



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년09월06일
(11) 등록번호 10-1180591
(24) 등록일자 2012년08월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2004-0038999
(22) 출원일자 2004년05월31일
심사청구일자 2009년05월29일
(65) 공개번호 10-2004-0103478
(43) 공개일자 2004년12월08일
(30) 우선권주장
10324668.1 2003년05월30일 독일(DE)
(56) 선행기술조사문헌
JP56066262 A*
JP63275351 A*
US04350156 A
US06193681 B1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
프레제니우스 메디칼 케어 도이칠란드 게엠베하
독일연방공화국, 61352 바드 홈부르크, 엘제-크
뢰너-스트라쎄 1
(72) 발명자
우에피안드레아스
독일데-61352바드홈부르크암스타인그리츠52
(74) 대리인
제일특허법인, 장성구

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 김재호

(54) 발명의 명칭 **빌리루빈을 함유하는 액체의 체외 조사 장치 및 이의 제조방법**

(57) 요약

본 발명은,

환자(P)에 연결 가능한 제 1 라인(10) 및 제 2 라인(12);

이들에 연결되고 상기 제 1 라인(10)과 제 2 라인(12) 사이에 위치한, 체액에 대한 불투과성 조사 유니트(14); 및

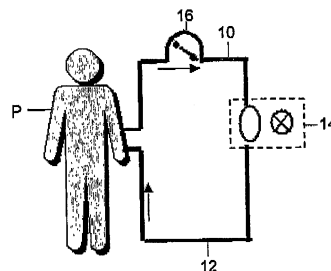
상기 제 1 라인(10) 및/또는 제 2 라인(12)에 위치한, 체액에 대한 하나 이상의 조정가능한 공급 유니트(16)를 포함하고,

이 때, 상기 제 1 라인(10)은 환자(P)로부터 회수된 체액이 지속적으로 순환되고 체액에 대한 조사 유니트(14)로 향하도록 설계되고, 상기 제 2 라인(12)은 조사된 체액이 환자(P)에게 지속적으로 순환되도록 설계되고, 상기 체액에 대한 조사 유니트(14)는 430nm 초과, 바람직하게는 450 내지 530nm 파장의 전자기 방사선을 방출하는 조사 원을 포함하고,

상기 체액에 대한 하나 이상의 공급 유니트(16)에 의해 상기 라인(10, 12) 및 체액에 대한 조사 유니트(14)를 통과하는 체액의 유동을 조정할 수 있게 되는,

빌리루빈을 함유하는 환자(P)의 체액의 체외 조사 장치에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이의 대응 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

환자(P)에 연결 가능한 제 1 라인(10) 및 제 2 라인(12);

상기 제 1 라인(10)과 제 2 라인(12) 사이에 위치하고 이들에 연결되어 있는, 체액에 대한 불투과성 조사 (irradiation) 유니트(14); 및

상기 제 1 라인(10) 및/또는 제 2 라인(12)에 위치한, 체액에 대한 하나 이상의 조정가능한 공급 유니트(16)를 포함하고,

이 때, 상기 제 1 라인(10)은 환자(P)로부터 회수된 체액이 지속적으로 순환되고 체액에 대한 조사 유니트(14)로 향하도록 설계되고, 상기 제 2 라인(12)은 조사된 체액이 환자(P)에게 지속적으로 순환되도록 설계되고, 체액에 대한 조사 유니트(14)는 430nm 내지 530nm 파장의 전자기 방사선을 방출하는 조사 원을 포함하고, 상기 체액에 대한 하나 이상의 공급 유니트(16)에 의해 상기 라인(10, 12) 및 체액에 대한 조사 유니트(14)를 통과하는 체액의 유동을 조정할 수 있게 되고,

상기 제 2 라인(12)에 빌리루빈의 수용성 광이성질체의 제거를 위한 광이성질체-제거 유니트(18)가 위치하며, 상기 광이성질체-제거 유니트(18)는 투석기로 구성되는,

빌리루빈을 함유하는 환자(P)의 체액의 체외 조사 장치.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서,

비여과부 및 여과부를 가진 필터(20)를 추가로 포함하고, 이때 상기 비여과부는 하나 이상의 필터 재료에 의해 여과부와 분리되며, 이로써

상기 비여과부로의 유체 공급 입구(22)가 환자에 연결 가능한 제 3 라인(24)에 연결되고, 상기 비여과부로부터의 유체 배출 출구(26)가 환자에 연결 가능한 제 4 라인(27)에 연결되고, 상기 여과부로부터의 유체 배출 출구(28)가 제 1 라인(10)에 연결되고, 상기 여과부로의 유체 공급 입구(29)가 제 2 라인(12)에 연결되는,

체외 조사 장치.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

체액에 대한 조사 유니트(14) 전에 제 1 라인(10)에 흡착제(30)가 위치하는, 체외 조사 장치.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

체액에 대한 조사 유니트(14)가 조사 원 및 부분적으로 반투명한 유동액 저장소를 포함하는, 체외 조사 장치.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

조사 원의 조사 강도가 $4\mu W/(cm^2 \cdot nm)$ 를 초과하는, 체외 조사 장치.

청구항 7

삭제

청구항 8

제 5 항에 있어서,
부분적으로 반투명한 유동액 저장소가 유동액 큐벳인, 체외 조사 장치.

청구항 9

제 1 항에 있어서,
체액에 대한 공급 유니트(16)가 펌프인, 체외 조사 장치.

청구항 10

제 1 항에 있어서,
체액이 혈액 또는 혈장인, 체외 조사 장치.

청구항 11

제 1 라인(10), 제 2 라인(12), 제 3 라인(24) 및 제 4 라인(27);

상기 제 1 라인(10)과 제 2 라인(12) 사이에 위치하고 이들에 연결되어 있는, 체액에 대한 불투과성 조사 유니트(14);

상기 제 1 라인(10), 제 2 라인(12) 또는 이들 둘다에 위치한 체액에 대한 하나 이상의 조정가능한 공급 유니트(16a),

상기 제 3 라인(24), 제 4 라인(27) 또는 이들 둘다에 위치한 체액에 대한 하나 이상의 조정가능한 공급 유니트(16b); 및

투석기(20)

를 포함하고,

상기 투석기의 투과부는 제 1 라인(10) 및 제 2 라인(12)에 연결되고, 투석기의 투석부는 환자(P)에 연결 가능한 제 3 라인(24)을 통해 투석기 입구(22)에 연결되고 환자(P)에 연결 가능한 제 4 라인(27)을 통해 투석기 출구(26)에 연결되고,

상기 체액에 대한 조사 유니트(14)가 430nm 내지 530nm 파장의 전자기 방사선을 방출하는 조사 원을 포함하고,

상기 체액에 대한 공급 유니트(16a, 16b)에 의해 상기 라인(10, 12, 24, 27) 및 체액에 대한 조사 유니트(14)를 통과하는 유체 유동을 조정할 수 있게 되고,

상기 제 2 라인(12)에 빌리루빈의 수용성 광이성질체의 제거를 위한 광이성질체-제거 유니트(18)가 위치하며, 상기 광이성질체-제거 유니트(18)는 투석기로 구성되는,

빌리루빈을 함유하는 유체의 체외 조사 장치.

청구항 12

삭제

청구항 13

제 11 항에 있어서,
체액에 대한 조사 유니트(14) 전에 제 1 라인(10)에 흡착제(30)가 위치하는, 체외 조사 장치.

청구항 14

제 11 항에 있어서,
체액에 대한 조사 유니트(14)가 광이성질체-제거 유니트(18) 전에 위치하는, 체외 조사 장치.

청구항 15

제 11 항에 있어서,

체액에 대한 조사 유니트(14)가 조사 원 및 부분적으로 반투명한 유동액 저장소를 포함하는, 체외 조사 장치.

청구항 16

제 11 항에 있어서,

조사 강도가 $4\mu W/(cm^2 \cdot nm)$ 를 초과하는, 체외 조사 장치.

청구항 17

삭제

청구항 18

제 15 항에 있어서,

부분적으로 반투명한 유동액 저장소가 유동액 큐벳인, 체외 조사 장치.

청구항 19

제 11 항에 있어서,

체액에 대한 공급 유니트(16a, 16b)가 펌프인, 체외 조사 장치.

청구항 20

제 11 항에 있어서,

투석부의 체액이 혈액 또는 혈장이고, 투과부의 체액은 알부민 용액인, 체외 조사 장치.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

제 1 항 또는 제 11 항에 있어서,

인공 간 시스템과의 병용 치료에 사용되는, 체외 조사 장치.

청구항 24

제 1 항 또는 제 11 항에 있어서,

간부전 환자(P)의 치료에 사용되는, 체외 조사 장치.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- [0024] 본 발명은 수용성 광이성질체로 전환되는 빌리루빈을 함유하는 액체의 체외 조사를 위한 장치에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 인간의 빌리루빈 수치를 감소시키기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0025] 빌리루빈은 헤모글로빈의 대사산물에서 유도된 것으로서, 체내에서 1일 최대 300mg씩 생성된다. 실제로, 이는 수용성이어서 신장을 통해서 제거될 수 없다. 빌리루빈은 알부민(일명 "비공액된" 또는 "간접적" 빌리루빈)에 결합되고 이 형태로 혈액내에서 운송된다. 빌리루빈은 간에서 글루쿠론산과 반응하여 수용성 생성물(일명 "공액된" 또는 "직접적" 빌리루빈)로 전환된다. 공액된 빌리루빈은 장으로 담즙을 따라서 분비되고, 이 때 세균에 의해서 유로빌리노겐으로 불리는 생성물의 배열로 분해된다. 유로빌리노겐은 대변으로 제거되고, 부분적으로 장을 통해 재흡수된 후 신장을 통해 제거된다.
- [0026] 빌리루빈 수치의 증가는 과도한 에리트로사이트 분해, 간 이상 또는 담즙의 손상된 간 분비에 기인한다. 빌리루빈 수치가 담즙내에 글루쿠로나이드화 및 담즙으로의 분비 수준을 초과하는 경우, 혈장내 비공액된 빌리루빈(즉, 알부민에 결합) 수치가 높아지는 과빌리루빈증을 초래한다. 빌리루빈은 세포의 인지질막에 농축되고 충분히 높은 농도에서 혈액-뇌 관문(혈뇌장벽)을 통과할 수 있다. 혈청-빌리루빈 농도가 20mg/dl 이상인 경우 신경독성 영향에 대한 위험이 증가하게 된다. 성인 및 어린이에서 혈액-빌리루빈 농도의 정상 범위는 1mg/dl 이하이다. 크리글러-나잘 증후군 유형 1인 환자에서 범위는 20 내지 50mg/dl 사이이다.
- [0027] 광화학적 치료(광치료)는 빌리루빈을 극성으로, 보다 친수성 유도체로 전환시킬 수 있다. 보통 빌리루빈은 Z,Z-빌리루빈(4Z,15Z-빌리루빈)으로서 존재한다. 광치료에서의 빌리루빈의 전환은 다음 2개의 광화학적 기작이 중요하다:
- [0028] (1) 4E,15Z-빌리루빈 및 4Z,15E-빌리루빈으로 배열 변화
- [0029] (2) 4E,15Z 및 4Z,15E-사이클로빌리루빈으로 구조 변화
- [0030] 사이클로빌리루빈은 안정하지만, 빌리루빈의 다른 형태로의 변형은 Z,Z-빌리루빈으로 재전환될 수 있는 불안정한 생성물을 생성한다. 또한, 추가의 반응, 예컨대 빌리버딘으로의 광-산화 및 알부민-결합 빌리루빈에서의 광부가가 극히 드물게 발생한다(예를 들어, 문헌[S. Yasuda et al., *Pediatr. Int.* 43:270-275, 2001] 참조).
- [0031] E,Z-빌리루빈 대 Z,Z-빌리루빈의 비는 광 강도가 증가함에 따라 약 $3\mu W/(cm\ nm)^2$ 에서 약 0.3의 정체상태(광평형)에 도달할 때까지 증가한다. 사이클로빌리루빈으로의 전환은 광평형(평형점)에 도달하지 않고 광 강도가 증가함에 따라 선형 증가한다(예컨대, 문헌[S. Yasuda et al., *Pediatr. Int.* 43:270-275, 2001], 도 3 및 도 4 참조). 광이성질체화는 450 내지 530nm의 광을 조사하는 도중 발생한다.
- [0032] 실제로, Z,Z-빌리루빈은 분자내 수소 결합을 형성하므로 수-불용성이다. 반면, 광이성질체는 Z,Z-빌리루빈의 분자내 수소 결합 특성이 최소 한 위치에서 분해되므로 수용성이다. 따라서, 사이클로빌리루빈은 Z,Z-빌리루빈 보다 극성을 나타내고 보다 수용성을 나타낸다. 광이성질체는 물을 사용하여 클로로포름으로부터 추출되고, 이러한 추출은 pH를 증가시킴으로써 개선될 수 있다(예컨대, 문헌[P. Mannito et al., *Pediatr. Res.* 18:378-381, 1984] 참조). 광이성질체는 비공액된 형태로 담즙/장을 통해 제거될 수 있다. 광치료 도중 뇨중 사이클로 빌리루빈의 농도는 0.5 내지 2.5mg/dl로 관찰되었고; 담즙내 농도는 이의 2배이다. 뇨중 고유 Z,Z-빌리루빈의 농도는 정상 농도치와 비교시 실질적으로 높지 않다(<0.2mg/dl).

[0033] 신생아에게서 종종 혈액내(황달) 증가된 빌리루빈 수치가 증가하여, 매우 높은 혈장혈구비량계의 태아기 적응도중에 많은 헤모글로빈이 대사되고 간이 이에 효율적으로 기능하지 않는 현상이 관찰된다. 신생아의 황달을 치료하기 위해 확립된 방법은 피부에 청록광을 조사하는 것이다. 이 과정에서, 빌리루빈은 광이성질체화되어 장 및 신장을 통해 제거될 수 있는 수용성 형태로 전환된다. 광치료가 개시되어야 하는 혈청 빌리루빈 임계치는 신생아의 연령에 따라 15 내지 20mg/dl이 다.

[0034] 신생아 단계 이외에도, 광치료는 크리글러-나잘 증후군인 환자에게 실시된다. 이러한 환자는 효소 UDP-글루쿠로닐 전환효소가 선천적으로 결핍되어 있고, 간에서 빌리루빈을 글루쿠론산과의 공액을 통해 수용성 형태로 전환시킨다. 그러나 사춘기 시작과 함께 광치료의 효과는 떨어진다. 피부 두께 및 착색화가 증가할 뿐만 아니라 부피당 체표면적의 비율이 불리하게도 증가하므로, 성인 환자에게는 광치료의 사용이 제한된다(문헌 [J.R. Chowdhury et al., Hepatology, published by D. Zakim, TD Boyer Saunders, 2002] 참조).

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

[0035] 본 발명의 기초를 형성하는 목적은 빌리루빈을 광이성질체로 전환시키기 위해 빌리루빈을 함유한 액체를 체외 조사하기 위한 신규한 장치를 제공하는 것이다. 본 발명의 또다른 목적은 그 대응 방법을 특정하는 것이다.

[0036] 이러한 목적은 청구범위 제 1 항 및 제 11 항에 기술된 장치, 및 제 25 항에 기술된 방법에 의해 달성된다. 바람직한 양태는 종속항에 기술되었다.

발명의 구성 및 작용

[0037] 본 발명에 따라, 장치는 환자에 연결될 수 있는 제 1 라인 및 제 2 라인, 이들 제 1 라인과 제 2 라인 사이에 위치한 체액에 대한 조사 유니트, 및 제 1 라인 및/또는 제 2 라인에 위치한 체액에 대한 하나 이상의 조정가능한 공급 유니트를 포함한다. 제 1 라인이 환자로부터 회수된 체액을 지속적으로 순환시키고 체액에 대한 조사 유니트로 향하게 하도록 설계되고, 제 2 라인은 환자에게 조사된 체액을 지속적으로 순환시키도록 설계된, 장치에서 체액의 조정가능한 유동은 공급 유니트에 의해 유지된다.

[0038] 하나의 환자에 연결 가능한 라인은 환자에 직접 연결될 수 있다. 다르게는, 임의의 라인을 제공하여 환자와 제 1 라인 또는 제 2 라인 사이에 체액 접촉을 유지시킬 수 있다.

[0039] 신체 및 다른 체액에 대한 조사 유니트는 최소 부분적으로 반투명한 유동액 저장소 및 바람직하게 저장소에 인접한 조사 원을 포함한다. 조사 원은 바람직하게 430nm 초과, 더욱 바람직하게는 450 내지 530nm의 파장을 갖는 전자기 조사를 방출한다. 조사 강도는 $4\mu W/(cm^2 nm)$ 를 초과하여야 한다. 광치료의 조사 강도는 시간당 광휘(irradiance)로서 특정된다. 이 방식에서, 측정된 광휘는 감지기의 분광학적 시간격으로 세분화된다. 광치료 감지기의 시간격은 광반응이 발생하는 범위, 즉, 본 발명에서는 430 내지 530nm로 조정된다. $4\mu W/(cm^2 nm)$ 미만의 조사량은 효율적이지 않다. 부분적으로 반투명 유동액 저장소는 예를 들어, 유동액 큐벳이 될 수 있다. 유동액 저장소를 위한 최소한의 요건은 400 내지 530nm에서 우수한 반투명도를 나타내고 광화학적 반응이 일어나는 도중 체액이 큐벳에서의 공지된 지속시간을 갖도록 충분히 큰 용량을 나타내는 것이다.

[0040] 체액 및 기타 유체에 대한 조사 유니트를 통해 유체 공급물이 조정가능해지고 장치를 통과하는 체액 또는 기타 유체의 유동이 조정가능해진다. 유동률은 100 내지 500ml/분이다. 간 보조 치료에서, 유동률은 바람직하게는 300ml/분이다. 체액 공급 유니트는, 예를 들어 펌프일 수 있다.

[0041] 실제로, 빌리루빈은 전술한 장치에 의해 그의 수용성 광이성질체로 전환되나, 이 이성질체는 이 장치에 의해 제거되지 않는다.

[0042] 이를 통해, 환자가 신생아 치료와 유사하게 신장을 통해 광이성질체를 제거하는 충분한 신장 기능을 지닌 것으로 추정된다.

[0043] 추가의 양태에서, 본 발명의 장치는 빌리루빈의 광이성질체 생성물의 제거를 위한 광이성질체-제거 유니트를 특징으로 한다. 조사된 체액은 빌리루빈의 광이성질체 생성물 없이 환자에게 되돌아갈 수 있다. 본 장치는 흡착제, 투석기 및 또는 혈액 필터로서 구성될 수 있다. Z,E-빌리루빈 및 사이클로빌리루빈의 알부민으로의 결합상수는 빌리루빈의 알부민으로의 결합상수보다 명백히 작으므로, 빌리루빈 제거의 효율을 흡착제를 사용

하여 뚜렷하게 증가시킬 수 있다.

- [0044] 보다 바람직한 추가의 양태에서, 장치는 비여과부 및 여과부를 갖는 필터, 구체적으로 혈장 필터를 특징으로 한다. 비여과부는 하나 이상의 필터 재료, 예를 들어 필터 막에 의해 여과부로부터 분리된다. 이 경우, 비여과부의 유체 공급 입구는 환자에 연결 가능한 제 3 라인에 연결되고, 비여과부로부터 유체 출구는 환자에 연결 가능한 제 4 라인으로 연결되고, 여과부로부터의 유체 배출 출구는 제 1 라인에 연결되고, 여과부로부터의 체액 공급 입구는 제 2 라인으로 연결된다. 본 방식에서, 제 1 라인은 제 3 라인을 통해 환자에 연결될 수 있고, 제 2 라인은 제 4 라인을 통해 환자에게 연결될 수 있다. 혈장 필터는 필터의 앞부분에서는 여과가 발생하고(유체가 비여과부에서 여과부로 이동한다) 필터의 뒷부분에서는 역여과가 발생하도록(유체가 비여과부로부터 여과부로 이동한다), 즉 조사된 유체가 다시 환자에게 되돌아가도록 압력 구배를 갖는 것이 바람직하다.
- [0045] 필터는 혈액의 세포 성분을 보유할 수 있으나, 알부민, 알부민-결합 빌리루빈 및 추가의 소분자 물질이 통과될 것이다. 이로 인해, 알부민-빌리루빈 착체는 제 1 라인에 도달하고, 체액 조사 장치에 조사되고, 이어서 생성된 광이성질체는 제 2 라인 또는 제 4 라인을 통해 환자에게 되돌아간다. 조사는 혈장을 함유한 여과액을 갖는 부분, 및 유체가 풍부한 부분에서 발생할 수 있다. 혈장만을 함유하는 여과액의 부분을 조사하는 것이 유리한데, 이는 다른 부분에서와 같이 광이 헤모글로빈에 의한 흡수에 의해 약해지지 않기 때문이다. 다른 혈장 필터로서 혈액을 혈장 및 세포 성분으로 분리시키기 위한 세포 분리가 구성될 수 있다. 예를 들어, 세포 분리는 원심분리기일 수 있다.
- [0046] 또한, 본 발명에 따른 장치는 체액에 대한 조사 유니트 전 또는 후에 흡착제를 특징으로 한다. 이 흡착제는, 예를 들어 음이온-교환제 또는 비특이성 흡착제일 수 있다. 음이온-교환제는 빌리루빈을 결합할 수 있고, 담즙산 및 기타 이온, 비특이성 흡착제, 예를 들어 중성 수지는 다른 알루미늄-결합 독소를 보유할 수 있다.
- [0047] 본 발명에 따른 추가의 장치는 환자에 연결 가능한 제 1 라인, 제 2 라인, 및 이들 제 1 라인과 제 2 라인 사이에 위치하는 불투과성 유동액 저장소를 포함하는 도관 시스템이다. 유동액 저장소는 파장 430nm 초과, 바람직하게 450 내지 530nm에서 전자기 조사를 위한 것이다. 이는 적어도 부분적으로 반투명하다. 또한, 유체는 빌리루빈의 광화학적 전환이 발생할 수 있는 동안 유동액 저장소에서의 공지된 지속시간을 갖기에 충분히 큰 용량을 갖는다. 이 도관 시스템은, 바람직하게는 본 발명에 따른 장치에서 일회성으로 사용될 수 있다.
- [0048] 본 발명에 따른 장치는 여전히 충분한 신장 기능을 갖는 간부전 환자의 치료에 효과적으로 사용될 수 있다. 빌리루빈의 광이성질체는 신생아 치료에 사용되는 경우 신장을 통해 제거될 수 있다. 인공 간 시스템과의 병용 치료법이 유리하다. 따라서, 효소 UDP-글루쿠로닐 전환효소의 기능은 체액에 대한 조사 유니트로 크게 대체된다.
- [0049] 또한, 환자 개개인의 빌리루빈 수치를 감소시키기 위한 방법은 빌리루빈을 함유하는 체액을 환자로 부터 추출하여 체외 조사시켜 체액에 함유된 빌리루빈을 빌리루빈보다 큰 수용성을 나타내는 광이성질체 생성물로 전환시키고, 생성된 광이성질체 생성물을 함유하는 조사된 체액을 다시 환자에게 되돌아가게 하는 것이 밝혀졌다.
- [0050] 본 방법은 본 발명에 따른 전술한 양태를 통해 실시될 수 있다.
- [0051] 이 방법으로 모든 형태의 간부전에서 빌리루빈 수치 증가를 치료하고자 한다. 본 발명에 따른 방법은 단순한 도구가 사용되고, 비용면에서 효율적이며, 적용시 안정성이 중요시 되지 않는다. 본 방법은 알부민 투석 또는 빌리루빈 흡착제와 같은 간 보조 치료에 대한 현존하는 모든 방법과 간단히 조합될 수 있다. 광이성질체의 알부민에 대한 결합상수는 빌리루빈보다 작으므로, 빌리루빈 제거 효율을 뚜렷이 증가시킬 수 있다.
- [0052] 본 발명에 따른 장치의 제 1 양태를 도 1에 나타낸다. 이는 제 1 말단 및 제 2 말단을 갖는 제 1 라인(10)을 나타낸다. 라인(10)의 제 1 말단은 환자(P)에 연결될 수 있고, 제 2 말단은 체액에 대한 조사 유니트(14)에 연결된다. 제 2 라인(12) 또한 제 1 말단 및 제 2 말단을 갖는다. 제 1 말단은 유체에 대한 조사 유니트(14)에 연결되고, 제 2 말단은 환자(P)에 연결될 수 있다. 라인(10 및 12)을 통한 유속, 즉 단위 시간당 펌프된 유체 용적은 체액 공급 장치(16)에 의하여 조절된다. 체액(예: 혈액)은 라인(10)을 통하여 환자(P)로부터 지속적으로 회수되어 체액에 대한 조사 유니트(14)로 조사될 수 있다. 조사된 혈액은 제 2 라인(12)을 통하여 환자(P)에게 되돌아가도록 순환된다. 본 장치는 빌리루빈을 제거하는 동안 흡착제 물질과 같은 이물질이 환자 혈액/혈장에 영향을 미치지 않는다는 이점을 갖는다. 그러므로, 본 방법의 생체적합성은 매우 높고 예컨대 보체 활성화의 위험이 상당히 감소된다. 본 장치는 환자에 직접 연결될 수 있기 때문에, 치료 시간의

감소 및 여러 과정의 간소화(예: 혈액 인출, 조사 등)로 환자 혈액순환으로부터 빌리루빈의 매우 신속한 제거가 가능하다. 본 발명의 이 양태에서, 충분한 환자의 신장 기능 및 간의 잔여 기능이 중요하다. 그러나 본 양태는 환자의 나이로 인하여 통상적 광선요법이 제한된, 크리글러-나잘 증후군 환자에게 이상적이다.

[0053] 도 2는 도 1에 기초한, 제 2 라인(12)내 체액 조사 유니트(14) 다음에 광이성질체(18)의 제거를 위한 부가적 단위를 갖는 장치를 나타낸다. 광이성질체-제거 유니트는 흡착제, 혈액 필터 및/또는 투석기로 구성될 수 있다. 광이성질체-제거 유니트(18)가 투석기 또는 혈액 필터인 경우, 예컨대 투석 라인 또는 유체 치환 공급과 같은 부가적인 입구 및 배출 라인을 갖는다. 광이성질체는 광이성질체-제거 유니트에서 흡수되고 신장을 통하여 제거될 필요가 없으므로, 이러한 설계는 특히 불충분한 신장 기능을 갖는 환자(P)에게 유익하다.

[0054] 도 3은 도 1과 동일한 부분이 동일한 숫자로 표시된 장치의 부가적 양태를 나타낸다. 제 3 라인(24)은 제 1 말단 및 제 2 말단을 갖는다. 제 1 말단은 환자(P)에 연결될 수 있고 제 2 말단은 필터(20)의 비여과부의 유체 공급 입구(22)에 연결된다. 필터(20)는 비여과부 옆에 여과부를 갖고, 각각은 최소한 하나의 필터 재료에 의하여 서로 분리되어 있다. 제 4 라인(27)은 제 1 말단 및 제 2 말단을 갖는다. 제 1 말단은 필터(20)의 비여과부의 유체 배출 출구(26)에 연결되고 제 2 말단은 환자(P)에 연결될 수 있다. 비여과부로 유체 공급 입구(22)를 통하여 들어오는 체액은 부분적으로 여과부의 유체 배출 출구(28)를 통하여 배출될 수 있다. 여과된 체액은 그 후 제 1 라인(10)에 의하여 체액의 조사 유니트(14)로 공급되고, 그 후 제 2 라인(12)을 통해 선택적으로 광이성질체-제거 유니트(18)을 통하여 순환될 수 있다. 여과되고 조사된 체액은 다시 여과부의 유체 공급 입구(29)를 통해 필터(20)로 들어가서 비여과부의 유체 배출 출구(26)를 통해 제 4 라인으로 나온다. 비여과 체액 및 여과되고 조사되고 선택적으로 광이성질체가 없는 체액은 제 4 라인(27)에서 다시 모인다. 혈액과 같은 체액을 다루는 경우, 혈액의 모든 세포 성분은 필터(20)에 의하여 분리되므로 혈장만이 조사된다. 세포 분리기(예: 원심분리기)는 혈액을 혈장 및 세포 성분으로 분리하기 위한 필터(20)의 대안으로 사용될 수 있다.

[0055] 본 발명에서 기술한 장치의 이점은 전체 혈액의 조사와 비교할 때 제한된 조사라는 점에서 더 유효하다. 또한 헤모글로빈은 본 스펙트럼에서 광흡수를 나타내므로, 가온(warming) 또는 광반응과 같은 높은 광 강도로 야기될 수 있는 원치 않는 반응을 피할 수 있다.

[0056] 제 1 라인(10) 또는 제 2 라인(12)의 조정 유체 공급 유니트(16a) 및 제 3 라인(24) 및/또는 제 4 라인(27)의 조정 유체 공급 유니트(16b)의 사용으로, 여과부에서의 유체 유속은 비여과부에서의 유속보다 상당히 더 큰데, 즉 재순환은 여과부에서 탁월하다. 광이성질체 제거 장치는 여과된 유체가 본 단위를 통하여 수회 유통하는 경우 보다 잘 활용된다.

[0057] 필터(20)가 투석기인 경우, 알부민 용액은 투석기의 투과부에 존재한다. 그 후 빌리루빈은 알부민 없는 체액으로부터 투석기의 투과부로 확산된다. 이는 조사에 의하여 광이성질체로 전환되고 광이성질체-제거 유니트(18)에 의하여 제거되는데, 즉 광이성질체는 환자(P)에게 되돌아가지 않는다. Z,E-빌리루빈 및 사이클로빌리루빈의 알부민에 대한 결합 상수는 Z,Z-빌리루빈의 알부민에 대한 결합 상수보다 훨씬 작으므로, 이러한 광이성질체-제거 유니트(18)의 도움으로 빌리루빈은 보다 효율적으로 제거된다.

[0058] 도 4는 도 3에 기초하고 이와 유사한, 부가적이고 바람직한 양태를 나타낸다. 도 4의 양태는 체액에 대한 조사 유니트(14) 전에 제 1 라인(10)에 위치한 흡착제(30)를 갖고, 비여과 체액 및 여과되고 조사된 체액의 혼합 후 선택적인 광이성질체-제거 유니트(18)가 제 4 라인(27)에 위치한다. 기타 알부민 독소는 본 발명에서 특정한 본래의 장치와 흡착제의 조합을 통하여 장치에 결합될 수 있고, 이로써 한 단계에서 빌리루민 및 원치 않는 독소 둘다 모두가 혈액으로부터 제거될 수 있다.

[0059] 도 5는 도 3에 기초하고 이와 유사한, 부가적이고 바람직한 양태를 나타낸다. 도 5의 양태에서, 비여과 체액 및 흡착제에 의하여 처리된 여과된 유체의 혼합후 체액에 대한 조사 유니트(14)가 제 4 라인(27)에 위치한다. 더욱이, 체액에 대한 조사 유니트(14)후 선택적인 광이성질체-제거 유니트(18)가 제 4 라인(27)에 위치한다.

[0060] 도 6은 당해 기술분야에서 알려진 4Z,15Z-빌리루빈의 4E,15Z-빌리루빈 및 4Z,15E-빌리루빈으로의 광이성질체화를 나타낸다.

[0061] 도 7은 당해 기술분야에서 알려진 4Z,15E-빌리루빈의 사이클로빌리루빈으로의 광이성질체화를 나타낸다.

[0062] 도 8은 바람직하게는 37°C로 유지되는 수욕(50)을 갖는 본 발명에 따른 장치의 생체의 실험 설계를 나타낸다. 수욕(50)은 빌리루빈/HSA 용액(54) 및 완충 용액(52)을 포함한다. 라인, 유체에 대한 조사 유니트(60) 및 혈액 필터(56)를 통한 지속적 유동이 펌프(58)에 의하여 성취된다. 유체 유동의 방향을 화살표로 나타낸다.

유체에 대한 조사 유닛은 조사 원(60b) 및 큐벳으로서의 동맥 버블 챔버(60b)로 구성된다. 빌리루빈/HSA 용액의 용적은 실험하는 동안, 유체 용적으로서, 거의 일정하게 유지되고, 이는 펌프(58)에 의하여 혈액 필터(56)의 후부(유동 방향에 관계됨)로부터 펌핑되어 나오고, 펌프(58)에 의하여 수송된 완충 용액(52)으로 치환된다. 그 후 혈액 필터(56)로부터 펌핑되어 나온 여과액(64)을 측정할 수 있다.

[0063] 결론적으로, 본 발명은 상기 양태를 기초로 기술되나, 이와 관련된 특정 특성 및 요소는 다른 양태의 적용에서 발견될 수 있고, 새로운 양태에 추가될 수 있음을 이해하여야 한다.

[0064] 실시예

[0065] 도 8에 나타낸 바와 같이 빌리루빈/HSA 용액(빌리루빈: 시그마(Sigma)사의 Prod. No. B4126; HSA: 드라이아이히(Dreieich) 소재의 바이오테스트 파마 게엠바하(Biotest Pharma GmbH)사의 인간 혈청 알부민) 25ml를 15mg/100ml 농도의 빌리루빈 및 30g/l 농도의 알부민과 함께 동맥 버블 챔버(프레제니우스(Fresenius)사의 슈라우흐셋(Schlauchset) FA 104), 유체 조사 유닛의 부분 및 직렬 혈액 필터(프레제니우스사의 F3)를 통하여 100ml/분의 유속으로 재순환시켰다. 또한, 여과액을 혈액 필터의 후 여과액 어댑터로부터 펌핑시켰다. 본 실험 동안 빌리루빈/HSA 용액의 용적을 거의 일정하게 유지하기 위해, 수소-탄산염-완충 용액(BC-F 8.4% 및 SK-F 003 농도로 생산됨)을 빌리루빈/HSA 순환의 정맥부에서 동일한 유동으로 치환시켰다.

[0066] 시그마 생성물내 6%로 함유된, 빌리루빈 III a 및 XIII a의 수용성 비생리학적 이성체를 제거하기 위하여, 실험의 첫 50분 동안 조사를 하지 않는다. 그 후, 435nm를 초과하는 빛이 통과되도록 향상된 룬-패스 필터(투에빈겐(Tuebingen) 소재의 아하에프 아날리젠테크닉(AHF Analysentechnik)사의 스퍼필터(Sperrfilter) GC 435)를 갖춘 냉광원(쇼트(Schott)사의 KL 1500)으로 160분 동안 조사하였다. 조사량은 $E_{410-485} = 5.25 \text{ mW/cm}^2$ ($70 \mu\text{W}/(\text{cm}^2 \cdot \text{nm})$)가 되도록 하였다. 여과액내 사이클로빌리루빈의 농도를 10cm 조사도의 큐벳내 440nm 파장에서 분광광도계로 측정하였다.

[0067] 도 9는 혈액 여과 실험동안 여과액내 사이클로빌리루빈의 농도 곡선을 나타낸 것이다. 측정된 소멸을 그 농도에서 사이클로빌리루빈의 소멸 계수($e = 33000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)의 공지된 값으로 보정하였다.

[0068] 본 실험은 암소에서 첫 50분 과정 동안 비생리학적 이성체로부터 빌리루빈의 분출을 나타낸다. 조사 원이 켜진 후, 분당 $1.1 \times 10^{-4} \text{ mg}/100\text{ml}$ 의 농도로 뚜렷한 증가가 관찰된다. 필터내의 농도는 조사후 빌리루빈/HSA 용액중의 유리(즉, 알부민에 결합되지 않은) 광이성질체의 농도에 대응한다.

[0069] 본 실험을 통해, 유리 광이성질체가 알부민에 결합된 빌리루빈의 조사로부터 발생하고, 이러한 광이성질체는 혈액 필터에 의하여 제거될 수 있음을 알 수 있다. 따라서, 체외 빌리루빈 광선 요법의 원칙이 입증된다.

발명의 효과

[0070] 본 발명은 빌리루빈을 함유하는 체액의 체외 조사 장치 및 그 방법에 관한 것으로, 본 장치는 빌리루빈을 제거하는 동안 흡착제 물질과 같은 이물질이 환자 혈액/혈장에 영향을 미치지 않는다는 이점을 갖는다. 그러므로 본 방법의 생체적합성은 매우 높고, 예컨대 보체 활성화의 위험이 상당히 감소된다. 또한, 본 장치는 환자에 직접 연결되어 치료 시간을 감소시키고 여러 과정(예: 혈액 인출, 조사 등)을 간소화시킬 수 있으므로, 환자 혈액순환으로부터 빌리루빈을 매우 신속히 제거할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0001] 도 1은 제 1 라인(10), 제 2 라인(12), 체액에 대한 조사 유닛(unit)(14) 및 체액에 대한 공급 유닛(16)을 갖는, 본 발명에 따른 장치의 바람직한 양태를 도식적으로 나타낸 구성도이다.

[0002] 도 2는 제 1 라인(10), 제 2 라인(12), 체액에 대한 조사 유닛(14), 체액에 대한 공급 유닛(16) 및 광이성질체-제거 유닛(18)을 갖는, 본 발명에 따른 장치의 추가의 바람직한 양태를 도식적으로 나타낸 구성도이다.

[0003] 도 3은 제 1 라인(10), 제 2 라인(12), 체액에 대한 조사 유닛(14), 체액에 대한 공급 유닛(16a, 16b), 광이성질체-제거 유닛(18), 필터/세포 분리기(20), 제 3 라인(24), 제 4 라인(27), 비여과부의 유체 공급

입구(22), 비여과부의 유체 배출 출구(26), 여과부의 유체 배출 출구(28) 및 여과부의 유체 공급 입구(29)를 갖는, 본 발명에 따른 장치의 추가의 바람직한 양태를 도식적으로 나타낸 구성도이다.

[0004] 도 4는 제 1 라인(10), 제 2 라인(12), 체액에 대한 조사 유닛(14), 체액에 대한 공급 유닛(16a, 16b), 광이성질체-제거 유닛(18), 필터/세포 분리기(20), 제 3 라인(24), 제 4 라인(27), 비여과부의 유체 공급 입구(22), 비여과부의 유체 배출 출구(26), 여과부의 유체 배출 출구(28), 여과부의 유체 공급 입구(29) 및 흡착제(30)를 갖는, 본 발명에 따른 장치의 추가의 바람직한 양태를 도식적으로 나타낸 구성도이다.

[0005] 도 5는 제 1 라인(10), 제 2 라인(12), 체액에 대한 조사 유닛(14), 체액에 대한 공급 유닛(16a, 16b), 광이성질체-제거 유닛(18), 필터/세포 분리기(20), 제 3 라인(24), 제 4 라인(27), 비여과부의 유체 공급 입구(22), 비여과부의 유체 배출 출구(26), 여과부의 유체 배출 출구(28), 여과부의 유체 공급 입구(29) 및 흡착제(30)를 갖는, 본 발명에 따른 장치의 추가의 바람직한 양태를 도식적으로 나타낸 구성도이다.

[0006] 도 6은 4Z,15Z-빌리루빈의 4E,15Z-빌리루빈 및 4Z,15E-빌리루빈으로의 광이성질체화를 나타낸 것이다.

[0007] 도 7은 4Z,15E-빌리루빈의 사이클로빌리루빈으로의 광이성질체화를 나타낸 것이다.

[0008] 도 8은 혈액 필터 방식에서 빌리루빈 광치료에 대한 실험 설계를 도식적으로 나타낸 것이다(실시예 1).

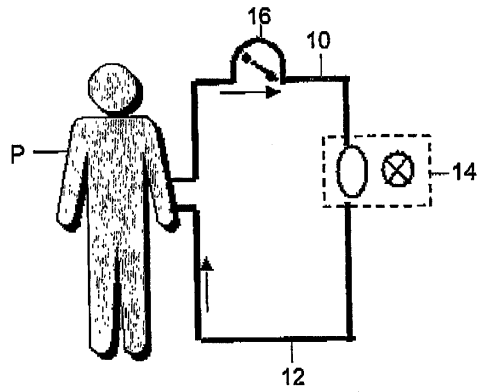
[0009] 도 9는 조사 도중 실시예 1에서의 여과액 중의 사이클로빌리루빈의 농도 곡선을 나타낸 것이다.

[0010] 도면의 주요부분에 대한 부호의 설명

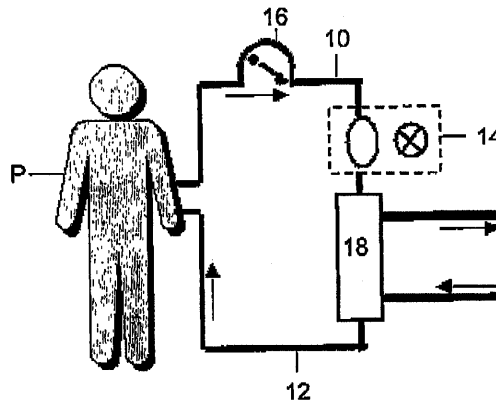
- [0011] 10 제 1 라인
- [0012] 12 제 2 라인
- [0013] 14 체액 및 기타 유체에 대한 조사 유닛
- [0014] 16 체액 및 기타 유체에 대한 공급 유닛
- [0015] 18 광이성질체-제거 유닛
- [0016] 20 필터/세포 분리기/투석기/혈액 필터
- [0017] 22 비여과 또는 투석부의 필터/투석기/혈액 필터의 유체 공급 입구
- [0018] 24 제 3 라인
- [0019] 26 비여과 또는 투석부의 필터/투석기/혈액 필터의 유체 배출 출구
- [0020] 27 제 4 라인
- [0021] 28 여과 또는 투과부의 필터의 유체 배출 출구
- [0022] 29 여과 또는 투과부의 필터/투석기/혈액 필터의 유체 공급 입구
- [0023] 30 흡착제

도면

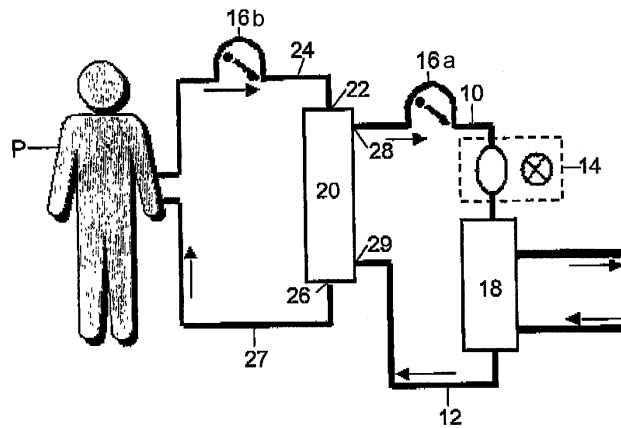
도면1



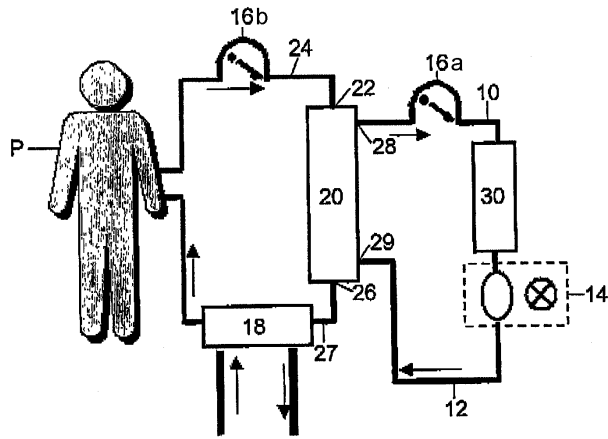
도면2



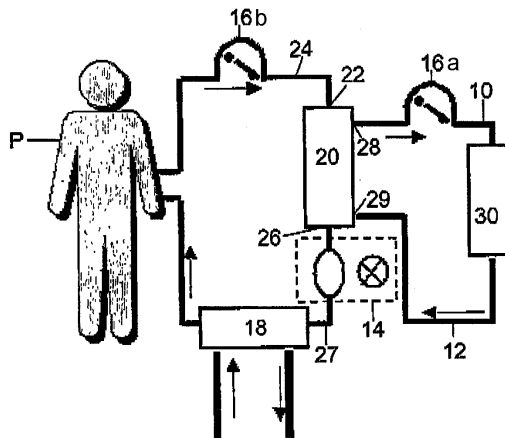
도면3



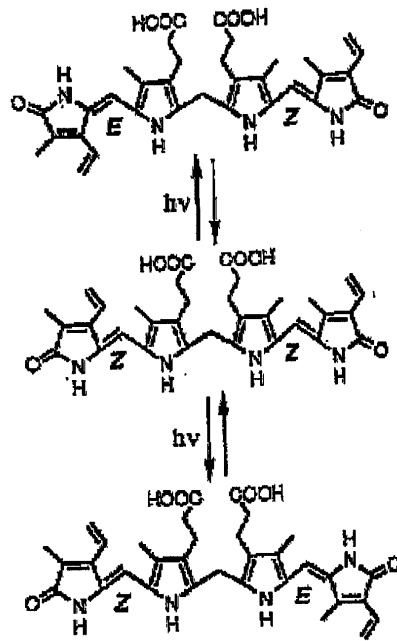
도면4



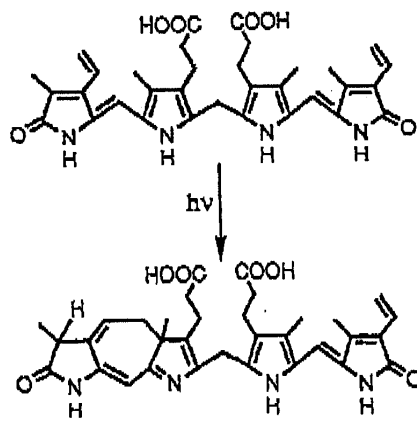
도면5



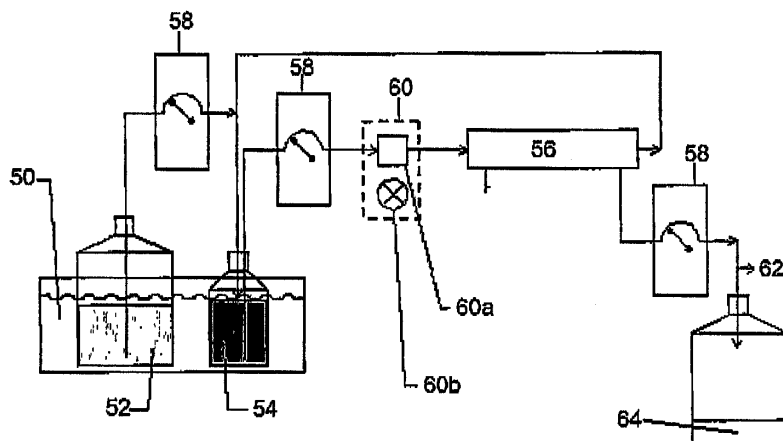
도면6



도면7



도면8



도면9

