

- (73) 특허권자  
**테마섹 폴리테크닉**  
 싱가포르, 싱가포르 529757, 21 탬피니스 애비뉴  
 1  
**어와크 테크놀로지스 피티이 리미티드**  
 싱가포르, 싱가포르 228095, 윌키 엡지,  
 넘버03-01, 8 윌키 로드
- (72) 발명자  
**블루컬 크리스티안 게르트**  
 싱가포르, 싱가포르 529757, 21 탬피니스 애비뉴  
 1, 테마섹 폴리테크닉 내  
**헤이우드 피터**  
 싱가포르, 싱가포르 228095, 윌키 엡지,  
 넘버03-01, 8 윌키 로드, 어와크 테크놀로지스 피  
 티이 리미티드 내
- (74) 대리인  
**특허법인한얼**

심사관 : 유재영

(54) 발명의 명칭 투석 장치용 흡착제 및 투석 시스템

본 발명은 투석액으로부터 대사성 폐기물을 제거하기 위한 흡착제에 관한 것이며, 상기 흡착제는 나트륨 이온의 가용성 공급원을 포함한다. 흡착제는 요소를 암모늄 이온으로 전환시키고 암모늄 이온을 주로 수소 이온으로 교환하고 Ca, Mg, 및 K를 주로 나트륨 이온으로 교환하도록 구성된 이온 교환 시스템을 포함한다. 나트륨 이온의 가용성 공급원은 재생된 투석물에서의 초기 나트륨 농도 강하를 극복한다. 투석물 재생 동안 나트륨에 대한 Ca, Mg 및 K의 교환을 이용하도록 구성된 주입 시스템과 함께 사용되는 경우 목적하는 나트륨 이온 온도가 유지될 수 있다.

The diagram illustrates the proposed mechanism for the formation of  $\text{CaCO}_3$  in the presence of  $\text{NH}_4^+$ . It shows two stages of the process. In the first stage,  $\text{NH}_4^+$  ions are attracted to the negatively charged surface of the  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  ion-exchange resin. In the second stage,  $\text{NH}_4^+$  ions react with  $\text{HCO}_3^-$  ions to form  $\text{CO}_2$  and  $\text{H}_2\text{O}$ , which then precipitate as  $\text{CaCO}_3$ . The diagram also shows the exchange of  $\text{Na}^+$  ions for  $\text{Ca}^{2+}$  and  $\text{Mg}^{2+}$  ions on the resin surface.

(52) CPC특허분류

**B01J 39/12** (2013.01)

**B01J 41/10** (2013.01)

**B01J 47/024** (2013.01)

**B01J 47/04** (2013.01)

**A61M 2202/0057** (2013.01)

**B01J 2220/42** (2013.01)

**B01J 2220/46** (2013.01)

**B01J 2220/62** (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

(a) 고체 지지체 상에 고정화된 요독증 독소-처리 효소(uremic toxin-treating enzyme)를 포함하는 요독증 독소-처리 효소 입자; (b) 교환된 암모늄 이온의 적어도 80%가 수소 이온으로 교환되며, 교환된 필수 양이온의 적어도 80%가 나트륨 이온으로 교환되도록, 암모늄 이온을 수소 이온으로 교환하고 필수 양이온을 나트륨 이온으로 교환하도록 구성된 양이온 교환 입자; 및 (c) 음이온 교환 입자의 균질한 혼합물을 포함하고, 나트륨 이온의 가용성 공급원을 추가로 포함하며, 상기 양이온 교환 입자가 3.5 내지 5.0의 pH 범위로 설정되는, 투석액으로부터 대사성 폐기물을 제거하기 위한 흡착제(sorbent).

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 나트륨 이온의 가용성 공급원이 가용성 염인 흡착제.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 가용성 염이 염기성 염인 흡착제.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 가용성 염이 탄산나트륨, 중탄산나트륨 및 수산화나트륨으로 이루어진 그룹 중의 하나 이상으로부터 선택되는 흡착제.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 가용성 염이 중탄산나트륨인 흡착제.

#### 청구항 6

제2항에 있어서, 가용성 염이 중성 염 또는 약산의 염인 흡착제.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 나트륨 이온의 가용성 공급원의 입자를 포함하는 흡착제.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 양이온 교환 입자가 4.5의 pH로 설정되는 흡착제.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 양이온 교환 입자가 양성자화된 형태의 비정질의 수-불용성 금속 인산염을 포함하는 흡착제.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 금속이 티타늄, 지르코늄, 하프늄 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 흡착제.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 금속이 지르코늄인 흡착제.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 상기 음이온 교환 입자가 7 내지 14 범위의 pH로 설정되는 흡착제.

### 청구항 13

제1항에 있어서, 상기 음이온 교환 입자가 수산화물-, 탄산염-, 아세테이트-, 또는 락테이트- 짝이온 형태의 비 결정질이고 부분 수화된 수-불용성 금속 산화물을 포함하고, 여기서 금속이 티타늄, 지르코늄, 하프늄 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있는 흡착제.

### 청구항 14

제13항에 있어서, 음이온 교환 입자가 함수(hydrous) 산화지르코늄 입자인 흡착제.

### 청구항 15

제1항에 있어서, 양이온 교환 입자 대 음이온 교환 입자의 비가 1:1 내지 5:1의 범위인 흡착제.

### 청구항 16

제1항에 있어서, 상기 요독증 독소-처리 효소 입자가 우레아제를 포함하는 흡착제.

### 청구항 17

제1항에 있어서, 유기 화합물 흡수제 입자를 추가로 포함하는 흡착제.

### 청구항 18

제1항에 있어서, 탄산 탈수효소를 추가로 포함하는 흡착제.

### 청구항 19

나트륨 이온의 가용성 공급원의 입자와, (a) 고체 지지체 상에 고정화된 요독증 독소-처리 효소를 포함하는 요독증 독소-처리 효소 입자; (b) 교환된 암모늄 이온의 적어도 80%가 수소 이온으로 교환되며, 교환된 필수 양이온의 적어도 80%가 나트륨 이온으로 교환되도록, 암모늄 이온을 수소 이온으로 교환하고 필수 양이온을 나트륨 이온으로 교환하도록 구성된 양이온 교환 입자; 및 (d) 유기 화합물 흡수제 입자를 혼합하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 양이온 교환 입자가 3.5 내지 5.0의 pH 범위로 설정되는, 흡착제의 제조 방법.

### 청구항 20

투석액으로부터 대사성 폐기물을 제거하기 위한 흡착제로서, 요소를 암모늄 및 중탄산염으로 가수분해하고, 상기 흡착제가 양성자 대신에 암모늄과 결합하며 교환된 암모늄 이온의 적어도 80%가 양성자로 교환되도록 3.5 내지 5.0의 pH 범위로 설정된 양이온 교환 입자를 포함하는, 흡착제.

### 청구항 21

삭제

### 청구항 22

(a) 요소를 암모늄 및 중탄산염으로 가수분해하고, (b) 교환된 암모늄 이온의 적어도 80%가 양성자로 교환되며, 교환된 필수 양이온의 적어도 80%가 나트륨 이온으로 교환되도록, 양성자 대신에 암모늄과 결합하고 나트륨 이온 대신에 필수 양이온과 결합하며, 3.5 내지 5.0의 pH 범위로 설정된 양이온 교환 입자를 포함하는, 투석액으로부터 대사성 폐기물을 제거하기 위한 흡착제.

### 청구항 23

카트리지 내에 함유된 제1항의 흡착제를 포함하는, 흡착제 카트리지(sorbent cartridge).

### 청구항 24

흡착제에서 이온 교환 후 예측된 양의 나트륨을 방출하는, 제1항에 기재된 흡착제를 포함하는 흡착제 카트리지, 소모된 투석물을 소모된 투석물의 공급원에서 흡착제 카트리지로 운반하기 위한 도관, 재생된 투석물을 흡착제 카트리지에서 소모된 투석물의 공급원으로 운반하기 위한 도관, 및 재생된 투석물에 필수 양이온을 포함하는 주

입 용액(infusate solution)을 투여하여 상기 용액이 흡착제 카트리지로부터의 나트륨 이온의 예측된 방출과 결합하여 사전결정된 투석물 나트륨 농도를 생성하기 위한 주입액 시스템을 포함하는, 투석물을 처리하고 재순환시키기 위한 투석 시스템.

#### 청구항 25

흡착제에서 이온 교환 후 예측된 양의 나트륨을 방출하는 제1항의 흡착제, 소모된 투석물을 소모된 투석물의 공급원에서 흡착제로 운반하기 위한 도관, 재생된 투석물을 흡착제에서 소모된 투석물의 공급원으로 운반하기 위한 도관, 및 재생된 투석물에 필수 양이온을 포함하는 주입 용액을 투여하여 상기 용액이 흡착제 카트리지로부터의 나트륨 이온의 예측된 방출과 결합하여 사전결정된 투석물 나트륨 농도를 생성하기 위한 주입액 시스템을 포함하는, 투석물을 처리하고 재순환시키기 위한 투석 시스템.

#### 청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서,

- (a) 주입 용액의 용적 대 투석물의 용적이 1:10 내지 1:30의 용적:용적 비를 갖거나,
- (b) 주입 용액의 용적 대 투석물의 용적이 1:20 또는 51:1000의 용적:용적 비를 갖는 투석 시스템.

#### 청구항 27

제24항 또는 제25항에 있어서, 재생된 투석물에 첨가하기 위해 칼슘, 마그네슘 및 칼륨 염 이외의 염의 공급원을 추가로 포함하는 투석 시스템.

#### 청구항 28

제24항 또는 제25항에 있어서, 재생된 투석물의 pH가 6 내지 8의 범위 내에서 유지되는 투석 시스템.

#### 청구항 29

제24항 또는 제25항에 있어서, 주입 용액 중의 양이온 등가물의 농도가 사전결정된 투석물 나트륨 이온 농도와 동일하여, 흡착제에서의 이온 교환에 이은 주입 용액의 첨가가 표적 투석물 나트륨 농도를 제공하는 투석 시스템.

#### 청구항 30

삭제

#### 청구항 31

삭제

#### 청구항 32

삭제

#### 청구항 33

삭제

#### 청구항 34

투석 공정에서 투석물을 재생하는 데 사용하기 위한 재생된 투석물을 제조하기 위한, (a) 요소를 암모늄 및 중탄산염으로 가수분해하고, (b) 교환된 암모늄 이온의 적어도 80%가 양성자로 교환되며, 교환된 필수 양이온의 적어도 80%가 나트륨 이온으로 교환되도록, 양성자 대신에 암모늄과 결합하고 나트륨 이온 대신에 필수 양이온과 결합하며, 3.5 내지 5.0의 pH 범위로 설정된 양이온 교환 입자를 포함하는 흡착제.

#### 청구항 35

제1항의 흡착제 또는 제23항의 흡착제 카트리지 및 필수 양이온의 염을 포함하는 주입액을 포함하는 키트(kit).

## 청구항 36

제35항에 있어서, 주입액이 필수 양이온의 농도가 표적 나트륨 이온 농도와 동일한 주입 용액의 형태이거나, 키트가 필수 양이온의 농도가 표적 나트륨 이온 농도와 동일한 주입 용액을 제조하기 위한 설명서를 포함하는 키트.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 투석용 흡착제 뿐만 아니라 혈액 투석, 복막 투석, 간 투석, 폐 투석, 수질 정화 및 생물학적 체액 재생일 수 있지만 이에 제한되지 않는 재생 투석을 위한 흡착제 시스템에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 본 명세서에서 명백히 사전-공개된 문서의 목록 또는 논의가 반드시 그 문서가 최신 기술의 일부이거나 일반적인 지식으로 인정된다는 의미로 받아들여서는 안된다.

[0003] 투석은 막을 통과하는 능력의 차이를 기초로 액체 중의 입자를 분리하는 것이다. 의학에서, 이 용어는 신장의 정상적인 기능을 대신하는 혈액의 임상적 정제를 가리킨다. 특히, 투석은 신기능 장애 또는 신부전을 앓고 있는 환자를 위해 신장 기능을 대체하는데 사용된다. 이 용어는 또한 복수, 뇨 및 혈액여과물(haemofiltrate)을 포함한 다른 생물학적 체액의 정제를 가리킬 수 있다. 정제는 전형적으로 혈액과 같은 생물학적 체액을 반투막을 통해 투석액과 같은 정제용 액체와 접촉시킴으로써 이루어진다. 이 과정은 신체에서 과량의 물, 전해질 및 폐 독소를 제거하여 이들의 농도가 생리학적 범위 내에 있도록 보장한다. 가장 일반적으로, 정제용 유체(전형적으로 투석물)는 단지 한 번만 사용되며, 이것이 생물학적 체액(전형적으로 혈액)과 한 번 접촉한 후에 "소모된 투석 유체(spent dialysis fluid)"로서 간단히 폐기된다. 이것을 "단일-통과" 투석이라고 한다. 흡착제-기반 재생 투석은, 다른 한편으로, 투석 유체가 생물학적 체액을 정제하는데 사용된 후에 투석 유체를 재활용하는 과정이다. 이 과정은 소모된 투석 유체에서 원치않는 물질을 제거(재생)하고 원하는 물질을 교체(재구성)하여 "신선한 투석 유체"를 생성하며, 이것이 그후 생물학적 체액과 다시 접촉하여 투석 과정을 계속한다.

[0004] 말기 신질환 환자에게 사용되는 투석의 주된 형태는 중앙 단일-통과 혈액 투석이다. 혈액 투석은 여과 장치 또는 투석기를 통과함으로써 환자의 혈액에서 직접 독소를 제거하기 위한 체외 시스템의 사용을 포함한다. 종래의 단일-통과 혈액 투석 과정에서, 환자는 투석 지속기간 동안 움직이지 못하며, 투석에는 많은 시간이 걸릴 수 있다. 치료법은 투석물의 제조를 위해 다량의 정제된 (초순수) 물의 공급을 필요로 하며, 투석물은 한 번 사용되고서 즉시 폐기된다.

[0005] 또 다른 형태의 투석은 복막 투석이며, 이것은 지속 외래 복막 투석(CAPD) 및 자동 복막 투석(APD)에 일반적으로 적용된다. CAPD에서는, 신선한 투석물이 환자의 복부(복막) 공동 내로 주입되어 확산에 의해 혈액 중의 대사 폐기물 및 전해질이 복막을 통해 투석물과 교환된다. 전해질 및 대사 폐기물의 충분한 확산이 일어나도록 하기 위해, 투석물은 소모된 투석물의 제거 및 신선한 투석물의 교체 전에 전형적으로 복강에서 2시간 동안 유지된다. CAPD의 주요 단점은 낮은 수준의 독소 제거율 및 소모된 투석물을 지속적으로 교체해야 할 필요성을 포함하며, 이것이 환자의 일상 활동에 방해가 될 수 있다. APD는 밤에 투석을 하거나 환자가 쉬는 동안 투석을 할 수 있게 하고 투석물을 자동으로 교환하고 교체할 수 있다는 점을 제외하면 CAPD와 유사하게 기능한다.

[0006] 단일-통과 혈액 투석과 유사하게, CAPD와 APD 둘 다는 비교적 많은 양의 투석물을 필요로 하며, 이것이 환자의 자유와 기동성을 제한한다. 혈액 투석 및/또는 복막 투석으로부터의 사용된 투석물을 폐기하는 것과는 반대로 이를 재생하여 사용되는 액체의 양을 줄이는 장치가 있다. 투석물은 용액으로부터 요독증 독소와 과량의 전해질을 제거하는 흡착제를 통한 통과에 의해 재생될 수 있다. 예를 들면, 원래의 REDY (REcirculating DYalysis) 흡착제 시스템은 재생되기 위해 요독성 폐기 대사물을 함유한 투석물이 흘러 들어가는 다섯 개 층을 갖는 흡착제 카트리지를 포함한다.

[0007] REDY, Allient 또는 AWAK 흡착제 시스템과 같은 다수의 흡착 투석 시스템은 (크레아티닌 및 요산과 같은 다른 대사성 폐기물과는 달리) 활성탄에 의해 쉽게 흡착되지 않는 요소를 암모늄 이온 및 중탄산염 이온으로 전환시키기 위해 우레아제를 이용한다. REDY 시스템에서, 활성탄 및 함수 산화지르코늄으로 이루어진 제1 층은 스케빈저 층으로서 작용하며, 미량 금속 오염물에 의한 우레아제의 불활성화를 방지한다. 제2 층은 알루미늄 입자에 흡착된 우레아제를 함유한다. 제3 층은 완충된 인산지르코늄으로 이루어져 있으며, 양이온 교환체로서 작

용한다. 문헌[Drukker W. and van Doorn A.W.J. (1989) Dialysate Regeneration. In: Maher J.F. (eds) Replacement of Renal Function by Dialysis. Springer, Dordrecht]에 논의된 바와 같이, 인산지르코늄은 수소 이온과 나트륨 이온을 1:8의 비율로 적재한다. 암모늄 이온은, 칼슘, 마그네슘 및 칼륨 이온과 함께, 수소 및 나트륨 이온으로 교환된다. 방출된 수소 이온은 중탄산염에 의해 부분적으로 완충되지만 수소 이온의 방출로 인해 pH가 떨어지고 완충의 결과로서 탄산염 농도가 감소하지만 초기 감소 후 나트륨 이온에 대한 암모늄, 칼슘, 마그네슘 및 칼륨 이온의 교환으로 인해 투석물 중의 나트륨 이온 농도는 점진적으로 증가한다. 제4 층은 음이온 교환 수지로 작용하여 투석물 중의 인산염을 아세테이트로 대체하는 함수 산화지르코늄으로 이루어진다. 마지막으로, 활성탄 층은 크레아티닌, 요산 및 기타 대사산물을 흡착한다.

[0008] 미국 특허 공보 제2010/0078387호는 소모된 투석물 중의  $\text{Na}^+$  및  $\text{HCO}_3^-$ 의 균형을 신선한 투석물에서 발견되는 수준으로 회복시킬 수 있는 산성 인산지르코늄과 알칼리성 함수 산화지르코늄의 조합물을 포함하는 흡착제 카트리지를 개시한다. 바람직한 측면에서 이 시스템은 재생된 투석물의 pH 및  $\text{Na}^+$ 를 낮은 수준으로 낮추고  $\text{HCO}_3^-$ 를 0으로 감소시키는데 의존한다. 그 후  $\text{NaHCO}_3$  재주입 시스템이 pH,  $\text{Na}^+$  및  $\text{HCO}_3^-$ 를 원하는 수준으로 가져온다.

[0009] PCT 특허 공보 제WO 02/43859호는 탄산나트륨지르코늄 및 인산지르코늄의 층을 포함하는 흡착제 카트리지를 개시한다. 탄산나트륨지르코늄 층은 인산염을 흡착하는 반면, 인산지르코늄은 소모된 투석물에 존재하는 암모니아,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  및 독성 중금속을 흡착한다. 흡착제 교환 프로파일은 새로운 화합물인 탄산나트륨지르코늄을 도입함으로써 영향을 받으며, 이 화합물은 pH를 보정하고 중탄산염을 방출하는 작용을 한다.

[0010] 미국 특허 제6,818,196호는 탄산나트륨지르코늄을 가성 소다(수산화나트륨)로 처리하여 알칼리성 함수 산화지르코늄을 형성함을 포함하는 인산지르코늄의 제조방법이 개시한다. 이를 후속적으로 가열하고 인산과 혼합하여 산성 인산지르코늄을 수득하고, 이를 추가로 가성 소다로 적정하여 원하는 인산지르코늄을 수득한다. 목적은 REDY 흡착제 카트리지에 사용하기 위한 보다 우수한 품질의 인산지르코늄을 생산하는 것이다.

[0011] 미국 특허 제7,241,272호는 대사성 폐기물을 제거하기 위한 카트리지 내의 수지 상(resin bed)의 사용에 관한 것이다. 이것은 적어도 네 개의 층을 포함한다 - 우레아제 층, 인산지르코늄 층, 산화지르코늄 층 및 탄소 층. 두 개의 짝이온  $\text{Na}^+$  및  $\text{H}^+$ 를 함유하는 인산지르코늄 층은  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  및  $\text{Na}^+$ 를 흡수할 수 있다. 짝이온의 방출은 투석물 pH 및 수지의 현재 부하 상태(pH)에 의해 결정된다.  $\text{Na}^+$  이온이 또한  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  및  $\text{K}^+$ 와 교환하여 방출된다. pH,  $\text{Na}^+$  및 중탄산염 수준의 상당한 변동이 대부분의 수지에서 명백하다.

[0012] 미국 특허 제8,580,112호는 탄산나트륨지르코늄, 인산지르코늄 또는 다른 암모니아 흡착제, 알루미늄, 산화지르코늄, 알루미늄 지지된 우레아제, 및 과립 활성탄을 포함하는 흡착제 카트리지를 사용하여 폐기물을 제거하는 투석 시스템을 기술한다. 투석 시스템은 전도도 감지(conductivity sensing)에 의존하여 나트륨 수준을 측정하고 필요한 경우 희석제로서 물을 첨가하여 재생된 투석물 중의 나트륨 이온 농도를 제어하는 피드백 제어 시스템을 갖는다.

[0013] PCT 공보 제WO 2009/157877호는 투석액으로부터 대사성 폐기물을 제거하기 위한 흡착제를 개시한다. 흡착제는 양이온 교환 입자와 상호-혼합된 고정화 요독증 독소-처리 효소 입자의 층을 포함한다. 그러나, 여전히 상당한 pH,  $\text{Na}^+$  및 중탄산염 변동이 있으며, 칼슘, 마그네슘 및 칼륨 이온의 효과에 대해서는 논의되어 있지 않다.

[0014] PCT 공보 제WO 2005/123230호는 하나는 요소를 분해하고  $\text{Na}^+$ 를 방출하기 위한 것인 반면 다른 하나는  $\text{Na}^+$ 와 결합하기 위한 것인 두 가지 흡착제-유형의 카트리지를 함유하는 시스템에 관한 것이다. 요소를 분해하고 나트륨을 방출하는 흡착제는 활성탄, 우레아제, 인산지르코늄 및/또는 산화지르코늄의 하나 이상의 층을 포함한다.  $\text{Na}^+$ 와 결합시키는 흡착제는 동일한 하우징 내에 혼합되어 함유된 양이온 교환 수지 및 음이온 교환 수지를 포함하는 혼합상 이온 교환 수지일 수 있다. 투석물 나트륨 제어는 제2 흡착제를 임의로 포함시키거나 우회함으로써 달성된다. 시스템은 나트륨을 정확하게 제어하기 위해 전도도 감지에 의한 피드백 제어에 의존한다.

[0015] PCT 공보 제WO 2007/103411호는 Na, Ca, Mg 및 K를 거부하는 양이온 거부 막을 사용하는 반면 나머지 폐기물 성분은 막을 가로질러 확산하여 중금속, 산화제 및 다른 요독성 폐기 대사물을 제거하는 정제 층; 용액으로부터 요소를 제거하지만 양이온을 거부하는 요소 제거 층; 및 인산염 및 황산염을 제거하는 이온 교환 층과 접촉하는



교체가능한 카트리지를 갖는 투석 시스템을 개시한다. 이것은 아마도 정제 시스템을 Ca Mg 및 K 농도에 무관하게 만들며 아마도 또한  $\text{NH}_4$ 와 교환하여 Na 방출을 방지할 것이다. 따라서 Na 프로파일도 요소 농도에 무관할 것으로 예상된다.

[0016] US 특허 공보 제2013/0213890호는 적어도 요독성 폐기물 및 크레아티닌을 흡수하기 위한 활성탄 재료 및 투석물로부터 인산염을 흡수하기 위한 산화지르코늄 재료를 함유하는 흡착제 카트리지를 갖는 모듈형 혈액 투석 시스템을 개시한다. 요소의 제거를 가능하게 하는 동안, 양이온 교환 공정은 나트륨 및 수소를 화학양론적 방식으로 투석물 중으로 방출한다. 투석물의 안정한 조성을 유지하기 위해, 나트륨 이온 농도는 나트륨 이온의 흡수에 의해 또는 희석에 의해 감소되어야 한다. 또한, 이산화탄소 및 수소 이온의 발생은 pH를 조정하기 위해 중탄산염 또는 다른 수단의 주입을 필요로 할 수 있는 투석물의 pH 불안정성을 초래한다.

[0017] US 특허 공보 제2013/0199998호는 투석 막을 가로질러 투석 회로와 체외 회로 사이의 유체의 유동을 제어하기 위한 펌프를 지닌 제어된 순응 투석 회로를 갖는 혈액 투석 시스템에 관한 것이다.  $\text{Na}^+$  농도는 투석물의 전도도를 측정함으로써 모니터링되며 제어는 희석에 의해 달성된다.

[0018] 현재 알려진 방법들과 관련된 문제점들이 있다. 투석물 중의  $\text{Na}^+$  농도가 초기에는 떨어지지만 투석물 재생 도중 교환 과정으로 인해 투석의 지속기간 동안 점진적으로 증가한다. 점진적인 농도 변화는 전형적으로 생리학적으로 허용 가능한 표적 농도를 중심으로 한다. 예를 들면, REDY 시스템에서 재생된 투석물은 전형적으로 투석 기간에 걸쳐 약 100 mEq/L에서 약 160 mEq/L로 증가하며 평균이 약 140 mEq/L인 나트륨 농도를 특징으로 한다. 따라서, 이 접근법을 채택할 때에는  $\text{Na}^+$  농도가 140 mEq/L의 표적 농도를 평균으로 할 수 있지만, 대부분의 투석에서는  $\text{Na}^+$  농도가 최적 이상이거나 이하이다.

[0019] 가장 일반적으로 알려진 흡착제, 예를 들어 REDY 흡착제는 대략 중성의 전체 나트륨 균형 및 중성 pH 조건을 제공하도록 선택된다. 이것은 암모늄 뿐만 아니라 Ca, Mg 및 K가 부분적으로 양성자로 교환되고 부분적으로 나트륨으로 교환되도록 흡착제를 사전-컨디셔닝함으로써 수행된다(예를 들어 REDY 흡착제의 Drukker : H/Na 부하비 1:8). 낮은 투석물 나트륨 농도의 초기 단계에 이어 투석물 나트륨 농도의 점진적 증가가 뒤따르고 높은 최종 투석물 나트륨 농도로 끝난다. 전체 치료 과정에 걸쳐, 나트륨 농도는 대략 원하는 생리학적 표적 나트륨 농도를 평균으로 한다. 흡착제와 이의 교환 거동은 가능한 한 중성 pH 조건을 만들어내는 동시에 극도로 낮은 및 극도로 높은 나트륨 농도를 피하도록 설계된다. 이러한 교환 거동을 생성하기 위해, 흡착제는 합성 동안 사전-컨디셔닝되고 나트륨으로 "사전-부하"된다. 이것은 그후 종종 맞춤형 출발 투석물 옥과 조합된다. 사전-부하는 양이온 및 음이온 교환체 둘 다에 적용될 수 있다. 또한, 일부 흡착제는 이온 교환 물질 중 하나의 화학적 변형, 예를 들어, 함수 산화지르코늄 대신 음이온 교환체로서의 탄산나트륨지르코늄의 사용을 이용한다. 이러한 모든 변형은 암모니아와 다른 투석물 양이온 간의 교환 거동의 차별화를 지향하지 않는다는 공통점이 있다. 이들은 단지 pH 변동을 완충하는 동시에 특정 교환 선택성을 고려하지 않으면서 극도의 나트륨 농도를 방지하는 것을 지향한다.

[0020] 다른 공지된 흡착제는 매우 낮은 나트륨 부하량을 갖고 양성자에 대한 암모늄, Ca, Mg 및 K의 대략 정량적인 교환을 제공하거나, 매우 높은 나트륨 부하량을 갖고 나트륨에 대한 이들 양이온의 대략 정량적인 교환을 제공하는, 보다 극단적인 교환 특성을 제공하도록 선택된다. 이 시스템은 재생된 투석물 중의 극도로 낮거나 극도로 높은 나트륨 농도를 보정하기 위해 피드백-제어된 주입 시스템을 필요로 한다. 이것은 두 가지 유형의 재생된 투석물(저 Na 및 고 Na)의 피드백-제어된 혼합에 의해, 또는  $\text{NaHCO}_3$ (저-Na 재생된 투석물)의 피드백-제어된 주입 또는 물(고 Na 재생된 투석물)로의 희석에 의해 수행될 수 있다.

[0021] 이들 흡착제 중 어느 것도 각각 암모늄에 대한 및 Ca, Mg 및 K에 대한 차등 교환 거동을 위해 선택되지 않는다. 이들 양이온 모두는 일반적으로 합성 동안 흡착제의 Na 사전-부하에 의해 공동으로 결정되는 이들 양이온 모두에 대한 유사한 교환 비 H/Na의 가정하에 공동으로 평가된다. 실제로, 이러한 차등 교환 거동의 가능성 및 원하는 나트륨 교환 프로파일을 생성하기 위한 이의 이용은 이전에는 인식되지 않았다.

[0022] 오히려, 이온 교환 시스템은 의도된 교환 프로파일을 생성하는 (생리적 평형 농도에서 평형화되거나, 양성자 또는 나트륨으로의 극단적인 완전한 교환을 가져오는) 방식으로 나트륨으로 사전-부하된다.

[0023] 또 다른 시스템은 피드백 시스템으로 이러한 점진적인 변화에 대처하여 나트륨 농도를 측정하는 다음 농축 용액이나 물을 투여하여 최종 나트륨 농도를 증가시키거나 감소시키고자 한다. 이러한 피드백 시스템은 복잡하고, 비



용이 많이 들며, 오작동을 일으키는 경향이 있다. 이들은 전형적으로 전도도 측정에 의존하는데, 이것은 문제가 있고 제한된 정확도를 갖는 것으로 알려져 있다. 또한, 이들은 시스템의 증가된 물리적 크기 및 일회용 부품 수의 증가에 기여한다.

[0024] 현존하는 흡착제 시스템은 암모늄, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘과 교환하여 상당량의 나트륨 방출을 특징으로 한다. 이것은 재생된 투석물에의 나트륨의 꾸준한 첨가를 야기하고, 그 결과 투석물 나트륨 농도의 꾸준한 증가를 초래한다. 나트륨과 동시에, 중탄산염 및 염화물 농도와 같은 다른 구성분 농도도 제대로 제어되지 않는다. 이것은 환자에게 바람직하지 않고 잠재적으로 유해한 상태, 예를 들어 고칼로로혈성 산증을 초래할 수 있다. 이것은 Ca, Mg 및 K의 염화물 염이 소모된 투석액의 재구성을 위해 사용될 때 특히 중요하다. 일부 선행 흡착제 시스템, 예를 들어 REDY 시스템은 Ca/Mg/K의 아세테이트 염 용액을 사용하여 이러한 바람직하지 않은 영향을 줄이거나 완화시켰다. 그러나, 이러한 아세테이트 염 용액은 열 살균 공정에서 문제가 되는 것으로 알려져 있다. 따라서 현존하는 흡착제 시스템은 이러한 염의 비-멸균 용액을 사용하는 것으로 제한된다. 중탄산염 또는 락트산염과 같은 약산의 다른 염은 투석물 재구성을 위해 실제 사용하기에는 불충분한 용해도를 갖는다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0025] 상기 시스템이 갖는 주요 문제점은 암모늄과 다른 투석물 양이온, Ca, Mg 및 K 사이의 교환 거동의 선택성이 인식되지 않아서 흡착제-기반 투석물 재생에서 이러한 선택성을 이용할 가능성도 인식되지 않았다는 것이다. 선행 기술은 재생된 투석물에서의 낮은 pH와 높은 나트륨 방출 사이의 균형을 맞추기 위해 많은 애를 쓴다. 이것은 합성 동안 흡착제에 Na를 사전-부하하여 상당한 나트륨 방출을 희생하면서 간신히 허용할만한 pH 프로파일을 제공함으로써 이루어진다. 따라서 환자는 대부분의 투석에 대해 불완전하거나 잠재적으로 유해한 투석물 조성에 노출된다.

### 과제의 해결 수단

[0026] 본 발명은 투석액으로부터 대사성 폐기물을 제거하기 위한 흡착제(sorbent)를 제공하며, 상기 흡착제는 나트륨 이온의 가용성 공급원을 포함한다.

[0027] 나트륨 이온의 가용성 공급원은 다음 중의 적어도 하나와의 균질한 혼합물로서 존재할 수 있다: (a) 고체 지지체 상에 고정화된 요독증 독소-처리 효소(uremic toxin-treating enzyme)를 포함하는 요독증 독소-처리 효소 입자; (b) 암모늄 이온을 주로 수소 이온으로 교환하고 필수 양이온을 주로 나트륨 이온으로 교환하도록 구성된 양이온 교환 입자; 및 (c) 음이온 교환 입자.

[0028] 따라서, 본 발명은 투석액으로부터 대사성 폐기물을 제거하기 위한 흡착제를 제공하며, 상기 흡착제는 (a) 고체 지지체 상에 고정화된 요독증 독소-처리 효소를 포함하는 요독증 독소-처리 효소 입자; (b) 암모늄 이온을 주로 수소 이온으로 교환하고 필수 양이온을 주로 나트륨 이온으로 교환하도록 구성된 양이온 교환 입자; 및 (c) 음이온 교환 입자의 균질한 혼합물을 포함하고, 나트륨 이온의 가용성 공급원을 추가로 포함한다.

[0029] 또한, 나트륨 이온의 가용성 공급원 및 (a) 고체 지지체 상에 고정화된 요독증 독소-처리 효소를 포함하는 요독증 독소-처리 효소 입자; (b) 암모늄 이온을 주로 수소 이온으로 교환하고 필수 양이온을 나트륨 이온으로 교환하도록 구성된 양이온 교환 입자; (c) 음이온 교환 입자; 및 (d) 유기 화합물 흡수제 입자 중의 적어도 하나를 혼합하고, 상기 혼합물을 함유시킴을 포함하여 흡착제를 제조하는 방법이 제공된다.

[0030] 추가의 측면에서 요소를 암모늄 및 중탄산염으로 가수분해하고 양성자 대신에 주로 암모늄과 결합하는 흡착제가 제공된다. 암모늄과 교환된 양성자는 중탄산염과 조합하며, 생성된 탄산은 CO<sub>2</sub>로 방출된다. 따라서 흡착제는 CO<sub>2</sub>로의 전환에 의해 요소를 제거한다. 이것이 재생된 투석물에서 반복 가능한 화학적 조건을 생성하며, 이것은 소모된 투석물 요소 농도와는 무관하다.

[0031] 추가의 측면에서 나트륨 이온 대신에 필수 양이온과 주로 결합하는 흡착제가 제공된다.

[0032] 추가의 측면에서 (a) 요소를 암모늄 및 중탄산염으로 가수분해하고, (b) 양성자 대신에 주로 암모늄과 결합하고 나트륨 이온 대신에 주로 필수 양이온과 결합하는 흡착제가 제공된다.

[0033] 추가의 측면에서 카트리지에 수용된 본원에 기술된 바와 같은 흡착제를 포함하는 흡착제 카트리지(sorbent

cartridge)가 제공된다.

- [0034] 추가의 측면에서 투석물을 처리하고 재순환시키기 위한 투석 시스템이 제공되며, 상기 시스템은 흡착제에서 이온 교환 후 예측된 양의 나트륨을 방출하는 본원에 기술된 바와 같은 흡착제 카트리지, 소모된 투석물을 소모된 투석물의 공급원에서 흡착제 카트리지로 운반하기 위한 도관, 재생된 투석물을 흡착제 카트리지에서 소모된 투석물의 공급원으로 운반하기 위한 도관, 및 재생된 투석물에 필수 양이온을 포함하는 주입 용액(infusate solution)을 투여하여 상기 용액이 흡착제 카트리지로부터의 나트륨 이온의 예측된 방출과 결합하여 사전결정된 투석물 나트륨 농도를 생성하기 위한 주입액 시스템을 포함한다.
- [0035] 흡착제 카트리는 Na를 (화학양론적으로) 대신하여 Ca, Mg 및 K와 주로 결합하는, 본원에 기술된 바와 같은 흡착제를 포함한다. 흡착제 재생 전 소모된 투석물 중의 Ca, Mg 및 K의 농도는 단지 경미한 (절대) 변동을 겪으며, 이전의 재생 및 재구성 과정 동안 주입 용액의 첨가를 통해 생성된 사전결정된 농도에 의해 주로 제어된다. 필수 양이온은 일반적으로 주입 용액으로 도입된다. 주입 용액 중의 필수 양이온의 농도는 이것이 흡착제 상의 소모된 투석액으로부터의 Ca, Mg 및 K의 이전 교환으로부터 방출된 Na의 증가와 일치하도록 선택된다. 이러한 일치하는 주입 용액과 재생된 투석물의 조합은 원하는 (사전결정된) 나트륨 농도의 생성을 초래한다. 주입액 조성 및 주입 속도의 선택에 따라, 시스템은 특정 나트륨 프로파일을 생성하거나, 피드백 제어 시스템을 필요로 하지 않으면서 재생된 투석물에서 일정한 나트륨 농도를 유지하도록 조정될 수 있다.
- [0036] 따라서, 또 다른 측면에서 다음의 단계들을 반복함을 포함하고, 흡착제에서 이온 교환 후 사전결정된 농도의 나트륨 이온이 생성됨을 특징으로 하는, 투석 공정에서 투석물을 재생시키는 방법이 제공된다:
- [0037] (a) 소모된 투석물을 소모된 투석물의 공급원에서 (a) 요소를 암모늄 및 중탄산염으로 가수분해하고, (b) 양성자 대신에 주로 암모늄과 결합하고 나트륨 이온 대신에 주로 필수 양이온과 결합하는 흡착제로 운반하여, 재생된 투석물을 생성하는 단계;
- [0038] (b) 필수 양이온을 재생된 투석물에 도입하여 투석물을 재구성하는 단계; 및
- [0039] (c) 재구성된 투석물을 흡착제에서 소모된 투석물의 공급원으로 운반하는 단계.
- [0040] 또 다른 측면에서 본원에 기술된 바와 같은 흡착제 및 필수 양이온의 염을 포함하는 주입액을 포함하는 키트(kit)가 제공된다.

### 도면의 간단한 설명

- [0041] 본 개시내용이 용이하게 이해될 수 있고 실제적인 효과를 나타낼 수 있도록 하기 위해, 이하에서는 첨부된 도면 및 실시예를 참조하여 예시된 바와 같이 양태들을 참조할 것이다. 도면은 설명과 함께 본 발명의 양태를 추가로 예시하고 다양한 원리 및 이점을 설명하는 역할을 한다.
- 도 1은 본 발명에 따르는 양이온 교환체의 이온 교환 특성의 가능한 해석을 보여주는 개략도이다.
- 도 2는 흡착제를 시험하기 위한 단일 루프 투석 시스템을 예시하는 개략도이다.
- 도 3은 흡착제를 시험하기 위한 이중 루프 투석 시스템을 예시하는 개략도이다.
- 도 4는 (a) 나트륨 이온 농도에 대한 환자 요소 농도의 영향을 보여주는 그래프이고, (b)는 나트륨 이온 농도에 대한 투석물 요소 및 Ca/Mg/K의 영향을 보여주는 그래프이다.
- 도 5는 이중 루프 투석 시스템("혈액 업스트림" 및 "혈액 다운스트림")에서의 정제 전후의 모의 환자 생물학적 체액의 나트륨 농도 뿐만 아니라 본 발명에 따르는 재생되고 재구성된 투석물 중의 나트륨 농도("투석물 업스트림")를 보여주는 그래프이다.
- 도 6은 (a) 종래의 흡착제-기반 투석 시스템에서의 나트륨 농도의 초기 나트륨 강하 및 후속적인 점진적 증가, (b) 나트륨 농도의 점진적 상승으로의 변화 없이 초기 나트륨 강하를 극복하기 위한 흡착제 변형의 효과, (c) 투석 전반에 걸쳐 일정한 나트륨 농도를 제공하기 위해 초기 나트륨 강하 및 후속적인 나트륨 농도의 점진적인 증가 둘 다를 해결하는 시스템 변형의 효과, 및 (d) 투석 동안 나트륨 농도의 점진적인 감소를 제공하기 위해 초기 나트륨 강하 및 후속적인 나트륨 농도의 점진적인 증가 둘 다를 해결하는 시스템 변형의 효과를 보여주는 다이어그램이다.
- 도 7은 탄산염 농도에 대한 환자 요소 수준의 영향을 보여주는 그래프이다.

도 8은 염화물 농도에 대한 환자 요소 수준의 영향을 보여주는 그래프이다.

도 9는 pH에 대한 환자 요소 수준의 영향을 보여주는 그래프이다.

도 10은 중탄산염 농도에 대한 투석물 요소 및 Ca/Mg/K의 영향을 보여주는 그래프이다.

도 11은 염화물 농도에 대한 투석물 요소 및 Ca/Mg/K의 영향을 보여주는 그래프이다.

도 12는 pH에 대한 투석물 요소 및 Ca/Mg/K의 영향을 보여주는 그래프이다.

도 13은 나트륨 이온 농도에 대한 흡착제 중의 중탄산나트륨의 영향을 보여주는 그래프이다.

도 14는 중탄산염 농도에 대한 흡착제 중의 중탄산나트륨의 영향을 보여주는 그래프이다.

도 15는 염화물 농도에 대한 흡착제 중의 중탄산나트륨의 영향을 보여주는 그래프이다.

도 16은 본 발명에 따르는 투석 공정을 예시하는 다이어그램이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 본 발명은 투석액으로부터 대사성 폐기물을 제거하기 위한 흡착제에 관한 것이다. 특히 본 발명은 투석액으로부터 대사성 폐기물을 제거하기 위한 흡착제에 관한 것으로, 상기 흡착제는 나트륨 이온의 가용성 공급원을 포함한다. 본원에 기술된 바와 같이 흡착제-기반 투석에서의 초기 나트륨 강하를 감소시키기 위한 이전의 노력들은 합성 동안 흡착제를 개질시킴으로써 또는 재생된 투석물에 염 용액을 주입함으로써 이루어졌다. 흡착제는 요소를 암모늄 이온으로 전환시키고, 암모늄 이온을 주로 수소 이온으로 교환하고 필수 양이온을 주로 나트륨 이온으로 교환하도록 구성된 이온 교환 시스템을 포함한다. 이것은 양이온 교환 입자 뿐만 아니라 음이온 교환 입자와 상호혼합될 수 있는 요독증 독소-처리 효소 입자를 포함할 수 있다.

[0043] 양이온 교환 물질과 음이온 교환 물질의 조합은 암모늄에서 양성자로의 교환은 선호하는 반면 필수 양이온에서 나트륨으로의 교환은 영향을 받지 않는 성질을 위해 선택된다. 따라서 재생된 투석물 중의 나트륨 농도는 소모된 투석물 중의 암모늄(즉, 요소) 농도와 무관하다. 오히려, 재생된 투석물 중의 나트륨의 절대량은 비교적 작은(절대) 농도 변동을 겪는 것으로 알려진 소모된 투석물 중의 칼슘, 마그네슘 및 칼륨과 같은 양이온 대신에 방출된 나트륨에 의존적이다. 사실상, Ca, Mg 및 K의 농도는 투석 시스템에서 투석물 재생 및 재구성 과정에 의해 사전결정된 농도와 대략 동일하다. 따라서, 본 발명은 또한 투석물 재생 동안 Ca, Mg 및 K의 교환으로부터 기원하는(대략 일정한) 나트륨 방출을 보상하도록 구성된 주입(재구성) 시스템과 함께, 상기한 바와 같은 흡착제를 사용하는 것에 관한 것이다. 흡착제는 재생된 투석물의 초기 "나트륨 강하"를 방지하기 위해 충분한 양의 가용성 나트륨 염을 우선적으로 포함한다. 그 후 재구성, 즉 Ca, Mg 및 K 이온의 주입은 방출된 나트륨의 농도와 일치하는 농도로 설정된 용액으로 이루어지며, 따라서 재구성 후 원하는 표적 나트륨 농도를 야기한다. 실제로, 주입 용액은 표적 나트륨 농도와 거의 동일한 총 양이온 농도로 제공된다.

[0044] 따라서, 본 발명은 전술한 바와 같이 흡착제와의 접촉을 통해 대사성 폐기물이 제거된 투석물을 보충하기 위해  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  및  $\text{K}^{+}$ 와 같은 사전결정된 양의 양이온이 첨가된 투석물을 재생하는 공정을 가능하게 한다. 재생되고 재구성된 투석물은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 재주입된다. 투석 후, 소모된 투석물은 공지된 양의 양이온을 함유할 것이며, 따라서 흡착제로부터 상응하는 양의 나트륨 이온을 방출할 것이다; 따라서 나트륨 이온 농도는 재생된 투석물을 재구성하기 위해 이전에 첨가된 양이온의 농도에 의해 결정된다. 결과는 추가(피드백-제어된) 재-주입 시스템을 필요로 하지 않으면서 재생되고 재구성된 투석물의 나트륨 농도에 대한 전례없는 정확한 제어이다.

[0045] 상기한 이온 교환 거동은 나트륨 이온으로의 이온 교환 물질의 비교적 낮은 "사전-부하(pre-loading)"를 필요로 하기 때문에 이전에는 바람직한 것으로 간주되지 않았을 것이다. 여기에 기술된 흡착제 시스템 내의 가용성 나트륨 염의 첨가가 없다면, 이것은 흡착제-기반 투석 처리의 초기 단계에서의 현저한 "나트륨 강하"와 저농도의 나트륨, 낮은 pH 및 결과적으로 낮은 중탄산염 농도에 의한 환자의 잠재적으로 유해한 노출을 초래할 것이다. 게다가, 가용성 나트륨 염의 첨가가 없다면, 이러한 교환 시스템은 강하게 음성인 총 나트륨 균형을 초래할 수 있는데, 여기서 과량의 나트륨이 치료 후기에 보충되지 않고서 치료 초기에 환자로부터 제거된다.

[0046] 이러한 문제를 극복하기 위해, 상기 흡착제를 흡착제 물질의 적어도 하나의 성분과 상호혼합될 수 있는 가용성 나트륨 염과 같은 나트륨 이온의 가용성 공급원과 조합한다. 이전에 기술된 흡착제와 달리, 이러한 조합은 안전하고 효과적인 투석 치료에 필요한 생리학적인 조건의 유지를 가능하게 하는 동시에 차등 교환 거동의 독특한

이점을 제공한다. 흡착제 물질과 상호혼합된 가용성 나트륨 염의 포함은 또한 대안적인 접근법, 예를 들어 산성 양이온 교환 물질과 상호혼합된 강염기성 음이온 교환 물질의 사용, 또는 탄산나트륨지르코늄과 같은 나트륨 방출 음이온 교환 물질의 사용을 증가하는 독특한 이점을 제공하는데, 그 이유는 이들 물질이 암모늄의 나트륨으로의 부분 교환, 및 이에 따른 나트륨의 증가된 방출, 및 소모된 투석물 요소 농도의 의존성을 특징으로 하기 때문이며, 이들 둘 다는 암모늄 및 Ca/Mg 및 K에 대한 선택적 교환 거동의, 여기에 기술된 흡착제 특성과 대조된다.

[0047] 게다가, 초기 "나트륨 강하" 시기를 완전히 피하면서 나트륨을 지속적으로 방출하는 재생 공정을 특징으로 하는, 여기에 기술된 바와 같은 흡착제를 제공하는 것은 이전에는 바람직하지 않은 것으로 여겨졌다. 종래의 흡착제 시스템에서, 이러한 상황은 투석물 나트륨 농도의 과도한 증가를 초래하여 환자에게 나트륨의 과도한 방출을 초래하고 따라서 환자에게 잠재적으로 해로운 상황을 초래할 것으로 예상되었다. 이것은 Ca, Mg 및 K와 교환하여 나트륨을 독점적으로 방출하는 흡착제를 사용함으로써, 가용성 나트륨 공급원의 첨가를 통해 "나트륨 강하"를 방지함으로써, 및 재구성을 표적 투석물 나트륨 농도와 일치하는 농도를 갖는 주입액을 사용하도록 구성함으로써 효율적으로 방지되고 제어된다.

[0048] 본원에서 사용되는 용어 "흡착제"는 광범위하게는 원하는 관심 대상을 흡수할 수 있는 능력을 특징으로 하는 부류의 물질을 가리킨다.

[0049] 본 명세서의 문맥에서 용어 "대사성 폐기물"은 대사 작용에 의해 생성되고 투석물 해독 과정에서 제거되는 것이 바람직한 투석물 내의 모든 구성분, 전형적으로 독성 구성분을 의미한다. 전형적인 대사성 폐기물은 인산염, 요소, 크레아티닌 및 요산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0050] 본원에서 사용되는 용어 "필수 양이온"은 투석 용액에 존재하고 이들의 안전하고 효과적인 사용에 필수적인 나트륨 이온 이외의 양이온을 가리킨다. 이러한 이온은 일반적으로 칼슘 및 마그네슘 이온이지만 칼륨 이온도 존재할 수 있다. 칼슘, 마그네슘 및 칼륨은 흡착제에 의해 제거되며 투석물을 재구성하기 위해 재생된 투석물에 재도입될 필요가 있다.

[0051] 용어 "양이온 당량" 또는 "총 양이온 당량"은 용액 중의 양성자를 제외한 모든 양전하 등가물의 합을 가리킨다. 이것은 mEq/L로 측정된다.

[0052] 용어 "나트륨" 또는 기호 "Na"는 당업계의 숙련가에 의해 잘 이해될 수 있는 바와 같이 원소 자체보다는 나트륨 이온을 나타내기 위해 본 명세서에서 사용될 수 있다. 따라서, 용어 "나트륨", "Na", "나트륨 이온" 및 "Na<sup>+</sup>"는 상호교환 가능하게 사용된다. 마찬가지로, 용어 "칼슘", "마그네슘" 및 "칼륨" 또는 기호 "Ca", "Mg" 및 "K"는 각각 칼슘 이온, 마그네슘 이온 및 칼륨 이온을 나타내기 위해 본 명세서에서 사용될 수 있다.

[0053] 본원에서 사용되는 용어 "소모된 투석물의 공급원"은 투석물의 공급원에 대한 참조이지만 생성된다. 공급원은 생물학적 체액의 재생이 막을 통한 교환에 의해 이루어지는 폐액의 임의의 공급원일 수 있다. 예를 들면, 투석 과정이 혈액 투석이라면 소모된 투석물의 공급원은 혈액 투석 장치의 투석기일 것이다. 이러한 장치에서, 환자 및 투석액물로부터의 혈액의 스트림은 역류이고, 교환은 스트림을 분리하는 막을 가로질러 일어난다. 대안적으로 이것은 예를 들어, 투석물이 교환이 일어나도록 하기 위해 환자의 복강에 도입되는 복막 투석에서와 같이 환자 일 수 있다.

[0054] 본원에서 사용되는 용어 "양이온 교환 입자"는 전형적으로 양으로 하전된 화학종의 용액을 입자의 표면 상에 통과시킴으로써, 이러한 화학종과 접촉할 때 양이온성 또는 양으로 하전된 화학종을 포획 또는 고정시킬 수 있는 입자를 가리킨다.

[0055] 본원에서 사용되는 용어 "음이온 교환 입자"는 전형적으로 음으로 하전된 화학종의 용액을 입자의 표면 상에 통과시킴으로써, 이러한 화학종과 접촉할 때 음이온성 또는 음으로 하전된 화학종을 포획 또는 고정시킬 수 있는 입자를 가리킨다.

[0056] 본원에서 사용되는 용어 "요독증 독소-처리 효소"는 기질로서의 요독증 독소와 반응할 수 있는 효소를 가리킨다. 예를 들면, 요독증 독소-처리 효소는 기질로서의 요소와, 기질로서의 요산과, 또는 기질로서의 크레아티닌과 반응할 수 있는 효소일 수 있다. 요독증 효소는, 예를 들면, 효소가 용액에서 요독증 독소와 반응할 수 있게 하고 요독증 독소의 농도 감소를 측정함으로써 시험관내에서 기능을 갖는지 결정될 수 있다. 요독증 독소-처리 효소의 예는 (요소와 반응하는) 우레아제, (요산과 반응하는) 우리카제, 또는 (크레아티닌과 반응하는) 크레아티닌나제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.



- [0057] 본원에서 사용되는 용어 "요독증 독소"는, 당업계의 숙련가에 의해 잘 이해될 수 있는 바와 같이, 예를 들면, 단백질, 핵산 등의 분해로부터의 폐기물을 포함하는 하나 이상의 화합물을 가리킨다. 요독증 독소의 비제한적인 예는 요소, 요산, 크레아티닌, 및 베타-2( $\beta_2$ ) 마이크로글로불린을 포함한다. 건강한 개체에서, 요독증 독소는 통상적으로 소변을 통해 몸에서 배설된다. 그러나, 특정 개체에서, 요독증 독소는 충분히 빠른 속도로 체내에서 제거되지 않아, 요독증 독성, 즉 생리학적으로 정상 수준의 요독증 독소에 비해 상승된 수준의 적어도 하나의 요독증 독소를 특징으로 하는 질병 또는 증상을 야기한다. 요독증 독소와 관련된 장애의 비제한적인 예는 화학요법을 받는 대상체에서 신장 질환 또는 기능부전, 통풍, 및 요독증 독성을 포함한다.
- [0058] 본원에서 사용되는 용어 "요독증 독소-처리 효소 입자"는 입자 형태의 요독증 독소-처리 효소를 가리킨다. 효소는 생체적합성 고체 지지체에의 공유 결합 또는 물리적 결합에 의해, 또는 가교-결합, 또는 캡슐화, 또는 임의의 다른 수단에 의해 고정될 수 있다.
- [0059] 본원에서 사용되는 용어 "가용성 공급원"은 다른 성분에 첨가되어 다른 성분과 혼합될 수 있거나 별도의 층으로 또는 다른 흡착제 성분으로부터 분리된 구획에 존재할 수 있는 흡착제의 다른 성분과는 별개의 화합물을 가리킨다. 이것은 통상적으로 흡착제의 다른 고체 입자와 상호혼합되는 고체 입자의 형태로 흡착제에 첨가될 것이다.
- [0060] 본원에서 사용되는 용어 "생체적합성(biocompatible)"은 사람이나 동물의 몸에 유해한 생물학적 반응을 일으키지 않는 물질의 특성을 가리킨다.
- [0061] 본원에서 사용되는 용어 "균질한(homogeneous)"은 실질적으로 균일한 혼합물을 가리키며, 이것은 혼합물이 주어진 샘플 전반에 걸쳐 동일한 비율의 다양한 성분을 가지므로 한결같은 혼합물을 생성함을 의미한다. 혼합물의 조성은 실질적으로 전체적으로 동일하지만, 고체 입자 혼합시 혼합이 완전하지 않은 영역이 샘플에 있을 수 있음을 인지할 것이다.
- [0062] 용어 "입자 크기"는 입자의 직경 또는 등가 직경을 가리킨다. 용어 "평균 입자 크기"는 입자의 주된 양은 지정된 입자 크기에 가깝지만 일부 입자는 지정된 크기보다 크고 일부 입자는 지정된 크기보다 작다는 것을 의미한다. 입자 분포의 피크는 지정된 크기를 가질 것이다. 따라서, 예를 들면, 평균 입자 크기가 50 마이크로론인 경우, 50 마이크로론보다 더 큰 일부 입자와 50 마이크로론보다 더 작은 일부 입자가 존재할 것이다.
- [0063] 본원에서 사용되는 용어 "재생하다" 또는 "재생된"은 흡착제에 의한 요독증 독소의 파괴 및/또는 흡수에 의해 투석물을 해독하는 작용을 가리킨다.
- [0064] 본원에서 사용되는 용어 "재생된 투석물"은 흡착제에 의한 요독증 독소의 파괴 및/또는 흡수에 의해 해독된 투석물을 가리킨다.
- [0065] 본원에서 사용되는 용어 "재구성하다" 또는 "재구성된"은 재생된 투석물을 투석 전 신선한 투석물과 본질적으로 동일한 상태 및 화학적 조성으로 전환시키는 작용을 가리킨다.
- [0066] 본원에서 사용되는 용어 "재구성된 투석물"은 투석 전 신선한 투석물과 본질적으로 동일한 상태 및 화학적 조성으로 전환된 투석물을 가리킨다.
- [0067] 본원에서 사용되는 용어 "주로"는 어느 정도의 또 다른 상황 또는 상태가 또한 최소한의 정도로 발생할 가능성을 배제하지 않으면서 대개 또는 주로 발생하는 상황 또는 상태를 나타내기 위한 것이다. 예를 들면, 이것은 >80% 또는 >90% 또는 >95% 또는 99% 이상일 수 있다. 의심의 여지를 피하기 위해, 모든 다른 상황을 제외하고 오직 그 상황이나 상태가 발생할 가능성이 이 용어에 의해 커버된다.
- [0068] 단어 "실질적으로"는 "완전히"를 배제하지 않으며, 예를 들어 Y를 "실질적으로 함유하지 않는" 조성물은 Y를 완전히 함유하지 않을 수 있다. 필요한 경우, 단어 "실질적으로"는 본 발명의 정의로부터 생략될 수 있다.
- [0069] 달리 명시하지 않는 한, 용어 "포함하는" 및 "포함한다", 및 이의 문법적 변형은 이들이 인용된 요소를 포함하지만 언급되지 않은 추가의 요소의 포함도 허용하도록 "개방적" 또는 "포괄적" 언어를 나타내기 위한 것이다. 용어는 또한 문맥이 이것을 필요로 하는 경우에 "로 이루어진"이라는 용어와 동등한 독점적인 의미를 제공받을 수 있다.
- [0070] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은, 제형의 성분 농도의 맥락에서, 전형적으로 명시된 값의  $\pm 5\%$ , 보다 전형적으로 명시된 값의  $\pm 4\%$ , 보다 전형적으로 명시된 값의  $\pm 3\%$ , 보다 전형적으로 명시된 값의  $\pm 2\%$ , 보다 더 전형적으로 명시된 값의  $\pm 1\%$ , 보다 더 전형적으로 명시된 값의  $\pm 0.5\%$ 를 의미한다.

- [0071] 본 기재내용 전반에 걸쳐, 특정 양태들이 범위 형식으로 개시될 수 있다. 범위 형식으로의 설명은 단지 편의상 및 간략화를 위한 것이며, 개시된 범위의 범위에 대한 융통성없는 제한으로 해석되어서는 안됨을 이해해야 한다. 따라서, 범위의 설명은 가능한 모든 하위-범위 뿐만 아니라 그 범위 내의 개별 수치를 구체적으로 개시하는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들면, 1 내지 6과 같은 범위의 설명은 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 하위-범위 뿐만 아니라 그 범위 내의 개별 수치, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 및 6을 구체적으로 개시하는 것으로 간주되어야 한다. 이것은 범위의 폭에 관계없이 적용된다.
- [0072] 요독증 독소-처리 효소는 요독증 독소-처리 효소 입자에 대한 고정화를 제공할 수 있는 임의의 공지된 지지체 물질 상에 고정화될 수 있다. 고정화는 알루미늄 상의 흡착과 같은 물리적 수단에 의해 이루어질 수 있다. 하나의 양태에서 비-고정화된 효소가 사용된다. 대안적으로, 또 다른 방법이 효소를 암모니아로 전환시키는데 사용된다.
- [0073] 하나의 양태에서, 지지체 물질은 효소가 공유 결합되는 생체적합성 기질이다. 생체적합성 물질은 탄수화물-기반 중합체, 유기 중합체, 폴리아미드, 폴리에스테르, 또는 무기 중합체성 물질일 수 있다. 생체적합성 기질은 하나의 물질로 구성된 균일한 기질이거나 적어도 두 개의 물질로 구성된 복합 기질일 수 있다. 생체적합성 기질은 셀룰로스, 유퍼짓(Eupergit), 이산화규소(예를 들어, 실리카 겔), 인산지르코늄, 산화지르코늄, 나일론, 폴리카프로락톤 및 키토산 중의 적어도 하나일 수 있다.
- [0074] 하나의 양태에서, 생체적합성 기질 상의 요독증 독소-처리 효소의 고정화는 글루타르산 알데히드 활성화, 에폭시 그룹으로의 활성화, 에피클로로하이드린 활성화, 브로모아세트산 활성화, 시아노겐 브로마이드 활성화, 티올 활성화, 및 N-하이드록시석신이미드 및 디이미드 아미드 커플링으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 고정화 기술에 의해 수행된다. 사용되는 고정화 기술은 또한 (3-아미노프로필) 트리에톡시실란, (3-글리시딜옥시프로필) 트리에톡시실란 또는 (3-머캅토프로필) 트리에톡시실란과 같은 실란-기반 링커의 사용을 포함할 수 있다. 생체적합성 기질의 표면은 텍스트란 또는 폴리에틸렌글리콜과 같은 반응성 및/또는 안정화 층, 및 에틸렌디아민, 1,6-디아미노헥산, 티오글리세롤, 머캅토에탄올 및 트레할로스와 같은 적절한 링커- 및 안정화제 분자로 추가로 관능화될 수 있다. 요독증 독소-처리 효소는 정제된 형태로, 또는 작두콩(Jack Bean) 또는 다른 적합한 우레아제 공급원으로부터의 우레아제의 추출물과 같은 조 추출물의 형태로 사용될 수 있다.
- [0075] 요독증 독소-처리 효소 입자는 효소를 탄산암모늄으로 전환시킬 수 있다. 하나의 양태에서 요독증 독소-처리 효소는 우레아제, 우리카제 및 크레아티나나제 중의 적어도 하나이다. 바람직한 양태에서, 요독증 독소-처리 효소는 우레아제이다.
- [0076] 하나의 양태에서, 요독증 독소-처리 효소 입자는 우레아제 입자이다.
- [0077] 하나의 양태에서 요독증 독소-처리 효소 입자는 약 10 마이크론 내지 약 1000 마이크론, 약 100 마이크론 내지 약 900 마이크론, 약 200 마이크론 내지 약 900 마이크론, 약 300 마이크론 내지 약 800 마이크론, 약 400 마이크론 내지 약 700, 500 마이크론 내지 약 600 마이크론, 약 25 마이크론 내지 약 250 마이크론, 약 25 마이크론 내지 약 100 마이크론, 약 250 마이크론 내지 약 500 마이크론, 약 250 마이크론 내지 약 1000 마이크론, 약 125 마이크론 내지 약 200 마이크론, 약 150 마이크론 내지 약 200 마이크론, 약 100 마이크론 내지 약 175 마이크론, 및 약 100 마이크론 내지 약 150 마이크론 범위의 평균 입자 크기를 갖는다.
- [0078] 하나의 양태에서, 1000 내지 10000 단위의 우레아제가 상기 생체적합성 기질 상에 고정화된다. 고정화된 우레아제 및 기질의 전체 중량은 0.5 g 내지 30 g에 이른다.
- [0079] 하나의 양태에서, 양이온 교환 입자는 양성자화된 형태의 비정질, 수-불용성 금속 인산염을 포함한다. 하나의 양태에서 금속은 티타늄, 지르코늄, 하프늄 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 하나의 양태에서, 이의 인산염이 물에 난용성인 금속은 지르코늄이다. 난용성 인산염은 물에서 10 mg/L 이하의 용해도를 갖는 인산염으로서 본원에서 이해되어야 한다. 바람직하게는, 양이온 교환 입자는 암모늄 이온을 주로 수소 이온으로 교환하고 필수 양이온을 나트륨 이온으로 교환하도록 구성된 인산지르코늄 입자이다.
- [0080] 하나의 양태에서 양이온 교환 입자는 합성 동안 낮은 pH로 설정함으로써 암모늄 이온을 주로 수소 이온으로 교환하고 필수 양이온을 나트륨 이온으로 교환하도록 구성된다. 이러한 특성을 최적화하기 위해, 양이온 교환 입자는 전형적으로 합성 동안 낮은 pH 및 낮은 나트륨 부하로 설정된다. 하나의 양태에서 양이온 교환체는 산의 존재하에서 합성된다. pH는 목적하는 차등 교환 거동을 제공하는 수준으로 pH를 상승시키기 위해 수산화나트륨과 같은 염기로의 적정에 의해서와 같이 원하는 수준으로의 조절에 의해 설정된다. 적정은 또한 칼슘, 마그네슘 및 칼륨에 대한 나트륨의 원하는 교환을 가능하게 하기에 충분한 부하량의 나트륨을 양이온 교환 입자에 제

공하는 역할을 한다. 하나의 양태에서 양이온 교환 물질은 인산지르코늄이다. 이것은, 예를 들면, 염기성 황산지르코늄(BZS) 또는 탄산지르코늄으로부터 인산과의 반응에 의해서와 같이 종래의 공정으로 합성될 수 있다. 다른 산들이 사용된다면 인산염 그룹의 공급원이 제공되어야 한다. 전형적으로 pH는 반응 생성물을 염기로 적정함으로써 3.5 내지 5.0, 유리하게는 약 4.5 범위로 설정된다.

[0081] 인산지르코늄 입자는 약 10 마이크론 내지 약 1000 마이크론, 약 100 마이크론 내지 약 900 마이크론, 약 200 마이크론 내지 약 900 마이크론, 약 300 마이크론 내지 약 800 마이크론, 약 400 마이크론 내지 약 700, 500 마이크론 내지 약 600 마이크론, 약 25 마이크론 내지 약 200 마이크론 또는 약 25 마이크론 내지 약 150 마이크론 또는 약 25 마이크론 내지 약 80 마이크론 또는 약 25 마이크론 내지 약 50 마이크론 또는 약 50 마이크론 내지 약 100 마이크론 또는 약 125 마이크론 내지 약 200 마이크론, 또는 약 150 마이크론 내지 약 200 마이크론, 또는 약 100 마이크론 내지 약 175 마이크론, 또는 약 100 마이크론 내지 약 150 마이크론 또는 약 150 마이크론 내지 약 500 마이크론, 또는 약 250 마이크론 내지 약 1000 마이크론 범위의 평균 입자 크기를 가질 수 있다. 인산지르코늄 입자는 인산지르코늄 입자에 대한 고정화를 제공할 수 있는 임의의 공지된 지지체 물질 상에 고정화될 수 있다. 하나의 양태에서, 지지체 물질은 생체적합성 기질이다. 하나의 양태에서, 인산지르코늄 입자의 고정화는 입자를 사전결정된 용적으로 물리적으로 압축하는 것이다. 하나의 양태에서, 인산지르코늄 입자의 고정화는 인산지르코늄, 또는 인산지르코늄과 적합한 세라믹 물질의 혼합물을 소성시킴으로써 달성된다. 생체적합성 기질은 하나의 물질로 구성된 균일한 기질이거나 적어도 두 개의 물질로 구성된 복합 기질일 수 있다.

[0082] 적절한 양이온 교환 물질은 암모늄 이온을 주로 수소 이온으로 교환하고 필수 양이온을 나트륨 이온으로 교환하도록 구성된 물질이다. 이러한 특성은 물질의 이온 교환 능력을 측정함으로써 결정될 수 있다. 칼슘, 마그네슘 및/또는 칼륨 이온의 존재하에 시간 경과에 따른 나트륨 이온 농도의 변화를 측정하면 나트륨 이온 농도가 증가해야 하지만 요소의 분해에 의해 생성된 암모늄 이온이 존재하더라도 칼슘, 마그네슘 및/또는 칼륨 이온의 부재하에서는 변화가 없을 것이다.

[0083] 음이온 교환 입자는 수산화물-, 탄산염-, 아세테이트-, 및/또는 락테이트-짝이온 형태의 비결정질이고 부분 수화된 수-불용성 금속 산화물로 이루어질 수 있으며, 여기서 금속은 티타늄, 지르코늄, 하프늄 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 하나의 양태에서, 금속은 지르코늄이다. 음이온 교환 입자는 산화지르코늄 입자일 수 있다. 바람직하게는, 음이온 교환 입자는 함수(hydrous) 산화지르코늄 입자이다.

[0084] 하나의 양태에서 음이온 교환 입자는 알칼리성 pH로 설정된다. 하나의 양태에서 이들은 7 내지 14 범위의 pH로 설정된다. 하나의 양태에서 이들은 12 내지 13 범위의 pH로 설정된다. 이를 달성하는 한 가지 방법은 음이온 교환 입자를 염기로 포화시키는 것이다. 하나의 양태에서, 염기는 수산화나트륨, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 수산화칼륨, 수산화마그네슘, 수산화칼슘, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 탄산암모늄 및 수산화암모늄으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게는 염기는 수산화나트륨, 탄산나트륨 및 중탄산나트륨으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 알칼리성 음이온 교환 입자는 특히 상기한 바와 같은 산성 양이온 교환 입자와 조합될 때 각각 암모늄 및 Ca/Mg/K에 대해 원하는 선택적 흡착제 교환 특성을 생성시키는데 바람직하다. 음이온 교환 물질로서 사용되는 금속 산화물은 전형적으로 탄산염과 같은 전구체를 수산화물과의 반응에 의해 산화물로 전환시킨 다음 임의로 적정하여 합성되며, 생성물을 세척하지 않으면 생성물 내에 과량의 수산화물이 보유될 것임을 인지할 것이다. 나트륨 염이 사용되면 염기가 나트륨 이온의 공급원으로 작용할 수 있으므로, 세척하지 않은 음이온 교환 입자가 사용되는 경우 수산화나트륨이 바람직하다.

[0085] 산화지르코늄 입자는 약 10 마이크론 내지 약 1000 마이크론, 약 100 마이크론 내지 약 900 마이크론, 약 200 마이크론 내지 약 900 마이크론, 약 300 마이크론 내지 약 800 마이크론, 약 400 마이크론 내지 약 700, 500 마이크론 내지 약 600 마이크론, 약 10 마이크론 내지 약 200 마이크론 또는 약 10 마이크론 내지 약 100 마이크론 또는 약 10 마이크론 내지 약 30 마이크론 또는 약 10 마이크론 내지 약 20 마이크론 또는 약 20 마이크론 내지 약 50 마이크론 또는 약 25 마이크론 내지 약 50 마이크론 또는 약 30 마이크론 내지 약 50 마이크론 또는 약 40 마이크론 내지 약 150 마이크론 또는 약 80 마이크론 내지 약 120 마이크론 또는 약 160 마이크론 내지 약 180 또는 약 25 마이크론 내지 약 250 또는 약 250 마이크론 내지 약 500 또는 약 250 마이크론 내지 약 1000 마이크론 범위의 평균 입자 크기를 가질 수 있다. 산화지르코늄 입자는 산화지르코늄 입자에 대해 고정화를 제공할 수 있는 임의의 공지된 지지체 물질 상에 고정화될 수 있다. 하나의 양태에서, 인산지르코늄 입자의 고정화는 입자를 사전결정된 용적으로 물리적으로 압축하는 것이다. 하나의 양태에서, 산화지르코늄 입자의 고정화는 산화지르코늄, 또는 산화지르코늄과 적합한 세라믹 물질의 혼합물을 소성시킴으로써 달성된다. 하나의 양태에서, 지지체 물질은 생체적합성 기질이다. 생체적합성 물질은 탄수화물-기반 중합체, 유기 중합체, 폴리



아미드, 폴리에스테르, 폴리아크릴레이트, 폴리에테르, 폴리올레핀 또는 무기 중합체성 또는 세라믹 물질일 수 있다. 생체적합성 기질은 셀룰로스, 유퍼짓(Eupergit), 이산화규소, 나일론, 폴리카프로락톤 및 키토산 중의 적어도 하나일 수 있다.

- [0086] 하나의 양태에서, 산화지르코늄 입자는 인산염 이온 및 다른 음이온을 흡수할 수 있는 임의의 입자로 대체될 수 있다. 바람직하게는, 입자는 인산염, 불화물, 질산염 및 황산염의 이온을 포함하는 그룹으로부터 선택된 음이온을 흡수할 수 있다. 산화지르코늄 입자는 또한 흡수된 음이온과 교환하여 아세테이트, 락테이트, 중탄산염 및 수산화물과 같은 이온을 방출할 수 있다. 하나의 양태에서, 산화지르코늄 입자는 철, 알루미늄 및 비소, 비스무트, 카드뮴, 코발트, 구리, 납, 수은, 니켈, 팔라듐 및 은으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 중금속에 대한 양호한 결합제이기도 하다.
- [0087] 하나의 양태에서 양이온 교환 입자 대 음이온 교환 입자의 비는 1:1 내지 5:1의 범위이다. 하나의 양태에서 양이온 교환 입자 대 음이온 교환 입자의 비는 2:1 내지 3:1의 범위이다. 하나의 양태에서 양이온 교환 입자 대 음이온 교환 입자의 비는 약 2.4:1이다. 음이온 교환체는 저 pH 양이온 교환체를 위한 pH 완충제로서 작용하지만, 이 비율에서, 음이온 교환체 입자의 완충 용량만으로는 양이온 교환체에 의한 산성화 및 나트륨 농도 강하를 보상하기에 불충분하다.
- [0088] 흡착제는 나트륨의 가용성 공급원을 포함한다. 나트륨의 제공은 나트륨 농도의 초기 강하를 극복한다. 따라서 본 발명에 따르는 흡착제 물질은 투석 공정의 초기 단계에서 종래의 물질에 비해 더 적은 나트륨 이온 농도 강하를 나타낼 것이다. 이상적으로 나트륨 이온 농도의 초기 강하는 없을 것이다.
- [0089] 하나의 양태에서 나트륨 이온의 가용성 공급원은 가용성 염의 입자일 수 있다. 하나의 양태에서 가용성 염은 염기성 염이다. 하나의 양태에서 가용성 염은 탄산나트륨, 중탄산나트륨 및 수산화나트륨으로 이루어진 그룹 중의 하나 이상으로부터 선택된다. 이것은 또한 염화나트륨과 같은 중성 염, 또는 예를 들어 락트산나트륨 또는 아세트산나트륨과 같은 약산의 염일 수 있다.
- [0090] 목적하는 교환 선택성의 생성은 합성 동안 흡착제 물질의 비교적 낮은 Na-부하를 필요로 한다. 따라서 흡착제 물질에 의해 야기된 초기 Na-강하를 극복하기 위해 별도의 나트륨 이온 공급원을 첨가할 필요가 있다.
- [0091] 흡착제는 요소의 분해에서 생성되고 투석물에서 환자로부터 운반되는 중탄산염을 포함한다. 양이온 교환체로부터 방출된 수소 이온으로의 중화로 인해 중탄산염 농도의 초기 강하가 있으며, 이것이 이산화탄소의 형성을 초래한다. 탄산염 및/또는 중탄산염은 염을 흡착제에 직접 첨가하여 보충함으로써 도입될 수 있다. 이것은, 예를 들면, 탄산나트륨, 중탄산나트륨을 도입함으로써, 또는 아세트산나트륨 또는 락트산나트륨과 같은 약산 염을 도입하여 투석물 중의 중탄산염을 증가시킴으로써 이루어질 수 있다. 나트륨 염은 나트륨의 공급원으로서 작용할 수도 있기 때문에 바람직하다. 또한 음이온 교환체의 양은 저 pH 양이온 교환체를 보충하기에 불충분하기 때문에 pH 균형이 달성될 필요가 있다. 균형은 예를 들어, 수산화나트륨, 탄산나트륨 또는 중탄산나트륨과 같은 염기성 물질의 도입에 의해 달성될 수 있다. 이러한 화합물들은 각각의 강하를 해결하기 위해 별도로 첨가될 수 있지만, 탄산나트륨 또는 중탄산나트륨의 도입이 모든 결핍을 해결하며; 따라서 탄산나트륨 및 중탄산나트륨이 나트륨 이온의 바람직한 공급원임을 인지할 것이다.
- [0092] 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 흡착제는 주로 요소를 CO<sub>2</sub>로 전환시켜 흡착제-기반 투석물 재생의 화학적 성질이 소모된 투석물의 요소 농도와는 대체로 무관한 것으로 믿어진다. 제1 단계에서, 소모된 투석물에 함유된 요소가 암모늄 및 중탄산염으로 전환된다. 제2 단계에서, 이온 교환체가 암모늄을 주로 양성자로 교환한다. 그 후 양성자는 중탄산염과 재조합하여 CO<sub>2</sub>를 형성하며, 이것은 시스템으로부터 방출된다. 칼슘, 마그네슘 및 칼륨과 같은 양이온은 주로 나트륨으로 교환된다. 유리하게는, 흡착제는 계산된 양의 탄산나트륨 및/또는 중탄산나트륨을 함유하는 균질 혼합물이다. 탄산나트륨/중탄산나트륨의 첨가는 흡착제의 교환 특성을 변화시키지 않으면서 재생된 투석물 중의 나트륨 농도에 영향을 미친다.
- [0093] 흡착제는 임의로 CO<sub>2</sub> 방출을 촉진하기 위해 탄산 탈수효소를 함유할 수 있다. 탄산 탈수효소는 이산화탄소와 물을 탄산, 양성자 및 중탄산염 이온으로 전환시키는 반응을 촉매한다. 예를 들자면, 인간 또는 소 적혈구로부터의 탄산 탈수효소 및 재조합 인간 탄산 탈수효소가 사용될 수 있다. 탄산 탈수효소는 요독증 독소-처리 효소 입자에 대해 이전에 기술된 바와 같이 임의의 공지된 지지체 물질 상에 고정화될 수 있다. 탄산 탈수효소는 요독증 독소-처리 효소 입자에 별도로 또는 동일 입자에 고정화될 수 있다.
- [0094] 하나의 양태에서 흡착제는 유기 화합물 흡수제를 추가로 포함한다. 유기 화합물 흡수제는 요독증 독소-처리 효

소 입자 및 양이온 교환 입자 및/또는 음이온 교환 입자와 상호혼합될 수 있거나, 별도의 층을 형성할 수 있다. 유기 화합물 흡수제는, 다른 것들 중에서도, 활성탄, 분자체, 제올라이트 및 규조토로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 유기 화합물 흡수제 입자는 활성탄 입자일 수 있다. 하나의 양태에서, 일차 층의 유기 화합물 흡수제는 활성탄 필터 패드이다. 또 다른 양태에서, 유기 화합물 흡수제는 활성탄 입자를 포함한다.

[0095] 활성탄 입자는 약 10 마이크로미터 내지 약 1000 마이크로미터, 약 10 마이크로미터 내지 약 250 마이크로미터, 약 20 마이크로미터 내지 약 200 마이크로미터, 약 25 마이크로미터 내지 약 150 마이크로미터, 약 50 마이크로미터 내지 약 100 마이크로미터, 약 25 마이크로미터 내지 약 250 마이크로미터 또는 약 100 마이크로미터 내지 약 200 마이크로미터 또는 약 100 마이크로미터 내지 약 150 마이크로미터 또는 약 150 마이크로미터 내지 약 300 마이크로미터 또는 약 200 마이크로미터 내지 약 300 마이크로미터 또는 약 400 마이크로미터 내지 약 900 마이크로미터 또는 약 500 마이크로미터 내지 약 800 마이크로미터 또는 약 600 마이크로미터 내지 약 700 마이크로미터 또는 약 250 마이크로미터 내지 약 500 마이크로미터 또는 약 250 마이크로미터 내지 약 1000 마이크로미터 범위의 평균 입자 크기를 가질 수 있다.

[0096] 하나의 양태에서, 활성탄 입자는 유기 화합물을 흡수할 수 있는 임의의 입자로 대체될 수 있다. 바람직하게는, 입자는 교환시 어떠한 것도 방출하지 않으면서 크레아티닌, 요산 및 다른 작은 및 중간 크기의 유기 분자를 포함하는 그룹으로부터 선택된 유기 화합물 및/또는 유기 대사물을 흡수할 수 있다. 활성탄 입자는 공간 경제의 목적을 위해 사전결정된 용적으로 물리적으로 압축될 수 있다. 하나의 양태에서, 활성탄 입자는 활성탄 필터 패드로 물리적으로 압축된다.

[0097] 본 발명은 또한 요소를 암모늄 이온으로 전환시키는 고정화된 요독증 독소-처리 효소 입자를 암모늄 이온을 주로 수소 이온으로 교환하고 필수 양이온을 나트륨 이온으로 교환하도록 구성된 양이온 교환 입자와 혼합하는 단계를 포함하고, 나트륨 공급원을 제공하는 단계 및 임의로 음이온 교환입자 및/또는 유기 화합물 흡수제 입자를 혼합하는 단계를 추가로 포함하는 흡착제의 제조 방법을 제공한다.

[0098] 하나의 양태에서, 흡착제는 적어도 하나의 카트리지에 수용된다. 흡착제 카트리는 투석 장치로부터 쉽게 제거될 수 있도록 구성될 수 있다. 흡착제 카트리는 또한 콤팩트할 수 있고 마모 및 인열에 내성인 물질로 이루어질 수 있다. 카트리는 탄력있고, 화학적으로 및 생물학적으로 비활성인 물질로부터 제조될 수 있다. 카트리는 또한 누출없이 투석 장치의 유동 시스템 내의 압력을 견딜 수 있다. 카트리는 가열 살균, 에틸렌 옥사이드 살균 및 이온화 방사선 살균과 같은 살균 조건을 견딜 수 있는 물질로부터 제조될 수 있다. 하나의 양태에서, 흡착제 카트리는 아크릴로니트릴 부타디엔 스티렌으로 이루어진다. 흡착제 카트리는 또한 폴리 카보네이트, 폴리프로필렌 또는 폴리에틸렌으로 이루어질 수 있다. 하나의 양태에서, 필터 패드 및 필터지가 또한 흡착제 카트리의 입구 및 출구에 및/또는 흡착제 내의 각 층 사이에 위치하여 흡착제의 층에서 발생하는 입자를 여과 제거할 수 있다.

[0099] 본 발명은 또한 대사성 폐기물이 본 발명의 흡착제와의 접촉을 통해 제거된 투석액을 보충하기 위해  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  및  $K^+$ 와 같은 사전결정된 양의 양이온이 첨가된 투석물을 재생하는 방법에 관한 것이다. 투석 후, 소모된 투석물은 공지된 양의 양이온을 함유할 것이며, 따라서 흡착제로부터 상응하는 양의 나트륨 이온을 방출할 것이다; 따라서 재생된 투석물 중의 나트륨 이온 농도는 투석물을 재구성하기 위해 이전에 첨가된 양이온의 양에 의해 결정된다. 시스템은 주로 요소를  $CO_2$ 로 전환시키고, 주로 칼슘, 마그네슘 및 칼륨과 같은 양이온을 나트륨과 교환하는 흡착제를 사용한다. 주입액의 농도는 Ca, Mg 및 K로 재구성하기 위해 사용된 주입액 용적과 재조합될 때 주입액의 구성분(Ca, Mg, K)에 대해 교환된 나트륨의 양이 원하는 표적 나트륨 농도를 초과하도록 선택된다. 따라서 투석물 재생 및 재구성을 위한 시스템은 본질적으로 조절된 주입 시스템을 포함한다. 시스템은 특정 나트륨 프로파일을 생성하거나, 피드백 제어 시스템을 필요로 하지 않으면서 재생된 투석물에서 일정한 나트륨 농도를 유지할 수 있다.

[0100] 본 발명의 하나의 이점은 투석 용액 중의 나트륨 수준을 원하는 범위 내에서 유지할 수 있는 능력이다. 이것은 환자의 혈액 중의 증가된 또는 감소된 나트륨 수준의 결과로서 환자가 겪는 불편함을 줄이는데 도움을 줄 수 있다.

[0101] 본 발명의 시스템은 종래의 투석 장치보다 상당히 더 작은 변화로 투석물 나트륨 농도를 제어할 수 있다. 예를 들면, 표적 농도의  $\pm 5\%$ 의 정확도가 달성될 수 있다. 예를 들면 시스템은 투석물 나트륨 농도를 132 내지 145 mEq/L의 범위 내에서 유지할 수 있다. 게다가, 특정 농도 프로파일이, 예를 들어 "나트륨 모델링"에 대해 이용 가능하며,  $\pm 5\%$  정확도로 동등하게 달성될 수 있다. 중탄산염 및 염화물 농도는 선행 기술에서보다 상당히 잘 제어된다.

- [0102] 본 발명의 흡착제 시스템은 전해질 재주입을 위해 염화물 염의 사용을 허용하는 반면 이전 시스템은 투석물 완충 시스템(완충액 농도 및 Cl 농도)을 생리학적 범위 내에서 유지하기 위해 아세트이트 염과 같은 약산의 염을 사용해야 했다. 아세트이트 염은 염화물 염보다 무균이며 안정한 형태(살균 및 저장 중 조성의 변화)로 제공되기 위해 더 많은 비용이 들며 더 번거롭다. 그러나, 본 발명은 Ca, Mg 및 K의 염화물 염에 기초한 주입 용액을 제공할 수 있는 가능성을 허용하지만, 시스템은 이들 염에 제한되지 않는다. 염화물 염은 총 염 농도 또는 주입 비를 변화시키지 않으면서 부분적으로 락테이트 염으로 대체될 수 있다. 락테이트에 의한 염화물의 부분 대체만이 있기 때문에, 생성되는 주입 용액은 용해도 문제에 의해 제한되지 않을 것이다. 유리하게는, 이러한 혼합된 염 용액은 재생된 투석물의 완충 용량을 증가시키는데 사용되어 환자의 산증을 막을 수 있다. 보다 유리하게는, 이러한 용액은 비경구 주입용의 상업적으로 이용 가능한 용액과 유사할 수 있으며, 증기 멸균에 적합할 수 있다.
- [0103] 생성된 시스템은 선행 기술과 비교하여 단순하고, 강건하며, 작고, 비용 효율적이고, 보다 적은 부품 수를 갖는다. 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 이것은 암모늄을 주로 양이온으로 교환하는 반면 2가 양이온 및 칼륨은 주로 나트륨으로 교환되는 흡착제의 특성으로 인한 것으로 믿어진다. 이것은 흡착제 합성 동안 pH를 낮추고 나트륨 부하량을 낮추도록 의도적으로 설정된 흡착제 이온 교환 설계(인산지르코늄)의 결과이다. 놀랍게도, 칼슘, 마그네슘 및 칼륨에 대한 양이온 교환 특성은 흡착제 pH에 무관한 반면 암모늄 교환 특성은 pH에 크게 의존하는 것으로 밝혀졌다. 이것은 암모늄에서 양성자로의 교환에는 유리한 반면 칼슘, 마그네슘 및 칼륨에서 나트륨으로의 교환에 대해서는 영향을 미치지 않는 pH를 갖는 이온 교환 물질을 생성하게 한다. 본 발명의 흡착제는 이온 교환 선택성을 방해하지 않으면서 재생된 투석물의 pH를 원하는 표적 범위, 예를 들어 6.0 내지 8.0 내로 유지하기 위해 이러한 최적화된 인산지르코늄을 알칼리 pH 함수 산화지르코늄과 조합한다. 이 시스템은 투석의 초기 단계에 대략 100 mEq/L의 투석물 Na-농도로의 현저한 Na-강하를 겪는다. 이러한 Na-강하를 막기 위해, 계산된 양의 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 염화나트륨 또는 수산화나트륨이 균질 흡착제 혼합물에 첨가된다.
- [0104] 결과적으로, 재생된 투석물 중의 나트륨 농도는 소모된 투석물 중의 암모늄(즉, 요소) 농도와 무관하다. 오히려, 나트륨 교환의 절대량은 소모된 투석물 중의 칼슘, 마그네슘 및 칼륨의 농도에 따라 좌우되며, 이것은 알려져 있고 경미한 변동을 겪는다. 이러한 농도는 실제로 투석 시스템에서 투석물 재생 및 재구성 과정에 의해 결정된다. 예를 들면, 전형적인 K, Ca 및 Mg 농도는 2, 3 및 1 mEq/L이다. 즉, 재생 과정 동안 방출되는 나트륨의 실제 양은 알려져 있으며, 재생 과정 동안 시스템에 의해 결정된 K, Ca 및 Mg 농도에 직접적으로 의존한다. 이것은 K, Ca 및 Mg를 투여하는데 사용된 용액의 농도를 계산하여, 이 농축물의 주입을 통한 용적 증가가 K, Ca 및 Mg의 이온 교환에 의해 야기된 나트륨 증가와 정확하게 일치하게 한다. 예를 들면, K, Ca 및 Mg 용액의 농도는 K, Ca 및 Mg의 조합된 당량에 대한 대가로 방출된 나트륨의 당량이 예를 들어 138 mEq/L의 원하는 표적 Na 농도를 생성하기 위한 용액의 필요 용적에 의해 충족되도록 설정될 수 있다. 예를 들면, 3 mEq/L의 K, 3 mEq/L의 Ca 및 1 mEq/L의 Mg를 함유하는 1L의 소모된 투석물의 재생은 5 내지 7 mEq, 예를 들어 7 mEq의 나트륨의 총 방출을 초래할 수 있다. 본 발명의 시스템은 유리하게는 농축물 용액을 투여하여 K, Ca 및 Mg를 재구성하며, 이것은 상기 1L의 소모된 투석물을 재구성하기 위해 51 mL의 총 용적을 갖는다. 따라서 7 mEq의 나트륨 증가는 51 mL의 용적 증가에 직면하며, 이것은 공식적으로 첨가된 유체 성분에서  $7/0.051 \text{ mEq/L} = 138 \text{ mEq/L}$ 의 나트륨 농도를 초래한다. 결정적으로, 이 농도는 표적 농도와 동일하며 따라서 1.051L의 총 재생 용적 중의 나트륨 농도에는 영향을 미치지 않는다. 이 모델에 기초하여, 재생된 투석물과 K, Ca 및 Mg 농축물의 바람직한 혼합 비는 1000:51이다. 이러한 혼합 비는 경험적 최적화에 의해 더욱 미세-조정될 수 있는 이상적인 계산을 기반으로 한다는 것을 주지해야 한다. 실제로 나트륨 이온과 필수 이온의 농도는 의사에 의해 처방된다. 몇 가지 구성이 제공될 수 있는데, 이것은 주입 용액의 조성 또는 주입 용액의 투여 용적에 따라 다를 수 있다. 나트륨 농도에 관한 정상 상태가 유지될 수 있다. 대안적으로, 다른 혼합 비는 나트륨 모델링에서와 같이 표적 농도로부터 의도적으로 벗어날 수 있다. 대안적으로, Ca, Mg, K 및 Na의 상이한 표적 농도는 상이한 농축 용액 및 상이한 주입 용적 비를 사용하여 달성될 수 있다.
- [0105] 하나의 양태에서 주입 농축물 용액은 주입 후 투석물의 정확한 삼투압을 보장하기 위해 글루코스와 같은 삼투제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0106] 하나의 양태에서 주입 농축물 용액은 염화나트륨과 같은 추가의 염을 추가로 포함할 수 있으며, 이것은 가변 성분, 또는 상이한 표적 농도의 Ca, Mg 및 K를 다른 염화물 염으로 대체하는 "플레이스홀더(placeholde)"로서 기능할 수 있다. 유리하게는, 이것은 동일한 주입 용적 비를 사용하여 모두 투여될 수 있는 일련의 주입 농축물의 제공을 가능하게 함으로써 장치 설계를 용이하게 한다. 예를 들면, 이러한 농축물 용액은 또한 의도적으로

낮은 염화나트륨 농도를 함유할 수 있으며, 따라서 주입 후 투석물에서 음의 나트륨 구배를 생성하게 한다.

본 발명의 특정 측면을 구체화하는 비-제한적인 실시예가 이하에서 기술될 것이다.

#### 도면의 상세한 설명

상이한 규모의 두 가지 실험 설정이 사용되었다. 차이는 표 1에 나타난 바와 같았다.

표 1

	소형 크기	실물 크기
총 용적	투석물 + 모의 환자 혈액 300 mL 주입액 30-140 mL	투석물 2 L 주입액 4-5 L 모의 환자 40 L
투석물 유속	9.1 mL/min	300 mL/min
주입액 유속	0.126 - 0.583 mL/min	15 - 20 mL/min
총 치료제 용적	2.18 L	72 L
시간	4 h	4 h
총 요소 시험	19 mmol	640 mmol (18g 요소-N)
총 염 주입	15 mEq	500 mEq

#### 주입/독소 용액의 성분:

· 양이온 주입액:  $\text{Ca}^{2+}$  - 1.5 mmol/L,  $\text{Mg}^{2+}$  - 0.5 mmol/L,  $\text{K}^{+}$  - 3.0 mmol/L; 및

· 독소: 요소 - 8.9 mmol/L, 크레아티닌 - 370  $\mu\text{mol/L}$  및 인산염 - 1.3 mmol/L.

종래의 흡착제 투석 장치에서는, 6 L의 투석물과 1 L 이하의 주입액이 사용된다. 본 발명의 양태에서는, 2 L의 투석물과 4 내지 5 L의 주입액이 사용된다. 따라서, 투석 요법을 완료하는데 필요한 총 유체 용적은 종래의 흡착제 투석과 비교하여 본 발명에서 상대적으로 변하지 않는다. 종래의 흡착제 투석은 나트륨, 중탄산염 및 pH의 변화를 완충시키기 위해 큰 투석물 저장소 용적(REDY 시스템의 경우 6L 정도로 큼)을 사용하는 반면; 주입액은 보다 작은 용적(1L)로 유지되었다. 본 발명에서는, 필요한 주입을 달성하기 위해 더 큰 주입액 용적이 사용되지만, 투석물 저장조는 더 이상 버퍼 용적으로서 작용할 필요가 없으며 2L로 감소될 수 있다.

소형 구조(10)는 도 2에 나타난 바와 같다. 공정은 먼저 교반기(20)가 장착된 소모된 투석물 저장조(15)로부터 샘플 유동을 인출함을 포함하며, 여기서 투석액 유동은 열 교환기(25)에 의해 37°C에서 가열된다. 유속은 압력 완충기 및 센서(35)에 연결된 펌프(30)에 의해 제어된다. 초기에, 요소를 함유하는 용액이 소모된 투석물 저장조에 도입된다. 이것은 일단 열 교환기(25)를 통과하여 가열되면 투석의 첫 번째 사이클로부터의 소모된 투석물을 모방한다. 그 후 소모된 투석물은 흡착제 카트리리지(40)를 통과하여 재생된 투석물을 생성한다. 암모니아의 수준은 암모니아 센서(45)에 의해 모니터링될 수 있다. 하나의 적합한 암모니아 센서가 제W02017/034481호에 개시되어 있으며, 그 내용은 본원에 참고로 포함된다. 주입물/독소 용액(50)은 이러한 실험 시스템에서 재생된 투석물에 공급된다. 목적은 본원에 기술된 바와 같이 염 농도를 유지하면서도 환자가 치료될 때의 조건을 가깝게 모방하는 것이다. 실험 시스템은 주입액과 함께 독소를 첨가하지만, 투석을 위해 투석물을 재사용하기 전에 주입물이 대개는 재생된 투석물에 도입될 것임을 인지할 것이다. 복막 투석에서 재구성된 투석물은 독소의 확산이 일어나도록 하기 위해 환자의 복막에 도입되는 반면 혈액 투석에서 독소는 재구성된 투석물이 환자의 혈액과 반대 방향으로 투석기를 통해 유동함에 따라 막을 가로질러 확산한다. 실험 시스템에서 재구성된 투석물은 독소를 함유하며 그래서 두 번째 사이클 동안 소모된 투석물로서 처리된다. 소모된 투석물은 소모된 투석물 저장조(15)로 되돌아간다. 소모된 투석물은 두 번째 사이클에서 흡착제에서의 처리를 위해 소모된 투석물 저장소로부터 인출된다. 가스 뷰렛(55)은 각 사이클에서 생성되는 이산화탄소 가스의 용적을 측정한다. 소모된 투석물 및 재생된 투석물의 샘플을 분석을 위해 각 사이클에서 각각 샘플 포트(60)(소모된 투석물) 및 (65)(재생된 투석물)를 통해 수집하였다. 소형 구조(10)는 투석물의 상이한 성분들이 시간 경과에 따라  $\text{Na}^{+}$ 의 방출에 어떻게 영향을 미치는지의 효과를 조사하는데 사용되었다.

흡착제 카트리리지(40) 내의 흡착제는 실험에 따라 달라진다. 각 경우에 이것은 양이온 교환 입자와 상호혼합된, 요소를 암모늄 이온으로 전환시키는 고정화된 요독증 독소-처리 효소 입자를 포함한다. 양이온 교환 입자는 본 발명에서 암모늄 이온을 주로 수소 이온으로 교환하고 칼슘, 마그네슘 및 칼륨 이온을 나트륨 이온으로 교환하



도록 구성된다. 양이온 교환 물질은 암모늄에서 양성자로의 교환을 선호하는 반면 2가 양이온에서 나트륨으로의 교환은 영향을 받지 않는 pH에서 작동한다(도 1). 따라서 재생된 투석물 중의 나트륨 농도는 소모된 투석물 중의 암모늄(즉, 요소) 농도와 무관하다.

[0117] 독소/주입물 용액(50)은 Ca, Mg, K 염의 수용액 뿐만 아니라 요소, 크레아티닌 및 인산염의 공급원으로 이루어졌다. Ca, Mg, 및 K는 전형적으로 염화물 염으로서 도입되었다. 이러한 실험 시스템에서, 인산염은 폐기물 생성을 모방하기 위해 도입되었다. 전형적으로 인산염은  $H_3PO_4$  또는  $KH_2PO_4$ 로서 도입되었다.  $KH_2PO_4$ 가 인산염의 공급원으로서 사용되는 경우, KCl의 질량은 K의 동일한 표적 농도를 달성하기 위해 1:1의 몰 비로 상응하게 감소되었다.

[0118] 실물 크기 구조(110)는 도 3에 나타난 바와 같다. 이중-루프 공정은 소형 구조의 공정과 유사하지만 모의 환자 혈액을 위한 제2 회로를 추가로 포함한다. 수성 투석물 용액이 환자 혈액을 모의하는데 사용된다. 공정은 먼저 투석물 저장소(115)로부터 펌프(145)를 거쳐 37°C의 열 교환기(125)를 통해 모의 혈액과의 교환이 일어나는 투석기(130)로 샘플 유동을 펌핑함을 포함한다. 모의된 혈액은 저장조(170)로부터 펌프(180)를 거쳐 37°C의 열 교환기(180)를 통해 펌핑되었다. 그후 가열된 모의 혈액은 환자 저장조(170)로 복귀하기 전에 투석기(130)를 통과한다. 모의 혈액 및 투석물은 이들이 가로질러 교환하는 막(도시하지 않음)의 어느 한 면으로 유동한다. 그후 소모된 투석물은 투석물을 재생하기 위해 흡착제 카트리지(145)를 통과하기 전에 투석기(130)로부터 펌프(135)를 통해 압력 완충기 게이지(140)로 펌핑된다. 주입 펌프(155)에 의해 제어되는 주입물 용액(150)은 재생된 투석물에 공급되어 투석물을 재구성한다. 여분의 유체는 드레인 펌프(160)에 의해 드레인 저장소(165)로 임의로 제거되는 반면, 나머지 재생된 투석물은 투석물 저장소(115)로 공급된다.

[0119] 본 발명의 특정 측면을 구체화하는 비-제한적인 실시예가 이하에서 기술될 것이다.

## [0120] 실시예

### [0121] 실시예 1 - 인산지르코늄의 제조

[0122] 인산지르코늄은 종래의 방법에 의해, 예를 들면, 미국 특허 제3,850,835호에 기술된 바와 같이 염기성 황산지르코늄과 인산의 수성 혼합물의 반응에 의해 합성된다. 대안적으로, 이것은 미국 특허 제4,256,718호에 기술된 바와 같이 탄산나트륨지르코늄과 인산의 수성 혼합물로부터 합성된다.

[0123] 생성물을 4.5의 용액 pH로 적정하였다. 수산화나트륨의 5M 용액을 4.5의 pH에 도달할 때까지 인산지르코늄의 수성 슬러리에 단계적으로 첨가하였다. 적정 후, 인산지르코늄을 여액이 용출물의 허용 한계 내에 있을 때까지 세척하고, 공기 건조시켰다.

### [0124] 실시예 2 - 함수 산화지르코늄의 제조

[0125] 함수 산화지르코늄은 종래의 방법에 의해, 예를 들면, 미국 특허 제4,256,718호에 기술된 바와 같이 탄산나트륨지르코늄과 수산화나트륨의 수성 혼합물의 반응에 의해 합성된다. 함수 산화지르코늄의 합성 후, 생성물을 12 내지 13의 pH로 적정하였다. 이것은 함수 산화지르코늄의 수성 슬러리를 제조하고 이를 슬러리가 12 내지 13의 pH로 될 때까지 5M 수산화나트륨으로 적정함으로써 수행되었다. 일부의 경우, 그후 함수 산화지르코늄을 여액 중의 용출물의 농도가 허용 수준 내에 있을 때까지 세척하고, 공기 건조시켰다. 대안적으로, H<sub>2</sub>O를 슬러리로부터 직접 회수하고, 공기 건조하기 전에 세척하지 않았다. 세척 과정을 거친 H<sub>2</sub>O를 "세척된 H<sub>2</sub>O"라고 한다. 적정 슬러리로부터 직접 회수된 H<sub>2</sub>O를 "세척되지 않은 H<sub>2</sub>O"라고 한다.

### [0126] 실시예 3 - 소형 카트리지용 흡착제 혼합물의 제조

[0127] 각 실험을 위해, 흡착제 카트리는 아래 열거된 물질들로 구성되었다. 인산지르코늄(ZP)은 실시예 1에 따라 제조하였다. 함수 산화지르코늄(HZO)은 실시예 2에 기술된 바와 같이 제조하였으며, 세척된 물질과 세척되지 않은 물질 둘 다를 표시된 대로 사용하였다. 고정화된 우레아제(IU)는 제WO 2011/102807호의 실시예 1 및 2에 기술된 바와 같이 제조하였으며, 상기 특허의 내용은 본원에 참고로 포함된다. 활성탄(AC)은 50 내지 200 마이크론의 입자 크기를 갖는다. 일반적으로, 재생된 투석물의 나트륨 농도에 대한 그러한 개질의 효과를 구별하기 위해 하나의 실험 조건을 한번에 변경하였다. 흡착제의 나트륨 및 pH 설정점은 이러한 실험에서 두 가지 방식으로 조정되었다:

[0128] 1) 가용성 첨가제( $Na_2CO_3$ ,  $NaHCO_3$ )의 사용, 및/또는

[0129] 2) H<sub>2</sub>O의 개질 - 세척되지 않은 및 세척된 H<sub>2</sub>O의 사용

[0130] 각 실험에서, 유입구 및 유출구가 있는 유리 플렉스-컬럼을 흡착제를 위한 용기(receptacle)로서 사용하였다. 흡착제 물질, 고정화된 우레아제 및 첨가제를 개별적으로 칭량한 다음 함께 혼합하고 플렉스-컬럼에 건식 충전하였다. 흡착제 상.bed)을 투석물 회로에 설치할 준비가 된 시점에서 탈지면의 플러그로 제 위치에 고정하였다.

표 2

[0131] 소형 카트리지 실험

실시에 제목	투석물 화학에 대한 요소 농 도의 영향			투석물 화학에 대한 Ca, Mg, K의 영향		흡착제의 개질 후 개선 된 Na 프로파일		흡착제와 주입액 조성의 개질에 의한 Na 프로파 일의 제어		
실시에	4			5		6		7		
도면	4a, 6, 7, 8, 9			4b, 10, 11, 12		13, 14, 15		6a, 6b, 6c		
요소 수준	2.23 mM	4.47mM	8.93mM	0.00 mM	8.93 mM	8.93 mM	8.93 mM	8.93 mM	8.93 mM	8.93 mM
Ca, Mg, K	있음	있음	있음	있음	없음	있음	있음	있음	있음	있음
ZP (g)	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
HZO - 세척됨 (g)	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
AC (g)	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8
IU (g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (g)	0.54	0.54	0.54	0.54	0.54	-	-	0.54	2.2	2.2
NaHCO <sub>3</sub> (g)	-	-	-	-	-	0.43	0.86	-	-	-
주입액 vol (mL)	30	30	30	30	30	30	30	30	30	141

[0132] 실시예 4 - 투석물 화학에 대한 요소 농도의 영향

[0133] 세 개의 동일한 흡착제 카트리지를 표 2에 제공된 바와 같은 조성을 사용하여 구성하고 상기한 재순환 소형 투석 장치(10)에서 시험하였다. 세 개의 카트리지를 들어오는 환자 요소 수준의 범위를 나타내는 도 2를 참조하여 상기한 재순환 소형 투석 장치(10)에서 낮은, 중간 또는 높은 요소 농도로 시험하였다. 간단히 말해, 저, 중 및 고 농도의 요소(2.2 mM, 4.5 mM 및 8.9 mM)를 함유하는 투석액을 초기 투석액으로서 사용하기 위해 제조하였다. 독소/주입물 용액(50)은 낮은, 중간 또는 높은 요소 수준 뿐만 아니라 요구되는 Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>, 크레아티닌 및 인산염 농도를 유지하기에 충분한 요소를 함유하도록 제조하였다. 세 가지 실험 각각에서, 독소-함유 투석물을 흡착제 카트리지를 통해 펌핑시켰으며, 여기서 Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>, 요소, 크레아티닌 및 인산염이 제거되었다. 그후, 요소, 크레아티닌 및 인산염의 시험 농도를 유지하고 Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> 및 K<sup>+</sup>를 첨가하기 위해 독소/주입물 용액을 첨가하여 투석물을 재구성하였다. 분취량의 투석물을 샘플 포트(60)를 통해 수득하였다.

[0134] 다음이 관찰되었다.:

[0135] a) 나트륨: 세 가지 요소 농도 모두에 대한 시간 경과에 따른 Na<sup>+</sup> 농도는 유사한 경향을 보였으며, 이것은 요소의 농도가 흡착제 카트리지에서부터의 Na<sup>+</sup>의 방출에 영향을 미치지 않았음을 나타낸다(도 4a).

[0136] b) 중탄산염: HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 프로파일은 투석물 요소 농도에 대해 약한 의존성만을 보인다. 기술된 중탄산염 강화와 일치하는 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>의 초기 손실이 있다. 후속적으로, 상당한 중탄산염 증가의 명백한 부재는 요소로부터 형성된 거의 모든 NH<sub>4</sub><sup>+</sup>가 H<sup>+</sup>로 교환되고, 이것이 요소로부터 형성된 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>와 조합하여 이를 CO<sub>2</sub>로서 방출함을 나타낸다(도 7).

[0137] c) 염화물: Cl<sup>-</sup> 프로파일(기울기)은 투석물 요소 농도와 무관하다. 주입액 첨가로부터 Cl<sup>-</sup>의 꾸준한 증가가 있다(도 8).

[0138] d) pH: pH 프로파일은 투석물 요소 농도에 대해 약한 의존성만을 보인다(도 9). HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>의 공식적인 손실을 통한

산성화 및 주입물 첨가로부터의  $\text{Cl}^-$ 의 증가가 나타난다.

[0139] **실시예 5 - 투석물 화학에 대한  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  및  $\text{K}^+$ , 주입의 영향**

[0140] 요소(암모늄) 제거 대 Ca/Mg/K 제거의 투석물 효과를 구별하기 위해, 도 2를 참고로 하여 상기한 재순환 소형 투석 장치(10)에서 요소 또는 Ca Mg 및 K를 함유한 투석물로 두 개의 동일한 흡착제 카트리지를 시험하였다. 실시예 4에서 같이, 각 실험에서, 투석물을 흡착제 카트리지를 통해 펌핑한 다음 투석물의  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ , 요소, 크레아티닌 및 인산염(관련된 경우)의 각각의 농도를 보충하고 유지하기 위해 주입액을 첨가하였다. 분취량의 투석물을 샘플 포트(60)를 통해 수득하였다.

[0141] 다음이 관찰되었다:

[0142] a) 나트륨: 요소의 부재시, 시간 경과에 따른  $\text{Na}^+$  프로파일은 초기 강하에 이어 시간 경과에 따른  $\text{Na}^+$  농도의 후속적인 증가를 보이는 전형적인 프로파일과 유사하였다(도 4b). 그러나,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  및  $\text{K}^+$ 의 부재시,  $\text{Na}^+$  농도는 더 큰 초기 강하를 보였으며 그 이후에 비교적 일정하게 유지되었다(대략 110 mmol/L에서)(도 4b). 이것은  $\text{Na}^+$  농도의 증가가 아마도 흡착제 카트리지에서부터  $\text{Na}^+$ 를 대체 및 방출하는 양이온 교환을 통해  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  및  $\text{K}^+$ 에 의해 야기됨을 보여준다(도 4b).

[0143] b) 중탄산염, pH,  $\text{Cl}^-$ :  $\text{HCO}_3^-$  프로파일은 주입액 또는 요소의 존재의 약한 의존성만을 보인다. 요소 또는 Ca/Mg의 결합 중 어느 것도  $\text{HCO}_3^-$ 에 상당한 영향을 미치지 않는다(도 10).  $\text{Cl}^-$ 는 주입액의 존재하에서 증가하고,  $\text{Na}^+$ 의 증가와 거의 동일한 증가를 갖는 것으로 관찰되었다. 주입액 없이 요소의 존재하에서  $\text{Cl}^-$  증가는 없었지만, 주입액 첨가로부터  $\text{Cl}^-$ 의 꾸준한 증가가 있었다(도 11). 따라서, 주입액 첨가는 공식적으로 NaCl 농도를 증가시킨다. 또한, Ca/Mg의 존재 및 요소의 부재하에서 매우 낮은 pH가 관찰되었다(도 12).  $\text{HCO}_3^-$ 의 공식적인 손실을 통한 산성화 및 주입물 첨가로부터의  $\text{Cl}^-$ 의 증가가 자명하였다.

[0144] **실시예 6 - 개질 후 개선된  $\text{Na}^+$  프로파일**

[0145] 흡착제에의 가용성 나트륨 염의 첨가의 투석물 효과를 도 2를 참조하여 상기한 재순환 소형 투석 장치(10)에서 동일한 투석물 및 주입물 용액으로 두 가지 흡착제 조성(표 2, 실시예 6 참조)을 시험함으로써 조사하였다. 중탄산나트륨의 증가와 별개로, 흡착제는 조성이 동일하였다.

[0146] a) 나트륨: 초기  $\text{Na}^+$  강하는 흡착제 혼합물 중의 (염기성)  $\text{Na}^+$  염의 양을 증가시킴으로써 방지되거나 적어도 감소된다. 정상 단계 동안  $\text{Na}^+$  증가의 기울기는 영향을 받지 않는다(도 13). 따라서, (염기성)  $\text{Na}^+$  염의 첨가는 흡착제 이온 교환 거동에 영향을 주지 않으면서 종래의 시스템에서 명백한 초기  $\text{Na}^+$  강하를 개선하거나 피한다.

[0147] b) 중탄산염: 통상의 초기  $\text{HCO}_3^-$  강하는 흡착제 혼합물 중의 (염기성)  $\text{Na}^+$  염의 양을 증가시킴으로써 상당히 개선된다. 정상 단계 동안  $\text{HCO}_3^-$  증가는 영향을 받지 않으며, 대략 0에서 유지된다(도 13). 따라서, (염기성)  $\text{Na}^+$  염의 첨가는 흡착제 이온 교환 거동에 영향을 주지 않으면서 초기  $\text{HCO}_3^-$  강하를 감소시킨다.

[0148] c) 염화물:  $\text{Cl}^-$  프로파일은 흡착제 혼합물 중의 (염기성) Na-염의 양과 본질적으로 무관하다(도 15). 따라서, (염기성)  $\text{Na}^+$  염의 첨가는  $\text{Cl}^-$  농도에 상당한 영향을 미치지 않는다.

[0149] **실시예 7 -  $\text{Na}^+$  프로파일을 제어할 수 있도록 하는 흡착제 및 주입액 조성의 개질**

[0150] 실시예 4, 5 및 6에 개시된 개념을 유리하게 이용하여 본질적으로 조절된 흡착제 투석 시스템을 구축하기 위해, 개질된 흡착제 및 주입물 조성으로 일련의 실험을 수행하였다. 세 개의 흡착제 카트리지를 도 2를 참조하여 상기한 재순환 소형 투석 장치(10)에서 시험하였다(표 2, 실시예 7 참조). 첫 번째 실험에서, 비개질된 흡착제를 비개질된 주입물 용액(도 6a)과 시뮬레이션된 투석 세션에서 사용하여, 나트륨의 특징적인 감소에 이은 꾸준한



증가를 제공하였다. 두 번째 실험에서, 흡착제를 가용성 나트륨 염으로서 추가의  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 을 포함하도록 개질하였다. 이것은 나트륨의 강하를 교정했지만, 후속적인 나트륨 구배는 그대로 있었다(도 6b). 세 번째 실험에서, 동일한 개질된 흡착제를 개질된 주입액을 갖는 투석 회로에 포함시켰으며, 이에 의해 주입물 조성이 투석물 나트륨 구배와 균형을 이루도록 변경되었다(도 6c). 주입물 조성은 주입물 용적을 증가시킴으로써 수정되었다. 추가 개질로, 나트륨 모델링에서 전형적으로 적용되는 나트륨 구배와 유사한 음의 나트륨 구배를 달성할 수 있다(도 6d). 예를 들어, Na 142mM의 예비-투석 출발 욕을 사용하고 적절하게 개질된 주입물 조성 및 주입 속도와 함께 투석을 수행하면 본원에 개시된 흡착제로 이러한 결과를 생성할 수 있다.

[0151] 실시예 8 - 양이온 교환 효율에 대한 HZO 개질, 가용성 나트륨 염 및 주입 조건의 비교 효과

표 3

[0152]

실시예	8A	8B (8A의 반 복)	8C	8D	8E	8F	8G
요소 수준	8.93mM	8.93mM	8.93mM	8.93mM	0.00mM	8.93mM	8.93mM
Ca, Mg, K	있음	있음	있음	없음	있음	있음	있음
ZP (g)	40	40	40	40	40	40	40
HZO - 세척됨 (g)	17	17	17	17	17	-	-
HZO - 세척되지 않 음 (g)	-	-	-	-	-	17	17
AC (g)	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8
IU (g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
$\text{Na}_2\text{CO}_3$ (g)	-	-	-	-	-	0.54	0
$\text{NaHCO}_3$ (g)	0.43	0.43	0.86	0.43	0.43	-	0.43
주입액 vol (mL)	30	30	30	30	30	30	30
Phos 공급원	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	$\text{H}_3\text{PO}_4$	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	$\text{KH}_2\text{PO}_4$
$\text{NH}_4^+ \rightarrow \text{H}^+$	94%	96%	94%	94	N/A	88%	90%
$\text{NH}_4^+ \rightarrow \text{Na}^+$	6%	4%	6%	6%	N/A	12%	10%
$\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}/\text{K}^+ \rightarrow \text{Na}^+$	94%	90%	85%	N/A	83%	94%	94%

[0153] 실시예 8F - 8G(표 3)에서 세척하지 않은 HZO(높은 Na-부하를 가짐)의 사용은 실시예 8A - 8E(표 3)에서 보다 낮은 Na-부하( $\text{H}^+$ 에 대해 암모늄의 적어도 94% 교환)를 갖는 세척된 HZO의 사용에 비해 덜 유리한 암모니아에서  $\text{H}^+$ 로의 교환 특성( $\text{H}^+$ 에 대해 암모늄의 88%만 교환됨)을 초래하는 것으로 나타났다. 이것은 Na로의 ZP 또는 HZO의 예비-부하의 측면에서 종래의 흡착제 개질 접근법이 본 발명에서와 같은 첨가제의 사용보다 열등한 결과를 초래한다는 것을 시사한다.

[0154] 실시예 9 재구성 과정에 대한 주입액 조성 및 주입 비를 계산하는 식

[0155] 안정한 Na 농도를 유지하기 위한 솔루션:

[0156] ● 흡착제 카트리지를 떠난 재생된 투석물은 대략 138 mEq/L의 조합된  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}/\text{K}^+$ 를 함유하는  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}/\text{K}^+$ 의 용액으로 재구성되어야 한다.

[0157] ● 그러한 방식으로,  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}/\text{K}^+$ 에 대해 교환된 추가의  $\text{Na}^+$ 가 일정량의 주입액을 채우게 되며, 이것이 추가의  $\text{Na}^+$ 를 138 mEq/L의 농도로 재구성할 것이다.

[0158] ● 이상화된 분석에서, 주입액 염 농도는 다음 조건을 충족해야 한다

[0159] 
$$c_{\text{CaMgK}}^{\text{I}} + c_{\text{Na}}^{\text{I}} = c_{\text{Na}}^{\text{D}}$$


[0160] 여기서,

[0161]  $c_{CaMgK}^I$  : 조합된  $Ca^{2+}/Mg^{2+}/K^{+}$ 의 주입액 농도

[0162]  $c_{Na}^D$  : 표적 투석물  $Na^{+}$  농도

[0163]  $c_{Na}^I$  : (존재한다면) 주입 용액 중의 Na의 농도

[0164] **보다 상세한 분석:**

[0165]  보다 상세한 분석에서, 주입액 염 농도는 다음의 조건을 충족해야 한다

$$c_{CaMgK}^I \times n_{CaMgK} + c_{urea}^D \times n_{urea} + c_{Na}^I = c_{Na}^D$$

[0167] 여기서,

[0168]  $c_{CaMgK}^I$  : 조합된  $Ca^{2+}/Mg^{2+}/K^{+}$ 의 주입액 농도


[0169]  $c_{Na}^I$  :  $Na^{+}$ 의 주입액 농도 (임의로 첨가됨; 예를 들어, NaCl)

[0170]  $c_{Na}^D$  : 표적 투석물  $Na^{+}$  농도

[0171]  $c_{urea}^D$  : 재생 전 투석물 요소 농도

[0172]  $n_{CaMgK}$  :  $Ca^{2+}/Mg^{2+}/K^{+}$ 에서  $Na^{+}$ 로의 교환 효율 (대략 0.85 - 1)

[0173]  $n_{urea}$  : 요소에서  $Na^{+}$ 로의 교환 효율 (< 0.1)

[0174]  최적 농도  $c_{CaMgK}^I$  및 최적 주입 비는 경험적 반복 최적화(미세 조정)에 의해 표적화된 투석물 조성에 대해 추  
가로 결정될 수 있다

[0175] **주입 비의 계산:**

[0176]  이상화된 분석에서, 주입 비(재생된 투석물 유속에 대한 주입액 첨가 유속의 비)는 다음과 같이 계산된다

$$r = v^I / v^D = c_{CaMgK}^D / c_{CaMgK}^I$$

[0178] 여기서,

[0179] r : 주입 비

[0180]  $v^I$  : 주입액 첨가 유속

[0181]  $v^D$  : 재생된 투석물 유속

[0182]  $c_{CaMgK}^D = c_{Ca}^D + c_{Mg}^D + c_{K}^D$  표적 투석물  $Ca^{2+}/Mg^{2+}/K^{+}$  농도

[0183]  $c_{CaMgK}^I = c_{Ca}^I + c_{Mg}^I + c_{K}^I$  : 주입액  $Ca^{2+}/Mg^{2+}/K^{+}$  농도

[0184] **이상화된 예:**

$$\text{[0185]} \quad \text{[bullet icon]} \quad c_{Ca}^D = 3 \text{ mEq/L} \quad c_{Mg}^D = 1 \text{ mEq/L} \quad c_{K}^D = 3 \text{ mEq/L}$$

$$\text{[0186]} \quad c_{CaMgK}^D = 7 \text{ mEq/L} \quad c_{Na}^D = 138 \text{ mEq/L}$$

[0187]  $c_{CaMgK}^I = c_{Na}^D = 138 \text{ mEq/L}$

[0188]  $r = c_{CaMgK}^D / c_{CaMgK}^I = 7 \text{ mEq/L} / 138 \text{ mEq/L} \approx 1:20$

[0189] 투석 재구성 과정의 예가 도 16에 예시되어 있다. 예시된 예에서, 주입 용액은 용적이 51mL이고, 3mEq/L Ca, 1mEq/L Mg, 3mEq/L K를 포함한다.

[0190] NaCl를 첨가한 및 첨가하지 않은 추가의 예:

[0191] 표적 투석물 조성

[0192]  $c_{Ca}^D = 3 \text{ mEq/L}$ ,  $c_{Mg}^D = 1 \text{ mEq/L}$ ,  $c_K^D = 3 \text{ mEq/L}$ ,  $c_{Na}^D = 138 \text{ mEq/L}$ 은 다음의 용액을 1:20의 주입 비로 주입함으로써 달성될 수 있다

[0193]  $c_{Ca}^I = 59 \text{ mEq/L}$ ,  $c_{Mg}^I = 20 \text{ mEq/L}$ ,  $c_K^I = 59 \text{ mEq/L}$ ,  $c_{Na}^I = 0 \text{ mEq/L}$

[0194] 다음 조성의 주입물이 사용된다면

[0195]  $c_{Ca}^I = 49 \text{ mEq/L}$ ,  $c_{Mg}^I = 20 \text{ mEq/L}$ ,  $c_K^I = 39 \text{ mEq/L}$ ,  $c_{Na}^I = 30 \text{ mEq/L}$

[0196] 동일한 주입 비가

[0197]  $c_{Ca}^D = 2.5 \text{ mEq/L}$ ,  $c_{Mg}^D = 1 \text{ mEq/L}$ ,  $c_K^D = 2 \text{ mEq/L}$ ,  $c_{Na}^D = 138 \text{ mEq/L}$ 을 함유하는 투석물을 생성하는데 사용될 수 있다

[0198] 실시예 10: 실물 크기 시험관내 실험

[0199] 도 3에 나타난 투석 회로(110)에 따르는 실물 크기 실험은 40 L 모의 체액의 모의 환자에 대해 수행하였다. 흡착제 조성물은 다음의 물질들로 이루어졌다: ZP (1141 g), 세척된 H<sub>2</sub>O (472 g), AC (160 g), IU (27 g) 및 탄산나트륨 (50 g). 흡착제를 유입구 및 유출구를 갖는 원통형 구획과 흡착제 층 전후에 설치된 여과지로 구성된 컨테이너에 건식 충전하였다. 투석 동안 72 L의 재생된 투석물을 재구성하기에 충분한 염을 함유하는 4 L의 주입물 용적을 4 h에 걸쳐 주입하였다. 투석 세션은 표 1의 매개 변수에 따라 수행하였다. 주입 유속은 16.7 mL/min이었고 투석물 유속은 300 mL/min이었다. 300 mL/min의 혈액 회로 유속 및 설명부에 명시된 값의 대략 1.5배 (대략 60%의 총 독소가 모의된 환자 체액에서 투석물로 전달된 것으로 가정할 때)의 모의 혈액 독소 농도가 필요한 독소 시험물질(toxin challenge)을 투석물 회로의 카트리지로 전달하기 위해 사용되었다. 따라서 모의된 환자 용액은 모의 체액 40L 중에 964.5 mmol 요소, 40.4 mmol 크레아티닌 및 137.4 mmol 인산염을 함유하였다. 투석기 상류의 혈액은 "blood in"으로, 하류 혈액은 "blood out"으로 샘플링하였으며, 투석물 회로에 대해서도 마찬가지로 하였다. 개질된 흡착제 및 주입액 조성을 통한 본질적 조절의 결과로서, 투석 세션 지속기간 동안 혈액 및 투석 회로 둘 다에서 안정한 나트륨 농도가 관찰되었다(도 5).

[0200] 발명의 기재

[0201] 1. 나트륨 이온의 가용성 공급원을 포함하는, 투석액으로부터 대사성 폐기물을 제거하기 위한 흡착제.

[0202] 2. 나트륨 이온의 가용성 공급원이 가용성 염인, 기재(statement) 1에 기술된 바와 같은 흡착제.

[0203] 3. 가용성 염이 염기성 염인, 기재 2에 기술된 바와 같은 흡착제.

[0204] 4. 가용성 염이 탄산나트륨, 중탄산나트륨 및 수산화나트륨으로 이루어진 그룹 중의 하나 이상으로부터 선택되는, 기재 3에 기술된 바와 같은 흡착제.

[0205] 5. 가용성 염이 중탄산나트륨인, 기재 4에 기술된 바와 같은 흡착제.

[0206] 6. 가용성 염이 중성 염인, 기재 2에 기술된 바와 같은 흡착제.

[0207] 7. 나트륨 염이 염화나트륨인, 기재 6에 기술된 바와 같은 흡착제.

[0208] 8. 가용성 염이 약산의 염인, 기재 2에 기술된 바와 같은 흡착제.

- [0209] 9. 가용성 염이 나트륨 락테이트 또는 나트륨 아세테이트인, 기재 8에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0210] 10. 흡착제가 나트륨 이온의 가용성 공급원을 (a) 고체 지지체 상에 고정화된 요독증 독소-처리 효소를 포함하는 요독증 독소-처리 효소 입자; (b) 암모늄 이온을 주로 수소 이온으로 교환하고 필수 양이온을 주로 나트륨 이온으로 교환하도록 구성된 양이온 교환 입자; 및 (c) 음이온 교환 입자 중의 적어도 하나와의 균질한 혼합물로 포함하는, 기재 1 내지 9 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0211] 11. 상기 양이온 교환 입자가 3.5 내지 5.0 범위의 pH로 설정되는, 기재 10에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0212] 12. 상기 양이온 교환 입자가 약 4.5의 pH로 설정되는, 기재 11에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0213] 13. 상기 양이온 교환 입자가 10 내지 1000 마이크론, 바람직하게는 25 내지 150 마이크론, 보다 바람직하게는 50 내지 100 마이크론 범위의 입자 크기를 갖는, 기재 10 내지 12 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0214] 14. 상기 양이온 교환 입자가 부분 양성자화된 형태의 비정질, 수-불용성 금속 인산염을 포함하는, 기재 10 내지 13 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0215] 15. 금속이 티타늄, 지르코늄, 하프늄 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 기재 14에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0216] 16. 금속이 지르코늄인, 기재 15에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0217] 17. 상기 음이온 교환 입자가 7 내지 14, 바람직하게는 12 내지 13 범위의 pH로 설정되는, 기재 10 내지 16 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0218] 18. 상기 음이온 교환 입자가 염기로 포화되는, 기재 10 내지 17 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0219] 19. 염기가 수산화나트륨, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 수산화칼륨, 수산화마그네슘, 수산화칼슘, 탄산암모늄 및 수산화암모늄으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 기재 18에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0220] 20. 염기가 수산화나트륨인, 기재 19에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0221] 21. 상기 음이온 교환 입자가 수산화물-, 탄산염-, 아세테이트-, 및/또는 락테이트-짝이온 형태의 비결정질이고 부분 수화된 수-불용성 금속 산화물을 포함하고, 여기서 금속이 티타늄, 지르코늄, 하프늄 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있는, 기재 10 내지 20 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0222] 22. 음이온 교환 입자가 산화지르코늄 입자인, 기재 21에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0223] 23. 음이온 교환 입자가 함수 산화지르코늄 입자인, 기재 22에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0224] 24. 상기 음이온 교환 입자가 10 내지 1000 마이크론, 바람직하게는 25 내지 150 마이크론, 보다 바람직하게는 50 내지 100 마이크론 범위의 입자 크기를 갖는, 기재 10 내지 23 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0225] 25. 양이온 교환 입자 대 음이온 교환 입자의 비가 1:1 내지 5:1 범위인, 기재 10 내지 24 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0226] 26. 양이온 교환 입자 대 음이온 교환 입자의 비가 2:1 내지 3:1 범위인, 기재 25에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0227] 27. 양이온 교환 입자 대 음이온 교환 입자의 비가 약 2.4:1인, 기재 26에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0228] 28. 상기 요독증 독소-처리 효소 입자가 우레아제를 포함하는, 기재 10 내지 26 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0229] 29. 상기 요독증 독소-처리 효소 입자가 10 마이크론 내지 1000 마이크론 범위의 평균 입자 크기를 갖는, 기재 10 내지 28 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0230] 30. 유기 화합물 흡수제 입자를 추가로 포함하는, 기재 10 내지 29 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0231] 31. 상기 유기 화합물 흡수제 입자가 활성탄 입자인, 기재 30에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0232] 32. 상기 활성탄 입자가 10 마이크론 내지 1000 마이크론 범위의 평균 입자 크기를 갖는, 기재 31에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0233] 33. 탄산 탈수효소를 추가로 포함하는, 기재 10 내지 32 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.

- [0234] 34. (a) 고체 지지체 상에 고정화된 요독증 독소-처리 효소를 포함하는 요독증 독소-처리 효소 입자; (b) 암모늄 이온을 주로 수소 이온으로 교환하고 필수 양이온을 주로 나트륨 이온으로 교환하도록 구성된 양이온 교환 입자; 및 (c) 음이온 교환 입자의 균질한 혼합물을 포함하고, 나트륨 이온의 가용성 공급원을 추가로 포함하는, 투석액으로부터 대사성 폐기물을 제거하기 위한 흡착제.
- [0235] 35. 나트륨 이온의 가용성 공급원이 가용성 염인, 기재 34에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0236] 36. 가용성 염이 염기성 염인, 기재 35에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0237] 37. 가용성 염이 탄산나트륨, 중탄산나트륨 및 수산화나트륨으로 이루어진 그룹 중의 하나 이상으로부터 선택되는, 기재 36에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0238] 38. 가용성 염이 중탄산나트륨인, 기재 37에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0239] 39. 가용성 염이 중성 염인, 기재 35에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0240] 40. 나트륨 염이 염화나트륨인, 기재 39에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0241] 41. 가용성 염이 약산의 염인, 기재 35에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0242] 42. 가용성 염이 나트륨 락테이트 또는 나트륨 아세테이트인, 기재 41에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0243] 43. 상기 양이온 교환 입자가 3.5 내지 5.0 범위의 pH로 설정되는, 기재 34 내지 42 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0244] 44. 상기 양이온 교환 입자가 약 4.5의 pH로 설정되는, 기재 43에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0245] 45. 상기 양이온 교환 입자가 10 내지 1000 마이크론, 바람직하게는 25 내지 150 마이크론, 보다 바람직하게는 50 내지 100 마이크론 범위의 입자 크기를 갖는, 기재 34 내지 44 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0246] 46. 상기 양이온 교환 입자가 부분 양성자화된 형태의 비정질, 수-불용성 금속 인산염을 포함하는, 기재 34 내지 45 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0247] 47. 금속이 티타늄, 지르코늄, 하프늄 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 기재 46에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0248] 48. 금속이 지르코늄인, 기재 47에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0249] 49. 상기 음이온 교환 입자가 7 내지 14, 바람직하게는 12 내지 13 범위의 pH로 설정되는, 기재 34 내지 48 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0250] 50. 상기 음이온 교환 입자가 염기로 포화되는, 기재 34 내지 49 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0251] 51. 염기가 수산화나트륨, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 수산화칼륨, 수산화마그네슘, 수산화칼슘, 탄산암모늄 및 수산화암모늄으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 기재 50에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0252] 52. 염기가 수산화나트륨인, 기재 51에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0253] 53. 상기 음이온 교환 입자가 수산화물-, 탄산염-, 아세테이트-, 및/또는 락테이트- 짝이온 형태의 비결정질이고 부분 수화된 수-불용성 금속 산화물을 포함하고, 여기서 금속이 티타늄, 지르코늄, 하프늄 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있는, 기재 34 내지 52 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0254] 54. 음이온 교환 입자가 산화지르코늄 입자인, 기재 53에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0255] 55. 음이온 교환 입자가 함수 산화지르코늄 입자인, 기재 54에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0256] 56. 상기 음이온 교환 입자가 10 내지 1000 마이크론, 바람직하게는 25 내지 150 마이크론, 보다 바람직하게는 50 내지 100 마이크론 범위의 입자 크기를 갖는, 기재 34 내지 55 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0257] 57. 양이온 교환 입자 대 음이온 교환 입자의 비가 1:1 내지 5:1 범위인, 기재 34 내지 56 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0258] 58. 양이온 교환 입자 대 음이온 교환 입자의 비가 2:1 내지 3:1 범위인, 기재 57에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0259] 59. 양이온 교환 입자 대 음이온 교환 입자의 비가 약 2.4:1인, 기재 58에 기술된 바와 같은 흡착제.

- [0260] 60. 상기 요독증 독소-처리 효소 입자가 우레아제를 포함하는, 기재 34 내지 59 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0261] 61. 상기 요독증 독소-처리 효소 입자가 10 마이크론 내지 1000 마이크론 범위의 평균 입자 크기를 갖는, 기재 34 내지 60 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0262] 62. 유기 화합물 흡수제 입자를 추가로 포함하는, 기재 34 내지 60 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0263] 63. 상기 유기 화합물 흡수제 입자가 활성탄 입자인, 기재 62에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0264] 64. 상기 활성탄 입자가 10 마이크론 내지 1000 마이크론 범위의 평균 입자 크기를 갖는, 기재 63에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0265] 65. 탄산 탈수효소를 추가로 포함하는, 기재 34 내지 64 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0266] 66. 나트륨 이온의 가용성 공급원 및 (a) 고체 지지체 상에 고정화된 요독증 독소-처리 효소를 포함하는 요독증 독소-처리 효소 입자; (b) 암모늄 이온을 주로 수소 이온으로 교환하고 필수 양이온을 나트륨 이온으로 교환하도록 구성된 양이온 교환 입자; (c) 음이온 교환 입자; 및 (d) 유기 화합물 흡수제 입자 중의 적어도 하나를 혼합하고, 상기 혼합물을 함유시킴을 포함하여, 흡착제를 제조하는 방법.
- [0267] 67. 요소를 암모늄 및 중탄산염으로 가수분해하고 양성자 대신에 주로 암모늄과 결합하는 흡착제.
- [0268] 68. 나트륨 이온 대신에 필수 양이온과 주로 결합하는 흡착제.
- [0269] 69. (a) 요소를 암모늄 및 중탄산염으로 가수분해하고, (b) 양성자 대신에 주로 암모늄과 결합하고 나트륨 이온 대신에 주로 필수 양이온과 결합하는 흡착제.
- [0270] 70. 카트리지 내에 함유된 기재 1 내지 69 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제를 포함하는 흡착제 카트리지.
- [0271] 71. 흡착제에서 이온 교환 후 예측된 양의 나트륨을 방출하는 기재 1 내지 69 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제 카트리지, 소모된 투석물을 소모된 투석물의 공급원에서 흡착제 카트리지로 운반하기 위한 도관, 재생된 투석물을 흡착제 카트리지에서 소모된 투석물의 공급원으로 운반하기 위한 도관, 및 재생된 투석물에 필수 양이온을 포함하는 주입 용액을 투여하여 상기 용액이 흡착제 카트리지로부터의 나트륨 이온의 예측된 방출과 결합하여 사전결정된 투석물 나트륨 농도를 생성하기 위한 주입액 시스템을 포함하는, 투석물을 처리하고 재순환시키기 위한 투석 시스템.
- [0272] 72. 필수 양이온이 2가 양이온 및/또는 칼륨 이온인, 기재 71에 기술된 바와 같은 투석 시스템.
- [0273] 73. 2가 양이온이 칼슘 및/또는 마그네슘 이온인, 기재 72에 기술된 바와 같은 투석 시스템.
- [0274] 74. 투석물 중에 나트륨 이온 농도를 일정하게 유지하기 위한, 기재 71 내지 73 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 투석 시스템.
- [0275] 75. 132mEq/L 내지 145 mEq/L의 나트륨 이온의 농도를 생성하기 위한, 기재 74에 기술된 바와 같은 투석 시스템.
- [0276] 76. 재생된 투석물 중에 나트륨 이온 함량을 감소시키기 위한, 기재 71 내지 73 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 투석 시스템.
- [0277] 77. 재생된 투석물에 첨가하기 위해 삼투제의 공급원을 추가로 포함하는, 기재 71 내지 76 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 투석 시스템.
- [0278] 78. 재생된 투석물에 첨가하기 위해 칼슘, 마그네슘 및 칼륨 염 이외의 염의 공급원을 추가로 포함하는, 기재 71 내지 77 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 투석 시스템.
- [0279] 79. 칼슘, 마그네슘 및 칼륨 염 이외의 염이 염화나트륨인, 기재 78에 기술된 바와 같은 투석 시스템.
- [0280] 80. 재생된 투석물의 pH가 6 내지 8 범위 내에서 유지되는, 기재 71 내지 79 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 투석 시스템.
- [0281] 81.

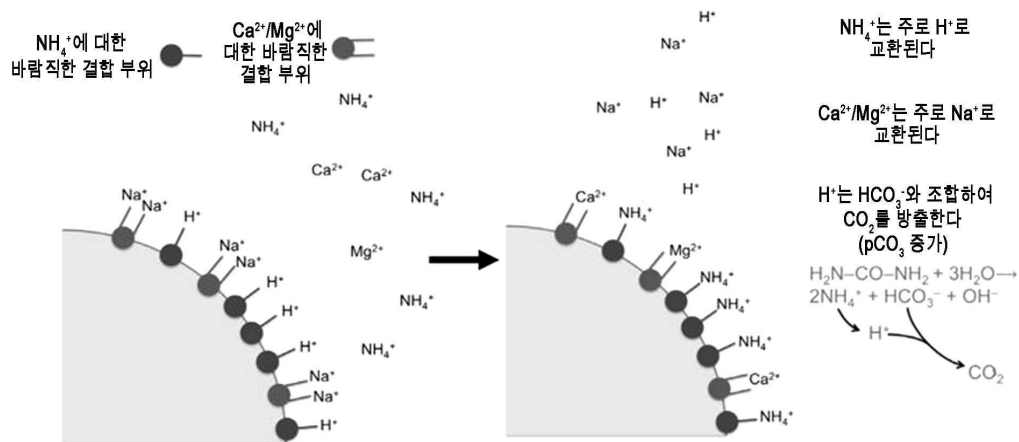


- [0282] (a) 소모된 투석물을 소모된 투석물의 공급원에서 (a) 요소를 암모늄 및 중탄산염으로 가수분해하고, (b) 양성자 대신에 주로 암모늄과 결합하고 나트륨 이온 대신에 주로 필수 양이온과 결합하는 흡착제로 운반하여, 재생된 투석물을 생성하는 단계;
- [0283] (b) 필수 양이온을 재생된 투석물에 도입하여 투석물을 재구성하는 단계; 및
- [0284] (c) 재구성된 투석물을 흡착제에서 소모된 투석물의 공급원으로 운반하는 단계를 반복함을 포함하고,
- [0285] 흡착제에서 이온 교환 후 사전결정된 농도의 나트륨 이온이 생성됨을 특징으로 하는, 투석 공정에서 투석물을 재생시키는 방법.
- [0286] 82. 흡착제가 기재 1 내지 65 또는 69 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제인, 기재 81에 기술된 바와 같은 방법.
- [0287] 83. 투석 공정에서 투석물을 재생하는데 사용하기 위한 재생된 투석물을 제조하기 위한, (a) 요소를 암모늄 및 중탄산염으로 가수분해하고, (b) 양성자 대신에 주로 암모늄과 결합하고 나트륨 이온 대신에 주로 필수 양이온과 결합하는 흡착제.
- [0288] 84. 기재 1 내지 33, 34, 또는 38 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제 및 필수 이온의 염을 포함하는 주입액을 포함하는 키트.
- [0289] 85. 가용성 염이 탄산나트륨인, 기재 4 또는 37 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0290] 86. 가용성 나트륨 염이 흡착제에 별도의 층 또는 구획을 포함하는, 기재 1 내지 9 중의 어느 하나에 기술된 바와 같은 흡착제.
- [0291] 87. 탄산 탈수효소가 고체 지지체에서의 화학적 또는 물리적 결합에 의해 고정화되거나, 가교결합 또는 캡슐화에 의해 고정화되는, 기재 33 또는 65 중의 어느 하나에 기술된 흡착제.
- [0292] 88. 120mEq/L 내지 150 mEq/L의 나트륨 이온의 농도를 생성하기 위한, 기재 74에 기술된 바와 같은 투석 시스템.
- [0293] 89. 주입 용액 중의 양이온 증가물의 농도가 사전결정된 투석물 나트륨 이온 농도와 대략 동일하여, 흡착제에서의 이온 교환에 이은 주입 용액의 첨가가 표적 투석물 나트륨 농도를 제공하는, 기재 71에 기술된 바와 같은 투석 시스템.
- [0294] 90. 필수 양이온이 주입 용액으로서 도입되고, 주입 용액 중의 양이온 증가물의 농도가 사전결정된 투석액 나트륨 이온 농도와 대략 동일하여, 흡착제에서의 이온 교환에 이은 주입 용액의 첨가가 표적 투석물 나트륨 농도를 제공하는, 기재 81에 기술된 바와 같은 방법.
- [0295] 91. 주입액이 필수 양이온의 농도가 표적 나트륨 이온 농도와 대략 동일한 주입 용액의 형태이거나, 키트가 필수 양이온의 농도가 표적 나트륨 이온 농도와 대략 동일한 주입 용액을 제조하기 위한 설명서를 포함하는, 기재 84에 기술된 바와 같은 키트.

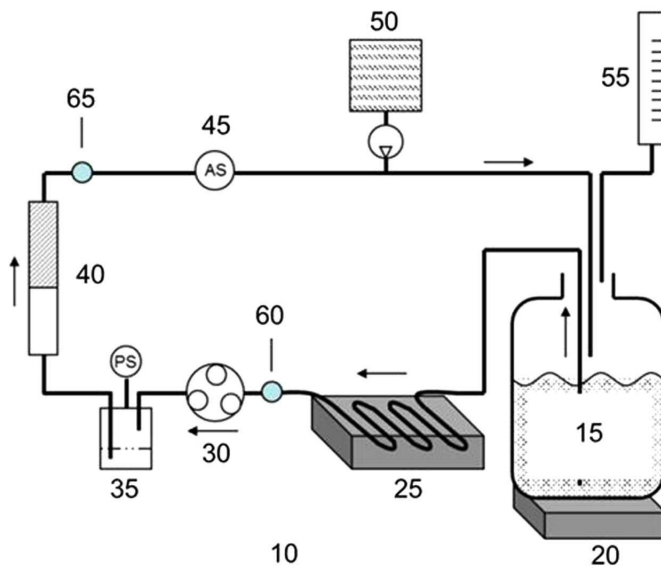


## 도면

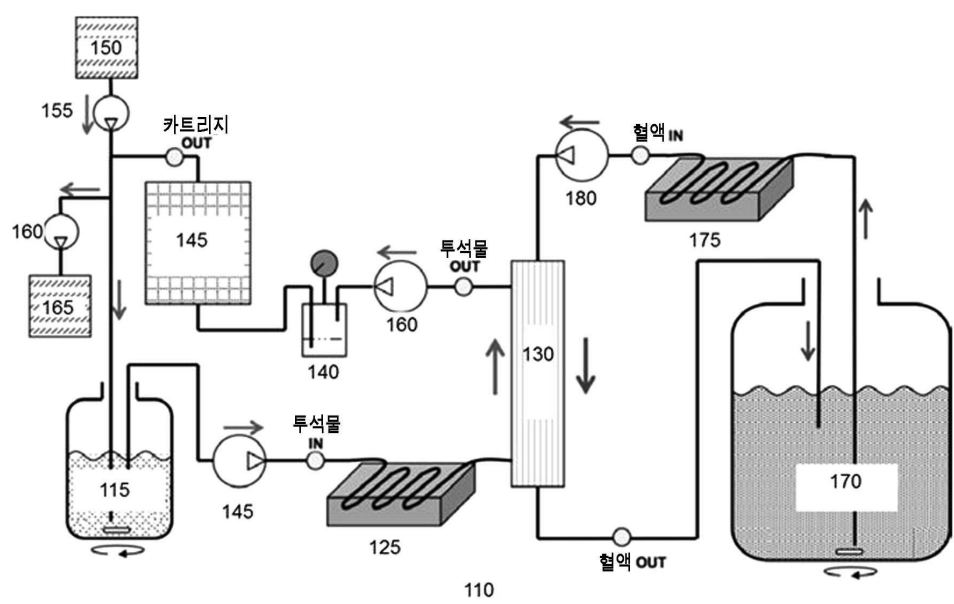
### 도면1



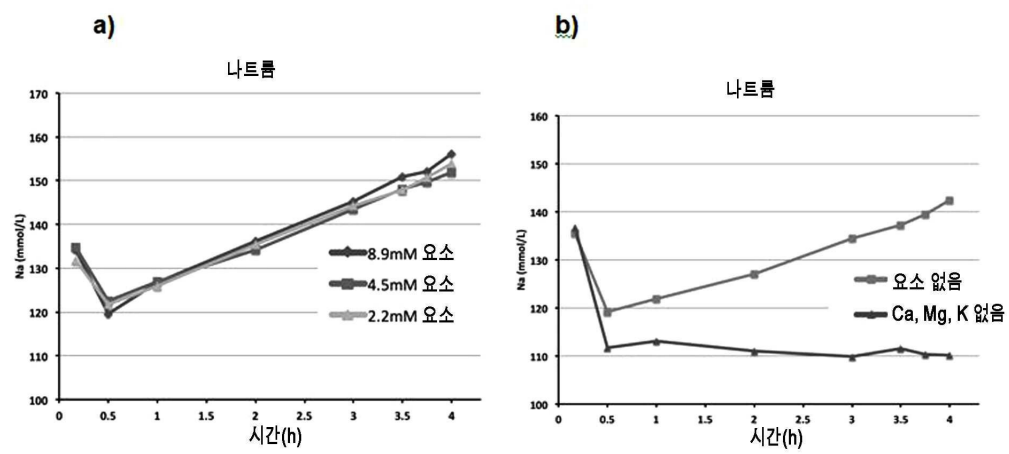
### 도면2



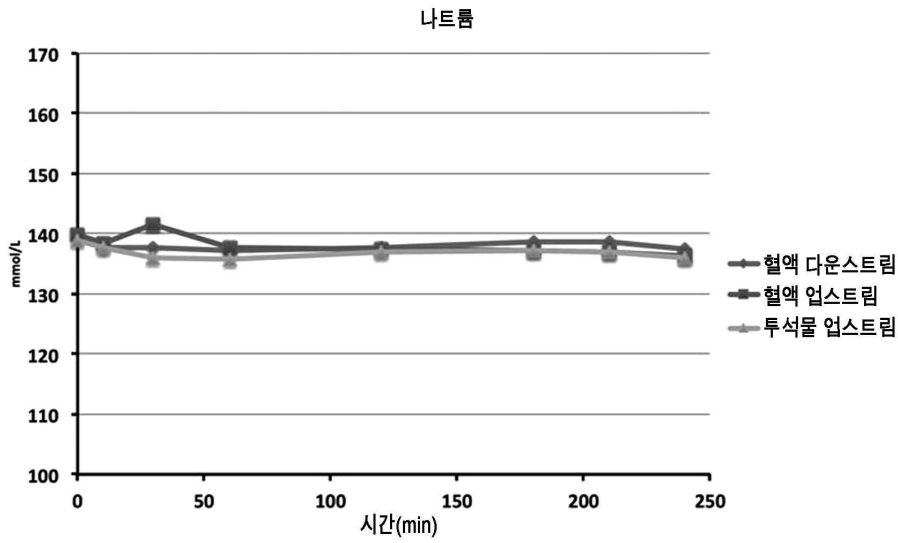
도면3



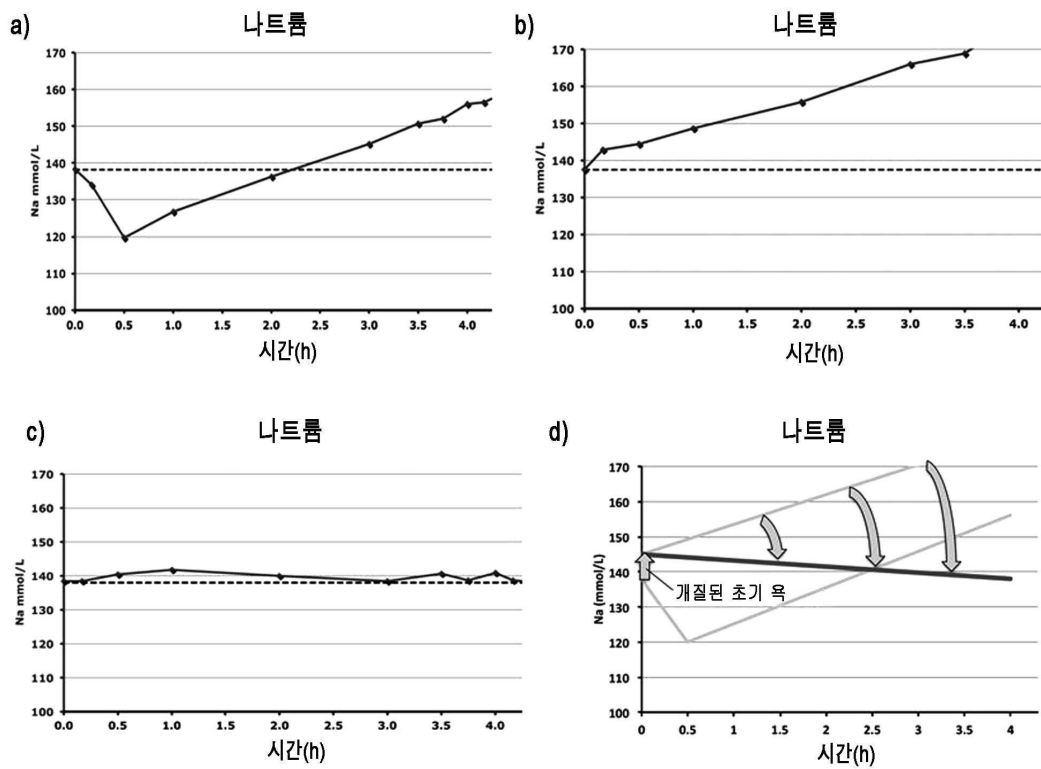
도면4



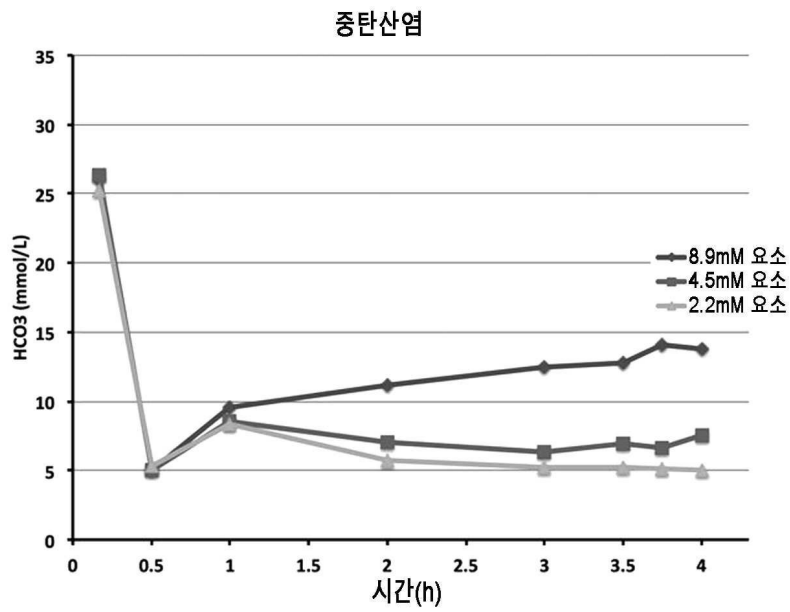
도면5



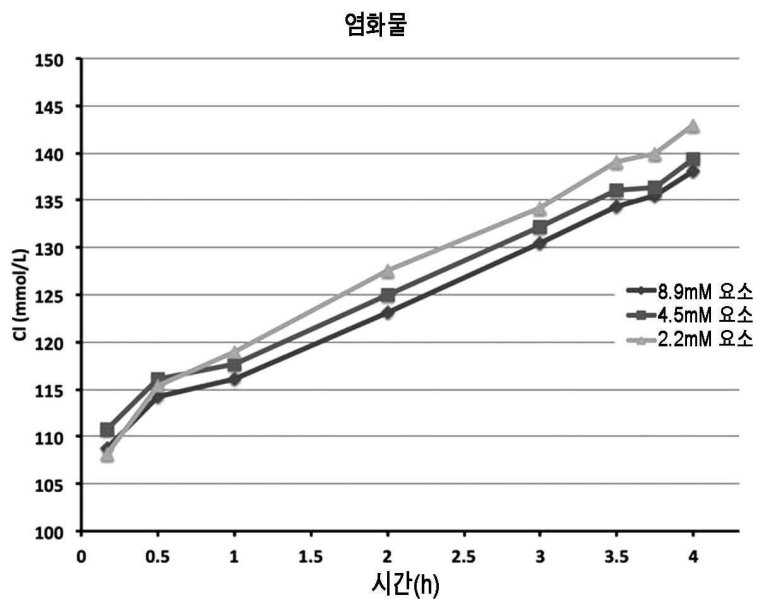
도면6



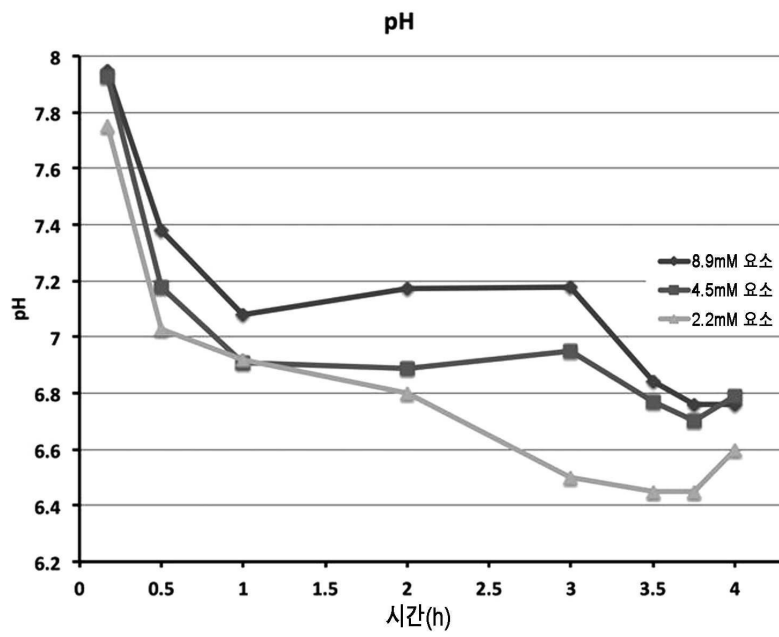
도면7



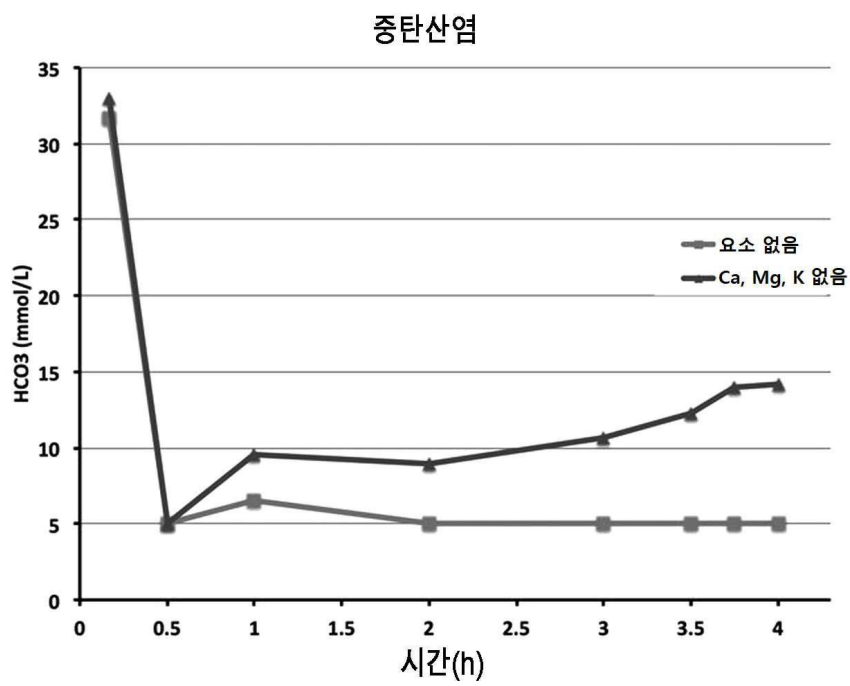
도면8



도면9

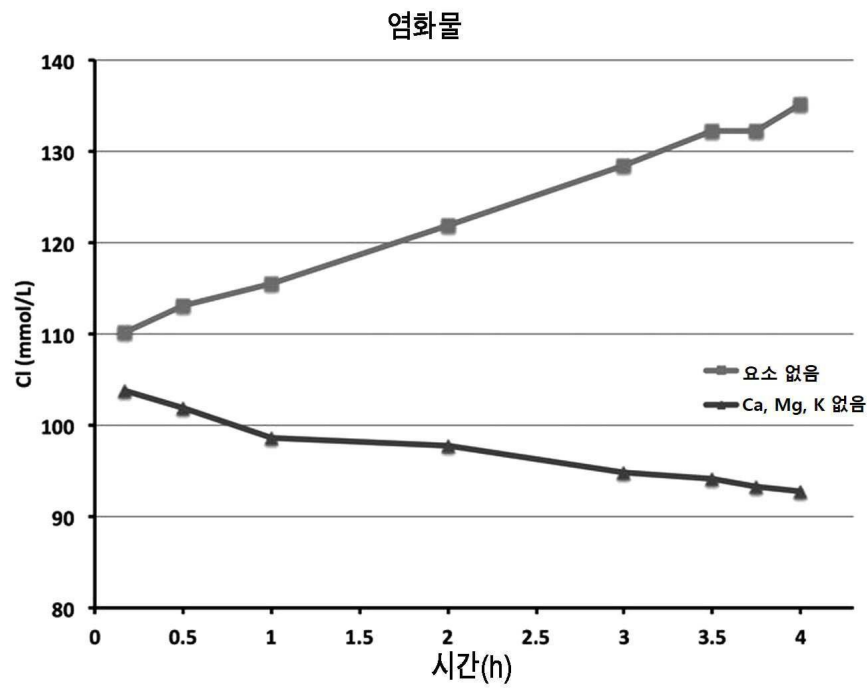


도면10

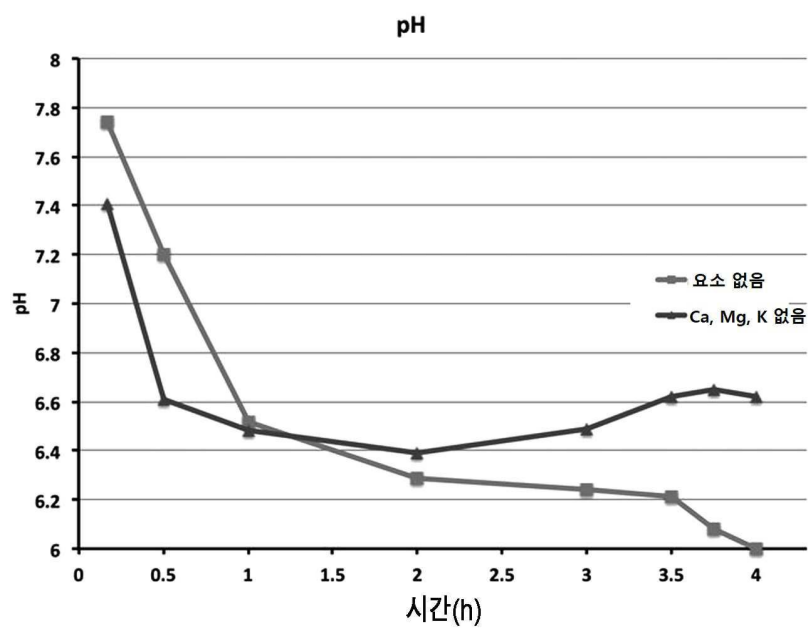




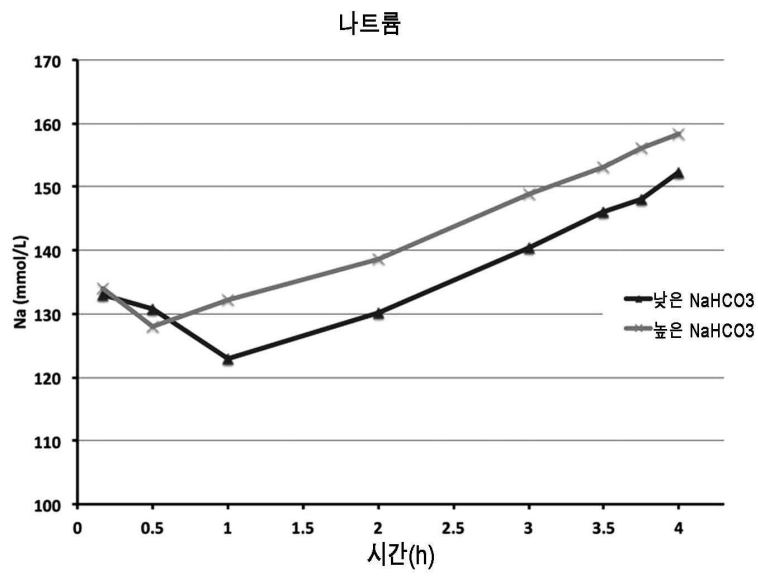
도면11



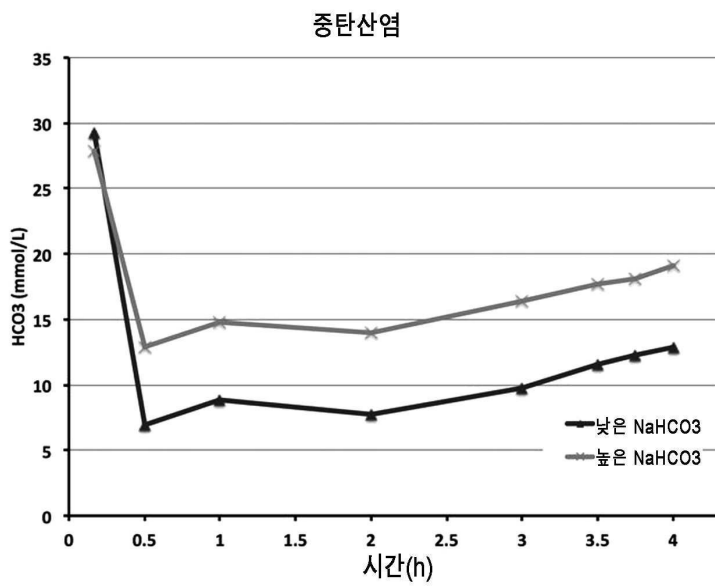
도면12



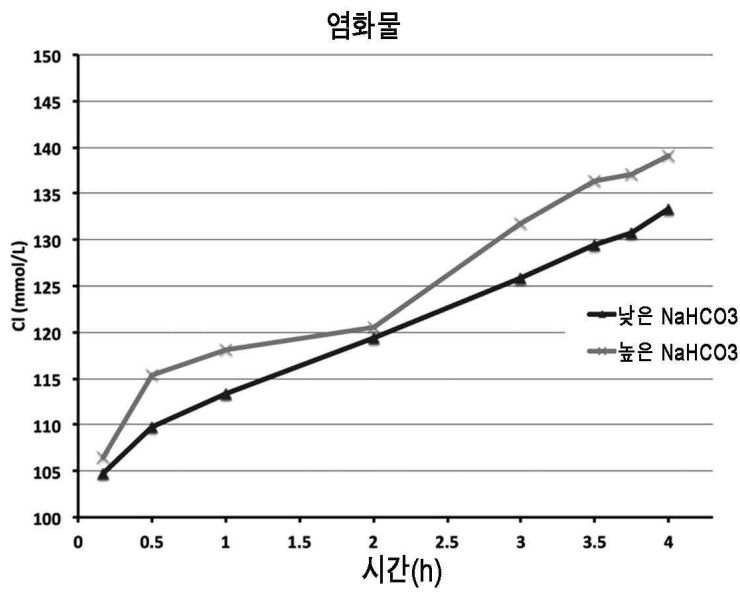
도면13



도면14



도면15



도면16

