



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년12월02일
 (11) 등록번호 10-1333775
 (24) 등록일자 2013년11월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61M 1/28 (2006.01) A61M 1/16 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2008-7024651
 (22) 출원일자(국제) 2007년03월08일
 심사청구일자 2011년12월29일
 (85) 번역문제출일자 2008년10월08일
 (65) 공개번호 10-2008-0100848
 (43) 공개일자 2008년11월19일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/005779
 (87) 국제공개번호 WO 2007/103411
 국제공개일자 2007년09월13일
 (30) 우선권주장
 11/371,216 2006년03월08일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 US0594468 A
 JP2005533573 A
 US0409477 A

(73) 특허권자
 프레제니우스 메디칼 케어 홀딩스 인코퍼레이티드
 미국 매사추세츠 02451-1457, 윌트햄, 윈터 스트리트 920
 (72) 발명자
 커틴, 코너
 미국 01886 매사추세츠 웨스트포드 헤더 드라이브 22
 립스, 벤자민, 제이.
 미국 02111 매사추세츠 보스턴 25디 에버리 스트리트 2
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 25 항

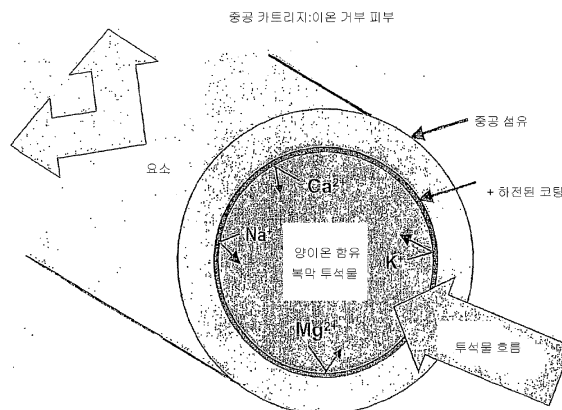
심사관 : 현승훈

(54) 발명의 명칭 착용가능한 신장

(57) 요약

본 발명은 양으로 하전된 필수 이온을 투석액으로부터, 결과적으로 환자로부터 제거하지 않고 투석액을 재생시키는 착용가능한 복막 투석 장치(10) 및 이 안의 교체가능한 카트리리지(32)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 착용가능한 복막 투석 장치(10)를 사용하여 환자로부터 요독성 폐대사물을 제거하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 착용가능한 복막 투석 장치(10)는 연속적으로 또는 반연속적으로 작동하여 큰 부담 없이 환자에 의해 편리하게 착용될 수 있다.

대표도



(72) 발명자

오프스턴, 노르마, 제이.

미국 02421 매사추세츠 렉싱턴 말보로 로드 4

샌드포드, 해롤드, 에프.

미국 01450 매사추세츠 그로톤 하이 오크스 패스
15

스텐네트, 아만다

미국 02453 매사추세츠 왈탐 그로브 스트리트 163

업디케, 데이비드

미국 94598 캘리포니아 월넛 크릭 몬마우쓰 코트
535

특허청구의 범위

청구항 1

환자의 복강에 유입시키고, 복강으로부터 유출시키는 구성요소에 커플링된 하나 또는 그 초과와 접근 포트;

환자의 복강에 주입되어 환자의 복강 밖으로 이동됨으로써, 그 안에 확산된 요독성 폐대사물을 환자로부터 제거하는 소정량의 복막 투석액;

환자로부터 복막 투석액을 순환시키고, 환자에게 반송시키는 폐쇄형 유체 시스템 루프;

복막 투석액을 환자의 복강에 주입하여, 요독성 폐대사물을 함유하는 복막 투석액을 환자의 복강으로부터 유체 시스템 루프로 이동시키기 위한, 유체 시스템에 부착된 하나 이상의 펌프;

과잉 유체를 배출시키기 위한, 유체 시스템에 부착된 교체가능한 배출 용기;

요독성 폐대사물을 함유하는 복막 투석액으로부터 미립물질 및 파편을 제거하기 위한, 유체 시스템 루프에 부착된 필터; 및

복막 투석액을 재생시키기 위한, 유체 시스템 루프에 부착되고, 양이온을 거부하는 요소 제거층을 갖는 교체가능한 카트리지를 포함하는, 환자용 착용가능한 복막 투석 장치.

청구항 2

제 1항에 있어서, 교체 가능한 카트리지가

중금속, 산화제 및 그 밖의 요독성 폐대사물을 상기 복막 투석액으로부터 제거하기 위한 정제층,

양이온을 거부하는 요소 제거층 및

상기 복막 투석액으로부터 포스페이트 및 설페이트를 제거하기 위한 이온 교환 흡수층을 포함하는, 착용가능한 복막 투석 장치.

청구항 3

제 2항에 있어서, 요소 제거층이 염기성 수지와 함께 강산 양이온 교환 수지, 이중 특성 수지, 및 하나 이상의 이온 교환 흡수제와 함께 요소 분해 효소로 이루어진 균으로부터 선택된 요소 제거 구성요소를 포함하는, 착용가능한 복막 투석 장치.

청구항 4

제 3항에 있어서, 요소 제거층이 양이온을 거부하는 조성물을 포함하고, 상기 조성물은 이온 선택적 나노여과막으로 이루어진 중공 섬유, 양이온을 거부하는 물질로 된 층을 함유하는 중공 섬유, 이온 교환 막 및 요소 제거 성분을 둘러싸고 양이온을 거부하는 물질로 이루어진 캡슐화물로 이루어진 균으로부터 선택되는, 착용가능한 복막 투석 장치.

청구항 5

제 4항에 있어서, 카트리지의 층들이 제거가능, 재생가능 및 교체가능으로 이루어진 균으로부터 선택된 하나 또는 그 초과인, 착용가능한 복막 투석 장치.

청구항 6

제 5항에 있어서, 재생된 복막 투석액을 삼투압 제제와 재혼합하는, 유체 시스템 루프에 부착된 혼합 용기를 추가로 포함하는, 착용가능한 복막 투석 장치.

청구항 7

제 6항에 있어서, 재혼합되고, 재생된 복막 투석액의 흐름을 유체 시스템 루프의 초기 프라이밍 지점으로 연결시키는 3방향 밸브를 추가로 포함하는, 착용가능한 복막 투석 장치.

청구항 8

제 7항에 있어서, 재생된 복막 투석액으로부터 세균 오염물을 제거하기 위한, 유체 시스템 루프에 부착된 필터를 추가로 포함하는, 착용가능한 복막 투석 장치.

청구항 9

제 8항에 있어서, 유체 시스템 루프의 구성요소와 소통되는 마이크로프로세서를 추가로 포함하며, 상기 마이크로프로세서는 펌프 유량 및 투석 장치의 구성요소의 타이밍 및 순서를 제어하는, 착용가능한 복막 투석 장치.

청구항 10

중금속, 산화제 및 그 밖의 요독성 폐대사물을 복막 투석액으로부터 제거하기 위한 정제층,

양이온을 거부하는 요소 제거층 및

복막 투석액으로부터 포스페이트 및 설페이트를 제거하기 위한 이온 교환층을 포함하는, 복막 투석액을 재생시키기 위한 교체가능한 카트리지.

청구항 11

제 10항에 있어서, 정제층이 활성 탄소를 포함하는, 교체가능한 카트리지.

청구항 12

제 10항에 있어서, 이온 교환층이 고분자 포스페이트 결합제, 이온 교환 흡수제 및 강산 음이온 교환 수지로 이루어진 균으로부터 선택된 물질로 이루어지는, 교체가능한 카트리지.

청구항 13

제 10항에 있어서, 요소 제거층이 양이온을 거부하는 조성물을 포함하며, 이러한 조성물은 이온 선택적 나노여과 막으로 이루어진 중공 섬유, 양이온을 거부하는 물질로 된 층을 함유하는 중공 섬유, 이온 교환막, 및 요소 제거 구성요소를 둘러싸며, 양이온을 거부하는 물질로 이루어진 캡슐화물로 이루어진 균으로부터 선택되는, 교체가능한 카트리지.

청구항 14

제 13항에 있어서, 중공 섬유를 피복하는 물질 및 요소 제거 구성요소를 둘러싸는 캡슐화물이 양으로 하전되는, 교체가능한 카트리지.

청구항 15

제 13항에 있어서, 중공 섬유를 피복하는 물질 및 요소 제거 구성요소를 둘러싸는 캡슐화물이 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 디아세테이트, 셀룰로스 트리아세테이트, 지방산 및 중합체 사슬로 이루어진 균으로부터 선택되는, 교체가능한 카트리지.

청구항 16

제 13항에 있어서, 양이온을 거부하는 조성물이 이온 교환 막이고, 이러한 이온 교환 막이 포스페이트를 흡착함으로써 교체가능한 카트리지의 이온 교환층에서 제거될 필요가 있는 포스페이트의 양을 감소시키는, 교체가능한 카트리지.

청구항 17

제 13항에 있어서, 요소 제거층이

요소를 흡착하기 위한 강산 양이온 교환 수지 및

상기 강산 양이온 교환 수지에 의해 이온 교환을 통해 방출된 상대 이온을 흡착하기 위한 염기성 수지를 추가로 포함하는, 교체가능한 카트리지.

청구항 18

제 17항에 있어서, 강산 양이온 교환 수지가 산성 화학종을 제거하기 위해 세척되는, 교체가능한 카트리지.

청구항 19

제 17항에 있어서, 이중 특성 수지가 강산 양이온 교환 수지 및 염기성 수지 둘 모두인, 교체가능한 카트리지.

청구항 20

제 13항에 있어서, 요소 제거층이

요소를 분해시키는 효소 및

요소 분해 산물을 흡착하는 하나 이상의 이온 교환 흡수제를 추가로 포함하는, 교체가능한 카트리지.

청구항 21

제 20항에 있어서, 요소를 분해하는 효소가 우레아제인, 교체가능한 카트리지.

청구항 22

제 21항에 있어서, 우레아제가 수지 비드, 중공 섬유벽 및 솔리드 섬유의 벽으로 이루어진 균으로부터 선택된 물질에 부착되는, 교체가능한 카트리지.

청구항 23

제 21항에 있어서, 우레아제가 양이온으로 하진된 화학종 또는 펩티드 단편을 제거하기 위해 세척되는, 교체가능한 카트리지.

청구항 24

제 20항에 있어서, 이온 교환 흡수제가 지르코늄 포스페이트 흡수제 및 고용량 강산 양이온 교환 수지로 이루어진 균으로부터 선택되는, 교체가능한 카트리지.

청구항 25

제 13항에 있어서, 카트리지의 층이 제거가능, 재생가능 및 대체가능으로 이루어진 균으로부터 선택된 하나 또는 그 초과인, 교체가능한 카트리지.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

명세서

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2006년 3월 8일자 출원된 미국 출원 제 11/371,216호를 우선권으로 하는 일부계속(CIP) 출원이다. 이 출원의 전체 내용은 본원에 참고 문헌으로 인용된다.

배경 기술

[0003] 신기능장애 또는 신부전, 특히 말기 신장 질환은 인체가 물 및 무기질을 제거하고, 유해 대사물질을 분비하고, 산-염기 균형을 유지하고, 전해질 및 무기질 농도를 생리적 범위내로 조절하는 능력을 잃게 한다. 요소, 크레아티닌 및 요산을 포함하는 독성 요독성 폐대사물이 체조직에 축적되며, 이것이 신장의 여과 기능이 대체되지 않을 경우, 사망을 초래한다.

[0004] 투석은 이러한 폐독소 및 과잉의 물을 제거함으로써 신장 기능을 대체하는 데 보편적으로 사용된다. 투석 처리

의 한 유형인 혈액 투석에 있어서, 독소는 환자의 혈액으로부터 혈액투석기에서 외부로 여과된다. 혈액은 환자로 부터 다량의 외부적으로 공급된 투석물로부터 반투과성막에 의해 분리된 투석기를 통과한다. 노폐물 및 독소는 혈액으로부터 반투과성 막을 통해 투석물로 투석되어 나가고, 이후 폐기된다. 혈액투석 치료는 일반적으로 수시간 지속되고, 의료진 감독 하에 일주일에 3회 또는 4회 수행되어야 하며, 환자의 자율성과 생활의 질의 상당한 저하를 요한다. 또한, 혈액투석은 지속적으로가 아니라 주기적으로 수행되기 때문에, 환자의 상태 및 일반적 안녕감이 혈액투석 직전(독소 수준이 높은 경우) 및 혈액투석 후(전해질이 불균형인 경우) 모두 저하되는 경향이 있어, 환자가 구역질 및 구토에서부터 부종에 이르는 증상을 갖게 될 수 있다.

[0005] 복막 투석은 신장 기능을 대체하기 위해 사용된 투석 처리의 또 다른 유형이며, 복막 투석에서는, 무균의 병원균 비함유 투석액이 환자의 복강에 주입된다. 복막은 천연 투석기로서 작용하고, 독성 요독성 폐대사물 및 여러 이온이 환자의 혈류로부터 삼투압 구배를 통해 막을 거쳐 투석액으로 확산된다. 투석액이 제거되어 폐기되고, 반연속적으로 또는 연속적으로 새로운 투석액에 의해 대체된다. 복막 투석 장치 전부가 치료 센터에서 의료진의 감독 하에 있을 것을 요하는 것은 아니지만, 복막 투석에 필요한 다량의 투석액을 배출하고, 폐기하고, 대체하는 것은 여전히 불편하고, 다루기 어렵고, 많은 비용이 든다.

[0006] 이러한 문제점을 해결하기 위해, 혈액투석 및/또는 복막 투석으로부터 사용된 투석물을 폐기하는 것과는 대조적으로 사용된 투석물을 재구성하는 장치가 설계되었다. 투석액은 투석액으로부터 요소를 제거하는 장치를 사용하는 기기에서 재생될 수 있다. 예를 들어, 최초의 레디(Redy)[®](REcirculating DYalysis) 솔벤트 시스템(Solvent System)(Blumenkrantz et al., Artif. Organs 3(3):230-236, 1978)은 5개의 층을 갖는 흡수제 카트리지로 이루어지며, 이를 통해 요독성 폐대사물을 함유하는 투석액이 흘러 재생된다. 소모된 투석물은, 중금속(즉, 구리 및 납) 및 산화제(즉, 염소 및 클로르아민)를 제거하는 정제층, 투석물 중의 요소를 탄산암모늄으로 분해시키는 소정의 산화알루미늄에 결합된 우레아제를 함유하는 산화알루미늄층, 다른 양이온(즉, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘)과 함께 요소 분해로부터 생성된 암모늄 이온을 흡착하는 지르코늄 포스페이트층, 아세테이트에 대한 교환시에 포스페이트 및 그 밖의 음이온(즉, 플루오라이드 및 설페이트)에 결합하는 수화된 산화지르코늄층, 및 그밖의 유기 화합물(즉, 크레아티닌 및 요산)을 흡착하는 활성 탄소층을 통해 흐른다.

[0007] 일반적으로, 레디[®] 솔벤트 시스템과 같은 장치에 사용되는 이온 교환 수지는 요소 분해 생성물 뿐만 아니라 복막 투석액으로 확산된 칼슘 및 마그네슘과 같은 필수 이온도 흡착한다. 이후, 이들 이온은 환자에게서 빠르게 대체되어야 한다. 그러나, 현시점에서 이를 수행하는 용이하거나 편리한 메카니즘은 존재하지 않는다. 또한, 혈액투석 및 복막 투석 투석물이 재생될 수 있다고 하더라도, 지속적으로 작동하여 요독성 폐대사물을 효과적으로 제거하고, 환자에 의해 실질적으로 편안하게 착용되도록 충분히 소형이고/이거나 중량이 적게 나가는 장치는 아직 고안되지 않았다.

[0008] 따라서, 현시점의 장치 및 방법에 비해 안전하고 효과적이며, 환자의 생활의 질을 크게 개선시키는 투석 장치가 필요하다. 환자가 상당한 오랜 기간 동안에도 불편함을 느끼지 않도록 규칙으로 작동하는 투석 장치와 환자의 시간을 크게 소비하지 않고, 의료진의 감독을 요하지 않으며, 투석물의 양이 너무 커서 환자가 사실상 부동 자세로 있어야 하는 것을 요하지 않고, 환자로부터 필수 이온 및 미네랄을 제거하여 외부에서 대체되어야 하는 것을 요하지 않는 투석 장치가 필요하다. 또한, 환자가 연속적으로 착용하여 불편함이 거의 없이 정상 활동을 이행하는 데 충분히 안정한 시스템, 즉, 혈액 순환계내에서의 기능부전 또는 단절이 쉽게 일어날 수 있어 급속한 혈액 손실과 사망을 초래할 수 있는, 혈액의 여과(예를 들어, 혈액투석)를 포함하지 않는 시스템이 유리하다. 따라서, 환자를 독립적으로 기능할 수 있게 하는 투석 장치가 매우 유리하다. 또한, 환자로부터 필수 이온을 제거하지 않으면서 투석액을 재구성할 수 있는 복막 투석 장치가 유리하다.

[0009] **발명의 요약**

[0010] 본 발명은 종래의 혈액투석 또는 복막 투석 치료의 대안으로서 하루 24시간, 일주일에 7일 지속적으로 환자가 편안하게 착용할 수 있는 복막 투석 장치를 제공한다. 본 발명의 투석 장치는 환자로부터의 양이온 손실을 최소화하는 대체가능한 카트리지를 사용하여 재생되는 복막 투석액을 재순환시킨다. 본 발명의 투석 치료는 연속적 또는 반연속적일 수 있다.

[0011] 따라서, 본 발명은 착용가능한 복막 투석 장치에 관한 것이다. 일 구체예에서, 상기 장치는 하나 또는 그 초과의 접근 포트(access port)를 통해 환자의 복강 내로, 그리고 복강으로부터 소정 부피의 복막 투석액을 순환시키는 폐쇄형 유체 시스템 루프를 포함한다. 착용가능한 복막 투석 장치의 상기 유체 시스템 루프에는, 환자의 복강으로, 그리고 복강 밖으로 복막 투석액을 이동시키기 위한 하나 이상의 펌프, 환자 체액의 삼투현상으로부터

초래되는 과잉 유체를 복막 투석액으로 제거하기 위한 대체가능한 배출 용기, 복막 투석액으로부터의 미립물질 및 과편을 제거하기 위한 필터 및 상기 유체 시스템 루프에 부착된, 복막 투석액을 재생시키기 위한 대체가능한 카트리지가 부착되며, 대체가능한 카트리는, 양이온이 복막 투석액에 보유되고, 이에 따라 환자에 보유되도록 양이온(예를 들어, 칼슘, 마그네슘, 나트륨, 칼륨)을 거부하는 조성물로 이루어진 요소 제거층을 지닌다.

[0012] 일 구체예에서, 착용가능한 복막 투석 장치는 필요에 따라 재생된 복막 투석액을 추가의 삼투압 제제와 재혼합하여 요구되는 복막 삼투 흐름을 달성하는, 유체 시스템 루프에 부착된 혼합 용기를 추가로 포함한다. 또 다른 구체예에서, 착용가능한 복막 투석 장치는 재생된 복막 투석액으로부터 세균 오염물을 제거하는, 유체 시스템 루프에 부착된 필터를 포함한다. 마이크로프로세서는 유체 시스템 루프 구성요소와 연통하여 펌프 유량 및 투석 장치의 구성요소의 타이밍 및 순서를 조절할 수 있으며, 마이크로프로세서는 또한 외부에서 제어되도록 설계될 수 있다.

[0013] 또한, 본 발명은 복막 투석액을 재생하는 교체가능한 카트리지에 관한 것으로, 교체가능한 카트리는 정제층, 양이온을 거부하는 요소 제거층 및 이온교환층을 포함한다. 정제층은 복막 투석액으로부터 중금속, 산화제 및 그 밖의 요독성 폐대사물을 제거하며, 일 구체예에서는, 활성 탄소를 이루어진다. 이온교환층은 복막 투석액으로부터 포스페이트 및 설페이트를 제거하고, 고분자 포스페이트 결합제 또는 무기 흡수제로 이루어질 수 있다.

[0014] 요소 제거층은 양이온을 거부하나 요소는 통과시키는 조성물로 이루어진다. 따라서, 요소는 환자로부터 제거되지만, 칼슘 및 마그네슘과 같은 필수 이온은 환자에게 보유되고, 나트륨 및 칼륨과 같은 그 밖의 양이온은 재교체가능한 카트리지에서 축적되지 않게 되어, 카트리지의 수명을 연장시킨다. 일 구체예에서, 양이온을 거부하는 조성물은 이온 선택적 나노여과 막으로 이루어진 중공 섬유, 양이온을 거부하는 물질로 된 층을 함유하는 중공 섬유, 이온 교환막, 또는 요소 제거 구성요소를 둘러싸고, 양이온을 거부하는 물질로 이루어진 캡슐화물이다. 양이온 거부 조성물 또는 캡슐화물을 포함하는 이온 거부 물질은 정전기적 반발, 소수성, 크기 배제, 분배(partitioning) 또는 이들의 조합에 의해 양이온을 거부하는 물질일 수 있다.

[0015] 양이온을 거부하는 조성물 이외에, 일 구체예에서, 요소 제거층은 또한 복막 투석액으로부터 요소를 제거하는 조성물로 이루어진다. 일 구체예에서, 요소 제거층은 염기성 수지(resin)와 함께, 요소를 흡착하는 강산 양이온 교환 수지를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 요소 제거층은 요소 분해 효소, 및 요소 분해 생성물을 흡착하는 하나 이상의 이온 교환 흡수제로 이루어진다. 일 구체예에서, 요소 분해 효소는 우레아제이며, 또 다른 구체예에서, 우레아제는 수지 비드, 또는 중공 섬유 또는 솔리드 섬유의 벽에 부착된다.

[0016] 또한, 본 발명은 착용가능한 복막 투석 장치를 사용하여 환자로부터 요독성 폐대사물을 제거하는 방법으로서, 환자의 요독성 폐대사물이 복막을 거쳐 복막 투석액으로 확산되도록 소정 양의 복막 투석액을 하나 또는 그 초과 접근 포트를 통해 환자의 복강으로 펌핑시키고; 요독성 폐대사물을 함유하는 투석액을 환자로부터 장치로 펌핑시키고; 과잉 유체를 대체가능한 배출 용기로 배출시키고, 복막 투석액으로부터 미립 물질 및 과편을 여과시키고, 양이온을 거부하는 조성물을 포함하는 요소 제거층을 함유하는 대체가능한 카트리지를 사용하여 요독성 폐대사물을 함유하는 복막 투석액을 재생시키고, 재생된 복막 투석액을 환자의 복강에 반송시키는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0017] 현재까지의 투석 장치와는 다르게, 본 발명의 착용가능한 복막 투석 장치는 환자에게 비교적 정상적이고, 활동적인 생활방식을 유지하도록 허용할 수 있는 투석 장치를 제공한다. 따라서, 착용가능한 복막 투석 장치는 급속하고 치명적인 혈액 손실을 초래할 수 있는 환자로부터 라인 파괴 또는 단절의 매우 큰 위험을 갖는 착용가능한 혈액 투석 및/또는 여과 시스템에 비해 훨씬 더 안정하다. 복막 투석액의 재생으로 인해, 착용가능한 복막 투석 장치에 순환되어야 하는 투석액의 양을 비교적 적게 필요로 하여 장치를 적고 경량하게 함으로써 전반적으로 착용하는데 편하다. 착용가능한 복막 투석 장치가 복막 투석액의 재생을 통해 지속적으로 작동할 수 있음으로써, 환자가 노동집약적이고, 시간 소모적이고/이거나 작동에 대해 의료진의 감독을 요하는 투석 장치로부터 자유롭게 되어, 환자의 전반적인 안녕감, 생활의 질을 현저히 개선시킨다. 지속적으로 착용가능한 복막 투석 장치의 복막 투석액의 재생은 또한 연결부위를 감염시키는 종래 복막 투석에서 요구되는, 유체 연결기를 복막에 자주 연결시키고 단절시키는 것을 하지 않아도 됨을 의미한다. 또한, 착용가능한 복막 투석 장치는 투석액으로부터, 궁극적으로는 환자의 신체로부터 필수 이온을 제거하지 않으면서 복막 투석액을 재생시킨다. 이는 최근까지, 이러한 필수 이온이 환자에게서 필요에 따라 신속하게 또는 효과적으로 대체될 수 없기 때문에 매우 유리한 것이다.

발명의 상세한 설명

- [0025] 본 발명은 일반적으로 요독성 독소의 축적과 관련된 질병(예를 들어, 만성 신부전증)을 앓고 있는 환자로부터 요독성 폐대사물을 제거하는 지속적인, 착용가능한 복막 투석 장치에 관한 것이다. 본 발명의 장치는 신장 질환, 예를 들어, 조기 신장 질환, 신기능장애, 또는 신부전(예를 들어, 말기 신장 질환)과 같은 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에서 용어 "요독성 폐대사물"은 폐생성물로서 신체에 의해 생성된, 질소를 함유하는 것들과 같은 화합물을 나타내며, 요소, 요산, 크레아티닌 및 β 2-마이크로글로불린 및 그 밖의 물질과 같은 화합물을 포함한다[참조: Vanholder R. et al., *Kidney International* 63:1934-1943, 2003]. 신부전 또는 신기능장애는 환자의 요독성 폐대사물의 수준이 정상의 신기능을 갖는 개인의 독소의 수준과 비교하여 상승된 경우에 발생하는 요독성 독성을 유발한다.
- [0026] 따라서, 본 발명은 종래의 시스템 및 장치와 달리, 하루 24시간, 일주일에 7일 환자에 큰 부담 없이 착용될 수 있는 크기로 충분히 소형일 수 있는 착용가능한 복막 투석 장치에 관한 것이다. 본 발명의 장치는 이후 장치에서 재순환되는 복막 투석액을 재생하는 교체가능한 카트리지를 함유함에 따라 복막 투석이 연속 또는 반연속적으로 수행될 수 있다. 착용가능한 복막 투석 장치는 총 용적으로 예를 들어 500 내지 1000cc의 비교적 작은 크기로 고려된다. 다르게는, 복막 투석 장치의 구성요소는 또한 소형으로 또는 휴대가능한 가정용 장치로서 조립될 수 있다. 이러한 경우, 장치의 각각의 구성요소는 보다 크거나, 가정내 치료법으로서 유용한 방식으로 제조될 수 있다(예를 들어, NxStage[®] 또는 Allient[®] system).
- [0027] 착용가능한 복막 투석 장치는 환자의 복강으로의 유입과 복강으로부터의 유출을 제공하는 구성요소에 연결된 하나 또는 그 초과와 접근 포트(14)로 구성되며, 이러한 구성요소는 의료적으로 적합한 플라스틱 관, 이중 루멘 카테테르, 또는 두개의 단일 루멘 카테테르를 포함할 수 있다. 착용가능한 복막 투석 장치는 또한 환자의 복강으로, 그리고 환자의 복강으로부터 주입되는 소정량의 복막 투석액을 함유하여, 복막 투석액이 복막을 통해 복막 투석액으로 확산되는 독성 폐대사물을 제거한다. 바람직하게는, 상기 장치는 주기적인 체류 회수가 유체 제거에 유리할 수 있기는 하지만 복막을 거쳐 요독성 독소를 최대량 운반하기 위해 복막 투석액을 지속적으로 재순환시킨다. 임의의 복막 투석액이 사용될 수 있으며(예를 들어, Delflex), 이들 용액은 구입할 수 있으며(예를 들어, Fresenius Medical Care North America), 당해 공지되어 있다. 복막 투석액의 약 0.5 내지 5리터의 양이 착용가능한 복막 투석 장치에 도입될 수 있으며, 약 2리터의 투석액이 주입되는 것이 바람직하다. 또한, 복막 투석액은 혈청내 단백질에 결합된 요독성 독소를 결합시키는 용액에 첨가되는 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 알부민이 이러한 단백질 결합된 독소를 제거하는 데 있어서 복막 투석액에 첨가될 수 있다.
- [0028] 도 1을 살펴보면, 착용가능한 복막 투석 장치(10)는 유체 경로(16)를 따라, 다시 환자에게로의 유체 시스템 루프(12)의 구성요소를 거쳐 환자로부터 접근 포트(14)를 통해 복막 투석액을 순환시키는 폐쇄형 유체 시스템 루프(12)를 포함한다. 일 구체예에서, 복막 투석액을 환자의 복강에 주입하고, 요독성 폐대사물을 함유하는 복막 투석액을 복강으로부터 유체 시스템 루프로 이동시키는, 유체 시스템 루프에 결합된 하나 이상의 펌프가 존재한다. 복막 투석액의 순환을 보조하기 위해 유체 시스템 루프에 그와 같은 하나 이상의 펌프가 있을 수 있다. 도 1에 도시된 바와 같이, 복막 투석액이 유입 펌프(18)를 거쳐 환자에게 주입되며, 복막을 통해 복막 투석액으로 확산된 요독성 폐대사물 및 그 밖의 이온을 함유하는 복막 투석액이 유출 펌프(20)를 통해 환자로부터 제거된다. 하나 또는 그 초과와 펌프는 당해 공지된 임의의 소형 및/또는 미니어처 펌프일 수 있다(예를 들어, Harvard Shuttle Pump). 일 구체예에서, 복막 투석액은 약 50 내지 500mL/min의 유량으로 유체 시스템 루프를 통해 펌핑된다. 또 다른 구체예에서, 복막 투석액은 하나의 펌프(예를 들어, 유출 펌프(20))로 장치를 통해 제거된다(참조: 도 2의 착용가능한 복막 투석 장치(11)).
- [0029] 또한, 유체 시스템 루프(12)에는 환자의 신체로부터의 삼투를 통해 복막 투석액으로 첨가된 과잉 유체(24)를 배출시키는 교체가능한 배출 용기(22)가 부착된다. 착용가능한 복막 투석 장치(10)는 유체 시스템 루프(12)에 부착되고, 교체가능한 배출 용기(22)에 대한 출구인 3방향 밸브(26) 및 과잉 유체(24)의 배출을 조절하는 온-오프 스위치(28)(3방향 밸브와 교체가능한 배출 용기(22) 사이)를 포함한다. 과잉 유체의 배출(초외 여과)은 당업자들에게 적합한 것으로 측정된 유량으로 일어날 수 있으며, 바람직하게는 24시간당 약 0.5 내지 2리터의 유량으로 일어난다. 과잉 유체의 배출은 투석이 지속되면서 주기적으로 일어날 수 있으며, 이때 환자는 교체가능한 배출 용기로부터 과잉 유체를 주기적으로 비운다. 다르게는, 투석은 정해진 기간 동안 수행될 수 있으며, 과잉 유체의 배출은 투석 이후 소정 기간 동안에 일어날 수 있다. 예를 들어, 투석은 하루중 20시간 수행되고, 하루중 4시간은 초외여과될 수 있다. 다르게는, 투석이 하루중 12시간 수행되면서 초외여과가 하루중 4시간 일어나, 하루중 8시간은 복강에 복막 투석액이 없는(즉, "건조한") 상태로 남겨둘 수 있다. 복강을 하루중 수 시간 동안 건조 상태로 두게 하는 것은 보고에 따르면 환자 복막의 기능적 수명을 연장시킬 수 있다. 따라서, 보다 짧은 투석 시간(예를 들어, 2시간)을 갖는 본 구체예 및 그 밖의 구체예에서는, 배출 용기가 요구되지 않

는다(도 2 참조).

[0030] 또한, 착용가능한 복막 투석 장치는 미립물질, 과편 및 경우에 따라 요독성 폐대사물을 함유하는 복막 투석액으로부터 어느 정도의 단백질을 제거하는, 유체 시스템 루프(12)에 부착된 필터(30)를 포함할 수 있다. 크기 및 분획분자량(MWCO)이 적합한 다수의 필터가 사용될 수 있으며, 구입가능하다(예를 들어, Millipore). 필터(30)는 임의의 효과적인 막 물질로 이루어질 수 있으며, 일반적으로 셀룰로스, 나일론, 폴리비닐리렌 플루오라이드, 폴리설푼, 폴리에테르설푼 및 폴리프로필렌과 같은 물질로 이루어진다. 바람직하게는, 필터(30)는 예를 들어, 미립물질 및/또는 과편이 포화되면 교체될 수 있도록 용이하게 교체가능하고/하거나 처분될 수 있다. 본 발명의 일 구체예에서, 필터는 대체가능한 카트리지가보다 직경이 크지 않으며, 이에 따라 착용될 수 있고, MWCO가 약 100kDa이다.

[0031] 유체 시스템 루프(12)를 통해 순환되는 복막 투석액은 유체 시스템 루프에 부착된 교체가능한 카트리지(32)에 의해 지속적으로 재생된다. 교체가능한 카트리지는 세계의 주요 부분으로 구성된다: 복막 투석액으로부터 중금속, 산화제 및 기타 요독성 폐대사물을 제거하는 정제층(34), 투석액으로부터 요소는 제거하나, 양하전된 이온(예를 들어, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘)은 거부하여, 양이온이 용액중에 보유되도록 하는 요소 제거층(36), 및 복막 투석액으로부터 포스페이트 및 설페이트를 제거하는 이온 교환층(38)(도 3 참조). 본 발명의 교체가능한 카트리지의 구성요소는 현존 장치와 비교하여 크기가 감소되어, 이러한 장치가 환자의 신체에 용이하게 착용되도록 한다. 착용가능하기 위해서, 교체가능한 카트리지의 치수는 최소한으로 눈에 거슬리게 가능한 소형이어야 한다. 유리하게는, 카트리지 및 이의 구성요소는 대체될 수 있으며, 이에 따라 여러 층의 내용물이 특정 제제에 의해 포화될 경우, 각 층은 결합되고/되거나 제거되고, 카트리지의 층/섹션 및/또는 전체 카트리지가 제거될 수 있어, 용이하게 대체될 수 있다. 또한, 장치의 이러한 섹션은 재사용을 위해 살균되고/되거나 재생될 수 있다.

[0032] 이에 따라, 교체가능한 카트리지에서, 복막 투석액은 먼저 일반적으로 활성 탄소/목탄으로 이루어진 정제층(34)을 통해 흐른다. 이후, 투석액은 요소 제거 구성요소 및 양이온을 거부하는 조성물로 이루어진 요소 제거층(36)을 통해 흐른다. 본원에서 사용되는 용어 "요소 제거 구성요소"는 흡착(예를 들어, 강산 양이온 교환 수지를 통해)에 의해 요소를 제거하거나 요소를 파괴(예를 들어, 요소 분해 효소)하고, 요소 제거 반응의 부산물을 결합 및/또는 제거(예를 들어, 강산 양이온 교환 수지 또는 이온 교환 흡수제를 사용하여)하는 교체가능한 카트리지의 구성요소를 말한다. 요소 제거층(36)은 또한 환자로부터 환자의 복강내 복막 투석액에 농도 구배를 통해 확산된 양이온을 거부할 수 있는 조성물로 이루어진다. 양이온 거부 조성물은 양이온이 복막 투석액으로 제거되지 않도록 하는 이온 선택적 구성요소로 이루어질 수 있으며, 이온 선택적 나노여과 막으로 이루어진 중공 섬유 또는 막(예를 들어, 평판형 막(flat membrane), 이온 거부 물질로 코팅된 막 또는 중공 섬유, 이온 교환 막(예를 들어, Astrom[®] Neosepta[®] AFX 음이온 교환 막) 또는 요소 제거 구성요소를 둘러싼 캡슐화물을 포함할 수 있다.

[0033] 따라서, 일 구체예에서, 요소 제거층은 요소를 제거하기 위한 강산 양이온 교환 수지(예를 들어, 스티렌/디비닐벤젠 설푼산 양이온 교환 수지) 및 염기성(알칼리성) 음이온 교환 수지(예를 들어, Dowex 1(OH) 또는 이중 특성 수지(예를 들어, Bio-Rad AG 51-X8)로 이루어진다(도 4 참조). 본원에서 사용되는 용어 "이중 특성 수지"는 강산 양이온 교환 수지 및 염기성(알칼리성) 음이온 교환 수지 둘 모두로서 작용할 수 있는 이온 교환 수지를 말한다. 강산 및 염기성 수지 이외에, 요소 제거층은 또한 이온 선택적 나노여과 막으로 이루어진 중공 섬유(54)(예를 들어, Amerida, Koch, GE, Hoechst and Dow로부터 입수할 수 있음)로 이루지거나, 복막 투석액으로부터 양이온 확산을 방지하는 양이온 거부 물질(예를 들어, 셀룰로스 아세테이트)로 된 층을 함유할 수 있다. 다르게는, 또 다른 구체예에서, 이온 거부 구성요소는 강산 및 염기성 수지 또는 이중 특성 수지를 둘러싸는 이온 선택적 캡슐화물(예를 들어, 셀룰로스 아세테이트)일 수 있으며, 캡슐화물은 이를 통해 요소는 허용하나 양이온은 거부한다. 또 다른 구체예에서, 요소 제거층은 요소 분해 효소(예를 들어, 우레아제) 및 이온 교환 수지(예를 들어, 강산 양이온 교환) 또는 무기 흡수제(예를 들어, 지르코늄 포스페이트)로 이루어질 수 있으며, 이러한 효소 및 흡수제는 양이온 거부 물질(예를 들어, 셀룰로스 아세테이트)로 캡슐화될 수 있다. 이러한 구체예에서, 양이온을 거부하는 조성물은 또한 이온 선택적 물질로 이루어진 중공 섬유 또는 이온 거부 물질로 된 층을 함유하는 중공 섬유로 이루어질 수 있다. 중공 섬유를 덮고 있거나 요소 제거 구성요소를 둘러싸고 있는 물질은 대부분 양하전된 것이거나 비교적 극성 분자에 불침투성이어서, 그것이 양이온을 거부한다.

[0034] 복막 투석액의 재생을 종결시키기 위해, 투석액은 이후 이온 교환층(38)을 통해 흘러 복막 투석액으로부터 포스페이트 및 설페이트를 제거한다. 이온 교환층은 고분자 포스페이트 결합제(예를 들어, Renagel[®]) 또는 이온 교

환 흡수제(예를 들어, 가수된 산화지르코늄) 중 어느 하나로 이루어질 수 있다. 작용가능한 복막 투석 장치의 교체가능한 카트리지는 바람직하게는 환자로부터 포스페이트를 약 8 내지 12mL/min의 유량으로 제거하고, 환자로부터 요소를 약 10 내지 30mL/min의 유량으로 제거한다. 24시간에 20g의 요소를 제거하는 것은, 요소가 10 내지 15mL/min의 유량으로 제거되어야 할 것이고, 12시간에 20g의 요소를 제거하는 것은 20 내지 30mL/min의 요소 제거율을 요할 것이다. 설페이트는 바람직하게는 환자로부터 24시간당 약 50mEq의 유량으로 제거되며, 유사하게 수소 이온은 환자로부터 24시간당 약 60 내지 70mEq의 유량으로 제거된다. 작용가능한 복막 투석 장치에서 재순환되는 교체가능한 카트리지내 복막 투석액의 재생은 소량의 투석액이 장치에 사용되게 하여 환자가 용이하게 착용하기에 충분히 가볍고 소형이게 한다.

[0035] 작용가능한 복막 투석 장치(10)는 또한 삼투압 제제(예를 들어, 글루코스, 글루코스 중합체, 아미노산)가 필요에 따라 복막내 올바른 삼투압 유도된 흐름을 유지하기 위해 첨가될 수 있도록 유체 시스템 루프(12)에 부착된 혼합 용기(42)를 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 작용가능한 복막 투석 장치는 혼합 용기(42)에 대한 출구로서 작용하는 유체 시스템 루프(12)에 부착된 3방향 밸브(40); 3방향 밸브(40)와 혼합 용기(42) 사이의, 재생된 복막 투석액의 용기로의 흐름을 조절하는 온-오프 스위치(44); 및 삼투압 제제를 포함하는 용액을 함유하는 혼합 용기(42)와 온-오프 스위치(44) 사이의 유량 펌프(46)를 추가로 포함할 수 있으며, 상기 펌프는 혼합 용기로 삼투압 제제 용액을 재생된 복막 투석액과 함께 주입하는 역할을 한다. 일 구체예에서, 삼투압 제제는 약 4.25% 이하의 농도를 달성하거나 유지하도록 첨가되는 글루코스이다. 또한, 작용가능한 복막 투석 장치는 재혼합되고 재생된 복막 투석액의 흐름을 유체 시스템 루프의 초기 프라임 지점으로 연결시키는 3방향 밸브(48)를 함유할 수 있다. 그러나, 이러한 구성요소가 요구되는 것은 아니며, 투석 기간이 짧고/짧거나 반연속적인 구체예에서는, 혼합 용기가 생략될 수 있다(도 2).

[0036] 재생된 복막 투석액으로부터 세균 오염물을 제거할 수 있는 필터(50)가 또한 작용가능한 투석 장치의 유체 시스템 루프(12)에 부착될 수 있다. 세균을 제거하고/하거나 없애는 필터는 당해 공지되어 있으며, 구입가능하다(예를 들어, JMC, A-M Systems, Millipore and Direct Med., Inc.). 필터는 세균의 크기 및/또는 화학적 또는 생물학적 특성에 근거하여 투석액으로부터 세균을 배제시키고/거나 격리시킬 수 있는 임의의 물질(예를 들어, 셀룰로스, 폴리에테르설폰, 나일론, 폴리에스테르 또는 폴리스티렌)으로 이루어질 수 있으며, 단지 작용가능한 복막 투석 장치에서 적합하게 고정되도록 보정된 형태 및 크기일 필요가 있다. 따라서, 필터 직경은 교체가능한 카트리지보다 크지 않고, 여과 분획은 약 0.1 마이크론 또는 그 미만이도록 고려된다. 세균 필터(50)는 바람직하게는 또한 제거가능, 재생가능 및/또는 교체가능하다.

[0037] 작용가능한 복막 투석 장치의 구성요소를 제어하는 수단으로서, 본 발명의 일 구체예에서, 마이크로프로세서(52)가 장치의 구성요소와 소통될 수 있다(예를 들어, 유입 펌프(18), 유출 펌프(20), 3방향 밸브(26) 및/또는 3방향 밸브(40)). 마이크로프로세서(52)는 숙련된 임상 의에 의해 결정되는 환자의 요구조건에 따라 또는 미리 프로그래밍된 지시에 대응하여 투석 장치의 구성요소의 타이밍 및 순서 및 펌프 유량을 제어, 변경 및 조절할 수 있다. 작용가능한 복막 투석 장치(10)는 또한 요독성 독소 농도를 측정할 수 있는 센서를 포함할 수 있어, 마이크로프로세서(52)가 관련된 생물통계학(예를 들어, 제거된 요독성 폐대사물질 또는 흡착된 이온의 수준)을 계산할 수 있고, 이에 따라 예를 들어, 환자가 가장 효과적인 치료를 받을 수 있도록 하는 펌프 유량을 조절하도록 프로그래밍될 수 있다. 마이크로프로세서(52)는 바람직하게는 작용가능한 복막 투석 장치(10)를 그 자체로 수용하는 유닛내 위치하여 투석 장치의 구성요소를 관리하고 통합한다. 또한, 필요에 따라, 작용가능한 복막 투석 장치 유닛 그 자체 내에 있는 마이크로프로세서(52)를 통해 작용가능한 복막 투석 장치를 관리하고, 조절할 수 있는 외부의 무선 제어 시스템(예를 들어, 또 다른 마이크로프로세서)이 존재할 수 있다.

[0038] 또한, 작용가능한 복막 투석 장치는 그 전체 내용이 본원에 참고로 인용되는 문헌(O'Loughline et al., Tissue Eng. 10:1446-1455, 2004 and O'Loughlin et al. U.S. 2005/0123529)에 기술된 바와 같이 요독성 폐대사물을 열화할 수 있는 하나 또는 그 초과 효소 공급원과 함께 사용될 수 있다. 상기 문헌은 일반적으로 캡슐화된 신기능장애 효소, 또는 요독성 독소를 제거하고/하거나 열화시킬 수 있는 유기체 및/또는 세포를 환자에게 경구적으로 전달함으로써 생체내 요독성 독소의 농도를 감소시키는 방법을 개시하고 있다. 환자는 요독성 폐대사물을 열화시킬 수 있는 캡슐화된 효소를 경구적으로 섭취할 수 있으며, 이러한 대사물은 위장관에서 상기 효소에 의해 열화된다. 복막 투석 장치의 사용과 함께 효소의 경구 투여는 작용가능한 복막 투석 장치에 의해 환자로부터 제거되어야 할 필요가 있는 요독성 폐대사물의 부하를 감소시켜, 장치가 투석액을 재생하는 데 보다 소형의 요소 제거 구성요소를 포함하도록 하여, 결과적으로 보다 용이하게 착용되게 한다. 또한, 경구적으로 섭취된 효소는 요독성 폐대사물을 분해시킴으로써 보다 작은 분해 생성물이 작용가능한 복막 투석 장치 및/또는 환자의 장에 의해 보다 용이하게 제거되도록 한다. 효소 공급원으로는 우리카제, 우레아제 또는 크레아티니나

제와 같은 요독성 폐대사물을 분해시키는 것으로 공지된 효소, 또는 당업자에게 공지된 그 밖의 적합한 효소, 또는 하나 또는 그 초과 효소의 발현 또는 활성을 조절하는 하나 또는 그 초과 효소 또는 단백질의 발현을 통해 요독성 폐대사물을 분해시키는, 천연 또는 유전자 조작된 세포가 포함될 수 있다.

[0039] 효소는 캡슐화물(예를 들어, 캡슐, 서방형 환약 또는 리포솜)로, 효소의 직접 투여(예를 들어, 적합한 담체 중의 약제 조성물로서), 또는 효소를 발현시키는 세포(예를 들어, 적합한 담체 중의 미생물, 효모, 포유동물 세포)의 직접 투여를 포함하는 적합한 방법에 의해 투여될 수 있다. 특정 구체예에서, 효소는 실리콘, 폴리스티렌, 알기네이트, 그 밖의 중합체, 셀룰로스, 앞서 언급된 물질의 임의의 조합, 또는 당업자들에게 공지되어 있는 그 밖의 의학적으로 적합한 비독성 물질과 같은 물질로 캡슐화될 수 있다. 흡수제 및/또는 효소를 둘러싸는 캡슐화물은 또한 양이온이 흡수제에 의해 흡착되지 않아 환자의 신체로부터 제거되지 않도록 양이온을 거부할 수 있다. 단일 효소가 캡슐화되거나, 하나 또는 그 초과 효소가 캡슐화될 수 있으나, 단, 하나 또는 그 초과 효소는 요소를 분해시킬 수 있어야 한다. 분해된 요독성 폐대사물은 장으로 운반되어 장에 의해 제거될 수 있다. 효소는 흡수제(즉, 지르코늄 포스페이트와 같은 이온 교환 흡수제)와 함께 투여되어 효소 분해 산물을 흡착시킬 수 있다. 일 바람직한 구체예에서, 흡수제는 하나 또는 그 초과 효소로 캡슐화되고, 또 다른 구체예에서, 하나 또는 그 초과 효소로부터 별개의 캡슐화물로 존재한다. 일반적으로, 흡수제는 또한 경구적으로 투여된다. 요독성 폐대사물이 세포(예를 들어, 미생물)에 의해 분해되는 경우, 세포는 그 자체로 분해 생성물을 격리시킬 수 있으며, 이러한 생성물은 이후 이러한 세포를 지닌 환자의 신체로부터 제거된다.

[0040] 요독성 폐대사물의 부하를 충분히 감소시키기 위해 환자에게 투여되는 효소 또는 세포의 양은 당업자들에게 의해 결정될 수 있으며, 환자별로 다를 것이다. 용량은 신부전 또는 신기능장애의 중증도, 환자의 연령, 체중, 전반적인 안녕감, 특정 투여 조건 하에서 선택된 특정 제제에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 용량은 환자에게 부정적인 효과를 갖지 않아야 한다. 하나 또는 그 초과 효소의 공급원은 24시간 동안 1회 또는 수회 투여될 수 있으며, 투여 스케줄은 요독성 폐대사물의 특정 수준의 소거율에 부합하기 위한 환자의 요건 및 숙련된 임상 의에 의해 결정되고, 실험적 모델 및 임상 결과에 근거하여 환자의 허용치에 의존한다.

[0041] 또한, 본 발명은 농도 구배를 통해 환자의 신체로부터 복막의 복막 투석액으로 확산된 과량의 양이온(예를 들어, 칼슘, 마그네슘, 나트륨 칼륨)을 흡착하지 않고, 복막 투석액을 장치에서 재생시키는 장치에 사용하기 위한 교체 가능한 카트리지에 관한 것이다. 작용 가능한 복막 투석 장치에 사용하기 위한 교체 가능한 카트리는 정제층, 복막 투석액에서 양이온을 거부하는 요소 제거층 및 이온 교환층을 포함한다. 카트리지 및/또는 이의 구성요소 또는 층은 대체(예를 들어, 막, 요소 분해 효소)되고/되거나, 재생(예를 들어, 수지, 흡수제)되고/되거나, 필요에 따라(예를 들어, 포화, 손상, 고갈) 재사용하기 위해 살균될 수 있다. 또한, 카트리지 전체가 교체될 수 있고, 이에 따라 카트리지의 재생 효율이 감소되거나, 카트릿지가 예를 들어, 마모되거나 손상되는 경우, 작용 가능한 복막 투석 장치로부터 제거될 수 있다(예를 들어, 층 포화를 통해). 도 3에 도시된 바와 같이, 복막 투석액은 교체 가능한 카트리지에 유입되어, 먼저 정제층(34)에 접하여, 레디(Redy)[®] URS 시스템(Renal Solutions, Inc.)의 장치의 정제층과 같이, 활성 탄소, 일반적으로 목탄을 사용하여 중금속(예를 들어, 납, 수은, 비소, 카드뮴, 크롬 및 탈륨), 산화제(예를 들어, 염소 및 클로르아민) 및 그 밖의 요독성 폐대사물(예를 들어, 크레아티닌 및 요산)을 제거한다. 바람직하게는, 활성 탄소는 부피당 큰 표면적, 여러 크기의 요독성 독소를 흡착하기 위한 광범위 기공 크기 및 고순도 및/또는 USP 등급을 갖는다. 활성 탄소의 고순도는 다가 산 및/또는 물 세척을 통해 임의의 수용성 불순물을 제거하여 달성될 수 있다. 또한, 요구되는 펌프 파워를 제한하기 위해 탄소가 과립 또는 압착된 형태로 존재하는 것이 유리하다. 적합한 활성 탄소의 예로는, 누카 아쿠아가드(Nuchar Aquaguard) 40, 노리트(Norit) ROX, 및 노리트 E 슈프라(Norit E Supra)가 포함된다.

[0042] 이후, 복막 투석액은 요소 제거층(36)을 통해 흘러, 여러 방법으로 투석액으로부터 요소를 제거하면서 양하전된 이온은 허용하고, 몇몇 경우에는 필수 이온이 그 안에 보유되도록 할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 제거층은 강산 양이온 교환 수지, 강 염기 음이온 수지 및 양이온 거부 조성물로 이루어진다. 강산 및 염기성 수지는 별개의 수지이거나, 하나의 이중 특성 혼합 베드 수지일 수 있다. 강산 양이온 수지는 당해 널리 공지되어 있으며(예를 들어, Amberlyst[™] 36, 131, 15, 31, 35, 39, 40 및 70; DOWEX[™] C, C-10, C-350, C-400, 650C(H), 575C NG(H), N406, G-26(H), HCR-S/S, HCR-W2, HGR-W2, MSC, 88, M-31, MP-525C(H), DR-2030, MC-575(H), MSC-1, 88 MB 및 88; Rexyn[™] 수지), 구입가능하다(예를 들어, Rohm and Haas, Dow and Fisher-Scientific). 상대 양이온(예를 들어, 수소 및/또는 나트륨)이 강산 양이온 수지의 이온 교환 공정을 통해 방출될 수 있다. 방출된 수소 이온은 염기성(알칼리성) 수지에 의해 결합되어 목적하는(예를 들어, 생리적) 범위로 복막 투석액의 pH를 유지시킨다. 염기성(알칼리성) 수지는 입수가 가능한 임의의 적합한 폴리아민 이온(예를 들어, 음이온) 교환 수지 또는 이의 산 염 착물일 수 있으며; DOWEX 66, 77, WBA, WBA-2, WB-500, M-43, XUS 43594.00, 및

XUS 43568.00, 암버라이트(Amberlite) IRA67, IRA743, IRA96 등을 포함하며, 이들 수지는 예를 들어 다우(Dow) 및 롬 앤 하스(Rohm and Haas)로부터 입수할 수 있다. 도 4에 도시된 바와 같이, 강산 및 염기성 수지는 구분되며, 양 하전된 이온을 거부하는 조성물은 중공 섬유이고, 중공 섬유는 이온을 거부하는 물질의 층을 함유하거나 이온 선택적 나노여과 막으로 이루어진다. 복막 투석액은 중공 섬유(54)를 통해 이동하여, 요소가 중공 섬유(54)를 통과하여 강산 양이온 수지(56)에 의해 흡착된다. 염기성 이온 교환 수지(58)는 상기 기술된 바와 같이 용액의 적합한 pH(예를 들어, 생리적)가 유지되도록 돕는다. 양이온을 거부함으로써, 중공 섬유는 이들 이온이 환자에게 반송되는 복막 투석액에 보유되도록 한다. 유리하게는, 요소가 분해되지 않으므로, 요소 분해 생성물(예를 들어, 탄산암모늄)이 형성되지 않고, 이에 따라 복막 투석액으로부터 제거될 필요가 없다.

[0043] 중공 섬유가 이온 거부 물질로부터 제조되거나 이러한 물질로 코팅되어 있는 구체예가 도 5에 도시되어 있다. 층이 중공 섬유 상에서 요소를 통과시키거나 양하전된 이온을 거부하는 물질로 코팅되거나 중공 섬유를 이러한 물질과 공압출시킴으로써 형성될 수 있다. 중공 섬유를 피복하는 물질은 양이온을 효과적으로 거부하고, 이에 따라 복막 투석액 중에 이러한 이온을 보유할 수 있는 당업자들에게 공지된 임의의 것일 수 있다(예를 들어, 지방산 또는 셀룰로스 아세테이트 같은 중합체 사슬). 다르게는, 상기 물질은 양 하전될 수 있다. 즉, 이러한 물질은 중공 섬유 물질과 공압출되거나, 제조된 후 섬유 상에 코팅되는 중합체 막에 부착된 양 하전된 기(예를 들어, 3차 암모늄 기)를 다수개 가질 수 있다. 일 구체예에서, 중공 섬유를 피복하는 데 사용된 물질은 셀룰로스 아세테이트, 특히 셀룰로스 디아세테이트 및/또는 셀룰로스 트리아세테이트이다. 중공 섬유는 구입가능하며(예를 들어, Fresenius Medical Care North America), 본 발명에 사용하기 위해서는, 바람직한 양이온 거부 물질로 코팅될 수 있어야 한다. 다르게는, 중공 섬유는 많은 공급원(예를 들어, Amerida, Koch, GE, Hoechst 및 Dow)으로부터 구입할 수 있는 것들과 유사한, 이온 선택적 나노여과 막으로 이루어질 수 있다. 이들 막은 이온 물질이 막을 통해 확산하지 못하도록 하는 기공 크기를 갖는다. 예를 들어, 1 초과의 양 하전을 갖는 이온(예를 들어, 칼슘, 마그네슘)은 거부하는 능력을 가지면서, 단일 하전된 이온(예를 들어, 나트륨)은 통과되도록 하는 나노여과 막이 있다. 또 다른 경우, 중공 섬유 장치는 여러 치수로 입수할 수 있으며, 교체가능한 카트리지에 맞도록 충분히 작기만 하면 되고, 이는 가정내 시스템에 사용하기 위해 사이징되거나 편안하게 착용되도록 사이징될 수 있다.

[0044] 또 다른 구체예에서, 양이온 거부 조성물은 상기 기술된 것과 같은 양하전된 물질로 피복된 평판형 막일 수 있다. 또한, 이러한 막은 양하전 이온의 통과를 제한하는 이온 교환(예를 들어, 음이온) 막일 수 있다(예를 들어, Astrom[®] Neosepta[®] AFX 음이온 교환 막, PCA GmbH PC-SA 음이온 교환막). 유리하게는, 이러한 이온 교환막은 또한 포스페이트 흡착능을 지니며, 교체가능한 카트리지의 이온 교환층에서 포스페이트 제거 조성물의 필요성/수준을 감소시킨다.

[0045] 또 다른 구체예에서, 강산 및 염기성(알칼리성) 수지 또는 이중 특성 수지(예를 들어, 혼합 베드)는 그 자체로 요소를 통과시킬 수 있으나, 양이온은 통과시킬 수 없는 물질로 캡슐화될 수 있다. 따라서, 복막 투석액이 캡슐화된 수지로 이루어진 요소 제거층으로 유입되고, 복막 투석액중 요소가 캡슐화물을 통해 확산되어 강산 또는 이중 특성 수지에 의해 흡착된다. 특정 구체예에서, 강산 양이온 수지는 양성자화된 수소(H⁺) 형태로 설폰산 기재 수지이다. 생성된 상대 양이온은 캡슐화물에 존재하는 염기성 음이온 교환 수지에 의해 또는 이중 특성 수지에 의해 흡착된다. 복막 투석액 중의 양이온은 이온 거부 캡슐화물을 통과하지 못한다. 캡슐화물은 정전기적 반발(예를 들어, 양하전된 중합체), 소수성(예를 들어, 지방산), 크기 배제(예를 들어, 나노여과), 분배(예를 들어, 셀룰로스 아세테이트) 또는 이들 특성 조합에 의해 양이온을 거부하는 상기 논의된 물질로 이루어질 수 있다.

[0046] 또한, 요소는 요소를 분해시키는 하나 또는 그 초과 효소를 사용하여 복막 투석액으로부터 제거될 수 있다. 따라서, 또 다른 구체예에서, 요소 제거층은 요소를 분해시키는 효소, 요소 분해 산물을 흡착하는 이온 교환 흡수제, 및 양이온, 특히 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘을 거부하는 조성물로 이루어진다. 효소는 요소를 이의 이온성 성분(예를 들어, 암모늄 및 카보네이트 이온)으로 분해시킬 수 있는 당업자들에게 공지된 임의의 것일 수 있다. 사용될 수 있는 합당한 특이성 및 활성을 갖는 효소는 자연 발생이거나(예를 들어, 잭콩(jack beans), 그 밖의 종자 또는 균으로부터의 우레아제), 재조합 기술에 의해 생성되거나(예를 들어, 요소 분해 효소를 발현시키고/시키거나 분비하는 세균, 진균, 곤충 또는 포유동물 세포에서), 합성에 의해 생성되는(예를 들어, 합성된) 것들이 있다. 일 구체예에서, 효소는 우레아제이다. 특정 구체예에서, 우레아제는 강산 이온 교환 수지(예를 들어, 흡수제)와 함께 사용된다. 이러한 구체예에서, 우레아제 및 강산 수지 둘 모두는, 교체가능한 카트리지의 요소 제거 층에 사용되기 전에 불순물/바람직하지 않은 화학종을 철저히 세척하는 것이 바람직

하다. 우레아제 및 강산 양이온 교환 수지 둘 모두는 예를 들어, 이러한 불순물을 제거하기 위해 탈이온수로 세척될 수 있다. 특히, 강산 수지는 수지 제조 공정으로부터 존재하는 오염화 산성 화학종(예를 들어, 강산 양이온 교환 수지의 저분자량 올리고머 잔류물 및 유리 설포산 또는 황산)을 제거하기 위해 세척된다. 이러한 산성 화학종의 제거는 복막 투석액의 재생 동안에는 누출되지 않도록 하고, 우레아제의 불활성화를 억제한다. 또한, 펩티드 분획 또는 그 밖의 양 하전된 불순물(예를 들어, 양이온성 완충 화학종)이 바람직하게는 세척에 의해 우레아제로부터 제거되어 강산 양이온 교환 수지에 의해 흡착될 수 있는 불순물이 잔류되지 않도록 하여, 수소 이온의 방출을 초래함으로써 우레아제를 불활성화시키는 환경의 pH를 감소시킨다.

[0047] 효소(예를 들어, 우레아제)는 또한 상기 막에 화학적으로 부착되거나, 다르게는 다공성 비드 또는 수지에 화학적으로 부착될 수 있다. 이는 둘 모두 연장된 사용 기간 동안 효소를 안정화시키고, 다공성 비드 또는 수지의 경우에는, 우레아제가 기구에 충전되고/되거나 교체되도록 한다. 특히, 우레아제는 폴리설포 중공 섬유 막의 외측에, 또는 별개의 섬유 또는 수지에 화학적으로 부착될 수 있다. 부착은 촉매 자리에 영향을 미치지 않을 티올기, 아미노기, 또는 카르복실산기와 같은 효소의 아미노산 부분의 반응성 펜던트 기를 통해 이루어진다. 효소 또는 가교된 효소 결정(CLEC)를 부동화시키는 데 사용될 수 있는 화학은 당해 널리 공지되어 있다(예를 들어, J. Jegan Roy and T. Emilia Abraham, Strategies in Making Cross-Linked Enzyme Crystals, Chemical Reviews, 104(9):3705-3721). 또한, 우레아제는 그의 결정화 형태로 사용될 수 있고, 예를 들어 요소의 분해를 위해 이온 교환 수지 또는 흡수제와 혼합될 수 있다.

[0048] 효소 분해 효소의 사용을 포함하는 구체예에서, 양이온을 거부하는 조성물은 유사하게는 평탄형 막, 또는 이온 거부 물질 또는 평탄형 막을 함유하는 중공 섬유, 즉, 이온 선택적 나노여과 막 또는 이온 교환막으로 이루어진 중공 섬유일 수 있다. 다르게는, 양이온은 요소 분해 효소 및 이온 교환 흡수제 또는 수지를 둘러싸는 캡슐화물에 의해 거부될 수 있다. 도 6에 도시된 구체예에서, 요소를 함유하는 복막 투석액은 중공 섬유(60)를 통해 흐른다. 요소가 중공 섬유(60)를 통과하고, 여기서 캡슐화된 효소(62)는 요소를 암모늄 및 카보네이트를 분해하고, 요소 분해 부산물은 이온 교환 흡수제(64)에 의해 흡수된다. 흡수제(예를 들어, 양이온 교환 수지)는 암모늄 이온 또는 유리 암모니아를 흡착한다. 바람직한 구체예에서, 이온 교환 흡수제는 양성자 형태의 강산 양이온 교환 수지이나, 요소 분해 산물을 효과적으로 흡착할 수 있는 임의의 이온 교환 흡수제(예를 들어, 지르코늄 포스페이트)일 수 있다. 강산 및 염기성(알칼리성) 수지를 사용하는 상기 구체예에서와 같이, 중공 섬유(60)는 복막 투석액 중의 요소가 통과하여 확산되게 하고 투석액 중의 양하전된 이온을 거부하게 한다. 요소 분해 효소 및 이온 교환 흡수제(들)이 이온 선택적 캡슐화물(중공 섬유를 함유하는 요소 제거층과는 대조적으로)에 의해 둘러싸인 경우, 복막 투석액 중의 요소는 캡슐화물을 통해 확산되고, 여기서 효소에 의해 분해되고, 이러한 분해 산물이 이후 이온 교환 흡수제에 의해 결합된다. 이온 선택적 캡슐화물은 복막 투석액 중의 양이온을 거부함으로써 용액중에 보유되도록 한다. 중공 섬유를 코팅하거나 효소 및 이온 교환 수지를 둘러싸는 캡슐화물을 포함하는 이온 거부 물질은 일반적으로 정전기적 반발, 소수성, 크기 배제, 분배 또는 이러한 인자의 조합에 의해 그와 같이 수행한다.

[0049] 교체가능한 카트리지는 추가로 이온 교환층을 포함할 수 있으며(도 1 및 2 참조), 이는 요소 제거 후 복막 투석액으로부터 포스페이트 및 설페이트를 제거하도록 설계된다. 이온 교환층은 포스페이트 및/또는 설페이트를 제거할 수 있는 이온 교환 수지, 예를 들어, 강 염기 음이온 교환 수지 및 그 밖의 적용가능한 수지 형태, 예컨대 카보네이트, 비카보네이트 또는 클로라이드로 이루어질 수 있다. 이러한 수지는 환자의 상태 및 특정 수지 및 수지의 잠재적 독성을 사용하는 생리적 이점을 포함하여, 다수의 인자에 근거하여 본 발명에 사용하기에 가장 유리할 수 있는 수지를 결정할 수 있는 당업자들은 알 수 있다. 예를 들어, 이온 교환 수지는 세벨라머(sevelamer) 히드로클로라이드(즉, Renagel[®], Genzyme, Inc.), 폴리(알리아민) 및/또는 폴리(알릴아민 히드로클로라이드)와 같은 중합체/폴리아민 포스페이트 결합제일 수 있다. 포스페이트를 결합시키는 데 유용한 그 밖의 구입가능한 이온 교환수지로는 DOWEX M-43(음이온 교환 수지), DOWEX 21 K XLT, DOWEX 1(OH), DOWEX 마라톤(Marathon) MSA 및 DOWEX M 4195(구리 형태로)가 포함된다. 다르게는, 이온 교환층은 포스페이트 및 설페이트와 결합할 수 있는 음이온 교환 수지(예를 들어, Amberlite[™] 96, Rohm and Haas)로 이루어질 수 있으며, 특정 구체예에서 수화된 산화지르코늄(예를 들어, 지르코늄 카보네이트와 결합된 아세테이트 상대 이온 형태의 산화지르코늄)이다.

[0050] 따라서, 본 발명의 교체가능한 카트리지를 통해 흐른 후, 복막 투석액은 실질적으로, 재사용을 위해 재생된다. 투석액은 대체로 요소, 요산 및 크레아티닌을 함유하지 않으며, 포스페이트 및 설페이트 수준이 보다 낮다. 그 구성요소가 특정 이온을 거부하도록 하는 요소 제거층의 설계로 인해, 복막 투석액은 환자에게서 충분한 수준의 칼슘 및 마그네슘을 보유하여, 환자에게서 이러한 이온을 대체하는 메커니즘에 대한 필요성을 없앤다. 또한,

나트륨 및 칼륨과 같은 양이온을 거부함으로써 이들 이온이 교체가능한 카트리지로 유입되는 것을 방지하여 카트리지 구성요소(예를 들어, 요소 제거층의 강산 양이온 교환 수지)에 결합된 이온의 부하, 및 구성요소가 교체/재생되어야 하는 필요 빈도를 감소시킨다. 따라서, 나트륨 및 칼륨의 거부는 교체가능한 카트리지 구성요소의 수명 및/또는 교체가능한 카트리지 자체의 수명을 증가시킨다.

[0051] 도 7은 요독성 독소의 예 및 요독성 독소를 제거하는 데 필요한 것으로 계산된 여러 물질의 양을 나타낸다. 일반적으로, 대부분의 투석 환자의 대사는 일일 기준으로 20g의 요소를 생성한다. 환자가 12시간에 걸쳐 투석 치료되는 일 구체예에서, 20g의 요소를 가수분해하는 데는 적어도 1000 IU(international unit)의 우레아제(1/mg)를 필요로 한다. 특정 투석 기간에 대해 사용되어야 하는 우레아제의 양과 관련된 이러한 계산은 예를 들어, 환자의 대사 및 요소 수준, 우레아제의 순도 및 치료 과정을 통한 우레아제의 활성 및 당업자들에 의해 최선으로 수행되는 소정 환자의 치료에 사용하는 우레아제 수준의 결정에 의존한다. 우레아제에 의한 20g의 요소의 가수분해는 약 11.4g의 암모니아를 생성한다. 이러한 암모니아는 예를 들어, 이온 교환 수지로, 이 경우 예는, 230g의 고용량 강산 양이온 교환 수지 또는 1200g의 지르코늄 포스페이트로 제거하는 것이 필요하다. 대부분의 강산 양이온 교환 수지는 이러한 수지가 다른 양이온에 노출되는 경우에 사용될 수 있다. 투석액을 중성 pH로 유지하기 위해, 강산 양이온 교환 수지 및 환자 자신으로부터 생성된 산을 중화되어야 한다. 일반적으로, 알칼리성 음이온 교환 수지가 산을 중화시키는 데 사용되며, 도 7에 도시된 바와 같이, 70g의 수지가 사용된다. 당업자들에 의해 최상으로 결정된 수준으로 중탄산나트륨을 내포하는 것은 산 중화/중성 pH 달성에 요구되는 음이온 교환 수지의 양을 감소시키는 것을 도와줄 수 있다.

[0052] 과량의 인(포스페이트) 및 실페이트가 단백질 이화작용 및 음식물 소화로부터 방출된다. 정상의 신기능을 갖는 사람에게 있어서, 임의의 과량의 인 및 실페이트는 신장에 의해 분비되나, 신장 질환/신기능장애가 있는 환자는 800mg까지의 과량의 인 및/또는 4.5g까지의 과량의 실페이트를 지닐 수 있다. 도 7에 도시된 내용에서는, 대략 25g의 수화된 지르코늄이 800mg의 추정량의 인(2.4g의 포스페이트)을 결합하는 데 사용되고, 57g의 추가의 수화된 산화지르코늄이 4.5g의 포스페이트를 결합하는 데 사용된다.

[0053] 상당수의 그 밖의 요독성 독소, 예를 들어, 크레아티닌이 또한 투석에 의해 제거될 수 있다. 이러한 구체예에서, 55g의 고허성(활성화된) 고표면적 탄소가 1.3g의 크레아티닌을 결합시키는 데 사용된다. 이러한 활성 탄소는 또한 요산(400 내지 600mg), β -2 마이크로글로불린(300mg 이하) 및 그 밖의 요독성 독소를 제거할 수 있다.

[0054] 교체가능한 카트리지에서, 당업자들은 요소의 확산을 허용하면서 양이온 화학종(예를 들어, 칼슘, 마그네슘)의 막 통과를 차단하는 요소 제거층에 사용되는 앞서 기술된 적합한 구성요소/물질을 선택할 수 있다. 이러한 교체가능한 카트리지의 설계는 pH에서의 변화를 억제하는 데 도움을 주는 수소 이온의 방출을 감소시키는 양이온으로의 노출로부터 양이온 교환 수지를 보호한다. 따라서, 존재하는 암모니아를 결합시키는 데 필요한 양의 양이온 교환 수지 만이 요구된다. 상기 구성요소/물질은 또한 환자로부터 이러한 양이온의 소실과 이에 따른 폐빠르게 이들을 대체시켜야 하는 필요성을 제거하고/하거나 감소시킨다.

[0055] 본 발명은 추가로 작용가능한 복막 투석 장치를 사용하여 환자로부터 요독성 폐대사물을 제거하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 소정량의 복막 투석액을 환자에게 공급하고; 복막 투석액을 하나 또는 그 초과와 접근 포트를 통해 환자의 복강으로 펌핑시켜 환자의 요독성 폐대사물이 복막을 통해 복막 투석액으로 확산되도록 하고; 과잉 유체를 대체가능한 배출 용기로 배출시키고; 요독성 폐대사물을 함유하는 복막 투석액으로부터 미립물질 및 과편을 여과하고; 양이온을 거부하는 요소 제거층을 갖는, 대체가능한 카트리지를 사용하여 요독성 폐대사물을 함유하는 복막 투석액을 재생하고, 재생된 복막 투석액을 환자의 복강으로 반송시키는 것을 포함한다.

[0056] 복막 투석액이 첨가되고 제거되는 접근 포트(들)는 환자의 복강내 편리하고 적합한 위치에 존재할 수 있으며, 임의의 적합한 관인, 이중 루멘 카테테르 또는 단일 루멘 카테테르에 의해 작용가능한 복막 투석 장치에 연결될 수 있다. 초기에 작용가능한 복막 투석 장치에 공급되는 복막 투석액의 용량은 어디에서든지 0.5 내지 3리터일 수 있고, 또는 당업자들에 의해 환자로부터 요독성 폐대사물을 효과적으로 제거하게 적합한 것으로 간주되는 어떠한 부피일 수 있다. 복막 투석액은 약 50 내지 500ml/분의 유량으로 투석 장치를 통해 펌핑되고, 투석은 연속적으로 또는 반연속적으로 일어날 수 있다. 상기 방법의 특정 구체예에서, 환자로부터의 과잉 유체의 배출은 24시간 당 약 0.5 내지 3리터의 유량으로 일어난다. 작용가능한 투석 장치가 연속적으로 작용하는 경우, 본 발명의 일 구체예에서와 같이, 과잉 유체의 배출은 또한 연속적일 수 있고, 과잉 유체는 환자에 의해 주기적으로 대체가능한 배출 용기로부터 제거된다. 다르게는, 투석 장치는 특정 시간(예를 들어, 12 내지 20시간) 동안 반연속적으로 작동할 수 있으며, 과잉 유체의 제거는 투석 이후의 시간 동안(예를 들어, 4시간)에 일어난다. 바람직하게는, 일부 새로운 투석액은 편한 시간에 일일 1회 작용가능한 신장 장치에 첨가된다.

[0057] 제공된 복막 투석액은 양이온을 거부하는 요소 제거층을 갖는 교체가능한 카트리지에 의해 재생된다. 앞서에서와 같이, 복막 투석액의 재생은 투석을 수행하는 데 필요한 투석액의 양을 감소시킬 수 있고, 이에 따라 착용가능한 복막 투석 장치의 크기를 감소시킬 수 있다. 교체가능한 카트리는 앞서 기술된 바와 같으며, 장치내 일련의 층(이중 하나는, 중금속, 산화제 및 그 밖의 요독성 폐사물을 정제층에서의 투석액으로부터 제거하고, 다른 하나는 요소 제거층에서 필수 이온을 제거하지 않으면서 투석액으로부터 요소를 제거하고, 또 다른 하나는 이온 교환 층에서 복막 투석액으로부터 포스페이트 및 설페이트를 제거한다)을 사용함으로써 복막 투석액을 재생시킨다. 이러한 기능을 수행하는 교체가능한 카트리지 구성요소는 또한 앞서 기술된 것들, 즉, 활성 탄소(정제층에서), 고분자 포스페이트 결합제 또는 이온 교환 흡수제(이온 교환층에서), 및 요소 제거 구성요소(예를 들어, 강산 양이온 수지 및 염기성(알칼리성) 수지(들) 또는 요소 분해 효소 및 이온 교환 흡수제)와 함께 양이온을 거부하는 조성물(예를 들어, 양이온 거부 조성물의 층을 함유하는 평판형 막/중공 섬유, 이온 선택적 나노여과 막으로 이루어진 평판형 막/중공 섬유, 이온 교환막 또는 요소 제거 구성요소를 둘러싸는 캡슐화물)(요소 제거층에서)이다. 일 바람직한 구체예에서, 평판형 막 또는 중공 섬유의 양이온 거부층 또는 수지 및/또는 효소를 둘러싸는 섬유는 양으로 하전되고, 4차 암모늄기와 같은 치환기를 함유하거나, 물질은 셀룰로스 디아세테이트 또는 셀룰로스 트리아세테이트, 지방산 또는 그 밖의 적합한 중합체이다.

[0058] 또한, 상기 방법은 또한 우리카제, 우레아제 또는 크레아티나제와 같은 요독성 폐대사물을 분해시킬 수 있는 하나 또는 그 초과 효소의 공급원을 환자에게 경구적으로 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 이와 같이 함으로써, 착용가능한 복막 투석 장치에 의해 환자로 부터 제거될 필요가 있는 요독성 폐대사물의 부하가 양적으로 현저히 감소되거나 제거의 용이성 및/또는 장 제거를 위해 변경될 수 있다. 경구적으로 투여되는 효소 공급원은 허용되는 약제학적 담체 및/또는 적합한 캡슐화물 중의 하나 또는 그 초과 효소 그 자체, 또는 앞서 기술된 바와 같은 요독성 폐대사물을 분해시킬 수 있는 천연 또는 유전자 조작된 세포일 수 있다. 바람직하게는, 흡수제와 함께 효소는 캡슐화된 형태로 투여되며, 몇몇 구체예에서, 이러한 캡슐화물은 또한 칼슘 및 마그네슘 이온을 거부할 수 있다. 환자에게 투여되는 요독성 독소 분해 효소 공급원의 양 및/또는 용량은 담당자들에 의해 적합하게 결정될 수 있으며, 선택된 제형, 환자로 부터 특정량의 요독성 폐대사물을 제거하려는 평가된 요건, 및 환자에 대한 상세한 사항(예를 들어, 연령, 체중 및 전반적인 건강 상태)에 의존한다.

[0059] 본 방법은 바람직하게는 요소가 환자로 부터 약 10 내지 30ml/min의 유량으로 제거되고, 포스페이트가 약 8 내지 12ml/min의 유량으로 제거되게 한다. 설페이트는 바람직하게는 24시간 당 약 50mEq의 유량으로 환자로 부터 제거되며, 수소 이온은 바람직하게는 환자로 부터 24시간 당 60 내지 70mEq의 유량으로 제거된다.

[0060] 본 방법의 또 다른 구체예에서, 적합한 삼투압 제제가 환자의 복강에 적합한 삼투압이 유입되도록 혼합 용기내 재생된 복막 투석액에 첨가된다. 따라서, 본 방법은 추가로 농축된 삼투압 제제 용액을, 온-오프 스위치와 혼합 용기 사이에 있으며, 재생된 복막 투석액의 흐름을 혼합 용기로 조절하는 유동 펌프를 거쳐 혼합 용기에 주입하고, 재생된 복막 투석액을 혼합 용기에서 삼투압 제제 용액과 혼합하고, 재혼합되고 재생된 복막 투석액을 다시 투석 장치로 펌핑하는 것을 추가로 포함한다.

[0061] 본 방법의 추가의 구체예에서, 재혼합되고 재생된 복막 투석액은 이러한 용액으로부터 세균 오염물을 제거하기 위해 여과된다. 또 다른 구체예에서, 재혼합되고 재생된 복막 투석액은 복막 투석액이 환자의 복강으로 반송되기 전에 3방향 밸브를 통해 투석 장치의 초기 프라이밍 지점으로 흐른다.

[0062] 일관되고 효과적으로 환자로 부터 요독성 폐대사물을 제거하기 위해, 착용가능한 복막 투석 장치의 제어 및 특히 펌프 유량 및 투석 장치의 타이밍 및 순서가 전기적으로 제어된다. 바람직한 구체예에서, 제어 메카니즘은 그 자체 제어하에 있는 투석 장치를 포함하는 유닛의 일부인 마이크로프로세서이나, 마이크로프로세서는 또한 무선으로, 일반적으로 또 다른 마이크로프로세서에 의해 제어될 수 있다.

실시 예

[0063] GE Sepa™ 실험실용 교차흐름 막 여과 유닛을 역류 확산 형태로 막 시험이 가능하도록 변형시켰다. 상기 유닛에 Neosepta AFX-A0100 막을 장착하였다. 1.5g의 요소를 탄 복막 투석액(1000ml)을 막의 한 측을 가로질러 펌핑하였다. 탈이온수(1000ml)를 막의 다른 한측을 통해, 그리고 FMC-NA F6 투석 카트리지(이안에서 중공 섬유에 세척된 우레아제 용액이 주입된다)를 통해 순환시켰다. 또한, 탈이온수를 이온 교환 수지를 함유하는 3개의 작은 카트리지(2개는 Dowex 1(OH)로 충전되고, 하나는 롬 앤 하스(Rohm and Haas)로부터의 고용량 강산 이온 교환 수지로 충전됨)를 통해 펌핑시켰다. 강산 양이온 교환 수지, 또는 이로부터 탈활성화된 우레아제를 침출시키는 물질을 철저히 세척하는 것이 필요한 것으로 나타났다. 샘플을 유체 루프 둘 모두로부터 주기적으로 제거하여

칼슘, 마그네슘, 글루코스, BUN, pH 및 암모니아에 대해 분석하였다.

[0064] 분석 결과는 요소의 상당부분이 막을 통해 확산되었고, 막을 통한 칼슘, 마그네슘 또는 나트륨의 확산은 적은 것으로 나타났다. 막을 통해 확산된 요소는 투석 중공 섬유에서 우레아제에 의해 암모니아로 가수분해되었고, 이는 강산 이온 교환 수지에 의해 결합되었다. 이온 교환 수지의 결합은 용액의 pH를 우레아제가 24시간의 기간 동안 활성인 범위내에서 유지시켰다.

[0065] PD 회로

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

[0066]

[0067] RO 회로

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

[0068]

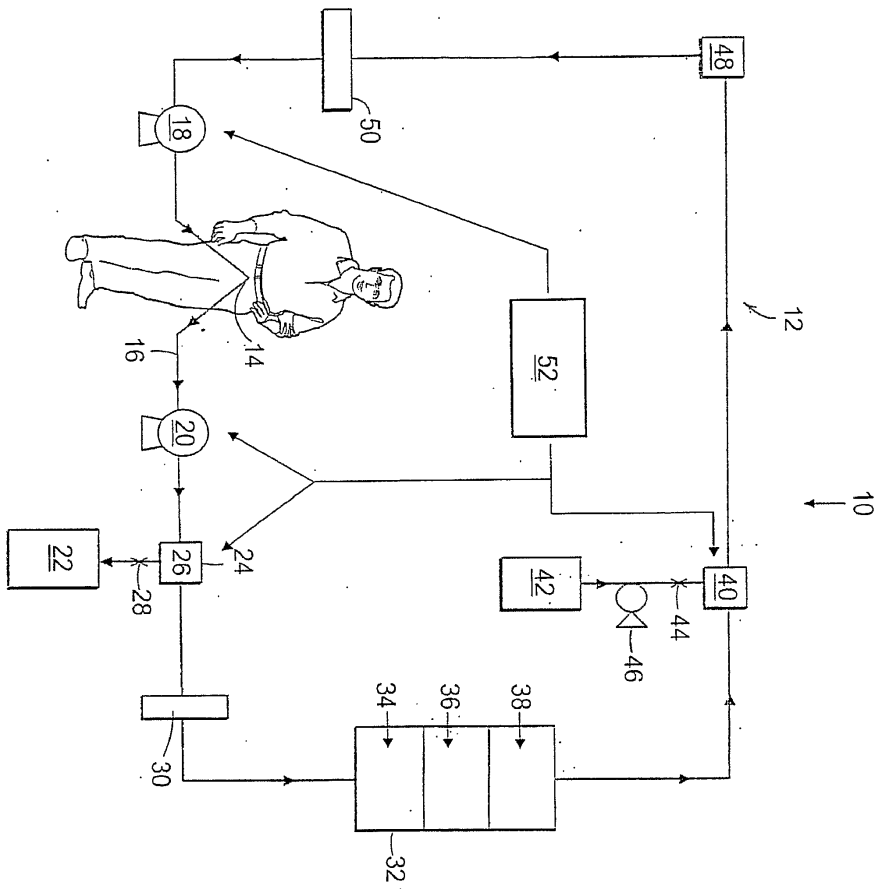
[0069] 본 발명은 특히 바람직한 구체예를 참조하여 도시되고, 기술되었으나, 당업자들은 첨부되는 청구의 범위에 의해 포함되는 본 발명의 범주로부터 출발하지 않고도 형태 및 세부 사항에 있어서 여러 변경이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

도면의 간단한 설명

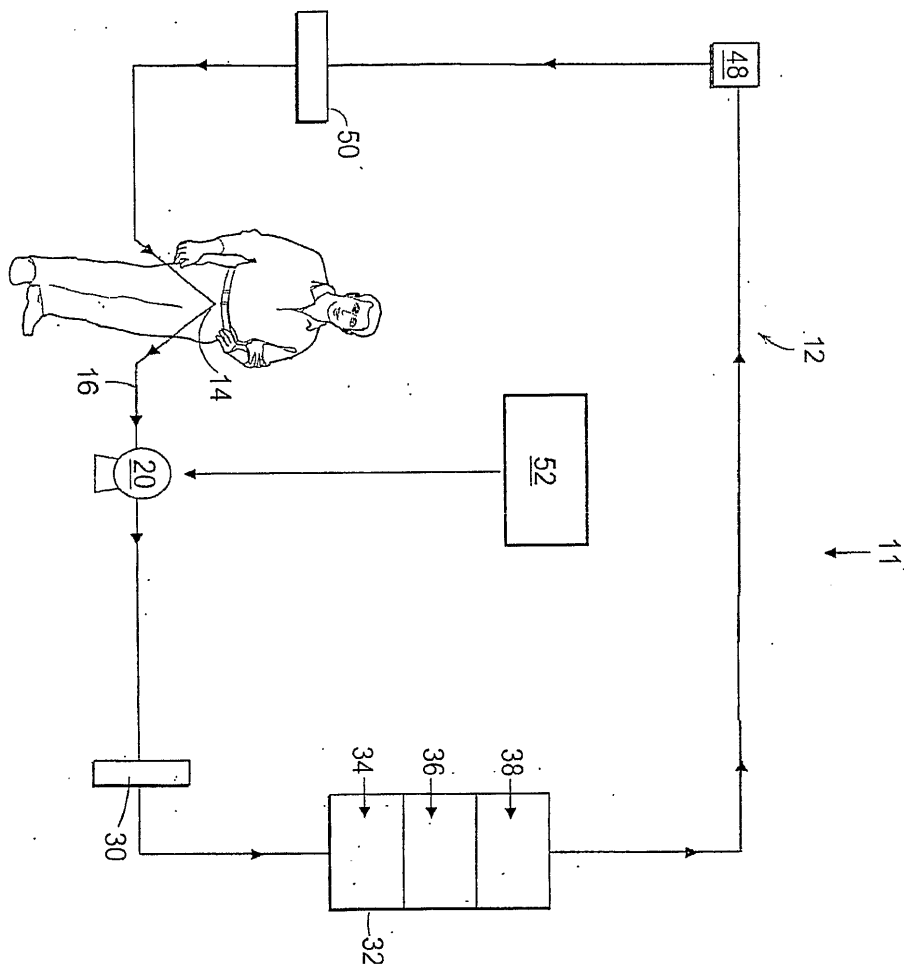
- [0018] 도 1은 본 발명에 따른 착용가능한 복막 투석 장치의 유체 시스템 루프의 개략도이다.
- [0019] 도 2는 본 발명에 따른 착용가능한 복막 투석 장치의 변형된 유체 시스템 루프의 개략도이다.
- [0020] 도 3은 본 발명에 따른 착용가능한 복막 투석 장치의 교체가능한 카트리지를 도시한 도면이다.
- [0021] 도 4는 강산 양이온 교환 흡착제 및 염기성 수지를 함유하는 교체가능한 카트리지의 요소 제거층에서의 중공 섬유 장치를 도시한 도면이다.
- [0022] 도 5는 양이온을 거부하는 코팅을 갖는 교체가능한 카트리지에서의 중공 섬유를 도시한 도면이다.
- [0023] 도 6은 요소를 분해하는 우레아제 및 요소 분해에 의해 생성된 암모늄을 흡착하는 흡수제를 함유하는 교체가능한 카트리지내 중공 섬유 장치를 도시한 도면이다.
- [0024] 도 7은 착용가능한 복막 투석 장치의 교체가능한 카트리지를 포함하는 유체 시스템 루프에 대한 개략적으로 기술한 표이다.

도면

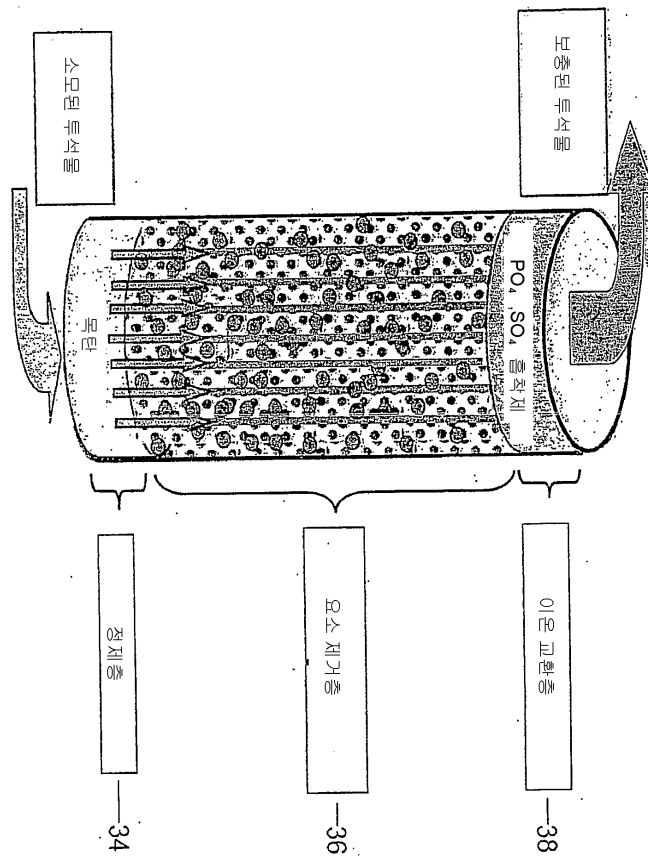
도면1



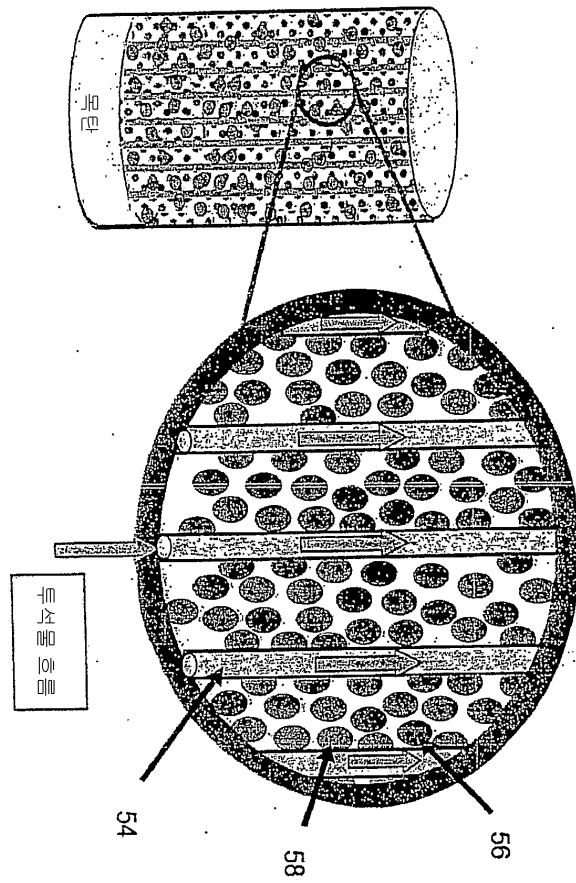
도면2



도면3

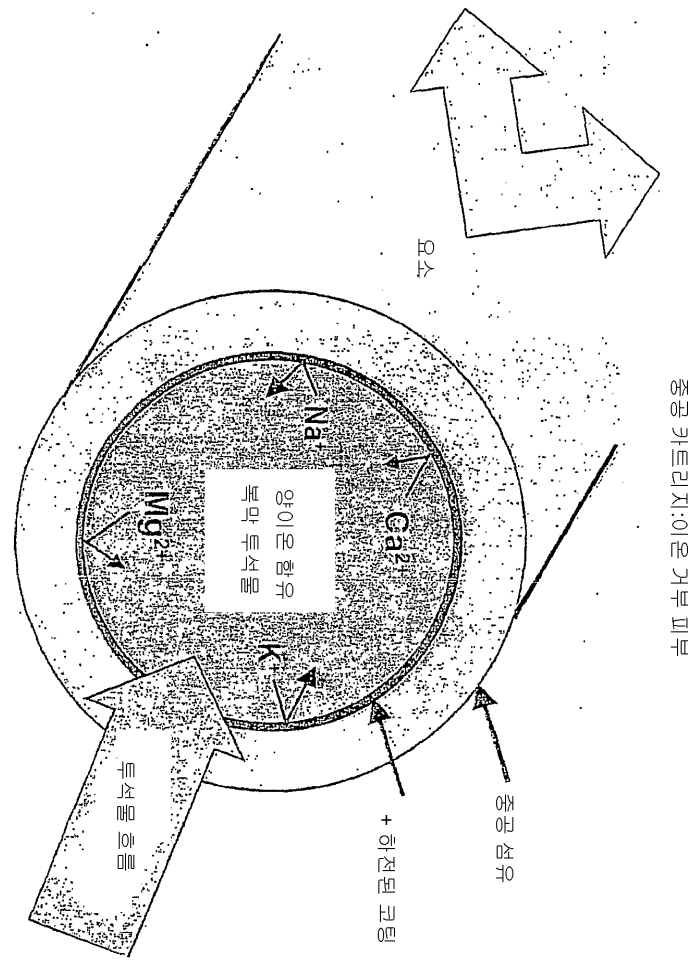


도면4

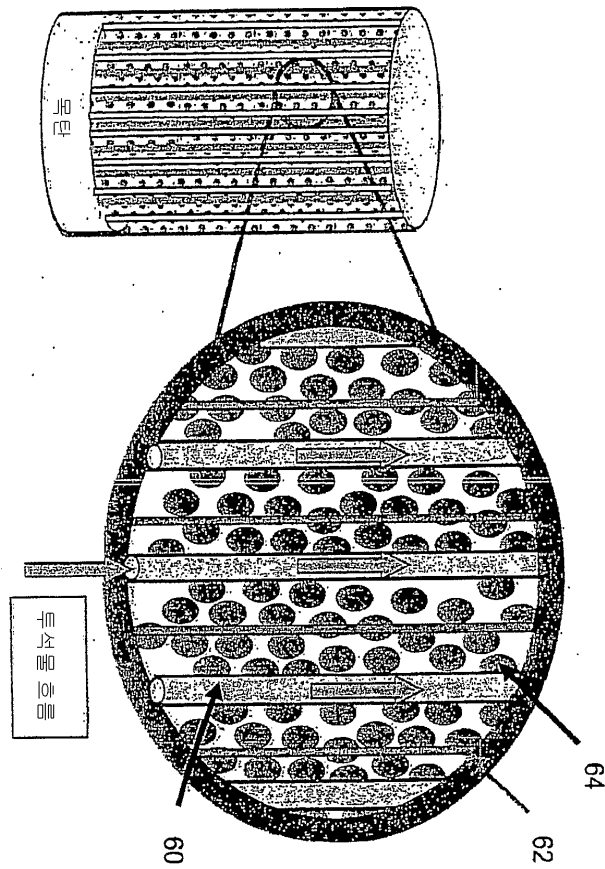


중공 함유 장치의 디자인
강산 요소 흡착제-우레아제 없음

도면5



도면6



중공성유 장치의 디자인
우레아제 + 암모늄 흡착 수지

도면7

착용가능한 복막 투석 시스템 구성 요소의

상세 사항에 대한 요약

제거되어야 하는 분자	하 요구되는 제거량/일	제거 어떠한 시스템 구성요소에 의해 제거되는 지	추산된 구성요소 중량	추산된 구성요소 부피
요소	20g/일	우레아제 + 이온 교환 수지	230 내지 400g	230 내지 400 ml
위장관을 통한 요소	10g/일	경구 캡슐 w/우레아제 + 암모니아 결합제		
인	800mg (26mmol/일)	수화된 산화지르코늄	25g	25ml
설페이트	4.5g 설페이트 (50mEq/일)	수화된 산화지르코늄	57g	57ml
크레아티닌	1.3g/일	활성 탄소	55g	150ml
요산	400-600mg/일	활성 탄소		크레아티닌에 대해 공급됨
베타-2-마이크로글로불린	300mg/일	활성 탄소		크레아티닌에 대해 공급됨
그 밖의 유기요독성 독소		활성 탄소		크레아티닌에 대해 공급됨
물	1.5리터/일	1 또는 2개의 팩 투석액	N/A	
과량의 산	60-70mEq/일	투석액 중의 비카보네이트 및/또는 pH 조절원용 흡수제 또는 이온 교환 수지	N/A	
칼슘 마그네슘	고갈 면함	이온 선택성	N/A	