

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5538225号
(P5538225)

(45) 発行日 平成26年7月2日(2014.7.2)

(24) 登録日 平成26年5月9日(2014.5.9)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 M 1/28	(2006.01)	A 6 1 M 1/28
A 6 1 M 1/14	(2006.01)	A 6 1 M 1/14 5 2 5
B 0 1 D 63/02	(2006.01)	B 0 1 D 63/02
B 0 1 D 61/28	(2006.01)	B 0 1 D 61/28
B 0 1 J 39/20	(2006.01)	B 0 1 J 39/20 F

請求項の数 14 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-521866 (P2010-521866)
(86) (22) 出願日	平成20年8月20日 (2008.8.20)
(65) 公表番号	特表2010-536473 (P2010-536473A)
(43) 公表日	平成22年12月2日 (2010.12.2)
(86) 國際出願番号	PCT/US2008/009891
(87) 國際公開番号	W02009/025807
(87) 國際公開日	平成21年2月26日 (2009.2.26)
審査請求日	平成23年8月12日 (2011.8.12)
(31) 優先権主張番号	11/895,075
(32) 優先日	平成19年8月23日 (2007.8.23)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	507209609 フレゼニウス メディカル ケア ホール ディングス インコーポレイテッド アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O 2 4 5 1、ウォルザム、ウインター スト リート 9 2 0
(74) 代理人	100095832 弁理士 細田 芳徳
(72) 発明者	カーティン、コナー アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 1 8 8 6 ウエストフォード、ヘザー ドラ イブ 2 2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】人工腎臓透析システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 以下のものを含む着用型腹膜透析デバイス：

i) 患者の腹膜腔に注入しあつ腹膜腔から移動させるためのある体積の腹膜透析溶液、ここで、該腹膜透析溶液は、患者の尿毒症性排泄代謝物が該腹膜透析溶液と接触し、該腹膜透析溶液に溶解することを可能にし、それによって、該腹膜透析溶液に拡散した尿毒症性排泄代謝物を患者から除去する、

ii) 患者からの腹膜透析溶液を着用型腹膜透析デバイス全体に循環させ、患者に戻すための、閉じた液体システムループ、

iii) 患者の腹膜腔に腹膜透析溶液を注入しあつ患者の腹膜腔から液体システムループに尿毒症性排泄代謝物を含む腹膜透析溶液を移動させるための、液体システムループに取り付けられた少なくとも1つのポンプ、

iv) 尿毒症性排泄代謝物を含む腹膜透析溶液から微粒子および残骸を除去するための、液体システムループに取り付けられたフィルター、および

v) 腹膜透析溶液を再生するための、液体システムループに取り付けられた尿素除去デバイス、ここで、該尿素除去デバイスは、交換式カートリッジを含み、該交換式カートリッジは、カルシウムイオンおよびマグネシウムイオンを受け付けない交換式尿素除去層を有する；ならびに

b) 該患者の血流から過剰の液体を除去するための、以下のものを含む埋め込み型液体除去デバイス(100)：

10

20

i) 単一の流入口および複数の流出口を有する第1のフロー経路を画定する細長の第一母管、ここで、該第一母管は、単一の流入口から複数の流出口への液体のフローを均一に分布させるために、第一母管の中に延在する二叉に分岐した複数のフロー経路を含む；

ii) 複数の流入口および単一の流出口を有する第2のフロー経路を画定する細長の第二母管；および

iii) 該細長の第一母管および該細長の第二母管と液体連絡しており、埋め込みを容易にするために該細長の第一母管および該細長の第二母管と実質的に同一平面上にある中空纖維限外濾過中心部(112)、ここで、該限外濾過中心部は複数の中空纖維膜(140)を含み、複数の中空纖維膜の各々は複数の流出口の各々と1対1ベースで整列しており、複数の中空纖維膜の各々は複数の流入口の各々と1対1ベースで整列している、

ここで、該埋め込み型液体除去デバイスは、血管グラフト(118、126)によって該患者の血流に接続される、

を含み、それによって、患者が比較的正常で活動的な生活様式を維持できるようにする、患者のための透析システム。

【請求項2】

交換式カートリッジが、

a) 前記腹膜透析溶液から重金属、酸化物および他の尿毒症性排泄代謝物を除去するための精製層；

b) カルシウムイオンおよびマグネシウムイオンを受けつけない尿素除去層；ならびに

c) 前記腹膜透析溶液からリン酸塩および硫酸塩を除去するためのイオン交換層を含む、請求項1記載の透析システム。

【請求項3】

着用型腹膜透析デバイスが、液体システムループの構成要素と連絡しているマイクロプロセッサーをさらに含み、前記マイクロプロセッサーが、ポンプ流量ならびに着用型腹膜透析デバイスの構成要素のタイミングおよび順序を調節する、請求項1記載の透析システム。

【請求項4】

着用型腹膜透析デバイスが患者から尿毒症性排泄代謝物を除去する、請求項1記載の透析システム。

【請求項5】

液体除去デバイスが患者からの液体の除去のために適合される、請求項1記載の透析システム。

【請求項6】

患者からの液体除去の速度をモニタリングするためのセンサーをさらに含む、請求項1記載の透析システム。

【請求項7】

a) 以下のものを含む着用型腹膜透析デバイス(10、11)：

i) 患者の腹膜腔に注入しあつ腹膜腔から移動させるためのある体積の腹膜透析溶液、ここで、該腹膜透析溶液は、患者の尿毒症性排泄代謝物が該腹膜透析溶液と接触し、該腹膜透析溶液に溶解することを可能にし、それによって、該腹膜透析溶液に拡散した尿毒症性排泄代謝物を患者から除去する、

ii) 患者からの腹膜透析溶液を着用型腹膜透析デバイス全体に循環させ、患者に戻すための、閉じた液体システムループ、

iii) 患者の腹膜腔に腹膜透析溶液を注入しあつ患者の腹膜腔から液体システムループに尿毒症性排泄代謝物を含む腹膜透析溶液を移動させるための、液体システムループに取り付けられた少なくとも1つのポンプ、

iv) 尿毒症性排泄代謝物を含む腹膜透析溶液から微粒子および残骸を除去するための、液体システムループに取り付けられたフィルター、および

v) 腹膜透析溶液を再生するための、液体システムループに取り付けられた尿素除去デバイス、ここで、該尿素除去デバイスは、交換式カートリッジを含み、該交換式カートリ

10

20

30

40

50

ツジは、カルシウムイオンおよびマグネシウムイオンを受け付けない交換式尿素除去層を有する；ならびに

b) 該患者の血流から過剰の液体を除去するための、以下のものを含む埋め込み型液体除去デバイス(100)：

i) 单一の流入口および複数の流出口を有する第1のフロー経路を画定する細長の第一母管(110)、ここで、該第一母管は、单一の流入口から複数の流出口への液体のフローを均一に分布させるために、第一母管の中に延在する二叉に分岐した複数のフロー経路を含む；

ii) 複数の流入口および单一の流出口を有する第2のフロー経路を画定する細長の第二母管(114)；および

iii) 該細長の第一母管および該細長の第二母管と液体連絡しており、埋め込みを容易にするために該細長の第一母管および該細長の第二母管と実質的に同一平面上にある中空纖維限外濾過中心部(112)、ここで、該限外濾過中心部は複数の中空纖維膜(140)を含み、複数の中空纖維膜の各々は複数の流出口の各々と1対1ベースで整列しており、複数の中空纖維膜の各々は複数の流入口の各々と1対1ベースで整列している、

ここで、該埋め込み型液体除去デバイスは、血管グラフト(118、126)によって該患者の血流に接続される、

を含み、それによって、患者が比較的正常で活動的な生活様式を維持できるようにする、患者のための一体型透析システム。

【請求項8】

着用型腹膜透析デバイスが患者からの尿毒症性排泄代謝物の除去のために適合される、請求項7記載の透析システム。

【請求項9】

埋め込み型液体除去デバイスが患者からの液体の除去のために適合される、請求項7記載の透析システム。

【請求項10】

患者からの液体除去の速度をモニタリングするためのセンサーをさらに含む、請求項7記載の透析システム。

【請求項11】

- a) 患者の血管系を第一母管に接続するための第一グラフト；
- b) 第二母管を患者の血管系に接続するための第二グラフト；
- c) 限外濾過中心部を通過する液体を回収するように適合されたハウジング；および
- d) ハウジングに接続された排水導管

をさらに含む、請求項7記載のシステム。

【請求項12】

限外濾過中心部が、実質的に水を透過可能であり、実質的に血液細胞およびタンパク質を透過可能ではない、請求項7記載のシステム。

【請求項13】

フロー経路には1つ以上の複数の流出口および1つ以上の複数の流入口のそれぞれの近くに1つ以上のネック領域が含まれる、請求項7記載のシステム。

【請求項14】

第一母管、第二母管および限外濾過中心部がそれぞれ10ミリメートル(mm)未満の厚さである、請求項7記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本願は2007年8月23日に出願された米国特許出願第11/895,075号の優先権を主張し、これは、2007年3月8日に出願された国際出願第PCT/US2007/005779号の一部継続であり、2006年3月8日に出願された米国特許出願第11/371,216号の優先権を主張する。上記出願の全

10

20

30

40

50

内容および教示は参考によって本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

腎臓機能不全または腎不全、特に末期の腎臓病によって、体は、水およびミネラルを除去し、有害な代謝物を排出し、酸-塩基バランスを維持し、生理学的範囲内で電解質およびミネラル濃度を調節する能力を失う。毒性の尿毒症性排泄代謝物、例えば尿素、クレアチニンおよび尿酸が体組織に蓄積し、腎臓の濾過機能が交換されない場合にはヒトの死をもたらす場合がある。

【0003】

透析が一般的に使用され、これらの排泄毒素および過剰な水を除去することにより腎臓機能を置き換える。1つの種類の透析治療、血液透析において、毒素は外部の血液透析機械で患者の血液から濾過されて除去される。血液は、患者から、半透過膜により大量の外部供給透析液を分離する透析器へと移動する。排泄物および毒素は、半透過膜により血液から透析液に透析され、次に廃棄される。血液透析治療は、典型的に、数時間続き、週に3回または4回、患者の自律および生活の質を有意に減少させる要件の医学管理の下で行う必要がある。また、血液透析は連続的ではなく周期的に行われる所以、患者の状態および一般健康は、血液透析直前（毒素レベルが高い場合）および直後（電解質のバランスがとれていない場合）の両方で不十分である傾向があり、患者は吐き気および嘔吐～浮腫の範囲の症状を有する結果となる。

10

【0004】

腹膜透析は、腎臓機能に取って代わるために使用される別の種類の透析治療であり、滅菌、発熱原を含まない透析溶液が患者の腹膜腔に注入される。腹膜は天然の透析器として機能し、毒性の尿毒症性排泄代謝物および様々なイオンが患者の血流から膜を横切って浸透圧勾配を介して透析溶液へと拡散する。透析溶液は、除去され、廃棄され、半連続的または連続的に新鮮な透析溶液と交換される。全ての腹膜透析システムが治療センターで医学管理を要するとは限らないが、腹膜透析に必要な大量の溶液の排水、廃棄および置換はやはり不都合であり、扱いにくく、高価である。

20

【0005】

この問題を取り扱うために、血液透析および/または腹膜透析で使用された透析液を廃棄するのとは反対に再構成するデバイスを設計した。溶液は、溶液の尿素を排除するデバイスを使用した機械で再生することができる。例えば、オリジナルRedy（登録商標）(REcirculating DYalysis)Sorbent System(Blumenkrantzら、Artif. Organs 3(3):230-236, 1978)は、再生するための、尿毒症性排泄代謝物を含む透析溶液が流れる5つの層を有する吸着剤カートリッジからなる。使い尽された透析液は、重金属(即ち、銅および鉛)および酸化物(即ち、塩素およびクロラミン)を除去する精製層、透析液中の尿素を炭酸アンモニウムに分解する、ある酸化アルミニウムに結合したウレアーゼを含む酸化アルミニウム層、他のカチオン(即ち、カリウム、マグネシウムおよびカルシウム)と共に尿素分解から生成されるアンモニウムイオンを吸着するリン酸ジルコニウム層、酢酸塩との交換でリン酸塩および他のアニオン(即ち、フッ素および硫酸塩)と結合する水和酸化ジルコニウム層、および他の有機化合物(即ち、クレアチニンおよび尿酸)を吸着する活性炭層を流れる。

30

【0006】

典型的に、デバイスに使用されるイオン交換樹脂、例えばRedy（登録商標）Sorbent Systemは、尿素分解生成物だけでなく、腹膜透析溶液に拡散したカルシウムおよびマグネシウムなどの必須イオンも吸着する。これらのイオンは次に、患者において迅速に置き換えられる必要がある；しかし、それを行うための簡易または便利な機械は現在存在しない。さらに、血液透析および腹膜透析の透析液は再生することができるが、連続的に作動し、尿毒症性排泄代謝物を効果的に除去し、患者によって不自由なく実際に着用されるほど十分に小さくおよび/または軽いデバイスは考案されていない。

40

【0007】

50

腹膜透析デバイスは、腎臓病に罹患している患者が着用するように設計されてもよい。着用型腹膜透析デバイスが所望の機能性および治療利益をそれでも提供しながら軽量および小さいサイズであることが望ましい。着用型腹膜透析デバイスのサイズおよび重量の任意の減少により、着用型デバイスをより自由に着用することができ、扱いにくいものではなくなり得る。小さくおよび軽い着用型デバイスは、着用型腹膜透析デバイスを着用する患者の生活の質を実質的に改善することができる。

【0008】

安全であり、有効であり、かつ現在のシステムおよび方法に対して患者の生活の質を有意に改善する透析システムが必要である。必要なものは、患者が有意な時間気分がすぐれない感じないように十分規則的に作動する透析システムであり、多くの患者の時間を消費せず、医学管理を必要とせず、患者が実際に静止したままであることを必要とするほど多くの透析液を必要とせず、外部で置き換える必要がある患者の必須イオンおよびミネラルを除去しない透析システムである。また、システムは、患者が連続して使用し、ほとんど心配なく正常な活動を行うほど十分安全であることは有利である；つまり、血液循環システム内の不調または切断が容易に生じる場合があり、迅速な失血および死をもたらすような血液の体外濾過（例えば、血液透析）を伴わないシステムである。また、着用型システムの任意の局面は小さく軽量であることが有利である。従って、十分に患者が独立して機能することができる透析システムへの大きな利点がある。患者の必須イオンを除去することもなく透析溶液を再構成することができる腹膜透析デバイスがさらに有利である。

【発明の概要】

【0009】

（発明の概要）

本開示は、従来の血液透析または腹膜透析治療に代わるものとして、患者が連続して、1日に24時間、1週に7日間自由に使用することができる透析システムを提供する。透析システムは、患者のカチオンの損失を最小限にする交換式カートリッジを用いて再生される腹膜透析溶液を再循環する着用型腹膜透析デバイスを含む。また、透析システムは、埋め込まれた液体除去デバイスにより患者の血液を循環することによって患者の体から液体を除去する埋め込み型液体除去デバイスを含む。透析治療は、連続的または半連続的であり得る。液体除去デバイスは、主に、患者の体から液体を除去し、着用型腹膜透析デバイスの負荷ならびに必要なサイズおよび重量を減らすことに関し得る。

【0010】

従って、本開示は、着用型腹膜透析デバイスおよび埋め込み型液体除去デバイスを含み得る透析システムに関する。一態様において、着用型腹膜透析デバイスが、患者の腹膜腔に注入しあつ患者の腹膜腔から移動させ、腹膜透析溶液に拡散した尿毒症性排泄代謝物（uremic waste metabolite）を患者から除去するための、多くの腹膜透析溶液を循環させる閉じた液体システムループを含むことができる。閉じた液体システムが、患者の腹膜透析溶液を着用型腹膜透析デバイス全体に循環させることができ、患者に戻すことができる。着用型腹膜透析デバイスの液体システムループに取り付けることができるものは、患者の腹膜腔に腹膜透析溶液を注入しあつ患者の腹膜腔から液体システムループに尿毒症性排泄代謝物を含む腹膜透析溶液を移動させるための、少なくとも1つのポンプ；尿毒症性排泄代謝物を含む腹膜透析溶液から微粒子および残骸を除去するためのフィルター；および腹膜透析溶液を再生するための尿素除去デバイスである。また、フィルターが、再生した腹膜透析溶液の細菌汚染物を除去することができる。

【0011】

別の態様において、透析システムの着用型腹膜透析デバイスの尿素除去デバイスが、交換式カートリッジをさらに含むことができる。一態様において、交換式カートリッジが、腹膜透析溶液から重金属、酸化物および他の尿毒症性排泄代謝物を除去するための精製層；カルシウムイオンおよびマグネシウムイオンを受けつけない尿素除去層；ならびに腹膜透析溶液からリン酸塩および硫酸塩を除去するためのイオン交換層を含むことができる。イオン交換層が、ポリマー性リン酸結合剤または無機吸着剤を含むことができる。

10

20

30

40

50

【0012】

尿素除去層は、尿素を通過させることができるがカチオンを反発する構成物を含むことができる。従って、尿素は患者から除去されるが、カルシウムおよびマグネシウムなどの必須イオンは患者に保持され、ナトリウムおよびカリウムなどの他のカチオンは交換式カートリッジに蓄積されないようにされ、カートリッジの寿命が延びる。一態様において、カチオンを受けつけない構成物は、イオン選択性ナノ濾過膜から構成される中空纖維、カチオンを受けつけない材料の層を含む中空纖維、イオン交換膜または尿素除去構成要素を取り囲むカプセル、カチオンを受けつけない材料から構成されるカプセルである。カチオンを受けつけない構成物を含むイオンを受けつけない材料またはカプセル用材料は、静電気反発、疎水性、サイズ排除、隔壁または前記の組み合わせによってカチオンを受けつけない材料であり得る。

【0013】

一態様において、カチオンを受けつけない構成物の他に、尿素除去層が、また、腹膜透析溶液の尿素を除去する構成物から構成される。一態様において、尿素除去層が、塩基性樹脂と共に尿素を吸着する強酸カチオン交換樹脂を含む。別の態様において、尿素除去層が、尿素分解酵素および尿素分解生成物を吸着する少なくとも1つのイオン交換吸着剤からさらに構成される。一態様において、尿素分解酵素はウレアーゼであり、別の態様において、ウレアーゼは、樹脂ビースまたは中空纖維もしくは固体纖維の壁に取り付けられる。

【0014】

別の態様において、透析システムの着用型腹膜透析デバイスが、液体システムループの構成要素と連絡しているマイクロプロセッサーを含むことができる。マイクロプロセッサーが、ポンプ流量、着用型腹膜透析デバイスの構成要素のタイミングおよび順序(sequencing)を調節することができる。マイクロプロセッサーがまた、外部調節されるように設計することもできる。透析システムが、患者から除去される液体の量をモニタリングするためのセンサーをさらに含むことができる。

【0015】

さらに別の態様において、着用型腹膜透析デバイスが、再生した腹膜透析溶液とさらなる浸透剤とを再混合し、必要であれば、必要な腹膜浸透フローを達成するような、液体システムループに取り付けられた混合容器を含むことができる。

【0016】

透析システムの一局面において、着用型腹膜透析デバイスが、患者から尿毒症性排泄代謝物を除去するために適合され得る。透析システムの別の局面において、液体除去デバイスが、患者から液体を除去するために適合され得る。

【0017】

また、本発明は、着用型腹膜透析デバイスおよび埋め込み型液体除去デバイスを含み得る一体型透析システムに関する。一体型透析システムの一局面において、着用型腹膜透析デバイスが、主に、患者から尿毒症性排泄代謝物を除去するために適合され得る。透析システムの別の局面において、埋め込み型液体除去デバイスが、主に、患者から液体を除去するために適合され得る。一態様において、一体型透析システムが、患者から除去される液体の量をモニタリングするためのセンサーをさらに含むことができる。

【0018】

別の態様において、一体型透析システムの埋め込み型液体除去デバイスが、第一母管(header)；第二母管；および複数の中空纖維膜を含むフィルターを含む。フィルターが、第一母管および第二母管と液体連絡し得、第一母管、第二母管およびフィルターが、中空纖維膜のそれぞれにより実質的に均一な流れの血液を提供するフロー経路を規定するように適合され得る。一態様において、第一母管が複数の流出口を有し、第二母管が複数の流入口を有し、フロー経路には1つ以上の複数の流出口および1つ以上の複数の流入口のそれぞれの近くに1つ以上のネット領域が含まれる。

【0019】

10

20

30

40

50

さらに別の態様において、第一母管および第二母管が、伸長した部材である。また、第一母管、第二母管およびフィルターが、実質的に同一平面上にあり得る。別の態様において、フィルターは、実質的に水を透過可能であり、実質的に血液細胞およびタンパク質を透過可能ではない。第一母管、第二母管およびフィルターがまた、約10mm未満の厚さであり得る。

【0020】

一態様において、一体型透析システムが、患者の血管系を第一母管に接続するための第一グラフト；第二母管を患者の血管系に接続するための第二グラフト；フィルターを通過する液体を回収するために適合されたハウジング；およびハウジングに接続された排水導管を含むことができる。

10

【0021】

また、本発明は、着用型腹膜透析デバイスおよび埋め込み型液体除去デバイスを用いて患者から尿毒症性排泄代謝物および液体を除去するための方法に関する。例示的方法は、多くの腹膜透析溶液を提供する工程；アクセスポートにより患者の腹膜腔に腹膜透析溶液をポンプ輸送し、腹膜を横切って患者の尿毒症性排泄代謝物を腹膜透析溶液に拡散させる工程；尿毒症性排泄代謝物を含む腹膜透析溶液を、患者からデバイスにポンプ輸送する工程；尿毒症性排泄代謝物を含む腹膜透析溶液から微粒子および残骸を濾過して除去する工程；尿毒症性排泄代謝物を含む腹膜透析溶液を再生する工程；患者の腹膜腔に再生した腹膜透析溶液を戻す工程；ならびに液体除去デバイスを用いて患者から液体を除去する工程を含み得る。液体除去デバイスは、好ましくは患者に埋め込まれる。

20

【0022】

一態様において、例示的方法が、カルシウムイオンおよびマグネシウムイオンを受けつけない尿素除去層を有する交換式カートリッジを用いて腹膜透析溶液を再生する工程を含む。別の態様において、例示的方法が、マイクロプロセッサーを用いてポンプ流量、デバイスの構成要素のタイミングおよび順序を調節する工程を含む。

【0023】

これまでの透析システムとは異なり、本明細書に開示される人工腎臓透析システムは、患者が比較的正常で活動的な生活様式を維持することができる透析システムを提供する。本明細書に記載される人工腎臓透析システムは、着用型腹膜透析デバイスが患者の血液から毒素を実質的にまたは単に除去するように仕向けることができる。腹膜液体は、連続的にきれいにされ再使用することができる。排水容器およびそれを空にすることの必要性が実質的に減らされ得るかまたは排除され得る。また、着用型腹膜透析デバイスに組み込まれる必要がある腹膜透析液体の量を減らしてもよい。前記の結果として、着用型腹膜透析デバイスは、小さく軽くすることができ、従って着用するのがより自由で扱いにくくなくなり得る。本明細書に開示される人工腎臓透析システムは、患者全体の健康および生活の質を劇的に改善し、患者は、労働集約的で時間を消費するおよび／または操作のための医学管理を必要とする透析システムに悩まされない。

30

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】図1は本発明による着用型腹膜透析システムの液体システムループを例示する概略図である。

40

【図2】図2は本発明による着用型腹膜透析システムの改変液体システムループを例示する概略図である。

【図3】図3は本発明による着用型腹膜透析システムの交換式カートリッジを例示する図面である。

【図4】図4は強酸カチオン交換吸着剤および塩基性樹脂を含む交換式カートリッジの尿素除去層における中空纖維デバイスを例示する図である。

【図5】図5はカチオンを反発するコーティングを有する交換式カートリッジにおける中空纖維を例示する図である。

【図6】図6は尿素を分解するウレアーゼおよび尿素分解によって生成したアンモニウム

50

を吸着する吸着剤を含む交換式カートリッジにおける中空纖維デバイスを例示する図である。

【図7】図7は着用型腹膜透析システムの交換式カートリッジを含む液体システムループのための仕様を概略する表である。

【図8】図8は埋め込み型液体除去デバイスの態様の概略図である。

【図9】図9は母管および母管からのフロー経路の態様の一連の図である。

【図10】図10は母管および母管からのフロー経路の態様の一連の図である。

【図11】図11は母管および母管からのフロー経路の態様の一連の図である。

【図12】図12は母管および母管からのフロー経路の態様の一連の図である。

【図13】図13はフロー経路のくびれを例示する液体除去デバイス全体のフロー経路の図である。10

【図14】図14はフロー経路のくびれを例示する液体除去デバイス全体のフロー経路の図である。

【発明を実施するための形態】

【0025】

(発明の詳細な説明)

本発明は、概して、尿毒症性毒素の蓄積と関連する障害(例えば、慢性腎臓不全)に罹患している患者から尿毒症性排泄代謝物を除去する着用型腹膜透析デバイスまたはシステム、および患者の血液から液体を除去する、好ましくは自然の排尿から除去され得るように液体を膀胱に送達する埋め込み型液体除去デバイスを含む人工腎臓透析システムに関する。該システムは、障害、例えば腎臓病、例えば、初期腎臓病、腎臓機能不全または腎不全(例えば、末期腎臓病)などを治療するために使用することができる。本明細書で使用される場合、用語「尿毒症性排泄代謝物」とは、排泄生成物として体によって生成される窒素を含むものなどの化合物のことをいい、尿素、尿酸、クレアチニンおよび2-マイクログロブリンおよび他の物質などの化合物を含む(Vanholder R. ら、Kidney International 63:1934-1943, 2003参照)。腎不全または腎臓機能不全は、患者の尿毒症性排泄代謝物のレベルが正常腎臓機能を有する個体の毒素レベルと比較して上昇した場合に生じる尿毒症性毒性をもたらす。20

【0026】

従って、本発明は、以前のシステムおよびデバイスとは違って1日24時間、1週7日間患者に有意な負担をかけることなく着用することができるほど十分小さいサイズであり得る着用型腹膜透析デバイスを含む人工腎臓透析システムに関する。腹膜透析は、着用型腹膜透析デバイスが着用型腹膜透析デバイス内で再循環される腹膜透析溶液を再生する交換式カートリッジを含むので、連続的または半連続的に行うことができる。着用型腹膜透析デバイスは、相対的に小さいサイズ、例えば全容積500～1000立方センチメートル(cc)であるように構想される。また、人工腎臓透析システムは、患者の血液から過剰な液体を除去し、好ましくは自然の排尿による除去のために患者の膀胱に液体を送達する埋め込み型液体除去デバイスを含む。液体除去デバイスは、主に、患者の体から液体を除去すること、着用型透析デバイスの負荷ならびに必要なサイズおよび重量を減らすことに関し得る。人工腎臓透析システム中に液体除去デバイスを包含することによって、着用型腎臓透析デバイスのサイズのさらなる減少を可能にすることができます。あるいは、腹膜透析デバイスの構成要素は、また、小さいまたは携帯用家庭使用デバイスとして組み立てられ得る。この場合、デバイスの各構成要素は、家庭内治療として有用であるような手段で大きくてもよいし、このように製造されてもよい(例えば、NxStage(登録商標)またはAllient(登録商標)システム)。30

【0027】

着用型腹膜透析デバイス：

着用型腹膜透析デバイスは、患者の腹膜腔への流入および腹膜腔からの流出を提供するような構成要素に連結された1つ以上のアクセスポートから構成され、構成要素には医学的に適切なプラスチックチューブ、二重管腔カテーテルまたは2つの単一管腔カテーテル40

が含まれ得る。また、着用型腹膜透析システムは、腹膜透析溶液が腹膜により腹膜透析溶液に拡散する尿毒症性排泄代謝物を除去するように患者の腹膜腔に注入されかつ腹膜腔から汲み出される多くの腹膜透析溶液を含む。好ましくは、着用型腹膜透析システムは、腹膜を横切る尿毒症性毒素の最大量輸送のために腹膜透析溶液を連続的に再循環させるが、停止時間が液体除去のために有利であり得る。任意の腹膜透析溶液を使用することができ(例えば、Delflex)、これらの溶液は市販されており(例えば、Fresenius Medical Care North America)、当該技術分野で周知である。約0.5~3リットル容量の腹膜透析溶液を着用型腹膜透析システムに導入することができ、約2リットルの溶液を注入することが好ましい。また、腹膜透析溶液は、血清中のタンパク質に結合した尿毒症性毒素と結合し、溶液に添加される物質を含み得る。例えば、アルブミンは、これらのタンパク質に結合した毒素の除去において、腹膜透析溶液に添加することができる。

【0028】

図1を見ると、着用型腹膜透析システム10は、アクセスポート14により患者の腹膜透析溶液を液体進路16に沿った液体システムループ12の構成要素全体に循環させ、患者に戻る閉じた液体システムループ12から構成される。一態様において、患者の腹膜腔に腹膜透析溶液を注入し、腹膜腔から液体システムループ12に尿毒症性排泄代謝物を含む腹膜透析溶液を移動させるための、液体システムループに取り付けられた少なくとも1つのポンプが存在する。腹膜透析溶液の循環を補助するための液体システムループにおいて、少なくとも1つの当該ポンプが存在し得る。図1に示すように、腹膜透析溶液が流入ポンプ18を介して患者に注入され、腹膜により腹膜透析溶液に拡散した尿毒症性排泄代謝物および他のイオンを含む腹膜透析溶液が流出ポンプ20を介して患者から移動する。1つ以上のポンプは、当該技術分野で公知の任意の小さくおよび/またはミニチュアのポンプであり得る(例えば、Harvard Shuttle Pump)。一態様において、腹膜透析溶液は、約50~500mL/分(mL/分)の速度で液体ループシステムによりポンプ輸送される。別の態様において、腹膜透析溶液は、1つのポンプ(例えば、ポンプ20)を有するシステムにより移動する(図2の着用型腹膜透析システム11を参照)。

【0029】

また、液体システムループ12には、患者の体の吸収により腹膜透析溶液に加えられた過剰液体24を排水する交換式排水容器22が取り付けられる。着用型腹膜透析システム10は、交換式排水容器22に対する流出口である、液体システムループ12に取り付けられた3方向バルブ26、および過剰液体24の排水を調節するオン-オフスイッチ28(3方向バルブ26と交換式排水容器22との間)からさらに構成され得る。過剰液体の排水(限外濾過)は、当業者によって適切であると決定された速度、好ましくは24時間あたり約0.5~2リットルの速度で生じることができる。過剰液体の排水は周期的に生じることができ、透析は連続であり、患者は交換式排水容器の過剰液体を周期的に空にする。あるいは、透析は特定の時間行なうことができ、過剰液体の排水は透析後の時間に生じることができる。例えば、透析は1日のうち20時間行なうことができる、限外濾過は1日のうち4時間行なうことができる。あるいは、透析は1日のうち12時間行なうことができ、限外濾過は1日のうち4時間生じることができ、1日のうち8時間腹膜腔を腹膜透析溶液のない状態(即ち、「ドライ」)にする。1日のうち数時間腹膜腔をドライのままにすることは、患者の腹膜の機能寿命を拡張できると報告されている。従って、短い透析時間(例えば2時間)を有するこのおよび他の態様において、排水溶液は必要とされない(図2参照)。

【0030】

着用型腹膜透析システム10は、また、微粒子、残骸および所望される場合に尿毒症性排泄代謝物を含む腹膜透析溶液のいくつかのタンパク質を除去する、液体システムループ12に取り付けられたフィルター30から構成され得る。適切なサイズおよび分子量カットオフ(MWCO)の多くのフィルターを使用することができ、市販されている(例えば、Millipore)。フィルター30は、任意の有効な膜材料から構成され得、典型的に、セルロース、ナイロン、フッ化ポリビニリデン、ポリスルホン、ポリエーテルスルホンおよびポリプロピレンなどの材料からなる。好ましくは、フィルター30は、フィルターが例えば微粒子および/

10

20

30

40

50

または残骸が飽和した場合に替えることができるよう容易に交換可能および／または使い捨て可能である。本発明の一態様において、フィルターは、付けることができるよう交換式カートリッジよりも大きくない直径であり、約100kDaのMWCOを有する。

【0031】

液体システムループ12により連続して循環する腹膜透析溶液は、液体システムループに取り付けられた交換式カートリッジ32によって再生される。交換式カートリッジは、3つの主な部分：腹膜透析溶液から重金属、酸化物および他の尿毒症性排泄代謝物を除去する精製層34、カチオンが溶液中に保持されるように正電荷イオン(例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム)を受けつけないが溶液の尿素を排除する尿素除去層36ならびに腹膜透析溶液からリン酸塩および硫酸塩を除去するイオン交換層38からなる(図3も参照)。本発明の交換式カートリッジの構成要素は、デバイスを患者の体に容易に着用することができるために既存のデバイスと比べてサイズが縮小される。着用可能であるために、交換式カートリッジの寸法は目立たないようにできるだけ小さいことがほしい。好都合に、カートリッジおよびその構成要素は交換され得、様々な層の内容物は各層が結合および／または排除する特定の薬剤によって飽和になる場合に、カートリッジの層／部分および／またはカートリッジ自体を除去することができ、容易に交換することができる。さらに、デバイスの部分は、再使用のために滅菌および／または再生することができる。

【0032】

従って、交換式カートリッジで、腹膜透析溶液は、最初に、典型的に活性炭／チャコールから構成される精製層34を流れる。次に溶液は、尿素除去構成要素およびカチオンを受けつけない構成物からなる尿素除去層36を流れる。本明細書に使用される場合、用語「尿素除去構成要素」とは、(例えば、強酸カチオン交換樹脂を介して)尿素を吸着するおよび(例えば、尿素分解酵素を介して)尿素を分解するならびに(例えば、強酸カチオン交換樹脂またはイオン交換吸着剤を用いて)尿素排除反応の副生成物を結合および／または除去することによって尿素を排除する交換式カートリッジの構成要素のことをいう。尿素除去層36は、また、患者の腹膜腔で濃度勾配を介して患者から腹膜透析溶液に拡散したカチオンを受けつけることができない構成物から構成される。カチオンを受けつけない構成物は、カチオンが腹膜透析溶液から除去されないようにイオン選択性要素から構成され得、イオン選択性ナノ濾過膜からなる中空纖維または膜(例えば、平膜)、イオンを受けつけない材料をコーティングした中空纖維または膜(例えば、Astrom(登録商標) Neosepta(登録商標) AFXアニオン交換膜)または尿素除去構成要素を取り囲むカプセルを含むことができる。

【0033】

従って、一態様において、尿素除去層は、尿素を除去するための強酸カチオン交換樹脂(例えば、スチレン／ジビニルベンゼンスルホン酸カチオン交換樹脂)および塩基性(アルカリ性)アニオン交換樹脂(例えば、Dowex 1(OH))、または二重特性樹脂(例えば、Bio-Rad AG 51-X8)からなる(図4も参照)。本明細書で使用される場合、用語「二重特性樹脂」とは、強酸カチオン交換樹脂および塩基性(アルカリ性)アニオン交換樹脂の両方として機能することができるイオン交換樹脂のことをいう。(1つまたは複数の)強酸および塩基性樹脂の他に、尿素除去層は、また、イオン選択性ナノ濾過膜(例えば、Amerida, Koch, GE, Hoechst and Dowから入手可能)または腹膜透析溶液のカチオン拡散を妨げるカチオンを受けつけない材料(例えば、酢酸セルロース)の層を含むものからなる中空纖維54から構成され得る。あるいは、別の態様において、イオンを受けつけない構成要素は、強塩基性樹脂または二重特性樹脂を取り囲むイオン選択性カプセル(例えば、酢酸セルロース)であり得、カプセルはカチオンをはね返すが尿素を通過させる。さらに別の態様において、尿素除去層は、尿素分解酵素(例えば、ウレアーゼ)およびイオン交換樹脂(例えば、強酸カチオン交換)または無機吸着剤(例えば、リン酸ジルコニウム)から構成され得、酵素および吸着剤はカチオンを受けつけない材料(例えば、酢酸セルロース)によりカプセル化される。この態様において、また、カチオンを受けつけない構成物は、イオン選択性

10

20

30

40

50

材料からなる中空纖維またはイオンを受けつけない材料の層を含む中空纖維から構成され得る。中空纖維を覆う材料または尿素除去構成要素を取り囲む材料は、正に帯電するまたは相対的に極性分子を透過できないかのいずれかである可能性が高く、カチオンを受けつけない。

【 0 0 3 4 】

腹膜透析溶液の再生を完了するために、次に、溶液は、腹膜透析溶液からリン酸塩および硫酸塩を除去するイオン交換層38を流れる。イオン交換層は、ポリマー性リン酸結合剤(例えば、Renagel (登録商標))またはイオン交換吸着剤(例えば、含水酸化ジルコニウム)のいずれから構成され得る。着用型腹膜透析システムの交換式カートリッジは、好ましくは約8~12mL/分(mL/分)の速度で患者からリン酸塩を除去し、約10~30mL/分の速度で患者から尿素を除去する。24時間で20gの尿素を除去するために、尿素は、10~15mL/分の速度で除去されるが、12時間で20gの尿素の除去には20~30mL/分の尿素除去速度を要する。硫酸塩は好ましくは24時間あたり約50ミリ当量(mEq)の速度で患者から除去され、同様に、水素イオンは、24時間で約60~70mEqの速度で患者から除去される。着用型腹膜透析システムで再循環される腹膜透析溶液の、交換式カートリッジにおける再生によって、患者によって容易に着用されるほど軽くコンパクトであるように少量の溶液をシステムで使用することが可能になる。

【 0 0 3 5 】

着用型腹膜透析システム10は、浸透剤(例えば、グルコース、グルコースポリマー、アミノ酸)を必要であれば添加して、腹膜における浸透で誘導される正確な流れを維持することができるよう、液体システムループ12に取り付けられた混合容器42からさらに構成され得る。従って、着用型腹膜透析システムは、混合容器42への流出口として機能する、液体システムループ12に取り付けられた3方向バルブ40;3方向バルブ40と混合容器42との間の、容器への再生した腹膜透析溶液の流れを調節するオン-オフロースイッチ44;およびオン-オフスイッチ44と浸透剤を含む溶液を含む混合容器42との間のフローポンプ46からさらに構成され得、該ポンプは、混合容器の浸透剤溶液を再生した腹膜透析溶液に注入するように機能する。一態様において、浸透剤は、グルコースであり、約4.25%までの濃度を達成または維持するように添加される。また、着用型腹膜透析システムは、再混合および再生した腹膜透析溶液の流れを液体システムループの初期プライミング点に接続する3方向バルブ48を含むことができ、腹膜透析溶液の外部供給源(示されない)を、システム10を最初に満たすまたは補充するために接続することができる。しかし、混合容器の構成要素は、必要とされず、透析時間が短いおよび/または半連続的である態様において、混合容器を排除することができる(図2参照)。

【 0 0 3 6 】

再生した腹膜透析溶液から細菌汚染物を除去することができるフィルター50を、着用型透析システムの液体システムループ12に取り付けることができる。細菌を除去および/または排除するフィルターは、当該技術分野で公知であり、市販されている(例えば、JMC, A-M Systems, Millipore and Direct Med., Inc)。フィルターは、細菌のサイズおよび/または化学性質もしくは生物性質に基づいて溶液から細菌を排除および/または分離するのに適切な任意の材料(例えば、セルロース、ポリエーテルスルホン、ナイロン、ポリエスチル、またはポリスチレン)から構成され得、着用型腹膜透析システムで適切に適合する正確な形状およびサイズであることを必要とするだけである。従って、フィルターの直径は、交換式カートリッジよりも大きくないように構想され、約0.1ミクロン以下の濾過カットオフを有する。また、細菌フィルター50は、好ましくは除去可能、再生可能および/または交換可能である。

【 0 0 3 7 】

本発明の一態様において、着用型腹膜透析システムの構成要素を調節する手段として、マイクロプロセッサー52は、システムの構成要素(例えば、流入ポンプ18、流出ポンプ20、3方向バルブ26および/または3方向バルブ40)と連絡し得る。マイクロプロセッサー52は、予めプログラムされた指示に応答してまたは技能臨床医が決定した患者の要件に従つ

10

20

30

40

50

てポンプ流量ならびに着用型腹膜透析システムの構成要素のタイミングおよび順序を調節、変更および調整することができる。また、着用型腹膜透析システム10は、マイクロプロセッサー52が関連する生物統計学（例えば、除去される尿毒症性排泄代謝物または吸着されたイオンのレベル）を計算することができ、かつ例えば患者が最も有効な治療を受けるように徐々にポンプ速度を調整するようにプログラムすることができるよう、尿毒症性毒素濃度を測定できるセンサーを含むことができる。マイクロプロセッサー52は、好ましくは透析システムの構成要素を指示または調節するよう、着用型腹膜透析システム10自体を収容するユニット内に置かれる。また、着用型透析システムユニット内にあるマイクロプロセッサー52により着用型腹膜透析システムを、必要であれば、指示および調節できる外部ワイヤレス制御システム（例えば、別のマイクロプロセッサー）が存在し得る。

10

【0038】

また、着用型腹膜透析システムは、全教示が参照によって本明細書に援用されるO'Loughlinら、Tissue Eng. 10:1446-1455, 2004 およびO'Loughlinら. U.S. 2005/0123529に記載されるように尿毒症性排泄代謝物を分解することができる1つ以上の酵素の供給源と共に使用することができる。O'Loughlinらは、尿毒症毒素を排除および/または分解することができる一般的にカプセル化した酵素または生物および/または細胞を腎臓機能不全を有する患者に経口送達することにより、インビボで尿毒症毒素の濃度を減少する方法を開示する。患者は、尿毒症性排泄代謝物を分解することができるカプセル化酵素を経口摂取することができ、代謝物は、胃腸管の酵素によって分解される。腹膜透析システムの使用と合わせた酵素の経口投与は着用型腹膜透析システムによって患者から除去される必要がある尿毒症性排泄代謝物の負荷を減少させ、システムは透析溶液を再生するための小さな尿素除去構成要素を含むことができ、結果的に容易に着用することができる。さらに、尿毒症性排泄代謝物を分解することにより経口摂取された酵素は、小さな分解生成物が着用型腹膜透析システムおよび/または患者の腸によってより容易に除去されることを可能にする。酵素の供給源としては、尿毒症性排泄代謝物を分解することができる公知の酵素、例えウリカーゼ、ウレアーゼまたはクレアチニナーゼまたは当業者に公知の任意の他の適切な酵素、または1つ以上の酵素発現または活性を制御する1つ以上の分解酵素またはタンパク質の発現により尿毒症性排泄代謝物を分解する天然の細胞または遺伝子工学の細胞を挙げることができる。

20

【0039】

酵素は、酵素の直接投与（例えば、適切な担体中の医薬組成物として）、カプセル（例え、カプセル、徐放ピルもしくはリポソーム）または酵素を発現する細胞（例え、適切な担体中の微生物、酵母または哺乳動物細胞）の直接投与などの任意の適切な方法によって投与することができる。特定の態様において、酵素は、シリコン、ポリスチレン、アルギン酸、他のポリマー、セルロース、前記材料の任意の組み合わせ、または当業者に公知の任意の他の医学的に適切な非毒性材料などの材料でカプセル化することができる。また、吸着剤および/または酵素を取り囲むカプセルは、これらのイオンが吸着剤によって吸着されずかつ患者の体から除去されないようにカチオンを受けつけることができない。単一の酵素をカプセル化することができるし、または1つ以上の酵素が尿素を分解することができることを条件として1つ以上の酵素をカプセル化することができる。分解された尿毒症性排泄代謝物は、送達され、腸によって排除することができる。酵素は、尿素分解生成物を吸着することができる吸着剤（即ち、イオン交換吸着剤、例え、リン酸ジルコニウム）と共に投与することができる。好ましい態様において、吸着剤は、1つ以上の酵素と共にカプセル化され、別の態様において、1つ以上の酵素とは別々にカプセル化される。また、一般的に、吸着剤が経口投与される。尿毒症性排泄代謝物が細胞（例え、微生物）によって分解される場合、細胞自体は分解生成物を分離し得るが、次に細胞が患者の体から排除される。

40

【0040】

尿毒症性排泄代謝物の負荷を充分に軽減させるために患者に投与される酵素または細胞の量は当業者によって決定され得、患者に応じて変更してもよい。用量は、腎不全または

50

腎機能障害の重症度、患者の年齢、体重、全般的な健康状態および投与の特定の条件下で選択される特定の薬剤に依存する。好ましくは、用量は、患者に負の影響を有さない。一以上の酵素の供給源を、24時間の間に一回または数回投与することができ、投与のスケジュールは、尿毒症性排泄代謝物の特定のレベルのクリアランスを満たすための患者の必要性、および熟練した臨床医によって定められる患者の耐性に依存し、実験モデルおよび臨床上の結果に基づく。

【0041】

本発明はさらに、濃度勾配を介して患者の体から腹膜内の腹膜透析溶液に拡散した過剰な量のカチオン（例えば、カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウム）を吸着することなくシステム中の腹膜透析液体を再生する、着用型腹膜透析システムで用いるための交換式カートリッジに関する。着用型腹膜透析システムに用いるための交換式カートリッジは、精製層、腹膜透析溶液内のカチオンを受けつけない尿素除去層およびイオン交換層を含む。カートリッジおよび/またはその構成要素もしくは層は、交換することができ（例えば、膜、尿素分解酵素）、再生することができ（例えば、樹脂、吸着剤）および/または必要に応じて再利用するために滅菌することができる（例えば、飽和、損傷、消耗）。また、カートリッジ全体を交換式にしてもよく、従って（例えば、層の飽和による）カートリッジの再生の効率が低下した時に、または例えカートリッジが古くなったり、または損傷した時に、着用型腹膜透析システムから取り外される。図3に見られるように、腹膜透析溶液は交換式カートリッジに入り、最初にRedy（登録商標）URS System（Rena I Solutions, Inc.）のデバイスの精製層のような、精製層34に接触し、活性炭、典型的にチャコールを用いて重金属（例えば、鉛、水銀、ヒ素、カドミウム、クロムおよびタリウム）、酸化剤（例えば、塩素およびクロラミン）ならびに他の尿毒症性排泄代謝物（例えば、クレアチニンおよび尿酸）が取り除かれる。好ましくは、活性炭は、体積あたりの表面積が大きく、種々のサイズの尿毒症毒素を吸着するための孔サイズの範囲が広く、高純度および/またはUSP等級である。酸および/または水による洗浄を複数回行って水溶性のあらゆる不純物を除去することによって、純度の高い炭素を得ることができる。必要とされるポンプのパワーを制限するために、炭素が顆粒形状である、または圧縮された形状であることも有利である。適切な活性炭の例としては：Nuchar Aquaguard 40、Norit ROXおよびNorit E Supraが挙げられる。

【0042】

腹膜透析溶液は、次に尿素除去層36を流れ、この層は、多数の方法において、正に帯電したイオン、いくつかの場合においては必須イオンをその中に保持することができるると同時に、溶液から尿素を除去することができる。一つの態様において、この層は、強酸カチオン交換樹脂、強塩基アニオン樹脂およびカチオンを受けつけない構成物から構成される。強酸樹脂および強塩基樹脂は別個の樹脂であり得、または一つの二重特性混合ビーズ樹脂であり得る。強酸カチオン樹脂は当該分野で周知であり（例えば、AmberlystTM36、131、15、31、35、39、40および70；DOWEXTMC、C-10、C-350、C-400、650C(H)、575C N G(H)、N406、G-26(H)、HCR-S/S、HCR-W2、HGR-W2、MSC、88、M-31、MP-525C(H)、DR-2030、MC-575(H)、MSC-1、88MBおよび88；RexynTM樹脂）、市販されている（例えば、Rohm and Haas、DowおよびFisher-Scientific）。強酸カチオン樹脂におけるイオン交換の過程によって、正の対イオン（例えば、水素および/またはナトリウム）が遊離してもよい。遊離した水素イオンは塩基性（アルカリ性）樹脂に結合し、腹膜透析溶液のpHが所望の（例えば生理学的な）範囲に維持される。塩基性（アルカリ性）樹脂は、入手可能な任意の適切なポリアミンイオン（例えば、アニオン）交換樹脂、またはその酸塩の複合体であり得、DOWEX66、77、WBA、WBA-2、WB-500、M-43、XUS43594.00およびXUS43568.00、Amberlite IRA67、IRA743、IRA96ならびに他のものが挙げられ、これらの樹脂は例えばDowおよびRohm and Haasから市販されている。図4に示されるように、強酸樹脂および強塩基樹脂は別個であり、正に帯電したイオンを受けつけない構成物は中空纖維であり、中空纖維はイオンを受けつけない材料の層を含む、またはイオン選択性ナノ濾過膜から構成されるかのいずれかである。腹膜透析溶液は中空纖維54を移動し、尿素は中空纖維54を通過して強酸

10

20

30

40

50

カチオン樹脂56によって吸着される。塩基性イオン交換樹脂58は、上記のように、溶液を適切な（例えば生理学的な）pHに維持することを助ける。カチオンを受けつけないことによって、中空纖維により、患者に戻される腹膜透析溶液内にこれらのイオンが保持されることが可能になる。都合が良いことに、尿素は分解されないので、尿素の分解産物（例えば、炭酸アンモニウム）は形成されず、従って、腹膜透析溶液から除去する必要もない。

【0043】

中空纖維がイオンを受けつけない材料から作られるまたは被覆される態様を図5に示す。1つの層が、尿素を通すが正に帯電したイオンを受けつけない材料を用いて、中空纖維を覆うまたは共押出することによって該中空纖維上に形成され得る。中空纖維を覆う材料は、効果的にカチオンを受けつけず、従って、腹膜透析溶液中にイオンを保持し得る当業者に公知の任意のもの（例えば、脂肪酸または酢酸セルロース等のポリマー鎖）であり得る。あるいは、材料は、正に帯電し得；すなわち、材料は、中空纖維材料と共に押出されたまたは製造後に纖維上に被覆されるかのいずれかのポリマーフィルムに結合された多くの正に帯電した基（例えば、四級アンモニウム基）を有し得る。一態様において、中空纖維を覆うために使用される材料は、酢酸セルロース、特に二酢酸セルロースおよび/または三酢酸セルロースである。中空纖維は、市販されており（例えば、Fresenius Medical Care North America）、本発明における使用に必要なことは、所望のカチオンを受けつけない材料で覆われ得ることだけである。あるいは、中空纖維は、多くの供給源（例えば、Am erida, Koch, GE, HoechstおよびDow）から市販されるものに類似したイオン選択性ナノ濾過膜からなり得る。これらの膜は、イオン物質が膜を通して拡散するのを防止する孔サイズを有する。例えば、1つより大きい正電荷を有するイオン（例えば、カルシウム、マグネシウム）を受けつけない能力を有すると同時に單一帯電イオン（例えば、ナトリウム）を通過させるナノ濾過膜が存在する。いずれの場合においても、中空纖維デバイスは、種々の大きさで入手可能であり、交換式カートリッジに適合するのに充分小さいことだけが必要であり、快適に着用されるような大きさ、または家庭用システムにおける使用のための大きさであり得る。

【0044】

別の態様において、カチオンを受けつけない構成物は、上記のもののような正に帯電した材料で覆われた平坦な膜であり得る。また、膜は、正に帯電したイオンの通過を制限するイオン交換（例えば、アニオン）膜（例えば、アストロム（Astrom）（登録商標）ネオセプタ（Neosepta）（登録商標）AFXアニオン交換膜、PCA GmbH PC-SAアニオン交換膜）であり得る。好都合なことに、このイオン交換膜はまた、リン酸塩を吸着する能力を有し、交換式カートリッジのイオン交換層におけるリン酸塩除去構成物の必要性/レベルを減少させる。

【0045】

また別の態様において、強酸および強塩基性（アルカリ性）樹脂、すなわち二重特性樹脂（例えば、混合床）は、尿素を通すがカチオンを通さない材料によってそれ自体カプセル化され得る。従って、腹膜透析溶液は、カプセル化樹脂（1つまたは複数）から構成される尿素除去層に流れ、腹膜透析溶液の尿素は、該カプセル化部分を通過して拡散し、強酸樹脂または二重特性樹脂によって吸着される。特定の態様において、強酸カチオン交換樹脂は、プロトン化した水素（H⁺）形態のスルホン酸系樹脂である。生成された正の対イオンは、カプセル化部分にも存在する塩基性イオン交換樹脂または二重特性樹脂によって吸着される。腹膜透析溶液中のカチオンは、イオンを受けつけないカプセル化部分を通過するのを阻害される。カプセル化部分は、静電反発（例えば、正に帯電したポリマー）、疎水性（例えば、脂肪酸）、サイズ排除（例えば、ナノ濾過）、隔壁（例えば、酢酸セルロース）または前記の特性の組み合わせによってカチオンを受けつけない以前に議論された材料からなり得る。

【0046】

尿素はまた、尿素を分解する1つ以上の酵素を使用して腹膜透析溶液から除去され得る。従って、別の態様において、尿素除去層は、尿素を分解する酵素、尿素分解産物を吸着

10

20

30

40

50

するイオン交換吸着剤、ならびにカチオン、特にナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムを受けつけない構成物から構成される。酵素は、尿素をイオン性成分（例えば、アンモニアイオンおよび炭酸イオン）に分解し得る当業者に公知の任意のものであり得る。使用され得る正しい特異性および活性を有する酵素は、天然のもの（例えば、タチナタマメ、他の種、または細菌由来のウレアーゼ）、組換え技術によって產生されたもの（例えば、尿素分解酵素を発現および/または分泌する細菌、真菌、昆虫、または哺乳動物細胞において）、または合成的に生成されたもの（例えば、合成されたもの）である。一態様において、酵素は、ウレアーゼである。特定の態様において、ウレアーゼは、強酸イオン交換樹脂（例えば、吸着剤）と共に使用され得る。この態様において、ウレアーゼおよび強酸樹脂の両方は、好ましくは交換式カートリッジの尿素除去層における使用の前に、不純物/所望されない種を完全に洗浄される。ウレアーゼおよび強酸カチオン交換樹脂の両方は、例えば、脱イオン水中で洗浄され、これらの不純物を除去し得る。特に、強酸樹脂は、洗浄され、樹脂の製造過程で残った汚染酸性種（例えば、遊離のスルホン酸または硫酸および強酸カチオン交換樹脂の低分子量オリゴマー残基）が除去される。これらの酸性種の除去によって、腹膜透析溶液の再生中のこれらの浸出およびこれらによるウレアーゼの不活性化が防止される。また、ペプチド断片または他の正に帶電した不純物（例えば、カチオン性バッファ種）は、好ましくは、洗浄によってウレアーゼから除去され、その結果、ウレアーゼを不活性化しかつ環境のpHを低下する水素イオンの放出をもたらす不純物が残らずに、強酸カチオン交換樹脂によって吸着され得る。

【0047】

酵素（例えば、ウレアーゼ）はまた、膜あるいは多孔性ビーズまたは樹脂に化学的に結合され得る。この両者は、長期の使用のために酵素を安定化し、多孔性ビーズまたは樹脂の場合には、デバイス中でウレアーゼが充填および/または交換されるようとする。特に、ウレアーゼは、ポリスルホン中空纖維膜の外部または別個の纖維もしくは樹脂に化学的に結合され得る。結合は、触媒部位に影響しない酵素のアミノ酸部分の反応性ペンドント基、例えば、チオール基、アミノ基、またはカルボン酸基を介したものである。酵素または架橋酵素結晶(CLEC)を固定化するために使用され得る化学は、当該分野で周知である（例えば、J. Jegan RoyおよびT. Emilia Abraham, Strategies in Making Cross-Linked Enzyme Crystals, Chemical Reviews, 104(9):3705-3721）。また、ウレアーゼは、その結晶化形態で使用され得、例えば、尿素の分解のためにイオン交換樹脂または吸着剤と混合され得る。

【0048】

尿素分解酵素の使用を含む態様において、カチオンを受けつけない構成物は、同様に、イオンを受けつけない物質または平坦な膜を含む平坦な膜または中空纖維、上記のようなイオン選択性ナノ濾過膜またはイオン交換膜から構成される中空纖維であり得る。あるいは、カチオンは、尿素分解酵素を囲むカプセル化部分およびイオン交換吸着剤または樹脂によって受けつけられ得ない。図6に示される態様において、尿素を含む腹膜透析溶液は、中空纖維60を通って流れる。尿素は、中空纖維60を通過し、そこでカプセル化酵素62が尿素をアンモニウムおよび炭酸に分解し、尿素分解副産物は、イオン交換吸着剤64によって吸着される。吸着剤（例えば、カチオン交換樹脂）は、アンモニウムイオンまたは遊離のアンモニアを吸着する。好ましい態様において、イオン交換吸着剤は、プロトン化形態の強酸カチオン交換樹脂であるが、尿素分解産物を効果的に吸着し得る任意のイオン交換吸着剤（例えば、リン酸ジルコニウム）であり得る。強酸および強塩基性（アルカリ性）樹脂を用いた前述の態様のように、中空纖維60は、腹膜透析溶液中の尿素を拡散させ、溶液中の正に帶電したイオンを受けつけない。尿素分解酵素およびイオン交換吸着剤（1つまたは複数）がイオン選択性カプセル化部分によって囲まれている場合（中空纖維を含む尿素除去層とは対照的に）、腹膜透析溶液中の尿素は、カプセル化部分を通って拡散し、酵素によって分解され、次いで、これらの分解産物は、イオン交換吸着剤によって結合される。イオン選択性カプセル化部分は、腹膜透析溶液中のカチオンを受けつけず、その結果、それらは、溶液中に保持される。中空纖維をコーティングする、または酵素およびイ

10

20

30

40

50

オン交換樹脂を囲むカプセル化部分を含むイオンを受けつけない材料は、典型的に静電反発、疎水性、サイズ排除、隔壁または前記因子の組み合わせによってこれを行なう。

【0049】

交換式カートリッジは、尿素の除去後に腹膜透析液体からリン酸塩および硫酸塩を除去するように設計されているイオン交換層38(図1および2を参照)からさらに構成される。イオン交換層は、リン酸塩および/または硫酸塩を除去し得るイオン交換樹脂、例えば、強塩基アニオン交換樹脂および他の適用可能な形態の樹脂、例えば、炭酸塩、炭酸水素塩または塩化物からなり得る。これらの樹脂は、患者の状態および特定の樹脂を使用する生理学的利点および樹脂の潜在的な毒性を含む多くの因子に基づいて、本発明における使用のために最も好ましい樹脂を決定し得る当業者に公知である。例えば、イオン交換樹脂は、塩酸セベラマー(すなわち、Renagel(登録商標), Genzyme, Inc.)、ポリ(アリルアミン)および/またはポリ(塩酸アリルアミン)のようなポリマー性/ポリアミンリン酸結合剤であり得る。リン酸塩を結合するのに有用な他の市販されるイオン交換樹脂としては:DOWEX M-43(アニオン交換樹脂)、DOWEX 21 K XLT、DOWEX 1(OH)、DOWEXマラソンMS AおよびDOWEX M4195(銅形態)が挙げられる。あるいは、イオン交換層は、リン酸塩および硫酸塩を結合するアニオン交換樹脂(例えば、AmberliteTM 96, Rohm and Haas)からなり得、特定の態様において、水和酸化ジルコニウム(例えば、炭酸ジルコニウムと結合した酢酸対イオン形態の酸化ジルコニウム)である。

10

【0050】

従って、本発明の交換式カートリッジを通って流れた後、腹膜透析溶液は、本質的に再利用のために再生される。溶液は、尿素、尿酸およびクレアチニンをほとんど含んでおらず、リン酸塩および硫酸塩を低いレベルで有している。その構成要素が特定のイオンを受けつけないような尿素除去層の設計のために、腹膜透析溶液は、患者に充分なレベルのカルシウムイオンおよびマグネシウムイオンを保持し、患者においてこれらのイオンを置換する機構の必要を排除する。また、ナトリウムおよびカリウムのようなカチオンを受けつけないことによって、イオンが交換式カートリッジに入るのを防止し、カートリッジ構成要素(例えば、尿素除去層の強酸カチオン交換樹脂)に結合するイオンの負荷を減少し、該構成要素が交換/再生される必要がある頻度を低くする。従って、ナトリウムおよびカリウムの拒絶によって、交換式カートリッジの構成要素の寿命を長くし、および/または交換式カートリッジ自体の寿命が長くなる。

20

【0051】

図7は、尿毒症毒素の一例を示し、尿毒症毒素を除去するために必要であると計算される種々の物質の量を示す。一般的に、ほとんどの透析患者の代謝によって、1日ベースで20gの尿素が産生される。患者が12時間にわたって透析で処置される態様において、20gの尿素の加水分解には、少なくとも1000国際単位(IU)のウレアーゼ(1mg)が必要である。特定の期間の透析に使用されるウレアーゼの量に関するこの計算は、例えば、患者の代謝および尿素レベル、ウレアーゼの純度および処置の期間中のウレアーゼの活性ならびに当業者によって最良になされる所定の患者の処置に使用するためのウレアーゼのレベルの決定を含むいくつかの因子に依存する。ウレアーゼによる20gの尿素の加水分解は、約11.4gのアンモニアを生成する。このアンモニアを、例えば、イオン交換樹脂で、この場合230gの高容量の強酸カチオン交換樹脂で、または1200gのリン酸ジルコニウムで除去することが必要である。より多くの強酸カチオン交換樹脂が、樹脂が他のカチオンに曝露される場合に使用され得る。溶液の中性pHを維持するために、強酸カチオン交換樹脂および患者自身から生成される酸は、中和されなければならない。一般的に、アルカリ性アニオン交換樹脂は、酸を中和するために使用され、図7に示されるように、70gの樹脂が使用される。当業者によって最良に決定されたレベルの炭酸水素ナトリウムを含むことによって、酸を中和し/中性pHを達成するために必要なアニオン交換樹脂の量を減らすことができる。

30

【0052】

過剰リン(リン酸塩)および硫酸塩が、タンパク質異化および食物消化から放出される。正常な腎機能を有するヒトにおいて、任意の過剰リンおよび硫酸塩が腎臓によって排出

40

50

される；しかし、腎疾患／腎不全を有する患者は、800mgまでの過剰リンおよび／または4.5gの過剰硫酸塩を有し得る。図7に示される仕様において、約25gの水和ジルコニウムが、概算800mgのリン（2.4gのリン酸塩）を結合するために使用され、57gのさらなる水和酸化ジルコニウムが4.5gの硫酸塩を結合するために使用される。

【0053】

有意な数の他の尿毒症毒素、例えば、クレアチニンはまた、透析で除去され得る。この態様において、55gの高活性（活性化）高表面積の炭素が、1.3gのクレアチニンを結合するために使用される。活性炭はまた、尿酸（400～600mg）、-2マイクログロブリン（300mgまで）および他の尿毒症毒素を除去し得る。

【0054】

交換式カートリッジにおいて、当業者は、尿素の拡散を可能にするが、カチオン種（例えば、カルシウム、マグネシウム）の膜の通過を排除する尿素除去層で使用されるような前記の適切な構成要素／物質を選択し得る。交換式カートリッジのこの設計は、カチオンへの曝露から、カチオン交換樹脂を保護し、水素イオンの放出を減らしpHの変化を防止する。従って、存在するアンモニアを結合するのに必要な量だけのカチオン交換樹脂が必要とされる。構成要素／物質はまた、患者からのこれらのカチオンの損失およびそれによるかなり速いそれらの交換の必要を排除および／または減少する。

【0055】

本発明は、着用型腹膜透析システムを用いて患者から尿毒症性排泄代謝物を除去するための方法にさらに関する。該方法は、患者に多くの腹膜透析溶液を提供する工程；1つ以上のアクセスポートにより患者の腹膜腔に腹膜透析溶液をポンプ輸送し、腹膜を横切って患者の尿毒症性排泄代謝物を腹膜透析溶液に拡散させる工程；過剰液体を交換式排水容器に排出する工程；尿毒症性排泄代謝物を含む腹膜透析溶液から微粒子および残骸を濾過して取り除く工程；交換式カートリッジを用いて尿毒症性排泄代謝物を含む腹膜透析溶液を再生する工程、ここで、該カートリッジは、カチオンを受けつけない尿素除去層を有する；ならびに患者の腹膜腔に再生した腹膜透析溶液を戻す工程を含む。

【0056】

腹膜透析溶液が添加および除去されるアクセスポート（1つまたは複数）は、患者の腹膜腔の都合良く適切な位置に存在し得、任意の適切な医療チューブ、二管腔カテーテルまたは単管腔カテーテルによって着用型腹膜透析システムに連結され得る。着用型腹膜透析システムに最初に提供される腹膜透析溶液の体積は、0.5～3リットルのいずれか、または当業者によって患者から尿毒症性排泄代謝物を効果的に取り除くために適切であるとみなされる任意の体積であり得る。腹膜透析溶液は、約50～500mL/分の速度で着用型腹膜透析システムを通してポンプ輸送され、透析は、連続的または半連続的に起こり得る。本方法の特定の態様において、患者からの過剰液体の排水は、24時間あたり約0.5～3リットルの速度で起こる。本発明の一態様におけるように、着用型腹膜透析システムが連続的に作動する場合、過剰液体の排水もまた、連続的であり得、過剰液体は、患者によって交換式排水容器から定期的に除去される。あるいは、着用型腹膜透析システムが特定の期間（例えば、12～20時間）、半連続的に作動し得、過剰液体の除去は、透析に続く期間（例えば、4時間）の間に起こる。好ましくは、一部の新しい透析液体が、1日に1回都合の良いときに、着用型腹膜透析システムに添加される。

【0057】

提供された腹膜透析溶液は、カチオンを受けつけない尿素除去層を有する交換式カートリッジによって再生される。前述のように、腹膜透析溶液の再生によって、透析を実施するために必要な溶液の量、従って、着用型腹膜透析システムの大きさが減少され得る。交換式カートリッジは前記のとおりであり、デバイスの一連の層、精製層において溶液から重金属、酸化剤および他の尿毒症性排泄代謝物を除去する層、尿素除去層において必須イオンを除去することなく溶液から尿素を排除する別の層、イオン交換層において腹膜透析溶液からリン酸塩および硫酸塩を除去するまた別の層の使用によって腹膜透析溶液を再生する。これらの機能を果たす交換式カートリッジの構成要素はまた、前記のものであり、

10

20

30

40

50

すなわち、活性炭（精製層中）、ポリマー性リン酸結合剤またはイオン交換吸着剤（イオン交換層中）、およびカチオンを受けつけない構成物（例えば、カチオンを受けつけない構成物の層を含む平坦な膜／中空纖維、イオン選択性ナノ濾過膜から構成される平坦な膜／中空纖維、イオン交換膜または尿素除去構成要素を囲むカプセル化部分）と一緒にされた尿素除去構成要素（例えば、強酸カチオン交換樹脂および塩基性（アルカリ性）樹脂（1つまたは複数）または尿素分解酵素およびイオン交換吸着剤）（尿素除去層中）である。好ましい態様において、平坦な膜もしくは中空纖維のカチオンを受けつけない層または樹脂および／または酵素を取り囲むものは、正に帶電しており、四級アンモニウム基のような置換基を含み、あるいは材料は、二酢酸セルロースまたは三酢酸セルロース、脂肪酸または他の適切なポリマーである。

10

【0058】

また、本方法は、さらに、尿毒症性排泄代謝物を分解し得る1つ以上の酵素、ウリカーゼ、ウレアーゼまたはクレアチニナーゼのような酵素の供給源を患者に経口投与する工程を含み得る。それを行なう際に、着用型腹膜透析システムによって患者から除去される必要のある尿毒症性排泄代謝物の負荷は、量的に有意に減少され得るか、あるいは除去および／または腸内排除を容易にするために変更され得る。経口投与される酵素の供給源は、許容され得る薬学的担体および／または適切なカプセル化部分中の1つ以上の酵素のそれら自身、あるいは前記のような尿毒症性排泄代謝物を分解し得る天然に存在する細胞または遺伝子操作された細胞であり得る。好ましくは、吸着剤と一緒に酵素がカプセル化形態で投与され、いくつかの場合において、このカプセル化部分は、カルシウムイオンおよびマグネシウムイオンも受けつけることができない。患者に投与される尿毒症毒素分解酵素の供給源の量および／または用量は、当業者によって適切に決定され得、選択された剤型、患者から尿毒症性排泄代謝物の特定の量を取り除くための評価された必要性、および患者の詳細（例えば、年齢、体重、および全般的な健康状態）に依存する。

20

【0059】

本方法によって、好ましくは、約10～30mL/分の速度で患者から尿素が除去され、約8～12mL/分の速度で患者からリン酸塩が除去される結果となる。硫酸塩は、好ましくは、24時間あたり約50mEqの速度で患者から除去され、水素イオンは、好ましくは、24時間で約60～70mEqの速度で患者から除去される。

30

【0060】

本方法のまた別の態様において、適切な浸透剤が混合容器中の再生された腹膜透析溶液に添加され、患者の腹膜腔への適切な浸透圧誘導流を確実にする。従って、本方法は、さらに、オン-オフスイッチと混合容器との間のフローポンプを介して混合容器に濃縮浸透剤溶液を注入する工程、ここで、該ポンプは、再生された腹膜透析溶液の混合容器への流れを調節する；再生された腹膜透析溶液を浸透剤溶液と混合容器中で混合する工程；および再混合され、再生された腹膜透析溶液を着用型腹膜透析システムにポンプ輸送で戻す工程を含む。

【0061】

本方法のさらなる態様において、該再混合され、再生された腹膜透析溶液は、溶液から細菌汚染物を除去するために濾過される。また別の態様において、該再混合され、再生された腹膜透析溶液は、3方向バルブから着用型腹膜透析システムの初期プライミング点へと流れた後に、腹膜透析溶液が患者の腹膜腔に戻される。

40

【0062】

患者から尿毒症性排泄代謝物を一貫して効果的に除去するために、着用型腹膜透析システムの制御、特に、ポンプ流量、ならびに透析システムの構成要素のタイミングおよび順序は、電気的に制御される。好ましい態様において、制御機構は、それ自身の制御下にある着用型腹膜透析システムを含むユニットの一部であるマイクロプロセッサーである；しかし、マイクロプロセッサーは、無線で、典型的には、別のマイクロプロセッサーによって制御され得る。

【0063】

50

着用型腎臓および埋め込み型液体除去デバイスを有する人工腎臓透析システム

本明細書に開示された着用型腹膜透析デバイスの特定の態様は、患者由来の液体を浸透によって患者の体から腹膜透析溶液に移し得る。これらの「過剰液体」は、腹膜透析液体により体から除去され得る。さらに、これらの過剰液体は、交換式排水容器の使用によって着用型腹膜透析デバイスから除去され得る。しかしながら、例えば、患者がその液体取込みを増大し得るように体からさらなる液体を除去することが望ましくあり得る。

【0064】

血液から液体を除去するために、血液濃縮装置および他の類似したデバイスが使用され得る。かかる液体除去デバイスの一態様は、本明細書に充分示されているかのように参照により本明細書に援用され、2007年8月23日に出願された標題「Device For Removing Fluid From Blood In A Patient」の、代理人整理番号3806.1004-002、国際出願番号PCT/US2007/018636およびWO 2008/024434に記載されている。特に、WO 2008/024434は、患者の体から液体(水を含む)を除去するために使用され得る液体除去デバイスの態様を記載している。本発明の着用型腎臓デバイスの使用によって、一部の尿毒症性排泄代謝物が除去され得るが、これらのデバイス(例えば、血液濃縮装置)は、主に、体からの液体の除去に関する。

10

【0065】

液体除去デバイスが、患者の体内に埋め込まれるように適合され得る。かかる液体除去デバイスの特定の態様はWO 2008/024434に記載されている(例えば、その図1、5、8、15および16参照)。液体は液体除去デバイスによって血流から除去され、膀胱に送達され、それにより、通常の排尿によって患者から除去され得る。

20

【0066】

人工腎臓透析システムは、本明細書に開示された着用型腹膜透析デバイス、好ましくは、主に患者の体から液体を除去するように指向される埋め込み型デバイスを含み得る。着用型腹膜透析デバイスは、慢性腎臓疾患または腎不全などの状態に罹患している患者の体から尿毒症性排泄代謝物を除去するために使用され得る。好ましくは、液体除去デバイスは埋め込み型であり、患者の体から過剰液体を除去するために使用され得る。組み合わせると、尿毒症性排泄代謝物および液体の両方が、当業者によって決定される患者の状態を考慮した望ましい速度および量で患者の体から除去され得る。

【0067】

30

本明細書に記載された人工腎臓透析システムには、かなりの利点がある。腹膜透析は、尿毒症性排泄代謝物の除去では効率的であるが、一般的に、患者からの液体の除去では血液透析ほど効率的ではない。標準的な血液透析は、血液からの液体および尿毒症性排泄代謝物の両方の除去において効率的であるが、典型的に患者の体からの血液の除去を含み、患者には、固定された位置で治療を受けること、およびかなりの量の抗凝固剤を投与することが必要とされる。本明細書に記載された人工腎臓透析システムは、(i)腹膜透析の有利な特徴、すなわち、患者から液体を効率的に除去する必要なく尿毒症性排泄代謝物を除去する能力を利用する、および(ii)血液透析の有利な特徴の1つである患者からの液体の効率的な除去を利用する。したがって、人工腎臓透析システムは、腹膜透析および血液透析の多くの関連リスクおよび制限を伴わずに尿毒症性排泄代謝物およびさらなる(例えば、過剰)液体を除去する。

40

【0068】

本明細書に記載された人工腎臓透析システムは、着用型腹膜透析デバイスが実質的にまたは単独で患者の血液から毒素を除去するように指向されることを可能にする。腹水は、連続的に浄化および再利用され得る。排水容器および容器を空にすることの必要性は、実質的に低減または排除され得る。また、着用型腹膜透析デバイスに組み込まれる腹膜透析液体の量を少なくすることができる。前述の結果として、着用型腹膜透析デバイスは、より小型で軽量に作製され得る。患者は、実質的に増大した生活の質を有し得、排水容器が空になることの懸念および注意することに費やされる時間が少なくなり、着用型腹膜透析デバイスの煩わしさが少なくなる。患者は、自然な排尿行為によって液体を除去すること

50

ができる。本明細書に記載された人工腎臓透析システムは、所望の治療利点および改善された患者の生活の質を提供し得る。

【0069】

人工腎臓透析システムでは、液体除去デバイスの作動は、着用型腹膜透析デバイスの作動と協調した患者の液体容量を含む患者の健康を最適化するために調整され得る。例えば、除去された液体の量および液体除去デバイスによる除去速度は、着用型腹膜透析デバイスの作動によって除去された過剰液体の量(あれば)に基づいて調整され得る。かかる調整は、デバイスのスイッチをオンまたはオフにすることにより行なわれ得る。代替的に、着用型腹膜透析デバイスの作動は、液体除去デバイスの作動と協調した患者の液体容量および除去速度を含む患者の健康を最適化するために調整され得る。例えば、過剰液体の除去速度を増大させるためにより多くの浸透剤が使用され得る。別の例として、着用型腎臓は、過剰液体の除去を調整するためにスイッチがオンまたはオフされ得る。また別の例において、腹膜透析溶液が液体ループシステムによってポンプ輸送される速度は、過剰液体の除去速度を調整するために増大または減少され得る。前述および他のかかる調整は、本明細書に記載のようにして行なわれ得る(WO 2008/024434もまた参照のこと)。

10

【0070】

液体除去デバイスおよび/または着用型腹膜透析デバイスの作動と関連する除去される液体の量ならびに除去速度を測定するため、センサーが使用され得る。センサーからのデータは、液体除去デバイスおよび着用型腹膜透析デバイスの一方または両方の作動を調整するために使用され得る。調整は、患者および/または健康管理専門家によって行なわれ得る。代替的に、デバイスは自動的に修正され得る。自動修正は、液体除去デバイスおよび/または着用型腹膜透析デバイスの最も近くに配置され得る好ましくは小型の1つ以上の制御システム(例えば、マイクロプロセッサー)の使用によって行なわれ得る。好ましくは、マイクロプロセッサーおよび標準d/Aハードウェアは、適正な患者の水分補給を確保するために液体除去の自動制御用にプログラミングされている。代替的に、かかる制御システム(センサーおよび作動装置はいずれも除く)は、デスクトップコンピュータ上などの外部に配置され得る。かかる場合では、センサーのデータは、ワイヤレスまたはUSBデバイスの使用によって制御システムに転送され得る。

20

【0071】

液体除去デバイスは、患者に着用型腹膜透析デバイスが実装されるのと同時にかかる患者に実装され得る。代替的に、デバイスは、異なる時点で実装され得る。態様に応じて、該デバイスは、一体型デバイスの一部であり得るか、または別々のデバイスを構成し得る。人工腎臓透析システムは、腎臓患者に一体型された溶液および治療を提供し得、患者の生活の質を実質的に改善し得る。

30

【0072】

本明細書に記載される人工腎臓透析システムと関連して使用され得る液体除去デバイスの態様を、WO 2008/024434にも開示され記載された図8に示す。図8は、ヒトの体内に埋め込み型限外濾過デバイス100の態様の模式図を示す。該態様は、流入母管110および中空纖維限外濾過中心部112および流出母管114を備える。限外濾過中心部112は、液密様式で、流入母管および流出母管の間に設置される。流入母管110は、大腿動脈120からのグラフト材料118についての接着点を形成する流入導管116を備える。好ましい形態において、血管グラフトは、6mmのPTFEグラフトである。大腿動脈に切れ目を入れて、公知の様式で、グラフト材料118を部位122で大腿動脈120に接合する。母管110および114は交互に、マニフォールドまたは溝付き母管と称され得る。

40

【0073】

同様に、流出母管114には流出導管124が備えられ、血管グラフト126を流出母管に接合し得る。好ましい形態において、血管グラフトは6mmのPTFEグラフトである。グラフト126の他方の側は、接着部位130で大腿静脈128に接合される。

【0074】

好ましくは、限外濾過デバイス100は、恥骨孔隙などの単径部の近位および単径部の上

50

部の皮下部位に手術により埋め込まれる。これにより、短い血管グラフト118および126が、限外濾過デバイス100を大腿動脈120および大腿静脈130に連結することが可能になる。この部位で、バルブ152が利用され得、皮膚を貫通することなく（つまり、体外的に）調整される（バルブ152は以下でさらに述べられる）。局所麻酔を使用して、外科的手術を行うことができる。限外濾過デバイス100は、比較的容易な外科的手術により除去または交換することができる。

【0075】

中空纖維限外濾過中心部112は、液密様式で流入母管110および流出母管114から伸長する複数の中空纖維140を備える。すなわち、接着点122で大腿動脈から出て、グラフト材料118を通り母管110へと移動する血液は、母管を通過して複数の中空纖維140へと進む。ハウジングは、中空纖維を保護し、さらに纖維の壁を通過する液体を回収する。 10

【0076】

中空纖維は、流入母管と同様の様式で流出母管114に連結され、纖維を通過して流出母管に入る液体は流出母管で回収され得、グラフト材料126を通過して大腿静脈を通って血流に戻る。

【0077】

ハウジング142は、バルブ152を備えた排水導管150を備える。バルブは手動調節により安全バルブとして作動し、デバイスが適切に制御し得る。排水導管の流出口は膀胱154に排出するように設置される。好ましい形態において、排水導管は、Cook Medical, Bloomington, Indianaから入手可能なFiltrate Suprapubic Malecot Bladder Catheterである。このMalecotカテーテルは、膀胱内のカテーテルを固定するための口径が伸長可能な遠位末端を備える。もちろん、デバイスからの液体の配置について代替的なカテーテルを使用してもよい。また、導管は、体外に指向させてオストミーバッグに連結させることもできる。好ましくは、デバイス100は実質的に平坦であり、デバイスの構成要素は、患者の体内へのデバイスの埋め込みを容易にするために、図8に示されるように実質的に同一平面上にある。 20

【0078】

ハウジング142および限外濾過中心部112は、可とう性物質で構築され得る。この可とう性により、デバイス100が湾曲または屈曲し、さらに患者の体内へのデバイスの埋め込みおよび維持が容易になる。あるいは、ハウジング142は、実質的に可とう性ではない物質で構築され得る。 30

【0079】

WO 2008/024434にも開示され記載された図9～12に示すように、流入母管110には、流入導管116から開始してその後複数の別々のフロー通路156に分離または二叉に分岐したフロー経路153が設けられる。別々のフロー通路156は、中空纖維140に連結する。同様に、流出母管114には、中空纖維140と接続している別々のフロー通路156から開始して、別々のフロー通路156を一本の流出導管124に合わせるまたは収束させるフロー経路153が設けられる。流入母管110および流出母管114に設けられたフロー経路153は、フロー経路153を通過する液体に作用する流体力学的な力を最適化するように適合され得る。図12は、フロー経路153を図示する部分断面図を示す。 40

【0080】

図10および11は、母管110および114に設けられたフロー経路153を図示する。図10～12に図示されるように、母管フロー経路153は、滑らかに分岐/収束する導管を有するように配置される。図10および11の参照番号153は、フロー経路153それ自体の容量を図示する。母管110および114にはフロー経路153が設けられる。フロー通路156は、限外濾過中心部112の中空チューブ140に適合するように適合される。他の態様のように、好ましくは、連結部は（途切れることなく）可能な限り滑らかに作製され、血液凝固の可能性が最小限になる。

【0081】

対応するフロー経路153を備える母管110および114は、血液の流れの妨害を最小限にし

、血液の流れの中の任意のよどみ点を低減または排除するような様式で、フロー経路153を通過する際に血液に作用する流体力学的な力を最適化するように適合され得る。好みの態様において、母管110および114のそれぞれには32本のフロー通路156がある。別の好みの態様において、母管110および114のそれぞれには16本のフロー通路156がある。それらのフロー通路156の分岐の角度および経路は、血液の流れ中の血栓形成を最小化するように適合され得、その使用目的を通じて凝血を生じないシステムを維持するために使用される抗血液凝固剤の量を排除または最小化する。

【0082】

WO 2008/024434にも開示され記載された図13および14は、デバイスの一態様によるフロー経路を図示する。図13および14に示すように、フロー経路にはネック領域またはネック、例えば170、172が含まれる。ネック領域は、フロー通路156において狭窄部または制限部として示される。あるいは、1つ以上のネック領域は、中空纖維140内に設置され得、好みの場合は中空纖維140の末端部の方に設置され得る。母管流入導管116および母管流出導管124により近いネック領域、例えば170は、母管流入導管116および母管流出導管124から離れた領域のネック領域、例えば172よりも狭い(つまり、流れがより制限される)。ネック領域のサイズの変化は、中空纖維140のそれぞれを流れるより均一な容量の血液を提供し、血液の流れの妨害を最小限にし、血液の流れ中の任意のよどみ点を低減または排除するように適合され得る。

【0083】

図13および14は、流入母管110および流出母管114に設置されたネック領域、例えば170、172を有する態様を示す。あるいは、ネック領域は、流入母管110または流出母管114のみに存在し得る。かかる配列では、流入母管110および流出母管114の両方に配置されたネック領域を有する態様と比較して、ネック領域がより狭窄性であることが必要である。

【実施例】

【0084】

実施例

GE SepaTM実験室スケールクロスフロー膜濾過ユニットを、向流拡散モードでの膜の試験が可能になるように改造した。ユニットは、Neosepta AFX-A0100膜を備えていた。1.5gの尿素を添加した腹膜透析溶液(1000mL)を、膜の片側を越えてポンプで輸送した。脱イオン水(1000mL)を、膜の他方側およびFMC-NA F6透析カートリッジ(中空纖維に、洗浄されたウレアーゼの溶液を注入した)を通して循環した。脱イオン水をまた、イオン交換樹脂を含む3つの小さなカートリッジ(2つには、Dowex 1(OH)を充填し、1つには、Rohm and Haas製の高容量強酸イオン交換樹脂を充填した)を通してポンプで輸送した。強酸カルチオン交換樹脂を充分に洗浄することが必要なこと、または該樹脂から漏出する物質がウレアーゼを不活性化することがわかった。試料を、両方の液体ループから定期的に除去し、カルシウム、マグネシウム、グルコース、BUN、pHおよびアンモニアについて分析した。

【0085】

分析は、有意な部分の尿素が膜を通して拡散したこと、およびカルシウム、マグネシウム、またはナトリウムの膜を通しての拡散が最小であったことを示した。膜を通して拡散した尿素は、透析装置中空纖維中のウレアーゼによってアンモニアに加水分解され、次いで、強酸イオン交換樹脂に結合した。イオン交換樹脂の組み合わせは、溶液のpHを24時間にわたってウレアーゼが活性である範囲内に維持した。

【0086】

PD 回路					
時間 (hr)	BUN (mg/dl)	Na (meq/L)	Mg (mg/dl)	Ca (mg/dl)	pH
0.0	60.8	125	1.5	4.7	5.2
21.0	40.1	121	1.4	4.7	5.0
46.2	23.9	113	1.4	4.5	5.0

RO 回路						
時間 (hr)	BUN (mg/dl)	NH3 (μg/dl)	Na (meq/L)	Mg (mg/dl)	Ca (mg/dl)	pH
0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	6.4
21.0	0.0	0	0.0	0.1	0.0	6.3
46.2	5.1	30	0.0	0.0	0.0	6.0

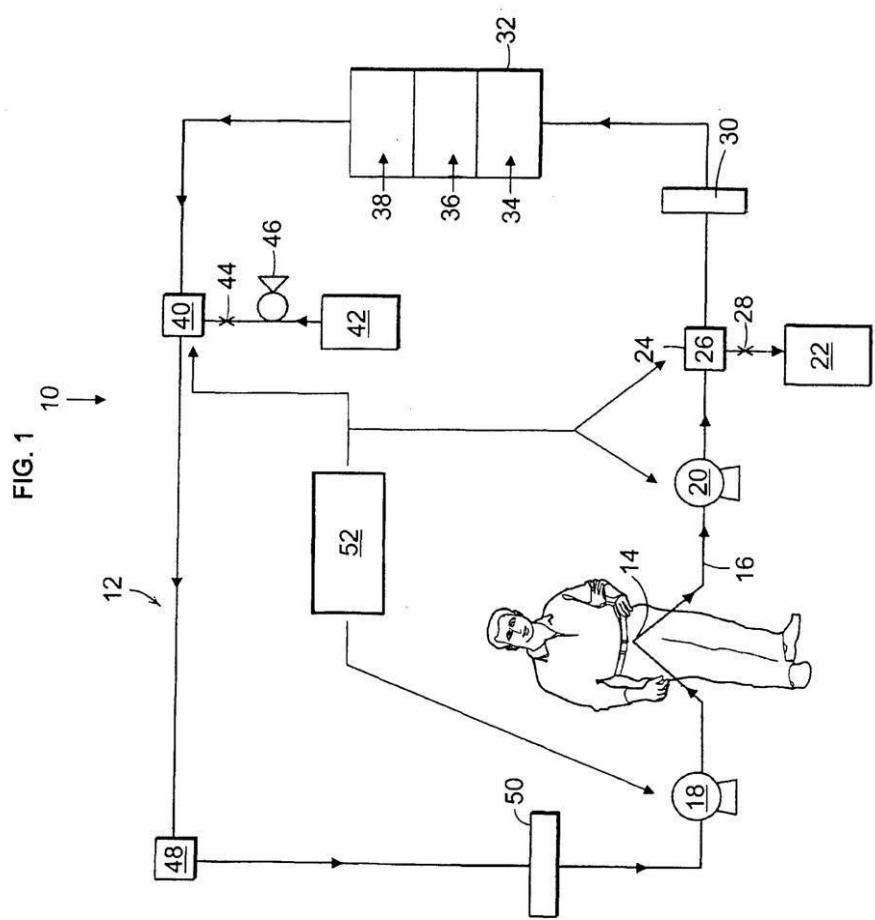
【 0 0 8 7 】

本明細書に引用したすべての特許、公開出願および参考文献の教示は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

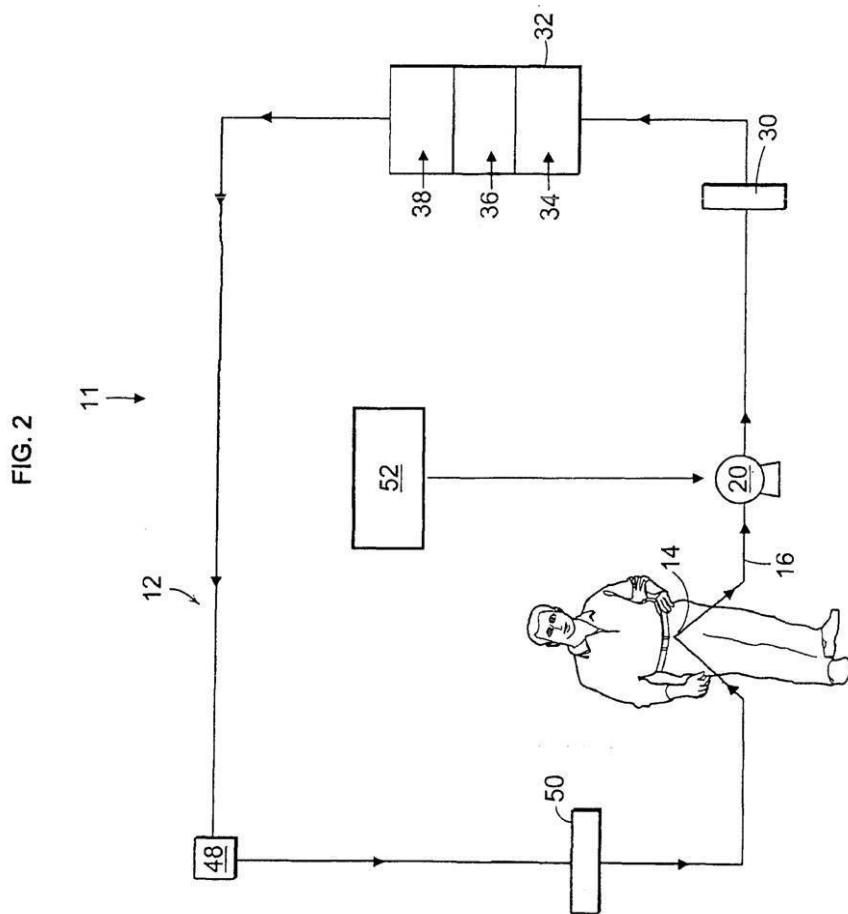
【 0 0 8 8 】

本発明は、その実施態様に関して特に示され、記載されるが、形態および詳細の種々の変化が、添付の特許請求の範囲によって含まれる本発明の範囲から逸脱することなくなされることは、当業者に理解される。

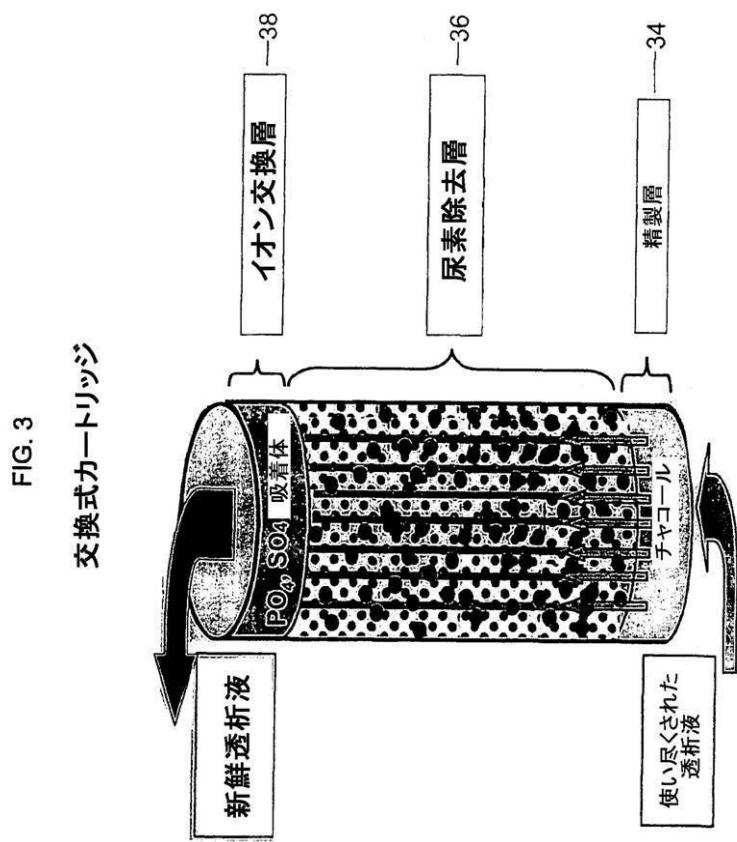
【 四 1 】



【図2】



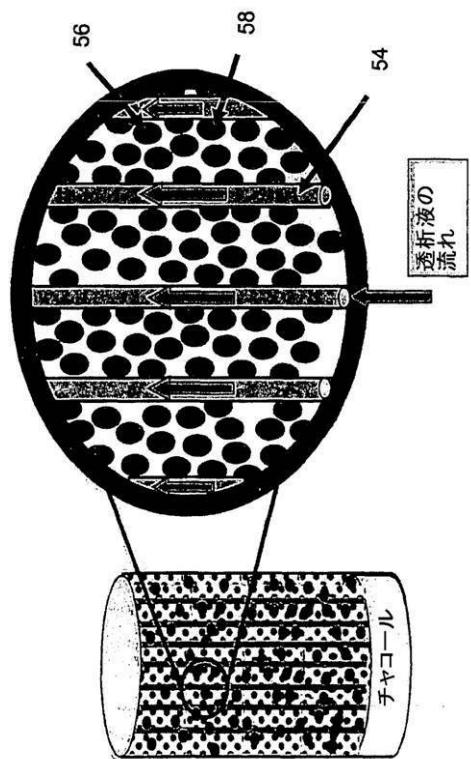
【図3】



【図4】

FIG. 4

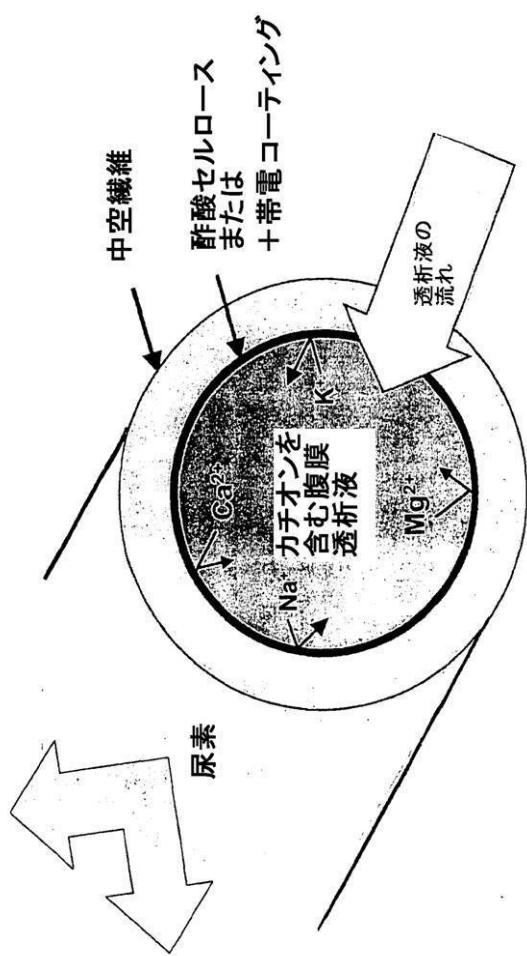
中空纖維デバイスの設計
強酸尿素吸着剤－ウレアーゼ無し



【図5】

FIG. 5

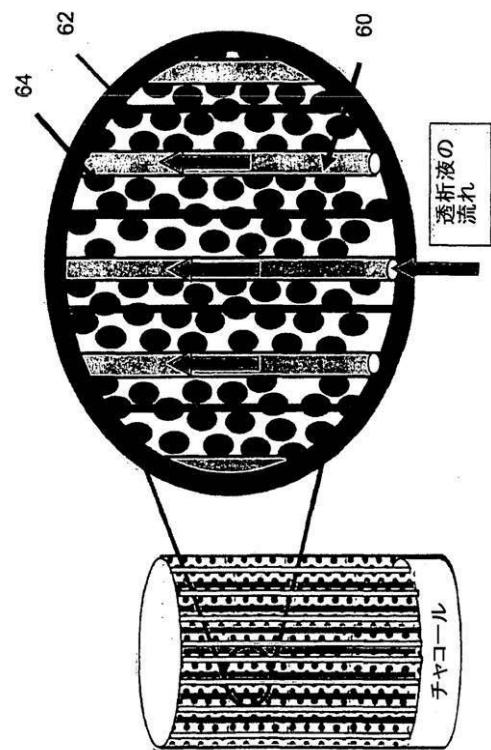
中空纖維カートリッジ：イオンを受けつけない膜



【図6】

FIG. 6

中空纖維デバイスの設計
ウレアーゼ + アンモニウム吸着樹脂



【図7】

FIG. 7

**着用型腹膜透析システム成分の
仕様の概要**

除去される分子	必要な除去量/日	どのシステム成分 によって除去 されるか	概算成分重量	概算成分容量
尿素	20 g/日	ウレアーゼ + イオン交換樹脂	230 ~ 400 g	230 ~ 400 ml
GI管経由の尿素	10 g/日	経口カプセル ウレアーゼあり + アンモニア 結合剤		
リン	800 mg (26mmol/日)	水和酸化 ジルコニウム	25 g	25 ml
硫酸塩	4.5 g 硫酸塩 (50 mEq/日)	水和酸化 ジルコニウム	57 g	57 ml
クレアチニン	1.3 g/日	活性炭	55 g	150 ml
尿酸	400 ~ 600 mg/日	活性炭	クレアチニン に対して供給	
β-2- マイクログロブリン	300 mg/日	活性炭	クレアチニン に対して供給	
他の有機 尿毒症性毒素		活性炭	クレアチニン に対して供給	
水	1.5 リットル/日	1または2袋のPD 溶液	N/A	
過剰の酸	60 ~ 70 mEq/日	PD溶液中の 炭酸水素塩 および / または pH調整吸着剤 またはアニオン 交換樹脂	N/A	
カルシウム マグネシウム	枯渴を回避	イオン選択性	N/A	

【図8】

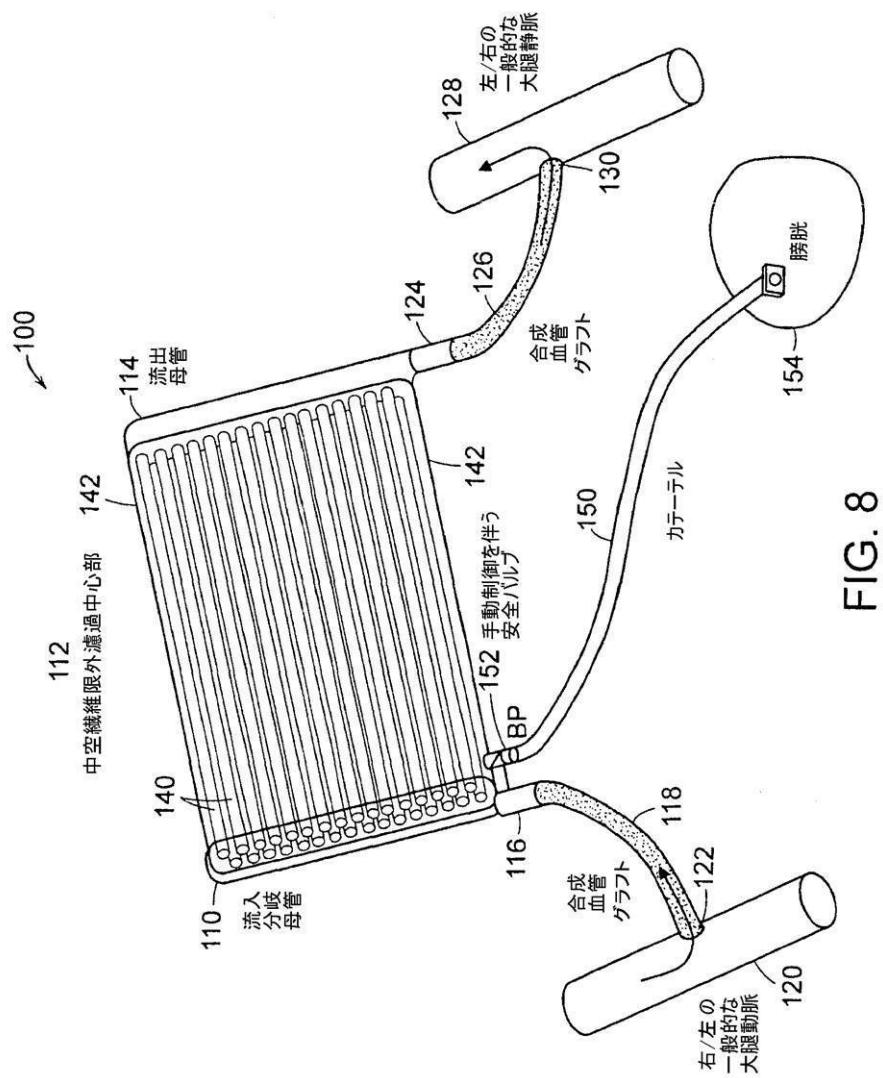
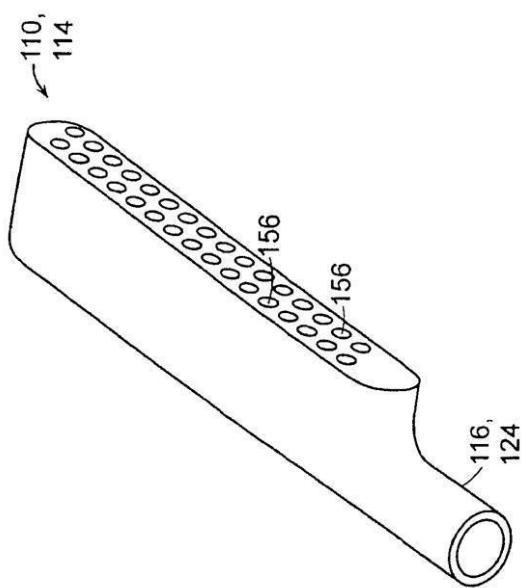
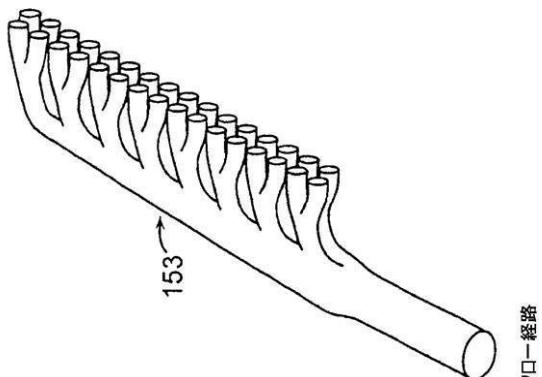


FIG. 8

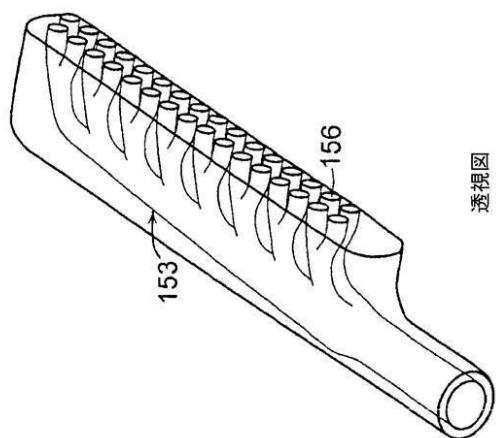
【図9】

FIG. 9
母管本体

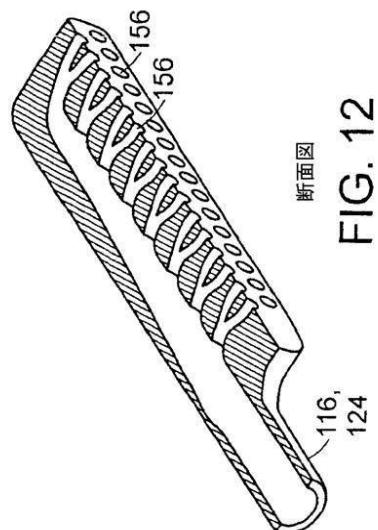
【図10】

FIG. 10
フローパス

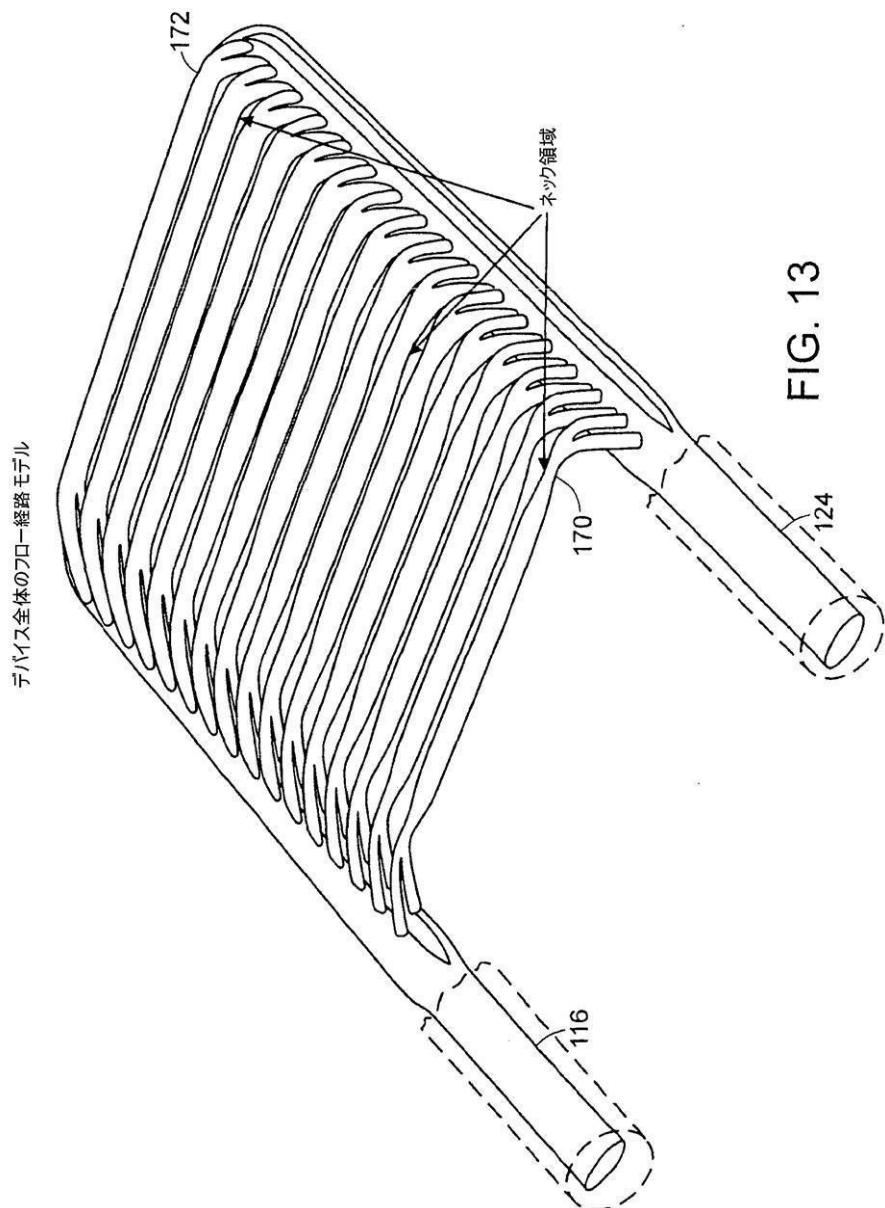
【図11】

FIG. 11
透視図

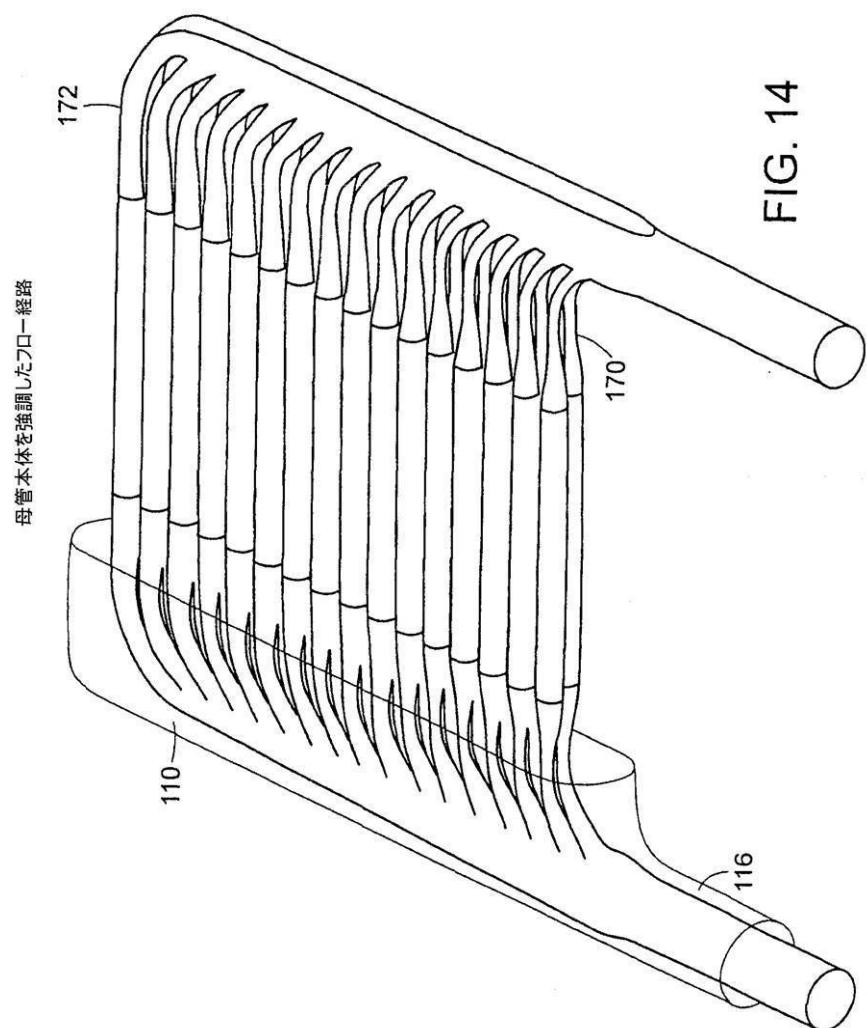
【図 12】



【図13】



【図14】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
B 0 1 J 39/04 (2006.01)	B 0 1 J 39/04 H
B 0 1 J 43/00 (2006.01)	B 0 1 J 43/00 Z
B 0 1 J 41/12 (2006.01)	B 0 1 J 41/12 A

- (72)発明者 リップス,ベンジャミン,ジェイ.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210 ボストン,ユニット 14-1,アトランティック アベニュー 500
- (72)発明者 オフストン,ノーマ,ジェイ.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02421 レキシントン,マールボロ ロード 4
- (72)発明者 サンドフォード,ハロルド,エフ.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01450 グロトン,ハイ オークス パス 15
- (72)発明者 ステネット,アマンダ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02453 ウォルサム,グローブ ストリート 163
- (72)発明者 アップダイク,デービッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94598 ウォルナット クリーク,モンマス シティー. 535

審査官 川島 徹

- (56)参考文献 特開昭55-091362(JP, A)
 特開昭56-075167(JP, A)
 特開昭56-104673(JP, A)
 特表平03-505532(JP, A)
 特表2005-533573(JP, A)
 特表2007-516793(JP, A)
 国際公開第98/016171(WO, A1)
 国際公開第2007/089855(WO, A2)
 米国特許第05944684(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 M	1 / 2 8
A 6 1 M	1 / 1 4
B 0 1 D	6 1 / 2 8
B 0 1 D	6 3 / 0 2
B 0 1 J	3 9 / 0 4
B 0 1 J	3 9 / 2 0
B 0 1 J	4 1 / 1 2
B 0 1 J	4 3 / 0 0