



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103533830 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 22

(21) 申请号 201280004791. 4

(22) 申请日 2012. 01. 06

(30) 优先权数据

61/430, 374 2011. 01. 06 US

13/344, 166 2012. 01. 05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 07. 05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/020429 2012. 01. 06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/094565 EN 2012. 07. 12

(71) 申请人 西托索尔本茨公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 菲利普·P·哈恩

文森特·J·卡波尼

托马斯·D·戈洛比什

胡迈拉·贝居姆·阿利

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 顾晋伟 董文国

(51) Int. Cl.

A01N 1/02 (2006. 01)

A61M 39/00 (2006. 01)

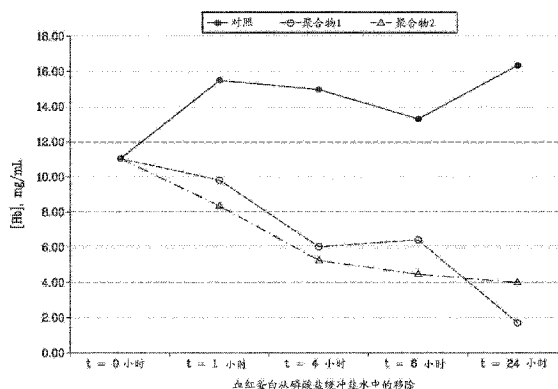
权利要求书5页 说明书12页 附图9页

(54) 发明名称

用于从全血和血液制品中移除杂质的聚合物吸附剂

(57) 摘要

本发明涉及处理血液、血液制品或生理流体的方法,其通过使用吸附剂移除所述血液、血液制品或生理流体环境中不期望的分子来最大化保存期和/或最小化输血相关并发症例如非溶血性输血反应如发热、输血相关性急性肺损伤 (TRALI)、输血相关性呼吸困难 (TAD) 和过敏反应。本发明还涉及血液纯化装置,包括:(a) 适应性容器,其适合用于贮存血液、血液制品或生理流体;(b) 吸附剂,其包含适合用于处理血液、血液制品或生理流体的血液相容性材料,所述吸附剂进行下述中的至少之一:(i) 延长血液、血液制品或生理流体的保存期,(ii) 维持新血液、血液制品或生理流体的新鲜度,和(iii) 从血液、血液制品或生理流体中移除不期望的分子;其中所述吸附剂包含在所述适应性容器内。



1. 一种血液、血液制品或生理流体纯化装置,包括:

(a) 适应性容器,其适合用于贮存血液、血液制品或生理流体;

(b) 吸附剂,其包含适合用于处理血液、血液制品或生理流体的血液相容性材料,所述吸附剂进行下述中的至少之一:(i) 延长血液、血液制品或生理流体的保存期,(ii) 维持新血液、血液制品或生理流体的新鲜度,和(iii) 从血液、血液制品或生理流体中移除不期望的分子;

所述吸附剂包含在所述适应性容器内。

2. 根据权利要求1所述的血液纯化装置,其中适合用于处理血液、血液制品或生理流体的所述血液相容性材料包括下述中的一种或更多种:聚合物材料、热解的聚合物材料、陶瓷材料、溶胶-凝胶材料、金属、杂化材料、生物材料、具有涂层材料、血液相容性活性热解碳珠粒、活性碳、血液吸附剂、肠道吸附剂、生物相容性吸附剂碳、活性碳过滤器装置、涂覆肝素的聚氨酯、用六亚甲基二异氰酸酯交联的纤维素珠粒、纤维素多孔珠粒、基于二氧化硅的中孔材料、热解的聚合物树脂和基于聚苯乙烯的复合纤维。

3. 根据权利要求1所述的血液纯化装置,其中所述适应性容器为袋。

4. 根据权利要求1所述的血液纯化装置,其中所述不期望的分子与非溶血性输血反应有关。

5. 根据权利要求1所述的血液纯化装置,其中所述血液相容性材料包含直径为0.1微米至2厘米的颗粒。

6. 根据权利要求1所述的血液纯化装置,其中所述血液相容性材料以浆体、或悬浮体、或能够被润湿或在半可渗透容器内的干燥粉末或者其他干燥微粒形式提供。

7. 根据权利要求1所述的血液纯化装置,其中所述血液相容性材料为多孔的并且具有这样的孔结构,其中孔径为**50 Å至10,000 Å**的孔的总孔体积大于0.5cc/g至3.0cc/g干燥聚合物。

8. 根据权利要求1所述的血液纯化装置,其中:所述血液相容性材料的特征在于具有这样的孔结构,其中孔径为**10 Å至10,000 Å**的孔的总体积大于0.5cc/g至3.0cc/g干燥聚合物;其中所述血液相容性聚合物的直径为**10 Å至3,000 Å**的孔的孔体积与直径为**500 Å至3,000 Å**的孔的孔体积的比率小于7:1,并且其中所述血液相容性聚合物的直径为**10 Å至3,000 Å**的孔的孔体积与直径为**10 Å至6,000 Å**的孔的孔体积的比率小于2:1。

9. 根据权利要求1所述的血液纯化装置,其中:所述血液相容性材料的特征在于具有这样的孔结构,其中孔径为**20 Å至10,000 Å**的孔的总体积大于0.5cc/g至3.0cc/g干燥聚合物;其中所述血液相容性聚合物的直径为**20 Å至3,000 Å**的孔的孔体积与直径为**500 Å至3,000 Å**的孔的孔体积的比率小于7:1,并且其中所述血液相容性聚合物的直径为**20 Å至3,000 Å**的孔的孔体积与直径为**20 Å至6,000 Å**的孔的孔体积的比率小于2:1。

10. 根据权利要求1所述的血液纯化装置,其中:所述血液相容性材料的特征在于具

有这样的孔结构,其中孔径为**50 Å**至**10,000 Å**的孔的总体积大于 0.5cc/g 至 3.0cc/g 干燥聚合物;其中所述血液相容性聚合物的直径为**50 Å**至**3,000 Å**的孔的孔体积与直径为**500 Å**至**3,000 Å**的孔的孔体积的比率小于 7 : 1,并且其中所述血液相容性聚合物的直径为**50 Å**至**3,000 Å**的孔的孔体积与直径为**50 Å**至**6,000 Å**的孔的孔体积的比率小于 2 : 1。

11. 根据权利要求 1 所述的血液纯化装置,其中所述血液相容性材料可吸附约 100 道尔顿至约 1,000 千道尔顿的分子。

12. 根据权利要求 1 所述的血液纯化装置,其中所述吸附剂包含来源于交联剂与一种或更多种下述可聚合单体的反应的交联聚合物材料:苯乙烯、乙基苯乙烯、丙烯腈、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸辛酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸辛酯、甲基丙烯酸鲸蜡酯、丙烯酸鲸蜡酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、乙烯基甲苯、乙烯基萘、乙烯基苯甲醇、乙烯基甲酰胺、甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸甲酯。

13. 根据权利要求 1 所述的血液纯化装置,其中所述吸附剂包含含有以下的血液相容性表面:羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚(甲基丙烯酸羟乙酯)、聚(丙烯酸羟乙酯)、聚(甲基丙烯酸羟丙酯)、聚(丙烯酸羟丙酯)、聚(甲基丙烯酸二甲氨基乙酯)、聚(丙烯酸二甲氨基乙酯)、聚(甲基丙烯酸二乙氨基乙酯)、聚(丙烯酸二乙氨基乙酯)、聚(乙烯醇)、肝素、聚乙二醇、聚(N-乙基吡咯烷酮)、聚(甲基丙烯酸)的盐、聚(丙烯酸)的盐或它们的混合物的共聚物,其中所述血液相容性表面与交联聚合物材料化学结合。

14. 根据权利要求 1 所述的血液纯化装置,其中所述血液相容性材料来源于热解组合物。

15. 根据权利要求 12 所述的血液纯化装置,其中所述交联聚合物材料被热解。

16. 根据权利要求 13 所述的血液纯化装置,其中所述吸附剂被热解。

17. 根据权利要求 3 所述的血液纯化装置,其中所述袋包含含有一种或更多种下述类型聚合物的聚合物材料:聚氯乙烯(PVC)、聚烯烃(PO)、聚(乙烯-乙酸乙烯酯)共聚物(EVA)和氟化聚乙烯丙烯(FEP)。

18. 根据权利要求 17 所述的血液纯化装置,其中所述聚合物材料还包含生物相容性增塑剂。

19. 根据权利要求 1 所述的血液纯化装置,其中固体形式的所述吸附剂还包含分散剂。

20. 一种吸附剂组合物,包含特征在于直径为约 0.1 微米至约 2 厘米的多个颗粒,所述颗粒包含特征在于孔径为**10 Å**至**10,000 Å**的孔的总孔体积占干燥聚合物重量的约 0.5cc/g 至约 3.0cc/g 的血液相容性多孔聚合物。

21. 根据权利要求 20 所述的吸附剂组合物,其中,

所述聚合物包含来源于交联剂与下述中一种或更多种的反应的交联聚合物材料:苯乙烯、乙基苯乙烯、丙烯腈、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸辛酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸辛酯、甲基丙烯酸鲸蜡酯、丙烯酸鲸蜡酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、乙烯基甲苯、乙烯基萘、乙烯基苯甲醇、乙烯基甲酰胺、甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸甲酯,并且

所述颗粒包含含有以下的血液相容性表面:羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚(甲基丙烯酸羟乙酯)、聚(丙烯酸羟乙酯)、聚(甲基丙烯酸羟丙酯)、聚(丙烯酸羟丙酯)、聚(甲

基丙烯酸二甲氨基乙酯)、聚(丙烯酸二甲氨基乙酯)、聚(甲基丙烯酸二乙氨基乙酯)、肝素、聚乙二醇、聚(丙烯酸二乙氨基乙酯)、聚(乙烯醇)、聚(N-乙烯基吡咯烷酮)、聚(甲基丙烯酸)的盐、聚(丙烯酸)的盐或它们的共聚物或混合物,其中所述血液相容性表面与所述交联聚合物材料化学结合。

22. 根据权利要求 20 所述的颗粒,其中所述血液相容性聚合物的特征在于具有这样的孔结构,所述孔结构的特征在于孔径为 $10\text{ \AA}$ 至 $10,000\text{ \AA}$ 的孔的总体积大于 0.5cc/g 至 3.0cc/g 干燥聚合物;其中所述血液相容性聚合物的直径为 $10\text{ \AA}$ 至 $3,000\text{ \AA}$ 的孔的孔体积与直径为 $500\text{ \AA}$ 至 $3,000\text{ \AA}$ 的孔的孔体积的比率小于 $7:1$,并且其中所述血液相容性聚合物的直径为 $10\text{ \AA}$ 至 $3,000\text{ \AA}$ 的孔的孔体积与直径为 $10\text{ \AA}$ 至 $6,000\text{ \AA}$ 的孔的孔体积的比率小于 $2:1$ 。

23. 根据权利要求 20 所述的血液纯化装置,其中所述血液相容性聚合物来源于热解组合物。

24. 一种通过使用吸附剂处理血液、血液制品或生理流体以提供下述中至少之一的方法:(i) 延长血液、血液制品或生理流体的保存期,(ii) 维持新血液、血液制品或生理流体的新鲜度,和(iii) 从血液、血液制品或生理流体中移除不期望的分子,所述吸附剂包含在适合用于贮存血液、血液制品或生理流体的适应性容器内并且所述吸附剂呈在所述适应性容器内基本自由流动的多种固体形式。

25. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述适应性容器为袋。

26. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述不期望的分子为存在于贮存的血液和血液制品中的生物活性分子(BAM)、生物反应调节剂(BRM)、溶血产物、膜或细胞降解产物、毒素、药物、抗体、朊病毒和类似分子。

27. 根据权利要求 26 所述的方法,其中所述生物活性分子包括炎性介体和刺激剂。

28. 根据权利要求 27 所述的方法,其中所述炎性介体和刺激剂包括细胞因子、氧化氮、血栓烷、白细胞三烯、血小板活化因子、前列腺素、糖蛋白、激肽、激肽原、补体因子、细胞黏附分子、超抗原、单核因子、趋化因子、干扰素、自由基、蛋白酶、花生四烯酸代谢物、前列环素、 β 内啡肽、心肌抑制因子、花生四烯酸乙醇酰亚胺、2-花生酰基甘油、四氢生物蝶呤、血清素、组胺、缓激肽、可溶性 CD40 配体、生物活性脂质、氧化脂质、血红蛋白、红细胞微粒、膜或细胞组分、生长因子、糖蛋白、朊病毒、毒素、内毒素、药物、血管活性物质、外来抗原以及抗体。

29. 根据权利要求 24 所述的方法,其中不期望的分子为抗体。

30. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述吸附剂为适合用于处理贮存的血液和血液制品的血液相容性材料,其包括下述中的一种或更多种:聚合物材料、热解的聚合物材料、陶瓷材料、溶胶-凝胶材料、金属、杂化材料、生物材料、具有涂层的材料、血液相容性活性热解碳珠粒、活性碳、血液吸附剂、肠道吸附剂、生物相容性吸附剂碳、活性碳过滤器装置、涂覆肝素的聚氨酯、用六亚甲基二异氰酸酯交联的纤维素珠粒、纤维素多孔珠粒、基于二氧化硅的中孔材料、热解的聚合物树脂和基于聚苯乙烯的复合纤维。

31. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述吸附剂为血液相容性聚合物。

32. 根据权利要求 31 所述的方法,其中所述生物相容性聚合物包含直径为 0.1微米 至

2 厘米的颗粒。

33. 根据权利要求 32 所述的方法,其中所述生物相容性聚合物以浆体、或悬浮体、或能够被润湿或可在半可渗透容器内的干燥粉末或者其他干燥微粒的形式提供。

34. 根据权利要求 31 所述的方法,其中所述血液相容性聚合物为多孔的并且具有这样的孔结构,其中孔径为**50 Å**至**10,000 Å**的孔的总孔体积大于 0.5cc/g 至 3.0cc/g 干燥聚合物。

35. 根据权利要求 31 所述的方法,其中所述血液相容性聚合物的特征在于具有这样的孔结构,其中孔径为**10 Å**至**10,000 Å**的孔的总体积大于 0.5cc/g 至 3.0cc/g 干燥聚合物;其中所述血液相容性聚合物的直径为**10 Å**至**3,000 Å**的孔的孔体积与直径为**500 Å**至**3,000 Å**的孔的孔体积的比率小于 7 : 1,并且其中所述血液相容性聚合物的直径为**10 Å**至**3,000 Å**的孔的孔体积与直径为**10 Å**至**6,000 Å**的孔的孔体积的比率小于 2 : 1。

36. 根据权利要求 31 所述的方法,其中所述血液相容性聚合物可吸附约 100 道尔顿至约 1,000 千道尔顿的分子。

37. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述吸附剂包含来源于交联剂与一种或更多种下述可聚合单体的反应的交联聚合物材料:苯乙烯、乙基苯乙烯、丙烯腈、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸辛酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸辛酯、甲基丙烯酸鲸蜡酯、丙烯酸鲸蜡酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、乙烯基甲苯、乙烯基萘、乙烯基苯甲醇、乙烯基甲酰胺、甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸甲酯。

38. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述吸附剂包含含有以下的血液相容性表面:羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚(甲基丙烯酸羟乙酯)、聚(丙烯酸羟乙酯)、聚(甲基丙烯酸羟丙酯)、聚(丙烯酸羟丙酯)、聚(甲基丙烯酸二甲氨基乙酯)、聚(丙烯酸二甲氨基乙酯)、聚(甲基丙烯酸二乙氨基乙酯)、聚(丙烯酸二乙氨基乙酯)、聚(乙烯醇)、肝素、聚乙二醇、聚(N-乙烯基吡咯烷酮)、聚(甲基丙烯酸)的盐、聚(丙烯酸)的盐或它们的混合物的共聚物,其中所述血液相容性表面与交联聚合物材料化学结合。

39. 根据权利要求 31 所述的方法,其中用特异性或非特异性地结合反应性生物分子的配体修饰所述血液相容性聚合物。

40. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述聚合物可以是多孔的或非多孔的。

41. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述吸附剂包含在具有所述血液或血液制品之血液容器中。

42. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述吸附剂包含在盒中,所述盒可在将血液置于用于贮存的适应性容器中进行收集时使用或在输血期间的使用时使用。

43. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述吸附剂处于用于保持血液的合适的容器中并直接接触血液和血液产品但不能从所述容器中逸出。

44. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述吸附剂处于用于保持血液的合适的容器中并通过可渗透膜或屏障从血液中分离,其中允许流体而非细胞与所述聚合物相互作用。

45. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述吸附剂在结构上为所述容器材料的组成部分,所述吸附剂均匀地分散在整个容器壁上,或者离散地密封在提供直接与血液或血液制品相接触的区域 of 容器的多个区域中,或者涂布、沉积或附着至直接与血液或血液制品相

接触的容器的内壁上。

46. 一种制造血液纯化装置的方法,包括:

将包含血液相容性材料的吸附剂放置在适合用于贮存血液或血液制品的适应性容器中;

其中所述血液相容性材料适合用于处理贮存的血液和血液制品,所述吸附剂进行下述中的至少之一:(i) 延长血液、血液制品或生理流体的保存期,(ii) 维持新血液、血液制品或生理流体的新鲜度,和(iii) 从血液、血液制品或生理流体中移除不期望的分子;以及

所述吸附剂包含在所述适应性容器内并且所述吸附剂呈在所述适应性容器内基本自由流动的多种固体形式。

47. 根据权利要求 46 所述的方法,其中所述适应性容器为袋。

48. 一种处理血液、血液制品或生理流体的方法,所述方法包括:

(a) 使所述血液、血液制品或生理流体与吸附剂相接触,所述吸附剂进行下述中的至少之一:(i) 增加保存期,(ii) 维持新血液的新鲜度,和 / 或(iii) 移除不期望的分子;以及

(b) 将来自步骤 (b) 的所述血液、血液制品或生理流体放置在用于贮存的容器中或输入动物中。

49. 根据权利要求 48 所述的方法,其中步骤 (a) 在过滤装置中进行。

用于从全血和血液制品中移除杂质的聚合物吸附剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2012 年 1 月 5 日提交的美国专利申请 No. 13/344, 166 的优先权, 并且还要求 2011 年 1 月 6 日提交的美国临时申请序列号 61/430, 374 的权益, 其全部公开内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于从血液和血液制品移除细胞因子、生物活性脂质、游离血红蛋白、膜或细胞降解产物、炎性介质、血管活性物质、外来抗原、药物、抗体以及可引起不期望输血反应的其他物质的组合物和方法。

背景技术

[0004] 全血或全血的衍生物 (“血液制品”) 的输血不夸张地是具有从严重创伤到外科手术到癌症之状况的患者的命脉。根据美国红十字会, 在美国每年有超过 14 百万的浓缩红细胞 (packed red blood cell, pRBC) 输血, 并且对于美国医院而言平均每十位住院患者就有一位需要输血。每年还实施类似数目的全血或血液制品的其他部分 (例如血小板、白细胞、血浆、白蛋白、免疫球蛋白、凝血因子和冷沉淀物) 的输血。对血液的严重需要延伸至军队, 其中血液运输和贮存的后勤非常复杂并且在伊拉克自由行动 (Operation Iraqi Freedom) 期间所有住院患者的 8% 需要大量输血 (其解释为在最初的 24 小时中超过 10 个单位的血液)。本文中全血和血液制品将统称为 “血液”。

[0005] 血液具有有限的寿命。典型的 pRBC 单元仅具有 42 天的可用寿命, 而血小板必须在捐献的 5 天内使用。结合对血液的高需求, 这已经导致了周期性血液短缺。但是许多医学专家认为新鲜血液应甚至更快 (2 ~ 4 周内) 使用。回顾性研究已经表明, 输入 “久置的” 血液具有增加的非溶血性输血反应 (例如发热、输血相关性急性肺损伤 (TRALI)、输血相关性呼吸困难 (TAD)、过敏反应、感染、死亡和其他并发症) 的风险。在一个这些研究中, 对于浓缩红细胞单元每陈化一天, 院内死亡的风险增加 2%。正因如此, 延长血液制品的使用寿命和改进血液的质量是十分有帮助的。

发明内容

[0006] 在一些方面中, 本发明涉及血液纯化装置, 包括: (a) 适应性容器, 其适合用于贮存血液、血液制品或生理流体; (b) 吸附剂, 其包含适合用于处理血液、血液制品或生理流体的血液相容性材料, 所述吸附剂进行下述中的至少之一: (i) 延长血液、血液制品或生理流体的保存期, (ii) 维持新血液、血液制品或生理流体的新鲜度, 和 (iii) 从血液、血液制品或生理流体中移除不期望的分子; 其中所述吸附剂包含在所述适应性容器内。

[0007] 在某些方面中, 本发明涉及吸附剂组合物, 其包含特征在于直径为 0.1 微米至 2 厘米的多个颗粒, 所述颗粒包含特征在于其中孔径为 $10 \text{ \AA}$ 至 $10,000 \text{ \AA}$ 的孔的总孔体积占干燥聚合物重量的约 0.5cc/g 至约 3.0cc/g 的血液相容性多孔聚合物。

[0008] 本发明还涉及处理血液、血液制品或生理流体的方法,其通过使用吸附剂来 (i) 增加保存期, (ii) 维持新血液的新鲜度,和 / 或 (iii) 移除不期望的分子,所述吸附剂包含在适合用于贮存血液、血液制品或生理流体的适应性容器内并且所述吸附剂呈在所述适应性容器内基本自由流动的多种固体形式。在一些实施方案中,所述血液、血液制品或生理流体为贮存的血液、血液制品或生理流体。在一些实施方案中,所述血液、血液制品或生理流体在贮存前进行处理。

[0009] 本发明的某些方面涉及制造血液、血液制品或生理流体纯化装置的方法,包括将包含血液相容性材料的吸附剂放置在适合用于贮存血液、血液制品或生理流体的适应性容器中;其中所述血液相容性材料适合用于处理血液、血液制品或生理流体,所述吸附剂进行下述中的至少之一:(i) 延长血液、血液制品或生理流体的保存期, (ii) 维持新血液、血液制品或生理流体新鲜度,和 (iii) 从血液、血液制品或生理流体中移除不期望的分子;以及将所述吸附剂包含在所述适应性容器内并且所述吸附剂呈在所述适应性容器内基本自由流动的多种固体形式。

[0010] 本发明还涉及处理血液、血液制品或生理流体的方法,所述方法包括:(a) 使所述血液、血液制品或生理流体与吸附剂相接触,所述吸附剂进行下述中的至少之一:(i) 增加保存期, (ii) 维持新血液的新鲜度,和 / 或 (iii) 移除不期望的分子;和 (b) 将来自步骤 (b) 的所述血液、血液制品或生理流体放置在用于贮存的容器中或输入动物中。在一些实施方案中,所述动物是人。在一些实施方案中,所述接触在过滤器装置中发生。当向患者施用血液时,可在血液袋(或可能整合至血液袋中)和患者之间使用过滤器。还可在血液供者和全血收集袋之间使用过滤器。在另一个实施方案中,可在全血收集袋和血液贮存袋之间使用过滤器。

[0011] 适合用于处理贮存的血液和血液制品的血液相容性材料包括聚合物材料、热解的聚合物材料、陶瓷材料、溶胶-凝胶材料、金属、杂化材料、生物材料、具有涂层材料、Y-Carbon 产品(血液相容性活性热解碳珠粒)、CarboRx(活性炭)、血液吸附剂、肠道吸附剂、NanoTune X(生物相容性吸附剂碳材料)、Gambro(活性炭过滤器装置)、Adsorba150&300、Jafron Biomedical Co.(中性多孔聚合热解树脂)HA330 血液灌流器(HA130(尿毒症毒素)、HA230(药物,亲脂性、疏水性或蛋白质结合药物)、HA280(免疫吸附)、HA330(细胞因子,败血症和 SIRS 的内毒素)、HA330-II(与肝衰竭相关的毒素))、Kaneka(经修饰的纤维素多孔珠)、Ube Industries 的 Lixelle CTR(用六亚甲基二异氰酸酯交联的纤维素珠粒)、ExThera Medical 的 CF-X(涂覆肝素的聚氨酯固体颗粒)、Seraph(Toray industries, Inc. CYT-860)(用聚丙烯加强的基于聚苯乙烯的复合纤维)和基于二氧化硅的中孔材料。

[0012] 在本发明的一个实施方案中,通过使用吸附剂从血液中移除不期望的分子来减轻输血相关的并发症,例如非溶血性输血反应(例如发热、输血相关性急性肺损伤 (TRALI)、输血相关性呼吸困难 (TAD)、过敏反应)。还可使用用于从可输入血液中移除不期望产物之吸附剂通过例如移除在贮存期间积累的不期望产物来延长该血液的可用保存期。在血液中发现的这些不期望产物在本文中共同地称为生物活性分子 (BAM)。BAM 定义为可通过自身或与其他 BAM 组合引起生物、细胞或生理过程的任意物质或分子。在输血期间,BAM 可在经注入血液的受者中引起不期望的生理反应,例如 TRALI、TAD 等。例如,抗人白细胞抗原抗体

为与 TRALI 之严重情况有关的 BAM。朊病毒 (BAM 的另一个实例) 可引起 Creutzfeldt-Jakob 疾病或亚急性海绵状脑病。BAM 的一个子集为生物反应调节剂 (BRM), 其为具有对免疫系统之作用的物质。这些包括, 例如, 细胞因子、趋化因子、抗体、糖蛋白和生长因子。在可输入血液中发现的细胞因子可在受者中引起发热。

[0013] 在另一个实施方案中, 通过吸附剂移除血液和血液制品中存在的 BAM, 例如药物、炎性介体和刺激物, 如细胞因子、趋化因子、干扰素、氧化氮 (nitric oxide)、血栓烷、白细胞三烯、血小板活化因子、前列腺素、糖蛋白、激肽、激肽原、补体因子、细胞黏附分子、超抗原、单核因子、自由基、蛋白酶、花生四烯酸代谢物、前列环素、 β 内啡肽、心肌抑制因子、花生四烯酸乙醇酰亚胺 (anandimide)、2- 花生酰基甘油、四氢生物蝶呤、组胺、缓激肽、可溶性 CD40 配体、血清素、血红蛋白、生物活性脂质、抗体、抗原、朊病毒、毒素、内毒素、膜或细胞组分以及其他 BRM。这些 BAM 可能在进行捐血液时已经存在于供者血液中或者可能随着对血液进行处理、或贮存、或作为陈化过程的一部分而产生。

[0014] 在另一个实施方案中, 在捐献时、贮存期间或使用时用吸附剂处理捐献血液以移除不期望的抗体, 例如抗白细胞抗体和抗人白细胞抗原抗体。

[0015] 在另一个实施方案中, 聚合物包含直径为 0.1 微米至 2 厘米的颗粒。某些聚合物是粉末、珠粒或它们的非规则或不规则形状的微粒形式。一些聚合物的孔结构是这样的, 孔径为 **10 Å 至 10,000 Å** 的孔的总孔体积大于 0.5cc/g 至 3.0cc/g 干燥聚合物, 并且在一个优选的实施方案中 > 50% 孔体积在 **10 Å 至 6,000 Å** 之间。在一些实施方案中, 聚合物具有这样的孔结构, 其中孔径为 **10 Å 至 10,000 Å** 的孔的总孔体积大于 0.5cc/g 至 3.0cc/g 干燥聚合物; 其中, 聚合物的 **10 Å 至 10,000 Å** (孔直径) 的孔的孔体积与 **500 Å 至 3,000 Å** (孔直径) 的孔的孔体积的比率小于 7 : 1; 并且聚合物的 **10 Å 至 10,000 Å** (孔直径) 的孔的孔体积与 **10 Å 至 6,000 Å** (孔直径) 的孔的孔体积的比率 $\leq 2 : 1$ 。

[0016] 某些聚合物具有这样的孔结构, 其中孔径为 **20 Å 至 10,000 Å** 的孔的总孔体积大于 0.5cc/g 至 3.0cc/g 干燥聚合物并且在一个优选的实施方案中 > 50% 孔体积在 **20 Å 至 6,000 Å** 之间。在一些实施方案中, 聚合物具有这样的孔结构, 其中孔径为 **20 Å 至 10,000 Å** 的孔的总孔体积大于 0.5cc/g 至 3.0cc/g 干燥聚合物; 其中, 聚合物的 **20 Å 至 10,000 Å** (孔直径) 的孔的孔体积与 **500 Å 至 3,000 Å** (孔直径) 的孔的孔体积的比率小于 7 : 1; 并且聚合物的 **20 Å 至 10,000 Å** (孔直径) 的孔的孔体积与 **20 Å 至 6,000 Å** (孔直径) 的孔的孔体积的比率 $\leq 2 : 1$ 。

[0017] 在又一些实施方案中, 一些聚合物的孔结构是这样的, 其中孔径为 **50 Å 至 10,000 Å** 的孔的总孔体积大于 0.5cc/g 至 3.0cc/g 干燥聚合物并且在一个优选的实施方案中 > 50% 孔体积在 **50 Å 至 6,000 Å** 之间。在一些实施方案中, 聚合物具有这样的孔结构, 其中孔径为 **50 Å 至 10,000 Å** 的孔的总孔体积大于 0.5cc/g 至 3.0cc/g 干燥聚合物; 其中, 聚合物的 **50 Å 至 10,000 Å** (孔直径) 的孔的孔体积与 **500 Å 至 3,000 Å** (孔直径) 的孔的孔体积的比率小于 7 : 1; 并且聚合物的 **50 Å 至 10,000 Å** (孔直径) 的孔的

孔体积与 $50 \text{ \AA}$ 至 $6,000 \text{ \AA}$ （孔直径）的孔的孔体积的比率 $\leq 2:1$ 。

[0018] 一些优选的聚合物包含来自选自下述之一种或更多种单体的残基：二乙烯基苯和乙基乙烯基苯、苯乙烯、乙基苯乙烯、丙烯腈、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸辛酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸辛酯、甲基丙烯酸鲸蜡酯、丙烯酸鲸蜡酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、乙烯基甲苯、乙烯基萘、乙烯基苯甲醇、乙烯基甲酰胺、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸甲酯、三乙烯基苯、二乙烯基萘、三乙烯基环己烷、二乙烯基砜、三甲基醇丙烷三甲基丙烯酸酯、三甲基醇丙烷二甲基丙烯酸酯、三甲基醇丙烷三丙烯酸酯、三甲基醇丙烷二丙烯酸酯、季戊四醇二甲基丙烯酸酯、季戊四醇三甲基丙烯酸酯、季戊四醇四甲基丙烯酸酯、季戊四醇二丙烯酸酯、季戊四醇三丙烯酸酯、季戊四醇四丙烯酸酯、二季戊四醇二甲基丙烯酸酯、二季戊四醇三甲基丙烯酸酯、二季戊四醇四甲基丙烯酸酯、二季戊四醇二丙烯酸酯、二季戊四醇三丙烯酸酯、二季戊四醇四丙烯酸酯、二乙烯基甲酰胺及其混合物。

[0019] 用于本发明的某些聚合物为由苯乙烯、二乙烯基苯、乙基乙烯基苯以及丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯单体（例如以下由制造商所列的那些）之可聚合单体制备的大孔聚合物。Rohm and Haas Company（现在是 Dow Chemical Company 的一部分）：大孔聚合物吸附剂，例如 Amberlite™ XAD-1、Amberlite™ XAD-2、Amberlite™ XAD-4、Amberlite™ XAD-7、Amberlite™ XAD-7HP、Amberlite™ XAD-8、Amberlite™ XAD-16、Amberlite™ XAD-16HP、Amberlite™ XAD-18、Amberlite™ XAD-200、Amberlite™ XAD-1180、Amberlite™ XAD-2000、Amberlite™ XAD-2005、Amberlite™ XAD-2010、Amberlite™ XAD-761 和 Amberlite™ XE-305，以及色谱级吸附剂，例如 Amberchrom™ CG71, s, m, c、Amberchrom™ CG161, s, m, c、Amberchrom™ CG300, s, m, c 和 Amberchrom™ CG1000, s, m, c。Dow Chemical Company：**Dowex® Optipore™ L-493、Dowex® Optipore™ V-493、Dowex® Optipore™ V-502、Dowex® Optipore™ L-285、Dowex® Optipore™ L-323 和 Dowex® Optipore™ V-503。**Lanxess（前身为 Bayer and Sybron）：**Lewatit® VPOC1064MD PH、Lewatit® VPOC1163、Lewatit® OC EP63、Lewatit® S6328A、Lewatit® OC1066 和 Lewatit® 60/150MIBK。**Mitsubishi Chemical Corporation：**Diaion® HP10、Diaion® HP20、Diaion® HP21、Diaion® HP30、Diaion® HP40、Diaion® HP50、Diaion® SP70、Diaion® SP205、Diaion® SP206、Diaion® SP207、Diaion® SP700、Diaion® SP800、Diaion® SP825、Diaion® SP850、Diaion® SP875、Diaion® HP IMG、Diaion® HP2MG、Diaion® CHP55A、Diaion® CHP55Y、Diaion® CHP20A、Diaion® CHP20Y、Diaion® CHP2MGY、Diaion® CHP20P、Diaion® HP20SS、Diaion® SP20SS 和 Diaion® SP207SS。**Purolite Company：Purosorb™ AP250 和 Purosorb™ AP400。

[0020] 在一些实施方案中，聚合物可以是多孔的或非多孔的。在某些优选的实施方案中，聚合物为多孔的。在一些实施方案中，聚合物可被热解。可通过本领域技术人员已知的方法进行热解。

[0021] 在一些实施方案中，聚合物为包含至少一种交联剂和至少一种分散剂的涂层聚合物。所述分散剂可选自化学品、化合物或材料，例如羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚（甲基丙烯酸羟乙酯）、聚（丙烯酸羟乙酯）、聚（甲基丙烯酸羟丙酯）、聚（丙烯酸羟丙酯）、聚（甲基丙烯酸二甲氨基乙酯）、聚（丙烯酸二甲氨基乙酯）、聚（甲基丙烯酸二乙氨基乙酯）、聚（丙烯酸二乙氨基乙酯）、聚（乙烯醇）、聚（N-乙烯基吡咯烷酮）、聚（甲基丙烯酸）的盐和

聚(丙烯酸)的盐,以及其混合物;所述交联剂选自二乙烯基苯、三乙烯基苯、二乙烯基萘、三乙烯基环己烷、二乙烯基砹、三甲基醇丙烷三甲基丙烯酸酯、三甲基醇丙烷二甲基丙烯酸酯、三甲基醇丙烷三丙烯酸酯、三甲基醇丙烷二丙烯酸酯、季戊四醇二甲基丙烯酸酯、季戊四醇三甲基丙烯酸酯、季戊四醇四甲基丙烯酸酯、季戊四醇二丙烯酸酯、季戊四醇三丙烯酸酯、季戊四醇四丙烯酸酯、二季戊四醇二甲基丙烯酸酯、二季戊四醇三甲基丙烯酸酯、二季戊四醇四甲基丙烯酸酯、二季戊四醇二丙烯酸酯、二季戊四醇三丙烯酸酯、二季戊四醇四丙烯酸酯、二乙烯基甲酰胺、肝素、聚乙二醇及其混合物;以及聚合物与涂层的形成同时产生,其中所述分散剂与所述聚合物的表面化学结合。

[0022] 在又一个实施方案中,聚合物能够吸附约 100 道尔顿至约 1,000 千道尔顿的蛋白质分子。

[0023] 在一些实施方案中,聚合物可被衍生化。可用抗体或配体修饰一些聚合物。这种聚合物可以是多孔的或固体。

[0024] 出于本发明的目的,术语“总孔体积”定义为在每单位质量的聚合物中所有孔的体积,术语“有效孔体积”意指选择性吸附分子的任何孔。术语“容量孔体积”定义为每单位质量聚合物的所有孔的“容量”的体积,术语“有效孔”意指设计用于吸附特定分子的功能性孔。术语“容量孔”是有效孔和运输孔的总和。术语“运输孔”定义为使得分子快速“运输”至有效孔的孔,术语“运输孔体积”意指每单位质量聚合物的“运输”孔的体积。

[0025] 在一些实施方案中,组合物包含在具有血液或血液制品的合适血液容器中。在某些实施方案中,本发明涉及包含本文中讨论的任意组合物的血液贮存袋。在一些实施方案中,组合物是形成容器之贮存容器材料的一部分。在一些实施方案中,组合物被涂布或沉积在贮存容器之内表面上并且直接与血液或血液制品相接触。在一些实施方案中,通过膜将材料与血液相分离,但是流体可穿过膜允许 BRM 与组合物(但除了细胞如白细胞、红细胞和血小板)相连通。一些方法还包括通过过滤从血液中分离组合物。在某些实施方案中,在向患者输血期间从贮存袋移出血液时发生过滤。在一些实施方案中,在血液容器中的吸附剂直接与血液相接触。在一些实施方案中,容器包含不同珠粒类型的混合物。

[0026] 某些实施方案涉及包含本文中讨论的任意组合物的过滤器。一些实施方案涉及包含本文中讨论的任意组合物的过滤盒(filter cartridge)。本发明的一些装置为包含含有本文中所讨论任意组合物之过滤器或过滤盒的血液过滤装置。

[0027] 在一些实施方案中,组合物包含在过滤器中并且在捐献时来自供者的血液在放置到合适血液容器之前通过过滤器或者血液容器中的血液或血液制品在向患者输血期间通过过滤器。出于本发明的目的,术语“吸附”定义为“通过吸收和吸附取得并结合”。

附图说明

[0028] 图 1 示出了孔体积作为孔直径之函数的图。

[0029] 图 2 示出了用于血液实验的聚合物转移接头。

[0030] 图 3 示出了用于样品收集的血液转移接头。

[0031] 图 4 示出了血红蛋白从磷酸盐缓冲盐水中的吸附相对于时间的图。

[0032] 图 5 示出了血红蛋白从新人血液中的吸附相对于时间的图。

[0033] 图 6 示出了人 IgG 从人血液中的吸附相对于时间的图。

[0034] 图 7 示出了从人血液中的 LysoPC 吸附相对于时间的图。

[0035] 图 8 示出了从人血液中的 IL-7 吸附相对于时间的图。

[0036] 图 9 示出了从人血液中的 IL-8 吸附相对于时间的图。

[0037] 图 10 示出了从人血液中的 TNF α 吸附相对于时间的图。

[0038] 示例性实施方式的详细描述

[0039] 根据需要,本文中公开了本发明的详细实施方案;应理解,公开的实施方案仅为可以以多种形式体现的本发明的示例。因此,本文中公开的特定的结构性和功能性细节不被理解为限制,而仅理解为用于教导本领域技术人员实施本发明的基础。以下特定的实施例将能够使本发明更好地理解。然而,它们仅以指导的方式给出并没有表示任何限制。

[0040] 三种多孔聚合物吸附剂对于其孔结构进行表征并且在实施例 1、2 和 3 中描述了它们的合成。实施例 3 给出了孔结构特征。

[0041] 合成过程由以下组成:(1) 制备水相,(2) 制备有机相,(3) 进行悬浮聚合,和(4) 纯化所得多孔聚合物吸附剂产品(分离净化试验(work-up))。

[0042] 剩余实施例表明了从血液中移除不期望的物质。

[0043] 实施例 1 吸附剂 1 ~ 11 合成

[0044] 反应器设置,使釜(0.5L)配置顶置式搅拌器(over head stirrer)、多水平搅拌器叶片、水冷式冷凝器、热电偶和起泡器。在顶盖和底釜之间安装垫圈。用适当的塞子塞住所有不用的端口。用通过配置上述热电偶之温度控制器调节的加热罩来控制温度。

[0045] 聚合,在室温(RT)下将聚乙烯醇分散在水装载物中,之后加热至 70℃。然后将剩余的盐(参见表 1, MSP、DSP、TSP & 亚硝酸钠)溶于该水装载物中。使 PVA 和盐溶液加热至 80℃ 并搅拌。将包括引发剂的表 2 中所列的预混有机相倒入反应器中水相上并以 rpm 设定搅拌速度用于形成适当的小滴大小。一经温度达到特定值,开启反应计时器(16 小时)。

[0046]

表1		
水相装载物		
项目		装载量, g
超纯水		231.26
聚乙烯醇 (PVA)		0.68
磷酸一钠 (MSP)		0.71
磷酸二钠 (DSP)		2.36
磷酸三钠 (TSP)		1.47
亚硝酸钠		0.01
	总计	236.48

[0047] 分离净化试验,标记溶剂水平。冷却后,虹吸出溶剂至珠粒水平。用(RT)水装满反应器至标记,然后加热至 50℃ 至 70℃ 并搅拌 30 分钟,使得沉淀 3 至 5 分钟,之后虹吸出至珠粒水平。以该方式洗涤珠粒 5 次。对于使用环己醇作为致孔剂的聚合物,在盆中添加 3 倍额外的甲醇进行洗涤。在盆中聚合物 1 使用 3 倍 IPA 进行洗涤。如果说明,那么按照表 2 通过 Soxhlet 装置提取聚合物过夜。聚合物汽提 6 小时的蒸汽,之后在烘箱中干燥过夜(~ 100℃)。该过程产生了球形形式的干净干燥多孔吸附剂,多孔聚合物珠,吸附剂聚合物 1 至 11。

[0048]

表2	有机加载量, g					
吸附剂/ 聚合物#	二乙烯 基苯 (63%)	二乙烯 基苯 (80%)	甲苯	异辛烷	环己醇	聚丙烯 乙二醇, PPG, Mw 3500
1	84.70		55.78	64.07		
2	83.03				151.00	
3		71.3			163.15	
4	129.55				77.11	25.70
5	106.38				107.80	19.02
6	106.38				114.14	12.68
7	106.38				115.73	11.10
8	94.73				130.21	8.68
9	106.38				109.07	17.76
10	124.05		88.6			
11	129.55				102.82	

[0049]

表2 (续)	有机加载量, g			反应条件	分离净化试验, 条件	
吸附剂/ 聚合物#	聚苯乙烯 Mw 230,000	过氧化 苯甲酰 (BPO) (97%)	总计, w/o BPO	Rxn 温度. °C	第一Soxhlet 溶剂	第二Soxhlet 溶剂
1		0.64	236.48	80		
2		0.84	234.03	87	甲醇	
3		0.73	234.45	80	甲醇	
4		1.32	232.37	80	丙酮	
5		1.08	232.20	80	丙酮	
6		1.08	233.20	80	丙酮	
7		1.08	233.20	80	丙酮	
8		0.96	233.62	80	丙酮	
9		1.08	233.20	80	丙酮	
10	9.8	0.94	222.49	80	甲苯	丙酮
11		1.32	232.37	80	甲醇	

[0050] 实施例 2 孔结构特征

[0051] 用粉粒学 AutoPore IV9500VI.09 水银针入度计 (Hg 侵入仪器) 来分析吸附剂聚合物的孔结构。结果如图 1 所示, 其中孔体积作为孔直径之函数进行作图。

[0052] 实施例 3 孔结构与生物分子吸附的比较

[0053] 吸附剂聚合物的孔结构与细胞色素 C、人血液清白蛋白和免疫球蛋白 G (IgG) 进行了比较。细胞色素 C (~12 千道尔顿) 用作中间分子量蛋白质 (例如细胞因子) 的代用品, 人血液清白蛋白 (67 千道尔顿) 用作血红蛋白 (64 千道尔顿) 的代用品, 以及 IgG 代表抗

体。比较如表 3 所示。

[0054] 表 3

[0055]

吸附剂/ 聚合物#	基于对数微 分图最大值的 孔直径 (Å)	50 - 10000 Å之间的 孔体积 (cc/g)	500 - 3000 Å之间的 孔体积 (cc/g)	500 - 3000 Å之 间的总孔 体积的 百分比	50 - 6000 Å之间的孔体积 (cc/g)	50 - 6000 Å之间的 总孔体积 的百分比
1	1395	1.72	0.93	54	1.68	98
2	2,594	2.31	1.17	51	2.11	91
3	1,830	2.47	1.71	69	2.29	93
4	3,498	0.94	0.74	79	0.93	99
5	10,483	1.01	0.13	13	0.42	42
6	2,591	1.46	1.24	85	1.44	98
7	1,510	1.63	1.28	79	1.59	97
8	2,839	1.84	1.46	79	1.77	96
9	4,337	1.32	0.52	39	1.29	97

[0056]

吸附剂/ 聚合物#	50-10000 Å之孔体积 与500-3000 Å之孔体积 的比率	50-10000 Å之孔体积 与500-6000 Å间孔体积 的比率	3小时细胞色 素C移除量 (mg/g)	3小时人 血液清白 蛋白 移除量 (mg/g)	3小时细免疫 球蛋白G移除量 (mg/g)
1	1.85	1.02	53	313.5	152.1
2	1.97	1.09	109.5	204.8	385.5
3	1.44	1.08	91.7	176.1	289.2
4	1.27	1.01	9.7	107	103.9
5	7.77	2.39	0.4	101.3	38.8
6	1.18	1.02	34.4	77.4	128.1
7	1.27	1.03	62.4	228.3	266.8
8	1.26	1.04	49.4	102.8	140
9	2.54	1.03	11.4	90.6	89.3

[0057] 实施例 4 吸附实验

[0058] 设置和起始采样

[0059] 血液和聚合物制备

[0060] 每种测试的聚合物在 0.9% 盐水中最初制备成 50% 浆体。通过将 8 袋非去白

细胞浓缩红细胞 (~ 400mL) (人, < 4 天龄, AB+ 型) 每袋合并至空的 3L 盐水袋 (PVC, NDC0409-7983-03) 并通过温和和摇动 10 次而温和混合来制备血液。将合并的血液分装至 8 个空的 ×500mL 盐水袋 (部件号 ND0409-7972-08), 称重并记录, 用于以后参考。该测试使用 3 种聚合物和无珠粒对照 :

[0061] 吸附剂 1 (聚合物 1)

[0062] 吸附剂 2 (聚合物 2)

[0063] 吸附剂 3 (聚合物 3)

[0064] 对照 (无珠粒)

[0065] 血液 / 聚合物装载

[0066] 用经修饰的聚苯乙烯 25mL 移液管 (图 2) 将 80mL 聚合物浆体 (50 %) 装入空的 500mL 盐水袋中并记录重量。之后, 将合并的浓缩红细胞转移至已清除的 500mL 盐水袋, 该盐水袋装有待研究的珠粒浆体 (珠粒为 RBC 体积的 10 %) 或者没有珠粒用于对照, 然后记录袋重量。来回温和地摇动每个袋子 10 次以彻底混合。在实验期间所有血液贮存在 5℃。

[0067] 采样第 1 天

[0068] 在第一天, 考虑因聚合物浆体装入每个样品袋中而引起的稀释, 取得每个样品袋的血细胞比容。采集约 5ml 血液至红帽真空采血针 (red top vacutainer, BD366430) 中用于细胞因子 /IgG 分析, 以及采集第二聚苯乙烯管 (BD352099), 将 5ml 血液用于溶血磷脂酰胆碱分析 (LPC)。使红帽和聚苯乙烯收集管两者旋转 20 分钟, 然后将上清液分别分离至聚丙烯和聚苯乙烯冷沉淀管中, 在 -25℃ 下冷冻。

[0069] 样品收集, 第 7、14、21 及 41 天

[0070] 从冰箱中移出样品袋, 然后通过翻转 10 次来温和地混合并采样用于血细胞比容。与第 1 天采样相同, 进行用于细胞因子 /IgG 和 LPC 的采样。收集的所有样品在 -25℃ 下贮存直到分析。

[0071] 来自磷酸盐缓冲盐水的血红蛋白吸附

[0072] 以约 11.00mg/mL 的浓度制备血红蛋白在磷酸盐缓冲盐水中的溶液。对于每个采样的时间点 (除了 t = 0 时间点 (t = 0 时, 样品直接从血红蛋白储备液中取得)), 使用独立的 50mL 聚丙烯离心管。移除 2.5g 具有间质盐水 (interstitial saline) 的湿的聚合物, 然后将 22.5mL 血红蛋白溶液添加至每个离心管中。之后将管放置在 4 ~ 8℃ 冰箱中的平面摇床上。在适当的时间点, 从冰箱移出可适用的离心管。从每个离心管中移出四个样品, 标记, 然后在 -20℃ 下冷冻, 直到进行分析。

[0073] 来自“新”人血液的血红蛋白吸附 -14 天陈化研究

[0074] 购买三袋新近抽取的血液。收到后, 合并袋的内含物并将约 350 ~ 400mL 血液分至两个分开的血液袋中。将 30mL 包含聚合物珠 (50% 固体) 的 0.9% 盐水添加至一个袋中 (实验), 并且将 30mL 0.9% 盐水添加至另一个袋中 (对照)。从对照袋中取得一个血液样品, 结果用作 t = 0 (起始) 时的样品值。在每个时间点, 取得一个血细胞比容样品和一个血液样品。测量并记录血细胞比容值, 使血液样品适当地离心, 然后移出血液浆样品并在 -20℃ 下贮存在聚丙烯样品瓶中直到进行分析。将血液袋放置在 4 ~ 8℃ 冰箱中的平面摇床上。在适当的时间点, 从冰箱移出血液袋并如前述进行取样。一经取样, 将袋放回冰箱。

[0075] 来自磷酸盐缓冲盐水中血红蛋白、“新”人血液中血红蛋白 (14 天陈化研究) 的样

品的分析和人血液的实时陈化(41 天)研究(IgG&LPC)

[0076] 人血红蛋白分析;使用 Bethyl Laboratories Incorporated 的人血红蛋白 ELISA 试剂盒(Catalog#E88-135),对收集的血液样品进行人血红蛋白的分析。根据试剂盒提供的手册进行分析过程。对于所得数据参见表 4&5,对于图示参见图 4&5。

[0077] 在控制条件并且已知血红蛋白的开始浓度下,该实验表示血红蛋白吸附实验。

[0078] 表 4,血红蛋白数据(磷酸盐缓冲盐水)

[0079]

聚合物编号	样品描述	[Hb] (mg/mL)
聚合物1	t = 0 小时	11.00
	t = 1 小时	9.79
	t = 4 小时	6.06
	t = 6 小时	6.41
	t = 24 小时	1.68
聚合物2	t = 0 小时	11.00
	t = 1 小时	8.35
	t = 4 小时	5.24
	t = 6 小时	4.46
	t = 24 小时	4.03
对照	t = 0 小时	11.00
	t = 1 小时	15.50
	t = 4 小时	14.96
	t = 6 小时	13.30
	t = 24 小时	16.33

[0080] 该测试设计用于显示在模式系统中通过测试聚合物动态移除血红蛋白,其中通过温和地摇动在引起红细胞裂解并释放血红蛋白的袋中的血液而持续地产生血红蛋白。

[0081] 表 5,血红蛋白数据(“新”人血液-14 天陈化研究)

[0082]

聚合物编号	样品描述	用于血细胞比容收集的 [Hb] (mg/mL)
聚合物1	t = 0 天	1.25
	t = 1 天	1.05
	t = 4 天	1.18
	t = 14 天	1.06
对照	t = 0 天	1.25
	t = 1 天	1.33
	t = 4 天	3.87
	t = 14 天	5.41

[0083] 人免疫球蛋白 G 分析;使用 ZeptoMetrix Corporation 的 Immunotek 定量人 IgG ELISA 试剂盒(Catalog#0801182),对收集的血液样品进行人免疫球蛋白 G 的分析。根据试剂盒提供的手册进行分析过程。对于所得数据参见表 6,对于图示参见图 6。

[0084] 表 6

[0085]

聚合物编号	样品描述	用于血细胞比容收集的 [IgG] ($\mu\text{g/mL}$)
聚合物1	t = 0	93.54
	t = 7 天	60.30
	t = 14 天	44.12
	t = 20 天	41.81
	t = 41 天	25.06
聚合物2	t = 0	93.54
	t = 7 天	55.44
	t = 14 天	53.25
	t = 20 天	72.27
	t = 41 天	58.79
聚合物3	t = 0	93.54
	t = 7 天	77.75
	t = 14 天	83.39
	t = 20 天	83.39
	t = 41 天	78.30
对照	t = 0	93.54
	t = 7 天	76.68
	t = 14 天	96.82
	t = 20 天	86.86
	t = 41 天	103.10

[0086] 人溶血磷脂酰胆碱分析 ; 使用 Cosmo Bio Company 的 AZWELL LPC 测定试剂盒 (Catalog#ALF-274729843), 对收集的血液样品进行人溶血磷脂酰胆碱的分析。根据试剂盒提供的手册 (翻译成英语) 进行分析过程, 有一个例外 : 在我们的工具 (BioTek EL800) 中, 当前 700nm 过滤器不可用于微板阅读。因此, 如试剂盒制造商建议, 为了避免干扰, 我们不能在该波长下测量吸光度。对于所得数据参见表 7, 对于图示参见图 7。

[0087] 表 7

[0088]

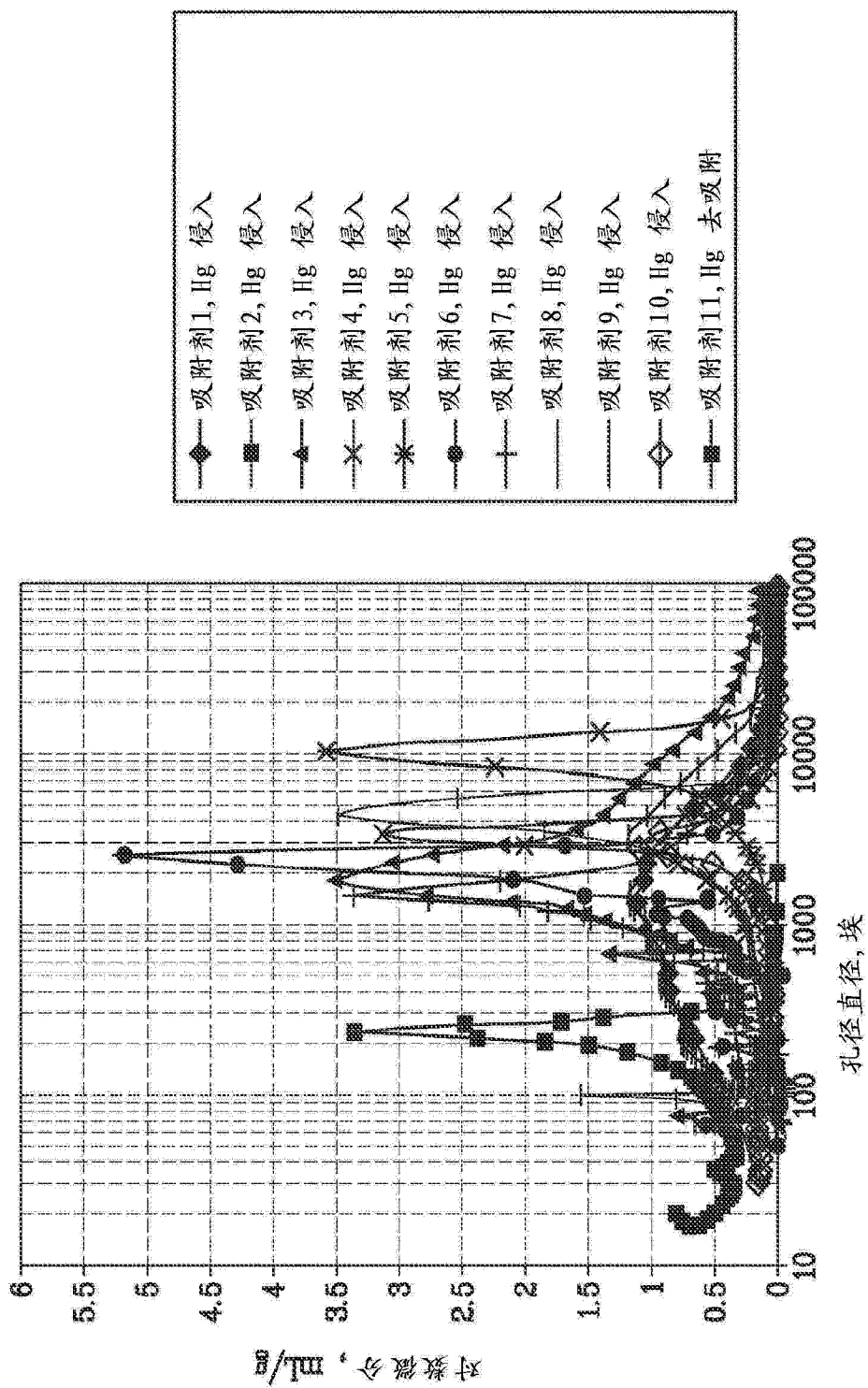
聚合物编号	样品描述	用于血细胞比容收集的 [LysoPC] ($\mu\text{mol/L}$)
聚合物1	t=0	65.85
	t=7 天	25.23
	t=14 天	19.18
	t=20 天	19.53
	t=41 天	9.40
聚合物2	t=0	65.85
	t=7 天	19.28
	t=14 天	16.57
	t=20 天	10.52
	t=41 天	11.84
聚合物3	t=0	65.85
	t=7 天	19.11
	t=14 天	14.73
	t=20 天	6.02
	t=41 天	5.33
对照	t=0	65.85
	t=7 天	58.41
	t=14 天	55.97
	t=20 天	47.63
	t=41 天	62.87

[0089] 人细胞因子分析;使用 Millipore 的 Milliplex MAP 高灵敏度人细胞因子磁珠试剂盒 (Catalog#HSCYTMAG-60SK),对收集的血液样品进行十三种人细胞因子 (IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12(p70)、IL-13、IPN γ 、GM-CSF 和 TNFa) 的分析。根据试剂盒提供的手册进行分析过程。数个分析物返回值低于测定的定量下限,因此未报道。对于每种报道的细胞因子的所得数据参见表 8,对于其图示参见图 8、9&10。

[0090] 表 8

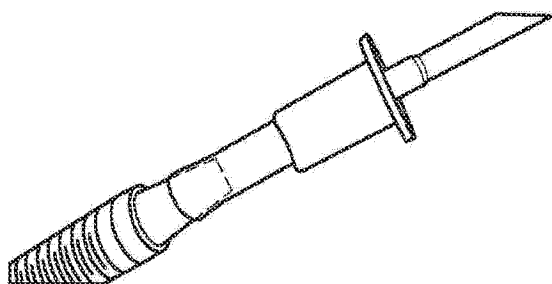
[0091]

聚合物编号	样品描述	用于血细胞比容收集 [IL-7] (pg/mL)	用于血细胞比容收集 [IL-8] (pg/mL)	用于血细胞比容收集 [TNF α] (pg/mL)
聚合物1	t=0	0.89	7.17	3.03
	t=7 天	0.53	3.14	0.98
	t=14 天	0.56	2.54	0.51
	t=20 天	0.25	2.11	0.32
	t=41 天	0.00	3.44	0.09
聚合物2	t=0	0.89	7.17	3.03
	t=7 天	0.56	2.59	1.25
	t=14 天	0.37	1.74	0.38
	t=20 天	0.07	2.92	0.04
	t=41 天	0.15	1.46	0.06
聚合物3	t=0	0.89	7.17	3.03
	t=7 天	0.48	3.37	1.16
	t=14 天	0.53	3.21	0.60
	t=20 天	0.44	4.44	0.22
	t=41 天	0.51	3.79	0.07
对照	t=0	0.89	7.17	3.03
	t=7 天	0.99	12.04	3.70
	t=14 天	1.34	13.76	3.94
	t=20 天	1.52	16.89	4.11
	t=41 天	1.98	40.70	5.49



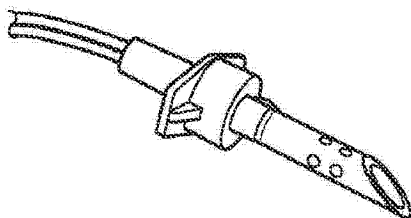
孔体积作为孔直径之函数的图

图 1



用于浆体转移的经修饰聚苯乙烯25 mL移液管

图 2



经修饰的袋穗

(在穗中钻有洞，插入末端的200微米筛的带)

图 3

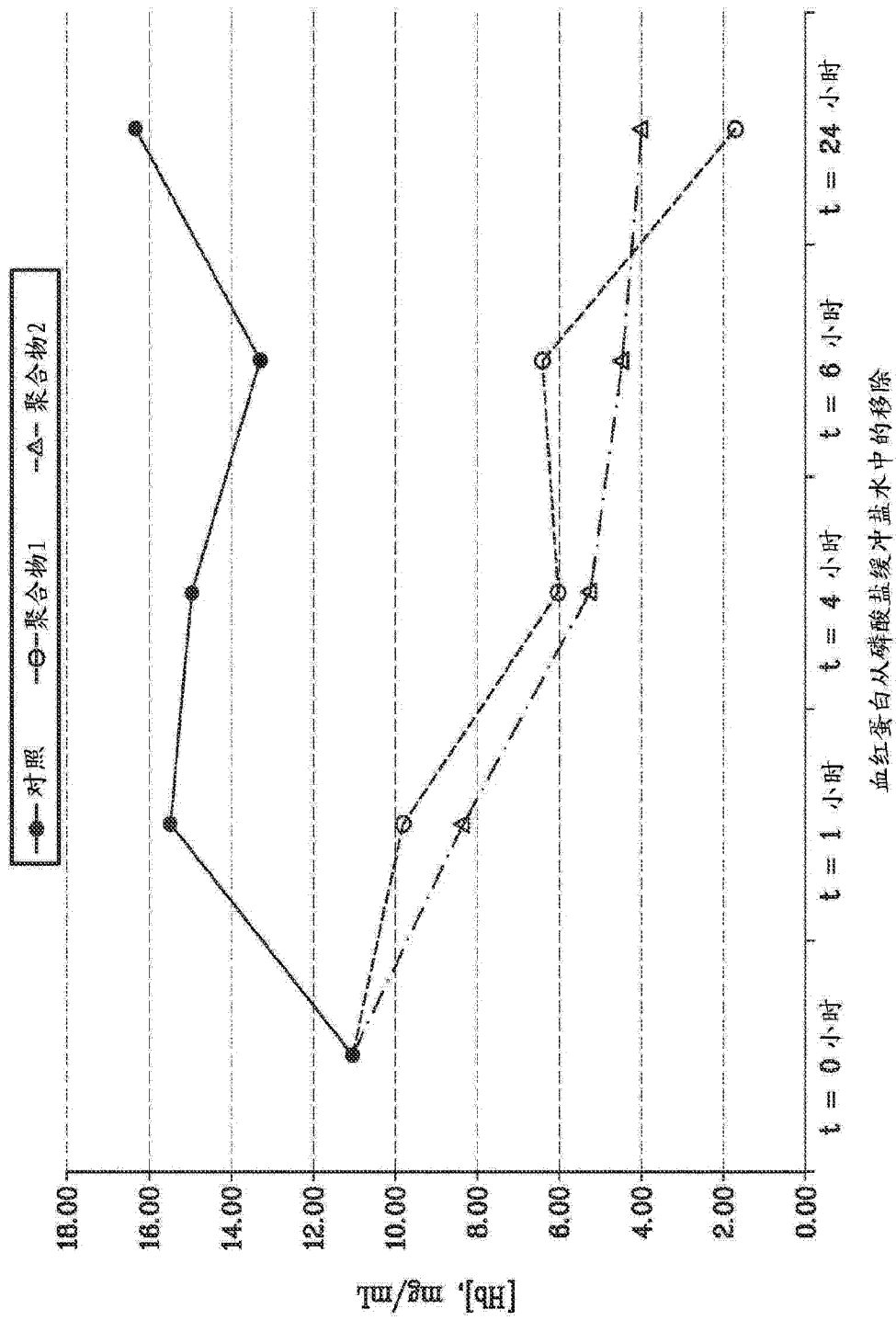


图 4

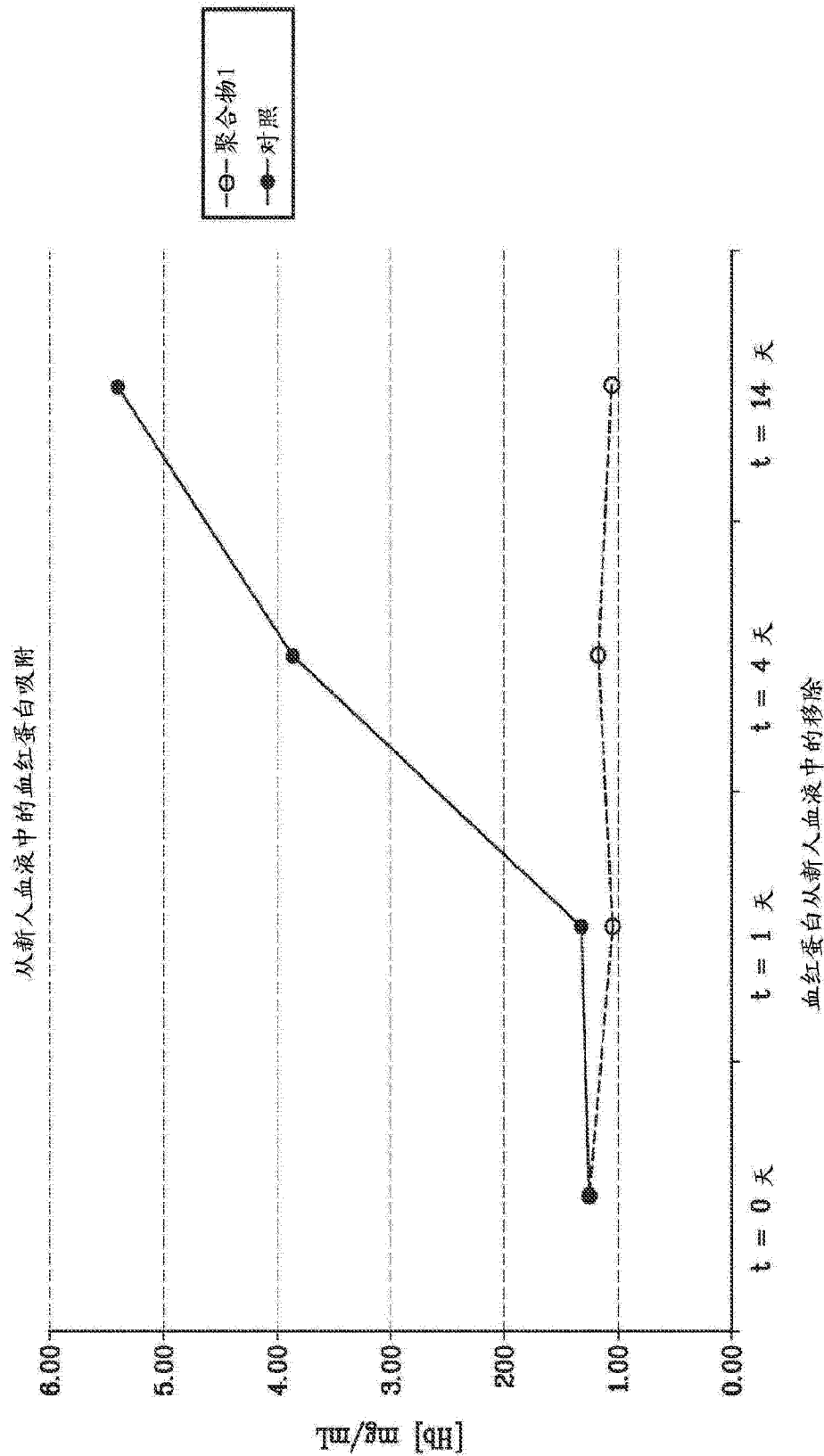


图 5

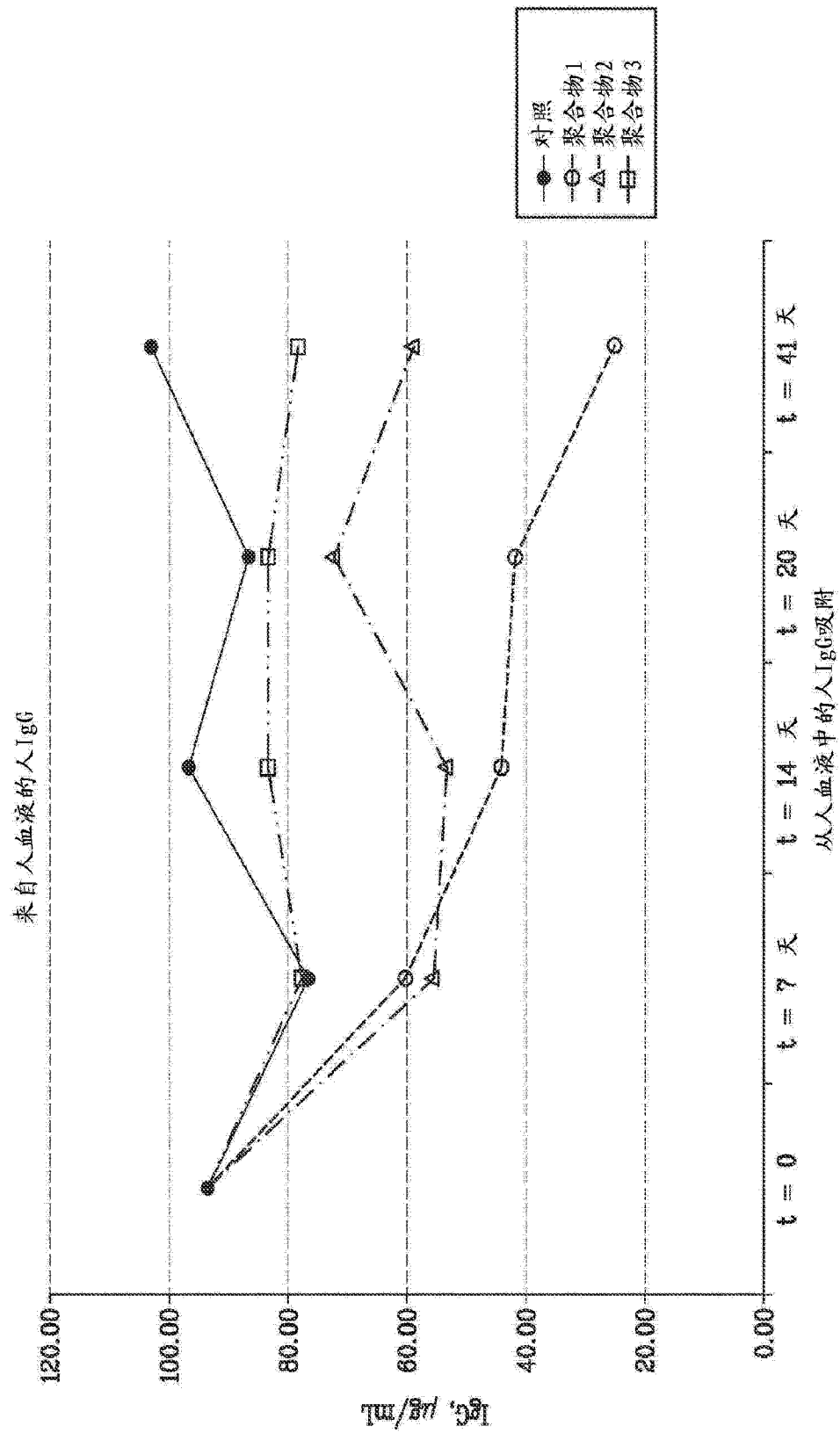


图 6

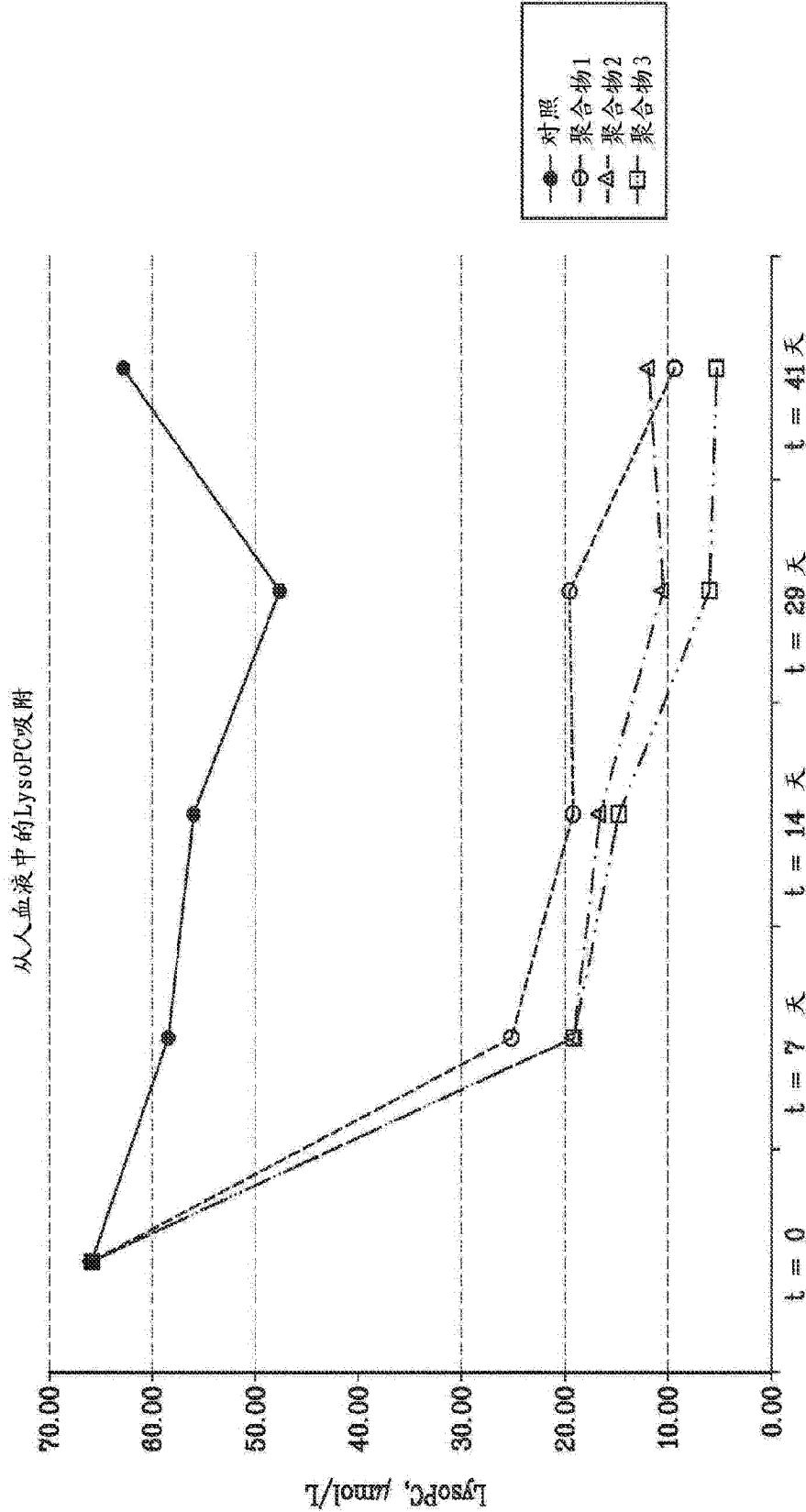


图 7

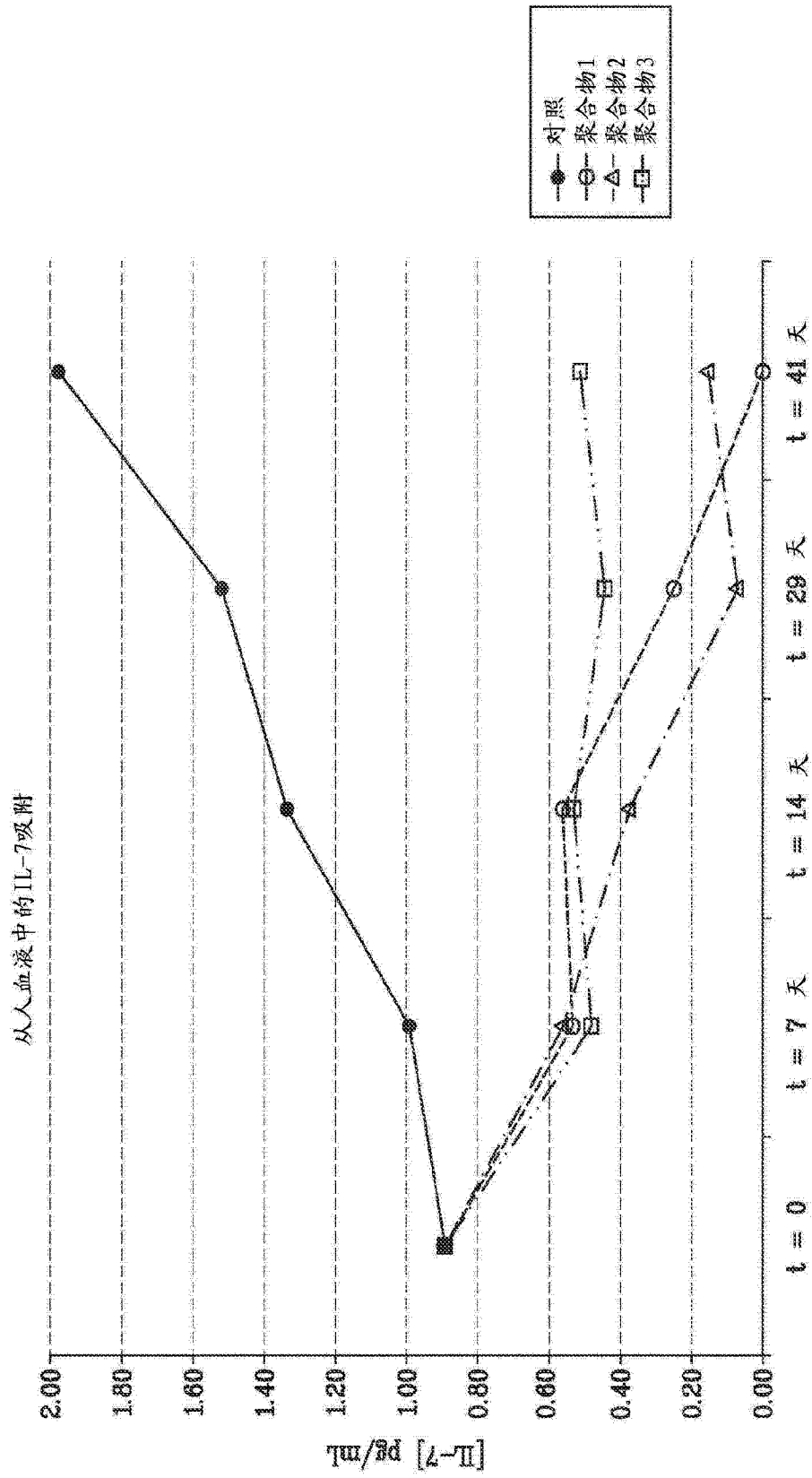


图 8

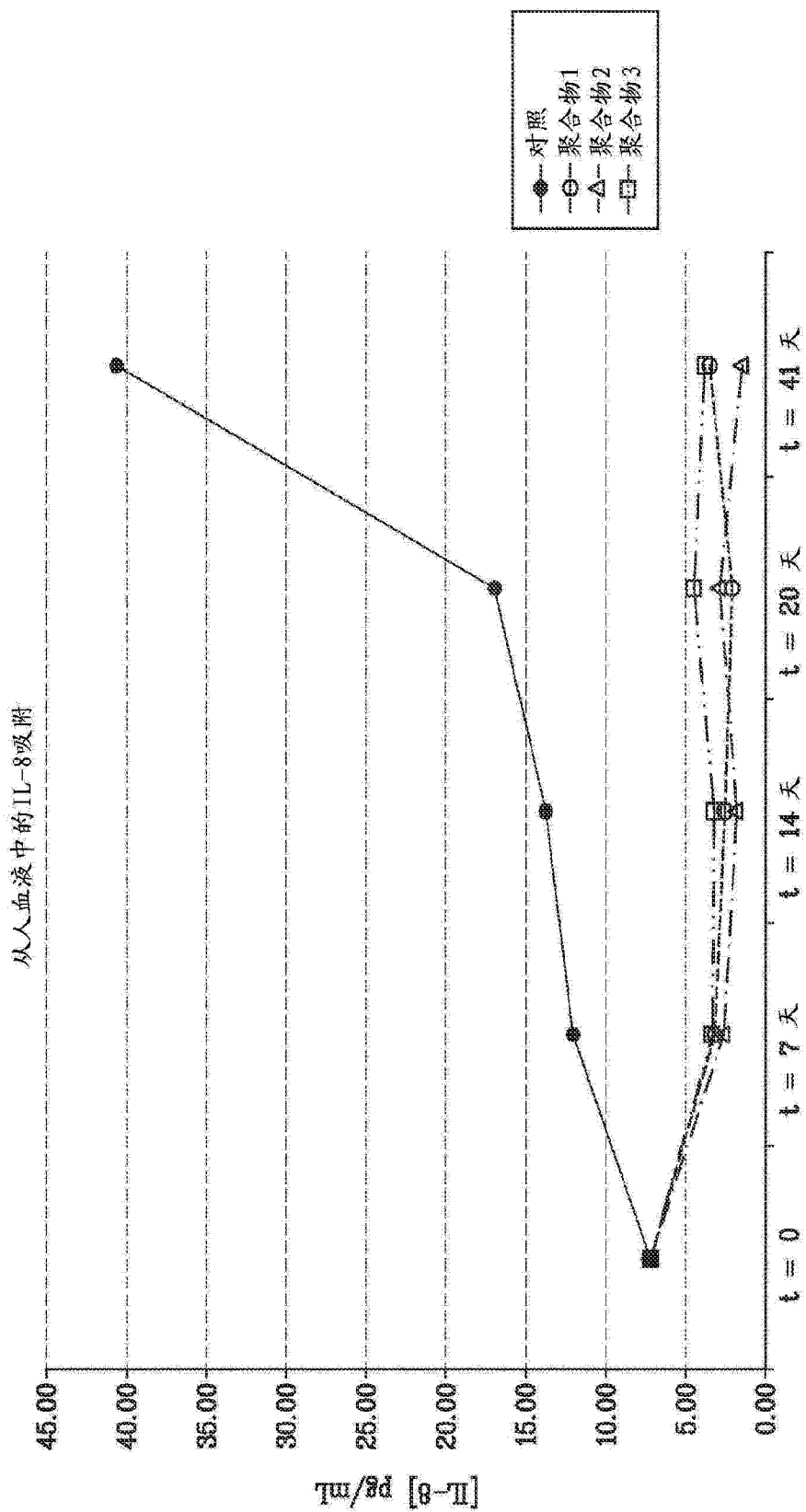


图 9

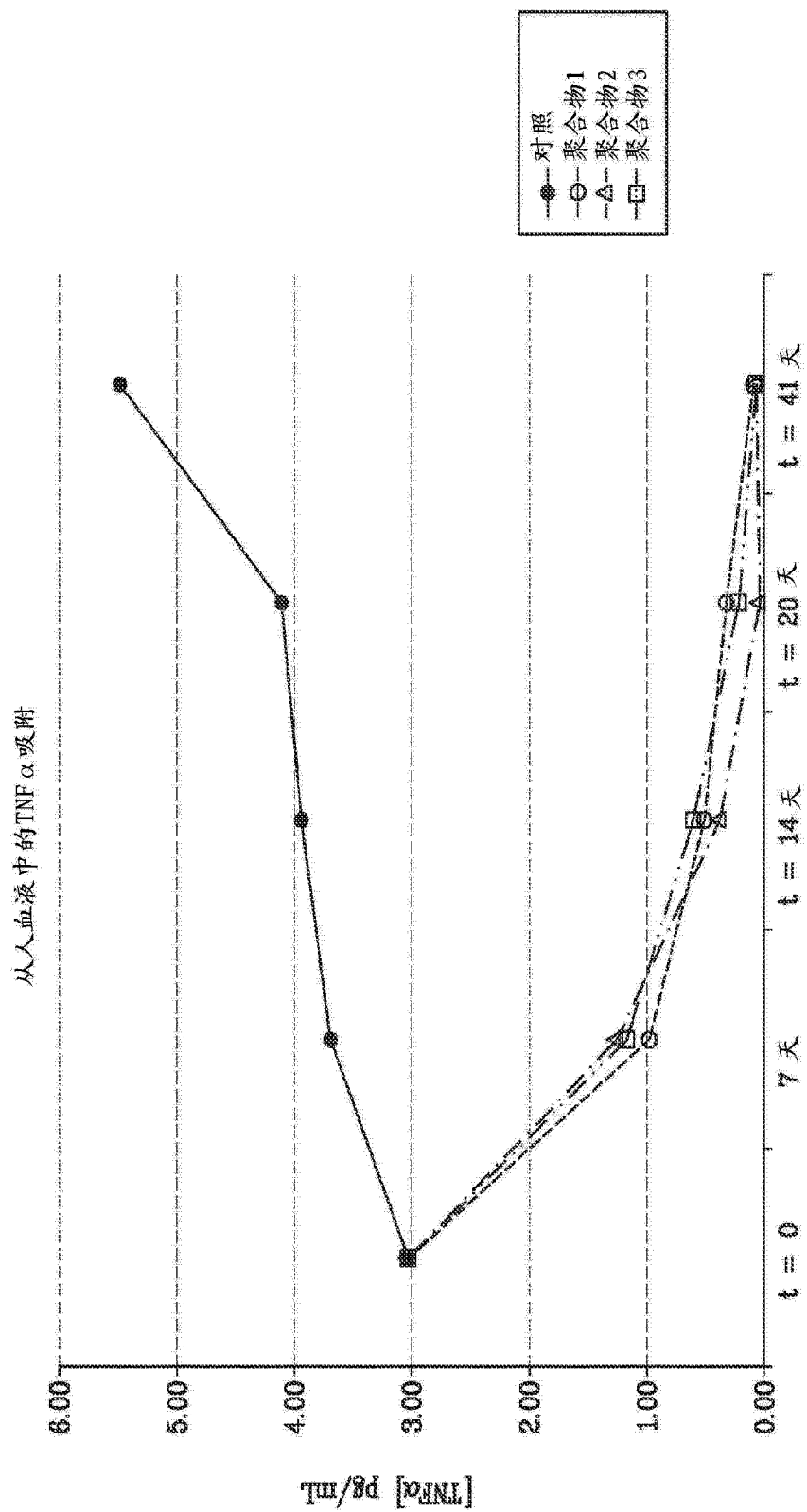


图 10