.45	対照：緩衝剤を含まない
緩衝剤なし	pH 9.0	対照：緩衝剤を含まない
20 g/l アルブミン	pH 7.45	対照
20 g/l アルブミン	pH 9	対照
20 mmol/l 重炭酸ナトリウム (ソーダ)	pH 7.45	
20 mmol/l 重炭酸ナトリウム (ソーダ)	pH 9	
20 mmol/l 重炭酸ナトリウム (ソーダ) + 20 g/l アルブミン	pH 7.45	
20 mmol/l 重炭酸ナトリウム (ソーダ) + 20 g/l アルブミン	pH 9	
38 mmol/l 重炭酸ナトリウム (ソーダ) + 4 mmol/l 酢酸	pH 7.6	対照：従来技術に記載の範囲内のモデル液体
20 mmol/l 重炭酸ナトリウム + 4 mmol/l 酢酸	pH 7.25	対照：従来技術に記載の範囲内のモデル液体
20 mmol/l Tris	pH 7.45	
20 mmol/l Tris	pH 9	
38 mmol/l Tris	pH 7.45	
38 mmol/l Tris	pH 9	

## 【 0 2 3 8 】

図 3 において、これら全ての液体を「透析物」と呼ぶ。それぞれの緩衝剤および pH を示している。

## 【 0 2 3 9 】

対照 (内部標準) として、血液血漿 (「血漿」) の緩衝能を決定した。この目的のために、ブタ血液を以下のように試験した。第 1 に、重炭酸イオン濃度および pH を決定し、平均重炭酸イオン濃度が  $24.2 \text{ mmol/l}$  であり、pH が 7.45 であることがわかった。第 2 に、細胞を含まない上澄みを得るために、上述の血液を遠心分離処理した。細胞を含まない上澄みを血漿と呼んだ。図 3 において、これを「血液血漿」と呼ぶ。

## 【 0 2 4 0 】

### 1 B : 緩衝能の決定

セクション 1 A に記載した全ての液体（セクション 1 A の表のモデル液体、セクション 1 A に記載される血漿）の  $H^+$  イオンに対する緩衝能を実験的に試験した。この目的のために、全ての液体（対照モデル液体と、本発明のモデル液体と、血漿）を、 $HCl$  を用いた滴定に供した。特に、 $0.1 M$   $HCl$  を加え、 $pH$  を連続的に監視し、確実に混合するために溶液を攪拌し、 $pH$  が最終値である  $pH 6.5$  に達したら滴定を終了した。言い換えると、 $pH$  が  $6.5$  の値に達したら滴定を止めた。 $pH 6.5$  に達するまでに添加された  $HCl$  の量に基づき、緩衝能 ( $mmol/l$  単位での  $H^+$  イオン) を計算した。

【0241】

このアッセイによって決定された緩衝能を図 3 に示す。血漿の緩衝能は、 $12.00 mmol/l$   $H^+$  イオンであると決定された。このアッセイで決定される場合、本発明のモデル液体は、血漿の緩衝能よりも優れた緩衝能 (単位  $mmol/l$ ) を特徴とすることが好ましい。したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法のモデル液体は、特に、モデル液体が正常なヒト血液の  $pH$  より高い  $pH$  を有する実施形態では、優れた緩衝能を与える。

【0242】

#### 実施例 2

#### 本明細書に記載のシステムおよび方法と、対照方法との比較

本明細書に記載のシステムおよび方法の透析液を、Hepa Wash (登録商標) (ミュンヘン、ドイツ) 透析装置 (Hepa Wash LK 2001 透析装置) を用いて試験した。対照装置として、日機装株式会社 (日本) から市販されている透析装置 (日機装株式会社 DBB-03 透析装置) を使用した。

【0243】

Hepa Wash (登録商標) 透析装置は既に記載されていたが、本明細書に記載のシステムおよび方法と組み合わせられておらず、血液から二酸化炭素を除去する目的とも組み合わせられていない。

【0244】

日機装株式会社によって市販される対照装置は、従来の血液透析システムである。この装置は、対向流を使用するため、具体的には、腎臓補助 (血液透析) を与え、血液から望ましくない物質である尿素を除去するように設計されている。この装置は、浸透水を供給するために、浸透装置に直接的に接続する。透析液は、単回通過方法で使用される。すなわち、透析器を一回通過した後、透析液は捨てられる。

【0245】

2 種類の異なる透析液を両装置に使用した (Hepa Wash (登録商標) および日機装株式会社)。日機装株式会社の血液透析システムの場合、 $pH 7.45$  の透析液を使用し、この透析液は、以下のような特徴がある。

【表 2】

$Na^+$	138.00	mmol/l
$K^+$	2.00	mmol/l
$Ca^{2+}$	1.50	mmol/l
$Mg^{2+}$	0.50	mmol/l
$Cl^-$	109.00	mmol/l
酢酸イオン	3.00	mmol/l
$HCO_3^-$	32.00	mmol/l
グルコース	1.00	g/l



## 【 0 2 4 6 】

H e p a W a s h（登録商標）装置の場合、p H 9 の透析液が使用され、この透析液は、以下のような特徴がある。

【表 3】

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
グルコース	1.00	g/l
アルブミン	20.00	g/l

10

## 【 0 2 4 7 】

この実験の目標は、これら 2 種類の透析装置を比較することであった。特に、目標は、どの装置が、添加された二酸化炭素を血液から効率的に除去することができるかを決定することであった。この目的のために、ブタの血液に対し、1 分あたり 1 1 0 s c c m の C O<sub>2</sub> を連続的に添加した（すなわち、1 1 0 s c c m C O<sub>2</sub> / 分）。C O<sub>2</sub> を含有する血液は、以下の条件で透析された。

20

H e p a W a s h（登録商標）：

- 血液の流量：4 0 0 m l / 分
- 透析液の流量：8 0 0 m l / 分

日機装株式会社：

- 血液の流量：3 5 0 m l / 分
- 透析液の流量：5 0 0 m l / 分

30

両方の場合に、血液はリサイクルされた。

## 【 0 2 4 8 】

結果を図 4 に示す。この図は、これらの異なる装置（日機装株式会社および H e p a W a s h（登録商標））を用いた処理の間の血液 p H 値を比較している。この図からわかるように、H e p a W a s h（登録商標）システムだけが、血液 p H を 7 . 3 ~ 7 . 4 に維持することができ、日機装株式会社のシステム（血液透析システム）は血液 p H を維持することができず、日機装株式会社の機械（血液透析システム）を用いて処理された血液の p H 値は、迅速に 6 . 6 5 まで落ちた。

## 【 0 2 4 9 】

図 4 からわかるように、腎臓透析（血液透析）機械、例えば、日機装株式会社から得られる機械は、血液の過剰な酸性化の問題を防ぐことができない。特定の理論に束縛されることを望まないが、このシステムは、H<sup>+</sup> イオンだけではなく、緩衝剤である重炭酸イオンも血液から除去すると考えられる。H<sup>+</sup> および重炭酸イオンを除去することは、肺の中で C O<sub>2</sub> を除去することと似ている。

40

## 【 0 2 5 0 】

H e p a W a s h（登録商標）システムによって、（炭酸が重炭酸イオンと H<sup>+</sup> イオンに解離することに起因して存在する）過剰な H<sup>+</sup> イオンを除去することができる。したがって、このシステムは、血液の過剰な酸性化を効率的に防ぐことができる。上に示したように、また、当業者には知られているように、6 . 8 未満の血液 p H 値（血液の過剰な酸性化）は避けられる。この目的は、H e p a W a s h（登録商標）システムを用いて

50

達成することができる。一方、この実施例でも示されるように、日機装株式会社製の透析装置は、血液 pH を維持するときに血液から  $\text{CO}_2$  を除去するのに適していない。

【0251】

#### 実施例 3

##### カルシウム濃度

カルシウム ( $\text{Ca}^{2+}$  イオン) を含む透析液を使用し、透析液の pH を pH 7.45 ~ pH 9 の範囲で変えた (図 5)。透析液を、半透膜を通して血液と接触させた。血液中のカルシウム濃度を決定した。図 5 からわかるように、透析液中のカルシウム濃度が 1.70 mmol/l を超える場合であっても、血液中のカルシウムイオン濃度は、1.00 ~ 1.70 mmol/l の所望な範囲に維持される。このことは、本明細書に記載のシステムおよび方法の透析液中のカルシウムイオン濃度が、適切に 1.70 mmol/l を超える範囲であることを示す。

10

【0252】

#### 実施例 4:

##### 材料および方法

本明細書に記載の透析システム (改変された Hepa Wash (登録商標) LK2001 透析装置 (Hepa Wash、ミュンヘン、ドイツ)) が提供された。Hepa Wash (登録商標) 透析装置は既に記載されていたが、本発明の設定と組み合わせられておらず、血液から乳酸を除去する目的とも組み合わせられていない。

20

【0253】

Hepa Wash (登録商標) 装置の場合、以下のような特徴の透析液が使用された。

【表 4】

$\text{Na}^+$	138.00	mmol/l
$\text{K}^+$	4.00	mmol/l
$\text{Ca}^{2+}$	2.50	mmol/l
$\text{Mg}^{2+}$	0.50	mmol/l
$\text{Cl}^-$	110.00	mmol/l
$\text{HCO}_3^-$	20.00	mmol/l
グルコース	1.00	g/l
アルブミン	20.00	g/l

30

【0254】

この実験の目的は、透析物 DiaIN 11、透析物 DiaOUT 12、血液 BloodIN 9 および血液 BloodOUT 10 の pH を比較することであった。特に、目的は、添加される乳酸の量と透析物の pH を変化させつつ、異なる pH 値に対する相関関係を示すことであった。

40

【0255】

この目的のために、5 リットルのブタの血液を、体外の回路 39 中で処理した (図 1 および図 2 を参照)。血液は、以下の条件で透析された。

- 血液の流量: 400 ml / 分
- 透析液の流量: 800 ml / 分

血液は、温度 37 で連続的にリサイクルされた。

【0256】

5 分後、ブタの血液に、1 分あたり 3 mmol の乳酸を連続的に加えた (すなわち、3 mmol 乳酸 / 分)。すなわち、1 分あたり 3 mmol の乳酸をブタの血液に連続的に

50

加えた。20分後、血液容器は、pHが約7.0であり、これは、pH計9を用いて測定された(図1および図2を参照)。次いで、透析器に入る透析液のpHをpH9に設定した。Dialysis値をセンサ11によって測定した(図1および図2を参照)。

【0257】

55分後、乳酸の量は、1mmol 乳酸にまで減少していた。そこで、1分あたり1mmolの乳酸を連続してブタの血液に加えた(すなわち、1mmol 乳酸/分)。すなわち、1分あたり1mmolの乳酸をブタの血液に連続的に加えた。

【0258】

センサ12で測定された透析器5を出る透析液のpHが上昇するにつれて、透析器に入る透析液のpHは、低下した(図1および図2を参照)。

10

【0259】

#### 結果

結果を図6に示し、図6は、透析システム(改変されたHepa Wash(登録商標)LK2001透析装置(Hepa Wash、ミュンヘン、ドイツ))を用いた治療中の血液および透析物のpH値を示す。図6に示される通り、血液のpHは、透析器を流れる間に変化する可能性がある。血液のpH値と、透析液のpH値との間に直接的な相関関係が存在する。透析器に入る液体のpHと、透析器を出る液体のpHとの間の差も、膜6を通して接触する液体と直接的な相関関係が存在する(図1および図2を参照)。

【0260】

さらに、透析液の緩衝能を知ることによって、除去されたプロトンの量を計算することができる。血液中のプロトンの濃度が低いほど、DialysisとDialysisOUTの値が小さくなる。したがって、透析装置は、透析器に入ってくる両液体の流量に従って、透析器に入ってくる透析液のpHを調節することができる。透析器を出ていく透析液のpHが、透析器に入ってくる透析液のpH値より小さいか、近い値である場合、アルゴリズムは、流量に従って、透析器に入ってくる透析液のpH値を低下させるだろう。

20

【0261】

本明細書に記載の透析システム、例えば、Hepa Wash(登録商標)システムによって、過剰な酸を除去することが可能である。したがって、本明細書に記載の透析システム、例えば、Hepa Wash(登録商標)システムは、血液の過剰な酸性化を効率的に防ぐことができる。上に示したように、また、当業者には知られているように、約6.8未満の血液pH値(過剰に酸性化した血液)は有害であり、避けられるべきである。本明細書に記載の透析システム、例えば、Hepa Wash(登録商標)システムは、血液pHが望ましくないレベルまで(例えば、約8.2を超えて)上昇するのを防ぐこともできる。当業者には知られている通り、約8.2より高い血液pH値は、血液にとって有害である。

30

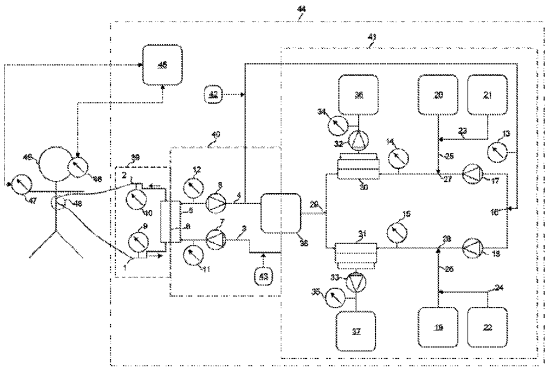
40

50

【図面】

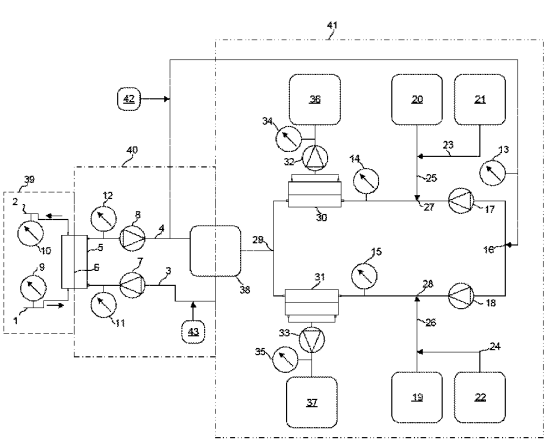
【図 1】

Fig. 1



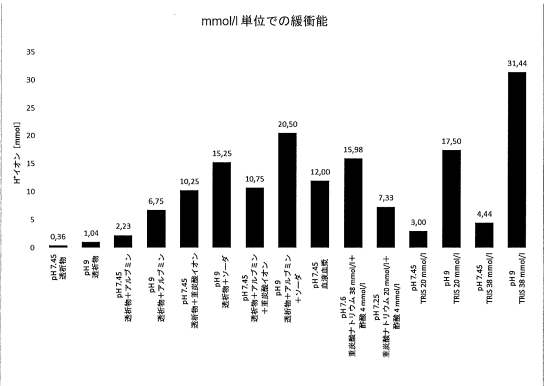
【図 2】

Fig. 2



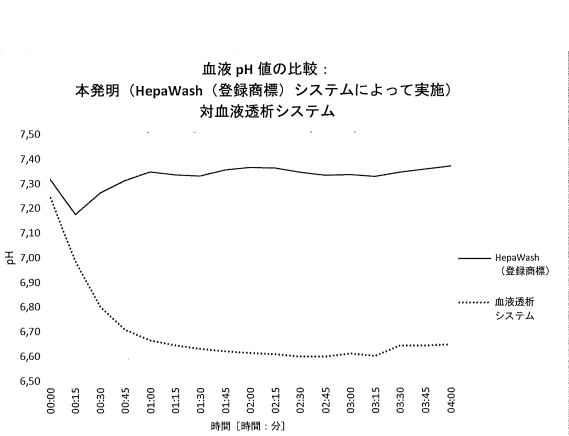
【図 3】

Fig. 3



【図 4】

Fig. 4



10

20

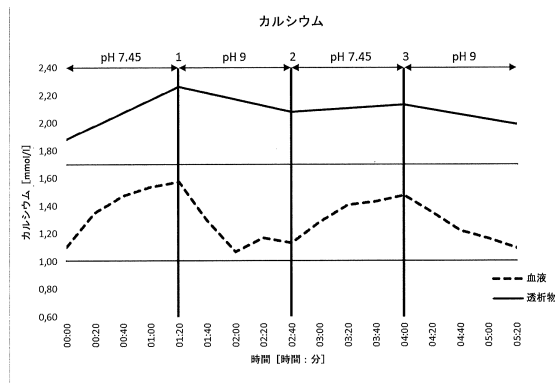
30

40

50

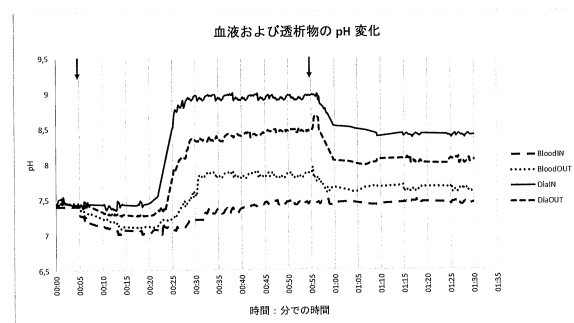
## 【図 5】

Fig. 5



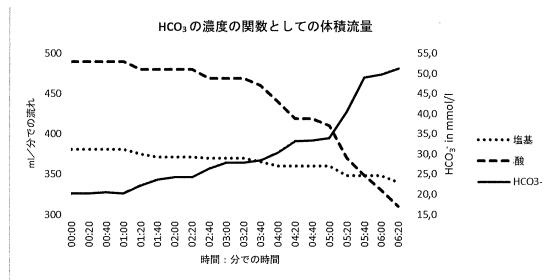
## 【図 6】

Fig. 6



## 【図 7】

Fig. 7



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

- ン、ナディシュトラーセ 1 2 9  
(72)発明者 ヒュースディーゲ、クリストフ  
ドイツ連邦共和国 8 0 4 6 9 ミュンヘン、ライヘンバッハシュトラーセ 2 8  
審査官 沼田 規好  
(56)参考文献 特開 2 0 0 0 - 0 3 8 3 4 8 ( J P , A )  
特開 2 0 0 0 - 0 7 2 6 5 8 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 1 4 / 1 1 3 7 4 0 ( W O , A 1 )  
米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 3 7 5 1 9 0 ( U S , A 1 )  
米国特許出願公開第 2 0 0 1 / 0 0 4 8 9 5 1 ( U S , A 1 )  
特表 2 0 1 2 - 5 0 1 2 1 6 ( J P , A )  
特開昭 6 3 - 1 3 2 6 6 5 ( J P , A )  
特表昭 6 1 - 5 0 2 9 4 3 ( J P , A )  
(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)  
A 6 1 M 1 / 1 6  
B 0 1 D 6 1 / 3 2