

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4489761号
(P4489761)

(45) 発行日 平成22年6月23日(2010.6.23)

(24) 登録日 平成22年4月9日(2010.4.9)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 M 1/36 (2006.01)

A 6 1 M 1/36 500

A 6 1 M 1/14 (2006.01)

A 6 1 M 1/14 550

A 6 1 M 1/36 540

請求項の数 15 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2006-507233 (P2006-507233)
 (86) (22) 出願日 平成16年3月15日 (2004.3.15)
 (65) 公表番号 特表2006-520246 (P2006-520246A)
 (43) 公表日 平成18年9月7日 (2006.9.7)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2004/007966
 (87) 國際公開番号 WO2004/082796
 (87) 國際公開日 平成16年9月30日 (2004.9.30)
 審査請求日 平成19年3月14日 (2007.3.14)
 (31) 優先権主張番号 60/454,579
 (32) 優先日 平成15年3月14日 (2003.3.14)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 505346702
 ザ ト拉斯ティーズ オブ コロンビア
 ユニヴァーシティ イン ザ シティ オ
 ブ ニューヨーク
 アメリカ合衆国、ニューヨーク州 100
 27, ニューヨーク, ウエスト 116番
 ストリート 535, ロウ メモリアル
 ライブラリー 412
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 賢男
 (74) 代理人 100067013
 弁理士 大塚 文昭
 (74) 代理人 100065189
 弁理士 宍戸 嘉一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】マイクロ流体無膜交換装置を有する血液ベースの治療のためのシステム及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

無膜交換システムであって、

無膜交換装置、

を含み、

前記無膜交換装置は、

第1及び第2の被覆流体入口チャンネルを含み、被覆流体は、血液と成分を交換するための非血液流体であり、

血液流体入口及び出口チャンネル、

第1及び第2の被覆流体出口チャンネル、及び

前記第1及び第2の被覆流体入口及び出口チャンネルと前記血液流体入口及び出口チャンネルとに連結されたマイクロ流体抽出チャンネル、

を更に含み、

第1の被覆流体、血液流体、及び第2の被覆流体の層流が、前記マイクロ流体抽出チャンネル内部に順番に確立され、該血液流体の成分の少なくとも一部を含む再循環流体は、前記第1及び第2の被覆流体出口チャンネルを通じて前記無膜交換装置から流出し、

前記第1及び第2の被覆流体入口と出口チャンネルとの間に連結され、前記第1及び第2の被覆流体出口チャンネルから再循環流体を受け取り、この受け取られた再循環流体から低分子及び水を除去し、更に、高分子を前記第1及び第2の被覆流体入口チャンネルに戻す2次処理装置、

を更に含むことを特徴とする無膜交換システム。

【請求項 2】

前記 2 次処理装置は、膜を通して流すことにより、再循環流体の一部及び低分子を除去し、且つ、高分子を前記膜で再循環流体に保持することを特徴とする請求項 1 に記載の無膜交換システム。

【請求項 3】

前記第 1 及び第 2 の被覆流体は、前記血液流体と前記マイクロ流体抽出チャンネルの表面との間の接触を実質的に制限することを特徴とする請求項 1 に記載の無膜交換システム。

【請求項 4】

前記 2 次処理装置は、膜装置であることを特徴とする請求項 1 に記載の無膜交換システム。

10

【請求項 5】

前記 2 次処理装置は、限外濾過、吸着、化学反応及び沈殿のうちのいずれかの分離原理を使用することを特徴とする請求項 1 に記載の無膜交換システム。

【請求項 6】

前記マイクロ流体抽出チャンネルの前記被覆流体の流れを制御するための第 1 のポンプと、

前記マイクロ流体抽出チャンネルの前記血液流体の流れを制御するための第 2 のポンプと、

20

を更に含むことを特徴とする請求項 1 に記載の無膜交換システム。

【請求項 7】

前記第 1 の被覆流体と前記血液流体の間の界面は、該第 1 の被覆流体及び該血液流体の層流の速度を調節することにより変化することを特徴とする請求項 1 に記載の無膜交換システム。

【請求項 8】

粘性剤を貯蔵するためのリザーバを更に含み、

前記粘性剤は、前記第 1 及び第 2 の被覆流体の粘性を変化させるために該第 1 及び第 2 の被覆流体と混合される、

ことを特徴とする請求項 1 に記載の無膜交換システム。

30

【請求項 9】

前記無膜交換装置を出る時に前記再循環流体内の指定された血液流体成分の存在を検出するための検出器を更に含むことを特徴とする請求項 1 に記載の無膜交換システム。

【請求項 10】

前記検出器は、光検出器を有することを特徴とする請求項 9 に記載の無膜交換システム。

。

【請求項 11】

前記マイクロ流体抽出チャンネルの前記被覆流体の流れを制御するための第 1 のポンプが、該被覆流体内の望ましくない血液流体成分の前記検出された存在に基づいて調節されることを特徴とする請求項 9 に記載の無膜交換システム。

40

【請求項 12】

前記第 1 の被覆流体、前記血液流体、及び前記第 2 の被覆流体の層流の速度は、該第 1 及び第 2 の被覆流体内の指定された血液流体成分の検出された存在に基づいて調節されることを特徴とする請求項 1 に記載の無膜交換システム。

【請求項 13】

前記第 1 及び第 2 の被覆流体は、高浸透圧溶液、グルコース含量が高い溶液、又は多価電解質浸透性薬剤のうちの少なくとも 1 つから成ることを特徴とする請求項 1 に記載の無膜交換システム。

【請求項 14】

マイクロ流体抽出チャンネルは、幅対高さ比が、少なくとも 10 であり、幅及び高さは

50

流れ方向に垂直であることを特徴とする請求項 1 に記載の無膜交換システム。

【請求項 15】

血液流体は血液の血漿であることを特徴とする請求項 1 に記載の無膜交換システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、本明細書においてその全内容が引用により組み込まれる 2003 年 3 月 14 日出願の米国特許仮出願第 60/454,579 号の恩典を主張するものである。

一般的に、本発明は、サンプル流体の精製に関する。より詳細には、本発明は、マイクロ流体無膜交換装置を用いて成分を選択的に除去することによってサンプル流体（例えば、血液流体）を精製することに関する。 10

【背景技術】

【0002】

血液の体外処理には多くの用途があることが公知である。このような処理を用いて、例えば、疾病を治療することができます。血液透析は、この目的で最も一般的に用いられる体外処理の形態である。体外処理の付加的な用途には、他人の治療又は研究の何れかのために有用な血液成分を抽出することが含まれる。この目的では、血漿（すなわち、血漿分離交換法）及び栓球、又は血小板の除去療法が最も一般的に用いられる手順である。

【0003】

多くの異なる体外血液処理工事が開発され、この各工程は、血液を処理する理由に応じて血液から特定の成分を除去しようとするものである。（本明細書で用いる場合、血液又は血液流体は、それから毒素又はアルブミンのような特定の成分を抽出することが望ましい血液成分を有するあらゆる流体を意味することは理解されるものとする。）最も一般的に用いられる工程では、選択した血液成分がそれを横切って流れる相当な面積の人工膜を利用する。この流れは、一般的に、濃度又は圧力、又はこの 2 つの組合せの何れかの膜貫通で生じる差により誘発される。血液処理の別の形態は、吸着剤粒子を通して血液を流すことにより血液からある一定の成分を分離することを必要とする。血液処理の更に他の形態では、あまり行われないが、血液を不混和液（例えば、液体過フッ化炭化水素）と直接接触させ、この望ましい結果は、溶解した二酸化炭素が除去されて酸素がもたらされることである。しかし、これらの不混和液は、一般的に、抽出するのが望ましい血液成分を受け入れる容量が非常に制限されているために、不混和液を用いる血液処理技術の有用性は限定されている。 20

【0004】

血液処理に対する治療的用途の一般的な例の 1 つは、末期腎疾患に伴う種及び容積の不均衡を緩和することである。このような方法（例えば、血液透析を通して）で治療した患者の人口は、260,000 を超えて増大を続けており、基本的な治療の費用は、合併症を除いて 50 億ドル / 年を超えていている。更に、これらの患者の圧倒的多数（約 90 %）は、透析センターで一般的に週 3 回のセッションで治療されている。手順は精巧になり、引き続き精巧になっているが、血液透析の構成要素及び幾何学的構成は、1970 年代に大部分固定されており、すなわち、各々長さ約 25 cm、内径約 200 μm の数千の透過性中空纖維の束が透析溶液により外部灌流され、装置は、主に拡散モードで作動するが、膜貫通圧力が印加されて水の対流流出を引き起こすものである。患者の血液の毎週 120 リットル以上が、多くの場合に最小で合計 7 ~ 9 時間 / 週になる 3 回の毎週治療で透析溶液の毎週 200 リットル以上に対して透析される。これらの数値は、幾分変化があり、競合技術も存在するが、ここに説明した基本的手法が支配的である。 40

【0005】

上述の血液処理の様々な形態を用いる治療（例えば、血液透析）の利点にも関わらず、達成される寿命の延長は、この療法を用いて治療する疾患の進行及び複雑さにより（透析を受ける患者で完全に社会復帰したものはこれまでほとんどいない）、及び療法自体に固 50

有のいくつかの問題により複雑になっている。例えば、人工膜（血液透析の場合）の広い領域に血液が接触し、並びに血液が吸着剤又は上述のような不混和流体に接触する結果、血液処理に問題が起こる。特に、この接触により、多くの場合に処理中の血液中に凝固、補体系の活性化、及び血液タンパク及び細胞の不可逆的凝集の原因となる反応を含む生化学反応が誘発される。

【0006】

公知の血液処理技術に伴う別の問題は、血液と人工膜（又は吸着剤又は不混和流体のような別の媒体）との接触により、血液 - 媒体界面に膜汚れが起こる可能性が大きいことである。治療的介入（例えば、末期腎疾患に関連するもの）は、自然腎臓の連続的作用を模倣し、低速送出で可能な限り連続的な方式で最適に行われることは一般的に公知である。
しかし、血液が媒体と接触することにより引き起こされる膜汚れにより、これらの界面を収容する装置を有用に用いることができる時間が制限される。その結果、携行可能な血液処理装置は実際的ではなくなり、患者は、一般的に、上述の型の散発的透析スケジュールを受けさせられ、これによって、肉体疲労及び過度の口渴のような多くの負の副作用を生じる。更に、毎日の透析（例えば、1.5～2.0時間、6日/週）又は夜間透析（例えば、8～10時間、6～7晩/週）では、治療時間が延長されることによりこの状況が改善されるが、これらの形態の治療法の1つを用いる患者は、透析処置を施すことができる病院又は臨床施設の近くに留まることが依然として必要である。

以上を鑑みて、治療時間が延長され（結果として低流量）、患者が病院又は診療所の近くに留まる必要がない血液を処理するための技術を提供することが望ましいと考えられる。更に、望ましくない生化学反応の誘発を消失（又は、少なくとも減少）させ、血液 - 媒体界面に膜汚れが起こらない、血液を処理するための技術を提供することも望ましいであろう。

【0007】

【特許文献1】米国特許仮出願第60/454,579号
【特許文献2】WO02/062454（出願番号PCT/US02/03741）
【特許文献3】WO02/45813（出願番号PCT/US01/47211）
【特許文献4】WO02/36246（出願番号PCT/US01/45369）
【非特許文献1】Leonard他著「無膜透析：方法と理由」、「血液精製」第22巻、第1号、2004年、92～100頁
【非特許文献2】Goldsmith, H. L. 及びSpain, S著「微小管を通る血液流中の白血球の辺縁趨向」、「Microvasc. Res.」、1984年、3月、第27巻、第2号、204～222頁

【発明の開示】

【0008】

現行の血液処理工程に伴う上記及び他の欠陥は、以下に記載の本発明の原理により克服される。本発明の態様の1つによれば、第1、第2、及び第3の入口チャンネルと、第1、第2、及び第3の出口チャンネルと、第1、第2、及び第3の入口チャンネルと第1、第2、及び第3の出口チャンネルとに連結されたマイクロ流体抽出チャンネルとを含むサンプル流体から成分を抽出するための無膜交換装置が説明される。更に、第1の抽出器流体、サンプル流体、及び第2の抽出器流体の層流が、抽出チャンネルの内部に確立され、第1及び第2の抽出器流体によってサンプル流体が覆われることにより、実質的にサンプル流体と抽出チャンネルの表面との間の接触が制限される。

【0009】

本発明の別の実施形態によれば、第1及び第2の透析液入口チャンネルと、血液入口及び出口チャンネルと、第1及び第2の透析液出口チャンネルと、第1及び第2の透析液入口及び出口チャンネルと血液入口及び出口チャンネルとに連結されたマイクロ流体透析チャンネルとを含む無膜交換装置を含む血液透析を実行するためのシステムが提供される。更に、透析チャンネルの内側に、第1の透析液流体、血液流体、及び第2の透析液流体の層流が順番に確立され、血液流体の成分の少なくとも一部分は、第1及び第2の透析液出

10

20

30

40

50

口チャンネルを通って装置から流出する。更に、本発明によれば、2次的処理装置は、第1及び第2の透析液出口チャンネルを通して装置から流出する透析液流体と血液流体の成分の少なくとも一部分とを受け取る。

【0010】

本発明の更に別の実施形態では、マイクロ流体抽出チャンネルの内側に第1の抽出器流体、サンプル流体、及び第2の抽出器流体の層流を確立する段階を含むサンプル流体から成分を抽出する方法が提供される。更に、第1及び第2の抽出器流体によってサンプル流体を覆うことにより、サンプル流体と抽出チャンネルの表面との間の接触が実質的に制限される。本方法は、サンプル流体の少なくとも一部分が、残りのサンプル流体から分離されて第1の抽出器流体及び第2の抽出器流体と共に除去されるように、第1の抽出器流体、サンプル流体、及び第2の抽出器流体を抽出チャンネルから回収する段階を更に含む。
10

【0011】

また、マイクロ流体抽出チャンネルの内側に第1の透析液流体、血液流体、及び第2の透析液流体の層流を確立する段階と、サンプル流体の少なくとも一部分が残りのサンプル流体から分離されて第1の抽出器流体及び第2の抽出器流体と共に除去されるように、第1の透析液流体、血液流体、及び第2の透析液流体を抽出チャンネルから回収する段階と、第1及び第2の透析液流体と血液流体の成分の少なくとも一部分とを2次的処理装置に供給する段階とを含む血液透析を実行する方法も提供される。

【0012】

しかし、一般的には、本発明は、混和性流体（抽出器流体又は2次的流体、例えば透析液）と接触させることにより、サンプル流体（例えば血液流体）から望ましくない物質を選択的に除去するためのマイクロ流体無膜交換装置及びシステム、及びその製造方法に関するものである。マイクロ流体装置は、本出願で考える場合、「高さ」を流れの方向に垂直であると共に輸送が起こる時に横切る界面区域にも垂直な寸法であるとすると、高さが約0.6mm未満のチャンネルを有する。例えば、血液が介在膜なしで同時に流れる2次的流体の層に隣接するか又はその間の薄い層として流れる場合には、流れパターン及び種の交換が起こる。更に、2次的流体は、一般的に血液と混和性があり、全ての成分の拡散及び対流輸送が予想される。Leonard他著「無膜透析：方法と理由」、「血液精製」第22巻、第1号、2004年、92～100頁という以下に説明する無膜装置に関する参考文献は、本明細書においてその全内容が引用により組み込まれている。
20
30

【0013】

血液のコアを混和性流体で覆うこと、すなわち、混和性流体が血液の少なくとも実質的な部分と流路の封入境界との間に確実に存在することは、血液がこれらの境界に接触することを防止するか又は少なくとも制限する。この2つの流体の構成は、次に、血液中の因子の望ましくない活性化を防止するか又は少なくとも減少させ、それによって従来技術の血液処理では問題であった生体非適合性を最小限にする。

【0014】

また、本発明により、体外抽出装置を連続的に用いることに対する主な障害として公知の膜汚れ反応が消失するか又は少なくとも実質的に減少する。特に、本発明の無膜交換装置（本明細書では無膜分離器とも呼ぶ）の1次輸送表面は本質的に膜汚れしないために、長期又は連続作動することに対する主な障害が無くなり、ほぼ連続な血液治療の認識された利点を有する小さな着用可能な装置又はシステムを設計して構成する可能性が開ける。このような装置又はシステムは、非常に小さく、患者が着用することができるか又は携行することができ（例えば、病院又は診療所環境の外で）、外部緩衝液リザーバ（バックパックやブリーフケース内の又は自宅や職場等に置いたリザーバからの）と共に供給することができると考えられる。更に、膜汚れが減少し、長期間に亘る低血液流で持続的な作動が可能になると考えられるために、必要になるであろう抗凝固は、体外循環に限定された影響を有する可能性が高い。当業者には理解されるように、診療所外では全身抗凝固を避けることが強く望まれている。
40

【0015】

また、本明細書に記載の装置、システム、及び方法には、異なる大きさの様々な血液成分を拡散させることができるという利点がある。特に、血液及びそれが接触する混和性流体の流れは、望ましい成分の分離を達成する目的で制御することができる（例えば、分子量の小さい分子のみを分離する）。例えば、以下に説明するように、血液細胞を血液・液体界面から離し、これによって細胞なしで血漿の相当量を除去するために血液を「すくい取る」ことを可能にする様々な流れ条件を用いることができる。

【0016】

これも以下に説明するように、本発明により血液の薄い層を被覆流体と無膜接触させることを用いて、全ての溶質に対するが自由（非結合）溶質間の区別がその拡散係数の比の平方根よりも小さいものに対して、血液・被覆流体接触の単位面積あたりの交換率を高くすることができる。更に、高い交換率（例えば、有毒物質の）が多くの場合に望ましいが、無差別輸送は望ましくない。従って、本発明の原理によれば、本明細書に説明するような無膜交換装置は、血液からの望ましい物質の除去を制限して望ましくない物質の除去を達成するために、少なくとも1つの2次処理装置（例えば、膜装置又は他の種類の分離器）と組み合わせて用いられる。このような2次分離器の効率は、それに対して血液の細胞激減（又は無細胞）分画を送出することができる1次分離器を用いることにより大幅に増大する。従って、本発明の別の態様によれば、血液の分子成分の被覆流体への輸送は、無差別とすることができる。2次分離器に流入する流体が実質的に無細胞であるように、血液から除去することが望ましい分子成分及び望ましくない分子成分の両方を運ぶ被覆流体が2次分離器に供給される。2次分離器は、その間に、それが無膜分離器の被覆流体入口に戻す（直接又は間接的に）再循環流れの組成を通じて無膜分離器の作動を調節する。更に、本発明の原理によれば、このように用いられる膜ベースの2次分離器は、濃度分極（すなわち、分離器の上流側で2次分離器により拒絶される物質の蓄積）がタンパク質に限定されて細胞を含まないために、遙かに大きな分離速度を達成することができる。更に、細胞は、1次分離器（すなわち、無膜交換装置）内に保持されると考えられるために、人工的物質をその液体・液体接触区域上ではなく、その導管表面上のみに見ると考えられ、そのために、生体非適合性が大幅に減るべきである。従って、抗凝固の必要性を大幅に減少させるか又は排除することを理解すべきである。

本発明の更に別の特徴、その性質、及び様々な利点は、全体を通して同じ参照符号が同じ部分を意味する添付の図面と共に以下の詳細説明を考察すると更に明らかになるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本発明の態様の1つによれば、第1、第2、及び第3の入口チャンネルと、第1、第2、及び第3の出口チャンネルと、第1、第2、及び第3の入口チャンネルと第1、第2、及び第3の出口チャンネルとに連結されたマイクロ流体抽出チャンネルとを含むサンプル流体から成分を抽出するための無膜交換装置が説明される。更に、第1の抽出器流体、サンプル流体、及び第2の抽出器流体の層流が抽出チャンネル内部に確立され、第1及び第2の抽出器流体によるサンプル流体の被覆により、サンプル流体と抽出チャンネルの表面との間の接觸が実質的に限定される。装置の一実施形態では、サンプル流体の少なくとも90%は、第1及び第2の抽出器流体により覆われる。別の実施形態では、サンプル流体の95%が覆われる。更に別の実施形態では、サンプル流体の少なくとも一部分は、第1の出口チャンネルを通って第1の抽出器流体と共に装置から流出し、上述の抽出チャンネル内の分子の移流輸送が実質的に存在しない。更に、様々な実施形態で、第1の抽出器流体の組成は、第2の抽出器流体の組成と実質的に同じである。別の好ましい実施形態では、サンプル流体流れは、第1及び第2の抽出器流体流れの間にある。更に、第1のダイバータが、第1の出口チャンネルの一部分及び第2の出口チャンネルの一部分で形成され、第2のダイバータが、第2の出口チャンネルの一部分及び第3の出口チャンネルの一部分で形成される。また、装置は、第1の抽出器流体流れとサンプル流体流れの間に形成され、第1のダイバータの少なくとも一部分に位置合わせした第1の界面を含むことができ、

10

20

30

40

50

第2の抽出器流体流れとサンプル流体流れの間に形成されて第2のダイバータの少なくとも一部分と位置合わせした第2の界面を含むことができることを理解すべきである。更に、本発明の様々な実施形態では、サンプル流体は血液流体であり、その場合、サンプル流体から抽出される成分が血液流体の非細胞成分であると想定されている。また、装置には、抽出チャンネル内の抽出器流体の流れを制御するための第1のポンプを用いることができ、抽出チャンネル内のサンプル流体の流れを制御するための第2のポンプを用いることもできる。第1のポンプを用いる場合には、抽出器流体の抽出チャンネルに入る流れを制御する注入ポンプとすることができる、抽出チャンネルから出る抽出器流体の流れを制御する回収ポンプを用いることもできる。また、様々な実施形態では、抽出器流体の供給源が上述の第1の入口チャンネルに連結され、サンプル流体の供給源が上述の第2の入口チャンネルに連結される。サンプル流体の供給源は、例えばヒトとすることは理解されるであろう。更に、好ましい実施形態では、本発明による装置の抽出チャンネルの高さは、 $600\text{ }\mu\text{m}$ 未満であり、幅対高さ比が少なくとも10である。装置はまた、システムが、抽出チャンネルを出る時に第1の抽出器流体、第2の抽出器流体、及びサンプル流体の成分の少なくとも一部分を受け取る2次処理装置も含む、サンプル流体から成分を抽出するためのシステムにも用いることができる。2次処理装置は、例えば、膜装置又は吸着装置とすることは理解されるであろう。

【0018】

本発明の別の実施形態によれば、第1及び第2の透析液入口チャンネルと、血液入口及び出口チャンネルと、第1及び第2の透析液入口及び出口チャンネル並びに血液入口及び出口チャンネルに連結された第1及び第2の透析液出口チャンネル及びマイクロ流体透析チャンネルとを含む無膜交換装置を含む血液透析を実行するためのシステムが提供される。更に、透析チャンネル内部には、第1の透析液流体、血液流体、及び第2の透析液流体の層流が順番に確立され、血液流体の成分の少なくとも一部分が、第1及び第2の透析液出口チャンネルを通って装置から出る。更に、本発明によれば、2次処理装置は、第1及び第2の透析液出口チャンネルを通って装置から流出する透析液流体及び血液流体の成分の少なくとも一部分を受け取る。様々な実施形態では、2次処理装置は、第1及び第2の透析液出口チャンネルを通して装置から流出する透析液流体及び血液流体の成分の少なくとも一部分を濾過し、濾過した流体を第1及び第2の透析液入口チャンネルに戻す。ある一定の好ましい実施形態では、血液流体のこれらの成分は、実質的に血液流体の非細胞成分である。他の実施形態では、血液流体を第1及び第2の透析液流体で覆うことにより、血液流体と透析チャンネルの表面との間の接触が実質的に制限される。更に、2次処理装置は、例えば、膜装置とすることができる、又は吸着装置とすることもできる。また、第1の透析流体の組成を第2の透析流体の組成と実質的に同じとすることも理解されるであろう。一方、本発明の他の態様によれば、第1のダイバータは、第1の透析液出口チャンネルの一部分及び血液出口チャンネルの一部分で形成され、第2のダイバータは、血液出口チャンネルの一部分及び第2の透析液出口チャンネルの一部分で形成される。本発明の原理によれば、透析チャンネル内の透析液流体の流れを制御するための第1のポンプ及び透析チャンネル内の血液流体の流れを制御するための第2のポンプを用いることができる。いくつかの実施形態によれば、第1の透析液流体と血液流体との間の界面は、第1の透析液流体及び血液流体の層流の速度を調節することにより変化させる。他の実施形態では、血液流体と第2の透析液流体との間の界面は、血液流体及び第2の透析液流体の層流の速度を調節することにより変化させる。このシステムには、粘性剤を貯蔵するためのリザーバを用いることもでき、粘性剤を第1及び第2の透析液流体と混合して第1及び第2の透析液流体の粘性を変化させる。また、透析チャンバから流出する時の透析液流体内に存在する望ましくない血液成分を検出するための検出器を用いることができる。この場合、例えば、検出器は光検出器である。本発明の別の態様によれば、透析チャンネル内の透析液流体の流れを制御するための第1のポンプは、上述の透析液流体内に存在する望ましくない血液成分の検出に基づいて調節される。更に、例えば、第1の透析液流体、血液流体、及び第2の透析液流体の層流の速度は、本発明により、第1及び第2の透析

10

20

30

40

50

液流体内に存在する望ましくない血液成分の検出に基づいて調節される。従って、本発明によれば、第1及び第2の透析液流体は、高浸透圧溶液、グルコース含量が高い溶液、又は多価電解質浸透性薬剤の少なくとも1つを含むことができる。

【0019】

本発明の更に別の実施形態では、マイクロ流体抽出チャンネル内部に第1の抽出器流体、サンプル流体、及び第2の抽出器流体の層流を確立させる段階を含むサンプル流体から成分を抽出する方法が提供される。更に、サンプル流体を第1及び第2の抽出器流体によって覆う段階により、サンプル流体と抽出チャンネルの表面との間の接触が実質的に制限される。本方法は、サンプル流体の少なくとも一部分が残りのサンプル流体から分離されて第1の抽出器流体及び第2の抽出器流体と共に除去されるように、第1の抽出器流体、サンプル流体、及び第2の抽出器流体を抽出チャンネルから回収する段階を更に含む。更に、本発明によれば、層流を確立する段階には、第1、第2、及び第3の入口チャンネルを設ける段階と、第1、第2、及び第3の出口チャンネルを設ける段階が含まれる。更に、例えば、本方法は、第1及び第2の抽出器流体とサンプル流体の少なくとも一部分とを2次処理装置に供給する段階を含む。10

【0020】

また、マイクロ流体抽出チャンネルの内側に第1の透析液流体、血液流体、及び第2の透析液流体の層流を確立する段階と、サンプル流体の少なくとも一部分が残りのサンプル流体から分離されて第1の抽出器流体及び第2の抽出器流体と共に除去されるように、第1の透析液流体、血液流体、及び第2の透析液流体を抽出チャンネルから回収する段階と、20 第1及び第2の透析液流体と血液流体の成分の少なくとも一部分とを2次処理装置に供給する段階とを含む血液透析を実行する方法も提供される。様々な実施形態では、本方法は、2次処理装置を用いて第1及び第2の透析液流体と血液流体の成分の少なくとも一部分とを濾過する段階、及び、濾過した流体を2次処理装置から抽出チャンネルに戻す段階を含む。更に別の実施形態では、本方法には、第1及び第2の透析液流体によって血液流体を覆い、血液流体と透析チャンネルの表面との間の接触を実質的に制限する段階が含まれる。

【0021】

図1を参照すると、粘性を被覆流体の粘性の2倍と仮定し、中心線速度が5センチメートル/秒である血液に対して計算した場合、流路長さ10cmでは、接触時間が2秒よりも僅かに長くなることになる。2つの移動液体が接触域の長さを界面速度で割って求めた露出時間($\tau = L / v$)に亘って定常に接触することは、停留流体の1つの容積を別の容積に特定の時間に亘って突然露出すること非常に類似する。従って、共有流路に沿って流体の流れに起こることは、その互いに露出される時間に亘って2つの停留流体に起ると考えられることに同等である。停留流体の問題は、1870年にLoscmidtにより解決された。30

【0022】

$$E = \frac{1}{2} - \frac{4}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp \left[- (2n+1)^2 \left(\frac{\pi}{2B} \right)^2 Dt \right]$$

【0023】

ここで、以下のゼロ次項は、 $(\pi / 2B)^2 Dt > 0.7$ である場合に、40

【0024】

$$E = \frac{1}{2} - \frac{4}{\pi^2} \exp \left(- \left[\frac{\pi}{2B} \right]^2 Dt \right)$$

を満足する。

【0025】

この式により、無膜システムの流体間でどれだけの質量が移動することができるかという推定が大幅に簡略化される。特に、この式により、2つの液体が並列で流れて時間tの50

間隔に亘って接触する場合の拡散係数 D の成分の抽出 E が概算される。

【0026】

一方、図 2 は、各流体層が同じ厚さ B を有する（すなわち、B がサンプル流体の被覆層の半分の厚さである）Loeschmidt の式の変形を用いたプロットを示している。図 2 のプロットに示す状況は、厚さ B の血液層が被覆流体（すなわち、抽出器流体）の層に接触すると解釈することができる。被覆層は濃度ゼロであると仮定し、E は、時間 t 内に抽出された血液層内の物質の分画であり、D は抽出物質の拡散係数である。B の 2 倍の厚さの層が厚さ B の流体層の両側に結合する場合にも、ここに説明したままで式が当て嵌る。この式で示すように、並列流を指定しても、高々 2 つの流体を平衡状態にさせるだけなので、E は 1 / 2 を超えることはできない。

10

【0027】

例えば、最大抽出量 (E = 0.45) を 90 % に指定すると、比 $D t / B^2$ は、ほぼ 0.86 であるべきである。この値をもたらす拡散率、層厚さ、及び露出時間のいずれの組合せも同じ抽出量をもたらすことになる。更に、この抽出を達成するのに必要な面積 (2 LW) は、Q を血液（及び被覆流体）流量として、 $0.86 B Q / D$ に等しいことを示すことができる。従って、血液流量 $0.3 \text{ cm}^3/\text{秒}$ で、尿素 ($D = 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{秒}$) に必要な面積は $2.57 B 10^4 \text{ cm}^2$ である。B を $100 \mu\text{m}$ にすれば、必要な面積は 257 cm^2 である。この流れは、着用可能な人工腎臓に必要と考えられるものに対応する。この代わりに、従来の流れである $5 \text{ cm}^3/\text{秒}$ を用いれば、必要な面積は、 4300 cm^2 になることになる。更にフィルムが薄くなれば必要な面積は小さくなるが、剪断率及び圧力勾配が大きくなることになる。抽出に関しては、必要面積をもたらすどのような長さ L 及び幅 W の組合せも同等である。（アルブミンに対する D を $5 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{sec}$ と仮定すれば、その抽出量は、0.116、すなわち、尿素に対する抽出量の 26 % と考えられ、尿素に対するこの抽出レベルは不变である。）

20

【0028】

流れている系に Loeschmidt の式を用いると、両流体が一様な速度で移動するとき仮定すれば質量輸送率及びクリアランスを正確に推定することが妨げられる不均衡をもたらすことに注意すべきである。特に、被覆流体（血液）に対しては優れた近似値が得られるが、被覆流体の界面からの距離と共に速度がほぼ線形に減衰することを無視している。それでも、Loeschmidt の式は、被覆層の全厚 (2B) が血液層の半分の 2 倍であり（図 1 に示すように）、従って流量が中心流の半分にほぼ等しい場合には、設計の目的に妥当なものである。

30

【0029】

一方、細胞の剪断誘導自己拡散係数は、高濃度懸濁液に対する以下の Leighton と Acritivos (1987) の式を用いて推定することができる。

【0030】

$$D_{particle} \propto \phi^2 a^2 \dot{\gamma}^2$$

【0031】

ここで、 ϕ は粒子容積分画、a は粒子半径、及び

40

【0032】

$$\dot{\gamma}$$

【0033】

は剪断率である。次に、細胞の特徴的置換は、以下のように表すことができる。

【0034】

$$\Delta y \propto \sqrt{D_{particle} t}$$

【0035】

細胞容積分画を

50

【0036】

$$\phi \cong 0.45 / 2 = 0.225$$

【0037】

赤血球の平均半径 a を

【0038】

$$a \cong 2.5 \mu m$$

【0039】

及び、血液層に亘る平均剪断率を

10

【0040】

$$\dot{\gamma} \cong 3 \sim 28 s^{-1}$$

【0041】

(平均速度範囲 $0.5 \sim 5$ センチメートル / 秒に基づく) とするような層流系に代表的な値を選択すると、 $D_{\text{particle}} \sim 10^{-8} \text{ cm}^2 / \text{s}$ と計算され、これは、小さな溶質の典型的な拡散係数よりも大きさがほぼ 3 衍小さい。この剪断誘導拡散係数に基づき(及び、層間の接触が 10 秒と仮定すると)、血液速度及び随伴剪断率の選択により、血液細胞は、中心層からの特徴的な距離、

【0042】

20

$$\Delta y \cong 3 \sim 9 \mu m$$

【0043】

だけ変位すると推定される。以下により詳細に説明する通り、中心層から細胞が移行する距離がこのように小さいと、本明細書に説明する無膜分離器で血液の無細胞部分を除去するのが容易になる。

【0044】

本発明の態様の 1 つによれば、望ましくない物質のサンプル流体からの除去は、血液及び 2 次的流体の移流混合が防止される状況で起こることに注意すべきである。本明細書での一般的用法では、移流は、1 つの領域から他の領域への流体要素の輸送を説明するのに用いられ、不規則な対流と、対流の助けを借りない拡散又は規則的で一方向の対流のみが存在する場合の拡散とを区別するのに用いられる。従って、移流という用語は、流体内又は 2 つの接触する混和性流体の間で 2 つの異なる位置からの流体の塊が有効に相互交換される輸送の形態を意味するのに用いられる。このように定められる移流は、乱流又は不安定な層流内に発生することができる。更に、移流混合は、移動搅拌器の刃を流体に用いることにより意図的に引き起こされることが多い。移流混合を防止して接触時間を短くすると、接触面積が小さくなり(これによって、大きさが小さくて体外の血液容積が限定される小さな装置となるが)、これは、マイクロ流体幾何学的配置を用いることによって大幅に容易になる。チャンネルの高さが大きくなると、必要接触時間が長くなり、被覆流の安定性が減少する。全血液層厚さが 25、50、又は $100 \mu m$ であり、血液流が 20 ミリリットル / 分(着用可能人工腎臓で可能な値)である場合には、尿素のような物質($D = 10^{-5} \text{ cm}^2 / \text{sec}$)を 90 % 平衡に到達させるのに必要な界面面積は、それぞれ 18、36、及び 71 cm^2 である。

30

【0045】

上述の通り、本発明の装置、システム、及び方法により、移流混合を防ぐ条件下で血液を混和性流体と接触させることにより、膜を用いることなく血液を精製することが可能になる。本発明が例えば血液透析に有用であることは、以下に説明する本発明の様々な実施形態の詳細な説明から明らかになるであろう。しかし、本発明は、サンプル流体が他の流体(例えば、抽出器流体)に対する拡散機構によって精製される必要がある他の状況でも有用であることにも注意する必要があり、当業者はそれを理解すべきである。

40

50

【0046】

本発明の原理によれば、本明細書に説明した精製技術により、流れが小さなチャンネル内で接触してチャンネルの端部で実質的に分離されるように、血液の流れが別の液体（例えば、抽出器流体）に完全又は部分的に囲まれることが可能になる。従って、中間の流れは精製される血液であり、取り囲む流れ（又は複数の流れ）は抽出器流体である。本発明の原理によるこの無膜接触又は混和性流体の層での血液の被覆は、断面が、幅が大きくて厚さが限定されていることが好ましい矩形又は円形の何れかである流路に沿って起こることができる。本発明は、この様式には限定されない。

【0047】

また、本発明の原理によれば、必要輸送面積は、チャンネルの長さ、幅、及び数を組み合わせることにより達成することができることを当業者は認めるであろう。特に、面積 = 2（上部及び下部）×積層又はそうでなければ平行に配置されたチャンネルの幅 × 長さ × 数である。（本明細書で用いる場合、「幅」という用語は、流れの方向に垂直で 2 つの液体間の界面に平行な寸法を意味し、上述の通り、「高さ」という用語は、流れの方向に垂直で 2 つの液体間の界面にも垂直な寸法である）。高さを小さくすること（過剰な拡散時間及び工程内容積を避けるため）、長さを短くすること（過剰な圧力低下を避けるため）、及び单一装置の幅に関する実際的な制限という競合する要件により、これらを平行、並列、又は積層型に配置する必要があることが示唆されるが、これは、実際のマイクロ流体装置で満足させることができることが本明細書で示される。

【0048】

図 3 は、本発明の原理により平坦シート構成に製造された無膜分離器 300 の簡略図を示している。本発明の一実施形態によれば、各々幅 3 センチメートル、長さ 4 センチメートル、厚さ 100 ミクロンの銅箔の 3 つの平坦ストリップを中心区域で半田付けし、抽出チャンネル 302 を形成する。外側部分の各端部（1 センチメートル）は、外向きに 30 度曲がり、図 3 に示すように 3 つの分離した入口チャンネル 304、306、及び 308 と、3 つの対応する出口チャンネル 310、312、及び 314 とを形成する。本発明によれば、次に、各部分を離型剤で覆い、次に、チャンネルをペトリ皿に入れる。この時点で、硬化後に 2 センチメートル厚のポリマー層を形成するのに十分な量の P D M S 前駆体 / 硬化剤混合物（10 : 1 比）を皿に注ぐ。硬化後、箔アセンブリは、P D M S レプリカから容易に外れ、このレプリカを P D M S の 2 つの部分的に硬化した平坦部分の間に挟み、焼きなまして高密封性チャンネルを形成する。最後に、焼きなましの間に僅かに真空を印加して流れチャンネルモジュールと平坦部分の間に捕らわれた気泡を除去すると、密封分離器 300 の使用準備ができる（エタノール及び脱イオン水ですすいだ後に圧縮窒素ガスで乾燥させることが好ましい）。また、接着によりチップを密封するためのカバーとして働く P D M S の平坦部分も同じように洗浄して乾燥することが好ましい。

上述の特定の製造工程は、説明のみのためであることは理解されるものとする。例えば、無膜分離器 300 の寸法は、本発明の精神から逸脱することなく変更することができる。更に、例えば、本発明は、銅箔を用いることに限定されず、説明していない他の製造工程を用いることができることも理解されるものとする。

【0049】

図 4 は、本発明の原理による無膜分離器 400 を示している。上述の分離器 300 と同様に、分離器 400 には、抽出チャンネル 402 と、3 つの分離した入口チャンネル 404、406、及び 408 と、3 つの対応する出口チャンネル 410、412、及び 414 とが含まれる。これも図 4 に示すように、第 1 のダイバータ 416 は、出口チャンネル 410 及び 412 の一部分で形成され、第 2 のダイバータ 418 は、出口チャンネル 412 及び 414 の一部分で形成される。しかし、本発明は、用いられる出口チャンネル（又は入口チャンネル）の数に限定されず、それから形成されるダイバータの数にも限定されないことは理解されるであろう。

図 4 に示すように、無膜分離器 400 は、本発明の原理による血漿分離交換法装置として用いることができる。例えば、図 4 に示すように、入口チャンネル 406 を通って抽出

10

20

30

40

50

チャンネル 402 に流入する血液からの血漿は、すくい取られて被覆流体と共に出口チャンネル 410 及び 414 を通って流出する。このすくい取り工程は、図 7 に関して以下により詳細に説明される。

【0050】

一方、図 5 は、CCD カメラ (Sensys 0401E、ローパー・サイアンティフィック製) を用いて得られるような図 4 に示す分離器 400 の最右端部分の画像を示している。特に、図 5 の画像は、本発明の原理により血液からすくい取られる血漿を示すものである。図 5 に示すように、入口チャンネル 402 (図示せず) から供給される血液 501 の一部分は、出口チャンネル 405 を通して流出する。更に、血液 501 の細胞成分は中心に移行するが (図 7 に関して以下に説明する)、血漿 502 及び 503 のような血液 501 の細胞激減 (又は無細胞) 分画は、被覆流体 504 及び 505 と組み合わされ、それぞれ出口チャンネル 404 及び 406 を通って抽出チャンネル 400 から流出する。10

【0051】

本明細書に説明する無膜分離器は、除去することが意図される物質と残すことが意図される物質との間を十分に区別することを意図しておらず、そうすることが可能でもないことは当業者には理解されるであろう。従って、例えば、上述の無膜分離器は、血漿の全ての成分が除去されることになる例外的状況でのみ独立で機能するものである。例えば、通常全てではないがその成分を区別せずに血漿を除去し、血液の細胞成分が後に残されることになっている時に、無膜分離器を単独で用いることができる。20

【0052】

他の全ての状況では、本発明の原理によれば、無膜分離器は、被覆流体と、任意的に血液流の細胞激減 (又は無細胞) 部分とを受け取る 2 次分離器と組み合わせて作動することになる。例えば、高分子が除去されることを防ぐために、2 次分離器を用いて、高分子が豊富で小さな代謝物分子及び中程度の分子を含まない流れを生じさせることができ、これが、被覆流体に再循環されて無膜分離器に到る。従って、本発明によれば、2 次分離器は、無膜分離器の被覆流体の流入口に戻る再循環流れの組成を通じて無膜分離器の作動を調節する (図 6 に示しており、以下でより詳細に説明する)。2 次分離器には、循環 (すなわち、再循環流れ) から抽出除去することが望ましい溶質を除去するための様々な手段を組み込むことができ、かつ、本発明はこの様式に限定されないことを理解すべきである。30

【0053】

その輸送 (すなわち、処理中の血液からの除去) が一般的に望ましくない物質の 1 つは、アルブミンである。本発明による交換装置を通る各通路では、例えば、アルブミンは、小さな溶質の 1/4 よりも大きい比率で除去されることになり、アルブミン (動物の血液空間に限定される) は、全体内水リザーバ中に分配される尿素の通路の恐らく 10 倍の通路を通過することになる。従って、アルブミンの分画除去は、その固有拡散率が小さくても、尿素の分画除去に優ることになる。従って、本発明の原理によれば、2 次分離器 (例えば、尿素及び水を抽出させるがアルブミンを抽出させない膜装置) を用いて、アルブミンを血液に再循環させることができる。特に、再循環流れから受け取った被覆流体は、尿素及び水が枯渇することになるが、アルブミンが豊富であることになる。従って、この流れの組成は、処理中の血液と被覆流体の間のアルブミン濃度の差が消失すれことを考えれば、尿素及び水の抽出を更に漸加することになるが、アルブミンの抽出を更に漸加することはならない。40

【0054】

無膜分離器が作動する方法の重要な仕様は、被覆流体の入口流量と出口流量の間の差であることは理解されるであろう。例えば、これらの流れが等しく、尿素及び水が 2 次分離器により除去される場合には、最初に、2 次分離器での水除去に応じるのに水の血液から被覆流体への移行が不十分であることになる。従って、アルブミンを含むタンパク質の濃度は、再循環流れ中で上昇することになる。この濃度が十分に高いレベルに到達すれば、血液と被覆流体の間のタンパク質浸透圧 (膠質浸透圧) の差により水の移行が促進されることになる。従って、無膜分離器は、2 次分離器に対して性能の均衡を取ることになる。50

一方、被覆流体の回収率が供給率よりも大きければ、十分な水が2次分離器に送られて水除去率に応じることができるが、被覆流体と血液の間の無膜分離器に濃度差が存在することになるまでタンパク質濃度は再び上昇することになり、タンパク質を血液流内に拡散して戻させる。ここでもまた、無膜分離器は、2次分離器に対して性能の均衡を取ることになる。

【0055】

例えば、処理の主な目的が高度に拡散する（一般的に、低分子量）分子を除去することである場合には、20ミリリットル／分の流量の流れと仮定すると、無膜分離器の接触面積は、約 $17 \sim 71 \text{ cm}^2$ の範囲であることになる。処理の主な目的が、ゆっくりと拡散する分子（例えば、タンパク質、特に免疫グロブリン）の除去である場合には、無膜分離器内の接触面積は大きく、ほぼ $1,700 \sim 7,100 \text{ cm}^2$ （20ミリリットル／分の流れと仮定する）の範囲であることになり、2次分離器は、これらの分子を除去して小さな分子（これらの同時除去が望ましい場合以外）を再循環させるように構成されることになる。10

【0056】

図6は、本発明の原理による無膜分離器602及び2次分離器604を含むシステム600の簡略ブロック図を示している。詳細には示していないが、無膜分離器602は、例えば、図3及び図4に示して上述した分離器と同様とすることは理解されるであろう。

本発明の原理によれば、処理を行う血液は、無膜分離器602に供給（及びそれから除去）される。一方、2次分離器604により再循環される被覆流体も無膜分離器602に供給（及びそれから除去）される。これも図6に示すように、2次分離器604が溶質を第2の流体（例えば、透析液）に移行する場合は常に、それぞれ新鮮な透析液流及び廃棄透析液流を供給するために、新鮮な透析液連結部606及び廃棄透析液連結部608を用いることができる。また、破線610で表されるように、新鮮な流体を直接血液流に分岐することが可能である（しかし必須ではない）ことも理解されるであろう。一般的に、図6により、細胞を移行させることなく関連の溶質を被覆流体と平衡にする無膜分離器602の役割が明確になる。20

【0057】

2次分離器604には、限外濾過、及び特定の低分子及び高分子を目標にした広範囲の吸着剤を用いる吸着、化学反応、及び沈殿を含む当業者に公知の多くの利用可能な分離原理のいずれも用いることができることは理解されるであろう。本発明の原理によれば、例えば、血漿透析濾過法（血液透析濾過法の変形）も用いることができる。血液透析濾過装置に関するWO02/062454（出願番号PCT/US02/03741）、WO02/45813（出願番号PCT/US01/47211）、及びWO02/36246（出願番号PCT/US01/45369）といった国際公開の特許は、本明細書において引用により組み込まれている。更に、本発明の付加的な実施形態によれば、低分子量溶質が血漿透析濾過法により除去される場合には、無菌緩衝液の流れを血液に加えて流体のより大きな容積が、付随する低分子と共に透析濾過法膜を通過することができるようとする。従来の透析濾過法では、この容積は、透析濾過装置の前又は後に加えることができる。しかし、本発明では、血液流、又は被覆流体の主な供給源である2次分離器604からの再循環流体の何れかにそれを加えることが有利である。3040

【0058】

本発明の原理による無膜分離器702及び2次分離器704Aを含むシステム700の更に詳細な図が図7に示されている。図7に示すように、分離器702には、抽出チャンネル706と、入口チャンネル708、710、及び712と、出口チャンネル714、716、及び718が含まれる。

本発明の原理によれば、システム700には、血液供給源720と、複数のポンプ722、724、及び726（手動又は以下に記載の検出及び調節技術を用いることなどによる自動作動の何れかとすることができます）も含まれる。図7に示すように、血液供給源750

20は、処理する血液を血液入口チャンネル710経由で無膜分離器702に供給する。血液供給源720は、例えば、生きているヒト又は他の動物とすることができる、又は血液リザーバとすることは理解されるであろう。一方、血液回収ポンプ722は、血液を血液出口チャンネル716経由で分離器702から除去することを担っている。

【0059】

図7に示すように、被覆流体（又は抽出器流体）の被覆入口チャンネル708及び712を経由する分離器702への流れは、被覆流体注入ポンプ724（等量部の被覆流体をチャンネル708及び712に供給することが好ましい）により制御される。一方、分離器702から被覆出口チャンネル714及び718を経由する被覆流体の流れは、被覆流体回収ポンプ726（チャンネル714及び718から等量の被覆流体を回収することが好ましい）により制御される。本発明の好ましい実施形態によれば、ポンプ724は、等しい速度で（及び実質的に同様の組成で）被覆流体を入口チャンネル708及び712の両方に供給する2室ポンプであり、ポンプ726は、出口チャンネル714及び718から同じ速度で被覆流体を除去する2室ポンプである。更に、ポンプ724は、被覆流体を入口チャンネル708及び712に別々に供給するための2つのポンプ（図示せず）で置換されることも想定されており、この場合、入口チャンネル708に流入する被覆流体の組成は、入口チャンネル712に流入する被覆流体と実質的に同様とすることができる、又は異なってもよい。同様に、被覆流体を出口チャンネル714及び718から別々に回収する目的で、ポンプ726の代わりに2つのポンプ（図示せず）を用いることもできる。また、本発明の他の実施形態では、入口チャンネル708経由で流入し、出口チャンネル714経由で流出する被覆流体は、入口チャンネル712経由で流入し、出口チャンネル718経由で流出する被覆流体と異なる速度で流れることも想定されている。本発明は、図7に関連して本明細書に説明したポンプ又は被覆流速の特定の使用法に限定されないことは理解されるであろう。

【0060】

上述の通り、本発明による無膜分離器は、1以上のダイバータが作動することも必要である。すなわち、本発明の原理によれば、第1のダイバータ726は、被覆出口チャンネル714の一部分及び血液出口チャンネル716の一部分で形成される。更に、第2のダイバータ728は、血液出口チャンネル716の一部分及び被覆出口チャンネル718の一部分を用いて形成される。被覆流体の2つよりも多い層を用いる本発明の実施形態では、追加のダイバータが用いられることになることが理解されるであろう。

【0061】

本発明のある一定の好ましい実施形態では、分離器702に（分離器704及び/又は任意的な被覆流体リザーバ730から）被覆流体注入ポンプ724により供給される被覆流体は、抽出チャンネル706の断面のほぼ2/3を占め、血液供給源720からの血液が中央に1/3を占める。従って、抽出チャンネル706内の血液層の各半分は、被覆層の1つとして「働き」、被覆層は、血液の速度のほぼ半分の平均速度で移動する（血液及び被覆流体の界面速度は同じであるが）。従って、所定の期間にそのユニットを通過する血液の容積及び被覆流体の容積はほぼ等しい。本発明は、この様式に限定されないが、本明細書に説明した構成では、2つの流体（すなわち、血液及び被覆流体）の流量が互いに大幅に異なると効率が低下することに注意すべきである。

【0062】

処理する血液の細胞激減成分の全て又は一部の分離（又はすくい取り）を引き起こすために、本発明の様々な実施形態によれば、被覆流体の入口及び出口の流れは、（それぞれポンプ724及び726で）制御され、そのためにそれに供給される流体よりも多くの被覆流体が分離器702から回収される。例えば、被覆流体注入ポンプ724の速度よりも10%高い速度で被覆流体回収ポンプ726を作動することにより、血液流の10%をすくい取ることが可能である。これが為されると、勿論、流出が自然に流入の90%となるために血液流出速度が決まり、制御する必要が無くなることは理解されるであろう。

【0063】

10

20

30

40

50

上述のように、無差別の血漿除去を望まない場合には、無膜分離器 702 を用いて血液からすくい取られた血漿を 2 次分離器 704 で処理し、これによって被覆入口チャンネル 708 及び 712 に戻る再循環流れの組成により分離器 702 の作動を調節する（すなわち、再循環液流を用いて抽出することが望ましくない血液成分の輸送を制限する）。本発明の原理によれば、無膜であるか否かに関係なく、濃度分極がタンパク質に限定されて細胞に関係ないという事実により高速の濾過速度を達成することができるために、2 次分離器 704 には実質的な利点が生じる。更に、細胞が無膜分離器 702 内に保持されるために、人工物質は導管表面上にのみ見られて液体 - 液体接触区域上には見られず、その結果、生体非適合性が減少し、抗凝固の必要性が減少（又は消失）する。更に、システムの 1 次輸送表面が本質的に膜汚れしないために、長期又は連続作動に対する主な抑止事項が取り除かれ、持続性の低速交換の認められた利点を有する着用可能なシステムの可能性が開かれる。10

【 0 0 6 4 】

被覆出口流れを対応する入口値よりも大きくすることができる無膜分離器 702 のあらゆる作動は、血液流から拡散流の上及びその上方に対流の流れを導くことになることを理解すべきである。このような対流の流れが血液細胞を運ばないように（血液流中の細胞の分配が均質である場合のように）、血液の細胞成分を血液流の中心に移行させてかなりの血漿のすくい取りを可能にすることが重要である。当業者には理解されるように、細胞の求心偏流は、様々な流動様式で起こる。従って、本発明によれば、血液細胞を血液 - 液体界面から離れるように移動させる様々な流動条件を用いることができる。例えば、血液が剪断率（管壁に垂直な血液 - 流れ速度勾配として測定）約 100 秒の逆数で壁の下の管を流れる場合、この剪断率により、細胞成分が中心に移行して無細胞の本質的に純粋な血漿として被覆から出るようになっている。（Goldsmith, H. L. 及び Spain, S 著「微小管を通る血液流中の白血球の辺縁趨向」、「Microvasc. Res.」、1984 年、3 月、第 27 巻、第 2 号、204 ~ 22 頁を参照されたい。）20

【 0 0 6 5 】

本明細書に記載のマイクロ流体装置を満足に作動させるためには、長期安定性が必要であることが理解されるであろう。例えば、補正しなければ細胞の損失が起こるか又は被覆溶液が血液流に意図せずに注入されるかの何れかを引き起こす可能性がある流出液流の望ましくない分裂を防ぐことが望ましい。更に、被覆又は抽出器流体中に血液細胞が存在することも望ましくない場合がある。従って、本発明の別の態様によれば、チップベースのマイクロ流体装置に一般的な特徴である搭載型電子機器及び光学機器（図示せず）を用いることができる。特に、このような電子機器又は光学機器を用いて、その上に分離器 702 が配置される同じ板又は「チップ」上に電気的に作動する装置（例えば、圧電バルブ）を装着し、システム 700 を調節する（すなわち、流れの変化を導入する）ことができる。30

【 0 0 6 6 】

本発明の一実施形態によれば、超低濃度の細胞は許容され、光検出器のような何れかの適切な検出器を用いて（例えば、被覆流体が 2 次分離器 704 に供給する前又は後に）モニタされると考えられる。限外顕微鏡（低濃度粒子の存在に特に感受性がある光散乱装置）は、用いることができる光検出器の例の 1 つである。このモニタリングに基づき、システムに長期安定性をもたらすことになる流れ補正を行うことができ、これには、例えば、血液 - 被覆流体界面を調節することが含まれる。特に、分離器 702 までの流れを調節し、界面を再位置決めすることにより、成分が血液中に留まるようにすることができる。例えば、過剰な数の血液細胞が存在する場合には、それに応じて血液 - 被覆流体界面をシフトさせるために、血液の流れを減少（又は、抽出器流体の流れを増大）させることができる。40

【 0 0 6 7 】

更に、本発明の別の態様によれば、搭載型電子機器を用いて、膜が存在する時には自然に防止されているが無膜装置では起こる可能性がある、一方の方向に大量の血液損失を引50

き起こし、他方の方向に大量の血液量過多を引き起こすことがある種類の流れの不均衡を防御することができる。この種類の検出及び調節を上述の本発明の別の実施形態に用いることができることは、当業者には理解されるものとする。

【0068】

上述のように、全ての無膜接触構成において、流体（例えば、血液及び被覆流体）は、同じ方向に流れる必要がある。特に、反対方向のあらゆる流れは、血液 - 流体界面を混乱させ、望ましくない移流を誘発する。更に、流体が同じ方向に流れる必要があるために、本発明による1つの無膜ユニットで達成することができることは、最大でも被覆及び血液流の平衡化である（これは、上に挙げた L o s c h m i d t の式によれば、被覆流体が血液と同じ速度で流れれば、溶質の抽出 E は $1 / 2$ を超えることはできないことを意味する）。言い換えると、2つの流れが等しければ、あらゆる溶質の多くても半分しか移行することができない。更に、流れを大きくすれば除去される溶質の分画 E を大きくすることができますが、これには、2次分離器への循環速度を大きくする必要があり、従って、低濃度で溶質が処理されることになり、これは、一般的に望ましくない。従って、これらの流れはほぼ等しく、少なくとも2又は3倍以内とされることが一般的に望ましい。10

【0069】

しかし、この抽出に関する制限事項は、図8及び9に示して以下に説明する構成により大部分克服することができ、この構成は、モジュールを並置することにより対向する流れ（対向流）の作用を達成するものである。特に、抽出効率が低いことは、マイクロ流体システムのレイアウトを更に精巧なものにし、流れがシステムの各ユニットで並流するが、全体的な流れのパターン及び効率を対向流に近づくようにすることにより克服することができる。20

本発明によれば、対向流の様式で所定の望ましい接触面積を更に分割して各々他の単位に連結されたn個のユニットにすることを用いて、そのユニット内の流れが並流であっても、上に挙げた式により抽出効率を上げることができる。従って、例えば、1つの面積を4つのユニットに分け、各抽出効率が50%である場合には、この構成単位の効率は、0.8すなわち80%になると考えられる。

【0070】

図8は、接触総面積が3つのサブユニット802、804、及び806（すなわち、n = 3）に区分された本発明によるシステム800の構成を示している。作動時に、処理される血液は、最初に、サブユニット802に供給され、次にサブユニット804を通過し、最後にサブユニット806から流出する。一方、システム800に用いる被覆流体は、まずサブユニット806に供給される（この時点では、被覆流体には血液成分がない）。次に、サブユニット806を流出する被覆流体は、サブユニット804に供給され、サブユニット804から流出した後にサブユニット802に供給される。従って、各ユニットの抽出効率が50%とすれば、複合ユニットの総抽出効率E₀は、0.75すなわち75%に等しい。従って、同じ流れでは、関連の溶質の50%のみでなく75%を除去することが可能になる。小さなユニットの数が無限に近づく時に、抽出効率が1.0すなわち100%に近づくことが理解されるであろう。図示してはいないが、サブユニット802を流出する被覆流体は、上述のように2次分離器に供給できることを当業者は認めるであろう。更に、図8には3つのサブユニット802、804、及び806が示されているが、システム800には、どのような数（例えば、2、4、5等）のサブユニットも用いることができ、その全ては、マイクロ流体装置の一般的製造のための公知の技術により製造されたマスター・チップ上に容易に導入することができることは理解されるものとする。3040

【0071】

図9は、本発明の原理によるサブユニットを用いるシステム900の別の例を示している。特に、図9は、單一カートリッジ内に互いに重ね合わせられると考えられる2つの流れパターン902及び904を示すものである。例えば、上部は、血液を表すことができ、下部は、抽出器流体（例えば、透析液）を表すことができる。図9に示すように、被覆50

流体は、サブユニット908を通って流れる前にサブユニット906を通って流れる。このようにして、十分な接触面積があると、抽出される血液層中の物質の分画は、2/3すなわち67%に等しいことになる。

【0072】

本発明の原理により、多くの異なる製造技術を用いることができるこことを当業者は認め 10
るであろう。近年、例えば、血液中の異化生成物濃度を判断するために、微小流体サンプル中の内容物を検定するための非常に小さなチャンネル内の非常に遅い流量により、流体間の制御された流体移動及び輸送が達成されている。これらの装置は、近年開発されたマイクロ製造法により可能になったものである。「聖杯」となったのは、いくつかの連続分析工程が例えば面積1平方センチメートルとすることができる単一チップ上で行われる「チップ上実験室」の開発であった。化学又は生化学サンプルを1つの工程から他の工程に移送し、チップ自体をオン/オフすることには、流体処理機能が必要であり、従って、この可能にする技術は、一般的に「マイクロ流体工学」と呼ばれている。マイクロ流体工学は、ほぼ全てのオンチップ用途に欠かすことのできないものである。マイクロ流体幾何学的構成内での化学物質の合成は、比較的大量の流体を処理することが必要であるために、本開示内容の範囲に恐らく概念が近い用途である。合成には、必然的に化学反応手順の段階間に必要な分離が含まれる。合成者の目的は本発明人の目的とは異なり、本発明人が現在関連するとみなしていない問題のいくつかを含むが、報告された創発的なその研究の全ては関心があるのである。具体的に、本発明は、血液まで及び血液からの上方に拡張可能な輸送を形成するために、マイクロ流体装置構造の製造及び特徴付けに対して開発された製造技術及び実験法の一部を含むものである。
20

【0073】

更に、本発明によれば、流れ実験のためのマイクロチャンネル構造は、急速プロトタイプ化技術により形成することができる。例えば、必要な構造は、光リソグラフィにより厚いネガのフォトレジスト(SU-8)に生成されたマスター構造からレプリカ成形することによりPDMS(シリコーン)樹脂に実現することができる。例えば、市販の標準等級混合物である「EPON SU-8」フォトレジスト、「SU-8-5」(52%固体)、「SU-8-25」(63%固体)、「SU-8-50」(69%固体)、及び「SU-8-100」(73%固体)を必要なフィルム厚さに応じた回転速度でSiウェーハ基板上に回転させ、厚さ10~300μmのフィルムを生じることができる。例えば、「SU-8-50」を1100rpmで回転すると100μmフィルムが生じる。更に、露出する前に、回転した層は、正確に水平にした95°の熱板上でフィルム厚さによって決まる時間(数分から数時間の範囲)に亘って焼くことが好ましい。次に、更に処理する前に、これらのサンプルを冷却させる。この間に、直接レーザ書き込みシステムを用いて焼いた後の露出を行うことができる。光リソグラフィ装置は、Arイオンレーザ(波長=350nm)、集束光学部品、及びコンピュータ制御サンプルステージから成る。3つの軸線(x, y, z)全てに沿うステージの移動は、ステッピングモータにより達成される。望ましいマスターパターンは、焦点を合わせたレーザビームの下のサンプルを平行移動して外形を出し、次に内部を横切って走査し、意図するマイクロチャンネルが完全に露出するようにすることにより生成される。走査レーザビームに関する動的焦点補正又はサンプル傾斜は、焦点レンズとサンプルステージの間の距離をオン・ザ・フレイド調節することにより行われる。好ましい実施形態では、この露出は、95°で15分間行われる。一方、現像は、ここでもまたフィルム厚に基づく時間に亘って市販の「SU8」現像液中で行うことができる(現像の間、サンプルは軽く攪拌される)。一方、「SU-8」内で生成されるパターンは、PDMSのレプリカ作成のための成形マスターとして用いられる。PDMSは、PDMS前駆体及び硬化剤(「Sylgard 184」キット、ダウ・コニング製)の10:1重量比の混合物で調製される。硬化する前に混合物を真空に入れ、混合する間に形成された泡を抜く。次に、予めクロムの薄層(~50nm)で覆って硬化後のPDMS成形型の離型性を改善させた「SU-8」マスターの上にこれを注入する。硬化は、70°でほぼ12時間に亘って行われる。「SU-8」フィルムが上述のように
30
40
50

スピンドル、プレベーリングされて冷却されると、露出のために、要求される解像度により標準クロムマスク又は透明マスクと共に「カール・ツァイス・MJP3P・コンタクト・マスク・アライナー」を用いることができる。次に、フィルムをポストベーリングし、前節で概説したように現像する。同じパターン移行技術を用いてP D M S レプリカを生成する。

【0074】

上述の本発明の様々な実施形態で多くの利点が提供されることは当業者には明らかである。例えば、本発明の原理による装置、システム、及び方法は、「小」分子、「中間」分子、高分子、高分子集合体、及び細胞を含む、異なる大きさの様々な血液成分を血液サンプルから抽出器流体まで分散させることができる。この機能は、異なる処理では異なる大きな粒子を除去することが必要であるという事実を考慮すると特に重要である。例えば、透析では、低分子量の分子を除去することが望ましい場合があるが、急性肝不全の治療では、小サイズ及び中間サイズ分子の両方を除去すべきである。一方、治療的除去療法では、一般的に、選択したタンパク質高分子（例えば、免疫グロブリン）を除去することが望まれ、劇症敗血症の治療では、一般的に、除去することが望ましいのは中間分子量の毒素である。一方、提唱する抗ウイルス治療では、自由ウイルス粒子を除去することが望まれ、鬱血性心不全の治療では、単に水を除去することが望ましい。

10

【0075】

また、本発明による装置又はシステムを用いて多数の疾病状態のいずれをも治療するために、一個体の血液を処理することができることも当然明らかである。例えば、急性腎不全、急性肝不全、及び重症筋無力症及び他の自己免疫疾患での高度抗体レベルの治療に本発明による治療を用いることができる。付加的な用途には、例えば、悪性敗血症の除去又は例えば鬱血性心不全の場合の流体の除去に加え、同型接合性高脂血症でのLDLの沈殿又は吸着の何れかによる除去が含まれる。本発明はまた、AIDS患者におけるウイルス性負担の軽減を助け、並びに他の種類の血液精製を必要とする患者を治療するのに用いることができる。糖尿病患者、薬物を過剰投与された患者、毒物を摂取した患者、腎不全の患者、急性又は慢性肝不全の患者、又は重症筋無力症、紅斑性狼瘡、又は他の自己免疫疾患の患者も本発明の装置及びシステムから利益を得ることができる。例えば、本発明による交換装置は、糖尿病を治癒しないが、糖尿病の1以上の症状を回復するのに有用とすることができる。更に、本発明の装置又はシステムは、自己免疫障害の原因となる血液のIgG分子又は他の分子を除去するのに有用とすることができます。更に、本発明の装置又はシステムは、緊急透析又は長期透析に用いることができる。当業者はまた、本明細書に列挙していない障害、疾病、及び症候群を有する患者（又は、本発明を獣医が利用する場合には動物）も本発明による装置及びシステムを用いることが意図された患者群に含むことができることを認めるであろう。

20

【0076】

更に、上述の無膜装置及びシステムには、高度細胞濃度及び膜接触を避け、最初から最後まで低剪断率で作動させるために、支持機械の必要性が小さく、場合によっては大幅に小さいことが予想されるために、同種の処理に特に適合するものである。一実施形態では、本発明による着用可能な（又は、少なくとも携行可能な）システムは、例えば、流量約20cc/分で毎日20から24時間の間に亘って作動することができる。患者は、こうして、装置を所定位置に置かずに例えば毎日4～5時間過ごすことができ、この時間は、小さなシステムを着用又は用いることに馴染まない個人衛生（例えば、シャワー又は風呂）、スポーツ活動、又は他の活動に用いることができるであろう。従って、本発明は、毎日又は夜間の血液透析が必ずしも十分な代替方法とはならない透析社会によって認識される問題（すなわち、散発的透析スケジュールに伴う肉体疲労、口渴等のマイナスの副作用）に対処するものである。特に、本明細書に説明する本発明においては、患者は、普通通りに動くことができ（例えば、仕事や学校に行ったり家に帰ったりすることなど）、同時に継続的透析を受けることができる。

30

【0077】

40

50

様々な疾病の状態を治療することに加えて、本発明による装置又はシステムは、他人を治療するのに有用である血液成分を抽出すること、及び、分子及び細胞を血液中で分離させて拡散させる処理を研究するためにも用いることができる。例えば、血液中の個々の分子種の拡散は、独立に起こらない場合があり、ストークス・アインシュタイン方程式によつて決まる簡単な方法では大きさに依存しない場合があることは当業者には公知である。更に、多くの溶質は、複数の形態、すなわち、自由、複合体、血漿タンパク質への結合、細胞表面成分への結合、又は細胞内溶質に区分することができる。溶質の拡散速度に関して、その異なる形態は、局所平衡であることもそうでないこともある。これらの現象は、膜が存在する時には膜が全体的移行速度を遅くして制御するために曖昧である可能性が高い。従つて、本発明による無膜装置又はシステムは、これらの現象を研究するのに有用な科学的ツールとすることができる、区分化により溶質を除去することができる量及び迅速さに制限を設定することができるほど十分に速度を大きくしたシステムとすることができる。特定の例は、アルブミンに結合したビリルビンである。別の例は、血漿中の2つの陰イオン型及びいくつかの細胞内型のような部分的にイオン化した塩として存在する無機リンである。

当業者はまた、本発明を制限的ではなく説明目的で示された上述の実施形態以外で実施することができ、本発明が特許請求の範囲によってのみ制限されることを認めるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0078】

【図1】粘性が透析液流体の2倍と仮定されて中心線速度が5センチメートル/秒の血液に対して計算された透析液流体によりその両側が覆われた血液のコア流れの速度プロファイルを示す図である。

【図2】各流体層の厚さが同じである1870年のLoschmidtの式を用いたプロットを示す図である。

【図3】本発明の原理により構成された無膜分離器の簡略図である。

【図4】本発明の原理による血漿分離交換法に用いられる無膜分離器を示す図である。

【図5】血漿が血液からすくい取られている間の図5の無膜分離器の一部分のCCDカメラを用いて得られた画像を示す図である。

【図6】本発明の原理による無膜分離器及び2次分離器を含むシステムを示す簡略プロック図である。

【図7】本発明の原理による1次及び2次分離器を含むシステムを示す更に詳細な図である。

【図8】本発明の原理により3つのユニットに細分割したシステムの構成を示す図である。

【図9】本発明の原理による別々のユニット間の流体のルーティングを示す図である。

【符号の説明】

【0079】

300 無膜分離器

302 抽出チャンネル

304、306、308 入口チャンネル

310、312、314 出口チャンネル

10

20

30

40

【図1】

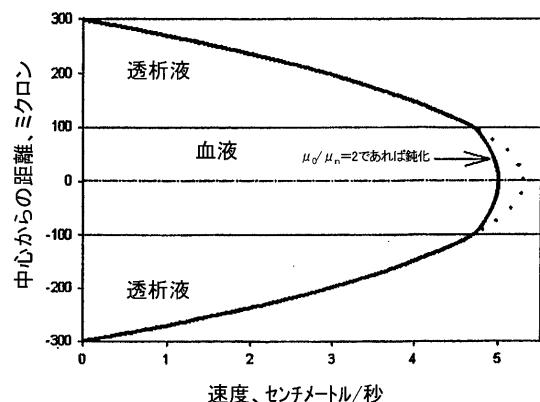


FIG. 1

【図2】

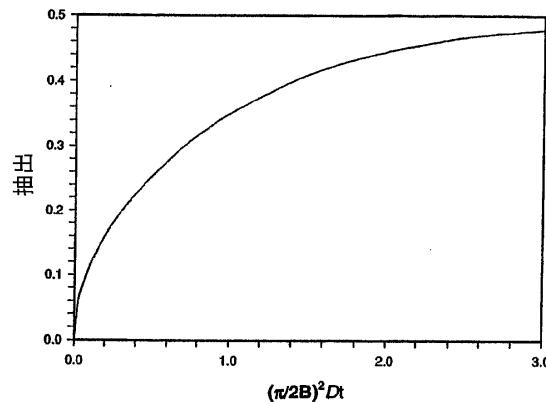


FIG. 2

【図3】

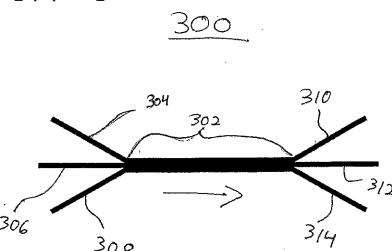
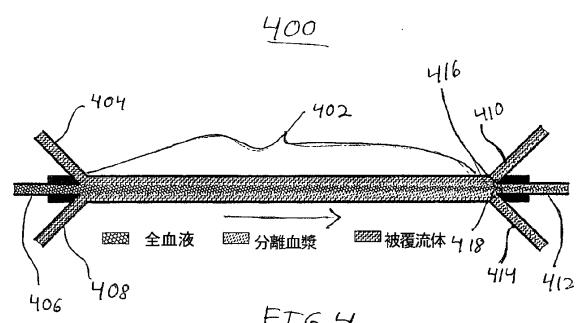


FIG. 3

【図4】



【図5】

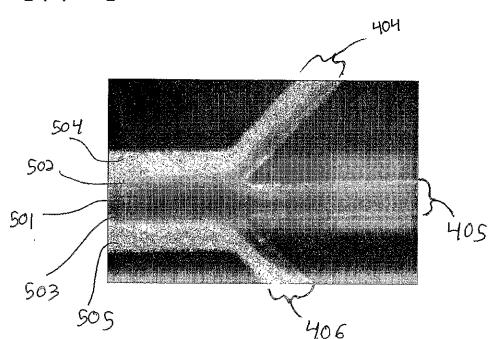


FIG. 5

【図6】

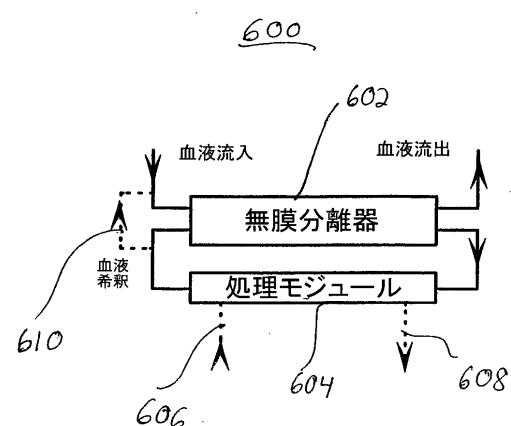


FIG. 6

【図7】

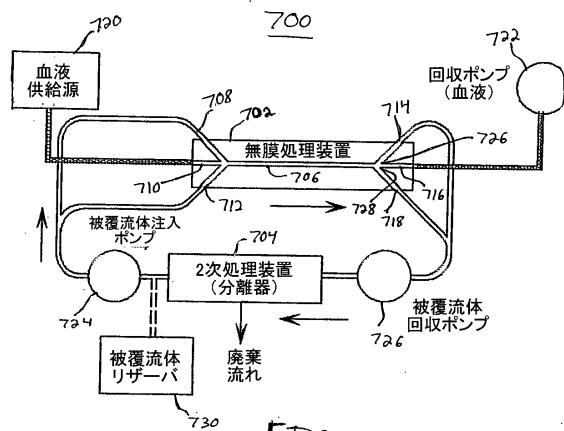


FIG. 7

【図8】

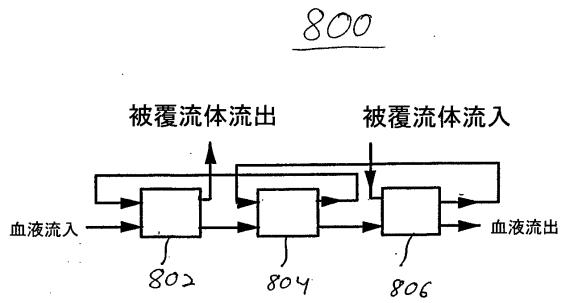


FIG. 8

【図9】

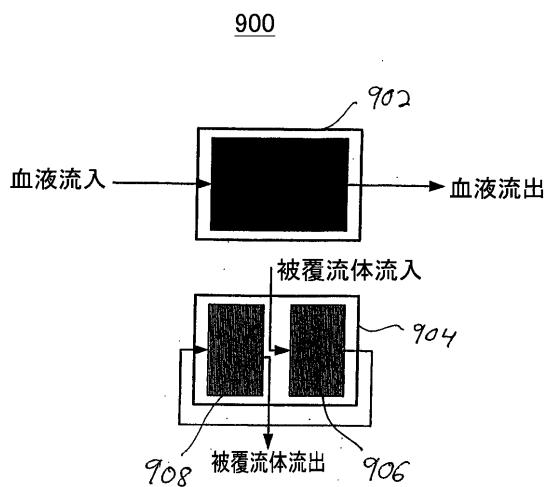


FIG. 9

フロントページの続き

(74)代理人 100088694
弁理士 弟子丸 健
(74)代理人 100103609
弁理士 井野 砂里
(72)発明者 レオナルド エドワード エフ
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10709 ブロンクスヴィル ロスモア アベニュー 29
(72)発明者 ウエスト アラン シー
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07670 テナフライ ニューコーム ロード 115
(72)発明者 シャープリー ニーナ シー
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10027 ニューヨーク ウエスト ワンハンドレッドアン
ドトゥウェンティース ストリート 423 アパートメント 71
(72)発明者 タン ゾンリヤン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08520 ハイツタウン ヨークシャー ドライヴ 2
2 アパートメント 24ビー

審査官 小原 深美子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2002/0052571(US, A1)
特表平10-507962(JP, A)
特表2000-512541(JP, A)
特表2001-511520(JP, A)
特表2002-509248(JP, A)
特表平11-508182(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 1/36

A61M 1/14