(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-517095
(P2024-517095A)
(43)公表日　令和6年4月19日(2024.4.19)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61M 1/16 (2006.01)		A61M	1/16	185	4C077
		A61M	1/16	110	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全39頁）

(21)出願番号　特願2023-563056(P2023-563056)
(86)(22)出願日　令和4年3月28日(2022.3.28)
(85)翻訳文提出日　令和5年11月14日(2023.11.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/022141
(87)国際公開番号　WO2022/240488
(87)国際公開日　令和4年11月17日(2022.11.17)
(31)優先権主張番号　63/188,624
(32)優先日　令和3年5月14日(2021.5.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　508180910
フレセニウス メディカル ケア ホールディングス インコーポレーテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02451－1457 ウォルサム ウィンター ストリート 920
(74)代理人　110003708
弁理士法人鈴榮特許綜合事務所
(72)発明者　ドイル、マシュー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 02451－1457、ウォルサム、ウィンター・ストリート 920、フレセニウス メディカル ケア ホールディングス インコーポレーテッド気付
(72)発明者　ジマーマン、ロバート・アンソニー
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　二次膜を除去するための体外デバイスおよび方法

(57)【要約】
体外血液処置中に透析器の半透膜上に形成された二次膜を除去するための体外血液処置デバイスおよび方法が提供される。体外血液処置デバイスは、透析液が透析器送込みラインを通り、透析液チャンバを通り、透析器排出ラインに入って流れるように、透析液出口弁が開いている第１の動作モードで動作する。体外血液処置デバイスは、半透膜から二次膜を除去するために第２の動作モードで動作する。第２の動作モード中、透析液出口弁は、透析液が透析器排出ラインを流れることを防止されるように、ある持続時間にわたり閉じられる。ある量の透析液が透析液チャンバから半透膜を介して通過し血液チャンバに入るバックフラッシュ手順が生じる。
【選択図】図１

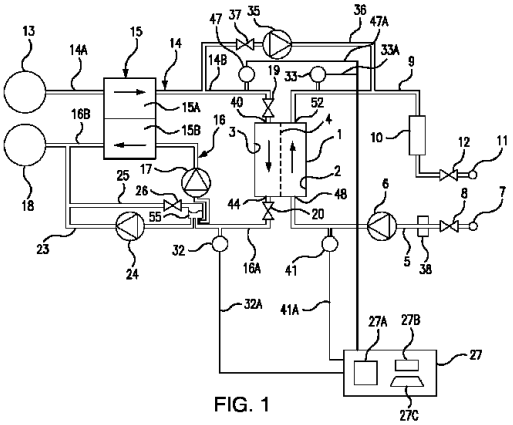


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
体外血液処置デバイスであって、
血液チャンバ、透析液チャンバ、透析液入口、透析液出口、および半透膜を備える透析器と、ここで、前記血液チャンバおよび前記透析液チャンバは、前記半透膜によって互いに分割されており、
前記透析液入口に通じ、透析液を前記透析液チャンバに供給するように構成された透析器送込みラインと、
前記透析液出口から遠ざかり、透析液を前記透析液チャンバから運び出すように構成された透析器排出ラインと、
透析液を、前記透析器送込みラインを通して前記透析液チャンバに圧送し、前記透析液チャンバから前記透析器排出ラインを通して出すように構成された透析液ポンプと、
透析液出口弁と、
血液を前記透析器を通して前記血液チャンバに圧送するように構成された血液ポンプと、
バランシングチャンバと、前記バランシングチャンバに通じ、透析液を透析液供給源から前記バランシングチャンバ内に供給するように構成されたバランシング送込みラインと、前記バランシングチャンバから遠ざかり、透析液を前記バランシングチャンバからドレインへと運び出すように構成されたバランシング排出ラインとを備えるバランシングデバイスと、
を備え、
前記透析器送込みラインは、前記バランシングチャンバから延び、透析液を前記バランシングチャンバから前記透析液チャンバに供給するように構成され、前記透析器排出ラインは、前記バランシングチャンバに通じ、透析液を前記透析液チャンバから前記バランシングチャンバ内に供給するように構成されており、
前記透析液ポンプ、前記血液ポンプ、またはその両方は、前記体外血液処置デバイスの第１の動作モードおよび前記体外血液処置デバイスの第２の動作モードで動作するように構成されており、
前記第１の動作モードは、透析液が前記透析器送込みラインを通り、前記透析液チャンバを通り、前記透析器排出ラインに入って流れるように、前記透析液出口弁が開いている構成で動作し、
前記第２の動作モードは、ある持続時間にわたり前記透析液出口弁が閉じられ、透析液が前記透析器排出ラインを流れることを防止され、ある量の透析液が前記透析液チャンバから前記半透膜を介して通過し前記血液チャンバに入る構成で動作する、
体外血液処置デバイス。
【請求項２】
前記透析液ポンプおよび前記血液ポンプは、第１の動作速度および第２の動作速度で動作するように構成され、前記透析液ポンプおよび前記血液ポンプは、前記第１の動作モード中はそれらそれぞれの第１の動作速度で動作し、前記第２の動作モード中はそれらそれぞれの第２の動作速度で動作するように構成されている、請求項１に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項３】
動作状態と非動作状態とが切り替えられるように構成された限外濾液ポンプをさらに備え、前記動作状態では、前記限外濾液ポンプは、液体を前記血液チャンバから前記半透膜を介して前記透析液チャンバ内に引き込み、前記透析液チャンバから引き出し、前記限外濾液ポンプは、前記第２の動作モードにおいて前記非動作状態に切り替えられる、請求項１に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項４】
前記透析液出口弁の下流で前記透析器排出ラインから分岐する限外濾過ラインをさらに備え、前記限外濾液ポンプは、前記限外濾過ライン上に配設される、請求項３に記載の体

外血液処置デバイス。
【請求項５】
前記限外濾過ポンプは、前記第２の動作モード中に導入された透析液の量と同等の量の液体を前記血液チャンバから除去するために、前記第１の動作モードの少なくともある時間フレーム中はより速い速度で動作するように構成されている、請求項３に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項６】
プロセッサと、前記プロセッサと通信し、センサデータを生成するように構成されたセンサとをさらに備え、前記プロセッサは、前記センサデータを処理し、処理された前記センサデータに基づいて、ある時間フレームの間、前記体外血液処置デバイスを前記第１の動作モードから前記第２の動作モードに切り替えるように構成されている、請求項１に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項７】
前記プロセッサは、一次動作時間フレームにわたり最初の第１の動作モード段階を実行するように構成され、前記最初の第１の動作モード段階は、処置の開始時に始まり、前記プロセッサは、前記動作時間フレームが満了すると、前記体外血液処置デバイスを第１の動作モードから前記第２の動作モードに切り替えるように構成されている、請求項６に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項８】
前記プロセッサは、一次動作時間フレームにわたり最初の第１の動作モード段階を実行するように構成され、前記最初の第１の動作モード段階は、プライミングの開始時に始まり、前記プロセッサは、前記動作時間フレームが満了すると、前記体外血液処置デバイスを第１の動作モードから前記第２の動作モードに切り替えるように構成されている、請求項６に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項９】
前記プロセッサは、プライミングの間ある頻度で、前記体外血液処置デバイスを一連の複数の動作モードにおける前記第１の動作モードと前記第２の動作モードとで交互させるように構成され、前記複数の動作モードの各々は、それぞれの動作時間フレームを備える、請求項８に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項１０】
前記プロセッサは、少なくとも１つのデバイス設定変数、少なくとも１つのデバイス出力変数、またはその両方に基づいて前記一次動作時間フレームを修正するように構成され、前記少なくとも１つのデバイス出力変数は、前記センサデータによって決定される、請求項７に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項１１】
プロセッサと、前記プロセッサと通信し、センサデータを生成するように構成されたセンサとをさらに備え、前記プロセッサは、前記センサデータを処理し、処理された前記センサデータに基づいて、ある時間フレームの間、前記体外血液処置デバイスを前記第１の動作モードから前記第２の動作モードに切り替えるように構成され、前記プロセッサは、一次動作時間フレームにわたり最初の第２の動作モード段階を実行するように構成され、前記プロセッサは、前記一次動作時間フレームが満了すると、前記体外血液処置デバイスを前記第２の動作モードから前記第１の動作モードに切り替えるように構成され、前記プロセッサは、少なくとも１つのデバイス設定変数、少なくとも１つのデバイス出力変数、またはその両方に基づいて前記一次動作時間フレームを修正するように構成され、前記少なくとも１つのデバイス出力変数は、前記センサデータによって決定される、請求項１に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項１２】
前記少なくとも１つのデバイス設定変数は、処置のタイプ、置換液流量、限外濾過流量、血液流量、透析器タイプ、補充液ボーラス量、またはそれらの組合せのうちの少なくとも１つを備える、請求項１１に記載の体外血液処置デバイス。

【請求項１３】
前記少なくとも１つのデバイス出力変数は、尿素クリアランス、限外濾過係数、静脈圧、膜間圧力差、実行数、ヘマトクリット値、またはそれらの組合せのうちの少なくとも１つを備える、請求項１１に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項１４】
前記プロセッサは、処置の間ある頻度で前記体外血液処置デバイスを一連の複数の動作モードにおける前記第１の動作モードと前記第２の動作モードとで交互させるように構成され、前記複数の動作モードの各々は、それぞれの動作時間フレームを備える、請求項７に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項１５】
前記プロセッサは、少なくとも１つのデバイス設定変数、少なくとも１つのデバイス出力変数、またはその両方に基づいて、前記頻度および前記それぞれの動作時間フレームの各々のうちの少なくとも１つを修正するように構成され、前記少なくとも１つのデバイス出力変数は、前記センサデータによって決定される、請求項１４に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項１６】
前記少なくとも１つのデバイス設定変数は、処置のタイプ、置換液流量、限外濾過流量、血液流量、透析器タイプ、補充液ボーラス量、またはそれらの組合せのうちの少なくとも１つを備える、請求項１５に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項１７】
前記少なくとも１つのデバイス出力変数は、尿素クリアランス、限外濾過係数、静脈圧、膜間圧力差、実行数、ヘマトクリット値、またはそれらの組合せのうちの少なくとも１つを備える、請求項１５に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項１８】
前記プロセッサは、（１）処置の間に複数の時間間隔で限外濾過係数を決定するためにセンサデータを処理することと、（２）前記限外濾過係数の変化を閾値と比較することと、（３）前記閾値を超えたときに、前記体外血液処置デバイスを前記第１の動作モードから前記第２の動作モードに切り替えることを早めることと、を行うように構成されている、請求項７に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項１９】
前記センサは、前記血液チャンバから流出する血液の圧力を検出するように構成された第１の圧力センサと、前記透析液チャンバから流出する透析液の圧力を検出するように構成された第２の圧力センサとを少なくとも備える、請求項１８に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項２０】
前記プロセッサは、式Ｉにしたがって計算される時間間隔の満了時に、前記第１の動作モードから第２の動作モードに切り替えるようにプログラムされており、

式Ｉ：　$T_i = T_B \cdot R_n \cdot Q_s \cdot Q_{uf} \cdot Q_b \cdot X_d \cdot P_v \cdot P_{tm}$

ここにおいて、T_iはバックフラッシュ前の時間間隔であり、T_Bはベース時間であり、R_nは実行数修正係数（ｃｍ）であり、Q_sは補充液速度と補充液が前記血液に前記透析器の前で導入されるかそれとも前記透析器の後で導入されるかとに基づくｃｍであり、Q_{uf}はＵＦ速度に基づくｃｍであり、Q_bは血液流量に基づくｃｍであり、X_dは透析器のタイプに基づくｃｍであり、P_vは静脈圧に基づくｃｍであり、P_{tm}は膜間圧力差に基づくｃｍである、請求項７に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項２１】
前記血液チャンバと流体連通する体外血液回路をさらに備え、前記血液チャンバは、血液チャンバ入口および血液チャンバ出口をさらに備え、前記体外血液回路は、血液ポンプと、前記血液チャンバ入口に通じる血液供給ラインと、前記血液チャンバ出口から遠ざかる血液除去ラインとを備え、前記血液ポンプは、血液を、前記血液供給ラインおよび前記血液チャンバ入口を通して前記血液チャンバ内に圧送し、前記血液チャンバから前記血液

チャンバ出口および前記血液除去ラインを通して出すように構成されている、請求項１に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項２２】
前記血液ポンプは、前記第１の動作モード中と比較して前記第２の動作モード中速度を低減するように構成されている、請求項２１に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項２３】
前記血液ポンプは、前記第２の動作モード中は停止するように構成されている、請求項２１に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項２４】
置換液ラインと、前記置換液ライン上に配設された置換液ポンプとをさらに備え、前記置換液ラインは、前記透析液送込みラインから分岐し、前記血液除去ラインと合流し、前記置換液ポンプは、前記第１の動作モード中は流体を前記透析液送込みラインから前記置換液ラインを通して前記血液除去ラインに圧送するように構成され、前記置換液ポンプは、前記第２の動作モード中は停止するように構成されている、請求項２１に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項２５】
前記血液チャンバと流体連通する体外血液回路をさらに備え、前記体外血液回路は血液ポンプを備え、前記血液ポンプは前記プロセッサによって制御され、前記プロセッサは、前記第１の動作モード中と比較して前記第２の動作モード中ポンプ速度を低減するように構成されている、請求項７に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項２６】
前記少なくとも１つの透析液ポンプと前記透析液出口弁との間に配設された空気分離チャンバをさらに備える、請求項１に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項２７】
透析液の量は３ｍｌ～２０ｍｌである、請求項１に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項２８】
透析液の量は３ｍｌ～６ｍｌである、請求項１に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項２９】
体外血液処置デバイスであって、
血液チャンバ、透析液チャンバ、透析液入口、透析液出口、および半透膜を備える透析器と、ここで、前記血液チャンバおよび前記透析液チャンバは、前記半透膜によって互いに分割されており、
前記透析液入口に通じ、透析液を前記透析液チャンバに供給するように構成された透析器送込みラインと、
前記透析液出口から遠ざかり、透析液を前記透析液チャンバから運び出すように構成された透析器排出ラインと、
透析液を、前記透析器送込みラインを通して前記透析液チャンバに圧送し、前記透析液チャンバから前記透析器排出ラインを通して出すように構成された透析液ポンプと、
透析液出口弁と、
を備え、
前記透析液ポンプは、前記体外血液処置デバイスの第１の動作モードおよび前記体外血液処置デバイスの第２の動作モードで動作するように構成されており、
前記第１の動作モードは、透析液が前記透析器送込みラインを通り、前記透析液チャンバを通り、前記透析器排出ラインに入って流れるように、前記透析液出口弁が開いている構成で動作し、
前記第２の動作モードは、ある持続時間にわたり前記透析液出口弁が閉じられ、透析液が前記透析器排出ラインを流れることを防止され、ある量の透析液が前記透析液チャンバから前記半透膜を介して通過し前記血液チャンバに入る構成で動作し、
前記第２の動作モードは、３０秒以下の時間フレームにわたり連続的に実行され、
前記時間フレーム中に前記透析液チャンバから前記半透膜を介して前記血液チャンバに

通過する透析液の量は、３ｍｌ～２０ｍｌである、体外血液処置デバイス。
【請求項３０】
バランシングチャンバと、前記バランシングチャンバに通じ、透析液を透析液供給源から前記バランシングチャンバ内に供給するように構成されたバランシング送込みラインと、前記バランシングチャンバから遠ざかり、透析液を前記バランシングチャンバからドレインへと運び出すように構成されたバランシング排出ラインとを備えるバランシングデバイスをさらに備え、前記透析器送込みラインは、前記バランシングチャンバから延び、透析液を前記バランシングチャンバから前記透析液チャンバに供給するように構成され、前記透析器排出ラインは、前記バランシングチャンバに通じ、透析液を前記透析液チャンバから前記バランシングチャンバ内に供給するように構成されている、請求項２９に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項３１】
前記透析液ポンプおよび血液ポンプは、第１の動作速度および第２の動作速度で動作するように構成され、前記透析液ポンプおよび前記血液ポンプは、前記第１の動作モード中は前記第１の動作速度で動作し、前記第２の動作モード中は前記第２の動作速度で動作するように構成されている、請求項２９に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項３２】
動作状態と非動作状態とが切り替えられるように構成された限外濾液ポンプをさらに備え、前記動作状態では、前記限外濾液ポンプは、液体を前記血液チャンバから前記半透膜を介して前記透析液チャンバ内に引き込み、前記透析液チャンバから引き出し、前記限外濾液ポンプは、前記第２の動作モードにおいて前記非動作状態に切り替えられる、請求項２９に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項３３】
前記透析液出口弁の下流で前記透析器排出ラインから分岐する限外濾過ラインをさらに備え、前記限外濾液ポンプは、前記限外濾過ライン上に配設される、請求項３２に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項３４】
前記限外濾過ポンプは、透析液の量と同等の量の液体を前記血液チャンバから除去するために、前記第１の動作モードの少なくともある時間フレーム中はより速い速度で動作するように構成されている、請求項３２に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項３５】
プロセッサと、前記プロセッサと通信し、センサデータを生成するように構成されたセンサとをさらに備え、前記プロセッサは、前記センサデータを処理し、処理された前記センサデータに基づいて、ある時間フレームの間、前記体外血液処置デバイスを前記第１の動作モードから前記第２の動作モードに切り替えるように構成されている、請求項２９に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項３６】
前記プロセッサは、ある動作時間フレームにわたり最初の第１の動作モード段階を実行するように構成され、前記最初の第１の動作モード段階は、処置の開始時に始まり、前記プロセッサは、前記動作時間フレームが満了すると、前記体外血液処置デバイスを前記最初の第１の動作モード段階から最初の第２の動作モード段階に切り替えるように構成されている、請求項３５に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項３７】
前記プロセッサは、少なくとも１つのデバイス設定変数、少なくとも１つのデバイス出力変数、またはその両方に基づいて前記動作時間フレームを修正するように構成され、前記少なくとも１つのデバイス出力変数は、前記センサデータによって決定される、請求項３６に記載の体外血液処置デバイス。
【請求項３８】
前記プロセッサは、ある動作時間フレームにわたり最初の第２の動作モード段階を実行するように構成され、前記プロセッサは、前記動作時間フレームが満了すると、前記体外

血液処置デバイスを前記最初の第２の動作モード段階から２回目の第１の動作モード段階に切り替えるように構成され、前記プロセッサは、少なくとも１つのデバイス設定変数、少なくとも１つのデバイス出力変数、またはその両方に基づいて前記動作時間フレームを修正するように構成され、前記少なくとも１つのデバイス出力変数は、前記センサデータによって決定される、請求項３５に記載の体外血液処置デバイス。

【請求項３９】

前記少なくとも１つのデバイス設定変数は、処置のタイプ、置換液流量、限外濾過流量、血液流量、透析器タイプ、補充液ボーラス量、またはそれらの組合せのうちの少なくとも１つを備える、請求項３７に記載の体外血液処置デバイス。

【請求項４０】

前記少なくとも１つのデバイス出力変数は、尿素クリアランス、限外濾過係数、静脈圧、膜間圧力差、実行数、ヘマトクリット値、またはそれらの組合せのうちの少なくとも１つを備える、請求項３７に記載の体外血液処置デバイス。

【請求項４１】

前記プロセッサは、処置の間ある頻度で前記体外血液処置デバイスを一連の複数の動作モードにおける前記第１の動作モードと前記第２の動作モードとで交互させるように構成され、前記複数の動作モードの各々は、それぞれの動作時間フレームを備える、請求項３５に記載の体外血液処置デバイス。

【請求項４２】

前記プロセッサは、少なくとも１つのデバイス設定変数、少なくとも１つのデバイス出力変数、またはその両方に基づいて、前記頻度および前記それぞれの動作時間フレームの各々のうちの少なくとも１つを修正するように構成され、前記少なくとも１つのデバイス出力変数は、前記センサデータによって決定される、請求項４１に記載の体外血液処置デバイス。

【請求項４３】

前記少なくとも１つのデバイス設定変数は、処置のタイプ、置換液流量、限外濾過流量、血液流量、透析器タイプ、補充液ボーラス量、またはそれらの組合せのうちの少なくとも１つを備える、請求項４２に記載の体外血液処置デバイス。

【請求項４４】

前記少なくとも１つのデバイス出力変数は、尿素クリアランス、限外濾過係数、静脈圧、膜間圧力差、実行数、ヘマトクリット値、またはそれらの組合せのうちの少なくとも１つを備える、請求項４２に記載の体外血液処置デバイス。

【請求項４５】

前記プロセッサは、（１）処置の間に複数の時間間隔で限外濾過係数を決定するためにセンサデータを処理することと、（２）前記限外濾過係数の変化を閾値と比較することと、（３）前記体外血液処置デバイスを、（ａ）前記閾値を超えたときに前記第１の動作モードから前記第２の動作モードに切り替えること、または（ｂ）前記閾値を超えたときに前記第２の動作モードから前記第１の動作モードに切り替えることを早めることと、を行うように構成されている、請求項３５に記載の体外血液処置デバイス。

【請求項４６】

前記センサは、前記血液チャンバから流出する血液の圧力を検出するように構成された第１の圧力センサと、前記透析液チャンバから流出する透析液の圧力を検出するように構成された第２の圧力センサとを少なくとも備える、請求項４５に記載の体外血液処置デバイス。

【請求項４７】

前記血液チャンバと流体連通する体外血液回路をさらに備え、前記血液チャンバは、血液チャンバ入口および血液チャンバ出口をさらに備え、前記体外血液回路は、血液ポンプと、前記血液チャンバ入口に通じる血液供給ラインと、前記血液チャンバ出口から遠ざかる血液除去ラインとを備え、前記血液ポンプは、血液を、前記血液供給ラインおよび前記血液チャンバ入口を通して前記血液チャンバ内に圧送し、前記血液チャンバから前記血液

チャンバ出口および前記血液除去ラインを通して出すように構成されている、請求項２９に記載の体外血液処置デバイス。

【請求項４８】

前記血液ポンプは、前記第１の動作モード中と比較して前記第２の動作モード中速度を低減するように構成されている、請求項４７に記載の体外血液処置デバイス。

【請求項４９】

前記血液ポンプは、前記第２の動作モード中は停止するように構成されている、請求項４７に記載の体外血液処置デバイス。

【請求項５０】

置換液ラインと、前記置換液ライン上に配設された置換液ポンプとをさらに備え、前記置換液ラインは、前記透析液送込みラインから分岐し、前記血液除去ラインと合流し、前記置換液ポンプは、前記第１の動作モード中は流体を前記透析液送込みラインから前記置換液ラインを通して前記血液除去ラインに圧送するように構成され、前記置換液ポンプは、前記第２の動作モード中は停止するように構成されている、請求項４７に記載の体外血液処置デバイス。

【請求項５１】

前記血液チャンバと流体連通する体外血液回路をさらに備え、前記体外血液回路は血液ポンプを備え、前記血液ポンプは前記プロセッサによって制御され、前記プロセッサは、前記第１の動作モード中と比較して前記第２の動作モード中ポンプ速度を低減するように構成されている、請求項３５に記載の体外血液処置デバイス。

【請求項５２】

前記プロセッサは、式Ｉにしたがって計算される時間間隔の満了時に、前記第１の動作モードから第２の動作モードに切り替えるようにプログラムされており、

式Ｉ：　$T_i = T_B \cdot R_n \cdot Q_s \cdot Q_{uf} \cdot Q_b \cdot X_d \cdot P_v \cdot P_{tm}$

ここにおいて、T_iはバックフラッシュ前の時間間隔であり、T_Bはベース時間であり、R_nは実行数修正係数（ｃｍ）であり、Q_sは補充液速度と補充液が血液に前記透析器の前で導入されるかそれとも前記透析器の後で導入されるかとに基づくｃｍであり、Q_{uf}はＵＦ速度に基づくｃｍであり、Q_bは血液流量に基づくｃｍであり、X_dは透析器のタイプに基づくｃｍであり、P_vは静脈圧に基づくｃｍであり、P_{tm}は膜間圧力差に基づくｃｍである、請求項３５に記載の体外血液処置デバイス。

【請求項５３】

前記少なくとも１つの透析液ポンプと前記透析液出口弁との間に配設された空気分離チャンバをさらに備える、請求項２９に記載の体外血液処置デバイス。

【請求項５４】

血液チャンバ、透析液チャンバ、および半透膜を有する透析器を備える体外血液処置デバイスを提供することと、ここで、前記血液チャンバおよび前記透析液チャンバは、前記半透膜によって互いに分割されており、前記透析液チャンバは、透析液出口弁を備え、

透析液ポンプを用いて透析液を前記透析液チャンバを通して圧送し、血液ポンプを用いて血液を前記血液チャンバを通して圧送し、限外濾液ポンプを用いて限外濾液を前記透析液チャンバから引き出すことによって、第１の動作モードで前記血液を処置することと、

前記第１の動作モードで前記血液を処置している間に、前記半透膜上への二次膜の蓄積を加速する要因を検出することと、

前記第１の動作モードから第２の動作モードに切り替えることと、ここで、前記第２の動作モードは、ある持続時間にわたり前記透析液出口弁を閉じること、および前記限外濾液ポンプを止めることを備え、前記透析液出口弁を前記閉じることは、透析液が前記透析液チャンバから流出することを防止し、ある量の透析液が、前記透析液チャンバから前記半透膜を介して前記血液チャンバに通過する、

を備える、血液処置方法。

【請求項５５】

前記半透膜上への二次膜の蓄積を引き起こす要因を前記検出することは、予め設定され

たパーセンテージ値を超える膜間圧力差の増加を検出することを備える、請求項５４に記載の血液処置方法。

【請求項５６】

前記半透膜上への二次膜の蓄積を引き起こす要因を前記検出することは、予め設定されたパーセンテージ値を超える限外濾過係数の減少を検出することを備える、請求項５４に記載の血液処置方法。

【請求項５７】

膜間圧力差の増加を前記検出することは、少なくとも２つの異なる圧力センサによって検出された圧力の差を決定することを備える、請求項５５に記載の血液処置方法。

【請求項５８】

膜間圧力差の増加を前記検出することは、少なくとも３つの異なる圧力センサによって検出された圧力の差を決定することを備える、請求項５５に記載の血液処置方法。

【請求項５９】

膜間圧力差の増加を前記検出することは、少なくとも４つの異なる圧力センサによって検出された、圧力の差を決定すること、または１つまたは複数の平均圧力の差を決定することを備える、請求項５５に記載の血液処置方法。

【請求項６０】

前記透析液チャンバから前記半透膜を介して前記血液チャンバに通過する透析液の量は、３ｍｌ～２０ｍｌである、請求項５４に記載の血液処置方法。

【請求項６１】

前記透析液チャンバから前記半透膜を介して前記血液チャンバに通過する透析液の量は、３ｍｌ～６ｍｌである、請求項５４に記載の血液処置方法。

【請求項６２】

前記蓄積を検出したときに前記第１の動作モードから第２の動作モードに前記切り替えることは、式Ｉにしたがって計算されるバックフラッシュ前の時間間隔の満了時に切り替えることを備え、

式Ｉ：　$T_i = T_B \cdot R_n \cdot Q_s \cdot Q_{uf} \cdot Q_b \cdot X_d \cdot P_v \cdot P_{tm}$

ここにおいて、T_iはバックフラッシュ前の時間間隔であり、T_Bはベース時間であり、R_nは実行数修正係数（ｃｍ）であり、Q_sは補充液速度と補充液が前記血液に前記透析器の前で導入されるかそれとも前記透析器の後で導入されるかとに基づくｃｍであり、Q_{uf}はＵＦ速度に基づくｃｍであり、Q_bは血液流量に基づくｃｍであり、X_dは透析器のタイプに基づくｃｍであり、P_vは静脈圧に基づくｃｍであり、P_{tm}は膜間圧力差に基づくｃｍである、請求項５４に記載の血液処置方法。

【請求項６３】

前記蓄積を検出したときに前記第１の動作モードから第２の動作モードに前記切り替えることは、式ＩＩにしたがって計算されるバックフラッシュ前の時間間隔の満了時に切り替えることを備え、

式ＩＩ：　$T_i = (T_B \cdot R_n \cdot Q_s \cdot Q_{uf} \cdot Q_b \cdot X_d \cdot P_v \cdot P_{tm}) + Mod_X$

ここにおいて、T_iはバックフラッシュ前の時間間隔であり、T_Bはベース時間であり、R_nは実行数修正係数（ｃｍ）であり、Q_sは補充液速度と補充液が前記血液に前記透析器の前で導入されるかそれとも前記透析器の後で導入されるかとに基づくｃｍであり、Q_{uf}はＵＦ速度に基づくｃｍであり、Q_bは血液流量に基づくｃｍであり、X_dは透析器のタイプに基づくｃｍであり、P_vは静脈圧に基づくｃｍであり、P_{tm}は膜間圧力差に基づくｃｍであり、Mod_Xは考慮に入れるべき離散修正子の和である、請求項５４に記載の血液処置方法。

【請求項６４】

前記蓄積を検出したときに前記第１の動作モードから第２の動作モードに前記切り替えることは、式ＩＩＩにしたがって計算されるバックフラッシュ前の時間間隔の満了時に切り替えることを備え、

式ＩＩＩ：　$T_{i+1}=(T_B \cdot R_n \cdot Q_s \cdot Q_{uf} \cdot Q_b \cdot X_d \cdot P_v \cdot P_{tm})+(-((T_i-T_{Ei}) \cdot (1-X_A)))+Mod_X$

ここにおいて、T_{i+1}はバックフラッシュ前の時間間隔であり、T_iは当初計算されていたバックフラッシュ前の時間間隔であり、T_Bはベース時間であり、R_nは実行数修正係数（ｃｍ）であり、Q_sは補充液速度と補充液が前記血液に前記透析器の前で導入されるかそれとも前記透析器の後で導入されるかとに基づくｃｍであり、Q_{uf}はＵＦ速度に基づくｃｍであり、Q_bは血液流量に基づくｃｍであり、X_dは透析器のタイプに基づくｃｍであり、P_vは静脈圧に基づくｃｍであり、P_{tm}は膜間圧力差に基づくｃｍであり、T_{Ei}は現在の第１の動作モードの開始からの経過時間であり、Mod_Xは考慮に入れるべき離散修正子の和であり、$X_{product}$は１つまたは複数の他の適用可能な修正係数の積である、請求項５４に記載の血液処置方法。

【請求項６５】

前記蓄積を検出したときに前記第１の動作モードから第２の動作モードに前記切り替えることは、式ＩＶにしたがって計算されるバックフラッシュ前の時間間隔の満了時に切り替えることを備え、

式ＩＶ：　$T_{i+1}=(T_B \cdot R_n \cdot Q_s \cdot Q_{uf} \cdot Q_b \cdot X_d \cdot P_v \cdot P_{tm})+((T_i-T_{Ei}) \cdot ((2-Y_{Aold}) * Y_{Anew}))-(T_i-T_{Ei}))+(-((T_i-T_{Ei}) \cdot (1-X_A)))+Mod_X$

ここにおいて、T_{i+1}は新たに計算されたバックフラッシュ前の時間間隔であり、T_iは当初計算されていたバックフラッシュ前の時間間隔であり、T_Bはベース時間であり、R_nは実行数修正係数（ｃｍ）であり、Q_sは補充液速度と補充液が前記血液に前記透析器の前で導入されるかそれとも前記透析器の後で導入されるかとに基づくｃｍであり、Q_{uf}はＵＦ速度に基づくｃｍであり、Q_bは血液流量に基づくｃｍであり、X_dは透析器のタイプに基づくｃｍであり、P_vは静脈圧に基づくｃｍであり、P_{tm}は膜間圧力差に基づくｃｍであり、T_{Ei}は現在の第１の動作モードの開始からの経過時間であり、Mod_Xは考慮に入れるべき離散修正子の和であり、X_Aは追加的に適用可能な修正係数であり、Y_{Aold}は変化したと観測された前に適用可能だった修正係数R_n、Q_s、Q_{uf}、Q_b、X_d、P_{tm}、およびP_vであり、Y_{Anew}は新たに適用可能な修正係数である、請求項５４に記載の血液処置方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【０００１】

[0001] 本願は、２０２１年５月１４日に出願された米国仮特許出願第６３／１８８，６２４号の優先権を主張するものであり、該出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【技術分野】

【０００２】

[0002] 本発明は、血液透析、血液濾過、および血液透析濾過などによる体外での血液処置のためのデバイスおよび方法に関する。

【背景技術】

【０００３】

[0003] 腎代替療法システムは、体外で血液を処置しなければならない患者のために使用される。体外血液処置は、患者の血液から望ましくない物質または分子を抽出し、必要な場合、望ましい物質または分子を血液に添加するために使用され得る。体外血液処置は、血液を透析器に通すことによって達成される。半透膜が透析器を血液チャンバと透析液チャンバとに分離している。患者から引き出された血液は、血液チャンバに導入され、半透膜を通過して流れる。半透膜は、選択的に血液中の物質が半透膜を介して血液チャンバから透析液チャンバ内へと流れることを可能にする。半透膜はまた、処置のタイプに依存して、選択的に透析液チャンバ内の物質が半透膜を介して血液チャンバ内へと流れることを可能にする。

【０００４】
［0004］ いくつかの異なるタイプの体外血液処置を行うことができる。血液濾過（ＨＦ）処置では、血液が半透膜を通過して流れ、血液からの望ましくない物質および毒素が半透膜を介して引き出され、透析液によって運び出される。その間、典型的には透析液または補充液としても知られている置換液を、血液が透析器を通過する前もしくは後かつ患者に返血される前に血液中に定量供給することによって、望ましい物質が血液に添加される。血液透析（ＨＤ）処置では、望ましい物質を含有する透析液が、透析器の透析液チャンバ内に導入される。血液からの望ましくない物質が半透膜を通過して透析液中に入り、透析液からの望ましい物質が半透膜を通過して血液中に入ることができる。血液透析濾過（ＨＤＦ）処置では、ＨＤと同様に血液および透析液が物質を交換し、さらに、ＨＦと同様に、典型的には患者に返血される前に透析液を処置済みの血液中に定量供給することによって、物質が血液に添加される。限外濾過（ＵＦ）は、対流によって血液からの望ましくない物質を半透膜を介して透析液チャンバ内へと除去することを含む。
【０００５】
［0005］ 凝血とも呼ばれる血液の凝固は、通常、ヘパリンなどの抗凝固剤を使用することによって低減される。しかしながら、処置中、例えば、凝固した血液、病原性サイトカイン、ケモカイン、心筋抑制因子、およびＣ’活性化タンパク質などの血液からの物質が、透析器の半透膜を詰まらせる可能性がある。この現象は、膜ファウリングまたは二次膜形成（secondary membrane formation）と呼ばれることもある。半透膜に対する影響は、フラックスの漸進的低下および半透膜選択性の変化である。膜ファウリングは、主に、濃度分極および半透膜の表面上もしくはその孔内へのタンパク質の吸着もしくは堆積によって生じる。濃度分極は、半透膜表面付近への溶質の蓄積に起因する濃度勾配の結果である。この溶質の蓄積は、二次膜とも呼ばれる。表面上もしくはその孔内へのタンパク質の吸着または堆積は、半透膜の孔内に吸着または溜まったタンパク質によって引き起こされ、それによって半透膜の性質が変化する。半透膜の領域があまり有効でなくなり始めたときに、同じ処置効率を維持するための措置をとらなければならない。
【０００６】
［0006］ 二次膜は、これまで、血液回路をすすぎ、フィルタを変えることによって管理されてきた。しかしながら、これらの手順は時間がかかり、処置を停止しなければならない。処置中に二次膜を除去するための他のデバイスおよび方法は、透析液ライン、センサ、およびポンプなどの追加のセットを使用する必要があり、これは必要以上に複雑であり、体外血液処置デバイスに対する高価な修正が必要になる。
【０００７】
［0007］ したがって、効率的であり、かつあまり費用がかからない既存の体外血液処置デバイスの修正を可能にする、体外血液処置中に形成された二次膜を除去するためのデバイスおよび方法が必要である。
【発明の概要】
【０００８】
［0008］ 本発明の特徴は、透析器の半透膜から二次膜を除去する体外デバイスおよび方法を提供することである。
【０００９】
［0009］ 本発明の別の特徴は、患者の体外処置中に透析器の半透膜から二次膜を除去する体外デバイスおよび方法を提供することである。
【００１０】
［0010］ 本発明のさらなる特徴は、患者の体外処置中に透析器の半透膜から二次膜を断続的に除去する体外デバイスを提供することである。
【００１１】
［0011］ 本発明のなおさらなる特徴は、患者の体外処置中に透析器の半透膜から二次膜を断続的に除去する体外デバイスに対する修正を提供することである。
【００１２】

［0012］ 本発明の追加の特徴は、患者の体外処置中に半透膜から二次膜を除去するために、制御された量の透析液を透析液チャンバから半透膜を介して透析器の血液チャンバに断続的に導入する体外デバイスを提供することである。

【００１３】

［0013］ 本発明のさらなる特徴は、患者の体外処置中に、透析器の半透膜上への二次膜の蓄積を検出し、蓄積の検出時に半透膜から二次膜を除去する体外デバイスを提供することである。

【００１４】

［0014］ 本発明のさらに別の特徴は、患者の体外処置中に半透膜から二次膜を除去するための命令セットを実施するようにプログラムされたまたは別様に構成された、体外デバイスのためのプロセッサを提供することである。

【００１５】

［0015］ 本発明のさらに別の特徴は、患者の体外処置中に、透析器の半透膜上への二次膜の蓄積を検出し、蓄積の検出時に半透膜から二次膜を除去するための命令セットを実施するようにプログラムされたまたは別様に構成された、体外デバイスのためのプロセッサを提供することである。

【００１６】

［0016］ 本発明の追加の特徴および利点は、以下に続く説明に部分的に記載されており、説明から部分的に明らかとなるか、または本発明の実施によって習得できる。本発明の目的および他の利点は、本説明および添付の特許請求の範囲に特に示される要素および組合せによって実現および達成される。

【００１７】

［0017］ これらの利点および他の利点を達成するために、および本発明の目的にしたがって、本明細書で具現化および広く説明されるように、本発明は、体外血液処置デバイスに関する。体外血液処置デバイスは、血液チャンバ、透析液チャンバ、透析液入口、透析液出口、および半透膜を有する透析器を含む。血液チャンバおよび透析液チャンバは、半透膜によって互いに分割されている。透析器送込みラインが、透析液入口に通じ、透析液を透析液チャンバに供給するように構成される。透析器排出ラインが、透析液出口から遠ざかり、透析液を透析液チャンバから運び出すように構成される。透析液ポンプは、透析液を、透析器送込みラインを通して透析液チャンバに圧送し、透析液チャンバから透析器排出ラインを通して出すように構成される。

【００１８】

［0018］ 例えば戻りラインの下流にあるフローポンプ、および／または限外濾液ポンプは、動作状態と非動作状態とが切り替えられるように構成され得る。動作状態では、限外濾液ポンプは、液体を、血液チャンバから半透膜を介して透析液チャンバ内に引き込み、透析液チャンバから引き出す。

【００１９】

［0019］ 透析液ポンプは、体外血液処置デバイスの第１の動作モードおよび体外血液処置デバイスの第２の動作モードで動作するように構成される。第１の動作モードは、透析液が透析器送込みラインを通り、透析液チャンバを通り、透析器排出ラインに入って流れるように、透析液出口弁が開いている構成で動作する。第２の動作モードは、ある持続時間にわたり透析液出口弁が閉じられ、限外濾液ポンプが非動作状態に切り替えられ、透析液が透析器排出ラインを流れることを防止され、ある量の透析液が透析液チャンバから半透膜を介して通過し血液チャンバに入る構成で動作する。バランシングチャンバを装備することができ、それにより、弁を閉じ、次いで再び開けて、バランシングチャンバサイクルを終了させることを可能にする。

【００２０】

［0020］ 本発明はさらに、プロセッサと、プロセッサと通信するセンサまたはセンサシステムとを有する体外血液処置デバイスに関する。センサまたはセンサシステムは、センサデータを生成するように構成され、プロセッサは、センサデータを処理するように構

成される。プロセッサはさらに、処理されたセンサデータに基づいて、ある時間期間の間、体外血液処置デバイスを第１の動作モードから第２の動作モードに切り替えるように構成される。

【００２１】

［0021］ 本発明はさらに、センサデータに基づいて、二次膜が半透膜上に蓄積されつつあることを決定するように構成されたプロセッサに関する。二次膜が半透膜上に蓄積されつつあることをプロセッサが決定したときに、プロセッサは、ある時間期間の間、体外血液処置デバイスを第１の動作モードから第２の動作モードに切り替えることを早める。

【００２２】

［0022］ 本発明はまた、患者の血液処置のために本発明の体外血液処置デバイスを利用することと、血液処置中に半透膜から二次膜を断続的に除去することとを含む、血液処置方法に関する。

【００２３】

［0023］ 本発明はまた、患者の体外処置中に半透膜から二次膜を除去するための命令セットを実施するようにプログラムされたまたは別様に構成された、体外デバイスのためのプロセッサに関する。

【００２４】

［0024］ 本発明はまた、患者の体外処置中に、透析器の半透膜上への二次膜の蓄積を検出し、蓄積の検出時に半透膜から二次膜を除去するための命令セットを実施するようにプログラムされたまたは別様に構成された、体外デバイスのためのプロセッサに関する。

【００２５】

［0025］ 本発明はさらに、血液処置方法に関する。本方法は、ａ）血液チャンバ、透析液チャンバ、および半透膜を有する透析器を含む体外血液処置デバイスを提供することと、ここで、血液チャンバおよび透析液チャンバは、半透膜によって互いに分割されており、透析液チャンバは、透析液出口弁を有し、ｂ）透析液ポンプを用いて透析液を透析液チャンバを通して圧送し、血液ポンプを用いて血液を血液チャンバを通して圧送し、限外濾液ポンプを用いて限外濾液を透析液チャンバから引き出すことによって、第１の動作モードで血液を処置することと、ｃ）第１の動作モードで血液を処置している間に、半透膜上への二次膜の蓄積を検出することと、ｄ）蓄積の検出時に、第１の動作モードから第２の動作モードに切り替えることと、を含み、第２の動作モードは、透析液が透析液チャンバから流出することを防止し、それにより、ある量の透析液が透析液チャンバから半透膜を介して血液チャンバに通過するようにするために、ある持続時間にわたり透析液出口弁を閉じること、および限外濾液ポンプを止めることを含む。限外濾過は、流れを防止することに関連する必要はないが、正確な限外濾過量の計算を確実にするために制御され得る。

【００２６】

［0026］ 前述の概要と下記の詳細な説明の両方が、単に例示および説明上のものであり、特許請求の範囲に記載の本発明のさらなる説明を提供することを意図するものであることを理解されたい。

【００２７】

［0027］ 図面は、本発明の様々な設計上の特徴を表す。異なる図における同様の参照識別子は、別段の指示がない限り、同様の特徴を指す場合がある。図面は必ずしも縮尺通りではない。

【図面の簡単な説明】

【００２８】

【図１】［0028］ 本発明の一実施形態に係る体外血液処置デバイスの概略図である。

【図２Ａ】［0029］ ベース時間を修正し、時間間隔を生成するためのデバイス設定変数および対応する修正係数の表である。

【図２Ｂ】［0030］ ベース時間を修正し、時間間隔を生成するためのデバイス設定変数および対応する修正係数の表である。

【図３】[0031] ベース時間を修正し、時間間隔を生成するためのデバイス出力変数および対応する修正係数の表である。
【図４Ａ】[0032] 本発明の一実施形態の体外血液処置デバイスの概略図の左側部分である。
【図４Ｂ】本発明の一実施形態の体外血液処置デバイスの概略図の右側部分である。
【図５Ａ】[0033] 本発明の一実施形態に係る方法にしたがって実施される方法ステップを示すフローチャートの上側部分である。
【図５Ｂ】本発明の一実施形態に係る方法にしたがって実施される方法ステップを示すフローチャートの下側部分である。
【発明を実施するための形態】
【００２９】
[0034] 本発明は、体外血液処置デバイスおよび体外血液処置デバイスを使用した処置方法を含む。体外血液処置デバイスは、血液チャンバ、透析液チャンバ、透析液入口、透析液出口、および半透膜を有する透析器を含む。血液チャンバおよび透析液チャンバは、半透膜によって互いに分割されている。透析器送込みラインは、透析液入口に通じ、透析液を透析液チャンバに供給するように構成される。透析器排出ラインは、透析液出口から遠ざかり、透析液を透析液チャンバから運び出すように構成される。透析液ポンプは、透析液を、透析器送込みラインを通して透析液チャンバに圧送し、透析液チャンバから透析器排出ラインを通して出すように構成される。透析液出口弁は、透析器の透析液チャンバからの透析液の流れを許容したり制限したりするために開閉することができる。
【００３０】
[0035] 体外血液処置デバイスは、バランシングチャンバを有するバランシングデバイスをさらに含むことができる。バランシング送込みラインは、バランシングチャンバに通じ、新しい透析液を透析液供給源からバランシングチャンバ内に供給するように構成される。バランシング排出ラインは、バランシングチャンバから遠ざかり、使用済み透析液をバランシングチャンバからドレインへと運び出すように構成される。プライミング中、新しい透析液は、バランシングチャンバの別々の半分を通して循環されることができ、排液されることができる。透析器送込みラインは、バランシングチャンバから延び、透析液をバランシングチャンバから透析液チャンバに供給するように構成され、透析器排出ラインは、バランシングチャンバに通じ、透析液を透析液チャンバからバランシングチャンバ内に供給するように構成される。
【００３１】
[0036] 体外血液処置デバイスは、患者の処置中またはデバイスのプライミング中、第１の動作モードおよび第２の動作モードで動作するように構成される。第１の動作モードは、透析液が透析器送込みラインを通り、透析液チャンバを通り、透析器排出ラインに入って流れるように、透析液出口弁が開いている構成で動作する。第２の動作モードは、ある持続時間にわたり透析液出口弁が閉じられ、透析液が透析器排出ラインを流れることを防止され、ある量の透析液が透析液チャンバから半透膜を介して通過し血液チャンバに入る構成で動作する。処置中、透析液を透析液チャンバから半透膜を介して血液チャンバに逆流させると、二次膜の蓄積が取り除かれ、これにより、半透膜を介した流れがより効率的になり、ひいては、患者の処置がより効率的になることを可能にする。プライミング中、透析液を透析液チャンバから半透膜を介して血液チャンバに逆流させると、再使用された透析器に存在する二次膜の蓄積が取り除かれ、これにより、その後に続く患者の処置がより効率的になることも可能にする。
【００３２】
[0037] 体外血液処置デバイスは、体外血液回路を含む。体外血液回路は、透析器の血液チャンバ入口および血液チャンバ出口を介して血液チャンバ透析器と流体連通している。体外血液回路は、血液ポンプと、血液チャンバ入口に通じる血液供給ラインと、血液チャンバ出口から遠ざかる血液除去ラインとを含む。血液ポンプは、血液を、血液供給ラインおよび血液チャンバ入口を通して血液チャンバ内に圧送し、血液チャンバから血液チ

ャンバ出口および血液除去ラインを通して出すように構成される。患者の処置中、血液が透析器の血液チャンバを流れ、望ましい物質を含有する透析液が透析器の透析液チャンバ内に導入される。血液からの望ましくない物質が半透膜を通過して透析液中に入り、透析液からの望ましい物質が半透膜を通過して血液中に入ることができる。

【００３３】

［0038］ 特定の実施形態では、体外血液処置デバイスは限外濾過が可能である。限外濾過ラインは、透析液出口弁の下流で透析器排出ラインから分岐する。限外濾液ポンプは、限外濾過ライン上に配設される。限外濾液ポンプは、動作状態と非動作状態とが切り替えられるように構成される。動作状態の間、限外濾液ポンプは、液体を血液チャンバから半透膜を介して透析液チャンバ内に引き込み、透析液チャンバから透析液出口弁を通して引き出す。限外濾過はさらに、対流によって血液からの望ましくない物質を半透膜を介して透析液チャンバ内へと除去することを高める。

【００３４】

［0039］ 体外血液処置デバイスは、補充液による処置をさらに含むことができる。そのような実施形態では、体外血液処置デバイスは、置換液ラインと、置換液ライン上に配設された置換液ポンプとを含む。特定の実施形態では、置換液ラインは、透析液送込みラインから分岐し、後希釈処置のために血液除去ラインと合流する。他の実施形態では、置換液ラインは、透析液送込みラインから分岐し、前希釈処置のために血液供給ラインと合流する。置換液ラインは、置換液ライン上に配設された第１の置換液ポンプおよび第２の置換液ポンプを供給することができ、混合式の希釈処置のために血液供給ラインおよび血液除去ラインの両方と合流することができる。置換液ポンプは、例えば補充液と血液との直接接触に起因する不純物をさらに除去するために第２のフィルタを通過した後に、補充液を透析液送込みラインから置換液ラインを通して血液除去ラインおよび／または血液供給ラインに圧送するように構成され得る。補充液は、血液濾過処置中に導入することができ、血液濾過処置では、血液が半透膜処置を通過して流れ、体液量を維持するために透析器の血液チャンバから除去された体液の等しい量で、血液が透析器を通過する前および／または後のいずれかで血液中に補充液を定量供給することによって、所望の物質が血液に添加される。補充液の導入は、血液透析濾過処置中に行うこともでき、血液透析濾過処置では、血液透析と同様に血液と透析液が物質を交換し、それに加えて、体液量を維持するために透析器の血液チャンバから除去された体液の等しい量で補充液が血液に添加される。

【００３５】

［0040］ 体外処置デバイスのポンプおよび弁（単数または複数）の各々は、処置のタイプおよび体外処置デバイスが第１の動作モードで動作しているかそれとも第２の動作モードで動作しているかに依存して制御され得る。血液透析処置の第１の動作モード中、透析液弁は、アラームのない状態である間開いており、透析液ポンプは、透析液を透析液チャンバを通して連続的に圧送するように起動され、血液ポンプは、血液を血液チャンバを通して連続的に圧送するように起動される。血液透析処置の第２の動作モード中、透析液出口弁は、ある持続時間にわたり閉じられ、透析液ポンプ速度が、第１の動作モードと比較して、増加、減少、もしくはある速度に維持されることができ、血液ポンプは、オフにされることができるか、または血液ポンプ速度が、第１の動作モードと比較して、増加、減少、もしくはある速度に維持されることができる。

【００３６】

［0041］ 血液濾過処置の第１の動作モード中、透析液弁は開いており、透析液ポンプはオフにされるか、または例えば１００ｍｌ／ｍｉｎなどの最小速度で動作し、血液ポンプは、血液を血液チャンバを通して連続的に圧送するように起動され、限外濾液ポンプは、液体を限外濾液ポンプが血液チャンバから半透膜を介して透析液チャンバ内に引き込み、透析液チャンバから引き出す動作状態にあり、置換液ポンプは、置換液を、血液供給ライン、血液除去ライン、またはその両方内に圧送するように起動される。血液濾過処置の第２の動作モード中、透析液出口弁は、ある持続時間にわたり閉じられ、透析液ポンプは

、透析液を透析液チャンバを通して圧送し、置換ポンプは、オフにされ、限外濾過ポンプは、非動作状態にあり、血液ポンプは、オフにされることができるか、または血液ポンプ速度が、第１の動作モードと比較して、増加、減少、もしくはある速度に維持されることができる。

【００３７】

［0042］ 血液透析濾過処置の第１の動作モード中、透析液弁は開いており、透析液ポンプは、透析液を透析液チャンバを通して連続的に圧送するように起動され、限外濾液ポンプは、液体を限外濾液ポンプが血液チャンバから半透膜を介して透析液チャンバ内に引き込み、透析液チャンバから引き出す動作状態にあり、置換液ポンプは、補充液を、血液供給ライン、血液除去ライン、またはその両方内に圧送するように起動され、血液ポンプは、血液を血液チャンバを通して連続的に圧送するように起動される。血液透析濾過処置の第２の動作モード中、透析液出口弁は、ある持続時間にわたり閉じられ、透析液ポンプ速度が、第１の動作モードと比較して、増加、減少、もしくはある速度に維持されることができ、置換ポンプは、オフにされ、限外濾過ポンプは、非動作状態にあり、血液ポンプは、オフにされることができるか、または血液ポンプ速度が、第１の動作モードと比較して、増加、減少、もしくはある速度に維持されることができる。

【００３８】

［0043］ 上述したように、第２の動作モードは、ある持続時間にわたり透析液出口弁が閉じられ、透析液が透析器排出ラインを流れることを防止され、ある量の透析液が透析液チャンバから半透膜を介して通過し血液チャンバに入る構成で動作する。体外処置デバイスは、処置中に複数回第２の動作モードに入ることができ、第２の動作モードの各々の持続時間は比較的短い。タイミングは、例えばフレゼニウスメディカルケアのモデル５００８ｓなどのいくつかの透析装置で標準的な、１００ｍｌ／ｍｉｎ～１０００ｍｌ／ｍｉｎの透析液流量の可能性に基づくことができる。１０００ｍｌ／ｍｉｎの高流量では、バランシングサイクルは、わずか約２秒しかかからないこともあり、１００ｍｌ／ｍｉｎの低流量では、バランシングサイクルは、約２１秒かかることもある。透析液戻りライン弁が閉じられる時間を考慮するために、これらの時間に約１５％～２０％が加えられ得る。バランシングチャンバがない場合、閉じる時間のみが関連する。これらの検討事項を考慮に入れると、第２の動作モードの持続時間は、装置がバランシングチャンバを装備していない場合、約０．３～５秒の範囲であってよく、装置がバランシングチャンバを装備している場合、２～３０秒の範囲であってよい。第２の動作モードの持続時間は、既知の量の流体が導入されることを確実にするために、透析液流量に依存し得る。

【００３９】

［0044］ １つまたは複数の第２の動作モードの持続時間が短いことに起因して、少量の透析液が透析液チャンバから半透膜を介して通過し血液チャンバに入ることができる。例えば、血液チャンバ内に入る透析液の量は、３ｍｌ～６ｍｌ、または最大２０ｍｌであり得る。プライミングモードで動作しているとき、または強い二次膜形成を引き起こす条件下では、より多い量が使用され得る。

【００４０】

［0045］ 各第２の動作モード中に、少量の透析液が血流に入る。少量の透析液は、各第２の動作モードの後続の第１の動作モード中に血流から除去され得る。そうするために、限外濾過ポンプは、先行する第２の動作モードで導入された透析液の量と同等の量の液体を血液チャンバから除去するために、（最初の第１の動作モード以外の）第１の動作モードの少なくともある時間フレームの間はより速い速度で動作するように構成され得る。例えば、限外濾液ポンプは、例えば、３ｍｌ～６ｍｌまたは最大２０ｍｌであり得る、ある量の液体を血液から除去するように構成され得る。強い二次膜形成を引き起こす条件下で動作するとき、より多い量が除去され得る。

【００４１】

［0046］ フローポンプ、脱気ポンプ、補助ポンプ、およびそれらの組合せなどが、体外処置デバイスによって使用され得る。そのようなポンプのうちの１つまたは複数は、透

析液回路を通る新しい透析液または浄化溶液などの循環を駆動することができる。これらポンプは、例えば、プライミング溶液、透析液、洗浄溶液、すすぎ溶液、またはそれらの組合せなどの液体を、透析液回路を通して循環させるように制御され得る。

【００４２】

［0047］ 本発明の体外血液処置デバイスは、コンピューティングシステムを含むことができる。コンピューティングシステムは、プロセッサ、メモリ、およびユーザインターフェースを含むことができる。データ処理プログラム（ソフトウェア）は、メモリ上にロードされており、方法ステップを実施するためにプロセッサ上で実行され得る。コンピューティングシステムは、有線またはワイヤレス通信を介して、透析液ポンプ、血液ポンプ、置換液ポンプ、限外濾過ポンプ、弁、およびセンサと通信する。コンピューティングシステムは、ソフトウェアによって提供される命令を介してポンプおよび弁を自動的に制御することができ、ユーザは、ユーザインターフェースを使用してポンプおよび弁を手動で制御することができ、予めプログラムされたルーチンが実行されることができ、処置および／または将来の処置をより良く制御するために人工知能が実装されることができ、同様の制御特徴が実装されることができる。

【００４３】

［0048］ センサは、体外血液処置デバイスのセンサデータを生成するように構成されてよく、コンピューティングシステムは、センサデータを使用して、体外血液処置デバイスを第１の動作モードから第２の動作モードに、第２の動作モードから第１の動作モードに、またはその両方にいつ変更すべきかを決定するように構成され得る。特定の実施形態では、コンピューティングシステムは、一次動作時間フレームにわたり体外血液処置デバイスを最初の第１の動作モード段階で動作させるように構成され、最初の第１の動作モード段階は、処置の開始時に始まる。一次動作時間フレームは、２０分～８０分、３０分～７０分、４０分～６０分、または５０分を含むことができる。一次動作時間フレームが満了すると、コンピューティングシステムは、二次動作時間フレームの間、体外血液処置デバイスを第１の動作モードから第２の動作モードに自動的に変換することができる。第２の動作モードの持続時間は、装置がバランシングチャンバを装備していない場合、約０．３～５秒の範囲であってよく、装置がバランシングチャンバを装備している場合、２～３０秒の範囲であってよい。第２の動作モードの持続時間は、既知の量の流体が導入されることを確実にするために、透析液流量に依存し得る。各バックフラッシュ（backflush）ルーチンまたは第２の動作モードの長さは、独立して計算され得る。

【００４４】

［0049］ 一次動作時間フレームは、コンピューティングシステムが複数のデバイス設定変数などの少なくとも１つのデバイス設定変数に依存して自動的に修正するベース時間に基づいて算出され得る。ベース時間は、例えば、６０分、７０分、７５分、８０分、または９０分などに予め設定され得る。

【００４５】

［0050］ デバイス設定変数は、処置中に使用される透析器のタイプ、選択された処置のタイプ（血液濾過、血液透析、または血液透析濾過）、置換ポンプ速度、限外濾過ポンプ速度、血液ポンプ速度、置換液が血液ラインに透析器の上流で提供されるかそれとも下流で提供されるか、透析器に関連付けられた予め設定された限外濾過係数、血液透析濾過ボーラスの量、またはそれらの組合せを含むことができる。デバイス設定変数は、コンピューティングシステムが一次動作時間フレームのベース時間をどのくらい修正するかを決定するために使用される。例えば、限外濾過ポンプ速度、血液ポンプ速度、またはそれらの組合せが、増加された速度に設定された場合、そのような変更により、二次膜の蓄積速度が増加するので、ベース時間は減少される。補充液流量が増加され、後希釈で添加される場合、結果は、二次膜形成をより引き起こすことが予想される。

【００４６】

［0051］ ベース時間の減少に伴い、コンピューティングシステムは、二次膜の過剰な蓄積を除去し、効率的な処置を維持するために、体外血液処置デバイスを第１の動作モー

ドから第２の動作モードにより早く切り替えることができる。例えば、早期のバックフラッシュは、尿素の除去をより良好に行うために望ましい場合がある。加えて、処置のタイプが、二次膜の蓄積速度に影響を及ぼす可能性がある。例えば、二次膜は、補充液が透析器の後で血液中に導入される場合、血液透析と比較して血液濾過中および血液透析濾過中に速い速度で蓄積され得る。代替的に、二次膜形成は、補充液が透析器の前で血液中に導入される場合、血液の希釈に起因して、血液透析と比較して血液濾過中および血液透析濾過中に遅い速度で蓄積され得る。したがって、コンピューティングシステムは、血液透析と比較して血液透析濾過中または血液濾過中に、例えば、処置前、処置時、または処置中に入力されたデバイス設定データに基づいてベース時間を調整する。

【００４７】

［0052］ 処置の間、コンピューティングシステムは、センサからセンサデータを周期的に受信する。センサデータを使用して、コンピューティングシステムは、デバイス出力変数を決定し、デバイス出力変数に基づいて一次動作時間フレームのベース時間を調整することができる。特定の実施形態では、センサは、体外血液処置デバイスの透析液ラインおよび血液ライン内の尿素レベルおよび圧力を感知し、センサデータが、コンピューティングシステムに提供される。コンピューティングシステムは、センサデータを使用して、静脈圧、膜間圧力差、限外濾過係数の変化、ヘマトクリット値の変化、膜間圧力差の変化、クリアランスの変化、またはそれらの組合せのデバイス出力変数を決定することができる。次いで、コンピューティングシステムは、デバイス出力変数に基づいて一次動作時間フレームのベース時間を調整することができる。例えば、膜間圧力差が増加したと検出された場合、限外濾過係数が減少したと検出された場合、またはそれらの組合せの場合、コンピューティングシステムは、取得されたデバイス出力変数に基づいてベース時間を減少させることができる。これは、膜間圧力差の増加および限外濾過係数の減少が、二次膜のより強い蓄積を示し、ひいては、より早く第２の動作モードをオンにする必要性を示すからである。

【００４８】

［0053］ 特定の実施形態では、第２の動作モードの二次動作時間フレーム中に透析液出口弁が閉じられる持続時間は、透析液チャンバから透析器の血液チャンバ内に送達されることになるベース量を含むことができる。透析液出口弁が閉じられる持続時間は、ベース量が透析液チャンバから透析器の血液チャンバに送達されることを確実にするために、第１に透析液流量に依存する。さらに、透析液チャンバから透析器の血液チャンバ内に送達されるベース量自体は、デバイス設定変数およびデバイス出力変数に依存して、コンピューティングシステムによって自動的に修正され得る。一次動作時間フレームに対する修正と同様に、デバイス設定変数の例には、処置中に使用される透析器のタイプ、選択された処置のタイプ（血液濾過、血液透析、または血液透析濾過）、血液ポンプ速度、置換ポンプ速度、限外濾過ポンプ速度、またはそれらの組合せを含むことができる。置換液ポンプ速度、限外濾過ポンプ速度、血液ポンプ速度、またはそれらの組合せが増加された場合、そのようなデバイス設定により、二次膜の蓄積速度が増加する可能性があるので、二次動作時間フレーム中に透析器の血液チャンバ内に送達されるベース量を増加させることができる。したがって、コンピューティングシステムが、二次膜の過剰な蓄積を除去して効率的な処置を維持するために、より長い時間フレームにわたり体外血液処置デバイスを第２の動作モードに維持することができるように、二次動作時間フレーム中に透析器の血液チャンバ内に送達されるベース量を増加させることができる。デバイス出力変数の例には、センサのセンサデータを使用してコンピューティングシステムによって決定される、静脈圧、膜間圧力差、限外濾過係数の変化、ヘマトクリット値の変化、膜間圧力差の変化、クリアランスの変化、またはそれらの組合せが含まれ得る。次いで、コンピューティングシステムは、デバイス出力変数に基づいて二次動作時間フレーム中に透析器の血液チャンバ内に送達されるベース量を調整することができる。例えば、膜間圧力差が増加したと検出された場合、限外濾過係数が減少したと検出された場合、またはそれらの組合せの場合、コンピューティングシステムは、取得されたデバイス出力変数に基づいて、二次動作モ

ード中に透析器の血液チャンバ内に送達されるベース量を増加させることができる。これは、膜間圧力差の増加および限外濾過係数の減少が、二次膜のより強い蓄積を示し、ひいては、第２の動作モードが透析液チャンバから透析器の血液チャンバにより多い量の流体を送達する必要性を示すからである。

【００４９】

［0054］ 特定の実施形態では、コンピューティングシステムは、処置の間に所定の頻度で体外血液処置デバイスを第１の動作モードと第２の動作モードを交互する順番で切り替えるように構成される。複数の動作モードの各々が、それぞれの動作時間フレームを含む。コンピューティングシステムは、デバイス設定変数、デバイス出力変数、またはその両方に基づいて、それぞれの動作時間フレームの各々、およびしたがって頻度を修正するように構成される。例えば、限外濾過ポンプ速度、血液ポンプ速度、またはそれらの組合せが、増加された速度に設定された場合、そのような変更により、二次膜の蓄積速度が増加するので、ベース時間は減少される。補充液流量が増加され、後希釈で添加される場合、結果は、二次膜形成をより引き起こすことが予想される。加えて、デバイス出力変数が、増加したと検出された膜間圧力差、減少したと検出された限外濾過係数、またはそれらの組合せを含む場合、膜間圧力差の増加および限外濾過係数の減少が、二次膜のより強い蓄積を示し、ひいては、第２の動作モードをより高頻度で動作させる必要性を示すので、コンピューティングシステムは、二次動作時間フレームの頻度を増加させることができる。

【００５０】

［0055］ コンピューティングシステムは、限外濾過係数、膜間圧力差、またはそれらの組合せを初期計算値と比較することによって、体外血液処置デバイスの第１の動作モードと第２の動作モードとの頻度を修正することができる。例えば、コンピューティングシステムは、初期計算値を決定するために、処置の開始時に、または処置の開始後１分～２０分以内、５～１５分以内、もしくは１０分以内に、限外濾過係数、膜間圧力差、またはその両方を決定することができる。限外濾過係数、膜間圧力差、またはその両方が、処置の開始から著しい遅延の後に決定された場合、限外濾過係数および膜間圧力差の初期計算値は、それに応じて修正され得る。例えば、典型的には、処置の最初の３０分間で限外濾過係数の３３％の低下が生じる。１０分後に計算された初期計算値については、初期計算値を調整するために、調整された限外濾過係数初期計算値＝（時間ｔにおける限外濾過係数初期計算値）＊（１＋（０．３３＊（時間ｔ）／３０））という公式が、ｔが３０未満の場合に使用され得る。限外濾過係数初期計算値が３０分後に生じた場合、乗数として１．３３を使用する。

【００５１】

［0056］ コンピューティングシステムが体外血液処置デバイスを第１の動作モードから第２の動作モードに切り替え、次いで第１の動作モードに戻した後、限外濾過係数、膜間圧力差、またはその両方は、センサを使用して再びコンピューティングシステムによって決定されることができ、次いで、これらの値は、二次膜の除去の程度を決定するために、初期計算値と比較され得る。二次膜蓄積が適切に除去されていないと決定された場合、コンピューティングシステムは、体外血液処置デバイスの第１の動作モードおよび第２の動作モードの頻度および時間フレームを調整することができる。限外濾過係数、膜間圧力差、またはその両方は、頻度および時間フレームに対する調整を行う必要があるかを決定するために、第２の動作モードが第１の動作モードに切り替えられて戻った後に毎回コンピューティングシステムによって決定され得る。

【００５２】

［0057］ 各バックフラッシュの回数およびタイミングは、独立して決定することができ、初期設定、デバイス出力データ、変化率、またはそれらの組合せなどに基づくことができる。第２の動作モードまたはバックフラッシュの持続時間は、装置がバランシングチャンバを装備していない場合、約０．３～５秒の範囲であってよく、装置がバランシングチャンバを装備している場合、２～３０秒の範囲であってよい。第２の動作モードの持続

時間は、既知の量の流体が導入されることを確実にするために、透析液流量に依存し得る。コンピューティングシステムから受信された制御信号は、バックフラッシュを開始し、バックフラッシュ時間を維持し、バックフラッシュを終了し、および／または第１の動作モードに切り替えて戻すように、弁、ポンプ、またはそれらの組合せを制御することができる。

【００５３】

［0058］ 本発明はまた、既存の体外血液処置デバイスが、本明細書に記載されるように、コンピュータプログラム、命令セット、アルゴリズム、またはそれらの組合せなどでプログラムされることを可能にする。例えば、既存の弁、ポンプ、およびセンサを備えるまたは制御する、新しいまたは既存のデバイスおよびプロセッサが、本発明に係る方法および処置を実施するように構成され、プログラムされ、またはその両方が行われ得る。

【００５４】

［0059］ 図１は、本教示を実施することができる体外血液処置デバイスの様々な構成要素を示す概略図である。体外血液処置デバイスは、血液回路および透析液回路を含む。血液回路および透析液回路は、透析器１と共に、体外血液処置デバイスの流体システムを形成する。透析器１は、半透膜４によって分離された、血液チャンバ２と透析液チャンバ３とを有する。血液ポンプ６がそれに沿って設けられている血液供給ライン５が、患者動脈ポート７から血液チャンバ２の血液入口４８に通じている。動脈弁８が、血液ポンプ６の上流の血液供給ライン５に沿って位置することができる。液体チャンバ１０が配置され得る血液除去ライン９が、血液チャンバ２の血液出口５２から患者静脈ポート１１に通じている。静脈弁１２が、液体チャンバ１０の下流の血液除去ライン９に沿って置かれ得る。

【００５５】

［0060］ 透析液回路は、新しい透析液を供給するための透析液供給源１３を有する。透析液供給源１３は、透析液供給ライン１４の第１の部分１４Ａを介して、バランシングチャンバの対１５のうちの第１のチャンバ１５Ａの入口に接続される。透析液供給ライン１４の第２の部分１４Ｂは、第１のチャンバ１５Ａの出口を透析液チャンバ３の透析液入口４０に接続する。新しい透析液は、フラッシング液または調製液として使用され得る。透析液チャンバ３の透析液出口４４は、透析液除去ライン１６の第１の部分１６Ａを介してバランシングチャンバ１５の第２のチャンバ１５Ｂの入口に接続される。透析液フローポンプ１７が、透析液除去ライン１６の第１の部分１６Ａに沿って配設される。第２のチャンバ１５Ｂの出口が、透析液除去ライン１６の第２の部分１６Ｂを介してドレイン１８に接続される。バランシングチャンバ１５は、２つ以上のチャンバを有することができる。

【００５６】

［0061］ 透析液入口弁１９が、透析液チャンバ３の上流の透析液供給ライン１４に沿って位置する。透析液出口弁２０が、透析液チャンバ３の下流の透析液除去ライン１６に沿って位置する。空気分離チャンバまたは空気分離器５５が、透析液出口弁２０の下流かつ透析液ポンプ１７の上流の透析液除去ライン１６の第１の部分１６Ａに沿って配設され得る。空気分離器５５内の水位が図１に示されている。透析液入口弁１９および透析液出口弁２０は、電磁的に作動可能な弁であり得る。

【００５７】

［0062］ 限外濾液ライン２３が、空気分離器５５から分岐し、透析液除去ライン１６の第２の部分１６Ｂにつながっている。限外濾液ポンプ２４が限外濾液ライン２３に沿って設けられる。バイパス弁２６がそれに沿って設けられる空気除去ライン２５が、空気分離器５５の上部から透析液除去ライン１６の第２の部分１６Ｂに通じている。血液ポンプ６、透析液ポンプ１７、および限外濾液ポンプ２４は、閉塞ポンプであり得る。ポンプが閉塞ポンプである場合、密閉容積をもたらすための特定の弁は省略することができる。

【００５８】

［0063］ 体外血液処置デバイスはまた、本明細書では補充液とも呼ばれる置換液を、

置換液ライン３６を介して体外血液回路に血液チャンバ２の上流または下流で圧送するための置換液ポンプ３５を有することができる。置換液弁３７が、例えば、図１に示すように、置換液ポンプ３５の上流の置換液ライン３６に沿って設けられ得る。補充液が、体外血液回路内に、血液チャンバの上流で注入されるかそれとも下流で注入されるかにより、二次膜の蓄積に差が生じる可能性がある。２つの異なる注入点により生じる蓄積の差を、本明細書に記載のそれぞれの修正係数を適用することにより考慮に入れることができる。補充液が、連続的にまたはボーラスとして体外血液回路内に血液チャンバの上流で注入されるかそれとも下流で注入されるかによっても、二次膜の蓄積に差が生じる可能性がある。ボーラスの２つの異なる注入点により生じる蓄積の差を、本明細書に記載のそれぞれの修正係数を適用することにより考慮に入れることができる。

【００５９】

[0064] 体外血液処置デバイスは、ポンプおよび弁を制御するためのコンピューティングシステム２７を含むことができる。コンピューティングシステム２７は、例えば、汎用プロセッサ２７Ａ、デジタル信号を連続的に処理するためのデジタル信号プロセッサ（ＤＳＰ）、マイクロプロセッサ、特定用途向け集積回路（ＡＳＩＣ）、論理素子からなる集積回路、フィールドプログラマブル論理アレイ（ＦＰＧＡ）、または本明細書に記載の個々の方法ステップを実施するための他の集積回路（ＩＣ）もしくはハードウェア構成要素を含むことができる。コンピューティングシステム２７はさらに、方法ステップを実施するためにハードウェアコンポーネント上で実行することができるデータ処理プログラム（ソフトウェア）を記憶するメモリ２７Ｂを含む。コンピューティングシステム２７はさらに、ユーザインターフェース２７Ｃを含む。ユーザインターフェース２７Ｃは、ユーザがコンピューティングシステム２７に通信しコマンドを送信することを可能にするための、ハードウェア、ソフトウェア、ファームウェア、またはそれらの組合せを含むことができる。例えば、ユーザインターフェース２７Ｃは、これらに限定されないが、ディスプレイ、タッチスクリーンディスプレイ、キーボード、キーパッド、マウス、仮想現実インターフェース、拡張現実インターフェース、音声コマンドインターフェース、１つまたは複数のスピーカ、１つまたは複数のマイクロフォン、およびそれらの組合せなどを含むことができる。

【００６０】

[0065] コンピューティングシステム２７は、制御ラインまたはデータライン（図示せず）を介して、透析ポンプ１７、血液ポンプ６、限外濾液ポンプ２４、置換液ポンプ３５、透析液入口弁１９、透析液出口弁２０、血液入口弁８、血液出口弁１２、バイパス弁２６、および置換液弁３７に接続され、それにより、コンピューティングシステム２７を介して、ポンプの流量を設定することができ、弁およびバイパス弁を作動させることができる。弁およびバイパス弁は、流体ラインに作用できる作動部材（図示せず）を有する。

【００６１】

[0066] 体外血液処置デバイスはさらに、データライン３２Ａ、３３Ａ、４１Ａ、および４７Ａを介してコンピューティングシステム２７にそれぞれ接続されたセンサ３２、３３、４１、および４７を含むことができる。センサ４７は、透析液供給ライン１４内の圧力を測定する透析液供給圧力センサである。センサ３２は、透析液除去ラインの透析液第１の部分１６Ａ内の圧力を測定する透析液除去圧力センサである。センサ４１は、血液ポンプ６の下流の血液供給ライン５内の血液圧力を測定する血液供給圧力センサである。センサ３３は、血液除去ライン９内の圧力を測定する血液除去圧力センサである。センサ３２、３３、４１、および４７は、それらそれぞれの流体ライン内の圧力を測定し、コンピューティングシステム２７に送信され処理されるセンサデータを生成する。コンピューティングシステム２７は、センサデータを使用して、膜間圧力差、限外濾過係数、および他の値を決定することができる。センサはまた、尿素センサ、空気分離器圧力センサ、および体外血液処置デバイスにおいて使用することができる同様のセンサを含むことができる。任意選択的に、例えば、処置中に、計算された膜間圧力差および計算された限外濾過係数の精度を向上させるために、センサ４１および４７が含まれてもよい。

【００６２】

［0067］ センサ３２、３３、４１、および４７は、体外血液処置デバイスのセンサデータを生成するように構成され、コンピューティングシステム２７は、センサデータを使用して、体外血液処置デバイスを第１の動作モードから第２の動作モードに、および第２の動作モードから第１の動作モードにいつ変更すべきかを決定するように構成される。

【００６３】

［0068］ 使用時に、ユーザは、デバイス設定変数をコンピューティングシステム２７に入力することによって始めてもよいし、またはデバイス設定変数をコンピューティングシステム２７に予めロードしておいてもよい。デバイス設定変数は、これらに限定されないが、処置中に使用される透析器のタイプ、選択された処置のタイプ（例えば、血液濾過、血液透析、または血液透析濾過）、補充液ポンプ速度、限外濾過ポンプ速度、血液ポンプ速度、置換液が血液ラインに透析器の上流で提供されるかそれとも下流で提供されるか、予め設定された限外濾過係数、血液透析濾過ボーラスの量、ボーラスが前希釈で注入されるかそれとも後希釈で注入されるか、およびそれらの組合せを含むことができる。コンピューティングシステム２７は、デバイス設定変数に基づいて、一次動作時間フレームのベース時間、二次動作時間フレームのベース時間、またはそれらの組合せを修正することができる。処置を開始するために、患者動脈ポート７および患者静脈ポート１１が患者に接続され、体外血液処置デバイスは、修正された一次動作時間フレームの間、第１の動作モードで処置を開始する。修正された一次動作時間フレームが満了すると、コンピューティングシステム２７は、修正された第２の動作時間フレームの間、体外血液処置デバイスを第２の動作モードに切り替えることができる。

【００６４】

［0069］ 体外血液処置デバイスが動作している間、コンピューティングシステム２７は、センサ３２、３３、４１、および４７からセンサデータを周期的に受信している。センサデータを使用して、コンピューティングシステム２７は、デバイス出力変数を決定し、デバイス出力変数に基づいて一次動作時間フレームおよび二次動作時間フレームのベース時間を調整することができる。特定の実施形態では、センサ３２、３３、４１、および４７は、体外血液処置デバイスの透析液ライン１４および１６ならびに血液ライン５および９内のクリアランスのレベルおよび圧力を感知し、センサデータが、コンピューティングシステム２７に送信され得る。次いで、コンピューティングシステム２７は、デバイス出力変数を決定し、センサデータを使用して、静脈圧力、膜間圧力差、限外濾過係数の変化、ヘマトクリット値の変化、膜間圧力差の変化、クリアランスの変化、およびそれらの組合せなどに基づいて、所定の係数または修正を選択する。血液ライン５に沿って、例えば、絶対ヘマトクリット値および連続酸素飽和度を非侵襲的に測定するための撮影光学（photo-optical）技術を組み込んだ流体管理モニタリングツールが取り付けられ得る。さらに、そのような取り付けられたデバイスは、一般にＣＬｉＣと呼ばれるが、透析患者の血管内血液量および酸素飽和度のパーセント変化も計算するように構成され得る。次いで、コンピューティングシステム２７は、デバイス出力変数に基づいて、一次動作時間フレームおよび二次動作時間フレームのベース時間を調整することができる。

【００６５】

［0070］ 一例として、膜間圧力差が増加していると検出された場合、または限外濾過係数が減少していると検出された場合、またはそれらの組合せの場合、コンピューティングシステム２７は、取得されたデバイス出力変数に基づいてベース時間を減少させることができる。ベース時間を減少させることは、膜間圧力差の増加および限外濾過係数の減少が、透析器の半透膜上への二次膜の蓄積を示し、ひいては、第２の動作モードを、より早く、より長い時間フレームにわたり、またはその両方で実行する必要性を示すという結論に基づいて実施され得る。

【００６６】

［0071］ 図２Ａおよび図２Ｂは、デバイス設定変数のタイプ、離散修正子（discrete modifier）、パーセント修正子（percent modifier）、および修正係数（coefficie

nt of modification）を含む４つの列を有するデバイス設定変数の表を示す。デバイス設定変数のタイプは、患者の処置前または処置中に、デバイスのユーザによって、またはコンピューティングシステムによって設定される変数である。離散修正子、パーセント修正子、および修正係数は、入力されたデバイス設定変数に基づいて、第２の動作モードに切り替える前のベース時間を調整するためにコンピューティングシステムによって使用される予めプログラムされたデータ点である。具体的には、離散修正子は、コンピューティングシステムがベース時間から減算する、またはベース時間に加算する分単位の時間量である。パーセント修正子は、コンピューティングシステムがベース時間から差し引く、またはベース時間に加えるベース時間のパーセンテージである。修正係数は、ベース時間を調整し、それによって各第２の動作モード（バックフラッシュ）前の時間間隔を決定するためにコンピューティングシステムによって使用される係数である。修正係数は、パーセント修正子に基づいて計算されるものであり、離散修正子がベース時間から減算されるとき、またはベース時間に加算されるときには使用されない。修正係数およびそれらを使用する式については、以下で詳述する。

【００６７】

［0072］ デバイス設定変数のタイプの例には、補充液速度、限外濾液（ＵＦ）速度、および血液流量が含まれる。ユーザまたはコンピューティングシステムが、補充液速度、ＵＦ速度、および血液流量を設定することができる。次いで、コンピューティングシステムは、いつコンピューティングシステムが、半透膜をバックフラッシュするために血液体外デバイスを第１の動作モードから第２の動作モードに切り替えることができるかを決定するために、ベース時間から時間を差し引く、またはベース時間に時間を加えることができる。例えば、血液流量が２００ｍｌ／ｍｉｎに設定された場合、パーセント修正子は－３％であり、したがって、ベース時間の３％の時間短縮が計算される。同様に、ＵＦ速度が２０００ｍｌ／時間に設定された場合、パーセント修正子は－１０％であり、したがって、ベース時間の１０％の時間短縮が計算される。限外濾液および血液の流量を増加させると、二次膜蓄積の速度が速くなり、したがって、処置の間に、後で行うのではなく早いうちに半透膜をバックフラッシュするのが望ましくなる。

【００６８】

［0073］ 図２Ａおよび図２Ｂの表に含まれるデバイス設定変数の他の例示的なタイプには、体外血液処置デバイスで使用される透析器のタイプ（ＯＰＴＩＦＬＵＸおよびＤｉａｌｙｚｅｒ（Ｃｕｓｔｏｍ））、血液透析濾過ボーラス量、限外濾過速度の変化（Δ）、血液流量の変化（Δ）、および補充液速度の変化（Δ）が含まれる。これらの例では、離散修正子およびパーセント修正子が提供される。デバイス設定のタイプが離散修正子およびパーセンテージ修正子の両方を含む場合、それら修正子のうちの１つのみが適用される。例えば、第１の動作モードから第２の動作モードに切り替えるまでの残り時間に基づいて、２つのうちの大きい方がベース時間に適用され得る。例えば、ＯＰＴＩＦＬＵＸ２５０ ＮＲ透析器が体外処置デバイスで使用されている場合、離散修正子は－４分であり、パーセント修正子は－１０％である。ベース時間が６０分である場合、１０％の差し引きは、６分の減算（－６分）に等しい。－４分の離散修正子は、絶対値で－６分未満であり、したがって、時間間隔を決定するために、－１０％の％修正子がベース時間に適用されることになる。

【００６９】

［0074］ 図２Ｂの表はまた、血液中に入る補充液の前希釈の場合および後希釈の場合の修正子を示す。前希釈とは、補充液が透析器の上流で血液ライン内に圧送されるときのことであり、後希釈とは、補充液が透析器の下流で血液ライン内に圧送されるときのことである。図２Ｂの表に示されるように、前希釈の場合、補充液速度のパーセント修正子に－１を乗じ、後希釈の場合、補充液速度の修正子に１を乗じる。補充液速度の修正子に－１を乗じることによって、補充液速度に対する負のパーセント修正子が正のパーセント修正子になり、したがって、ベース時間を減少させるのではなく、ベース時間を増加させる。これは、透析器を流れる前希釈された血液の速度が速くなると、半透膜上への二次膜形

成の速度が低減するからである。したがって、図２Ａおよび図２Ｂに示されるように、置換流量が１００ｍｌ／ｍｉｎに設定された場合、パーセント修正子は－２％であり、したがって、後希釈ＨＦまたはＨＤＦ療法の場合、ベース時間の２％の時間短縮が計算され、前希釈ＨＦまたはＨＤＦ療法の場合、ベース時間の＋２％または２％の時間増加が計算される。同様に、前希釈ＨＦまたはＨＤＦ療法の場合、１００ｍｌ／ｍｉｎを超えて補充液速度を増加させると、ベース時間への修正子は、後希釈ＨＦまたはＨＤＦ療法の場合に使用される－４分または－１０％ではなく、＋４分または＋１０％となる。

【００７０】

［0075］ 図３は、デバイス出力変数の表であり、デバイス出力変数のタイプ、離散修正子、パーセント修正子、および修正係数を含む４つの列を有する。デバイス出力変数は、患者の処置中に感知された、体外血液処置デバイスのセンサからの感知された読取り値に基づく。したがって、デバイス出力変数が、コンピューティングシステムによってリアルタイムで動的に検出されるものであるのに対して、デバイス設定変数は、処置の開始前または開始時にユーザまたはコンピューティングシステムによって設定されるものであるので、デバイス出力変数は、デバイス設定変数とは区別される。離散修正子は、ベース時間から減算されるまたはベース時間に加算される分単位の時間量であり、パーセント修正子は、ベース時間から差し引かれるまたはベース時間に加えられる時間のパーセンテージである。修正係数は、ベース時間を調整し、各第２の動作モード（バックフラッシュ）前の時間間隔を決定するための式に使用される係数である。

【００７１】

［0076］ 図３の表は、検出された静脈圧および検出された膜間圧力差の範囲についての例示的なパーセンテージ差し引きおよび各々の対応する修正係数を提供する。図３の表はさらに、限外濾過係数の変化（Δ）、ヘマトクリット（Ｈｃｔ）濃度の変化（Δ）、膜間圧力差の変化（Δ）、およびクリアランス（Ｋ）の変化（Δ）についての例示的な分差し引きおよびパーセンテージ差し引きを提供する。デルタは、処置の開始時または開始付近で得られる感知変数と比較される感知変数である。デバイス出力変数のタイプが離散修正子およびパーセンテージ修正子の両方を含む場合、それら修正子のうちの１つのみが適用される。例えば、２つの加算または減算のうちの大きい方を提供する修正子がベース時間に適用される。離散修正子が適用される場合、修正係数は無視される。

【００７２】

［0077］ 図２Ａ、図２Ｂ、および図３の表を使用して、どのようにベース時間を修正してバックフラッシュ前の時間間隔を取得するかのいくつかの実施例を提供するために、以下の式を使用することができる。

式Ｉ： $T_i = T_B \cdot R_n \cdot Q_s \cdot Q_{uf} \cdot Q_b \cdot X_d \cdot P_v \cdot P_{tm}$

ここにおいて、T_iはバックフラッシュ前の時間間隔であり、T_Bはベース時間であり、R_nは実行数（run number）修正係数（ｃｍ）であり、Q_sは補充液速度と補充液が血液に透析器の前で導入されるかそれとも透析器の後で導入されるかとに基づくｃｍであり、Q_{uf}はＵＦ速度に基づくｃｍであり、Q_bは血液流量に基づくｃｍであり、X_dは透析器のタイプに基づくｃｍであり、P_vは静脈圧に基づくｃｍであり、P_{tm}は膜間圧力差に基づくｃｍである。

【００７３】

［0078］ 実施例１：この例示的な実施形態では、ベース時間（T_B）は６０分に設定される。体外血液処置デバイスのデバイス設定変数は、次を含むように設定することができる。置換流量は２００ｍｌ／ｍｉｎに設定することができる。２００ｍｌ／ｍｉｎの置換速度に対するパーセント修正子は－４％であり、したがって、Q_sに対する修正係数は０．９６である。体外血液処置デバイスは、補充液が透析器の上流で血液ラインに導入される、すなわち前希釈である血液透析濾過処置のために設定され得る。前希釈の場合、置換流量のパーセント修正子に－１を乗じ、そのためパーセント修正子は＋４％に等しくなる。前希釈処置のためのQ_sを決定するために、後希釈処置で使用されるQ_s値と等しく中間変数Q_{sn}（Ｑｓ ｎｏｒｍａｌ）が使用され、次いで、修正値Q_{sm}（Ｑｓ ｍｏｄ

ｉｆｉｅｄ）が計算される。Q_{sm}を計算するために、使用される式は、$Q_{sm}=2-Q_{sn}$、である。したがって、前希釈処置法を用いるこの特定の実施例では、$Q_s=Q_{sm}=2-0.96$であり、これは１．０４である。限外濾過速度は１２５０ｍｌ／ｈｒに設定することができる。１２５０ｍｌ／ｍｉｎの限外濾過速度に対するパーセント修正子は－６％であり、したがって、修正係数Q_{uf}は０．９４である。血液流量は２００ｍｌ／ｍｉｎに設定することができる。２００ｍｌ／ｍｉｎの血液流量に対するパーセント修正子は－３％であり、そのためQ_bは０．９７となる。ＯＰＴＩＦＬＵＸ １６０ＮＲ透析器が体外血液処置のために使用されるとき、表には、ＯＰＴＩＦＬＵＸ １６０ＮＲ透析器に対してゼロ（０）のパーセント修正子が示されており、したがって、X_dは１である。

【００７４】

［0079］ 体外血液処置デバイスのデバイス出力変数は、次のように処置中に検出され得る。コンピューティングシステムは、処置がちょうど始まったことを検出することができ、したがって、１回目の実行と見なされる。１回目の実行に対するパーセント修正子は－４０％であり、したがって、R_nは０．６に等しい。圧力センサは、静脈圧が２５０ｍｍＨｇであることを検出することができる。２５０ｍｍＨｇで感知された静脈圧に対するパーセント修正子は－４％であり、したがって、P_vは０．９６である。圧力センサは、２５０ｍｍＨｇの膜間圧力差を検出することができる。２５０ｍｍＨｇで感知された膜間圧力差に対するパーセント修正子は－６％であり、したがって、P_{tm}は０．９４であり、これは－６％の修正子である。

【００７５】

［0080］ T_Bが６０分に等しく、R_nが０．６に等しく、Q_sが１．０４に等しく、Q_{uf}が０．９４に等しく、Q_bが０．９７に等しく、X_dが１に等しく、P_vが０．９６に等しく、P_{tm}が０．９４に等しい状態で、修正係数の各々を式１に入れ、すなわち、式$T_i=T_B\cdot R_n\cdot Q_s\cdot Q_{uf}\cdot Q_b\cdot X_d\cdot P_v\cdot P_{tm}$に入れて、１回目の実行のための時間間隔$T_i$を決定する。この時間間隔は、処置の開始から最初のバックフラッシュまでの時間間隔、すなわち、第２の動作モードに切り替わる前の第１の動作モードで動作する時間である。したがって、第１の時間間隔を計算する式は、６０分×（・）０．６・１．０４・０．９４・０．９７・１．０・０．９６・０．９４＝３０．８となる。したがって、１回目の実行に対するT_iは約３０．８分に等しくなる。

【００７６】

［0081］ この実施例では、第１の動作モードは、最初に、体外血液処置デバイス上で約３０．８分間実行される。３０．８分の時間間隔が満了すると、コンピューティングシステムは、体外血液処置デバイスを第１の動作モードから第２の動作モードに切り替えて、バックフラッシュを実行し、二次膜の蓄積を取り除く。

【００７７】

［0082］ 実施例２：例えば５秒の第２のベース時間に基づく特定の時間フレームにわたり第２の動作モードを実行した後、コンピューティングシステムは、６０分の修正可能なベース時間の間、体外血液処置デバイスを第１の動作モードに切り替えて戻す。ベース時間は、デバイス設定変数およびデバイス出力変数に基づいて再度調整される。第１の動作モードで動作する第２の時間フレームについて、機械設定変数は、１回目の実行に基づく４０％の短縮、すなわち実行数修正係数がないことを除いて、概ね上述の実施例と同じである。２回目の実行では、実行数修正子に対する実行数修正係数は１．０であり、すなわち、実行数に基づくベース時間の変更はない。２回目の実行が１回目の実行ではなく後続の実行であるので、ベース時間は４０％短縮されない。したがって、第１の動作モードの２回目の反復を計算するための式は、６０分×（・）１．０４・０．９４・０．９７・１．０・０．９６・０．９４＝５１．３４分、である。したがって、第２の動作モードから第１の動作モードに切り替えて戻してから約５１．３４分後に、バックフラッシュが再び実施され、実行され、または行われる。この第２の時間間隔は、１つまたは複数の変数および／または変更、ならびに図２Ａ、図２Ｂ、および図３の表に示される対応する修正

係数の適用に基づいて調整され得る。

【００７８】

［0083］ 実施例３：実施例２において上記で計算された５１．３４分は、一般的に標準的な条件下における、第１の動作モードでの第２の時間間隔を定義している。しかしながら、第１の動作モードでの第２の時間間隔中に、例えば第１の動作モードに２回目に入ってから３０分後に限外濾過係数が１５％を超えて減少し、さらに、第１の動作モードに２回目に入ってから１５分後に膜間圧力差が５％を超えて増加したと決定された場合、２つの追加の時間間隔短縮（修正）が行われる。図３の表に示されるように、これらの２つのデバイス出力変数の各々は、４分の離散修正子または－１０％の修正子のいずれかが適用されるべきであることを規定する。

【００７９】

［0084］ 限外濾過係数の減少に関しては、それが第１の動作モードに２回目に入ってから３０分後に検出された場合、第２の動作モードに２回目に入る前に約２１．３４分が本来残っていたはずである。－１０％の短縮は、ΔＵＦＣ$_{cm}$＝０．９という修正係数値に対応する。離散修正子値と適用するべき％値との比較が、適用するべき％時間値＝（残り時間）＊（１－修正係数）、という公式を使用して行われる。ΔＵＦＣの場合、適用するべき％時間値は、（２１．３４分）＊（１－０．９）＝２．１３４分である。次いで、４分のほうが２．１３４分よりも長いので、検出された限外濾過係数の減少のために離散修正子が使用される。同じ比較方法を使用して、第１の動作モードに２回目に入ってから１５分後の膜間圧力差の増加について、適用するべき％時間値は、（５１．３４分－１５分）＊（１－０．９）＝３．６３４分と計算される。ここでも４分の離散修正子のほうが大きいので使用され、結果として、合計８分が５１．３４分の間隔から減算されるということである。８分は、図３に示される表を使用すると、ΔＵＦＣに基づく４分の短縮とΔＴＭＰに基づく４分の短縮で合計８分の短縮になることに起因する。その結果、制御システムは、システムに、５１．３４分ではなく４３．３４分の修正された時間間隔の後にバックフラッシュを行わせる。そのような状況下では、第１の動作モードの２回目の反復は、４３．３４分間続くことになる。これに応じて、クリアランス係数、膜間圧力差、またはそれらの組合せなどが処置中に著しく変化した状況下では、第２の時間間隔を計算するために式ＩＩが使用され、ここでは離散修正子のみが適用されると決定された場合が示されている。

式ＩＩ： $T_i = (T_B \cdot R_n \cdot Q_s \cdot Q_{uf} \cdot Q_b \cdot X_d \cdot P_v \cdot P_{tm}) + Mod_X$

ここにおいて、T_iはバックフラッシュ前の時間間隔であり、T_Bはベース時間であり、R_nは実行数修正係数（ｃｍ）であり、Q_sは補充液速度と補充液が血液に透析器の前で導入されるかそれとも透析器の後で導入されるかとに基づくｃｍであり、Q_{uf}はＵＦ速度に基づくｃｍであり、Q_bは血液流量に基づくｃｍであり、X_dは透析器のタイプに基づくｃｍであり、P_vは静脈圧に基づくｃｍであり、P_{tm}は膜間圧力差に基づくｃｍであり、Mod_Xは考慮に入れるべき離散修正子の和である。上記の実施例３では、Mod_Xは、離散修正子ΔＴＭＰ（５％）と離散修正子ΔＵＦＣ＞１５％（減少）との和である。図３から、ΔＴＭＰ（５％）が－４分に等しく、ΔＵＦＣ＞１５％（減少）が－４分に等しいことが分かる。したがって、Mod_Xは－８分である。したがって、プロセッサは、別の方法であれば修正係数T_B、R_n、Q_s、Q_{uf}、Q_b、X_d、P_v、およびP_{tm}のみに基づいて計算されていたものに比べて、T_iから８分を減算する。その結果、Mod_Xを考慮に入れて、時間間隔T_iは５１．４３分ではなく４３．４３分となる。Mod_Xは、任意の適用可能な値であり得る。

【００８０】

［0085］ 図２Ａ、図２Ｂ、および図３に示される他の修正係数も、次に示される式ＩＩＩの適用によって考慮に入れることができる。

式ＩＩＩ： $T_{i+1} = (T_B \cdot R_n \cdot Q_s \cdot Q_{uf} \cdot Q_b \cdot X_d \cdot P_v \cdot P_{tm}) + (-(T_i - T_{Ei}) \cdot (1 - X_A)) + Mod_X$

ここにおいて、T_{i+1}は新たに計算されたバックフラッシュ前の時間間隔であり、T_iは当初計算されていたバックフラッシュ前の時間間隔であり、T_Bはベース時間であり、R_nは実行数修正係数（ｃｍ）であり、Q_sは補充液速度と補充液が血液に透析器の前で導入されるかそれとも透析器の後で導入されるかとに基づくｃｍであり、Q_{uf}はＵＦ速度に基づくｃｍであり、Q_bは血液流量に基づくｃｍであり、X_dは透析器のタイプに基づくｃｍであり、P_vは静脈圧に基づくｃｍであり、P_{tm}は膜間圧力差に基づくｃｍであり、T_{Ei}は現在の第１の動作モードの開始からの経過時間であり、Mod_Xは考慮に入れるべき離散修正子の和であり、X_Aは追加的に適用可能な修正係数である。T_{i+1}、T_i、およびT_{Ei}に示されるｉは、式ＩＩＩの反復的性質を示す。

【００８１】

[0086] 実施例４：２回目に第１の動作モードに入ってから１０分して１５％を超えるクリアランスの減少が検出された実施例では、$X_A=\Delta K_{cm}=0.9$である。簡単にするために、R_n、Q_s、Q_{uf}、Q_b、X_d、P_{tm}、およびP_vが１に等しく、したがって、$T_i=T_b=60$分であると仮定する。上記実施例３と同様に、比較を行って、本明細書では「適用するべき％値」と呼ばれる（－（（T_i-T_{Ei}）・（１－X_A））と、関連するデバイス出力変数またはデバイス設定変数の離散修正子とのうちの大きい方の絶対値が決定される。１５％を超えるクリアランスのデバイス出力変数の減少について、離散修正子は－４分である。適用するべき％値は、（－（６０分－１０分）＊（１－０．９）＝－５分と計算される。負の５（－５）分は、－４分よりも大きい絶対値を有し、したがって、適用するべき％値が離散修正子の代わりに使用される。したがって、式ＩＩＩは、６０分＋（－５分）＝５５分＝T_{i+1}となる。

【００８２】

[0087] 式ＩＩＩの反復的性質を例示するために、別の例示的な場合では、２回目の第１の動作モードに入ってから１０分して１５％を超えるクリアランスの減少の検出が検出されることに加えて、２回目の第１の動作モードに入ってから１３分して１５％のヘマトクリット値（Ｈｃｔ）の増加が検出される。ヘマトクリット値の検出された増加に対する適用するべき％値は、（－（５５分－１３分）＊（１－０．９））＝－４．２分と計算され、Ｈｃｔ＞１５％のデバイス出力変数の増加に対する離散修正子は、－４分である。負の４．２（－４．２）分は、－４分よりも大きい絶対値を有し、したがって、適用するべき％値が離散修正子の代わりに使用される。したがって、式ＩＩＩは、５５分＋（－４．２分）＝５０．８分＝T_{i+1}となる。その結果、当初６０分と計算されていた新たに計算された時間間隔T_{i+1}は、２回短縮されて、５０．８分という最終的な値になる。したがって、２回目のバックフラッシュは、適用するべき％値が導入されなかった場合よりも９分以上早くに行われることになる。

【００８３】

[0088] 以下に示される式ＩＶは、例えばQ_sまたはP_{tm}などのパラメータが、適用された％修正子の値の変化を保証する変化を有する場合を考慮するために使用され得る。

式ＩＶ：　$T_{i+1}=(T_B\cdot R_n\cdot Q_s\cdot Q_{uf}\cdot Q_b\cdot X_d\cdot P_v\cdot P_{tm})+((T_i-T_{Ei})\cdot((2-Y_{Aold})*Y_{Anew}))-(T_i-T_{Ei}))+(-((T_i-T_{Ei})\cdot(1-X_A)))+Mod_X$

ここにおいて、T_{i+1}は新たに計算されたバックフラッシュ前の時間間隔であり、T_iは当初計算されていたバックフラッシュ前の時間間隔であり、T_Bはベース時間であり、R_nは実行数修正係数（ｃｍ）であり、Q_sは補充液速度と補充液が血液に透析器の前で導入されるかそれとも透析器の後で導入されるかとに基づくｃｍであり、Q_{uf}はＵＦ速度に基づくｃｍであり、Q_bは血液流量に基づくｃｍであり、X_dは透析器のタイプに基づくｃｍであり、P_vは静脈圧に基づくｃｍであり、P_{tm}は膜間圧力差に基づくｃｍであり、T_{Ei}は現在の第１の動作モードの開始からの経過時間であり、Mod_Xは考慮に入れるべき離散修正子の和であり、X_Aは追加的に適用可能な修正係数であり、Y_{Aold}は変化したと観測されたQ_s、Q_{uf}、Q_b、X_d、P_{tm}、またはP_vに対する前に

適用可能だった修正係数であり、Y_{Anew}は変化したと観測されたQ_s、Q_{uf}、Q_b、X_d、P_{tm}、またはP_vに対する新たに適用可能な修正係数である。T_{i+1}、T_i、およびT_{Ei}に示されるｉは、式ＩＶの反復的性質を示す。

【００８４】

［0089］ 実施例５：５分間２回目の第１の動作モードであった後、血液流量が１２５ｍｌ／ｍｉｎから１７５ｍｌ／ｍｉｎに増加したと検出された場合。実施例４と同様に、簡単にするために、R_n、Q_s、Q_{uf}、X_d、P_{tm}、およびP_vが１に等しいと仮定する。１２５ｍｌ／ｍｉｎの血液流量の場合、Q_bも１に等しく、したがって、$T_i = T_b$＝６０分である。血液流量のデバイス設定変数によって与えられる％修正子は、０％から－３％に変化し、したがって、$Y_{Aold} = Q_b = 1$およびY_{Anew}＝０．９７である。本明細書では、適用するべき修正された％値と呼ばれる（（$T_i - T_{Ei}$）・（（２－Y_{Aold}）＊Y_{Anew}））－（$T_i - T_{Ei}$））の値が、（（６０分－５分）・（（２－１）＊０．９７）－（６０分－５分））＝－１．６５分と計算される。したがって、式ＩＶは、６０分＋（－１．６５分）＝５８．３５分＝T_{i+1}となる。

【００８５】

［0090］ 式ＩＶの反復的性質を例示するために、２回目の第１の動作モードに入ってから５分後に１２５ｍｌ／ｍｉｎから１７５ｍｌ／ｍｉｎに血液流量の増加が検出されたのに加えて、２回目の第１の動作モードに入ってから１０分して１７５ｍｌ／ｍｉｎから１２５ｍｌ／ｍｉｎに戻る血液流量の減少が検出された場合。血液流量の２回目の変更の結果として、血液流量のデバイス設定変数によって与えられる％修正子は、－３％から０％に変化し、したがって、Y_{Aold}＝０．９７およびY_{Anew}＝１である。適用するべき修正された％値は、（（５８．３５分－１０分）・（（２－０．９７）＊１）－（５８．３５分－１０分））＝＋１．４５分と計算される。したがって、式ＩＶは、５８．３５分＋（１．４５分）＝５９．８分＝T_{i+1}となる。式ＩＶにより、適用された％修正子の値の変化を保証するQ_b、Q_s、Q_{uf}、X_d、P_{tm}、およびP_vの任意の変化が対処される。

【００８６】

［0091］ 図２Ａ、図２Ｂ、および図３は、特定のデバイスまたは方法のために考慮または使用することができる修正係数を限定するものではなく、適用することができる多数の修正係数を例示するものである。離散修正子および％修正子の値は限定するものではない。

【００８７】

［0092］ 透析液流量、補充液流量、および血液流量の調整、ならびにそれらの膜間圧力差に対する影響を考慮するために、ＴＭＰの増加を検出したときに使用するために、開始ＴＭＰ値に対する修正を行うことができる。例えば、ＴＭＰが２％増加したと検出され、次いで、血液流量、透析液流量、または補充液流量が変更された場合、結果は、ＴＭＰに対する関連する変化である。新たに安定化されたＴＭＰ値が（Q_s、Ｑｄ、またはQ_bに変化がなくなってから５分後に）観測される。前に検出されたＴＭＰの２％の増加に基づいて、修正されたベースラインＴＭＰ値が、修正されたベースラインＴＭＰ＊（１．０２）＝（安定化されたベースラインＴＭＰ）、となるように生成される。次いで、修正されたベースラインＴＭＰ値は、バックフラッシュ前の時間間隔の修正を真に保証するΔＴＭＰを検出するための根拠として使用される。その際、図３の下列に示される計算されたバックフラッシュ前の時間間隔の調整の根拠となるＴＭＰの増加の検出が、透析液流量、置換流量、または血液流量の調整によって誤ってトリガされることはない。バックフラッシュ前の時間間隔の変更は、修正されたベースラインＴＭＰが５％、１０％、または１５％増加したと検出されない限り行われず、変更は、離散修正子または適用するべき％値の適用を通して式ＩＩＩにより実施されることになる。デバイス設定変数の透析液流量、補充液流量、血液流量の値の変更、またはデバイス出力変数の膜間圧力差の値の変化の結果として生じる計算されたバックフラッシュ前の時間間隔に対する任意の追加的に必要な変更は、必要に応じて、式ＩＶの適用するべき修正された％値により対処されることになる

。

【００８８】

［0093］ 図４Ａおよび図４Ｂは、それぞれ、体外血液処置デバイスの別の実施形態の透析液回路４００の概略図の左側部分および右側部分である。図４Ａに示されるライン終端部Ａ、Ｂ、Ｃ、およびＤが続いており、図４Ｂに示されるライン終端部Ａ、Ｂ、Ｃ、およびＤとそれぞれ流体連通している。体外血液処置デバイスは、半透膜４０４によって分離されている血液チャンバ４０２および透析液チャンバ４０３を備える透析器４０１を含む。透析液回路４００は、新しい透析液を作るための水供給源４１３を含む。水供給源４１３は、供給ライン４１６の第１の部分４１６Ａを介して接続され、ここで、水は、重炭酸塩ポンプ４５０によって供給される重炭酸塩と混合され、濃縮液ポンプ４６０から供給される電解液と混合されて、透析液が形成される。次いで透析液は、供給ライン４１６の第２の部分４１６Ｂを通って移動し、そこから透析液は、第１のバランシングチャンバ４０６の新しい透析液側４０６Ａ内および第２のバランシングチャンバ４０８の新しい透析液側４０８Ａ内に移動する。次いで、新しい透析液側４０６Ａおよび４０８Ａを出た新しい透析液は、供給ライン４１６の第３の部分４１６Ｃを進み、透析液チャンバ４０３の透析液入口４４０に入る。新しい透析液は、フラッシング液または調製液として使用され得る。供給ライン４１６内の透析液の圧力は、透析液チャンバ４０３に入る直前に、供給ライン４１６の第３の部分４１６Ｃに沿って配置された圧力トランスデューサ４３３によって感知され得る。

【００８９】

［0094］ 透析液チャンバ４０３の透析液出口４４４が、透析液除去ライン４１８に接続される。使用済み透析液、限外濾液、それらの組合せ、またはプライミング中の新しい透析液は、透析液出口４４４を出て、透析液除去ライン４１８を通って移動する。透析液除去ライン４１８内の圧力は、透析液除去ライン４１８に沿って配置された圧力トランスデューサ４３２によって感知され得る。

【００９０】

［0095］ 限外濾液ポンプ４２３およびフローポンプ４１７の動作により、透析液チャンバ４０３から除去された透析液は、ドレイン４８０に、またはそれぞれバランシングチャンバ４０６および４０８の使用済み透析液側４０６Ｂおよび使用済み透析液側４０８Ｂ内に移動され得る。圧力センサ４１９が、フローポンプ４１７の下流に設けられ、ポンプ４１７の下流のライン内の圧力を感知するように構成される。限外濾液ポンプ４２３は、限外濾過システム４２２の一部であり得る。プライミング中、透析液除去ライン４１８に沿って除去された透析液は、少なくとも部分的に脱気ポンプ４２５によって透析液再循環ライン４１５に沿って移動され得る。透析液出口弁４２０が、透析液チャンバ４０３および出口４４４の下流の透析液除去ライン４１８に沿って位置する。透析液出口弁４２０は、本明細書に記載の第１の動作モード中は開いたままであり、本明細書に記載の第２の動作モード中はある持続時間にわたり閉じられる。

【００９１】

［0096］ 図５Ａおよび図５Ｂは、図１または図４Ａおよび図４Ｂの体外血液処置デバイスを使用した患者の処置方法のフローチャートを示す。体外血液処置デバイスは、第１の動作モードで処置を開始する。次いでコンピューティングシステムは、ステップ３００において、第２の動作モードに入ることを構成する二次膜解消（mediation）アルゴリズムを起動する。処置が血液透析濾過または血液濾過である場合、ステップ３２０において、置換液ポンプが停止される。そうではなく血液透析処置である場合、このステップはスキップされる。ステップ３３０において、限外濾過ポンプが停止される。ステップ３４０において、膜間圧力差限界および静脈圧限界を広げることができる。体外血液処置デバイスを使用した典型的な処置中、膜間圧力差および静脈圧は、誤動作を検出するためにモニタリングされる。透析液出口弁がある持続時間にわたり閉じられることを見越して、誤動作の検出を防止するために、ＴＭＰ限界は機械ハードリミットまで一時的に広げられる。適用可能な場合、透析液流量および血液流量を適応させることを伴うステップが、ステ

ップ３４５で示されるように提供され得る。ステップ３３０における限外濾過ポンプの休止と、ステップ３４５における透析液流量および血液流量の任意選択の適応との結果として、静脈圧限界は、誤動作の検出を防止するために、ステップ３４０において機械ハードリミットまで一時的に広げられる。

【００９２】

［0097］ バランシングチャンバがデバイスの一部であるとき、ステップ３５０において、新しいバランシングチャンバサイクルの開始のモニタリングが行われる。バランシングチャンバは、２つの状態を循環し、第１の状態では、バランシングチャンバの新しい側が充填されてバランシングチャンバの使用済み側を空にし、第２の状態では、バランシングチャンバの使用済み側が充填されてバランシングチャンバの新しい側を空にする。

【００９３】

［0098］ バランシングチャンバが存在するが、バランシングチャンバサイクルが開始されない場合、バランシングチャンバサイクルが開始されるまで、プロセスが次のステップに移動することを防止することができる。バランシングチャンバが存在しない場合、ステップ３５０はスキップされる。次いで、ステップ３６０において、透析液出口弁を閉じ、流量誤差および圧力保持試験（ＰＨＴ）の必要性のチェックをディセーブルにすることにより、体積導入（volume introduction）の誘発が達成される。

【００９４】

［0099］ 透析液出口弁を閉じることは、バランシングチャンバが存在する場合、バランシングチャンバサイクルの最初の部分にわたり行われ、次いで透析液出口弁は、バランシングチャンバサイクルが完了することができるように再び開く。代替的に、透析液出口弁を閉じることは、バランシングチャンバが存在しない場合、ステップ３６０の持続時間にわたり行われることになる。次いで、ステップ３７０において、バランシングサイクルが完了したかどうかを決定するためのチェックが行われる。プロセスは、バランシングサイクルが完了し、第１の状態から第２の状態に、または第２の状態から第１の状態に移動する準備ができていない限り、次のステップに移動すべきではない。１つの例外としては、透析液出口弁が閉じたままになってしまった結果として第２の動作モード中に静脈圧が機械ハードリミットを超えるという予期せぬ事象があり、この場合、患者の安全を確保するために透析液入口弁を閉じることにより直ちに透析器は分離される。バランシングサイクルが完了すると、プロセスは、ステップ３８０において、限外濾過速度を元に戻し、適用可能な場合は透析液流量、血液流量、および補充液流量を元に戻し、２つのバランシングチャンバサイクルの後に流量誤差／ＰＨＴチェックを元に戻すことによって、回復を誘発する。ステップ３８０の完了は、第２の動作モードの完了および第１の動作モードに再び入ることを構成する。

【００９５】

［00100］ 第１の動作モードに再び入ると、ステップ３９０において、膜間圧力差限界および静脈圧限界が元に戻され、バックフラッシュの結果として患者に導入された流体体積が、約５～１０分間限外濾過を増加させることによって回収される。次いで、ステップ４００において、限外濾過計算が利用可能である場合、限外濾過係数／ＰＨＴをトリガすることによって、限外濾過係数が再計算される。

【００９６】

［00101］ 第１の動作モードから第２の動作モードに入ることは、システムがアラームのない状態であるときに行われることと、入る前に透析液導電率、透析液温度、動脈圧、静脈圧、および膜間圧力差がそれらそれぞれの許容範囲内にある場合にのみ第２の動作モードに入ることとを前提とするべきである。動脈圧、静脈圧、および／または膜間圧力差の値がそれらそれぞれのアラーム上限またはアラーム下限に近いとき、血液流量、透析液流量、またはそれらの組合せが、動脈圧、静脈圧、および／または膜間圧力差の変化を最小限に抑えるために、第２の動作モード中に調整され得る。

【００９７】

［00102］ さらに、機械がプライミング中であり、患者が接続されていないときに第

２の動作モードに入る場合、第２の動作モード中に透析器の血液チャンバ内に送達されるベース量が、本明細書に記載の持続時間の上限範囲で送達され得ることを前提とするべきである。プライミング中のバックフラッシュ前の時間間隔は、式Ｉ～ＩＶに基づかず、プライミング中に二次動作モードに入ることは、プライミングの開始時、プライミングの終了時、プライミング中のある時点、またはそれらの組合せの間に行われ得る。

【００９８】

［00103］ 本発明は、文中および／または段落中で述べられたように、上記および／または以下のこれらの様々な特徴または実施形態の任意の組合せを含み得る。本明細書の開示された特徴の任意の組合せは、本発明の一部とみなされ、組み合わせ可能な特徴に関していずれの限定も意図していない。

【００９９】

［00104］ 出願人は特に、全引用文献の内容全体を本開示に組み込んでいる。さらに、量、濃度、または他の値もしくはパラメータが範囲、好ましい範囲、または好ましい上限値および好ましい下限値のリストのいずれかとして与えられているとき、これは、範囲が別個に開示されているかどうかにかかわらず、任意の上限範囲または好ましい値と任意の下限範囲または好ましい値の任意の対から形成されるすべての範囲を特定して開示するものとして理解されるべきである。数値の範囲が本明細書に記載されている場合、別途記載がない限り、範囲は、その終点、ならびに範囲内のすべての整数および分数を含むことを意図する。本発明の適用範囲は、範囲を規定しているとき記載されている特定の値に限定されることを意図していない。

【０１００】

［00105］ 本発明の他の実施形態は、本明細書の参酌および本明細書に開示される本発明の実施から当業者にとって明らかとなる。本明細書および例は、単に例示的なものとみなされ、本発明の真の範囲および要旨は、以下の特許請求の範囲およびその同等物によって示されることを意図している。

【図面】

【図１】

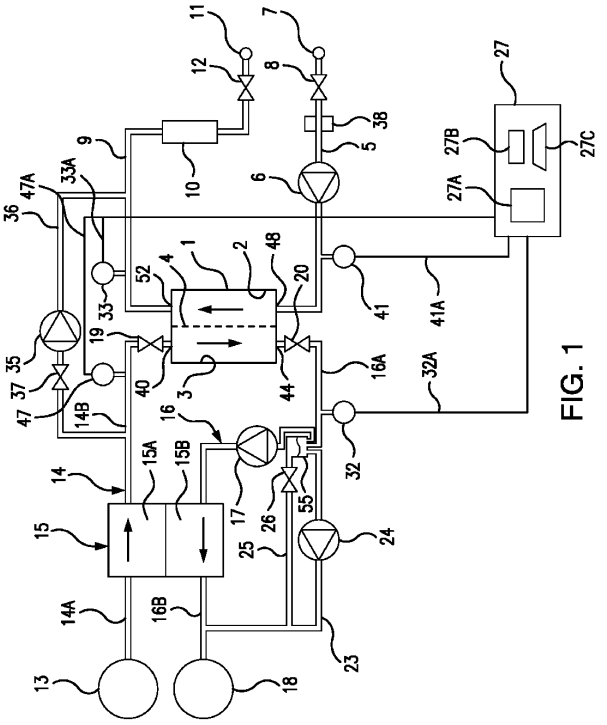


FIG. 1

【図２Ａ】

デバイス設定変数の係数

デバイス設定変数	離散修正子(分)	%修正子	修正係数 (%修正子のみに対する)
補充液速度 (< 75 ml/min)	N/A	0	$Q_s = Q_{s\,nominal}$ (Q_{sd}) = 1
補充液速度 (75-150 ml/min)	N/A	Q_s 修正子 = -2%	$Q_s = Q_{sn} = 0.98$
補充液速度 (150-225 ml/min)	N/A	Q_s 修正子 = -4%	$Q_s = Q_{sn} = 0.96$
補充液速度 (225-300 ml/min)	N/A	Q_s 修正子 = -6%	$Q_s = Q_{sn} = 0.94$
補充液速度 (300-375 ml/min)	N/A	Q_s 修正子 = -8%	$Q_s = Q_{sn} = 0.92$
補充液速度 (> 375 ml/min)	N/A	Q_s 修正子 = -10%	$Q_s = Q_{sn} = 0.9$
UF速度 (0-500 ml/hr)	N/A	0	$Q_{uf} = 1$
UF速度 (500-1000 ml/hr)	N/A	-3%	$Q_{uf} = 0.97$
UF速度 (1000-1500 ml/hr)	N/A	-6%	$Q_{uf} = 0.94$
UF速度 (1500-2000 ml/hr)	N/A	-8%	$Q_{uf} = 0.92$
UF速度 (2000-2500 ml/hr)	N/A	-10%	$Q_{uf} = 0.9$
UF速度 (2500-3000 ml/hr)	N/A	-12%	$Q_{uf} = 0.88$
UF速度 (3000-3500 ml/hr)	N/A	-14%	$Q_{uf} = 0.86$
UF速度 (>3500ml/hr)	N/A	-15%	$Q_{uf} = 0.85$
血液流量 (0-150 ml/min)	N/A	0	$Q_b = 1$
血液流量 (150-300 ml/min)	N/A	-3%	$Q_b = 0.97$
血液流量 (300-450 ml/min)	N/A	-6%	$Q_b = 0.94$
血液流量 (450-600 ml/min)	N/A	-9%	$Q_b = 0.91$
Optiflux 160 NR	0	0	$X_d = 1$
Optiflux 180 NR	-3	-5%	$X_d = 0.95$
Optiflux 200 NR	-2.5	-4.5%	$X_d = 0.955$
Optiflux 250 NR	-4	-10%	$X_d = 0.9$
Dialyzer (Custom) - 限外濾過係数 < 55 [ml/hr/mmHg] @ 300 Qd	0	0%	$X_d = 1$
Dialyzer (Custom) - 限外濾過係数 55-100 [ml/hr/mmHg] @ 300 Qd	-2.5	-4.5%	$X_d = 0.955$
Dialyzer (Custom) - 限外濾過係数 > 100 [ml/hr/mmHg] @ 300 Qd	-4	-10%	$X_d = 0.9$

FIG. 2A

【図２Ｂ】

デバイス設定変数の係数

デバイス設定変数	離散修正子(分)	%修正子	修正係数 (%修正子のみに対する)
HDF処置(前希釈)	N/A	Q_{fs} 修正子に－1を乗じる	$Q_{fs} = Q_{fs_modified}$ (Q_{fsm}) = 2 - Q_{fsm}
HF処置(前希釈)	N/A	Q_{fs} 修正子に－1を乗じる	$Q_{fs} = Q_{fs_modified}$ (Q_{fsm}) = 2 - Q_{fsm}
HDF処置(後希釈)	N/A	Q_{fs} 修正子に1を乗じる	Q_{fsi}
HF処置(後希釈)	N/A	Q_{fs} 修正子に1を乗じる	Q_{fsi}
補充液ポーラス(後希釈)(< 100 ml)	-5	-10%	V_B = 0.9
補充液ポーラス(後希釈)(> 100 ml)	-12	-25%	V_B = 0.75
補充液ポーラス(前希釈)(< 100 ml)	+5	10%	V_B = 1.1
補充液ポーラス(前希釈)(> 100 ml)	+12	25%	V_B = 1.25
ΔUF速度 > 500 ml/hr	-4	-10%	$\Delta Q_{i(fsm)}$ = 0.9
ΔUF速度 > 1500 ml/hr	-4	-10%	$\Delta Q_{i(fsm)}$ = 0.9
Δ血液流量 > 100 ml/min	-4	-10%	ΔQ_{icm} = 0.9
Δ補充液速度 > 100 ml/min	-4	-10%	ΔQ_{icm} = 0.9

FIG. 2B

【図３】

デバイス出力変数の係数

デバイス出力変数	離散修正子(分)	%修正子	修正係数 (%修正子のみに対する)
実行数(1回目の実行)	N/A	-40%	R_n = 0.6
実行数(2回目および後続の実行)	N/A	0	R_n = 1
静脈圧(0-200 mmHg)	N/A	0%	P_V = 1
静脈圧(200-300 mmHg)	N/A	-4%	P_V = 0.96
静脈圧(300-400 mmHg)	N/A	-8%	P_V = 0.92
膜間圧力差(0-75 mmHg)	N/A	0	P_{TM} = 1
膜間圧力差(75-150 mmHg)	N/A	-2%	P_{TM} = 0.98
膜間圧力差(150-225 mmHg)	N/A	-4%	P_{TM} = 0.96
膜間圧力差(225-300 mmHg)	N/A	-6%	P_{TM} = 0.94
膜間圧力差 > 300 mmHg	N/A	-8%	P_{TM} = 0.92
ΔUF係数 > 15%(減少)	-4	-10%	ΔUFC_{cm} = 0.9
ΔUF係数 > 25%(減少)	-8	-20%	ΔUFC_{cm} = 0.8
ΔHct > 15%(増加)	-4	-10%	ΔHct_{cm} = 0.9
ΔTMP = 5%(増加)(Qd、Qs、Qbが変化した場合リセットする、複数の増加について累積)	-4	-10%	ΔTMP_{cm} = 0.9 (ΔTMPと比例)
ΔTMP = 10%(増加)(Qd、Qs、Qbが変化した場合リセットする、複数の増加について累積)	-8	-20%	ΔTMP_{cm} = 0.8 (ΔTMPと比例)
ΔTMP = 15%(増加)(Qd、Qs、Qbが変化した場合リセットする、複数の増加について累積)	-12	-30%	ΔTMP_{cm} = 0.7 (ΔTMPと比例)
ΔK > 15%(減少)	-4	-10%	$\Delta Clearance_{cm}$ = ΔK_{cm} = 0.9

FIG. 3

【図４Ａ】

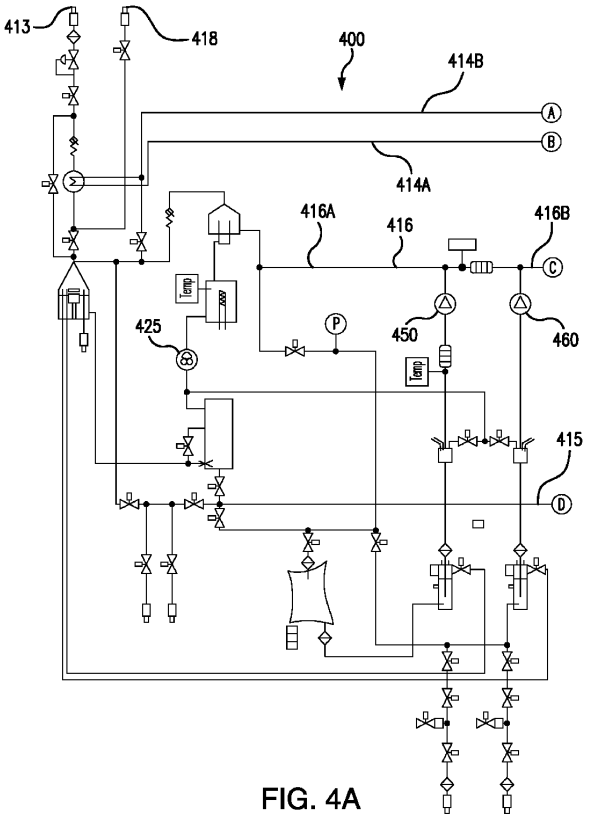


FIG. 4A

【図４Ｂ】

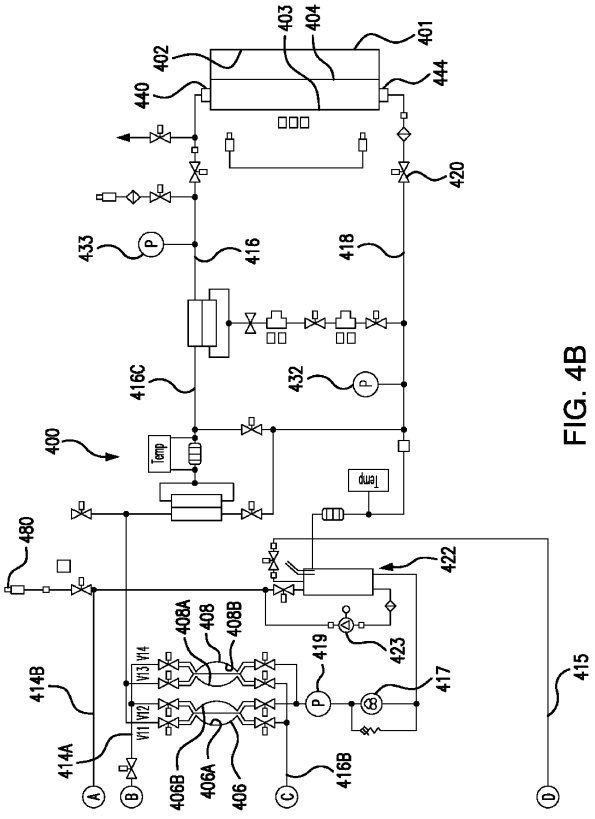


FIG. 4B

【図５Ａ】

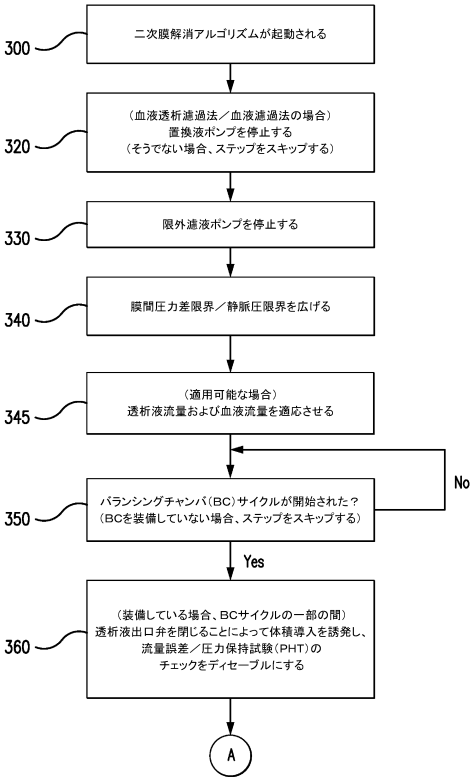


FIG. 5A

【図５Ｂ】

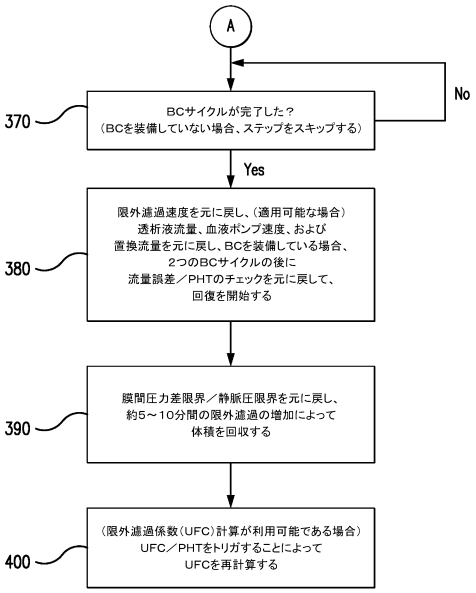


FIG. 5B

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/022141

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61M 1/36(2006.01)i; **A61M 1/16**(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)

A61M 1/36(2006.01); A61M 1/16(2006.01); A61M 1/34(2006.01); A61M 37/00(2006.01); B01D 61/20(2006.01); B01D 61/28(2006.01); C02F 1/44(2006.01)

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
Japanese utility models and applications for utility models

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

eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: dialyzer, pump, valve, mode, switching

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 9173986 B2 (ALEXANDER HEIDE et al.) 03 November 2015 (2015-11-03) column 6, lines 34-54; claims 1, 10-13; and figure 5	1-65
A	US 2015-0238680 A1 (BAXTER INTERNATIONAL INC. et al.) 27 August 2015 (2015-08-27) Paragraph [0210]; and figure 21	1-65
A	US 7500958 B2 (PERRY ASBRINK et al.) 10 March 2009 (2009-03-10) Column 6, lines 20-52; and figures 5-9	1-65
A	WO 2011-082783 A1 (FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH et al.) 14 July 2011 (2011-07-14) Pages 30-31; and figure 8	1-65
A	KR 10-2007-0009642 A (GAMBRO LUNDIA AB) 18 January 2007 (2007-01-18) Paragraphs [0021]-[0051]; and figure 1	1-65

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
25 July 2022	**25 July 2022**
Name and mailing address of the ISA/KR **Korean Intellectual Property Office** **189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon** **35208, Republic of Korea** Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Authorized officer **KIM, Yeon Kyung** Telephone No. **+82-42-481-3325**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2022/022141

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US 9173986 B2	03 November 2015	EP 2663347 A1	20 November 2013
		EP 2663347 B1	19 August 2015
		ES 2546429 T3	23 September 2015
		US 2012-0175295 A1	12 July 2012
		WO 2012-095294 A1	19 July 2012
US 2015-0238680 A1	27 August 2015	EP 1684825 A2	02 August 2006
		EP 1684825 B1	02 January 2013
		EP 1684825 B2	03 November 2021
		EP 2061534 A2	27 May 2009
		EP 2061534 B1	13 November 2013
		EP 2061534 B2	08 September 2021
		EP 2173404 A1	14 April 2010
		EP 2173404 B1	04 January 2017
		EP 2175909 A2	21 April 2010
		EP 2175909 B1	26 December 2018
		EP 2368582 A2	28 September 2011
		EP 2368582 A3	18 April 2012
		EP 2368582 B1	08 October 2014
		EP 2368583 A2	28 September 2011
		EP 2368583 A3	25 April 2012
		EP 2368583 B1	30 September 2015
		EP 2368584 A2	28 September 2011
		EP 2368584 A3	25 April 2012
		EP 2368584 B1	25 February 2015
		EP 2368585 A2	28 September 2011
		EP 2368585 A3	25 April 2012
		EP 2368585 B1	07 January 2015
		EP 2368586 A2	28 September 2011
		EP 2368586 A3	02 May 2012
		EP 2368586 B1	25 April 2018
		EP 2368587 A2	28 September 2011
		EP 2368587 A3	02 May 2012
		EP 2368587 B1	13 April 2016
		EP 2368588 A2	28 September 2011
		EP 2368588 A3	18 April 2012
		EP 2368588 B1	16 September 2015
		EP 2407189 A2	18 January 2012
		EP 2407189 A3	25 January 2012
		EP 2407189 B1	30 November 2016
		EP 2407190 A1	18 January 2012
		EP 2407190 B1	09 November 2016
		EP 2896417 A1	22 July 2015
		EP 2896417 B1	05 July 2017
		EP 3058968 A1	24 August 2016
		EP 3058968 B1	10 June 2020
		EP 3165243 A1	10 May 2017
		EP 3730166 A1	28 October 2020
		ES 2445950 T3	06 March 2014
		JP 2007-510473 A	26 April 2007
		JP 2008-055185 A	13 March 2008

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2022/022141

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		JP	2010-502405	A	28 January 2010
		JP	2010-532215	A	07 October 2010
		JP	2011-206597	A	20 October 2011
		JP	2013-059678	A	04 April 2013
		JP	2013-248525	A	12 December 2013
		JP	2015-016378	A	29 January 2015
		JP	2015-024287	A	05 February 2015
		JP	2016-093756	A	26 May 2016
		JP	2016-104270	A	09 June 2016
		JP	2016-104271	A	09 June 2016
		JP	2016-104272	A	09 June 2016
		JP	2017-170181	A	28 September 2017
		JP	2019-115715	A	18 July 2019
		JP	2019-115716	A	18 July 2019
		JP	4613171	B2	12 January 2011
		JP	5140369	B2	06 February 2013
		JP	5259708	B2	07 August 2013
		JP	5349310	B2	20 November 2013
		JP	5639200	B2	10 December 2014
		JP	5743781	B2	01 July 2015
		JP	5857007	B2	10 February 2016
		JP	5894654	B2	30 March 2016
		JP	6235447	B2	22 November 2017
		JP	6337037	B2	06 June 2018
		JP	6936267	B2	15 September 2021
		JP	6966500	B2	17 November 2021
		US	10155080	B2	18 December 2018
		US	10183109	B2	22 January 2019
		US	10245369	B2	02 April 2019
		US	10245370	B2	02 April 2019
		US	10293096	B2	21 May 2019
		US	10426883	B2	01 October 2019
		US	2005-0131332	A1	16 June 2005
		US	2007-0278155	A1	06 December 2007
		US	2008-0015493	A1	17 January 2008
		US	2008-0021377	A1	24 January 2008
		US	2011-0000832	A1	06 January 2011
		US	2011-0004351	A1	06 January 2011
		US	2011-0005986	A1	13 January 2011
		US	2011-0005992	A1	13 January 2011
		US	2011-0009797	A1	13 January 2011
		US	2011-0009798	A1	13 January 2011
		US	2011-0105983	A1	05 May 2011
		US	2011-0297593	A1	08 December 2011
		US	2011-0297598	A1	08 December 2011
		US	2011-0297599	A1	08 December 2011
		US	2011-0303588	A1	15 December 2011
		US	2011-0303598	A1	15 December 2011
		US	2012-0018378	A1	26 January 2012
		US	2012-0022441	A1	26 January 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2022/022141

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2012-0043279 A1	23 February 2012
		US 2013-0153478 A1	20 June 2013
		US 2013-0153495 A1	20 June 2013
		US 2015-0027936 A1	29 January 2015
		US 2015-0076044 A1	19 March 2015
		US 2015-0209499 A1	30 July 2015
		US 2015-0238679 A1	27 August 2015
		US 2015-0297816 A1	22 October 2015
		US 2016-0030657 A1	04 February 2016
		US 2016-0106901 A1	21 April 2016
		US 2016-0213830 A1	28 July 2016
		US 2016-0263306 A1	15 September 2016
		US 2016-0317732 A1	03 November 2016
		US 2017-0028120 A1	02 February 2017
		US 2017-0065761 A1	09 March 2017
		US 2017-0216511 A1	03 August 2017
		US 2018-0169316 A1	21 June 2018
		US 2019-0046712 A1	14 February 2019
		US 2019-0167885 A1	06 June 2019
		US 2020-0016317 A1	16 January 2020
		US 7776006 B2	17 August 2010
		US 8029454 B2	04 October 2011
		US 8038639 B2	18 October 2011
		US 8803044 B2	12 August 2014
		US 8858488 B2	14 October 2014
		US 8882692 B2	11 November 2014
		US 8894600 B2	25 November 2014
		US 8926540 B2	06 January 2015
		US 9005152 B2	14 April 2015
		US 9028436 B2	12 May 2015
		US 9039648 B2	26 May 2015
		US 9050411 B2	09 June 2015
		US 9072830 B2	07 July 2015
		US 9072831 B2	07 July 2015
		US 9072843 B2	07 July 2015
		US 9144641 B2	29 September 2015
		US 9155825 B2	13 October 2015
		US 9168333 B2	27 October 2015
		US 9216246 B2	22 December 2015
		US 9302039 B2	05 April 2016
		US 9364602 B2	14 June 2016
		US 9387286 B2	12 July 2016
		US 9421313 B2	23 August 2016
		US 9480784 B2	01 November 2016
		US 9550020 B2	24 January 2017
		US 9572919 B2	21 February 2017
		US 9642961 B2	09 May 2017
		US 9675745 B2	13 June 2017
		US 9872950 B2	23 January 2018
		US 9884144 B2	06 February 2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2022/022141

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				US	9889243	B2	13 February 2018
				WO	2005-044339	A2	19 May 2005
				WO	2005-044339	A3	11 August 2005
				WO	2008-033788	A2	20 March 2008
				WO	2008-033788	A3	24 July 2008
				WO	2009-005900	A1	08 January 2009
				WO	2009-009222	A2	15 January 2009
				WO	2009-009222	A3	12 March 2009
US	7500958	B2	10 March 2009	CN	1204930	C	08 June 2005
				CN	1324255	A	28 November 2001
				EP	1124599	A1	22 August 2001
				EP	1124599	B1	24 July 2013
				EP	2198900	A2	23 June 2010
				EP	2198900	A3	23 February 2011
				EP	2198900	B1	10 February 2016
				JP	2002-528181	A	03 September 2002
				JP	2009-268922	A	19 November 2009
				JP	4394288	B2	06 January 2010
				JP	5275170	B2	28 August 2013
				KR	10-0591574	B1	20 June 2006
				KR	10-2001-0083917	A	03 September 2001
				US	2004-0168969	A1	02 September 2004
				US	2009-0171261	A1	02 July 2009
				US	2009-0314063	A1	24 December 2009
				US	6726647	B1	27 April 2004
				US	7896831	B2	01 March 2011
				US	7955291	B2	07 June 2011
				WO	00-24440	A1	04 May 2000
WO	2011-082783	A1	14 July 2011	CN	102655894	A	05 September 2012
				CN	102655894	B	02 March 2016
				EP	2512547	A1	24 October 2012
				EP	2512547	B1	06 May 2015
				JP	2013-514095	A	25 April 2013
				JP	5889204	B2	22 March 2016
				KR	10-1801175	B1	24 November 2017
				KR	10-2012-0120167	A	01 November 2012
				US	2012-0267309	A1	25 October 2012
				US	9919090	B2	20 March 2018
KR	10-2007-0009642	A	18 January 2007	CN	1946441	A	11 April 2007
				CN	1946441	B	13 April 2011
				EP	1729836	A1	13 December 2006
				EP	1729836	B1	02 November 2011
				US	2005-0251086	A1	10 November 2005
				US	7435235	B2	14 October 2008
				WO	2005-107833	A1	17 November 2005

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 ０２４５１－１４５７、ウォルサム、ウィンター・ストリート ９２０、フレセニウス メディカル ケア ホールディングス インコーポレーテッド気付

Ｆターム（参考） 4C077 AA05 BB01 CC06 CC08 DD27 GG13 HH02 HH13 JJ02 JJ13
JJ27 KK11 KK15 KK21 KK25 NN04 NN20