

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94105853

※申請日期：94.2.25

※IPC 分類：A61M 1/8, 1/38, 1/34

一、發明名稱：(中文/英文)

代謝解毒系統及方法

METABOLIC DETOXIFICATION SYSTEM AND METHOD

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商維多勒拉貝斯公司

VITAL THERAPIES, INC.

代表人：(中文/英文)

約翰 D 布拉德頓

BROTHERTON, JOHN D.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州聖迪哥市科學大道 15222 號

15222C AVENUE OF SCIENCE, SAN DIEGO, CA 92128 U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓名：(中文/英文)

1. 達西

HE, DAR

2. 約翰 D 布拉德頓

BROTHERTON, JOHN D.

國籍：(中文/英文)

1.-2.均美國 U.S.A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004 年 04 月 27 日；60/565,888

2. 美國；2005 年 02 月 23 日；11/064,566

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明一般係關於代謝解毒，且更特定言之係關於採用再循環迴路之體外血液過濾與解毒之系統及方法。

【先前技術】

基於治療目的來執行血液處理以移除各種血液成份。血液處理方法之實例包括允許可自患有腎功能不全之患者血液中移除代謝廢物的血液透析。將流經患者之血流過濾以移除該等排泄物且接著回輸至患者。去除血漿之方法亦使用切向流動薄膜分離來處理血液以治療廣泛多種病狀。薄膜之孔徑係可選擇的以移除不需要的血漿成份。亦可使用利用生化反應修飾血液存在的生物成份之各種裝置來處理血液。例如，諸如膽紅素或酚類之血液組份可藉由活體外血漿循環穿過鍵結至薄膜表面的酶而糖基化(gluconize)或硫酸化。

諸如離心之各種技術已用於在血液回輸至患者前洗滌血液細胞。該等技術中使用離心機來成批分離及洗滌紅細胞。此為相對緩慢之處理，實施此處理之設備可為複雜且昂貴的。

目前使用的技術通常缺乏(例如)對肝臟功能受損患者的相關支持。習知系統及方法出現了各種與維持該等患者之相關問題直至可發現移植用的相配捐贈器官或直至患者自身肝臟可再生至健康狀態。

【發明內容】

本發明之實施例克服習知技術的先前及各種其它缺陷，提供採用再循環迴路之體外血液過濾及解毒系統及方法。

根據本發明之一態樣，該系統及方法為急性肝臟疾病相關之多種治療應用提供肝臟支持，允許受損或部分肝臟潛在再生至健康狀態或對急性肝臟衰竭患者進行支持直至可發現移植用的整個或部分相配捐贈器官。

下列術語、定義及縮寫適用於：

術語"活性濾筒"係指包含細胞(例如，C3A細胞株)之基於中空纖維的濾筒，其在治療應用及解毒過程中具有效用。

術語"血液迴路"係指連接雙內腔導管且使患者血液有效循環至血液控制單元並回輸至患者的管道迴路。

術語"C3A細胞株"係指人肝母細胞瘤細胞株HepG2之次純系。在某些實施例中，C3A細胞可包含於一或多個活性濾筒的毛細管外空間。較佳用於該系統之外部器官輔助裝置之實例為購自Baylor College of Medicine且以C3A表示之細胞株。此細胞株已以ATCC登記號CRL-10741寄存於美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection)。

術語"解毒裝置"係指提供自流體流中移除特定或非特定分子之構件的濾筒、濾罐或其它裝置。實例可為透析性濾筒、吸收性濾筒或過濾器。

術語"毛細管外空間"(ECS)係指活性濾筒或超濾液產生器中空纖維之外的空間。活性濾筒的ECS通常可容納C3A細胞。

術語"毛細管內空間"(ICS)係指活性濾筒或超濾液產生器

中空纖維之內的空間。ICS為全血或超濾液流體之流動路徑。

術語"再循環迴路"係指通常能過濾、解毒及處理超濾液流體之迴路；在某些實施例中，再循環迴路通常包含儲集器、充氧器及一或多個活性濾筒。

術語"跨膜壓力(TMP)"係指跨過薄膜的壓力。特定言之，超濾液產生器或其它薄膜濾筒內ICS的平均壓力減去ECS的平均壓力。超濾量可通常由跨過濾筒薄膜的TMP測定；因此TMP及超濾的量及速率通常可為操作特徵之超濾泵及在超濾液產生器使用的各種物理性質(如孔徑及表面積)之薄膜的功能。

術語"超濾液(UF)"係指經由超濾液產生器之半透膜過濾出的血漿流體及溶解大分子。

術語"超濾液產生器(UFG)"係指包含或具有"空白"活性濾筒(即不含有治療活性細胞之中空纖維濾筒)且有效自血液細胞組份分離血漿流體(超濾液)的裝置。在某些實施例中中空纖維可包含具有(例如)約100,000道爾頓標稱分子量截斷之半透膜。使用UFG時血液可在中空纖維之ICS中循環；包含血漿及各種大分子之超濾液經過薄膜纖維壁進入再循環迴路，於此該超濾液在一或多個活性濾筒中循環。

術語"超濾作用"通常係指自全血經UFG之半透膜採集超濾液的過程。在下述某些實施例中，超濾液泵可控制超濾液之產生速率，而UFG的中空纖維薄膜孔徑可控制透過薄膜的超濾液之量。

【實施方式】

現參看圖示，圖1為說明體外過濾及解毒系統之一實施例的簡化結構圖。如圖1所示，系統10通常包含一血液控制單元20、一肝素泵30、一超濾液產生器UFG 40、一再循環迴路50，及視情況可包括其它解毒裝置。在圖1之示範性實施例中，系統10包含一般有效將抽取自(例如由血液泵21推動)患者的血液經由(例如)適當的管道或諸如雙內腔導管之其它裝置或其等效物輸入至血液控制單元20之連續治療裝置。

操作中，UFG 40可接收來自血液泵21之全血且可如下所述自細胞組份大體上分離UF流體。當細胞組份可經由靜脈入口自UFG 40回輸至患者時(例如，如所示經由管道或流體管線41)，可藉由超濾液泵22自UFG 40(如管道或流體管線42所示)抽吸UF用於改向經過再循環迴路50。在再循環迴路50中處理之後，可將UF與細胞組份重組而回輸至患者。

如圖1中顯示的實施例所說明，可使用肝素注入泵30將肝素於UFG 40上游注入全血。彼等熟知此項技術者應瞭解，肝素(一種酸性黏多醣)或其各種衍生物可提供抗凝效果；視在其它事宜中之解毒處理及各種其它系統參數之特性而定，其它抗凝劑亦可為適當的。

圖2為說明有效連接再循環迴路之血液控制單元之一實施例的簡化結構圖。系統10的所有操作及其各種組件一般可對應於參照圖1之上述相關者。

本文涵蓋之血液控制單元20可為雙泵連續透析型機；例

如，在彼方面，血液控制單元20可包含諸如由B. Braun生產的Diapact(TM)CRRT(連續性腎替代性治療(Continuous Renal Replacement Therapy))機。然而，根據本揭示內容存在各種替代方法且可實施專有的部件。彼等熟知此項技術者應瞭解，血液控制單元20的構造容許具有改變及替代的實施例。此外，解毒濾筒可置於血液與超濾液迴路內的各處。

在一示範性實施例中，血液控制單元20可包含如上述的兩個泵(血液泵21及UF泵22)。血液泵21可使患者之全血循環經過UFG 40且推動血液細胞組份(例如)經由管線41回輸至患者。操作中，UF泵22可(例如)經由上述管線自UFG 40抽吸UF 42且傳遞UF至再循環迴路50;除了供給再循環迴路50之外，UF泵22可藉由(例如)保持預定或動態調節之流體靜水壓頭來協助經處理之UF與患者血液細胞組份的重組。

如上所述，肝素注入泵30可在UFG 40上游提供肝素或類似抗凝劑至血液迴路;類似地，葡萄糖注入泵51可在再循環迴路50上游提供葡萄糖至UF以營養C3A或其它活性細胞。在某些實施例中，肝素泵30及葡萄糖泵51可包含或實施在(例如)Harvard Ohmeda雙注射泵或其等效物中。泵30及51係僅以代表形式說明而不顧及所實施的泵設備之類型，泵30及51可(例如)以預定的恆定速度或以動態可調的速度傳遞流體。在某些實施例中，例如，泵30及51可包含有效依照感應器輸出及控制訊號之適當的感應器或感應器輸入、致動器及電子控制器以動態調節分別經過血液控制單

元20及再循環迴路50之作為總流率函數的流率。如下所述，例如，大體上可由流率或分佈於迴路各處的壓力感應器提供的輸出值得到總流率流率之指標。

圖2所示之示範性實施例包括五個流體壓力轉導器，其一般有效偵測血液控制單元20的各處管道系統之流體壓力絕對值以及變異或擾動。此外或另一選擇為，流體流量計可在所示流體流中之類似點或相同點處併入。圖2實施例中各壓力轉導器均可由此項技術中一般熟知的相應轉導器保護器來防護或覆蓋。另外的壓力感應器可位於迴路各處以量測及控制流體流動路徑。

可如所示在BW點量測血液提取壓力。血液提取器監測由患者至血液泵21的流出血液之流體壓力及任何壓力波動。可如所示在P3點上量測血液泵排出液壓力。血液泵排出液壓力感應器監測至壓力血液泵的下一個遠側組件的入口壓力，及其任何波動或變化。可如所示在BR點量測血液回流壓力。如圖2所示，血液回流感應器監測直接近側組件的出口壓力以及回輸至患者的流入全血之流體壓力。

在某些實施例中，血液控制單元20亦可包含血液測漏儀23及一或多個閥總成24。血液測漏儀23可定位於UF管線內(例如，如圖2所述之UF泵22之下游)，且可有效識別UF流體中存在的全血或溶血血液。該全血或其它細胞成份之存在可證明UFG 40效力之破壞或降級，且一般可表明需要置換、清洗或進一步維護置放於UFG 40之中空纖維濾筒。

閥總成24可實施於各種控制閥或此項技術中一般已知的

其它流體調節設備之任一種中。在某些實施例中，閥總成24可為安全閥或單向閥，僅允許至患者的單向流體流；在此實施例中，上游壓力波動在患者的靜脈入口處可不產生負壓力或吸力。此外，閥總成24可響應控制訊號或感應器輸入(例如，來自PV點之壓力或流動感應器或血液控制單元20之其它位置)而作出選擇性或動態激活，以便在上游壓力隨時間變化時可將該流體流調節至或接近恆定流率或將其完全切斷。

如上所述，UFG 40一般包含一或多個"空白"中空纖維濾筒以有效自由患者所抽取之全血的細胞組份分離超濾液。彼等熟習此項技術者將瞭解某些治療實施例可實現增加的效率或效能，其中使用前準備好UFG 40。在彼方面，可在安裝入系統10之前(與之協力)或之後提供(例如)諸如鹽水之啟動溶液至UFG 40中。若需要，可使用替代方法來進行血漿分離。例如，可使用離心法。

如圖2所說明，UFG 40可作為獨立系統組件來實施，意即不同於血液控制單元20或與其在實體上相分離。在示範性實施例中，血液控制單元20、UFG 40或(例如)其構成部分之獨立維護、修理或置換可由其各自作為系統10之離散組件實施之事實來促進。在另一實施例中，UFG 40可併入血液控制單元20或與其成為一體；此實施例可提供伴隨經過UFG 40上所用濾筒的較短或較直接之流體流之優勢，且因此，可減少能量消耗及增加系統總體效能。在另一實施例中，UFG 40上實施的中空纖維濾筒可經組態以允許與血液

控制單元20有關之便利地移除及置換。

此外，已注意到可實施空氣偵測器以偵測循環流體內的氣泡或其它氣態污染物。在某些實施例中，例如，可併入一或多種空氣偵測器至血液控制單元20中之選定位置的血液迴路，且亦可併入一或多種另外的空氣偵測器至再循環迴路50之選定位置。如此項技術中一般已知及實踐，可採用眾多適當的機械過濾系統來移除不需要的氣態污染物。在某些實施例中，例如，一或多種該等過濾系統可選擇性地有效響應來自一或多種空氣偵測器之輸出物。因此，儘管為了清楚而省略某些硬體之顯示，但應瞭解本揭示內容將涵蓋偵測及移除來自流體系統之空氣及其它氣泡，尤其在或接近患者之靜脈入口處。

圖3為說明再循環迴路之一實施例的簡化結構圖。在圖3之實施例中，再循環迴路50一般係由經注入葡萄糖之UF來給料。在彼方面，可在UF引入至再循環迴路50之前或同時將來自葡萄糖泵51之葡萄糖或類似物質經由閥總成61或其它流量調節裝置注入UF泵22(即未經處理之UF)之輸出中。

如上所述參照閥總成24，閥總成61僅可允許單向流體流(即由泵51至UF管線)，由此使壓力波動不能自管線抽吸UF且注入至泵51中。如上所述參照圖2，閥總成61可響應控制訊號或感應器輸入(意即來自再循環迴路50中之選定位置的壓力或流量感應器)進行選擇性或動態地激活，由此可以(例如)預定的恆定速率或動態可調節的作為總流率函數之速率來傳遞葡萄糖經過再循環迴路50。

示範性再循環迴路50一般包含一再循環泵53、一充氧器54、一或多種活性濾筒55或濾筒簇及一儲集器52。再循環迴路可視情況含有一或多種如圖3所示之解毒裝置D。如圖3中虛線框所示，充氧器54、活性濾筒55及儲集器52或其一些組合可置放於加熱室59或其它環境控制室或空間中。此外，再循環迴路50可包括插入儲集器52與經處理之UF與來自UFG 40之細胞組份重組之時之間的一或多種另外的過濾器56。可使用UF回抽泵來傳遞超濾液經過過濾器或過濾器簇。若需要，可視情況交換充氧器54與活性濾筒55的位置。

如圖3所示，可在注入葡萄糖之後將來自UF泵22的未經處理之UF輸出導入儲集器52中。在某些實施例中，儲集器52可包含或實施為(例如)諸如由Sorin製造的動脈過濾器。在彼方面，一般可將儲集器52用作儲料槽或容器以儲存充足的UF來說明血液控制單元20與再循環迴路50間血液迴路中流率的任何區別。可使用水平感應器及控制器或稱重系統來保持再循環迴路中的流體平衡。

再循環泵53可實施於(例如)諸如由Watson Marlow製造的蠕動泵或其它任何適當的軸驅動泵機構(諸如彼等採用往復泵、離心泵及其類似物者)中。運作中，再循環泵53可驅動迴路50，自儲集器52抽取UF，UF流體循環經過充氧器54及活性濾筒55且返回至儲集器52。若需要，可使用其它泵系統。例如，可使用血液及UF泵系統COBE CV Stockert S III。

充氧器54可包含或實施於任何此項技術中熟知的各種薄

膜充氧器或根據已知原理開發及操作的其它類型之充氧器中。操作中，充氧器54可提供氧用於在活性濾筒55中執行的解毒或治療處理。因此，可選擇充氧器54之類型、性能及操作特徵作為保持於活性濾筒55中之活性細胞(例如，C3A細胞)的類型及數量、經過再循環迴路50之UF流率及其它系統參數之函數。例如，在某些採用C3A細胞之實施例中，充氧器54可實施於諸如由Sorin製造之Monolyth M(TM)充氧器中。

類似地，加熱室59可包含或使用此項技術中已知且一般有效保持用於充氧器54、活性濾筒55及儲集器52的選定環境操作條件之任何數量的環境控制設備。例如，某些實施例可獲益於保持前述系統組件於恆溫37°C下或在接近該溫度之預定或特定範圍內。應瞭解最適溫度、溫度範圍及由此而來之可接受的偏差可受到活性濾筒55中所實施之活性細胞的類型及數量、周圍條件及經過再循環泵53之總UF流率、活性濾筒55中進行的治療或處理性能及特徵、及類似狀況之影響。在某些實施例中，再循環迴路50併入由B. Braun製造的Certomat(TM)加熱室設備。

如上所述，再循環迴路50可併入一或多種活性濾筒55，其中各濾筒可實施於或包含中空纖維過濾器。因此，各活性濾筒55可包含採用半透膜之中空纖維束。在ECS中活性細胞圍繞該等纖維，當UF循環經過ICS時可利用一或多種活性細胞以藉由選定方式來處理UF。可選擇活性濾筒55中有助於處理之活性細胞的特徵、數量、密度及遺傳組成作

為其中採用再循環迴路50之系統10的總體功能之函數。如本文所述，尤其視系統10之所要效用及需要移除或處理之污染物的性質而定，系統10及再循環迴路50之一示範性實施例併入C3A細胞，但存在其它替代物。

在某些實施例中，中空纖維活性濾筒55可具有(例如)大於70,000道爾頓之標稱分子量截斷，允許中等分子量之分子諸如白蛋白透過薄膜。C3A或其它活性細胞所產生的大分子可能擴散至在ICS中循環的UF中；類似地，白蛋白載運毒素能夠自ICS擴散至填滿ECS之活性細胞。當活性濾筒55包含一個以上的上述機械時，可採用(例如)並聯或串聯之多重濾筒。

在臨床或治療處理期間，可經中空纖維濾筒內腔(ICS)抽吸UF，允許來自UF之毒素、營養素、葡萄糖及溶解氧經薄膜擴散至ECS，在此活性細胞可將其代謝。代謝物連同白蛋白及由細胞產生的其它蛋白質一起可經薄膜擴散回到UF而回流至患者。

如圖3所示，經處理之UF可回流至儲集器52。在彼方面，注意到經過血液控制單元20及再循環迴路50之相對流率不必相等。儲集器52可收集由UF泵22輸送來的未經處理之UF以及已通過活性濾筒55的經處理之UF。視需要，所示儲集器52之實施可得到與經過血液迴路之流率相比更高或更低之經過再循環迴路50之流率，然而UF可以適當流率自再循環迴路50下游供給至患者。

在系統10之操作過程中，來自儲集器52之UF可在再引入

至血液迴路之前通過一或多個額外過濾器56或過濾器串。在某些實施例中，三個流線(即串聯排列)細胞過濾器可採用(例如)孔徑約0.45 μm 之薄膜。額外的過濾器56可提供安全裝置以預防可能傳輸C3A或其它活性細胞至患者；因此，一般可選擇額外的過濾器56所用薄膜孔徑作為活性濾筒55中所用細胞之類型或其它需要過濾之污染物的性能及平均尺寸之函數。額外的過濾器56可立即置於圖3所示之再循環迴路50及血液迴路的結合點上游。

在再循環迴路50結合系統10之操作中，UF可在一連串的活性濾筒55中循環，在某些實施例中，該等活性濾筒包含有效完成一或多種選定的治療處理之C3A細胞或其它活性細胞。在活性濾筒55內，UF通過各自包含半透膜之中空纖維束的ICS。C3A或其它活性細胞可置放於活性濾筒55的ECS中。半透膜纖維允許選定的大分子及其它細胞產物諸如白蛋白、轉鐵蛋白、 α -1-抗胰蛋白酶、 α -胎兒蛋白及其它類似物通過(例如，自活性細胞至UF)。同時半透膜纖維允許來自UF之毒素及代謝必需物(諸如葡萄糖及氧)通過並至活性細胞中。

在活性濾筒55中循環且在儲集器52內沉積之後，UF可受到如上所述諸如額外過濾器56之額外過濾，額外過濾可包含採用三或三個以上之0.45 μm 流線細胞過濾器。UF可接著與患者血液的細胞組份在血液迴路中重組。如上所述重組的全血及UF可經過大體上以閥總成24調節之雙內腔導管回輸至患者。可在由系統10及利用活性濾筒55之再循環迴路

促進的治療期間連續保持前述循環策略。

如上所述且涵蓋於此，C3A細胞株為人類肝母細胞瘤細胞系HepG2之次純系，且一般得自美國菌種保藏中心(ATCC)。親本細胞株HepG2來源於1975年在Philadelphia, Pennsylvania, USA自一來自阿根廷的15歲高加索男性所切離的肝母細胞瘤。例如，此親本細胞株之某些次純系諸如C3A呈現如高白蛋白產生、 α -胎兒蛋白(AFP)產生及在無血清培養基中生長之特異性肝臟功能能力。C3A細胞株已證明該特異性肝臟功能，且在此僅以實例來描述而非加以限制。在彼方面，注意到系統10、再循環迴路50及其各自組件之利用在本文中僅以實例加以描述；彼等熟習此項技術者將認識到所揭示之系統及方法可促進上下文中之解毒及治療處理而非肝臟治療。不欲將本揭示內容受限於任何實施任何特定細胞株之特定應用。

再循環迴路50可進一步包含圖3中所示之各種其它組件。例如，閥總成62及65可預防回流且分別提供再循環泵53之吸力面及壓力面的可調節流率。如上所述，某些實施例可採用動態激活的閥總成，其可經選擇性地調節以準確控制流率；諸如溫度、壓力之適當的感應器或流量計及相關電子設備及控制硬體係為了清楚而在圖3中省略。彼等熟習此項技術者應瞭解各種技術及流動控制裝置為一般已知的且包含於本文中。

啟動儲集器63可提供必需流體以灌注(例如)再循環泵53及活性濾筒55(若需要)以及構成再循環迴路50之導管或管

道；在彼方面，例如，可在活性濾筒55下游提供收集儲集器64以在治療之前收集啟動流體或充入再循環迴路50用於維持。此外，詳言之，可藉由安置於再循環迴路50各種位置的閘門、快斷耦合或其它流動限制機械來促進諸如再循環泵53及活性濾筒55之各種組件的維持或置換。在某些實施例中，活性濾筒55上游及下游兩側之快斷耦合可促進維持且顯著有利於系統之靈活性。當活性濾筒55可迅速且容易地自再循環迴路50分離時，可響應效率降解、處理策略的修改或其它因素來選擇性地插入或取代額外或置換之活性濾筒55。

如上所述，系統10中各組件之個別或組合的性能說明書可經特殊選擇以支持活性濾筒55內治療細胞之生物、化學或其它功能，以便使血液及UF以選定的流率在管道中循環，且最終提供所選定的治療。因此，各組件之功能特徵可受到關於系統10之其它態樣之設計選擇的影響。

例如，支持適當治療過程的連續透析型機器為上述B. Braun Diapact(TM) CRRT機，其可提供充分靈活性以滿足關於血液控制單元20之各種系統要求。在某些實施例中，例如，在治療中血液泵21可經組態以使血液以約200 mL/min之流率有效自患者循環經過UFG 40再回流至患者，而UF泵22可在治療中以約20 mL/min之流率自UFG 40傳遞UF至再循環迴路50。經處理之UF可與全血重組而用於以約20 mL/min之流率回流至患者。

如上所述，連續肝素注入(由肝素注入泵30提供)可用於

提供肝素或另一適當的抗凝劑至系統10之血液迴路中。給定上述流率，Harvard Ohmeda雙注射泵可提供適當的肝素流率。肝素可以恆定速度立即注入在併入(例如)圖1及2所示之Diapact(TM) CRRT機之血液泵下游的血液迴路中。在某些實施例中，可以定期繪製的Partial Thromboplastin Times (PTT)來監測抗凝程度。一旦治療開始，浮動量表演算法可測定肝素劑量及如上所詳述之注入速率，其可經動態修改，例如，藉由適當的感應器、致動器及電子控制器來促進。

如上所詳述，UFG 40可實施空白中空纖維濾筒(即一不含有C3A及其它活性細胞之濾筒)以有效自UF分離血液之細胞組份。中空纖維一般含有具有大於約70,000道爾頓之標稱分子量截斷之半透膜。在某些實施例中，ICS中之總流體體積可接近約95 mL，而ECS中之總流體體積可為約130 mL。

基於前述之系統要求，在治療過程中Harvard Ohmeda雙注射泵可實施作為葡萄糖泵51用於保持經計算之連續葡萄糖注入以提供足夠葡萄糖含量至活性濾筒55內的細胞。例如，如圖2及3中所示葡萄糖可以恆定速率注入至與再循環迴路50連接處上游的UF管線中。一旦治療開始，浮動量表演算法可測定如上文所詳述可經動態修改之葡萄糖注入速率，例如，該速率可由由適當感應器、致動器及電子控制器來促進。

上述Watson Marlow蠕動泵可實施作為再循環泵53，用於提供來自儲集器52之恆定UF流，經過充氧器54及活性濾筒

55後回流至儲集器52。該泵可提供足夠流率以供給適當營養素及充氧作用而維持活性濾筒55內的細胞；在上述系統參數的狀況下，此UF流之流率可為約2 L/min。因此，可以實施能在相同操作條件下提供該流率之任何泵。

操作中，薄膜充氧器54可定位於再循環迴路內活性濾筒55上游處以確保在治療過程中供給充足的氧氣至活性細胞。根據某些實施例，充氧器54之總流體體積可接近約300 mL。應瞭解氣體流量計(未顯示)可耦合於氣體供給與充氧器54之間；如此項技術中一般已知，該氣體流量計可有助於傳遞至充氧器54的氧量之調節，從而確保充足的充氧作用以維持保持於活性濾筒55內之治療性活性細胞。

在使用C3A細胞用於治療的某些實施例操作中，C3A細胞可包含於活性濾筒55內中空纖維薄膜壁外側之ECS中；薄膜孔徑可經選擇以使在治療過程中C3A細胞脫離活性濾筒55的可能性極低。然而，在治療中為了添加額外的安全措施，若干(例如，三或三個以上連續耦合)0.45 μm Whatman Polycap TC串聯細胞過濾器可置放於UF回流管線中，即緊接經處理之UF與靜脈回流迴路重組點的上游。各過濾器的總流體體積可為約75 mL。

可設計系統10以提供連續治療；因此，可在系統10中之各位置提供一或多個輔助電池或其它無間斷電源。適當的備用電池系統之實例包含Clary & ONEAC 1300，其可在操作過程中提供無間斷電源至所有系統組件(例如，泵21、22、30、51及53)歷時約40分鐘。此外或另一選擇為，可分

別為系統10之各動力組件提供無間斷電源。

系統10一般包含構成血液迴路及再循環迴路50之導管或管道區段。除了如上所述的導管或其它適合的管道之外，收集袋或儲集器64、63可併入迴路中以(例如)在患者使用之前收集啟動及運輸溶液，或促進系統維護。在彼方面，血液迴路及再循環迴路50中所用的導管一般可根據已知材料及技術來實施以供給適用於治療或臨床之管道。

圖4A為說明體外過濾及解毒方法之一實施例的整體操作之簡化流程圖。圖4A中描述的過程可藉由圖1及2中說明的各種組件或其適當組合來簡化。最初，血液之體外過濾及解毒的方法可如方框411所示抽取患者血液開始。可使用此項技術中一般已知的各種設備或裝置諸如雙內腔導管來抽取血液。

如方框412所示，自全血的細胞組份中分離UF可由諸如圖1及2中說明的UFG 40之超濾液產生器來簡化。如上所詳述特別參照圖2，UFG 40可併入血液控制單元20中，或可獨立地實施；在前述任一實施例中，可藉由血液泵21使全血自患者傳遞至UFG 40，同時可藉由專用UF泵22經過UFG之半透膜抽取UF。儘管未在圖4A中特別說明，但自前述圖1-3的討論及檢驗中應瞭解流經UFG 40之全血細胞組份可(例如)經過上述雙內腔導管的靜脈入口回流至患者。

不含全血細胞組份之循環或經處理之UF(方框413)可由諸如詳細參照圖3所說明及描述之再循環迴路來促進。特定言之，如方框413中所涵蓋的經處理之UF一般包含UF在中

空纖維過濾器之ECS內含有或包含C3A或其它活性細胞之一或多個活性濾筒中循環。

例如，如方框414所示重組經處理之UF與全血細胞組份可利用或涉及簡易閥總成或流體管道連接。如大體上參照圖1-3所說明及描述，方框414中之重組操作一般表示自再循環迴路50再引入經處理之UF至血液迴路，途中經過血液控制單元20。在某些實施例中，細胞組份及經處理之UF可以選定速率重組，該速率係經計算作為全血回輸至患者之所要速率的函數。

如方框415所示回輸全血至患者可涉及利用閥總成或進一步根據患者身體狀況及內部血壓要求來調節流率。如上所述，方框415中的回輸操作可採用或包含某些或所有下列特徵或硬體：能精確控制壓力或調節流率的可動態調節之閥總成；預防上游壓力變化而使血流方向逆轉的安全閥或回流限制器；及氣泡偵測及移除設備或裝置。

圖4B為說明超濾液處理方法之一實施例的整體操作之簡化流程圖。例如，圖4B中所描述的過程係關於再循環迴路50之操作，且因此可由圖3中說明的各種組件或其適當的組合來簡化。根據圖4B之方法處理UF一般係與圖4A中方框413描述的操作有關。

在彼方面，如方框421中所示經過薄膜抽取UF可表示以(例如)UFG 40來產生UF之一態樣；因此，方框421之抽取操作亦可與圖4A中方框412的分離操作有關。為清楚及完整起見，方框421之過程係包含於圖4B中。

在上述超濾之後，可檢查或分析UF以免滲漏。特定言之，可在UFG 40下游之UF管線內定位圖2之血液測漏儀23。方框422所示之檢查滲漏及方框423之結果一般包含分析UFG 40下游UF之組成及識別UF流體中存在的全血或溶血。如上所述，UF中存在的該全血或其它細胞成份可表明需要置換、清除或進一步維護(方框432)實施於UFG 40中的中空纖維濾筒。

如方框423所示，可提供輸入再循環迴路50之未經處理之UF至儲集器52。如上所述，實質上流體之注入(方框424)可表示引入葡萄糖或其它營養素、肝素或其它抗凝劑、或其它流體至再循環。應瞭解方框424所描述之操作可(例如)在方框422或423之前或在圖4B之實施例的別處發生。在彼方面，一種以上流體之注入可發生於圖3中再循環迴路50之選定位置(及由此在圖4B的各處)，需視待注入流體之類型及數量、保持於活性濾筒中的活性細胞之性質及需要、UF經過迴路的總流率及其它系統參數而定。

類似地，方框411處啟動溶液之引入及方框427處啟動溶液之收集可發生於圖4B所示處或別處，例如，視需要啟動之特定系統組件而定。若(例如)圖3實施例中儲集器52需要啟動，則方框411處之啟動可在提供UF至方框423處的儲集器52之前發生。能方框427處啟動收集之閥總成、快斷耦合、收集袋或其它設備可選擇性地定位於再循環迴路50而作為系統組件之特定排列或相對定向之函數。因此，視需要啟動之系統組件(例如，泵53、充氧器54及活性濾筒55)

的數量及相對位置而定，方框441及方框427之操作可在圖4B實施例中複製或重定位。

UF可在方框425處經充氧及方框426處處理。方框425中充氧過程之各種態樣(例如，壓力、任何空氣/氣體混合物之局部壓力及組成、注入速率及其類似物)可受到諸如C3A細胞之活性細胞的數量、密度、性質及功能的影響，該等活性細胞係保持於活性濾筒內且於方框426處實施處理過程。在彼方面，處理或解毒UF一般可在方框426處之活性濾筒中發生。如上詳述，與方框426有關之操作特徵及特殊化學、生物及其它過程可受到系統10(即所需治療的類型)之預期總體操作的影響，且可根據再循環迴路50中實施的特定硬體組件來進行選擇性調節、控制或進一步進行選擇性操作。

經處理之UF可回流至方框428中所示及上文所詳細描述的儲集器52。提供(方框423)及回輸(方框428)UF至再循環迴路50兩端的該儲集器或其它流體容器可允許或使處理UF之系統及方法以與治療系統10之血液迴路中所保持之流率不同的流率來操作。

在重組經處理之UF與方框414處的細胞血液組份之前，可在方框429處進行額外的過濾。在上述某些實施例中，方框429處之過濾可包括使UF經過一或多個串聯(即成串排列)的細胞過濾器，各過濾器具有(例如)約0.45 μm 之薄膜孔徑。此外或另一選擇為，方框429處的過濾可包含使UF經過具有極小孔徑(例如，0.1-0.2 μm)之中空纖維濾筒、氮收集

器、木炭過濾器、機械過濾器及其類似物。選擇用於方框429處操作的特定硬體或過濾設備一般可受到活性濾筒55所用細胞類型或需要過濾的其它污染物之性質及平均尺寸的影響或指示。方框429處的過濾可在緊接再循環迴路50與圖3所示之血液迴路的結合點上游處發生。應瞭解未在方框429處經處理及回輸至患者的UF可如迴路所示自方框428再循環回流至方框423而用於額外處理。

圖5為說明再循環迴路之另一實施例的簡化結構圖。可結合如上參照圖1及2所說明及描述之系統10來實施圖5之實施例。在彼方面，圖5中所示的各種元件一般對應於彼等於上文中參照圖3所詳述的元件，且可包含、實施於或併入某些或全部上述功能及結構或操作特徵。詳言之，關於圖3及5，相同的參照數字一般表示相同、類似或相等組件，該等組件體現了前述特性及下述額外的特徵或態樣。

例如，關於圖5說明的組件及圖5中再循環迴路50所用的系統10，例如，血液控制單元20、泵30及51、額外的過濾器56及UFG 40，及閥總成61及24一般可對應於彼等先前所描述者，且可如上所詳述來大體上操作。如上所述，若需要，充氧器54與活性濾筒群55之位置可視情況交換。

儘管特定優勢可伴隨圖5配置中該改良UFG 40之實施，但可提供經改良之UFG 40用於圖3或圖5之再循環迴路50。詳言之，UFG 40可併入或包含具有高薄膜滲透性之合成纖維(例如，聚砜或其等效物)；該等纖維可促進蛋白(尤其為具有分子量約68,000道爾頓之白蛋白)透過半透膜之轉移增加

或改善。因此，經改良之UFG 40可允許白蛋白更有效地自全血轉移至UF中。在某些實施例中，UFG 40中此有效白蛋白轉移可導致更大量的可得到之白蛋白轉移至活性濾筒55中的治療細胞中。已知多種毒素可結合至白蛋白，且經改良後包含聚矽纖維之UFG 40可允許該等白蛋白結合毒素轉移至活性治療細胞的速率更高。另外，UFG 40可預防大量(例如，低於10%)血纖維蛋白原(具有約340,000道爾頓之分子量)自全血經過薄膜輸送至UF。在一示範性實施例中，可使用獲自Minntech Corp.之聚矽UFG及0.2微米之濾筒。

除了與經改良之UFG 40材料及標的特殊蛋白的纖維滲透性相容之外，圖5之再循環迴路50可提供或併入某些或所有下列改進之處：較好的中空纖維濾筒材料及較適當的纖維孔隙率；利用標記歐共體(CE)之組件；資料獲取、整合、儲存及報告，以及實時或接近實時顯示活性濾筒代謝資料；建立或初始化期間減少污染物的風險；系統組件之開放配置；及更有效的過濾組態及設計。

在圖5之再循環迴路50之輸入處可在葡萄糖注入泵51上游之UF管線處實施解毒裝置59。應瞭解(例如)視UF經過再循環泵53之所要操作流率、活性濾筒55中所用活性治療細胞之類型及數量及其它因素而定解毒裝置59可置放於再循環迴路50的別處。在某些實施例中，解毒裝置59可位於回流管線中，意即插入過濾器79及血液迴路結合點之間。例如，一或多種解毒裝置D可視情況如圖5所示來置放。另外，熱交換器可置放於血液回流管線中以在注入患者之前加溫

經處理之全血。來自 COBE CV(例如，型號 CSC14)之心臟麻痺熱交換器可滿足系統要求。

參照圖 3 之上述儲集器 52 可由一或多種中空纖維過濾器 79 來強化或(如示範性圖 5 配置中)置換。在某些實施例中，過濾器 79 可包含具有孔徑介於 0.1 及 0.2 μm 之間的薄膜(例如，以捕獲微生物)，且可提供類似於儲集器 52 容量(例如，約 200 mL)之 UF 流體體積，如上所述容納或允許血液迴路與再循環迴路 50 間的不同流率。

如圖 3 之實施例，圖 5 之再循環迴路 50 可包括一或多種於再循環泵 53 上游之啟動儲集器 63，以在治療初始或解毒處理前提供適當的啟動流體或流體組合。類似地，一或多種收集袋或儲集器 64 可收集(例如)啟動流體或允許一或多種再循環迴路 50 之組件經沖洗而用於維護。

如上所述，再循環泵 53 可為非歐共體標記的蠕動或滾筒泵。或者，離心泵可提供更安全的再循環流(即很少或無超壓且因此較低的管道爆裂風險)而無需捨棄操作之精確度或簡易性。在彼方面，至少三種當前可購得之歐共體標記之離心泵可滿足系統要求：COBE CV(Revolution)、Terumo Medical(Sarns Centrifugal System)及 Medtronic(Bio-Pump)。前述泵中之各泵配備有備用電池及磁力耦合的無菌泵頭。

在再循環泵 53 之壓力側(即下游)，圖 5 之配置併入與充氧器 54 結合之熱交換器 71。在某些實施例中，例如，加熱單元 72 諸如水浴及體外薄膜充氧(ECMO)加熱設備可與熱交換器 71 耦合，使得或促進再循環迴路 50 保持活性濾筒 55 中

UF之溫度在 37°C 下或接近 37°C 。因此，充氧器54、熱交換器71及加熱單元72一般可置換圖3組態中所實施的加熱室59。經批准用於醫學或臨床之各種ECMO加熱器一般可得自(例如)Cincinnati Sub-Zero及Terumo Medical。

另外，應注意絕緣可維持再循環迴路50中UF在適當或需要的溫度下，或在指定的溫度範圍內。例如，可移動的絕緣層可塗覆於活性濾筒55及充氧器54與活性濾筒55間的管道及導管，以及再循環迴路50的別處。

充氧器54可耦合至氣體摻合單元73，其可實施作為或包含醫學級別氣體之摻合裝置，以有效提供氣體至充氧器54。醫學級別氣體摻合器73之添加可提供對總氣流及氧或 FiO_2 之百分率兩者的同時控制，即氧濃度可在氣體摻合器73之能力之內選擇性地調節至所要位準。經由實例，經核准之醫學級別氣體摻合器一般得自Sechrist Industries。

關於資料獲取及分析，一或多個串聯血氣分析器74及75可在濾筒串55之上游或下游(或其兩者)實施。當兩個氣體分析器74、75如圖5說明來排列時，氧及pH在活性濾筒55上游及下游兩側之差別可提供治療期間隨著時間地治療細胞功能之重要量測。自系統10抽取的樣本可與未串聯或參照量測進行對照以評估瞬時位準及示蹤氧與pH隨著時間地差別。該等量測及對照可使用圖5之配置(即多個串聯分析器74、75)實時進行。或者，可使用具有兩組流通探查室之單一串聯分析器。經由實例，滿足再循環迴路50要求之經核准之分析器系統為得自Terumo Medical之CDI 500設備。

在圖5的配置中，視待注入UF之物質的用途及功能特徵而定，可在活性濾筒群55下游提供輸入或注入口76；或者，可置此口於活性濾筒55上游，或甚至(例如)在充氧器54之上游。在彼方面，應注意在特定情況下，一個以上注入口76可為適當或需要的。在某些示範性實施例中，注入口76可允許引入選定的促進劑或誘導劑以有效增強或加速活性濾筒55中進行的處理(即治療或解毒過程)。例如，可選擇該等促進劑或誘導劑之類型、性質及化學組成作為活性濾筒55中所支持的活性細胞之函數。在彼方面，各種促進劑一般為熟習此項技術者所知且可有效增強治療細胞之活性。

在圖5之活性濾筒群55中，纖維可為(例如)具有約0.2 μm 孔隙率之合成纖維諸如上述聚砜纖維。諸如聚砜之合成纖維可提供相對於纖維素纖維之更佳的耐久性及生物相容性。較高孔隙率之薄膜亦可允許大體上所有分子(包括較大蛋白)在活性濾筒55之ECS中的UF與活性細胞之間經過。如圖5所示，活性濾筒55可包含平行或成串排列之過濾器群。

參照圖3(即具有約0.45 μm 孔徑之串聯囊型過濾器)之上述額外的過濾器56可由一種具有約0.1-0.2 μm 孔徑之中空纖維濾筒及一種具有類似孔徑之囊型過濾器來置換。甚至具有較緊密孔之中空纖維單元可導致更低的後壓力，此係由於表面積明顯增加(例如，2.0 m^2 相對於具有表面積約0.005 m^2 之囊型過濾器)。此組態不僅可預防再循環迴路50中存在的污染物透過至患者血液管線，且亦延長治療期間過濾器轉換間的時間。例如，適合的中空纖維濾筒一般可

得自 Minntech Corp. 及 Spectrum Laboratories。

如上所述，解毒裝置 59 可安置或定位與額外過濾器 56 類似的位置上。在彼方面，額外過濾器 56 可包含或併入一或多種解毒裝置 59、氣收集器或類似的機械或化學過濾裝置，其為熟習此項技術者一般已知，或根據已知原理開發及實施。

圖 5 之設計可降低再循環迴路 50 所要的分離導管區段之數量，且因此簡化構造及建立。所有導管及組件可一起消毒，且可降低建立期間的污染風險。如圖 3 之實施例中，可將活性濾筒 55 捆紮或群集在一起，且活性濾筒群 55 之上游及下游兩側的單個快斷可有利於維護及置換。

圖 6 為說明體外過濾及解毒方法之另一實施例的整體操作簡化流程圖。圖 6 所描述之過程係關於(例如)再循環迴路之操作，且因此可由圖 5 中說明的各種組件或其適當組合來簡化。根據圖 6 之方法經處理之 UF 一般係關於圖 4A 中方框 413 所描述的操作。

在彼方面，如方框 611 所示經薄膜抽取 UF 可表示諸如以 UFG 40 而產生 UF 之一態樣；因此，方框 611 之抽取操作亦可與圖 4A 中方框 412 的分離操作有關。為了清楚及完整，圖 6 中包括方框 611 之過程。方框 612 及 632 描述之操作及方框 631 之結果一般可對應於上文參照圖 4B 所說明及描述之類似標記方框。

現參照圖 5 及 6 兩者，可提供輸入再循環迴路 50 之未經處理之 UF 至方框 613 所示之中空纖維過濾器 79。流體之注入

(方框614)可表示葡萄糖或其它營養素、肝素或其它抗凝劑、促進劑、增強劑或如上所述大體上進入再循環的其它流體之引入。應瞭解方框614描述的操作可發生於圖6之實施例中的別處，表示圖5之再循環迴路50內的選定位置；諸如方框614所代表的流體注入之方法及位置可視注入流體之類型及數量、保持於活性濾筒內的活性細胞之性質及要求、UF經過迴路之總流率及其它系統參數而定。

類似地，方框617處引入啟動溶液(圖6中未顯示)及收集啟動溶液(例如)視需要啟動的特定系統組件而定發生於圖6所示處或別處。例如，若圖5實施例中過濾器79需要啟動，則啟動可在其上游發生；另外，方框617處啟動收集可選擇性定位於再循環迴路50而作為系統組件之特定排列或相對定位之函數。

UF可在方框615處充氧且在方框616處經處理。在方框615處的充氧過程之各種態樣(例如，壓力、任何空氣/氣體混合物之局部壓力及組成、注入速率及其類似物)可受到活性細胞(例如，C3A細胞)之數量、密度、性質及功能的影響，該等活性細胞係保持於活性濾筒內且於方框616處執行處理過程。例如，在圖5之配置中，方框615處之充氧操作可包含根據氣體摻合器之選定條件或參數來接收氣態輸入物，且可與使用熱交換器71及ECMO加熱設備72來加熱UF結合發生。

處理或解毒UF一般可發生在方框616處之活性濾筒中。如上所詳述，與方框616有關的操作特徵及特殊化學、生物

及其它過程可受到除了其它因素之外的以下因素之影響：引入再循環迴路50中之促進劑或增強劑；系統10之所要總體操作(即所需處理之類型)；諸如再循環泵53之系統組件的操作參數等等。方框616處之治療過程可根據再循環迴路50中實施的特定硬體組件而進行選擇性地調節、控制或進一步地操作。

如上所述參照圖5之再循環迴路50，一或多種資料獲取及分析組件可併入流中。例如，當串聯血氣分析器74及75實施於濾筒群55的上游及下游時，分析操作可在方框616之處理之前及之後執行。在該實施例中，處理過程上及下游兩側的氧及pH之差別可提供治療期間隨著時間地治療細胞功能之重要量測。該等量測、對照及隨後的資料處理操作可在系統診斷應用及確定方框616中處理之功效或完整性兩者中具有效用。亦可獲得及分析貫穿系統之相關於流率、溫度及壓力的資料。

經處理之UF可回流至方框618處所示及上文詳述之中空纖維過濾器79。方框613處提供及方框618處回輸UF至再循環迴路50兩端的過濾器79可允許或使得處理UF之系統及方法以與處理系統10之血液迴路中所保持之流率不同的流率來操作。

在方框414處重組經處理之UF與細胞血液組份之前，可方框619處進行額外的過濾。在上述的某些實施例中，方框619處之過濾可包括使UF經過一或多個串聯細胞過濾器、中空纖維濾筒、氮收集器、木炭過濾器、機械過濾器等等。

未在方框619處經處理且未回輸至患者之UF可經再循環而用於進一步處理，如自方框618回流至方框613之迴路所示。

彼等熟習此項技術者將瞭解，圖4B及6中說明的操作順序係僅以舉例方式提供且不排除其它可能性。特定言之，不欲自任何限制的角度來理解本揭示內容中關於圖4B及6中所描述事件之順序或次序。

已參照特定實施例僅以舉例方式而未加以限制地詳細說明及描述本發明。彼等熟習此項技術者應瞭解，對所述各種示範性實施例之修改應在本揭示內容之範疇內且涵蓋於此。因此，希望將本發明視為僅受限於附加之專利申請範圍的範疇內。

【圖式簡單說明】

圖1為說明體外過濾及解毒系統之一實施例的簡化結構圖。

圖2為說明有效與再循環迴路連接的血液控制單元之一實施例的簡化結構圖。

圖3為說明再循環迴路之一實施例的簡化結構圖。

圖4A為說明體外過濾及解毒方法之一實施例的整體操作之簡化流程圖。

圖4B為說明超濾液處理方法之一實施例的整體操作之簡化流程圖。

圖5為說明再循環迴路之另一實施例的簡化結構圖。

圖6為說明體外過濾及解毒方法之另一實施例的整體操作之簡化流程圖。

【主要元件符號說明】

10	系統
20	血液控制單元
21	血液泵
22	UF泵
23	血液測漏儀
24	閥總成
30	肝素泵
40	UFG
41、42	管線
50	再循環迴路
51	葡萄糖泵
52	儲集器
53	再循環泵
54	充氧器
55	活性濾筒
56	額外過濾器
59	加熱室
61、62	閥總成
63	啟動儲集器
64	收集儲集器
65	閥總成
71	熱交換器
72	ECMO加熱器

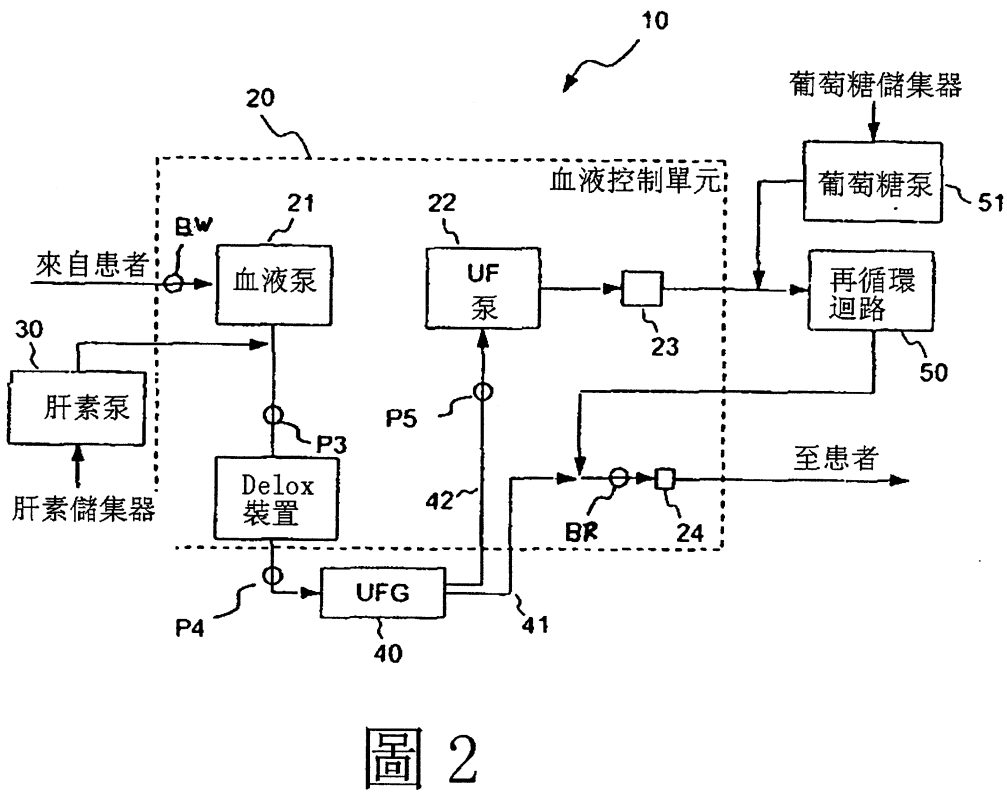
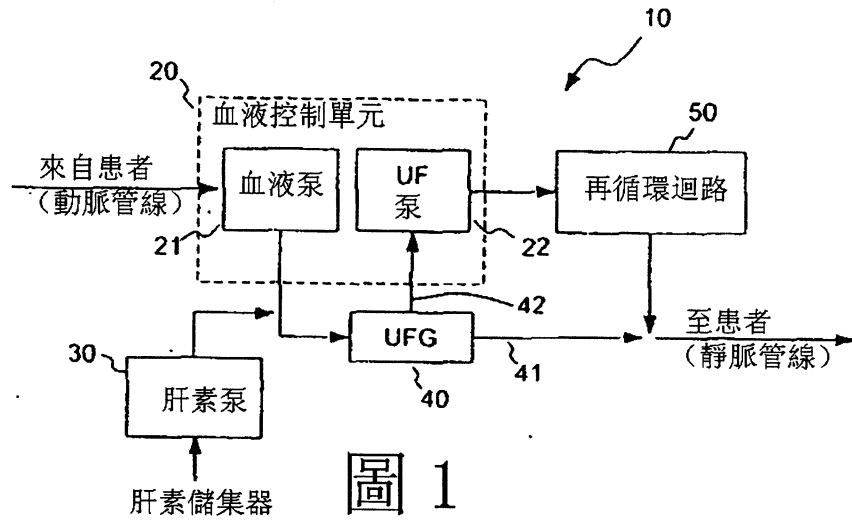
- 73 氣體摻合器
- 74、75 血氣分析器
- 76 注入口
- 79 中空纖維過濾器

五、中文發明摘要：

本發明係關於體外過濾與解毒系統及方法，其通常包含自血液細胞組份分離超濾液、在再循環迴路中處理不含細胞組份之超濾液、重組經處理之超濾液及細胞組份且將全血回輸至患者。再循環迴路通常包含一活性濾筒，其包括有效完成選擇性處理的活性細胞；在某些實施例中，該等活性細胞為C3A細胞株。

六、英文發明摘要：

十一、圖式：



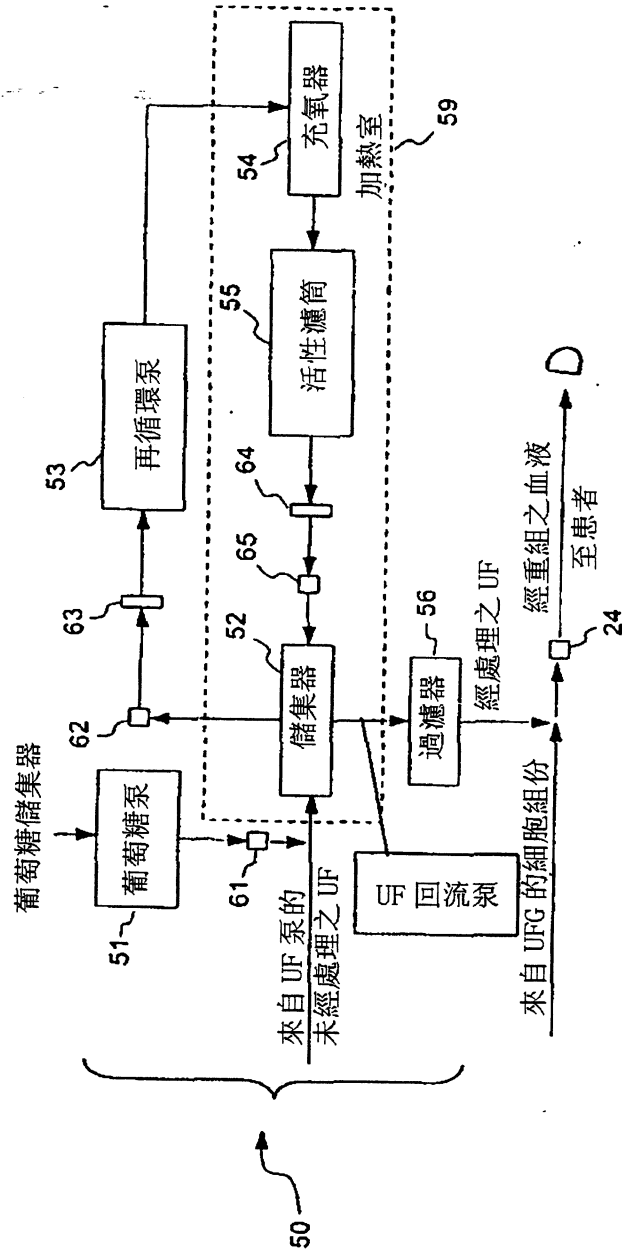


圖 3

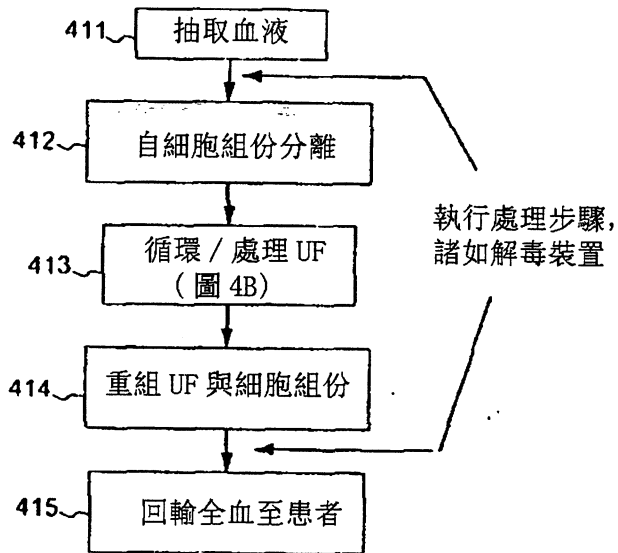


圖 4A

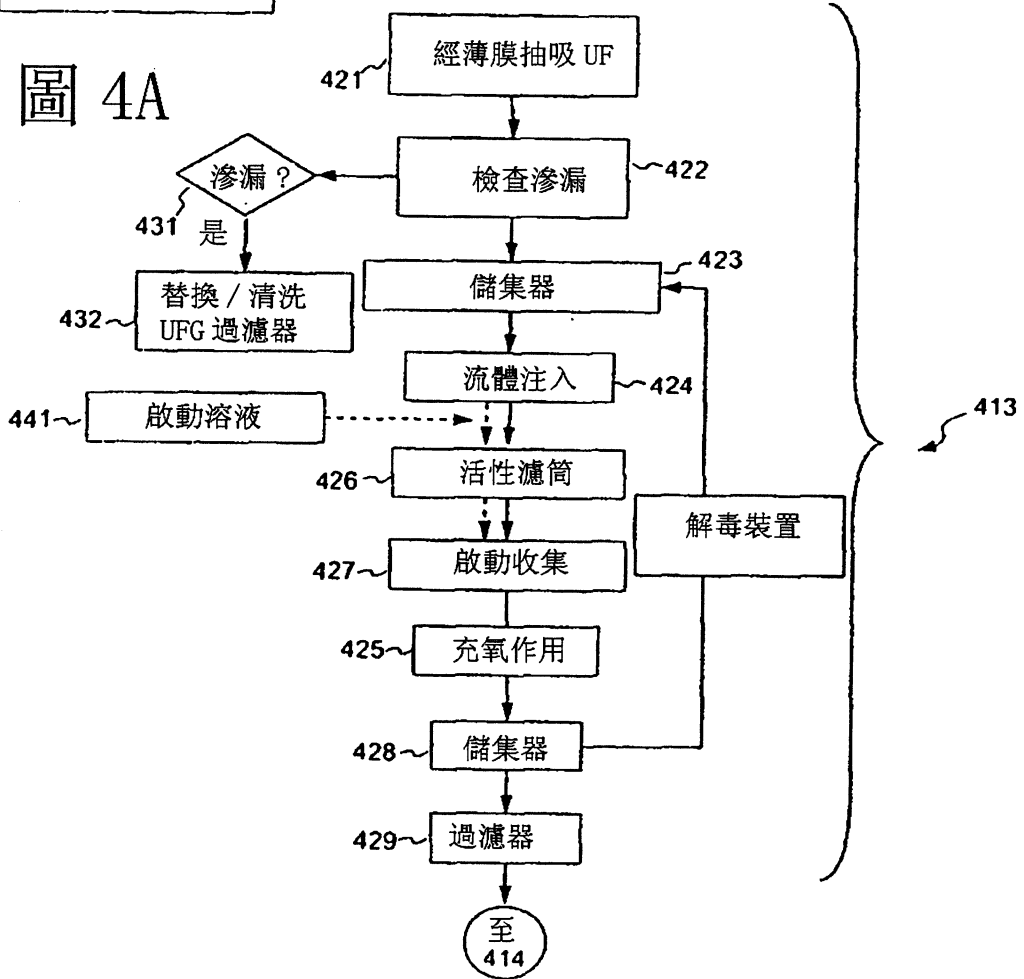


圖 4B

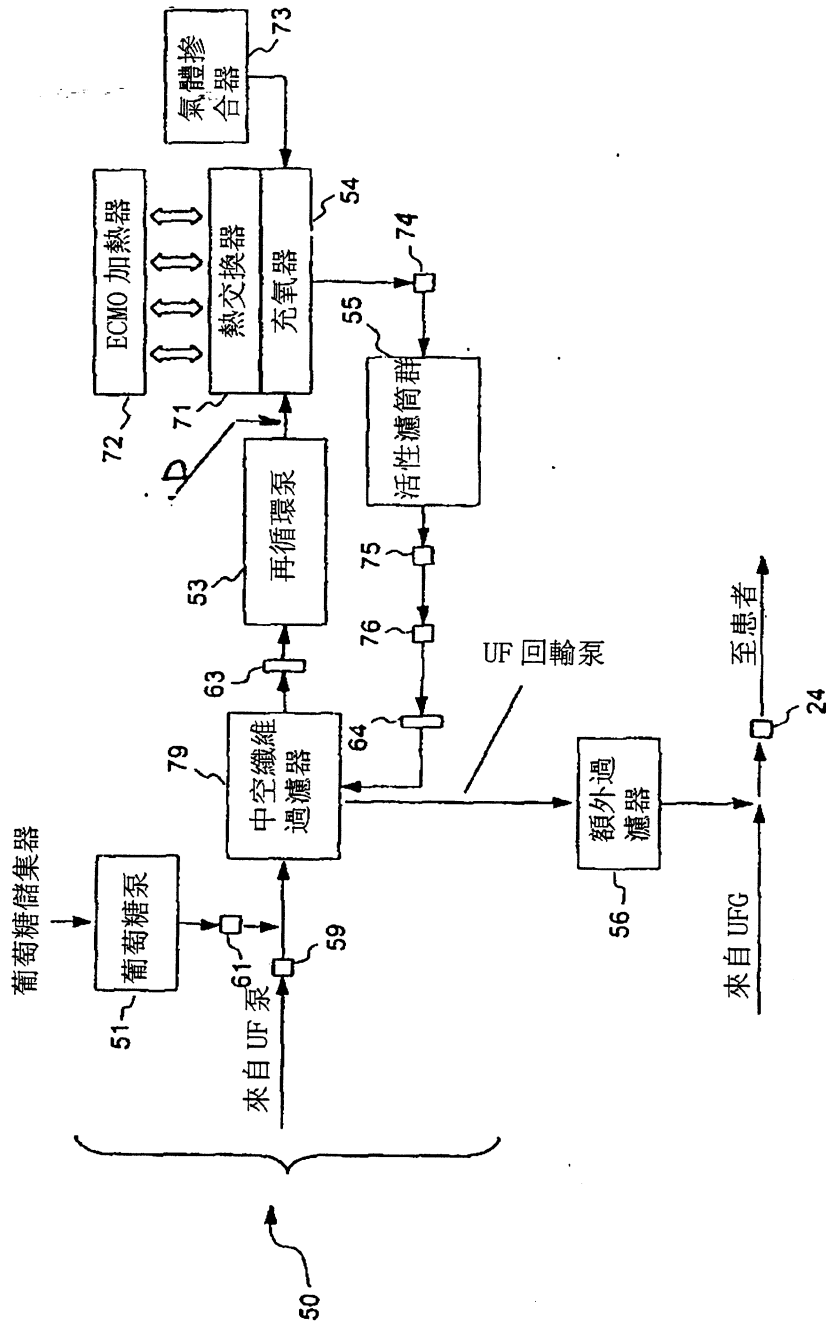


圖 5

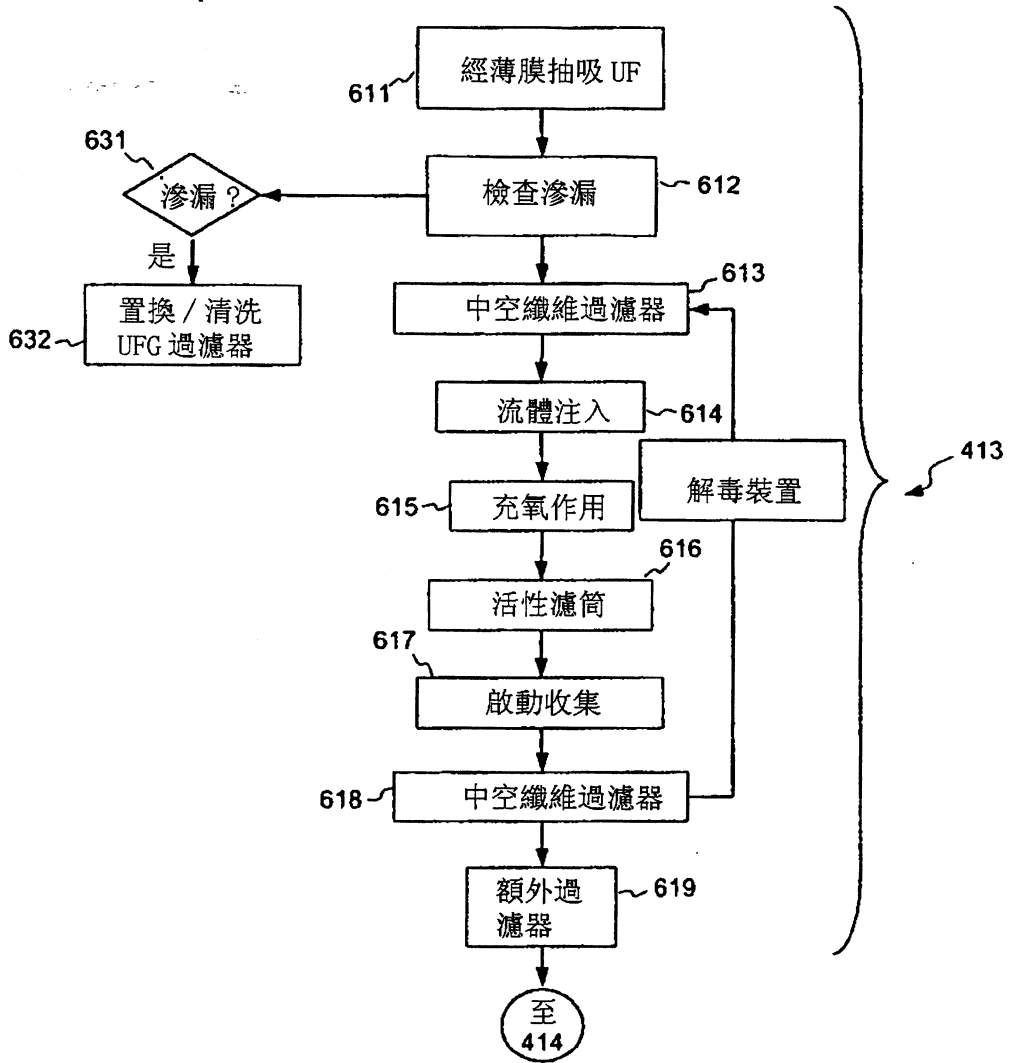


圖 6



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

10	系統
20	血液控制單元
21	血液泵
22	UF 泵
30	肝素泵
40	UFG
41、42	管線
50	再循環迴路

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

十、申請專利範圍：

1. 一種體外過濾及解毒方法，其包含：
 - (a) 抽取一患者之血液；
 - (b) 自該血液之細胞組份分離超濾液流體；
 - (c) 在一再循環迴路中處理不含該等細胞組份之該超濾液，其中該處理包含在一包含活性細胞之活性濾筒中循環該超濾液，該等活性細胞有效完成選擇性處理該超濾液；
 - (d) 重組經處理之超濾液與該等細胞組份；及
 - (e) 將包含該超濾液及該等細胞組份之全血回輸至該患者。
2. 如請求項1之方法，其進一步包含在該分離操作之後分析該超濾液之組成。
3. 如請求項1之方法，其中該抽取操作包含利用一雙內腔導管之一第一內腔，且其中該回輸操作包含利用該雙內腔導管之一第二內腔。
4. 如請求項1之方法，其中該抽取操作包含利用一血液泵，該血液泵係有效使該患者之血液循環經過一超濾液產生器且以一選擇性流率回流至該患者。
5. 如請求項1之方法，其中該分離操作包含利用一包含一中空纖維濾筒之超濾液產生器。
6. 如請求項5之方法，其中該利用包含經該中空纖維濾筒之一半透膜抽取該超濾液。
7. 如請求項6之方法，其中該半透膜具有約0.2 μm 之孔徑。

8. 如請求項6之方法，其中該半透膜具有約0.1 μm 之孔徑。
9. 如請求項6之方法，其中該半透膜具有約100,000道爾頓(Dalton)之標稱分子量截斷。
10. 如請求項6之方法，其中該抽取操作包含實施一超濾液泵。
11. 如請求項1之方法，其進一步包含將一抗凝劑注入該血液。
12. 如請求項1之方法，其進一步包含將葡萄糖注入該超濾液。
13. 如請求項1之方法，其中該處理進一步包含將一有效增強該等活性細胞活性之促進劑注入該超濾液中。
14. 如請求項1之方法，其中該處理進一步包含充氧該超濾液。
15. 如請求項1之方法，其中該處理進一步包含保持該超濾液於一預定溫度下。
16. 如請求項14之方法，其中該處理進一步包含保持該超濾液於約37°C下。
17. 如請求項1之方法，其中該等活性細胞為一人類肝母細胞瘤細胞株之次純系。
18. 如請求項17之方法，其中該等活性細胞為C3A細胞株。
19. 如請求項1之方法，其進一步包含在該重組操作之前過濾該超濾液。
20. 如請求項19之方法，其中該過濾操作包含利用一中空纖維過濾器。

21. 如請求項19之方法，其中該過濾操作包含利用一解毒裝置、一氣收集器及一機械過濾器中之一或多個。
22. 如請求項1之方法，其中該回輸操作包含偵測及移除該全血中之氣態污染物。
23. 如請求項1之方法，其中該回輸操作包含調節該全血至該患者之一流率。
24. 一種體外過濾及解毒系統，其包含：
 - (a) 一有效自血液細胞組份分離超濾液之超濾液產生器；
 - (b) 一血液控制單元，其包含：
 - 一第一泵，其有效使一患者之血液循環經過該超濾液產生器且回流至該患者；及
 - 一第二泵，其有效自經過該超濾液產生器之該血液抽取該超濾液；及
 - (c) 一有效處理不含該等細胞組份之該超濾液的再循環迴路。
25. 如請求項24之系統，其中該血液控制單元進一步包含一有效分析該超濾液產生器下游之該超濾液組成的測漏儀。
26. 如請求項24之系統，其中該血液泵有效地使該血液以一預定流率循環。
27. 如請求項24之系統，其中該超濾液產生器包含一中空纖維濾筒。
28. 如請求項27之系統，其中該中空纖維濾筒包含一具有一預定分子量截斷之半透膜。

29. 如請求項28之系統，其中該半透膜具有約100,000道爾頓之預定分子量截斷。
30. 如請求項28之系統，其中該半透膜具有約0.2 μm 之孔徑。
31. 如請求項28之系統，其中該半透膜具有約0.1 μm 之孔徑。
32. 如請求項27之系統，其中該中空纖維濾筒包含合成纖維。
33. 如請求項32之系統，其中該等合成纖維為聚砜(polysulfone)。
34. 如請求項24之系統，其進一步包含一將一抗凝劑有效注入該血液之抗凝劑注入泵。
35. 如請求項34之系統，其中該抗凝劑為肝素。
36. 如請求項24之系統，其進一步包含一有效將葡萄糖注入該超濾液之葡萄糖泵。
37. 如請求項24之系統，其中該再循環迴路包含一有效充氧該超濾液之充氧器。
38. 如請求項24之系統，其中該再循環迴路包含一有效保持該超濾液於一預定溫度下之加熱室。
39. 如請求項24之系統，其中該再循環迴路包含有效保持該超濾液於一預定溫度下之熱交換器。
40. 如請求項24之系統，其中該再循環迴路係經組態且有效保持該超濾液於約37°C下。
41. 如請求項24之系統，其中該再循環迴路包含一活性濾筒，該活性濾筒含有有效完成該超濾液處理的活性細胞。
42. 如請求項41之系統，其進一步包含一有效將經選定以增強該等活性細胞活性之一促進劑注入該超濾液之促進劑

注入泵。

43. 如請求項41之系統，其中該等活性細胞為一人類肝母細胞瘤細胞株之次純系。
44. 如請求項43之系統，其中該等活性細胞為C3A細胞株。
45. 如請求項41之系統，其中該再循環迴路包含一有效使該超濾液以一選定流率在該活性濾筒中循環之再循環泵。
46. 如請求項45之系統，其中藉由該再循環泵所保持的該選定流率不同於藉由該血液控制單元中之該第一泵所保持之一流率。
47. 如請求項24之系統，其進一步包含一管道結合點，其有效地使該超濾液在該血液回流至該患者前與該血液重組。
48. 如請求項47之系統，其進一步包含一有效過濾該管道結合點上游之該超濾液的過濾器。
49. 如請求項48之系統，其中該過濾器包含一中空纖維過濾器。
50. 如請求項48之系統，其中該過濾器包含一木炭過濾器、一氣收集器及一機械過濾器中之一或多個。
51. 如請求項24之系統，其進一步包含：
 - 一有效偵測該血液中之氣態污染物之偵測器；及
 - 一自該血液有效移除該等氣態污染物之機械過濾裝置。
52. 如請求項41之系統，其中該再循環迴路進一步包含一有效監控該處理之血氣分析器。

53. 一種體外解毒系統，其包含：
- (a) 一血液迴路，其耦合至一患者且有效傳送來自該患者之血液經過一超濾液產生器，且回流至該患者；
 - (b) 一再循環迴路，其耦合至該超濾液產生器且有效自該超濾液產生器抽取超濾液及處理不含該血液之細胞組份的該超濾液；及
 - (c) 一管道結合點，其有效在再引入該患者之前重組該再循環迴路中之該超濾液與該血液迴路中之該等細胞組份。
54. 如請求項 53 之系統，其中該再循環迴路包含一有效分析該超濾液產生器下游之該超濾液組成的測漏儀。
55. 如請求項 53 之系統，其中該血液迴路包含一以一預定速率有效傳送該血液之血液泵。
56. 如請求項 53 之系統，其中該超濾液產生器包含一中空纖維濾筒。
57. 如請求項 56 之系統，其中該中空纖維濾筒包含一具有一預定分子量截斷之半透膜。
58. 如請求項 57 之系統，其中該半透膜允許白蛋白透過。
59. 如請求項 57 之系統，其中該半透膜不允許大多數纖維蛋白原透過。
60. 如請求項 56 之系統，其中該中空纖維濾筒包含合成纖維。
61. 如請求項 60 之系統，其中該等合成纖維為聚砜。
62. 如請求項 53 之系統，其進一步包含一將一抗凝劑有效注入該血液之抗凝劑注入泵。

63. 如請求項 62 之系統，其中該抗凝劑為肝素。
64. 如請求項 53 之系統，其進一步包含一將葡萄糖有效注入該超濾液之葡萄糖泵。
65. 如請求項 53 之系統，其中該再循環迴路包含一有效充氧該超濾液之充氧器。
66. 如請求項 53 之系統，其中該再循環迴路包含一有效保持該超濾液於一預定溫度下之加熱室。
67. 如請求項 53 之系統，其中該再循環迴路包含一有效保持該超濾液於一預定溫度下之熱交換器。
68. 如請求項 53 之系統，其中該再循環迴路包含一活性濾筒，其含有有效完成該超濾液處理的活性細胞。
69. 如請求項 68 之系統，其進一步包含一有效將經選定以增強該等活性細胞活性之一促進劑注入該超濾液的促進劑注入泵。
70. 如請求項 68 之系統，其中該等活性細胞為一人類肝母細胞瘤細胞株之次純系。
71. 如請求項 70 之系統，其中該等活性細胞為 C3A 細胞株。
72. 如請求項 68 之系統，其中該再循環迴路包含一有效使該超濾液以一選定流率在該活性濾筒中循環的再循環泵。
73. 如請求項 72 之系統，其中藉由該再循環泵所保持的該選定流率不同於該血液迴路中所保持之一流率。
74. 如請求項 53 之系統，其進一步包含一有效過濾該管道結合點上游之該超濾液的過濾器。
75. 如請求項 74 之系統，其中該過濾器包含一中空纖維過濾

器。

76. 如請求項74之系統，其中該過濾器包含一木炭過濾器、一氣收集器及一機械過濾器中之一或多個。

77. 如請求項53之系統，其進一步包含：

一有效偵測該血液中之氣態污染物的偵測器；及

一有效自該血液迴路中移除該等氣態污染物之機械過濾裝置。

78. 如請求項68之系統，其中該再循環迴路進一步包含一有效監控該處理之血氣分析器。