



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109688972 B

(45) 授权公告日 2022.05.24

(21) 申请号 201780043604.6

莫泰扎·艾哈迈迪 泰穆尔·汗

(22) 申请日 2017.07.14

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109688972 A

有限公司 11262

专利代理师 李慧慧 郑霞

(43) 申请公布日 2019.04.26

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

A61F 2/01 (2006.01)

62/362,556 2016.07.14 US

A61F 2/00 (2006.01)

62/362,560 2016.07.14 US

A61F 2/24 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.01.14

G23C 16/00 (2006.01)

G23C 16/22 (2006.01)

G23C 16/26 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/US2017/042173 2017.07.14

CN 105358237 A, 2016.02.24

(87) PCT国际申请的公布数据

CN 105289325 A, 2016.02.03

W02018/013947 EN 2018.01.18

JP H03122070 A, 1991.05.24

(73) 专利权人 奇德尼实验室公司
地址 美国纽约州

US 2008105613 A1, 2008.05.08

CN 104014254 A, 2014.09.03

审查员 郝星

(72) 发明人 安德鲁·蒙东卡 拉曼·M·萨德

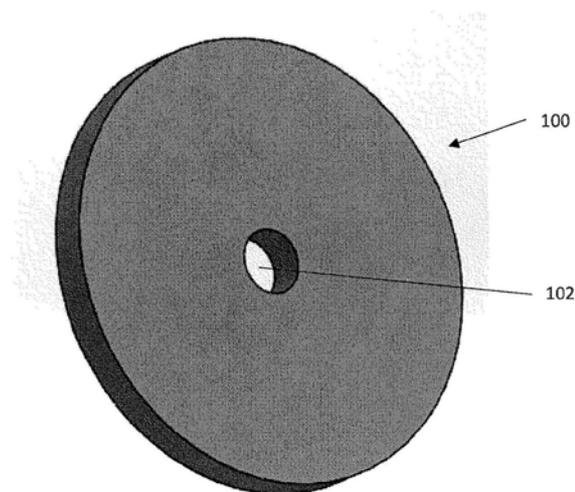
权利要求书3页 说明书15页 附图12页

(54) 发明名称

生物相容性和血液相容性材料以及过滤器

(57) 摘要

一种适合血液过滤应用的生物相容性和血液相容性材料以及过滤器。生物相容性和血液相容性是通过现有陶瓷衬底的改性来实现的,其中热解碳层被涂覆到过滤器上。



1. 一种过滤材料,包括:

陶瓷衬底,所述陶瓷衬底具有外表面,孔从所述外表面延伸到所述陶瓷衬底中,其中所述孔包括小于10nm的孔径;以及

在所述外表面上的涂层,所述涂层包括能够渗透到所述陶瓷衬底中的热解碳连续层,其中所述孔径在热解碳涂覆期间和之后被保持。

2. 根据权利要求1所述的材料,其中所述涂层具有5nm至50 μ m的厚度。

3. 根据权利要求1或2所述的材料,其中所述陶瓷衬底是陶瓷管过滤器。

4. 根据权利要求3所述的材料,其中所述管过滤器包括一个或更多个通道。

5. 根据权利要求1或2所述的材料,其中所述陶瓷衬底是陶瓷盘过滤器。

6. 根据权利要求1、2和4中任一项所述的材料,其中所述陶瓷衬底由选自自由铝、硅、硼、钛、锆的氮化物、碳化物或氧化物或其混合物组成的组的陶瓷材料形成。

7. 根据权利要求1、2和4中任一项所述的材料,其中过滤分子的临界值为30Da至200000Da。

8. 根据权利要求1、2和4中任一项所述的材料,其中所述涂层提供比未改性的陶瓷衬底材料更大的生物相容性和血液相容性。

9. 根据权利要求1、2和4中任一项所述的材料,所述材料适于和被构造成在部件中使用或集成于壳体内,或定位成过滤人类或动物血液,作为能植入的或外部的血液过滤系统或临床的或床边的血液过滤系统的改进操作的一部分。

10. 根据权利要求1、2和4中任一项所述的材料,其中所述材料的宽度为1mm至10cm,且所述材料的长度为5mm至50cm。

11. 一种制造过滤器的方法,包括:

提供管过滤器,所述管过滤器包括具有外表面的陶瓷衬底,孔从所述外表面延伸到所述陶瓷衬底中,其中所述孔包括小于10nm的孔径;

将所述管过滤器安装在两个安装盘之间以形成安装的过滤器组件;

将所述安装的过滤器组件放置在石英反应器中;以及

在所述陶瓷衬底上热解单层含碳材料,其中所述孔径在热解碳涂覆期间和之后被保持。

12. 根据权利要求11所述的方法,还包括将所述石英反应器放置在管式炉中。

13. 根据权利要求11或12所述的方法,其中所述安装盘包括盘,该盘包括:

内座,所述内座构造成安置所述管过滤器的端部;以及

多个孔口,其被构造成允许气体通过。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中,所述内座包括穿过所述盘的孔口。

15. 根据权利要求11、12和14中任一项所述的方法,其中所述热解发生在700 $^{\circ}$ C至1200 $^{\circ}$ C之间的温度下。

16. 根据权利要求11、12和14中任一项所述的方法,其中至少40%的所述孔在所述热解期间和所述热解之后保持打开。

17. 根据权利要求11、12和14中任一项所述的方法,其中所述陶瓷衬底上的热解涂覆层本身是多孔的。

18. 一种血液过滤装置,包括:

外部壳体；
穿过所述壳体的入口端口，所述入口端口被构造成接收流体；
出口端口，所述出口端口穿过所述壳体以从所述装置中移除流；
至少一个超滤陶瓷膜，其处于所述壳体内部；
动脉入口室，其被构造成连结到患者的动脉和所述入口端口；
静脉出口室，其被构造成连结到患者的静脉和所述出口端口；以及
所述壳体的每一端上的帽，所述帽被构造成密封所述装置并将血液流动均匀地分配到两个超滤陶瓷膜；

其中所述超滤陶瓷膜包括具有外表面的陶瓷衬底，孔从所述外表面延伸到所述陶瓷衬底中，其中所述孔包括小于10nm的孔径；并且

其中所述孔径在热解碳涂覆期间和之后被保持。

19. 根据权利要求18所述的装置，其中所述壳体包括生物相容性材料。

20. 根据权利要求18所述的装置，其中所述壳体包括钛、不锈钢以及PEEK中的至少一种。

21. 根据权利要求18-20中任一项所述的装置，其中患者的动脉是髂动脉。

22. 根据权利要求18-20中任一项所述的装置，其中患者的静脉是髂静脉。

23. 根据权利要求18-20中任一项所述的装置，其中所述超滤陶瓷膜中的至少一个包括多个管过滤器。

24. 根据权利要求18-20中任一项所述的装置，其中所述超滤陶瓷膜中的至少一个包括一个管过滤器。

25. 根据权利要求18-20中任一项所述的装置，其中所述超滤陶瓷膜中的至少一个包括一个或更多个通道。

26. 根据权利要求25所述的装置，还包括连接到每个通道的生物相容性管道。

27. 根据权利要求18-20和26中任一项所述的装置，其中所述动脉入口室和所述静脉出口室中的至少一个包括血管移植物。

28. 根据权利要求18-20和26中任一项所述的装置，其中所述帽中的至少一个包括倒钩。

29. 根据权利要求18-20和26中任一项所述的装置，包括定位在所述帽附近的密封板。

30. 根据权利要求18-20和26中任一项所述的装置，包括被构造成用于与经由皮肤的端口连接的透析端口。

31. 根据权利要求18-20和26中任一项所述的装置，还包括在所述装置的端部处的密封O形环。

32. 根据权利要求18-20和26中任一项所述的装置，其中所述超滤陶瓷膜包含涂层。

33. 根据权利要求32所述的装置，其中所述涂层包括热解碳和类金刚石碳中的至少一种。

34. 根据权利要求18-20、26和33中任一项所述的装置，其中所述超滤陶瓷膜包括约25mm的直径。

35. 根据权利要求18-20、26和33中任一项所述的装置，其中所述超滤陶瓷膜包括约100mm的长度。

36. 根据权利要求18-20、26和33中任一项所述的装置,其中所述超滤陶瓷膜包括30道尔顿至200000道尔顿的孔径。

37. 根据权利要求24所述的装置,其中所述管过滤器包括至少 0.1m^2 的过滤面积。

38. 根据权利要求18-20、26、33和37中任一项所述的装置,包括通过驱动线路连接到所述装置的在患者外部的控制器、阀和泵。

39. 根据权利要求18-20、26、33和37中任一项所述的装置,其中所述超滤陶瓷膜被构造成保持约200ml的容积。

40. 根据权利要求18-20、26、33和37中任一项所述的装置,其中所述装置通过透析端口连接到人类肾脏的肾动脉和肾静脉。

41. 根据权利要求18-20、26、33和37中任一项所述的装置,其中所述装置通过透析端口连接到动物肾脏的肾动脉和肾静脉。

42. 根据权利要求18-20、26、33和37中任一项所述的装置,其中所述装置通过血液端口连接到人类肾脏的肾动脉和肾静脉。

43. 根据权利要求18-20、26、33和37中任一项所述的装置,其中所述装置通过血液端口连接到动物肾脏的肾动脉和肾静脉。

44. 根据权利要求18-20、26、33和37中任一项所述的装置,其中所述装置通过血液端口或透析端口中的至少一个连接到另一装置,以用于进一步处理滤液或血液。

45. 根据权利要求18-20、26、33和37中任一项所述的装置,其中所述装置通过血液端口或透析端口中的至少一个连接到另一装置,其中,所述装置的组合能够净化血液,而不需要使用透析液。

46. 根据权利要求18-20、26、33和37中任一项所述的装置,其中所述装置在所述壳体内部包括两个超滤陶瓷膜。

47. 根据权利要求24所述的装置,其中所述管过滤器被构造成浓缩滤液中的尿毒症毒素,并将蛋白质保留在血液中。

48. 根据权利要求47所述的装置,其中所述蛋白质是白蛋白。

生物相容性和血液相容性材料以及过滤器

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年7月14日提交的且标题为“BLOOD FILTRATION SYSTEM FOR IMPLANTABLE AND CLINICAL APPLICATION”的序列号为62/362,556的美国临时专利申请(代理人案号14172-701.100)和2016年7月14日提交的且标题为“BIOCOMPATIBLE AND HEMOCOMPATIBLE MATERIAL AND FILTER”的序列号为62/362,560的美国临时专利申请(代理人案号14172-702.100)的权益,以上每个申请通过引用以其整体并入本文。

[0003] 通过引用并入

[0004] 在本说明书中提到的所有出版物和专利申请通过引用并入本文,其通过引用并入本文的程度就如同每个单独的出版物或专利申请被具体地且单独地指明通过引用并入一样。

[0005] 领域

[0006] 本申请涉及被改性以具有增强的生物相容性和血液动力学特性的材料,用于血液或生物流体过滤和透析应用。本申请涉及一种医疗装置,其提供血液过滤以治疗疾病,例如终末期肾病。该系统使用血液过滤和血液透析进行治疗。该系统包括血液过滤器、其外壳、经由皮肤的端口和皮下端口、外部控制部件、外部泵和流体储存器。本发明涉及肾衰竭的治疗和人类肾脏的替换

[0007] 背景

[0008] 人类肾脏每天处理大约180升血液,并且以尿液形式过滤出大约2升废物和多余的水。肾脏通过清除血浆中的废气产物和过量的水来调节血液的组成。慢性肾脏病(CKD)是指在几个月到几年的时间里肾功能的丧失。肾功能的丧失还会影响身体的其他部位,并导致诸如心力衰竭等疾病。没有治愈CKD的方法,但存在可用的治疗方法。治疗方法设法减缓疾病的发展,然而,最终完全肾衰竭(终末期肾病)仍可能发生在许多患者身上。肾替代疗法旨在通过移植捐赠的肾脏来替代肾脏,透析。血液透析和腹膜透析(PD)涉及为支持肾功能而进行的长期体外替代疗法。

[0009] 大多数终末期肾病患者使用常规血液透析作为肾替代疗法。用于终末期肾病的常规血液透析模拟肾脏的过滤功能。透析过程通常每周进行三次,每次三到五小时。透析的目的是通过从患者血液中去掉废溶质和多余的液体来模拟肾脏的功能。接受透析的患者血液中含有高浓度的废溶质。他们的血液与溶质缺乏性透析液一起暴露于半透膜。溶质通过扩散穿过膜被去除,流体通过压力驱动超滤被去除。血液一旦被净化,就被送回病人体内。

[0010] 尽管血液透析能很好地从血流中去除小分子,但目前还没有建立提供选择性地去除或保留大分子的方法。透析溶液(称为透析液)也必须小心地控制,以确保其浓度足以确保扩散发生穿过与血液接触的膜。每4小时的透析时间使用大约120升的透析液。

[0011] 器官移植也是一个困难的选择,因为捐赠者有限,且患者需要服用免疫抑制剂药物,免疫抑制剂药物必须得服用且具有高的组织排斥性风险。

[0012] 用于肾脏替代工作的可穿戴装置使用与透析机相似的技术,为患者提供更大的灵活性和自由。类似于透析过程,诸如在专利:EP2281591B1中描述的装置,使用透析液,该透

析液被泵送穿过半透膜,以允许分子扩散出血液。然而,这种方法使患者在腰部周围携带一个大装置,并且是不舒服的。

[0013] 目前没有使用可植入的机械肾脏,但是有许多其他专利,诸如第7540963B2号美国专利,该专利使用硅纳米过滤器和生物反应器,生物反应器包含嵌入在显微支架中的人类肾小管细胞。硅纳米过滤器使用超滤从血液中过滤出毒素、盐和一些小分子以及水,且生物反应器使用再吸收系统,该再吸收系统将水返回血液以控制血容量。

[0014] 陶瓷材料被定义为由金属和非金属组成的无机非金属固体。普通陶瓷具有二元组成,如金属或金属氧化物、氮化物和碳化物。根据陶瓷的组成,材料性能可能会有很大的不同,但是一般来说,大多数陶瓷都很坚固且易碎,表现出高的热及电不传导性,并且是化学上惰性的。

[0015] 陶瓷材料在包括过滤技术的许多领域都已发现新的应用。某些陶瓷材料具有多孔微结构,其中孔延伸穿过陶瓷的结构。这些结构可能千差万别,且包括泡沫、蜂窝、纤维、空心球和互连杆。多孔微结构允许在超滤(>100kD)到微滤(<100kD)之间的分离和过滤应用。

[0016] 陶瓷材料的调查研究也显示出良好的生物相容性性能,使其成为一种很有前景的用于人体植入物的材料。然而,陶瓷材料被证明具有较差的血液相容性。因此,对于其中陶瓷材料具有直接血液接触的应用而言,临床陶瓷装置可能会带来高的血栓形成风险。

[0017] 因此,需要改进以使陶瓷材料适于在接触血液的装置中使用,特别是用于过滤和分离血液成分。这些改进也将有助于血液或其他体液的透析功能。

[0018] 本公开的概述

[0019] 在一些方面中,提供了一种材料。该材料包括:具有外表面的陶瓷衬底,孔从该外表面延伸到所述衬底中;以及表面层上的涂层,该涂层包括可渗透到衬底中的热解碳连续层。

[0020] 在一些实施方案中,涂层具有约5nm至50 μ m的厚度。陶瓷衬底可以是陶瓷管过滤器。管过滤器可以包括一个或更多个通道。陶瓷衬底可以是陶瓷盘过滤器。在一些实施方案中,所述衬底由选自铝、硅、硼、钛、锆的氮化物、碳化物或氧化物或其混合物组成的组的陶瓷材料形成。过滤分子的临界值(cut off)可以是大约30Da到200000Da。该涂层可以提供比未改性的陶瓷衬底材料更大的生物相容性和血液相容性。在一些实施方案中,该材料适于并构造成用于在部件中使用或集成在壳体内,或用于定位成过滤人类或动物的血液,作为可植入的或外部的血液过滤系统或临床的或床边的血液过滤系统的改进操作的一部分。这种材料的宽度可以是约1mm到10cm,且长度可以是约5mm到50cm。

[0021] 在一些方面,提供了一种制造方法。该方法包括:提供一种管过滤器,该管过滤器包括具有外表面的陶瓷衬底,孔从该外表面延伸到该衬底中;将管过滤器安装在两个安装盘之间以形成安装的过滤器组件;将安装的过滤器组件放置在石英反应器中;以及在陶瓷衬底上热解单层含碳材料。

[0022] 在一些实施方案中,该方法包括将石英反应器放置在管式炉中。在一些实施方案中,安装盘包括盘,该盘包含内座,该内座被构造成安置陶瓷管过滤器的端部;和多个孔口,其构造成允许气体通过。内座可以包括穿过盘的孔口。热解可在约700 $^{\circ}$ C至1200 $^{\circ}$ C之间的温度下进行。在一些实施方案中,至少40%的孔在热解期间和之后保持开放。热解涂层本身可以是多孔的。

[0023] 在一些方面中,提供了一种血液过滤装置。该装置包括外部壳体;穿过壳体的入口端口,该入口端口被构造成接收流体;出口端口,其穿过所述壳体以从装置移除流;壳体内部的至少一个超滤陶瓷膜;动脉入口室,其构造成连接到患者的动脉和入口端口;静脉出口室,其构造成连接到患者的静脉和出口端口;以及在壳体的每一端上的帽,该帽被构造成密封该装置并将血液的流动均匀地分配到两个超滤陶瓷膜。

[0024] 壳体可以包括生物相容性材料。在一些实施方案中,壳体包括钛、不锈钢和PEEK中的至少一种。患者的动脉可以是髂动脉。患者的静脉可以是髂静脉。在一些实施方案中,超滤陶瓷膜中的至少一个包括管过滤器。超滤陶瓷膜中的至少一个可以包括一个管过滤器。在一些实施方案中,超滤陶瓷膜中的至少一个包括一个或更多个通道。该装置可以包括连接到每个通道的生物相容性管道。在一些实施方案中,动脉入口室和静脉出口室中的至少一个包括血管移植物。帽中的至少一个可以包括倒钩。该装置可以包括定位在帽附近的密封板。在一些实施方案中,该装置包括构造成与经由皮肤的端口连接的透析端口。该装置可包括在装置的端部处的密封O形环。膜可以包括涂层。在一些实施方案中,涂层包括热解碳和类金刚石碳中的至少一种。陶瓷膜可包括约25mm的直径。陶瓷膜可包括约100mm的长度。在一些实施方案中,陶瓷膜包括约30道尔顿至200000道尔顿的孔径。过滤器可包括至少 0.1m^2 的过滤面积。该装置可以包括通过驱动线路连接到该装置的在患者外部的控制器、阀和泵。在一些实施方案中,陶瓷膜被构造成保持约200ml的容积。该装置可以通过透析端口连接到人类肾脏的肾动脉和肾静脉。在一些实施方案中,该装置通过透析端口连接到动物肾脏的肾动脉和肾静脉。在一些实施方案中,该装置通过血液端口连接到人类肾脏的肾动脉和肾静脉。该装置可以通过血液端口连接到动物肾脏的肾动脉和肾静脉。在一些实施方案中,该装置通过血液端口或透析端口中的至少一个连接到另一装置,用于进一步处理滤液或血液。该装置可以通过血液端口或透析端口中的至少一个连接到另一个装置,其中该装置的组合可以净化血液,而不需要使用透析液。在一些实施方案中,该装置在壳体内部包括两个超滤陶瓷膜。该装置可以被构造成浓缩滤液中的尿毒症毒素,并将白蛋白等蛋白质保留在血液中。

[0025] 在一些方面,提供了一种用于过滤血液的方法。该方法包括:在患者体内植入过滤装置,该装置包括壳体;入口、出口以及在壳体内部的两个超滤陶瓷膜;将装置的入口连接到患者的动脉;以及将装置的出口连接到患者的静脉。

[0026] 该方法可以包括血液以大约1-2psi进入该装置。在一些实施方案中,该方法包括将透析液泵送到装置。透析液可以以大约0.5-15psi的压力被泵送。

[0027] 附图简述

[0028] 本发明的新特征在所附权利要求中具体地陈述。通过参考阐述说明性实施方案的以下描述,将获得对用于制造本发明的装备的更好理解:

[0029] 图1图示了用于管过滤器衬底的支撑盘的实施方案。

[0030] 图2描述了石英反应器内部的支撑盘和管过滤器的实施方案(未按比例绘制)。

[0031] 图3示出了用于在陶瓷管衬底上涂覆热解碳的管式炉装备的实施方案。

[0032] 图4图示了用于涂覆管过滤器外部的替代性管保持器的实施方案。

[0033] 图5A-5B示出了热解碳涂覆过的过滤器的扫描电子显微照片。

[0034] 图6描述了植入患者体内的血液过滤装置的实施方案。

- [0035] 图7-9示出血液过滤装置的实施方案的各种透视图。
- [0036] 图10示出了移除壳体的上部部分的血液过滤装置的实施方案。
- [0037] 图11A-11C示出了血液过滤装置的端板的实施方案的各种视图。
- [0038] 图12A-D描述了血液过滤装置的入口或出口的实施方案的各种视图。
- [0039] 图13A-D示出了血液过滤装置的O形环保持器的实施方案的各种视图。
- [0040] 图14示出了血液过滤装置的实施方案的分解透视图。
- [0041] 图15示出了比较通过血液过滤装置和通过透析的尿素去除性能的图表。
- [0042] 详述
- [0043] 本申请描述了陶瓷过滤器的改性以提高生物相容性和血液相容性。
- [0044] 改性是在陶瓷上的热解碳的涂层,同时保持过滤器的纳米孔打开。陶瓷可用于过滤或透析应用,以过滤或透析血液或其他生物流体。陶瓷可以包括铝、硅、硼、钛和锆的任何和所有氮化物、碳化物和氧化物,或它们的混合物。
- [0045] 热解碳通过热解含碳化合物制成。热解在700°C到1200°C之间的温度下发生,并且可以使用在该温度范围内为蒸汽的任何含碳物质。运载气体可以与含碳物质一起使用,但不是必需的。小型碳氢化合物,如甲烷、乙烷、丙烷、己烷、乙炔、乙烯、苯等,最适合这种应用,但绝不是唯一的物质。
- [0046] 过滤器可以被认为是具有多孔结构的任何固体材料,该多孔结构具有数量级约为 10\AA - 100000\AA 的孔。该固体可以由单片材料或纳米粒子或微粒的组合构成以形成单一结构。
- [0047] 在一些实施方案中,陶瓷可以是管状的,具有多孔壁使得生物流体穿过内部,且滤液通过管壁流出。该管可以具有供流体通过的一个或许多通道。在其它实施方案中,过滤器可以是盘状的,血液或生物流体在一侧流动,滤液或透析液在另一侧流动。
- [0048] 物体的生物相容性与其形状、粗糙度以及与体液接触的区域的材料直接相关。当血液存在时,由于血液中有许多凝血因子和蛋白质粘附在异物上,这些特性会受到更严格的限制。因此,实现100%的生物相容性并不能保证100%的血液相容性。在任一种情况下,很少有材料是身体不排斥的,具有长期使用所需的机械性能的材料更是少之又少。碳是这些材料中的一种,表现出良好的血液相容性,并且可以根据所使用的同素异形体制成具有合适的机械性能。热解碳是石墨碳的一种形式,对血栓形成有很高的抵抗力,且因此广泛用于长期的医疗装置涂层。
- [0049] 在目前的应用中,热解碳被涂覆在陶瓷过滤器上以增加生物相容性和血液相容性。热解碳层为5nm至50 μm ,这取决于所需的最终过滤器孔尺寸。该层有两个用途。首先,热解碳非常抗血栓,因此凝血不易发生。其次,薄的层有助于使表面光滑,从而降低表面粗糙度并进一步提高生物相容性。
- [0050] 陶瓷过滤器可得到不同的形状、尺寸和孔尺寸。对于大多数过滤应用,盘和管是最常用的形状。尺寸取决于应用;但是,对于大多数生物应用来说,尺寸范围为直径从10-90mm的盘和直径为10-50mm长度为100-250mm的管。陶瓷盘过滤器可在商业上从诸如Sterlitech、Superior Technical Ceramics、Outotec等供应商获得。单通道和多通道陶瓷管过滤膜可在商业上从Atech Innovations、Tami Industries、Pall、Inopor等供应商获得。在它们目前的工业形式中,这些商业级材料不适合这里描述的过滤器应用。然而,本文

所述技术的各种实施方案可有利地被用于根据需求和本文所述的使用一个或更多个额外的处理步骤来改性陶瓷材料的材料性能。

[0051] 在一些实施方案中,获得了直径小于石英反应器的陶瓷管过滤器,陶瓷管过滤器将在该石英反应器中被涂覆。陶瓷膜过滤器作为单通道管或多通道管接纳,具有多孔微结构陶瓷壁。管和内部通道的直径可以根据内部通道的数量而变化。过滤器通过安装在直径与石英反应器大致相同的两个钢制盘保持器上而为热解碳涂覆做准备的(见图1)。盘可以由能够承受热解发生温度的任何材料制成。由于高熔点和相对便宜的成本,建议使用钢。每个盘100具有从中心钻出的且直径与管过滤器相对相同的孔口102。如图2所示,包括管过滤器204和支撑盘206的整体3个-部件装备被放置在石英反应器中。然后将石英反应器放入高温管式炉中(见图3),用热解碳涂覆陶瓷管衬底。在其他替代方案中,上述部件被改性,以提供适合于正加工的陶瓷膜的尺寸、形状特征和类型的合适的反应器形状、尺寸和构型。

[0052] 在其它实施方案中,本文所述的方法和技术可适于在管的外侧上提供本发明的涂层,以增强管的生物/血液相容性或特性。在这种情况下,保持器400可以被改性,使得存在内座402以用于使管安置在内部,而盘保持器的其余部分中的大的孔口404允许气体通过(见图4)。如果管的内侧和外侧都要被涂覆,那么中心孔口402可以被钻穿。

[0053] 在另一个实施方案中,盘过滤器可能需要制成生物/血液兼容的。在这种情况下,稍小于石英反应器直径的盘可以原样放入反应器内,或者放在钢板/盘的顶部上。

[0054] 反应器被设置成使得气体可以从石英反应器的任一端引入,且然后从相对端排出。这可以转换过来,这样均匀的热解碳的涂层可以沿着管的整个长度沉积。

[0055] 过滤器在炉中以5-10°C/min的速度在惰性气氛中加热,直到达到涂层的温度。保持15-20分钟使反应器内的温度更加均匀。含碳气体随后在有或没有运载气体的情况下被引入。当气体到达反应器的最热的部分并且雾化的碳沉积到过滤器的表面上时,就会发生热解。温度和气体流入保持1-6小时。

[0056] 在一个特定方面,在计划的热解时间的一半,气体流入的方向被切换到反应器的另一侧。在其它实施方案中,在涂覆过程中,反应器被操作以多次改变流动方向。在其它实施方案中,计算机控制器被使用来控制炉的操作环境,包括温度、气体流速、斜坡上升、斜坡下降循环等。

[0057] 在涂覆循环完成后,炉以 $\leq 5^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速度下降到500°C,以防止热裂化。在其他方面或可选地,进一步的斜坡下降可以以许多不同的速率发生。

[0058] 在从炉中取出之前,过滤器在氮气气氛中在炉中于环境压力下进行处理。

[0059] 热解至少需要两种气体:惰性气体和含碳化合物。惰性气体用于在加热时或引入含碳气体之前吹扫反应器。如果在反应器中有氧气留下,则碳会氧化,且碳化将不会发生。如果衬底在高温下在空气中稳定,惰性气体吹扫可以刚好在引入含碳气体之前进行。当温度上升时,也可以进行吹扫。吹扫时也应反转气流,使整个系统不含氧气。

[0060] 吹扫完成后,引入含碳气体。这种气体可以是纯的来源或混合物,尽管混合物应该具有 $\geq 10\%$ 的含碳化合物(按体积计),这样就可以在不使系统运行数小时的情况下进行充分的热解。如果使用混合物,运载气体应该是惰性的,以使副反应最小化。

[0061] 理想的气体流速可以在100-1000mL/min之间,更大的流速用于更大的表面积和更大的反应器体积。可以使用较低的流速,但是涂覆持续时间会更长,除非压力增加或者反应

器体积较小。

[0062] 为了确认碳涂层的均匀性,可以采用电阻抗法。在涂层表面的多个区域上,在过滤器的部分长度上测量电阻率。由于碳涂层是导电的,涂层越厚,电阻越低。因此,过滤器不同区域电阻的变化表明涂层均匀性的波动。

[0063] 涂层的附着性也可以用电阻抗法确定。蒸馏水流过管过滤器(或穿过盘过滤器),由此去除未附着的碳。这导致电阻率的变化,电阻率的变化可以在过滤器经受水流之前和之后测量。碳涂层的良好附着性由电阻率没有变化来表示,而不良附着性由电阻率的增加来表示。

[0064] 为了确认过滤器运行和血液相容性,蒸馏水可以流过每个管过滤器(或穿过盘过滤器),并测量流量。从屠宰厂获得的猪血也可以被泵送通过涂覆的过滤器和未经涂覆的过滤器。血小板粘附性可以使用过滤前后血液中的血小板计数差来测量。这被用作血液相容性的标志,较低的差异显示出更好的相容性。

[0065] 图5A-5B显示了由热解碳涂覆的纳米过滤器的扫描电子显微照片。如图5B所示,过滤器有3层。当用于血液过滤应用时,血液与热解碳层接触。热解碳涂层包括在高温下形成并熔化在一起的热解碳球。这一层可以有两个工作。热解碳具有优异的血液相容性性能,并且用于在诸如心脏瓣膜和左心室辅助装置(LVAD)等装置的血液接触表面中使用。球体之间的空间起到多孔结构(网格)的作用,阻止白细胞、红细胞和血小板通过,但允许血浆通过。所有尿毒症毒素的分子量都小于60000Da。因此,滤液中也含有所有尿毒症毒素。

[0066] 中间层是纳米过滤层,其是多孔陶瓷结构,包括孔径<10nm的氧化锆和/或氧化钛中的至少一种的组合。这层从已经通过热解碳层的血浆中过滤掉蛋白质,如白蛋白(MW:66500道尔顿)。已经通过该层的滤液将含有少量或数量为零的白蛋白。该层也是血液相容的,并且阻断了至少90%的大于60000Da的血液成分的通过。

[0067] 第三层是微孔陶瓷支撑结构,包括至少氧化锆和/或氧化钛的组合。该层是血液相容的,并且充当纳米过滤器的其他层的支撑且保持纳米过滤器的完整性。该层是多孔的,具有大于100nm的孔径。

[0068] 在膜科学期刊197.1-2(2002):23-35的Li, Yuan-Yao, Tsuyoshi Nomura, Akiyoshi Sakoda, 和Motoyuki Suzuki的“Fabrication of Carbon Coated Ceramic Membranes by Pyrolysis of Methane Using a Modified Chemical Vapor Deposition Apparatus”、专利:US3471314A-Pyrolytic Carbon Coating Process中描述了先前尝试的示例性涂覆工艺,为了所有目的,以上每个文献的内容通过引用以其整体并入本文。

[0069] 在上述论文中,具有100nm和2.3 μ m孔径的两个过滤器被热解碳涂覆。此外,还提到由于添加的热解碳涂覆层而导致孔缩小。然而,目前的技术利用小得多的孔径。如本文所述,一些实施方案包括(i)具有小于10nm的孔的陶瓷过滤器的热解碳涂层,以及(ii)在热解碳涂覆期间和之后保持具有<10nm的孔的衬底的过滤性能。特别地,通常,在热解碳涂覆所需的高温工艺下,<10nm的孔的形状和尺寸会发生变化。然而,目前的技术将涂覆过滤器中的孔径保持在与涂覆前相同的范围内。

[0070] 由本文描述的方法提供的过滤材料可用于许多不同的实施方案中,这取决于过滤器将被使用的系统。提到了几个实施方案,但是这些实施方案不是这些过滤器的使用的详尽列举,也不是在许多不同的可选实施方案中的任何一个中使用的所有几何形状上成形的

各种尺寸的详尽列举。任何特定实施方案的过滤器的形态因数取决于并且响应于过滤器将在何处使用的许多设计考虑以及过滤器系统的总体特性。

[0071] 在其他方面和替代方案中,处理过的材料可以被改性、定尺寸、定形状、结合到形态因数或者一个部件或多个部件中,以适应预先存在的系统或过滤材料的外壳或设计,该预先存在的系统或过滤材料适于具有和被构造成具有在以下任何参考文献中描述的系统或方法中使用的形态因数,每个参考文献通过引用以其整体并入本文:W02010088579A2;US7540963B2;US20090131858A1;W02008086477A1;US20060213836A1;US7048856B2;US20040124147A1;US20120310136A1;W02010088579A2;US7540963B2;US20090131858A1;US7332330B2;US20060213836A1;US7048856B2;US20040124147A1;W02004024300A1;W02003022125A2;US20030050622A1;W02010057015A1;US20100112062A1;US20040167634A1;W01998009582A1;US9301925B2;US20160002603A1;US20130344599A1;US20090202977A1;W02007025233A1;US20120289881;US20130109088A1;US8470520B2;W02013158283A1;US7083653;Nissenson A.R.a • Ronco C.b • Pergamit G.c • Edelstein M.c • Watts R.c,“The Human Nephron Filter:Toward a Continuously Functioning, Implantable Artificial Nephron System”,Blood Purif2005;23:269-274;(DOI:10.1159/000085882);Jeremy J Song, Jacques P Guyette, Sarah E Gilpin, Gabriel Gonzalez, Joseph P Vacanti&Harald C Ott,“Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bioengineered kidney”,Nature Medicine,19,646-651;(2013),doi:10.1038/nm.3154;Madariaga ML,Ott HC.,“Bioengineering kidneys for transplantation”,Semin Nephrol.2014 Jul;34(4):384-93.doi:10.1016/j.semnephrol.2014.06.005.Epub 2014 Jun 13;Song JJ,Guyette JP,Gilpin SE,Gonzalez G,Vacanti JP,Ott HC.,Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bioengineered kidney.Nat Med.2013 May;19(5):646-51.doi:10.1038/nm.3154.Epub 2013Apr 14。在还有的另一方面,使用本文所述的技术中的一种或更多种技术对本文所述的任何上述系统或部件进行改性,或者用具有本文所述的优化特性的相容地设定形状和设定尺寸的部件代替,用于在接触人体或动物体内的流动血液的植入或临床系统中使用。

[0072] 在还有的进一步的可选或替代实施方案中,存在用于执行后处理步骤的方法,以将处理过的部件或过滤器或材料切割或模制成期望的形状,同时或替代地将过滤材料定位到合适的框架内或特定过滤系统的壳体内。

[0073] 在另一方面,由本文所述的工艺提供的过滤材料可以根据过滤器将被使用的系统而用于许多不同的实施方案中。过滤器部件的形态因数取决于过滤器将被如何使用和过滤器系统的总体特性的许多设计考虑。在一个方面,过滤材料可以是最终形状,用于没有框架的过滤器外壳中。在另一方面,过滤材料可以被切割、成形、定尺寸以用于外壳内或沿着外壳的边缘框架或框架保持器,该外壳适于且被构造成与壳体接合或被壳体接纳。在还有的另一方面,过滤材料可以放置在支撑框架内,该支撑框架包括将使过滤材料固定在框架内的形状、织带、开口、孔隙、缺口或其它特征。然后,框架包括各种特征或特性,这些特征或特性随后与过滤器部件的一部分或过滤器系统的另一壳体接合,使得过滤材料位于过滤系统的流动路径内。

[0074] 本发明的实施方案的其它方面通过以下非限制性实施例进一步说明

实施例

[0075] 实施例1

[0076] Atech Innovations以单通道管状氧化铝过滤器的形式获得样品陶瓷衬底,其全外径为10mm,内通道直径为6mm。未被改变的过滤器的每个元件的过滤表面为0.019/0.023m²。管过滤器具有孔径大于10微米的大孔结构,以及有效孔径为0.8微米的内部微孔结构层。

[0077] 厚度为1/4英寸、直径约为75mm、中心钻有直径为10mm的孔口(见图1)的两个钢支撑盘,被放置在管衬底的每一端处,使得管的每一端都可以装配到孔口中。在一个5英尺长、内径为75mm的石英管反应器内(见图2),该组件被放入一个高温管式炉中。反应器两端用黑色橡胶塞密封,且随后通过使氮气流过一端来吹扫氧气。该系统被设置成使得气体可以通过切换几个三通阀的方向从任一端被引入到反应器中。

[0078] 在氮气气氛中,以10°C/min的速率加热衬底,直到其达到1000°C。氮气流过反应器10分钟,然后切换流动方向,再吹扫10分钟。将80%氮气和20%甲烷的混合物引入到反应器中2小时,在中途切换气体流动方向。然后在氮气气体流动下,反应器以5°C/min的速率冷却至500°C,然后在无气体流动下,空气冷却至室温。

[0079] 涂层附着性通过电阻率法进行检查。电阻率的测量在管的内涂层上进行。水以<3psi泵送通过内部通道1至4小时。干燥后,再次测量电阻率,微小的变化表明良好的附着性。

[0080] 检查血液相容性,将涂覆的和未经涂覆的衬底浸入新鲜猪血的单独浴中。猪血在屠宰后从屠夫获得,并与10%EDTA混合作为抗凝血剂(使用标准的1.5mg/mL血液)。浸泡前后的猪血样品被送到Antech Diagnostics进行全血计数(complete blood count)。血小板计数显示,与未经涂覆的衬底相比,涂覆的衬底中血小板损失减少了a>3x。

[0081] 用于临床应用血液过滤系统

[0082] 美国有超过650000名终末期肾病患者,且每年只有20000个肾脏可供移植。对肾脏的需求如此之高,捐献者的数量如此之少,以至于患者有时不得不等待5-7年才能进行肾脏移植。这些年来,他们唯一的生存选择就是透析。

[0083] 透析是科尔夫博士在1943年发明的,从那以后,它拯救了许多生命。然而,这种技术几十年来变化不大。目前,透析患者通常被连接到一台大型透析机上,观察他们的在塑料管中循环的血液,每周3次,每次4小时,对近期的任何变化不抱有太大的希望。这些患者在情绪上和身体上都遭受痛苦,且他们处于痛苦之中。事实上,透析患者的死亡率在5年内是65%,而且这个过程费用非常高。每年每位患者透析花费约82000美元,且这使得透析成为一个巨大的市场。透析市场在2015年估值为700亿美元,且预计到2020年将增长至1000亿美元。

[0084] 当前申请公开了一种独特的、可植入的纳米过滤技术,该技术模仿肾脏的过滤特性,并且对血液非常友好。本文公开的纳米过滤器可以如此有效,以至于它们基于正常血压起作用。这项技术可以随时连续且自动地提供肾替代治疗,并为透析患者提供自由且更正常的生活。

[0085] 透析患者在其血液中具有高水平的尿毒症毒素和过量的水。事实上,其血液中的尿毒症毒素和水分的水平在透析阶段前一周达到三次峰值。最大峰值通常在周末或假日之后。如图15所示,本文所述的过滤器和装置可用于将患者体内的尿毒症毒素和过量水的水平始终保持在正常且安全的水平。临床测试表明,该装置能够在猪动物模型中从动物血液中去掉流体和溶质。

[0086] 本申请公开了一种装置,其具有分别连接到动脉和静脉的血液入口和血液出口。入口将血液吸入室,该室将血液分配到至少一个管状过滤器中。在当前的装置中,使用了两个管状过滤器(例如,上面参照图1-5描述的过滤器)。过滤器使用超滤来去除血液中的废弃物和多余的水。血管移植物将血液入口连接到动脉,且另一血管移植物将血液出口连接到静脉。

[0087] 超滤是一种基于膜的过滤过程。本发明的过滤器使用超滤并且用于过滤掉血液中多余的水、尿毒症毒素和多余的矿物质。在一些实施方案中,陶瓷管状过滤器009(图10)被用作超滤的膜。

[0088] 血液从系统中分离出来并被输送到肾静脉,而废物被输送到膀胱。

[0089] 内室借助两侧上的两个端板保持和密封过滤器。它还包括两个小的外部端口,该两个小的外部端口用于允许透析物被泵入壳体中。O形环和垫圈允许装置被密封。

[0090] 透析溶液可以使用外部泵经由皮肤地被泵入内室中。这允许透析溶液与管状过滤器的外部接触。阀和控制器调节透析溶液的流动和压力。这允许透析物渗透过滤器并发生离子交换。

[0091] 装置外壳使用生物相容性等级的材料,如钛、不锈钢或PEEK制成。过滤器被涂覆有生物相容性涂层,例如氧化锆、热解碳或类金刚石碳(DLC)。配件和螺钉也由生物相容材料制成,如医用级不锈钢或钛。管道和橡胶件由医用级材料制成,如PTFE、硅和聚乙烯。

[0092] 在一些实施方案中,该装置包括进入每个膜通道的生物相容性管道。该管道将在每个膜处循环进出过滤器。这些回路有助于确保每个膜接收最大量的血液,以确保适当的超滤。这也将确保血液不会暴露于任何冲击力或不必要的湍流下。

[0093] 本发明利用超滤和血液透析来仿照人类肾脏的功能。该装置利用两个多通道管过滤器从血液中去掉滤液。滤液含有血液成分,如水、电解质和尿毒症毒素、蛋白质。此外,借助透析液,该装置可以从血液中去掉更多溶质。该装置包括外部壳体013,外部壳体013用作超滤液的收集区域、可进行透析的区域以及过滤器的保持器。图6显示了整个装置在髂动脉015和髂静脉016附近的植入位置和连接。外部壳体013在每一端通过一对板004、005(图7、8)连接,板004、005保持并密封该装置。该装置使用由硅树脂和聚乙烯制成的并定位在位置012(图13)处的血液相容性O形环和垫圈密封。这些板将每个过滤器的表面暴露在壳体两侧的血液中。这些板被设定形状成将血液均匀地分配到过滤器上的多个通道。在一些实施方案中,血液入口001可以通过血液分配件连接到陶瓷过滤器中的每个通道。在血液分配件中,血液通过血液入口001进入并分配到小管中,每个小管各连接到一个过滤通道。血液在入口帽003和出口帽003处进入和离开系统。这些帽003在壳体013的每一端位于密封板的顶部上。入口和出口都连接到血管移植物,血管移植物允许血液进出系统。移植物001连接到入口,且移植物002连接到出口。帽的端部可以是带倒钩的,以允许移植物抓住并固定。血液可以以1到2psi的压力进入系统。

[0094] 外壳013可以包括医用5级钛。钛具有高强度、低重量和高的耐腐蚀性。钛通常用于可植入应用中,如关节置换、脊柱螺钉和可植入装置。其它材料(例如,不锈钢)也是可能的。在一些实施方案中,钛由于其较高的强度与重量比而优于不锈钢。

[0095] 图7-9分别示出了该装置的俯视图、侧视图和前透视图。图7-9显示了外部壳体013和位于壳体端部处的板004、005。帽003被显示处于装置的一端处。帽003包括孔口008,孔口008可用于将帽003旋拧且密封到主体013。入口移植物001的一部分被显示处于装置的入口端处。在图7-9的视图中,透析端口007也可见。

[0096] 图10示出了移除了壳体013的上半部的装置的前视图,以允许过滤器显示出来。血液在膜面009之一进入管状膜。这些膜有不同的形状、尺寸和孔径。例如,孔径可以具有30Da至900kDa之间的临界值。膜可以由包括氧化锆、 TiO_2 或 AlO_2 的材料制成。其它材料也是可能的。为了确保身体接受过滤器,过滤器可以涂上生物相容性材料,如热解碳或类金刚石碳。在一些实施方案中,过滤器包括多通道管状过滤器。这种过滤器构型可以有利地将有效过滤面积最大化。过滤器可具有约20-30mm的直径。过滤器可具有约5-500mm的长度。孔径可为约30道尔顿至200000道尔顿。有效过滤面积可为约 $0.075-2.5m^2$ 。在一些实施方案中,过滤器具有25mm的直径、100mm的长度、50000道尔顿的孔径和 $0.1m^2$ 的有效过滤面积。在一些实施方案中,通道的数量可以变化,只要过滤器具有 $0.1m^2$ 的过滤面积和50000道尔顿的孔径。这种孔径允许将大部分白蛋白保留在血液中,同时去除水、小于50000道尔顿的溶质、尿素和肌酐。

[0097] 图11A-11C分别示出了端板004的实施方案的前视图、后视图和后透视图。端板004包括表面010,表面010被构造成将血液分配到过滤器。示出的孔隙008允许端板004被密封到帽003和壳体013。

[0098] 图12A-12D示出了入口001周围区域的前视图、后透视图、侧视图和前透视图。出口可以具有类似于图12A-12D所示的构型。图12A和12B示出了入口020。如图12B所示,锥形表面006可用作帽003内的漏斗,该漏斗保持通过入口001接收的或等待通过出口离开的血液。图12C和12D示出帽003具有圆形形状,为植入提供了无创伤的表面,并降低了血栓的风险。如本文所述,螺钉孔隙008可以延伸穿过帽003。血管移植物001可以连接到入口020或出口。

[0099] 图13A-13D示出了端板005的实施方案的后视图、前视图、后透视图和侧视图。端板005的凹进部分012被构造成安置O形环(未示出),以对装置的端部进行密封。

[0100] 如图14所示,端板004、005和帽003可以在装置的壳体013的端部处具有夹层构造。图14还示出了壳体013内的过滤器022。帽003定位在装置的端部处。端板005定位在帽的内部。端板004定位在端板005内部。在一些实施方案中,可以修改这些部件的顺序。另外,在一些实施方案中,部件的特征(例如漏斗、O形环座等)可以不同地分布在部件之间。

[0101] 在患者身体的外侧上,将存在控制器、泵和阀来调节透析液的摄入。具有可变压力的100-800mL/min的流速允许该装置模拟透析机中使用的透析治疗。

[0102] 透析溶液通过硅管道以略高于髂动脉的压力的压力被泵送到系统。该压力范围为约从0.5至15psi。这些参数有助于确保透析溶液几乎不渗透膜,以确保发生离子交换。然后降低压力,并从系统中取出透析溶液。这个系统将从血液中去掉溶质。透析液可以通过经由皮肤的端口014进入装置,该经由皮肤的端口将离开患者身体。外部泵也可用于清洁过滤器。在一些实施方案中,透析液进入装置和离开装置之间的时间可以是几秒(例如,2-3秒、

1-5秒、1-10秒、大于10秒等)。

[0103] 使用存在于该装置上并放置在外壳013的主体上的四个附件,将该装置缝合到患者的后体壁。

[0104] 整个装置可具有约85-135mm的长度。装置可具有约50-90mm的宽度。装置可具有约25-55mm的高度。在一些实施方案中,装置尺寸为约107×70×38.5mm。定位在装置两端的血管移植物可为约5-7mm。在一些实施方案中,移植物为约6mm,并使用夹具附接到装置的每一端。移植物可以位于定位在帽上的倒刺上,夹具可以位于移植物上并将移植物固定到倒刺。装置可包括在透析端口处的钛配件和生物相容性硅管道,以将透析液泵入系统中。装置中的过滤器使用大约200mL的血液来填充。

[0105] 来自动物血液测试的数据见下表1。根据本申请的过滤器用于动物血液的体外过滤。

[0106]

	血液	滤液
GLU	45mg/dl	76mg/dl
BUN	29mg/dl	42mg/dl
CA	9.9mg/dl	<4.0mg/dl
CRE	0.6mg/dl	0.8mg/dl
ALB	3.5g/dl	0.0G/u1
PHOS	7.9mg/dl	Mg/dl
NA+	143ol/l	>180mmol/l
K+	5.5mmol/l	7.6mmol/l
CL-	102mmol/l	>140mmol/l
TCO2	22mmol/l	28mmol/l

[0107] 表1

[0108] 结果表明,本文所述的过滤器可以浓缩滤液中的尿毒症毒素,并将蛋白质如白蛋白保留在血液中。

[0109] 下表2示出了在没有肾脏功能的猪动物模型中测试的根据本申请的热解碳过滤器的附加测试。在将装置连接到动物身上之前,对猪模型进行了肾切除术。

[0110]

ALB	< 1.0	g/dl
ALP	<5	u/l
ALT	10	u/l
ANY	353	u/l

[0111]	TBIL	0.3	mg/dl
	BUN	8	mg/dl
	CA	<4.0	mg/dl
	PHOS	5.9	mg/dl
	CRE	1.2	mg/dl
	GLU	14	mg/dl
	NA+	254	mmol/l
	K+	5.3	mmol/l
	TP	<2.0	g/dl
	GLOB	---	g/dl

[0112] 收集的样品含有最低水平的白蛋白。此外，确认滤液样品中存在尿毒症毒素（尿素和肌酐）。

[0113] 在一个替代实施方案中，在图6-13中示出和描述的系统的实施方案中使用的过滤器可以是根据参照图1-5描述的实施方案之一构造的过滤器。在还有的其他方面，如图6-13所示的过滤器和/或系统的其他部件的许多不同形态因数可以根据变化来提供，特别是因为它们涉及基于特定过滤器设计的过滤器设计和材料可以被使用、配置或适用于特定用途的方式，或者可选地，适用于在此描述的任何其他过滤器系统中使用的过滤器。

[0114] 这里描述的过滤系统可以适用于许多不同的临床和植入构型。例如，在过滤器系统的可植入版本中，可能存在完全可植入或部分可植入的实施方案。在一些实施方案中，系统的一些部件或功能可以保持在患者体外，但是使用任何合适的经皮通信方式与植入装置通信。在还有的其他方面，植入部分中的电池可以经皮充电。在还有的其它方面，存在控制模块，这些控制模块根据每个模块在控制、报告、更新或修改系统的外部 and 内部部件之间使用的控制软件或数据流，或者在系统和外部源（诸如远程计算机系统，如云计算系统）之间的通信中执行的功能来协同操作。结果，用于系统操作的操作系统或控制器方案可以以多种合适的方式执行。

[0115] 虽然图6中示出了一个示例性手术植入部位，但是基于患者解剖结构、疾病状态和其他临床或手术因素，其他可能的植入部位也是可能的。在一个方面，由于考虑到患者的未来计划（例如，接收移植肾脏，与需要人工肾脏的患者一起使用，可能长期使用），适于植入到肾脏功能受损或损害的患者体内的系统的特征或外科植入方法的方面或特征可以被适应给出。在这方面，装置的实施方案的植入部位或设计因素可以基于肾衰竭患者的解剖部位和临床使用的特定细节以及与患者等待供体期间相关的那些活动来修改。在另一方面，可对可植入部件或手术计划的一个或更多个方面进行修改，以修改或适应人工肾脏相对于

正常肾脏、患病的肾脏或受损肾脏、患者体内的其他解剖或物理损伤的定位,还包括入口、出口、人工肾脏的连接至患者的脉管系统的输入和输出等的定位、位置和放置,患者生理和患者植入过程的其他考虑,以及随后患者对植入单元的易用性。

[0116] 更进一步,对于植入过程,在各种其他实施方案中还有其他可能的形态因数,由此可植入肾脏的整体形态因数考虑了许多不同的注意事项,包括例如人工肾脏相对于正常肾脏或移植肾脏的植入部位、取向和连接点,以及部分切除或完全切除肾脏的手术部位。在这些不同的临床病例中的每一个中,可以响应于以下考虑因素来提供各种替代方案:如入口、出口、控制器、用于无线通信的接收器及电源的位置和其他功能方面、以及根据为植入的肾脏选择的植入位置和取向对操作特性的其他修改。

[0117] 在还有的其它实施方案中,本文描述的一个或多个设计特征,包括但不限于2016年7月14日提交的题为“BIOCOMPATIBLE AND HEMOCOMPATIBLE MATERIAL AND FILTER”的共同未决的、共同转让的序列号为62/xxx,xxx的美国临时专利申请(代理人案号14172-702.100)中描述的实施方案之一的设计特征,可以被修改,以用于或被构造成将本文描述的优点提供到在以下任何一项中描述的任何部件、系统、技术和方法中:W02010088579A2;US7540963B2;US20090131858A1;W02008086477A1;US20060213836A1;US7048856B2;US20040124147A1;US20120310136A1;W02010088579A2;US7540963B2;US20090131858A1;US7332330B2;US20060213836A1;US7048856B2;US20040124147A1;W02004024300A1;W02003022125A2;US20030050622A1;W02010057015A1;US20100112062A1;US20040167634A1;W01998009582A1;US9301925B2;US20160002603A1;US20130344599A1;US20090202977A1;W02007025233A1;US20120289881;US20130109088A1;US8470520B2;W02013158283A1;US7083653;Nissenson A.R.a • Ronco C.b • Pergamit G.c • Edelstein M.c • Watts R.c,“The Human Nephron Filter:Toward a Continuously Functioning, Implantable Artificial Nephron System”,Blood Purif 2005;23:269-274,(DOI:10.1159/000085882);Jeremy J Song,Jacques P Guyette,Sarah E Gilpin,Gabriel Gonzalez,Joseph P Vacanti&Harald C Ott,“Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bioengineered kidney”,Nature Medicine,19,646-651,(2013),doi:10.1038/nm.3154;Madariaga ML,Ott HC.,“Bioengineering kidneys for transplantation”,Semin Nephrol.2014 Jul,34(4):384-93.doi:10.1016/j.semnephrol.2014.06.005.Epub 2014 Jun 13;Song JJ,Guyette JP,Gilpin SE,Gonzalez G,Vacanti JP,Ott HC.,Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bioengineered kidney.Nat Med.2013May,19(5):646-51.doi:10.1038/nm.3154.Epub 2013 Apr 14,William H.Fissell,IV,H.David Humes,Shuvo Roy,Aaron Fleischman.“Ultrafiltration membrane,device,bioartificial organ,and methods”;专利:US7540963B2;Domenico Cianciavichia,Claudio Ronco.“Wearable artificial kidney with regeneration system”专利:EP2281591B1,为了所有的目的,以上每个文献通过引用以其整体并入本文。

[0118] 当特征或元件在本文被提及为在另一特征或元件“上”时,它可直接在其他特征或元件上,或也可能存在介于中间的特征和/或元件。相反,当特征或元件被提及为“直接在”另一特征或元件“上”时,没有介于中间的特征或元件存在。还应理解,当特征或元件被提及

为“连接”、“附接”或“联接”到另一特征或元件时,它可直接连接、附接或联接到其他特征或元件,或可存在的介于中间的特征或元件。相反,当特征或元件被提及为“直接连接”、“直接附接”或“直接联接合”到另一特征或元件时,没有介于中间的特征或元件存在。虽然相对于一个实施方案进行了描述或示出,但是这样描述或示出的特征和元件可以应用于其他实施方案。本领域技术人员还将认识到,参考“邻近”另一特征设置的结构或特征可具有与邻近特征重叠或在邻近特征下方的部分。

[0119] 本文使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的,并且不旨在限制本发明。例如,除上下文明确说明之外,如本文所用的,单数形式“a(一)”、“an(一)”和“the(所述)”旨在同样包括复数形式。应当进一步理解,当术语“包括(comprises)”和/或“包括(comprising)”在本说明书中使用,指定所陈述的特征、步骤、操作、元件和/或部件的存在,但不排除存在或添加一个或更多个其它特征、步骤、操作、元件、部件和/或它们的组。如本文所用的,术语“和/或”包括相关联的所列项目中的一项或更多项的任一组合和所有组合,并且可简写为“/”。

[0120] 空间相对术语,诸如“在...下面(under)”、“在...下方(below)”、“下部(lower)”、“在...上(over)”、“上部(upper)”等可在本文中用于描述如附图所示的一个元件或特征到另一个元件(多个元件)或特征(多个特征)的关系。应理解的是,空间相对术语旨在包括除了附图中描绘的取向之外的在使用或操作中的装置的不同取向。例如,如果附图中的装置被倒置,如被描述为“在其它元件或特征下面”或“在其它元件或特征之下(beneath)”的元件然后将被定向成“在其它元件或特征上”。因此,示例性术语“在...下面”可涵盖在...上和...下面两种取向。该装置可以另外地定向(被旋转90度或以其他取向定向),并且本文使用的空间相对描述词被相应地解释。类似地,除另外特别说明之外,术语“向上(upwardly)”、“向下(downwardly)”、“垂直(vertical)”、“水平(horizontal)”等在本文中仅用于说明的目的。

[0121] 虽然术语“第一”和“第二”在本文中可以用于描述各种特征/元件(包括步骤),但是这些特征/元件不应该受这些术语的限制,除非上下文另有说明。这些术语可以用于将一个特征/元件与另一个特征/元件区分开。因此,在不脱离本发明的教导的情况下,下面讨论的第一特征/元件可以被称为第二特征/元件,并且类似地,下面讨论的第二特征/元件可以被称为第一特征/元件。

[0122] 在本说明书和所附权利要求书中,除非上下文另有要求,否则术语“包括(comprise)”及其诸如“包括(comprises)”和“包括(comprising)”的变型意味着可以在方法和制品中共同使用各种部件(例如,组合物以及包括装置和方法的设备)。例如,术语“包括(comprising)”将被理解为暗示包含任何所述的元件或步骤,但不排除任何其它元件或步骤。

[0123] 如本文在说明书和权利要求书中所使用的,包括在实施例中所使用的,并且除非另有明确说明,否则所有数字可被读作仿佛前面有“约(about)”或“大约(approximately)”的词语,即使该术语没有明确出现。可以在描述幅度和/或位置时使用短语“约”或“大约”,以指示所描述的值和/或位置在值和/或位置的合理预期范围内。例如,数值可以具有为所陈述的值(或值的范围)的 $\pm 0.1\%$ 、所陈述的值(或值的范围)的 $\pm 1\%$ 、所陈述的值(或值的范围)的 $\pm 2\%$ 、所陈述的值(或值的范围)的 $\pm 5\%$ 、所陈述的值(或值的范围)的 \pm

10%等值。本文给出的任何数值还应当理解为包括约或近似该值,除非上下文另有说明。例如,如果值“10”被公开,则“约10”也被公开。本文列举的任何数值范围旨在包括包含在其中的所有子范围。还应当理解,当一个值被公开时,也公开了“小于或等于”该值、“大于或等于该值”以及值之间的可能范围,如本领域技术人员适当地理解的。例如,如果公开了值“X”,则还公开了“小于或等于X”以及“大于或等于X”(例如,其中X是数值)。还应当理解,在整个申请中,以多种不同的格式提供数据,并且该数据表示数据点的任何组合的端点和起始点以及范围。例如,如果公开了特定数据点“10”和特定数据点“15”,则应当理解,大于、大于或等于、小于、小于或等于、和等于10和15以及在10和15之间被认为是公开的。还应当理解,还公开了两个特定单元之间的每个单元。例如,如果公开了10和15,则也公开了11、12、13以及14。

[0124] 虽然上面描述了各种说明性实施方案,但是在不脱离权利要求所描述的本发明的范围的情况下,可以对各种实施方案进行若干改变中的任一种。例如,在替代实施方案中,通常可以改变执行各种所描述的方法步骤的顺序,并且在其他替代实施方案中,可以一起跳过一个或更多个方法步骤。各种装置和系统实施方案的可选特征可以被包括在一些实施方案中而不被包括在其他实施方案中。因此,前面的描述主要被提供用于示例性目的,并且不应被解释为限制在权利要求中阐述的本发明的范围。

[0125] 本文所包括的实施例和说明通过说明而非限制的方式示出其中可以实践主题的具体实施方案。如所提到的,可以利用和从其导出其他实施方案,使得可以做出结构和逻辑替换和改变而不脱离本公开的范围。仅为了方便,本发明性主题的这样的实施方案在本文中可单独地或共同地由术语“发明”来提及,并且不旨在将本申请的范围主动地限制为任何单个发明或发明概念,如果实际上多于一个被公开的话。因此,虽然本文已经说明和描述了特定实施方案,但是被打算实现相同目的的任何布置可以替代所示的特定实施方案。本公开旨在覆盖各种实施方案的任何和所有调整或变化。在阅读以上描述后,以上实施方案的组合以及本文未具体描述的其他实施方案对于本领域的技术人员而言将是明显的。

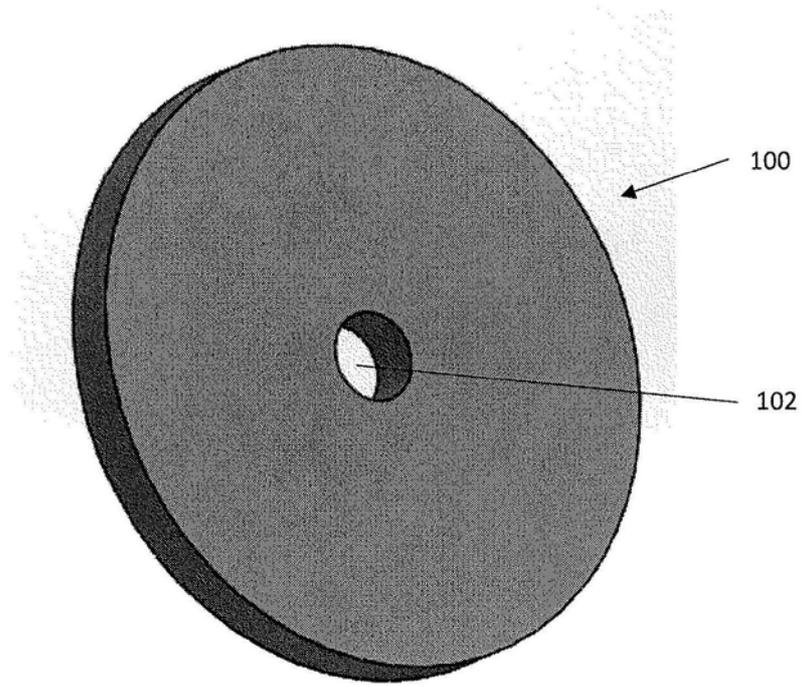


图1

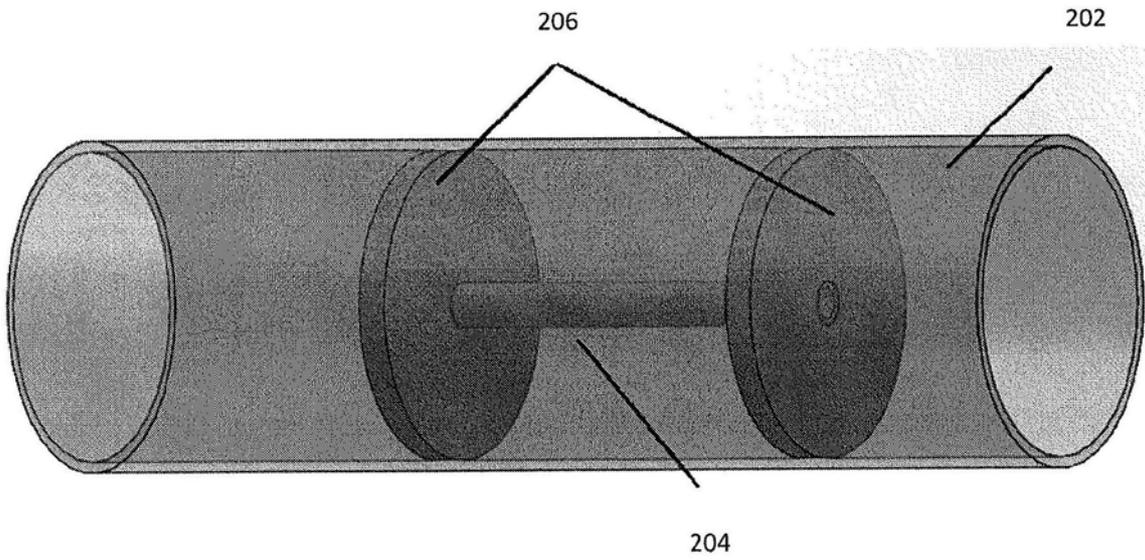


图2

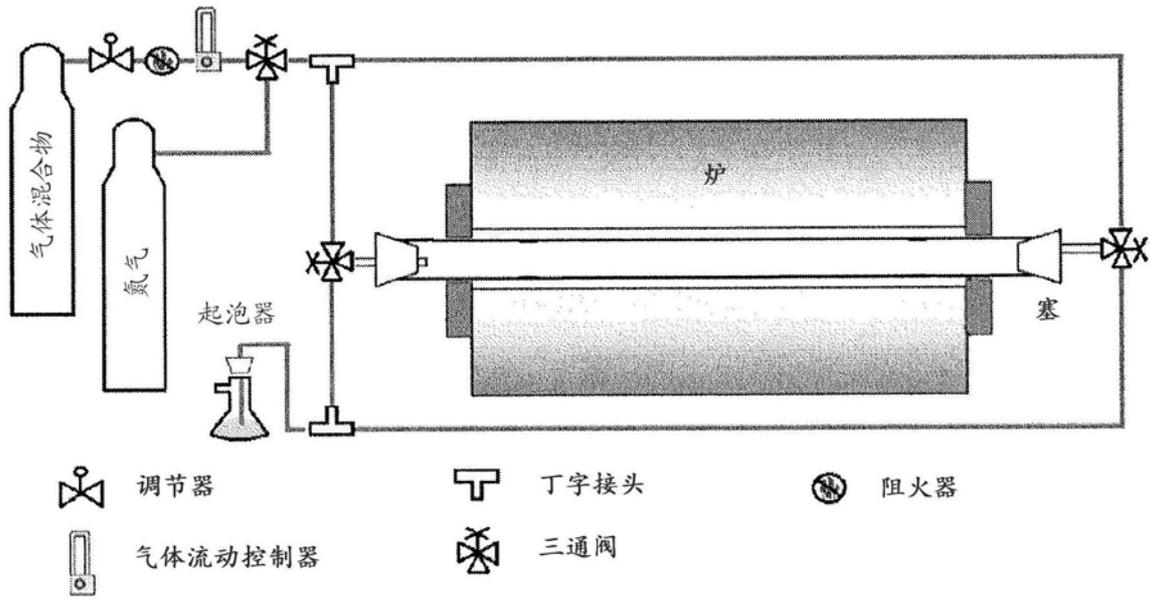


图3

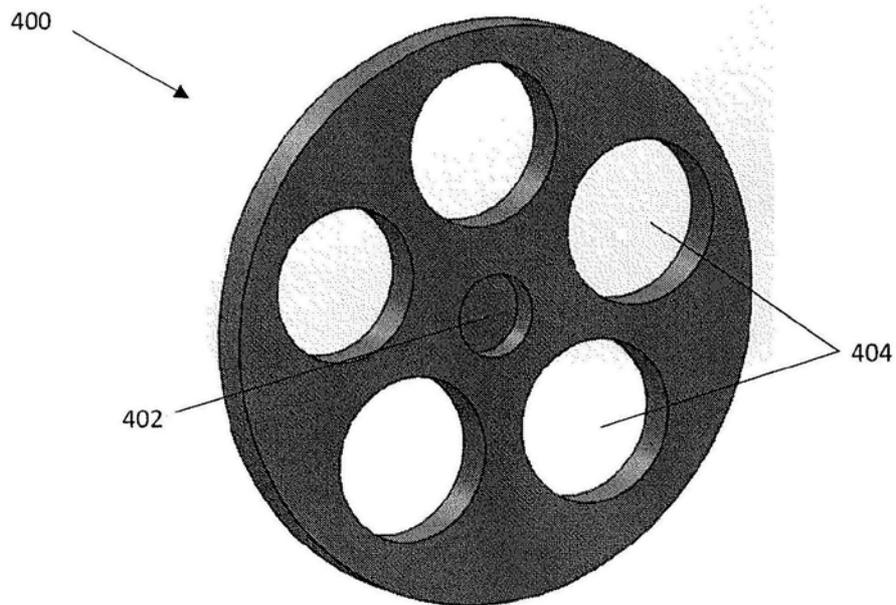


图4

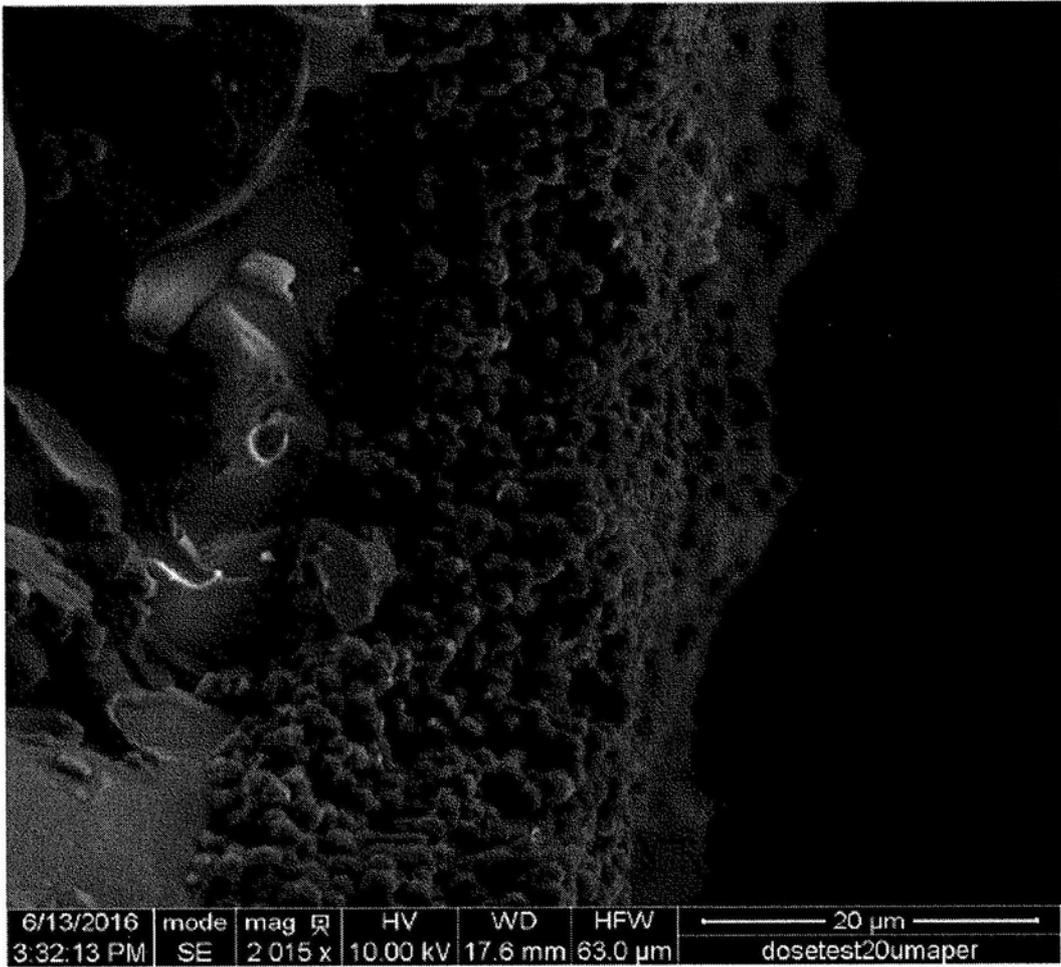


图5A

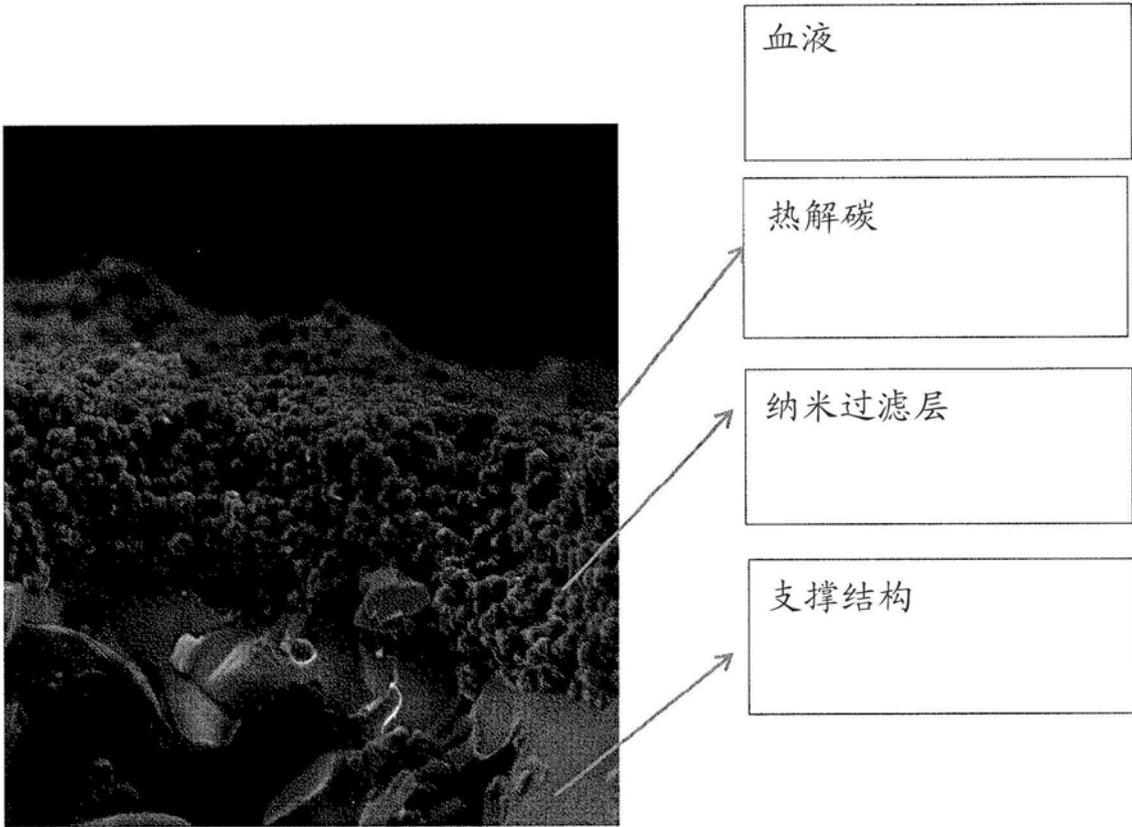


图5B

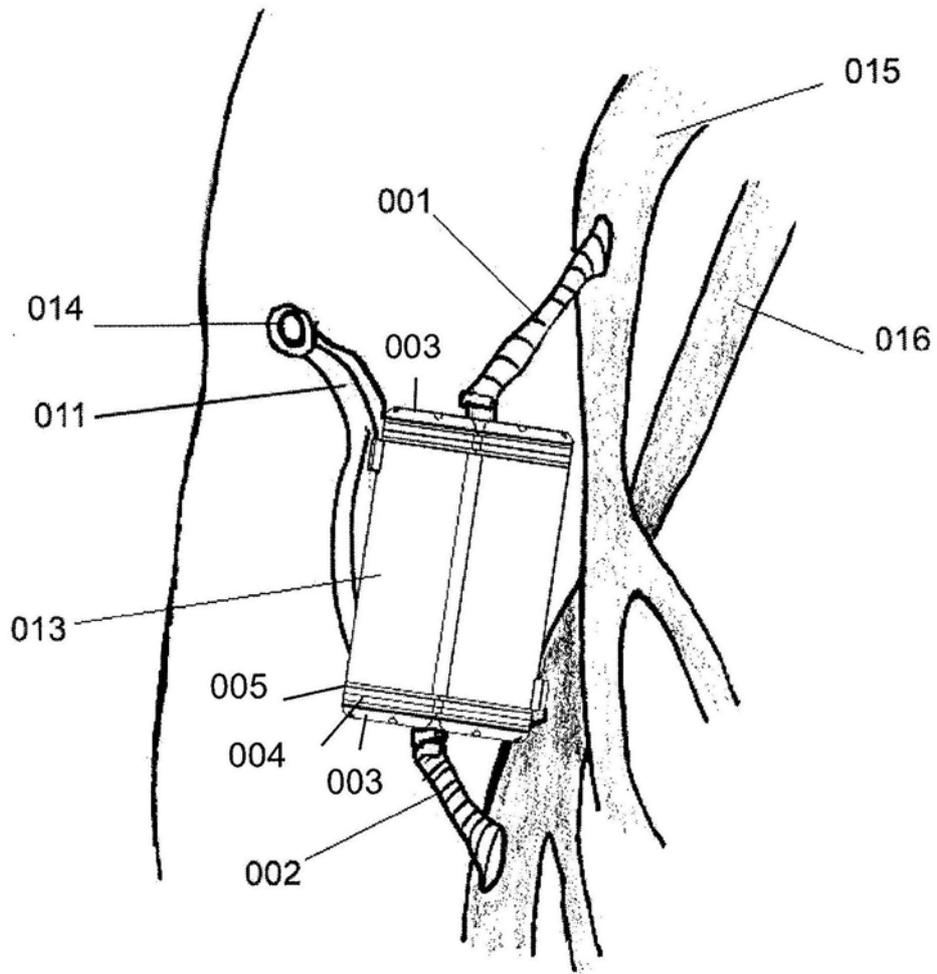


图6

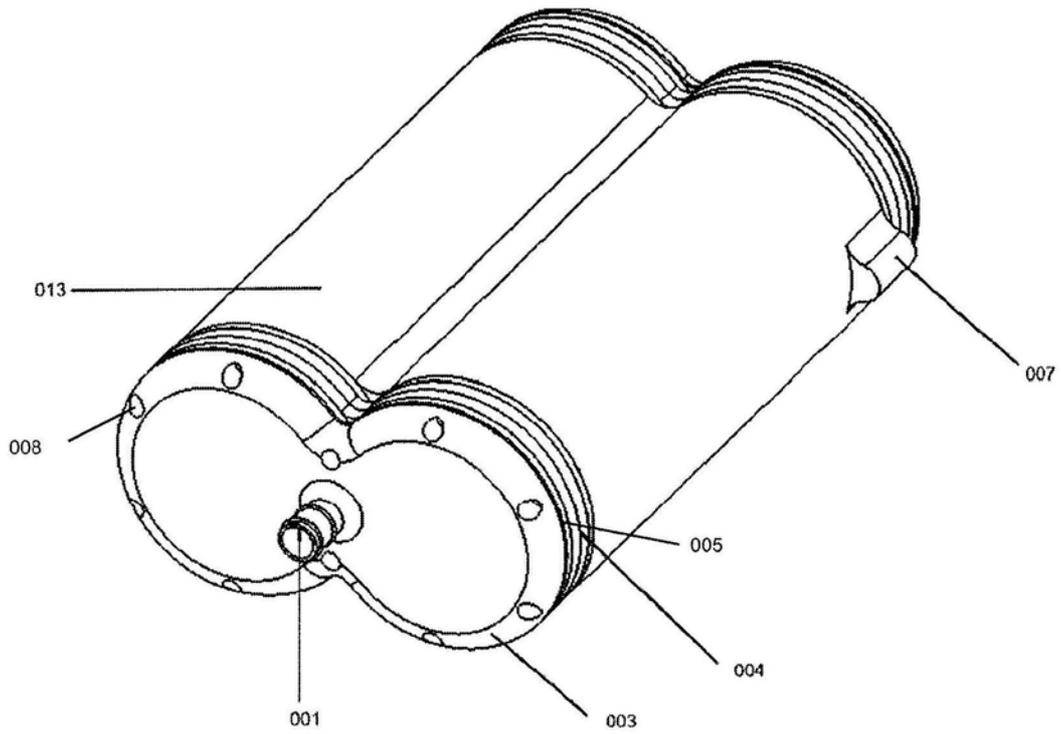


图7

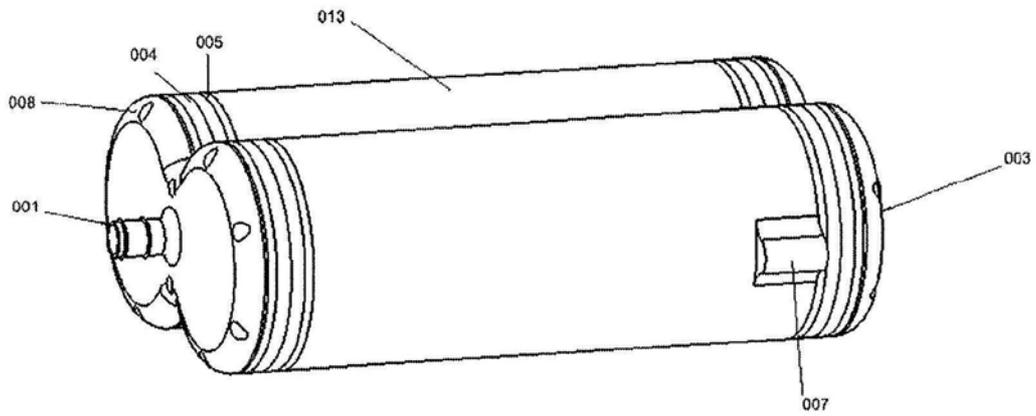


图8

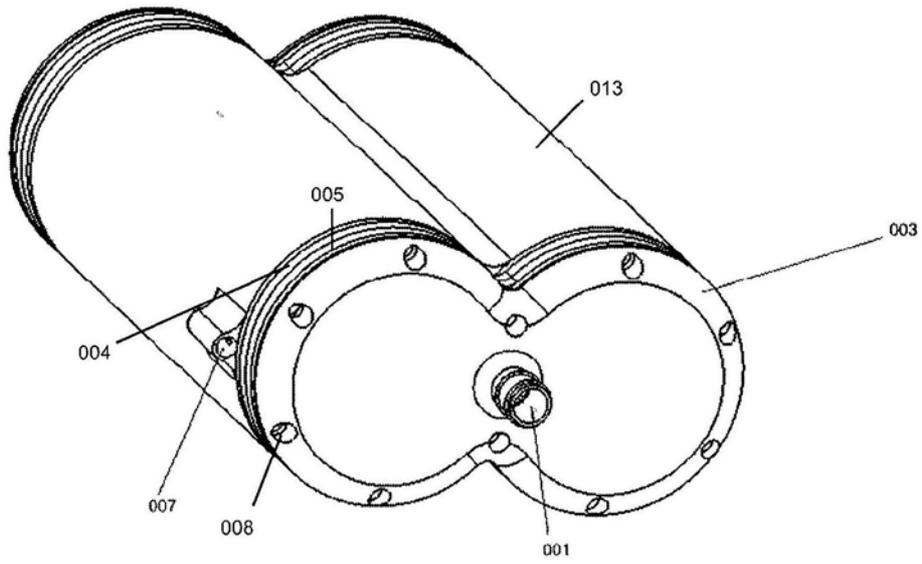


图9

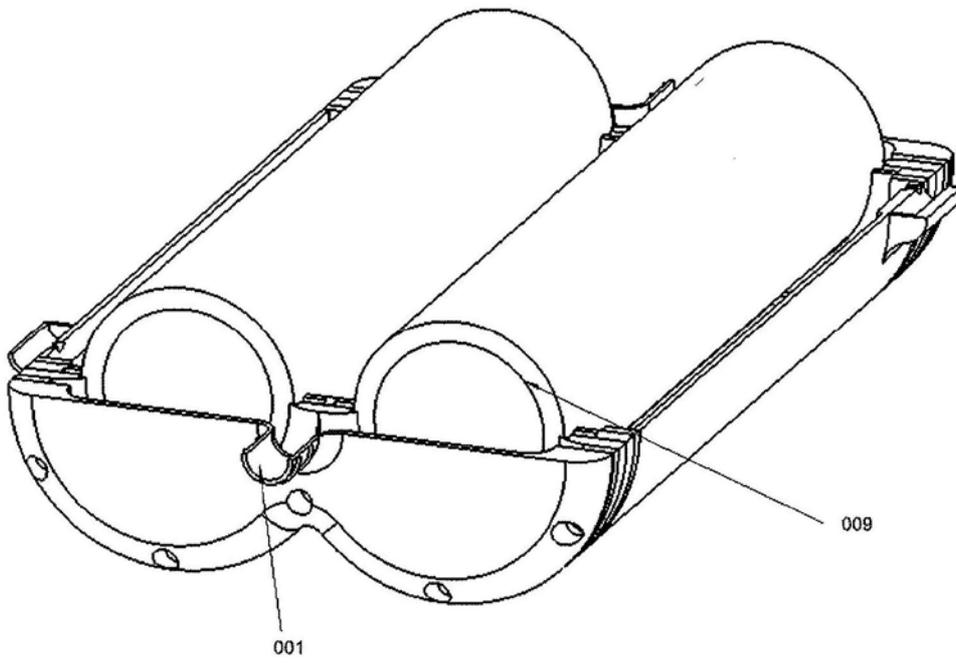


图10

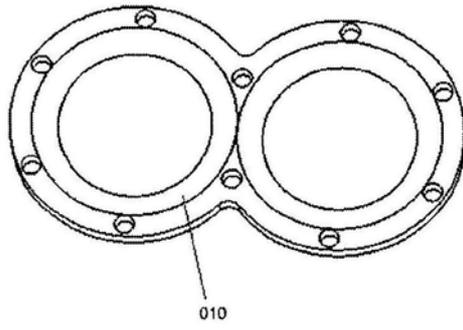


图11A

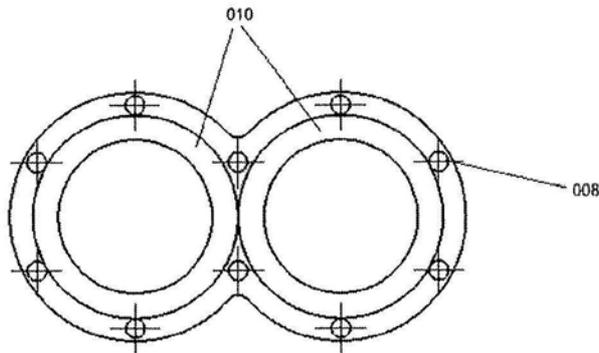


图11B



图11C

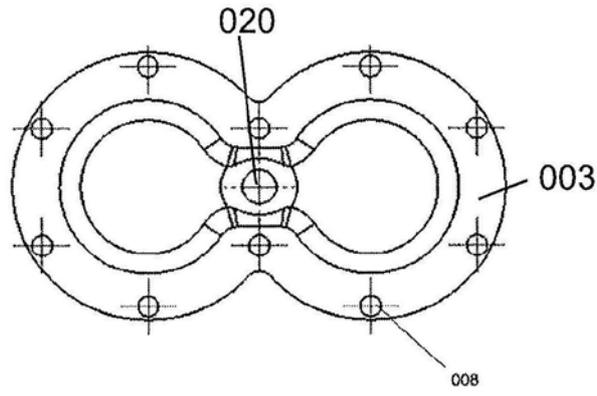


图12A

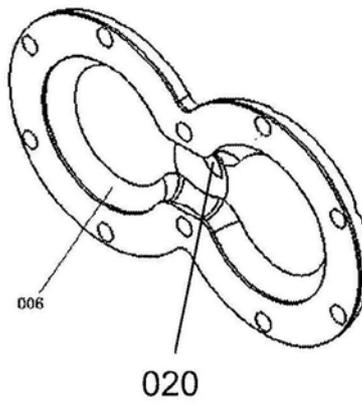


图12B

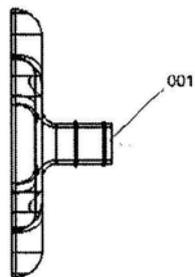


图12C

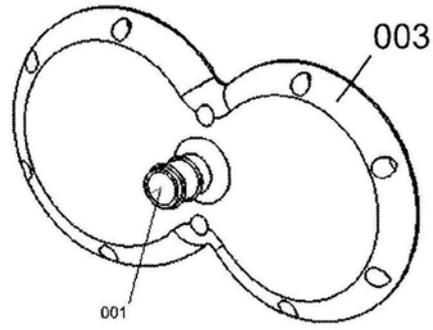


图12D

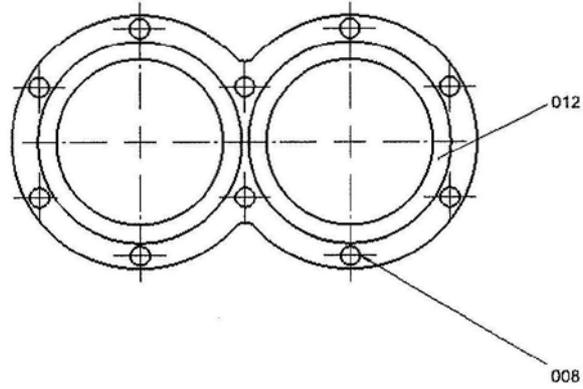


图13A

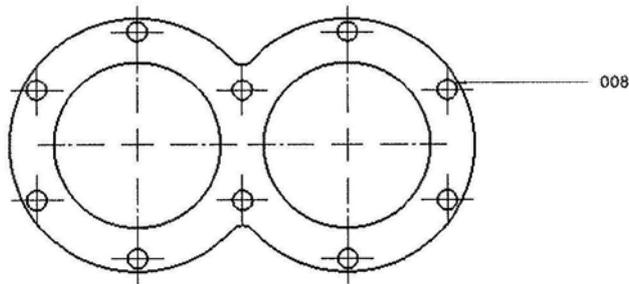


图13B

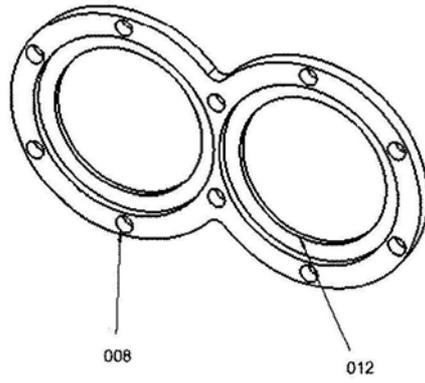


图13C



图13D

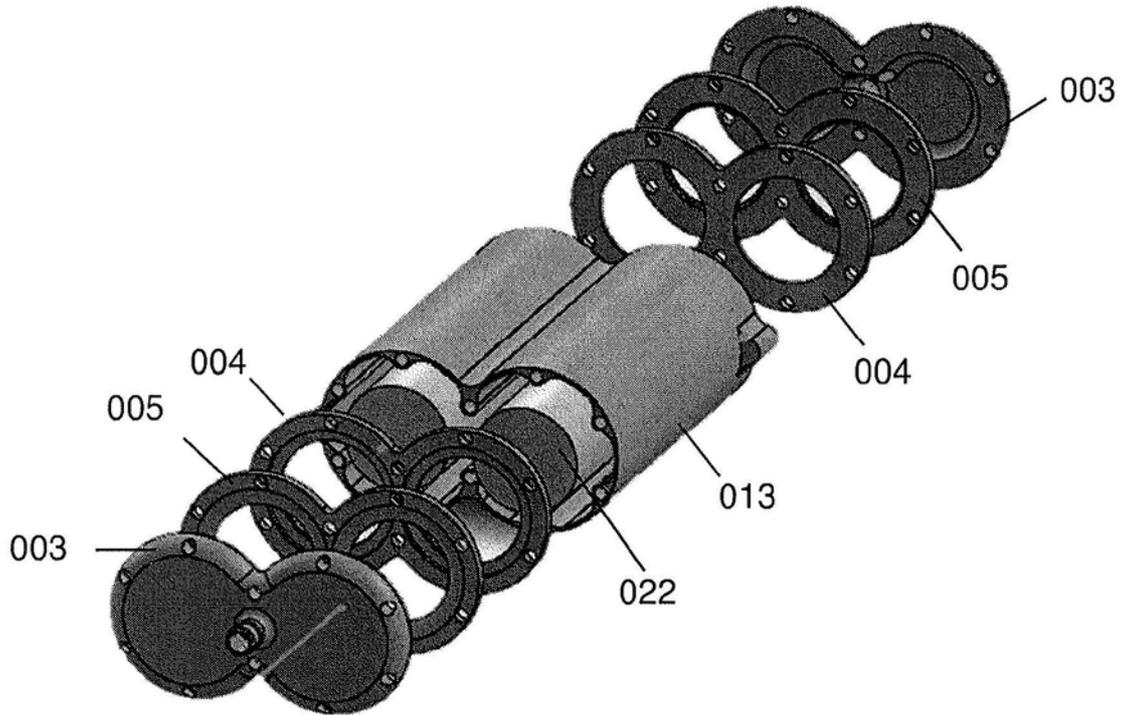


图14

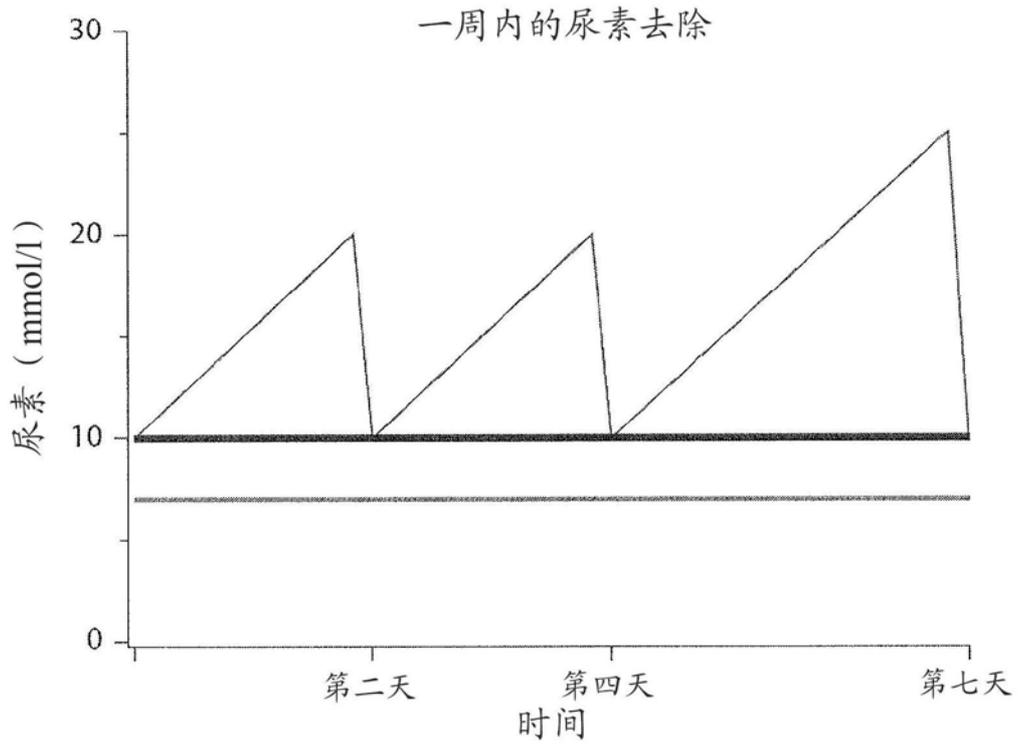


图15