



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104053461 A

(43) 申请公布日 2014. 09. 17

(21) 申请号 201280059591. 9

(22) 申请日 2012. 12. 05

(30) 优先权数据

61/567, 104 2011. 12. 05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 06. 03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/067971 2012. 12. 05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/086011 EN 2013. 06. 13

(71) 申请人 查尔斯斯塔克布料实验室公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 杰弗里·T·伯恩斯坦

约瑟夫·L·查莱斯特 J·C·萧

T·克尼亚泽娃 E·金姆

A·埃普施特恩 V·科拉查拉马

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理有限公司 11280

代理人 郭广迅

(51) Int. Cl.

A61M 1/16 (2006. 01)

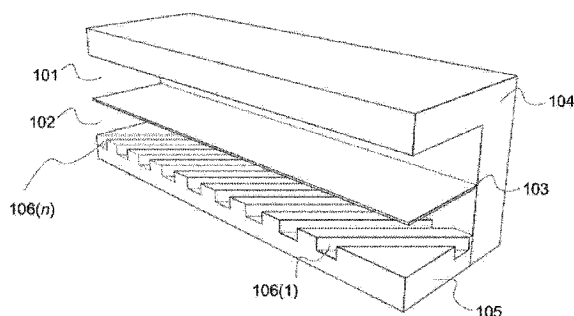
权利要求书2页 说明书6页 附图9页

(54) 发明名称

用于降低微流体肺辅助装置中的血液注入体积和膜表面积的方法

(57) 摘要

本发明公开了用于使血液氧合的装置和方法。所述装置包括多个被动混合元件,所述被动混合元件导致流体当其流经该装置时混合。被动混合元件连续地将新的红血球暴露于可以发生氧合的流动通道的部分。因此,在一些实施方案中,当与常规的氧合方法和装置相比时,所述装置和方法使用更少的血液充入装置并允许实质更短的流动通道使血液氧合。



1. 一种微流体氧合装置,其包括:

在其中限定第一氧气流动通道的第一聚合物层;

在其中限定第一血液流动通道的第二聚合物层,所述第一血液流动通道与第一氧气流动通道重叠,并且所述第一血液流动通道进一步包括在第一血液流动通道的第一壁上或第一壁内形成的至少一个被动混合元件,所述被动混合元件配置成重新分配流经通道内的第一血液流动通道的流体;和

在通道的重叠部分分隔第一氧气流动通道和第一血液流动通道的膜,所述膜允许第一氧气流动通道和第一血液流动通道之间的连通。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述被动混合元件是直脊、有角脊、V形管、圆顶、圆锥体、凹陷或柱中的一个。

3. 根据权利要求1所述的装置,其中第一流体流经第一氧气流动通道,且第二流体流经第一血液流动通道。

4. 根据权利要求3所述的装置,其中所述第一流体为氧气且第二流体为脱氧合的血液。

5. 根据权利要求1所述的装置,其中所述被动混合元件的高度或深度小于第一血液流动通道的高度的约30%。

6. 根据权利要求1所述的装置,其中所述第一血液流动通道的第一壁为第一血液流动通道的底部。

7. 根据权利要求1所述的装置,其中所述第一血液流动通道的高度为约10至100微米。

8. 根据权利要求1所述的装置,其中所述膜厚度为约10至约50微米。

9. 根据权利要求1所述的装置,其中所述第一氧气流动通道和所述第一血液流动通道的长度为约1mm至约50mm。

10. 根据权利要求1所述的装置,其中所述第一血液流动通道的宽度为约100微米至200微米。

11. 根据权利要求1所述的装置,其中所述膜对氧气和二氧化碳是可渗透的。

12. 根据权利要求1所述的装置,其中所述第一血液流动通道的壁涂覆有抗凝剂。

13. 根据权利要求1所述的装置,其中所述装置包括第二血液流动通道,所述第二血液流动通道通过第二渗透膜与第一氧气流动通道分隔。

14. 用于使脱氧合的血液氧合的方法,所述方法包括:

提供微流体装置,所述微流体装置包括限定第一氧气流动通道的第一聚合物层;限定第一血液流动通道的第二聚合物层,所述第一血液流动通道进一步包括在第一血液流动通道的表面中或表面上形成的至少一个被动混合元件;和分隔第一氧气流动通道和第一血液流动通道的膜,所述膜允许第一氧气流动通道和第一血液流动通道之间的连通;

将部分脱氧合的血液引入所述微流体装置的近端;

使氧气流经所述第一氧气流动通道;

使部分脱氧合的血液流经所述第一血液流动通道;和

在所述微流体装置的远端接收氧合的血液。

15. 根据权利要求14所述的方法,进一步包括:

收集来自患者的部分脱氧合的血液；

使部分脱氧合的血液流经第一血液流动通道以使血液再氧合；和

使再氧合的血液返回到患者。

16. 根据权利要求 15 所述的方法,进一步包括当部分脱氧合的血液流经第一血液流动通道时,从部分脱氧合的血液中去除二氧化碳。

17. 根据权利要求 14 所述的方法,进一步包括使氧气从第一方向流经第一氧气流动通道。

18. 根据权利要求 14 所述的方法,进一步包括使血液在与第一方向相反的第二方向上流经第一血液流动通道。

19. 根据权利要求 14 所述的方法,进一步包括使血液以 4-5L/min 流经第一血液流动通道。

20. 根据权利要求 14 所述的方法,进一步包括使氧气以约 150-200mL/min 的速率转移到血液中。

用于降低微流体肺辅助装置中的血液注入体积和膜表面积的方法

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2011 年 12 月 5 日提交的第 61/567, 104 号美国临时专利申请的优先权, 将其全部内容引入本文作为参考。

[0003] 发明背景

[0004] 血液氧合系统用于短期呼吸支持, 如在冠状动脉旁路移植手术过程中, 或用于急性呼吸窘迫综合征患者。在目前的系统中, 通过将氧气泵送通过内部的中空纤维并将血液泵送通过包封内部纤维的更大的外部纤维来使血液氧合。内部纤维的壁对氧气是可渗透的, 并允许血液在内部纤维附近氧合。目前的氧合系统保持血液层流, 仅允许红血球在渗透膜的紧邻处内氧合。

[0005] 发明内容概述

[0006] 根据本发明的一个方面, 微流体氧合装置包括限定第一氧气流动通道的第一聚合物层。该装置还包括限定第一血液流动通道的第二聚合物层。该第一血液流动通道与第一氧气流动通道重叠, 并且所述两个通道被渗透膜分隔, 所述渗透膜允许通道之间在重叠部分连通。另外, 第一血液流动通道进一步包括沿着至少一个壁的至少一个被动混合元件。被动混合元件被配置成重新分配流经通道内的第一血液流动通道的流体。

[0007] 在一些实施方案中, 被动混合元件是直脊、有角脊、V 形管道、圆顶、圆锥体、凹陷或柱中的一个。在一些实施方案中, 第一流体, 如氧气, 流经第一氧气流动通道, 且第二流体, 如血液, 流经第一血液流动通道。

[0008] 在一些实施方案中, 被动混合元件的高度或深度小于第一血液流动通道的高度的约 30%, 且被动混合元件并入第一血液流动通道的底部。在其他实施方案中, 第一血液流动通道的高度为约 10 至 100 微米, 且膜厚度为约 10 至约 50 微米。在其他实施方案中, 第一氧气流动通道和所述第一血液流动通道的长度为约 1mm 至约 50mm, 且它们的宽度为约 100 微米至 200 微米。

[0009] 在其他实施方案中, 膜对氧气和二氧化碳是可渗透的。在其他实施方案中, 第一血液流动通道的壁涂覆有抗凝剂。在其他实施方案中, 装置包括第二血液流动通道, 所述第二血液流动通道通过第二渗透膜与第一氧气流动通道分隔。

[0010] 根据本发明的另一个方面, 用于使脱氧合血液氧合的方法包括提供微流体装置, 所述微流体装置包括限定第一氧气流动通道的第一聚合物层和限定第一血液流动通道的第二聚合物层。所述第一血液流动通道还包括至少一个被动混合元件。膜分隔第一氧气流动通道和第一血液流动通道且允许第一氧气流动通道和第一血液流动通道之间的连通。该方法还包括将部分脱氧合的血液引入所述微流体装置的近端, 并使部分脱氧合的血液流经所述装置。另外, 该方法包括使氧气流经所述第一氧气流动通道。最后, 在所述微流体装置的远端接收氧合的血液。

[0011] 在一些实施方案中, 该方法还包括收集来自患者的部分脱氧合的血液, 使部分脱氧合的血液流经第一血液流动通道以使血液再氧合, 和使再氧合的血液返回到患者。在其

他实施方案中,该方法还包括当部分脱氧合的血液流经第一血液流动通道时,从部分脱氧合的血液中去除了二氧化碳。

[0012] 在其他实施方案中,该方法还包括使氧气从第一方向流经第一氧气流动通道,并使血液在与第一方向相反的第二方向上流经第一血液流动通道。在一些实施方案中,使血液以 4-5L/min 流经第一血液流动通道,并且使氧气以约 150-200mL/min 的速率转移到血液中。

[0013] 附图简要描述

[0014] 技术人员将懂得本文描述的附图仅出于说明目的。应懂得在一些情况下,所描述的实施方案的多个方面可以夸大或放大显示以帮助理解所描述的实施方案。在附图中,同样的参考符号一般地是指多个图中同样的特征、功能相似和 / 或结构相似的元件。附图不必成比例,而可以在说明教导的原理时进行强调。附图不旨在以任何方式限制本教导的范围。参考以下附图,从以下说明性描述中可以更好地理解系统和方法,其中:

[0015] 图 1A 是根据本发明的一个说明性实施方案的用于使血液氧合的装置的等距视图;

[0016] 图 1B 是根据本发明的一个说明性实施方案的用于使血液氧合的装置的剖视图;

[0017] 图 1C 是根据本发明的一个说明性实施方案的如图 1 描绘的使血液氧合的装置的端视图;

[0018] 图 2 是说明在根据本发明的一个说明性实施方案的无被动混合元件的血液氧合装置中的血液流动型态的横断面视图;

[0019] 图 3 是说明在根据本发明的一个说明性实施方案的如图 1A-1C 描绘的具有被动混合元件的血液氧合装置中的血液流动型态的横断面视图;

[0020] 图 4A-J 是根据本发明的一个说明性实施方案的如图 1 描绘的血液氧合装置的示例性被动混合元件的顶视图和等距视图;和

[0021] 图 5 是根据本发明的一个说明性实施方案的用于使用如图 1 描绘的血液氧合装置使脱氧合的血液氧合的方法的流程图。

[0022] 详细描述

[0023] 由于所描述的概念不限于任何具体的实施方式,因此以上引入的以及在以下更详细地讨论的各种概念可以以多种方式中的任一种实施。具体实施方案和应用的实例主要出于说明性目的而提供。

[0024] 本文中描述的本系统一般地涉及用于使血液氧合的系统和方法。因此,在多个实施方案中,本发明涉及当血液流经血液氧合装置时,通过被动混合血液来使血液氧合。在某些实施方案中,该装置包括在装置的一个壁上的多个被动元件以混合流动的血液。

[0025] 图 1A 和 1B 显示血液氧合装置 100 的等距视图及其剖视图。在以下更加详细而简要的描述,装置 100 包括第一流动通道 101,其通过透气膜 103 与第二流动通道 102 分隔。第二流动通道 102 的底部 105 包括被动混合元件 106。流动通道 101 和 102 制造在聚合物基底 104 内。

[0026] 如图 1A 和 1B 所说明和以上讨论的,装置 100 包括制造在聚合物基底 104 内的第一流动通道 101 和第二流动通道 102。在一些实施方案中,聚合物基底 104 为热塑性塑料,如聚苯乙烯或聚酰亚胺;生物可降解的聚酯,如聚己酸内酯 (PCL);或软弹性体,如聚癸二

酸甘油酯 (PGS)。在其他实施方案中,基底 104 为聚二甲硅氧烷 (PDMS)、聚 (N- 异丙基丙烯酰胺)。在其他实施方案中,基底 104 包括非聚合物材料,例如但不限于,陶瓷;金属;玻璃;由例如碳或氧化锌形成的纳米管或纳米线;或其他非聚合物材料。

[0027] 在一些实施方案中,使用例如光刻技术、注射模塑、直接微加工、深 RIE 刻蚀、热压印或其任意组合将装置 100 和被动混合元件 106 制造在基底 104 中。

[0028] 第一流动通道 101 通过膜 103 与第二流动通道 102 连通。在一些实施方案中,膜 103 对离子、分子、细胞或其任意组合是可渗透或半渗透的。例如,膜 103 可以允许氧气从第一流动通道 101 传递到第二流动通道 102,并允许二氧化碳从第二流动通道 102 传递到第一流动通道 101。然而,在一些实施方案中,膜 103 对红血球是不可渗透的。在一些实施方案中,膜 103 由半多孔或多孔材料制造,所述材料如聚醚砜或 PDMS。在其他实施方案中,膜 103 通过静电纺丝聚合物以产生柔性的多孔聚合物网来产生。

[0029] 装置 100 的第一流动通道 101 和第二流动通道 102 基本上彼此平行地运行,并且如上所述的,在重叠部分被膜 103 分隔。在一些实施方案中,第一流动通道 101 包括三个平滑的壁,第四个壁为膜 103。在其他实施方案中,装置 100 包括在第一流动通道 101 的左侧、右侧和 / 或以上的另外的流动通道。在这些实施方案的一些中,第一流动通道 101 还通过渗透膜 103 与这些另外的流动通道分隔。在其他实施方案中,第一流动通道配置为用于气体流动。例如,可以使氧气流经第一流动通道 101。在其他实施方案中,第一流动通道 101 配置成使液体流动。例如,流动的第一流动通道可以配置成流动血液。

[0030] 第二流动通道 102 包括沿着通道的至少一个壁的至少一个被动混合元件 106。在装置 100 的实施方案中,底部 105 包括被动混合元件 106(1)-106(n)。在其他实施方案中,第一或第二流动通道的任何壁可以包括被动混合元件 106。在一些实施方案中,包括被动混合元件 106 的底部或其他壁 (或多个壁) 是可替换的,使得被动混合元件的不同配置可以用于不同的流体。在其他实施方案中,装置 100 或其组件是一次性的。

[0031] 如下所述,在一些实施方案中,被动混合元件包括多个脊、通道、突出物或其任意组合。在一些实施方案中,被动混合元件 106(1)-106(n) 跨越流动通道的全长。在其他实施方案中,混合元件 106 仅覆盖流动通道 102 的总长度的子部分。在其他实施方案中,被动混合元件 106(1)-106(n) 集合在一起。例如,流体流动通道 102 可以包含沿着流动通道 102 的第一部分的第一种类型的被动混合元件 106,以及沿着流动通道 102 的第二部分的第二种类型的被动混合元件 106。

[0032] 图 1C 说明了装置 100 的端视图。在一些实施方案中,装置 100 制造成顶部组件 104(a) 和底部组件 104(b),所述顶部组件 104(a) 和底部组件 104(b) 单独制造并组装以形成装置 100。在一些实施方案中,使用粘合剂使组件 104(a)、104(b) 和膜 103 彼此连接。例如,装置 100 的组件可以使用化学粘合剂、等离子体粘合和 / 或通过将组件夹在一起结合在一起。在其他实施方案中,装置 100 制造成单一连续单元。例如,装置 100 可以通过注射模塑产生。在其他实施方案中,顶部部分 104(a) 和底部部分 104(b) 通过注射模塑形成。在一些实施方案中,在制造装置 100 后,使用抗凝剂涂覆通道。在其他实施方案中,抗凝剂包埋在聚合物基底 104 中。

[0033] 在一些实施方案中,被动混合元件 106 的高度或深度为流动通道 102 的总高度的约 5% 至约 10%、约 10% 至约 20% 或约 20% 至 30%。在一些实施方案中,在通道中的每个

被动混合元件具有相同的高度或深度。而在其他实施方案中,被动混合元件的高度或深度沿着流动通道 102 的长度变化。

[0034] 在一些实施方案中,第一流动通道 101 和第二流动通道 102 的宽度、高度和长度是相同的。在其他实施方案中,不同的流动通道之间的一个或所有尺寸是不同的。在一些实施方案中,流动通道的高度为约 10 微米至 25 微米、约 25 微米至 50 微米或约 50 微米至 100 微米。在一些实施方案中,膜 103 的厚度为约 10 微米至 25 微米、约 25 微米至 50 微米或约 50 微米至 100 微米。在一些实施方案中,流动通道的长度为约 1mm 至 10mm、约 10mm 至 50mm 或约 50mm 至 100mm 并且宽度为约 100 微米至 200 微米、200 微米至 500 微米或约 500 微米至 1cm。

[0035] 图 2 说明在没有被动混合元件类似物的情况下,流体可以如何流经血液氧合装置。图 2 说明没有沿着底部 105(b) 的被动混合元件的血液氧合装置 201。在该实例中,当脱氧合的血液(白色圆圈)流经第二流动通道 202 时,氧气流经第一流动通道 201。第二流动通道 201 中的血液以层流模式 203 流动。当血细胞流动到基本接近膜 204 时,其变得氧合(灰色圆圈)。在一些实施方案中,由于氧气扩散仅可以发生在基本接近膜 204 的距离处,因此沿着第二流动通道 202 的底部流动的血液部分可以从来不得变得氧合。

[0036] 相反地,图 3 说明血液如何流经与血液氧合装置 100 相似的血液氧合装置 300。装置 300 的底部 105 包括许多被动流动元件 106。这些被动流动元件 106 在通道 102 的流体中产生非层流流动 301。在一些实施方案中,这在通道 102 中产生混沌流。例如,在一些实施方案中,被动混合元件 106 驱使流体从流体流动通道 102 的底部朝向膜 103。在一些实施方案中,被动混合元件 106 在流动通道中产生旋流。例如,被动混合元件 106 可以产生膛线效应(rifling effect),其导致流体在流动通道 102 中向下流动时涡旋。在一些实施方案中,装置 100 诱导在流体内混合,而不诱导对流体的组分的机械性创伤。例如,装置 100 的被动混合元件 106 可以驱使血液朝向膜 103,而不导致红血球出血或凝结。

[0037] 如在图 3 中所说明的,与不包括被动混合元件 106 的装置 200 相比,具有被动混合元件 106 的装置 300 能够在装置长度的更短的跨距中使血液完全氧合。这允许比没有该被动混合元件的通道更短的通道,从而允许装置注入(prime)更少的血液。

[0038] 图 4A-J 显示被动混合元件 106 的可能的非限定性实例的顶视图和等距视图。图 4A 和 4B 说明交替的人字形图案。该设计由人字形图案组成,其中所述人字形图案的中心在流动通道 102 的整个长度上从流动通道的一侧转移到另一侧。在一些实施方案中,交替的人字形图案导致流动通道中的流体进入流动通道并开始在第一方向上旋转。然后,当流动的流体遇到转移的人字形图案时,流体被迫在与第一旋转方向相反的方向上旋转。例如,流体可以以层流方式流动进入通道 102,然后当流体遇到连续的抵消人字形图案时,在顺时针方向和逆时针方向旋转之间交替转换。在一些实施方案中,每个人字形图案中 V 形的数量和/或组群的数量配置成在给定的装置 100 的长度上产生具体水平的混合。在一些实施方案中,人字形图案不交替,而沿着流动通道的延续是恒定的。在这些实施方案的一些中,人字形图案的中心在通道的中心,而在其他实施方案中,图案的中心相对于通道是偏离中心的。

[0039] 如图 4C 和 D 所说明的,在一些实施方案中,流体的混合是使用斜脊产生的。与上述人字形图案类似,在一些实施方案中,斜脊图案还产生流体的涡旋旋转,所述流体的涡旋旋转驱使流体从流体流动通道的底部朝向渗透膜 103。在一些实施方案中,斜脊和人字形

图案的角度为约 35 至约 55 度。在一些实施方案中,脊之间的间隔为约 50 微米至约 100 微米、约 100 微米至 150 微米或约 150 至约 200 微米。在一些实施方案中,脊的间隔为 2π / (通道的宽度),使得诱导的旋转的直径小于通道的宽度或深度。在一些实施方案中,以上实施方案的脊是圆形的。

[0040] 在其他实施方案中,被动混合元件 106 设计为产生驱使流体朝向膜 103 的涡旋和其他高压和低压区域。例如,与图 3 的说明性实施方案类似,图 4E 和 4F 包括多个脊。在一些实施方案中,脊间隔约 20 微米至约 50 微米、约 50 微米至 100 微米或约 100 微米至 500 微米。

[0041] 在一些实施方案中,被动混合元件可以是但不限于,柱、堆 (mound)、斜坡、凹陷、圆锥体或其任意组合。图 4G-4J 说明了可能的柱和堆实施方案。在图 4G 和 4H 中说明的实施方案中,每行柱与之前的行偏移。这导致流体除了驱使流体向上以外还横向混合。在其他实施方案中,如在图 4I 和 4J 中所说明的,被动混合元件与在之前的行中的被动混合元件对齐。

[0042] 图 5 是用于使用微流体装置使血液氧合的方法 500 的流程图。首先,提供了微流体装置 (步骤 501)。然后,将部分脱氧合的血液引入微流体装置的近端 (步骤 502)。使部分脱氧合的血液流经微流体装置的第一通道 (步骤 503),并使氧气流经微流体装置的第二通道 (步骤 504)。最后,从微流体装置的远端收集氧合的血液 (步骤 505)。

[0043] 如以上所阐述的,并且参照图 1,用于使部分脱氧合的血液氧合的方法 500 从提供微流体装置开始 (步骤 501)。在一些实施方案中,微流体装置与上述的装置 100 相似。在其他实施方案中,微流体装置包括多个氧气通道和 / 或多个血液流动通道。在其他实施方案中,微流体装置是与装置 100 相似的一系列装置。在一些实施方案中,装置配置成允许约 500-1000mL/min、约 1-4L/min 或约 4-5L/min 的血液流动。在一些实施方案中,装置配置成以约 160 至约 200mL/min 的速率将氧气转移到血液中。

[0044] 接下来,使血液氧合的方法 500 继续将部分脱氧合的血液引入微流体装置的近端 (步骤 502)。在一些实施方案中,直接从患者收集血液并引入装置。例如,装置可以在手术过程中使血液氧合的心肺旁路系统的部分。在其他实施方案中,血液被收集、储存并随后在稍后的时间氧合。例如,血液可以在血液驱动的过程中收集,然后在输注到患者中之前氧合。在一些实施方案中,通过外部泵将血液主动泵送经过装置,并且在其他实施方案中通过患者的心脏将血液泵送经过装置。

[0045] 方法 500 继续使部分脱氧合的血液流经第一血液流动通道 (步骤 503)。如上所述,装置包括至少一个被动混合元件,所述被动混合元件在血液经过装置的长度时在通道内诱导混合。在一些实施方案中,使用血液稀释剂 (blood thinning agent) 使血液稀释,所述血液稀释剂如香豆素或肝素。在一些实施方案中,血液流动通道的壁涂覆有抗凝剂。

[0046] 响应于使血液流经第一血液流动通道,方法 500 继续使氧气流经第一氧气流动通道 (步骤 504)。参照图 1,血液流动通道和氧气流动通道通过渗透膜分隔。氧气扩散通过膜,当血液沿着通道长度向下流动时使其氧合。在一些实施方案中,通过与上述的被动混合元件相似的被动混合元件连续使血液在通道内混合。在一些实施方案中,通过连续将不同的红血球暴露于氧气扩散可以发生的膜附近的区域,连续混合允许给定体积的脱氧合的血液更有效地氧合。在其他实施方案中,膜对二氧化碳是可渗透的,并且起初在脱氧合的血液

内的二氧化碳扩散进入氧气流动通道。在其他实施方案中,使氧气和血液流经在不同末端起始的微流体装置。例如,血液可以在近端进入装置,并且氧气可以在装置的远端进入装置。

[0047] 方法 500 继续在微流体通道的远端收集氧合的血液。在一些实施方案中,氧合的血液直接输注回患者,所述血液是从所述患者收集的。在其他实施方案中,血液被收集并储存用于稍后的输注或实验。

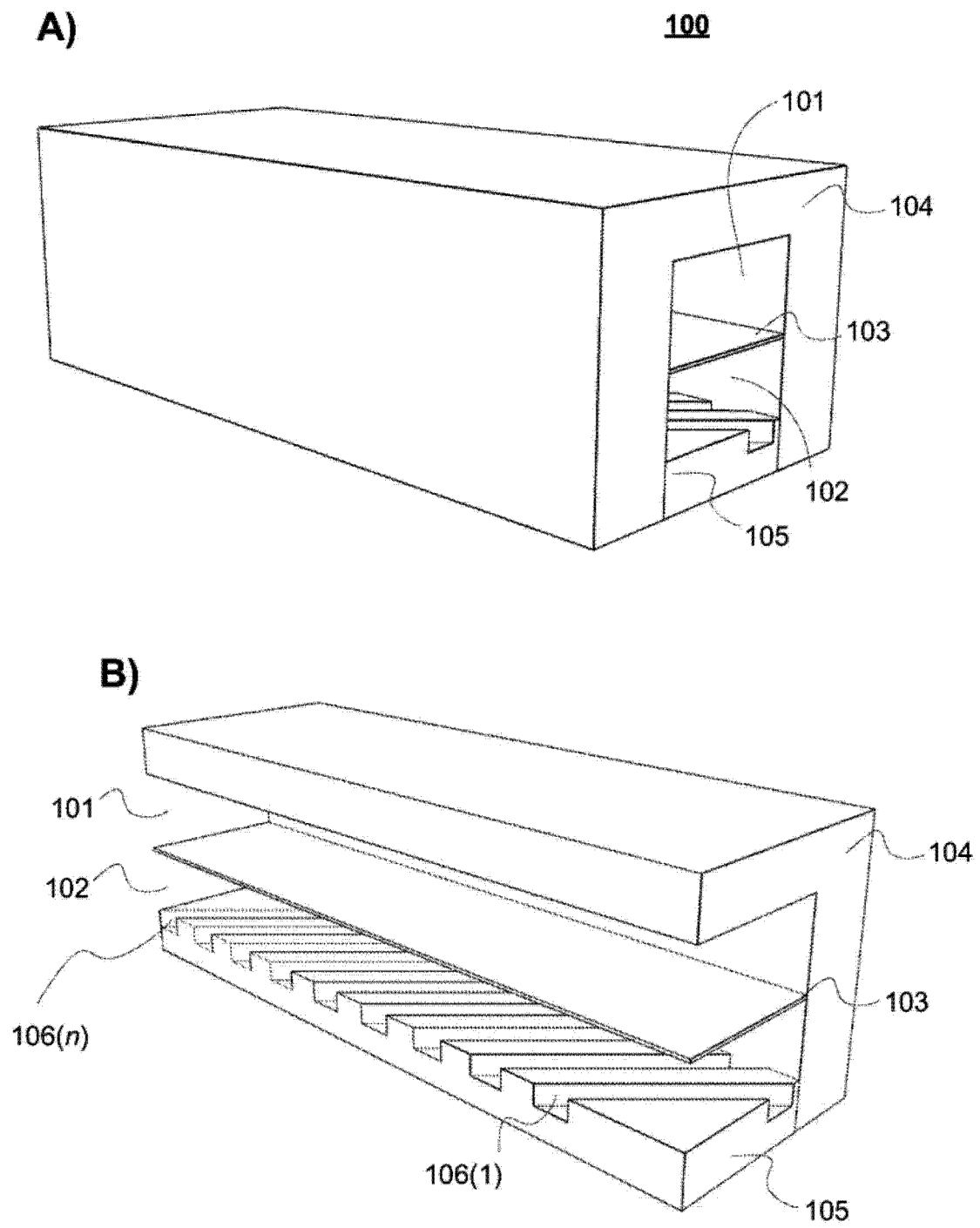


图 1

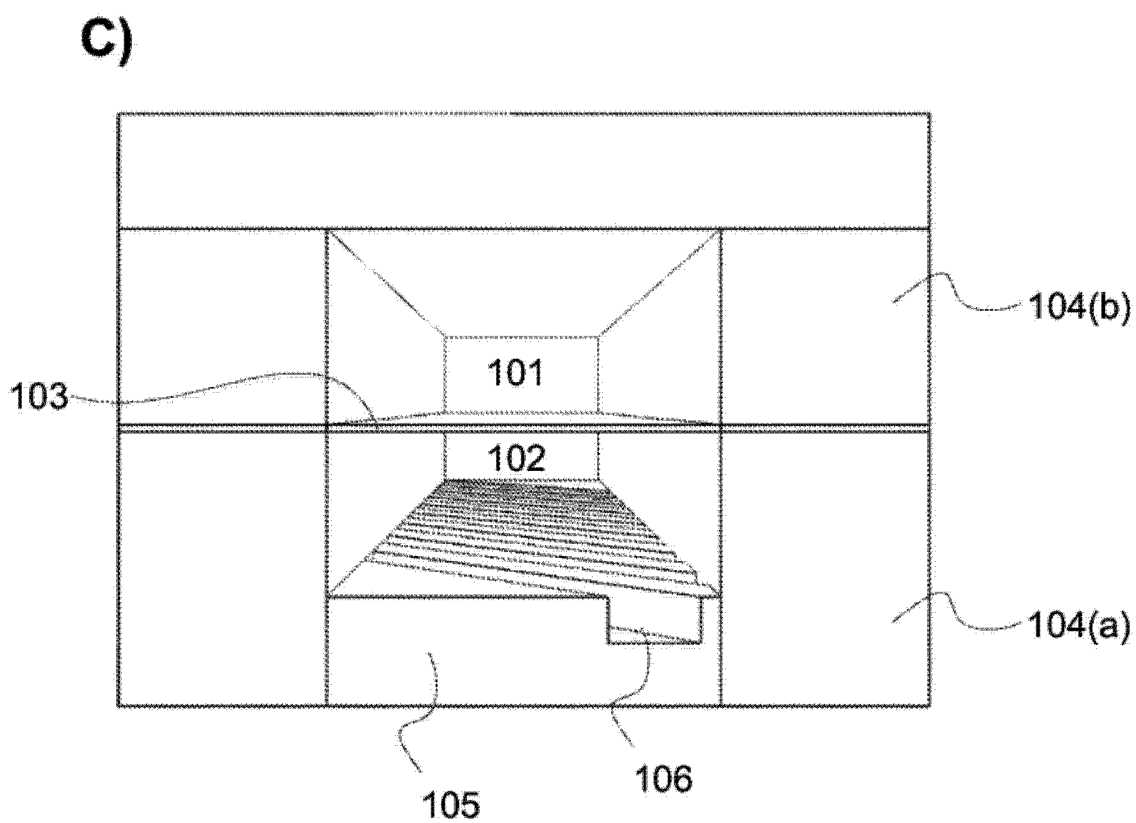


图 1

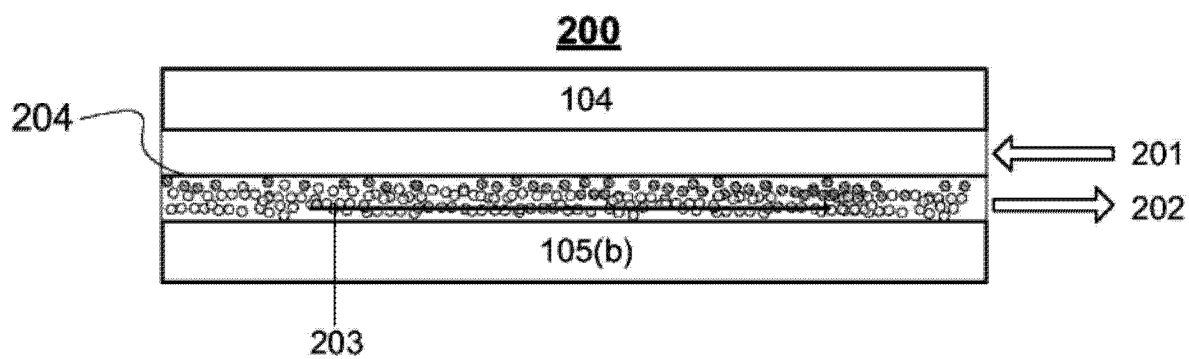


图 2

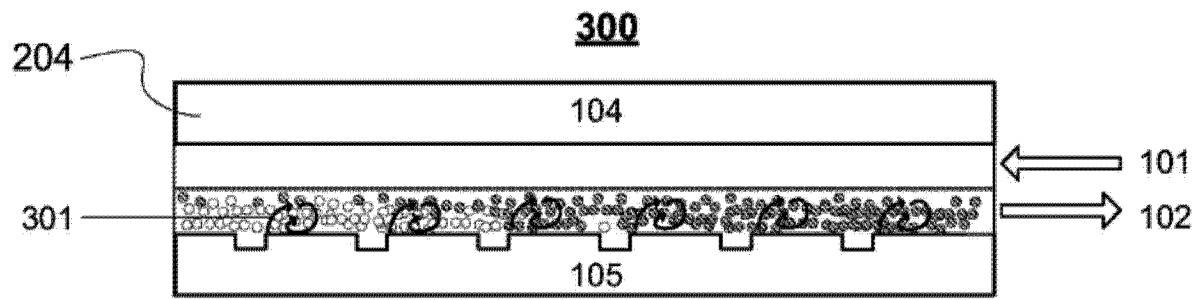


图 3

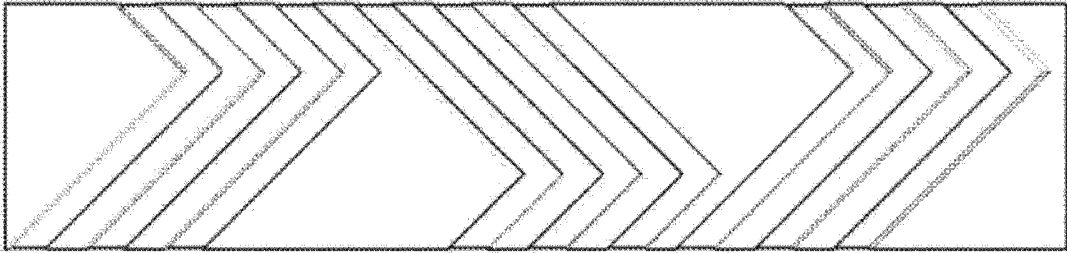
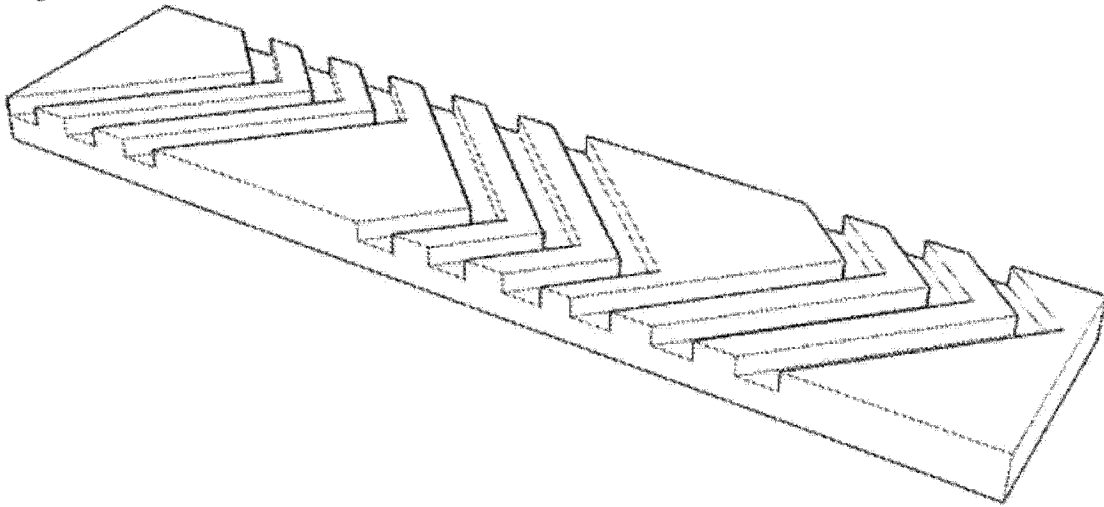
A)**B)**

图 4

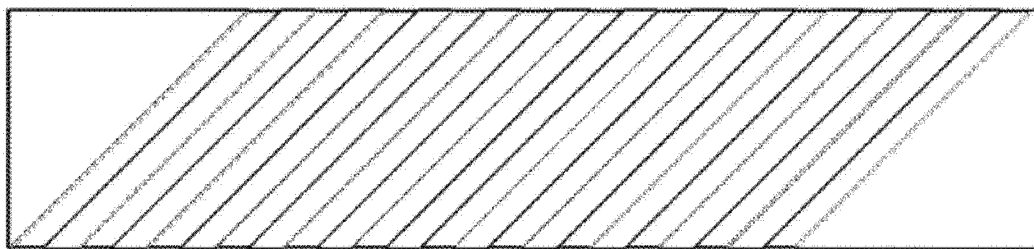
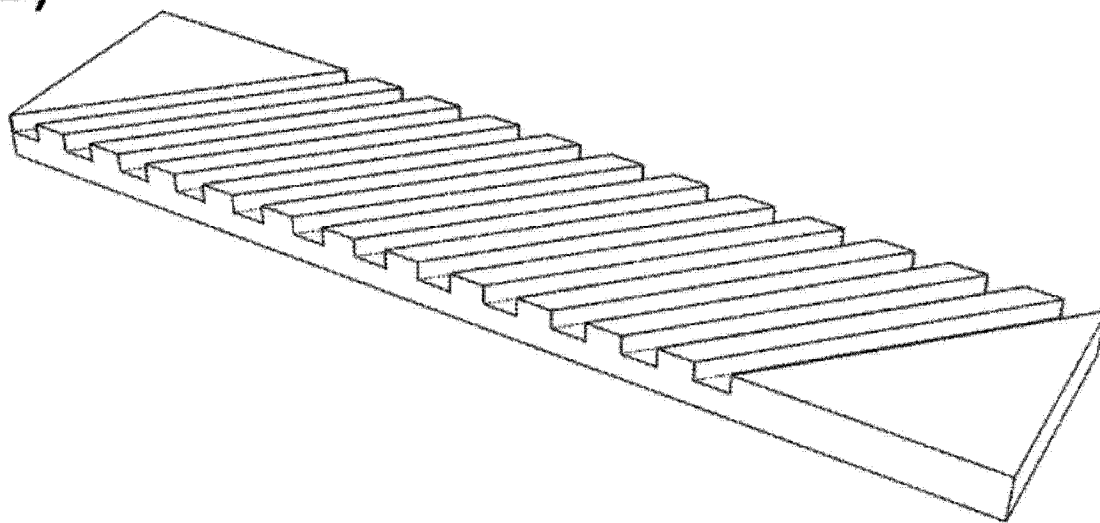
C)**D)**

图 4

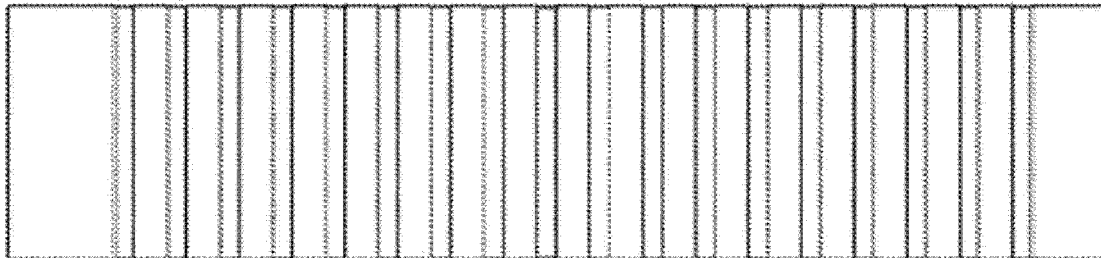
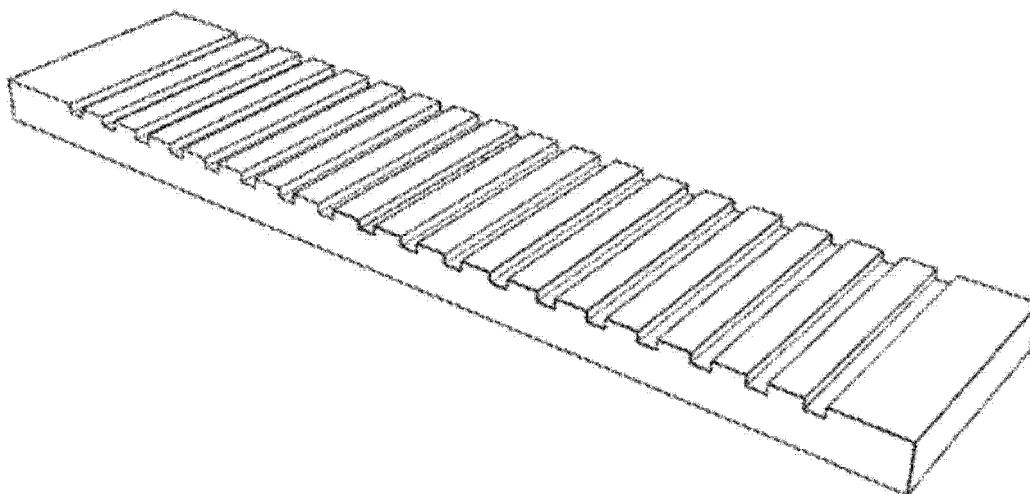
E)**F)**

图 4

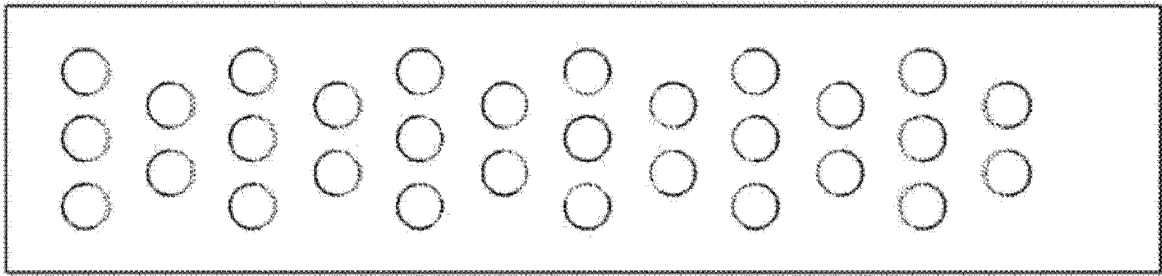
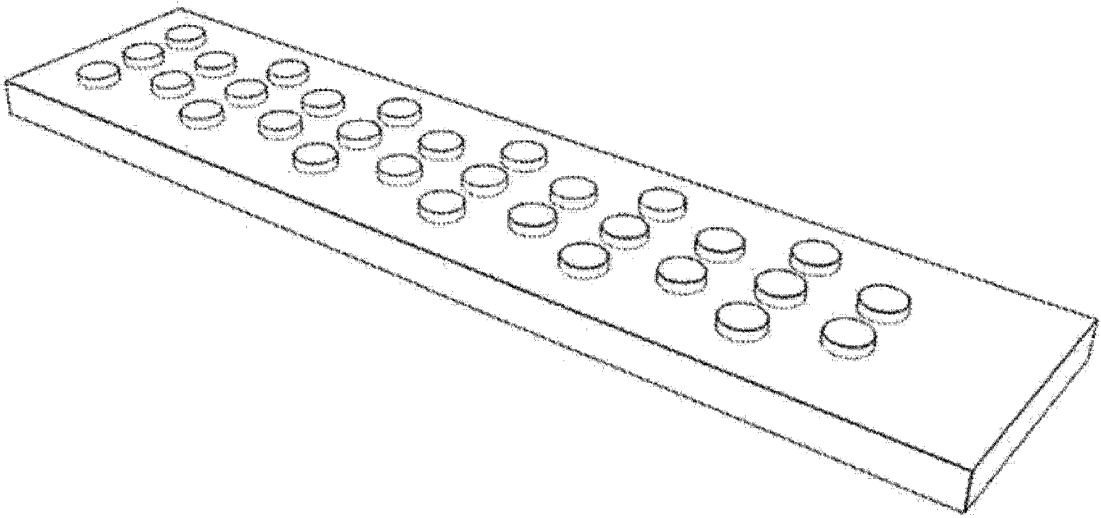
G)**H)**

图 4

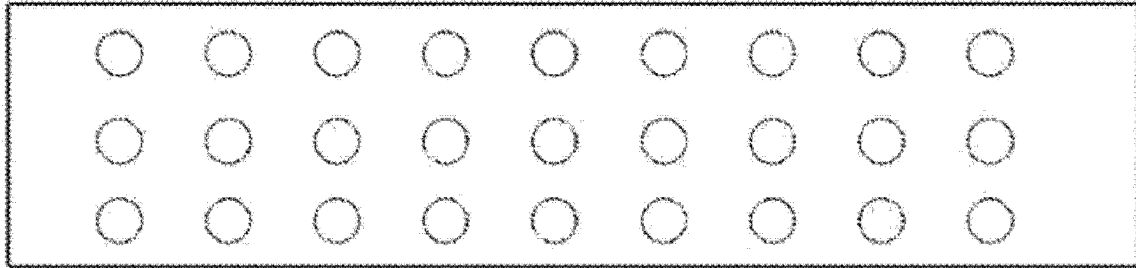
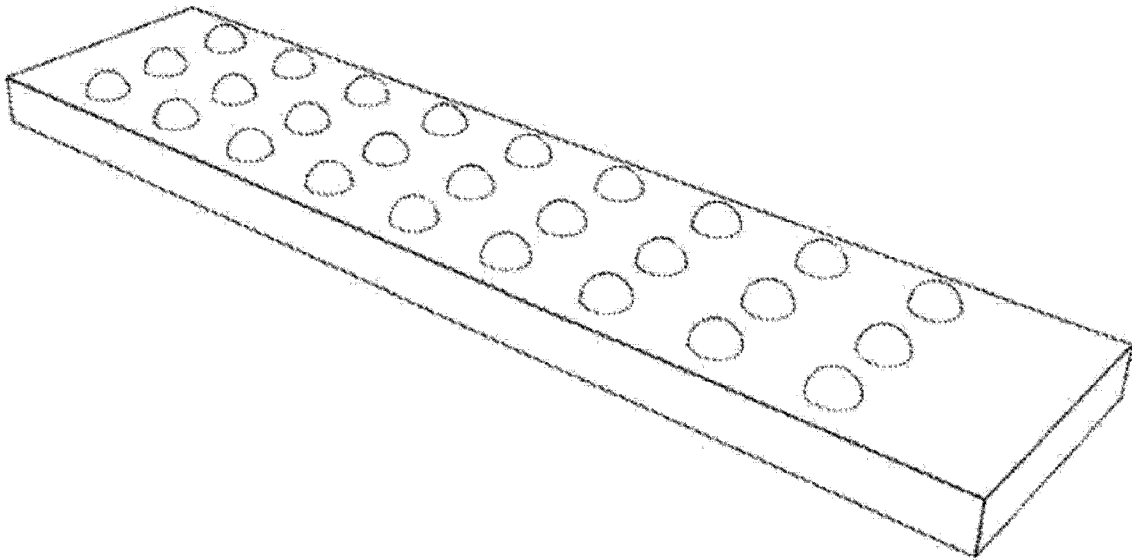
I)**J)**

图 4

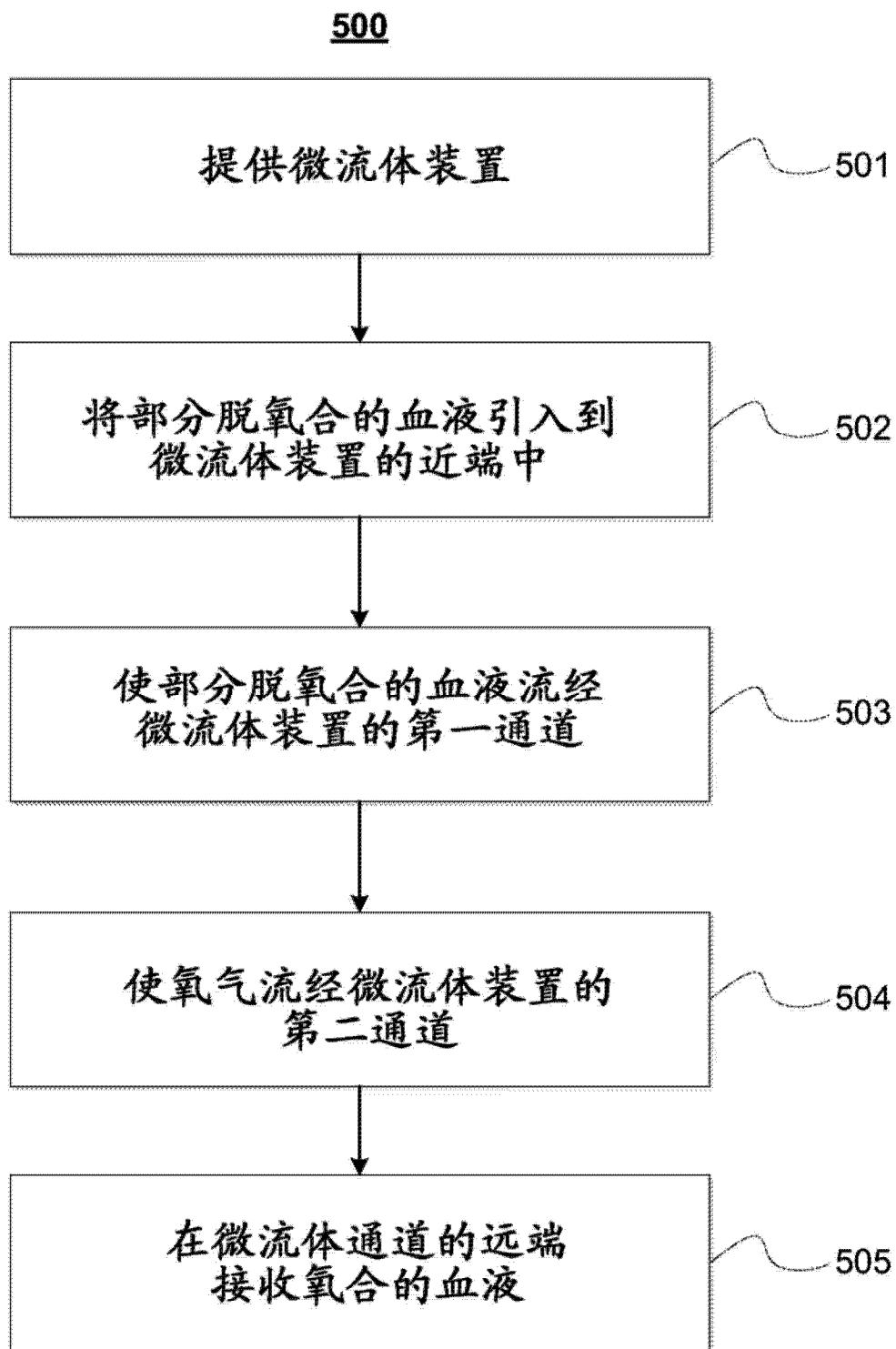


图 5