

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104694381 A

(43) 申请公布日 2015.06.10

(21) 申请号 201510151667.6

(22) 申请日 2015.04.01

(71) 申请人 刘韬

地址 410002 湖南省长沙市天心区湘府西路
229号文苑东4栋402房

(72) 发明人 刘韬

(74) 专利代理机构 长沙七合源专利代理事务所

(普通合伙) 43214

代理人 欧颖 吴婷

(51) Int GI

C12M 1/12(2006, 01)

G12M 1/00(2006-01)

A61M 1/36(2006.01)

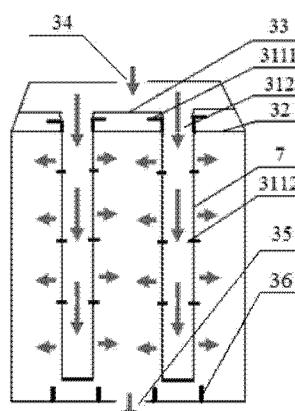
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

一种分离血液流体中肿瘤细胞的过滤器及整体装置

(57) 摘要

本发明提供一种分离血液流体中肿瘤细胞的过滤器，所述过滤器中设置有两个以上的薄片体状子过滤柱，每个子过滤柱均使用固定支架和径迹蚀刻膜共同形成独立的立体过滤通道，所述子过滤柱中与其厚度方向线垂直的两个大表面均使用径迹蚀刻膜封闭，而除子柱流体入口以外的其它三个小表面使用径迹蚀刻膜封闭或使用固定支架材料封闭；所述径迹蚀刻膜的孔径为 $5\text{--}25\mu\text{m}$ ；所述子过滤柱的尺寸以及子过滤柱间的距离满足一定的尺寸范围。本发明所得的过滤器可以实际应用于医学治疗中对活体动物（包括人体）循环血液中肿瘤细胞的在线过滤。



1. 一种分离血液流体中肿瘤细胞的过滤器,所述过滤器(3)中设置有两个以上的薄片体状子过滤柱(31),每个子过滤柱均使用固定支架(311)和径迹蚀刻膜(7)共同形成独立的立体过滤通道,所述子过滤柱中与其厚度方向线垂直的两个大表面均使用径迹蚀刻膜(7)封闭,而除子柱流体入口(312)以外的其它三个小表面使用径迹蚀刻膜(7)封闭或使用固定支架材料封闭;所述径迹蚀刻膜的孔径为5~25μm;

同一个子过滤柱中相对设置的两片大表面径迹蚀刻膜间的距离即子过滤柱的厚度为不超过20mm,相邻两个子过滤柱中邻近的两片大表面径迹蚀刻膜间的距离为不超过20mm,所述子过滤的长度为子过滤柱厚度的1~1000倍,所述子过滤的宽度为子过滤柱厚度的1~1000倍。

2. 根据权利要求1所述的过滤器,其特征在于,所述径迹蚀刻膜镶嵌在所述固定支架中并经超声焊接或热焊接固定;所述子过滤柱的厚度为1~15mm,相邻两个子过滤柱中邻近的两片大表面径迹蚀刻膜间的距离为1~10mm。

3. 根据权利要求1所述的过滤器,其特征在于,所述子过滤的长度为子过滤柱厚度的2~200倍,所述子过滤的宽度为子过滤柱厚度的1.5~150倍。

4. 根据权利要求1所述的过滤器,其特征在于,所述过滤器中还含有带通孔的过滤片固定座(32),所述通孔的形状与所述子柱流体入口(312)匹配,且所述固定支架上还设置有位于子柱流体入口(312)周边处的裙边(3111)。

5. 根据权利要求4所述的过滤器,其特征在于,所述过滤器中还含有带通孔的过滤片固定盖板(33),所述盖板通孔的形状与所述子柱流体入口(312)匹配。

6. 根据权利要求1所述的过滤器,其特征在于,所述固定支架的两个大表面上还均设置有横梁和/或竖梁(3112),所述横梁和/或竖梁将一个大表面上的径迹蚀刻膜分隔成2块以上径迹蚀刻膜。

7. 根据权利要求1所述的过滤器,其特征在于,子过滤柱厚度方向的截面上所述固定支架的截面形状为矩形、等腰梯形或弧腰梯形,所述子过滤柱的两个大表面的截面形状整体呈矩形、圆角矩形、鼓形、等腰梯形或弧腰梯形。

8. 根据权利要求1所述的过滤器,其特征在于,所述子过滤柱厚度方向的截面呈矩形,且所述子过滤柱的两个大表面的截面形状整体呈矩形,所述过滤器还包括立方体状的外壳。

9. 根据权利要求8所述的过滤器,其特征在于,所述过滤器的外壳内部的底面上还设置有用于将子过滤柱定位的凸起(36)。

10. 一种分离血液流体中肿瘤细胞的整体装置,包括通过主循环管道依次串联且能循环流通的流体进样口(20)、第一驱动泵(1)、过滤器(3)和流体出样口(21),所述第一驱动泵(1)为蠕动泵,且在所述进样口(20)和过滤器(3)之间的主循环管道上还设置有抗凝生理盐水注入口(9),以及在所述过滤器(3)和出样口(21)之间的主循环管道上还设置有抗凝拮抗剂注入口(10);且所述过滤器(3)为如权利要求1~9中任意一项所述的过滤器。

一种分离血液流体中肿瘤细胞的过滤器及整体装置

技术领域

[0001] 本发明涉及医用器械技术领域,具体涉及一种分离血液流体中肿瘤细胞的过滤器及相应的整体装置。

背景技术

[0002] 现有技术中提出可以使用含径迹蚀刻膜的过滤器来在线分离血液流体中的肿瘤细胞。如本发明的发明人在先申请的已授权专利 CN201410016566.3 中提供一种流体膜过滤细胞分离装置(如本发明附图 5 所示),包括第一驱动泵(1)、第二驱动泵(2)、分离柱(3)、检测柱(4)和若干个三通阀和副驱动泵,所述副驱动泵包括第一副泵(11)和第二副泵(12);所述分离柱的一端通过第一三通阀(5)与第一驱动泵(1)相连,另一端通过第二三通阀(6)与第二驱动泵(2)相连,所述检测柱(4)与第一三通阀(5)的第三个通道口相连;所述分离柱(3)内包含并联的至少五根子过滤柱,所述子过滤柱包括固定支架和依附在固定支架底端及侧面四周的聚碳酸酯或聚酯材质的径迹蚀刻膜(7),径迹蚀刻膜孔径为 5~25 μm;所述检测柱(4)包含活动连接的上下两部分,两部分的外侧均设置与管道相适应的液体通道口(8),密封的两部分之间的内空处设置一层聚碳酸酯或聚酯材质的径迹蚀刻膜(7),径迹蚀刻膜的孔径为 5~25 μm;且在第一驱动泵(1)与第一三通阀(5)之间设置第三三通阀(9),所述第三三通阀的另一通道与驱动抗凝生理盐水的第一副泵(11)连接,和在第二三通阀(6)与出样口(21)之间设置第四三通阀(10),所述第四三通阀与驱动抗凝拮抗剂的第二副泵(12)连接;所述装置利用三通阀、分离柱和检测柱构成两条运行通路;其中,第一条通路为大样本量的细胞混悬液从细胞液体容器(18)经进样口(20)、第一驱动泵(1)、第一三通阀(5)进入分离柱(3)而后从另一端流出,进行过滤后再通过出样口(21)回到细胞液体容器(18),通过细胞液体容器-泵-分离柱的不断循环来进行分离,达到高效分离特定大体积细胞的目的;第二条通路为调节第一三通阀(5)和第二三通阀(6),关闭进样口(20)和分离柱(3)的连接通道,流体从第二驱动泵(2)反向流过分离柱(3)而后从另一端流出,进入检测柱(4),该通路对分离柱(3)上截留下来的特定大体积细胞进一步进行富集,将其集中在检测柱(4)的过滤膜上,以便对膜上细胞进行各项下游操作检测,废液从检测柱(4)的另一端流出。

[0003] 具体地,该专利的具体实施方式中以及附图 1~5 和图 8 中均公开了该装置中圆柱形的分离柱(即过滤器),其中的子过滤柱同样也为圆柱状。但本发明的发明人在随后的研究中发现该分离柱用于该整体装置中仍有不足,本领域技术人员仍需要在改进该分离柱方面做出努力。

发明内容

[0004] 在本发明人对所述装置的进一步研发过程中,发明人发现,如专利 CN201410016566.3 的实施例中给出的分离柱的有效空间利用率不高、过滤柱充盈液体体积过大,且加工难度大,无法大规模工业生产。为了改善这些缺点需要解决如下问题:一个是一

要解决径迹蚀刻膜牢固、稳定、密闭地固定在所述固定支架上的问题,另一个是在工艺允许的情况下增加“过滤器的有效过滤面积与过滤器体积比”的问题。一方面,为了保证过滤效率,需要尽量增大有效过滤面积。另一方面过滤面积增加又会造成过滤器液体充盈体积增大。如果过滤器液体充盈体积过大,对活体动物的过滤不利,容易发生失血性休克等危害活体动物生命的情况。因此,理想的过滤器应当是在保证一定的过滤面积下,其体积越小越好。而理论上说,直径很小的圆柱形子过滤柱(例如头发丝般细小的子过滤柱)的“过滤器的有效过滤面积与过滤器体积比”的比值可以达到最高,但现有的径迹蚀刻膜的固定工艺根本无法达到该目的。即算是直径大至3mm左右的子过滤柱,其上的径迹蚀刻膜的加工固定也非常难以实现。而如专利CN201410016566.3的实施例中的直径为10mm左右的子过滤柱是能实现其径迹蚀刻膜的加工固定的,但这样的分离柱的加工难度高,难以保证密封固定,更重要的是“过滤器的有效过滤面积与过滤器体积比”值又不够高。径迹蚀刻膜是一种十分特殊的膜,其材质为PC或PET;其厚度仅有10-20微米。由于这种材质的膜熔点低,膜在固定密封至固定支架上时,无法使用一次性模具内成型法固定,而只能单独地使用热焊或超声焊接的方式固定。如专利CN201410016566.3中公开的圆柱型子柱的焊接固定加工困难,密封性难以保证。因此,本领域需要一种用于分离血液流体中肿瘤细胞的全新结构(至少包括流体通道的形状和尺寸)的过滤器。

[0005] 因此,本发明提供一种分离血液流体中肿瘤细胞的过滤器,所述过滤器中设置有两个以上的薄片体状子过滤柱,每个子过滤柱均使用固定支架和径迹蚀刻膜共同形成独立的立体过滤通道,所述子过滤柱中与其厚度方向线垂直的两个大表面均使用径迹蚀刻膜封闭,而除子柱流体入口以外的其它三个小表面使用径迹蚀刻膜封闭或使用固定支架材料封闭;所述径迹蚀刻膜的孔径为5-25um;同一个子过滤柱中相对设置的两片大表面径迹蚀刻膜间的距离也即子过滤柱的厚度为不超过20mm,相邻两个子过滤柱中邻近的两片大表面径迹蚀刻膜间的距离为不超过20mm,所述子过滤的长度为子过滤柱厚度的1~1000倍,所述子过滤的宽度为子过滤柱厚度的1~1000倍。

[0006] 本发明结合“工艺的可行性”和“过滤器的有效过滤面积与过滤器体积比最大”这两个角度考虑,本发明的发明人设计出如上所述形状和尺寸的过滤器。其中,同一个子过滤柱中相对设置的两片大表面径迹蚀刻膜间的距离也即子过滤柱的厚度优选为1~15mm,更优选为3~10mm;相邻两个子过滤柱中邻近的两片大表面径迹蚀刻膜间的距离优选为1~10mm,更优选为2~8mm。这两个尺寸(厚度和距离)太小则会影响径迹蚀刻膜的固定工艺,也可能会影响血液流动;而这两个尺寸太大则会影响“过滤器的有效过滤面积与过滤器体积比”。如此所得的过滤器可以实际应用于医学治疗中对活体动物(包括人体)循环血液中肿瘤细胞的在线过滤。

[0007] 在一种具体的实施方式中,所述径迹蚀刻膜镶嵌在所述固定支架中(用于镶嵌某张径迹蚀刻膜的固定支架由相互配合的两个组件组成,放入径迹蚀刻膜后将所述两个组件组合并焊接)并经超声焊接或热焊固定。本发明中,所述径迹蚀刻膜可以贴附在所述固定支架的外侧,也可以贴附在所述固定支架的内侧,但更为优选的是所述径迹蚀刻膜镶嵌在所述固定支架中并经超声焊接或热焊固定。如此以来,既可以避免任何粘接材料的使用,也可以防止径迹蚀刻膜从所述固定支架上脱落,同时可以确保膜和固定支架固定处的密封性,确保液体只从膜上流过。

[0008] 优选地，所述子过滤的长度为子过滤柱厚度的2～200倍，更优选为5～80倍；所述子过滤的宽度为子过滤柱厚度的1.5～150倍，更优选为3～50倍。更优选所述子过滤的长度和宽度均为子过滤柱厚度的8～40倍，这是为整个过滤器的方便使用和外表美观而设计的尺寸。具体的，所述子过滤的长度例如为20～200mm，所述子过滤的宽度例如为15～150mm；更优选地，所述子过滤的长度为50～150mm，所述子过滤的宽度为20～100mm。

[0009] 在一种具体的实施方式中，所述过滤器中还含有带通孔的过滤片固定座，所述通孔的形状与所述子柱流体入口匹配，且所述固定支架上还设置有位于子柱流体入口周边处的裙边。镶嵌好径迹蚀刻膜的子过滤柱插入所述过滤片固定座的通孔中，其中的裙边搭接在所述过滤片固定座上，并使用超声波焊接或热焊将其密封。不同于现有技术专利CN201410016566.3中附图4和图5中通过螺纹接头来连接每根子过滤柱，本发明中的子过滤柱通过裙边和带通孔的过滤片固定座的一体成型设计，使得本发明中的过滤器的密封性能更好，且使用过程中安全性能更高，没有螺纹松动的风险。优选地，所述过滤器中还含有带通孔的过滤片固定盖板，所述盖板通孔的形状与所述子柱流体入口匹配。所述过滤片固定盖板盖在所述裙边上，使得本发明提供的过滤柱的密封性和耐久性更进一步得到保障。

[0010] 在一种具体的实施方式中，所述固定支架的两个大表面上还均设置有横梁和/或竖梁，所述横梁和/或竖梁将一个大表面上的径迹蚀刻膜分隔成2块以上（例如为2～10块）径迹蚀刻膜。在本发明的该优选方案中，若分隔成太多块则工艺变得太复杂；而使用横梁和/或竖梁将一个大表面径迹蚀刻膜分隔成2～10块可以使得焊接的牢固度更强，膜与固定支架间的结合更为牢固紧密；且径迹蚀刻膜本身的强度相对变高因而能耐受流体更强劲和持久的冲击。

[0011] 在一种具体的实施方式中，子过滤柱厚度方向的截面上所述固定支架的截面形状为矩形、等腰梯形或弧腰梯形，所述子过滤柱的两个大表面的截面形状整体呈矩形、圆角矩形、鼓形、三角形、等腰梯形或弧腰梯形。

[0012] 本发明中，仅在附图中示出所述子过滤柱厚度方向的截面上所述固定支架的截面形状为矩形，但本领域技术人员可以理解，该形状并不仅限于矩形；相应地，所述子过滤柱的两个大表面的尺寸可以完全相同，也可以并不相同。

[0013] 本发明中，仅在附图中示出所述子过滤柱的两个大表面的截面形状整体呈矩形，但本领域技术人员可以理解，该形状并不仅限于矩形；但本领域技术人员知晓，该形状和尺寸优选与外壳的形状和尺寸匹配。

[0014] 本发明中，不同子过滤柱的具体形状和尺寸可以相同，也可以不相同。但优选子过滤柱厚度方向的截面呈矩形，且所述子过滤柱的两个大表面的截面形状整体呈矩形，所述过滤器还包括立方体状的外壳，且每个子过滤柱的尺寸相同，这样可以使得每片径迹蚀刻膜和每个固定支架的形状和尺寸完全一致，便于加工和量产。

[0015] 本领域技术人员知晓地，所述外壳只是优选为立方体状，外壳呈圆柱形或其它规则的或不规则的形状均属于本发明的保护范畴。

[0016] 优选地，所述过滤器的材质为ABS树脂。

[0017] 在一种具体的实施方式中，所述过滤器的外壳内部的底面上还设置有用于将子过滤柱定位的凸起36。

[0018] 本发明还提供一种分离血液流体中肿瘤细胞的整体装置，包括通过主循环管道依

次串联且能循环流通的流体进样口、第一驱动泵、过滤器和流体出样口，所述第一驱动泵为蠕动泵，且在所述进样口和过滤器之间的主循环管道上还设置有抗凝生理盐水注入口，以及在所述过滤器和出样口之间的主循环管道上还设置有抗凝拮抗剂注入口；且所述过滤器为如上所述的过滤器。

附图说明

[0019] 图 1 为本发明中的分离血液流体中肿瘤细胞的装置结构图以及本发明中过滤器的外观示意图；

[0020] 图 2 为本发明中的过滤器未装配至外壳中的示意图；

[0021] 图 3 为本发明中过滤器已部分装配至外壳中的示意图；

[0022] 图 4 为本发明中过滤器内血液流动方向示意图。

[0023] 图中，1、第一驱动泵，3、过滤器，7、径迹蚀刻膜，9、抗凝生理盐水注入口，10、抗凝拮抗剂注入口，18、细胞液体容器，20、进样口，21、出样口，31、子过滤柱，311、固定支架，3111、裙边，3112、横梁和 / 或竖梁，312、子柱流体入口，32、过滤片固定座，33、过滤片固定盖板，34、过滤器入口，35、过滤器出口，36、凸起。

具体实施方式

[0024] 图 2 ~ 图 3 中提供了一种本发明中的过滤器结构图。图中提供一种分离血液流体中肿瘤细胞的过滤器，所述过滤器中设置有五个薄片体状子过滤柱，每个子过滤柱均使用固定支架和径迹蚀刻膜共同形成独立的立体过滤通道，所述子过滤柱中与其厚度方向线垂直的两个大表面均使用径迹蚀刻膜封闭，而除子柱流体入口以外的其它三个小表面使用固定支架材料封闭；所述径迹蚀刻膜的孔径为 8um；同一个子过滤柱中相对设置的两片大表面径迹蚀刻膜间的距离也即子过滤柱的厚度为 7.6mm，相邻两个子过滤柱中邻近的两片大表面径迹蚀刻膜间的距离为 3.4mm，所述子过滤的总长度为 100mm，在长度方向上以三根横梁均分为四片径迹蚀刻膜，每片径迹蚀刻膜的长度为 22mm，所述子过滤的宽度为 36mm，每小块径迹蚀刻膜的四角都为 R3.5 的圆角。

[0025] 1、每一小块过滤区域的面积是：

$$36 \times 22 - 3.14 \times 3.5^2 (\text{mm}) = 792 \text{mm}^2 - 38.465 \text{mm}^2 = 753.535 \text{mm}^2;$$

[0027] 2、每一个子过滤柱的总过滤面积是：

$$753.535 \text{mm}^2 \times 4 (\text{个}) \times 2 (\text{面}) = 6028.28 \text{mm}^2 = 60.2828 \text{cm}^2;$$

[0029] 3、整个过滤器的总过滤面积是：60.2828cm² / 个 × 5 个 = 301.4cm²。

[0030] 每个子过滤柱内容积为 25.68 毫升，5 片共为 128.4 毫升。子过滤柱间的总容积为 84.05 毫升。因此，过滤器内的总容积为：128.4 + 84.05 = 212.45ml。

[0031] 图 1 提供了本发明中的一种分离血液流体中肿瘤细胞的装置，包括通过主循环管道依次串联且能循环流通的流体进样口、第一驱动泵、过滤器和流体出样口，所述第一驱动泵为蠕动泵，且在所述进样口和过滤器之间的主循环管道上还设置有抗凝生理盐水注入口，以及在所述过滤器和出样口之间的主循环管道上还设置有抗凝拮抗剂注入口；且所述过滤器为如上所述的过滤器。图 1 中的细胞液体容器 18 例如为活体动物或人体，从出样口 21 至细胞液体容器 18 的管道和从细胞液体容器 18 至进样口 20 的管道均为活体动物或人

体体内的血管。血液从细胞液体容器经进样口、第一驱动泵进入过滤器而后从其另一端流出,再通过出样口回到细胞液体容器,通过细胞液体容器-泵-过滤器的不断循环来进行过滤分离,达到高效分离血液中肿瘤细胞的目的;同时分别从所述抗凝生理盐水注入口和所述抗凝拮抗剂注入口向主循环管道中注入抗凝生理盐水和抗凝拮抗剂。

[0032] 图4示意性地给出了血液在所述过滤器中的流经路径(该图中为含两根子过滤柱的情况),血液先从过滤器入口34进入过滤器,然后在所述过滤片固定盖板33和过滤片固定座32的封闭下进入子过滤柱中,包含红细胞、白细胞和血小板等成份的血液向两方从所述径迹蚀刻膜滤出,癌细胞截留在所述径迹蚀刻膜上,脱除癌细胞的血液从过滤器出口35离开过滤器。通过图1所述的循环装置实现癌细胞的循环过滤。

[0033] 本领域技术人员能理解地,如果每个带外壳的片状过滤器中仅设置有一片薄片体状子过滤柱,但使用多个(如2~5个)这样的过滤器并联连接在分离血液流体中肿瘤细胞的整体装置中,这样的方式显然是本发明权利要求1方案中的等同替换方式。

[0034] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

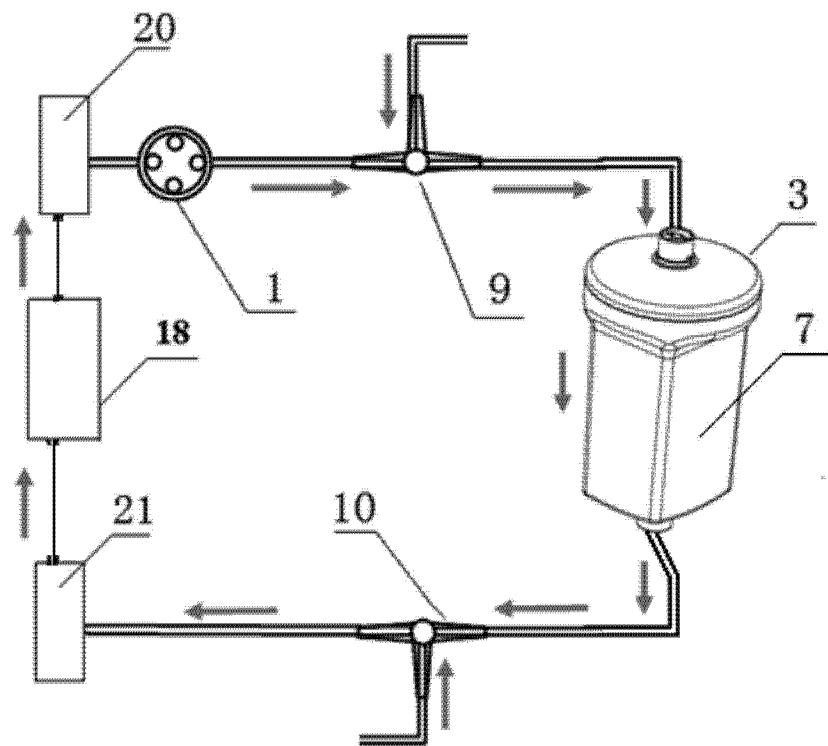


图 1

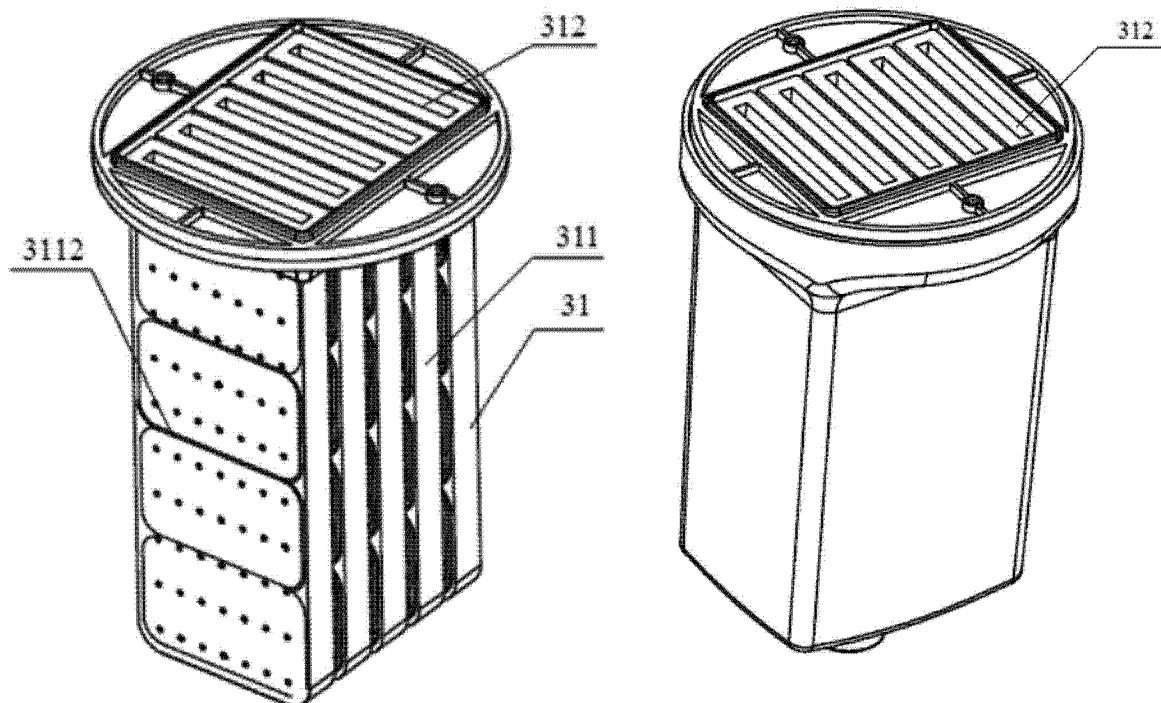


图 3

图 2

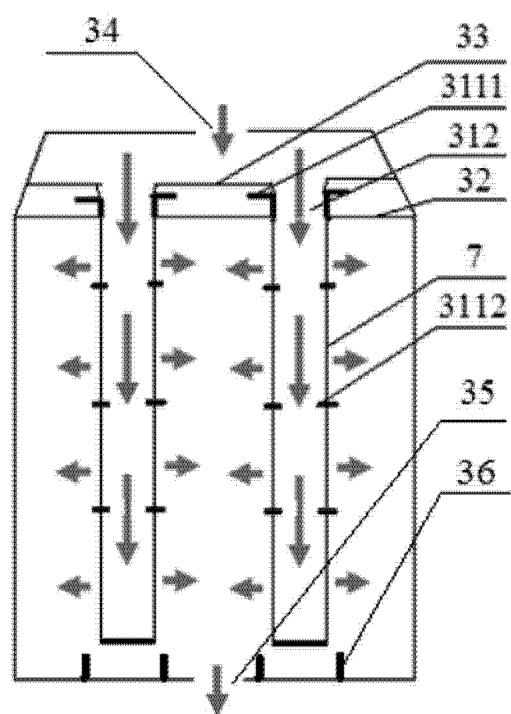


图 4