

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017년 3월 2일 (02.03.2017)



(10) 국제공개번호
WO 2017/034151 A1

- (51) 국제특허분류:
A61B 5/03 (2006.01) *C12N 5/071* (2010.01)
A61M 1/36 (2006.01) *A61M 1/28* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/007327
- (22) 국제출원일: 2016년 7월 6일 (06.07.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2015-0120733 2015년 8월 27일 (27.08.2015) KR
10-2016-0026939 2016년 3월 7일 (07.03.2016) KR
- (71) 출원인: 라이프리버 주식회사 (LIFELIVER CO., LTD.) [KR/KR]; 16866 경기도 용인시 수지구 용구대로 2776, 3층 (죽전동), Gyeonggi-do (KR). 사회복지법인 삼성생명공익재단 (SAMSUNG LIFE PUBLIC WELFARE FOUNDATION) [KR/KR]; 04348 서울시 용산구 이태원로 55길 48 (한남동), Seoul (KR).
- (72) 발명자: 이석구 (LEE, Suk-Koo); 06294 서울시 강남구 언주로 30길 56, 타워팰리스 B동 1405호, Seoul (KR). 이두훈 (LEE, Doo-Hoon); 05409 서울시 강동구 양재대로 1340, 둔촌주공아파트 307동 405호, Seoul (KR). 이지현 (LEE, Ji-Hyun); 48516 부산시 남구 분포로 111, 119동 1802호 (용호동, 엘지 메트로시티아파트), Busan (KR). 이상훈 (LEE, Sang-Hoon); 06354 서울시

강남구 광평로 31길 27, 101동 1301호 (수서동, 수서삼성아파트), Seoul (KR). 노정권 (NOH, Jeong-Kwon); 11939 경기도 구리시 체육관로 45, 우성 APT 102동 505호, Gyeonggi-do (KR). 장인근 (JANG, In-Keun); 16855 경기도 용인시 수지구 성북1로 107, 성남마을 벽산아파트 501동 1103호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 특허법인 다나 (DANA PATENT LAW FIRM); 06242 서울시 강남구 역삼로 3길 11, 광성빌딩 신관 4~6층, Seoul (KR).

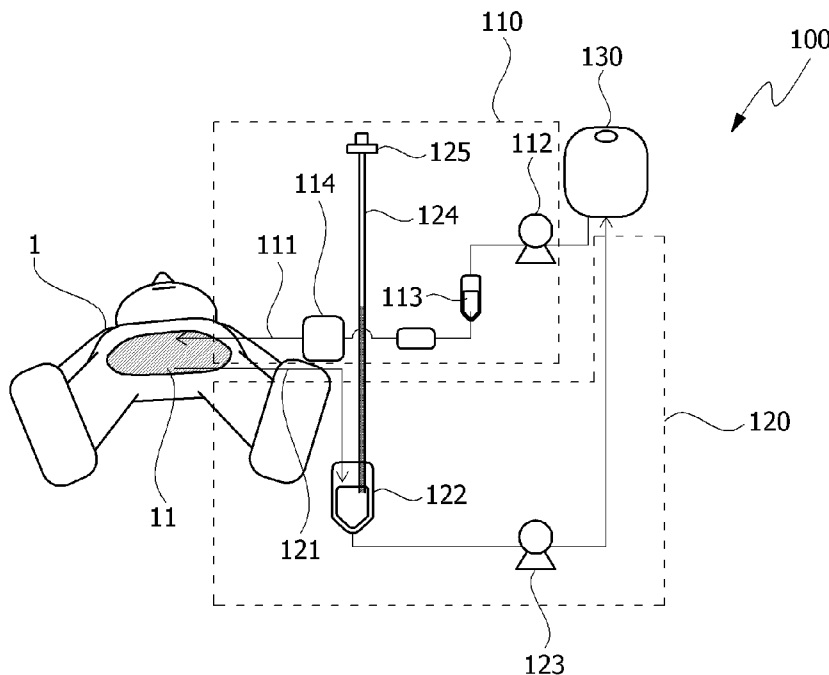
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: PERITONEAL CIRCULATION DEVICE AND BIOARTIFICIAL LIVER SYSTEM USING SAME

(54) 발명의 명칭: 복막 순환 장치 및 이를 이용한 바이오인공 간 시스템



(57) Abstract: The present invention relates to a peritoneal circulation device comprising: a first tube, one side of which is connected to a storage container that contains a peritoneal effusion, and the other side of which is connected to an injection catheter for injecting the peritoneal effusion into the peritoneal cavity of the patient; and a second tube, one side of which is connected to a discharge catheter for discharging the peritoneal effusion of the patient, and the other side of which is connected to the storage container, wherein the second tube comprises a discharge chamber, which is connected to the discharge catheter, a discharge pump, which is connected to the discharge chamber so as to transfer the discharged peritoneal effusion to the storage container, and a pressure display tube, which is connected to the upper end of the discharge chamber, and which can sense the status of discharge of the peritoneal effusion and the internal pressure of the peritoneal cavity.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]



ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, **공개:**

MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,

GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

본 발명은 일측이 복강액을 포함하는 저장용기와 연결되며, 타측은 환자의 복강에 상기 복강액을 주입하는 주입카테터가 연결되는 제 1 관; 및 일측이 환자의 복강액이 배출되는 배출카테터가 연결되며, 타측은 상기 저장용기와 연결되는 제 2 관;을 포함하며, 상기 제 2 관은 상기 배출카테터와 연결되는 배출챔버, 상기 배출챔버와 연결되어 배출되는 복강액을 상기 저장용기로 이송시키는 배출펌프 및 상기 배출챔버의 상단과 연결되어 상기 복강액의 배출 상태와 복강의 내압을 감지할 수 있는 압력 표시관을 포함하는 것을 특징으로 하는 복막 순환 장치에 관한 것이다.

명세서

발명의 명칭: 복막 순환 장치 및 이를 이용한 바이오인공 간 시스템 기술분야

- [1] 본 발명은 복막 순환 장치 및 이를 이용한 바이오인공 간 시스템에 관한 것이다. 보다 상세하게는 주입-배출 및 연속 순환이 가능한 복막 순환 장치와 상기 복막 순환 장치를 2차 회로로 연결될 수 있는 복막 순환 방식의 바이오인공 간 시스템에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 인간의 생체 기관 중 하나인 간은 혈장 단백질 합성대사, 당대사 및 지지대사뿐 아니라 해독작용 및 담즙산염 또는 담즙색소의 합성 및 분비 등 생존에 필요한 오백 가지가 넘는 복합적인 기능을 수행하는 다목적 장기이다. 따라서, 심장이나 신장과는 달리, 펌프나 투석막이 있는 단순 대용품으로 간의 기능을 대체하는 것은 불가능하다.
- [3] 미국 내에서만 간의 대사이상, 간경화, 간암 환자가 한해 20만 5천명 정도로 발생하고 있으며, 말기 간 질환으로 사망하는 사람이 약 2만 6천명에 달한다고 한다. 최근 장기 이식 기술의 발전으로 간이식 치료를 받은 환자가 높은 생존율을 기록하고 있지만, UNOS(United Network for Organ Sharing) 과학기록부(Scientific Registry)의 자료에 의하면, 극심한 장기 부족 현상으로 인해 미국의 경우 약 10%의 환자만이 기증된 간을 이식받고 있는 실정이고, 대기 중 사망하는 환자의 수도 급속히 증가하고 있다.
- [4] 국내의 사정은 더욱 열악하여, 98년 서울중앙병원의 경우 148명의 간이식 대기 환자 중 16명만이 간이식 수혜를 받았고, 최신 의학의 발달에도 불구하고 전격성 간 손상(fulminant hepatic failure, FHF) 환자의 경우 치사율이 90%에 이르고 있으나 적당한 치료방법이 없는 실정이다.
- [5] 따라서, 이러한 환자들에게 효과적이면서도 간편하게 적용하여, 간기능이 회복되거나 간이 재생되는 기간 동안 혹은 간이식 대기 기간 동안 환자의 생명을 유지하면서 신경학적 손상을 포함한 간부전증의 후유증을 최소화하기 위한 간기능 보조 장치(인공 간, artificial liver)의 개발이 절실히 요구되어 왔다.
- [6] 그러나, 독성물질을 제거하거나 회석하는 데에만 초점을 맞춘 혈액여과(hemofiltration), 혈액투석(hemodialysis), 혈액관류(hemoperfusion) 또는 혈장교환(plasma exchange) 등의 종래의 인공 간 치료로는 환자의 궁극적인 생존율을 높이기 어려웠다. 따라서, 간세포가 수행하는 여러 생물학적 기능까지 부여된 동물의 간세포를 이용한 바이오인공 간(bioartificial liver)에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있으며, 이러한 바이오인공 간은 간세포 자체를 적용함으로써 독성 물질의 제거뿐만 아니라 정상적인 간에서 이루어지는 인체에 필수적인 여러 대사물질들의 공급 및 변환을 수행하여 간부전 등의 증상

호전 및 생존 기간의 연장 효과 등을 제공하는 장점이 있다.

- [7] 일반적으로, 바이오인공 간은 환자의 혈장을 분리한 후 이를 간세포가 고농도로 충전된 생물반응기로 처리하여 환자에게 되돌려 주는 시스템으로 구성된다.
- [8] 1990년대 이후부터 현재까지 바이오인공간 시스템으로 개발되어 급성 간부전 환자를 대상으로 임상시험을 실시한 사례는 총 아홉 가지이다. 아홉 가지 사례 모두 체외로 순환되는 혈장 또는 혈액이 간세포, 간암 세포주 또는 유사 간세포가 충전된 반응기를 거쳐 체외로 반복 순환되는 방식으로 간 기능을 보조한다.
- [9] 현재 임상 적용 중인 혈액/혈장 체외순환 바이오인공간 시스템은 혈액/혈장 체외순환의 특성 상 여러 위험을 동반하게 된다. 첫 번째로 체외순환 시에 발생하는 혈액/혈장 응고를 방지하기 위해 항응고제 사용이 필수적인데, 항응고제 사용은 그 자체로서 환자의 출혈을 증가시키며, 특히 급성 간부전 환자와 같이 혈액응고 체계에 변화가 이미 발생한 환자에게는 적절한 항응고 조절이 쉽지 않다. 두 번째로 혈액/혈장 체외순환 시 발생하는 혈액 손실 및 희석에 의한 혈압 저하로 인해 환자 심폐 기능에 부담을 줄 수 있다. 또한, 세 번째로 지속적인 혈소판 감소 현상이 나타나며, 공기 유입이나 혈액 누설에 의한 오염 등의 위험도 상존한다. 따라서 24시간 이상의 장기 투여에는 많은 위험이 따르며, 이러한 위험을 낮추는 것은 간부전 환자에 적용하는 바이오인공간 시스템이 필요한 실정이다.
- [10] 한편, 수많은 모세혈관이 분포하고 있는 복막(peritoneal membrane)은 위, 비장, 간, 대장 등을 포함하고 있는 복강(abdominal cavity)을 둘러싸고 있으며 혈액과 림프액의 이동이 원활한 반투과성 막으로 이루어져 있다. 이와 관련하여, 신부전증 등의 치료를 위해 시행되는 복막 투석(peritoneal dialysis)은 복강에 주입된 1~3 리터의 복막 투석액으로 체내 요독을 반복하여 확산 삼투하여 정화시키는 치료 기술이다. 상술한 복막 투석은 종래의 혈액 투석 방식에 비해 체외 혈액 순환의 위험성과 부담이 적어서 장기간 운용이 가능하며 반투과막인 복막을 이용한 방식으로 물질전달효과도 뛰어나 현재 한국 내 말기 신부전환자 15~20% 정도가 이 방식을 사용하고 있다(비특허문헌 1).
- [11] 이에 더하여, 간부전 치료를 위해서 복막 순환 방식 치료의 가능성을 살펴보기 위하여 연구해왔으며, 이와 관련하여, 여러 연구결과가 발표된 바 있다. 그 중 Tympa 등 (비특허문헌 2)은 70% 간 절제된 돼지의 복강에 알부민 용액을 2L 주입하였을 때, 대조군에 비해 간부전에 의한 전신과 뇌의 혈류 교란이 완화된다고 보고하였다. 또한, Hamazaki 등 (비특허문헌 3)은 간세포 구상체가 포집된 알지네이트 캡슐을 간 절제술로 90% 간 조직이 절제된 쥐의 복강에 이식되었을 때 생존율 증대가 관찰되었다고 보고하였으며, Soto-Gutierrez 등 (비특허문헌 4)은 50% 간 조직이 절제된 마우스의 복강에 이식된 혼합배양 간세포 조직체의 활성이 1주일 간 유지되었음을 보고하였다. 이러한 연구들은

복막을 통하여 간 기능을 보조하는 것이 가능함을 보여 주고 있다.

- [12] 복막을 통한 종래의 간부전 치료 기술로써 Sequana Medical AG사는 간부전환자의 복막 내에 투석액을 주입하고 요도를 통하여 투석액을 배출시키는 방식의 인공간 시스템(artificial liver system) 특허를 출원하였다(특허문헌 1). 투석액을 체외에서 순환하는 방식이 아닌 Fill-drain 방식이며 간세포 반응기를 포함하지 않은 기술이다.
- [13] Renal solution사는 간부전 환자의 복강에 주입된 복강액을 체외에서 간세포 반응기를 거쳐 순환시키는 복막 순환 방식 바이오인공간 시스템을 특허 출원하였다(특허문헌 2). 상술한 Renal solution사의 발명은 흡착, 투석 또는 간세포 반응기 모듈을 단일한 복막 순환 회로 내에 위치시켰는데, 간세포 반응기의 경우 흡착, 투석 모듈과는 달리 지속적으로 산소를 공급하지 않으면 단 시간 안에 세포괴사가 일어나기 때문에, 간세포 반응기의 경우에는 불가능한 구조로 볼 수 있다. 또한, 복막순환을 통하여 효과적인 간 기능 보조를 위해서는 짧은 주기의 주입-배출 (Fill-Drain) 방식이나 연속 흐름 순환을 통한 최대의 물질 교환이 일어나도록 해야 한다. 기존의 자동 복막 투석 장치들은 주입-배출 (Fill-Drain) 방식으로 작동되어 연속 흐름 순환은 불가하다.
- [14] 따라서, 환자에게 안정적인 연속 흐름 및 주입-배출 방식의 복막 순환을 구현할 수 있는 복막 순환 장치가 필요하며 이러한 복막 순환 장치를 적용할 수 있는 바이오인공 간 시스템이 필요한 실정이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [15] 본 발명은 중력 배출 방식을 적용하면서 안정적인 연속 흐름 및 주입-배출 방식 복막 순환을 구현할 수 있는 복막 순환 장치를 제공하고자 한다.
- [16] 또한, 상기 복막 순환 장치와 저장용기를 공유하면서 연결되는 순환회로를 구성하여 간부전 환자의 간 기능을 보조하는 바이오인공 간 시스템을 제공하고자 한다.

과제 해결 수단

- [17] 본 발명은 일측이 복강액을 포함하는 저장용기와 연결되며, 타측은 환자의 복강에 상기 복강액을 주입하는 주입카테터가 연결되는 제1관; 및 일측이 환자의 복강액이 배출되는 배출카테터가 연결되며, 타측은 상기 저장용기와 연결되는 제2관; 을 포함하며, 상기 제2관은 상기 배출카테터와 연결되는 배출챔버, 상기 배출챔버와 연결되어 배출되는 복강액을 상기 저장용기로 이송시키는 배출펌프 및 상기 배출챔버의 상단과 연결되어 상기 복강액의 배출 상태와 복강의 내압을 감지할 수 있는 압력 표시관을 포함하는 것을 특징으로 하는 복막 순환 장치를 제공한다.
- [18] 또한, 본 발명은 복막 순환 장치; 동물의 간세포가 포함되어 상기 환자로부터 배출되는 복강액 내의 독성물질을 제거하는 바이오리액터 모듈; 상기 복막 순환

장치의 저장용기와 상기 바이오리액터 모듈을 연결하여, 상기 저장용기로부터 배출되는 복강액을 상기 바이오리액터 모듈로 전달하는 제1순환관; 및 상기 바이오리액터 모듈과 상기 저장용기를 연결하여, 상기 바이오리액터 모듈로부터 배출되는 복강액을 상기 저장용기로 전달하는 제2순환관; 을 포함하는 바이오인공 간 시스템을 제공한다.

발명의 효과

- [19] 본 발명에 따른 복막 순환 장치는 압력 표시관을 포함하여, 상기 압력 표시관 내의 복강액 수위를 감지함으로써, 복강액 배출 상태와 복강 내압을 실시간으로 확인할 수 있다.
- [20] 또한, 상기 복막 순환 장치와 연결되는 순환회로를 구성하여 바이오인공 간 시스템을 구현함으로써, 상기 바이오인공 간 시스템으로 환자의 간이 재생되거나 간이식을 받을 때까지 체외에서 간의 기능을 대체할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [21] 도 1은 본 발명에 따른 복막 순환 장치를 나타낸 구성도이다.
- [22] 도 2는 본 발명에 따른 복막 순환 장치의 바람직한 압력 표시관의 복강액 수위를 나타낸 도면이다.
- [23] 도 3은 본 발명에 따른 복막 순환 장치의 압력 표시관의 실시형태를 나타낸 도면이다.
- [24] 도 4는 본 발명에 따른 바이오인공 간 시스템을 나타낸 구성도이다.
- [25] 도 5는 일 실시예에서 간부전 쥐를 본 발명에 따른 바이오인공 간 시스템에 적용한 모식도이다.
- [26] 도 6은 본 발명의 일 실시예에서 도 5에 따라 간세포가 충전되지 않은 반응기를 포함하는 본 발명의 복막 순환 방식의 바이오인공 간 시스템으로 간부전 쥐를 처치하였을 때, 복막 순환 및 간세포 반응기 순환 회로 내 암모니아 농도 변화를 비교한 그래프이다.
- [27] 도 7은 본 발명의 일 실시예에서 도 5에 따라 간세포가 충전된 반응기를 포함하는 본 발명의 복막 순환 방식 바이오인공 간 시스템으로 간부전 쥐를 처치하였을 때, 복막 순환 및 간세포 반응기 순환 회로 내 암모니아 농도 변화를 비교한 그래프이다.
- [28] 도 8은 간부전 비글 견을 대상으로 하여 본 발명의 복막 순환 방식 바이오인공 간 시스템으로 처치하였을 때, 복강액 순환 방식에 따른 복막투석효과를 물질전달율을 통해 비교한 결과 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [29] 본 발명은 복막 순환 장치 및 이를 이용한 바이오인공 간 시스템에 관한 것이다. 보다 상세하게는 주입-배출 및 연속 순환이 가능한 복막 순환 장치와 상기 복막 순환 장치를 2차 회로로 연결될 수 있는 복막 순환 방식의 바이오인공 간 시스템에 관한 것이다.

- [30] 여기서, 복막 순환 장치라 함은 후술하게 되는 바이오인공 간 시스템과 연계되어 작동하는 것으로써 복강 내부에 주입된 복강액으로 간부전 환자의 체내 독성물질을 복막을 통해 교환되게 하는 장치를 의미한다.
- [31] 또한, 바이오인공 간 시스템이라 함은 간 이식 대기 중인 급성 간부전 환자 등을 포함한 다양한 수준의 간 기능 부족 환자를 위한 간 보조장치를 의미하며, 환자의 간이 재생되거나 간 이식을 받을 때까지 체외에서 간의 기능을 대체할 수 있고, 다양한 임상 환경에서 간 기능 부전 환자에 적용할 수 있다.
- [32] 보다 구체적으로, 본 발명의 복막 순환 장치는 일측이 복강액을 포함하는 저장용기와 연결되며, 타측은 환자의 복강에 상기 복강액을 주입하는 주입카테터가 연결되는 제1관 및 일측이 환자의 복강액이 배출되는 배출카테터가 연결되며, 타측은 상기 저장용기와 연결되는 제2관을 포함된다.
- [33] 특히, 상기 제2관은 상기 배출카테터와 연결되는 배출챔버, 상기 배출챔버와 연결되어 배출되는 복강액을 상기 저장용기로 이동시키는 배출펌프 및 상기 배출챔버의 상단과 연결되어 상기 복강액의 배출 상태와 복강의 내압을 감지할 수 있는 압력 표시관을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [34] 본 발명의 압력 표시관은 상기 압력 표시관 내부의 복강액 수위를 감지할 수 있는 하나 이상의 감지센서를 포함할 수 있으며, 상면이 개방되어 대기와 접촉하는 통기필터를 포함할 수 있다. 특히, 상기 통기필터는 0.1 내지 0.45 μm 의 공극이 형성될 수 있다.
- [35] 한편, 상기 압력 표시관은 상기 복강액이 배출챔버로 배출되는 속도(V_1)와 상기 배출펌프에 의해서 상기 저장용기로 이송되는 속도(V_2)의 차이에 의해서 상기 압력 표시관의 내부로 상기 배출챔버로부터 배출되는 복강액이 유입 또는 배출될 수 있다.
- [36] 이때, 상기 배출펌프는 30 내지 300ml/min의 유속으로 상기 복강액을 상기 저장용기로 이송시킬 수 있다.
- [37] 특정 양태로서, 상기 배출 챔버는 상기 환자의 복강과 10 내지 90cm의 높이 차이가 있으며, 상기 압력 표시관은 상기 복강보다 10 내지 90cm 높게 연결될 수 있다.
- [38] 이에 더하여, 상기 제1관은 상기 저장용기와 연결되어, 상기 복강액을 환자의 복강으로 이송시키는 주입펌프, 상기 주입펌프와 연결되어, 상기 주입카테터로 공기의 유입을 방지하기 위한 공기트랩 및 상기 주입카테터와 상기 공기트랩 사이에 위치하여, 복강으로 이송되는 복강액의 압력을 측정하기 위한 압력센서를 포함할 수 있다.
- [39] 또한, 본 발명에 따른 바이오인공 간 시스템은 상술한 복막 순환 장치, 동물의 간세포가 포함되어 상기 환자로부터 배출되는 복강액 내의 독성물질을 제거하는 바이오리액터 모듈, 상기 복막 순환 장치의 저장용기와 상기 바이오리액터 모듈을 연결하여, 상기 저장용기로부터 배출되는 복강액을 상기 바이오리액터 모듈로 전달하는 제1순환관 및 상기 바이오리액터 모듈과 상기

저장용기를 연결하여, 상기 바이오리액터 모듈로부터 배출되는 복강액을 상기 저장용기로 전달하는 제2순환관을 포함한다.

[40] 이하 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하도록 한다. 이에 앞서, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 용어나 단어는 통상적이거나 사전적인 의미로 한정해서 해석되어서는 아니 되며, 발명자는 그 자신의 발명을 가장 최선의 방법으로 설명하기 위해 용어의 개념을 적절하게 정의할 수 있다는 원칙에 입각하여 본 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야만 한다.

[41] 따라서, 본 명세서에 기재된 실시예와 도면에 도시된 구성은 본 발명의 가장 바람직한 일 실시예에 불과할 뿐이고 본 발명의 기술적 사상을 모두 대변하는 것은 아니므로, 본 출원시점에 있어서 이들을 대체할 수 있는 다양한 균등물과 변형 예들이 있을 수 있음을 이해하여야 한다.

[42] 도 1은 본 발명에 따른 복막 순환 장치를 나타낸 구성도, 도 2는 본 발명에 따른 복막 순환 장치의 바람직한 압력 표시관의 복강액 수위를 나타낸 도면, 도 3은 본 발명에 따른 복막 순환 장치의 압력 표시관의 실시형태를 나타낸 도면, 4는 본 발명에 따른 바이오인공 간 시스템을 나타낸 구성도, 도 5는 일 실시예에서 간부전 쥐를 본 발명에 따른 바이오인공간 시스템에 적용한 모식도, 도 6은 본 발명의 일 실시예에서 도 5에 따라 간세포가 충전되지 않은 반응기를 포함하는 본 발명의 복막 순환 방식의 바이오인공 간 시스템으로 간부전 쥐를 처치하였을 때, 복막 순환 및 간세포 반응기 순환 회로 내 암모니아 농도 변화를 비교한 그래프, 도 7은 본 발명의 일 실시예에서 도 5에 따라 간세포가 충전된 반응기를 포함하는 본 발명의 복막 순환 방식 바이오인공 간 시스템으로 간부전 쥐를 처치하였을 때, 복막 순환 및 간세포 반응기 순환 회로 내 암모니아 농도 변화를 비교한 그래프, 도 8은 간부전 비글 견을 대상으로 하여 본 발명의 복막 순환 방식 바이오인공 간 시스템으로 처치하였을 때, 복강액 순환 방식에 따른 복막투석효과를 물질전달율을 통해 비교한 결과 그래프이다.

[43] 이하, 도 1 내지 도 8과 실시예를 통해 본 발명의 복막 순환 장치 및 이를 이용한 바이오인공 간 시스템을 상세히 설명한다.

[44] 본 발명에서 복막 순환 장치(100)라 함은 후술하게 되는 바이오인공 간 시스템(200)과 연계되어 작동하는 것으로써 복강 내부에 주입된 복강액으로 간부전 환자의 체내 독성물질을 복막을 통해 교환되게 하는 장치를 의미하며, 특히, 본 발명의 복막 순환 장치(100)는 다양한 중증도의 간부전 환자에게 적용될 수 있다. 한편, 상기 복막 순환 장치(100)는 신부전 환자의 복막 투석에 사용되고 있는 자동 복막 투석장치로도 사용될 수 있으며, 이 경우, 복강액은 복막 투석액으로 대체될 수 있다.

[45] 또한, 바이오인공 간 시스템(200)이라 함은 간 이식 대기 중인 급성 간부전 환자 등을 포함한 다양한 수준의 간 기능 부족 환자를 위한 간 보조장치를 의미하며, 환자의 간이 재생되거나 간 이식을 받을 때까지 체외에서 간의 기능을 대체할 수

있고, 다양한 임상 환경에서 간 기능 부전 환자에 적용할 수 있다.

[46] 도 1에 도시된 바에 따르면, 본 발명에 따른 복막 순환 장치(100)는 일측이 복강액을 포함하는 저장용기(130)와 연결되며, 타측은 환자의 복강에 상기 복강액을 주입하는 주입카테터(111)가 연결되는 제1관(110) 및 일측이 환자의 복강액이 배출되는 배출카테터(121)가 연결되며, 타측은 상기 저장용기(130)와 연결되는 제2관(120)을 포함하여 구성된다.

[47] 여기서, 제1관(110)과 제2관(120)은 환자의 복강과 저장용기(130)를 연결하여 복강액을 주입 및 배출하기 위한 관일 수 있으며, 정해진 시간에 따라 저장용기(130)에 저장된 복강액을 환자의 복강에 주입하고, 환자의 복강으로부터 배출되는 복강액을 저장용기(130)으로 이동시키는 순환관일 수 있다.

[48] 한편, 본 발명에 따른 제2관(120)은 상기 배출카테터(121)와 연결되는 배출챔버(122), 상기 배출챔버(122)와 연결되어 배출되는 복강액을 상기 저장용기(130)로 이동시키는 배출펌프(123) 및 상기 배출챔버(122)의 상단과 연결되는 압력 표시관(124)을 포함한다.

[49] 여기서, 압력 표시관(124)이라 함은 양단이 개구되며, 내부에 중공이 형성되어 있는 관으로, 하단이 상기 배출챔버(122)의 상단에 연결되어 배출되는 복강액의 배출 상태와 복강의 내압을 감지할 수 있는 관을 의미한다.

[50] 참고로, 상기 주입카테터(111)와 배출카테터(121)는 간부전 환자의 복강으로 복강액을 주입 및 배출하기 카테터일 수 있으며, 상기 주입카테터(111)와 배출카테터(121)는 서로 나란하게 병렬로 연결되어 있는 이중내관(dual lumen)으로 형성될 수 있다.

[51] 이에 더하여, 상기 배출챔버(122)는 환자의 복강보다 낮게 위치하며, 상기 배출카테터(121)와 연결될 수 있다. 이는 환자의 복강에서 배출되는 복강액이 중력 배출 방식으로 배출되기 위함이다.

[52] 한편, 본 발명의 배출펌프(123)는 상기 배출챔버(122)와 상기 저장용기(130) 사이에 위치하여, 배출되는 복강액을 상기 저장용기(130)로 이송시킬 수 있다. 이때, 상기 압력 표시관(124)은 상기 배출챔버(122)의 상단과 연결되어 상기 복강액의 배출 상태와 복강의 내압을 감지할 수 있는 것을 특징으로 한다.

[53] 이때, 상기 배출챔버(122)는 상기 환자의 복강과 10 내지 90cm의 높이 차이가 있도록, 상기 환자의 복강보다 아래쪽에 위치하며, 상기 압력 표시관(124)은 상기 복강보다 10 내지 90cm 높게 연결될 수 있다. 한편, 상기 압력 표시관(124)은 20 내지 180cm로 형성될 수 있으며, 상기 배출챔버(122)와 연결되어 길이방향으로 확장되며, 상기 환자의 복강의 아래쪽부터 상부로 확장된 관의 형태일 수 있다.

[54] 특히, 상기 배출챔버(122)와 환자의 복강을 상술한 높이로 차이가 나게 함은 중력배출 방식을 구현하기 위한 것으로, 환자의 복강액을 물의 높이 90cm에 해당하는 압력(약 0.09bar) 이하로 배출시키기 위함이고, 10cm(약 0.01bar)의 높이는 중력배출을 위한 최소한의 높이일 수 있다.

- [55] 이에 더하여, 압력 표시관(124)은 상면이 개방되어 대기와 접촉하는 통기필터(125)를 포함할 수 있으며, 상기 통기필터(125)는 공극이 0.1 내지 0.45 μm 일 수 있다. 한편, 상기 통기필터(125)는 공기 중에 포함된 미생물이 압력 표시관(124)으로 유입되는 것을 차단하기 위한 것으로, 공기만 출입할 수 있도록 한다.
- [56] 도 2는 본 발명에 따른 복막 순환 장치(100)의 압력 표시관(124) 내 복강액의 바람직한 복강액 수위(h)를 나타낸 도면이다.
- [57] 도 2를 참조하면, 본 발명의 복막 순환 장치(100)의 압력 표시관(124) 내에서 복강액의 바람직한 수위(h)는 환자 복강 높이와 배출챔버(122) 사이의 높이일 수 있다. 이는, 배출펌프(123)에 의하여 이송되는 복강액의 유속(V_2)이 환자의 복강과 배출챔버(122)의 높이 차에서 최대로 배출될 수 있는 유속($V_{1,\text{max}}$)보다 낮은 범위로 설정된 경우이며, 이때, 복강에서 배출되는 복강액의 유속(V_1)은 배출펌프(123)에 의해 이송되는 유속(V_2)과 동일하게 된다.
- [58] 즉, 배출카테터(121)로 배출되는 복강액의 유속(V_1)은 배출펌프(123)에 의해 이송되는 복강액 유속(V_2)에 의해 결정되는 것이다.
- [59] 한편, 환자의 복강으로부터 배출되는 복강액이 최대로 배출될 수 있는 유속($V_{1,\text{max}}$)은 카테터의 형태나 내경, 복강 내압, 환자 복강과 배출챔버(122)의 높이 차 등에 의하여 정해질 수 있다. 이러한 경우, 복강액 유속(V_1)은 30 내지 300 ml/min의 유속일 수 있다.
- [60] 도 3은 본 발명에 따른 복막 순환 장치(100)의 압력 표시관(124)의 실시형태를 나타낸 도면으로, 도 3(a)를 참조하면, 배출펌프(123)가 멈추거나 복강 내압이 현저하게 높아져서 복강에서 배출되는 복강액 최대 유속($V_{1,\text{max}}$)이 복강액 유속(V_2)보다 현저하게 높을 경우, 복강액 수위(h)는 환자 복강 높이에 이르거나 그 이상이 될 수 있다. 이러한 경우 압력 표시관(124)의 수위를 통하여 복강 내압을 확인할 수 있다.
- [61] 다른 양태로서, 도 3(b)를 참조하면, 배출카테터(121)로 배출되는 복강액의 유속(V_1)이 배출펌프(123)에 의하여 저장용기(130)로 이송되는 복강액의 유속(V_2)보다 현저하게 낮을 경우에는 압력 표시관(124) 내의 복강액의 수위(h)가 낮아지고 결국에는 상기 압력 표시관(124) 내로 공기가 유입되어, 상기 유입된 공기는 저장용기(130)로 이송될 수 있다.
- [62] 특정 양태로서, 통기된 압력 표시관(124)은 배출카테터(121)로부터 복강액이 흘러 나오지 않을 때, 배출챔버(122)로 공기유입통로를 제공함으로써, 배출펌프(123)로 인하여 강한 음압이 배출카테터(121)까지 작용하여 환자의 위험을 초래하는 것을 방지할 수 있다.
- [63] 한편, 압력 표시관(124)에 포함되는 감지센서는 상기 압력 표시관(124) 내의 복강액 수위를 연속적으로 감지할 수 있으며, 일 예로, 상부에 위치한 상부센서(미도시)와 하부에 위치한 하부센서(미도시)를 포함할 수 있다.
- [64] 상기 상부센서는 압력 표시관(124) 내부가 공기에서 액체로 바뀌는 것을

감지하는 센서로써 배출카테터(121)를 통해 배출되는 복강액 유속(V_1)이 배출펌프(123)에 의해 배출되는 복강액 유속(V_2)보다 현저하게 높거나 배출펌프(123)가 이상작동으로 멈추었을 때 이를 감지할 수 있다. 특히, 배출펌프(123)가 정지된 상태에서 압력 표시관(124)의 복강액 높이는 복강 내 압력을 반영하기 때문에 바람직하게는 초과하지 않아야 하는 압력에 해당하는 높이에 설치될 수 있다. 일 예로, 초과하지 않아야 하는 압력에 해당하는 높이와 함은 복강으로부터 10 내지 90cm의 높이일 수 있다.

- [65] 하부센서는 배출카테터(121)로 배출되는 복강액의 유속(V_1)이 배출펌프(123)에 의하여 저장용기(130)로 이송되는 복강액의 유속(V_2)보다 현저하게 낮을 경우 또는 상기 제1관(110) 또는 제2관(120) 회로가 막혔을 경우, 압력 표시관(124) 내의 복강액 수위가 낮아지게 되므로 압력 표시관(124)이 액체에서 기체로 바뀌는 것을 감지할 수 있으며, 이 때 복강액 배출 유속 저하 또는 정지를 감지할 수 있다.
- [66] 한편, 본 발명의 제1관(110)에서 환자 복강(11)으로의 공기 유입을 막기 위하여 공기트랩(113)을 두며, 복강 내 압력 상승을 방지하기 위하여 압력센서(114)를 포함할 수 있다. 특정 양태로서, 연속적인 복막 순환으로 인한 환자의 체온 저하가 있을 수 있기 때문에 복강액 가온장치(213)를 추가로 설치할 수 있다.
- [67] 도 4를 도시된 바에 따르면, 본 발명은 복막 순환 장치(100)를 이용한 바이오인공 간 시스템(200)에 관한 것이다.
- [68] 상술한 바와 같이, 본 발명의 바이오인공 간 시스템(200)은 간 이식 대기 중인 급성 간부전 환자 등을 포함한 다양한 수준의 간 기능 부족 환자를 위한 간 보조장치를 의미한다.
- [69] 이는, 환자의 간이 재생되거나 간 이식을 받을 때까지 체외에서 간의 기능을 대체할 수 있고, 다양한 임상 환경에서 간 기능 부전 환자에 적용될 수 있다.
- [70] 특히, 본 발명의 바이오인공 간 시스템(200)은 상술한 (100)의 저장용기(130)를 공유하면서 연결되는 별도의 순환회로를 구성하며, 간세포를 포함하는 바이オリ액터 모듈(212)을 포함시킴으로써 간부전 환자의 간 기능을 보조할 수 있다.
- [71] 보다 구체적으로, 복막 순환 장치(100), 동물의 간세포를 포함하며, 상기 환자로부터 배출되는 복강액 내의 독성물질을 제거하고 간 기능을 보조하는 바이オリ액터 모듈(212), 상기 복막 순환 장치(100)의 저장용기(130)와 상기 바이オリ액터 모듈(212)을 연결하여, 상기 저장용기(130)로부터 배출되는 복강액을 상기 바이オリ액터 모듈(212)로 전달하는 제1순환관(210) 및 상기 바이オリ액터 모듈(212)과 상기 저장용기(130)를 연결하여, 상기 바이オリ액터 모듈(212)로부터 배출되는 복강액을 상기 저장용기(130)로 전달하는 제2순환관(220)을 포함하여 구성된다. 한편, 상기 복강액을 순환시키기 위한 순환펌프(211)를 포함할 수 있다.
- [72] 특히, 상기 바이オリ액터 모듈(212)은 간부전증 환자의 피를 깨끗이 해독하고

대사기능을 보조하는 바이오인공 간 시스템(200)의 핵심장치로써 생물반응기로 이미 공지된 기술이므로 이에 대한 구체적인 설명은 생략하기로 한다.

[73] 한편, 상기 바이오리액터 모듈(212)에는 간세포에 산소를 공급하고 온도를 맞춰 주는 교환기가 순환회로에 일반적으로 포함되며, 간세포에 영양분을 공급할 수 있도록 영양 성분을 배합시킨 약품을 관류시킬 수 있다.

[74] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실험예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실험예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실험예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실험예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[75] <실험예>

[76] 실험예 1. 본 발명에 따른 간부전 rat을 이용한 복막 순환 방식 바이오인공 간 투여 시험

[77] 본 실험예에서는 복막 순환 방식을 포함하는 바이오인공 간 시스템(200)의 간 기능 보조 능력을 rat과 같은 소동물을 대상으로 확인하였다.

[78] 먼저, 도 5와 같은 순환 회로 형태의 바이오인공 간 시스템(200)을 구현하였으며, 준비된 rat 에 복막 순환 하루 전 D-갈락토사민 (D-galactosamine, Sigma-Aldrich) 을 주입하여 간부전 유도를 하였다. 한편, 복강액은 HBSS(Hank's Balanced Salt Solution)를 기반으로 하여 조제되었다.

[79] Rat의 복강과 연결된 복막 순환 회로는 50ml 튜브를 복강액 저장용기(130)로 하였으며 rat의 복강액을 30분 주기로 주입 및 배출하였다.

[80] 또한, 간세포가 충전된 바이오리액터 모듈(212)을 포함하는 별도의 순환 회로로 구성된 바이오인공 간 시스템(200)은 연속 순환 흐름으로 유지하였으며, 간세포가 충전되지 않은 반응기를 대조군으로 하여 간세포가 충전된 본 발명의 바이오인공 간 시스템(200)에 의한 복강액 내 암모니아 제거 효과를 분석하였다.

[81] 도6은 간세포가 충전되지 않은 반응기를 포함하는 본 발명의 복막 순환 방식의 바이오인공 간 시스템(200)으로 간부전 쥐를 처치하였을 때, 복막 순환 및 간세포 반응기 순환 회로 내 암모니아 농도 변화를 비교한 그래프이며, 도 7은 간세포가 충전된 반응기를 포함하는 본 발명의 복막 순환 방식 바이오인공 간 시스템(200)으로 간부전 쥐를 처치하였을 때, 복막 순환 및 간세포 반응기 순환 회로 내 암모니아 농도 변화를 비교한 그래프이다.

[82] 도 6과 도 7을 참고하여, 결과를 비교하여 보면, 간세포가 충전된 반응기를 포함하는 본 발명의 복막 순환 방식 바이오인공 간 시스템(200)으로 간부전 쥐를 처치하였을 때, 암모니아가 효과적으로 제거된 것을 확인할 수가 있었다.

[83] 실험예 2. 본 발명에 따른 간부전 비글견을 이용한 주입-배출 방식(Fill-Drain) 복막 순환과 연속 흐름(Continuous flow) 복막 순환 방식 비교

[84] 본 실험예에서는 간부전 비글견 복강에 충전된 복강액을 주입-배출 방식의 복막순환(FD, Fill-Drain)과 연속 흐름 순환(CF, Continuous flow) 방식으로 순환시키면서 간부전 지표 물질을 측정하였다.

- [85] 한편, 간부전 지표에 영향을 미치는 변수를 줄이기 위해 바이오리액터 모듈(212) 내에 간세포를 주입하지 않았다. 간부전 비글전은 복막 순환을 위해 마취 상태에 있으며, HBSS를 기반으로 하는 복강액 600cc를 복강 내에 주입하였다.
- [86] 주입-배출 방식의 복막순환(FD, Fill-Drain)은 20분 후 비어있는 저장용기(130)로 복강액 300~400cc를 배출시키고 별도의 저장용기(130)에 있던 400cc 복강액을 복강으로 주입하였으며, 이를 20분마다 반복하였다. 이러한 방식을 반복하면서 30분마다 복강액을 샘플링하여 요소, 암모니아, GPT를 분석하였다.
- [87] 이에 더하여, 연속 흐름 순환(CF, Continuous flow) 방식은 복강 내에 복강액 600cc와 저장용기(130)에 있는 복강액 400cc를 100cc/min의 연속 흐름으로 계속 순환시켰다. 또한, 상술한 주입-배출 방식의 복막순환(FD, Fill-Drain)에서와 마찬가지로 30분 간격으로 요소, 암모니아, GPT(glutamic pyruvic transaminase)를 측정하였다.
- [88] 도 8은 간부전 비글 전을 대상으로 하여 본 발명의 복막 순환 방식 바이오인공 간 시스템(200)으로 처치하였을 때, 복강액 순환 방식에 따른 복막투석효과를 물질전달율을 통해 비교한 결과 그래프이다.
- [89] 그 결과, 암모니아는 확산속도가 빠르며 혈중 농도가 높지 않았고, GPT(glutamic pyruvic transaminase)는 복강액으로 확산속도가 느려서 암모니아, GPT 모두 순환 방식 비교에 적합하지 않았으나, 우레아는 확산 속도에 있어 순환 흐름 비교에 적당하였으며, 주입-배출 방식의 복막순환(FD, Fill-Drain)과 연속 흐름 순환(CF, Continuous flow) 방식을 비교한 결과 서로 유사한 물질전달율을 보였다(도 8).
- [90] <부호의 설명>
- [91] 1: 환자 11: 복강
- [92] 100: 복막 순환 장치
- [93] 110: 제1관
- [94] 111: 주입카테터 112: 주입펌프
- [95] 113: 공기트랩 114: 압력센서
- [96] 120: 제2관
- [97] 121: 배출카테터 122: 배출챔버
- [98] 123: 배출펌프 124: 압력 표시관
- [99] 125: 통기필터
- [100] 130: 저장용기
- [101] 200: 바이오인공 간 시스템
- [102] 210: 제1순환관
- [103] 211: 순환펌프 212: 바이오리액터 모듈
- [104] 213: 가온장치

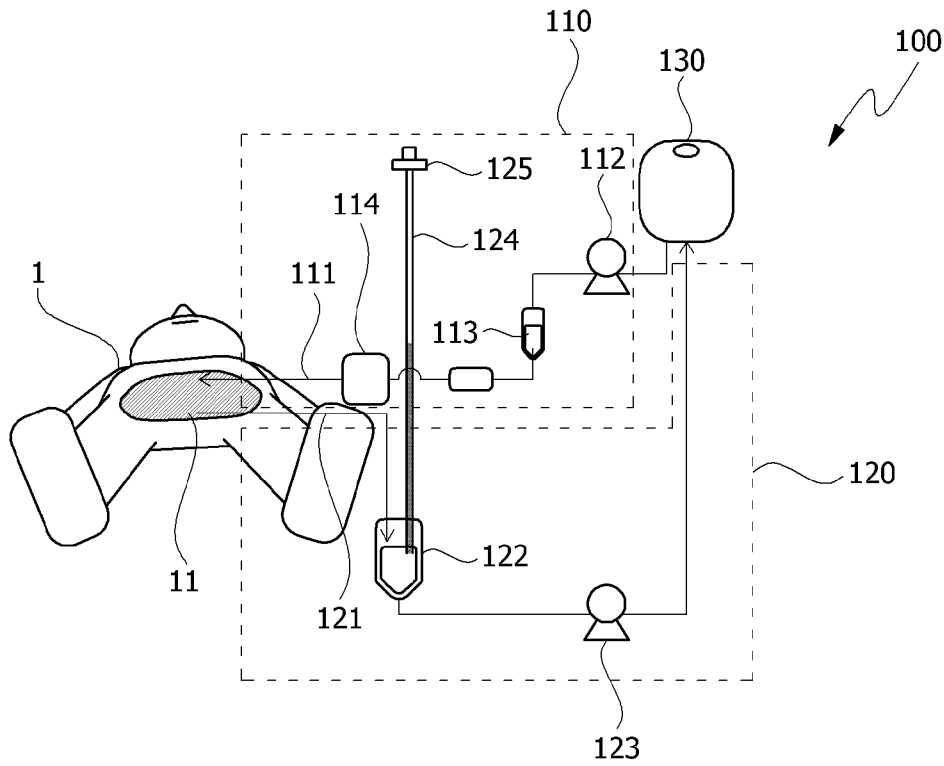
[105] 220: 제2순환관

청구범위

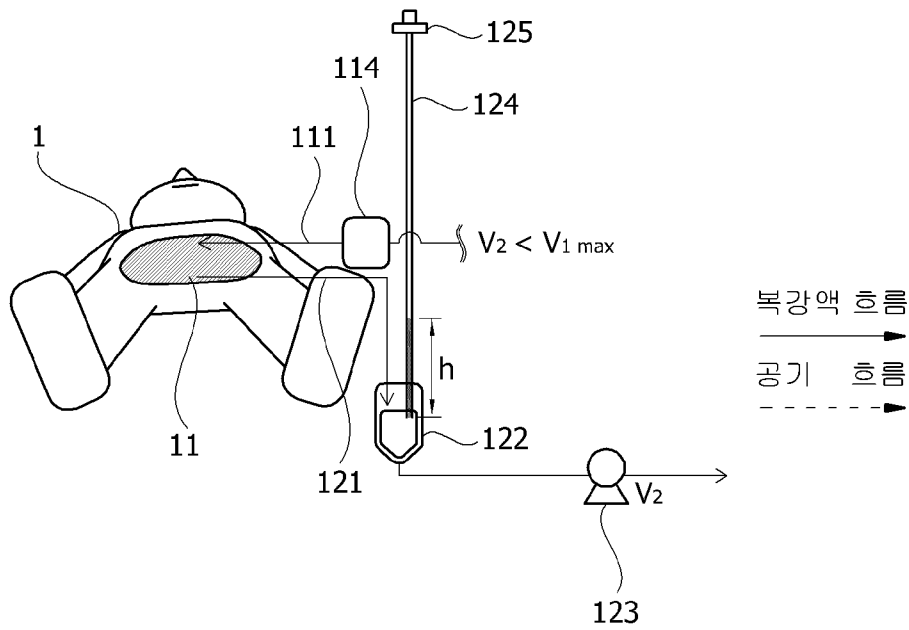
- [청구항 1] 일측이 복강액을 포함하는 저장용기와 연결되며, 타측은 환자의 복강에 상기 복강액을 주입하는 주입카테터가 연결되는 제1관; 및 일측이 환자의 복강액이 배출되는 배출카테터가 연결되며, 타측은 상기 저장용기와 연결되는 제2관; 을 포함하며, 상기 제2관은
상기 배출카테터와 연결되는 배출챔버, 상기 배출챔버와 연결되어 배출되는 복강액을 상기 저장용기로 이동시키는 배출펌프 및 상기 배출챔버의 상단과 연결되어 상기 복강액의 배출 상태와 복강의 내압을 감지할 수 있는 압력 표시관을 포함하는 것을 특징으로 하는 복막 순환 장치.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 압력 표시관은
상기 압력 표시관 내부의 복강액 수위를 감지할 수 있는 하나 이상의 감지센서를 포함하는 것을 특징으로 하는 복막 순환 장치.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 압력 표시관은
상면이 개방되어 대기와 접촉하는 통기필터를 포함하는 것을 특징으로 하는 복막 순환 장치.
- [청구항 4] 제3항에 있어서,
상기 통기필터는
0.1 내지 0.45 μ m의 공극이 형성되어 있는 것을 특징으로 하는 복막 순환 장치.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 압력 표시관은
상기 복강액이 배출챔버로 배출되는 속도(V_1)와 상기 배출펌프에 의해서 상기 저장용기로 이송되는 속도(V_2)의 차이에 의해서 상기 압력 표시관의 내부로 상기 배출챔버로부터 배출되는 복강액이 유입 또는 배출되는 것을 특징으로 하는 복막 순환 장치.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 배출펌프는
30 내지 300ml/min의 유속으로 상기 복강액을 상기 저장용기로 이송시키는 것을 특징으로 하는 복막 순환 장치.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 배출 챔버는 상기 환자의 복강과 10 내지 90cm의 높이 차이가 있으며, 상기 압력 표시관은 상기 복강보다 10 내지 90cm 높게 연결된 것을 특징으로 하는 복막 순환 장치.

- [청구항 8] 제1항에 있어서,
상기 제1관은
상기 저장용기와 연결되어, 상기 복강액을 환자의 복강으로 이송시키는
주입펌프;
상기 주입펌프와 연결되어, 상기 주입카테터로 공기의 유입을 방지하기
위한 공기트랩; 및
상기 주입카테터와 상기 공기트랩 사이에 위치하여, 복강으로 이송되는
복강액의 압력을 측정하기 위한 압력센서;를 포함하는 복막 순환 장치.
- [청구항 9] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 복막 순환 장치;
동물의 간세포가 포함되어 상기 환자로부터 배출되는 복강액 내의
독성물질을 제거하는 바이오리액터 모듈;
상기 복막 순환 장치의 저장용기와 상기 바이오리액터 모듈을 연결하여,
상기 저장용기로부터 배출되는 복강액을 상기 바이오리액터 모듈로
전달하는 제1순환관; 및
상기 바이오리액터 모듈과 상기 저장용기를 연결하여, 상기
바이오리액터 모듈로부터 배출되는 복강액을 상기 저장용기로 전달하는
제2순환관; 을 포함하는 바이오인공 간 시스템.

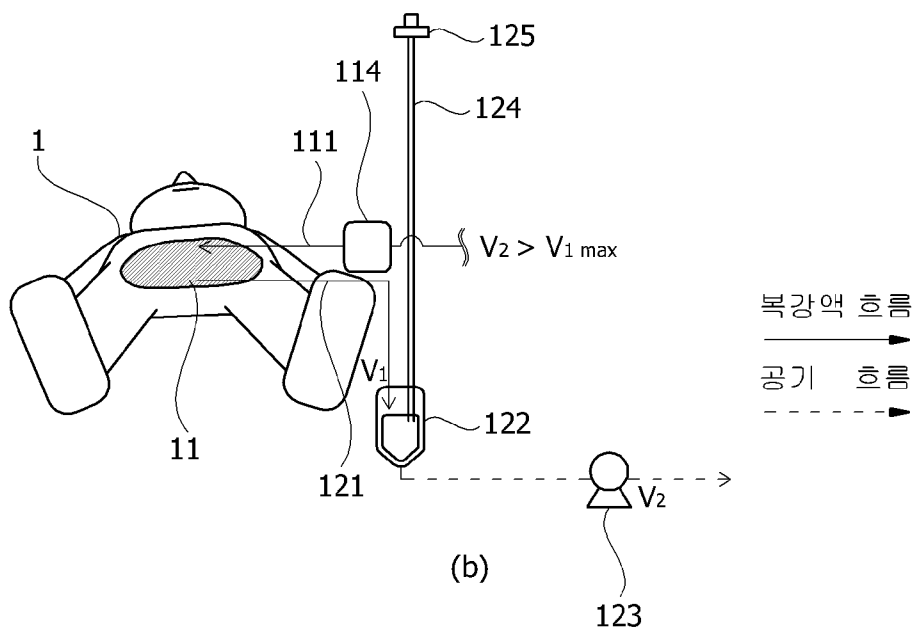
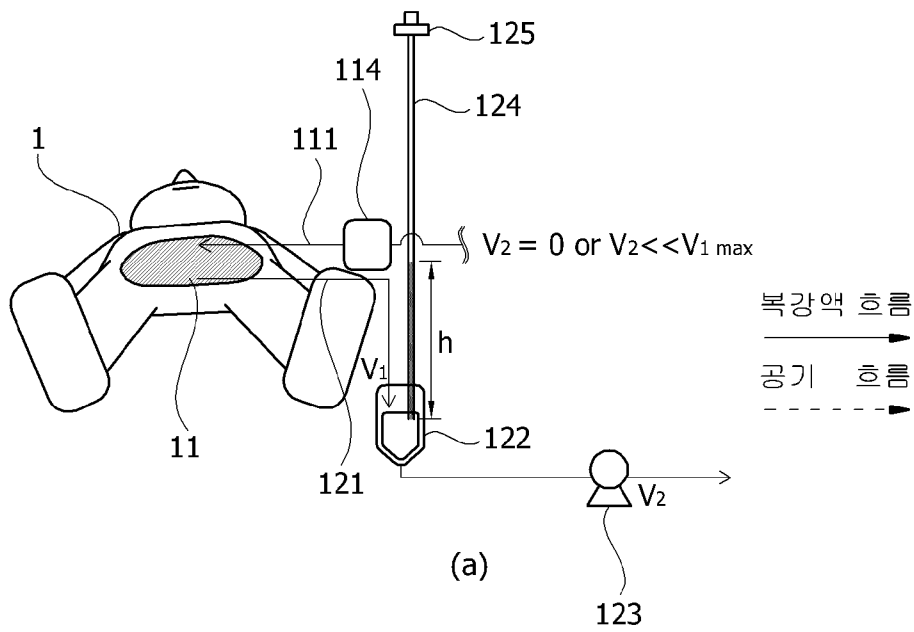
[도1]



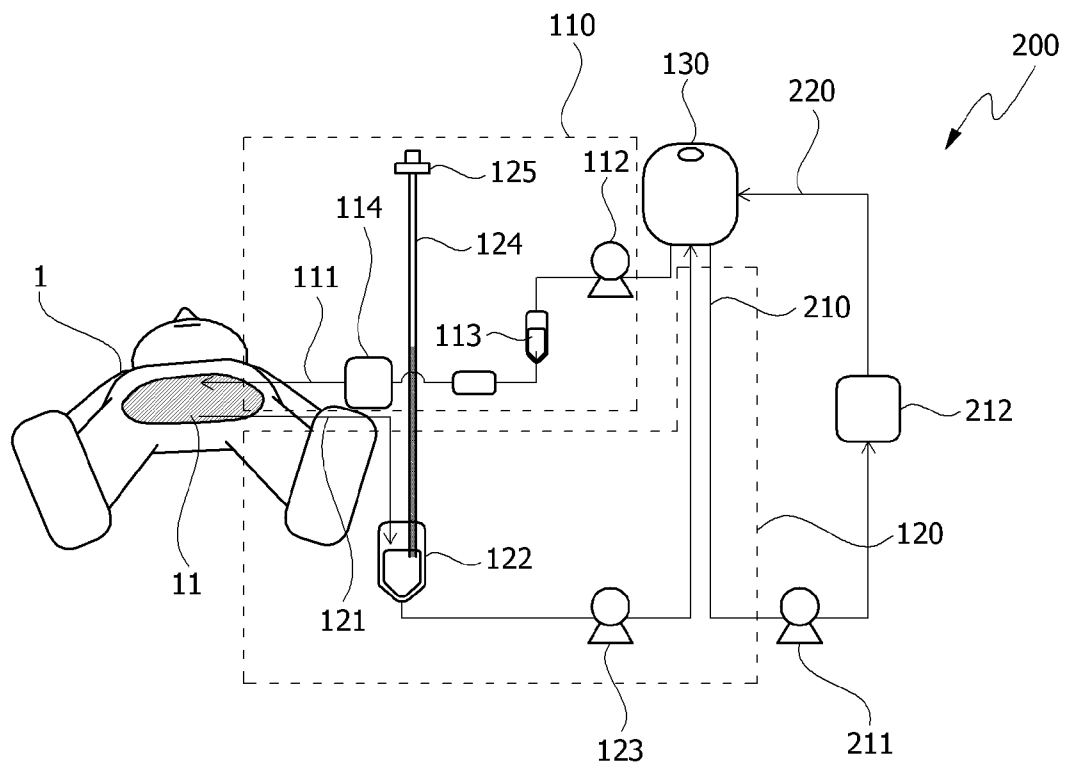
[도2]



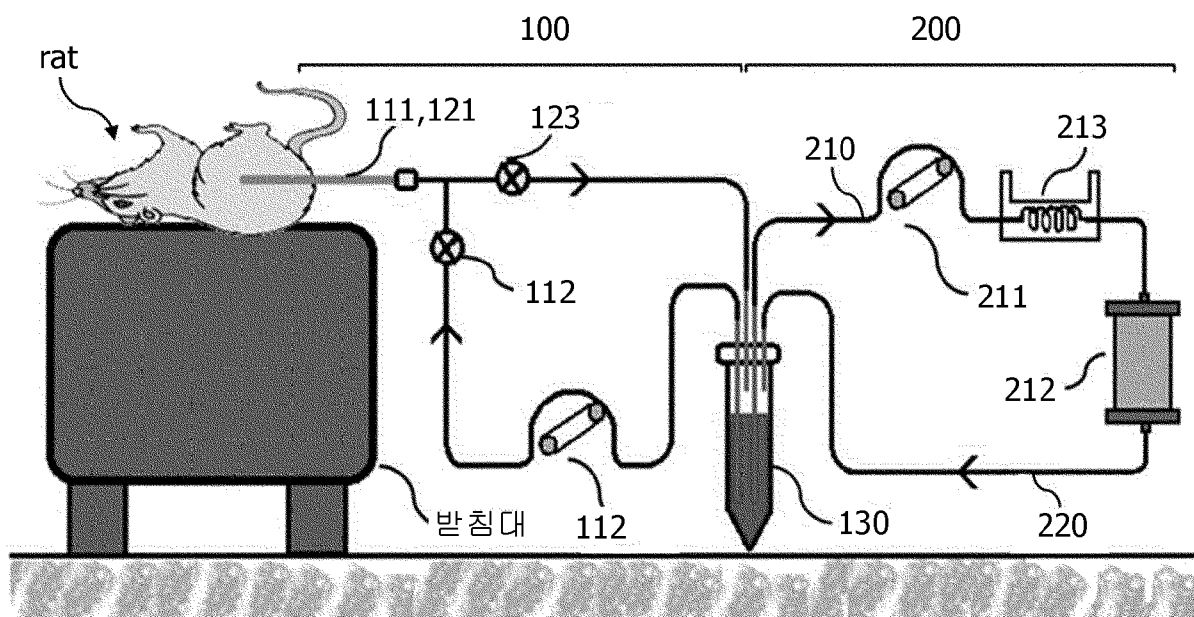
[도3]



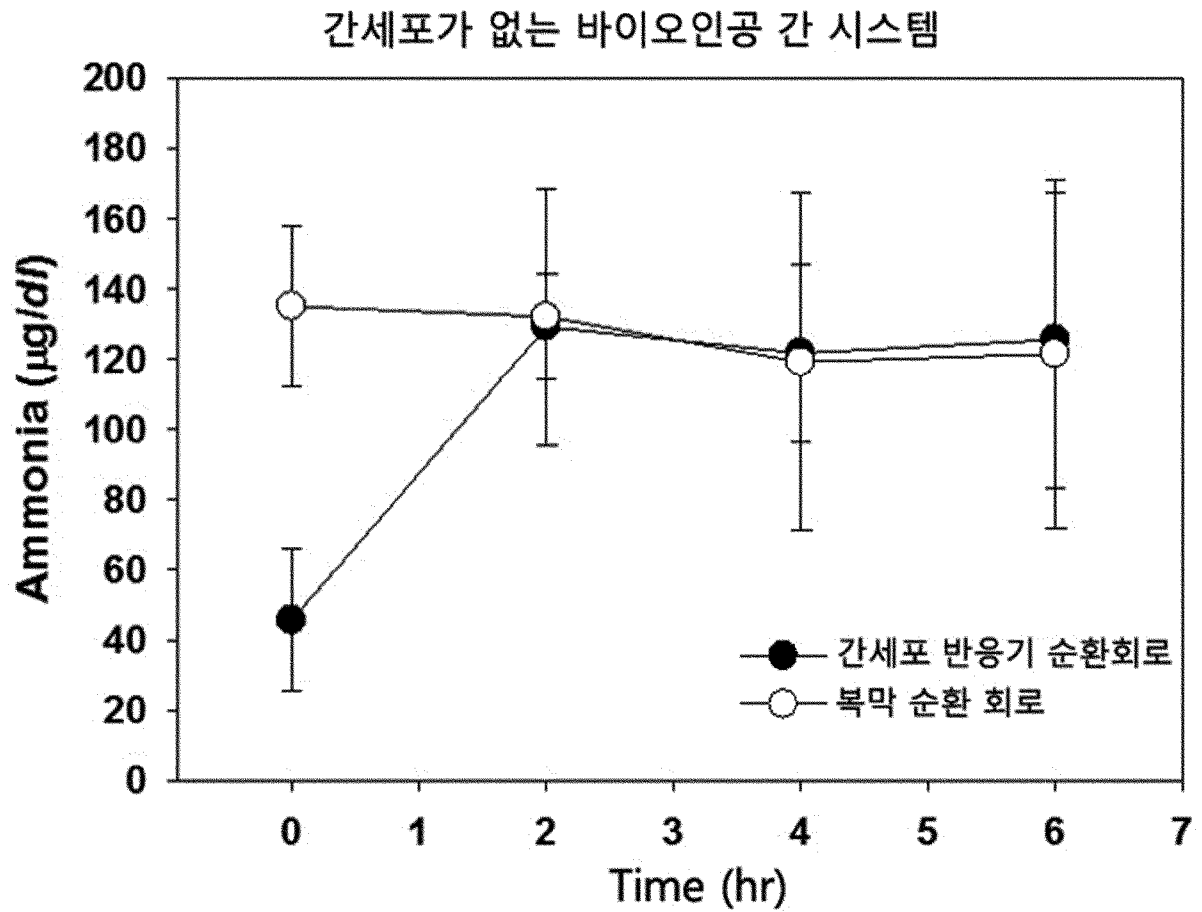
[54]



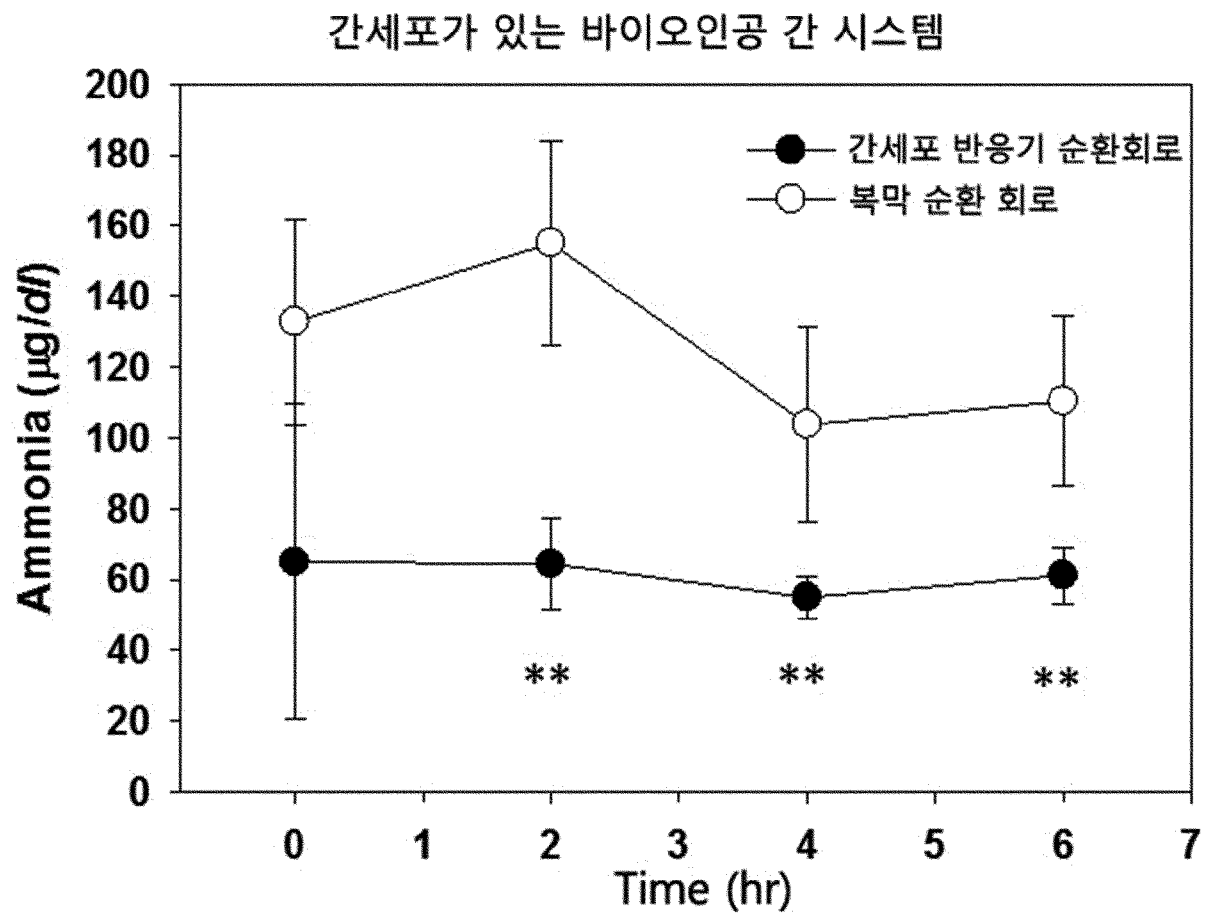
[도5]



[도6]

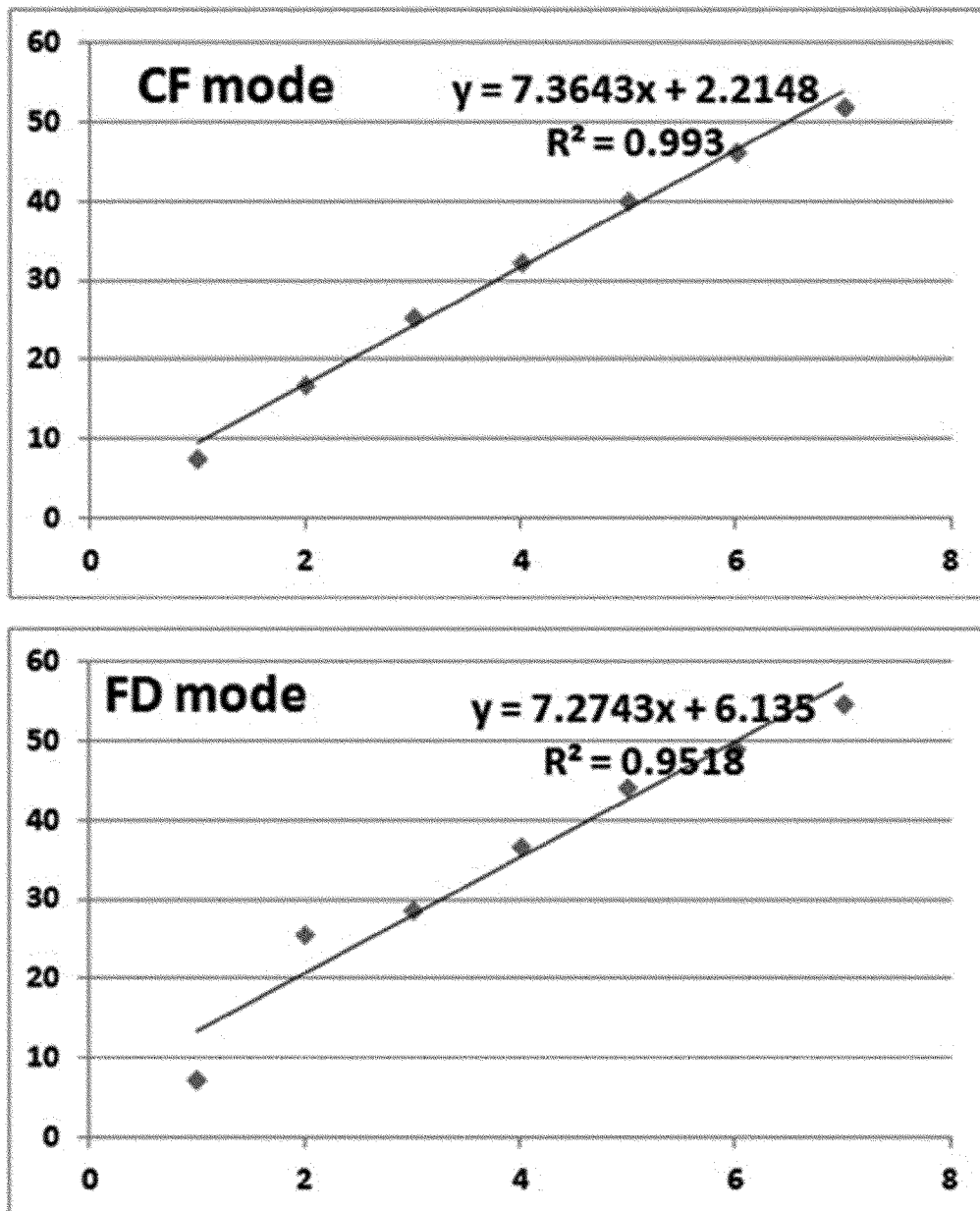


[도7]



[도8]

Comparison of mass transfer coefficient between CF mode and FD mode



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/007327**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER***A61B 5/03(2006.01)i, A61M 1/36(2006.01)i, C12N 5/071(2010.01)i, A61M 1/28(2006.01)i*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B 5/03; A61M 1/28; A61M 37/00; A61B 5/0215; A61M 1/00; A61M 1/14; A61M 1/36; C12N 5/071

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: ascitic fluid, pressure, catheter, discharge

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2011-0144570 A1 (CHILDERS et al.) 16 June 2011 See abstract, paragraphs [47]-[74], claim 3 and figure 2.	1-9
Y	JP 11-004812 A (NANBA, Hiromi) 12 January 1999 See abstract, paragraphs [11]-[13] and figures 1-3.	1-9
Y	KR 10-2003-0004343 A (HOLTECH MEDICAL) 14 January 2003 See abstract, claims 9, 17 and figures 1, 2.	3,4,7
Y	US 6409699 B1 (ASH) 25 June 2002 See abstract, column 16, line 38-line 67 and figure 8.	9
A	US 2002-0007137 A1 (UTTERBERG et al.) 17 January 2002 See abstract, paragraph [46] and figure 2.	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 OCTOBER 2016 (11.10.2016)

Date of mailing of the international search report

12 OCTOBER 2016 (12.10.2016)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/007327

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2011-0144570 A1	16/06/2011	AT 509645 T	15/06/2011
		AU 2003-249297 A1	09/02/2004
		AU 2003-274901 A1	09/02/2004
		AU 2003-277371 A1	29/07/2004
		EP 1523347 A2	20/04/2005
		EP 1523347 B1	18/05/2011
		EP 1523351 A2	20/04/2005
		EP 1523351 B1	06/01/2010
		EP 1585565 A1	19/10/2005
		EP 1585565 B1	13/07/2011
		EP 2295091 A2	16/03/2011
		EP 2295091 A3	15/08/2012
		EP 2298376 A1	23/03/2011
		EP 2298377 A1	23/03/2011
		EP 2298378 A2	23/03/2011
		EP 2298378 A3	01/05/2013
		EP 2298378 B1	16/03/2016
		EP 2308526 A2	13/04/2011
		EP 2308526 A3	27/04/2011
		EP 2308526 B1	27/03/2013
		EP 2338543 A1	29/06/2011
		EP 2338543 B1	12/06/2013
		ES 2366781 T3	25/10/2011
		ES 2427174 T3	29/10/2013
		JP 2005-533560 A	10/11/2005
		JP 2005-533574 A	10/11/2005
		JP 2006-512138 A	13/04/2006
		JP 2009-172399 A	06/08/2009
		JP 2009-213943 A	24/09/2009
		JP 2009-254918 A	05/11/2009
		JP 2011-088000 A	06/05/2011
		JP 2012-106078 A	07/06/2012
		JP 2015-013186 A	22/01/2015
		JP 2016-047334 A	07/04/2016
		JP 4440786 B2	24/03/2010
		JP 4460448 B2	12/05/2010
		JP 4907683 B2	04/04/2012
		JP 4971395 B2	11/07/2012
		JP 5023108 B2	12/09/2012
		JP 5505905 B2	28/05/2014
		JP 5636385 B2	03/12/2014
		MX PA05000817 A	28/04/2005
		US 2004-0019313 A1	29/01/2004
		US 2004-0019320 A1	29/01/2004
		US 2004-0082903 A1	29/04/2004
		US 2007-0158267 A1	12/07/2007
		US 2007-0213653 A1	13/09/2007
		US 2008-0033346 A1	07/02/2008
		US 2008-0103429 A1	01/05/2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/007327

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		US 2008-0132828 A1	05/06/2008
		US 2009-0264812 A1	22/10/2009
		US 2010-0010430 A1	14/01/2010
		US 2011-0106003 A1	05/05/2011
		US 2015-0196700 A1	16/07/2015
		US 7208092 B2	24/04/2007
		US 7238164 B2	03/07/2007
		US 7744554 B2	29/06/2010
		US 7867189 B2	11/01/2011
		US 7922686 B2	12/04/2011
		US 7922911 B2	12/04/2011
		US 8206338 B2	26/06/2012
		US 8815095 B2	26/08/2014
		US 8992462 B2	31/03/2015
		US 9283312 B2	15/03/2016
		WO 2004-008826 A2	29/01/2004
		WO 2004-009156 A2	29/01/2004
		WO 2004-060449 A2	22/07/2004
JP 11-004812 A	12/01/1999	NONE	
KR 10-2003-0004343 A	14/01/2003	AU 2002-18430 A1	18/06/2002
		AU 2002-218430 B2	30/06/2005
		CA 2428094 A1	13/06/2002
		CA 2428094 C	13/07/2010
		CN 1400883 A	05/03/2003
		EP 1345530 A1	24/09/2003
		EP 1345530 B1	17/01/2007
		JP 2004-514525 A	20/05/2004
		JP 3917074 B2	23/05/2007
		US 6503208 B1	07/01/2003
		WO 02-45580 A1	13/06/2002
US 6409699 B1	25/06/2002	AU 5091198 A	15/05/1998
		EP 1017434 A2	12/07/2000
		EP 1017434 A4	30/08/2000
		JP 2001-502582 A	27/02/2001
		JP 4177898 B2	05/11/2008
		WO 98-17333 A2	30/04/1998
		WO 98-17333 A3	09/07/1998
US 2002-0007137 A1	17/01/2002	AU 2000-17478 A1	19/06/2000
		EP 1135058 A1	26/09/2001
		US 6383158 B1	07/05/2002
		US 6514225 B1	04/02/2003
		US 6755801 B2	29/06/2004
		WO 00-32104 A1	08/06/2000

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61B 5/03(2006.01)i, A61M 1/36(2006.01)i, C12N 5/071(2010.01)i, A61M 1/28(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61B 5/03; A61M 1/28; A61M 37/00; A61B 5/0215; A61M 1/00; A61M 1/14; A61M 1/36; C12N 5/071

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 복강액, 압력, 카테터, 배출

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	US 2011-0144570 A1 (CHILDERS 등) 2011.06.16 요약, 문단번호 [47]-[74], 청구항 3 및 도면 2 참조.	1-9
Y	JP 11-004812 A (NANBA HIROMI) 1999.01.12 요약, 문단번호 [11]-[13] 및 도면 1-3 참조.	1-9
Y	KR 10-2003-0004343 A (홀테크 메디컬) 2003.01.14 요약, 청구항 9,17 및 도면 1,2 참조.	3,4,7
Y	US 6409699 B1 (ASH) 2002.06.25 요약, 컬럼 16, 라인 38-라인 67 및 도면 8 참조.	9
A	US 2002-0007137 A1 (UTTERBERG 등) 2002.01.17 요약, 문단번호 [46] 및 도면 2 참조.	1-9

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2016년 10월 11일 (11.10.2016)

국제조사보고서 발송일

2016년 10월 12일 (12.10.2016)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

김연정

전화번호 +82-42-481-3325



국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

US 2011-0144570 A1	2011/06/16	AT 509645 T	2011/06/15
		AU 2003-249297 A1	2004/02/09
		AU 2003-274901 A1	2004/02/09
		AU 2003-277371 A1	2004/07/29
		EP 1523347 A2	2005/04/20
		EP 1523347 B1	2011/05/18
		EP 1523351 A2	2005/04/20
		EP 1523351 B1	2010/01/06
		EP 1585565 A1	2005/10/19
		EP 1585565 B1	2011/07/13
		EP 2295091 A2	2011/03/16
		EP 2295091 A3	2012/08/15
		EP 2298376 A1	2011/03/23
		EP 2298377 A1	2011/03/23
		EP 2298378 A2	2011/03/23
		EP 2298378 A3	2013/05/01
		EP 2298378 B1	2016/03/16
		EP 2308526 A2	2011/04/13
		EP 2308526 A3	2011/04/27
		EP 2308526 B1	2013/03/27
		EP 2338543 A1	2011/06/29
		EP 2338543 B1	2013/06/12
		ES 2366781 T3	2011/10/25
		ES 2427174 T3	2013/10/29
		JP 2005-533560 A	2005/11/10
		JP 2005-533574 A	2005/11/10
		JP 2006-512138 A	2006/04/13
		JP 2009-172399 A	2009/08/06
		JP 2009-213943 A	2009/09/24
		JP 2009-254918 A	2009/11/05
		JP 2011-088000 A	2011/05/06
		JP 2012-106078 A	2012/06/07
		JP 2015-013186 A	2015/01/22
		JP 2016-047334 A	2016/04/07
		JP 4440786 B2	2010/03/24
		JP 4460448 B2	2010/05/12
		JP 4907683 B2	2012/04/04
		JP 4971395 B2	2012/07/11
		JP 5023108 B2	2012/09/12
		JP 5505905 B2	2014/05/28
		JP 5636385 B2	2014/12/03
		MX PA05000817 A	2005/04/28
		US 2004-0019313 A1	2004/01/29
		US 2004-0019320 A1	2004/01/29
		US 2004-0082903 A1	2004/04/29
		US 2007-0158267 A1	2007/07/12
		US 2007-0213653 A1	2007/09/13
		US 2008-0033346 A1	2008/02/07
		US 2008-0103429 A1	2008/05/01

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 2008-0132828 A1	2008/06/05
		US 2009-0264812 A1	2009/10/22
		US 2010-0010430 A1	2010/01/14
		US 2011-0106003 A1	2011/05/05
		US 2015-0196700 A1	2015/07/16
		US 7208092 B2	2007/04/24
		US 7238164 B2	2007/07/03
		US 7744554 B2	2010/06/29
		US 7867189 B2	2011/01/11
		US 7922686 B2	2011/04/12
		US 7922911 B2	2011/04/12
		US 8206338 B2	2012/06/26
		US 8815095 B2	2014/08/26
		US 8992462 B2	2015/03/31
		US 9283312 B2	2016/03/15
		WO 2004-008826 A2	2004/01/29
		WO 2004-009156 A2	2004/01/29
		WO 2004-060449 A2	2004/07/22
JP 11-004812 A	1999/01/12	없음	
KR 10-2003-0004343 A	2003/01/14	AU 2002-18430 A1	2002/06/18
		AU 2002-218430 B2	2005/06/30
		CA 2428094 A1	2002/06/13
		CA 2428094 C	2010/07/13
		CN 1400883 A	2003/03/05
		EP 1345530 A1	2003/09/24
		EP 1345530 B1	2007/01/17
		JP 2004-514525 A	2004/05/20
		JP 3917074 B2	2007/05/23
		US 6503208 B1	2003/01/07
		WO 02-45580 A1	2002/06/13
US 6409699 B1	2002/06/25	AU 5091198 A	1998/05/15
		EP 1017434 A2	2000/07/12
		EP 1017434 A4	2000/08/30
		JP 2001-502582 A	2001/02/27
		JP 4177898 B2	2008/11/05
		WO 98-17333 A2	1998/04/30
		WO 98-17333 A3	1998/07/09
US 2002-0007137 A1	2002/01/17	AU 2000-17478 A1	2000/06/19
		EP 1135058 A1	2001/09/26
		US 6383158 B1	2002/05/07
		US 6514225 B1	2003/02/04
		US 6755801 B2	2004/06/29
		WO 00-32104 A1	2000/06/08