



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103505766 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 15

(21) 申请号 201310213621. 3

(22) 申请日 2005. 02. 23

(30) 优先权数据

60/565, 888 2004. 04. 27 US

(62) 分案原申请数据

200580000010. 4 2005. 02. 23

(71) 申请人 生命治疗有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 D·贺 J·D·布拉瑟顿

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

11245

代理人 赵蓉民 张全信

(51) Int. Cl.

A61M 1/34(2006. 01)

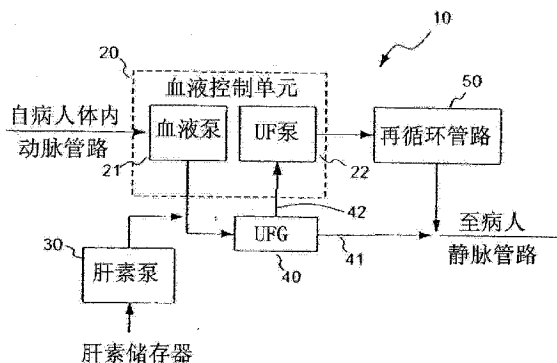
权利要求书3页 说明书14页 附图5页

(54) 发明名称

代谢性解毒系统和方法

(57) 摘要

体外过滤和解毒系统和方法,通常包括从血液的细胞组分中分离出超滤液,在再循环管路中处理独立于细胞组分的超滤液,重新合并处理过的超滤液和细胞组分,然后将全血返回到病人体内。再循环管路通常包括含有活性细胞的反应器,所述活性细胞的作用是完成选定的处理;在一些实施方式中,活性细胞是 C3A 细胞系。



1. 一种系统,其包括:
  - (a) 超滤液发生器,其作用是从血液的细胞组分中分离出超滤液;
  - (b) 血液控制单元,其包括:
    - (i) 第一泵,其作用是使血液进行从病人出发,通过所述的超滤液发生器,然后返回到该病人的循环;以及
    - (ii) 第二泵,其作用是从所述血液穿透过所述的超滤液发生器抽取所述的超滤液;
  - (c) 再循环管路,其作用是处理独立于所述细胞组分的所述超滤液,其中所述的再循环管路包括活性反应器,所述的活性反应器中含有其作用是对所述的超滤液进行处理的活性细胞;
  - (d) 葡萄糖泵,其作用是采用葡萄糖输注所述的超滤液;
  - (e) 增氧器,其作用是将气体输注入所述超滤液;和
  - (f) 分析仪,其布置在所述活性反应器的上游和下游,其作用是检测来自所述活性反应器的上游和下游侧的超滤液中氧和 pH 差异。
2. 如权利要求 1 的系统,其中所述的血液控制单元还包括泄漏检测器,其作用是分析所述超滤液发生器下游处的所述超滤液的组成。
3. 如权利要求 1 的系统,其中所述的血液泵的作用是使所述的血液以预定的流速进行循环。
4. 如权利要求 1 的系统,其中所述的超滤液发生器包括中空纤维过滤反应器。
5. 如权利要求 4 的系统,其中所述的中空纤维过滤反应器包括具有预定分子量截止值的半透膜。
6. 如权利要求 5 的系统,其中所述半透膜的预定分子量截止值为约 100,000 道尔顿。
7. 如权利要求 5 的系统,其中所述半透膜的孔径为约 0.2  $\mu\text{m}$ 。
8. 如权利要求 5 的系统,其中所述半透膜的孔径为约 0.1  $\mu\text{m}$ 。
9. 如权利要求 4 的系统,其中所述的中空纤维过滤反应器包括合成纤维。
10. 如权利要求 9 的系统,其中所述的合成纤维是聚砜。
11. 如权利要求 1 的系统,还包括抗凝血剂输注泵,其作用是采用抗凝血剂输注所述的血液。
12. 如权利要求 11 的系统,其中所述的抗凝血剂是肝素。
13. 如权利要求 1 的系统,其中所述的再循环管路包括加热器,其作用是将所述的超滤液保持在预定温度。
14. 权利要求 1 的系统,其中所述的再循环管路包括热交换器,其作用是将所述的超滤液保持在预定温度。
15. 如权利要求 1 的系统,其中将所述的再循环管路设置为起到将所述的超滤液保持在约 37° C 的温度的作用。
16. 如权利要求 1 的系统,还包括启动子输注泵,其作用是采用启动子输注所述的超滤液,其中所述的启动子经选择用于提高所述活性细胞的活性。
17. 如权利要求 1 的系统,其中所述的活性细胞是人类肝胚细胞瘤细胞系的亚克隆株。
18. 如权利要求 17 的系统,其中所述的活性细胞是 C3A 细胞系。
19. 如权利要求 1 的系统,其中所述的再循环管路包括再循环泵,其作用是使所述的超

滤液以选定的流速循环通过所述的活性反应器。

20. 如权利要求 19 的系统,其中由所述再循环泵维持的所述选定流速不同于由所述血液控制单元中的所述第一泵所维持的流速。

21. 如权利要求的 1 系统,还包括导管合并接头,其作用是在将所述的血液返回到该病人人体内之前重新合并所述的超滤液和所述的血液。

22. 如权利要求 21 的系统,还包括过滤器,其作用是过滤所述导管合并接头上游的所述超滤液。

23. 如权利要求 22 的系统,其中所述的过滤器包括中空纤维过滤器。

24. 如权利要求 22 的系统,其中所述的过滤器包括碳过滤器、氨捕集器和机械过滤器中的一种或多种。

25. 如权利要求 1 的系统,还包括:

检测器,其作用是检测所述血液中的气态污染物;和

机械过滤装置,其作用是除去所述血液中的所述气态污染物。

26. 如权利要求 1 的系统,其中所述的再循环管路还包括血液气体分析仪,其作用是监测所述的处理。

27. 一种体外解毒系统,包括:

(a) 与病人连接的血液循环管路,其作用是使血液从该病人出发,经过超滤液发生器,然后流回到该病人;

(b) 与所述的超滤液发生器相连接的再循环管路,其作用是从所述的超滤液发生器中抽吸出超滤液,并处理独立于所述血液细胞组分的所述超滤液,其中所述的再循环管路包括活性反应器,所述的活性反应器中含有其作用是对所述的超滤液进行处理的活性细胞;

(c) 导管接点,其作用是在重新引入该病人人体内之前,重新合并所述的再循环管路中的所述的超滤液和所述的血液循环管路中的所述细胞组分;

(d) 葡萄糖泵,其作用是采用葡萄糖输注所述的超滤液;

(e) 增氧器,其作用是将气体输注入所述超滤液;和

(f) 分析仪,其布置在所述活性反应器的上游和下游,其作用是检测来自所述活性反应器的上游和下游侧的超滤液中氧和 pH 差异。

28. 如权利要求 27 的系统,其中所述的再循环管路包括泄漏检测器,其作用是分析所述的超滤液发生器下游的所述的超滤液的组成。

29. 如权利要求 27 的系统,其中所述的血液循环管路包括血液泵,其作用是以预定的流速传输所述的血液。

30. 如权利要求 27 的系统,其中所述的超滤液发生器包括中空纤维过滤反应器。

31. 如权利要求 30 的系统,其中所述的中空纤维过滤反应器包括具有预定分子量截止值的半透膜。

32. 如权利要求 31 的系统,其中所述的半透膜允许白蛋白透过。

33. 如权利要求 31 的系统,其中所述的半透膜不允许大多数的纤维蛋白原透过。

34. 如权利要求 30 的系统,其中所述的中空纤维过滤反应器包括合成纤维。

35. 如权利要求 34 的系统,其中所述的合成纤维是聚砜。

36. 如权利要求 27 的系统,还包括抗凝血剂输注泵,其作用是采用抗凝血剂输注所述

的血液。

37. 如权利要求 36 的系统,其中所述的抗凝血剂是肝素。

38. 如权利要求 27 的系统,其中所述的再循环管路包括加热器,其作用是使所述的超滤液保持在预定的温度。

39. 如权利要求 27 的系统,其中所述的再循环管路包括热交换器,其作用是使所述的超滤液保持在预定的温度。

40. 如权利要求 27 的系统,还包括启动子输注泵,其作用是采用启动子输注所述的超滤液,其中所述的启动子经选择用于提高所述活性细胞的活性。

41. 如权利要求 27 的系统,其中所述的活性细胞是人类肝胚细胞瘤细胞系的亚克隆株。

42. 如权利要求 41 的系统,其中所述的活性细胞是 C3A 细胞系。

43. 如权利要求 27 的系统,其中所述的再循环管路包括再循环泵,其作用是使所述的超滤液以选定的流速循环通过所述的活性反应器。

44. 如权利要求 43 的系统,其中由所述再循环泵维持的所述选定的流速不同于所述血液循环管路中维持的流速。

45. 如权利要求 27 的系统,还包括过滤器,其作用是过滤所述的导管连接点上游的所述的超滤液。

46. 如权利要求 45 的系统,其中所述的过滤器包括中空纤维过滤器。

47. 如权利要求 45 的系统,其中所述的过滤器包括碳过滤器、氨捕集器和机械过滤器中的一种或多种。

48. 如权利要求 27 的系统,还包括:

检测器,其作用是检测所述血液中的气态污染物;和

机械过滤装置,其作用是从所述的血液循环管路中除去所述的气态污染物。

49. 如权利要求 27 的系统,其中所述的再循环管路还包括血液气体分析仪,其作用是监测所述的处理。

## 代谢性解毒系统和方法

[0001] 本申请是分案申请,原申请的申请日为2005年2月23日、申请号为200580000010.4(PCT/US2005/006003)、发明名称为“代谢性解毒系统和方法”。

[0002] 本发明一般性地涉及代谢解毒作用,更具体地,本发明涉及体外的血液过滤和解毒系统以及利用再循环管路的方法。

[0003] 背景信息

[0004] 已经进行的血液处理是为治疗目的而除去多种血液成分。血液处理方法的例子包括血液透析,该方法是从肾功能不全的病人的血液中除去代谢废物。过滤来自病人的血流,除去这些废物,然后将血流返回到病人体内。此外,血浆透析法采用切向流隔膜分离(tangential flow membrane separation)法处理血液,从而治疗各种病状。可选择膜的孔径以除去不需要的血浆成分。也可以采用各种利用生物化学反应的装置处理血液,从而改变血液中存在的生物学成分。例如,通过使体外的血浆循环通过与隔膜表面相结合的酶,可使血液组分如胆红素或酚类物质被葡糖酸化(gluconized)或硫酸化。

[0005] 在将血液细胞返回到病人体内之前,可采用诸如离心法的各种现成技术洗涤血液细胞。在这类技术中,离心法用于分批分离和洗涤红细胞。这是一个较慢的过程,实施该方法的装置可能是复杂和昂贵的。

[0006] 在例如对肝功能受损的病人的支持方面,近来采用的技术一般都是不完善的。传统的系统和方法都遭受各种问题,这些问题都是与在能找到用于移植的合适供体器官,或病人自身的肝脏能再生至健康状态之前需要维持病人有关的。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明的实施方式克服了传统技术中前述的和各种其它的缺点,提供了体外血液过滤和解毒系统和利用再循环管路的方法。

[0009] 根据本发明的一个方面的系统和方法对与急性肝病相关的多种治疗应用提供了肝脏支持作用,使受损的或部分的肝脏可能再生至健康状态,或者对肝功能衰竭的病人提供支持,直到能找到用于移植的全部或部分合适的供体器官。

[0010] 附图简述

[0011] 图1是简化的方块图,示出了体外过滤和解毒系统的一种具体实施方式。

[0012] 图2是简化的方块图,示出了与再循环管路联用的情况下进行操作的血液控制单元的一种具体实施方式;

[0013] 图3是简化的方块图,示出了再循环管路的一种具体实施方式;

[0014] 图4A是简化的流程图,示出了体外过滤和解毒方法中一种具体实施方式的一般操作步骤。

[0015] 图4B是简化的流程图,示出了处理超滤液的方法中一种具体实施方式的一般操作步骤。

[0016] 图5是简化的方块图,示出了再循环管路的另一种具体实施方式。

[0017] 图6是简化的流程图,示出了体外过滤和解毒方法中另一种具体实施方式的一般操作步骤。

[0018] 发明详述

[0019] 以下的术语、定义和缩写适用指：

[0020] 术语“活性反应器 (active cartridge)”是指中空纤维为基础的反应器，含有的细胞（诸如，例如 C3A 细胞株）可用于治疗应用和解毒。

[0021] 术语“血液循环管路”是指与双腔导管相连接的管道循环管路，其作用是使血液进行从病人体内到血液控制单元，然后返回到病人体内的循环。

[0022] 术语“C3A 细胞株”是指人类肝胚细胞瘤细胞株 HepG2 的亚克隆株。在一些实施方式中，C3A 细胞可装在一个或多个活性反应器的毛细管外空间内。优选与系统一起采用的外部器官辅助设备的一个示例是从 Baylor College of Medicine (美国休斯顿贝勒医学院) 商购的，被称为 C3A 的细胞系。该细胞系已经被保藏在 American Type Culture Collection (ATCC, 美国模式细胞培养保藏中心)，保藏号为 ATCC No. CRL-10741。

[0023] 术语“解毒装置”是指提供从流体流中除去特异性或非特异性分子这一手段的反应器、罐或其它装置。示例有透析反应器、吸附反应器或过滤器。

[0024] 术语“毛细管外空间”(ECS) 是指活性反应器或超滤液发生器的中空纤维的外部空间。活性反应器的 ECS 通常可容纳 C3A 细胞。

[0025] 术语“毛细管内空间”(ICS) 是指活性反应器或超滤液发生器的中空纤维的内部空间。ICS 是全血或超滤液流体的流动通道。

[0026] 术语“再循环管路”是指通常能够进行过滤、解毒和处理超滤液流体的管路；在一些实施方式中，再循环管路一般包括滤液池 (reservoir)、增氧器、以及一个或多个活性反应器。

[0027] 术语“跨膜压”(TMP) 是指跨过隔膜的压力。尤其是指超滤液发生器或其它隔膜反应器内部由 ICS 中的平均压力减去 ECS 中的平均压力而得到的压力。超滤液的量通常取决于跨过反应器隔膜的 TMP；因此，TMP 以及超滤液的量和速率通常是超滤液泵的工作特性以及超滤液发生器中所使用的隔膜的各种物理性质（如孔径和表面积）的函数。

[0028] 术语“超滤液”(UF) 是指滤过超滤液发生器的半透膜的血浆流体和溶解的大分子物质。

[0029] 术语“超滤液发生器”(UFG) 是指包括或具体表现为“空白”活性反应器（即不含有有治疗作用的活性细胞的中空纤维反应器），该反应器的作用是从细胞的血液组分中分离血浆流体（超滤液）。中空纤维可由半透膜构成，在一些实施方式中，该半透膜的名义分子量截止值为约 100,000 道尔顿。在采用 UFG 期间，血液可循环通过中空纤维的 ICS；包括血浆和各种大分子的超滤液穿过隔膜纤维壁进入再循环管路，超滤液在再循环管路中循环穿过一个或多个活性反应器。

[0030] 术语“超滤”一般是指超滤液从全血中被抽吸穿过 UFG 的半透膜的过程。下述的一些实施方式中，超滤液泵可控制产生超滤液的速率，同时 UFG 中空纤维隔膜的孔径可控制透过隔膜的超滤液的量。

[0031] 本发明的实施方式

[0032] 参见附图，图 1 是简化的方块图，显示出体外过滤和解毒系统的一种实施方式。如图 1 所示，系统 10 通常包括血液控制单元 20、肝素泵 30、超滤液发生器 UFG40、再循环管路 50，以及可任选地包括其它解毒装置。在示例性的图 1 实施方式中，系统 10 包括一个连续

治疗装置,该装置通常的作用是通过合适的导管或其它设备诸如双腔导管或其等效物从病人体内将血液抽吸至血液控制单元 20 中(例如采用血液泵 21 以促进抽血)。

[0033] 操作中,UFG40 可从血液泵 21 接收全血,并按照下述的方法从细胞组分中分离出 UF 流体。尽管可将 UFG40 中的细胞组分通过静脉入口而返回到病人体内(例如管道或流体管路 41 所示),但也可采用超滤液泵 22 从 UFG40 中抽吸 UF,使其改道通过再循环管路 50(如管道或流体管路 42 所示),通过再循环管路 50 处理之后,可将 UF 和细胞组分重新合并后重新引入到病人体内。

[0034] 如图 1 中的实施方式所示,可采用肝素输注泵 30 将肝素输入入到 UFG40 中的全血上游内。本领域的专业人员将理解作为酸性粘多糖的肝素或其各种衍生物可提供抗凝血的作用;其它的抗凝血剂也可能是合适的,这尤其取决于解毒治疗的性质和各种其它的系统参数。

[0035] 图 2 是简化的方块图,示出了与再循环管路联合操作的血液控制单元的一种实施方式。对系统 10 和其各组件的全面操作通常对应于上述参照图 1 所述的操作。

[0036] 本文中设想的血液控制单元 20 可为双泵连续透析型机器;在此情况下,血液控制单元 20 可体现为如 B. Braun(德国贝朗)公司制造的 Diapact(TM)CRRT(连续的肾置换治疗)机器。然而存在各种替代方式,可按照现已公开的专有硬件进行建造。本领域的专业人员将理解可易于改变血液控制单元 20 的构造,或采用其它替换方式。另外,可将解毒反应器(或多个反应器)置于血液和超滤液循环管路中的多个位置。

[0037] 在一种示例性的实施方式中,血液控制单元 20 可包括如上所述的两台泵(血液泵 21 和 UF 泵 22)。血液泵 21 可驱动病人的全血通过 UFG40 的循环,并促进将细胞的血液组分通过管路 41 返回病人体内。操作中,UF 泵 22 可从 UFG40(如通过上述的管路 42)中抽吸 UF,并将 UF 传递至再循环管路 50;除了供应给再循环管路 50 之外,UF 泵 22 还可通过例如保持预定的或动态调节的静压头(hydrostatic head),从而辅助处理后的 UF 和病人血液的细胞组分进行重新合并。

[0038] 如上所述,肝素输注泵 30 可向 UFG40 中的血液循环上游提供肝素或类似的抗凝血剂;类似地,葡萄糖输注泵 51 可向再循环管路 50 中的 UF 上游提供葡萄糖,以滋养 C3A 或其它活性细胞。在一些实施方式中,肝素泵 30 和葡萄糖泵 51 可包括或体现为例如 Harvard Ohmeda 双注射器泵或其等同物。泵 30 和 51 仅以代表性的形式示出;不考虑所采用的抽吸装置的类型,泵 30 和 51 可以预定的恒定速率或动态可调节的速率传输流体。例如在一些实施方式中,泵 30 和 51 可包括合适的多个传感器或传感器输入装置、激励装置和控制电子仪器,该控制电子仪器根据传感器输出进行工作,控制用于动态调节流速的信号,该信号是分别通过血液控制单元 20 和再循环管路 50 的总流速的函数。例如,可从流速或分布在前述循环管路中各个位置处的压力传感器所提供的输出值得到整个流速的指示。

[0039] 图 2 所示的示例性实施方式包括五个流体压力传感器,该压力传感器通常的作用是检测贯穿血液控制单元 20 的管道系统的流体压力中的绝对值以及变化或波动。额外地或者可替换地,在所指示的流体流中的类似或相同位置处可置入液体流量计。图 2 实施方式中的每个压力传感器可被现有技术中已知的一般的各自传感器保护器覆盖或包裹。可设置另外的压力传感器贯穿循环管路,以测定和控制流体流通过路径。

[0040] 可在如点 BW 所示处测定取血压力。取血传感器监测流体压力和从病人体到血液

泵 21 的血液流出的任何压力波动。血液泵的输送压力可在点 P3 所示处测量。血液泵的输送压力传感器监测另一远端部件到血液泵的输入压力及其波动或变化。血液返回压力可在点 BR 所示之处测量。如图 2 所示,血液返回传感器监测近端的部件的输出压力和返回病人体内的全血流入的流体压力。

[0041] 一些实施方式中,血液控制单元 20 可包括血液泄漏检测器 23 以及一个或多个阀门组件 24。血液泄漏检测器 23 可位于 UF 管路内(如图 2 所示位于 UF 泵 22 的下游),它的作用是鉴别存在于 UF 流体中的全血或发生溶血的血液。这类全血或其它细胞组分的存在可能表明了 UFG40 的功能失效或者下降,通常可表明需要更换、清洁或维护在 UFG40 中工作的中空纤维反应器。

[0042] 阀门组件 24 可表现为各种控制阀或本领域中通常已知的其它流体调节装置中的任何一种。在一些实施方式中,阀门组件 24 可以是允许单一方向的流体流入病人体内的安全阀或单向阀;在这种方式中,上游压力波动不会在病人的静脉入口处产生负压或吸力。此外,阀门组件 24 可响应控制信号或传感器输入(例如来自点 PV 处或血液控制单元 20 中的其它位置处的压力或流动传感器)而被选择性地或动态地启动,从而可在上游压力随时间变化的时候,以恒定的速率或以接近恒定的速率调节流体的流动,或者完全切断。

[0043] 如上所述,UFG40 通常包括一个或多个“空白”的中空纤维反应器,中空纤维反应器的作用是从取自病人的全血中的细胞组分分离出 UF。本领域的专业人员将理解在使用前对其中的 UFG40 进行灌注(prime)处理一些治疗仪器可实现效率或功效的提高;在这一方面,在安装到系统 10 中之前或之后,可将灌注的溶液(如盐水)注入到 UFG40 中。如果需要,可采用其它方法分离血浆。例如,可采用离心法。

[0044] 如图 2 所示,UFG40 可以是独立的系统部件,即或从血液控制单元 20 直接或物理地分离开来。在示例性的实施方式中,血液控制单元 20、UFG40 或其构成部件的独立维护、修理或更换,可由其中的每一个都是系统 10 的分离部件这一事实而促成。在另一种实施方式中,可将 UFG40 并入血液控制单元 20 或使其与血液控制单元 20 形成一体;这一实施方式的特点是流体以更短或更直接的方式流过 UFG40 所采用的反应器,因而可降低能耗和增加整体的系统效率。在另一种实施方式中,UFG40 所采用的中空纤维过滤反应器可设置为相对于血液控制单元 20 是易于去除和更换的。

[0045] 此外,注意到可采用空气检测器以检测循环流体中的气泡或其它气态污染物。例如在一些实施方式中,血液循环管路在血液控制单元 20 的选定位置处可包括一个或多个空气检测器,在再循环管路 50 的选定位置处也可包括一个或多个附加的空气检测器。如本领域所公知和实践的一样,可利用许多合适的机械过滤系统以除去不必要的气态污染物。在一些实施方式中,一个或多个过滤系统可响应一个或多个空气检测器的输出而选择性地进行操作。因此,尽管为了清楚的缘故而省略了一些硬件的示例,但应该理解本发明的公开是设计了从流体系统中,尤其是从病人的静脉入口或附近检测和除去空气和其它气体的气泡。

[0046] 图 3 是简化的方块图,示出了再循环管路的一种实施方式。在图 3 的实施方式中,再循环管路 50 通常由输入葡萄糖的 UF 灌注;在此情况下,在 UF 泵 22 的输出部分与再循环管路 50 联用或被引入再循环管路 50 之前,通常采用葡萄糖泵 51 使葡萄糖或类似物质流过阀门组件 61 或其它流体调节装置而输注到 UF 泵 22 的输出部分(即未处理的 UF)。



[0047] 如上参照阀门组件 24 所述的一样, 阀门组件 61 可仅允许单一方向的流体流动 (即从泵 51 到 UF 路线), 从而压力波动不会将 UF 从管路抽吸到泵 51 中。如上参照图 2 所述的一样, 阀门组件 61 可响应控制信号或传感器输入 (如从再循环管路 50 中选定位置处的压力或流动传感器) 而被选择性地或动态地启动, 从而可以以预定的恒定速率或可动态调节的速率传递葡萄糖, 可动态调节的速率是通过再循环管路 50 的总流速的函数。

[0048] 示例性的再循环管路 50 通常包括再循环泵 53、增氧器 54、一个或多个活性反应器 55 或反应器组合, 以及滤液池 52。再循环管路可任选包括一个或多个解毒装置 D, 如图 3 所示。如图 3 中的虚线框所示, 增氧器 54、活性反应器 55 和滤液池 52 或其一些组合可安排在加热器 59 或其它环境控制空间。此外, 再循环管路 50 可包括一个或多个附加的过滤器 56, 该过滤器 56 插入在滤液池 52 和处理过的 UF 与 UFG40 中的细胞组分重新合并的地点之间。可采用 UF 返回泵而使超滤液传递穿过一个或多个过滤器。如果需要, 增氧器 54 和活性反应器 55 的位置可任意转换。

[0049] 如图 3 所示, 来自 UF 泵 22 的未处理 UF 输出部分可在葡萄糖输注之后被引入滤液池 52 中。在一些实施方式中, 滤液池 52 可包括或体现为例如由 Sorin 公司制造的动脉过滤器。在此种情况下, 滤液池 52 通常可作为装料罐或容器, 用于储存足量的 UF 以解决血液控制单元 20 和再循环管路 50 内血液循环之间流速的任何差异。可采用水平传感器和控制或称重系统以保持再循环管路中的流体平衡。

[0050] 再循环泵 53 的方式可以是例如 Watson Marlow 公司制造的蠕动泵, 或者是任何其它合适的轴驱动抽吸装置, 如利用往复泵、离心泵等的轴驱动抽吸装置。操作中, 再循环泵 53 可驱动再循环管路 50, 从滤液池 52 中抽吸出 UF, 使 UF 流体进行流过增氧器 54 和活性反应器 55 并返回到滤液池 52 中的循环。如果需要, 可采用其它的抽吸系统。例如, 可采用血液和 UF 抽吸系统 COBE CV Stockert SIII。

[0051] 增氧器 54 可包括或体现为本领域已知的各种隔膜增氧器以及根据已知的原理开发和进行操作的其它类型增氧器中的任何一种。操作中, 增氧器 54 可提供活性反应器 55 进行的解毒或治疗过程所利用的氧。因此, 可选择增氧器 54 的类型、性质和操作特征作为活性反应器 55 中保留的活性细胞 (例如 C3A 细胞) 的类型和数量、UF 流过再循环管路 50 的流动速率、以及其它系统参数的函数。例如在一些利用 C3A 细胞的实施方式中, 增氧器 54 可以例如是 Sorin 公司制造的 Monolith M(TM) 增氧器。

[0052] 类似地, 加热器 59 可包括或提供任何数目的本领域已知的环境控制装置, 该环境控制装置的作用通常是保持增氧器 54、活性反应器 55 和滤液池 52 的选定环境操作条件。例如, 一些实施方式得益于将前述系统部件保持在恒定的 37°C, 或保持在该温度附近的预定或特定范围内。应该理解最适宜的温度、温度范围和其可接受的偏离可受到在活性反应器 55 中工作的活性细胞的类型和数量、环境条件和流过再循环泵 53 的总 UF 流速、活性筒 55 内进行的处理或过程的性质和特征等因素的影响。在一些实施方式中, 再循环管路 50 包括由 B. Braun (德国贝朗) 公司制造的 Certomat(TM) 加热器装置。

[0053] 如上所述, 再循环线路 50 可包括一个或多个活性反应器 55, 其中的每一个可以是或包括中空纤维过滤器。因此, 每个活性反应器 55 可包括利用半透膜的一组中空纤维。在 ECS 中在这些纤维的周围, 当 UF 循环通过 ICS 时, 可利用一种或多种类型的活性细胞以选定的方式处理 UF。有利于在活性反应器 55 中促进治疗的活性细胞的特征、数量、密度和遗传

物质被选择为采用再循环管路 50 的系统 10 的全部功能。如本文中所述,系统 10 和再循环管路 50 的示例性实施方式中包含了 C3A 细胞,尽管依据系统 10 的所需用途和需要除去或处理的污染物的性质存在其它的选择。

[0054] 例如在一些实施方式中,中空纤维活性反应器 55 的名义分子量截止值可以高于 70,000 道尔顿,这允许中等分子量的分子如白蛋白穿过隔膜。由 C3A 或其它活性细胞产生的大分子可能会弥散通过 ICS 到 UF 循环中去;类似地,载有白蛋白的毒素能从 ICS 弥散到充满 ECS 的活性细胞中。在活性反应器 55 包括一个以上的上述结构时,可采用例如并联设置或串联的多个反应器。

[0055] 在临床或治疗处理中,可将 UF 抽吸穿过中空纤维反应器的腔 (ICS),使毒素、营养物质、葡萄糖和溶解的氧从 UF 扩散穿过隔膜而进入 ECS 中,它们可能会在 ECS 中被活性细胞代谢。代谢物以及由细胞产生的白蛋白和其它蛋白,可能会反相扩散穿过隔膜而进入返回病人体内的 UF 中。

[0056] 如图 3 所示,可将处理过的 UF 返回到滤液池 52 中。在此种情况下,应该注意到通过血液控制单元 20 和再循环管路 50 的相对流速无需相等。滤液池 52 可收集从 UF 泵 22 输出的未处理的 UF,以及已经穿过活性反应器 55 的处理后 UF。所示滤液池 52 的采用能够使通过再循环管路 50 的流速按照要求高于或低于通过血液循环管路的流速,然而可从再循环管路 50 的下游以合适的速率向病人供给 UF。

[0057] 在系统 10 的操作期间,来自滤液池 52 的 UF 可在重新引入到血液循环管路之前先穿过一个或多个附加的过滤器 56 或过滤器组。在一些实施方式中,三个一列式的(即串联的)细胞过滤器所采用的隔膜孔径例如为约  $0.45\ \mu\text{m}$ 。附加的过滤器 56 具有安全特性,即防止 C3A 或其它活性细胞可能进入到病人体内;因此,附加的过滤器 56 中所采用的隔膜的孔径可选择为活性反应器 55 中所采用的细胞的类型或其它需要被滤去的污染物的性质和平均尺寸的功能。附加的过滤器 56 可直接设置于再循环管路 50 和血液循环管路连接点的上游处,如图 3 所示。

[0058] 在再循环管路 50 和系统 10 的联合操作中,UF 可循环通过一系列的活性反应器 55,该活性反应器 55 在一些实施方式中包括 C3A 细胞或作用是完成一种或多种选定治疗处理的其它活性细胞。在活性反应器 55 内,UF 穿过一组中空纤维的 ICS,其中的每一条中空纤维都包括有半透膜。C3A 或其它活性细胞可设置在活性反应器 55 的 ECS 中。半透膜纤维允许选定的大分子和其它分子产物如白蛋白、转铁蛋白、 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶、甲种胎儿蛋白以及其它产物透过(如从活性细胞到 UF)。同时,半透膜纤维允许毒素和代谢必需的物质(如葡萄糖和氧)经 UF 透过到活性细胞中。

[0059] 随后,循环通过活性反应器 55 并在滤液池 52 中沉淀之后,可对 UF 进行附加的过滤,例如采用附加的过滤器 56 进行过滤;如上所述,附加的过滤器可包括利用了三个或多个  $0.45\ \mu\text{m}$  管路内的细胞过滤器。然后可将 UF 与血液循环管路中病人血液的细胞组分重新合并。重新合并的全血和 UF 可通过由基本上如上所述的阀门组件 24 调节的双腔导管返回到病人体内。在由系统 10 和利用活性反应器 55 的再循环管路 50 促进的处理期间,可连续保持前述的循环策略。

[0060] 如上所述和此处所预期的,C3A 细胞系是人类肝胚细胞瘤细胞系 HepG2 的亚克隆株,典型地可从 American Type Culture Collection (ATCC) 获得。HepG2 这一母细胞株从

1975 年在美国宾西法尼亚州费城的来自阿根廷的年龄为 15 岁的白种男性身上切除的肝胚细胞瘤衍生而得。这一母细胞株的某些亚克隆株,如 C3A 表现出肝特异性的功能性能力,如高度的白蛋白产出率、甲胎蛋白 (AFP) 产出率,以及无血清培养液中的生长。C3A 细胞株已经表明了这类肝特异性功能,在本发明中仅以示例方式而非限定方式进行了描述。在此情况下,应该注意到系统 10、再循环管路 50 和其各个部件的利用方式仅以示例方式进行描述;本领域的专业人员将认识到在上下文中所公开的系统和方法除了肝脏治疗之外,还有利于解毒和治疗处理。本公开的目的并不受限于利用任何特殊细胞株执行特殊的功用。

[0061] 再循环管路 50 可进一步包括各种其它的部件,如图 3 所示。例如,阀门组件 62 和 65 可防止回流,使再循环泵 53 的吸力一侧和压力一侧分别具有受调节的流速。如上所述,一些实施方式可利用动态激活的阀门组件,该阀门组件可被选择性地调节而精确地控制流速;为了清楚表达的缘故,将合适的传感器,如温度、压力或流量计以及相关的电子仪器和控制硬件从图 3 中省略。本领域的专业人员将理解各种技术和流动控制装置是公知的,它们涵盖在本发明内。

[0062] 灌注滤液池 (priming reservoir) 63 可提供对例如再循环泵 53 和活性反应器 55 (如果需要) 以及导管或管道构成的再循环管路 50 进行灌注处理的必要流体;在此情况下,可例如在活性反应器 55 的下游处设置收集滤液池 64,用于在治疗前或为维护目的的冲洗再循环管路 50 之前收集灌注液体。另外,各种部件,如再循环泵 53 和活性反应器 55 的维护或更换,可尤其是通过采用阀门、快速分离联结器、或其它设置在再循环管路 50 中各个位置处的流动限制机构而促进。在一些实施方式中,位于活性反应器 55 上游和下游处的快速分离联结器有利于维护,并对系统灵活性具有重要贡献。当活性反应器 55 可从再循环管路 50 快速和容易地分离时,由于效率降低、治疗策略改变或其它因素,可用其它的或替代的活性反应器 55 选择性地插入或替代。

[0063] 如上所述,可选择系统 10 中每个部件的单独的或联合的性能规格,以支持活性反应器 55 内治疗细胞的生物、化学或其它功能性,使血液和 UF 以选定的流动速率循环通过导管,并最终提供选定的治疗。因此,每个部件的功能特征可受到与系统 10 其它方面有关的设计选择的影响。

[0064] 例如,支持适当治疗方法的一种连续透析类型的机器是上面提到的 B. Braun 公司的 Diapact (TM) CRRT 机器,其灵活性足以满足与血液控制单元 20 有关的各种系统要求。例如在一些实施方式中,可设置这样的血液泵 21,其作用是在治疗期间,使来自病人体内的血液以约 200mL/min 的流速循环通过 UFG40 并返回到病人体内,然而 UF 泵 22 可在治疗期间以约 20mL/min 的流速将 UF 从 UFG40 传递到再循环管路 50 中。处理后的 UF 可以约 20mL/min 的流速与返回到病人体内的全血重新合并。

[0065] 如上所述,连续的肝素输注 (由肝素输注泵 30 提供) 可用于向系统 10 的血液循环管路中提供肝素或其它合适的抗凝血剂。在上述流速的条件下,Harvard Ohmeda 双注射器泵可提供适当的肝素流速。肝素可以恒定的速率输注到正处于血液泵下游的血液循环管路中,其中的血液泵位于 Diapact (TM) CRRT 机器中,如图 1 和图 2 所示。在一些实施方式中,抗血凝的程度可以每隔一定时间间隔对病人局部促凝血酶原激酶时间 (PTTs) 进行监测。一旦治疗开始,标尺算法可确定肝素剂量和输注速率,如上文所详述的,可对肝素剂量和输注速率进行由例如合适的传感器、激励器和控制电子仪器给予动态修正。

[0066] 如以上所详述的, UFG40 可采用空白的中空纤维反应器(即不含有 C3A 或其它活性细胞的中空纤维反应器), 其作用是从 UF 分离出血液的细胞组分。中空纤维通常包括名义分子量截止值大约为 70,000 道尔顿的半透膜。在一些实施方式中, ICS 中的总流体体积可达到约 95mL, 然而 ECS 中的总流体体积可约为 130mL。

[0067] 基于前述的系统要求, Harvard Ohmeda 双注射器泵可以是葡萄糖泵 51, 其保持连续的葡萄糖输注, 从而在处理期间有计划地向活性反应器 55 内的细胞提供足量的葡萄糖。例如, 葡萄糖可以恒定的速率输注到与再循环管路 50 连接的 UF 管路上游, 如图 2 和图 3 所示。一旦开始治疗, 标尺算法可确定葡萄糖输注速率, 如上文所详述的, 葡萄糖的输注速率可进行由例如合适的传感器、激励器和控制电子仪器给予动态修正。

[0068] 上文中提到的 Watson Marlow 蠕动泵可以是再循环泵 53, 其提供了从滤液池 52 经过增氧器 54 和活性反应器 55, 并返回到滤液池 52 的恒定 UF 流动。该泵可提供足以供给充足的营养物和氧以支持活性反应器 55 内活性细胞的流速; 在上述的系统参数条件下, UF 的流动速率可以约为 2L/min。因此, 可采用能在相同的操作条件下提供此流速的任何泵。

[0069] 操作中, 可将膜型增氧器 54 设置在再循环管路内活性反应器 55 的上游位置处, 以确保在处理期间向活性细胞提供足量的氧。根据一些实施方式, 增氧器 54 的总流体体积可达到约 300mL。应该理解可在气体供应设备和增氧器 54 之间连接上气体流量计(未示出); 正如现有技术所公知的一样, 这类流量计可有利于调节传递到增氧器 54 中的氧量, 确保充分的氧化作用而维持活性反应器 55 中所含的治疗活性细胞。

[0070] 在一些采用 C3A 细胞进行处理的实施方式的操作期间, 可将 C3A 细胞装在中空纤维膜壁外部的 ECS 中的活性反应器 55 内; 可选择隔膜孔径, 使 C3A 细胞在治疗期间脱离活性反应器 55 的可能性非常低。然而, 为了增加对治疗期间安全性的附加测定, 可将许多(如三个或更多个串联的) 0.45  $\mu$ m 的 Whatman Polycap TC 管路内的细胞过滤器直接连接在 UF 的返回管路中, 处理过的 UF 和静脉返回管路相合并的下游处。每个过滤器的总流体体积可约为 75mL。

[0071] 可将系统 10 设计为提供连续处理的方式; 因此, 可在系统 10 中的各个位置设置一个或多个辅助的电池组或其它不间断的电源。合适的备用电池系统的一个例子包括 Clary&ONEAC1300, 其在操作期间向所有的系统部件(如泵 21、22、30、51 和 53) 提供不间断的 40 分钟动力供应。另外或者选择性地, 采用分别的不间断电源, 可以使系统 10 中的每个部件得到动力供应。

[0072] 系统 10 一般包括构成血液循环管路和再循环管路 50 的管道或导管的片段。除了管道或其它合适的导管之外, 如上所述, 循环管路中还包括收集包或滤液池 64、63, 以在用于病人之前收集灌注和运输的溶液, 或者以有利于系统维护。在此情况下, 血液循环管路和再循环管路 50 中所采用的管道可通常根据已知的材料和技术建造, 从而提供适合于治疗或临床应用的导管。

[0073] 图 4A 是简化的流程图, 示出了体外过滤和解毒方法一种实施方式的一般操作步骤。采用图 1 和图 2 中所示的各种部件或其合适的组合, 可有利于图 4A 所示的方法。开始时, 如块 411 所示, 从病人体内抽出血液, 开始血液的体外过滤和解毒过程。可采用各种本领域公知的装置或设备, 如双腔导管抽血。

[0074] 采用如图 1 和图 2 所示的超滤液发生器如 UFG40, 可促进从全血的细胞组分分离

出 UF (如块 412 所示)。如上具体参照图 2 所详述的一样,可将 UFG40 并入血液控制单元 20 中,或独立地采用;在前述的任意一种实施方式中,可采用泵 21 将全血从病人体内传递到 UFG40,但可采用专用的 UF 泵 22,将 UF 抽吸透过 UFG40 的半透膜。尽管未在图 4A 特别示出,从前述对图 1-3 的讨论和检查中将理解可将穿过 UFG40 的全血的细胞组分返回到病人体内,如通过上述双腔导管的静脉入口返回到病人体内。

[0075] 采用例如参照图 3 详述和示出的再循环管路可促进独立地循环或处理全血细胞组分的 UF (块 413)。具体地,如块 413 中所示的一样处理 UF 的操作通常包括使 UF 循环通过一个或多个活性反应器,该活性反应器在中空纤维过滤器的 ECS 中含有或包括 C3A 或其它活性细胞。

[0076] 如块 414 所示,使处理过的 UF 和全血的细胞组分进行重新合并的操作可利用或包括单一的阀门组件或流体导管接点。块 414 处重新合并的操作通常代表将处理过的 UF 从再循环管路 50 通过血液控制单元 20 重新引入到血液循环管路中,基本如以上参照图 1-3 所描述和示出的一样。在一些实施方式中,可以以选定的速率合并细胞组分和处理过的 UF,其中该速率作为全血返回至病人体内的所需速率的函数计算获得。

[0077] 如块 415 所示,将全血返回到病人体内的操作可包括采用阀门组件或根据病人的身体状况和内在的血压要求调节流速。如上所述,块 415 处的返回操作可利用或包括下列特征或硬件中的一些或全部:可动态调节的阀门组件,其能进行精确的压力控制或流速调节;安全阀门或回流限制器,其防止上游压力变化引起逆向的血流;以及气泡检测和除气装置或设备。

[0078] 图 4B 是简化的流程图,示出了处理超滤液的方法的一种实施方式的一般操作。图 4B 所示的方法与例如再循环管路 50 的操作有关,因此可由图 3 所示的各种部件或其合适的组合而促进。根据图 4B 方法处理 UF 一般涉及图 4A 中块 413 所述的操作。

[0079] 在此情况下,如块 421 所示将 UF 抽吸穿过隔膜的操作可代表例如采用 UFG40 生成 UF 的一种方式;因此,块 421 的抽吸操作也可与图 4A 中块 412 的分离操作有关。为了清楚和完整的缘故,将块 421 处的方法示于图 4B 中。

[0080] 在如上所述的超滤操作之后,可检测或分析 UF 是否泄漏。尤其是,可在 UFG40 中 UF 管路的下游处设置血液泄漏检测器 23 (图 2)。如块 422 所示检测泄漏的操作和判断块 431 通常包括分析 UFG40 中 UF 下游的组成并鉴别存在于 UF 流体中的全血或发生溶血的血液。如上所述,这类全血或 UF 中其它细胞组分的存在可能表明需要更换、清洁或维护 (块 432) UFG40 处采用的中空纤维反应器。

[0081] 如块 423 所示,可将输入到再循环管路 50 的未处理的 UF 提供给滤液池 52。流体输注 (块 424) 可代表将葡萄糖或其它营养物质、肝素或其它抗凝血剂,或其它的流体引入到基本如上所述的再循环管路中。应该理解块 424 所示的操作可例如在块 422 或 423 之前进行,或在图 4B 实施方式的其它地方进行。在此情况下,可在贯穿图 3 的再循环管路 50 的选定位置 (并因此在图 4B 中的各个位置处) 进行一种以上流体的输注,这取决于将被输注的流体的类型和数量、活性反应器中保存的活性细胞的性质和要求、UF 通过循环管路的总流速,以及其它的系统参数。

[0082] 类似地,在块 411 处引入灌注溶液的操作和在块 427 处收集灌注溶液的操作可发生在图 4B 中指定的地方或其它地方,这取决于要求进行灌注处理的特定系统部件。例如,

如果图 3 实施方式中的滤液池 52 要求灌注处理,则可以在块 423 处向滤液池 52 供给 UF 的操作之前先在块 441 处进行灌注处理。能在块 427 处进行灌注液收集的阀门组件、快速分离联结器、收集袋或其它装置可作为系统部件的特殊排列或相对方向的函数而选择性地设置于再循环管路 50 中。因此,可在图 4B 实施方式中重复进行或重新部署块 441 和块 427 处的操作,这取决于要求灌注处理的系统部件(如要求灌注处理的泵 53、增氧器 54 和活性反应器 55)的数目和相对位置。

[0083] 可在块 425 处为 UF 增氧,而在块 426 处理 UF。块 425 处增氧方法的各个方面(如压力、局部压力和任何空气/气体混合物的组成、输注速率等)可能会受到活性反应器内保存的活性细胞(如 C3A 细胞)的数量、密度、性质和功能性的影响,并执行在块 426 处的处理方法。在此情况下,可通常在块 426 处对 UF 进行处理或解毒。如上所述,与块 426 有关的操作特性和特定的化学、生物和其它过程可能会受到计划的对系统 10 的整体操作(即要求的处理类型)的影响,并可根据再循环管路 50 中采用的特殊硬件部件而进行选择性的调节、控制或其它操作。

[0084] 如块 428 所示和以上所详述的一样,可将处理过的 UF 返回到滤液池 52 中。向再循环管路 50 两端的这类滤液池或其它流体容器中供给 UF(块 423)和返回 UF(块 428)允许或能够使处理 UF 的系统和方法以不同于处理系统 10 的血液循环管路的流速进行操作。

[0085] 在块 414 处将处理后的 UF 和血细胞的血液组分重新合并之后,可在块 429 处进行附加的过滤。在上述的一些实施方式中,在块 429 处的过滤可包括使 UF 经过一个或多个一列式的(即串联的)细胞过滤器,每个细胞过滤器的隔膜孔径例如为约  $0.45\ \mu\text{m}$ 。此外或作为一种选择,块 429 处的过滤可包括使 UF 穿过孔径非常小(例如  $0.1\text{--}0.2\ \mu\text{m}$ )的中空纤维反应器、氨捕集器、活性碳过滤器、机械过滤器等。块 429 操作中选择的特殊硬件或过滤装置通常可受到活性反应器 55 中所利用的细胞的类型、或其它需要滤掉的污染物的性质和平均尺寸的影响或支配。块 429 处的过滤可发生于图 3 所示的再循环管路 50 和血液循环管路接点的恰好上游处。应该理解既未在块 429 处处理也未返回到病人体内的 UF 可再循环而进行由从块 428 回到块 423 的循环所代表的再处理。

[0086] 图 5 是简化的块图,示出了再循环管路的另一实施方式。图 5 的实施方式可与以上参照图 1 和图 2 所示和所述的系统 10 联用。在此情况下,图 5 中所示的各种部件通常与以上参照图 3 进行详述的那些部件相对应,并且可包括、体现为或包含上述的功能性和结构或操作特性中的一些或全部。具体而言,参照图 3 和图 5,类似的附图标记通常代表类似的、相似的或相同的部件,这些部件具有前述的特征以及下文所述的其它特征或方面。

[0087] 例如,对于图 5 所示的部件以及其中采用了图 5 所示的再循环管路 50 的系统 10,例如血液控制单元 20、泵 30 和 51、附加的过滤器 56 以及 UFG40,还有阀门组件 61 和 24 可通常对应于前述的那些部件,并可基本如以上详述的方式进行操作。如上所述,当需要时增氧器 54 和活性反应器组 55 的位置可以任意转换。

[0088] 可提供与图 3 或图 5 的再循环管路 50 一起使用的改进的 UFG40,尽管在图 5 设置中采用这类改进的 UFG40 会随之带来特殊的优点。特别是,UFG40 可具有或包括膜渗透性提高的合成纤维(如聚砜或其等同物);这些纤维可促进蛋白以增强或改进的方式传递穿过半透膜(特别是白蛋白,白蛋白的具体分子量为 68KD)。因此,改性的 UFG40 可允许更有效地进行从全血到 UF 的白蛋白传递。在一些实施方式中,UFG40 中这一有效的白蛋白传递将

导致更多数量的白蛋白可传递到活性反应器 55 中的治疗细胞内。已知许多毒素可结合到白蛋白上,而受到改进的而包括聚砜纤维的 UFG40 可允许以较高速率将这些白蛋白结合的毒素转移到活性治疗细胞中。另外,UFG40 可防止大量(如低于 10%)的纤维蛋白原(大约的分子量为 340,000 道尔顿)从全血被传输穿过隔膜而进入 UF 中。在一种示例性的实施方式中,可采用从 Minntech Corp. 购得的聚砜 UFG 和 0.2 微米的反应器。

[0089] 除了与改进的 UFG40 的材料具有相容性,以及对特异性蛋白的纤维渗透性之外,图 5 的再循环管路 50 可具有或包括以下改进中的一些或全部:优等的中空纤维反应器材料和更合适的纤维多孔性;采用欧共体(CE)标明的部件;数据的获得、合并、存储和报道,以及实时地或接近实时地显示活性反应器代谢数据;降低在准备或初始化期间被污染的风险;开放式地设置系统部件;以及更有效的过滤结构和设计。

[0090] 在图 5 再循环管路 50 的输入处,可在葡萄糖输注泵 51 的 UF 管路上游采用解毒装置 59。应该理解解毒装置 59 可位于再循环管路 50 的其他地点,这取决于例如 UF 流经再循环泵 53 的所需操作流速,活性反应器 55 中所采用的活性治疗细胞的类型和数量,以及其它因素。在一些实施方式中,解毒装置 59 可位于返回管路中,即插入在过滤器 79 和与血液循环管路的接点之间。例如,可按照图 5 所示任意设置一个或多个解毒装置 D 的位置。另外,可在血液返回线路中设置热交换器,从而在向病人输注之前加热处理全血。来自 COBE CV 的心麻痹热交换器(如 CSC14 型)可满足系统要求。

[0091] 可采用一个或多个中空纤维过滤器 79 增大上文中参照图 3 所述的滤液池 52,或替代滤液池 52(如示例性的图 5 中的设置)。在一些实施方式中,过滤器 79 可包括孔径为 0.1-0.2  $\mu\text{m}$  的隔膜(如目的是俘获微小的细菌),所提供的 UF 流体体积与滤液池 52 中的 UF 流体体积相类似(如约为 200mL),如此适应或允许在上述的血液循环管路和再循环管路 50 之间存在不同的流速。

[0092] 如图 3 实施方式中,图 5 的再循环管路 50 可包括一个或多个位于再循环泵 53 上游的灌注滤液池(priming reservoir)63,从而在开始治疗或解毒处理之前提供合适的灌注流体或流体组合。类似地,一个或多个收集袋或滤液池 64 可收集灌注流体,或为维护目的而冲洗再循环管路 50 的一个或多个部件。

[0093] 如上所述,再循环泵 53 可为非 CE 标明的蠕动或(滚动)泵。或者,离心泵可提供更安全的再循环流(即几乎没有或没有过度增压,从而管道爆裂的风险较小)而并不牺牲操作的精确性和容易性。在此情况下,现有的至少三种 CE- 标明的离心泵可满足系统要求:COBE CV(Revolution)、Terumo Medical(Sarns Centrifugal System)、以及 Medtronic(Bio-Pump)。前述的每种泵上配备有备用电池和无菌的磁力连接泵头。

[0094] 在再循环泵 53 的压力侧(即下游),图 5 的设置中包括了与增氧器 54 联合进行的热交换器 71。在一些实施方式中,加热器单元 72,如水浴和体外隔膜氧化(ECMO)加热器装置可与热交换器 71 连接,从而能够使或促进再循环管路 50 将活性反应器 55 内 UF 的温度保持在 37°C 或接近 37°C。因此,通常可采用增氧器 54、热交换器 71 和加热器单元 72 替换图 3 构造中所采用的加热器 59。各种批准用于医学或临床应用的 ECMO 加热器目前可例如购自 Cincinnati Sub-Zero 和 Terumo Medical。

[0095] 另外,应该注意到绝缘可使再循环管路 50 中的 UF 维持在某一合适的或需要的温度,或保持在预定的温度范围内。例如,可在活性反应器 55 上、增氧器 54 和活性反应器 55

之间的管道和导管上,以及再循环管路 50 的任何其它地方加上可移动的隔离层。

[0096] 可使增氧器 54 与气体混合单元 73 连接,气体混合单元 73 可以是或者包括向增氧器 54 提供气体的医药级气体混合装置。加入医药级气体混合器 73,从而能同时控制总气体气流和氧或  $\text{FiO}_2$  的百分比,即可在气体混合器 73 的能力范围之内选择性地调节氧浓度到需要的水平。作为示例的方式,获得批准的医药级气体混合器目前可购自 Sechrist Industries。

[0097] 为了获得和分析数据,可在反应器组 55 的上游或下游(或两者)处采用一个或多个管内血液气体分析仪 74 和 75。如图 5 所示设置两个气体分析仪 74,75 的情况下,活性反应器 55 上游和下游两侧的氧和 pH 值差异可对治疗期间随着时间变化的治疗细胞功能进行重要测定。从系统 10 抽出的样品可与离开管路的或参照的测定比较,两者都是用于评估即时的水平和追踪随着时间发生的氧和 pH 值的差异。采用图 5 的设置即多个管内分析仪 74、75 可进行这类测定和比较。或者,可采用与两套流通探测腔串联的单个管内分析仪。在示例的方式中,一种获得批准并满足再循环管路 50 要求的分析仪是购自 Terumo Medical(泰尔茂医疗有限公司)的 CDI500 装置。

[0098] 在图 5 的设置中,举例来说,可在活性反应器组 55 的下游处提供输入或输注端口 76;或者,该端口可位于活性反应器 55 的上游处,或者甚至是位于增氧器 54 的上游处,这取决于被输注进入 UF 中的物质的目的和功能特征。在此情况下,应该指出在某些位置处设置一个以上的输注端口 76 可能是恰当的或需要的。在一些示例性的实施方式中,输注端口 76 可允许导入其作用是提高或加快活性反应器 55 内处理(即治疗或解毒过程)的选定促进剂或诱导物。例如,可选择这些促进剂或诱导物的类型、性质和化学组成作为活性反应器 55 所支持的活性细胞的函数。在此情况下,各种促进剂是本领域公知的,其作用是提高治疗细胞的活性。

[0099] 图 5 的活性反应器组 55 中,纤维可以是合成的,如上述的聚砜纤维,孔隙度例如为约  $0.2 \mu\text{m}$ 。与纤维素纤维相比,诸如聚砜的合成纤维可具有优异的持久性和生物相容性。较高孔隙度的隔膜也可允许基本全部的分子(包括较大的蛋白在内)在 UF 和活性反应器 55 的 ECS 内的活性细胞之间流通。如图 5 所示,活性反应器 55 可由一组平行设置或串联设置的过滤器构成。

[0100] 上文参照图 3 所述的附加过滤器 56(即孔径约为  $0.45 \mu\text{m}$  的一列式膜合式过滤器)可被孔径为约  $0.1-0.2 \mu\text{m}$  的中空纤维反应器和孔径类似的膜合式过滤器替代。中空纤维单元,即使是具有更密集的孔,也会由于表面积的增加(如相对于表面积为约  $0.055\text{m}^2$  的膜式过滤器增加到  $2.0\text{m}^2$ )而导致较低的过滤器前压。这种构造不仅防止再循环管路 50 中的污染物穿越进入到病人的输血导管中,而且还延长了治疗期间过滤器更换之间的时间。例如,合适的中空纤维反应器目前可购自 Minntech Corp. 和 Spectrum Laboratories。

[0101] 如上所述,解毒装置 59 可设置于或位于与附加过滤器 56 类似的位置上。在此方面,附加过滤器 56 可包括或具有一个或多个解毒装置 59,氨氮捕集器、或者本领域公知的或已开发的相似机械过滤器或化学过滤装置,并根据已知的原理进行操作。

[0102] 图 5 的设计可减少再循环管路 50 所要求的分开的管道片段数目,并从而简化构造和设置。所有的管道和部件可以一起进行灭菌处理,并可降低设置期间被污染的风险。采



用图 3 的实施方式,可将活性反应器 55 捆绑或集结在一起,位于活性反应器组 55 上游和下游侧的单个快速分离联结器可有利于维护和更换。

[0103] 图 6 是简化的流程图,示出了体外过滤和解毒方法另一种实施方式的一般操作。图 6 所示的方法与再循环管路有关,因此可被图 5 所示的各个部件或其合适的组合促进。按照图 6 的方法处理 UF 通常与图 4A 中所述的块 413 操作有关。

[0104] 在此情况下,如块 611 所示将 UF 抽吸通过隔膜的操作可代表诸如采用 UFG40 产生 UF 的一种方式;因此,块 611 中的抽吸操作也可与图 4A 的块 412 中的分离操作有关。为了清楚和完整的缘故,将块 611 中的过程并入图 6 中。块 612 和 632 中以及决定块 631 中所述的操作通常对应于上文中参照图 4B 示出和描述的相似标记块。

[0105] 现在参照图 5 和图 6,可将向再循环管路 50 的未处理 UF 输入部分供至中空纤维过滤器 79 中,如块 613 所示。流体的输注(块 614)可代表基本按照上述的方式将葡萄糖或其它营养物质、肝素或其它抗凝血剂、促进剂、增强剂或其它流体引入到再循环管路中。应该理解如块 614 所述的操作可发生在图 6 实施方式的其它地方(其代表贯穿图 5 的再循环管路 50 的选定位置);如块 614 所示的流体输注方法和位置可取决于将被输注的流体的类型和数量、活性反应器中保存的活性细胞的性质和要求、UF 通过循环管路的总速率,以及其它的系统参数。

[0106] 类似地,引入灌注溶液(未在图 6 中示出)和在块 617 处收集灌注溶液的操作可在图 6 中指定的位置或其它位置处进行,这取决于例如要求灌注处理的特殊系统部件。在图 5 实施方式中,如果过滤器 79 要求灌注处理,则可在其上游处进行灌注处理;另外,在块 617 处进行的灌注液收集可作为系统部件的特殊设置或相对方向的函数而选择性地位于再循环管路 50 中。

[0107] UF 可在块 615 处被增氧而在块 616 处被处理。块 615 处增氧方法的各种方面(如压力、局部压力和任何空气/气体混合物的组成、输注速率等)可能受到活性反应器中保存的活性细胞(如 C3A 细胞)的数量、密度、性质和功能性,以及在块 616 处进行的处理方法的影响。在图 5 的设置中,块 615 处的增氧可例如包括根据选定的条件或参数从气体混合器 73 中接收气态的输入,并可以在与采用热交换器 71 和 ECMO 加热器装置 72 而加热 UF 的过程一起进行。

[0108] 对 UF 的处理或解毒通常可发生在块 616 中的活性反应器内。如上文所详述的,与块 616 有关的操作特性和特定的化学、生物和其它过程可能尤其受到以下因素的影响:被引入再循环管路 50 的促进剂或增强剂;预定的对系统 10 的全部操作(即所要求的处理类型);系统部件如再循环泵 53 的操作参数;等等。可根据再循环管路 50 中采用的特殊硬件部件,可选择性地调节、控制或操纵块 616 处的治疗过程。

[0109] 如上文参照图 5 再循环管路 50 所述的一样,可在流动路线中并入一个或多个数据获得和分析部件。当反应器组 55 的上游和下游采用管路内血液气体分析仪 74 和 75 时,例如可在块 616 的处理操作之前或之后进行分析操作。在这种实施方式中,处理过程上游和下游两侧的氧和 pH 值的差异可以为治疗期间随时间变化的治疗细胞功能提供重要的测定手段。这类测定手段、比较和随后的数据处理操作可用于诊断应用系统中,以及用于确定块 616 中处理的效率或完全性。也可获得和分析贯穿系统的流速、温度和压力数据。

[0110] 如块 618 所示和上文中所详述的,处理过的 UF 可被返回到中空纤维过滤器 79 中。

在再循环管路 50 的两端向过滤器 79 提供 UF (块 613) 和使 UF 返回到过滤器 79 中 (块 618) 的操作能够使处理 UF 的系统和方法在不同于处理系统 10 的血液循环管路的流速下进行操作。

[0111] 在块 414 处将处理过的 UF 和细胞的血液组分重新合并之前,可在块 619 处进行附加的过滤。在前述的一些实施方式中,块 619 处的过滤可包括使 UF 穿过一个或多个一系列式的细胞过滤器、中空纤维反应器、氨捕集器、碳过滤器、机械式过滤器等等。既未在块 619 处处理过,又未返回病人体内的 UF 可被再次循环而进行再次处理,如块 618 向上返回到块 613 的循环所示。

[0112] 本领域的技术人员将理解图 4B 和图 6 中所示的操作顺序仅仅是示例性的,并不排除其它的可能性。具体地说,本发明中对图 4B 和图 6 中所示的操作顺序的公开不应解释为具有任何限制意义。

[0113] 已经参照仅以示例方式而非限制方式给出的具体实施方式对本发明展开了阐释和描述。本领域的技术人员应该理解对所述示例性实施方式的各种变换都落入本公开内容的范围和意图之内。因此,应该认为本发明仅受到所附权利要求书范围的限定。

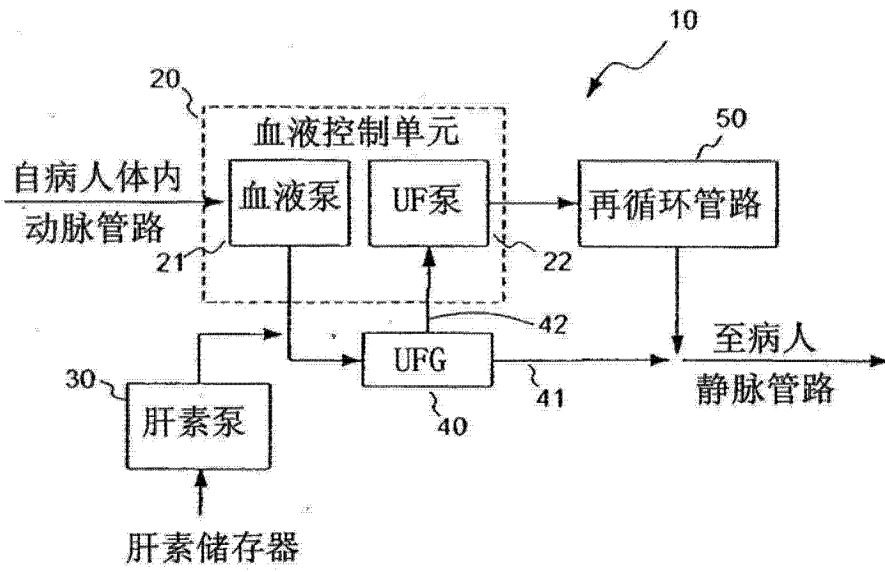


图 1

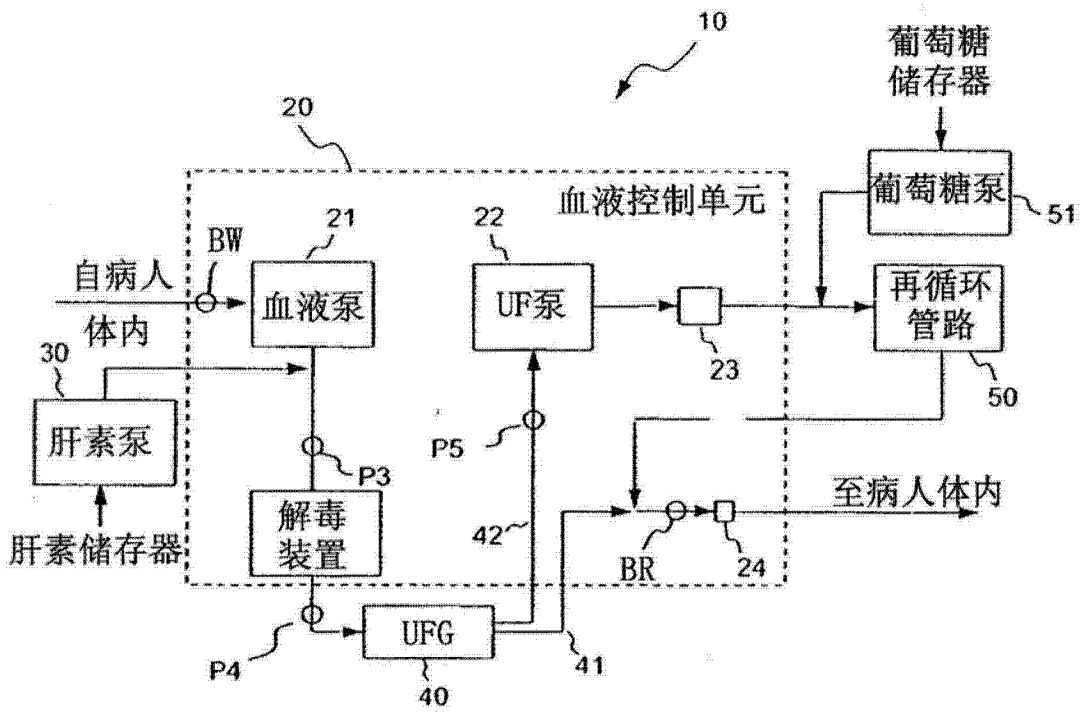


图 2

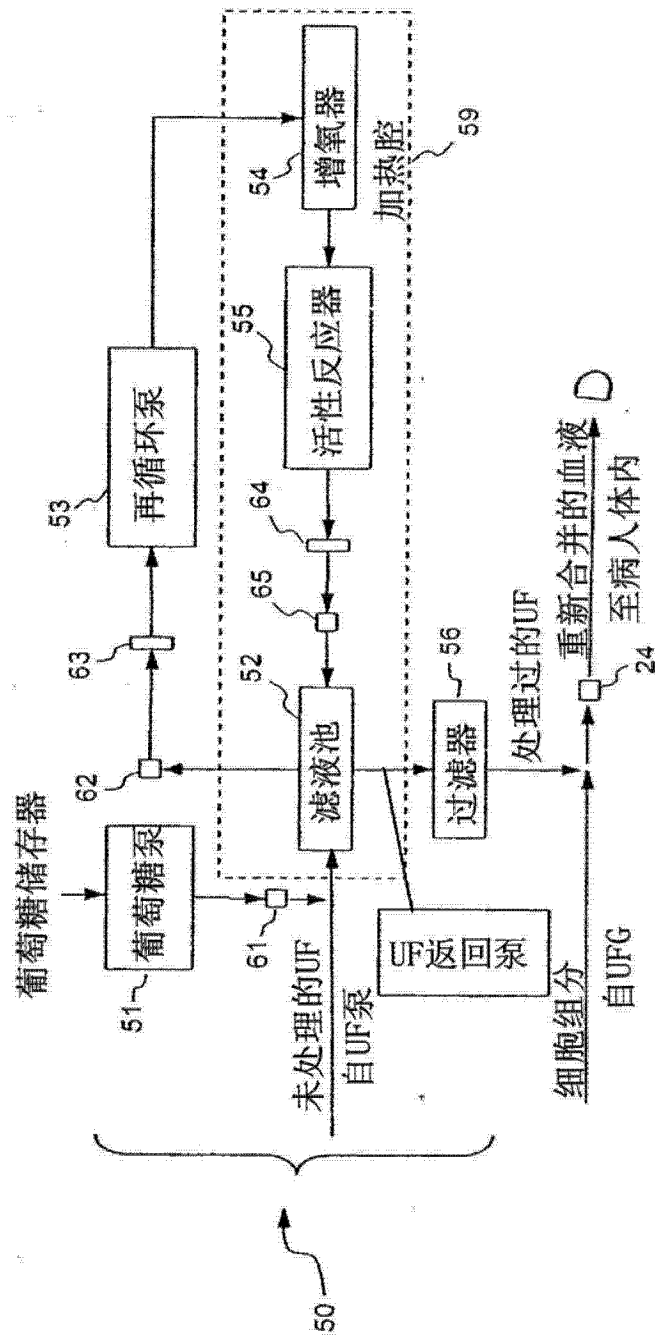


图 3

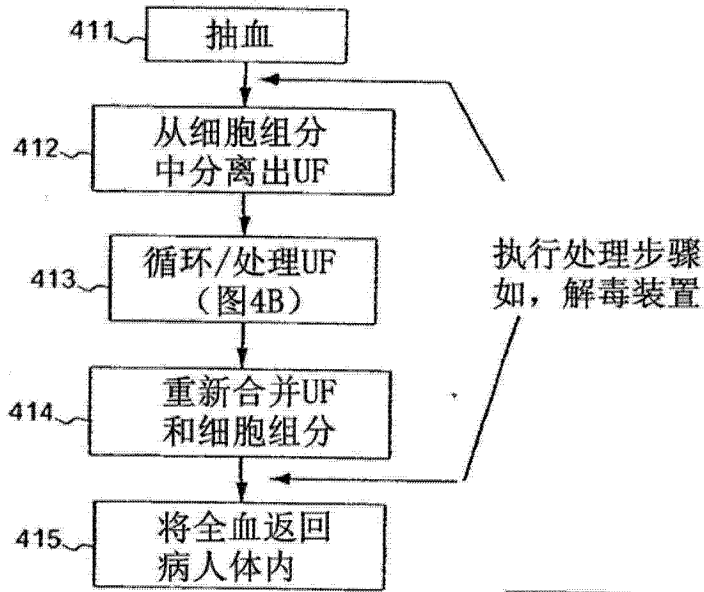


图4A

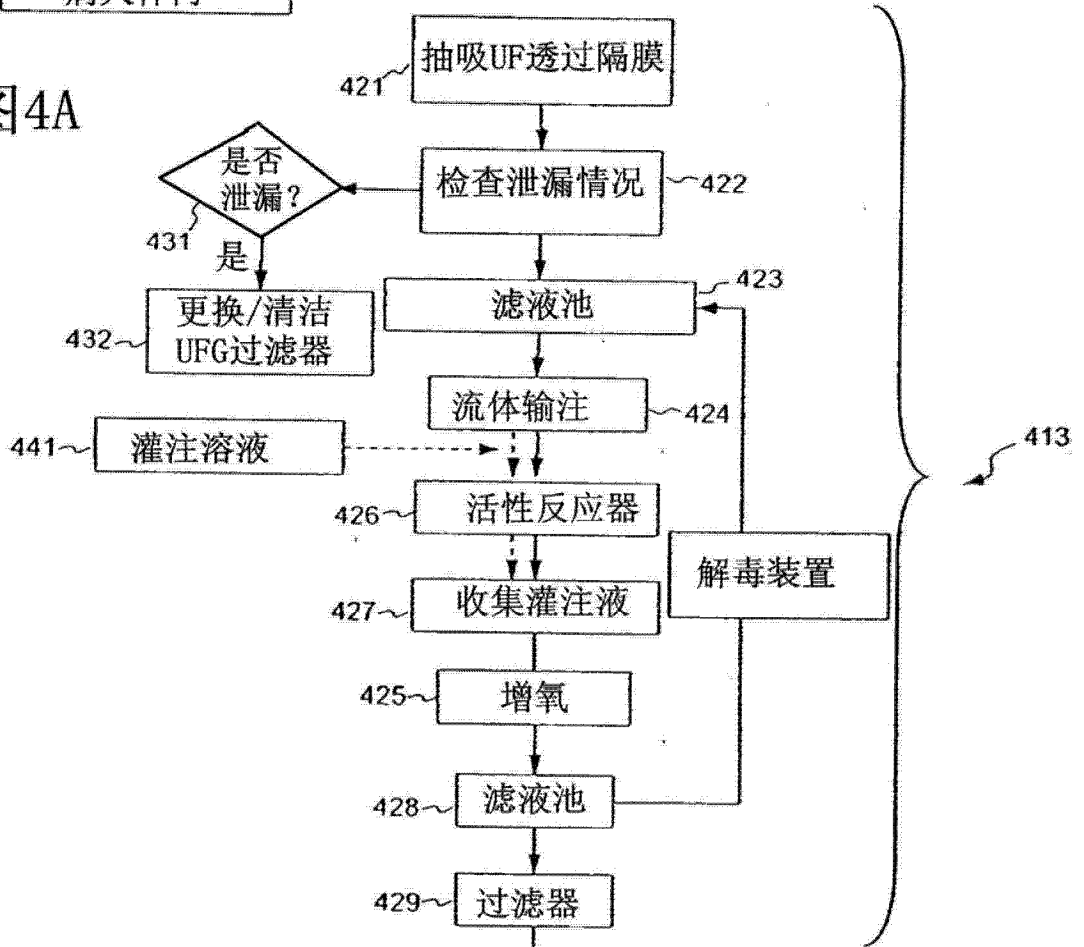


图4B



