(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1761494 B
(45)授权公告日 2010.04.07

(21)申请号 200480007033.3

(22)申请日 2004.03.15

(30)优先权数据
0303257 2003.03.17 FR

(85)PCT申请进入国家阶段日
2005.09.15

(86)PCT申请的申请数据
PCT/IB2004/000896 2004.03.15

(87)PCT申请的公布数据
WO2004/082733 FR 2004.09.30

(73)专利权人 甘布罗伦迪亚股份公司
地址 瑞典隆德

(72)发明人 J·舍瓦莱 G·梅西耶 H·拉达 M·蒙希

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 范莉

(51)Int.Cl.
A61M 1/34(2006.01)
A61M 1/16(2006.01)
A61L 2/00(2006.01)

(56)对比文件
WO 96/28198 A1,1996.09.19, 说明书第 4 页、附图 1－3.
WO 95/04560 A1,1995.02.16, 说明书第 18 页第 16－28 行、附图 16.
US 5108612 A,1992.04.28, 说明书第 4 栏第 8 行－第 5 栏第 43 行、附图 1.
DE 4102693 A1,1992.08.06, 全文 .
US 4243532 A,1981.01.06, 全文 .
EP 0832656 A1,1998.04.01, 全文 .
DE 19854338 A1,2000.06.08, 全文 .

审查员 陈响

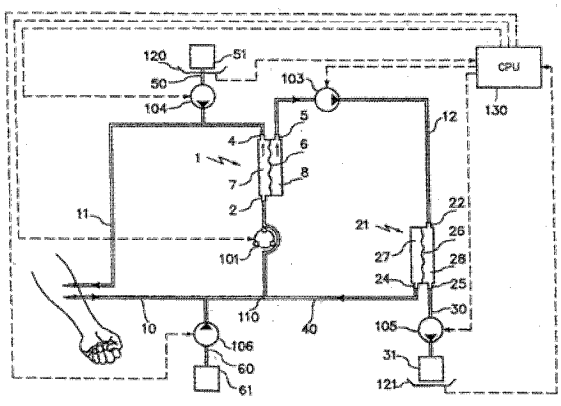
权利要求书 3 页 说明书 8 页 附图 9 页

(54)发明名称

通过选择性提取溶质体外处理血液的装置

(57)摘要

本发明的目的是借助于分离物质的体外系统过滤血液以选择性地分离和提取选定大小的分子。从而，本发明涉及一种体外处理血液的装置，包括至少一个交换器(1)，所述交换器(1)包括至少一个用于受处理的血液的第一入口(2)、一个第一液体出口(4)和一个第二液体出口(5)；一个连接到交换器(1)的第一入口(2)的用于受处理的血液的输入管线(10)；一个连接到交换器(1)的第一液体出口(4)的血液输出管线(或者说静脉管线)(11)；至少一个处理单元(21)，所述至少一个处理单元(21)包括至少一个第一液体入口(22)和至少一个第一液体出口(24)，交换器(1)的第二液体出口(5)与处理单元(21)的第一液体入口(22)流体连通，并且处理单元(21)的第一液体出口(24)与输入管线(10)流体连通。



CN 1761494 B

1. 一种体外处理血液的装置，包括：

至少一个交换器(1)，所述交换器包括一个把所述交换器分为一个第一腔(7)和一个第二腔(8)的半透膜(6)、至少一个与交换器(1)的第一腔(7)流体连通的用于受处理的血液的第一入口(2)、一个与交换器(1)的第一腔(7)流体连通的第一液体出口(4)和一个与交换器(1)的第二腔(8)流体连通的第二液体出口(5)，

一个连接到交换器(1)的第一入口(2)的用于受处理的血液的输入管线(10)，

一个连接到交换器(1)的第一液体出口(4)的血液输出管线(11)，

至少一个处理单元(21)，所述处理单元包括一个把所述处理单元(21)分为一个第一腔(27)和一个第二腔(28)的半透膜(26)、至少一个与处理单元(21)的第二腔(28)流体连通的第一液体入口(22)和至少一个与处理单元(21)的第一腔(27)流体连通的第一液体出口(24)，

交换器(1)的第二液体出口(5)与处理单元(21)的第一液体入口(22)流体连通，并且

处理单元(21)的第一液体出口(24)与输入管线(10)流体连通，其特征在于，

处理单元(21)包括一个与处理单元(21)的第二腔(28)流体连通的第二液体出口(25)，

处理单元(21)的第二液体出口(25)与一个第一废液排放管线(30)流体连通，所述第一废液排放管线具有第一端和第二端，所述第一废液排放管线的第一端与处理单元(21)的第二液体出口(25)相连，并且所述第一废液排放管线的第二端连接到一个排出口或者连接到一个第一废液容器(31)。

2. 如权利要求1所述的装置，其特征在于，一个第一管道连接在交换器的第二液体出口与处理单元的第一液体入口之间。

3. 如权利要求1所述的装置，其特征在于，一个第二管道连接在处理单元的第一液体出口与交换器的第一入口之间。

4. 如权利要求1所述的装置，其特征在于，一个第一废液排放管线把处理单元的第二液体出口连接到一个第一废液容器。

5. 如权利要求1所述的装置，其特征在于，至少在一定的分子量以上，交换器的膜的分子通透性大于处理单元的膜的分子通透性。

6. 如权利要求5所述的装置，其特征在于，交换器的膜是高流速膜，而处理单元的膜是低流速膜。

7. 如权利要求5所述的装置，其特征在于，交换器的膜的截止值与处理单元的的截止值之间的比小于或者等于3。

8. 如权利要求5所述的装置，其特征在于，交换器的膜与处理单元的膜的截止值之间的差在20000至30000道尔顿之间。

9. 如权利要求5所述的装置，其特征在于，交换器的膜的截止值小于或者等于40000道尔顿。

10. 如权利要求5所述的装置，其特征在于，处理单元的膜的截止值小于或者等于10000道尔顿。

11. 如权利要求1所述的装置，所述装置还包括一个后稀释管线，所述后稀释管线具有连接到输出管线的第一端和连接到一个第一无菌液体源的第二端。

12. 如权利要求1或11所述的装置，所述装置还包括一个前稀释管线，所述前稀释管

线具有连接到输入管线的第一端和连接到一个第二无菌液体源的第二端。

13. 如权利要求 12 所述的装置，其特征在于，前稀释管线直接连接到一个连接在处理单元的第一液体出口与交换器的第一入口之间的管道。

14. 如权利要求 12 所述的装置，其特征在于，前稀释管线直接连接到输入管线。

15. 如权利要求 12 所述的装置，其特征在于，至少一个无菌液体源是无菌液体袋。

16. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于，所述交换器是一个血浆滤器。

17. 如权利要求 16 所述的装置，其特征在于，所述血浆滤器具有在一百万至五百万道尔顿之间的截止值。

18. 如权利要求 16 或 17 所述的装置，其特征在于，所述处理单元所具有的截止值小于或者等于 250000 道尔顿。

19. 如权利要求 18 所述的装置，其特征在于，所述处理单元的半透膜的截止值使得所有白蛋白分子都可以穿过所述膜。

20. 如权利要求 2 所述的装置，所述装置还包括一个作用于所述第一管道的反应器。

21. 如权利要求 2 所述的装置，所述装置还包括一个作用于所述第一管道的吸附装置。

22. 如权利要求 2 所述的装置，所述装置还包括一个作用于所述第一管道的放射装置。

23. 如权利要求 1 所述的装置，所述装置还包括用于调节液体流速的第一器件，所述第一器件置于连接到交换器的第一入口的入口管线上。

24. 如权利要求 3 所述的装置，所述装置还包括一个第一管道，所述第一管道连接交换器的第二液体出口和处理单元的第一液体入口；和

置于输入管线上的用于调节液体流速的第一器件，所述第一器件刚好置于交换器的第一入口和把输入管线连接到第二管道的连接点之间。

25. 如权利要求 1 所述的装置，所述装置还包括：

一个第一管道，所述第一管道连接交换器的第二液体出口和处理单元的第一液体入口；

一个第二管道，所述第二管道连接处理单元的第一液体出口和交换器的第一入口；

置于输入管线上的用于调节液体流速的器件，所述器件在把输入管线连接到第二管道的连接点的上游，和

置于所述第二管道上的用于调节液体流速的器件。

26. 如权利要求 1 所述的装置，所述装置还包括：

一个第一管道，所述第一管道连接交换器的第二液体出口和处理单元的第一液体入口；和

置于把交换器的第二液体出口连接到处理单元的第一液体入口的第一管道上的用于调节液体流速的器件。

27. 如权利要求 1 所述的装置，所述装置还包括：

一个后稀释管线，所述后稀释管线具有连接到输出管线的第一端和连接到一个第一无菌液体源的第二端；和

置于后稀释管线上的用于调节液体流速的器件。

28. 如权利要求 1 所述的装置，所述装置还包括置于把处理单元的第二液体出口连接到一个排出口的废液排放管线上的、用于调节液体流速的器件。

29. 如权利要求 12 所述的装置，所述装置还包括置于前稀释管线上的用于调节液体流速的器件。

30. 如权利要求 1 所述的装置，所述装置还包括一个用于后稀释的第一无菌液体源的袋，和一个连接到自处理单元的排放管线的第一废液容器，所述第一废液容器是一个容纳废液的袋。

31. 如权利要求 30 所述的装置，所述装置还包括一个称量无菌液体袋重量和废液袋重量的天平。

32. 如权利要求 31 所述的装置，其特征在于，所述天平包括一个称量无菌液体袋重量的独立的第一天平和一个称量废液袋重量的独立的第二天平。

33. 如权利要求 30 所述的装置，所述装置还包括：

一个后稀释管线，所述后稀释管线一端连接到输出管线，另一端连接到一个第一无菌液体源；

一个置于后稀释管线上的用于调节液体流速的器件；

一个用于称重无菌液体袋和废液袋的天平；

一个置于把处理单元的第二液体出口连接到一个排出口的废液排放管线上的用于调节液体流速的器件；

一个计算和控制单元，用于接收由所述天平发出的称重信号，并且用于控制调节活性液体流速的器件。

通过选择性提取溶质体外处理血液的装置

技术领域

[0001] 本发明的目的是通过选择性提取溶质处理血液的一种装置和方法。

[0002] 本专利申请的目的是借助于设计用于分离物质的体外系统过滤血液以选择性地分离和提取选定分子大小的溶解的物质。

[0003] 这样的系统用于处理含有不同分子量的溶质的血液。 例如，这样的物质是分子量为 60 道尔顿的尿素、磷酸盐 (96-97 道尔顿)、肌酸酐 (113 道尔顿)、维生素 B_{12}(1355 道尔顿)、菊糖 (5200 道尔顿)、β 2- 小球蛋白 (12000 道尔顿) 以及白蛋白 (58000 道尔顿)。

[0004] 下文所称的“小型分子”是分子量约 2000 道尔顿以下的分子，“中型分子”是分子量在 2000 至 50000 道尔顿之间的分子，而“大型分子”是分子量大于 50000 道尔顿的分子 (例如蛋白)。

背景技术

[0005] 这样的系统往往是带有分离分子量小于白蛋白的溶质用的体外膜的系统，用于治疗肾机能不全。

[0006] 人们一直在追求改进，特别是追求改善清除率、减少治疗时间和使得系统简单而低成本。 在此要指出一种溶质的清除率是指给定容积的处理后的血液中溶质的量。

[0007] 在透析领域内，所使用的第一膜对分子大小达 200 道尔顿的小溶质是高通透的。 小的溶质的清除率取决于所使用的膜的通透性和扩散能力。

[0008] 第一膜对维生素 B_{12} 范围 (1355 道尔顿) 的某些中尺寸溶质通透性低下被归为多发性尿毒症神经病变的病因。

[0009] 为了提高中型分子的清除率，首先想到的是使用分子大小截止值为 40000 道尔顿的高流速膜给流经所述膜的扩散流添加一个对流。 一个膜的截止值定义为经该膜穿过的溶质的小于 10％的分子大小。

[0010] 然而实施该想法时所遇到的问题包括难于控制由对流流速得到的超滤率，和高损耗有用的血浆组分，譬如激素、维生素和氨基酸。

[0011] 提高中型分子的清除率的第二种想法是血液过滤，这是一种通过膜去除溶质的纯对流方法。 然而，此方法提取大量的液体，因此需要用无菌液体进行补偿前稀释和 (或) 后稀释，并且需要一种对分子大小达 40000 道尔顿的溶质高通透的膜。 然而，使用纯对流方法时，清除率取决于稀释 (前稀释或者后稀释) 的方法、血流速度和灌注速度。通过常规的血液过滤时，小型分子的清除率次于用血液透析法得到的清除率。 如果提高灌注速度、血流速度和膜的面积，血液过滤模式的清除率可能达到血液透析的清除率。然而，这是不实际的，会提高治疗成本并且导致氨基酸和激素的损耗。 另外，血液流速是有限的，特别是对于血液进路不佳的患者。

[0012] 就小型分子的清除率而言，当发现血液过滤模式的清除率有限时，人们结合使用血液过滤和血液透析两种方法。 这种同时使用的方法公知为血液透滤。 然而，这产生的问题包括准确控制血液过滤流速的困难、激素和氨基酸的高损耗、系统的复杂性和需

要大量地无菌液体和透析液体并且因此带来高治疗成本。

[0013] 因此，使用以不同工作模式工作的单个滤器依然不能解决损失某些尺寸范围的分子和高治疗成本的特殊问题。

[0014] 之后 J.C.Kingswood 和 F.D.Thompson 博士提出一种方案，以非再注入液体进行连续的血液过滤：超滤处理由也以自主超滤工作的一个第二膜进行。 图 1 代表由此方案衍生的透析装置。

[0015] 此方法是处理通过把从一个第一空心纤维膜得到的第一超滤液以超滤模式送过一个第二空心纤维膜来处理第一超滤液。 第一超滤是经一个对分子量小于 10000 道尔顿的分子不通透的第一高流速膜进行。 在第二膜中的孔隙小于第一膜中的孔隙。

[0016] 如图 1 中所示，在第一膜的出口处把主要含有大型分子的非过滤的液体送到患者进行再注入。 含有小尺寸和中尺寸的分子的第一超滤液经第二膜过滤。 主要含中型分子的不被第二膜过滤的液体收集到一个废物袋中。 主要含小型分子的第二超滤液在后稀释液中经患者的静脉管线再注入。

[0017] 这省去后注入时消耗过量的无菌液体，并且使得可以在患者身体内再注入含一些中型分子的液体。

[0018] 即使这样也发生营养素、氨基酸、葡萄糖和维生素的高损失，并且诸如钾之类的小离子的清除率差。

[0019] 因此设计了另一种透析装置。 曾经认为要除去的尿毒症分子是分子量小于 200 道尔顿的分子和分子量在 10000 至 40000 道尔顿之间的分子。

[0020] 这种认识产生了图 2 中描绘的由三个滤器组成的一种装置。

[0021] 第一滤器具有约 40000 道尔顿的截止值。 血液流过此第一滤器以得出一种含小型分子和中型分子，即分子量小于 40000 道尔顿的分子的第一滤液。然后经具有 10000 道尔顿以下截止值的第二滤器除去分子量在 10000 至 40000 道尔顿之间的溶质。 然后通过用一个具有约 200 道尔顿截止值的膜进行血液过滤来处理第二滤液。从而含 200 至 10000 道尔顿之间的溶质的净化的滤液，归还患者用于后灌注，患者还接受分子量大于 40000 道尔顿的分子。

[0022] 然而，所有这些溶质的清除率取决于在滤器 1 中的超滤速度，其不能超过血流速度的 30％，这是一个与常规的血液透析中得到的速度相比较低的值。 这提高了操作成本。

[0023] 最近，美国专利 6,193,681 说明了一种治疗血液的败血病的装置，这在图 3 中绘出。 血液首先流过一个紫外线发射装置，然后流过一个血液浓缩器后再注入患者体内。一个次级回路连接到血液浓缩器的一个第二出口，血液从所述出口经一个滤器流出，接着流过一个膜模件和一个稀释源，然后在血液浓缩器上游注入。

[0024] 另外有一种与血液除去法类似的问题。 治疗性血液除去法在其血浆含有一种或者多种有害物质或者毒性物质的患者身上实施。

[0025] 这些溶质按照与从血液除去溶质相同的原理被除去，一个区别是从血浆中提取的溶质的分子量较大。

[0026] 从而现有技术的装置的设计中遇到的问题重复发生，即：

[0027] - 灌注液体的高消耗，

[0028] - 营养素、氨基酸、葡萄糖和维生素的高损失，

[0029] - 溶质清除率低，

[0030] - 包括几个滤器和泵的装置的高成本。

[0031] 本专利申请中针对的问题是如何达到以良好的清除率选择性地除去一个或者多个分子量范围的分子，而消耗非常少量的无菌液体。

[0032] 例如，对于处于败血症状态的患者必须除去许多中型分子，同时还要保持满意地除去小型分子。 败血症的特征是从感染原发点大量反复地释放出特定的致病菌。

[0033] 一个附带的问题是优选地将这样的一个系统用于重病特护环境中进行的长期治疗而没有血液过滤梗阻的风险。 这样的适用可以通过明智地选择各种滤器的工作模式、使用和适当地布置调节流速的器件、选择受控制的流速和管线的流体力学设计而达到。

发明内容

[0034] 为了解决上述的问题，本发明提出一种体外血液处理装置，包括至少一个交换器 1，该交换器 1 装备有至少一个用于受处理的血液的第一入口 2、一个第一液体出口 4 和一个第二液体出口 5；一个连接到交换器 1 的第一入口 2 的用于受处理的血液的输入管线 10；一个连接到交换器 1 的第一液体出口 4 的血液输出管线 (或者说静脉管线)11；和至少一个处理单元 21，该至少一个处理单元 21 包括至少一个第一液体入口 22 和至少一个第一液体出口 24，交换器 1 的第二液体出口 5 与处理单元 21 的第一液体入口 22 流体连通，其特征在于，处理单元 21 的第一液体出口 24 与输入管线 10 流体连通。

[0035] 本发明还涉及一种要借助于所述体外血液处理装置实施的体外血处理方法，所述体外处理装置包括一个交换器 1 和一个处理单元 21，一个血液输入管线 10 和一个血液输出管线 11 连接到所述交换器 1 上，所述方法包括以下步骤：血液经连接到交换器 1 的输入管线 10 传送、首先在交换器 1 中过滤以产生一种第一滤液，所述第一滤液由处理单元 21 过滤至少一个第二次以产生一种第二滤液，所述第二滤液经输入管线 10 传送以预稀释受处理的血液，然后把血液从交换器 1 的出口传送到输出管线 11。

[0036] 本发明的其它优点和特点参见下面的说明。

附图说明

[0037] 现在参照附图进行说明，在附图中：

[0038] 图 1 示出涉及使用两个有不同截止值并且带有后稀释再注入的滤器的现有技术。

[0039] 图 2 示出涉及使用三个有不同截止值并且带有后稀释再注入的滤器的现有技术。

[0040] 图 3 示出美国专利 6,193,681 的现有技术。

[0041] 图 4 至图 10 是根据本发明的用于处理生理液体的装置连同各种实施方式的示意图。

[0042] 图 11 和图 12 示出根据本发明的装置的两种配置在根据溶质的分子大小进行的清除率方面的估计结果。

具体实施方式

[0043] 图 4 以示意的方式示出本发明的原理：血液流经一个输入管线、抵达交换器中并且经一个输出管线从交换器流出，连同由处理单元处理第一滤液并且用前稀释把离开处理单元的液体注入到动脉管线中。 我们可以把这种概念定义为用前稀释把最终滤液再注入的过滤步骤的“级联”：具体地：一种第一滤液被第二次过滤，然后在第一滤器的入口注入第二滤液，或者说在“前稀释”中。

[0044] 图 5 示出本发明的体外血液处理装置，包括一个交换器 1，所述交换器 1 包括一个用于受处理的血液的第一入口 2、一个第一液体出口 4 和一个第二液体出口 5；一个连接到交换器 1 的第一入口 2 的用于受处理的血液的输入管线或者说动脉管线 10；一个连接到交换器 1 的第一液体出口 4 的血液输出管线或者说静脉管线 11。 一个处理单元 21 包括一个第一液体入口 22 和一个第一液体出口 24；交换器 1 的第二液体出口 5 与处理单元 21 的第一液体入口 22 流体连通，并且处理单元 21 的第一液体出口 24 与输入管线 10 流体连通。

[0045] 处理单元 21 的第一液体入口 22 与交换器 1 的第二液体出口 5 之间的流体连通由管道 12 产生。

[0046] 交换器 1 可以装备一个半透膜 6，所述半透膜 6 把交换器 1 分成一个第一腔 7 和一个第二腔 8。 交换器的第一入口 2 与交换器的第一腔 7 流体连通，交换器的第一液体出口 4 与交换器的第一腔 7 流体连通，并且而交换器的第二液体出口 5 与交换器的第二腔 8 流体连通。

[0047] 连接到交换器 1 的第一入口 2 的称为“动脉管线”的血液输入管线 10、连接到交换器的第一液体出口 4 的称为“静脉管线”的血液输出管线 11 和交换器的第一腔 7 形成一个体外血液处理回路的一部分。

[0048] 在图 6 中所示的实施方式中，交换器 1 可以包括一个与第二腔 8 流体连通并且与一个第一透析液体源 9 流体连通的第二入口 3。 在此工作模式中，在两个腔的每个中血液和透析液体沿相反的方向流动。

[0049] 图 5 示出装备一个半透膜 26 的处理单元 21，所述半透膜 26 把处理单元 21 分成一个第一腔 27 和一个第二腔 28。

[0050] 处理单元 21 可以有利地具有一个第二液体出口 25。

[0051] 这样，处理单元 21 的第一液体出口 24 与处理单元 21 的第一腔 27 流体连通，而处理单元 21 的第二液体出口 25 与处理单元 21 的第二腔 28 流体连通。

[0052] 可供选择地，处理单元 21 的第一液体入口 22 既可以与处理单元 21 的第二腔 28 流体连通，也可以与处理单元 21 的第一腔 27 流体连通。

[0053] 处理单元 21 的第二液体出口 25 与一个第一废液排放管线 30 流体连通，所述排放管线 30 可以把处理单元 21 的第二液体出口 25 连接到排出口或者连接到一个第一废液容器 31。

[0054] 处理单元 21 还可以具有一个第二入口 23，该第二入口 23 与第二腔 28 流体连通，并且与第二透析液体源 29 流体连通。 在图 7 中所示的处理单元的工作模式中，透析液沿与经第一入口 2 抵达的生理液体相反的方向流动。

[0055] 交换器 1 和处理单元 21 具有不同的特征。 交换器 1 的膜 6 可以是高流速的膜，

而处理单元 21 的膜 26 可以是低流速的膜。

[0056] 一个低流速的膜具有低的水通透性。超滤系数在 2 至 10ml/h，mmHg，m^2 之间。一个高流速的膜具有高得多的流体通透性。超滤系数是 20 至 50ml/h，mmHg，m^2 之间。

[0057] 交换器或者处理单元可以包括一个空心纤维膜 (也称为毛细滤器)，或者是一个平板纤维膜，这指的是膜片。

[0058] 从而，至少在一定的分子量以上，交换器 1 中的膜 6 的分子通透性大于大于处理单元 21 中的膜 26 的分子通透性。

[0059] 更加具体地，我们可以确定第一膜与第二膜的两个截止值之间的比值或者差。从而我们可以确定第一膜的截止值与第二膜的截止值的比小于或者等于三。以另一方式，我们可以确定第一膜与第二膜的截止值之间的差值在 20000 至 30000 道尔顿之间。第一膜的截止值可以小于或者等于 40000 道尔顿，并且第二膜的截止值可以小于或者等于 10000 道尔顿。在一个实施方式中，第一膜的截止值大约是 40000 道尔顿而第二膜的截止值大约是 10000 道尔顿。

[0060] 为了向受治疗的患者再灌注水，可以把输出管线 11 连接到一个连接到第一无菌液体源 51 的后稀释管线 50 和 (或) 把输入管线 10 连接到一个连接到第二无菌液体源 61 的前稀释管线 60。

[0061] 一个管道 40 使得处理单元 21 的第一液体出口 24 与交换器 1 的第一入口 2 之间流体连通。

[0062] 前稀释管线 60 可以直接地连接到所述第二管道 40 或者直接连接到输入管线 10。

[0063] 不同的无菌液体源 51、61 可以是无菌液体袋和 (或) 可以通过从主供给系统引出的水在线制备无菌液体而得到。

[0064] 在把本发明应用到特定的在图 9 和图 10 中所示的血浆除去法时，交换器是一个血浆滤器。血浆滤器具有一百万至五百万道尔顿之间的截止值。

[0065] 在此申请中，交换器或者处理单元可以包括一个空心纤维膜 (也称为毛细管滤器) 或者一个平板膜，这指的是膜片。

[0066] 从而处理单元 21 包括一个可以注重于至少一种给定物质的单元。这个单元可以是一个吸收芯筒，或者可以是一个反应器，例如是一个电泳槽。

[0067] 处理单元可以装备一个半透膜 26，所述半透膜 26 把处理单元分成一个带有一个第一液体出口 24 的第一腔 27 和一个带有一个第一液体入口 22 和一个第二液体出口 25 的第二腔 28。所述第二液体出口连接到一个排放管线。处理单元可以具有小于或者等于 250 000 道尔顿的截止值。

[0068] 该截止值可以小于或者等于 200000 道尔顿。

[0069] 处理单元可以具有一个使得白蛋白分子 (分子量为 58000 道尔顿) 可以 100％地穿过所述膜的截止值。

[0070] 图 10 示出一个包括要作用在至少某种分子上的器件 70 的装置。这些器件连接到交换器 1 的第二液体出口 5 与处理单元 21 的第一液体入口 22 之间的第一管 12 上。这些要作用在至少某种分子上的器件 70 可以是一个反应器、一个吸收器或者是一个基于放射的装置，例如一个电泳、酶反应、放射、或者紫外线照射装置。从而血浆滤器可以具

有一微米的微孔。 处理单元可以具有一个小于或者等于 90000 道尔顿的截止值，让蛋白可以通过到患者的血液中。

[0071] 本发明的另一个特征是它添加一个第三过滤器件以除去其它的分子量范围，如在图 8 中所示。 该装置可以包括至少一个带有膜 86 的辅助交换器 81，所述膜 86 把辅助交换器 81 分成一个与一个第一入口 82 和第一出口 84 流体连通的第一腔 87 以及一个与至少一个第二出口 85 流体连通的第二腔 88。 这样的辅助交换器的截止值将小于其它的两个膜 6、26 的截止值。

[0072] 辅助交换器 81 的第一入口 82 与处理单元 21 的第二液体出口 24 流体连通，并且辅助交换器 81 的两个出口 84 或者 85 之一与交换器 1 的第一入口 2 流体连通。

[0073] 一个第二废液排放管线 90 把辅助交换器 81 的其它出口 84、85 连接到一个排出口，所述排出口可以是一个第二废液容器 91。

[0074] 图 8 示出以透析模式工作的辅助交换器：辅助交换器 81 具有一个与辅助交换器 81 的第二腔 88 流体连通并且与第三透析液体源 89 流体连通的第二入口 83，辅助交换器 81 的第一出口 84 与交换器 1 的第一入口 82 流体连通，辅助交换器 81 的第二出口 85 经一个第二废液排放管线 90 与一个排出口 91 流体连通。

[0075] 三个膜的选择将根据患者和所需要的治疗、按照要除去或者保留的分子量范围来非常精确地进行。 第一膜 6 适于高分子量的分子 (优选以血液过滤模式)，第二膜 26 适于中间范围的分子量的分子 (优选以血液过滤模式)，而第三膜 86 适于低分子量的分子，即优选以透析模式。 辅助交换器 81 还可以在需要时以超滤模式工作。 工作模式的选择使得可以对患者的需要对症地进行治疗并且可以以最小的梗阻得到理想的运行。

[0076] 关于各种液体流速的控制，用于调节活性液体流速的第一器件 101 置于连接到交换器 1 的第一入口 2 的入口管线 10 上。 可供选择地，调节流速的第一器件 101 可以刚好置于交换器 1 的第一入口 2 与把输入管线连接到管道的连接点 110 之间或者把输入管线连接到第二管道 40 的连接点 110 的上游。

[0077] 在此第一可供选择的方式中，在第二管道 40 中的压降要求在第一管道 12 中的较低的正压以达到膜 26 的所希望的透膜压力 (TMP)。

[0078] 还有，在此第一可供选择的方式中，不需要把一个泵装配到第二管道 40 上：单个的泵 101 对于第二管道 40 和动脉管线 11 就足够了。

[0079] 在第二可供选择的方式中，调节活性液体流速的第二器件 102 置于把处理单元 21 的第一液体出口 24 连接到交换器 1 的第一入口 2 上的第二管道 40 上。

[0080] 调节活性液体流速的第三器件 103 置于把交换器 1 的第二液体出口 5 连接到处理单元的入口 22 或 23 之一的第一管道 12 上。

[0081] 还有，调节活性液体流速的第四器件 104 可以连接到后稀释管线 50 上。

[0082] 调节活性液体流速的第五器件 105 可以连接到把处理单元 21 的第二液体出口 25 连接到一个排出口 31 的废液排放管线 30 上。

[0083] 在输入管线上的调节流速的器件 101、在第二管道 40 上的调节流速的器件 102 和排放管线 30 上的调节流速的器件 105 这样的有至少三个调节流速的器件的配置中，可以进行特别的考虑保证不同流速组的兼容。

[0084] 调节活性液体流速的第六器件 106 可以连接到前稀释管线 60 上。

[0085] 调节活性液体流速的器件 101、102、103、104 和 105 可以是泵和 (或) 阀门。特别地，在排放管线 30 上、或者在后稀释管线 50 上、或者在前稀释管线 60 上的调节活性液体流速的器件应当是阀门。

[0086] 在一个特定的实施方式中，第一后稀释无菌液体源 51 是一个无菌液体袋，而连接到离开处理单元的排放管线的第一废液容器 31 是一个废液袋。 该装置包括一个称量无菌液体袋 51 重量的第一天平 120 和一个称量废液袋 31 重量的第二天平 121。 可供选择地，一个单个天平 120-121 可以把无菌液体袋 51 与废液袋 31 一起称重。

[0087] 在此情况下，一个计算和控制单元 130 将接收至少一个天平 120-121 发出的信号，并且将控制调节活性液体流速的器件 101、102、103、104 和 105。

[0088] 计算和控制单元周期地，例如从重量和每两次测量之间的时间间隔，计算实际流速或者实际流速的函数的参数。 它将把测量的实际流速与所希望的流速相比较，并且将能够控制一个或多个调节活性液体流速的器件 101、102、103、104 或 105。

[0089] 从而可以在处理的过程中监视和控制无菌液体和废液的量或者它们的差。 知道这些重量量，控制单元可以得到一个所希望的无菌液体溶液和废液的量。

[0090] 以此方式可以良好地控制水平衡。

[0091] 上述的装置可以用于血浆除去法。

[0092] 本发明还涉及一种在一个体外处理血液的装置上实施的体外处理血液的方法，所述体外处理装置包括一个交换器 1 和一个处理单元 21，一个血液输入管线 10 和一个血液输出管线 11 连接到所述交换器 1 上，所述方法包括以下步骤 :

[0093] - 血液经连接到交换器 1 的第一入口的输入管线 10 传送，

[0094] - 在交换器 1 中进行血液的第一次过滤，产生穿过交换器的第二液体出口的第一滤液，

[0095] - 所述第一滤液在处理单元 21 中过滤至少一个第二次，产生第二滤液，

[0096] - 把从处理单元的第一液体出口出来的所述第二滤液传送到输入管线 10 以进行受处理的血液的前稀释，

[0097] - 把从交换器 1 的第一出口出来的血液传送到输出管线 11。

[0098] 特别地，所述的方法将包括一个经一个分成一个第一腔 27 和一个第二腔 28 的处理单元 21 中的一个半透膜 26 进行第二次过滤，获得第二滤液，并且把未过滤的液体传送到排放管线 30。

[0099] 所述方法的另一个特征是第一次过滤经一个把交换器 1 分成一个第一腔 27 和一个第二腔 28 的半透膜 6 进行。

[0100] 所述方法的另一个特征是处理单元的膜 26 过滤分子量小于从交换器的膜 16 过滤的分子的分子量的分子。

[0101] 本发明的另一个特征是所述方法包括一个把无菌液体灌注到交换器的血液输出管线 11 中的步骤。

[0102] 本发明的另一个特征是所述方法包括一个把无菌液体灌注到交换器的血液输入管线 10 中的步骤。

[0103] 本发明的另一个特征是所述方法使用一个截止值小于 40000 道尔顿的交换器膜 16。

[0104] 本发明的另一个特征是所述方法使用一个截止值小于 10000 道尔顿的交换器膜 16。

[0105] 本发明的另一个特征是进行的处理是一种血浆除去法，并且处理单元着重至少一个某种给定的物质。

[0106] 本发明的另一个特征是交换器膜 16 具有一个在一百万至五百万之间的截止值。

[0107] 本发明的另一个特征是处理单元膜 16 具有一个小于 250000 道尔顿的截止值。

[0108] 我们用不同截止值的滤器进行了模拟。 图 11 和图 12 示出对于根据本发明的装置的两个配置的在清除率作为溶质的分子量的函数的方面所估计的结果。 图 11 示出使用截止值等于 40000 道尔顿的交换器的第一配置，并且处理单元使用一个截止值等于 10000 道尔顿的交换器。 对于约 11000 道尔顿的分子的清除率 (曲线 1) 非常良好，而相对于装备单个滤器的操作装置的小分子的清除率 (曲线 2) 保持恒定。

[0109] 图 12 示出使用截止值等于 1000000 道尔顿的交换器的第二配置，并且处理单元使用一个截止值等于 250000 道尔顿的交换器。 对于约 300000 道尔顿的分子的清除率 (曲线 1`) 非常良好，而相对于装备单个滤器的操作装置的中型分子的清除率 ( 曲线 2`) 保持恒定。

[0110] 本发明提供数个优点。 本发明能够 :

[0111] - 相对于一个标准的长期处理，中型分子 (或者在血浆除去法中的大型分子) 的清除率增加三到四倍，同时交换液体量没有增加，并且小型分子 (在血浆除去法中的小型和中型分子) 的标准清除率没有改变。

[0112] - 大量地节省无菌液，因此工作成本较低，

[0113] - 充分地除去中型分子，

[0114] - 保留示踪元素和营养素，示踪元素和营养返回到患者体内，

[0115] - 高容量过滤。

[0116] 特别地，在图 5 中所示的配置中，提供了许多其它的优点。 需要最少的调节流速的器件 ; 一个在动脉管线上的蠕动泵 101 和一个在管道 40 上的泵 103 足以操作所述装置。

[0117] 还有良好地构思了调节流速的器件的布置 ; 不需要在第二管道 40 上的泵，尽管还是可以装上一个，并且调节流速的器件 103 不需要是大功率的。 这使得可以进行重病特护的长期操作，同时避免各种膜的严重的微孔梗阻。

[0118] 最后，该工作方案的应用还设想用于另一种体外血液处理模式，也就是血浆除去法。 在仔细地选择和使用膜时血浆除去操作是优选的。

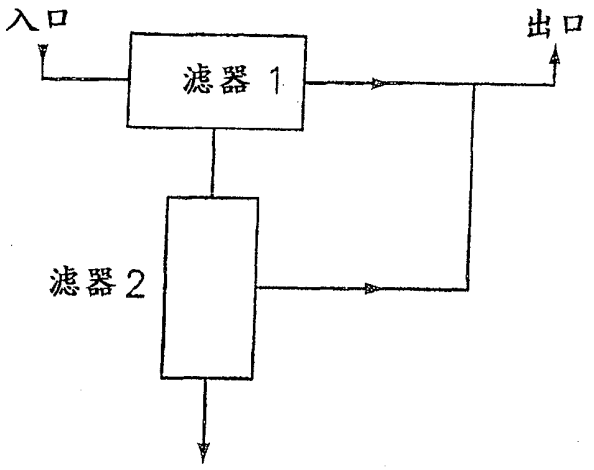


图 1 现有技术

后稀释再注入原理

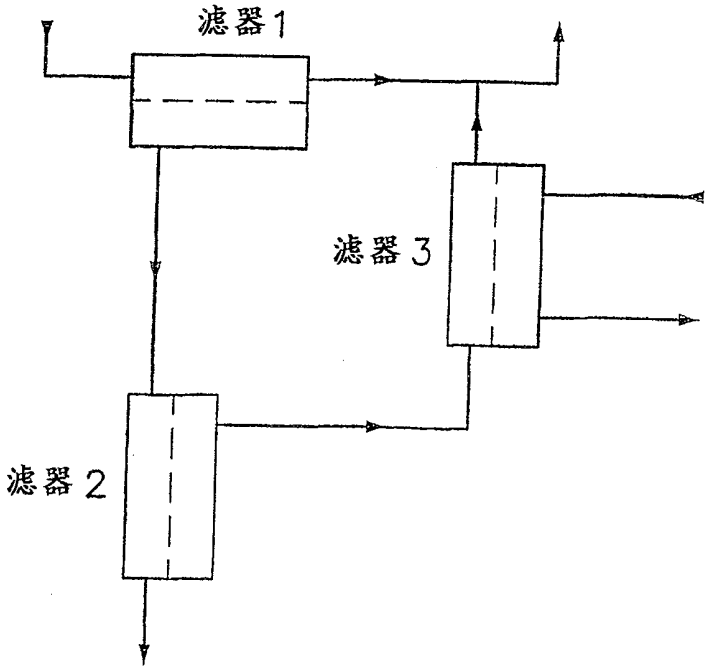


图 2 现有技术

后稀释再注入原理

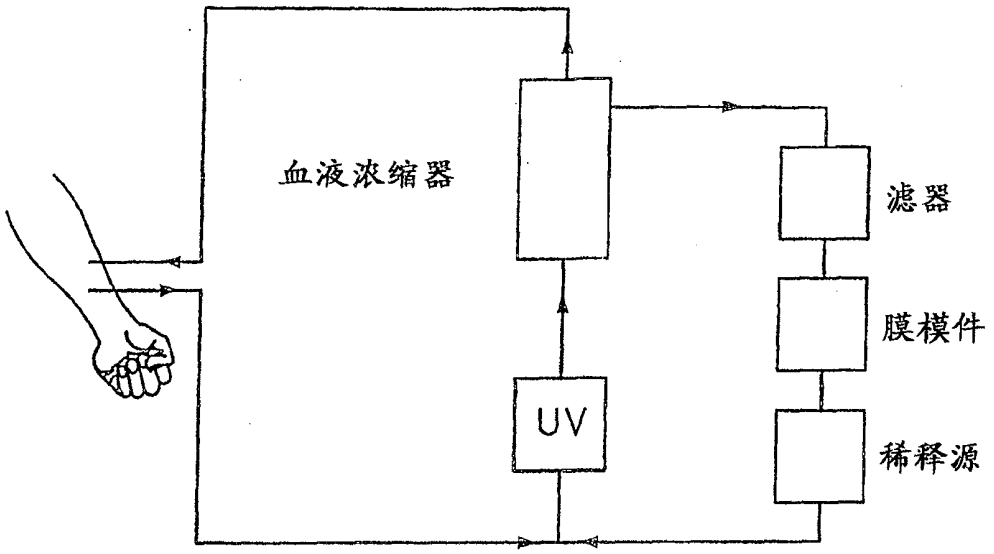


图 3 现有技术

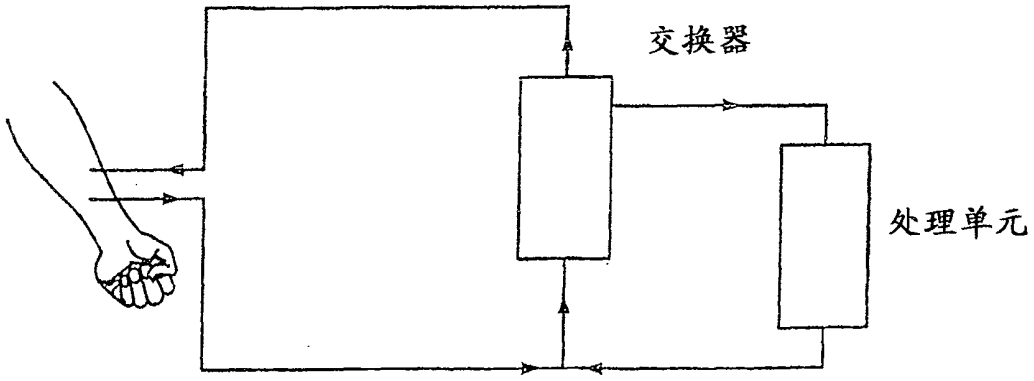


图 4 本发明的原理

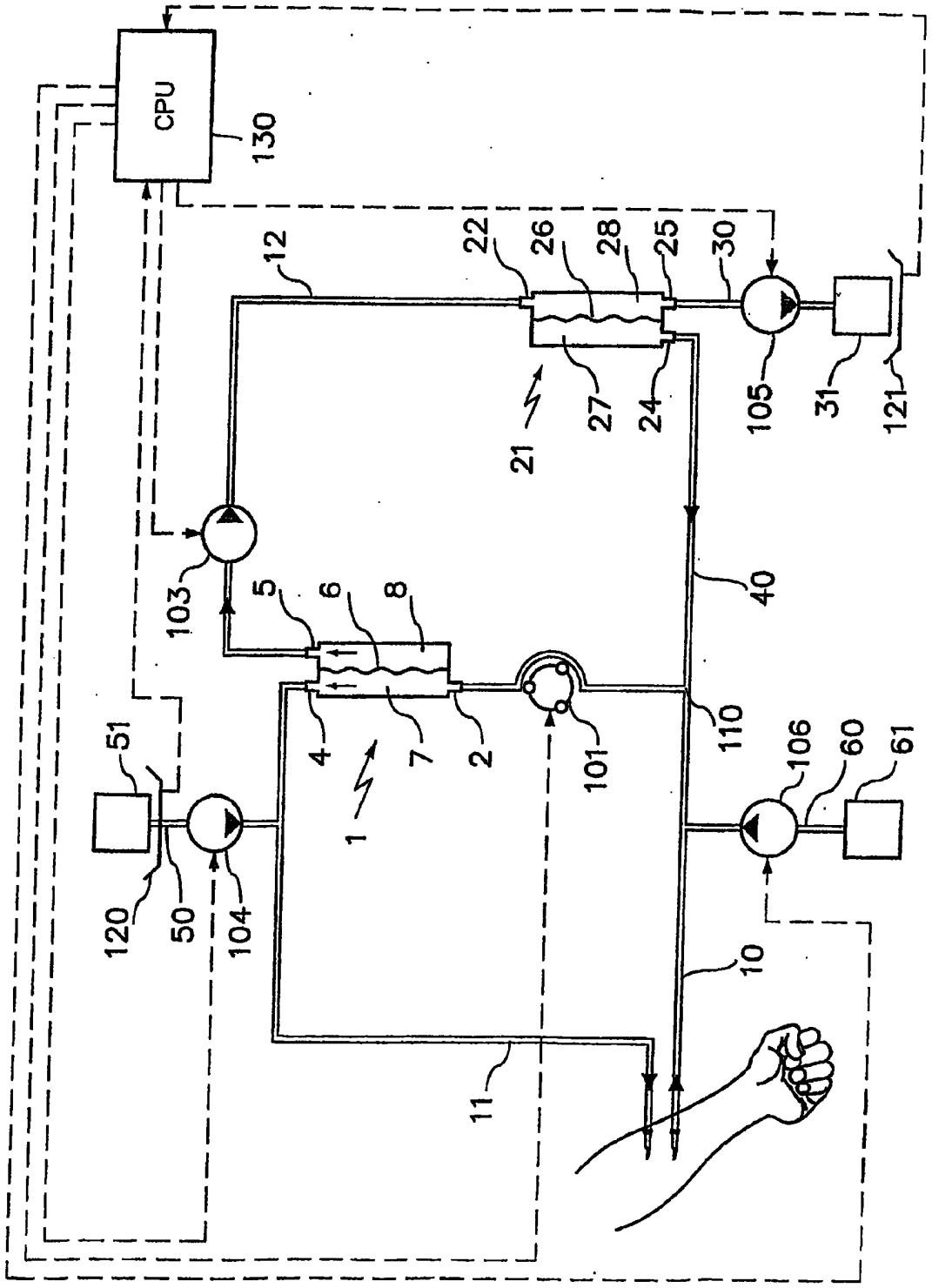

CPU
130
12
22
26
28
25
30
27
24
21
105
31
121
103
5
6
8
40
4
7
2
101
110
106
60
61
51
1
120
50
104
10
11

图 5

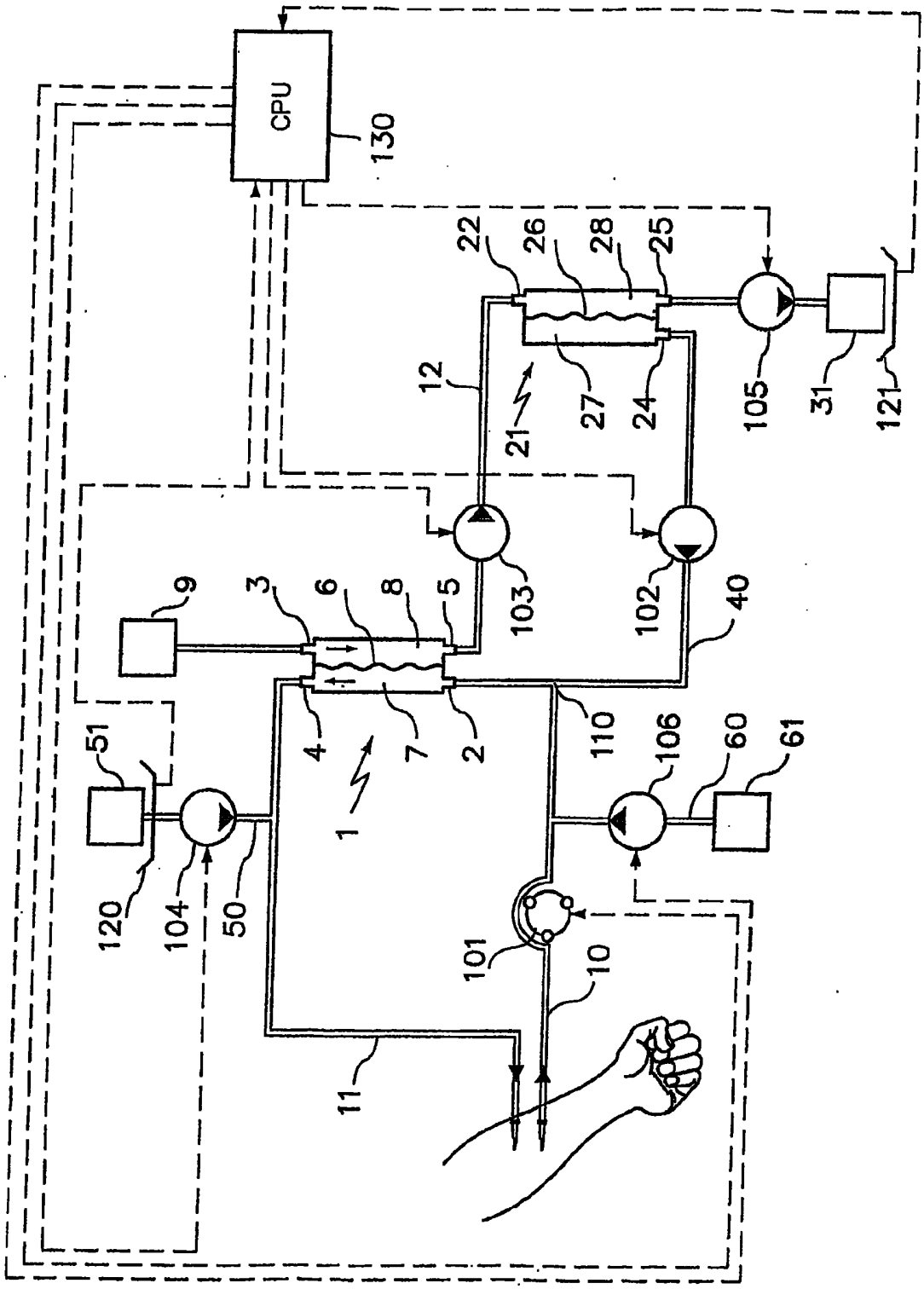


图 6 交换器处于透析模式

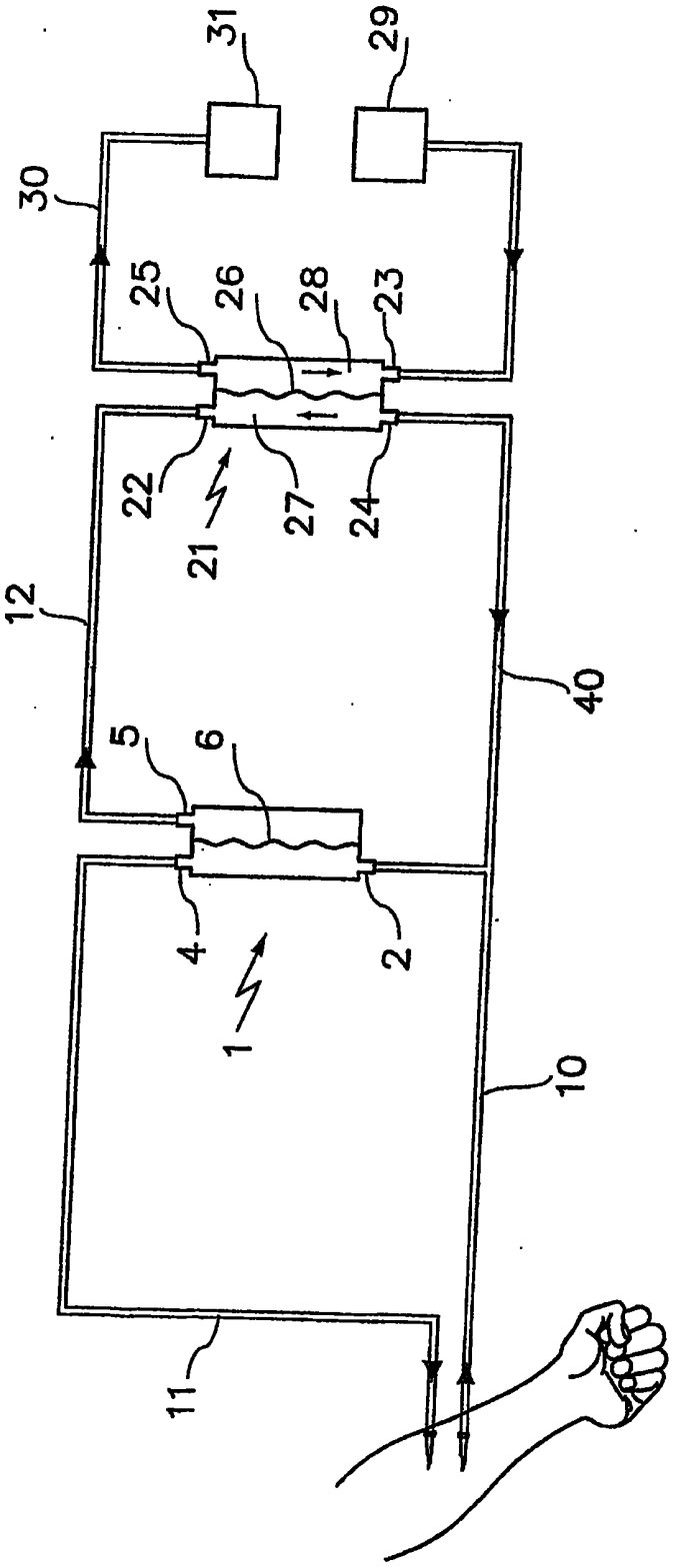


图 7 处理单元处于透析模式

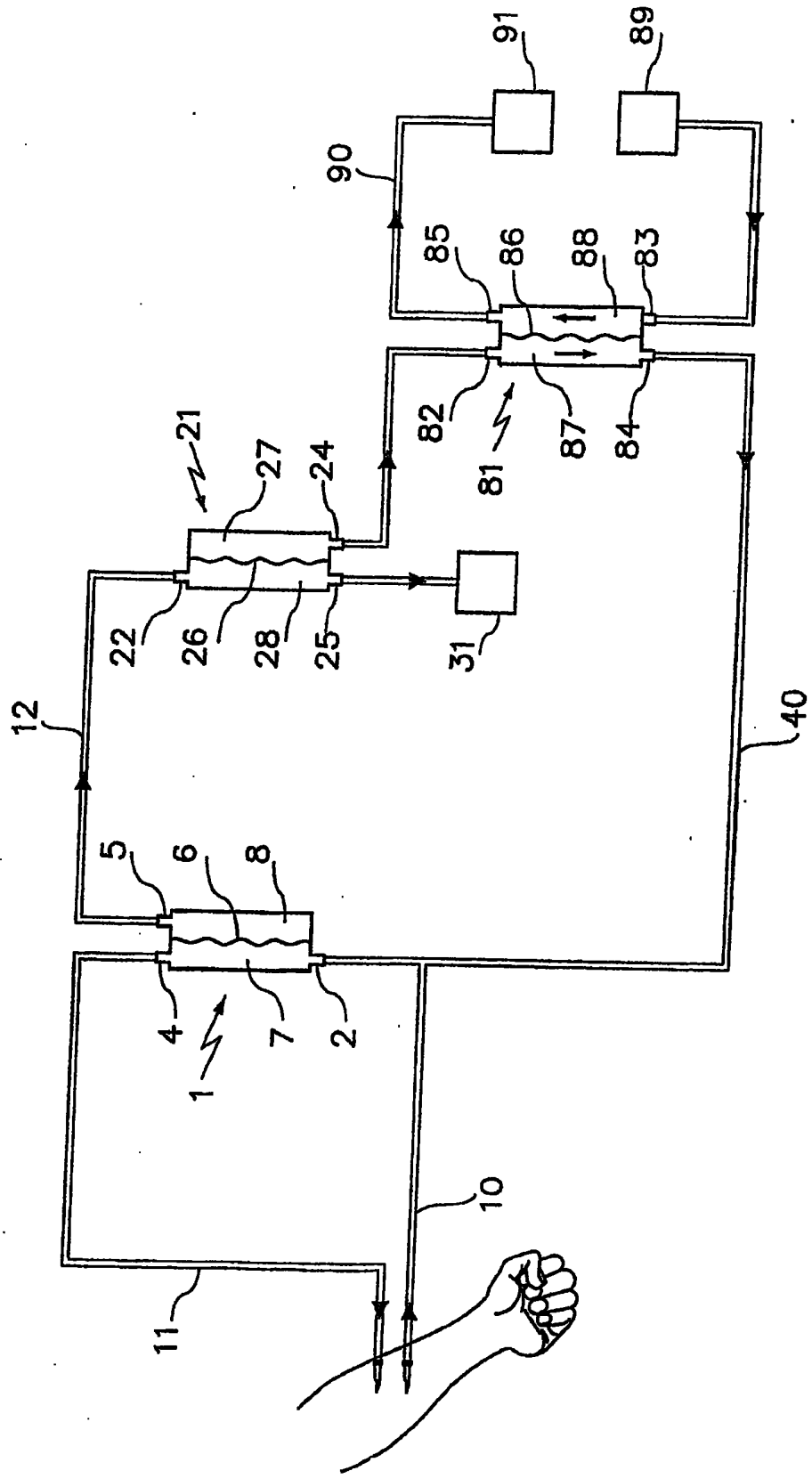


图 8 辅助交换器处于透析模式

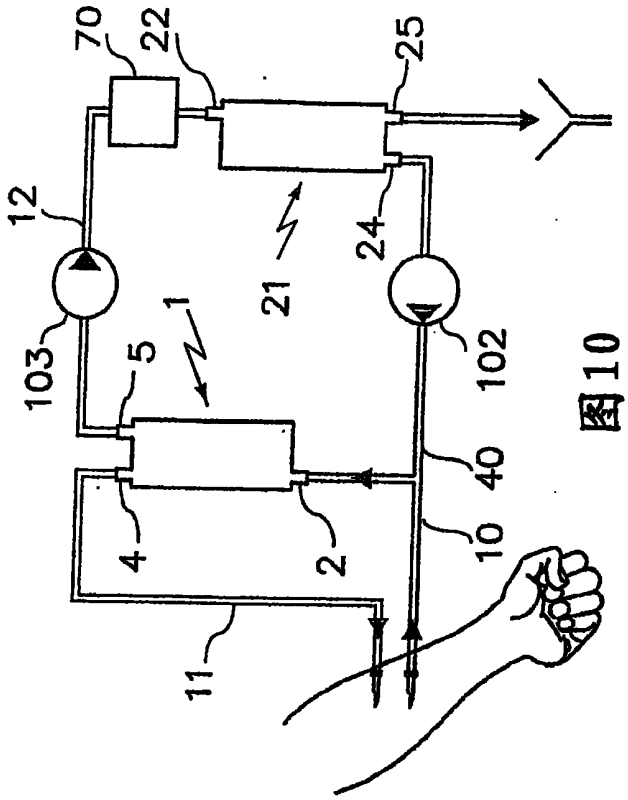

70
22
25
12
24
21
1
103
5
102
40
4
2
10
11

图10

血浆除去法

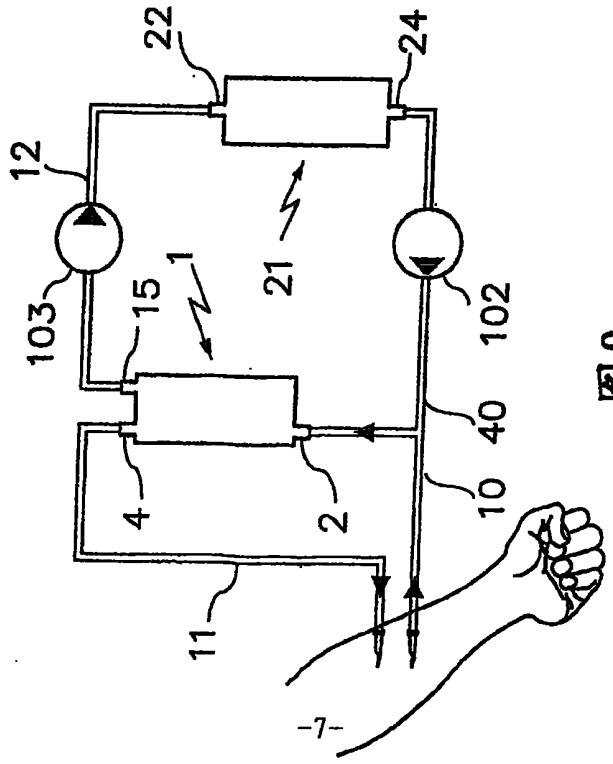

22
24
12
21
1
103
15
102
40
4
2
10
11

图9

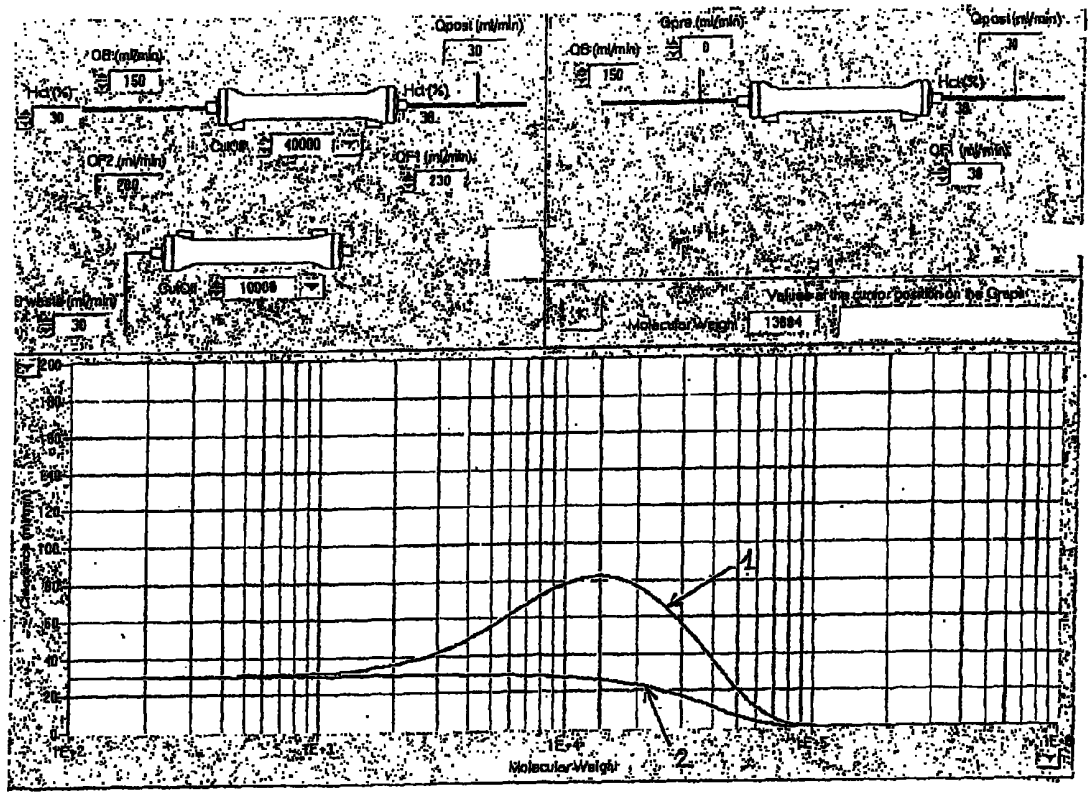

Qpost (ml/min)
30
OB (ml/min)
150
Hcl (%)
30
Hcl (%)
30
CutOff
40000
OF1 (ml/min)
230
OF2 (ml/min)
200
CutOff
10000
Drybulb (ml/min)
30
Qpre (ml/min)
0
OB (ml/min)
150
Qpost (ml/min)
30
Hcl (%)
30
OF1 (ml/min)
30
Value at the cursor position on the Graph
Molecular Weight
13884
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
1E+1
1E+4
Molecular Weight
1
2

图 11

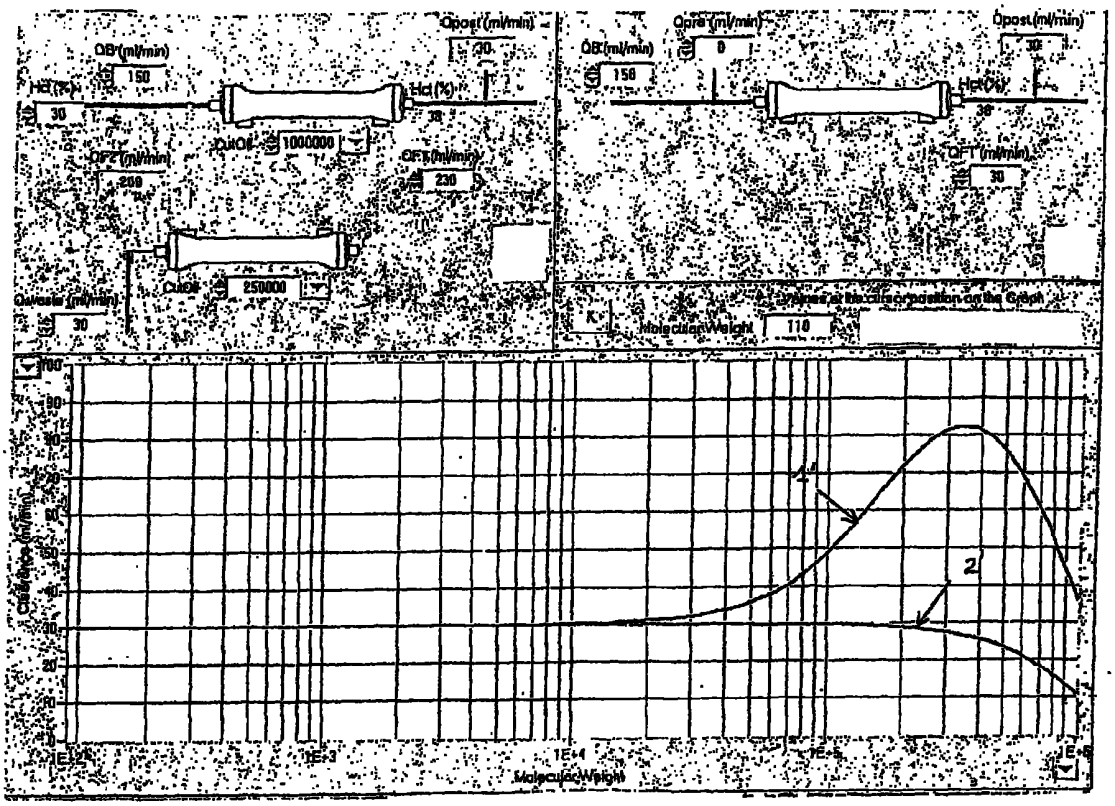

Qpost(ml/min)
30
QB(ml/min)
150
Hcl(%)
30
Hcl(%)
30
QuiOd
1000000
QFT(ml/min)
230
QFT(ml/min)
230
CutOff
250000
Qwaste(ml/min)
30
Qpre(ml/min)
0
Qpost(ml/min)
30
QB(ml/min)
150
Hcl(%)
30
QFT(ml/min)
30
Molecular Weight
110
1
2
Molecular Weight

图 12