



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0125489
(43) 공개일자 2018년11월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 1/16 (2006.01) *A61M 1/34* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61M 1/1676 (2015.01)
A61M 1/1609 (2015.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7028159
- (22) 출원일자(국제) 2016년03월14일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년09월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2016/000287
- (87) 국제공개번호 WO 2017/158392
국제공개일자 2017년09월21일

- (71) 출원인
해파 바슈 게엠베하
독일 80992 뮌헨 아그네스-포겔스-보겐 1
- (72) 발명자
크레이만, 베른하르트
독일 80809 뮌헨 나디슈트라쎄 129
후스테게, 크리스토프
독일 81543 뮌헨 운데레 바이텐스트라쎄 19
슈레이베르, 캐서린, 엘리자베스
독일, 85521 리에메르링, 호헨브루네르스트라쎄 61
- (74) 대리인
특허법인필엔온지

전체 청구항 수 : 총 101 항

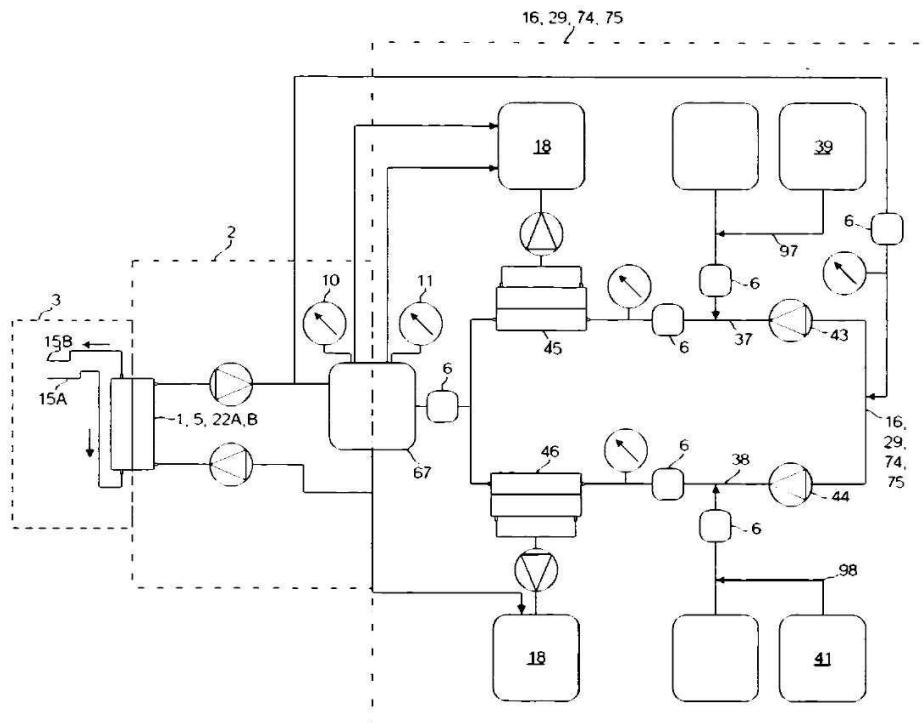
(54) 발명의 명칭 투석 시스템 또는 장치 및 방법

(57) 요 약

본 발명은 투석을 위한 방법과 장치 또는 시스템을 제공한다. 방법과 장치 또는 시스템은 혈액 또는 혈장과 같은 생물학적 유체로부터 독소와 같은 원치 않는 단백질-결합성 물질을 제거하는데 유용하다. 이와 같이, 방법과 장치 또는 시스템은 간장병을 앓고 있는 환자와 같이 투석이 필요한 대상을 치료하기 위해 유용하다. 방법들은, a)

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



제거될 단백질-결합성 물질을 위한 흡착기를 포함하는 투석 유체에서 반투성막을 통과시켜 생물학적 유체를 투석하는 단계, b) 제거될 단백질-결합성 물질을 위한 흡착기의 결합 친화성이 낮아지고 제거될 물질이 용액에 용해되도록 투석 유체를 조절하는 단계, 및 c) 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하는 단계를 포함한다. 장치 또는 시스템은, a) 생물학적 유체 회로(3); b) 투석 유체 회로(2); c) 제거될 단백질-결합성 물질의 가용화 수단(4,6,7,8,9); d) 투석, 여과 또는 투석여과 디바이스(5); e) 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하도록 구성된 밸런싱 시스템 또는 장치; 및 f) 투석액 재생 유니트를 구비한다.

(52) CPC특허분류

A61M 1/1643 (2015.01)

A61M 1/1696 (2013.01)

A61M 1/3479 (2015.01)

A61M 1/3482 (2015.01)

A61M 1/3486 (2015.01)

명세서

청구범위

청구항 1

제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 내의 생물학적 유체로부터 원치 않는 물질을 제거하기 위한 방법에 있어서,

- a) 제거될 단백질-결합성 물질을 위한 흡착기(adsorber)를 포함하는 투석 유체에서 생물학적 유체를 반투성막을 통해 투석하는 단계;
- b) 상기 제거될 단백질-결합성 물질을 위한 상기 흡착기의 결합 친화성이 낮아지고 제거될 물질이 용액에 용해되도록, 상기 투석 유체를 조절하는 단계; 및
- c) 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에서,

상기 단계 b)에서, 단백질-결합성 물질을 위한 상기 흡착기의 결합 친화성은, 산을 첨가하는 단계, 염기를 첨가하는 단계, 투석가능 물질을 첨가하는 단계, 회석하는 단계, 또는 가열하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항에서,

상기 생물학적 유체는 혈액인, 방법.

청구항 4

제1항에서,

상기 흡착기는 알부민인, 방법.

청구항 5

제1항에서,

상기 c) 단계는, 상기 투석 장치 또는 시스템 내부의 하나 이상의 유체들의 중량을 측정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 6

제5항에서,

상기 c) 단계는, 상기 투석 장치 또는 시스템 내부의 모든 유체들의 총 중량을 측정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항에서,

상기 c) 단계는, 상기 장치 또는 시스템 내부의 유체의 실질적으로 일정한 부피를, 투석 장치 또는 시스템이 작동을 시작하기 전의 초기 작동 부피의 대략 1% 이내로 유지할 수 있는, 방법.

청구항 8

제1항에서,

상기 c) 단계는, 상기 장치 또는 시스템 내부의 유체의 실질적으로 일정한 부피를, 24시간 투석 기간 후에 0.5 리터보다 적게 벗어나도록 유지할 수 있는, 방법.

청구항 9

제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템에 있어서,

- a) 생물학적 유체 회로(3);
- b) 투석 유체 회로(2);
- c) 상기 제거될 단백질-결합성 물질의 가용화 수단(4,6,8,9);
- d) 투석, 여과 또는 투석여과(diafiltration) 디바이스(5); 및
- e) 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하도록 구성된 밸런싱 시스템 또는 장치를 포함하는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 10

제9항에서,

상기 가용화 수단(4,6,8,9)은 상기 투석 유체의 pH를 조절하기 위한 디바이스(4)를 구비하는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 11

제10항에서,

상기 가용화 수단(4,6,8,9)은 상기 투석 유체의 pH를 pH=1-5.5로 조절하기 위한 제1 디바이스(4), 및 상기 투석 유체의 pH를 pH=8-13으로 조절하기 위한 제2 디바이스(4)를 구비하는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 12

제9항에서,

상기 가용화 수단(4,6,8,9)은 유체의 온도를 조절하기 위한 디바이스(6)를 구비하는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 13

제11항에서,

pH를 조절하기 위한 2개의 디바이스들(4)은, 투석, 여과 또는 투석여과을 위한 적어도 하나의 디바이스(5)가 제1 디바이스(4)의 하류와 제2 디바이스(4)의 상류에 마련되는 방식으로, 상기 투석 회로 내에 배치된, 상기 가용화 수단(4,6,8,9)은 상기 투석 유체의 pH를 조절하기 위한 디바이스(4)를 구비하는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 14

제9항에서,

상기 가용화 수단(4,6,8,9)은 상기 생물학적 유체 회로(3) 내에 마련되는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 15

제9항에서,

상기 밸런싱 시스템 또는 장치는, 상기 투석 장치 또는 시스템 내부의 하나 이상의 유체들의 중량을 측정하는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 16

제9항에서,

상기 밸런싱 시스템 또는 장치는, 상기 투석 장치 또는 시스템 내부의 모든 유체들의 총 중량을 측정하는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 17

제9항에서,

상기 밸런싱 시스템 또는 장치는, 상기 장치 또는 시스템 내부의 유체의 실질적으로 일정한 부피를, 상기 투석 장치 또는 시스템이 작동을 시작하기 전의 초기 작동 부피의 대략 1% 이내로 유지할 수 있는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 18

제9항에서,

상기 밸런싱 시스템 또는 장치는, 상기 장치 또는 시스템 내부의 유체의 실질적으로 일정한 부피를, 24시간 투석 기간 후에 0.1 리터보다 적게 벗어나도록 유지할 수 있는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 19

제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템에 있어서,

(a) 생물학적 유체 회로(3,76);

(b) 투석액 회로;

- (c) 적어도 하나의 투석기(22A, 22B, 64A, 64B);
- (d) 투석액 재생 유니트(29,74); 및
- (e) 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하도록 구성된 밸런싱 장치 또는 시스템을 구비하는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 20

제19항에서,

상기 투석액 회로를 위한 투석액 저장소를 더 구비하고,

상기 투석액 재생 유니트는 상기 투석액 저장소로부터의 투석액을 배출하고, 상기 투석액을 재생하고, 재생된 투석액을 상기 투석액 저장소로 재공급하도록 구성된, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 21

제20항에서,

상기 투석 재생 유니트는 상기 투석액 회로 내에 있는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 22

제19항에서,

상기 투석기는 상기 생물학적 유체 회로의 일부인 생물학적 유체 구획실, 상기 투석액 회로의 일부인 투석액 구획실, 및 상기 생물학적 유체 구획실과 상기 투석액 구획실을 분리하는 반투성막을 구비하는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 23

제19항에서,

상기 투석액 재생 유니트(29,74)는,

(a) 내부에서 유동하는 투석액에 산성 유체(39)를 첨가하도록 구성된 제1 공급 유니트, 및 상기 제1 공급 유니트의 하류에 위치되고, 유동하는 산성화된 투석액으로부터 독소들을 제거하도록 구성된 해독 유니트를 포함하는, 제1 유동 경로(37); 및

(b) 내부에서 유동하는 투석액에 알칼리성 유체(41)를 공급하도록 구성된 제2 공급 유니트, 및 상기 제2 공급 유니트의 하류에 위치되고 유동하는 알칼리화된 투석액으로부터 독소들을 제거하도록 구성된 제2 해독 유니트를 포함하는, 제2 유동 경로(38)를 구비하고,

상기 제2 유동 경로(38)는 상기 제1 유동 경로(37)에 평행하게 연장하는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 24

제23항에서,

상기 제1 공급 유니트에 의해 첨가된 산성 유체는, 염산, 황산 및 아세트산으로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나를 포함하고;

상기 제2 공급 유니트에 의해 첨가된 알칼리성 유체는, 수산화나트륨 용액 및 수산화칼륨 용액으로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나를 포함하고;

상기 제1 공급 유니트는 상기 제1 유동 경로 내의 투석액의 pH를 1.5 내지 5.5로 조절하도록 구성되고,

상기 제2 공급 유니트는 상기 제2 유동 경로 내의 투석액의 pH를 8 내지 13으로 조절하도록 구성된, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 25

제23항에서,

상기 제1 유동 경로 내의 투석액의 pH를 감소시킴으로써, 자유 독소와 자유 캐리어 물질에 대한 독소-캐리어-복합체의 농도비가 투석액 내의 적어도 하나의 독소를 위한 자유 독소에 유리하게 변화되어, 투석액 내의 자유 독소의 농도를 증가시키는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 26

제23항에서,

상기 해독 유니트는 자유 독소를 적어도 부분적으로 제거하도록 구성된, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 27

제23항에서,

상기 제2 유동 경로 내의 투석액의 pH를 증가시킴으로써, 자유 독소와 자유 캐리어 물질에 대한 독소-캐리어-복합체의 농도비가 투석액 내의 적어도 하나의 독소를 위한 자유 독소에 유리하게 변화되어, 투석액 내의 자유 독소의 농도를 증가시키는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 28

제23항에서,

상기 제1 유동 경로와 상기 제2 유동 경로의 적어도 하나는 상기 해독 유니트의 상류에 위치된 온도 규제 유니트를 구비하고,

상기 온도 규제 유니트는 투석액의 온도를 증가 또는 감소시키도록 구성된, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 29

제19항에서,

상기 제거될 단백질-결합성 물질은, 대사 생성물, 빌리루빈, 담즙산, 약물, 전해질, 호르몬, 지질, 비타민, 폐놀, 황산염, 미량원소, 미네랄, 양성자, 이온, 및 가스로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 30

제23항에서,

상기 제1 유동 경로는 투석액을 상기 제1 유동 경로를 통해 펌프하기 위한 제1 펌프를 구비하고,

상기 제2 유동 경로는 투석액을 상기 제2 유동 경로를 통해 펌프하기 위한 제2 펌프를 구비하고,

상기 제1 펌프와 상기 제2 펌프는 서로 독립적으로 작동하는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 31

제23항에서,

상기 제1 유동 경로에 의해 공급되는 산성화된 투석액은 상기 제2 유동 경로에 의해 공급되는 알칼리화된 투석액과 병합되고; 및/또는

상기 제1 유동 경로에 의해 공급되는 산성화된 투석액이 상기 제2 유동 경로에 의해 공급되는 알칼리화된 투석액과 병합될 때, 상기 산성화된 투석액과 상기 알칼리화된 투석액은 적어도 부분적으로 서로 중화되거나, 상기 제1 유동 경로에 의해 공급되는 산성화된 투석액과 상기 제2 유동 경로에 의해 공급되는 알칼리화된 투석액과 병합에 의해 6 내지 10.5의 pH값을 가진 재생된 투석액의 유동이 생성되는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 32

제19항에서,

상기 투석액 재생 유니트는 다수의 절환 밸브들을 구비하고,

작동의 제1 단계 동안, 상기 절환 밸브들은 제1 해독 유니트가 상기 제1 유동 경로 내에 포함되고 제2 해독 유니트가 상기 제2 유동 경로 내에 포함되도록 설정되고,

작동의 제2 단계 동안, 상기 절환 밸브들은 상기 제2 해독 유니트가 상기 제1 유동 경로 내에 포함되고 상기 제1 해독 유니트가 상기 제1 유동 경로 내에 포함되도록 설정되거나, 상기 절환 밸브들은 상기 산성화된 투석액이 제1 해독 유니트와 제2 해독 유니트에 교호적으로 공급되고 상기 알칼리화된 투석액이 상기 제2 해독 유니트와 상기 제1 해독 유니트에 교호적으로 공급되도록 작동되거나, 상기 절환 밸브들이 주기적으로 절환되는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 33

제19항에서,

상기 밸런싱 시스템 또는 장치는, 상기 투석 장치 또는 시스템 내부의 하나 이상의 유체들의 중량을 측정하는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 34

제19항에서,

상기 밸런싱 시스템 또는 장치는, 상기 투석 장치 또는 시스템 내부의 모든 유체들의 총 중량을 측정하는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 35

제19항에서,

상기 벨런싱 시스템 또는 장치는, 상기 장치 또는 시스템 내부의 유체의 실질적으로 일정한 부피를, 상기 투석 장치 또는 시스템이 작동하기 전의 초기 작동 부피의 대략 1% 이내로 유지할 수 있는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 36

제19항에서,

상기 벨런싱 시스템 또는 장치는, 상기 장치 또는 시스템 내부의 유체의 실질적으로 일정한 부피를, 24시간 투석 기간 후에 0.1리터보다 더 적게 벗어나게 유지할 수 있는, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템.

청구항 37

투석 장치 또는 시스템(160)의 유체들의 유동을 벨런싱하기 위한 장치 또는 시스템(90)에서,

(a) 적어도 투석 장치 또는 시스템(160) 내에서 사용가능한 제1 유체를 위한 제1 저장소(101) 및 투석 장치 또는 시스템(160)으로부터 나오는 제2 유체를 위한 제2 저장소를 수납하기 위한 수납 공간(109)을 구비하는 컨테이너(100);

(b) 중량 측정 수단; 및

(c) 상기 중량 측정 수단으로부터 데이터를 수신하도록 구성된 컨트롤러(140)를 포함하는, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 벨런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 38

제37항에서,

상기 수납 공간은 실질적으로 유밀(fluid tight)인, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 벨런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 39

제37항에서,

상기 컨테이너(100)는 실질적으로 강성 구조로 형성된, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 벨런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 40

제37항에서,

상기 컨테이너는 적어도 80리터의 적재 용량을 구비하는, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 벨런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 41

제37항에서,

상기 컨테이너(100)는 이동할 수 있고, 컨테이너(100)의 바닥부(108)에 배치된 적어도 3개의 롤러들(112)을 구비하는, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 42

제37항에서,

상기 중량 측정 수단(130)은 하나 이상의 로드 셀들(132)을 구비하는, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 43

제42항에서,

상기 하나 이상의 로드 셀들(132)은 플런저 부재(153) 위에 위치된, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 44

제37항에서,

상기 컨테이너(100)는, 유체 라인들(104, 106)을 상기 컨테이너(100)의 내부에 롤링 및 안내하기 위한 하나 이상의 서포팅 요소들(116)을 더 구비하는, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 45

제44항에서,

하나 이상의 유체 라인들은 제1 저장소(101)와 제2 저장소(102)를 상기 투석 장치 또는 시스템(160)에 연결하는, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 46

제37항에서,

제1 저장소(101)와 제2 저장소(102)의 하나 또는 추가적인 저장소는 가스 분리기가 설비된, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 47

제37항에서,

컨테이너(100, 100.1)를 위해 마련될 수도 있는 서포트 하우징(150)을 더 구비하는, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 48

제47항에서,

적어도 하나의 로드 셀(131)은 상기 서포트 하우징의 측벽(152.1, 152.2)과 연관된, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 49

제37항에서,

하나 이상의 부가적인 저장소를 더 구비하는, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 50

제49항에서,

상기 하나 이상의 부가적인 저장소는 상기 컨테이너의 상기 수납 공간 내에 마련된, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 51

제49항에서,

상기 하나 이상의 부가적인 저장소는 상기 컨테이너의 외부에 마련된, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 52

제49항에서,

상기 하나 이상의 부가적인 저장소는, 유체의 pH를 조절하기 유용한 용액, 투석액의 성분으로서 유용한 용액, 한외여과액, 투석액의 성분을 위한 안정제로서 유용한 용액을 포함하도록 구성된, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 53

제37항에서,

유체의 pH, 온도, 탁도, 속도(음속), 농도, 밀도 또는 전도율을 측정할 수 있는 기구를 더 구비하는, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 54

제37항에서,

저장소들은 교환 가능한, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 55

제37항에서,

저장소들은 4-48시간 후에 교환되도록 구성된, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 56

제37항에서,

저장소들은 24시간 후 교환되도록 구성된, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 57

제37항에서,

상기 컨트롤러는 밸런싱된 중량의 측정 편차가 미리정의된 임계값을 넘는 경우, 상기 투석 장치 또는 시스템의 작동을 중단, 수정 또는 변경하도록 구성된, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 58

제37항에서,

상기 중량 측정 수단은, 상기 투석 장치 또는 시스템 내의 유체의 중량을 반복적으로, 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 측정하도록 구성된, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 59

제37항에서,

상기 컨트롤러는 상기 투석 장치 또는 시스템 내부의 하나 이상의 유체들의 다양하거나 상이한 유동율들이 가능하도록 작동될 수 있는, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 60

제37항에서,

하나 이상의 펌프들을 더 구비하는, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 61

제60항에서,

하나 이상의 펌프들은 상기 제1 저장소로부터 상기 투석 장치 또는 시스템으로 투석액을 펌핑하도록 작동할 수 있거나, 상기 투석 장치 또는 시스템으로부터 상기 제2 저장소를 한외여과액을 펌핑하도록 작동할 수 있는, 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템.

청구항 62

투석 장치 또는 시스템 내의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하기 위한 시스템에 사용하기 적합한 컨테이너(100, 100.1)에 있어서,

적어도 제1 저장소(101)와 제2 저장소(102)를 수납하기 위한 실질적으로 유밀의 수납 공간을 포함하는, 컨테이너.

청구항 63

제62항에서,

상기 수납 공간은 적어도 120 리터의 적재 용량을 가진, 컨테이너.

청구항 64

제62항에서,

상기 컨테이너는 강성 구조를 구비하는, 컨테이너.

청구항 65

제62항에서,

상기 컨테이너는 접힐 수 있도록 구성된, 컨테이너.

청구항 66

제62항에서,

열적 절연을 더 포함하는, 컨테이너.

청구항 67

제62항에서,

유밀 라이닝(111)을 더 포함하는, 컨테이너.

청구항 68

제62항에서,

유밀 코팅(110)을 더 포함하는, 컨테이너.

청구항 69

제62항에서,

컨테이너의 바닥부(108)에 배치된 적어도 3개의 롤러들(112)을 더 구비하는, 컨테이너.

청구항 70

제69항에서,

하나 이상의 룰러들(112)은 브레이크 부재(114)가 설비된, 컨테이너.

청구항 71

제62항에서,

중량 측정 수단(130)에 사용되는 하나 이상의 로드 셀(132)을 더 구비하는, 컨테이너.

청구항 72

제62항에서,

로드 셀(132, 133)을 컨트롤러(140)에 연결하기 위한 중량 측정 수단(130)의 인터페이스(115)를 더 구비하는, 컨테이너.

청구항 73

제62항에서,

그 안에 배치된 하나 이상의 유체 라인들(104, 106)을 록킹 및 안내하기 위한 하나 이상의 서포팅 요소들(116)을 더 구비하는, 컨테이너.

청구항 74

제62항에서,

제1 저장소(101) 또는 제2 저장소(102)를 투석 장치 또는 시스템(90)에 연결하도록 구성된 하나 이상의 유체 라인들(104, 106)을 더 구비하는, 컨테이너.

청구항 75

제62항에서,

측벽(118, 119.1, 119.2)에 배치된 도어 부재(117, 117.1, 117.2)를 더 구비하는, 컨테이너.

청구항 76

제75항에서,

그 끝단에 회동되게 장착된 강성 커버 요소(120)를 더 구비하는, 컨테이너.

청구항 77

제76항에서,

상기 강성 커버 요소(120)는 적어도 하나의 구멍(123)을 가지도록 가공된, 컨테이너.

청구항 78

제62항에서,

컨테이너의 내부에 배치되고, 컨테이너(100, 100.1)의 수납 공간을 분리된 구획실들(125.1, 125.2)로 수평으로 또는 수직으로 구획할 수 있는 적어도 하나의 파티션(124.1)을 더 구비하는, 컨테이너.

청구항 79

투석 장치 또는 시스템의 유체의 유동 또는 부피를 밸런싱하기 위한 방법에 있어서,

- (a) 상기 투석 장치 또는 시스템이 작동하기 전에 상기 투석 장치 또는 시스템 내에 존재하는 유체들의 총 중량을 측정하는 단계;
- (b) 작동 동안, 상기 투석 장치 또는 시스템에 부가된 하나 이상의 유체들의 총 중량을 측정하는 단계; 및
- (c) 상기 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 유동을 조절하는 단계를 포함하는, 투석 장치 또는 시스템의 유체의 유동 또는 부피를 밸런싱하기 위한 방법.

청구항 80

제79항에서,

상기 (b) 단계는, 하나 이상의 유체들의 부피를 직접적으로 측정하는 단계를 포함하는, 투석 장치 또는 시스템의 유체의 유동 또는 부피를 밸런싱하기 위한 방법.

청구항 81

제79항에서,

상기 (b) 단계는,

부가된 하나 이상의 유체들의 부피를 직접적으로 측정하는 단계, 및 부피 측정을 중량 측정으로 변환시키는 단계를 포함하는, 투석 장치 또는 시스템의 유체의 유동 또는 부피를 밸런싱하기 위한 방법.

청구항 82

제79항에서,

투석 장치 또는 시스템(170) 내에서 사용가능한 제1 유체를 위한 제1 저장소(101)와 상기 투석 장치 또는 시스템(170)으로부터 나오는 제2 유체를 위한 제2 저장소의 적어도 하나를 컨테이너(100) 내부에 배치시키는 단계를 더 포함하는, 투석 장치 또는 시스템의 유체의 유동 또는 부피를 밸런싱하기 위한 방법.

청구항 83

제82항에서,

상기 제1 저장소(101)의 유체 출구와 상기 제2 저장소(102)의 유체 입구를 상기 투석 장치 또는 시스템(170)과 유체 연통시키는 단계를 더 포함하는, 투석 장치 또는 시스템의 유체의 유동 또는 부피를 밸런싱하기 위한 방법.

청구항 84

제82항에서,

상기 컨테이너는 상기 중량 측정 수단과 중량 접촉되게 위치된, 투석 장치 또는 시스템의 유체의 유동 또는 부피를 밸런싱하기 위한 방법.

청구항 85

제84항에서,

상기 중량 측정 수단(130)은 컨트롤러(140)와 데이터 통신되게 배치된, 투석 장치 또는 시스템의 유체의 유동 또는 부피를 밸런싱하기 위한 방법.

청구항 86

제82항에서,

상기 투석 장치 또는 시스템이 작동하기 전에 적어도 제1 저장소(101)와 제2 저장소(102)를 포함하는 상기 컨테이너의 총 중량을 측정함으로써, 상기 컨테이너(100)의 초기 시스템 중량(sw_0)을 정의하는 단계를 더 포함하는, 투석 장치 또는 시스템의 유체의 유동 또는 부피를 밸런싱하기 위한 방법.

청구항 87

제82항에서,

상기 초기 시스템 중량(sw_0, sw_r)을 유지하기 위하여, 미리정의된 과잉(UF)과 함께 상기 초기 시스템 중량(sw_0, sw_r)을 유지하기 위하여, 또는 미리정의된 손실(L)과 함께 상기 초기 시스템 중량(sw_0, sw_r)을 유지하기 위하여, 상기 제1 유체와 상기 제2 유체를 위한 펌핑 수단(102.1, 102.2)을 제어하는 단계를 더 포함하는, 투석 장치 또는 시스템의 유체의 유동 또는 부피를 밸런싱하기 위한 방법.

청구항 88

제79항에서,

초기 시스템 중량(sw_0, sw_r)의 편차가 미리정의된 임계값(T)을 넘는다고 컨트롤러에 의해 감지될 때, 상기 (c) 단계가 수행되는, 투석 장치 또는 시스템의 유체의 유동 또는 부피를 밸런싱하기 위한 방법.

청구항 89

제82항에서,

상기 투석 장치 또는 시스템(170) 내에서 사용할 수 있는 추가적인 유체를 위한 적어도 하나의 부가적인 저장소(93, 94, 95)를 컨테이너(100)의 외부에 배치시키는 단계를 더 포함하는, 투석 장치 또는 시스템의 유체의 유동 또는 부피를 밸런싱하기 위한 방법.

청구항 90

투석이 필요한 대상(subject)의 투석 방법에 있어서,

- 상기 대상으로부터 나오는 생물학적 유체를 생물학적 유체 회로를 통해 통과시키는 단계;
- 제거될 단백질-결합성 물질을 위한 흡착기를 포함하는 투석 유체에서 상기 생물학적 유체를 반투성막을 통해

투석하는 단계;

c) 상기 제거될 단백질-결합성 물질을 위한 상기 흡착기의 결합 친화성이 낮아지고 제거될 물질이 용액에 용해되도록 상기 투석 유체를 조절하는 단계; 및

d) 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하는 단계를 포함하고,

상기 대상의 유체 부피가 실질적으로 일정하게 유지되는, 투석 방법.

청구항 91

제90항에서,

단백질-결합성 물질을 위한 상기 흡착기의 결합 친화성이 낮아지도록 상기 투석 유체를 조절하는 단계는, 산을 첨가하는 단계, 염기를 첨가하는 단계, 또는 가열하는 단계를 포함하는, 투석 방법.

청구항 92

제90항에서,

상기 생물학적 유체는 혈액인, 투석 방법.

청구항 93

제90항에서,

상기 흡착기는 일부민인, 투석 방법.

청구항 94

제90항에서,

상기 d) 단계는, 상기 투석 장치 또는 시스템 내부의 하나 이상의 유체들의 중량을 측정하는 단계를 포함하는, 투석 방법.

청구항 95

제90항에서,

하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동의 밸런싱은, 상기 투석 장치 또는 시스템 내부의 유체의 상대적으로 일정한 부피를 유지할 수 있는, 투석 방법.

청구항 96

제95항에서,

상기 상대적으로 일정한 부피는, 상기 투석 장치 또는 시스템이 작동하기 전의 초기 작동 부피의 1% 이내인, 투석 방법.

청구항 97

제95항에서,

상기 상대적으로 일정한 부피는, 24시간 투석 기간 후에 0.1리터보다 더 적은 편차인, 투석 방법.

청구항 98

생물학적 유체 내의 단백질-결합성 물질의 원치 않는 누적으로 인해 유래하는 질병의 치료 방법에 있어서,

- a) 대상으로부터 나오는 생물학적 유체를 생물학적 유체 회로를 통해 통과시키는 단계;
- b) 제거될 단백질-결합성 물질을 위한 흡착기를 포함하는 투석 유체에서 반투성막을 통해 상기 생물학적 유체를 투석하는 단계;
- c) 상기 제거될 단백질-결합성 물질을 위한 상기 흡착기의 결합 친화성이 낮아지고 제거될 상기 물질이 용액에 용해되도록 상기 투석 유체를 조절하는 단계; 및
- d) 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하는 단계를 포함하고,

상기 대상의 유체 부피가 실질적으로 일정하게 남아 있는, 방법.

청구항 99

제98항에서,

상기 질병은 간장병(hepatitis disease)인, 방법.

청구항 100

제99항에서,

상기 질병은 간경변(cirrhosis)인, 방법.

청구항 101

제99항에서,

상기 질병은 간부전인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 투석 시스템들 또는 장치들 및 방법들에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 투석액을 재생하기 위한 그리고 투석액 또는 한외여과액과 같은 유체의 총 부피를 계측하고 유체의 총 부피 또는 유동을 밸런싱하기 위한 시스템들 및 방법들에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 인간의 간 또는 콩팥이 그들의 정상적인 기능들을 수행하지 못할 때, 특정 물질들의 제거 또는 대사 작용의 불능은 신체 내에서 그들이 누적된다. 이들 물질은 물에 대한 그들의 용해도에 따라 수용성 및 불수용성(또는 단백질-결합성)으로 구분된다. 하나 이상의 기관들의 손상된 기능을 대체하기 위해 상이한 체외 절차들이 이용될 수 있다. 혈액투석은 역사적으로 신부전을 앓고 있는 환자들을 치료하기 위해 선호되는 수단이다. 이 목적을 위해, 반투성막에 의해 2개의 구획들로 구분되는 투석기가 사용된다. 투석기의 혈액 구획실을 통과하는 혈액은 반

투성막에 의해 투석기의 투석 구획실을 통과하는 투석액으로부터 분리된다. 생리학적 투석 유체는 환자의 혈액 내에서 그들의 레벨이 정상에 도달될 수 있도록 소정 농도의 필요한 전해질, 영양소 및 완충액을 포함해야만 한다.

[0003] 일상적인 혈액투석은 특히, 환자들이 신부전 증세가 동반하지 않으면 간부전을 앓고 있는 환자들에게는 거의 도움이 되지 않는다. 이것은 기본적으로, 대사 물질 예컨대, 빌리루빈, 담즙산, 구리 및 간부전에서 누적되는 기체, 호르몬 또는 약물을 포함하는 다른 물질들과 같은 기본 독소들이 단백질-결합성이므로 혈액투석에 의해 효과적으로 제거되지 않는다는 사실에 기인한다.

[0004] 간기능은 본질적으로 필수 단백질들의 합성과 주요 단백질-결합성 독소들의 제거라는 2개의 주요 기능들로 세분될 수 있다. 기본적으로 간 이식만이 현재 합성 기능을 대체할 수 있다. 소위, 바이오리액터들이 알려져 있지만, 이를 셀들은 정상적인 간 세포들의 합성 기능을 적어도 부분적으로 대체하고, 현재 실험적으로만 이용될 수 있을 뿐이고 그들의 기능은 여전히 불충분하다. 해독 기능을 대체할 수 있는 적절한 방법이 존재하지 않으므로, 간 기능을 회복하는데 소요되는 시간을 맞출 수 없기 때문에, 급성 간부전 환자들의 대략 20%에 대해서는 간 이식이 수행된다.

[0005] 단백질-결합성 물질들은 아마도 간성뇌증, 간 소양증(hepat ic pruritus) 및 간신증후군의 발병에 중요한 한몫을 한다. 대부분 알부민에 결합되는 이들 병원 물질들은, 폐놀 추출물들, 인돌 추출물들, 푸란 추출물들 또는 방향족 아미노산, 빌리루빈, C₄-C₇ 카르복실산, 메르캅탄, 디기톡신과 벤조디아제핀과 유사한 물질들, 및 구리 양이온, 알루미늄 양이온 또는 철 양이온을 포함하는 금속 양이온들과 같은 화합물을 포함한다. 여기서 가장 중요한 질병들 중 하나는 생명을 위협할 수 있고 및/또는 항구적인 피해를 줄 수 있는 간성뇌증이다. 1970년대 이후, 주로 투석법에 기반하여, 간의 해독 기능을 대체하기 위한 다양한 시도들이 있어 왔다.

[0006] 이를 단백질-결합성 물질들의 제거를 개선하기 위하여, 알부민은 혈액으로부터 반투성막을 투과하여 투석액까지 이동하는 비결합성 독소들을 결합시키기 때문에, 투석 유체 조성물은 알부민을 함유하도록 수정될 수 있다. 이러한 처치 방식은 종종 "알부민 투석"으로 명명된다. 투석 유체 내의 알부민의 존재는 혈액으로부터 단백질-결합성 물질들의 제거를 용이하게 한다. 알부민의 사용은 혈액 내의 단백질-결합성 독소들을 위한 주요한 캐리어 단백질로서 알부민의 기능에 기반한다.

[0007] Strange et al에 의한 EP 0,615,780 B1에 개시된 분자 흡착성 리서큘레이션 시스템(MARS)은 특별한 알부민-코팅된 투석 멤브레인을 이용한다. 재순환하는 알부민-함유 투석액은 투석에 의해 환자로부터 단백질-결합성 독소들이 제거되는 것을 방지하고 독소들을 위해 투석액 내의 알부민의 결합 장소들을 마련하기 위하여 2개의 흡착기 칼럼들(숯과 수지) 위로 통과된다(Strange et al., Artif. Organs 2002; 26:103-110).

[0008] 알부민 투석은 연속적인 혈액투석과 유사한 과정이다. 연속적인 신장 대체법의 특징은 느린(정상 투석의 30 l/h과 비교하여 1-2 l/h) 투석액 유동의 사용이다. 알부민 투석에서, 종래의 연속적인 신장 대체법과 비교하여, 5%의 용액을 만들기 위해 투석액에 알부민이 부가된다(Kreymann et al., J. Hepatol. 1999; 31:1080-1085). 알부민의 사용은 그것이 혈액 내의 단백질-결합성 독소들을 위한 주요한 캐리어 단백질로 되어 있다는 것에 근거한다.

[0009] 그러나, 상업적으로 입수할 수 있는 알부민은 매우 고가이다. 그러므로, 알부민-기반 시스템들은 매우 고가의 치료 형태들이다. 더군다나, 알부민-기반 투석 시스템들은 만족스럽지 않은 해독을 나타낸다. 평균적으로, 그들은 빌리루빈 레벨의 단백질-결합성 물질들을 위한 인정된 마커의 단지 30%의 감소를 제공한다. 알부민-기반 투석이 간성뇌증의 증상들을 개선하지만, 제한된 해독 치료율과 높은 치료비의 결과로서 수치들의 정상화는 달성될 수 없다.

[0010] 그 전체 내용이 인용에 의해 본 명세서에 통합되는, Kreymann의 미국 특허 번호 7,455,771, 8,480,899, 9,039,896 및 EP 1,867,354 B1은, 투석 시스템과 방법, 투석액 재생 유니트, 및 투석액 재생 방법을 개시한다. 또한, 그들은 예를 들어, 혈액 또는 혈장과 같은 생물학적 유체로부터 단백질-결합성 물질을 제거하기 위한 투석 수단을 개시한다. 이러한 투석 수단은 제거될 단백질-결합성 물질을 생물학적 유체 및/또는 투석액으로 가용성으로 하기 위한 적어도 하나의 수단, 및 생물학적 유체로부터 단백질-결합성 물질들을 제거하기 위한 방법을 포함한다.

[0011] 그 전체 내용이 인용에 의해 본 명세서에 통합되는, Kreymann et al의 미국 특허 번호 8,377,308, 8,574,438, 및 EP 2,214,752 B1은, 캐리어 물질들을 포함하는 투석액을 재생하기 위한 개선된 장치 및 방법을 개시한다. 개시된 투석액 재생 유니트들은 하나 이상의 캐리어 물질들을 포함하는 투석액을 재생하도록 구성된다. 투석액 재

생 유니트들은 제1 유동 경로와 제2 유동 경로를 포함한다. 제1 유동 경로는 제1 유동 경로 내에서 유동하는 투석액 속으로 산성 유체를 첨가하도록 구성된 제1 공급 유니트, 및 제1 공급 유니트의 하류에 위치된 해독 유니트를 구비한다. 해독 유니트는 제1 유동 경로 내에서 유동하는 산성 투석액으로부터 독소들을 제거하도록 구성된다. 제2 유동 경로는 제1 유동 경로와 평행하게 연장한다. 제2 유동 경로는 제2 유동 경로 내에서 유동하는 투석액에 알칼리성 유체를 첨가하도록 구성된 제2 공급 유니트, 및 제2 공급 유니트의 하류에 위치된 제2 해독 유니트를 구비한다. 제2 해독 유니트는 제2 유동 경로 내에서 유동하는 알카리화된 투석액으로부터 독소들을 제거하도록 구성된다.

[0012] 예를 들어, 혈액투석 시스템들, 알부민-투석 시스템, 혈액투석여과 시스템들과 같은 모든 체외 혈액 치료 시스템들에 관한 주요 이슈는 환자에게 부가되는 유체들과 환자로부터 빠져나오는 유체 사이의 유체 균형의 유지이다. 압력과 삼투력의 변화는 투석을 받는 동안 환자로부터 물이 추출되는 결과를 초래한다. IEC Norm 번호 60601-2-16 3(ed.3.0) 하위 조항 201.12.4.4.103은, 만성 투석을 위해, 투석 시스템에 투입되는 유체와 그로부터 유출되는 유체 사이의 최대 편차는 매 4시간 동안 $\pm 400\text{ml}$ 일 필요가 있음을 규정한다. 그러므로, 유체 균형 디바이스들은 필터 또는 투석 시스템의 비-혈액 측으로 펌핑되는 유체의 총 부피와 그로부터 빠져나오는 유체의 총 부피가 동일하게 되도록 보장하는 것을 시도한다. 일부의 경우들에서, 과외의 유체 특히, 물은 부가되는 유체의 양을 넘어서 환자로부터 배출되어야 한다. 이렇게 제거되는 과외의 유체는 한외여과액("UF")으로 명명될 수 있다. 한외여과액은 투석 시스템의 비-혈액 측으로부터 배출된 "폐기(waste)" 유체에 부가될 수 있다.

[0013] 그 전체 내용이 인용에 의해 본 명세서에 통합되는, Weigel et al.의 미국 특허 7,112,273은, 체외 혈액 치료 시스템을 위한 용적 측정에 의해 유량을 조절하기 위한 방법 및 디바이스를 포함하는 체외 혈액-회로를 위한 밸런싱 디바이스를 교사한다. 디바이스는 압력 신호를 수신하고 용량적으로 밸런싱된 유체들의 상대 유동율을 조절하는데 사용되는 보상 팩터를 계산한다. 예를 들어, 혈액여과 시스템에서, 폐기 및 대체 유체의 유동은 용적 측정으로 밸런싱될 수 있다. 한외여과액은 그러한 시스템의 바이пас 회로 내에서 펌핑될 수 있다. 한외여과액의 유동율은 보상 신호에 의해 조절될 수 있다. 유체들을 밸런싱하기 위한 이러한 알려진 디바이스의 단점들은 체외 혈액 치료 시스템의 체외 유체 회로 내의 누출이 부정확한 밸런싱으로 이어져서, 시스템에 의해 인식되지 않을 수 있다는 것이다.

[0014] 그 전체 내용이 인용에 의해 본 명세서에 통합되는, Peters et al.의 WO 2015/074974은, 혈액 치료 유니트를 포함하는 체외 혈액 치료 디바이스 내의 유체들의 밸런싱 디바이스 및 방법을 교사한다. 디바이스와 방법은 내부 유체 시스템의 모니터링에 기반한다. 내부 유체 시스템은 혈액 치료 유니트, 및 외부 유체 시스템을 포함한다. 외부 유체 시스템은 내부 유체 시스템에 신선한 유체를 공급하고 및/또는 폐기 유체를 그로부터 제거한다. 밸런싱 디바이스는 신선한 유체뿐만 아니라 여과액을 밸런싱하기 위한 스케일(scale)을 포함한다. 밸런싱 디바이스는 프로세싱 유니트를 가진 모니터링 디바이스를 포함한다. 모니터링 디바이스는 밸런싱 서포트에 공급되는 부피와 상관된 부피 또는 액체의 변수가 밸런싱 서포트로부터 제거되어야 할 액체의 부피 또는 부피-상관 변수와 비교되도록 구성된다. 밸런싱 서포트에 공급되는 유체의 부피 또는 부피-상관 변수와 밸런싱 서포트로부터 제거되는 유체의 부피 또는 부피-상관 변수의 비율에 기반하여, 부정확한 밸런싱이 식별될 수 있다. 유체들의 밸런싱을 위한 이러한 디바이스의 단점은 체외 혈액 치료 시스템의 체외 유체 회로 내의 누출이 시스템에 의해 인식될 수 없는 부정확한 밸런싱을 야기할 수 있다는 것이다.

[0015] 선행기술에 따른 하나의 투석 시스템에서, Gambro에 의한 MARS 시스템은 간 투석 시스템과 방법을 포함한다. 투석은 투석액을 리사이클시키기 위해 재순환 시스템을 사용하여 수행된다. 그러나, 투석 회로와 재순환 시스템은 분리되지 않는다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 따라서, 본 발명의 목적은 시스템 내의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하기에 유용한 밸런싱 시스템 또는 장치 또는 구성요소를 그 안에 포함하는 투석 장치 또는 시스템을 제공하여 선행기술의 단점을 극복하는 것이다.

[0017] 본 발명의 다른 목적은 투석 장치 또는 시스템 내의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하기 위한 개선된 방법들을 포함하는 투석 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0018] 본 발명은, 캐리어 물질들을 포함하는 투석액을 재생하도록 구성된 재생 유니트, 및 투석 시스템 내의 유체 또는 다수의 유체들의 총 부피 또는 유동을 밸런싱하기 위한 시스템, 수단 또는 유니트를 포함하는 장치 또는 투석 장치 또는 시스템을 제공한다.
- [0019] 또한, 본 발명은 대상을 투석하기 위한 방법 및 투석 장치 또는 시스템 내의 유체 또는 다수의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하기 위한 방법뿐만 아니라 특정 질병을 치료하기 위한 방법들을 제공한다.
- [0020] 제1 측면에서, 본 발명은, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 내의 생물학적 유체로부터 원치 않는 물질을 제거하기 위한 방법을 제공하고,
- [0021] a) 제거될 단백질-결합성 물질을 위한 흡착기(adsorber)를 포함하는 투석 유체에서 생물학적 유체를 반투성막을 통해 투석하는 단계;
- [0022] b) 제거될 단백질-결합성 물질을 위한 상기 흡착기의 결합 친화성이 낮아지고 제거될 물질이 용액에 용해하도록 상기 투석 유체를 조절하는 단계; 및
- [0023] c) 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하는 단계를 포함한다.
- [0024] 상기 b)의 투석액을 조절하는 단계는, 단백질-결합성 물질을 위한 상기 흡착기의 결합 친화성이 산, 염기 또는 투석가능 물질의 첨가에 의해, 희석에 의해, 염분의 변화에 의해, 파동을 이용한 조사(irradiation)에 의해 또는 가열에 의해, 수행될 수 있고, 제거될 단백질-결합성 물질이 용액에 용해될 수 있다. 생물학적 유체는, 예를 들어, 혈액 또는 혈장, 림프액, 뇌척수액 또는 관절액일 수 있다. 흡착기는 인간 혈청 알부민과 같은 알부민일 수 있고, 알부민은, 투석액 내에서 예를 들어, 대략 1-25 g/100ml, 바람직하게 1-10 g/100ml, 특히 바람직하게 1-3 g/100ml의 농도로 존재할 수 있다. 일부의 경우들에서, 염산은 상기 산일 수 있고, 수산화나트륨은 상기 염기일 수 있다. 또한, 일부의 경우들에서, 상기 방법은 제거될 단백질-결합성 물질을 투석액 및/또는 생물학적 유체에 결합하도록 구성된 하나 이상의 투석가능 화합물을 첨가하는 단계를 더 포함할 수 있다. 하나 이상의 투석가능 화합물은 예를 들어, 카페인 또는 예컨대, 페니실라민, 트리엔틴, 데페록사민, 프레페리프론(prefeprine), HBED, 비타민 C, BAL, DMPS 또는 DMSA와 같은 금속 양이온을 위한 칠레이트제(chelating agent)일 수 있다.
- [0025] 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동의 밸런싱은, 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들, 또는 심지어 모든 유체들의 중량의 측정에 의해 수행될 수 있다. 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동의 밸런싱은, 장치 또는 시스템 내의 유체의 상대적으로 일정한 부피를 유지하는데 효과적일 수 있다. 상대적으로 일정한 부피는, 예컨대, 투석 장치 또는 시스템의 작동 시작 전의 초기 작동 부피의 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 심지어 0.5%, 또는 0.2% 또는 0.1%이내일 수 있다. 또한, 상대적으로 일정한 부피는, 24시간 또는 48시간의 투석 기간동안 0.5, 0.25, 0.10, 0.15, 0.125 또는 0.10리터보다 더 작은 편차일 수 있다.
- [0026] 상기 c)의 밸런싱 단계는, 미리결정된 임계값을 초과하는 초기 시스템 중량의 편차가 감지될 때, 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템의 작동을 조절 또는 중단하는 단계를 더 포함할 수 있다. 작동의 조절 또는 중단은, 하나 이상의 유체의 유동을 조절하기 위해 장치 또는 시스템 내부에 마련된 하나 이상의 펌프들을 이용하여 수행될 수 있다. 하나 이상의 유체는, 예컨대, 투석액, 여과액, 한외여과액, 또는 산, 염기, 또는 투석가능 화합물의 용액과 같이, 장치 또는 시스템 내부에서 사용될 수 있는 임의의 유체일 수 있다.
- [0027] 밸런싱 단계는, 투석액과 같이, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템을 위해 사용될 수 있는 유체를 포함하는 제1 유체를 위한 제1 저장소, 및 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템으로부터 나오는 폐기 유체를 포함할 수 있는 제2 유체를 위한 제2 저장소를 적어도 구비하는 밸런싱 서포트 또는 컨테이너를 포함하는 밸런싱 장치 또는 시스템을 사용하여 수행될 수 있다. 제1 저장소는 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템과 유체 연통하기 위한 적어도 하나의 유체 출구를 가질 수 있다. 제2 저장소는 투석 장치 또는 시스템과 유체 연통할 수 있는 적어도 하나의 유체를 포함할 수 있다. 밸런싱 장치 또는 시스템은 밸런싱 서포트 또는 컨테이너의 중량을 측정할 수 있는 중량 측정 수단, 및 중량 측정 수단으로부터 무게 데이터를 수신하도록 구성된 컨트롤러를 더 포함할 수 있다. 제1 저장소와 제2 저장소를 적어도 구비하는 밸런싱 서포트 또는 컨테이너는 컨트롤러와 데이터 통신하는 중량 측정 수단의 로드 셀들과 중량 접촉되도록 유

지될 수 있다. 밸런싱 장치 또는 시스템은 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 내부의 총 유체 부피를 밸런싱하도록 구성될 수 있다. 총 유체 부피는 투석액과 같은 가용 유체 및 투석을 받는 대상 또는 환자로부터 나오는 폐기 유체를 포함할 수 있다.

[0028] 밸런싱 단계는, 예를 들어, 투석 장치 또는 시스템의 작동 전에, 컨테이너의 초기 시스템 중량(sw_0)을 정의하는 중량 측정 수단을 이용하여, 제1 저장소와 제2 저장소를 적어도 포함하는 밸런싱 서포트 또는 컨테이너의 총 중량의 측정을 포함할 수 있다. 컨테이너는 예컨대, 투석 회로를 위한 활성 물질의 농축물과 같은 추가적인 유체를 위한 적어도 하나의 부가적인 제3 또는 제4 저장소를 포함할 수 있다. 또한, 본 방법은, 초기 시스템 중량이 유지되거나, 미리정의된 과잉(surplus)으로 유지되거나, 미리정의된 손실(loss)로 유지되도록 제1 저장소 유체와 제2 저장소 유체를 위한 편평 수단을 제어하는 단계를 포함할 수 있다.

[0029] 본 발명의 방법들은, 예컨대 단일 컨테이너의 외부의 투석 회로를 위한 활성 물질의 농축액과 같은 추가적인 유체를 위한 적어도 하나의 부가적인 저장소 예컨대, 부가적인 제3, 제4, 또는 제5 저장소를 배치하는 단계를 더 포함할 수 있다. 적어도 하나의 부가적인 저장소 예를 들어, 부가적인 제3 또는 제4 저장소의 유체 출구는, 투석 장치 또는 시스템과 유체 연통이 될 수 있다. 이와 같이, 본 발명의 방법들은, 체외 혈액 치료 회로가 작동 중일 때, 부가적인 저장소로부터 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 및 시스템으로 제공되고 있는 임의의 유체 농축물을 용적 측정으로 측정하는 단계, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 및 시스템으로 유체 농축물이 제공되고 있을 때 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 및 시스템으로 제공되고 있는 유체 농축물의 중량을 그 농도와 임의의 시간에서 제공되는 부피에 기반하여 계산하는 단계, 및 재정의된 초기 시스템 중량을 얻기 위해 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 및 시스템으로 제공되고 있는 유체 농축물의 계산된 중량의 합산에 의해 컨테이너의 초기 시스템 중량을 재계산하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0030] 일부 저장소들은 중량 측정 수단에 의해 중량이 측정되는 유밀(fluid tight) 컨테이너의 외부에 위치될 수 있는 반면, 투석 장치 또는 시스템으로 공급되는 유체들의 총량은 밸런싱 계산에 포함된다. 그러므로, 본 발명의 방법들은 컨테이너의 중량에 실질적으로 끊임없이 비교되는 실질적으로 끊임없이 정정되는 시스템 중량을 제공한다. 투석 환자 또는 대상으로부터 얻어진 임의의 폐기 또는 과잉 유체는 (폐기 또는 여과) 저장소 예컨대, 제2 저장소에 수거된다. 환자로부터 추출되는 유체(한의여과액) 또는 환자에 남아 있는 유체(볼루스) 만이 밸런싱 방법에 의해 인식된다. 그러한 유체들은 초기 시스템 중량의 과잉 또는 손실이다. 따라서, 임의의 가능할 수도 있는 측정 오차는 극적으로 감소된다.

[0031] 제2 측면에서, 본 발명은 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템을 제공하고,

[0032] a) 생물학적 유체 회로(3);

[0033] b) 투석 유체 회로(2);

[0034] c) 제거될 단백질-결합성 물질의 가용화 수단(4,6,8,9);

[0035] d) 투석, 여과 또는 투석여과(diafiltration) 디바이스(5); 및

[0036] e) 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체의 부피 또는 유동을 밸런싱하도록 구성된 밸런싱 시스템 또는 장치를 포함한다.

[0037] 장치 또는 시스템 내의 투석 유체는 흡착기 예컨대, 생물학적 유체로부터 제거될 단백질-결합성 물질을 위한 인간 혈청 알부민과 같은 알부민을 포함할 수 있다. 인간 혈청 알부민과 같은 흡착기는 대략 1-25 g/100ml, 바람직하게 1-10 g/100ml, 특히 바람직하게 1-3 g/100ml의 농도로 마련될 수 있다. 제거될 단백질-결합성 물질의 가용화 수단(4,6,8,9)은 투석 유체의 pH를 조절하기 위한 하나 이상의 디바이스들(4)을 포함할 수 있다. 투석 유체의 pH를 조절하기 위한 디바이스(4)는 염기를 첨가하거나 산을 첨가하도록 구성될 수 있다. 제1 디바이스(4)는 투석 유체의 폐하를 조절(pH = 1-6.5, 바람직하게 pH = 2.5-5)할 수 있다. 제2 디바이스(4)는 투석 유체의 폐하(pH=8-13)를 조절할 수 있다. pH를 조절하기 위한 제1 디바이스와 제2 디바이스(4)는, 투석, 여과 또는 투석여과를 위한 적어도 하나의 디바이스(5)가 제1 디바이스(4)의 하류 및 제2 디바이스(4)의 상류에 마련되는 방식으로 투석 회로에 배치될 수 있다. 하나, 두 개, 세 개 또는 그 이상의 다른 투석, 여과 또는 투석여과 디바이스(5)는 예컨대, 생물학적 유체 회로(3)에 마련될 수 있다.

[0038]

제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템은, 제거될 단백질-결합성 물질의 제2 가용화 수단(4,6,7,8,9)를 더 포함할 수 있다. 제거될 단백질-결합성 물질의 제2 가용화 수단(4,6,7,8,9)은, 생물학적 유체 또는 투석 유체와 같은 유체의 온도를 조절하기 위한 디바이스(6), 투석 유체 또는 생물학적 유체와 같은 유체의 염분을 회석 또는 변화시키는 대용제(substitute)를 첨가하기 위한 디바이스(7), 제거될 단백질-결합성 물질에 결합하는 투석가능 화합물을 첨가하기 위한 디바이스(8), 또는 투석 유체 또는 생물학적 유체와 같은 유체를 파장을 이용하여 조사하기 위한 디바이스(9)일 수 있다. 온도를 조절하기 위한 디바이스(6)는 가열 또는 냉각 디바이스일 수 있고, 가열 디바이스(6)는 가열 장치, 마이크로웨이브 장치 또는 적외선 장치일 수 있다. 가열 디바이스(6)는 생물학적 유체를 적어도 대략 35°C, 40°C, 또는 45°C까지 가열하도록 구성될 수 있다. 유사하게, 냉각 디바이스(6)는 냉각 유니트를 포함할 수 있다. 투석 유체 또는 생물학적 유체와 같은 유체를 가열하기 위한 디바이스(6) 및/또는 투석 유체 또는 생물학적 유체와 같은 유체를 냉각하기 위한 디바이스(6)는 생물학적 유체 회로(3)에 마련될 수 있다. 조사 디바이스(9)는 초음파 장치, 전기장 또는 자기장 장치일 수 있다. 나아가서, 제거될 단백질-결합성 물질을 가용화하기 위한 적어도 하나의 수단(4,6,7,8,9)은 생물학적 유체 회로(3)에 마련될 수 있다. 일부의 경우들에서, 가열 디바이스(6)는 pH를 조절하기 위한 디바이스(4) 또는 대용제를 첨가하기 위한 디바이스(7)의 하류에 마련되고, 가열 디바이스(6)는 입구로부터 투석 유체 회로(2) 또는 생물학적 유체 회로(3)까지의 상류에 마련될 수 있다.

[0039]

제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하도록 구성된 밸런싱 시스템 또는 장치는, 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들 또는 심지어 모든 유체들의 중량을 측정하도록 구성될 수 있다. 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하도록 구성된 시스템 또는 디바이스는, 장치 또는 시스템 내의 유체의 상대적으로 일정한 부피를 유지하는데 효과적일 수 있다. 상대적으로 일정한 부피는 예컨대, 투석 장치 또는 시스템의 작동 전의 초기 작동 부피의 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 심지어 0.5% 또는 0.2% 또는 0.1% 이내일 수 있다. 또한, 상대적으로 일정한 부피는 24시간 또는 48시간의 투석 기간 경과 후 0.5, 0.25, 0.10, 0.05, 0.125 또는 0.1 리터보다 더 작은 편차일 수 있다.

[0040]

장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하도록 구성된 밸런싱 장치 또는 시스템은, 미리정의된 임계값을 초과하는 초기 시스템 중량의 편차가 감지될 때, 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템의 작동을 조절 또는 중단하도록 구성될 수 있다. 조절 또는 중단 작동은 하나 이상의 유체의 유동을 조절하기 위해 장치 또는 시스템에 마련된 하나 이상의 펌프들을 사용하여 수행될 수 있다. 하나 이상의 유체는 예를 들어, 투석액, 여과액, 한의여과액, 또는 산, 염기, 또는 투석 가능 화합물의 용액과 같이 장치 또는 시스템에서 사용될 수 있는 임의의 유체일 수 있다.

[0041]

밸런싱 장치 또는 시스템은 투석 유체와 같은 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템을 위한 가용 유체를 포함하는 제1 유체를 위한 제1 저장소, 및 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템으로부터 나오는 폐기 유체를 포함하는 제2 유체를 위한 제2 저장소를 적어도 구비하는 밸런싱 서포트 또는 컨테이너를 포함할 수 있다. 제1 저장소는 투석 장치 또는 시스템과 유체 연통하기 위한 적어도 하나의 유체 출구를 구비할 수 있다. 제2 저장소는 투석 장치 또는 시스템과 유체 연통하는 적어도 하나의 유체를 포함할 수 있다. 밸런싱 장치 또는 시스템은 밸런싱 서포트 또는 컨테이너의 중량을 측정하기 위한 중량 측정 수단, 및 중량 측정 수단으로부터 나오는 무게 데이터를 수신하도록 구성된 컨트롤러를 더 포함할 수 있다. 그 안에 포함된 적어도 하나의 제1 저장소와 제2 저장소를 구비하는 밸런싱 서포트 또는 컨테이너는, 컨트롤러와 데이터 통신하는 중량 측정 수단의 로드 셀들과 중량 접촉하도록 구성될 수 있다. 밸런싱 장치 또는 시스템은 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 내부의 총 유체 부피를 밸런싱하도록 구성될 수 있다. 총 유체 부피는 투석 유체와 같은 가용 유체 및 투석을 받는 대상 또는 환자로부터 나오는 폐기 유체를 포함할 수 있다.

[0042]

투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하도록 구성된 밸런싱 장치 또는 시스템은, 예를 들어, 중량 측정 수단을 사용하여, 투석 장치 또는 시스템이 작동하기 전에, 컨테이너의 초기 시스템 중량(sw_0)을 정의하기 위하여 적어도 제1 저장소와 제2 저장소를 포함하는 밸런싱 서포트 또는 컨테이너의 총 중량을 측정하도록 구성될 수 있다. 컨테이너는 투석 회로를 위한 활성 물질의 농축물과 같은 추가적인 유체를 위한 적어도 하나의 부가적인 저장소 예컨대, 부가적인 제3 또는 제4 저장소를 포함할 수 있다. 또한, 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하도록 구성된 밸런싱 장치 또는 시스템은, 초기 시스템 중량이 유지되거나, 미리결정된 과정으로 유지되거나, 미리결정된 손실로 유지되도록 제1 저

장소 유체 및 제2 저장소 유체를 위한 펌핑 수단을 포함할 수 있다.

[0043] 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하도록 구성된 밸런싱 장치 또는 시스템은, 단일 컨테이너의 외부의 투석 회로를 위한 활성 물질의 농축물과 같은 추가적인 유체를 위한 적어도 하나의 부가적인 제3 또는 제4 저장소를 더 포함할 수 있다. 적어도 하나의 부가적인 제3 또는 제4 저장소의 유체 출구는 투석 장치 또는 시스템과 유체 연통될 수 있다. 이와 같이, 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하도록 구성된 밸런싱 장치 또는 시스템은, 체외 혈액 치료 회로가 작동할 때, 부가적인 저장소로부터 투석 장치 및 시스템으로 제공되고 있는 임의의 유체 농축물을 측정하고, 유체 농축물이 투석 장치 및 시스템으로 제공되고 있을 때 임의의 시간에서 제공되는 부피 및 그 농도에 기반하여 투석 장치 및 시스템에 제공되고 있는 유체 농축물의 중량을 계산하고, 재정의된 초기 시스템 중량을 얻기 위하여 투석 장치 및 시스템으로 제공되고 있는 유체 농축물의 계산된 중량의 합산에 의해 컨테이너의 초기 시스템 중량을 재계산하도록 구성된다.

[0044] 일부 저장소들은 중량 측정 수단에 의해 측정되는 유밀 컨테이너의 외부에 위치될 수 있고, 투석 장치 또는 시스템으로 제공되는 모든 유체들의 양은 밸런싱 계산에 포함된다. 그러므로, 본 발명에 따른 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하도록 구성된 밸런싱 장치 또는 시스템은, 컨테이너 또는 밸런싱 서포트의 중량에 실질적으로 끊임없이 비교되는 실질적으로 끊임없이 정정되는 시스템 중량을 제공하는데 효과적이다. 투석 환자 또는 대상으로부터 얻어진 임의의 폐기 또는 과잉 유체는 제2(폐기 또는 여과) 저장소와 같은 저장소에 수거된다. 환자로부터 추출되는 유체(한외여과액) 또는 환자 내에 남아 있는 유체(볼루스) 만이 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하도록 구성된 디바이스에 의해 인식된다. 그러한 유체들은 초기 시스템 중량의 과잉 또는 손실이다. 따라서, 임의의 가능할 수 있는 측정 오차가 극적으로 감소된다.

[0045] 제3 측면에서, 본 발명은 투석 장치 또는 시스템을 제공하고,

[0046] (a) 생물학적 유체 회로(3,76);

[0047] (b) 투석액 회로(2);

[0048] (c) 투석기(22A, 22B, 64A, 64B);

[0049] (d) 투석액 재생 유니트(29, 74); 및

[0050] (e) 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하도록 구성된 밸런싱 장치 또는 시스템을 포함한다.

[0051] 생물학적 유체는 예컨대, 혈액 또는 혈장, 림프액, 뇌척수액 또는 관절액일 수 있다. 투석 장치 또는 시스템은 투석액 회로의 일부일 수 있는 투석액 저장소를 더 포함할 수 있다. 투석액 재생 유니트는 투석액을 재생하기 위하여 그리고 재생된 투석액을 투석액 저장소로 재공급하기 위하여 투석액 저장소로부터 투석액을 배출시키도록 구성될 수 있다. 유사하게, 투석액 재생 유니트는 연속적인 또는 단속적인 작동으로 투석액을 재생하도록 구성될 수 있다. 또한, 투석액 재생 유니트는 투석액 회로에 통합될 수 있다.

[0052] 투석기는 생물학적 유체 회로의 일부인 생물학적 유체 구획실, 투석액 회로의 일부인 투석액 유체 구획실, 및 생물학적 유체 구획실과 투석액 유체 구획실을 분리하는 반투과막을 포함할 수 있다.

[0053] 투석 장치 및 시스템은 생물학적 유체 또는 투석액 유체로 교체 유체를 공급하도록 구성된 교체 유니트를 더 구비할 수 있다. 교체 유체는 하나 이상의 전해질, 영양소, 또는 완충제를 포함할 수 있다.

[0054] 캐리어 물질들을 포함하는 투석액을 재생하기 위한 투석액 재생 유니트(29, 74)는, (i) 제1 유동 경로(37) 내를 유동하는 투석액에 산성 유체(39)를 첨가하도록 구성된 제1 공급 유니트, 및 (ii) 제1 공급 유니트(37) 내를 유동하는 산성화된 투석액으로부터 독소를 제거하도록 구성되고, 제1 공급 유니트의 하류에 위치된 해독 유니트를 포함하는 (a) 제1 유동 경로(37); 및 (i) 제2 유동 경로(38) 내를 유동하는 투석액에 알칼리성 유체(41)를 공급하도록 구성된 제2 공급 유니트, 및 (ii) 제2 유동 경로(38) 내를 유동하는 알칼리화된 투석액으로부터 독소를 제거하도록 구성되고, 제2 공급 유니트의 하류에 위치된 제2 해독 유니트를 포함하는 제2 유동 경로(38)를 포함할 수 있다. 제2 유동 경로(38)는 제1 유동 경로(37)에 평행하게 연장할 수 있다.

[0055] 제1 공급 유니트에 의해 첨가되는 산성 유체는 염산, 황산 및 아세트산의 적어도 하나일 수 있고, 제2 공급 유니트에 의해 첨가되는 알칼리성 유체는 수산화나트륨 용액과 수산화칼륨 용액의 적어도 하나일 수 있다. 제1 공

급 유니트는 제1 유동 경로 내의 투석액의 pH를 1 내지 7, 바람직하게 2.5 내지 5.5로 조절하도록 구성될 수 있다. 제2 공급 유니트는 제2 유동 경로 내의 투석액의 pH를 7 내지 13, 바람직하게 8 내지 13으로 조절하도록 구성될 수 있다. 일부 경우들에서, 제1 유동 경로 내의 투석액의 pH를 감소시키면, 자유(free) 독소와 자유(free) 캐리어 물질에 대한 독소-캐리어-복합체의 농도비가 투석액 내에 존재하는 적어도 하나의 독소를 위한 자유 독소에 이익이 되도록 이동됨으로써 투석액 내의 자유 독소들의 농도를 증가시킨다. 유사하게, 제2 유동 경로 내의 투석액의 pH를 증가시키면, 자유 독소와 자유 캐리어 물질에 대한 독소-캐리어-복합체의 농도비가 투석액 내에 존재하는 적어도 하나의 독소를 위한 자유 독소에 이익이 되도록 이동됨으로써 투석액 내의 자유 독소의 농도를 증가시킨다. 제2 해독 유니트는 자유 독소를 적어도 부분적으로 제거하도록 구성될 수 있다.

[0056] 제1 유동 경로와 제2 유동 경로의 적어도 하나는 해독 유니트의 상류에 위치된 온도 규제 유니트를 더 포함할 수 있다. 온도 규제 유니트는 투석액의 온도를 증가 또는 감소시키도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 투석액의 온도를 증가시키는 변화에 의해, 자유 독소와 자유 캐리어 물질에 대한 독소-캐리어-복합체의 농도비는 투석액 내의 적어도 하나의 독소를 위한 자유 독소에 이익이 되도록 이동됨으로써 투석액 내의 자유 독소의 농도를 증가시킨다.

[0057] 독소는 물질대사 생성물, 빌리루빈, 담즙산, 약물, 전해질, 호르몬, 지질(lipid), 비타민, 폐놀, 황산염, 미네랄, 또는 가스의 어느 하나일 수 있다. 캐리어 물질은 예를 들어, 알부민, 인간 혈청 알부민, 동물 알부민, 유전자 조작 알부민, 글로불린, 또는 지질 단백질과 같은 단백질; 탄소 입자; 글리코사이드; 핵산(또는 그 추출물); 지방산; 지방; 탄소 분자; 나노입자; 메모리 플라스틱; 메모리 금속; 수지; 이차 플랜트 물질 또는 천연 소스로부터 추출된 다른 착화합물; 탄수화물 또는 합성 화합물(폴리머)일 수 있다.

[0058] 해독 유니트 및 제2 해독 유니트는 재생 투석기들로서 또는 한외여과 디바이스들로서 또는 투석여과 디바이스들로서 구현될 수 있다. 해독 유니트와 제2 해독 유니트는 각각 여과 펌프 및 각각의 해독 유니트로부터 배출 유체를 빼내도록 구성된 배출 도관을 구비할 수 있다. 제1 유동 경로는 제1 유동 경로를 통해 투과액을 펌핑하도록 구성된 제1 펌프를 구비할 수 있다. 유사하게, 제2 유동 경로는 제2 유동 경로를 통해 투석액을 펌핑하도록 구성된 제2 펌프를 구비할 수 있다. 제1 펌프와 제2 펌프는 서로 독립적으로 작동할 수 있다. 일부 경우들에서, 제1 유동 경로에 의해 공급되는 산성화된 투석액은 제2 유동 경로에 의해 공급되는 알칼리화된 투석액과 병합될 수 있다. 유사하게, 일부 경우들에서, 제1 유동 경로에 의해 공급되는 산성화된 투석액이 제2 유동 경로에 의해 공급되는 알칼리화된 투석액과 병합되면, 재생된 투석액의 유동이 제공된다. 재생된 투석액은 6 내지 11 사이, 바람직하게 6.9 내지 9.4 사이의 pH를 가질 수 있다. 투석액 재생 유니트는 재생된 투석액의 유동의 pH값을 결정하도록 구성된 적어도 하나의 센서 유니트를 더 구비할 수 있다.

[0059] 투석 재생 유니트는 다수의 절환 밸브들을 더 구비할 수 있다. 작동의 제1 단계(phase) 동안, 절환 밸브들은 제1 해독 유니트가 제1 유동 경로 내에 포함되고 제2 해독 유니트가 제2 유동 경로 내에 포함되도록 설정될 수 있다. 일부 경우들에서, 작동의 제2 단계 동안, 절환 밸브들은 제2 해독 유니트가 제1 유동 경로 내에 포함되고 제2 해독 유니트가 제2 유동 경로 내에 포함되도록 설정될 수 있다. 일부 경우들에서, 절환 밸브들은 산성화된 투석액이 제1 해독 유니트와 제2 해독 유니트에 교호적으로 공급되고, 알칼리화된 투석액이 제2 해독 유니트와 제1 해독 유니트에 교호적으로 공급되도록 작동된다. 유사하게, 절환 밸브들은 주기적으로 절환될 수 있다.

[0060] 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하기 위한 밸런싱 장치 또는 시스템은, 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들 또는 심지어 모든 유체들의 중량을 측정하도록 구성될 수 있다. 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하기 위한 밸런싱 장치 또는 시스템은, 투석 장치 또는 시스템 내부의 유체의 상대적으로 일정한 부피를 유지하는데 효과적일 수 있다. 상대적으로 일정한 부피는 예를 들어, 투석 장치 또는 시스템이 작동하기 전의 초기 작동 부피의 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 심지어 0.5% 또는 0.2% 또는 0.1%일 수 있다. 또한, 상대적으로 일정한 부피는 24시간 또는 48시간의 투석 기간 경과 후 0.5, 0.25, 0.10, 0.15, 0.025 또는 0.01 리터보다 더 작은 편차일 수 있다.

[0061] 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하기 위한 밸런싱 장치 또는 시스템은, 초기 시스템 중량의 편차가 미리정의된 임계값 이상으로 감지될 때, 투석 장치 또는 시스템의 작동을 조절, 수정 또는 중단하도록 구성될 수 있다. 조절, 수정 또는 중단 작동은 하나 이상의 유체의 유동을 조절하기 위하여 밸런싱 장치 또는 시스템 내부에 제공된 하나 이상의 펌프들을 사용하여 수행될 수 있다. 하나 이상의 유체는 예를 들어, 투석액, 여과액, 한외여과액, 또는 산, 염기, 또는 투석가능 화합물의 용액과 같이 투석 장치 또는 시스템 내부에서 사용될 수 있는 임의의 유체일 수 있다.

[0062] 밸런싱 장치 또는 시스템은 투석 유체와 같이 투석 장치 또는 시스템을 위한 가용 유체를 포함하는 제1 유체를

위한 제1 저장소, 및 투석 장치 또는 시스템으로부터 나오는 폐기 유체를 포함할 수 있는 제2 유체를 위한 제2 저장소를 적어도 구비하는 밸런싱 서포트 또는 컨테이너를 구비할 수 있다. 제1 저장소는 투석 장치 또는 시스템과 유체 연통하기 위한 적어도 하나의 유체 출구를 가질 수 있다. 제2 저장소는 투석 장치 또는 시스템과 유체 연통하는 적어도 하나의 유체를 포함할 수 있다. 밸런싱 장치 또는 시스템은 밸런싱 서포트 또는 컨테이너의 중량을 측정하기 위한 중량 측정 수단, 및 중량 측정 수단으로부터 나오는 무게 데이터를 수신하도록 구성된 컨트롤러를 더 구비할 수 있다. 그 안에 포함된 적어도 제1 저장소와 제2 저장소를 구비하는 밸런싱 서포트 또는 컨테이너는, 컨트롤러와 데이터 통신하는 중량 측정 수단의 로드 셀들과 중량 접촉된다. 밸런싱 장치 또는 시스템은 투석 장치 또는 시스템 내부의 총 유체 부피를 밸런싱하도록 구성될 수 있다. 총 유체 부피는 투석 유체와 같은 가용 유체 및 투석받는 대상 또는 환자로부터 나오는 폐기 유체를 포함할 수 있다.

[0063] 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하기 위한 밸런싱 시스템 또는 장치는, 예를 들어, 중량 측정 수단을 이용하여, 투석 장치 또는 시스템이 작동하기 전에, 컨테이너의 초기 시스템 중량(sw_0)을 정의하기 위하여, 적어도 제1 저장소와 제2 저장소를 포함하는 밸런싱 서포트 또는 컨테이너의 총 중량을 측정하도록 구성될 수 있다. 컨테이너는 투석 회로를 위한 활성 물질의 농축물과 같은 추가적인 유체를 위한 적어도 하나의 부가적인 저장소 예컨대, 제3 또는 제4 저장소를 포함할 수 있다. 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하기 위한 밸런싱 장치 또는 시스템은, 초기 시스템 중량이 유지되거나, 미리정의된 과잉으로 유지되거나, 미리정의된 손실로 유지되도록 제1 저장소 유체와 제2 저장소 유체를 위한 펌핑 수단을 포함할 수 있다.

[0064] 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하기 위한 밸런싱 장치 또는 시스템은, 예컨대, 단일의 컨테이너의 외부의 투석 회로를 위한 활성 물질의 농축물과 같은 추가적인 유체를 위한 적어도 하나의 부가적인 저장소 예컨대, 제3 또는 제4 저장소를 더 구비할 수 있다. 적어도 하나의 부가적인 제3 또는 제4 저장소의 유체 출구는 투석 장치 또는 시스템과 유체 연통될 수 있다. 이와 같이, 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하기 위한 밸런싱 장치 또는 시스템은, 투석 장치 또는 시스템이 작동할 때 부가적인 저장소로부터 투석 장치 또는 시스템으로 제공되고 있는 임의의 유체 농축물을 용적 측정으로 계측하고, 유체 농축물이 투석 장치 또는 시스템으로 제공될 때 임의의 시간에 제공되는 부피 및 그 밀도에 기반하여 투석 장치 또는 시스템으로 제공되고 있는 유체 농축물의 중량을 계산하고, 재계산된 초기 시스템 중량을 얻기 위하여 투석 장치 또는 시스템으로 제공되고 있는 유체 농축물의 계산된 중량의 합산에 의해 컨테이너의 초기 시스템 중량을 재계산하도록 구성될 수 있다.

[0065] 일부 저장소들은 중량 측정 수단에 의해 중량이 측정되는 유밀 컨테이너의 외측에 위치될 수 있는 한편, 투석 장치 또는 시스템으로 제공되는 모든 유체들의 양은 밸런싱 계산에 포함된다. 그러므로, 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하기 위한 밸런싱 장치 또는 시스템은, 컨테이너 또는 밸런싱 서포트의 중량에 실질적으로 끊임 없이 비교되는 실질적으로 끊임 없이 정정된 시스템 중량의 제공에 효과적이다. 투석 환자 또는 대상으로부터 얻어진 임의의 폐기 또는 과잉 유체는 제2(폐기 또는 여과물) 저장소와 같은 저장소로 수거된다. 환자로부터 추출된 유체(한외여과액) 또는 환자 내에 남아 있는 유체(볼루스) 만이 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하도록 구성된 디바이스에 의해 인식된다. 그러한 유체들은 초기 시스템 중량의 과잉 또는 손실이다. 따라서, 임의의 가능할 수도 있는 측정 오차가 극적으로 감소된다.

[0066] 제4 측면에서, 본 발명은 투석 장치 또는 시스템(160)에서 사용가능한 제1 유체를 위한 제1 저장소(101) 및 투석 장치 또는 시스템(160)으로부터 나오는 제2 유체를 위한 제2 저장소(102)를 적어도 수납하기 위한 수납 공간을 가진 제1 컨테이너(100)를 구비하는 투석 장치 또는 시스템(160) 내의 유체들의 유동을 밸런싱하기 위한 장치 또는 시스템(9)을 제공하고, 제1 저장소(101)는 투석 장치 또는 시스템(160)과 유체 연통하는 적어도 하나의 유체 출구(103)를 구비하고, 제2 저장소는 투석 장치 또는 시스템과 유체 연통하는 적어도 하나의 유체 출구(105), 중량 측정 수단(130), 및 투석 장치 또는 시스템 내부의 하나 이상의 유체의 유동 또는 부피를 밸런싱하기 위해 중량 측정 수단(130)으로부터 데이터를 수신하도록 구성된 컨트롤러(140)를 구비한다. 컨테이너(100)는 수납 공간을 가질 수 있다. 수납 공간은, 실질적으로 유밀의 바닥 및 측벽들을 적어도 구비할 수 있다. 컨테이너(100)는 실질적으로 강성 구조물로 형성될 수 있고, 그것은 예를 들어, 유밀 필름, 포일, 또는 라미네이트와 같은 하나 이상의 재료로 형성된 유밀 라이닝이 제공될 수 있다. 또한, 컨테이너(100)는 유밀 코팅(110) 또는 유밀 코팅(110)과 유밀 라이닝(111) 모두가 제공될 수 있다. 컨테이너(100)의 수납 공간의 최대 적재 용량은 제1 저장소(101)와 제2 저장소(102)를 합친 최대 적재 용량을 일반적으로 초과하고, 컨테이너(100)의 수납 공간(109)은 적어도 80 리터, 적어도 100 리터 또는 심지어 적어도 120 리터의 적재 용량을 가질 수 있다. 컨테이너

(100)는 이동 가능할 수 있고, 컨테이너(100)의 바닥부(108)에 배치된 적어도 3개 또는 4개의 롤러들(112)을 구비할 수 있고, 이들 롤러들(112)의 적어도 하나는 하나 이상의 롤러들(112)의 이동을 규제하기 위한 브레이크부재(114)가 설치될 수 있다. 컨테이너(100)는 접을 수 있고, 열적으로 절연처리될 수 있다.

[0067] 중량 측정 수단(130)은 하나 이상의 로드 셀들(132)을 포함할 수 있다. 하나 이상의 로드 셀들(132)은 롤러들(112)의 하나와 연관될 수 있고, 하나 이상의 로드 셀들(132)은 롤러(112)와 컨테이너의 바닥부(108)의 강성 작용점 사이에 배치된다. 또한, 로드 셀들(131)은 플런저 부재(153) 상에 위치될 수 있다.

[0068] 일부 경우들에서, 컨테이너(100)는 로드 셀들(132)을 컨트롤러(140)에 연결하기 위한 중량 측정 수단(130)의 인터페이스(115)를 포함할 수 있다. 컨테이너(100)는 제1 및 제2 저장소들(101, 102)을 투석 장치 또는 시스템(160)에 연결하는, 컨테이너(100) 내부의 록킹 및 안내 유체 라인들(104, 106)를 위한 하나 이상의 서포팅 요소들(116)을 포함할 수 있다. 또한, 제1 및 제2 저장소들(101, 102)의 적어도 하나 또는 부가적인 저장소에는 가스 분리기가 설치될 수 있다. 저장소들(101, 102)의 유체 출구들(103)과 유체 입구들(105)은 굴곡(bending)과 뒤틀림(kinking)에 실질적으로 견딜 수 있다. 또한, 서포트 하우징(150)은 컨테이너(100, 100.1)를 위해 제공될 수 있다. 서포트 하우징(150)은 2개의 사이드들에 배치되고 서포트 하우징(150)의 입구 개구(151)의 반대되는 2개의 측벽들(152.1, 152.2)을 구비할 수 있다. 적어도 하나의 로드 셀(131)은 컨테이너(100, 100.1)의 적어도 하나의 강성 작용점(81)과 중량 접촉하기 위해 상기 측벽들(152.1, 152.2)의 각각에 연관될 수 있다. 일부 또는 모든 로드 셀들(131)은 플런저 부재(153) 상에 위치될 수 있다. 플런저 부재들(153)은 각각의 측벽들(152.1, 152.2)에 연결될 수 있고 제1 위치(154.1)와 제2 위치(154.2) 사이에서 직선으로 이동할 수 있다. 유사하게, 플런저 부재들(153)은 적어도 제2 위치(154.2)에서, 하나 이상의 록킹 부재들(155.1, 155.2)에 의해 직선 이동 방향에 직교하는 하나 이상의 방향들에 붙잡힐 수 있다. 중량 측정 수단(130)은 서포트 하우징(150)에 배치된 중량 측정 플레이트(133)를 포함할 수 있고, 중량 측정 플레이트(133)는 컨테이너(100, 100.1)가 위치될 수 있는 서포트 하우징(150)의 플로어(floor)를 형성할 수 있다.

[0069] 밸런싱을 위한 장치 또는 시스템은 제3, 제4, 제5, 또는 다른 부가적인 저장소들(93, 94, 95, 96)을 구비할 수 있고, 그러한 제3, 제4, 제5 또는 다른 부가적인 저장소들은 컨테이너의 수납 공간(109) 내부에 또는 컨테이너의 외부에 마련될 수 있다. 하나 이상의 제3, 제4, 제5, 또는 다른 부가적인 저장소들(93, 94, 95)은 유체의 pH를 조절하기 위한 유용한 용액, 투석액의 성분으로서 유용한 용액, 한외여과액, 예를 들어, 알부민 또는 글루코스와 같은 투석액의 성분들을 위한 안정제로서 유용한 용액을 포함하도록 구성될 수 있다. 투석액은 장치 또는 투석 장치 또는 시스템 속으로 재순환될 수 있다. 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 또는 다른 부가적인 저장소들의 하나 이상(예, 103, 105)으로부터의 유출은 각각의 저장소들의 실질적으로 가장 낮은 지점들에 위치될 수 있다. 하나 이상의 저장소는 하나 이상의 포트를 더 구비할 수 있다. 하나 이상의 포트는 그 안에 포함된 유체의 pH, 농도, 밀도 또는 온도를 측정하거나, 저장소로부터 나오는 공기 또는 유체를 흡입하기 유용한 도구를 포함하도록 구성될 수 있다. 유사하게, 그 안에 포함된 유체의 pH, 농도, 밀도 또는 온도를 측정하거나, 저장소로부터 나오는 공기 또는 유체를 흡입하기 유용한 도구는, 밸런싱을 위한 장치 또는 시스템 내부의 하나 이상의 튜브들 또는 연결부들 내부에 마련될 수 있다. 저장소들은 즉시 교환 가능할 수 있고, 예를 들어, 4-8시간, 10시간, 12시간, 24시간 또는 48시간 후에 변경되도록 구성될 수 있다.

[0070] 컨트롤러(140)는, 측정되고 밸런싱된 중량의 편차가 미리정의된 임계값 이상일 때, 투석 장치 또는 시스템의 작동을 중단, 수정 또는 조절하도록 구성될 수 있다. 미리결정된 임계값 이상의 측정되고 밸런싱된 중량의 편차는 반복적으로, 실질적으로 연속적으로 또는 심지어 연속적으로 측정된다. 따라서, 컨트롤러는 투석 장치 또는 시스템 내부의 투석 유체, 투석액, 농축물 또는 대용제와 같은 하나 이상의 유체들의 다양하거나 상이한 유동 속도들이 가능하도록 작동될 수 있다.

[0071] 밸런싱 장치 또는 시스템은 하나 이상의 펌프들(예, 101.1, 102.1)을 포함할 수 있고, 하나 이상의 펌프들은 실질적으로 폐쇄(closed) 펌프일 수 있다. 하나 이상의 펌프들은 투석액을 제1 저장소로부터 투석 장치 또는 시스템까지 펌핑하도록 작동될 수 있다. 유사하게, 하나 이상의 펌프들은 한외여과액을 투석 장치 또는 시스템으로부터 제2 저장소까지 펌핑하도록 작동될 수 있다.

[0072] 제5 측면에서, 본 발명은 투석 장치 또는 시스템 내의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하기 위한 시스템에 사용하기 적절한 컨테이너(100, 100.1)를 제공한다. 컨테이너는 실질적으로 유밀일 수 있는 바닥부(108)와 측벽들(118, 119.1, 119.2) 및 중량을 측정할 수 있는 중량 측정 수단(130)으로 실질적으로 구성된다. 컨테이너는 적어도 제1 및 제2 저장소(101, 102)를 수납하기 위한 수납 공간(109)을 구비할 수 있다. 수납 공간(109)의 최대 적재 용량은 제1 저장소(101)와 제2 저장소(102)가 합해진 최대 적재 용량 넘을 수 있다. 컨테이너(100, 100.1)는

강성 구조물을 가질 수 있고, 접을 수 있고, 열적으로 절연처리될 수 있다. 강성 구조물은 유밀 필름, 포일 및 라미네이트 중의 하나 이상의 재료들로부터 형성된 유밀 라이닝(111)이 제공될 수 있다. 또한, 강성 구조물은 유밀 코팅(110)이 마련될 수 있고, 일부 경우들에서, 강성 구조물은 유밀 코팅(110)과 유밀 라이닝(111)이 모두 마련될 수 있다. 수납 공간(109)은 적어도 80 리터, 적어도 100 리터 또는 적어도 120 리터의 적재 용량을 가질 수 있다.

[0073] 컨테이너(100, 100.1)는 이동 가능할 수 있고, 컨테이너(100, 100.1)의 바닥부(108)에 배치된 적어도 2개 또는 3개 또는 4개의 롤러들(112)을 구비할 수 있다. 하나 이상의 롤러들(112)은 적어도 하나의 롤러(112)를 제동하기 위한 브레이크 부재(114)가 설치될 수 있다. 컨테이너(100, 100.1)는 중량 측정 수단(130)에 유용한 하나 이상의 로드 셀들(132)을 더 포함할 수 있고, 하나 이상의 로드 셀들(132)은 롤러들(112)의 하나와 연관될 수 있다. 각각의 로드 셀(132)은 롤러(112)와 컨테이너(100, 100.1)의 바닥부(108)의 강성 작용점(81) 사이에 배치될 수 있다. 사실상, 로드 셀들(132)의 각각은 롤러들(112)의 하나와 연관될 수 있고, 로드 셀들(132) 각각은 롤러(112)와 컨테이너(100, 100.1)의 바닥부(108)의 강성 작용점(81) 사이에 배치될 수 있다. 유사하게, 로드 셀들(132)의 각각은 롤러들(112)에 통합될 수 있다.

[0074] 컨테이너(100, 100.1)는 컨트롤러(140)에 컨테이너(100, 100.1)의 로드 셀들(132, 133)을 연결하기 위한 중량 측정 수단(130)의 인터페이스(115)를 포함할 수 있다. 또한, 컨테이너(100, 100.1)는 컨테이너(100, 100.1) 내부에 배치된 하나 이상의 유체 라인들(예, 104, 106)을 롤링 및 안내하기 위한 하나 이상의 지지 요소들(116)을 포함할 수 있다. 유체 라인들(104, 106)은 제1 및 제2 저장소들(101, 102)을 투석 장치 또는 시스템(160)에 연결하도록 구성될 수 있다.

[0075] 컨테이너(100, 100.1)는 바닥부(108)로부터 상승하는 측벽(118, 119.1, 119.2)에 배치된 도어 부재(117, 117.1, 117.2)를 포함할 수 있고, 도어 부재(117, 117.1, 117.2)는 측벽(118, 119.1, 119.2)의 면적의 적어도 10% 또는 15% 또는 20% 또는 25%를 점유할 수 있다. 컨테이너(100, 100.1)는 바닥부(108)에 반대되는 컨테이너(100, 100.1)의 끝단에 회동되게 장착될 수 있는 강성 커버 요소(120), 및 비-회동 위치에서 커버 요소(120)를 붙잡기 위해 컨테이너(100, 100.1)에 배치된 롤링 수단(121.1, 121.2)을 더 포함할 수 있다. 강성 커버 요소(120)는 적어도 하나의 개구(123)가 설치될 수 있다. 컨테이너(100, 100.1)는 컨테이너(100, 100.1)의 수납 공간을 수직으로 또는 수평으로 별개의 구획실들(125.1, 125.2)로 구획하기 위해 컨테이너(100, 100.1)의 내부에 배치된 적어도 하나의 파티션(124.1)을 더 포함할 수 있다. 파티션(124.1)은 컨테이너(100, 100.1)의 벽들(118, 119.1, 119.2)의 적어도 하나에 대해 경사(a)를 가질 수 있다. 또한, 컨테이너(100, 100.1)는 서포트 하우징(150)에 위치될 수 있다.

[0076] 제6 측면에서, 본 발명은 투석 장치 또는 시스템 내의 유체의 유동 또는 부피를 밸런싱하기 위한 방법을 제공하고, 이 방법은,

[0077] (a) 투석장치 또는 시스템이 작동하기 전에 투석 장치 또는 시스템에 존재하는 유체들의 총 중량을 측정하는 단계;

[0078] (b) 작동 중에 투석 장치 또는 시스템에 부가된 하나 이상의 유체들의 총 중량을 측정하는 단계; 및

[0079] (c) 투석 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 유동을 조절하는 단계를 포함한다.

[0080] 작동 중에 투석 장치 또는 시스템에 부가된 하나 이상의 유체들의 총 중량을 측정하는 단계는, 그러한 하나 이상의 유체들의 중량을 직접적으로 측정함으로써 수행될 수 있고 또는 그러한 부가된 하나 이상의 유체들의 부피를 용적 측정으로 직접적으로 측정하고 잘 알려진 계산들에 의해 용적 측정을 중량 측정으로 변환함으로써 수행될 수 있다.

[0081] 방법은 투석 장치 또는 시스템(160)에서 사용가능한 제1 유체를 위한 제1 저장소(101) 및 투석 장치 또는 시스템으로부터 나오는 제2 유체를 위한 제2 저장소(102)의 적어도 어느 하나를 컨테이너(100) 내에 배치하는 단계를 더 포함할 수 있다. 제1 저장소(101)의 유체 출구와 제2 저장소(102)의 유체 출구는 투석 장치 또는 시스템(170)과 유체 연통될 수 있다. 컨테이너는 중량 측정 수단(130)과 중량 접촉하여 위치될 수 있고, 중량 측정 수단(130)은 컨트롤러(140)와 데이터 통신 방식으로 배치될 수 있다. 방법은 투석 장치 또는 시스템이 작동하기 전에 적어도 제1 저장소(101)와 제2 저장소(102)를 포함하는 컨테이너(100)의 총 중량을 측정함으로써 컨테이너(100)의 초기 시스템 중량(sw_0)을 정의하는 단계를 더 포함할 수 있다. 방법은 초기 시스템 중량(sw_0, sw_r)을 유지하고, 미리정의된 과잉(UF)으로 초기 시스템 중량(sw_0, sw_r)을 유지하거나, 미리정의된 손실(L)로 초기 시스템

중량(sw_0 , sw_r)을 유지하기 위하여, 제1 유체 및 제2 유체를 위한 펌프 수단(102.1, 102.2)을 제어하는 단계를 더 포함할 수 있다. 초기 시스템 중량(sw_0 , sw_r)의 편차가 미리정의된 임계값(T) 이상으로 컨트롤러에 의해 감지될 때, 생물학적 유체 회로(170)의 작동은 조절 및 중단될 수 있다.

[0082] 본 발명의 방법은 예를 들어, 단일 컨테이너(100) 외부의 투석 장치 또는 시스템에서 사용할 수 있는 활성 물질의 농축물과 같은 추가적인 유체를 위한 적어도 하나의 부가적인 저장소(93, 94, 95)를 배치하는 단계를 더 포함할 수 있다. 그러한 경우들에서, 부가적인 저장소(93, 94, 95)의 유체 출구는 일반적으로 투석 장치 또는 시스템과 유체 연통된다. 그러한 경우들에서, 방법은 투석 장치 또는 시스템이 작동중일 때 부가적인 저장소(93, 94, 95)로부터 투석 장치 또는 시스템까지의 임의의 유체를 용적 측정으로 측정하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이와 같이, 본 방법은 예를 들어, 산 또는 염기 유체 농축물과 같이 투석 장치 또는 시스템에서 사용할 수 있는 유체와 같은 유체의 중량을 그 밀도 및 공급되는 부피에 기반하여 계산하는 단계를 포함할 수 있다. 유사하게, 본 방법은, 예컨대, 산 또는 염기 유체 농축물과 같이 투석 장치 또는 시스템에 부가되고, 투석 장치 또는 시스템에서 사용할 수 있는 유체와 같은 유체의 계산된 중량을 합하여 컨테이너의 초기 시스템 중량을 재계산함으로써 다시정의된 초기 시스템 중량(sw_r)을 제공하는 단계를 포함할 수 있다.

[0083] 제7 측면에서, 본 발명은 대상을 투석하기 위한 방법을 제공하고, 그 방법은,

[0084] a) 대상(subject)으로부터 나오는 생물학적 유체를 생물학적 유체 회로를 통해 통과시키는 단계;

[0085] b) 제거될 단백질-결합성 물질을 위한 흡착기를 포함하는 투석 유체에서 생물학적 유체를 반투성막을 통해 투석시키는 단계;

[0086] c) 제거될 단백질-결합성 물질을 위한 흡착기의 결합 친화성이 낮아지고 제거될 물질이 용액에 용해되도록 투석 유체를 조절하는 단계; 및

[0087] d) 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하는 단계를 포함하고, 대상의 유체 부피는 실질적으로 일정하게 유지된다.

[0088] 단백질-결합성 물질을 위한 흡착기의 결합 친화성이, 산, 염기 또는 투석가능 물질의 첨가에 의해, 희석에 의해, 염분의 변화에 의해, 과장을 이용한 조사에 의해 또는 가열에 의해 수행될 수 있고, 제거될 단백질-결합성 물질이 용액에 용해되는 방식으로 투석 유체가 조절된다. 생물학적 유체는, 예컨대 혈액 또는 혈장, 립프액, 뇌척수액 또는 관절액일 수 있다. 흡착기는 인간 혈청 알부민과 같은 알부민일 수 있고, 알부민은 투석 유체 내에 예컨대, 대략 1-25 g/100ml, 바람직하게 1-10 g/100ml, 특히 바람직하게 1-3 g/100ml 농도로 존재할 수 있다. 일부 경우들에서, 염산은 산일 수 있고, 황산은 염기일 수 있다. 또한, 일부 경우들에서, 방법은 제거될 단백질-결합성 물질에 결합하도록 구성된 하나 이상의 투석가능 화합물을 투석 유체 및/또는 생물학적 유체에 첨가하는 단계를 더 포함할 수 있다. 하나 이상의 투석가능 화합물은 예컨대, 카페인 또는 페니실라민, 트리엔틴, 데페록사민, 프리페리프론, HBED, 비타민 C, BAL, DMPS 또는 DMSA와 같은 금속 양이온을 위한 퀼레이트제일 수 있다.

[0089] 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동의 밸런싱은, 투석 장치 또는 시스템 내부의 하나 이상의 유체들, 또는 심지어 모든 유체들의 중량의 측정에 의해 수행될 수 있다. 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동의 밸런싱은 장치 또는 시스템 내의 유체의 상대적으로 일정한 부피를 유지하는데 효과적일 수 있다. 상대적으로 일정한 부피는 예컨대, 투석 장치 또는 시스템이 작동하기 전의 초기 작동 부피의 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 심지어 0.5% 또는 0.2% 또는 0.1% 이내일 수 있다. 또한, 상대적으로 일정한 부피는 24시간 또는 48시간의 투석 기간 경과 후 0.5, 0.25, 0.10, 0.05, 0.025 또는 0.01리터보다 더 작은 편차일 수 있다.

[0090] 밸런싱은, 초기 시스템 중량의 편차가 미리결정된 임계값을 넘어서 감지될 때, 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템의 작동을 조절 또는 중단하는 것을 포함할 수 있다. 작동의 조절 또는 중단은, 하나 이상의 유체의 유동을 조절하기 위해 장치 또는 시스템 내부에 마련된 하나 이상의 펌프들을 이용하여 수행될 수 있다. 하나 이상의 유체는 예컨대, 투석액, 여과액, 한외여과액, 또는 산, 염기, 또는 투석가능 화합물의 용액과 같이, 장치 또는 시스템에서 사용될 수 있는 임의의 유체일 수 있다.

[0091] 밸런싱은 투석 유체와 같이, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템을 위해 이용할 수 있는 유체를 포함하는 제1 유체를 위한 제1 저장소, 및 제거될 단백질-결합성 물

질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템으로부터 나오는 폐기 유체를 포함할 수 있는 제2 유체를 위한 제2 저장소를 적어도 구비하는 밸런싱 서포트 또는 컨테이너를 포함하는 밸런싱 장치 또는 시스템을 이용하여 수행될 수 있다. 제1 저장소는 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템과 유체 연통하기 위한 적어도 하나의 유체 출구를 가질 수 있다. 제2 저장소는 투석 장치 또는 시스템과 유체 연통하는 적어도 하나의 유체 입구를 포함할 수 있다. 밸런싱 장치 또는 시스템은, 밸런싱 서포트 또는 컨테이너의 중량을 측정하기 위한 중량 측정 수단, 및 중량 측정 수단으로부터 중량 데이터를 수신하도록 구성된 컨트롤러를 더 포함할 수 있다. 그 안에 포함된 적어도 제1 및 제2 저장소를 구비하는 밸런싱 서포트 또는 컨테이너는 컨트롤러와 데이터 통신하는 중량 측정 수단의 로드 셀들과 중량 접촉될 수 있다. 밸런싱 서포트 또는 컨테이너는 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 내의 총 유체 부피를 밸런싱하도록 구성될 수 있다. 총 유체 부피는 투석 유체와 같은 가용 유체 및 투석받는 대상 또는 환자로부터 나오는 폐기 유체를 포함할 수 있다.

[0092] 밸런싱은, 예컨대, 중량 측정 수단을 사용하여, 컨테이너의 초기 시스템 중량(sw_0)을 정의하기 위하여, 투석 장치 또는 시스템이 작동하기 전에, 적어도 제1 및 제2 저장소들을 포함하는 밸런싱 서포트 또는 컨테이너의 총 중량을 측정하는 단계를 포함할 수 있다. 컨테이너는 투석 회로를 위한 활성 물질의 농축물과 같은 추가적인 유체를 위한 적어도 하나의 부가적인 저장소 예컨대, 제3 또는 제4 저장소를 포함할 수 있다. 또한, 방법들은 초기 시스템 중량이 유지되거나, 미리결정된 과잉으로 유지되거나, 미리정의된 손실로 유지되도록 제1 저장소 유체와 제2 저장소 유체를 위한 펌핑 수단을 제어하는 단계를 포함할 수 있다.

[0093] 방법들은 단일의 컨테이너의 외부의 투석 회로를 위한 활성 물질의 농축물과 같은 추가적인 유체를 위한 적어도 하나의 부가적인 저장소 예컨대, 제3 또는 제4 저장소를 배치시키는 단계를 포함할 수 있다. 예컨대, 적어도 하나의 부가적인 제3 또는 제4 저장소의 유체 출구는 투석 장치 또는 시스템과 유체 연통될 수 있다. 이와 같이, 방법들은 체외 혈액 치료 회로가 작동할 때 부가적인 저장소로부터 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템으로 제공되고 있는 임의의 유체 농축물을 용적 측정으로 측정하는 단계, 유체 농축물이 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템으로 제공되고 있을 때 임의의 시간에서 제공되는 부피와 밀도에 기반하여 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템으로 제공되는 유체 농축물의 중량을 계산하는 단계, 및 재정의된 초기 시스템 중량을 얻기 위해 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템으로 공급되고 있는 유체 농축물의 계산된 중량을 합산함에 의해 컨테이너의 초기 시스템 중량을 재계산하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0094] 일부 저장소들은 중량 측정 수단에 의해 중량이 측정되는 유밀 컨테이너의 외측에 위치될 수 있는 반면, 투석 장치 또는 시스템으로 제공되고 있는 모든 유체들의 양은 밸런싱 계산에 포함된다. 그러므로, 본 방법들은 컨테이너의 중량에 실질적으로 끊임없이 비교되는 실질적으로 끊임없이 정정되는 시스템 중량을 제공한다. 투석 환자 또는 대상으로부터 얻어진 임의의 폐기 또는 과잉 유체는 예컨대, 제2 저장소와 같은 (폐기 또는 여과물) 저장소에 수거된다. 환자로부터 추출된 유체(한외여과액) 또는 환자 내에 남아 있는 유체(볼루스) 만이 밸런싱 방법에 의해 인식된다. 그러한 유체들은 초기 시스템 중량의 과잉 또는 손실이다. 따라서, 임의의 가능할 수 있는 측정 에러가 극적으로 감소된다.

[0095] 제8 측면에서, 본 발명은 생물학적 유체 내의 단백질-결합성 물질의 원치 않는 누적으로 특징짓는 질병을 치료하기 위한 방법을 제공하고, 이 방법은,

[0096] a) 대상으로부터 나오는 생물학적 유체를 생물학적 유체 회로를 통해 통과시키는 단계;

[0097] b) 제거될 단백질-결합성 물질을 위한 흡착기를 포함하는 투석 유체에서 반투성막을 통해 생물학적 유체를 투석시키는 단계;

[0098] c) 제거될 단백질-결합성 물질을 위한 흡착기의 결합 친화성이 낮아지고 제거될 물질이 용액에 용해되도록 투석 유체를 조절하는 단계; 및

[0099] d) 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체의 부피 또는 유동을 밸런싱하는 단계를 포함하고,

[0100] 대상의 유체 부피는 실질적으로 일정하게 남아 있다.

[0101] 생물학적 유체 내의 단백질-결합성 물질의 원치 않는 누적으로 특징짓는 질병은, 예컨대, 간성 뇌증, 간경변 또

는 간부전과 같은 간 또는 콩팥 질병일 수 있다. 단백질-결합성 물질을 위한 흡착기의 결합 친화성이, 산, 염기 또는 투석가능 물질의 첨가에 의해, 희석에 의해, 염분의 변화에 의해, 파장을 이용한 조사에 의해 또는 가열에 의해 수행될 수 있고, 제거될 단백질-결합성 물질이 용액에 용해되는 방식으로 투석 유체는 조절된다. 생물학적 유체는, 예컨대 혈액 또는 혈장, 럼프액, 뇌척수액 또는 관절액일 수 있다. 흡착기는 인간 혈청 알부민과 같은 알부민일 수 있고, 알부민은 투석 유체 내에 예컨대 대략 1-25 g/100ml, 바람직하게 1-10 g/100ml, 특히 바람직하게 1-3 g/100ml의 농도로 존재할 수 있다. 일부 경우들에서, 염산은 산일 수 있고, 황산은 염기일 수 있다. 또한, 일부 경우들에서, 방법은 제거될 단백질-결합성 물질에 결합하도록 구성된 하나 이상의 투석가능 화합물을 투석 유체 및/또는 생물학적 유체에 첨가하는 단계를 더 포함할 수 있다. 하나 이상의 투석가능 화합물은 예컨대, 카페인 또는 페니실라민, 트리엔틴, 데페록사민, 프리페리프론, HBED, 비타민 C, BAL, DMPS 또는 DMSA와 같은 금속 양이온을 위한 칼레이트제일 수 있다.

[0102] 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 내의 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동의 밸런싱은, 투석 장치 또는 시스템 내부의 하나 이상의 유체들, 또는 심지어 모든 유체들의 중량의 측정에 의해 수행될 수 있다. 하나 이상의 유체들의 부피 또는 유동의 밸런싱은 장치 또는 시스템 내의 유체의 상대적으로 일정한 부피를 유지하는데 효과적일 수 있다. 상대적으로 일정한 부피는 예컨대, 투석 장치 또는 시스템이 작동하기 전의 초기 작동 부피의 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 심지어 0.5% 또는 0.2% 또는 0.1% 이내일 수 있다. 또한, 상대적으로 일정한 부피는 24시간 또는 48시간의 투석 기간 경과 후 0.5, 0.25, 0.10, 0.05, 0.025 또는 0.01리터보다 더 작은 편차일 수 있다.

[0103] 밸런싱은, 초기 시스템 중량의 편차가 미리결정된 임계값 이상으로 감지될 때, 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템의 작동을 조절 또는 중단하는 것을 포함할 수 있다. 작동의 조절 또는 중단은, 하나 이상의 유체의 유동을 조절하기 위해 장치 또는 시스템 내부에 마련된 하나 이상의 펌프들을 이용하여 수행될 수 있다. 하나 이상의 유체는 예컨대, 투석액, 여과액, 한외여과액, 또는 산, 염기, 또는 투석가능 화합물의 용액과 같이, 장치 또는 시스템에서 사용될 수 있는 임의의 유체일 수 있다.

[0104] 밸런싱은 투석 유체와 같이, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템을 위해 이용할 수 있는 유체를 포함하는 제1 유체를 위한 제1 저장소, 및 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템으로부터 나오는 폐기 유체를 포함할 수 있는 제2 유체를 위한 제2 저장소를 적어도 구비하는 밸런싱 서포트 또는 컨테이너를 포함하는 밸런싱 장치 또는 시스템을 이용하여 수행될 수 있다. 제1 저장소는 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템과 유체 연통하기 위한 적어도 하나의 유체 출구를 가질 수 있다. 제2 저장소는 투석 장치 또는 시스템과 유체 연통하는 적어도 하나의 유체 입구를 포함할 수 있다. 밸런싱 장치 또는 시스템은, 밸런시 서포트 또는 컨테이너의 중량을 측정하기 위한 중량 측정 수단, 및 중량 측정 수단으로부터 중량 데이터를 수신하도록 구성된 컨트롤러를 더 포함할 수 있다. 그 안에 포함된 적어도 제1 및 제2 저장소를 구비하는 밸런싱 서포트 또는 컨테이너는 컨트롤러와 데이터 통신하는 중량 측정 수단의 로드 셀들과 중량 접촉될 수 있다. 밸런싱 서포트 또는 컨테이너는 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 내의 총 유체 부피를 밸런싱하도록 구성될 수 있다. 총 유체 부피는 투석 유체와 같은 가용 유체 및 투석을 당하는 대상 또는 환자로부터 나오는 폐기 유체를 포함할 수 있다.

[0105] 밸런싱은, 예컨대, 중량 측정 수단을 사용하여 컨테이너의 초기 시스템 중량(sw_0)을 정의하기 위하여, 투석 장치 또는 시스템이 작동하기 전에, 적어도 제1 및 제2 저장소들을 포함하는 밸런싱 서포트 또는 컨테이너의 총 중량을 측정하는 단계를 포함할 수 있다. 컨테이너는 투석 회로를 위한 활성 물질의 농축물과 같은 추가적인 유체를 위한 적어도 하나의 부가적인 저장소 예컨대, 제3 또는 제4 저장소를 포함할 수 있다. 또한, 방법들은 초기 시스템 중량이 유지되도록, 미리결정된 과정으로 유지되도록, 또는 미리정의된 손실로 유지되도록 제1 저장소 유체와 제2 저장소 유체를 위한 펌핑 수단을 제어하는 단계를 포함할 수 있다.

[0106] 방법들은 단일의 컨테이너의 외부의 투석 회로를 위한 활성 물질의 농축물과 같은 추가적인 유체를 위한 적어도 하나의 부가적인 저장소 예컨대, 제3 또는 제4 저장소를 배치시키는 단계를 포함할 수 있다. 예컨대, 적어도 하나의 부가적인 제3 또는 제4 저장소의 유체 출구는 투석 장치 또는 시스템과 유체 연통될 수 있다. 이와 같이, 방법들은 체외 혈액 치료 회로가 작동할 때 부가적인 저장소로부터 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템으로 제공되고 있는 임의의 유체 농축물을 용적 측정으로 측정하는 단계, 유체 농축물이 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템으로 제공되고 있을 때 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장

치 또는 시스템으로 제공되는 유체 농축물의 중량을 임의의 시간에서 제공되는 부피와 밀도에 기반하여 계산하는 단계, 및 재정의된 초기 시스템 중량을 얻기 위해 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템으로 공급되고 있는 유체 농축물의 계산된 중량을 합산함에 의해 컨테이너의 초기 시스템 중량을 재계산하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0107] 일부 저장소들은 중량 측정 수단에 의해 중량이 측정되는 유밀 컨테이너의 외측에 위치될 수 있는 반면, 투석 장치 또는 시스템으로 제공되고 있는 모든 유체들의 양은 밸런싱 계산에 포함된다. 그러므로, 본 방법들은 컨테이너의 중량에 실질적으로 끊임 없이 비교되는 실질적으로 끊임 없이 정정되는 시스템 중량을 제공한다. 투석 환자 또는 대상으로부터 얻어진 임의의 폐기 또는 과잉 유체는 예컨대, 제2 저장소와 같은 (폐기 또는 여과물) 저장소에 수거된다. 환자로부터 추출된 유체(한의여과액) 또는 환자 내에 남아 있는 유체(볼루스) 만이 밸런싱 방법에 의해 인식된다. 그러한 유체들은 초기 시스템 중량의 과잉 또는 손실이다. 따라서, 임의의 가능할 수 있는 측정 에러가 극적으로 감소된다.

도면의 간단한 설명

[0108] 도 1은 생물학적 유체 회로, 투석기를 가진 투석 회로, 투석액 재생 유니트, 및 밸런싱 장치 또는 시스템을 구비하고, 투석 장치 또는 시스템 내부의 유체의 pH와 온도를 조절하기 위한 수단이 마련된, 투석 장치 또는 시스템의 개략도이다.

도 2는 가열 디바이스, 냉각 디바이스 및 장치 또는 시스템에 대용제를 첨가하기 위한 디바이스를 구비하는 투석 장치 또는 시스템의 개략도이다.

도 3은 장치 또는 시스템 내의 pH를 조절하기 위한 디바이스들을 구비하는 투석 장치 또는 시스템의 개략도이다.

도 4는 가열 디바이스, 냉각 디바이스, pH를 조절하기 위한 디바이스들 및 장치 또는 시스템 내의 대용제를 부가하기 위한 디바이스를 구비하는 투석 장치 또는 시스템의 개략도이다.

도 5는 투석 시스템의 개략적 블록다이어그램이다.

도 6a는 투석 장치 또는 시스템의 일 실시예의 상세도를 도시한다.

도 6b는 투석액 저장소를 구비하는 투석 장치 또는 시스템의 다른 실시예의 상세도를 도시한다.

도 7은 제1 위치에서, 서포트 하우징 내부에 위치된 컨테이너를 구비하는 투석 장치 또는 시스템과 밸런싱 장치 또는 시스템의 도면이다.

도 8은 제2 위치에서, 서포트 하우징 내부에 위치된 컨테이너를 구비하는 투석 장치 또는 시스템과 밸런싱 장치 또는 시스템의 도면이다.

도 9는 도 7의 III-III 선을 따른 단면도이다.

도 10은 도 8의 IV-IV 선을 따른 단면도이다.

도 11은 도 7 내지 도 10의 컨테이너의 개략적 측면도이다.

도 12는 내부 구조를 볼 수 있는 투명한 측벽을 구비하는 도 11의 컨테이너의 측면도이다.

도 13a는 도 7의 VII 부위에 따른 컨테이터의 벽 부분의 일 실시예의 확대 단면도이다.

도 13b는 도 7의 VII 부위에 따른 컨테이터의 벽 부분의 다른 실시예의 확대 단면도이다.

도 13c는 도 7의 VII 부위에 따른 컨테이터의 벽 부분의 또 다른 실시예의 확대 단면도이다.

도 14는 도 7 내지 도 13의 컨테이너의 평면도이다.

도 15는 밸런싱 장치 또는 시스템을 위한 다른 컨테이너의 개략적 정면도이다.

도 16은 서포트 하우징 내부에 위치된 컨테이너를 가진 투석 장치 또는 시스템의 개략적 정면도이다.

도 17은 밸런싱 장치 또는 시스템을 위한 다른 컨테이너의 투명한 측면도이다.

도 18은 밸런싱 장치 또는 시스템을 위한 다른 컨테이너의 투명한 측면도이다.

도 19는 밸런싱 장치 또는 시스템을 위한 다른 컨테이너의 정면도이다.

도 20은 밸런싱 장치 또는 시스템을 위한 다른 컨테이너의 배면도이다.

도 21은 도 20에 따른 컨테이너의 접힌 상태를 도시한다.

도 22는 도 11의 XIV 부위에 따른 컨테이너의 룰러의 확대도이다.

도 23은 밸런싱 장치 또는 시스템과 투석 장치 또는 시스템의 개략적 구성도이다.

도 24는 밸런싱 방법의 기능을 예시하는 도면이다.

도 25는 일 실시예에 따른 투석 장치 또는 시스템을 나타내는 도면이다.

도 26은, 크로스 스위치 및 유체(예, pH)를 측정하기 위한 수단을 구비하고, 다른 실시예에 따른 투석 장치 또는 시스템을 나타내는 도면이다.

도 27은 또 다른 실시예에 따른 투석 장치 또는 시스템을 나타내는 도면이다.

도 28은 또 다른 실시예에 따른 투석 장치 또는 시스템을 나타내는 도면이다.

도 29는 또 다른 실시예에 따른 투석 장치 또는 시스템을 나타내는 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0109]

본 발명의 방법들과 시스템들은 다음과 같은 구성요소들과 단계들을 포함한다. 본 발명의 다른 특징들, 그 성질 및 다양한 장점들은 첨부된 도면들과 아래의 바람직한 실시예들의 상세한 설명으로부터 더 명백해진다.

[0110]

제거될 단백질-결합성 물질

[0111]

"단백질-결합성 물질" 또는 "제거될 단백질-결합성 물질"은 예컨대, 알부민과 같이 단백질에 결합하는 크고 작은 임의의 분자 또는 성분을 의미한다. 결합성은 특정 또는 불특정일 수 있고, 강한 친화성 또는 현저한 친화성 또는 약한 친화성을 가질 수 있다. 단백질은 예를 들어, 인간 혈청 알부민과 같은 알부민일 수 있다. 그러므로, "단백질-결합성 물질" 또는 "제거될 단백질-결합성 물질"은 임의의 측정가능하거나 관측가능한 친밀성을 가진 인과 혈청 알부민과 같은 알부민에 결합하는 크고 작은 임의의 분자 또는 성분을 포함한다. 알부민에 결합하는 그러한 물질들의 상세한 예시는, Peters, T의 "알부민에 관한 모든 것: 생화학, 유전학 및 의학적 적용" 1995; 뉴욕: 아카데믹 프레스, 제3장에 의해 제공된다. 예시적인 제거될 단백질-결합성 물질은 양성자(H⁺), 수산화 이온(OH⁻), 및 예컨대 O₂, CO₂, N₂, Ar, CO, He, Ne, Ne 및 CH₄와 같은 기체들을 포함한다.

[0112]

Fasano의 Life 2005: 57(12):787-796은, 인간 혈청 알부민의 리간드 결합성을 교시한다. 인간 혈청 알부민은 혈장 내에서 가장 중요한 단백질이고, 다수의 사이트들에 있는 상이한 클래스의 리간드들을 결합한다. 인간 혈청 알부민은 다양한 화합물을 위한 창고를 제공하고, 다양한 약물들의 약물동태학에 영향을 미치고, 일부 리간드들을 불편한 방위로 유지하여 그들의 대사 개량을 제공하고, 잠재적 독소들을 무해하게 만들어 그들을 폐기 장소로 이송시키고, 인간 혈청의 대부분의 산화방지 능력을 차지한다. 단량체 인간 혈청 알부민의 구형 도메인 구조 결합은 다량체 단백질의 그것들을 연상시키는 입체적 성질의 근간이다.

[0113]

표 1은 "단백질-결합성 물질" 또는 "제거될 단백질-결합성 물질"의 용어들의 범위 내에 드는 일부 예시적인 분자들 또는 성분들의 목록을 일부 보고된 연합 상수들과 함께 제공한다.

표 1

[0114]

화합물	연합 상수, K _A
	(M ⁻¹)
장쇄(Long-chain)	(1-69) x 10 ⁷
지반산°	
아이코사노이드(Eicosanoids)	7 x 10 ⁴
(PGE ₁)	
담즙산	(3-200) x 10 ³
스테로이드	

코르티솔	5×10^3
프로게스테론	3.6×10^5
테스토스테론	2.4×10^4
알도스테론	3.2×10^3
빌리루빈	9.5×10^7
헤마틴	1.1×10^8
L-티록신	1.6×10^6
L-트립토판	1.0×10^4
25-OH-	6×10^5
비타민 D3	
t-25-(OH) ₂ -	5×10^4
비타민 D3	
아쿠오코발아민	2×10^7
풀산	9×10^2
아스코르브산염	3.5×10^4
구리(II)	1.5×10^{16}
아연(II)	3.4×10^7
칼슘	15.1×10^2
마그네슘	1×10^2
염화물	7.2×10^2

[0115] 일부민의 내생성 리간드들의 일부 예들은, 예컨대 지방성 지방산(Bhattacharya *et al.*, (2000) *J. Mol. Biol.* 303:721-732; Petitpas, *et al.*, (2001) *J. Mol. Biol.* 314:955-960; Kragh-Hansen, *et al.*, (2006) *J. Mol. Biol.* 363:702-712); Hamilton, *Biochim. Biophys. Acta* (2013) 1830:5418-5426; Fujiwara *et al.*, (2013) *Biochim. Biophys. Acta* 1830:5427-5434), 비블루민과 혜민(Zunszain *et al.*, (2008) *J. Mol. Biol.* 381:394-406; Wardell *et al.*, (2002) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 291:813-819; Zunszain *et al.*, (2003) *BMC Struct. Biol.* 3:6; Tsuchida *et al.*, (2009) *Bioconjug. Chem.* 20:1419-1440), 갑상샘 호르몬(Petitpas *et al.*, (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:6440-6445), 레티놀산과 래티노산(N'soukpoe-Kossi *et al.*, (2007) *Int. J. Biol. Macromol.* 40:484-490), 요독소(Sakai *et al.*, (1995) *Biol. Pharm. Bull.* 18:1755-1761; Ghuman *et al.*, (2005) *J. Mol. Biol.* 353:38-52), Cys³⁴ (Kragh-Hansen, *et al.*, (2002) *Biol. Pharm. Bull.* 24:695-704), 호모시스테인 티오락톤(메티오닐-tRNA, 및 내피세포 안에 형성된 S-니트로소호모키스타인으로부터 형성된(Glowacki, *et al.*, (2004) *J. Biol. Chem.* 279:10864-10871), 산화질소(NO) (Ishima *et al.*, (2013) *BioMed Res. Int. Article ID 353892*), Cu²⁺ and Ni²⁺ (Rozga *et al.*, (2007) *J. Biol. Inorg. Chem.* 12:913-918), 전이금속이온(Bal *et al.*, (2013) *Biochim. Biophys. Acta* 1830:5444-5455; Barnett *et al.*, (2013) *Biochim. Biophys. Acta* 1830:5456-5464)을 포함한다.

[0116] 일부민의 외생성 일부 예들은, 예컨대, 박테리아(Lejon *et al.*, (2004) *J. Biol. Chem.* 279:42924-42928), 베스베라트롤(Xiao *et al.*, (2008) *J. Fluoresc.* 18:671-678; Bourassa *et al.*, (2010) *J. Phys. Chem. B* 114:3348-3354), 비활성 기체(Seto *et al.*, (2008) *Anesth. Analg.* 107:1223-1228)을 포함한다.

[0117] 또한, 인간 혈청 일부민은 수 많은 다양한 내생성 및 외생성 화합물들을 입체선택적으로 결합할 수 있다(Chuang *et al.*, (2006) *Chirality* 18:159-166). 또한, 일부민은 다수의 약물들을 결합한다(Ghuman *et al.*, (2005) *J. Mol. Biol.* 353:38-52; Wang *et al.*, (2013) *Biochim. Biophys. Acta* 1830:5356-5374; Kragh-Hansen *et al.*, (2002) *Biol. Pharm. Bull.* 25:695-704; Otagiri, (2005) *Drug Metab. Pharmacokinet.* 20:309-323; Fanali *et al.*, (2012) *Mol. Aspects Med.* 33:209-290). 예를 들어, 세계 단백질 데이터 뱅크(www.wwpdb.org)는 적어도 106개의 상이한 리간드-인간 혈청 일부민 복합체의 구조를 제공한다(August 21, 2014).

[0118] 수 많은 다양한 내생성 및 외생성 화합물들은, 과다복용을 포함하고, 일부민-촉진 체외 투석에 의해 신체로부터

제거될 수 있고, 수용성, 비결합성 독소들을 수동적으로 제거할 수 있다(Mitzner (2011) *Ann. Hepatol.* 10(1):S21-28; Taguchi *et al.*, "알부민 투석" in Otagiri *et al.*, (eds.) (2013) *Human serum albumin. New insights on its structural dynamics, functional impacts and pharmaceutical applications*. 소조 대학출판센터, 쿠마모토, 일본, pp. 401-415). 또한, 알부민은 일산화탄소, 이산화탄소, 수소 이온 및 탄산수소염에 결합할 수 있다. 알부민을 이용한 고-수율, 수용계 약물 라이브러리 탐색법이 개발되었다(Flarakos *et al.*, (2005) *Anal. Chem.* 77:1345-1353).

[0119] Vanholder *et al.*, *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 863-87은, 요독증 결과의 모델로서 실질적으로 병적 상태 및 사망에 이르게 하고, 심혈관 내의 다양한 형태의 세포의 기능에 잠재적으로 영향을 미치는 대부분의 분자들이 투석에 의해 제거되기 어려운, 심혈관 손상에 주력하는 것을 교사한다. 예들은 더 큰 중간 분자량 분자들과 단백질-결합성 분자들이다. 최근의 임상연구들은 이를 화합물들의 제거의 개선이 생존에 유용하다는 사실을 시사한다. 그러한 요독소는 요독소 데이터베이스에 제공된다(<http://www.uremic-toxins.org/DataBase.html>).

[0120] Malhotra *et al.*, *Pharmacogenet Genomics* 2014; 24(12):582-587은, 캐리어로서 알부민을 사용하는 siRNA 유전자 치료를 교사한다. RNA 간섭 또는 전사후 유전자 억제는 분자 종양학에서 유전자 치료를 위한 가장 혁신적이고, 매우 특수하고, 효과적인 기술들의 하나이다. 그것은 관심 유전자의 발현을 효과적으로 억제하기 때문에 암을 포함하는 다양한 질병들의 분자 메커니즘의 분석을 위한 확고부동한 조사 도구이다. 그러나, 적절한 난치병 치료를 위해, 종양-특이적 생체 내 전달 메커니즘이 필수적이다. 알부민은 내생성 친연 나노입자이기 때문에 소형 간섭 RNA를 위한 전달 모듈로서 사용될 수 있다.

[0121] 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 및 그것을 이용한 투석 방법

[0122] 본 발명은, 투석 유체 회로, 생물학적 유체 회로 또는 2가지 모두의 회로들 내의 자유 독소 및 자유 단백질에 대한 독소-단백질 복합체의 농도비가 자유 물질에 이익이 되도록 변환된 후 독소가 제거되기에 적합한 수단을 이용하는 방법을 제공한다. 비슷하게, 그것은 또한 자유 독소와 흡착기에 대해 흡착된 독소의 농도비를 고려할 수 있다. 이러한 방법은 일단 용액에서 독소는 생물학적 유체로부터 용이하고 효과적으로 제거될 수 있다. 이러한 방법은 상당히 저렴한 가격과 연계되어 신속한 투석을 가능하게 할 뿐만 아니라, 생물학적 유체의 특히 철저한 정화를 달성할 수 있게 한다. 혈액 또는 혈장 정화의 경우, 이 방법은 보다 환자-친화적인 치료 방법을 더 제공하고, 절박한 생명-위협 상황을 위한 응급의료 분야는 성공적인 치료에 중대할 수 있다.

[0123] 용어, "용존 물질"과 "자유 독소"는 용매에 의해 용매화된 개별 분자들뿐만 아니라, 용존 물질에 결합된 것들을 의미하는 것으로 이해된다. 또한, 용존 물질에 결합된 독소는 복합체로서 투석 가능할 수 있다.

[0124] 장치 또는 시스템

[0125] 자유 독소 및 자유 단백질에 대한 독소-단백질 복합체의 농도비를 변화시키는 수단은, 가용 유체들의 pH를 조절하기 위한 디바이스, 가용 유체들의 온도를 조절하기 위한 디바이스, 가용 유체들의 조성물(염분의 경우)을 희석 또는 변화시키기 위한 대용체를 첨가하기 위한 디바이스, 제거될 물질들에 결합하는 투석 가능한 화합물들을 첨가하기 위한 디바이스, 또는 파장들, 전기, 전자기 또는 자기장을 이용하여 가용 유체들을 조사하기 위한 디바이스를 포함할 수 있다. 상이한 디바이스들은 임의의 요구되는 방식으로 서로 결합될 수 있다. 순환 시스템에서, pH를 조절하기 위한 적어도 하나의 디바이스 및 온도를 조절하기 위한 적어도 하나의 디바이스를 사용하는 것이 바람직하다.

[0126] 본 발명의 하나의 장점은, 간단한 수단 즉, 산, 염기, 대용체 또는 투석 가능 물질의 용액을 첨가하기 위한 종래의 디바이스들, 또는 종래의 가열, 냉각 또는 초음파 장치들 또는 기타 광, 적외선, 자외선 또는 전자기파 발생기 등을 이용하여, 단백질-결합성 물질과 캐리어 단백질 또는 흡착기 사이의 결합을 약화시킴으로써 제거될 물질이 간단하고 저렴한 방식으로 용매화될 수 있다는 것이다. 용존물질(독소)은 투석 가능하고 따라서 쉽게 제거된다. 알부민 또는 독소용 흡착기와 같은 캐리어 단백질의 결합 친화성은 조치들의 수에 의해 선택적으로 낮춰질 수 있으므로, 용액 내의 자유 독소의 농도를 증가시킨다. 생물학적 유체 또는 투석 유체 내의 단백질-결합성 물질은 소량의 비-결합성 물질과 사실상 균형이 된다. 결합 친화성의 감소는 비-결합성, 투석 가능 물질의 농도를 증가시켜 자유 물질이 용액에 용해되게 할 수 있다.

[0127] 투석 유체 회로가 자유 독소와 자유 단백질에 대한 독소-단백질 복합체의 농도비를 변화시키기 위한 적어도 하나의 수단을 포함하면, 투석 유체는 생물학적 유체로부터 제거될 물질을 위한 흡착기를 포함해야만 한다. 생물학적 유체 내의 단백질-결합성 독소의 적은 부분은 용액 내의 자유로운 형태이고, 이러한 부분은 투석기 내의

반투성막을 통과하여 확산하고 투석 유체 내의 흡착기의 자유로운 결합 장소에 결합할 수 있다. 그러면, 자유 독소 및 자유 단백질에 대한 독소-단백질 복합체의 농도비를 변화시키기 위한 수단 예컨대, 산을 첨가하기 위한 디바이스를 통해, 흡착기와 독소 사이의 결합 친화성이 적어도 일시적으로 감소되어, 제거될 물질이 용액에 용해되게 한다. 제거될 물질은 투석(확산) 또는 여과(대류) 또는 두 방법의 결합(이하, '투석여과'라 함)을 통해 투석 회로로부터 제거될 수 있다. 또한, 흡착기와 자유 독소는, 예컨대 혈장반출(plasmapheresis)을 수행하기 위한 혈장 분리에 사용되는 바와 같은 원심분리에 의해 분리될 수 있다.

[0128] 또한, 자유 독소 및 자유 단백질에 대한 독소-단백질 복합체의 농도비를 변화시키기 위한 적어도 하나의 수단은, 제거되어 캐리어 단백질에 결합될 물질을 포함하는 생물학적 유체 회로에 제공될 수 있다. 일부의 경우들에서, 생물학적 유체 회로와 투석 유체 회로 모두는 자유 독소 및 자유 단백질에 대한 독소-단백질 복합체의 농도비를 변화시키기 위한 적어도 하나의 수단을 포함한다. 상이한 결합 거동을 가진 물질들은 특히, 상이한 조치들이 결합될 때, 다양한 가용 수단에 의해 제거될 수 있다.

[0129] 유체들의 pH를 산 및/또는 염기 범위로 조절하면, 각각의 캐리어 단백질 또는 흡착기에 대해 상이한 물질의 결합을 선택적으로 영향을 미치게 할 수 있다. 따라서, 산의 첨가는 유체의 pH를 감소시키게 할 수 있으므로, 산의 범위에서 단백질에 대한 특정 독소들의 결합을 감소시키고 유체 내의 자유 독소의 농도를 증가시킨다. 예를 들어, 일부민에 대한 구리 이온의 결합은 이러한 방식으로 약화될 수 있으므로, 이어지는 필터 내의 용해된 자유 구리 이온은, 투석, 여과, 투석여과, 원심분리, 필드, 또는 중량 차이에 의한 분류에 의해 제거될 수 있다. 비슷하게, 유체의 pH는 염기 범위로 조절될 수 있으므로 알칼리성 범위의 해방된 독소는 투석, 여과 또는 투석 여과에 의해 유체로부터 제거될 수 있다. 따라서, 염기의 첨가에 의해, 단백질에 대한 특정 독소들의 결합을 약화시킬 수 있으므로 유체 내의 자유 독소의 농도를 증가시킬 수 있다. 흔히, 8-13 범위의 pH가 바람직하다.

[0130] 투석, 여과, 투석여과 또는 원심분리를 이용하여 유체로부터 독소들이 제거된 후, pH는 선택적으로 상이한 유용한 값으로 조절된다. 이것은 흡착기 예컨대, 일부민과 함께 작업할 때 특히 바람직할 수 있다. 상이한 유용한 pH는 독소를 위한 흡착기의 친화도가 다시 증가하도록 선택될 수 있다. 이것은 흡착기의 리사이클링을 가능하게 한다.

[0131] 순환 시스템(정화될 투석 유체 또는 생물학적 유체를 위한)은 바람직하게 pH를 조절하기 위한 2개 이상의 디바이스들을 포함하기 때문에, pH는 제1 디바이스를 이용하여 산 또는 염기 범위로, 제2 디바이스를 이용하여 염기 또는 산 범위로 조절될 수 있고, 제3 디바이스를 이용하여 원래 범위(보통은, 중립)로 다시 조절될 수 있다. 순환 시스템(정화될 투석 유체 또는 생물학적 유체를 위한)은 온도를 조절하기 위한 2개의 디바이스들을 포함하기 때문에, 가용 유체는 예를 들어, 가열된 후 냉각에 의해 이전 온도 또는 다른 원하는 온도로 다시 돌아갈 수 있다. 일부 경우들에서, 순환 시스템은 pH를 조절하기 위한 3개의 디바이스들과 온도를 조절하기 위한 2개의 디바이스들을 포함한다.

[0132] 용해된 투석가능 물질은, 투석 유체 회로 및/또는 생물학적 유체 회로에 마련된 투석, 여과 또는 투석여과 디바이스들에 의해, 캐리어 단백질 또는 흡착기로부터 분리된 후, 유체들(정화될 투석 유체 또는 생물학적 유체)로부터 용이하고 효과적으로 제거될 수 있다. 이것은 당업자에게 알려진 것과 같은 종래의 투석 장치들을 이용하여 수행될 수 있다. 또한, pH/온도 값들을 변화시키기 위한 디바이스들과 이들 변화들의 적절한 모니터링을 위한 디바이스들을 이용하는 것이 바람직하다. 유용하게, 투석, 여과, 투석여과 또는 원심분리 디바이스는, 용해된 자유 물질을 유체로부터 직접적으로 제거하기 위하여, 사용될 유체의 pH 또는 온도를 조절하기 위한 디바이스로부터 하류에 삽입된다. 일부 경우들에서, 산 또는 염기를 첨가하기 위한 디바이스, 투석, 투석여과, 여과 또는 원심분리 디바이스, 및 산 또는 염기를 첨가하기 위한 디바이스는, 투석 유체 회로 및/또는 생물학적 유체 회로에서 그 순서대로 제공된다. 이것은 투석 유체 및 생물학적 유체로부터 상이한 단백질-결합성 물질들을 매우 효과적으로 제거할 수 있게 만들고, 결과적으로 정화된 투석 유체는 투석기로 리사이클되어 단백질-결합성 물질을 가진 흡착기를 충전한다.

[0133] 자유 독소와 자유 단백질에 대한 독소-단백질 복합체의 농도비를 변화시키기 위한 수단, 예컨대, pH를 조절하기 위한 디바이스는 생물학적 유체 회로에만 배치됨으로써 원치 않는 단백질-결합성 독소를 제거하는 실시예의 장점은, 투석 유체가 임의의 흡착기 예컨대, 투석 비용을 현저하게 감소시키는, 단백질 일부민 수용체(acceptor)를 반드시 포함할 필요가 없다는 것이다.

[0134] pH를 조절하기 위한 디바이스들은 구체적으로, 산 또는 염기를 첨가하기 위한 디바이스들 예컨대, 계량 펌프를 포함한다. 적절한 산 또는 염기는 생체적합성 산 또는 염기의 수용액이다. 그것은 그들의 짹산 또는 짹염기가 인체 내에서 자연적으로 생기는 이온들인 산 또는 염기를 이용하는 것이 바람직하다. 사용될 수 있는 산의 예들

은 염산, 황산 또는 아세트산이고, 염산이 바람직하다. 사용될 수 있는 염기의 예들은 수산화나트륨 용액 또는 수산화칼륨 용액이고, 수산화나트륨 용액이 바람직하다. 생물학적 또는 투석 유체는 산의 첨가에 의해 1 내지 7, 바람직하게 2.5 내지 5의 pH로, 염기의 첨가에 의해 7 내지 13, 바람직하게 8 내지 13의 pH로 조절될 수 있다. 각각의 특수한 경우에, 요구되는 pH는 사용되는 유체의 성질, 단백질의 성질 및 제거될 물질의 성질에 실질적으로 의존한다. 예를 들어, 알부민을 위한 구리의 결합 친화성은 대략 pH=2로 현저히 감소된다. 반대로, 이것은, 구리가 대략 pH=3에서 알부민을 위한 특히 높은 결합 친화성을 가진다는 것을 의미한다. 또한, 예를 들어, 알부민을 위한 빌리루빈의 결합 친화성은 대략 pH=12로 현저히 감소된다는 사실이 관측되었다.

[0135] 온도를 조절하기 위한 디바이스들은 종래의 가열 장치들, 마이크로파 장치들 또는 적외선 장치들과 같은 가열 디바이스들, 또는 종래의 냉각 유니트들과 같은 냉각 디바이스들을 특히 포함한다. 하나 이상의 가열/냉각 디바이스들은 투석 유체 회로 및/또는 생물학적 유체 회로에 배치될 수 있다. 특히, 제거될 물질들은 가용 유체들의 가열 또는 냉각에 의해 가용화될 수 있는 한편, 생물학적 유체 또는 투석 유체는 냉각 또는 가열에 의해 원하는 온도로 복귀될 수 있다. 사용되는 온도 구배의 성질과 정도는 유체, 흡착기 및 제거될 독소의 성질에 의존한다. 예를 들어, 먼저 가열한 후 다시 냉각할 수 있다. 반대의 과정 역시 유용할 수 있다. 또한, 가열/냉각을 단계적으로 수행하는 것도 유용할 수 있다.

[0136] 본 발명의 다른 장점은, 흡착기의 결합 친화성이 가용 투석 유체를 냉각 또는 가열하기 위한 디바이스에 의해 선택적으로 증가됨으로써, 투석 유체로 확산되어 용해된 자유 물질이 리사이클된 흡착기들에 의해 결합될 수 있다는 것이다.

[0137] 사용될 유체들의 원하는 온도는 그들의 성질에 실질적으로 의존한다. 사용되는 생물학적 유체가 혈액 또는 혈장 또는 그 일부와 같은 부분-혈액 제품이면, 대략 150°C까지, 바람직하게 45°C까지의 온도 가열할 수 있다(예컨대, 우유의 가열 살균에 사용되는 바와 같이, 상응하는 압력 증가와 결합하여). 따라서, 생리적 범위를 벗어나는 가열 또한 가능하다. 환자의 체외 회로에서 본 발명에 따른 투석 수단을 사용할 때, 온도는 35°C부터 37°C까지, 또는 간성뇌증을 가진 환자들의 경우 대략 35°C의 환자를 위한 적정 값으로 다시 하강될 수 있다. 온도를 조절하기 위한 디바이스가 투석 유체 회로에 사용되면, 온도는 스텀의 제공, 또는 압력 증가, 또는 다른 안정제(알부민의 저온 살균 처리로부터 알려진)에 의해 150°C 이상으로 증가될 수 있다.

[0138] 순환 시스템에 사용될 유체의 가열은, 가열 장치에 의해 또는 초음파 또는 적외선을 이용한 조사에 의해 유체-충진 튜브 시스템의 직접 가열을 통해 수행될 수 있다. 투석 유체 회로에서 가열 디바이스들의 가열만으로도 충분할 수 있고, 그럼에도 불구하고 정화될 유체와 투석기 내의 투석 유체 사이의 열교환 때문에 생물학적 유체 역시 가열된다. 일부 경우들에서, 입구로부터 투석 유체 회로 또는 생물학적 유체까지의 상류에서, 가열 디바이스는 pH를 조절하기 위한 디바이스 또는 대용제를 첨가하기 위한 디바이스로부터의 하류에 삽입될 수 있다. 이 경우, 투석 유체 및/또는 정화될 유체는 따뜻한 용액의 첨가에 의해 가열된다.

[0139] 초음파 장치는 음파를 이용한 조사에 대한 디바이스로서 사용될 수 있다. 다른 적절한 디바이스들은 광파, 자외선파, 적외선파, 전파, 마이크로파, 및 일정하거나 변화하는 전기장 또는 자기장을 발생시키기에 적합한 것들이다.

[0140] 자유 독소 및 자유 단백질에 대한 독소-단백질 복합체의 농도비를 변화시키기 위한 다른 가능한 수단은, 제거될 물질에 결합하는 투석가능 화합물을 첨가하기 위한 디바이스이다. 이러한 수단은 투석가능 화합물을 수용액을 도입시키는 종래의 계량 펌프일 수 있다. 그 일부가 독소에 결합하는 투석가능 물질들은, 종래의 투석 또는 투석 여과 디바이스들을 통해 용이하게 제거될 수 있다. 사용될 수 있는 결합성 화합물들은 제거될 물질들을 위한 강한 친화성에 의해 구별되는 낮은/중간 분자량의 투석가능 화합물들이다. 이들 화합물들은 빌리루빈에 결합하는 카페인, 및 구리 이온 또는 철 이온과 같은 금속 양이온에 결합하는, 페니실라민, 트리엔틴, 데페록사민, 프레페리프론, HBED, 비타민 C, BAL, DMPS 또는 DMSA와 같은 통상의 퀄레이트제를 포함한다. 투석가능 화합물들은 생물학적 유체와 투석 유체 모두에 첨가될 수 있지만, 투석에 의한 불충분한 제거의 경우, 생물학적 유체의 가능한 오염으로부터 기인하는 합병증을 방지하기 위하여, 투석 유체에 첨가되는 것이 바람직하다. 또한, 자유 독소 및 자유 단백질에 대한 독소-단백질 복합체의 농도비를 변화시키기 위한 2개의 수단들, 예를 들어, pH의 증가 및 결합성 화합물(카페인)의 첨가를 사용할 때, 시너지 효과가 발생할 수 있다.

[0141] 가용 유체들의 염분을 회색 또는 변화시키기 위한 대용제를 첨가하기 위한 디바이스들은, 대용제 용액이 첨가될 수 있는 종래의 계량 펌프들을 포함한다. 그러한 디바이스는 거기로부터 하류에 삽입된 가열 디바이스와 결합하여 바람직하게 사용될 수 있으므로, 따뜻한 대용제는 사용될 유체들의 회로에 첨가된다. 적절한 대용제 용액은 다양한 염분과 요소(urea)을 포함할 수 있는 수용액이다. 이들 용액은, 필요할 때 염분의 첨가에 의해 필요한

농도로 조절될 수 있는, 상업용 투석 유체일 수 있다. 그러나, 안정제, 헤파린 또는 구연산염과 같이 혈액을 묽게 하기 위한 제제, 또는 염분과 같이, 삼투평형을 변화시키거나, 음전하 또는 양전하 물질과 같이, 전기생리학적 균형(돈난 효과)을 변화시키기 위한 물질의 사용이 가능하다. 또한, 대용제는 유체 내의 염분 농도를 변화시킴으로써 제거될 물질을 가용화하는데 기여한다. 생물학적 유체(예, 혈액)의 염분 농도는 대용제의 첨가에 의해 환자의 조건에 따라 정밀하게 조절될 수 있다. 또한, 그것은 투석 회로 내의 독소를 위한 리사이클된 흡착기의 결합 능력을 복구하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 요소의 첨가는 흡착제의 결합 능력을 개선하는데 필요할 수 있다.

[0142]

사용되는 투석기들은 예를 들어, 혈액투석을 위해 현재 사용되는 종래의 투석기들일 수 있다. 또한, 투석을 위해 현재 사용되는 그것들보다 더 큰 공극들을 가진 멤브레인들을 사용할 수 있다. 투석기는 종래의 반투성 투석 멤브레인이 장착되고; 멤브레인을 통한 확산은 여과를 이용한 전달성 이동에 의해 선택적으로 지원될 수 있다. 투석기는 투석 멤브레인에 의해 분리되고, 사용될 유체를 위한 순환 시스템(튜브 시스템)에 각각 연결되는, 2개의 챔버들을 기본적으로 구비한다. 정화될 생물학적 유체와 투석 유체는 종래와 같이 역류(counter-current)로 이송되지만, 동류(co-current)로 이송될 수도 있다. 혈압계, 오염 감지기, 헤파린 펌프와 같은 펌프 디바이스들, 혈액 펌프 등과 같이, 투석기의 종래의 구성요소들은 수단의 일부를 형성한다. 본 발명에 따른 수단은 느린 투석액 유동(1-2 l/h) 및 정상 투석액 유동(25-150 l/h) 모두뿐만 아니라 필요한 경우 중간 속도를 얻을 수 있다.

[0143]

본 발명에 따른 수단 또는 본 발명에 따른 공정에 사용될 수 있는 생물학적 유체들은 인체 또는 동물체의 유체들, 특히 혈액 또는 혈장, 특히 바람직하게 인간 혈액을 모두 포함한다. 사용되는 생물학적 유체들로부터 단백질-결합성 물질의 제거는, 수용성 물질 예를 들어, 종래의 투석에서 정상적으로 제거될 수 있는 요소 또는 다양한 이온들의 제거를 동시에 수반한다. 제거될 단백질-결합성 물질들은 바람직하게, 캐리어 단백질 일부분에 결합한다. 본 발명에 따른 수단은 특히, 의학 분야의 혈액과 혈장을 정화하기에 적합하고, 혈액운행 처리 분야 및 환자들의 체외 투석 모두에 사용될 수 있다.

[0144]

사용되는 투석 유체들은 당업자에게 알려진 것들과 같은 종래의 투석 유체들일 수 있다. 이온 농도는 개별 환자의 요구에 맞춰질 수 있다. 필요한 경우, 관례적인 이온-함유 수용액 또는 순수가 사용될 수 있다. 종래의 투석 유체들은 제거될 단백질-결합성 물질들을 위한 흡착기가 선택적으로 마련된다. 가능한 흡착기들의 예들은 수지 산염과 단백질 수용체뿐만 아니라, 인간 혈청 일부분, 동물 일부분 또는 유전자 조작 일부분이다. 인간 혈청 일부분은 특히 적합할 수 있다. 혈청 일부분 용액은 선택적으로 물로 희석된 종래의 투석 유체 또는 다른 유체일 수 있다. 사용되는 투석 유체는 0.1 내지 25 g/100ml, 바람직하게 1 내지 10 g/100ml, 및 특히 바람직하게 1 내지 3 g/100ml의 농도의 인간 혈청 일부분을 포함한다.

[0145]

사용될 수 있는 다른 투석 유체들은 혈액, 혈청 또는 신선동결혈장이다. 또한, 투석 유체는 바이오리액터로부터 나오는 투석액일 수 있다. 현재, 엄청난 양의 혈액이 바이오리액터들(간 대체 치료를 위해 살아 있는 간 세포들을 연구 대상으로 하는 시스템)을 위해 필요하다. 따라서, 바이오리액터의 순환 동안, 환자의 순환으로부터 최대 1리터의 혈액이 배출되어야 한다. 그러나, 바이오리액터 내의 간 세포의 합성 기능을 자극하기 위하여, 간에서 정상적으로 제거된 독소 물질을 포함하는 투석액을 사용하는 시스템을 채택하는 것으로 충분할 수도 있다. 그러므로, 전술한 바와 같은 투석액은 체외 회로의 바이오리액터로 먼저 통과될 수 있다. 이어서, 이 투석액은 정화된 후 투석액은 환자로 돌아온다. 이것을 하기 위하여, 투석액에 연속적으로 일부분을 첨가하거나 현재 사용되는 투석 필터들보다 일부분에 대한 침투성이 더 큰 모세혈과 또는 멤브레인을 사용할 필요가 있을 수 있다. 본 명세서에서 기술된 수단은 사용되는 유체들의 상응하는 성질들을 모니터링하기 위한 하나 이상의 종래의 pH 측정기 및/또는 온도계가 설비될 수 있다.

[0146]

투석 방법

[0147]

장치 및 시스템은 생물학적 유체로부터 원치 않는 물질들을 제거하기 위한 공정에 사용될 수 있다. 생물학적 유체는 반투성막을 통해 투석 유체에서 투석된다. 투석 유체는 제거될 단백질-결합성 물질들을 위한 흡착기를 포함하고, 투석 유체는 산, 염기 또는 투석가능 물질들의 첨가에 의해, 희석에 의해, 염분의 변화에 의해, 파장을 이용한 조사에 의해 또는 가열에 의해 조절됨으로써, 결합성 물질을 위한 흡착기의 결합 친화성이 적어도 일시적으로 낮아져서, 투석 유체 내의 원치 않는 자유 물질의 농도를 증가시킨다. 또한, 생물학적 유체는, 산, 염기 또는 투석 가능 물질의 첨가에 의해, 희석에 의해, 염분의 변화에 의해, 파장을 이용한 조사에 의해 또는 가열에 의해 조절될 수 있으므로 제거될 결합 물질을 위한 캐리어 단백질의 결합 친화성이 낮아져서, 생물학적 유체 내의 원치 않는 자유 물질의 농도를 증가시킨다. 공정은, 산, 염기 또는 투석가능 물질의 적어도 2-중 첨가, 희

석, 염분의 변화, 과장을 이용한 조사 또는 투석 유체 또는 생물학적 유체의 가열/냉각을 포함하는 순환 시스템을 사용할 수 있다.

[0148] 본 발명에 따른 공정들은 생물학적 유체들의 정화를 위해 일반적으로 사용될 수 있다. 생물학적 유체들은 인체 또는 동물체의 유체들, 특히 혈액 또는 혈장 특히 바람직하게 인간 유래의 것을 모두 포함한다. 여기서, 배출된 유체 특히, 혈액 또는 혈장은 인체 또는 동물체로 복귀시킬 수 있거나 다른 목적들을 위해 이용할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 혈액 병(bottle)들은 정화될 수 있고, 또한 정화된 생물학적 유체는 다른 상업적 목적들 또는 연구 목적들을 위해 이용될 수 있다.

[0149] 도 2는 가열/냉각 디바이스들 및 체외 회로의 대용제를 첨가하기 위한 디바이스를 구비하는 투석 장치 또는 시스템의 개략적 구성도이다. 도 3은 체외 회로의 pH를 조절하기 위한 디바이스들을 구비하는 투석 장치 또는 시스템의 개략적 구성도이다. 도 4는 가열/냉각 디바이스들, pH를 조절하기 위한 디바이스들, 및 투석 유체 회로의 대용제를 첨가하기 위한 디바이스를 구비하는 투석 장치 또는 시스템의 개략적 구성도이다.

[0150] 도 2는 투석기(1), 투석 유체 회로(2)(도 2에서 제안되기만 하고, 본 실시예에서, 사용되는 투석액은 리사이클 될 필요는 없음), 생물학적 유체 회로(3)(도 2에서 제안만 됨), 가열 및 냉각 장치들(6), 대용물을 첨가하기 위한 디바이스(7) 및 온도계(10)로 실질적으로 구성되는 혈액투석의 수단을 도시한다. 디바이스(7)를 이용하여, 예컨대, 종래의 혈액여과 용액으로부터 나오는 대용제는 가열 장치(6) 내에서 가열되고, 투석기(1)에 들어가기 전에 생물학적 유체 회로(3) 내의 혈액과 같은 생물학적 유체에 첨가된다. 그러면, 따뜻한 생물학적 유체는 투석기(1)의 생물학적 유체 챔버에 들어간다. 혈액과 같은 생물학적 유체의 온도가 상승되어 있기 때문에, 캐리어 단백질로부터 나오는 단백질-결합성 물질들의 증가된 유리(liberation)가 있으므로, 투석 멤브레인을 통과하여 투석기(1)의 투석 챔버 속으로 확산하는 용해되고 투석가능한 독소들의 증가된 풀(pool)을 생성한다. 혈액과 같은 생물학적 유체가 단백질-결합성 물질을 정화하고 투석기(1)를 떠나면, 그것은 냉각 유니트(6)에 의해 다시 생리학적으로 허용가능한 온도로 냉각되고, 이것은 온도계(10)에 의해 점검된다. 대안적으로, 혈액과 같은 생물학적 유체의 온도 따라서 환자의 온도는 투석액 온도의 제어에 의해 조절될 수 있다. 그러면, 혈액과 같은 생물학적 유체는 생물학적 유체 회로(3)로 복귀된다. 유사하게, 혈액과 같은 생물학적 유체는 먼저 냉각(6)되어 투석기(1)를 통과한 후 가열될 수 있다.

[0151] 도 3은 투석기(1), 투석 유체 회로(2)(도 3에서 제안되기만 하고, 본 실시예에서, 사용되는 투석액은 리사이클 될 필요는 없음), 생물학적 유체 회로(3)(도 3에서 제안만 됨), 산 또는 염기를 첨가하기 위한 계량 펌프(4), 제2 투석기(5) 및 pH 미터(10)로 실질적으로 구성되는 혈액투석의 수단을 도시한다. 계량 펌프(4)를 이용하여, 염산 용액과 같은 산은 투석기(1)에 들어가기 전에 생물학적 유체 회로(3)의 생물학적 유체에 첨가된다. 이것은 생물학적 유체 및 용액에 용해된 일부 독소들의 pH를 낮춘다. 그러면, 산성화된 생물학적 유체는 투석기(1)의 생물학적 유체 챔버에 들어간다. 용해되어 투석가능 물질은 투석 멤브레인을 통해 투석기(1)의 투석 챔버로 확산될 수 있다. 단백질-결합성 물질이 부분적으로 없는 생물학적 유체가 투석기(1)를 떠날 때, NaOH 용액과 같은 알칼리성 용액은 계량 펌프(4)에 의해 첨가됨으로써, pH는 염기 범위로 조절되고 나아가서 단백질-결합성 독소들이 용액에 용해된다. 하류의 혈액은 제2 투석기(5)기로 들어가서, 알칼리성 범위로 용해된 단백질-결합성 물질을 제거하기 위하여 다른 투석, 여과 또는 투석여과가 수행된다. 그러면, pH는 계량 펌프(4)를 통해 HCl 용액을 이용하여 대략 7.4의 중립 범위로 조절되고, 이것은 pH 미터에 의해 점검된다. 그러면, 생물학적 유체는 생물학적 유체 회로(3)로 복귀된다.

[0152] 도 4는 투석기(1), 투석 유체 회로(2), 생물학적 유체 회로(3)(도 3에서 제안되기만 함), 산 또는 염기를 첨가하기 위한 계량 펌프(4), 제2 투석기(5), 가열 및 냉각 장치들(6), 대용제를 첨가하기 위한 디바이스(7), 카페인을 첨가하기 위한 디바이스(8), pH 미터 및 온도계(10)로 실질적으로 구성되는 혈액투석의 수단을 도시한다.

[0153] 디바이스(7)를 이용하여, 예컨대, 혈액투석 용액으로부터 가열 장치(6)에서 가열된 대용제는 투석기(1)에 들어가기 전에 생물학적 유체 회로(3) 내의 생물학적 유체에 첨가된다. 그러면, 따뜻한 생물학적 유체는 투석기(1)의 생물학적 유체 챔버에 들어간다. 생물학적 유체의 온도가 상승되기 때문에, 투석기(1)의 투석 챔버 속으로 투석 멤브레인을 통해 확산하는 투석가능한 자유 독소들의 증가된 풀이 있다. 또한, 투석 유체는 독소들에 결합하는 알부민을 포함하기 때문에, 투석 유체 내의 자유 물질들의 풀이 낮게 유지됨으로써, 유체 회로 속으로의 독소들의 확산을 강화시킨다. 단백질-결합성 물질의 정제된 생물학적 유체가 투석기(1)를 떠나면, 그것은 생물학적 유체 회로(3)로 복귀된다.

[0154] 일부민결합성 독소들을 포함하는, 투석기(1)로부터 나오는 투석 유체는 투석 유체 회로(2)로 들어간다. 염산 용액은 계량 펌프(4)를 통해 투석 유체에 첨가된다. 이것은 투석 유체의 pH를 낮추고, 유체 내의 용해된 자유 독

소들의 풀이 증가시킨다. 투석 유체를 41-45°C로 가열하는 가열 장치(6)가 투석 유체 회로(2)의 하류에 배치됨으로써, 자유 독소들의 풀이 더 증가되고 단백질-결합성 독소들의 비율이 떨어진다. 순환 시스템(2)의 다음 구성요소는 카페인 계량 펌프(8)이다. 카페인의 첨가는 특히, 빌리루빈에 결합하여, 투석 유체 내의 단백질-결합성 빌리루빈의 비율을 감소시킨다. 하류의 투석 유체는 제2 투석기(5)로 들어가서, 투석 유체의 일부는 흡착기의 농도를 필요한 범위로 유지하기 위해 시스템으로부터 배출된다. 또한, 투석액은 특히, 자유 단백질-결합성 물질들과 카페인결합성 빌리루빈을 제거하기 위해, 투석, 여과 또는 투석여과에 의해 정화된다. 일부만은 높은 분자량 때문에 필터를 통과할 수 없다. 투석 유체 회로(2)의 투석기(5)로부터 나오는 출구로부터 하류에는 NaOH 용액을 첨가하기 위한 계량 펌프(4)가 배치되고, 가열 장치(6)는 입구로부터 회로까지 상류에 배치되어 있다. 하류에서, 첨가된 유체를 시스템으로부터 배출시키고 투석, 여과 또는 투석여과에 의해 알칼리성 범위로 용해된 물질을 제거하는 제2 투석기(5)가 배치된다. 순환 시스템(2)의 다음 구성요소는 냉각 디바이스(6)로서, 환자의 요구되는 온도에 따라 투석 유체의 온도를 맞출 수 있다. 이어지는 계량 펌프(4)는 중립 범위로 pH를 조절하기 위하여 투석 유체에 HCl을 첨가하는데 사용되어, 일부만의 결합 친화성이 다시 증가하고, 혈액의 pH는 투석기에 악영향을 미치지 않는다. 순환 시스템(2)의 다음 구성요소는 그것이 투석기(1) 속으로 다시 들어가기 전에 정화된 투석 유체의 pH와 온도를 점검하기 위한 pH 미터와 온도계(10)이다.

투석액 재생 회로

[0155] 도 5는 투석 장치 또는 시스템의 개략적 블록도를 도시한다. 동맥혈 라인(15A)을 통해, 환자로부터 나오는 혈액은 제2 투석기(5)로 공급된다. 혈액이 제2 투석기(5)로 공급되기 전에, 전-희석 유체(13)가 혈액에 첨가된다. 제2 투석기(5)에서, 혈액과 투석액의 각각의 유동은 동류로 진행될 수 있다. 대안적으로, 혈액과 투석액의 각각의 유동은 역류로 진행될 수 있다. 제2 투석기(5)에서, 확산, 대류 및/또는 한외여과 프로세스들이 발생하고, 환자의 혈액이 세정된다. 혈액이 제2 투석기(5)를 통과한 후, 후-희석 유체(14)가 세정된 혈액에 첨가된다. 세정된 혈액은 정맥혈 라인(15B)을 통해 환자에게 재공급된다.

[0156] 투석 시스템은 제2 투석기(5)를 통과한 투석액을 재생하도록 구성된 투석액 재생 회로(16)를 포함한다. 예컨대, 일부만과 같은 캐리어 물질을 포함하는 투석액이 사용된다. 특히, 투석액 재생 회로(16)는 투석액으로부터 빌리루빈, 담즙산 등과 같은 단백질-결합성 독소들을 제거하도록 구성된다. 우선, 하나 이상의 유체들(17)이 투석액에 첨가된다. 이어서, 유체들(18)은 투석액으로부터 예를 들어, 여과, 투석여과, 특정의 pH와 온도 조건 하의 침전 또는 투석에 의해 제거된다. 나아가서, 하나 이상의 대체 유체들(19)은 투석액 내의 전해질과 다른 중요한 물질들의 농도를 보정하기 위해 첨가될 수 있다. 투석액 재생 회로(16)로부터 나오는 재생된 투석액의 유동은 제2 투석기(5)로 공급된다.

[0157] 도 6a는 투석 장치 또는 시스템의 상세도를 제공한다. 투석 시스템은 2개의 투석기들(22A, 22B)을 구비하는 생물학적 유체 회로(21)를 포함한다. 투석기들(22A, 22B)의 각각은 생물학적 유체 구획실, 투석액 구획실, 및 구획실들을 분리하는 반투성막(23A, 23B)을 구비한다. 투석기들(22A, 22B)은 평행하게 유체 연결된다. 환자로부터 나오는 혈액과 같은 생물학적 유체는 펌프(24)를 경유하여 튜브들을 통과한다. 생물학적 유체가 투석기들(22A, 22B)에 공급되기 전에, 전-희석 유체(25)는 전-희석 펌프(26)를 경유하여 생물학적 유체에 첨가된다. 이어서, 생물학적 유체는 투석기들(22A, 22B)의 생물학적 유체 구획들을 통과한다. 세정된 생물학적 유체가 환자에 복귀되기 전에, 후-희석 유체(27)는 후-희석 펌프(28)를 경유하여 생물학적 유체에 첨가된다. 생물학적 유체의 유동 속도는 50-3,000 ml/min일 수 있지만, 바람직하게 150-1,000 ml/min, 보다 바람직하게 150-600 ml/min일 수 있다. 전-희석 유동 속도는 1-20 리터/시간일 수 있지만, 바람직하게 4-7 리터/시간일 수 있다. 후-희석 유동 속도는 선택된 혈액 유동 속도의 5-30%일 수 있지만, 10-20%가 바람직하다.

[0158] 도 6a를 참조하면, 투석 회로는 투석액 재생 유니트(29)를 구비한다. 투석액 재생 유니트(29)를 통과한 투석 유체는 투석액 펌프(30)를 이용하여 100-4,000 ml/min, 바람직하게 500-1,100 ml/min의 속도로 투석기들(22A, 22B)의 투석액 구획실들로 펌핑된다. 전해질 및 다른 중요한 물질들이 필요한 농도가 되도록 하기 위하여, 각각의 펌프들(33, 34)을 통해 대체 유체들(31, 32)이 투석액에 공급될 수 있다. 투석기들(22A, 22B)의 투석액 구획실들을 통과한 후, 환자의 부피 과부하를 감소시키기 위하여 환자로부터 취해진 첨가된 유체를 가진 투석 유체는 제2 투석액 펌프(35)를 통해 투석액 재생 유니트(29)로 이송된다.

[0159] 투석액 재생 유니트(29)는 평행하게 유체 연결된 2개의 유동 경로들(37, 38)을 구비한다. "산성 유동 경로"인 유동 경로(38)에서, 강산을 포함하는 산성 용액(39)은 산성 펌프(40)를 통해 투석 유체에 첨가된다. "알칼리성 유동 경로"인 유동 경로(38)에서, 강한 염기를 포함하는 알칼리성 용액(41)은 염기 펌프(42)를 통해 투석 유체에 첨가된다.

- [0161] 투석액 재생 유니트(29)는 2개의 유동 경로들(37,38)을 통해 투석액을 이송하기 위한 2개의 재생 펌프들(43,44)을 구비한다. 유체의 저항은 산성 유동 경로(37)와 알칼리성 유동 경로(38) 내에서 서로 상이할 수 있기 때문에, 바람직하게, 투석 유체의 이송을 위해 2개의 별개의 펌프들이 사용된다. 예를 들어, 일부민과 같은 캐리어 물질은 산성 또는 알칼리성 조건에서 상이한 형상을 가질 수 있고 따라서 상이한 pH값들을 위한 상이한 특성을 가질 수 있다. 펌프들을 가진 시스템에 대한 대안으로서, 2개의 유동 경로들(37,38) 내의 일정한 유동 속도를 얻기 위해 클램프들과 유체 측정장치를 가진 시스템이 제공될 수 있다.
- [0162] 2개의 유동 경로들(37,38)의 각각은 투석액을 여과 또는 투석하기 위해 그리고 투석액으로부터 나오는 독소를 제거하기 위해 구성된 해독 유니트(45,46)를 포함한다. 해독 유니트(45,46)는 재생 투석기들, 한외여과 유니트들, 투석여과 유니트들 등으로서 구현될 수 있다. 산성 유동 경로(37)의 재생 펌프(43)와 알칼리성 유동 경로(38)의 재생 펌프(44)는 하류의 투석액을 투석액 재생 유니트(29)의 2개의 해독 유니트들(45,46)의 어느 하나로 이송한다. 투석액은 절환 밸브들(47,48)을 구비하는 밸브 메커니즘을 통해 해독 유니트들(45,46)로 공급된다.
- [0163] 알칼리성 용액이 유동하는 해독 유니트에서, 일부민과 같은 알칼리 가용성 독소들은 여과 또는 투석에 의해 제거될 수 있다. 알칼리성 조건 하에서, 용액 내의 알칼리 가용성 독소의 농도는 증가한다. 자유 독소들의 이러한 농도 증가 때문에, 자유 독소들이 제거될 수 있다. 산성 용액이 유동하는 다른 해독 유니트에서, 이를 알칼리 가용성 독소들은 침전되어 투석 유체로부터 제거될 수 있다.
- [0164] 마그네슘과 같은 산성 가용성 독소들과 관련하여, 유사한 효과가 관측된다. 산성 용액에서, 용액 내의 산성 가용성 독소들의 농도가 증가하고, 따라서, 산성 가용성 독소들은 증가된 속도로 제거될 수 있다. 대조적으로, 알칼리성 용액이 유동하는 해독 유니트에서, 예를 들어, 수산화마그네슘과 같은 산성 가용성 독소들은 침전되어 투석 유체로부터 제거될 수 있다.
- [0165] 절환 밸브들(47,48)은 산성 측의 재생 펌프(43)에 의해 이송된 산성화된 투석 유체의 방향을 해독 유니트(45)로 향하거나 다른 해독 유니트(46)로 향하도록 변화시키고(절환 밸브(47)), 알칼리성 측의 재생 펌프(44)에 의해 이송된 알칼리화된 투석 유체의 방향을 해독 유니트(45)로 향하거나 다른 해독 유니트(46)로 향하도록 변화시키도록(절환 밸브(48)) 구성된다. 절환 밸브들(47,48)은 예컨대, 5-60분마다 유동 방향을 변화시켜, 각각의 해독 유니트(45,46)가 한 번에 재생 펌프들(43,44)의 어느 하나로부터 유체를 수신하게 한다. 그러나, 유동 방향의 변화는 사용되는 산과 적용되는 메커니즘에 따라 1-60분마다 발생할 수 있다. 절환은 사용자에 의해 자동적으로 또는 개별적으로 수행될 수 있다. 1-20분마다, 바람직하게 1-5분마다의 방향 전환은 특수한 응용에 바람직 할 수 있다.
- [0166] 여과 형태에 따라, 침전된 물질들은 해독 유니트(45,46)의 공극들의 막힘에 의해 해독 유니트들(45,46)의 폐색(occlusion)을 야기할 수 있다. 이것을 피하기 위하여, 해독 유니트들(45,46)은 교호적일 수 있다. 한 번의 시간 기간(예, 30분) 동안은 산성 해독 유니트인 해독 유니트가 사용되고, 이어지는 시간 기간 동안(예, 30분)에는 알칼리성 유동 경로에 사용된다. 그러면, 이것은 침전된 물질들이 여과 또는 투석에 의해 고농도로 용해되고 제거되는 것을 의미한다. 또한, 이것은 해독 유니트들의 장시간의 연속적인 사용을 가능하게 한다.
- [0167] 해독 유니트들(45,46)의 절환은 수동으로 또는 전기적으로 제어된 밸브 메커니즘에 의해 수행될 수 있다. 절환은 유체 회로의 상이한 구역들에서 수행될 수 있고, 바람직한 위치는 해독 유니트들(45,46)의 직접적으로 상류로 되어 있다. 그러나, 온도 규제 유니트들(63,64)은 회로에 위치될 수 있고 및/또는 해독 유니트들에 작용하는 절환 메커니즘에 포함될 수 있는 그러한 방식으로 제어될 수 있다. 산성화된 투석 유체의 방향의 변환은 해독 유니트들(45,46)의 산성화된 유체의 방향의 변화와 함께 수립될 수 있다. 그러나, 온도 규제 유니트(63,64)와 해독 유니트들(45,46)의 산성화된 투석 유체의 방향의 독립적인 변화도 실현될 수 있다. 절환 메커니즘에 온도 규제 유니트들이 포함됨으로써, 특히, 이러한 유니트의 온도 영향에 기인하는 알칼리화 또는 산성화된 투석 유체에 온도 규제 유니트들(53,54)의 배타적인 접촉에 의해 야기될 수 있는, 두 개 모두의 유니트들이 일부민과 같은 침전된 캐리어 물질들을 누적시키지 않는 것을 보장한다.
- [0168] 해독 유니트들(45,46)로부터 유체들과 독소들을 제거하기 위하여, 시스템은 해독 유니트들(45,46)로부터 나오는 배출 유체들(51,52)을 제거하도록 작동하는 2개의 여과 펌프들(49,50)을 제공한다. 상이한 유체들의 부피들을 밸런싱하기 위하여, 시스템은 첨가된 산(39), 첨가된 염기(41) 및 배출된 유체들(51,52)의 유체 부피를 일정하게 측정하도록 구성된 다수의 스케일들(53-56)을 마련할 수 있다.
- [0169] 해독 유니트들(45,46)의 하류에서, 해독 유니트들의 어느 하나의 출구에서 얻어진 재생된 산성화된 투석액의 유동은 다른 해독 유니트의 출구에서 얻어진 재생된 알칼리화된 투석액의 유동과 합쳐진다. 알칼리화된 유동과 산

성화된 유동의 합침에 의해, 산과 염기는 서로 중성화되고, 6 내지 11 범위의 pH를 가진 재생된 투석액의 유동이 생성된다. 재생된 투석액은 투석기들(22A,22B)에 공급될 수 있다. 온도 규제 유니트는 투석액이 투석기들(22A,22B)로 들어가기 전에 투석 유체 회로에 위치될 수 있다. 이것은 리사이클된 투석 유체가 투석기들(22A,22B)의 맴브레인에서 혈액과 접촉하기 위해 필요한 온도로 조절되게 할 수 있다.

[0170] 바람직하게, 산성 유동 경로(37)와 알칼리성 유동 경로(38)에서, 산 또는 염기는, 인체에서 자연스럽게 생기는 짹염기 이온 또는 짹산 이온에 첨가된다. 따라서, 투석액의 산성화된 유동과 투석액의 알칼리화된 유동의 병합에 의해 얻어진 재생된 투석액은 임의의 비-생리학적 물질들을 포함하지 않는다.

[0171] 투석액의 pH값, 온도, 탁도, 속도(음속), 농도, 밀도 및 전도율과 같은 다양한 시스템 파라미터들은 해독 유니트들(45,46)의 상류의 염기 및 산 측에 위치된 센서들을 통해 모니터된다. 산성 유동 경로(37) 내에서, 센서들(57)은 산을 첨가하기 전에 시스템 파라미터들을 모니터하고 센서들(58)은 산을 첨가한 후 시스템 파라미터들을 측정한다. 따라서, 알칼리 유동 경로(38)에서, 센서들(59)은 염기를 첨가하기 전에 시스템 파라미터를 모니터하고 센서들(60)은 염기를 첨가한 후 시스템 파라미터들을 측정한다.

[0172] 시스템은 해독 유니트들(45,46)의 배출 유동 경로들에 위치되거나 시스템의 병합 유동 부분에 위치된 제2 센서 유니트들(61,62)을 포함할 수 있다. 제2 센서 유니트들(61,62)은 pH값, 온도, 탁도, 속도(음속), 농도, 밀도 및 전도율과 같은 시스템 파라미터들을 모니터링하도록 구성된다.

[0173] 유동 경로들(37,38)의 각각에서, 자유 독소들의 농도를 적어도 일시적으로 증가시키기 위한 추가적인 공정 단계들은 독소들의 제거를 향상시키기 위해 구현될 수 있다. 이들 공정 단계들은 투석액의 가열 또는 냉각, 파장을 이용한 투석액의 조사, 투석액의 염분의 변화, 제거될 독소들에 결합하는 투석가능 물질의 첨가의 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0174] 도 6a를 참조하면, 유동 경로들(37,38)의 각각은 온도 규제 유니트(63,64)를 각각 포함한다. 예를 들어, 투석액의 가열은 단백질-결합성 독소들과 캐리어 물질들 사이의 결합을 약화시키는데 도움이 될 수 있다. 가열은 유체-충진 퓨브 시스템의 직접 가열을 통해, 또는 극초단파 또는 적외선을 이용한 조사에 의해 수행될 수 있다. 대안적으로, 온도 규제 유니트들은 투석액을 냉각하도록 구성될 수 있다. 투석 유체의 온도의 변화에 의해, 용액의 자유 독소들의 농도가 증가되고 따라서, 독소들의 제거가 향상된다.

[0175] 자유 독소 및 자유 캐리어 물질에 대한 독소-캐리어-복합체의 농도비를 변화시키기 위한 가능한 다른 공정 단계는 파장을 이용한 투석액의 조사이다. 예를 들어, 초음파 장치는 파동을 이용한 조사를 위한 디바이스로서 사용될 수 있다. 다른 적절한 디바이스들은 예컨대, 광 파장, 자외선 파장, 적외선 파장, 무선파, 극초단파, 및 전기장 또는 자기장을 생성하기에 적합한 것들일 수 있다. 모든 상이한 파장들과 전기장 또는 자기장은 상이한 주파수들로 주기적으로 변화되거나 일정할 수 있다.

[0176] 자유 독소 및 자유 캐리어 물질에 대한 독소-캐리어-복합체의 농도비를 변화시키기 위한 가능한 다른 공정 단계는 투석액의 염분을 변화시키는 것이다. 염분 농도의 변화는 제거될 독소들의 용해도를 높이는데 도움을 줄 수 있다. 또한, 염분 농도의 변화는 독소들을 위한 리사이클된 캐리어 물질들의 결합 능력을 회복하는데 사용될 수 있다. 요소의 첨가는 캐리어 물질의 결합 능력을 향상시키는데 필수적일 수 있다.

[0177] 자유 독소 및 자유 캐리어 물질에 대한 독소-캐리어-복합체의 농도비를 변화시키기 위한 가능한 다른 공정 단계는 투석가능 화합물을 투석액에 첨가하는 것이다. 투석가능 화합물은 제거될 독소들에 결합하도록 구성될 수 있다.

[0178] 사용될 수 있는 결합 화합물은 제거될 물질들을 위한 강한 친화성에 의해 구별되는 낮은/중간 분자량의 투석가능 화합물들이 사용될 수 있다. 그러한 일부 화합물들은 빌리루빈에 결합하는 카페인, 및 페니실라민, 트리엔틴, 데페록사민, 프레페리프론, HBED, 비타민 C와 같은 비타민들, 구리 이온 및 철 이온과 같은 금속 양이온들에 결합하는 BAL, DMPS 또는 DMSA와 같은 킬레이트제를 포함한다.

[0179] 도 6b를 참조하면, 투석 시스템은 2개의 투석기들(64A,64B)을 가진 생물학적 유체 회로(76)를 포함한다. 투석기들(64A,64B) 각각은 생물학적 유체 구획실, 투석액 구획실, 및 구획실들을 분리하는 반투성막(65A,65B)을 포함한다. 투석기들(64A,64B)은 평행하게 유체 연결된다. 환자로부터 나오는 혈액과 같은 생물학적 유체는 투석기들(64A,64B)의 혈액 구획실들을 통해 펌프(66)에 의해 펌핑된다.

[0180] 도 6b의 시스템은 재생된 투석액을 저장하기 위한 투석액 저장소(67)를 제공한다. 투석액 저장소(67)로부터 나오는 투석 유체는 제1 투석액 펌프(68)에 의해 투석기들(64A,64B)의 투석액 구획실들을 통해 펌핑된다. 전해질

과 다른 중요한 물질을 필요한 농도로 혼합하기 위하여, 대체 유체들(69,70)은 각각의 펌프들(71,72)을 통해 투석액에 공급될 수 있다. 투석기들(64A,64B)의 투석액 구획실들을 통과한 후, 환자들로부터 취해진 첨가된 유체들을 가진 투석 유체는 제2 투석액 펌프(73)를 통해 투석액 저장소(67)로 공급된다.

[0181] 투석액 저장소(67)로부터, 투석액의 유동은 투석액 재생 유니트(74)로 제공된다. 투석액 재생 유니트(74)의 내부 셋업은 도 6a에 도시된 투석액 재생 유니트(29)의 내부 셋업과 동일하다. 투석액 재생 유니트(74)는 2개의 유동 경로들, 평행하게 유동 연결된 산성 유동 경로와 알칼리 유동 경로를 구비한다. 각각의 유동 경로는 해독 유니트를 포함한다.

[0182] 도 6b를 참조하면, 별개의 투석액 재생 유니트(75)는 투석액 저장소(67)에 포함된 투석 유체를 재생하기 위해 제공된다. 투석액 재생 유니트(75)(제3 회로)는 생물학적 유체 세정 회로로부터 결합해제(decouple)된다. 생물학적 유체 세정 회로는 생물학적 유체 회로(75)(제1 회로) 및 투석액 회로(제2 회로)를 구비한다. 투석액 회로부터 투석액 재생 회로의 결합해제에 의해, 유동, 온도 및 pH와 같은 시스템 파라미터들은 2개의 상이한 공정들의 필요에 따라 독립적으로 조절될 수 있다. 예를 들어, 생물학적 유체 세정 공정 동안, 투석액 유동은 150-3,000 ml/min일 수 있는 한편, 재생 공정 동안, 투석액 유동은 250-5,000 ml/min, 바람직하게 1,000-2,000 ml/min일 수 있다. 투석액 재생 유니트에서 투석 유체는 환자의 혈액에 엄청난 손상을 일으킬 수 있는 비-생리학적 pH와 온도를 가지기 때문에, 투석액 저장소에 의해 2개의 회로들을 결합분리하는 것은 유용할 수 있다. 투석액 저장소(67)에 포함된 투석 유체는 연속 작업에서 또는 중간 작업에서 세정될 수 있다.

통합 투석 장치 또는 시스템의 개략적 표현

[0184] 도 1을 참조하면, 투석기(1,5,22A,22B)를 통해 투석 유체 회로(2)와 연통하는 생물학적 유체 입구(15A)와 출구(15B)를 가진 생물학적 유체 회로(3)가 제공된다. 결국, 투석 유체 회로는 저장소(67)를 적어도 부분적으로 통해 투석액 재생 유니트(29,74)와 투석액 재생 회로(16,75)에 연통한다. 가열 및/또는 냉각 장치들(6) 또는 대상 유체의 pH를 조절하기 위한 수단이 제공될 수 있다. 투석 재생 회로는 서로 평행한 산성 유동 경로(37)와 알카리성 유동 경로(38)를 포함한다. 산성 유동 경로(37)와 알카리성 유동 경로(38) 각각은 투석기 또는 해독 유니트(45,46)를 포함한다. 각각의 투석기(1,5,22A,22b)는 반투성막(23A,23B)을 포함한다. 나아가, 산성 유동 경로(37)와 알카리성 유동 경로(38) 각각은 재생 펌프(43,44)를 포함한다. 산성 용액(39)과 염기성 용액(41)은 산성 유동 경로(37)와 알카리성 유동 경로(38)에 각각 첨가될 수 있다. 하나 이상의 다른 유체들은 투석액에 첨가되거나 투석액(18)으로부터 제거될 수 있다. 다양한 유체 라인들(97,98)은 필요할 때 그리고 적절할 때 제공된다.

[0185] 도 25는 중량 측정 수단과 연통하는 3개의 저장소들을 구비하고 본 명세서에 개시된 바와 같은 투석 장치 또는 시스템을 나타내는 개략도를 제공한다. 도 26은 중량 측정 수단과 연통하는 3개의 저장소들을 구비하고 본 명세서에 개시된 바와 같은 투석 장치 또는 시스템을 나타내는 다른 구성도를 제공한다. 투석 장치 또는 시스템은 pH값, 온도, 탁도, 속도(음속), 농도, 밀도 및 전도율을 측정하기 위한 크로스 스위치 및 수단을 포함한다. 도 28은 중량 측정 수단과 연통하는 5개의 저장소들을 구비하고 본 명세서에 개시된 바와 같은 투석 장치 또는 시스템을 나타내는 다른 구성도를 제공한다. 도 28은 중량 측정 수단과 연통하는 5개의 저장소들과, pH값, 온도, 탁도, 속도(음속), 농도, 밀도 및 전도율을 측정하기 위한 크로스 스위치 및 수단을 구비하고 본 명세서에 개시된 바와 같은 투석 장치 또는 시스템의 또 다른 개략도를 제공한다. 도 29는 간략화된 형태로 본 명세서에 개시된 바와 같은 투석 장치 또는 시스템을 나타내는 개략도를 제공한다.

[0186] 도 25를 참조하면, 펌프(24)를 구비하는 생물학적 유체 회로(3)가 제공된다. 펌프(6)를 이용하여 생물학적 유체 회로에 대용제를 첨가하기 위한 디바이스(7,13,25)가 더 제공된다. 생물학적 유체는 투석기(1,5,22A,22B)에서 투석 유체 회로와 인터페이스되고 정맥혈 라인과 같은 유출(15B)을 통해 환자로 복귀된다. 재생 회로 또는 투석액 재생 회로(16,29,74,75)는 투석액을 재생하기 위해 제공된다. 투석액 재생 회로(16,29,74,75)는 저장소(67)와 인터페이싱되는 투석 유체 회로(2)와 연통한다. 투석 재생 회로는 서로 평행한 산성 유동 경로(37)와 알카리성 유동 경로(38)를 포함한다. 산성 유동 경로(37)와 알카리성 유동 경로(38) 각각은 투석기 또는 해독 유니트(45,46)를 포함한다. 또한, 밸런싱 디바이스(90)를 구비하는 밸런싱 장치 또는 시스템 또는 수납 공간(109)을 구비하는 컨테이너(100)가 제공된다. 수납 공간(109) 안에는 3개의 저장소들(101,102,95)이 있다. 수납 공간 밖에는 2개의 저장소들(93,94)이 있다. 수납 공간(109) 안에 포함된 3개의 저장소들(101,102,95)을 포함하는 밸런싱 디바이스(90) 또는 컨테이너(100)의 중량을 측정하기 위한 중량 측정 수단(130)이 제공된다.

[0187] 제1 저장소(101)는 펌프(101.1)를 포함하는 유체 출구(103)를 통해 산성 유동 경로(37)와 알카리성 유동 경로(38)와 연통될 수 있다. 제2 저장소(102)는 펌프(102.1)를 포함하는 유체 입구(105)를 통해 재생 회로(16,29)와 연통될 수 있다. 제3 저장소(95)는 상이한 펌프들을 포함하는 유체 출구를 통해 투석 회로(2) 및/또는 생물학적

유체 회로(3)와 연통될 수 있다. 유사하게, 저장소들(93,94)은 펌프들(93.1,94.1)을 포함하는 다양한 라인들(97)을 통해 재생 회로(16,29,74,75)와 연통될 수 있다. 하나 이상의 부가적인 유체는 투석액(17)에 첨가될 수 있다. 나아가, 펌프(28)를 이용하여 생물학적 유체 유출 예컨대, 정맥혈 라인(15B)에 첨가될 수 있는 하나 이상의 후-희석 유체(14,27)가 더 제공된다.

[0188] 도 26을 참조하면, 절환 밸브들(47,48)을 구비하는 밸브 메커니즘을 경유하는 크로스 스위치 및 pH값, 온도, 탁도, 속도(음속), 농도, 밀도 및 전도율을 측정하기 위한 수단(58,60) 및 온도 규제 유니트들이 산성 유동 경로(37)와 알칼리성 유동 경로(38) 상에 위치되는 점을 제외하고, 도 25와 동일한 구성요소들이 제공된다.

[0189] 도 27을 참조하면, 5개의 저장소들(101,102,93,94,95)이 밸런싱 디바이스(90) 또는 컨테이너(100)의 수납 공간(109)에 제공되는 점을 제외하고, 도 25와 동일한 구성요소들이 제공된다. 수납 공간(109)에 포함된 5개의 저장소들(101,102,93,94,95)을 포함하는 밸런싱 디바이스(90) 또는 컨테이너(100)의 중량을 측정하기 위한 중량 측정 수단(130)이 제공된다.

[0190] 도 28을 참조하면, 5개의 저장소들(101,102,93,94,95)이 밸런싱 디바이스(90) 또는 컨테이너(100)의 수납 공간(109)에 제공되는 점을 제외하고, 도 26과 동일한 구성요소들이 제공된다. 수납 공간(109)에 포함된 5개의 저장소들(101,102,93,94,95)을 포함하는 밸런싱 디바이스(90) 또는 컨테이너(100)의 중량을 측정하기 위한 중량 측정 수단(130)이 제공된다. 도 26에서와 같이, 절환 밸브들(47,48)을 구비하는 밸브 메커니즘을 경유하는 크로스 스위치 및 pH값, 온도, 탁도, 속도(음속), 농도, 밀도 및 전도율을 측정하기 위한 수단(58,60) 및 온도 규제 유니트들은 산성 유동 경로(37)와 알칼리성 유동 경로(38) 상에 위치된다.

[0191] 도 29를 참조하면, 본 명세서에 개시된 바와 같이, 생물학적 유체 회로(3)를 통해 투석 장치 또는 시스템(160)(투석 유체 회로(2) 및 선택적으로 투석액 재생 회로(16,29,74,75)를 구비하는)에 들어가는 생물학적 유체(A)를 명확히 하기 위한 개략적 구성도가 제공된다. 투석액을 포함하는 투석 유체는 투석기에 포함된 반투성막의 포인트에서만 생물학적 유체 회로(3)에 제공된 생물학적 유체(A)와 인터페이스하는 투석 회로(2)에 제공된다. 부가적인 유체는 원치 않는 제거될 단백질-결합성 물질의 결합 성질을 조절하고 및/또는 투석 장치 또는 시스템 내부의 투석 유체를 연속적으로, 부분적으로 또는 완전히 교체하기 위해 제공될 수 있다. 하나, 2개 또는 그 이상의 저장소들(101,102)은 제거된 원치 않는 단백질-결합성 물질의 결합 성질을 조절하기 위해 제공된 하나 이상의 유체의 중량을 측정하거나, 투석 공정 동안 생물학적 유체로부터 얻어진 한외여과액의 중량을 측정하기 위하여 중량 측정 수단(130)(밸런싱 디바이스(90) 또는 컨테이너(100)와 같은)과 중량 연통되게 배치될 수 있다. 생물학적 유체 유출(예, 정맥혈 라인(15B))의 생물학적 유체 회로로 복귀되는 생물학적 유체(B)는 투석 장치 또는 시스템에 들어가는 한외여과액을 뺀 생물학적 유체(A)이다. 즉, 하나, 2개 또는 그 이상의 저장소들(101,93,94)로부터 그리고 생물학적 유체 회로(3)로부터 나오는 유체들은 투석 장치 또는 시스템에 첨가될 수 있다. 저장소(102) 내의 유체는 투석 장치 또는 시스템으로부터 제거될 수 있다. 또한, 생물학적 유체(B)는 투석 장치 또는 시스템을 떠날 수 있다. 한외여과액(UF) 또는 생물학적 유체의 볼루스는 반투성막을 통해 투석 회로로부터 제거되거나 첨가될 수 있으므로, 중량 측정 수단(130)에 의해 측정된다. 밸런싱 디바이스(90) 또는 컨테이너(100)의 중량은 원치 않는 제거될 단백질-결합성 물질과 생물학적 회로로부터 나오는 한외여과액/볼루스의 결합 성질을 조절하기 위해 제공된 하나, 2개 또는 그 이상의 저장소들(93,94)의 부가에 의해 증가/영향을 받을 수 있다.

밸런싱 장치 또는 시스템 및 방법

[0193] 투석 장치 또는 시스템의 유체들의 부피 또는 유동을 밸런싱하기 위한 밸런싱 장치, 시스템, 및 방법은, 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하기에 적합하고, 본 명세서에서 개시된 시스템, 장치 및 방법들에 제공된다.

밸런싱 장치 또는 시스템

[0195] 도 7 내지 도 27에서 개괄적으로 표현된 바와 같은 밸런싱 장치 또는 시스템은, 투석 유체와 같이 투석 장치 또는 시스템을 위한 가용 유체를 포함하는 제1 유체를 위한 제1 저장소(101), 및 투석 장치 또는 시스템으로부터 나오는 폐기 유체를 포함할 수 있는 제2 유체를 위한 제2 저장소(102)를 적어도 하나의 유체 출구(103)를 구비한다. 제1 저장소(101)는 투석 장치 또는 시스템과 유체 연통하기 위한 적어도 하나의 유체 출구(103)를 구비한다. 제2 저장소(102)는 투석 장치 또는 시스템과 유체 연통하기 위한 적어도 하나의 유체 입구(105)를 포함할 수 있다. 밸런싱 장치 또는 시스템은 밸런싱 서포트(91)의 중량을 측정하기 위한 중량 측정 수단(130), 및 중량 측정 수단(130)으로부터 나오는 중량 데이터를 수신하도록 구성된 컨트롤러(140)를 포함한다. 밸런싱 장치

또는 시스템은 투석 장치 또는 시스템 내부의 총 유체 부피를 밸런싱하기에 적합하다. 총 유체 부피는 투석 유체, 투석액, 투석받는 대상 또는 환자로부터 나오는 폐기 유체와 같은 하나 이상의 가용 유체들, 및 투석 유체 또는 투석액의 pH를 조절하거나 투석 유체 또는 투석액에 대용제를 제공하기에 적합한 농축물을 포함할 수 있다.

[0196] 미리정의된 임계값을 넘는 밸런싱된 중량의 편자는 투석 장치 또는 시스템의 작동을 중단시키기 위해 컨트롤러(140)로 신호처리할 수 있다. 유사하게, 미리정의된 임계값을 넘거나 그보다 낮은 밸런싱된 중량의 편자는, 예를 들어 투석 장치 또는 시스템 내부의 하나 이상의 유체들의 유동 속도를 증가시키거나 감소시키는 것과 같이, 투석 장치 또는 시스템의 작동을 수정하기 위해 컨트롤러(140)로 신호처리할 수 있다. 이와 같이, 요구되거나 필요할 때, 밸런싱 장치 또는 시스템은 투석 장치 또는 시스템 내부의 하나 이상의 유체들의 유동을 효과적으로 증가 또는 감소시킴으로써 투석 장치 또는 시스템 내부의 유체들의 상대적으로 일정한 부피를 유지하기 위해 사용될 수 있다.

[0197] 밸런싱 서포트(91)는 적어도 그 바닥 및 측벽들에서 밸런싱 디바이스(90)의 중량 측정 수단을 위한 적어도 하나의 강성 작용점을 구비하는 단일의 유밀 컨테이너(100)를 포함한다. 유밀 컨테이너(100)는 밸런싱 디바이스(90)의 제1 저장소(100)와 제2 저장소(102)를 수납하기 위한 내부의 유밀 수납 공간(109)을 구비한다. 컨테이너의 유밀 수납 공간의 최대 적재 능력은 제1 저장소와 제2 저장소를 합한 최대 적재 능력을 초과한다.

[0198] 제1 저장소와 제2 저장소를 적어도 수납하는 컨테이너의 유밀성 때문에, 2개의 저장소들은, 투석 유체, 투석액, 또는 농축물과 같은 가용 유체는 물론 폐기 유체도, 출구들 또는 입구들로부터 투석 장치 또는 시스템까지의 유체 라인들을 포함하는 유체 입구들과 유체 출구들의 임의의 지점 또는 저장소의 임의의 지점에서의 누설에 기인하는 손실이 없는, 선택적으로 플렉스블 컨테이너들로서 형성되어 있다. 그러므로, 본 명세서에 개시된 밸런싱 장치 또는 시스템을 사용한 유체들의 부피 또는 유동의 밸런싱은 임의의 저장소들로부터 누출할 수 있는 임의의 액체들을 설명한다. 그러한 누출 유체들은 유밀 컨테이너에 의해 수거되고 따라서 밸런싱 장치 또는 시스템에 의해 수행되는 밸런싱 계산에 포함된다. 폐쇄 투석 회로의 누출은 밸런싱 유체들에 치명적일 수 있다. 이와 같이, 투석 회로는 임의의 누출을 감지하기 위한 액체 센서들이 폐쇄 유밀 공간에 제공될 수 있다.

[0199] 컨테이너(100)는 단단한 구조를 구비한다. 그러한 단단한 구조는 예컨대, 단단한 재료와 같이, 컨테이너를 형성하기 위해 사용되는 적절한 재료에 의해 제공된다. 컨테이너(100)는 단단함을 강화하기 위해 프레임과 쉬트에 의해 형성될 수 있다. 단단한 구조 때문에, 컨테이너(100)는 컨테이너 본체의 비틀림없이 더 큰 힘들을 흡수할 수 있다. 컨테이너 본체의 그러한 비틀림은 중량 측정 수단의 측정 결과에 영향을 미칠 수 있다. 그래서, 비틀림과 관련된 측정 오차들이 방지된다.

[0200] 컨테이너의 단단한 구조는 유밀 라이닝(111)이 마련되고, 라이닝은 유밀 필름, 포일, 또는 라미네이트로 형성될 수 있다. 이러한 유밀 라이닝(111)은 심지어 컨테이너의 단단한 프레임의 네판지 또는 쉬트가 소실되더라도 컨테이너의 유밀성을 보장한다. 또한, 컨테이너(100)의 단단한 구조는 컨테이너의 유밀성을 더 보장하는 유밀 코팅(110)이 제공될 수 있다. 유밀 코팅(110)은 유밀 라이닝(111) 대신에 사용될 수 있다. 유밀 코팅(110)은 당업자에게 알려진 임의의 적절한 재료로 형성될 수 있다. 컨테이너(100)의 단단한 구조는 유밀 라이닝과 유밀 코팅 모두가 제공될 수 있다. 유밀 코팅(110)은 유밀 라이닝(111)과 상이한 색상일 수 있다. 유밀 코팅(110)은 항균성을 포함할 수 있다. 또한, 컨테이너(100)는 자외선 조사 또는 오존이 제공될 수 있다. 컨테이너(100)의 내부는 적어도 80 리터, 바람직하게 적어도 100 리터 및 더 바람직하게 적어도 120 리터의 적재 용량을 가질 수 있다. 이러한 적재 용량 때문에 컨테이너는 더 용이하게 유지될 수 있어서 사람의 주의가 덜 요구된다.

[0201] 컨테이너(100)는 종종 이동 가능하고, 컨테이너(100)의 바닥부에 배치된 적어도 3개 또는 4개의 롤러들 또는 훨들(112)을 포함한다. 롤러들(112)의 하나는 롤러(112)를 제동하여 컨테이너(100)의 이동을 제동하기 위한 브레이크 부재(114)가 설비된다. 롤러들(112)과 적어도 하나의 브레이크 부재(114)는 컨테이너(100)가 용이하게 취급되게 한다. 나아가, 브레이크 또는 브레이크들이 그들의 제동 위치에 있을 때, 컨테이너(100)는 안정된 자세를 취해서, 임의의 무의식적인 이동을 피할 수 있다.

[0202] 중량 측정 수단(130)은 로드 웜들(131, 132, 133)을 포함한다. 로드 웜들(131, 132, 133)의 각각은 롤러들(112)의 하나와 연관될 수 있다. 바람직하게, 각각의 로드 웜들(131, 132, 133)은 롤러(112)와 컨테이너(100)의 바닥부의 강성 작용점 사이에 배치된다. 중량 측정 수단(130)의 로드 웜들(131, 132, 133)이 롤러들(112)에 연관되고 배치되어 있기 때문에, 컨테이너(100)는 중량 측정값을 컨트롤러(140)에 직접적으로 전달할 수 있는 자주적인 시스템일 수 있다. 컨테이너(100)는 컨테이너(100)의 웜들/로드 웜들(131, 132, 133)을 컨트롤러(140)에 연결하기 위한 중량 측정 수단(130)의 인터페이스를 포함할 수 있다. 인터페이스(115)는 플러그와 짹 플러그 중 어느 하나

를 포함할 수 있고 케이블을 통해 밸런싱 디바이스(91)의 상이한 부분에 수납되거나 심지어 투석 장치 또는 시스템에 수납될 수 있는 컨트롤러(140)에 연결한다. 대안적으로, 인터페이스(115)는 컨트롤러와 무선 통신을 하도록 구성될 수 있고 인터페이스에 포함된 무선 통신 디바이스를 포함한다.

[0203] 또한, 컨테이너(100)는 제1 저장소(101)와 제2 저장소(102)를 투석 장치 또는 시스템에 연결하는 유체 라인들(104, 106)을 록킹 및 안내하기 위해 그 안에 배치된 서포팅 요소들(116)을 포함할 수 있다. 또한, 서포팅 요소들(116)은 제1 저장소(101)와 제2 저장소(102) 이외의 다른 저장소들의 유체 라인들(97-99)을 록킹 및 안내하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 제3, 제4 또는 그 이상의 부가적인 저장소들(93, 94, 95)은 컨테이너(100) 내에 배치될 수 있다. 혈액 처리 디바이스와 유체 라인들(97-99, 104, 106)에 의해 전송된 저장소들 사이의 임의의 장력은 중량 측정의 결과에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 컨테이너(100) 내부에 위치된 저장소들이 투석 장치 또는 시스템에 연결될 때, 서포팅 요소들(116)은 중량 측정 수단(130)에 의한 정확한 중량 측정에 영향을 미치지 않기 위해 장력 완화를 용이하게 한다.

[0204] 단단한 커버 요소(120)는 컨테이너(100)의 바닥의 반대편 끝단 영역에 회동되게 장착될 수 있다. 록킹 수단(121.1)은 커버 요소(120)에 의해 비-회동 위치에서 커버 요소(120)를 붙잡아 두기 위해 컨테이너(100)에 배치될 수 있다. 제1 저장소(101)와 제2 저장소(102)는 컨테이너(100)의 수납 공간(109)에 유지될 수 있다. 또한, 이들 저장소들이 예컨대, 플렉스블 백(bag)들로서 형성되는 경우, 임의의 저장소들에 존재하는 가스로 인한 제1 및 제2 저장소들의 임의의 팽창이 제어될 수 있다. 단단한 커버 요소(120)는 커버 요소(120)의 중량이 감소되고 예컨대, 유체 라인들을 위한 통로들이 제공되도록 적어도 하나의 개구(123)가 마련될 수 있다. 그러므로, 커버 요소(120)가 하나 이상의 개구(123)를 가질 때, 커버 요소(120)는 그릿(grit) 형상을 가질 수 있다.

[0205] 컨테이너의 수납 공간(109)을 분리된 구획실들로 수직으로 및/또는 수평으로 구획하는 적어도 하나의 파티션(124.1, 124.2)은 컨테이너(100) 내부에 배치될 수 있다. 파티션(124.1, 124.2)을 이용하여, 예컨대, 제1 저장소(101)와 제2 저장소(102)의 분리된 구획실들은 컨테이너(100)의 내부에 형성될 수 있다. 파티션(124.1, 124.2)은 특히, 다소 수평으로 배치된 파티션으로서 형성될 때, 컨테이너(100)의 적어도 하나의 벽에 대해 경사를 가질 수 있다. 이러한 경사 때문에, 파티션 또는 경사를 가진 파티션 요소에 놓여진 임의의 저장소 역시 경사를 가지기 때문에, 유체가 저장소 밖으로 펌핑될 때 컨테이너의 하부에 위치된 임의의 유체 출구가 각각의 컨테이너를 완전히 비우게 할 수 있다.

[0206] 컨테이너(100)는 접을 수 있는 컨테이너(100.1)로서 형성될 수 있다. 따라서, 컨테이너(100, 100.1)는 그것이 사용되지 않을 때 접혀질 수 있으므로, 사이즈를 감소시킬 수 있고, 보다 적은 공간을 사용하면서 용이하게 저장될 수 있다. 컨테이너(100, 100.1)는 가장자리 또는 그 벽 내부에서 컨테이너(100, 100.1)의 임의의 벽 연결부들 사이에 배치될 수 있는 힌지-조인트들의 제공에 의해 접혀지게 제작될 수 있다. 제1 저장소(101) 또는 제2 저장소(102) 또는 제3 저장소(93) 또는 제4 저장소(94) 또는 제5 저장소(95)의 적어도 하나는 실질적으로 유체만을 보관할 수 있도록 하기 위해, 저장소로부터 불필요한 가스를 배출시키기 위한 가스 분리기를 포함할 수 있다. 그러므로, 가압 저장소(들)이 감소되거나 방지된다.

[0207] 컨테이너(100) 및 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템에 위치된 저장소들로부터의 유체 연통의 임의의 단속이 방지되도록, 저장소들(97, 98, 99, 103, 104, 105, 106)의 출구들과 입구들은 굴곡과 뒤엉킴에 견딜 수 있다.

[0208] 밸런싱 디바이스(90)는 컨테이너(100)를 수납하기 위한 서포트 하우징(150)을 더 포함할 수 있다. 서포트 하우징은 서포트 하우징(150)의 입구 구멍(151)의 2개의 반대측 상에 배치된 2개의 측벽들(152.1, 152.2)을 구비할 수 있다. 적어도 하나의 로드 셀(131, 132, 133)은 컨테이너(100)의 적어도 하나의 강성 작용점의 각각의 하나에 중량 접촉하기 위한 측벽들(152.1, 152.2)의 각각에 연관될 수 있다. 컨테이너(00)가 서포트 하우징(150) 내부에 위치될 때, 컨테이너(100)는 외부로부터 컨테이너(100)에 노출되는 임의의 상호작용 또는 흔들림으로부터 실질적으로 보호되어, 실질적으로 아무런 방해도 받지 않는 중량 측정 과정이 가능해 진다. 서포트 하우징(150)은 밸런싱 시스템, 디바이스 및 방법이 작동하기 전에 폐쇄될 수 있는 입구(151) 측에 위치된 폐쇄 도어 부재를 구비할 수 있다. 도어 부재는 벽의 면적의 적어도 10%, 15%, 20%, 25% 또는 그 이상을 차지할 수 있다.

[0209] 로드 셀(131, 132, 133)은 플런저 부재(153) 위에 위치될 수 있다. 각각의 플런저 부재(153)는 컨테이너(100)의 각각의 측벽에 연결될 수 있고, 제1 위치(154.1)와 제2 위치(154.2) 사이에서 직선으로 이동할 수 있고, 플런저 부재(153)는 적어도 제2 위치에서 록킹 부재들(155.2)에 의해 직선 이동 방향에 직교하는 모든 방향들에 붙잡힌다. 플런저 부재(153)는 전기적일 수 있거나, 유압 시스템의 일부일 수 있고, 컨테이너가 서포트 하우징(150)으로 이동하는 제1 위치로부터 컨테이너(100)가 서포트 하우징(150)의 그라운드 또는 플로어(300)로부터 상승하는

제2 위치까지 컨테이너(100)를 이동시키도록 구성됨으로써, 컨테이너(100)가 가진 유일한 접촉은 플런저 부재들(153)과 연관된 로드 셀들(131, 132, 133)과의 접촉이 된다. 컨테이너(100)의 제2 위치에서, 플런저 부재들(153)은 그들의 제2 위치(154.2)일 때, 그들의 연장된 위치들에서, 플런저 부재들(153)은 록킹 부재(155.1) 또는 록킹 부재들에 의해 붙잡혀서, 플런저 부재들(153)이 충격에 견디게 되어, 로드 셀들(131, 132, 133)에 의해 수행되는 임의의 중량 측정을 이해하기 힘들게 하는 실질적인 요동, 충격 또는 진동을 없앤다.

[0210] 중량 측정 수단(130)은 서포트 하우징(150)에 배치된 중량 측정 플레이트를 포함할 수 있으므로, 중량 측정 플레이트는 그 위에 컨테이너(100)가 위치될 수 있는 서포트 하우징(150)의 플로어를 형성한다. 중량 측정 플레이트는 컨트롤러(140)와 데이터 교환을 위해 연결될 수 있는 3개 이상의 로드 셀들(131, 132, 133)을 포함할 수 있다. 중량 측정 플레이트가 서포트 하우징(150) 내부에 위치되어 있는 상태에서, 컨테이너(100)는 중량 측정값을 제공하기 위하여 그 정확한 위치에서 중량 측정 플레이트 상에 위치되지만 하면 되도록 간단한 중량 측정 수단(130)이 제공된다. 보통, 컨테이너의 위치가 고정되기 하면, 횡압력 또는 응력을 컨테이너(100)의 중량 측정에 영향을 미치지 않는다.

[0211] 또한, 본 발명의 목적은, 적어도 바닥부(108)와 측벽들(119)이 유밀이고 밸런싱 디바이스(90)의 중량 측정 수단(130)에 의해 중량이 측정되도록 구성되고, 밸런싱 디바이스(90)의 적어도 제1 저장소(101)와 제2 저장소(102)를 수납하기 위한 수납 공간(109)을 구비하고, 컨테이너(100)의 유밀 수납 공간(109)의 최대 적재 용량이 제1 저장소(101)와 제2 저장소(102)가 합쳐진 최대 적재 용량을 초과하는, 체외 혈액 처리 디바이스의 밸런싱 디바이스를 위한 컨테이너에 의해 달성된다.

[0212] 적어도 제1 저장소(101)와 제2 저장소(102)를 수납하는 컨테이너(101)의 유밀성 덕택으로, 투석 유체 또는 대체 유체와 같은 가용 유체뿐만 아니라 폐기 유체를 포함하는 그 어떤 유체도 임의의 저장소 또는 출구들 또는 입구들로부터 나오는 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템 까지의 유체 라인들(97, 98, 99, 103, 104, 105, 106)을 포함하는 임의의 유체 입구들과 출구들에서 누출되지 않는다. 그러므로, 본 명세서에서 개시된 밸런싱 시스템과 디바이스를 이용하여 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템의 유체 부피와 유동의 밸런싱은, 본 명세서에서 개시된 임의의 저장소들, 입구들, 출구들 또는 이송 라인들로부터 유출될 수 있는 임의 액체들을 포함한다. 그러한 유출 유체들은 유밀 컨테이너로 수거되고 따라서, 본 명세서에서 개시된 시스템과 디바이스에 의해 수행되는 밸런싱 계산들에 포함된다.

[0213] 본 발명의 추가적인 특징들과 장점들뿐만 아니라 컨테이너를 포함하는 밸런싱 시스템과 디바이스의 특정의 실시 예들은 전술한 상세한 설명에서 개략적으로 설명되었고 참조에 의해 본 명세서에 통합된다.

밸런싱 방법

[0215] 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템에서, 본 명세서에 개시된 밸런싱 장치 또는 시스템을 이용하여, 유체들의 유동 또는 부피를 밸런싱하기 위한 방법은, 적어도 투석 회로를 위한 가용 유체를 포함하는 제1 유체를 위한 제1 저장소 및 폐기 유체 또는 한외여과액과 같은 생물학적 유체로부터 나오는 유체를 포함하는 제2 유체를 위한 제2 저장소를 단일의 컨테이너(100) 내에 배치하는 단계를 포함한다. 제1 저장소를 위한 유체 출구(103)과 제2 저장소를 위한 유체 입구(105)는 투석 장치 또는 시스템과 유체 연통한다. 적어도 제1 저장소(101)와 제2 저장소(102)를 그 안에 구비하는 컨테이너(100)는 컨트롤러(140)와 데이터 통신하는 중량 측정 수단(130)의 로드 셀들(131, 132, 133)과 중량 접촉된다.

[0216] 본 발명의 방법은 컨테이너(100)의 초기 시스템 중량(sw_0)을 정의하기 위하여, 투석 장치 또는 시스템이 작동하기 전에, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 중량 측정 수단을 사용하여, 적어도 제1 저장소(101)와 제2 저장소(102)를 포함하는 컨테이너(100)의 총 중량을 측정하는 단계를 포함한다. 컨테이너(100)는 예컨대, 투석 회로를 위한 활성 물질의 농축물과 같은 추가적인 유체를 위한 적어도 하나의 부가적인 저장소 예를 들어, 제3 저장소(93) 또는 제4 저장소(94)를 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 방법은, 초기 시스템 중량이 유지되도록, 미리정의된 과정으로 유지되도록, 또는 미리정의된 손실로 유지되도록 제1 저장소 유체와 제2 저장소 유체를 위한 펌핑 수단(101.1, 102.1)을 제어하는 단계를 포함한다.

[0217] 본 발명의 방법은, 예컨대, 단일의 컨테이너(100)의 외부의 투석 회로에서 사용가능한 활성 물질의 농축물과 같은 추가적인 유체를 위한 적어도 하나의 부가적인 저장소 예를 들어, 제3 또는 제4 저장소(93, 94, 95)를 배치하는 단계를 더 포함할 수 있다. 적어도 하나의 부가적인 저장소(예, 97) 예컨대, 제3 저장소, 제4 저장소의 유체 출구는 투석 장치 또는 시스템과 유체 연통될 수 있다. 이와 같이, 본 발명의 방법은, 예컨대, 체외 혈액 처리

회로가 작동할 때 부가적인 저장소(93, 94, 95)로부터 투석 장치 또는 시스템까지 제공되고 있는 농축물과 같은 임의의 유체를 용적 측정으로 측정하는 단계, 유체 농축물이 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템으로 제공되고 있을 때 제거될 단백질-결합성 물질을 포함하는 생물학적 유체를 투석하도록 구성된 장치 또는 시스템으로 제공되고 있는 유체 농축물의 중량을 임의의 시간에서 제공되는 부피 및 밀도에 기반하여 계산하는 단계, 및 재정의된 초기 시스템 중량을 얻기 위해 투석 장치 또는 시스템으로 제공되고 있는 유체 농축물의 계산된 중량을 합산함에 의해 컨테이너(100)의 초기 시스템 중량을 재계산하는 단계를 더 포함할 수 있다. 추가적인 유체의 밀도가 알려지지 않거나 추가적인 유체가 용적 측정으로 측정하지 못하면, 부가적인 저장소의 중량 손실은 중량 측정에 의해 계측될 수 있고, 컨테이너(100)의 초기 시스템 중량은 재정의된 초기 시스템 중량을 얻기 위해 투석 장치 또는 시스템에 제공되는 유체 농축물의 측정된 중량 손실의 합산에 의해 재계산될 수 있다.

[0218] 일부 저장소들은 중량 측정 수단에 의해 중량이 측정되는 유밀 컨테이너의 외부에 위치될 수 있는 한편, 투석 장치 또는 시스템으로 공급되는 모든 유체들의 양은 벨런싱 계산에 포함된다. 그러므로, 본 발명의 방법들은 컨테이너의 중량과 끊임 없이 비교되는 끊임 없이 정정되는 시스템 중량을 제공한다. 환자 또는 대상으로부터 얻어진 임의 폐기 또는 과잉 유체는 제2(폐기 또는 여과액) 저장소로 수거된다. 환자로부터 추출된 유체(한외여과액) 또는 환자 내에 남아 있는 유체(볼루스) 만이 벨런싱 방법에 의해 인식된다. 그러한 유체들은 초기 시스템 중량의 과잉 또는 손실이다. 따라서, 임의의 가능한 측정 오차는 극적으로 감소된다. 만약, 한외여과에 의해 4시간 후에 환자 또는 대상으로부터 4,000ml의 유체의 양이 제거되고, 측정 오차가 $\pm 1\%$ 이면, 4ml의 편차만 가능하다. 24시간 후에는 이것은 24ml에 달한다. 첨가된 유체와 배출된 유체 사이의 최대 편차가 $\pm 400 \text{ ml}/4\text{시간인}$, 만성 투석을 위한 IEC Norm No. 60601-2-16 3(ed. 3.0) 하위 조항 201.12.4.4.103의 요건들과 비교하여, 본 발명의 방법들은 엄청난 개선을 제공한다.

[0219] 환자에 대한 임의의 피해를 방지하기 위하여 컨트롤러에 의해 미리정의된 임계값을 넘는 초기 시스템 중량의 편차가 감지될 때, 투석 장치 또는 시스템의 작동은 중단될 수 있다. 유사하게, 투석 장치 또는 시스템의 유체의 총 부피를 바람직한 범위 내로 유지하기 위하여, 제1 저장소(101)로부터의 유체 예컨대, 투석액의 유동, 및 제2 저장소로의 유체 예컨대, 한외여과액의 유동은, 예를 들어, 하나 이상의 펌프들(101.1, 102.1)에 의해 제어될 수 있다. 유사하게, 투석 장치 또는 시스템의 유체의 총 부피를 바람직한 범위로 유지하기 위하여, 제3 저장소로부터의 유체 예컨대, 산 또는 염기 또는 농축물의 유동은 예를 들어, 하나 이상의 펌프들(91)에 의해 제어될 수 있다. 바람직한 범위는, 예를 들어, 투석 장치 또는 시스템이 작동하기 전의 초기 작동 부피의 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 심지어 0.5% 또는 0.2% 또는 0.1% 이내일 수 있다.

선행기술의 벨런싱 장치들과 시스템들에 대한 탁월성과 장점

[0220] 한외여과액은 투석 동안 환자로부터 추출되는 유체이다. 본 명세서에 개시된 바와 같은 여과액은 투석-순환 시스템에 의해 여과액-액으로 펌핑되는 누적 유체이다. 여과액의 분해는 다음과 같이 설명될 수 있다:

$$\text{여과액} = \text{침투액} + \text{농축물1} + \text{농축물2} + \text{농축물X} + \text{한외여과액} + \text{전-희석} + \text{후-희석}$$

[0223] 농축물1은 NaOH일 수 있고, 농축물2는 HCl일 수 있다. 이러한 표현에서, 침투액 + 농축물1 + 농축물2 + 농축물X는 투석 회로로 도입된다. 일부 한외여과액 시스템들은 업계에 알려져 있다.

압력 제어된 시스템

[0225] UFK는 투석기 멤브레인의 한외여과 계수이고, 일정한 것으로 간주된다. 그러나, 한외여과 계수는 혈마토크리트를 포함하는 다양한 파라미터들에 의존하고 변화할 수 있으므로 결과적인 한외여과율은 의도된 것으로부터 벗어날 개연성이 있다. TMP, 막투과 압력은 조절될 수 있다. 한외여과율(UFR)의 결과는, $UFR = TMP * UFK$ 이다. 이러한 원리는 현대 투석 머신들에는 더 이상 사용되지 않는다.

차동 유동 계측에 기반한 한외여과 제어

[0227] 차동 유동 계측에 기반한 한외여과 제어는 투석액 폐수 펌프를 제어하는 피드백 루프에 대한 입력으로서 투석액 경로의 정확한 유량계에 의존한다. 투석액-유출 유량계에 평행한 부가적인 한외여과 펌프는 일부 디바이스들에 의해 이용된다. 이것은 균등 유동에서 작동하는 저렴한 유량계들의 사용을 가능하게 한다. 3가지 형태의 유량계들이 흔히 사용된다. 전자기 및 터빈 유량계들은 부피 유동에 민감한 한편 코리올리힘(Coriolis force) 유량계는 질량에만 민감하다. 이들 방법들이 가진 문제점은 일반적인 용적 정확도가 1%이므로 유량계의 정확도이다. 예를 들어, 전자기 유량계는 투석 시스템, Gambio AK 200에서 사용된다. 이들 방법들을 사용하면, 단일 패스 오

픈 루프 투석 시스템의 최대 투석액 유동은 유량계들의 정확도에 의해 제한된다.

[0228] 용적 한외여과

[0229] 용적 한외여과는 일시적으로 폐쇄 시스템을 생성하지만 투석액의 재순환이 없는 밸런싱 챔버들에 의존한다. 이들 밸런싱 챔버 시스템들은 신선한 투석액과 소진된 투석액의 유동의 균형이 맞춰지기 때문에 "유동 이퀄라이저"로도 명명된다. 밸런싱 챔버는 신선한 투석액과 소진된 투석액의 혼합을 방지하는 맴브레인에 의해 "신선한 투석액"과 "소진된 투석액" 구획으로 분리된다. 시스템의 부피가 변화하지 않기 때문에, 투석기 맴브레인을 통해 그 어떤 순수 유체의 이송도 없다. 부가적인 한외여과 펌프를 이용하면, 유체는 투석액 회로로부터 제거될 수 있다. 외부 환경에 대한 유일한 연결은 투석기 맴브레인과 환자를 통하기 때문에, 이러한 유체는 환자로부터 제거된다. 이와 같이, 한외여과 펌프의 작용은 혈액과 투석액 사이에서 압력 구배를 생성하는 투석 액 시스템의 압력을 감소시킨다. 결과적으로, 이것은 혈액과 투석액 사이의 압력이 다시 균형이 맞춰질 때까지 개시하는 한외여과를 야기한다. 이때, 한외여과 펌프에 의해 이전에 배출된 것과 정확히 동일한 양이 한외여과 된다.

[0230] 유체를 밸런싱하는 이러한 방법은 하나의 챔버로부터 다른 챔버로 절환하는 폐쇄 회로를 일시적으로 이용한다. 따라서, 최대 투석액 유동율은 밸런싱 챔버들의 정확도에 의존한다. 이들 밸런싱 시스템들은 투석액의 리사이클에는 적합하지 않다. 한외여과는 별개의 펌프에 의해 수행되고, 정확도는 펌프에 의존한다. 이러한 방법은 예를 들어, Fresenius 5008® 및 Nipro® Surdial X®에 사용된다.

[0231] 복식(Duplex) 펌프 기술

[0232] 복식 펌프 밸런싱 시스템은 이중 피스톤 펌프를 대상으로 한다. 2개의 챔버들은 정확히 동일한 부피를 가지므로, 피스톤들은 반대 방향으로 이동한다. 따라서, 폐쇄 회로로 펌핑되는 동일한 부피가 동시에 제거된다. 한외여과는 별개의 펌프에 의해 구현된다. 이들 디바이스들은 단일 패스(single pass) 디바이스로서 작동하기 때문에, 최대 유동율은 이중 피스톤 펌프에 의해 제한된다. 이 방법은 예를 들어, Nikkiso DBB®에 이용된다.

[0233] 부가적인 한외여과 펌프를 이용하면, 유체는 투석액 회로로부터 제거될 수 있다. 외부 환경에 대한 유일한 연결은 투석기 맴브레인과 환자를 통하기 때문에, 유체는 환자로부터 제거된다. 이와 같이, 한외여과 펌프의 작용은 혈액과 투석액 회로들 사이에서 압력 구배를 생성하는 투석액 시스템의 압력을 감소시킨다. 결과적으로, 이것은 혈액과 투석액 시스템 사이의 압력이 균형을 유지할 때까지 한외여과를 야기한다.

[0234] 투석을 위한 선행기술의 하나의 특수한 시스템인, Gambro에 의한 MARS 시스템은 간 투석 시스템과 방법을 포함한다. 투석은 투석액을 리사이클하기 위해 재순환 시스템을 사용하여 수행된다. 그러나, 투석 회로와 재순환 시스템은 분리되거나 결합해제되지 않는다. 본 명세서의 밸런싱 장치 또는 시스템은 선행기술에 비해 분명한 장점을 제공한다. 첫째, 투석 회로와 투석액 재생 유니트는 본 명세서에서 기술된 바와 같은 저장소를 사용하여 결합해제된다. 동일한 투석액이 사용되지만 여분의 회로(MARS)가 아니므로 투석기 전체에 거쳐 교환이 발생한다. 둘째, 투석 회로의 투석액이 리사이클되지만 그 일부는 회로에 신선한 투석액을 첨가하고 투석 회로부터 필터를 가로질러 투석액과 한외여과액을 대류적으로 배출시킴으로 연속적으로 대체된다. 셋째, MARS에 의해 사용되는 시스템은 DIA 유동 투석기를 가로질러 단일 패스 회로의 밸런싱을 수행한다. 넷째, 투석액(예, 알부민) 리사이클링은 투석기를 통과하는 유동율과 독립적으로 수행될 수 있으므로 투석액 재생 유니트에 더 높은 유동율을 가능하게 한다. 다섯째, 유체는 하나의 맴브레인을 가로지르는 것이 아니라, 폐쇄 투석회로에 별개로 첨가되고 그로부터 제거될 수 있다.

[0235] 밸런싱 장치 또는 시스템의 기본

[0236] 본 명세서에 개시된 밸런싱 장치 또는 시스템의 기본적인 목적은, 투석받는 환자의 유체들을 밸런싱하는 것이다. 환자의 중량의 최대 허용 편차는 대략 처치 당 ± 400 그램이 바람직하다. 시간당 환자의 중량의 최대 편차는 ± 100 그램이 바람직하다. 본 명세서에 개시된 밸런싱 장치 또는 시스템의 기본적인 목적은 중량 계측을 위한 스케일이다. 본 명세서에 개시된 투석 방법들은 재순환 투석 회로를 사용하여 수행된다. 투석 회로는 투석기 맴브레인을 가로질러 환경에 연결된다. 투석 회로와 투석액 재생 회로는 본 명세서에 개시된 바와 같은 저장소에 의해 결합해제 또는 분리된다.

[0237] 투석 회로(예, 침투액, 농축물, 및 폐기액)의 유체 입구들과 출구들은 실질적으로 유밀하다. 피스톤 펌프들, 실린지 펌프들, 체크 밸브들 등이 사용될 수 있다. 그러나, 투석 회로 내의 재순환은 유밀하지 않는 재순환 펌프를 사용하여 수행된다. 그럼에도 불구하고, 폐쇄 회로에 펌핑되는 액체의 부피와 폐쇄 회로로부터 제거되는 부피는 동일해야만 한다. 환자로부터 유체를 제거하기 위하여, 더 많은 유체가 회로로부터 제거된 후 회로로 펌핑

되어야만 한다. 폐쇄 투석 회로의 부피와 압력의 감소 때문에, 유체는 투석기를 거쳐서 회로로 이동한다.

[0238] 폐쇄 투석 회로에 공기가 도입되면, 액체의 부피가 감소한다. 스케일은 중량을 측정하고 투석 회로의 액체 부피 감소를 알지 못하기 때문에, 액체는 투석기 맴브레인을 통해 혈액으로 이동한다. 따라서, 액체 부피를 일정하게 유지하기 위하여 기체는 연속적으로 투석 회로로부터 제거되어야 한다.

[0239] 폐쇄 투석 회로(2)와 투석액 재생 회로(16,29,74,75) 내부의 액체의 부피가 일정하기만 하면, 투석액의 유동율은 유체 밸런싱에 영향을 주지 않는다. 폐쇄 회로에 들어가는 유동율과 폐쇄 회로로부터 나오는 유동율 사이의 차이만이 중량 편차 즉, 한외여과에 영향을 미친다. 본 명세서에 개시된 밸런싱 장치 또는 시스템에서, 침투액, 폐기액 및 한외여과액은 스케일(130) 상의 컨테이너(100)에 제공된다. 한외여과액의 첨가는 컨테이너(100)의 중량을 증가시킨다. 모든 부가적인 액체들 예를 들어, 폐쇄 투석 회로에 역시 첨가되는 농축물들은 용적 측정으로 또는 중량 측정에 의해 계측된다. 부가적인 중량(또는 부피*밀도) 역시 컨테이너(100)의 중량을 증가시킨다. 컨테이너(100)의 표적 중량은 폐쇄 투석 회로로부터 일정한 액체의 제거에 의해 계산되고 달성된다.

[0240] 도 29는 그 구성요소로서 밸런싱 장치 또는 시스템을 포함하는 투석 장치 또는 시스템에 의해 설명되고 구현된 원칙들을 나타낸다. 투석을 받는 환자를 고려하면, 복귀된 유체는 한외여과액보다 적은 제거된 유체와 동일하다.

저장소의 구조와 기능들

[0242] 본 명세서에 개시된 투석액 저장소(67)는 2개의 통로들 사이에 배치되기 때문에 투석액 회로(2)와 투석액 재생 회로(16,29,74,74)를 연결하고 분리하는 기능을 가진다. 이것은 투석액 회로(2)와 투석액 재생 회로(16,29,74,74)의 유체들의 연속적인 유동을 유지할 수 있는 장점을 제공한다. 또한, 그것은 투석액 회로(2)와 투석액 재생 회로(16,29,74,74)의 투석액의 분명하고 상이한 용적 유동율을 유지할 수 있다. 예를 들어, 하나의 회로의 용적 유동은 다른 회로의 그것의 배수일 수 있다. 회로들의 이들의 분명한 용적 유동율들은 저장소의 완충액의 유지에 의해 가능하다.

[0243] 투석을 위하여, 사용되는 투석액은 저장소(67)로부터 추출된다. 투석액 회로(2)의 투석액을 위한 용적 유동율은 100 ml/min 내지 400 ml/min의 범위에서 용이하게 조절가능하고, 투석액 재생 회로(16,29,74,74)의 유동율과 독립적이다.

[0244] 저장소는 바람직하게 유리(투명성, 살균성, 내구성 및 비활성)로 제조되고, 바람직하게 10-3,000 ml의 부피를 가지고, 적어도 하나의 개구를 가진다. 일부의 경우들에서, 그것은 투석액을 위한 입구들/출구들(투석액 회로(2)로부터 투석 재생 회로들(16,29,74,75)의)로서 작용하는 2개의 포트들을 사이드에서 포함할 수 있고, 바닥에 있는 하나의 포트는 내부의 유체들을 비우고/밖으로 펌핑을 가능하게 하고, 각각 센서를 구비하는 꼭대기의 2개의 포트들은 공기/유체들을 제거할 수 있다. 각각의 포트에는 하나의 pH-탐침(11)과 하나의 온도 센서(10)가 있을 수 있다. 이를 포트들 모두를 통한 공기의 제거는 별도의 또는 통상의 밸브들을 사용하여 달성을 수 있다. 투석액(투석액 회로로부터 나오는 투석액 및 투석액 재생 회로부터 나오는 투석액은 상이한 pH값, 온도 및 세정된 알부민의 농도를 가질 수 있음)을 위한 입구들과 출구들의 위치들과 각도들은 투석액의 일관된 혼합을 위해 최적화될 수 있다. 밑바닥 포트에 있는 투석액의 기포들의 포집은 유동 때문에 방지된다. 공기는 거품 형태로 꼭대기로 상승할 수 있다.

pH 계측

[0246] 투석 머신에서, pH 계측은 전도율 또는 광 계측의 형태로 수행될 수 있다. 그러나, 알부민-함유 투석액을 사용하면, 이것은 알부민과의 이온-완충작용 때문에 가능하지 않다. 그러므로, 전기-화학적 또는 광학적 pH 탐침이 바람직하다. 투석액의 중복(redundant) 모니터링은 이중 pH-계측을 통해 가능하다. 전자장치/제어 시스템에 센서들의 결합은 투석액의 pH-규제를 위한 소프트웨어를 사용하여 가능하다. 투석액의 pH-규제는 투석기들의 혈액으로부터 CO₂의 제거를 가능하게 한다. 저장소의 pH-탐침은 살균 공정을 모니터한다. 3보다 작고 9보다 큰 pH-값이 가능해야 한다. 온도는 10-95°C의 요구되는 범위로 측정된다. 저장소의 pH-탐침의 통합은 튜브 내부에서 부닥치는 그것들과 비교할 때 탐침들에서 무시할 수 있는 유동-저항을 가능하게 한다. 격리된 pH-탐침의 차폐는 환자의 안전을 보장하도록 제공된다.

공기와 유체들의 흡입

[0248] 저장소(67) 내부로부터 공기의 자동화된 흡입은 충진 공정 동안 가능하다. 교호적으로 절환하는 2개의 흡입 라인들 사이에 밸브를 배치함으로써, 2개의 공기 감지기들은 그들을 통해 유동하는 유체들의 존재를 감지한다. 저

장소(67) 내부로부터 공기의 자동화된 흡입은 처치 동안 제어 메커니즘을 통해 가능하다(가스 특히, CO₂(산성 투석액 재생 통로(37) 내에 존재하는 pH 3의 중탄산염의 변환에 기인함)). 저장소 내부로부터 공기의 자동화된 흡입은 살균 동안 제공될 수 있다.

[0249] 저장소(67) 내부로부터 유체들/공기의 자동화된 흡입은, 처치 동안 일부민-함유 투석액의 흡입을 방지하는 저장소의 꼭대기에 2개의 공기 감지기의 배치에 의해 가능하다. pH/온도 탐침들(10,11) 및 공기와 유체의 흡입을 위한 저장소 위의 조립체(armature)를 위한 설계는 주문 제작될 수 있다. 부가적인 흡입은 저장소 내의 가장 낮은 지점에서 가능하다. 밸브들의 존재는 다양한 통로들이 공기의 자유로운 통과, 흡입 또는 충진이 발생하는 상이한 시점을 결정하도록 하기 위해 필요하다. 밸브들은 살균 동안 특정의 튜브/통로의 세척을 보장한다. 감지기들은 제어판에 연결될 수 있지만, 저장소 내의 액체의 레벨을 일정하게 유지하기 위하여 저장소의 내부 또는 외부에 액체 레벨 센서를 배치하는 것도 가능하다.

충진 레벨의 결정

[0251] 저장소(67) 내의 충진 레벨의 결정은 저장소(67)에 배치된 센서들을 통해 수행된다. 저장소의 꼭대기에는 공기 감지기들이 있을 수 있다. 또한, 용량/초음파/부동 게이지가 있을 수 있다.

처치를 위한 다른 대안들

[0253] 단일 패스 투석의 경우에, 여과액 펌프들을 통해 유체들을 뽑아내는 것이 가능하다. 정상 투석 또는 호흡 투석의 경우에, 투석액 회로와 투석액 재생 회로 사이의 유체들(알부민-투석액)의 총 교환이 가능하다. 흡입을 통한 투석 처리를 수행하는 동안 투석액 재생 회로의 필터들의 교체가 가능하다. 저장소 내의 일정한 공기 챔버는 벼페로서 작용하고 투석 회로의 압력 변화들을 감소시킨다(압력 변화들은 특히, 크로스 스위치 발생한다).

재생 회로 내의 유체 제어

[0255] 투석액 유동은 본 명세서에 개시된 투석 장치들과 시스템들에서 재순환된다. 그러므로, 그 명칭은 비-재순환 혈액투석 공정의 투석액 유동에 상응하지 않는다. 왜냐하면, 거기의 투석액 유동 또한 투석액 부피를 감소시키기 때문이다. 본 명세서에 개시된 투석 장치들과 시스템들에서 소모된 투석액에 상응하는 유체 부피는 투과액과 농축물들로 구성된 공급 유체들로 명명된다.

환자의 한외여과의 제어

[0257] 밸런싱 대상인 5개의 유체 회로들은 예를 들어, 도 25에 도시된다. 제1 회로는 환자이다. 투석 시스템은 환자로부터 유체를 배출할 수 있거나 유체 밸런스를 영(zero)으로 유지할 수 있어야만 한다. 60601-2-16 3ed Subclause 201.12.4.4.103 NET FLUID REMOVAL은 24시간 또는 48시간 동안의 처치가 아니라 투석 처치의 4시간 동안의 정확도를 규정한다. 본 명세서에 개시된 투석 장치 및 시스템은 이러한 규범적인 조건들 역시 24시간 및 48시간 동안의 투석 처치를 위해 수행될 수 있음을 제공한다. 이것은 24-48시간 동안 ±400 ml 및 1시간 동안 ±100ml, 및 환자의 유체 밸런스의 편차를 위한 한계를 의미한다. 환자의 한외여과를 위한 투석기의 투석액-인-패스에서 보다 투석액-아웃-패스에서 보다 많은 유체를 배출할 수 있도록 하기 위하여, 투석액 펌프들은 완전한 유밀을 허용하는 것은 아니다. 투석액 펌프들은 보통의 투석 머신들 또는 다른 시스템들에서 밸런싱 챔버들 또는 다른 기술적 가능성들이 위치하는 장소이다. 제거될 한외여과액의 양은 24시간 후에 10리터를 넘을 수 있지만, 대부분의 경우 5리터가 충분하다.

투석액 회로 및 투석액 재생 회로의 유체 제어의 개관:

[0259] 밸런싱 장치 또는 시스템은 침투액과 농축물의 유입과 여과액과 한외여과액의 유출의 밸런싱을 가능하게 한다. 투석액 회로(2)와 투석액 재생 회로(16,29)의 결합은 투석액이 재순환되게 하는 것을 포함하고, 대략 0.2-5리터의 부피를 가진다. 적용된 투석액 유동(투석기를 통과하는 유동)은 정상적으로 0.05-4,000 ml/min, 바람직하게 500-2,000 ml/min이다. 그에 비해, 중환자실에서 정상적으로 수행되는 연속적인 혈액투석은 투석기를 통과하는 투석액을 위해 단지 33 ml/min의 평균 유동율이 요구된다. 종래의 혈액투석 디바이스들에서, 투석기를 통과하는 투석액의 유동은 대략 100-1,000 ml/min에 달할 수 있다. 이러한 디바이스들은 대부분 대략 4시간 동안, 최대 8시간 동안 사용된다.

[0260] 본 명세서에 개시된 밸런싱 방법들은 역삼투 유니트에 연결될 필요가 없는 보통의 투석 머신들보다 훨씬 높은 투석액 유동율을 가지고 최대 24시간 또는 48시간 동안 사용될 수 있다. 이것은 간 또는 콩팥 투석 환자뿐만 아니라 산소 처리 또는 CO₂ 제거를 위한 폐 지원(lung support)을 필요로 하거나 배타적으로 필요로 하는 데 특히

도움이 된다. 24-시간 처치의 혜택은 불안정한 환자의 경우보다 더 늦은 유체 추출이고, 구획실의 비움 덕택으로 해독을 개선하고, 연속적으로 제공되어야만 하는 폐 지원을 제공할 가능성이 있다.

[0261] 그러한 24-시간 처치를 제공하기 위하여, 종래의 투석 절차는 2,000 ml/min의 투석액 유동을 위해 총 2,880 리터의 침투액을 필요로 했다. 종래의 투석 디바이스의 한외여과 제어는 처치의 전체 기간 동안 ±400 ml의 최대 편차를 고수해야만 한다. 그러므로, 24시간 처리를 위해, 2,000 ml/min의 투석액 유동을 사용하면, ±0.014% 정도의 정확도가 유지되어야만 한다. 현재의 최적 밸런싱 시스템들은 0.1%의 편차를 가지지만, 일부 투석 머신들은 겨우 1%만 달성한다. 분석들에 독립적인 업계는 존재하지 않는다. 표준은 4시간 동안 120 리터의 투석액 유동을 위한 (±400ml)의 정확도를 필요로 한다. 그러한 권고는 ICU 유니트에서 사용되는 바와 같이 24-48시간 투석 절차를 위해서는 아직 존재하지 않는다.

[0262] 본 명세서에 개시된 밸런싱 방법은, 종래의 투석과 대조적으로, 폐쇄 시스템, 재순환 투석 시스템에서 수행된다. 그러한 투석 시스템은 투석액의 연속적이고 효과적인 컨디셔닝을 가능하게 하고, 24-시간 처치 동안 누적 침투액 유입을 최대 550 리터로 완화시킴으로써, 균형을 위한 ±0.073% 바로 아래의 정확도를 필요하게 만든다. 120 리터보다 더 많은 투석액 유동을 가진 투석 머신들은 역삼투압 유니트에 직접 접속할 필요가 있다.

[0263] 그러한 투석 머신을 이용한 처치를 위해 필요한 유체들은, 침투액이 초기 존재하고 처치 동안 여과액이 그것에 충진되는 교환 가능한 컨테이너에서 이용가능하게 된다. 2개의 유체들은 플렉스블 백들에 의해 분리된다. 유체들과 컨테이너의 부피(120 리터)는 사용되는 공급 유동들에 의존하는 적어도 4시간 및 최대 36시간 기간의 처치를 제공하는데 충분하다. 결과적으로, 컨테이너(100)는 24-시간 처리 동안 최대 6회 동안 교체될 수 있다. 컨테이너(100)는 전체 처치 동안 중량 측정 수단(스케일) 위에 위치된다. 그러나, 초기값이 기록된 후 중량의 변화가 결정되기 때문에 총 중량의 정확도는 아무런 역할을 하지 않는다. 컨테이너 내에 초기에 존재하는 유체들은 순환성 투석 경로를 통해 유도되어, 적용되고, 부분적으로 재생되된 후 여과액으로서 컨테이너 내부로 다시 들어온다. 농축물 및 전-/후-희석 유체들 역시 컨테이너/중량 측정 수단(스케일)(130)에 배치된다. 그러므로, 기록된 중량의 변화는 환자로부터 추출된 한외여과물을 단지 의미한다.

[0264] 4시간 이내에 환자로부터 추출될 수 있는 유체들의 최대량은 4,000 ml이고, 중량의 이러한 변화는 중량 측정 수단(스케일)에 의해 간단히 계측되고 출력으로서 제공된다. ±0.1%의 정확도는 4시간 후의 4 ml의 최대 편차를 의미한다. 컨테이너를 교체할 때마다, 4 ml의 편차가 가능하다. 결국, 이것은 최대 6회의 간헐적인 컨테이너 교체를 가진 24시간 후의 24 ml의 최대 편차를 제공한다.

[0265] 투석 회로(2)와 별도를 농축물들을 투여할 수 있다. 이것은, 1% 정도의 높은 투여량 정밀도와 유체의 임의의 환류의 부존재 덕택으로 피스톤 펌프들 또는 실린지 펌프를 통해, 용적 측정 방식으로 또는 중량 측정 방식으로 수행될 수 있는 것이 바람직하다. 최대 4.5 리터(예, 3.072 리터)의 농축물들은 4시간 동안 투석 시스템에 투여되어 ±0.5%의 투여량 정밀도를 가진 22.5 ml의 편차로 전이된다. 결과적으로, 투여된 농축물과 한외여과액은 4시간 동안 최대 8,500 ml만큼 컨테이너의 유체들의 부피를 증가시킨다. 이것은 4시간 동안 8.5 ml의 최대 편차를 위한 ±0.1%의 정확도에 상응한다. 최악의 시나리오(스케일 상에서 22.5 ml의 농축물이 부족하고 8.5 ml의 유체가 남아도는)에서, 환자는 4시간 동안 31 ml 양의 잘못된 균형을 겪을 것이다. 이 계산의 기울기를 연장하면, 환자는 24시간 동안 최대 186 ml의 잘못된 균형을 겪게 된다. 이와 같이, 최대 27 리터의 농축물이 제공될 것이고 24시간 처치 동안 최대 24 리터의 유체가 환자로부터 제거될 것이다. 컨테이너(100)의 초기 출력 중량은 기록할 필요가 없기 때문에, 이러한 시술에서 24시간 동안 최대 51 리터가 균형이 맞춰져야 한다.

$$X = UF + (\text{Conc.}) + Y$$

$$X = \text{균형이 맞춰질 부피}$$

$$Y = \text{균형의 애러}$$

[0269] 투석액이 재생되거나 재순환되지 않는 종래의 투석 머신은 단일 패스 절차에서 2,880 리터의 투석액이 필요할 것이고, 균형을 위해 ±0.1%의 정확도를 가진 2.8 리터의 최대 편차가 존재할 것이다. 이것은 환자에게 치명적인 결과를 가져올 수 있다. 투석 회로에 주어져서 나중에 제거되는 모든 유체들은 용적 측정으로 및/또는 중량 측정으로 계측되기 때문에, 컨테이너 내의 유체들의 중량 측정의 균형을 위해 중복 모니터링 시스템이 제공된다.

[0270] 여과액은 다음과 같은 부분들로 구성된다: 여과액 = 투과액 + 농축액1 + 농축액2 + 농축액x + 한외여과액 + 후-희석 + 후-희석. 농축액1은 NaOH일 수 있고, 농축액2는 HCl일 수 있다. 한외여과액을 제외하고, 처치 시작 전

또는 쳐치가 시작하는 그 시점에 컨테이너 내의 모든 유체들을 가질 수 있다.

[0271] 유동 경로들의 상세한 설명

[0272] 이것이 투석액 유동율에 의존하여 생기는지에 관계없이, 투석액 유동과 투석액 재생 유동 사이의 차이는 저장소(67)로 직접적으로 흘러간 후 유동 내의 투석액으로 간다. 투석액 유동이 투석액 재생 유동보다 더 낮으면 반대가 일어난다. 그러면, 저장소(67)로부터의 임의의 유동은 저장소(67)로부터 투석액 재생 회로(16, 29, 74, 75)의 방향으로 진행한다. 수초 이내에 100 ml보다 많은 변화가 없는 폐쇄 투석액 회로(2)와 투석액 재생 회로(16, 29, 74, 75)가 있기 때문에 이것은 유효하다. 저장소(67)로 들어가는 유동에서, 기체는 예컨대, 압력 강하로부터 발달할 수 있다. 그러므로, 이 회로에서 가스 제거가 필요하다. 필요에 의해 투석액 회로(2)와 투석액 재생 회로(16, 29, 74, 75)는 폐쇄되어야 한다. 유일한 개방 부분은 혈액과 투석액과 같은 생물학적 유체를 분리하는 반투성막(23A, 23B)(도 1 및 도 5의 22A, 22B 참조)이다.

[0273] 투석액 재생 회로로 가는 투석액 회로 : 투석액 재생 회로의 일부가 됨

[0274] 예시적인 800 ml/min의 투석액 유동의 경우, 투석기를 통과한 후의 300 ml는 저장소로 직접적으로 향하고, 500 ml는 투석액 재생 회로로 향한다. 이러한 회로를 통과하는 한외여과액과 전-희석 또는 후-희석(만약 있는 경우)은 혈액으로부터 배출되어야만 한다. 이것은 투석기로 향하거나 그로부터 나오는 투석액 경로 내의 기어 펌프들 및 투석액 재생 회로 내부의 기어 펌프들과 같은 "개방" 펌프에서만 가능하다. 예를 들어, 투과액 또는 농축물 또는 외부로부터 시스템으로 어떤 것을 펌핑하는 것과 같이, 외부로부터 시스템에 유체를 공급하는 펌프들은 예컨대, 피스톤 펌프들과 같이 완전히 기밀해야만 한다. 또한, 투석액 회로, 투석액 재생 회로 또는 저장소에는 그 어떤 공기도 유지되어서는 안된다. 유지되는 공기는 환자에게 양(positive)의 유체 밸런스를 야기한다. 가파른 압력 상승 또는 강하를 방지하기 위하여, 튜브들은 실리콘 튜브와 같은 일부 규정 준수를 지켜야만 하고, 아니면 가압 탱크(예컨대, 완전히 구워된 가스 부피를 가진 저장소)가 압력 편차를 보상하기 위해 사용된다.

[0275] 투석액 재생 회로

[0276] 유입은 투석액 회로(2)로부터 나오고, 유출은 저장소(67)로 간다. 투석액 재생 회로(16, 29, 74, 75)에서, 가스(CO_2)는 회로의 산성 부분에서 대부분 발달한다. 회로에서, 기어 펌프들(기밀 아님)과 같은 펌프들은 폐기 펌프들에 의한 한외여과 제거를 허용하는데 필요하다. 다음 회로는 투석액 재생 회로(16, 29, 74, 75)로 들어는 공급의 유입(투과액과 농축물) 및 그로부터 나오는 여과액의 유출이다. 이러한 회로는 24시간 동안 550 리터의 최대 용량과 50 리터의 최소 유동율을 가진다. 유체는 컨테이너들에서 60-120 리터의 투과액 백과 각각의 농축물을 위한 2-7 리터 통이 제공된다. 폐쇄 시스템을 구비하기 위하여, 피스톤 펌프들과 체크 밸브들이 필요하므로, 투석액 재생 회로의 유체는 투과액 컨테이너 또는 농축물 통으로 유동할 수 없다.

[0277] 스케일을 가진 순환성 시스템의 밸런싱 옵션들

[0278] 본 명세서에 개시된 밸런싱 장치들과 시스템들은, 한외여과액을 옆에 별도로 남겨둔 채, 하나의 스케일 상의 모든 유체들(투과액, 농축물들, 전-희석 및 후-희석)을 보장하는 것을 포함할 수 있다. 단일 스케일 상에 투과액(전-희석과 후-희석)과 여과액만을 배치하는 것이 바람직하다. 여과액은 스케일 상의 중량의 증가를 통해 모니터된다. 농축물은 용량성 계량 펌프를 통해 투여되어야만 한다. 이를 펌프들의 정확성은 최소 용적 유동에 기반하여 보장된다. 튜브들이 농축물들에 연결되도록 하기 위한 변형 방지장치는 필요없다.

[0279] 균형을 위한 펌프들

[0280] 피스톤 펌프들은 평형을 가능하게 한다. 그들은 환류/역류가 없는 최상의 가용 밀봉 특성을 제공한다. 유체 부피의 중복 모니터링은 피스톤 펌프를 통해 별도의 저장소들 또는 농축물을 위한 부가적인 스케일에 의해 제공된다.

[0281] 스케일 변화를 피하는 튜브 연결을 위한 변형 방지장치

[0282] 튜브 레이아웃은 변형 방지장치가 설비된다. 스케일에 대하여 튜브들의 밀고-당기는 효과들의 영향이 없이 제공된다. 컨테이너와 투석 시스템 사이에서, 하우징/엔클로저에 대한 접촉을 방지 또는 최소화하기 위해 즉, 투석 시스템에 고정되게 튜브 설비가 제공된다. 컨테이너의 유체-백들로부터의 튜브들의 위치들이 고정되고 이동에 견디도록 만들어 진다. 머신과 컨테이너 사이의 연결은 임의의 응력도 없다. 그러므로, 스케일 상의 균형은 영향을 받지 않고 유지된다.

[0283] 중량 측정

시스템의 중량 측정의 가능성들은 리프트 시스템, 플랫폼 스케일, 및 스프링/크레인 스케일을 포함한다. 중량 측정 유니트들 또는 로드 셀들을 사용하는 것이 바람직하므로, 크로스 체크 및 비교를 통한 중복 중량 계측이 수행될 수 있다. 중복 계측은 시스템을 관통하는 로드 셀들에 의해 가능할 수 있다. 로드 셀들의 신호 전송은 아날로그 송신기를 넘어 디지털 송신기에 의해 완수될 수 있다. 소프트웨어는 대체된 중량의 보상을 통지하고; 2개의 로드 셀들을 통한 규제/제어는 중량 측정 과정을 위해 충분하다. 중량 측정/중량을 모니터하기 위해 막간 차압(trans-memebrane pressure: TMP)의 모니터링이 수행될 수 있다. 가능할 수 있는 임의의 역 여과를 방지하기 위하여 투석액 압력과 혈압의 비교 역시 수행될 수 있다.

[0285] 컨테이너

본 명세서에 개시된 컨테이너는, 핸들, 공전 제거 휠, 녹방지 물질로 형성되고, 부피가 크고 기밀성을 포함할 수 있다. 밀봉된 컨테이너 외부에는 어떤 유체들도 존재하지 않는다. 컨테이너는 적어도 120 리터(유체 분해 = 투파액 + 농축물 + 후-희석 + 전-희석 + 한의여과액)의 부피를 수용할 수 있어야 한다. 투파액 튜브 내에 튜브 레이아웃은 지연된 주름이 제공되어 투파액의 흡입이 방해받지 않고 남아 있다. 편의성을 개선하기 위하여 컨테이너에는 밀봉된, 전단 개방 해치가 제공된다. 전-희석 유체와 후-희석 유체의 배치를 가능하도록 상부 해치가 마련된다. 컨테이너는 열적으로 절연처리될 수 있다. 컨테이너 내부의 투파액은 열교환기의 적용 가능성을 개선하기 위해 더 차가운 온도로 유지되어 이를 유체들은 자동적으로 시스템에서 밸런싱된다. 컨테이너는 중량이 균등하게 분포되도록 하고, 함유된 유체에 기인하는 임의의 변형을 방지하고, 그 자체가 자유롭게 매달리게 하고, 이동 과정에서 손상을 방지하기 위해 구조적으로 충분히 안정해야만 한다. 컨테이너는 로드 셀들의 꼭대기의 특수 제작된 플랫폼 상에 그 자신을 위치할 수 있으므로, 자유로운-메달기 위치에 남아 있게 된다. 컨테이너의 이동은 접촉을 억제하는 구조적 프레임과 하우징에 기인하여 어려움을 주고, 컨테이너는 내부로부터 구조적 프레임 밖으로 나오지 않는다. 컨테이너의 위치를 결정하기 위해 절대 위치 센서들이 제공된다. 컨테이너는 하우징으로부터 완전히 격리된다. 컨테이너가 적절하게 충진되고 비워지도록 하기 위하여, 투석 시스템과 충진 및 비우기 유니트들은 컨테이너를 통해 기능적으로 연결된다.

[0287] 리프트 메커니즘

예를 들어, 측면들로부터 나오는 서포트들과 리프팅 신장의 미리정의된 한계들을 구비하는, 컨테이너를 위한 리프트 메커니즘의 자세 안정이 제공될 수 있다. 처치 동안의 투석 머신의 이동은 이러한 자세 안정에 의해 가능해진다. 리프트 메커니즘은 고정 위치를 확보하기 위한 얼라인먼트에 의해 컨테이너를 안내한다.

[0289] 백들

60-120 리터의 부피를 가진 백들이 제공된다. 백들에는 각각의 유체들을 위한 적어도 하나의 입구와 출구 및 별도의 공기를 위한 출구가 마련된다. 백들과 그 안의 튜브들은 특히 변형 방지장치를 제공하도록 설계된다. 백들은 백들을 펼쳐서 컨테이너 내에 그들을 고정하기 위하여 균일하게 배치될 수 있다. 별도의 2개의 백들은 투파액과 여과액으로부터 각각 제공된다. 컨테이너 내의 이러한 듀얼-백 개념은 단일의 컨테이너 내에서 2개를 물리적으로 구별하도록 설계된다. 투파액의 더 차가운 온도를 유지하기 위하여, 2개의 백들 또는 캠버들 사이에는 열적으로 절연처리될 수 있다. 공기-쿠션을 구비하는 3중-레이어 백은 중간에서 격리층으로서 제공될 수 있다. 컨테이너와 투석 시스템 사이의 커넥터들의 혼합에 대한 안전장치는 분명한 커플러와 센서들을 이용하여 제공될 수 있다.

유체들은 컨테이너 내부의 플렉스블 백들 내에 배치되고, 튜브들은 가이드-클램프들로 하여금 튜브들이 굴곡되거나 주름이 형성되어 다른 부분들 사이에서 짜여지는 것을 방지함으로써 유체들의 연속적인 유동을 보장하는 것을 돋는 방식으로 배치될 필요가 있다. 유체들은 통상의 경우 다중 분할로 배치될 수 있거나 개별적인 경우 컨테이너 내에 배치될 수 있다. 다중 분할 옵션은, 감소된 공간적 요구조건, 간편한 취급 및 결합된 고유한 공정과 같은 장점을 제공한다. 별개의 유체들은 이상적으로 특히, 열적인 의미에서 그리고 적어도 물리적으로 서로 분리되어 유지되어야만 한다. 여과액의 경우, 여과액을 위한 적어도 하나의 입구와 가스를 위한 적어도 하나의 출구를 제공해야만 한다. 다른 모든 경우들은 각각의 유체들을 위한 적어도 하나의 출구가 존재해야만 한다.

본 발명의 장치들, 시스템들 및 방법들은 특정의 실시예들에 관하여 설명되었지만, 본 개시의 관점에서, 본 발명의 시스템, 장치 및 방법에 대한 다양한 변형들은 당업자에게 기술되고 가능하며, 그러한 변형들은 본 개시의 시사점에서 발견될 수 있다. 따라서, 본 발명의 장치들, 시스템들 및 방법들은 넓게 해석되어야 하고, 이어지는 청구항들과 본 개시의 범위와 정신에 의해서만 한정된다.

부호의 설명

[0293]

- 1... 투석기
- 2... 투석 유체 회로
- 3... 생물학적 유체 회로
- 4... 산 또는 염기를 첨가하기 위한 계량 펌프들
- 5... 투석, 한외여과 또는 투석여과 디바이스
- 6... 가열 및 냉각 장치들
- 7... 대용제를 첨가하기 위한 디바이스
- 8... 카페인을 첨가하기 위한 디바이스
- 9... 파장/필드를 이용하여 가용 유체를 조사하기 위한 디바이스
- 10... 온도계
- 11... pH 미터
- 13... 전-희석 유체
- 14... 후-희석 유체
- 15A... 동맥혈 라인
- 15B... 정맥혈 라인
- 16... 재생 회로
- 17... 투석액에 첨가된 유체들
- 18... 투석액으로부터 제거된 유체들
- 19... 대체 유체들
- 21... 생물학적 유체 회로
- 22A, 22B... 투석기들
- 23A, 23B... 반투성막
- 24... 펌프
- 25... 전희석 유체
- 26... 전희석 펌프
- 27... 후희석 유체
- 28... 후희석 펌프
- 29... 투석액 재생 유니트
- 30... 제1 투석액 펌프
- 31... 대체 유체들
- 32... 대체 유체들
- 33... 펌프
- 34... 펌프
- 35... 제2 투석액 펌프

- 37...산성 유동 경로
- 38...알칼리성 유동 경로
- 39...산성 용액
- 40...산성 펌프
- 41...알칼라성 용액
- 42...염기 펌프
- 43...산성 유동 경로 상의 재생 펌프
- 44...알칼리성 유동 경로 상의 재생 펌프
- 45...해독 유니트
- 46...해독 유니트
- 47...절환 밸브를 구비하는 밸브 메커니즘
- 48...절환 밸브를 구비하는 밸브 메커니즘
- 49...여과액 펌프
- 50...여과액 펌프
- 51...배출 유체
- 52...배출 유체
- 53-56...스케일
- 57-62...센서
- 63,64...온도 규제 유니트
- 64A,64B...투석기
- 65A,65B...반투성막
- 66...펌프
- 67...투석액 저장소
- 68...제1 투석액 펌프
- 69,70...대체 유체
- 71,72...펌프
- 73...제2 투석액 펌프
- 74...투석액 재생 유니트
- 75...투석액 재생 회로
- 76...생물학적 유체 회로
- 81...작용점
- 82...패널
- 83,84...화살표
- 90...밸런싱 디바이스
- 91...밸런싱 서포트
- 92,97,98,99...유체 라인

93,94,95,96...부가적 저장소

93.1...부피 계량 펌프

95.1...펌프 수단

100...컨테이너

100.1...접을 수 있는 컨테이너

102...제2 저장소

102.1...펌프 수단

103...유체 출구(제1 저장소의)

104...제1 유체 라인

105...유체 입구(제1 저장소의)

106...제2 유체 라인

108...베이스부(컨테이너의)

109...수납 공간(컨테이너의)

110...(유밀) 코팅

111...(유밀) 라이닝

112...롤러들

112.1...공전 제거 롤러 키트

113...롤러 마운팅

114...브레이크 부재(롤러의)

115...인터페이스(컨테이너에 있는)

116...서포팅 요소

117...도어 부재

117.1...도어

117.2...플랩

117.3...파벗 베어링

118...벽

119.1...측벽

119.2...반대 측벽

120...커버 요소

121.1,121.2...록킹 수단

122...파벗 베어링

123...개구

124.1,124.2...파티션

125.1,125.2...구획실

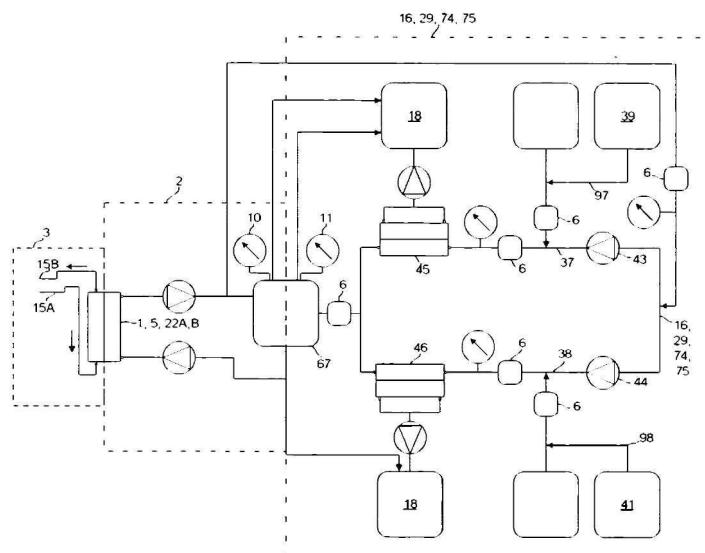
130...중량 측정 수단

131,132,133...로드 셀

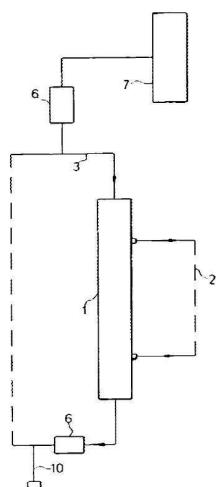
- 136.1-126.4...라인
 137, 141, 142...라인
 140...컨트롤러
 150...서포트 하우징
 151...입구 개구
 152.1, 152.2...측벽
 153...플런저 부재
 153.1...플런저 헤드
 154.1...제1 위치
 154.2...제2 위치
 155.1, 155.2...록킹 부재
 156.1...위치 센서
 157...실린더
 158...롤러
 160, 170...체외 혈액 쳐치 디바이스
 171...제1 혈액 라인
 172...제2 혈액 라인
 200...환자
 300...플로어

도면

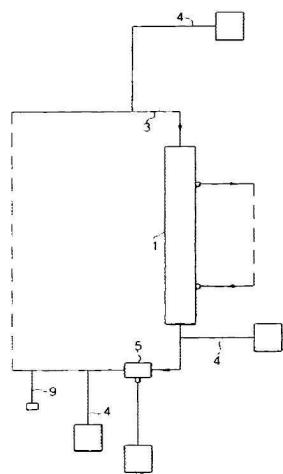
도면1



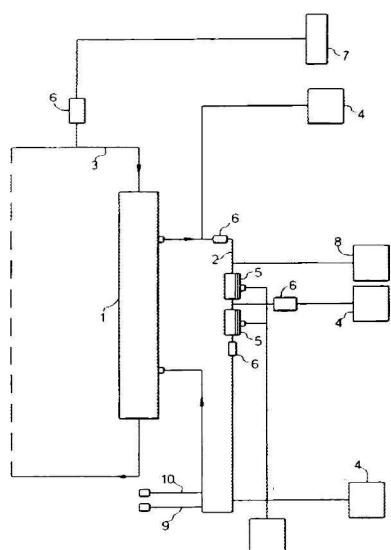
도면2



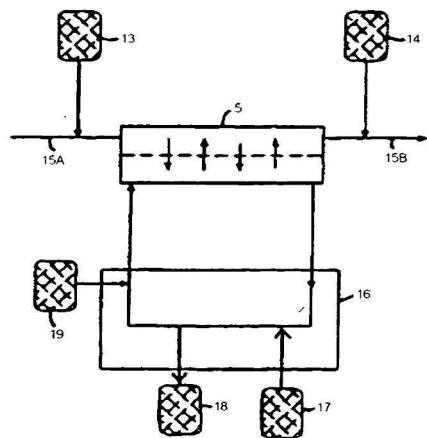
도면3



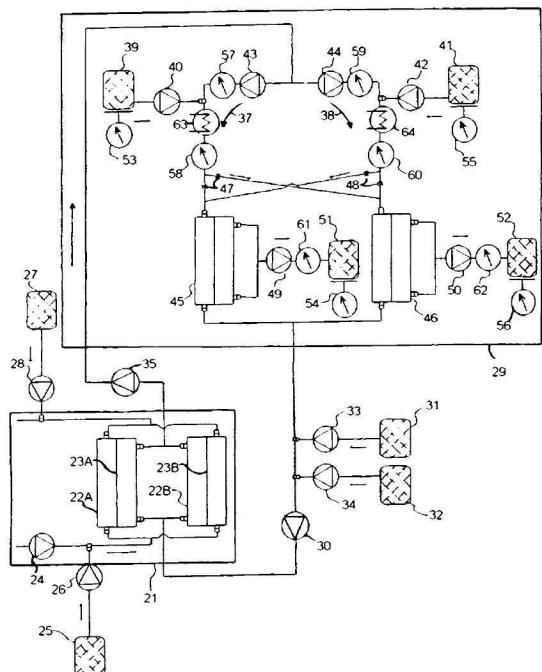
도면4



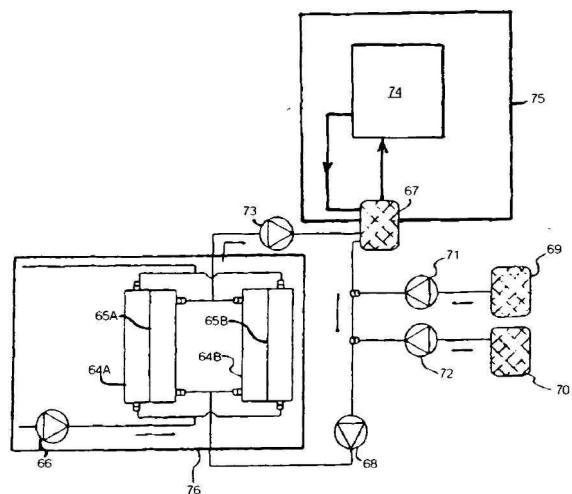
도면5



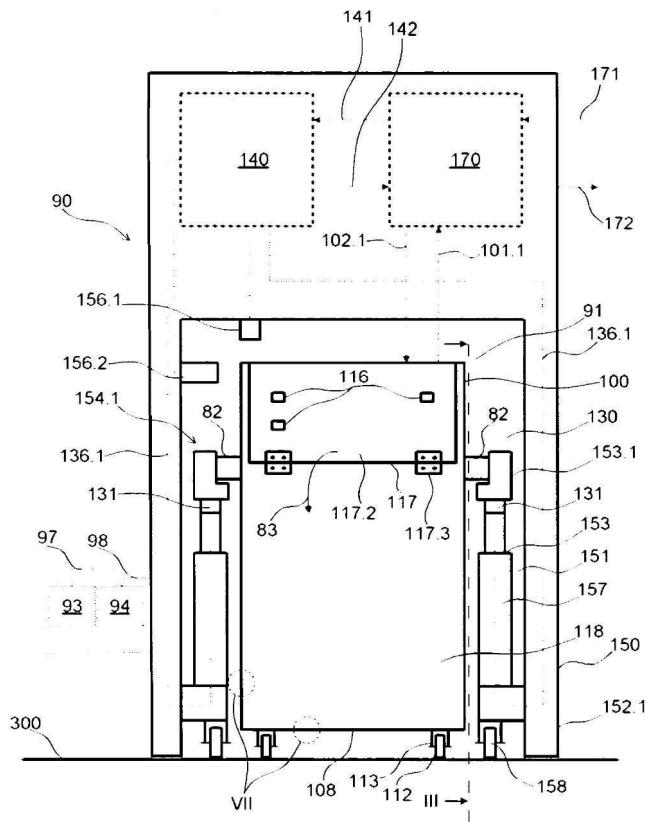
도면6a



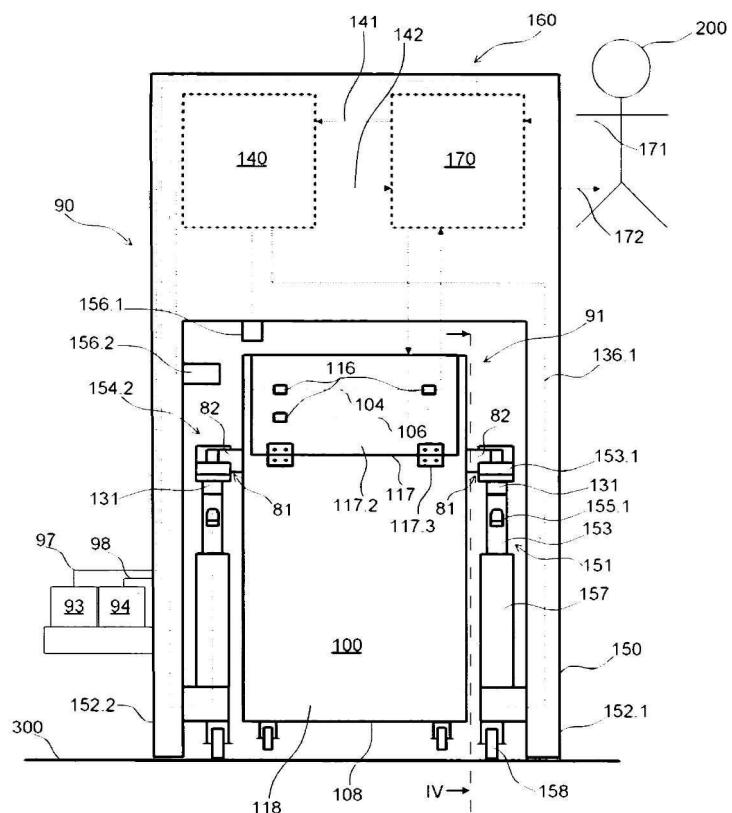
도면6b



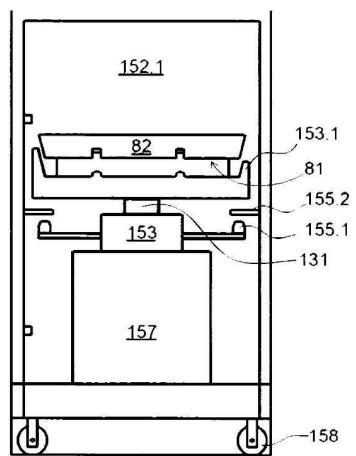
도면7



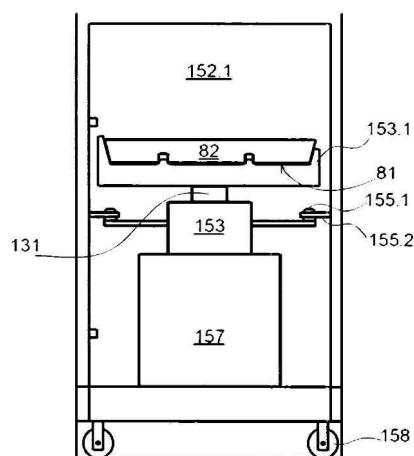
도면8



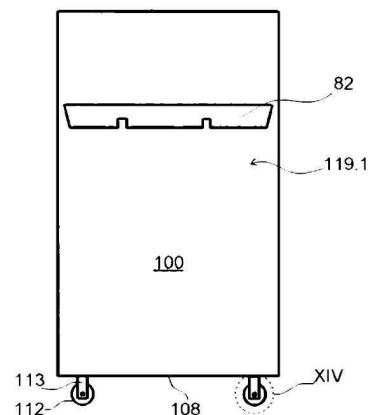
도면9



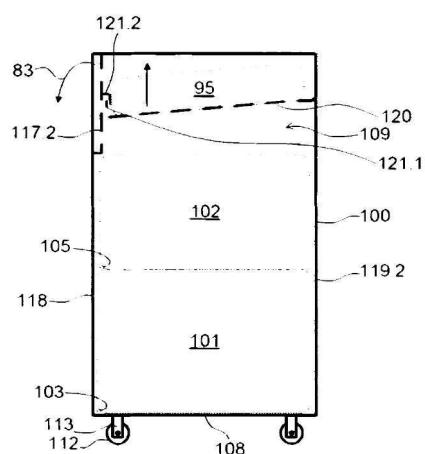
도면10

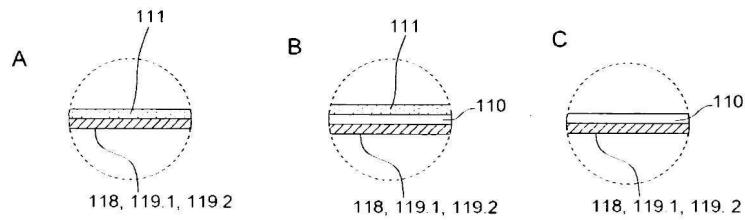
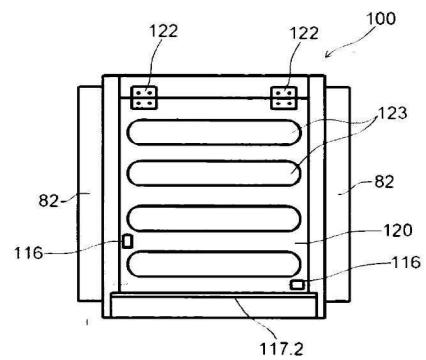
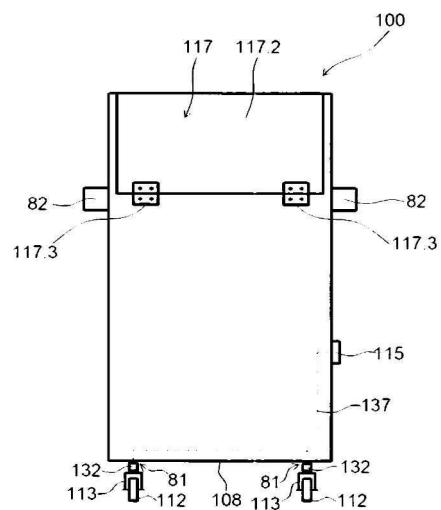


도면11

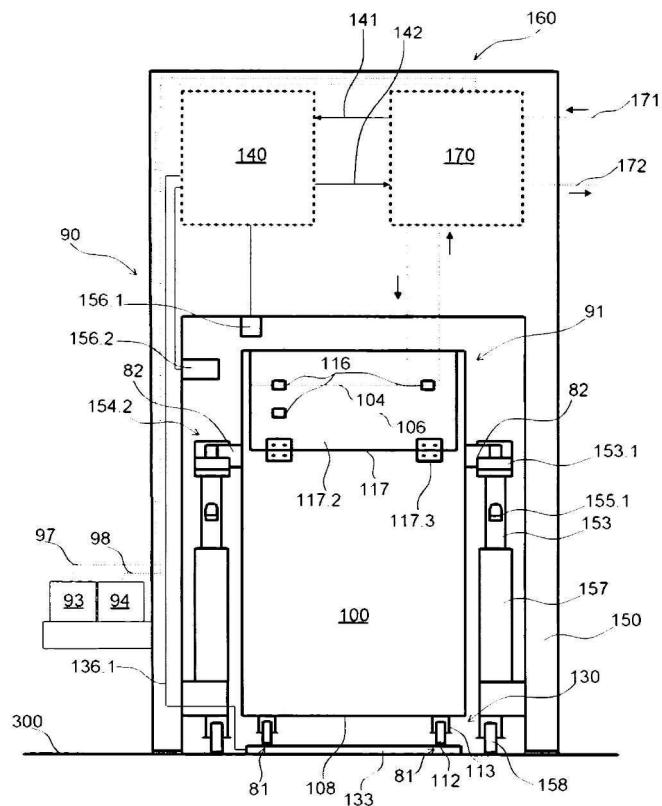


도면12

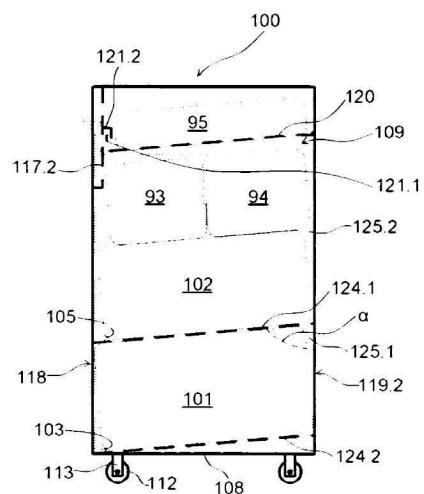


도면13**도면14****도면15**

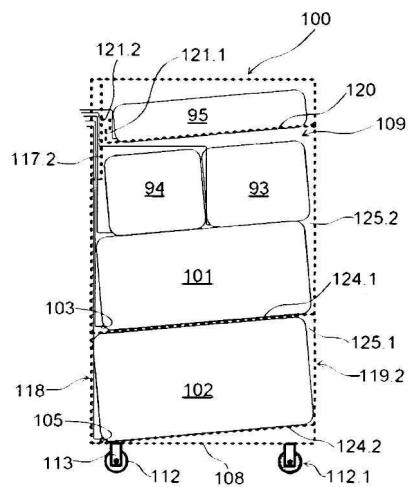
도면16



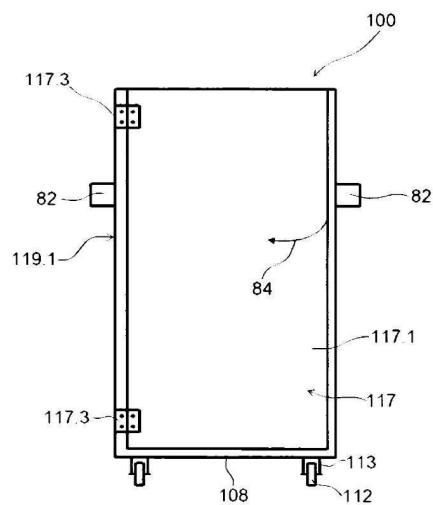
도면17



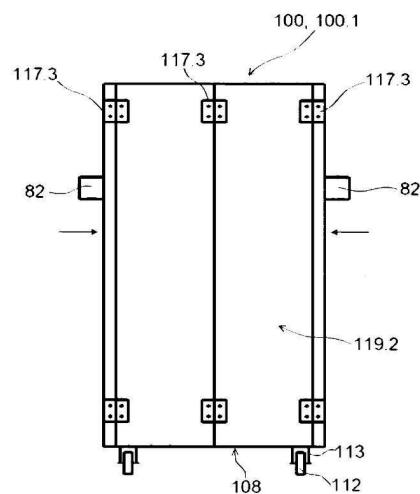
도면18



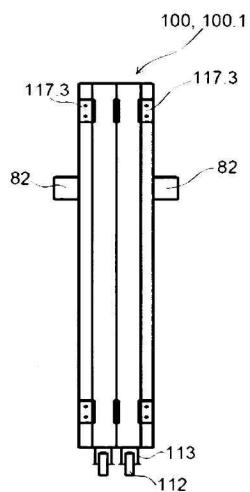
도면19



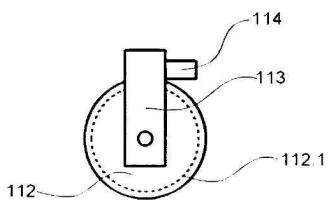
도면20



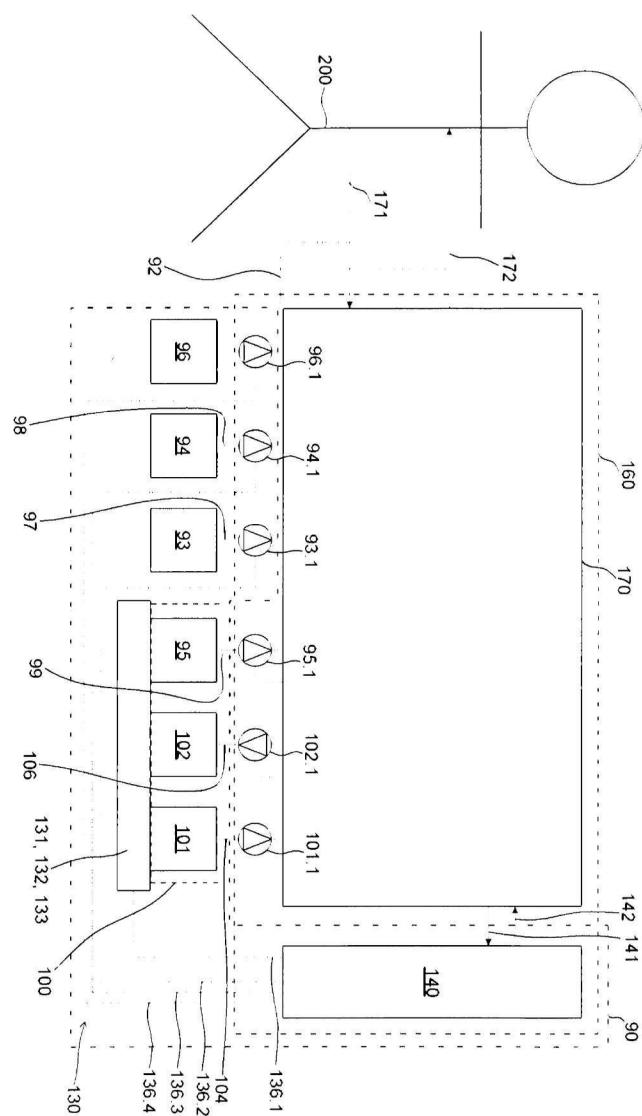
도면21



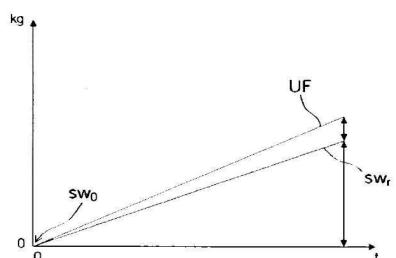
도면22



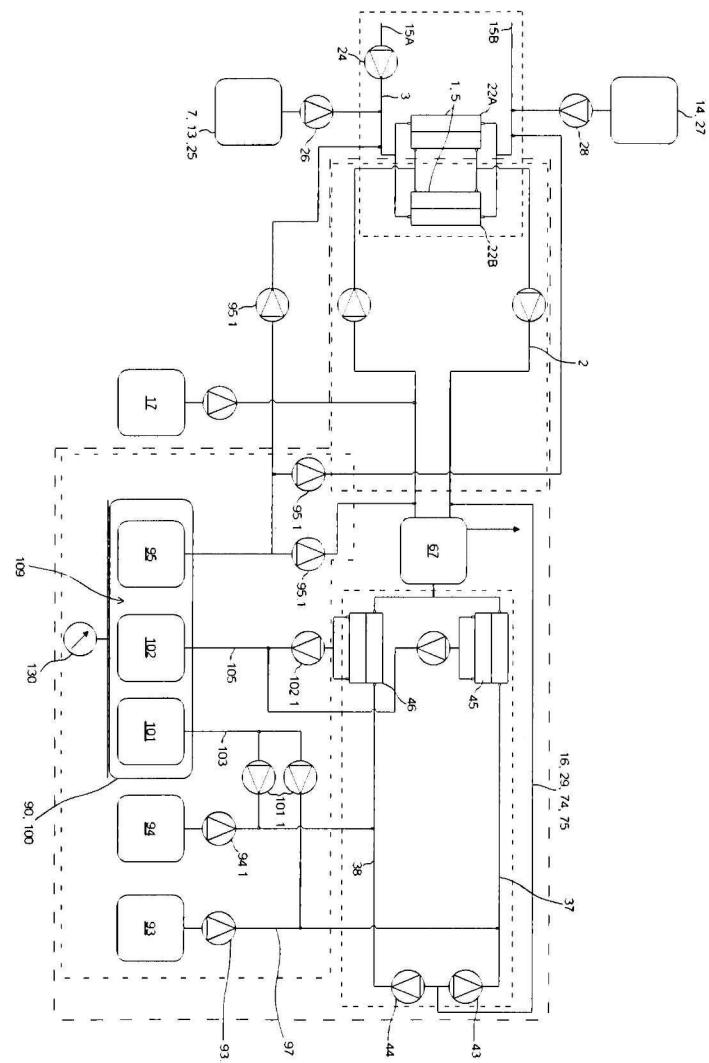
도면23



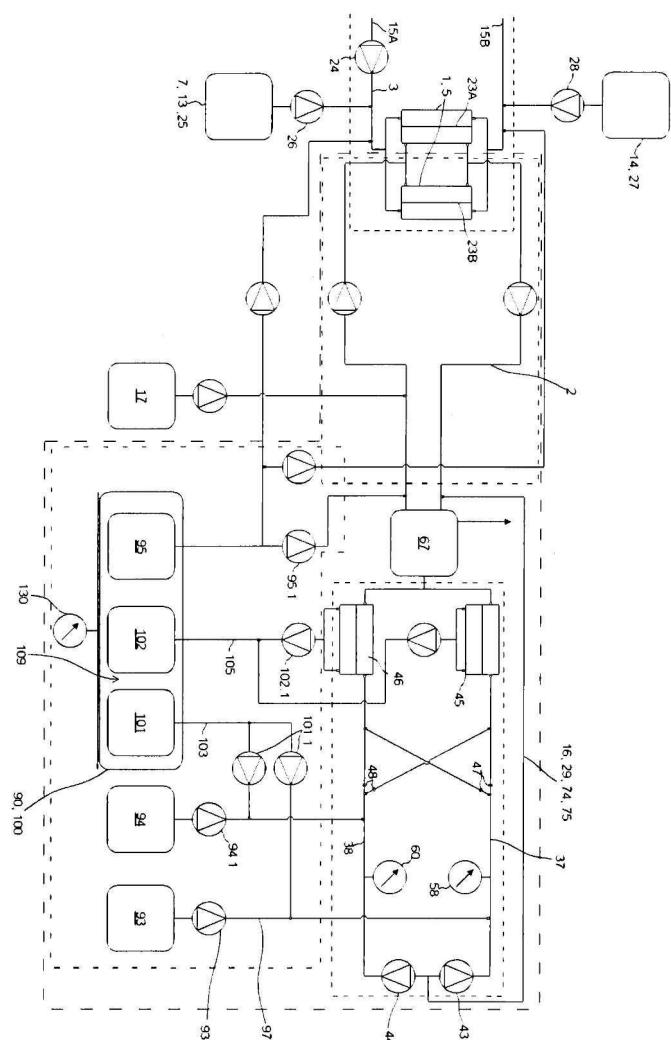
도면24



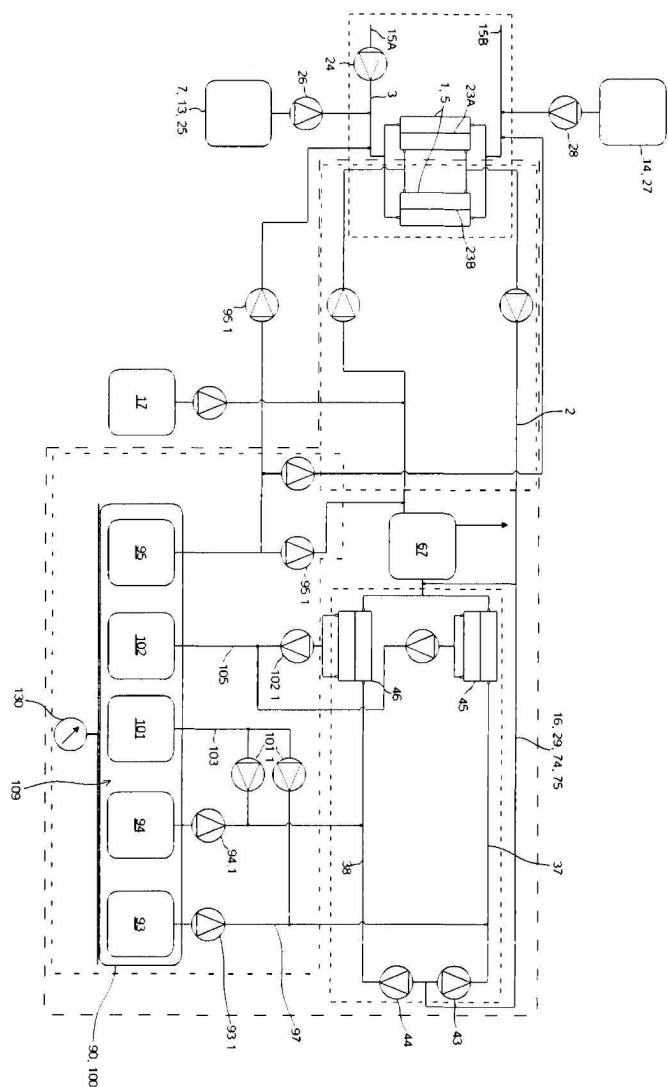
도면25



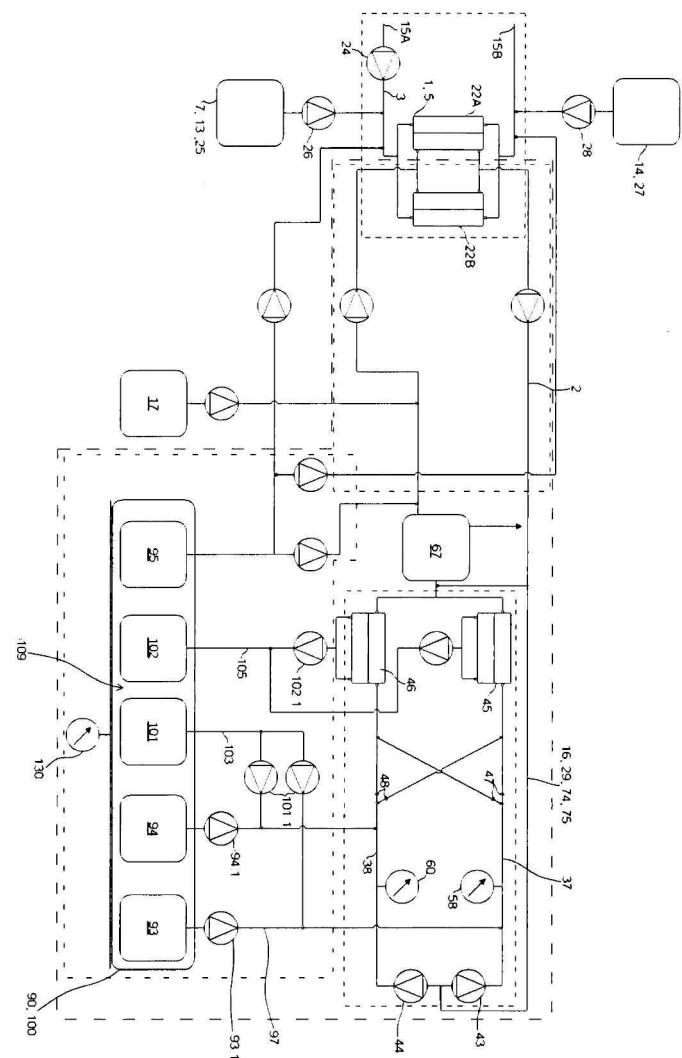
도면26



도면27



도면28



도면29

