(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992365 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.12

(22) Дата подачи заявки
2018.04.03

(51) Int. Cl. *A61M 1/00* (2006.01)
A61M 1/14 (2006.01)
A61M 1/16 (2006.01)
A61M 1/36 (2006.01)

(54) МИКРОФЛЮИДНЫЕ ДИФФУЗИОННЫЕ УСТРОЙСТВА И СИСТЕМЫ, А ТАКЖЕ СПОСОБЫ ИХ ИЗГОТОВЛЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

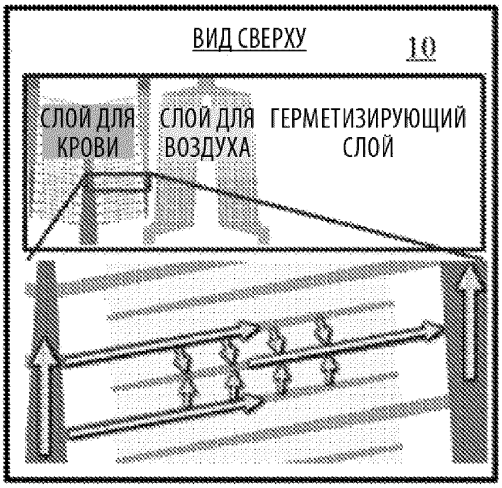
(31) **62/480,809**
(32) **2017.04.03**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/025952**
(87) **WO 2018/187372 2018.10.11**
(88) **2019.10.24**

(71) Заявитель:
ДЗЕ ГАВЕРНМЕНТ ОФ ДЗЕ ЮНАЙТЕД СТЕЙТС ОФ АМЕРИКА ЭЗ РЕПРИЗЕНТЕД БАЙ ДЗЕ ДИПАРТМЕНТ ОФ ВЕТЕРАНЗ АФЭРС (US)

(72) Изобретатель:
Поткэй Джозеф А. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе раскрыты микрофлюидные диффузионные устройства со свернутой мембраной и соответствующие способы изготовления. Также в данном документе раскрыты микрофлюидные устройства, созданные по технологии трехмерной печати, и соответствующие способы изготовления. Необязательно раскрытые микрофлюидные устройства могут функционировать как устройства искусственного легкого.



201992365 A1

201992365 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420–559159EA/061

МИКРОФЛЮИДНЫЕ ДИФФУЗИОННЫЕ УСТРОЙСТВА И СИСТЕМЫ, А ТАКЖЕ СПОСОБЫ ИХ ИЗГОТОВЛЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА СВЯЗАННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет даты подачи предварительной заявки США № 62/480,809, которая была подана 3 апреля 2017 года. Содержание этой ранее поданной заявки полностью включено в данный документ посредством ссылки.

ЗАЯВЛЕНИЕ КАСАЮЩЕЕСЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ФИНАНСИРУЕМОГО ИЗ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТА

Данное изобретение было сделано при правительственной поддержке по грантам № 1I01RX000390–01A1, 2I01RX000390–04A2, 1I21RX002403–01A1 и C3819C, выданным Департаментом по делам ветеранов США. Правительство США имеет определенные права на это изобретение.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Более 33 миллионов американцев живут с хроническими заболеваниями легких; это является причиной почти 400 000 смертей каждый год и является основным заболеванием, связанным с ростом смертности. Острый респираторный дистресс–синдром (ОРДС) имеет уровень смертности 25–40% и ежегодно поражает более 190 000 американцев. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) поражает 5% взрослых американцев и примерно 16% численности ветеранов. ХОБЛ является четвертым наиболее распространенным заболеванием среди ветеранов и одним из самых дорогостоящих для системы здравоохранения администрации ветеранов (Veteran's Administration – VA). Более 500 000 респираторных случаев потери трудоспособности при прохождении военной службы были диагностированы у ветеранов и 6,5% случаев потери трудоспособности при прохождении военной службы в Персидском заливе относятся к дыхательной системе. Ветераны операции «Несокрушимая свобода» и операции «Свобода Ирака» подвергались воздействию химических веществ, известных как вызывающие острые и хронические респираторные заболевания, в том числе краска для противохимического защитного покрытия (Chemical Agent Resistant Coating – CARC) и хромовая пыль. Другие ветераны испытали острое повреждение легких и выход из строя от повреждения взрывной волной или вдыхания дыма. В общей сложности более 2,3 миллиона ветеранов сообщили о «легочном заболевании» при обследовании ветеранов в масштабе страны в 2001 году.

В клинических условиях традиционно использовалась вентиляция с положительным давлением (то есть механическая вентиляция), чтобы частично компенсировать легочную недостаточность, вызванную заболеванием легких. Однако высокое давление и концентрация кислорода в дыхательных путях могут привести к баротравме, волюмотравме и биотравме, а также усугубить первоначальное заболевание, даже приводя к функциональной недостаточности многих органов. Технологии

искусственного легкого были разработаны для обеспечения дыхательной поддержки без недостатка повреждения, вызванного дыхательным аппаратом. В острых случаях искусственные легкие обеспечивают дыхательную поддержку, предоставляя возможность заживления легких в процессе реабилитации пациента. В хронических случаях искусственные легкие служат мостом для пересадки, увеличивая выживаемость и улучшая качество жизни. Устройства Maquet Quadrox и Novalung iLA Membrane Ventilator представляют собой новейшие коммерчески доступные технологии искусственного легкого. Оба имеют низкое сопротивление и могут управляться естественным сердцем. Указанный Quadrox недавно был использован в амбулаторной экстракорпоральной мембранной оксигенации (Extracorporeal membrane oxygenation – ECMO), при которой искусственное легкое, насос для крови, компьютер, батарея и кислородный баллон были установлены на колесном штативе, чтобы обеспечить ограниченную подвижность в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ). Один Quadrox использовался клинически до двух месяцев с системной антикоагуляции.

Несмотря на достигнутые успехи, лечение и результаты с помощью систем искусственного легкого остаются неудовлетворительными. Современные системы предоставляют возможность минимального передвижения и их использование обычно ограничивается ОИТ. По–настоящему портативные системы, которые обеспечивают полное передвижение, просто невозможны с современными технологиями. Кроме того, опосредованные устройством осложнения, включая воспаление, коагуляция крови в устройстве и гемолиз, распространены во время лечения с современными системами, особенно в более продолжительных случаях. Клиническая продолжительность сроков службы большинства устройств измеряется днями. Наконец, современные системы ограничены поддержкой дыхательных потребностей пациента в состоянии покоя. Таким образом, для того чтобы искусственные легкие могли реализовать свой потенциал как для долгосрочной дыхательной поддержки, так и для более эффективной краткосрочной реабилитации, должны быть достигнуты значительные улучшения в биосовместимости, газообмене и портативности.

Микрофлюидные искусственные легкие, искусственные легкие, которые содержат проточные каналы микронного масштаба и диффузионные мембраны, были недавно исследованы в качестве средства для преодоления недостатков традиционных систем искусственного легкого. Благодаря своим уменьшенным диффузионным расстояниям, микрофлюидные искусственные легкие могут достигать превосходной эффективности газообмена, тем самым позволяя искусственным легким уменьшаться в размерах, увеличивая портативность и уменьшая площадь поверхности, контактирующей с кровью (тем самым увеличивая продолжительность срока службы устройства и результат лечения пациента). Микрофлюидные искусственные легкие также могут содержать в себе проходы для потока крови, которые близко имитируют проходы в естественном легком, тем самым потенциально увеличивая биосовместимость и продолжительность срока службы. Тем не менее, все микрофлюидные устройства на сегодняшний день могут поддерживать только

небольшую часть потока крови, необходимого для применения человеком, и в настоящее время средств для простого и эффективного увеличения их масштаба не существует. В данном документе раскрыты представленные в качестве примера топологии и способы изготовления микрофлюидного искусственного легкого, которые могут преодолеть эту проблему, тем самым делая возможным первые микрофлюидные искусственные легкие человеческого масштаба.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе раскрыты микрофлюидные устройства, которые производятся с применением технологического процесса трехмерной печати. Эти микрофлюидные устройства могут содержать проход для распределения жидкости (например, проход для распределения крови), проходящий вдоль оси потока жидкости, и содержать по меньшей мере одно впускное отверстие для жидкости (например, впускное отверстие для крови), по меньшей мере одно выпускное отверстие для жидкости (например, выпускное отверстие для крови), а также капиллярный слой, расположенный между по меньшей мере одним впускным отверстием для жидкости и по меньшей мере одним выпускным отверстием для жидкости относительно оси потока жидкости. Указанный капиллярный слой может содержать множество капиллярных элементов, определяющих соответствующие просветы, которые находятся в гидравлическом сообщении по меньшей мере с одним впускным отверстием для жидкости и по меньшей мере с одним выпускным отверстием для жидкости. Микрофлюидные устройства также могут образовывать проход для потока газа, проходящий вдоль оси потока газа, которая перпендикулярна или по существу перпендикулярна оси потока жидкости. Проход для потока газа может пересекать по меньшей мере часть капиллярного слоя для образования области газообмена. Множество капиллярных элементов может быть сформировано из материала, который обеспечивает возможность диффузии газа из прохода для потока газа в жидкость (например, кровь) внутри множества капиллярных элементов.

В данном документе также раскрыты микрофлюидные устройства (например, устройства искусственного легкого), которые могут быть изготовлены с применением технологического процесса перематывания с рулона на рулон, как дополнительно раскрыто в данном документе. Микрофлюидные устройства могут содержать цилиндрическую подложку и иметь центральную ось и внешнюю поверхность. Микрофлюидные устройства также могут содержать структурированную мембрану, смотанную по окружности поверх внешней поверхности цилиндрической подложки для образования множества концентрических мембранных слоев, проходящих в радиальном направлении наружу от центральной оси цилиндрической подложки. По меньшей мере один мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев может быть структурирован для определения множества проточных каналов для газа, которые выполнены с возможностью приема продувочного газа, и по меньшей мере один мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев может быть структурирован для определения множества проточных каналов для жидкости (например,

крови), которые выполнены с возможностью приема жидкости (например, крови). По меньшей мере один мембранный слой может предоставлять возможность диффузии газа из множества проточных каналов для газа в кровь внутри множества проточных каналов для жидкости (например, крови).

Также раскрыты способы применения и изготовления раскрытых микрофлюидных устройств. Дополнительные аспекты изобретения будут изложены, в том числе, в последующем подробном описании и формуле изобретения, и в том числе будут получены из подробного описания или могут быть изучены при практическом применении изобретения. Следует понимать, что как предшествующее общее описание, так и последующее подробное описание являются только представленными в качестве примера и пояснительными и не ограничивают раскрытое изобретение.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 изображен размер основной единицы газообмена в естественном легком. Красные кровяные тельца изображены на фигуре для справки.

На фиг. 2A–2B изображен размер основной единицы газообмена в обычных искусственных легких и в микрофлюидных искусственных легких. Красное кровяное тельце изображено на фиг. 2A (расположено внутри окруженной области, обозначенной как «красное кровяное тельце») и на фиг. 2B (обозначено как «красное кровяное тельце»).

На фиг. 3A–3D изображено конструктивное исполнение одного представленного в качестве примера варианта осуществления микрофлюидного легкого, созданного по технологии трехмерной печати. На 3A изображено горизонтальное поперечное сечение устройства. На фиг. 3B изображено вертикальное поперечное сечение устройства. На фиг. 3C изображен вид в поперечном разрезе разветвленной сети для крови. На фиг. 3D изображен вид сверху капиллярного слоя. Соответствующие расчетные переменные изображены на фиг. 3D.

На фиг. 4A изображено влияние диаметра капилляра на общую и капиллярную площадь поверхности, контактирующую с кровью, для конструктивного исполнения, изображенного на фиг. 3A–3D. На фиг. 4B изображено влияние диаметра капилляра на общий и капиллярный объем крови. На фиг. 4C изображено влияние диаметра капилляра на перепад давления на сторонах газа и крови устройства. На фиг. 4D изображено влияние диаметра капилляра на площадь слоя или печати. Номинальный расход (Q_R – максимальный расход потока крови, при котором кровь на впускном отверстии с насыщением равным 70% может быть насыщена кислородом до насыщения кислородом на выпускном отверстии равного 95%, был зафиксирован на уровне 1,5 л/мин; капиллярное напряжение сдвига было зафиксировано на уровне 40 дин/см^2 (4 Па); продувочный газ представлял собой чистый кислород с расходом 16 л/мин; толщина стенки капилляра (δ_M) составляла 20 мкм; расстояние между соседними капиллярами составляло 50 мкм, материал мембраны представлял собой полидиметилсилоксан (polydimethyl siloxane – PDMS).

На фиг. 5A–5B изображены различные виды представленного в качестве примера

устройства со свернутой мембраной, раскрытого в данном документе. На фиг. 5A изображен вид сверху конструктивного исполнения свернутой мембраны, показывающий путь потока для крови (внизу). На фиг. 5B изображен вид сбоку и изготовление свернутой мембраны (вверху) и поперечного сечения готового устройства (внизу).

На фиг. 6A–6D показаны изображения, демонстрирующие начало процесса свертывания, свернутое устройство и поперечное сечение свернутого устройства. На фиг. 6A показано изображение начала процесса свертывания, при котором подложка из силиконовой трубки была приклеена к краю листа из PDMS. На фиг. 6B изображено свернутое устройство, имеющее полимерный лист, состоящий из проточных каналов как для крови, так и для газа (как проиллюстрировано с помощью окрашенной воды, протекающей через каналы), обернутый вокруг цилиндрической подложки способом, аналогичным обработке полимерного листа перематыванием с рулона на рулон, как раскрыто в данном документе. На фиг. 6C показано изображение поперечного сечения свернутого устройства. На фиг. 6D изображено законченное устройство перед присоединением соединительных элементов.

На фиг. 7A–7D изображены характеристики переноса газа устройств со свернутой мембраной (n=6), использующих O_2 (фиг. 7A, 7C) или воздух (фиг. 7B, 7D) в качестве продувочного газа, а также данные удаления CO_2 для устройств, использующих в качестве продувочного газа либо O_2, либо воздух (n=6). Измеренные значения насыщения O_2 (фиг. 7A, 7B) и парциального давления углекислого газа pCO_2 (фиг. 7C, 7D) бычьей крови нанесены на график вместе с теоретическими значениями, основанными на конструктивном исполнении устройства. Отрезки прямой, характеризующие значение погрешности результата, представляют стандартную ошибку измеренных значений. Пунктирная линия представляет ± стандартную ошибку измеренных концентраций газа крови во впускном отверстии, +n=5 *n=3.

На фиг. 8 изображено измеренное (точки данных) и теоретическое (штрихпунктирная линия) падение давления на стороне крови устройств со свернутой мембраной (ромбы, n=6, гематокрит HCT=24,3±3,9) и плоских устройств с одинаковым путем кровотока (треугольники, n=2, HCT=17) при различных скоростях кровотока. Отрезки прямой, характеризующее значение погрешности результата, представляют стандартную ошибку измеренных значений, +n=5 *n=3.

На фиг. 9 изображена представленная в качестве примера носимая система искусственного легкого, как раскрыто в данном документе.

На фиг. 10 изображены выгравированные лазером каналы в PDMS при 8 Вт, как раскрыто в данном документе. Частицы на поверхности удаляли ацетоновым раствором для промывки.

На фиг. 11A–11H изображено представленное в качестве примера микрофлюидное искусственное легкое в человеческом масштабе, сформированное при производстве посредством перематывания с рулона на рулон (roll–to–roll – R2R), и его рабочие характеристики, как раскрыто в данном документе. На фиг. 11A представлен вид в

поперечном разрезе R2R PDMS микрофлюидного искусственного легкого (черный контур) внутри специального полиуретанового корпуса (светло–серый). На фиг. 11B–11C представлены виды в поперечном разрезе PDMS микрофлюидного искусственного легкого, демонстрирующие проточные каналы для газа и жидкости. На фиг. 11D представлен вид в поперечном разрезе поверхности газообмена, демонстрирующий соответствующие размеры. На фиг. 11E–H представлены графики площади поверхности, контактирующей с кровью (фиг. 11E), напряжения сдвига на стенке капилляра (фиг. 11F), объема заполнения крови (фиг. 11G) и падения давления на стороне газа (фиг. 11H) в зависимости от высоты капилляра. Падение давления на капилляре = 50 ммрт. ст.; номинальный расход крови=1 л/мин.

На фиг. 12 изображена схема представленной в качестве примера системы производства перематыванием рулона на рулон, как раскрыто в данном документе.

На фиг. 13 изображена принципиальная схема представленного в качестве примера диффузионного устройства, имеющего каналы для жидкости, расположенные с гидравлическим сообщением с источником жидкости, и каналы для газа, расположенные с гидравлическим сообщением с источником газа, как раскрыто в данном документе. В этом примере диффузия газа из каналов для газа в каналы для жидкости изображена с применением стрелки потока, проходящей от канала для газа к каналу для жидкости.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное раскрытие может быть более легко понято посредством ссылки на следующее подробное описание изобретения, фигуры и примеры, включенные в дынный документ.

Прежде чем раскрыть и описать предлагаемые композиции и способы, следует понимать, что они не ограничиваются конкретными способами синтеза, если не указано иное, или конкретными реагентами, если не указано иное, так как они могут, конечно, меняться. Также следует понимать, что используемая в данном документе терминология предназначена только для описания конкретных аспектов и не предназначена для ограничения. Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, могут использоваться при практическом применении или испытании данного изобретения, в данном документе описаны представленные в качестве примера способы и материалы.

Кроме того, следует понимать, что, если прямо не указано иное, ни в коем случае не предполагается, что любой из изложенных в данном документе способов должен истолковываться как требующий выполнения его этапов в определенном порядке. Соответственно, если пункт патентной формулы на способ на самом деле не перечисляет порядок, которому должны следовать его этапы, или в формуле изобретения или в описаниях специально не указано, что этапы должны быть ограничены конкретным порядком, никоим образом не предполагается, что порядок был определен, в любом отношении. Это относится к любой возможной не выраженной основе для интерпретации, включая вопросы логики в отношении расположения шагов или последовательности

операций, простого значения, полученного из грамматической организации или пунктуации, а также количества или типа аспектов, описанных в спецификации.

Определения

Как используется в описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа «a», «an» и «the» включают множественные ссылки, если контекст явно не предписывает иное.

Слово «или», используемое в данном документе, означает любой элемент конкретного списка, а также включает любую комбинацию элементов этого списка.

Во всем описании и формуле изобретения данного описания слово «содержит» и варианты этого слова, такие как «содержащий» и «содержать», означает «включая, но не ограничиваясь», и не предназначено для исключения, например, других добавок, компонентов, целочисленных переменных или шагов. В частности, в способах, заявленных как содержащие один или большее количество этапов или операций, конкретно предполагается, что каждый этап содержит то, что указано в списке (если только этот этап не включает ограничивающий термин, такой как «состоящий из»), означая, что каждый этап не предназначен для исключения, например, других добавок, компонентов, целочисленных переменных или этапов, которые не перечислены в этапе.

Диапазоны могут быть выражены в данном документе как от «около» или «приблизительно» одного конкретного значения и/или до «около» или «приблизительно» другого конкретного значения. Когда такой диапазон выражен, дополнительный аспект включает в себя от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Точно так же, когда значения выражены в виде аппроксимаций с применением указанного выше «около» или «приблизительно», следует понимать, что конкретное значение образует дополнительный аспект. Далее будет понятно, что конечные точки каждого из диапазонов являются значимыми как по отношению к другой конечной точке, так и независимо от другой конечной точки. Понятно также, что в данном документе раскрыт ряд значений и что каждое значение в данном документе также раскрыто как «около» этого конкретного значения в дополнение к самому значению. Например, если раскрывается значение «10», то также раскрывается «около 10». Также понятно, что каждый блок между двумя конкретными блоками также раскрывается. Например, если раскрыты 10 и 15, то также раскрываются 11, 12, 13 и 14.

Используемые в данном документе термины «необязательный» или «необязательно» означают, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может или не может произойти, и что описание включает в себя случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда это не происходит.

Используемый в данном документе термин «субъект» относится к человеку. В некоторых аспектах субъект, как описано в данном документе, может быть индивидуумом с состоянием, заболеванием или расстройством, которое можно лечить с применением микрофлюидного диффузионного устройства, как раскрыто в данном документе. Термин «субъект» включает в себя взрослых, детей, подростков и новорожденных субъектов.

Используемый в данном документе термин «пациент» относится к субъекту, страдающему заболеванием или расстройством, которое можно лечить с применением микрофлюидного диффузионного устройства, как раскрыто в данном документе. Термин «пациент» включает в себя человеческих субъектов. В некоторых аспектах раскрытых способов «пациент» был диагностирован с потребностью в устройстве искусственного легкого, как раскрыто в данном документе.

Используемый в данном документе термин «по существу» может указывать на отклонение от заявленной характеристики, которая была бы приемлема для специалиста в данной области техники. Необязательно, термин «по существу» может указывать на допуск до 15% выше или ниже заявленной характеристики, до 10% выше или ниже заявленной характеристики или до 5% выше или ниже заявленной характеристики. Например, если первая ось «по существу параллельна» второй оси, то следует понимать, что первая ось может находиться в пределах до 15%, в пределах до 10% или в пределах до 5% от параллельности ко второй оси.

Используемый в данном документе термин «микро», как правило, относится к шкале размеров в диапазоне от около 1 мкм до около 1 мм. Термин «микрофлюидный» обычно означает ограничение или функционирование потоков в этой области размеров (то есть в диапазоне от около 1 мкм до около 1 мм). Используемый в данном документе термин «диффузионное устройство» может относиться к диффузионному устройству с точно определенными путями для потока жидкости и/или газа (обычно сформированными с применением способов микрообработки, таких как раскрытые в данном документе), в которых наименьшие размеры путей для потока и диффузионной мембраны представляют собой менее чем приблизительно 250 мкм и необязательно в диапазоне от около 10 мкм до 100 мкм.

Вступление

Искусственные легкие имитируют функцию естественных легких, добавляя O_2 в кровь и удаляя из нее CO_2 (фиг. 1 и 2А–2В). Сначала кровь поступает из организма в искусственное легкое. Внутри искусственного легкого кровь движется вдоль одной стороны газопроницаемой мембраны. Чистый кислород обычно течет вдоль другой стороны мембраны и переносится в кровь путем диффузии через мембрану. Углекислый газ диффундирует из крови из–за более низкого парциального давления в газовом потоке. Затем насыщенная кислородом кровь возвращается в организм. Современные коммерческие устройства содержат в себе либо силиконовую листовую мембрану, либо, с большим преобладанием, мембраны из полых волокон (фиг. 2А). Кровь течет с внешней стороны волокон по непрямому пути, что создает смешивание и улучшает перенос газа. Продувочный газ (обычно чистый O_2) течет с внутренней стороны полых волокон и диффундирует через пористую мембрану в кровь, обогащая кровь O_2. Кроме того, CO_2 диффундирует из крови из–за более низкого парциального давления в газовом потоке.

Характеристики и биосовместимость современных искусственных легких ограничены. Новые микрофлюидные устройства продемонстрировали потенциальное

улучшение в обеих этих областях, но современные технологии изготовления не подходят для устройств большой площади человеческого масштаба. Кроме того, плоскостная природа современных технологий микрообработки ограничивает потенциальные топологии конструктивных исполнений, что приводит к неэффективным сетям для потока крови.

Микрофлюидные диффузионные устройства. В отличие от современных устройств искусственных легких, раскрытые в данном документе микрофлюидные диффузионные устройства могут обеспечить улучшенный газообмен, портативность и биосовместимость за счет: 1) существенного уменьшения диффузионного расстояния и увеличения отношения площади поверхности к объему в искусственных капиллярах малого диаметра (фиг. 2B), а также 2) обеспечения сетей для потока крови, которые имитируют естественную клеточную среду.

Несмотря на многообещающий потенциал современных мелкомасштабных микрофлюидных устройств, в настоящее время не существует технологии производства для эффективного увеличения в масштабе их размеров для применения человеком. Кроме того, поскольку современные технологии микрообработки могут эффективно создавать только двумерные структуры, пути для потока крови и газообмен не могут быть полностью оптимизированы. В качестве примера, имеющего значение, было проверено микрофлюидное искусственное легкое с искусственными капиллярами 10 мкм, которое продемонстрировало рекордную эффективность газообмена, но на область газообмена приходилось 6% общей площади поверхности, контактирующей с кровью, и 2% объема крови устройства (из–за неэффективного двумерного пути для потока крови). Таким образом, способ для быстрого и простого создания диффузионных устройств большой площади (например, микрофлюидных легких) с трехмерной топологией представлял бы собой прорыв в данной области и преодолевал бы серьезный барьер для клинического применения микрофлюидных диффузионных устройств (например, искусственных легких).

В представленных в качестве примера аспектах раскрытые микрофлюидные диффузионные устройства могут быть предоставлены в виде микрофлюидных искусственных легких человеческого масштаба, которые могут: 1) включать в себя площади поверхности и объемы заполнения крови, которые являются частью современных технологий, тем самым уменьшая размер устройства и уменьшая иммунный ответ организма; 2) содержать в себе сети для потока крови, в которых клетки и тромбоциты испытывают давление, напряжения сдвига и углы ветвления, которые копируют таковые в легком человека, тем самым улучшая биосовместимость; 3) эффективно работать с комнатным воздухом, устраняя необходимость в газовых баллонах и осложнениях, связанных с гипероксемией; 4) проявлять биомиметическое гидравлическое сопротивление, позволяя работать с естественным давлением и устраняя необходимость в насосах для крови (в зависимости от применения); и 5) обеспечить повышенную газообменную способность, обеспечивающую дыхательную поддержку для

активных пациентов.

Как описано в данном документе, технология искусственного легкого обладает потенциалом для улучшения реабилитации пациентов, страдающих дыхательными нарушениями, посредством: 1) улучшенных характеристик переноса газа по сравнению с современными устройствами для обеспечения дыхательной поддержки активных пациентов; 2) повышенной биосовместимости для увеличения продолжительности срока службы устройства, что предоставляет возможность длительного лечения и улучшения здоровья пациента; и 3) повышенной портативности для предоставления возможности амбулаторной помощи и улучшения качества жизни пациента. Предполагается, что после интеграции в различные замкнутые системы, раскрытые устройства могут обеспечивать отдых легких для пациентов, страдающих острыми легочными нарушениями, служить мостом для трансплантации пациентам с хроническими заболеваниями легких и раком легких, а также приводить к разработке первого имплантируемого искусственного легкого для полупостоянной поддержки. Кроме того, указанное устройство может быть применено в портативных аппаратах искусственного кровообращения для хирургического вмешательства в первом эшелоне на поле боя и в других местах.

Микрофлюидные диффузионные устройства

В данном документе раскрыты микрофлюидные диффузионные устройства, имеющие проход для потока газа и проход для потока жидкости. Как дополнительно описано в данном документе, раскрытые микрофлюидные диффузионные устройства могут быть сформированы посредством трехмерной печати или посредством технологического процесса перематывания с рулона на рулон. Проход для потока газа и проход для потока жидкости раскрытых диффузионных устройств могут быть разделены с помощью мембраны, которая обеспечивает диффузию газа из прохода для потока газа в проход для потока жидкости и/или которая обеспечивает возможность диффузии жидкости из прохода для потока жидкости в проход для потока газа. Необязательно, в представленных в качестве примера аспектах по меньшей мере один из прохода для потока газа и прохода для потока жидкости может иметь наименьший размер менее 250 мкм.

В отличие от современных устройств и технологий изготовления, предполагается, что раскрытые диффузионные устройства и связанные с ними технологии изготовления (перематывание с рулона на рулон и трехмерная печать) могут использоваться для эффективного построения крупномасштабных микрофлюидных диффузионных устройств (например, искусственных легких), которые пригодны для применения человеком или других крупномасштабных микрофлюидных диффузионных применений. Необязательно, когда микрофлюидные диффузионные устройства спроектированы для клинических применений (например, применений искусственного легкого), проход для потока жидкости может быть выполнен с возможностью приема крови, проход для потока газа может быть выполнен с возможностью приема газа, содержащего кислород (воздух или газообразный кислород), а мембрана может быть выполнена для предоставления

возможности диффузии кислорода в проход для потока жидкости.

Хотя диффузионные устройства описаны в данном документе как микрофлюидное устройство и конкретно описано как устройство искусственного легкого, следует понимать, что раскрытые диффузионные устройства, системы и способы не ограничиваются для применения в качестве микрофлюидных устройств или, более конкретно, как устройств искусственного легкого. Предполагается, что раскрытые диффузионные устройства могут быть пригодны для применения во многих других устройствах, таких как, без ограничения, системы очистки газа, системы диализа или искусственной почки, системы улавливания углерода и тому подобное. Раскрытая структура представляет собой диффузионное устройство большой площади с множеством применений, в частности тех, в которых необходимо обеспечить диффузию через мембрану от одного компонента (газ или жидкость) к другому компоненту (газ или жидкость).

Микрофлюидные устройства, созданные по технологии трехмерной печати

В данном документе и со ссылкой на фиг. 3A–3D раскрыты микрофлюидные диффузионные устройства, созданные по технологии трехмерной печати. В представленных в качестве примера аспектах микрофлюидное диффузионное устройство 200, созданное по технологии трехмерной печати, как раскрыто в данном документе, может содержать проход 210 для распределения жидкости (например, крови) и проход 230 для потока газа. Проход 210 для распределения жидкости (например, крови) может проходить вдоль оси 212 потока жидкости и содержит по меньшей мере одно впускное отверстие 214 для жидкости (необязательно, единственное впускное отверстие), по меньшей мере одно выпускное отверстие 215 для жидкости (необязательно, единственное выпускное отверстие) и капиллярный слой 220. Используемый в данном документе термин «капиллярный слой» обычно относится к множеству небольших капилляро–подобных элементов (то есть сосудов), которые принимают жидкость, как раскрыто в данном документе; хотя это и не обязательно, «капиллярный слой» может принимать и предоставлять возможность потока крови. Капиллярный слой 220 может быть расположен между по меньшей мере одним впускным отверстием 214 для жидкости и по меньшей мере одним выпускным отверстием 215 для жидкости относительно оси 212 потока жидкости. В представленных в качестве примера аспектах капиллярный слой 220 может содержать множество капиллярных элементов 222, определяющих соответствующие просветы 224, которые гидравлически соединены с по меньшей мере одним впускным отверстием 214 для жидкости и по меньшей мере одним выпускным отверстием 215 для жидкости. Проход 230 для потока газа может проходить вдоль оси 232 потока газа, которая перпендикулярна или по существу перпендикулярна оси 212 потока жидкости. Как изображено на фиг. 3A, проход 230 для потока газа может иметь впускное отверстие 234 для газа и выпускное отверстие 236 для газа. Как изображено на фиг. 3A–3C, проход 230 для потока газа может пересекать по меньшей мере часть капиллярного слоя 220, определяя область 221 газообмена. Для предоставления возможности газообмена

предполагается, что может быть сформировано множество капиллярных элементов 222 (т.е. напечатано) из материала, который предоставляет возможность диффузии газа из прохода 230 для газового потока в жидкость (например, кровь) внутри множества капиллярных элементов 222.

Необязательно, множество капиллярных элементов 222 может быть ориентировано параллельно или по существу параллельно оси 212 потока жидкости. Однако предполагается, что могут использоваться другие ориентации капиллярных элементов. Например, предполагается, что некоторые капиллярные элементы могут быть ориентированы в разных направлениях, чем другие капиллярные элементы.

Необязательно, множество капиллярных элементов 222 может быть равномерно или по существу равномерно распределено в капиллярном слое 220. Однако предполагается, что негомогенные (гетерогенные) или случайные распределения капиллярных элементов 222 могут использоваться по желанию. В диффузионных устройствах, в которых требуется гомогенное распределение капиллярных элементов, предполагается, что множество капиллярных элементов может быть расположено во множестве рядов и столбцов, в которых интервал между последовательными капиллярными элементами в каждом столбце и интервал между последовательными капиллярными элементами в каждом ряду являются одинаковыми или по существу одинаковыми. Используемый в данном документе в представленных в качестве примера аспектах термин «интервал» может относиться к расстоянию в пределах базовой плоскости, которое перпендикулярно оси потока жидкости между центральными точками соответствующих капиллярных элементов.

В представленных в качестве примера аспектах в пределах области 221 газообмена части прохода 230 для газового потока окружают по окружности по меньшей мере часть внешней поверхности каждого капиллярного элемента 222 из множества капиллярных элементов. Необязательно, в этих аспектах части прохода 230 для потока газа могут окружать по окружности всю длину каждого капиллярного элемента 222. Необязательно, как изображено на фиг. 3А, предполагается, что проход 230 для потока газа может иметь переменную ширину или диаметр, перемещаясь вдоль оси 232 потока газа. Например, предполагается, что ширина или диаметр прохода 230 для потока газа может увеличиваться при приближении к капиллярному слою 220 от впускного отверстия 234 для газа и выпускного отверстия 236 для газа.

В дополнительных представленных в качестве примера аспектах проход 210 для распределения жидкости (например, крови) может дополнительно содержать первую и вторую области 216, 218 для распределения жидкости (например, крови), которые соответственно расположены между по меньшей мере одним впускным отверстием 214 для жидкости и капиллярным слоем 220 и между капиллярным слоем и по меньшей мере одним выпускным отверстием 215 для жидкости. Необязательно, в этих аспектах предполагается, что области 216, 218 для распределения жидкости могут быть напечатаны для имитации структуры физиологических сетей для распределения крови, включая

количество, форму и ориентацию ветвей и подветвей, проходящих наружу от капилляров. В представленных в качестве примера аспектах, как изображено на фиг. 3С, предполагается, что первая и вторая области 216, 218 для распределения жидкости могут содержать множество ветвей и подветвей, которые постепенно уменьшаются по внутреннему диаметру до достижения множества капиллярных элементов 222 капиллярного слоя 220.

Необязательно, в представленных в качестве примера аспектах просвет 224 каждого капиллярного элемента 222 может иметь внутренний диаметр в диапазоне от около 5 мкм до около 250 мкм, от около 10 мкм до около 200 мкм или, более конкретно, от около 30 мкм до около 100 мкм. Однако предполагается, что внутренний диаметр каждого капиллярного элемента может выборочно варьироваться в зависимости от конкретного применения и других переменных, таких как длина капиллярного элемента. В дополнительных представленных в качестве примера аспектах предполагается, что длина каждого капиллярного элемента относительно оси потока жидкости может в значительной степени зависеть от падения давления и целевого применения и может варьироваться от по меньшей мере 300 мкм до 3 мм или длиннее.

В дополнительных представленных в качестве примера аспектах предполагается, что по меньшей мере множество капиллярных элементов 222 может содержать светочувствительный полидиметилсилоксан (PDMS). Необязательно, в этих аспектах весь проход 210 для распределения жидкости может быть сформирован из PDMS. Хотя PDMS раскрыт как подходящий материал для раскрытых устройств, созданных по технологии трехмерной печати, предполагается, что можно использовать любой газопроницаемый или микро/нано пористый материал, который способен быть отпечатанным по технологии трехмерной печати.

Как дополнительно раскрыто в данном документе, предполагается, что трехмерный принтер может использоваться для формирования ранее описанных микрофлюидных диффузионных устройств 200. Предполагается, что существующие светочувствительные материалы, такие как ранее разработанный светочувствительный PDMS, могут быть применены для получения раскрытых микрофлюидных диффузионных устройств 200 с применением принтера для трехмерной печати высокого разрешения, известного в данной области техники. Подходящим примером такого принтера для трехмерной печати с высоким разрешением является система трехмерной полимерной печати высокого разрешения МС–2. Предполагается, что отношение светочувствительного материала (например, PDMS) к фотоинициатору и дозы экспонирующего излучения можно изменять для достижения подходящего разрешения и скорости печати. Система принтера для трехмерной печати и светочувствительный материал могут затем использоваться для печати проходов для потока, как раскрыто в данном документе.

Свернутые диффузионные устройства

Также раскрытым в данном документе и со ссылкой на фиг. 5А–13 является

диффузионное устройство 10 (необязательно, микрофлюидное диффузионное устройство), которое может быть изготовлено с применением технологического процесса сворачивания или перематывания с рулона на рулон, как раскрыто в данном документе. Такие устройства обычно упоминаются в данном документе как «свернутые» устройства или мембраны. В представленных в качестве примера аспектах диффузионное устройство 10 может быть устройством искусственного легкого или, более конкретно, микрофлюидным устройством искусственного легкого со свернутой мембраной. В некоторых аспектах устройства искусственного легкого, раскрытые в данном документе, могут быть спроектированы в направлении изготовления с большой площадью. Более конкретно, данное раскрытие обеспечивает новую технологию изготовления для создания новых свернутых диффузионных устройств с цилиндрической топологией, а примеры, представленные в данном документе, демонстрируют ее применение для микрофлюидного искусственного легкого. Технология производства может обеспечить возможность создания микрофлюидных устройств большой площади, которая может быть автоматизирована для повышения технологичности. Раскрытые в данном документе способы могут обеспечить автоматизированный способ для простого создания микрофлюидных диффузионных устройств большой площади для многих применений.

В одном аспекте микрофлюидное диффузионное устройство 10 может содержать цилиндрическую подложку 20, имеющую центральную ось 22 и внешнюю поверхность 24. В представленных в качестве примера аспектах цилиндрическая подложка 20 может содержать трубчатую структуру, такую как силиконовая трубка. Однако предполагается, что могут быть применены другие цилиндрические структуры при условии, что они выполнены с возможностью склеивания или другого надежного крепления к мембранным слоям, как дополнительно раскрыто в данном документе. В другом аспекте микрофлюидное диффузионное устройство 10 может содержать структурированную мембрану 30, свернутую по окружности поверх внешней поверхности 24 цилиндрической подложки 20, чтобы образовать множество концентрических мембранных слоев 40, проходящих в радиальном направлении наружу от центральной оси 22 цилиндрической подложки 20. Используемый в данном документе термин «свернутый по окружности» предназначен для охвата структур, являющихся результатом (a) свертывания структурированной мембраны вокруг цилиндрической подложки, когда цилиндрическая подложка находится в фиксированном положении (но может свободно вращаться), например, в технологическом процессе перематывания с рулона на рулон, как раскрыто в данном документе, а также (b) перекатывания цилиндрической подложки по длине структурированной мембраны, как раскрыто в данном документе. В дополнительном аспекте по меньшей мере один мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев 40 может быть структурирован для определения множества проточных каналов 42 для газа, которые выполнены с возможностью приема газа (например, продувочного газа, такого как газообразный кислород). В другом аспекте по меньшей мере один мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев 40 может

быть структурирован для определения множества проточных каналов 46 для жидкости (например, проточных каналов для крови), которые выполнены с возможностью приема жидкости (например, крови). Хотя данное раскрытие относится к таким каналам как «проточные каналы для жидкости», следует понимать, что в представленных в качестве примера аспектах проточные каналы для жидкости, описанные в данном документе, могут быть проточными каналами для крови, и, таким образом, любое описание, приведенное в данном документе, которое относится к таким проточным каналам для жидкости может также применяться более конкретно к проточным каналам для крови. В этих аспектах по меньшей мере один мембранный слой 40 может предоставлять возможность диффузии газа из множества проточных каналов 42 для газа в жидкость (например, кровь) в пределах множества проточных каналов 46 для жидкости. Дополнительно или в качестве альтернативы по меньшей мере один мембранный слой 40 может предоставлять возможность диффузии жидкости из множества каналов 46 для жидкости в газ в пределах множества проточных каналов 42 для газа. Дополнительно или в качестве альтернативы по меньшей мере один мембранный слой 40 может предоставлять возможность диффузии жидкости между различными каналами для жидкости из множества каналов для жидкости. Предполагается, что в некоторых аспектах и как изображено на фиг. 5A–5B, например, по меньшей мере один мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев 40 не содержит проточные каналы 42, 46 для газа или жидкости. В дополнительных аспектах, как изображено на фиг. 5A–5B, множество проточных каналов 42 для газа и множество проточных каналов 46 для жидкости могут быть выгравированы на соответствующих участках структурированной мембраны 30. Хотя в данном документе раскрыты некоторые конкретные конфигурации концентрических мембран слоев, предполагается, что может быть применено любое желаемое число концентрических мембранных слоев. В представленных в качестве примера аспектах предполагается, что вплоть до 100, 200, 300, 400 или 500 концентрических мембранных слоев можно использовать для производства микрофлюидного диффузионного устройства.

Предполагается, что структурированный элемент может содержать один непрерывный лист материала. Необязательно, структурированная мембрана 30 может содержать полотно или пленку из полидиметилсилоксана (PDMS). В представленных в качестве примера аспектах структурированная мембрана 30 может иметь максимальную (радиальную) толщину в диапазоне от около 10 мкм до около 250 мкм или, более конкретно, от около 50 мкм до около 150 мкм. В дополнительных аспектах множество проточных каналов 42 для газа может быть структурировано, имея толщину в диапазоне от около 10 мкм до около 250 мкм или, более конкретно, от около 30 мкм до около 120 мкм. Множество проточных каналов 46 для жидкости может быть структурировано, имея толщину в диапазоне от около 5 мкм до около 250 мкм или, более конкретно, от около 5 мкм до около 95 мкм. Таким образом, в некоторых необязательных аспектах один или большее количество проточных каналов для газа могут полностью проходить через толщину структурированной мембраны. Дополнительно или в качестве альтернативы, в

других необязательных аспектах один или большее количество проточных каналов для жидкости могут полностью проходить через толщину структурированной мембраны. Однако во многих применениях понятно, что проточные каналы 46 для жидкости и проточные каналы 42 для газа проходят только частично в толщину мембраны.

В дополнительных аспектах множество концентрических мембранных слоев 40 может содержать слой 60 для потока жидкости (например, слой для потока крови), приклеенный к внешней поверхности 24 цилиндрической подложки 20 и содержащий множество проточных каналов 46 для жидкости. Следует понимать, что слой для потока жидкости, описанный в данном документе, может быть слоем для потока крови, и, таким образом, любое приведенное в данном документе описание, которое относится к слою для потока жидкости, может также более конкретно применяться к слою для потока крови.

Множество концентрических мембранных слоев 40 также может содержать слой 64 для потока газа (например, слой для воздуха), расположенный радиально прилегающим со слоем 60 для потока жидкости и приклеенный к слою для потока жидкости. Слой 64 для потока газа может содержать множество проточных каналов 42 для газа, как дополнительно раскрыто в данном документе. Необязательно, множество концентрических мембранных слоев 40 может дополнительно содержать герметизирующий слой 66, расположенный радиально наружу от слоя 64 для потока газа и приклеенный к слою для потока газа, чтобы закрывать множество проточных каналов 42 для газа. В этих аспектах герметизирующий слой 66 не содержит проточных каналов для газа или жидкости. Кроме того, герметизирующий слой 66 может ограничивать множество проточных каналов 42 для газа. В этих аспектах множество проточных каналов 42 для газа и множество проточных каналов 46 для жидкости могут быть ориентированы параллельно или по существу параллельно центральной оси 22. Хотя в данном документе герметизирующий слой 66 раскрыт в качестве герметизирующего слой 64 для потока газа, предполагается, что он может быть расположен радиально наружу от слоя 60 для потока жидкости, чтобы аналогичным образом герметизировать или ограничивать проточные каналы для жидкости слоя для потока жидкости. Следует также понимать, что герметизирующий слой 66, как раскрыто в данном документе, может быть расположен как самый внешний слой диффузионного устройства, имеющего любое желаемое количество мембранных слоев. Кроме того, следует понимать, что герметизирующий слой 66 может быть предусмотрен в качестве промежуточного слоя, расположенного радиально между последовательно свернутыми мембранными слоями.

В представленных в качестве примера аспектах и, как дополнительно раскрыто в данном документе, предполагается, что множество проточных каналов 46 для жидкости и множество проточных каналов 42 для газа не должны проходить через толщину мембраны. В этих аспектах и как изображено на фиг. 5B, предполагается, что, когда структурированная мембрана сворачивается на подложку, как раскрыто в данном документе, участки мембраны, лежащие под структурированными проточными каналами (перед свертыванием), могут создавать круговые (промежуточные) барьеры

(диффузионные области) между проточными каналами прилегающих мембранных слоев. Кроме того, предполагается, что, когда структурированная поверхность мембраны является более отдаленной от подложки (то есть неструктурированная поверхность мембраны отстоит радиально внутрь от структурированной поверхности мембраны) (см. фиг. 5B), тогда участки мембраны, образующие промежуточные барьеры, могут контактировать и покрывать или «герметизировать» проточные каналы, определенные на структурированной поверхности нижележащего мембранного слоя (который расположен радиально внутрь от мембранного слоя, определяющего промежуточный барьер). Например, как изображено на фиг. 5B, части мембраны слоя 64 для потока газа, которые лежат под сформированными проточными каналами 42 для газа, могут формировать промежуточный барьер 62, который покрывает или «герметизирует» проточные каналы 46 для жидкости нижележащего слоя 60 для потока жидкости. В других аспектах дополнительно предполагается, что, когда структурированная поверхность мембраны находится ближе к подложке, чем противоположная неструктурированная поверхность (см. фиг. 12), участки слоев для потока участков мембраны, образующих промежуточные барьеры, могут ограничивать нижние (обращенные внутрь) части проточных каналов, определенные на структурированной поверхности вышележащего мембранного слоя (который расположен радиально наружу от мембранного слоя, образующего промежуточный барьер). В этих аспектах еще дополнительно предполагается, что подложка 20 может ограничивать проточные каналы для расположенного наиболее внутрь мембранного слоя. При применении промежуточные барьеры могут предоставлять возможность диффузии газа из множества проточных каналов 42 для газа во множество проточных каналов 46 для жидкости. Однако предполагается, что промежуточные барьеры 62 могут обеспечивать любые желательные характеристики диффузии жидкости/газа. Кроме того, предполагается, что в конфигурациях, в которых проточные каналы для газа или жидкости самого внешнего слоя диффузионного устройства не полностью проникают через мембрану, тогда часть мембраны, расположенная радиально наружу от каналов, может определять внешнюю поверхность диффузионного устройства таким образом, что герметизирующий слой не требуется.

Необязательно, в некоторых аспектах множество концентрических мембранных слоев 40 может содержать множество слоев 64 для потока газа, причем каждый слой 64 для потока газа содержит часть из множества проточных каналов 42 для газа. Кроме того, множество концентрических мембранных слоев 40 может содержать множество слоев 60 для потока жидкости, причем каждый слой 60 для потока жидкости содержит часть из множества проточных каналов 46 для жидкости. Необязательно, в этих аспектах слои 64 для потока газа и слои 60 для потока жидкости могут быть расположены в чередующемся порядке, движущемся радиально наружу от центральной оси 22. Однако предполагается, что можно использовать любую желаемую последовательность мембранных слоев. Например, предполагается, что множество концентрических мембранных слоев может содержать множество последовательно расположенных в радиальном направлении слоев

для потока жидкости или множество последовательно расположенных в радиальном направлении слоев для потока газа. Необязательно, предполагается, что проточные каналы для каждого соответствующего слоя для потока могут быть отделены от проточных каналов последовательно расположенных в радиальном направлении слоев для потока с помощью промежуточного барьера (диффузионной области), образованного мембранным слоем из множества мембранных слоев. Необязательно, в еще дополнительных аспектах предполагается, что множество концентрических мембранных слоев может дополнительно содержать по меньшей мере один промежуточный слой, который не имеет проточных каналов и который расположен в радиальном направлении между другими мембранными слоями из множества концентрических мембранных слоев.

В дополнительных аспектах множество проточных каналов 42 для газа могут проходить по окружности вокруг центральной оси 22, а множество проточных каналов 46 для жидкости могут быть ориентированы параллельно или по существу параллельно центральной оси 22. Предполагается, что диффузионное устройство 10 может дополнительно содержать впускной канал 70 для газа и выпускной канал 72 для газа. Впускной канал 70 для газа может проходить в радиальном направлении от внешней поверхности 24 структурированной мембраны 30 в направлении цилиндрической подложки 20. Выпускной канал 72 для газа может проходить в радиальном направлении от внешней поверхности 24 структурированной мембраны 30 по направлению к цилиндрической подложке 20. Как впускной канал 70 для газа, так и выпускной канал 72 для газа могут быть расположены с гидравлическим сообщением с по меньшей мере частью из множества проточных каналов 42 для газа.

В качестве альтернативы, в других аспектах множество проточных каналов 42 для газа могут быть ориентированы параллельно или по существу параллельно центральной оси 22, а множество проточных каналов 46 для жидкости могут проходить по окружности вокруг центральной оси 22.

В некоторых аспектах диффузионное устройство 10 может дополнительно содержать корпус 80, который определяет впускное отверстие 82 для жидкости (например, крови), выпускное отверстие 84 для жидкости (например, крови), впускное отверстие 86 для газа и выпускное отверстие 88 для газа. В этих аспектах впускное отверстие 82 для жидкости (например, крови) и выпускное отверстие 84 для жидкости (например, крови) могут быть расположены с гидравлическим сообщением с по меньшей мере частью из множества проточных каналов 46 для жидкости, а впускное отверстие 86 для газа и выпускное отверстие 88 для газа могут быть расположены с гидравлическим сообщением с по меньшей мере с частью из множества проточных каналов 42 для газа. Необязательно, в некоторых аспектах, впускное отверстие 82 для жидкости (например, крови) и выпускное отверстие 84 для жидкости (например, крови) могут быть ориентированы по существу вдоль одной линии с центральной осью 22, а впускное отверстие 86 для газа и выпускное отверстие 88 для газа могут быть ориентированы перпендикулярно или по существу перпендикулярно центральной оси 22.

Также в данном документе раскрыты и схематически изображены на фиг. 13 способы применения раскрытого диффузионного устройства 10. В представленных в качестве примера аспектах эти способы могут включать в себя расположение источника жидкости (например, источника крови) 90 (например, такого как пациент) с гидравлическим сообщением с множеством проточных каналов 46 для жидкости диффузионного устройства 10, раскрытого в данном документе. Указанные способы могут дополнительно включать в себя расположение множества проточных каналов 42 для газа диффузионного устройства 10 с гидравлическим сообщением с источником газа 100. После расположения проточных каналов 42 для газа, газ из источника 100 газа может диффундировать из множества проточных каналов 42 для газа в жидкость (например, кровь) внутри множества проточных каналов 46 для жидкости. Необязательно, в некоторых аспектах источником газа 100 может быть воздух, окружающий диффузионное устройство 10. В качестве альтернативы, в других аспектах источником газа 100 может быть контейнер, заполненный кислородом или другим газом. В дополнительных аспектах раскрытые способы могут также включать в себя применение обычных способов для выборочной регулировки по меньшей мере одного из следующего: расхода потока жидкости (например, расхода потока крови), расхода потока газа или состава газа, обеспечиваемого источником газа.

Кроме того, в данном документе раскрыты способы формирования свернутого микрофлюидного устройства, как описано в данном документе. Эти способы могут включать в себя структурирование мембраны 120 для определения множества проточных каналов, а также круговое сворачивание структурированной мембраны 30 вокруг внешней поверхности 24 цилиндрической подложки 20 для определения множества концентрических мембранных слоев 40, проходящих в радиальном направлении наружу от центральной оси 22 цилиндрической подложки 20, тем самым формируя устройство. Каждый проточный канал из множества проточных каналов может быть выполнен с возможностью приема и обеспечения потока флюида. Как дополнительно описано в данном документе по меньшей мере один мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев 40 может быть структурирован, чтобы определять множество проточных каналов 42 для газа, которые выполнены с возможностью приема газа (например, продувочного газа), а по меньшей мере один мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев 40 может быть структурирован для определения множества проточных каналов 46 для жидкости (например, крови), которые выполнены с возможностью приема жидкости (например, крови). В некоторых аспектах по меньшей мере один мембранный слой может предоставлять возможность диффузии газа из множества проточных каналов 42 для газа в кровь в пределах множества проточных каналов 46 для жидкости. Дополнительно или в качестве альтернативы по меньшей мере один мембранный слой 40 может предоставлять возможность диффузии жидкости из множества каналов 46 для жидкости в газ в пределах множества проточных каналов 42 для газа. В этих аспектах цилиндрическая подложка 20 и множество

концентрических мембранных слоев 40 взаимодействуют, формируя диффузионное устройство 10, такое как устройство искусственного легкого.

Как описано в данном документе, в некоторых аспектах структурированная мембрана 30 содержит один непрерывный лист материала. Необязательно, структурированная мембрана 30 содержит полотно или пленку из полидиметилсилоксана (PDMS). В этих аспектах способ формирования устройства может дополнительно включать в себя разворачивание мембраны 120 перед структурированием мембраны. В дополнительных аспектах, мембрана может быть структурирована с применением лазера 130, а множество проточных каналов может проходить внутрь от подвергающейся воздействию поверхности мембраны, которая структурирована с помощью лазера 130. Однако до структурирования мембраны 120, указанная мембрана может быть размещена на исходный ролик 140 вместе с несущим слоем 150. Исходный ролик 140 может вращаться для продвижения мембраны и несущего слоя 150 в направлении обработки, а подвергающаяся воздействию поверхность 122 мембраны может быть структурирована при продвижении мембраны и несущего слоя 150 в направлении обработки. Первый приемный ролик 160 может затем принимать структурированную мембрану 30, а второй приемный ролик 170 может принимать несущий слой 150 после структурирования мембраны. В этих аспектах первый приемный ролик 160 может поддерживать цилиндрическую подложку 20, которая может быть расположена поверх приемного ролика для приема последовательных мембранных слоев во время процесса свертывания, как раскрыто в данном документе. После структурирования мембраны указанный способ может дополнительно включать в себя применение поверхностной обработки 180 к подвергающейся воздействию поверхности 122 мембраны, чтобы активировать склеивающее действие мембраны. Предполагается, что поверхностная обработка 180 может включать в себя применение плазмы, ультрафиолета, озона, коронного разряда или химической обработки.

Предполагается, что структурированная мембрана 30 может иметь максимальную толщину в диапазоне от около 10 мкм до около 250 мкм или, более конкретно, от около 50 мкм до около 150 мкм. В дополнительных аспектах множество проточных каналов 42 для газа может быть структурировано, имея толщину в диапазоне от около 10 мкм до около 250 мкм или, более конкретно, от около 30 мкм до около 120 мкм. Множество проточных каналов 46 для жидкости может быть структурировано, имея толщину в диапазоне от около 5 мкм до около 250 мкм или, более конкретно, от около 5 мкм до около 95 мкм. Необязательно, в некоторых аспектах, множество проточных каналов 42 для газа и множество проточных каналов 46 для жидкости могут быть выгравированы на соответствующих частях структурированной мембраны 30.

В некоторых аспектах по меньшей мере один мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев 40 не содержит проточные каналы 42, 46 для газа или жидкости. В дополнительных аспектах, как описано в данном документе, множество концентрических мембранных слоев 40 могут быть свернуты для формирования слоя для

потока жидкости, слоя для потока газа, а также герметизирующего слоя. Необязательно, герметизирующий слой может определять внешнюю поверхность устройства. В качестве альтернативы, дополнительные мембранные слои могут быть расположены в радиальном направлении наружу от герметизирующего слоя.

В других аспектах множество концентрических мембранных слоев 40 может содержать: множество слоев 64 для потока газа, причем каждый слой для потока газа содержит часть из множества проточных каналов 42 для газа; и множество слоев 60 для потока жидкости, причем каждый слой для потока жидкости содержит часть из множества проточных каналов 46 для жидкости. В этих аспектах слои 64 для потока газа и слои 60 для потока жидкости могут быть расположены в чередующемся порядке, двигаясь в радиальном направлении наружу от центральной оси 22. В дополнительных аспектах множество проточных каналов 42 для газа может проходить по окружности вокруг центральной оси 22, а множество проточных каналов 46 для жидкости могут быть ориентированы параллельно или по существу параллельно центральной оси 22. В этих аспектах способ формирования устройства также может включать в себя формирование впускного канала 70 для газа, проходящего в радиальном направлении от внешней поверхности 24 структурированной мембраны 30 к цилиндрической подложке 20 таким образом, что выпускной канал 70 для газа расположен с гидравлическим сообщением с по меньшей мере частью из множества проточных каналов 42 для газа. Способ может дополнительно включать в себя формирование выпускного канала 72 для газа, проходящего в радиальном направлении от внешней поверхности 24 структурированной мембраны 30 в направлении к цилиндрической подложке 20 таким образом, что выпускной канал 72 для газа расположен с гидравлическим сообщением с по меньшей мере частью из множества проточных каналов 42 для газа. В представленных в качестве примера аспектах предполагается, что впускной канал для газа и выпускной канал для газа может быть сформирован путем выборочного структурирования мембранных слоев для совместного формирования впускного канала для газа и выпускного канала для газа при круговом сворачивании структурированных мембранных слоев. Дополнительно или в качестве альтернативы предполагается, что впускное отверстие для газа и выпускное отверстие для газа могут быть сформированы путем структурирования или прорезания (например, физического, лазерного или иного) через мембранные слои после сворачивания устройства.

Необязательно, в некоторых аспектах способ формирования устройства может дополнительно включать в себя расположение устройства внутри корпуса 80, причем корпус определяет впускное отверстие 82 для жидкости (например, крови), выпускное отверстие 84 для жидкости (например, крови), впускное отверстие 86 для газа и выпускное отверстие 88 для газа. В этих аспектах впускное отверстие 82 для жидкости и выпускное отверстие 84 для жидкости могут быть расположены с гидравлическим сообщением с по меньшей мере частью из множества проточных каналов 46 для жидкости, а впускное отверстие 86 для газа и выпускное отверстие 88 для газа могут быть

расположены с гидравлическим сообщением с по меньшей мере частью из множества проточных каналов 42 для газа. В дополнительных аспектах впускное отверстие 82 для жидкости и выпускное отверстие 84 для жидкости могут быть расположены вдоль по существу одной линии с центральной осью 22, а впускное отверстие 86 для газа и выпускное отверстие для газа 88 могут быть ориентированы перпендикулярно или по существу перпендикулярно центральной оси 22. В качестве альтернативы, впускное отверстие 82 для жидкости и выпускное отверстие 84 для жидкости могут быть ориентированы перпендикулярно или по существу перпендикулярно центральной оси 22, а впускное отверстие 86 для газа и выпускное отверстие 88 для газа могут быть ориентированы по существу вдоль одной линии с центральной осью.

Дополнительные неограничивающие подробности и представленные в качестве примера применения раскрытых диффузионных устройств раскрыты в нижеследующих примерах.

ПРИМЕРЫ

В течение нескольких десятилетий искусственные легкие успешно использовались в клинике для дополнения дыхательной функции пациента путем удаления углекислого газа и подачи кислорода в кровь. В отличие от обычных искусственных легких, микрофлюидные искусственные легкие могут иметь большое отношение площади поверхности к объему крови, биомиметические пути для потока крови и перепады давления, совместимые с работой без насоса. Первоначальные мелкомасштабные микрофлюидные устройства с расходами потока крови в диапазоне от мкл/мин до мл/мин могут демонстрировать превосходную эффективность переноса газа; однако современные технологии производства могут не подходить для увеличения в масштабе для применения человеком.

Современные искусственные легкие, используемые в клинике, обычно используют технологию полых волокон. Газообмен в этих устройствах достигается путем протекания крови вокруг пучка полых волокон, через которые подается продувочный газ. Хотя существующие устройства, основанные на технологии полых волокон, ежегодно спасают тысячи жизней, они имеют недостатки, которые ограничивают дальнейшие улучшения. Во–первых, из–за их ограниченной эффективности газообмена существующие устройства обычно работают с применением 100% O_2 в качестве продувочного газа, чтобы поддерживать пациента в покое или с минимальной активностью. Чистый O_2 хранится в газовых баллонах (ограничивая передвижение) и может потенциально создавать осложнения, связанные с гипероксемией. Кроме того, существующие устройства имеют относительно большие площади поверхности, контактирующие с кровью, и объемы крови, оба из которых способствуют плохой долгосрочной гемосовместимости. Большинство имеющихся в продаже оксигенаторов имеют высокое сопротивление, поэтому требуется насос для крови, ограничивающий передвижение и потенциально увеличивающий гемолиз и тромболитические явления. Извилистость пути для потока крови между полыми волокнами улучшает смешивание и газообмен, но также приводит к

неравномерному течению и изменению напряжения сдвига по всему устройству. Области с большим сдвигом могут вызывать активацию тромбоцитов и гемолиз, а области с низким сдвигом или застоем способствуют образованию тромба.

Микрофлюидные искусственные легкие (МИЛ), раскрытые в данном документе, могут потенциально устранить многие недостатки, связанные с обычными искусственными легкими, благодаря повышенной эффективности газообмена и биомиметическим путям потока. Микрофлюидные устройства были продемонстрированы с большим отношением площади поверхности к объему (surface area/volume – SA/V), приводящее к: 1) большой эффективности газообмена; 2) небольшому объему заполнения крови; 3) способности работать с применением воздуха в качестве продувочного газа; и 4) возможности реализовать биомиметические пути потока, при которых клетки крови испытывают давление, скорости потока и напряжения сдвига, аналогичные естественной сосудистой сети.

Несмотря на эти достижения, МИЛ необходимо преодолеть несколько затруднений, прежде чем их можно будет применять в клинических условиях. Основным препятствием для клинического применения МИЛ является изготовление. Изготовление МИЛ может быть многоступенчатым технологическим процессом, в котором каналы для крови и газа формируются с помощью стандартных способов фотолитографии и формования, а затем склеиваются вместе с тонкой мембраной, зажатой между ними. Этот многоэтапный технологический процесс может быть пригоден для создания мелкомасштабных единичных газообменных блоков, которые могут насыщать кислородом кровь с расходами потоков в диапазоне от мкл/мин до мл/мин. Для достижения МИЛ с достаточной площадью газообмена для клинической значимости, отдельные блоки для переноса газа могут быть объединены параллельно. Это может быть сделано путем изготовления отдельных блоков для переноса газа, которые затем располагаются друг над другом параллельно. Однако дальнейшее увеличение в масштабе или автоматизированное производство устройств таким способом может оказаться трудоемким и проблематичным. В настоящее время не существует технологии производства микрофлюидных искусственных легких большой площади.

Нижеследующее описание предоставляет неограничивающие примеры технологий производства для создания микрофлюидных устройств большой площади, таких как микрофлюидные искусственные легкие.

Пример 1. Микрофлюидные искусственные легкие, созданные по технологии трехмерной печати.

До настоящего времени трехмерная печать не использовалась для создания искусственных легких из–за отсутствия соответствующих материалов и разрешения печати. В последнее время трехмерная полимерная печать с высоким разрешением стала коммерчески доступной, но не применялась для искусственных легких или для печати PDMS. Таким образом, параметры трехмерной печати теперь могут быть определены для этого нового применения.

Из всех технологий трехмерной печати стереолитография (stereolithography – SLA) может печатать полимерные структуры с высоким разрешением (разрешение <1 мкм и элементы изображения <10 мкм), используя технологию, называемую двухфотонной полимеризацией, а в последнее время, с применением специальной оптики высокого разрешения и групп микрозеркал. SLA была разработана Халлом (Hull) в 1986 году и включает в себя УФ–отверждение светочувствительного жидкого полимера слой за слоем для создания твердого трехмерного объекта. Таким образом, SLA позволяет автоматизировать производство сложных трехмерных форм практически из любого светочувствительного полимерного материала с объемом выпуска от низкого до среднего. Например, SLA можно использовать для производства созданного по технологии трехмерной печати SLA биореактора с искусственными капиллярами диаметром вплоть до 20 мкм. Такие структуры могут быть сформированы из светочувствительного гидрогеля полиэтиленгликоля (polyethylene glycol – PEG) и содержать в себе проточные каналы для жидкости. До недавнего времени, однако, трехмерная печать с высоким разрешением была возможна благодаря изготовлению на заказ сложных лабораторных систем с небольшими строительными объемами.

Трехмерный принтер SLA высокого разрешения (например, от Nanoscribe (Германия) или Old World Labs (США)) можно использовать для создания микрофлюидного искусственного легкого и тестовых структур по данному изобретению. Указанный Old World Labs MC–2 имеет разрешение 100 нм, точность позиционирования 50 нм, стандартный строительный объем 15×15x15 см (который может быть увеличен с помощью индивидуального заказа) и возможность печати практически любого светочувствительного полимера. Светочувствительный полидиметилсилоксан (PDMS с фотоинициатором) можно использовать для формирования искусственного легкого и тестовых структур. PDMS обладает высокой проницаемостью для O_2 и CO_2, хорошими свойствами биосовместимыми и имеет проверенную историю применения в коммерческих искусственных легких и микрофлюидных искусственных легких. Светочувствительный PDMS достиг размера элемента печати 10 мкм или выше и может быть дополнительно доработан для параметров трехмерной печати для PDMS. Другие трехмерные принтеры, которые находятся в стадии разработки, также могут вскоре иметь необходимое разрешение и печатный размер, необходимые для печати микрофлюидного искусственного легкого.

В данном документе раскрыта носимая артериовенозная (arteriovenous – AV) экстракорпоральная система удаления CO_2 (extracorporeal CO_2 removal – ECOOR) для конечной стадии заболевания легких (end stage lung disease – ESLD), вызванного ХОБЛ, сформированная с применением трехмерной печати. Трансплантация легких представляет собой единственное эффективное лечение ESLD, но список для ожидания является длинным, и многие пациенты не являются кандидатами из–за возраста или сопутствующих заболеваний. Пациенты с конечной стадией ХОБЛ страдают ужасно. Одышка становится настолько серьезной, что пациенты не могут закончить предложение

или проглотить жидкость. Дополнительный кислород помогает немного, но основной проблемой является высокое альвеолярное мертвое пространство, приводящее к задержке CO_2, что требует повышенный объем минутной вентиляции, крайняя усталость, истощение и смерть. Недавний опыт показал, что удаление CO_2 с помощью искусственного легкого быстро снимает симптомы одышки, может улучшить насыщение кислородом и снизить легочную гипертензию, а также позволяет проводить реабилитацию. Дальнейшие исследования показали, что количество потока крови, необходимое для удаления метаболически продуцируемого CO_2, составляет около 20% от общего сердечного выброса. Удаление CO_2 в диапазоне от 100 мл/мин до 250 мл/мин было достигнуто при расходах потока крови 1–1,5 л/мин и расходах продувочного газа (1–16 л/мин) как в коммерческих искусственных легких (номинальный расход потока 4,5 л/мин), так и искусственных легких на заказ (номинальный расход потока всего 1,5 л/мин). Кроме того, удаление CO_2 является одинаковым в артериальной или венозной крови, и, таким образом, искусственное легкое для удаления CO_2 может приводиться в действие артериальным давлением, устраняя необходимость в насосе для крови. Таким образом, носимая система AV ECOOR (с некоторым насыщением кислородом крови) может обеспечить эффективное временное облегчение для многих пациентов с ELSD и обеспечить истинное передвижение и реабилитацию. Один пример такого устройства изображен на фиг. 9. Диффузионное устройство 10, 200, как раскрыто в данном документе, может вмещаться внутри небольшого защитного корпуса 110 (например, сумка, прикрепленная к бедру или туловищу). Батарейный блок 114 (или другой источник питания), легковесный воздушный насос 112 (например, вентилятор), а также простая электронная система управления для зарядки батареи и управления насосом (не изображены) тоже могут быть предусмотрены внутри или связаны с защитным корпусом 110. Поток крови может приводиться в действие с помощью AV давления, а сосудистый доступ может быть выбран, чтобы предоставить возможность передвижения (то есть подключичная артерия и вена). Такая система может в первую очередь удалять CO_2, но также доставлять некоторое количество O_2 при расходе потока крови 1 л/мин (10–25 мл/мин, если насыщение кислородом крови SaO_2 увеличивается с 90% до 100%). Это похоже на доставку кислорода, которая осуществляется пациенту при вдыхании O_2 дополненного генератором кислорода. У некоторых пациентов с ESLD также наблюдается глубокая гипоксемия в дополнение к задержке CO_2; гипоксемия усугубляется во время физической нагрузки. Хотя эти пациенты могут не получить пользу от исходной системы, раскрытой в данном документе, их можно лечить с помощью венозной конфигурации для увеличения обмена O_2. Вкратце, в яремную вену можно вставить венозный катетер с двумя просветами и может быть добавлен небольшой насос (например, Abiomed Impella) для приведения в движение потока крови через устройство.

Предполагается, что это носимое микрофлюидное искусственное легкое может быть изготовлено с помощью технологии трехмерной печати. Как изображено на фиг. 3A–3D микрофлюидное искусственное легкое, созданное по технологии трехмерной печати,

раскрытое в данном документе, представляет собой газообменную область 221 (в центре, фиг. 3A), включающую в себя большую группу цилиндрических искусственных капилляров, сгруппированных в равномерно разнесенном капиллярном слое (фиг. 3A и 3D). Продувочный газ течет вокруг внешней стороны каждого искусственного капилляра, предоставляя возможность газообмена со всех сторон. Впускные и выпускные сети для потока жидкости соответственно распределяют и собирают жидкость из искусственных капилляров. Обе распределительные сети могут быть спроектированы для имитации свойств масштабирования и разветвления естественного легкого, тем самым обеспечивая естественную клеточную среду с точки зрения скорости потока, напряжения сдвига и давления.

Ранее проверенные аналитические уравнения (таблица 1) использовались для моделирования различных рабочих характеристик искусственного легкого (фиг. 4A–4D). Для малых диаметров капилляров (внутренний диаметр DCi < 25 мкм) требуется множество коротких капилляров для удовлетворения требуемого номинального расхода потока крови (1,5 л/мин) и капиллярного напряжения сдвига (40 дин/см^2 (4 Па)). Многочисленные капилляры требуют большой сети для распределения крови, что приводит к большой общей площади поверхности, контактирующей с кровью, и объему крови (фиг. 4A и 4B). При увеличении диаметра капилляра длина капилляров увеличивается, чтобы поддерживать то же напряжение сдвига, уменьшая количество требуемых капилляров и тем самым уменьшая общую площадь поверхности и объем крови. При дальнейшем увеличении диаметра капилляра (DCi > 50 мкм на фиг. 4C) газообмен становится неэффективным из–за увеличения диффузионного расстояния. Это приводит к увеличению необходимой площади поверхности газообмена и увеличению объема крови. Из–за этих явлений площадь поверхности (фиг. 4A) и объем крови (фиг. 4B) имеют локальные минимумы при внутреннем диаметре (DCi) искусственного капилляра, равного 37 мкм и 26 мкм соответственно. Для любого устройства, контактирующего с кровью, желательно минимизировать площадь поверхности, контактирующей с кровью, и объем крови («объем заполнения»), чтобы минимизировать реакцию инородного тела и улучшить результаты лечения пациента.

Для клинического применения устройство должно иметь возможность работать без насоса для крови с использованием периферического артериовенозного давления. Разница между средним периферическим артериальным и венозным давлением у нормальных взрослых составляет приблизительно 80 мм рт. ст. Допуская приблизительно 20 мм рт. ст. для трубок и канюли, давление на стороне крови искусственного легкого должно быть менее 60 мм рт. ст. при номинальном расходе потока. Падение давления на стороне крови (фиг. 4C) составляет менее 60 мм рт. ст. для указанных значений внутреннего диаметра капилляра (DCi).

Чтобы избежать приводимый давлением поток газа через мембрану (и, следовательно, образования пузырьков в крови), максимальное давление на стороне газа в искусственном легком не должно превышать его минимальное давление на стороне крови.

Минимальное давление на стороне крови представляет собой венозное давление плюс перепад давления трубки или приблизительно 20 мм рт. ст. Это значение устанавливает верхнюю границу для давления на стороне газа. Диаметры капилляров более 28 мкм приводят к падению давления на стороне газа менее 20 мм рт. ст. (фиг. 4C).

Чтобы минимизировать активацию тромбоцитов и лизис клеток, напряжение сдвига в искусственном легком должно быть таким же, как в естественной сосудистой сети. В сосудистой системе человека напряжение сдвига находится в диапазоне от 10 дин/см^2 (1 Па) до 70 дин/см^2 (7 Па) в артериях и от 1 дин/см^2 (0,1 Па) до 6 дин/см^2 (0,6 Па) в венах. Для этого конструктивного исполнения капиллярное напряжение сдвига было зафиксировано на уровне среднего артериального сдвига или 40 дин/см^2 (4 Па) Эта комбинация капиллярного напряжения сдвига и падения давления (<60 мм рт. ст.) гарантирует, что факторы травмы крови намного меньше, чем требуется для гемолиза.

Наконец, должны быть приняты во внимание ограничения трехмерного принтера. Хотя указанный OWL MC–2 можно заказать по индивидуальному заказу с большим строительным объемом, была использована стандартная система со строительным объемом 15×15x15 см. После принятия во внимание структурного коллектора этого устройства площадь, остающаяся для капиллярного слоя, составляет 13,5 × 13,5 см или 182 см2. DCi > 52 мкм на фиг. 4D приводит к площади капиллярного слоя менее 182 см^2. Другие технологии трехмерной печати имеют аналогичные ограничения для своей области печати.

Таблица 1. Аналитические уравнения, использованные для проектирования искусственного легкого, созданного по технологии трехмерной печати.

$Q_R = \frac{AGESB,\ O}{2 \cdot RD,\ O_2 \cdot \ln\left(\frac{PO2_{B,\ i} - PO2_G}{PO2_{B,\ o} - PO2_G}\right)}$ (1)	$RD,\ O_2 = \frac{\delta_{MPM,\ o}}{2} + \frac{D_{Ci}/4}{SB,\ O_2 \cdot I}$ (2)	$\Delta P_C = \frac{128 \cdot \mu_B \cdot L_C}{n \cdot \pi \cdot D_{Ci}^4} Q_R$ (3)
$\Delta P_{GAS} = \frac{150 \cdot \mu_G \cdot L}{D_P^2 \cdot W \cdot H} \cdot \frac{(1-\epsilon)^2}{\epsilon^3} Q$ (4)	$\tau_W = \frac{\Delta P_C \cdot D_{Ci}}{4 \cdot L_C}$ (5)	$r_{parent}^3 = \sum r_{daughter}^3$ (6)

Примечания: Q_R – номинальный расход потока крови; Q_G – расход поток газа; A_{GE} – площадь газообмена; SB, O_2 и DB, O_2 – эффективная растворимость и диффузность кислорода в крови; RD, O_2 – сопротивление диффузии кислорода; $PO2_{B,\ i}$, $PO2_{B,\ o}$ и $PO2_G$ – парциальное давление кислорода во впускном отверстии для крови, в выпускном отверстии для крови и продувочном газе соответственно; δ_M – толщина газодиффузионной мембраны; PM, O_2 – проницаемость мембраны для кислорода; D_{Ci} – внутренний диаметр капилляра; ΔP_C – капиллярное падение давления; μ_B и μ_G – вязкость крови и продувочного газа; L_C – длина капилляра; n – количество капилляров; L, H и W – длина, высота и ширина в направлении потока; ΔP_{GAS} – падение давления на стороне газа (с применением уравнения Блейка–Козени для потока через пористую среду); D_P – эффективный диаметр частиц в пористой среде, ϵ – пористость среды; τw – напряжение сдвига на стенке; r_{parent} и $r_{daughter}$ – это радиусы родительских и дочерних сосудов в биомиметической ветвящейся

системе.

Чтобы свести к минимуму площадь поверхности, контактирующей с кровью, и объем крови с учетом указанных выше ограничений, DCi был установлен равным 52 мкм, в результате чего общая площадь поверхности, контактирующей с кровью, составила 0,25 $м^2$, общий объем крови составил 8,3 мл, падение давления на стороне крови составило 10 мм рт. ст. (при номинальном расходе крови 1,5 л/мин), падение давления на стороне газа составило 7,5 мм рт. ст. (при расходе газа 16 л/мин) и общий размер устройства составил 15×15x15 см (включая флюидный распределитель и структурный коллектор). Устройство, описанное в данном документе, может замещать от 30 мл/мин (продувочный газ воздух) до 70 мл/мин (продувочный газ O_2) O_2 в веновенозной (venovenous – VV) конфигурации или от 10 мл/мин (продувочный газ воздух) до 25 мл/мин (продувочный газ O_2) O_2 в AV конфигурации. В любой конфигурации устройство может удалять 100–250 мл/мин CO_2 (расход продувочного газа составляет 1–16 л/мин), как это было продемонстрировано в предшествующих устройствах с аналогичными номинальными расходами крови. Для сравнения, если бы находящийся на современном уровне развития техники мембранный вентилятор iLA Novalung был уменьшен в масштабе до номинального расхода 1,5 л/мин, он имел бы площадь поверхности, контактирующей с кровью, равную 0,45 $м^2$ и общий объем крови 58 мл. Цилиндрические проточные патрубки различного диаметра и толщины стенок (таблица 2) могут быть спроектированы в системе автоматизированного проектирования для разработки объемных изделий (3D CAD), а затем напечатаны. Ранее разработанный светочувствительный PDMS может быть выполнен с возможностью применения в системе полимерной трехмерной печати высокого разрешения MC–2 или других трехмерных принтерах высокого разрешения. Отношение PDMS к фотоинициатору и доза экспонирующего излучения могут быть изменены для достижения подходящего разрешения и скорости печати. Указанная MC–2 и выполненный светочувствительный PDMS могут затем использоваться для трехмерной печати тестовых проточных патрубков (таблица 2). Отпечатанные проточные патрубки могут быть проверены на непрерывность, шероховатость поверхности и повторяемость вытянутых элементов, а также протестированы в лаборатории на механическую прочность (утечки и разрывное давление). Минимальный диаметр и толщина стенки могут быть определены на основе давления целевого применения (макс. 250 мм рт. ст.).

Таблица 2. Физические размеры цилиндрических флюидных тестовых структур, созданных по технологии трехмерной печати.

Внутренний диаметр (мкм)	Толщина стенки (мкм)
10, 25, 50, 75, 100	5, 10, 20, 30, 40

Измерения шероховатости поверхности и механической прочности (разрывного давления) могут повторяться трижды, и каждый эксперимент может повторяться с четырьмя (4) тестовыми структурами. Измерения можно преобразовать в средние значения и стандартные отклонения и сравнить, используя t–критерий Стьюдента (p–

значение=0,05).

Способы и системы, описанные в данном документе, могут иметь своим результатом: 1) состав светочувствительного PDMS, выполненный с возможностью применения в системе трехмерной печати; 2) набор параметров трехмерной печати для светочувствительного PDMS (доза экспонирующего излучения, скорость печати и т. д.); и 3) минимальный диаметр и толщину стенки проточного патрубка для применения в искусственном легком, созданном по технологии трехмерной печати. Способы и системы, описанные в данном документе, могут приводить к отпечатанному цилиндрическому PDMS с флюидными патрубками, имеющими внутренние диаметры и толщины стенок, каждые из которых составляют менее 50 мкм. Состав полимера и параметры печати можно регулировать до тех пор, пока не будет достигнут успех.

Сконфигурированные параметры можно использовать для создания микрофлюидных искусственных легких, созданных по технологии трехмерной печати, отвечающих указанным выше требованиям. Сети для потока крови могут быть спроектированы для имитации давлений, скоростей потока и напряжения сдвига в естественном легком. В отличие от современных микрофлюидных искусственных легких, каждый искусственный капилляр раскрытых устройств может быть полностью окружен продувочным газом, тем самым повышая эффективность газообмена по сравнению с предшествующими устройствами. Вычислительная гидродинамика (Computational Fluid Dynamics – CFD; SolidWorks) может использоваться для визуализации распределения потока и сдвига по всей сети для потока крови, для проверки падения давления и настройки общего конструктивного исполнения перед печатью. Окончательный 3D CAD проект может быть напечатан с применением параметров, разработанных выше. Одно устройство может быть отпечатано и протестировано, прежде чем приступить к дополнительной печати. Тестирование может проводиться в лаборатории с физиологическим раствором, цельной кровью и продувочным газом в виде кислорода или воздуха для проверки падений давления и газообмена как функции расходов потока.

Способы и системы, раскрытые в данном документе, могут иметь своим результатом улучшение способности просто и легко изготавливать микрофлюидные искусственные легкие большой площади, тем самым ускоряя сроки клинического применения этих устройств. Способы и системы, раскрытые в данном документе, могут быть направлены на искусственное легкое, созданное по технологии трехмерной печати, для тестирования крупных животных, которое впоследствии может быть переведено в клинические условия посредством его применения в системах, предназначенных для экстренной поддержки легкого для легочной реабилитации. Результирующие проточные сети, созданные по технологии трехмерной печати из материала PDMS, могут найти применение, например, но не ограничиваясь этим, для биореакторов, диализа и процессах фильтрации.

Пример 2. Микрофлюидное искусственное легкое со свернутой мембраной, разработанное для широкоформатного производства с биомиметическими сетями

для потока крови.

В данном документе описана новая технология производства микрофлюидного искусственного легкого (МИЛ), в которой структура собирается посредством непрерывной процедуры «свертывания» и склеивания из одного структурированного слоя полидиметилсилоксана (PDMS). Структурированный PDMS может быть свернут вокруг цилиндрической подложки. В этом процессе свертывания слои для крови и газа могут быть автоматически разделены с помощью мембраны из PDMS. Путем структурирования чередующихся слоев для крови и газа на одной плоской заготовке, в процессе одностадийного свертывания могут быть уложены друг на друга несколько газообменных блоков. Кроме того, этот способ может обеспечить область для газообмена как в верхней, так и в нижней части искусственных капилляров между двумя каналами для газа. Напротив, существующие конструктивные исполнения допускают перенос газа только через одну поверхность капилляра.

Раскрытый способ может быть продемонстрирован в мелкомасштабном четырехслойном устройстве, но ожидается, что он легко масштабируется до устройств большей площади. Представленные в качестве примера устройства могут иметь биомиметическую разветвленную сеть для потока крови, искусственные капилляры высотой 10 мкм и мембрану для переноса газа толщиной 66 мкм. Эффективность переноса газа в крови оценивали в диапазоне расходов потока крови (0,1–1,25 мл/мин) для двух различных продувочных газов (чистый O_2, атмосферный воздух). Полученные данные о переносе газа точно соответствовали прогнозным теоретическим значениям насыщения кислородом и удаления CO_2, в то время как падение давления было незначительно выше, чем прогнозировалось. Несмотря на то, что технология описанная в данном документе разрабатывалась для микрофлюидных искусственных легких, она может иметь своим результатом первый способ изготовления, способный просто и легко создавать микрофлюидные устройства большой площади из PDMS.

Успешное изготовление цилиндрических МИЛ может быть продемонстрировано с применением указанного способа. Падение давления в пределах этих устройствах было зарегистрировано наряду с эффективностью переноса газа для насыщения кислородом и удаления CO_2. Кроме того, характеристики этих устройств сравнивалась с клинически используемыми искусственным легким и другими микрофлюидными искусственными легкими. Наконец, дополнительно предполагается, что раскрытые способы могут быть применены для создания микрофлюидных устройств большой площади из PDMS.

Экспериментальные способы

Обзор конструктивного исполнения устройства. Свернутое микрофлюидное устройство может быть разработано, чтобы иметь четырехслойную структуру (слой для крови/мембрана/слой для воздуха/герметизирующий слой). Бедная кислородом кровь, поступающая в устройство, может быть распределена по 5450 искусственным капиллярам (высота 10 мкм, ширина 40 мкм, длина 1014 мкм), а продувочный газ (чистый O_2 или воздух) может подаваться через ряд каналов высотой 100 мкм. Объем заполнения

устройства (не включая трубчатый контур) может составлять 27 мкл крови. Каналы для крови и газа могут быть разделены с помощью мембраны из PDMS толщиной 66 мкм. После того, как слой каналов для газа обернут вокруг подложки, верхние части каналов для газа могут быть открыты на внешнюю сторону; таким образом, герметизирующий слой может быть включен для полного ограничивания каналов для газа. Когда кровь течет через устройство, O_2 в продувочном газе может диффундировать через мембрану из PDMS в обедненную кислородом кровь за счет градиента парциального давления. В то же самое время накопленный в крови CO_2 может диффундировать через мембрану и выходить с продувочным газом. Расход потока крови, состав продувочного газа и расход потока продувочного газа можно варьировать, чтобы влиять на содержание O_2/CO_2 в крови, выходящей из устройства.

Путь для потока крови был разработан с применением масштабных соотношений естественного легкого с целью обеспечить физиологическое напряжение сдвига во всем объеме и управлять перепадом давления. Взаимосвязанные диаметры родительского и дочернего каналов были разработаны в соответствии с законом Мюррея, который гласит, что в проточной сети, которая минимизирует работу, куб радиуса родительского сосуда равен сумме кубов радиусов дочерних сосудов. Этот способ изготовления отличается тем, что устройство формируется путем перекатывания цилиндрической подложки поверх покрытой заготовки, тем самым располагая друг над другом четыре слоя (для крови/мембрана/для воздуха/для герметизации). В отличие от ранней работы с искусственным легким, в которой силиконовый лист сворачивался вокруг цилиндрической подложки, раскрытые микрофлюидные устройства: (a) объединяют микрофлюидные каналы малого диаметра, (б) реализуют биотехнологический путь для потока, что приводит к падению давления, отвечающего требованиям работы без насоса, (c) полностью формируют устройство из PDMS и (d) склеивают без возможности отсоединения каждый слой вместе. На фиг. 5A–5B изображена схема изготовления свернутых устройств и проиллюстрирована основная процедура, применяемая для изготовления. Длины областей для крови и газа могут быть равны длине окружности цилиндрической подложки, так что каждый слой (для крови/для газа) составляет один оборот подложки при ее перекатывании. Таким образом, толщина мембраны между слоями для крови/газа может соответствовать разнице между общей толщиной листа из PDMS, отлитого над заготовкой, и высотой каналов для газа.

Изготовление устройства. Конструкция форм и слоев из PDMS может следовать способам, раскрытым в данном документе. Вкратце, формы были сформированы на 6–дюймовых подложках в виде кремниевых пластин с применением копировального слоя (то есть MicroChem SU–8), устройства для нанесения тонких пленок (т.е. устройства для нанесения тонких пленок Specialty Coating Systems™ Spincoat G3P–12) и копировальной установки (например, копировальной установки Kinsten KVB–30D UV). На фиг. 5A изображена схема структурирования кремниевых пластин с заготовками каналов для крови, каналов для газа и верхнего защитного («герметизирующего») слоя. Силиконовая

эластомерная основа Sylgard® 184 и отвердитель (10:1, Dow Corning) (PDMS) смешивали, дегазировали, вращали до толщины 166 мкм и отверждали при 80°C в течение 45 минут.

На фигурах 6A–6C показано изготовление устройства, начиная с фиг. 6A, на которой показано изображение начала технологического процесса свертывания, при котором подложка из силиконовой трубки была приклеена к краю листа из PDMS. На фиг. 6B показано изображение свернутого устройства, через которое течет окрашенная вода, чтобы проиллюстрировать пути потока для крови и газа. На фиг. 6C показано изображение поперечного сечения свернутого устройства, как раскрыто в данном документе.

Скругленные стороны уже структурированного PDMS были обрезаны для получения прямоугольного листа (фиг. 6A). Силиконовая трубка длиной приблизительно 3 дюйма (Masterflex® 96410–18) была применена в качестве внутренней опорной структуры свернутого устройства. Опорная трубка и структурированный лист из PDMS активировались плазмой O_2 (900 мТорр (200 Па), 25 Вт) в течение 25 секунд, и трубка немедленно контактировала с краем PDMS (фиг. 6A). Указанный PDMS и трубку снова обрабатывали плазмой O_2, и трубку медленно перекатывали вручную приблизительно на ½ оборота. Для этого исследования устройства были свернуты вручную; однако для уменьшения различий между устройствами и для будущего увеличения масштаба предполагается, что этот технологический процесс может быть автоматизирован с применением обычных двигателей, исполнительных механизмов и управления с обратной связью/процессором. Этот технологический процесс может повторяться до тех пор, пока PDMS будет полностью свернут вокруг опорной трубки. Впускные и выпускные полости были вырезаны с применением 2 мм пуансона для биопсии. Силиконовые трубки впускного/выпускного портов были приклеены по всей поверхности этих полостей с помощью силиконовой эпоксидной смолы RTV (Dow Corning) для направления потока внутрь микроканалов.

Чтобы подтвердить, что сама процедура свертывания не вызывает значительного искажения микрофлюидных деталей, плоские устройства были изготовлены с применением тех же форм, которые использовались для изготовления свернутых устройств. Для достижения этой цели применялась форма в виде кремниевой пластины для приготовления двух отдельных структурированных подложек/слоев из PDMS, одна для потока крови и одна для потока газа. Мембрану раскручивали до той же толщины, которая достигалась с помощью свернутого устройства на плоской подложке, и склеивали между слоями для потока крови и газа. Затем измеряли и сравнивали падение давления в зависимости от расхода крови для свернутого устройства и плоского устройства.

Модель газообмена. Математическая модель может быть применена для прогнозирования характеристик газообмена свернутого устройства. Модель может быть применена для прогнозирования парциальных давлений O_2 (pO_2) и CO_2 (pCO_2) в крови на выпускном отверстии устройства на основании параметров устройства и измерений газа в крови на впускном отверстии. Приведенные ниже уравнения описывают расчет pO_2, а

аналогичные уравнения используются для расчета pCO_2.

$$pO2_{B,o} = pO2_G + (pO2_{B,i} - pO2_G)e^{-\frac{AQSB,O}{2RD,O_2}} \quad (7)$$

Указанное pO_2 в крови на выпускном отверстии искусственных капилляров ($pO_{2B,o}$) является функцией pO_2 в продувочном газе (pO_{2G}), pO_2 во входящей крови ($pO_{2B,i}$), площадь поверхности газообмена (A), расход потока крови (Q), эффективная растворимость O_2 в крови (SB, O_2) и общее сопротивление диффузии O_2 (RD, O_2).

$$RD, O_2 = \frac{\delta_{MPM,O}}{2} + \frac{\delta_{BSB,O}}{2DB,O_2} \quad (8)$$

Общее сопротивление диффузии кислорода зависит от толщины мембраны (δ_M), проницаемости мембраны для кислорода (PM, O_2), флюидного пограничного слоя жидкости на стороне крови (δ_B, оцененного как половина высоты искусственного капилляра) и эффективной диффузивности O_2 в крови (DB, O_2). С вычисленным $pO_{2B,o}$, фракционное насыщение O_2 (SO_2) было рассчитано с применением уравнения Хилла (9), где PO_2 представляет собой парциальное давление кислорода в крови, P_{50} представляет собой парциальное давление кислорода, когда кровь является насыщенной на 50%, а n представляет собой коэффициент Хилла (который для нормальной человеческой крови составляет 2,7). Как используется в данном документе, P_{50} и n оцениваются таким образом, чтобы коэффициенты более точно представляли условия эксперимента. Это делается путем минимизации среднеквадратичной ошибки между экспериментально измеренными значениями SO_2 и значениями, рассчитанными с применением уравнения Хилла. В данном документе P_{50}=32,2 и n=2,9.

$$SO_2 = \frac{\left(PO_2/P_{50}\right)^n}{1 + \left(PO_2/P_{50}\right)^n} \quad (9)$$

Расчет перепада давления и напряжения сдвига. Следующее уравнение можно использовать для прогнозирования падения давления на стороне крови через каждый канал в свернутом устройстве.

$$\Delta P = \frac{12\mu L}{HW^3\left(1 - \frac{0{,}63 \cdot H}{W}\right)}Q \quad (10)$$

Падение давления в прямоугольных каналах зависит от высоты (H), ширины (W) и длины (L) канала, а также от вязкости крови и расхода потока крови. Чтобы получить значение для всего свернутого устройства, каждый канал был представлен как сопротивление (Q/ΔP), которое затем было объединено в одно значение с применением правил Кирхгофа. Вязкость крови оценивали с применением измеренных значений гематокрита крови, используемой для испытаний вне организма. Эта величина была рассчитана с применением приведенного ниже уравнения, в котором μ_P представляет собой вязкость бычьей плазмы (измеренная ранее и равная 1,72 сП (0,00172 Па·с)), а H представляет собой измеренный гематокрит.

$$\mu = \mu_P\{1 + 0{,}025H + (7{,}35 * 10^{-4})H^2\} \quad (11)$$

Напряжение сдвига в нижней части каналов и в средней точке ширины может затем быть аппроксимировано.

$$\tau = \eta\frac{\Phi}{q}\left\{\sum_{n=0}^{\infty}\frac{(-1)^n b\pi}{(2n+1)^2}\left(\frac{2}{\pi}\right)^3 tanh\left[(2n+1)\frac{\pi h}{2b}\right]\right\} \quad (12)$$

$$q = \frac{4}{3}hb^3 - 8b^4\left(\frac{2}{\pi}\right)^5\sum_{n=0}^{\infty}\frac{1}{(2n+1)^5}tanh\left[\frac{(2n+1)\pi h}{2b}\right] \quad (13)$$

В уравнениях 12 и 13 η представляет собой динамическую вязкость (дин*с/см^2), Φ представляет собой расход потока (см^3/с), b представляет собой ½ ширины (W) канала, а h представляет собой ½ высоты (H) канала.

Испытание вне организма. Устройства были испытаны для подтверждения успешного склеивания и целостности мембраны путем заполнения устройства со сторон для крови и газа окрашенной деионизированной водой с расходом 0,1 мл/мин (фиг. 6B) с применением программируемого шприцевого насоса (т.е. Harvard Apparatus). Устройства промывали деионизированной водой и высушивали перед дальнейшими испытаниями. Была куплена антикоагулированная (16% об./об. цитрат фосфат декстрозы) бычья цельная кровь (Lampire), которая хранилась в течение одного дня при 4 °C, чтобы предоставить возможность клеткам метаболизировать кислород в CO_2, обеспечивая тем самым уровни газа в венозной крови. Изготовленные устройства соединялись с источниками крови и газа с помощью силиконовых трубок и помещались в водяную баню с температурой 37 °C. Газ подавался либо посредством чистого O_2 из баллона, либо сжатого воздуха, а блок управления расходом газа (то есть Omega, модель FMA5502) использовался для подачи газа в устройство с расходом потока 1 мл/мин. Кровь подавалась во впускное отверстие для стороны крови устройства при различных расходах потока (0,1–1,25 мл/мин) с применением программируемого шприцевого насоса. Датчики давления (серия PC, Honeywell) использовались для контроля давлений крови и газа на впускном отверстии и выпускном отверстии устройства. При каждом расходе потока брали образец крови, заполняя флакон малого диаметра и пипетируя из нижней части толщи крови. Кровь анализировали с помощью портативного анализатора крови Abtopt Point of Care (APOC) iSTAT. Картриджи APOC EG6+ использовались для предоставления соответствующей информации о газе крови, включая уровни pCO_2, pO_2, SO_2, гематокрита и гемоглобина.

Результаты и обсуждение

Изготовление устройства. На фиг. 6B изображено успешно изготовленное устройство, в котором окрашенная вода протекает для подтверждения путей для потока крови и продувочного газа. После подтверждения общей функциональности, успешно изготовленные устройства (n=6) были использованы для испытаний вне организма. При определении наилучшего способа изготовления возникли некоторые часто встречающиеся проблемы, которые выделены ниже.

Нежелательная адгезия между PDMS и заготовкой может привести к разрыву PDMS при попытке сматывания вокруг подложки. Это предотвращается предварительной обработкой пластин в вакуумном эксикаторе каплей (тридекафлюоро–1,1,2,2–

тетрагидрооктил)–1–трихлорсилана в течение по меньшей мере 1 часа до покрытия пластин материалом PDMS. Частичное или неполное склеивание было еще одной распространенной проблемой, которая вызывала выход из строя устройства. При испытаниях с окрашенной водой эти устройства имеют существенную утечку из планируемых путей для потока крови/газа, где склеивание между слоями не было полным. Частичное склеивание может произойти, если подложка сматывается более чем на ½ оборота после активации, поскольку поверхности, которые являлись активированными будут склеиваться. Частичного склеивания можно избежать, путем сворачивания подложки не более чем на ½ оборота после каждой последующей обработки плазмой O_2. Наконец, правильное выравнивание подложки с листом PDMS при первоначальном склеивании было важно для успешного изготовления. Неправильное выравнивание подложки приводит к смещению впускных/выпускных портов при полном скручивании. Попытка исправить выравнивание во время скручивания приводит к появлению «складок», при которых избыток PDMS склеен с подложкой не полностью и с прерыванием. Правильное выравнивание может быть трудно достижимым вручную.

Устройства были свернуты вручную, что дает возможность вариации между устройствами и внутри каждого устройства (из–за растяжения PDMS, складок и т. д.). Если процесс будет автоматизированным, то это уменьшит количество различий между устройствами и внутри устройства и повысит повторяемость процедуры изготовления.

Количество слоев, которые содержит устройство, ограничено длиной формы, из которой сворачивается PDMS. Как описано в данном документе, нанесение тонких пленок используется для размещения желаемой толщины копировального слоя при изготовлении формы для устройства, а также при нанесении покрытия из PDMS на законченную форму. Характеристики вне живого организма: чистый продувочный газ O_2. Поскольку перенос O_2 обусловлен градиентом парциального давления, наиболее эффективный перенос O_2 в кровь происходит с применением чистого O_2 в качестве продувочного газа.

На фиг. 7A–7D изображены характеристики переноса газа в устройствах со свернутой мембраной (n=6), использующие в качестве продувочного газа O_2 (фиг. 7A, 7C) или воздух (фиг. 7B, 7D). На фиг. 7A изображен SO_2 крови, выходящей из устройств, использующих чистый O_2 в качестве продувочного газа (n=6). Нормальные артериальные уровни SO_2 у здоровых взрослых колеблются между 95–100%, при этом значения ниже 90% считаются низкими. Емкость потока крови искусственных легких обычно характеризуется «номинальным расходом» и определяется как максимальный расход потока крови, при котором содержание O_2, поступающего в венозную кровь (70% SO_2), будет повышено до 95% SO_2. Другими словами, искусственное легкое, работающее выше его номинального расхода, будет иметь своим результатом выходящую кровь при < 95% SO_2. Теоретический номинальный расход устройства с O_2 в качестве продувочного газа составляет 1,4 мл/мин (рассчитывается с применением уравнения 7 и уравнения Хилла). Экспериментально насыщение кислородом на выходе составляло 95% для расхода потока 0,5 мл/мин (n=3, фиг. 7A). Это значение меньше теоретического номинального расхода,

потому что теоретический номинальный расход рассчитывается с применением определенного набора показателей крови, которые отличаются от экспериментальных условий. Показатели крови на входе измеряли перед каждым экспериментом, и эти значения использовали для определения теоретических значений, представленных на фиг. 7A–7D (штрихпунктирные линии). Например, насыщение кислородом входящей крови было ниже теоретического содержания O_2 на входе, используемого при расчете теоретического номинального расхода (70%). Выход математической модели, отображенный на фиг. 7A, был рассчитан с применением экспериментально измеренного содержания O_2 в крови на входе и гематокрита и хорошо согласуется с экспериментальными данными, особенно при расходах потока ≤ 1 мл/мин.

Характеристики вне живого организма: воздух в качестве продувочного газа. Применение воздуха в качестве продувочного газа является преимуществом, поскольку устраняет необходимость в транспортировке баллона сжатого O_2, улучшая портативность устройства. Теоретический номинальный расход для одиночного газообменного блока, использующего воздух в качестве продувочного газа, составляет приблизительно 0,20 мл/мин с воздухом в качестве продувочного газа. Экспериментально устройство обеспечивало SO_2 выходящей крови выше 95% вплоть до расхода потока около 0,2 мл/мин (n=6). Экспериментальный $SO_{2\%}$ в выходном отверстии близко согласуется с математической моделью, когда в расчетах используется фактический $SO_{2\%}$ крови во входном отверстии (фиг. 7B).

Удаление CO_2. Фиг. 7A–7D также содержат данные удаления CO_2 для устройств, использующих либо O_2, либо воздух в качестве продувочного газа (n=6). Нормальный диапазон pCO_2 в артериальной крови составляет 38–42 мм рт. ст. Для расходов крови менее 0,5 мл/мин выходящая из устройств кровь постоянно находилась в пределах или ниже этого нормального диапазона. Выходное pCO_2 увеличивается с расходом потока крови в результате меньшего времени пребывания в газообменном блоке. Удаление CO_2 является приблизительно одинаковым при применении либо O_2, либо воздуха в качестве продувочных газов, так как разница в содержании CO_2 в одном, либо другом поступающем продувочном газе незначительна.

Перепад давления и напряжение сдвига в устройстве. Теоретический перепад давления в свернутом устройстве рассчитывается с применением уравнения (10) и зависит от геометрии канала, расхода потока и вязкости крови. Вязкость крови оценивается с применением измеренных значений гематокрита для крови, примененной в экспериментах (уравнение 11). Средний гематокрит входной крови, примененной в этом эксперименте, был измерен как 24,2 ± 3,9 (среднее ± стандартное отклонение), что дает расчетную вязкость крови 2,04 сП (0,00204 Па·с).

На фиг. 8 предоставлены измеренные и теоретические (штрихпунктирная линия) перепады давления на стороне крови устройств со свернутой мембраной (ромбы, n=6, HCT=24,3±3,9) и плоских устройств (треугольники, n=2, HCT=17) при разных расходах потока крови. Отрезки прямой, характеризующее значение погрешности результата,

представляют стандартную ошибку измеренных значений, +n=5 *n=3). На фиг. 8 представлено среднее падение давления через сторону крови устройства с антикоагулированной бычьей кровью в качестве рабочей жидкости. Естественное легкое работает с перепадом давления приблизительно 10 мм рт. ст. Большинство контуров экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) могут безопасно работать до верхнего предела составляющего приблизительно 300 мм рт. ст., однако более высокие давления (>≈80 мм рт. ст.) требуют применения насоса для крови. Падение давления линейно увеличивалось с расходом потока, который превышал тестируемый диапазон (0,1–1,25 мл/мин), и было приблизительно в 2–3,5 раза выше, чем предсказанные теоретические значения (n=6). Аналогично спроектированный канальный слой для крови также привел к падению давления приблизительно в два раза выше расчетных значений. Считается, что разница между теоретическими и экспериментальными значениями обусловлена тем фактом, что теоретические расчеты не учитывают изменения направления для потока крови на входе/выходе и бифуркаций, гидрофобную природу каналов и, возможно, различия в расчетной и экспериментальной вязкости. Падение давления, наблюдаемое в плоском устройство, хорошо согласуется с падением давления в свернутом устройстве, что указывает на то, что сам способ изготовления свертыванием не привел к значительному увеличению сосудистого сопротивления по сравнению со способом расположения друг над другом.

Нормальные физиологические значения напряжения сдвига в капиллярах и артериолах составляют около 53 дин/см^2 (5,3 Па) и 43 дин/см^2 (4,3 Па) соответственно. Используя оцененную вязкость крови, напряжение сдвига в устройстве может быть оценено с применением уравнений (12) и (13). Оцененное напряжение сдвига в сосудах в устройстве было сопоставимо с физиологическими значениями в диапазоне от 2,4–11,1 дин/см^2 (0,24–1,11 Па) при 0,1 мл/мин до 11,8–55,4 дин/см^2 (1,18–5,54 Па) при номинальном расходе устройства 0,5 мл/мин. При самом высоком протестированном расходе потока (1,25 мл/мин) напряжение сдвига в капиллярах оценено в 138,5 дин/см^2 (13,85 Па), что выше, чем при обычном физиологическом сдвиге. Однако измерения гематокрита крови на впускном отверстии (24,2 ± 3,9%) и выпускном отверстии (26,1 ± 4,9%) не дали никаких признаков значительного гемолиза из–за увеличения сдвига.

Сравнение с другими устройствами. В таблице 3 сравниваются газообменные характеристики свернутых устройств с несколькими недавно опубликованными МИЛ, а также имеющемся в продаже оксигенатором Maquet Quadrox–i Neonatal. В данном документе как расход переноса газа (O_2 или CO_2), так и расход потока крови приведены к эффективной площади переноса газа, чтобы обеспечить сравнение производительности в этих устройствах. При одинаковом приведенном расходе крови эффективность газообмена свернутого устройства с применением продувочного газа O_2 выше, чем у имеющегося в продаже устройства. При том же приведенном расходе потока крови, в котором используется воздух в качестве продувочного газа, свернутое устройство несколько менее эффективно, чем коммерческое устройство (в котором используется

продувочный газ O_2).

Указанное свернутое устройство показывает эффективность обмена кислорода, сравнимую с другими недавно опубликованными МИЛ, использующими в качестве продувочного газа либо O_2, либо воздух.

Увеличение масштаба устройства. Будущие микрофлюидные искусственные легкие будут состоять из нескольких газообменных блоков, а не одиночного блока, конструктивное исполнение которого используется в данном документе. Такое параллельное расположение друг над другом газообменных блоков, вероятно, будет необходимо для любого МИЛ. Номинальный расход будет увеличиваться с увеличением количества блоков, расположенных друг над другом вместе. Поскольку указанные блоки расположены друг над другом параллельно, на падение давления на стороне крови не должно быть оказано значительное влияние.

Одно из преимуществ свернутого конструктивного исполнения, раскрытого в данном документе, состоит в том, что увеличение номинального расхода будет больше, чем просто пропорциональное увеличение, ожидаемое при добавлении большего количества блоков в параллель. С таким свернутым конструктивным исполнением каждый внутренний канал для крови будет расположен между двумя каналами для газа. Это обеспечивает диффузию газа с двух сторон искусственных капилляров, тем самым обеспечивая более эффективный газообмен, чем диффузия в одном направлении. Увеличение газообмена может быть оценено путем вычисления диффузионного сопротивления для верхней и нижней мембран и объединения с применением параллельных сопротивлений: $R=R1 \cdot R2/(R1+R2)$. Для раскрытого в данном документе свернутого устройства каждый промежуточный канал для крови мог бы иметь доступ к двум газообменным мембранам, имеющим толщину приблизительно 66 мкм и 100 мкм соответственно. Двунаправленная диффузия в этом случае, как было оценено, увеличивает номинальный расход одиночного блока приблизительно на 80%, что почти вдвое уменьшило бы количество газообменных блоков, необходимых для достижения того же номинального расхода.

Естественное легкое работает с перепадом давления приблизительно 10 мм рт. ст. Требования к искусственному легкому могут варьироваться в зависимости от области применения, типа сосудистого доступа (артериовенозный, венозный и т. д.) и потребностей пациента. При условии артериовенозного доступа устройство должно бы быть конструктивно исполнено таким образом, чтобы иметь перепад давления ниже 80 мм рт. ст., чтобы обеспечить работу без насоса. Для работы без насоса весь экстракорпоральный контур (канюля, трубка, искусственное легкое и т. д.) должен бы был работать с применением физиологического давления. Для периферического артерио–венозного доступа доступное давление для всего экстракорпорального контура ограничено приблизительно 80 мм рт. ст. у нормального взрослого человека. Давление, доступное искусственному легкому, будет несколько меньше, чем приблизительно 80 мм рт. ст. В качестве примеров клинической значимости два коммерчески доступных

искусственных легких с историей применения в безнасосных конфигурациях имеют перепады давления 5,5 мм рт. ст. (Novalung iLA) и 18 мм рт. ст. (Maquet Quadrox–i Adult) при расходе крови 2 л/мин. Физиологические сдвиговые напряжения колеблются в диапазоне от 10–70 дин/см^2 (1–7 Па) в артериях до 1–6 дин/см^2 (0,1–0,6 Па) в венах. Увеличенное в масштабе устройство конструктивно исполнено, чтобы иметь напряжения сдвига в пределах этих диапазонов, чтобы насколько это возможно имитировать естественную сосудистую сеть.

Важным фактором при применении МИЛ является увеличение в масштабе, необходимое для поддержки клинически значимых расходов потока крови. Сравнение с используемыми в настоящее время искусственными легкими может дать представление о требованиях увеличенного в масштабе микрофлюидного искусственного легкого. В качестве оценки минимального номинального расхода, пригодного для применения человеком, оксигенатор Maquet Quadrox–i Neonatal имеет объем заполнения 38 мл, использует продувочный газ O_2 и работает при расходах потока от всего лишь 0,2 л/мин и вплоть до 1,5 л/мин. При 1,5 л/мин устройство обеспечивает приблизительно 90 мл/мин обмена O_2 и 73 мл/мин обмена CO_2 при падении давления около 65 мм рт. ст. При 0,2 л/мин устройство обеспечивает приблизительно 15 мл/мин обмена O_2 и 10 мл/мин обмена CO_2 при падении давления около 8 мм рт. ст. Более крупное устройство, оксигенатор Maquet Quadrox–i Small Adult, имеет рекомендуемый уровень расхода крови 0,5–5 л/мин, имеет объем заполнения 215 мл. Оксигенатор Maquet Quadrox–i Small Adult, работающий при расходе потока крови 0,5 мл/мин, обеспечивает приблизительно 30 мл/мин переноса O_2 и 55 мл/мин переноса CO_2 при падении давления около 10 мм рт. ст.

Поскольку свернутое устройство масштабировано для включения в себя большего количества газообменных слоев, каждый последующий слой будет становиться более длинным, чтобы учесть соответствующее увеличение и диаметр устройства. По мере увеличения диаметра устройства и удлинения последующих слоев каждый газообменный блок будет обеспечивать приблизительно пропорциональное увеличение площади поверхности газообмена (а также объема заполнения на слой). Кроме того, увеличение длины устройства приведет к увеличению площади поверхности газообмена на слой. Предполагая, что увеличенное в масштабе устройство (с удвоенной шириной устройства, представленного в данном документе) имеет номинальный расход крови 1 мл/мин с применением O_2 в качестве продувочного газа для первого слоя, приблизительно 219 блоков газообмена потребуется для поддержания расхода крови 1,5 л/мин. Устройство могло бы быть цилиндрическим с длиной 6 дюймов (15,2 см) и диаметром 5,6 дюймов (14,2 см) и могло бы иметь объем заполнения около 41 мл. Используя воздух в качестве продувочного газа, свернутое устройство с номинальным расходом 1,5 л/мин могло бы иметь 355 блоков газообмена, диаметр 8,8 дюймов (22,4 см) и объем заполнения 71 мл. Указанное теоретическое свернутое устройство могло бы обеспечивать 102 мл/мин переноса O_2 и 201 мл/мин переноса CO_2, основываясь на измеренной эффективности газообмена (таблица 3) и площади газообмена увеличенного в масштабе устройства.

Конструктивное исполнение многослойных устройств может быть оптимизировано и демонстрировать потенциал, предоставляемый подходом свертывания. Параметры оптимизации конструктивного исполнения канала для производства устройств, описанных в данном документе, могут включать в себя, например, но не ограничиваясь этим, минимизирование размера, объемов заполнения и падений давления при максимизации номинальных расходов.

Таблица 3. Сравнение недавно опубликованных данных о характеристиках микрофлюидных искусственных легких. Данные взяты из других опубликованных работ или оценены по опубликованным значениям. H представляет собой высоту искусственного капилляра. δ_M представляет собой толщину мембраны. SAV представляет собой отношение площади поверхности к объему крови в эффективной области газообмена. SAGE представляет собой процент площади поверхности, контактирующей с кровью, которая способствует газообмену. Значения в таблице представляют максимальные значения для газообмена. Значения вычислены для площади мембраны, которая эффективно способствует газообмену. Числа в скобках включают области как газообмена, так и распределения крови, дающие общие значения устройства, когда это применимо.

Источник	H (мкм)	δ_M (мкм)	SAV ($см^{-1}$)	SAGE %	Обмен O_2, мл $O_2 \cdot мин^{-1} \cdot м^2$	Обмен CO_2, мл $CO_2 \cdot мин^{-1} \cdot м^2$	Расход крови, $мл \cdot мин^{-1} \cdot м^2$	Продувочный газ
Свернутое устройство	10	66	830 (158)	46 (18)	153 (66)	303 (130)	2,64	O_2
	10	66	830 (158)	46 (18)	102 (44)	296 (127)	2,64	Воздух
Йохансон (Hoganson) 2011	100	9	100	25	(41)	(191)	(9,1)	O_2
Князева (Kniazeva) 2012	50	30	200	36	358	–	11,7	O_2
Ву (Wu) 2013	80	15	125	44	12	108	2,6	Воздух
Рогов (Rochow) 2014	80	20	125	44	104	101	2,6	O_2
	80	20	125	44	31	140	2,6	Воздух
Ковач	10	15	800	34 (4)	133 (15)	478 (54)	6,3	Воздух

(Kovach) 2015			(109)					
Maquet Quadrox–i Small Adult	–	–	74	–	227	246	3,8	O_2

В таблице 4 приведено сравнение размеров для увеличенных в масштабе свернутых и плоских устройств микрофлюидного искусственного легкого (газообмен O_2 102 мл/мин). Расчеты для плоских устройств были выполнены с применением данных из Князевой и др. (Kniazeva et al.) (2012) и Риепера и др. (Rieper et al.) (2015) и для плоской версии свернутого устройства, раскрытого в данном документе. Для увеличенных в масштабе размеров устройств Князевой и Риепера потребовалось бы соответственно 3923 и 1133 газообменных блоков, чтобы достичь 102 мл, обмениваемого O_2 в минуту. На основании расчетов, приведенных в таблице 4, очевидно, что свернутое устройство обеспечивает меньший общий размер устройства по сравнению с плоскими устройствами для фиксированного газообмена. Стоит отметить, что сеть для потока крови и размеры мембран различны в каждом устройстве, что может влиять на эффективность газообмена и тем самым на размер устройства. Теоретическое плоское устройство, использующее раскрытую сеть для потока крови и предполагающее способ изготовления, аналогичный тому, который использовался в публикации Князевой и др. (Kniazeva et al) (2012), также включено в таблицу. Предполагая толщину газообменного блока, аналогичную устройству Князевой, увеличенное в масштабе плоское устройство все равно было бы приблизительно в два раза больше свернутой конфигурации.

Таблица 4. Теоретическое определение размеров для увеличенных в масштабе микрофлюидных искусственных легких. Опубликованные данные по газообмену и определению размеров использовались для увеличения в масштабе до уровня 102 мл обмена O_2 в минуту. Размеры устройства даны как «диаметр x длина» для свернутого устройства и «длина x ширина x высота» для плоских устройств. «N/A» означает, что данные не были доступны для расчета. *Расчетные значения не учитывают улучшения в характеристиках из–за двунаправленного газообмена в свернутом устройстве и тем самым представляют собой наихудшие значения.

Конструктивное исполнение устройства	**Теоретический размер устройства ($см^3$)**	**Площадь поверхности газообмена ($м^2$)**	**Размеры устройства (см)**	**Двумерная диффузия**	**Толщина мембраны (мкм)**	**Глубина канала для крови (мкм)**
Свернутое устройство	2411	0,66	15,2×14,2	Да*	66 и 100	12

Плоское: Князева (Kniazeva) 2012	4175	N/A	2,3×2,3×789	Нет	30	100
Плоское: Риепер (Rieper) 2015	9792	12,7	16×10x61,2	Да	90 и 90	200
Плоское: (Современное конструктивное исполнение)	5079	0,66	1,1×15,2×300	Нет	66	12

Поскольку устройства масштабируются до больших расходов потока для клинического применения, глубина искусственного капилляра может быть важным фактором, влияющим на процесс проектирования. Меньшие капилляры обеспечивают более эффективный газообмен, но также представляют важные проблемы, особенно связанные с падением давления и коагуляцией крови. Если все остальные переменные остаются постоянными, то при уменьшении диаметра сосуда перепад давления будет увеличиваться. Однако решением является уменьшение длины сосуда, чтобы перепад давления оставался низким, приводящее к большой группе параллельно расположенных сосудов малого диаметра. Эта стратегия очевидна и в естественных легких. В микрофлюидных искусственных легких недостатком этого подхода является структурная сложность сети для потока крови, которая содержит несколько глубин канала и должна быть тщательно спроектирована для достижения желаемых перепадов давления и напряжений сдвига.

Меньшие капилляры также могут быть более восприимчивыми к выходу из строя из–за коагуляции крови, из–за их размера и высокого соотношения площади поверхности к объему. Таким образом, истинная биосовместимость поверхности может быть реализована для снижения риска коагуляции крови внутри устройства. Тем не менее, существует закономерный компромисс между эффективностью газообмена и биосовместимостью, который также можно оптимизировать.

Несмотря на то, что подход изготовления свертыванием имеет много преимуществ, существуют потенциальные проблемы, которые необходимо учитывать. Во–первых, проблемы могут возникнуть из–за того факта, что устройство сформировано из одной формы. Поскольку устройство увеличивается в масштабе, эта форма может стать слишком длинной, чтобы обрабатываться с помощью инструментов. Способы могут быть изменены и увеличены в масштабе, чтобы предоставить возможность создания свернутых микрофлюидных искусственных легких с клинически значимыми номинальными расходами крови. Во–вторых, при увеличении в масштабе устройств увеличивается количество расположенных друг над другом слоев, гидравлическое межсоединение слоев при сохранении физиологического напряжения сдвига может стать более сложной задачей. В настоящее время скальпель или пуансон для биопсии используется для

создания гидравлического соединения фиксированного диаметра между несколькими слоями. По мере увеличения количества слоев и толщины устройства наличие сквозного прохода с фиксированным диаметром может привести к изменению напряжения сдвига по всему сквозному проходу, что потенциально может привести к застою и коагуляции крови. Регулируя диаметр и угол резания этих сквозных проходов, можно создать сквозной проход, который имеет диаметр, уменьшающийся с уменьшением глубины. Такой подход может вызывать относительно постоянное и приблизительно физиологическое напряжение сдвига на протяжении сквозных проходов. Наконец, нежелательная адгезия между PDMS и подложкой может вызвать разрыв листа PDMS. Это не является чем–то необычным для способа изготовления свертыванием, но является проблемой для конструктивных исполнений, которые соединяют тонкие листы PDMS, которые подвержены разрыву. Более толстый лист может быть более устойчивым к разрыву, но может привести к созданию устройства с более толстыми газообменными мембранами, что представляет потенциальный компромисс между характеристиками устройства и повторяемостью. Однако риск разрыва можно свести к минимуму путем минимизации адгезии между PDMS и структурированной подложкой.

Пример 3. Микрофлюидные искусственные легкие.

Системы и способы, раскрытые в данном документе, были реализованы для улучшения реабилитации при заболевании легких путем разработки портативного искусственного легкого, способного обеспечивать легочную поддержку при остром и хроническом состоянии. Микрофлюидные искусственные легкие (МИЛ) обещают создать новый класс, который с полным правом можно назвать амбулаторные искусственные легкие, благодаря размерам элементов и сетям для потока крови, которые близко имитируют те, что существуют в их естественном аналоге. Эти новые искусственные легкие могут: 1) иметь площади поверхности и объемы заполнения, которые являются частью современных технологий, тем самым уменьшая размер устройства и уменьшая реакцию инородного тела; 2) содержать в себе сети для потока крови, в которых клетки и тромбоциты испытывают давления, напряжения сдвига и углы ветвления, которые копируют таковые в легком человека, тем самым улучшая биосовместимость; 3) эффективно работать с комнатным воздухом, устраняя необходимость в газовых баллонах и осложнениях, связанных с гипероксемией; 4) проявлять биомиметическое гидравлическое сопротивление, позволяя работать с естественными давлениями и устраняя необходимость в насосах для крови; и 5) обеспечить повышенную газообменную способность, обеспечивающую дыхательную поддержку для активных пациентов. В данном документе раскрыты: наиболее эффективное искусственное легкое на сегодняшний день, позволяющее эффективно использовать воздух в качестве продувочного газа; теоретическая модель, которая точно предсказывает газообмен в МИЛ; применение гидрофильных покрытий на поверхностях, контактирующих с кровью, в МИЛ, что значительно увеличивает биосовместимость и срок службы устройства; комплексная процедура оптимизации конструктивного исполнения для МИЛ; МИЛ с

самым высоким номинальным расходом потока на сегодняшний день, тем самым значительно уменьшая количество слоев, необходимых для создания устройства человеческого масштаба; способы, которые показали, что оксид азота в продувочном газе продлевает срок службы устройств вне живого организма; и технология изготовления, аналогичная производству перематыванием с рулона на рулон, способная с модификациями создавать искусственные легкие человеческого масштаба. Также раскрыто МИЛ человеческого масштаба, которое было сконструировано и протестировано, как описано ниже. В данном документе раскрыты мелкомасштабные однослойные микрофлюидные искусственные легкие с превосходной эффективностью газообмена, позволяющие эффективно использовать воздух в качестве продувочного газа. Применение воздуха в качестве продувочного газа повышает портативность (за счет устранения газовых баллонов) и уменьшает осложнения, связанные с гипероксемией (включая повышенную смертность и повышенную активацию/агрегацию тромбоцитов). Благодаря высокоточному управлению, обеспечиваемому микрообработкой, были реализованы сети для потока крови, которые близко имитируют естественную сосудистую систему с точки зрения диаметров сосудов, углов ветвления, давления и уровня сдвига, тем самым обеспечивая естественную среду для клеток крови. Для улучшения биосовместимости были применены гидрофильные поверхностные покрытия для уменьшения отложений белка и тромбоцитов и увеличения продолжительности срока службы устройства. Эндотелиальные клетки могут расти вместе на поверхности микрофлюидных сетей для потока крови и могут уменьшать площадь тромба. Несмотря на обещания этих однослойных микрофлюидных искусственных легких, их номинальные расходы крови составляли небольшую часть того, что необходимо для применения человеком. Таким образом, требуются производственные способы увеличения масштаба для увеличения мощности потока крови микрофлюидных искусственных легких и перемещения этих устройств в направлении клинического применения. Две такие технологии были продемонстрированы на сегодняшний день. В первой, микрофлюидные искусственные легкие, состоящие из плоских двумерных коллекторов для потока крови, являются вертикально расположенными друг над другом и соединены через общие впускные отверстия и выпускные отверстия для потока крови и газа. Этот способ требует много ручных этапов, а автоматизация является проблематичной. Во втором ипредставленном в качестве примера способе, как изображено на фиг. 6B–6C, полимерный лист, содержащий проточные каналы как для крови, так и для газа, может быть обернут вокруг цилиндрической подложки способом, аналогичным обработке полимерного листа перематыванием с рулона на рулон.

Обработка перематыванием с рулона на рулон (R2R) представляет собой промышленный и исследовательский производственный технологический процесс, используемый для создания больших площадей гибких электронных устройств (например, солнечных элементов, дисплеев, интеллектуальных датчиков, тонкопленочных батарей) на гибкой подложке. Типичный R2R технологический процесс начинается с рулона

тонкой полимерной пленки, называемой «пленка» или «полотно». Пленка может быть размотана из исходной катушки, обработана с применением аддитивного и/или субтрактивного производства для добавления элементов и/или электроники, а затем повторно свернута на выходную катушку. Специальная система R2R использована для изготовления микрофлюидных искусственных легких человеческого масштаба, раскрытых в данном документе (фиг. 12).

В целом, раскрытая технология искусственного легкого на основе R2R может обеспечить улучшенную реабилитацию пациентов, страдающих дыхательными нарушениями, тремя средствами: 1) улучшенным газообменом по сравнению с существующими устройствами для предоставления возможности полной амбулаторной дыхательной поддержки активных пациентов; 2) повышенной биосовместимостью для увеличения продолжительности срока службы устройства, предоставляя возможность длительного лечения и улучшения здоровья пациента; и 3) повышенной мобильностью для предоставления возможности амбулаторной помощи и улучшения качества жизни пациентов. После интеграции в различные полные системы раскрытое устройство может обеспечить отдых легких для пациентов, страдающих легочной недостаточностью, служить мостом для трансплантации пациентам с хроническими заболеваниями легких и раком легких и привести к разработке первого имплантируемого искусственного легкого для полу–постоянной поддержки. Кроме того, устройство может быть применено в портативных аппаратах искусственного кровообращения для лиц, оказывающих первичную медицинскую помощь, и боевых медиков.

Раскрыта носимая артериовенозная (AV) экстракорпоральная система удаления CO_2 (ECOOR) для конечной стадии заболевания легких (ESLD). ECOOR может быстро облегчить симптомы ESLD, улучшить оксигенацию и снизить легочную гипертензию, а также обеспечить возможность реабилитации. Количество расхода крови необходимое для удаления метаболически продуцируемого CO_2 составляет около 20% от общего сердечного выброса. Удаление CO_2 в диапазоне >200 мл/мин было достигнуто за счет применения больших расходов продувочного газа (4–16 л/мин) в искусственных легких с номинальными расходами всего 1,5 л/мин. Кроме того, удаление CO_2 является одинаковым в артериальной или венозной крови и тем самым искусственное легкое для удаления CO_2 может приводиться в действие артериальным давлением, устраняя необходимость в насосе для крови. Таким образом, носимая система AV ECOOR может обеспечить эффективное временное облегчение для многих пациентов с ELSD и может позволить передвижение и реабилитацию.

Также в данном документе раскрыта носимая система AV ECOOR в виде небольшого защитного корпуса, прикрепленного к бедру или груди, который содержит искусственное легкое, батарейный блок, легковесный воздушный насос и простую систему управления, позволяющую заряжать батарейный блок и регулировать воздушный насос. Поток крови может приводиться в действие сердцем, а сосудистый доступ может быть достигнут с применением сосудов, которые предоставляют возможность

передвижения (то есть подключичная артерия и вена).

Техническими требованиями для такого искусственного легкого (ИЛ) являются: 1) расход крови ~20% от сердечного выброса (1 л/мин в покое); 2) очистка CO_2 составляющая 100–250 мл/мин (половина или более метаболически продуцируемого CO_2 при покое и физической нагрузке); 3) небольшое сопротивление на стороне крови, чтобы предоставить возможность адекватного расхода крови при AV давлениях; и 4) расход продувочного газа равный 1–16 л/мин для адекватного удаления CO_2. Такая система может в первую очередь удалять CO_2, но также может доставлять некоторое количество O_2 при расходе крови 1 л/мин (10–20 мл/мин, если SO_2 увеличивается с 90% до 100%). Это похоже на доставку кислорода, которая осуществляется пациенту при вдыхании O_2 дополненного генератором кислорода. В дополнение к задержке CO_2 у некоторых пациентов с ESLD также наблюдается глубокая гипоксемия, которая усугубляется во время физической нагрузки. Хотя эти пациенты могут не получить пользу от исходной системы, раскрытой в данном документе, их можно лечить с вено–венозной (VV) конфигурацией, как описано в данном документе. Вкратце, венозный катетер с двумя просветами может быть вставлен в яремную вену, и в систему может быть добавлен небольшой насос (например, Abiomed Impella) для приведения в движение потока крови через устройство. Способы и системы, описанные в данном документе, могут привести к получению микрофлюидного искусственного легкого с номинальным расходом крови 1 л/мин, что было подтверждено в исследованиях на животных с острыми и хроническими состояниями.

Также в данном документе раскрываются: а) первый производственный процесс, способный создавать микрофлюидные устройства большой площади; и б) первое микрофлюидное искусственное легкое человеческого масштаба.

Технологический процесс построения свернутых мембран. В данном документе описан технологический процесс построения свернутых мембран для микрофлюидных искусственных легких и его продемонстрированная эффективность в мелкомасштабных устройствах посредством тестирования с цельной бычьей кровью. Этот технологический процесс сворачивания мембраны был полностью описан в примере 2 и может быть расширен и модифицирован для создания первых микрофлюидных искусственных легких человеческого масштаба с применением раскрытого R2R технологического процесса производства для микрофлюидных искусственных легких. В технологическом процессе сворачивания мембраны слои вмещались на одном листе полидиметилсилоксана (PDMS; газопроницаемый биоматериал), и формировалось многослойное устройство, когда этот лист сворачивали на цилиндрическую подложку и склеивали с ней. Каждый оборот технологического процесса сворачивания формировал новый перекрывающий слой, в результате чего образовалось много плотно упакованных слоев для крови, для воздуха, а также слоев мембран. Создание двухслойного устройства (один для крови, один для воздуха) с применением этого технологического процесса изображено на фиг. 6A–6D. Сначала PDMS вращался на кремниевой пластине, содержащей форму копировального

слоя с элементами указанных слоев для воздуха и для крови. Более конкретно, элементы соответствуют множеству проточных каналов для жидкости в слое для потока жидкости (например, крови) и множеству проточных каналов для газа в слое для потока газа. Слои были сформированы последовательно по длине мембраны из PDMS, и каждый слой был спроектирован таким образом, чтобы покрывать одну полную окружность цилиндрической подложки (трубка из PDMS на фиг. 6A), когда трубка из PDMS перекатывается по длине отлитой мембраны из PDMS. Затем перед сворачиванием контактирующие края трубки и отлитого листа из PDMS подвергали воздействию кислородной плазмы и приводили в контакт для формирования первоначального необратимого склеивания (фиг. 6A). Затем выполняли дополнительную плазменную обработку с последующим перекатыванием трубки по длине листа из PDMS до завершения (фиг. 6D). Флюидные сквозные каналы были прорезаны через многослойное устройство с применением скальпеля (фиг. 6D), а флюидная трубка была присоединена с применением силиконовой эпоксидной смолы (фиг. 6B). На фиг. 6C изображено поперечное сечение свернутой мембраны и отображена многослойная структура. Ожидаемое падение давления на стороне крови и газообмен были проверены с применением бычьей крови. Предполагается, что технологический процесс сворачивания мембраны, описанный в данном документе (и подробно в примере 2), может быть расширен до полноценного технологического процесса перематывания с рулона на рулон, способного производить микрофлюидные искусственные легкие человеческого масштаба.

Выгравированные лазером проточные каналы в PDMS. Было изучено лазерное гравирование проточных каналов в PDMS. Мощность лазера (Epilog Zing 24 30 Вт) варьировалась в диапазоне от 1% до 15%, в результате чего создавались каналы с глубиной в диапазоне от 30 мкм до 200 мкм и шириной в диапазоне от 80 мкм до 250 мкм (фиг. 11). Форма поперечного сечения канала варьируется от овулярной (низкая мощность) до округлой треугольной (большая мощность). После промывания ацетоном, пленки PDMS с лазерной гравировкой были успешно склеены вместе с применением стандартного процесса плазменного окисления. Лазерная гравировка может применяться для формирования проточных каналов в микрофлюидных искусственных легких человеческого масштаба, раскрытых в данном документе.

Конструктивное исполнение R2R микрофлюидных искусственных легких человеческого масштаба. В данном документе раскрыто конструктивное исполнение микрофлюидных искусственных легких человеческого масштаба, разработанное с применением процедуры оптимизации, описанной в данном документе (фиг. 11A–11D). Конструктивное исполнение может иметь цилиндрическую топологию (фиг. 11B) и может быть сформировано путем сворачивания листа из PDMS с лазерной гравировкой. Поток продувочного газа может происходить сверху вниз и в радиальном направлении внутрь устройства. Кровь может течь в сторону и через искусственные капилляры в цилиндре. Изготовленный литьем под давлением полиуретановый корпус (светло–серый, фиг. 11A–11D) может направлять кровь в/из искусственных капилляров. Диффузия O_2 и CO_2 может

происходить как через верх, так через низ искусственных капилляров (фиг. 12D).

Аналитические уравнения были применены для моделирования различных рабочих характеристик для этого конструктивного исполнения (фиг. 11E–11F). Номинальный расход крови (расход крови, при котором кровь, поступающая в искусственное легкое с насыщением кислородом 70%, выходит из устройства при 95%) устройства, был зафиксирован на уровне 1 л/мин, а перепад давления искусственных капилляров был зафиксирован на уровне 50 мм рт. ст. (для совместимости с работой без насоса посредством периферийного AV присоединения; см. технические требования выше). Толщина слоя/пленки из PDMS была зафиксирована на уровне 100 мкм. Продувочным газом был O_2. Предполагалось, что проточные каналы для газа должны быть выгравированы лазером в пленке из PDMS. Высота канала для газа была зафиксирована на уровне 70 мкм, а высота искусственного капилляра варьировалась в диапазоне от 10 мкм до 90 мкм. Результаты изображены на фиг. 11E–11H.

Для любого устройства, контактирующего с кровью, желательно минимизировать площадь поверхности, контактирующей с кровью, и объем крови («объем заполнения»). Минимизация площади поверхности может минимизировать иммунный ответ организма, а уменьшение объема заполнения контуров искусственного легкого во время процедур искусственного кровообращения может улучшить результаты. Чтобы избежать приведения в действие потока газа через мембрану за счет давления (и, следовательно, газовой эмболии в крови), максимальное давление на стороне газа в искусственном легком не должно превышать минимальное давление в нем на стороне крови. Для конфигурации без насоса минимальное давление на стороне крови приблизительно равно венозному давлению плюс перепад давления в трубке или ~20 мм рт. ст. Высота капилляров более 25 мкм приводит к падению давления на стороне газа менее 20 мм рт. ст. (Фиг. 11H). С целью минимизировать активацию тромбоцитов и лизис клеток, напряжение сдвига в искусственном легком должно быть таким же, как в естественной сосудистой сети. В сосудистой системе человека напряжение сдвига колеблется в диапазоне от 10 дин/см^2 (1 Па) до 70 дин/см^2 (7 Па) в артериях и в диапазоне от 1 дин/см^2 (0,1 Па) до 6 дин/см^2 (0,6 Па) в венах. Кроме того, человеческое тело естественным образом компенсирует поддержание среднего артериального напряжения сдвига в диапазоне от 15 дин/см^2 (1,5 Па) до 20 дин/см^2 (2 Па). Все высоты капилляров (фиг. 11F), превышающие 12 мкм, обеспечивают напряжение сдвига в физиологическом диапазоне.

Наконец, раскрытое конструктивное исполнение может быть совместимо с возможностями производственной системы. Испытания с лазерной системой (Epilog Zing 24) показывают, что возможно надежное изготовление искусственных капилляров с высотой более 40 мкм. Таким образом, для минимизации площади поверхности, контактирующей с кровью, высота искусственного капилляра установлена равной 40 мкм, в результате чего толщина верхней и нижней мембран составляет 60 мкм и 30 мкм (поскольку толщина пленки зафиксирована на уровне 100 мкм). Общая площадь поверхности, контактирующей с кровью, составляет 0,16 м^2, общий объем крови

составляет 4,8 мл, а давление на стороне газа составляет 15,4 мм рт. ст. Для начального внутреннего диаметра 5 см раскрытое устройство может иметь внешний диаметр 6,6 см и ширину 7 мм. Микрофлюидное искусственное легкое может иметь 74 слоя и быть построено из пленки PDMS длиной 12,3 м. Микрофлюидное искусственное легкое может обменивать ~40 мл/мин O_2, используя кислород в качестве продувочного газа, или ~15 мл/мин кислорода, используя воздух в качестве продувочного газа. Полиуретановый защитный корпус может добавить дополнительно ~0,03 $м^2$ к площади поверхности, контактирующей с кровью, и ~8 мл к объему заполнения (всего 0,19 $м^2$ и 13 мл). Для сравнения, если бы современный мембранный вентилятор iLA Novalung был уменьшен до номинального расхода 1 л/мин, он имел бы площадь поверхности, контактирующей с кровью, 0,31 $м^2$ и общий объем крови 39 мл.

Технологии изготовления для создания микрофлюидных искусственных легких человеческого масштаба.

Технологический процесс сворачивания мембраны, описанный выше, был модифицирован и расширен, в результате чего раскрыта нестандартная система перематывания с рулона на рулон (R2R), способная к созданию первого микрофлюидного искусственного легкого человеческого масштаба (и первого микрофлюидного устройства большой площади).

В настоящее время не существует технологий для создания микрофлюидных устройств большой площади или микрофлюидных искусственных легких человеческого масштаба. Был исследован способ параллельного расположения друг на друге нескольких микрофлюидных искусственных легких, но для достижения номинальных расходов крови, подходящих для взрослых, потребовалось бы от сотен до тысяч указанных устройств. Выше раскрыт (пример 2) ручной способ изготовления «свернутой мембраны», который создает цилиндрическое микрофлюидное легкое. В этом способе пленка из PDMS может быть сначала структурирована с применением формы, затем поверхность активировалась и сворачивалась на цилиндрическую подложку для формирования конечного устройства. Основными недостатками этого подхода были его ручная природа и необходимость физической формы. Для устройства человеческого масштаба такая форма была бы длиной в несколько метров, что делает этот подход нецелесообразным. Чтобы преодолеть эти недостатки, был разработан раскрытый автоматизированный способ изготовления R2R. Чтобы исключить необходимость в форме, система может использовать предварительно сформированный рулон силиконового листа медицинского качества (тонкая 100 мкм пленка из PDMS), изготовленного, например, Vesta Inc. из Франклина, штат Висконсин, а проточные каналы для крови и жидкости могут быть выгравированы на поверхности силиконового листа, например с применением CO_2 лазера.

Способы. Схема раскрытой R2R системы изображена на фиг. 12. Предварительно сформованный рулон 140 из силикона медицинского качества (Vesta, Inc.; ширина 6 дюймов) был развернут, отгравирован лазером для формирования различных проточных каналов для газа и жидкости и диффузионной мембраны, обработан плазмой для

активации поверхности и обеспечения возможности межслойного склеивания, а затем свернут на цилиндрическую поверхность 20, чтобы склеить каждый слой со следующим и сформировать устройство. Цилиндрическая поверхность 20 была расположена на выходном ролике 160. После создания искусственное легкое было герметизировано в специальный полиуретановый защитный корпус для формирования соединений для потока газа и крови. Существуют соображения, которые следует учитывать в конструктивном исполнении R2R системы, связанной со сборкой микрофлюидного искусственного легкого. Во–первых, для успешного склеивания каждый силиконовый слой должен быть активирован плазмой в течение 30 секунд, а затем немедленно приведен в контакт с прилегающим слоем. Во–вторых, чтобы выполнить точную лазерную гравировку, полотно должно быть неподвижным и находиться на фиксированном расстоянии от лазера. Чтобы учесть эти проблемы, процесс свертывания может происходить поэтапно. То есть полотно длиной 5 см можно развернуть, остановить и удерживать в течение 30 секунд. При неподвижном состоянии система нагнетательной вентиляции лазера может создавать небольшой вакуум на полотне, чтобы удерживать его неподвижным и обеспечивать повторяемое фиксированное расстояние от лазера до пленки. Затем лазер 130 может быть активирован для создания проточных каналов на этих 5 см полотна. Кроме того, при неподвижном состоянии силиконовое полотно рядом с выходными роликами 160, 170 подвергается плазменной обработке 180, которая активирует поверхность для последующего склеивания. После 30–секундного периода вакуум системы нагнетательной вентиляции может быть снят, и пленка может быть продвинута. Когда пленка продвигается, часть полотна, которая была только что поверхностно активирована, может быть намотана на выходной ролик 160, приводя его в тесный контакт и склеивая его с силиконовым слоем, уже находящимся на выходном валке. Учитывая ожидаемую ширину воздействия плазмы приблизительно 5 см, полученная средняя линейная скорость полотна составляет около 1,6 мм/с. Для конструктивного исполнения микрофлюидного искусственного легкого человеческого масштаба общая требуемая длина силиконового полотна/пленки составляет приблизительно 12,3 м, в результате чего общее время изготовления составляет приблизительно 2 часа. Каждый силиконовый рулон может вмещать приблизительно 20 микрофлюидных искусственных легких человеческого масштаба при его ширине 6 дюймов, в результате чего среднее время изготовления составляет 6 минут на устройство.

Далее, выравнивание различных компонентов важно для достижения работающего конечного устройства. Отслеживание перемещения из стороны в сторону (слева направо) и вращения важно при подаче силиконового листа в область лазера и на выходную катушку. Указанная R2R система может включать в себя систему для ручного контроля (увеличенный край на ролике) и регулировки перекоса/конусности листа при подаче в область лазера. Если обнаружено отклонение влево/вправо более 1 мм, процесс сворачивания можно временно остановить и отрегулировать выравнивание с помощью ручного и высокоточного управления перекосом/конусностью. Эта система может быть

автоматизирована. Перекос и вращение выходного рулона относительно полотна/листа также важны, чтобы избежать смещения и складок свернутой пленки, и их можно контролировать и регулировать (при необходимости), используя тот же технологический процесс, который описан в данном документе.

Оптимизация характеристик микрофлюидного искусственного легкого для его клинического применения.

Раскрываются способы оптимизации площади поверхности, падения давления, объема заполнения, размера и напряжения сдвига раскрытого микрофлюидного искусственного легкого человеческого масштаба для его клинического применения, AV ECOOR для ESLD.

Способы. Первоначальное конструктивное исполнение для микрофлюидного искусственного легкого человеческого масштаба было разработано с применением раскрытой процедуры оптимизации. Это первоначальное конструктивное исполнение может содержать простую группу прямых проточных каналов для жидкости одинаковой высоты. Та же самая процедура может быть применена к большему количеству конструктивных вариантов (применение разветвленной сети для потока крови с двумя высотами канала; изменение ориентации потока газа и крови и т. д.). Наиболее эффективное конструктивное исполнение (наименьшая площадь поверхности и объем заполнения для фиксированного номинального расхода и перепада давления) может быть смоделировано с применением вычислительной гидродинамики (CFD), чтобы минимизировать аномалии и застой потока и обеспечить равномерное и физиологическое напряжение сдвига по всей сети для потока крови. Завершенное микрофлюидное искусственное легкое строили с применением R2R системы, раскрытой в данном документе, помещали и герметизировали (используя силикон медицинского качества) в специальном полиуретановом защитном корпусе (фиг. 11A), модифицировали с помощью раскрытого гидрофильного покрытия, устойчивого к протеину, и затем тестировали вне живого организма с антикоагулированной цельной бычьей кровью для измерения газообмена и перепада давления (в зависимости от расхода крови) и визуализации остаточных сгустков после промывки с помощью PBS.

Анализ данных. В экспериментах вне живого организма было протестировано по меньшей мере три устройства для проверки повторяемости. Измерения были переведены в средние значения и стандартные отклонения и сопоставлены с теоретическими значениями для каждого расхода крови с применением теста Тьюки. Результаты были признаны значимыми для $p<0,05$. Оптимизированное устройство может иметь номинальный расход более 1 л/мин и перепад давления менее 70 мм рт. ст.

Результаты. Было разработано микрофлюидное искусственное легкое с номинальным расходом крови 1 л/мин и перепадом давления, подходящим для AV работы (<70 мм рт. ст. при 1 л/мин).

Пользовательский полиуретановый корпус может протекать и может быть конструктивно изменен для улучшения герметичности, если это необходимо. Угол

контакта PDMS может ухудшаться между активацией поверхности и покрытием из–за увеличенного времени изготовления. Если это так, то другие методы (например, воздействие озона или раствора кислоты) могут быть применены для модификации PDMS после исполнения микрофлюидного искусственного легкого. Если возникает проблема с R2R системой, можно использовать микрофлюидное искусственное легкое, состоящее из ~50 раскрытых плоских устройств, параллельно расположенных друг над другом (номинальный расход крови ~1 л/мин).

Проверка характеристик и биосовместимости на экспериментальных моделях овец с хроническим и острым состоянием.

Раскрытое микрофлюидное искусственное легкое человеческого масштаба оценивали на экспериментальных моделях овец как с острым, так и с хроническим состоянием, которые имитируют клиническое применение: артериовенозное удаление диоксида углерода для ESLD.

Исследования вне живого организма позволяют количественно определить газообмен и перепад давления, а также дать начальные условия для биосовместимости. Однако исследования вне живого организма не являются достаточными для предоставления информации, необходимой для определения биосовместимости при остром и хроническом состоянии, системных побочных эффектов устройств и того, может ли микрофлюидное искусственное легкое быть эффективным для предотвращения симптомов ESLD. Из–за необходимости физиологии всего животного, животных использовали для проверки возможностей раскрытого искусственного легкого человеческого масштаба. Экспериментальные модели овец с острым и хроническим состоянием для артериовенозного (AV) удаления диоксида углерода были использованы для специфического тестирования AV удаления диоксида углерода с помощью искусственного легкого (т.е. газообмен и биосовместимость МИЛ человеческого масштаба). У экспериментальной модели с острым состоянием (у анестезированных овец) высокоточное управление PaCO2 у животных было достигнуто путем управления минутной вентиляцией (minute ventilation – MV), тем самым предоставляя возможность имитировать симптомы ESLD у овец (и смягчать с помощью вмешательства микрофлюидного искусственного легкого). Экспериментальная модель с хроническим состоянием (у бодрствующих здоровых овец) позволила провести долгосрочное тестирование биосовместимости устройства, а также влияние удаления CO_2 микрофлюидным искусственным легким на физиологию животных (посредством изменений частоты дыхания животных).

8–часовое исследование острого состояния овцы для микрофлюидного искусственного легкого (без восстановления).

Исследование острого состояния на живом организме было проведено для подтверждения функционирования микрофлюидного искусственного легкого, биосовместимости и его влияния на физиологию на экспериментальной модели крупных животных. Тесты вне живого организма просто не дадут нужной информации.

Полученные знания позволят нам внести конструктивные изменения, если это необходимо, до проведения хронических исследований на животных.

Способы. Животных анестезировали и парализовали, затем хирургически приготовили к подключичному AV экстракорпоральному удалению CO_2. Для антикоагуляции, инфузию гепарина титровали для поддержания активированного времени коагуляции крови (activated clotting time – ACT) между 200–250 секундами. После того, как все приготовления были завершены, микрофлюидное искусственное легкое было присоединено к AV контуру, первоначально без продувочного потока. Гиперкапния была вызвана у животного уменьшением минутной вентиляции от 100% исходного уровня до 75% и 50% (80 мл/кг/мин, 60 мл/кг/мин и 40 мл/кг/мин соответственно). Содержание CO_2 в артериях животного ($PaCO_2$) было стабилизировано. 50% MV привело к образованию у животного $PaCO_2$ 74 ± 7 мм рт. ст., что клинически значимо для ESLD. Затем был измерен газообмен и $PaCO_2$ для расходов крови составляющих 0,5 л/мин, 0,75 л/мин и 1,0 л/мин и соотношений расхода крови к продувочному газу (воздуху) составляющих 1:1, 1:2, 1:4 и 1:8 при 0 мин, 15 мин и через 30 мин после инициации продувочного газа. $PaCO_2$ животного стабилизировался через 20 минут в аналогичных условиях. После того, как измерения для указанной крови и продувочного потока были завершены, проточный поток был отключен, и $PaCO_2$ животного позволили вернуться к исходному уровню до начала следующего теста. Эти эксперименты с острым состоянием могут длиться до 8 часов. Одинаковая подготовка была повторена у 5 овец для оценки воспроизводимости результатов и получения статистической значимости. График измерений приведен в таблице 5 ниже.

Таблица 5. Физиологические и приборные измерения при экспериментах на животных с острым и хроническим состоянием.

ПЕРЕМЕННАЯ	ИЗМЕРЕНИЯ/ОПИСАНИЕ	ЧАСТОТА
Системная гемодинамика	**Артериальная** линия: частота сердечных сокращений (ЧСС), кровяное давление (среднее артериальное давление, систолическое и диастолическое); **Линия легочной артерии (ЛА):** центральное венозное давление, смешанное венозное O_2Sat; давление в легочной артерии, центральная температура тела.	**Острое и хроническое состояние**: на исходном уровне, затем непрерывно контролируется (выдача результата ежечасно)
	Сердечный выброс (СВ):	

	термодилюция	
Химия крови	**Химия крови и биохимический анализ крови:** почечная функция (азот мочевины крови (BUN), креатинин); Печеночные ферменты (AST, ALT), электролиты, амилаза и липаза с применением химического анализатора IDEXX Catalyst Dx (17–панельный зажим).	**Острое состояние**: предоперационная **Хроническое состояние**: в день 1, 4, 7, 10 и 14
Дыхание	**Частота дыхания легких (ЧД); Газы артериальной и после AL крови и насыщение во время условий, описанных в протоколе выше:** гемоглобин, гематокрит, PO_2, PCO_2, pH, Hb, metHb, HCO_3 с радиометром ABL 725; Копенгаген, Дания.	**Острое состояние**: на исходном уровне, затем в каждой точке данных **Хроническое состояние**: на исходном уровне, затем два раза в день
Гематология и коагуляция	**ACT** с Hemochron Blood Coagulation System; International Technidyne Corp., Эдисон, Нью–Джерси.	**Острое состояние**: на исходном уровне, затем каждый час **Хроническое состояние**: на исходном уровне, затем каждые 4 часа
	Полный анализ крови с дифференциальным анализом крови с применением гематологических анализаторов IDEXX ProCyteDx.	**Острое состояние**: на исходном уровне **Хроническое состояние**: в 1, 4, 7, 10 и 14 день
	Подсчет, активация и функционирование тромбоцитов с помощью проточной цитометрии (экспрессия гликопротеина P–селектина); **Тромбоцитарная агрегометрия; Фибриноген; D–димеры**	**Острое состояние**: N/A **Хроническое состояние**: в 1, 4, 7, 10 и 14 день
	Тромбоэластография с применением	

	системы анализатора гемостаза TEG500 (Braintree, MA); Время коагуляции крови с помощью анализатора коагуляции Dade Behring BCS.	
Ткань	**Гистология (H&E)**: исследование легкого на предмет эмболии, отеков, кровоизлияний, инфильтрации нейтрофилов, микрососудистых тромбозов; **Кровь/кожа область культур**.	**Острое состояние**: N/A **Хроническое состояние**: В конце исследования

Таблица 5. Физиологические и приборные измерения при экспериментах на животных с острым и хроническим состоянием.

Микрофлюидное искусственное легкое	**Расход крови, давление в устройстве, рассчитанное сопротивление**	Контролировалось непрерывно (**Острое состояние**: выдача результата в каждой точке данных; **Хроническое состояние**: выдача результатаежечасно)
	Расход удаления CO2 в зависимости от расхода продувки; Влияние на частоту дыхания	**Острое состояние**: почасово; **Хроническое состояние**: один раз в день
	АСТ, осмотр на сгустки, время до окклюзии (коагуляция крови)	**Острое состояние**: каждый час; **Хроническое состояние**: каждые 4 часа
	Искусственное легкое удалено, промыто и исследовано на наличие сгустков.	**Острое состояние** и **хроническое состояние**: в конце исследования.

Анализ данных: первичными конечными точками являются $PaCO_2$ животных и функционирование микрофлюидного искусственного легкого (обмен CO_2 и тромбоз). Для каждого 15–минутного приращения можно регистрировать артериальный CO_2 и условия для искусственного легкого (расход крови/расход продувки) для каждого сценария минутной вентиляции (100%, 75% и 50%) для поддержания газообмена и стабильности гемодинамики в течение всего времени изучения. $PaCO_2$ животного и газообмен в каждой

точке данных для всех пяти животных были объединены в средние значения и стандартные отклонения. Исходный уровень $PaCO_2$ сравнивали с $PaCO_2$ после стабилизации животного во время поддержки микрофлюидным искусственным легким с применением теста Тьюки. Результаты были признаны значимыми для $p<0,05$.

Результаты. Применение микрофлюидного искусственного легкого успешно снижает $PaCO_2$ для животного, а снижение увеличивается с увеличением расхода крови и расхода продувки. Микрофлюидное искусственное легкое способно удалять весь метаболически продуцируемый CO_2 для оптимальных условий расхода крови и продувки. Таким образом, для 50% MV (наблюдаемое $PaCO_2$ животного составляет 60–80 мм рт. ст.) применение микрофлюидного искусственного легкого дает системное $PaCO_2$ составляющее 30–40 мм рт. ст. (нормальное для овец) в течение 10–20 минут.

14–дневное Исследование хронического состояния овцы для микрофлюидного искусственного легкого (с восстановлением)

Раскрытые в данном документе способы были проведены для: 1) оценки продолжительности срока службы и биосовместимости микрофлюидного искусственного легкого; 2) контроля удаления CO_2 с течением времени; и 3) определения влияния микрофлюидного искусственного легкого на физиологию животного (посредством снижения частоты дыхания) в течение 14–дневной AV ECOOR поддержки в ОИТ у 10 животных. Одна группа (n=5) получила немодифицированное микрофлюидное искусственное легкое и стандартный продувочный газ, а вторая (n=5) получила покрытое микрофлюидное искусственное легкое (гидрофильный сульфобетаин) с 1000 частей на миллион NO в продувочном газе (плюс любые дополнительные антитромботические стратегии, описанные в данном документе).

Возможность и эффективность устройства были продемонстрированы во время исследований острых состояний и продолжались в этом исследовании хронического состояния. Исследования вне живого организма и острого состояния на живом организме не могут использоваться для измерения продолжительности срока службы устройства или долгосрочного воздействия на физиологию животного. Две экспериментальные группы (немодифицированное микрофлюидное искусственное легкое в сравнении с покрытым микрофлюидным искусственным легким с NO в продувочном газе) могут предоставлять возможность измерения раскрытых антитромботических стратегий и их влияния на продолжительность срока службы устройства и физиологию животного.

Способы. У нормальных овец был установлен подключичный AV доступ, как описано в данном документе. Канюля была закреплена и проведена подкожно, чтобы выйти из верхней части спины животного. После операции, овцы были возвращены в исходное состояние, экстубированы и перенесены в отделение интенсивной терапии овец (ОИТО) для расширенного мониторинга. В ОИТО овцы содержались в специальной ограничительной клетке под круглосуточным наблюдением персонала. После восстановления и стабилизации микрофлюидное искусственное легкое было залито кристаллоидом и прикреплено к AV шунту. Гепарин титровали у животных с целевым

АСТ составляющим 200–250 с. Продувочный газ содержал 5% CO_2 и 95% воздуха, поэтому микрофлюидное искусственное легкое не влияет на газообмен и физиологию животных, за исключением случаев, когда газообмен и частота дыхания измеряются, как описано в данном документе. Этот протокол животного в хроническом состоянии включал непрерывный и ежедневный сбор данных (Таблица 5). Тромбоз микрофлюидного искусственного легкого оценивали путем непрерывного измерения сопротивления устройства. Дважды в день измеряли способность микрофлюидного искусственного легкого ослаблять симптомы ESLD путем временного переключения на продувочный газ со 100% воздуха и измерения скорости удаления CO_2, $PaCO_2$ и частоты дыхания. Измеренный обмен CO_2 также может служить вторичной мерой коагуляции крови. Если сопротивление устройства в два раза превышает исходный уровень, устройство может быть заменено.

Анализ данных. Время до выхода из строя устройства и количество замен устройства в течение 14 дней были основными конечными точками. Суррогатными показателями тромбирования устройства во времени были вторичные конечные точки (сопротивление устройства и газообмен). Многие другие вторичные конечные точки (гемодинамика, гематология, физиология, химия крови) были применены в качестве данных безопасности. Средние значения, стандартные отклонения, максимумы и минимумы были оценены и обобщены для лабораторных значений (взятые в 1, 4 и 7 дни), гемодинамических и физиологических данных. Были оценены качественные данные, включающие коагуляцию, AL коагуляцию крови и гистологическую оценку. Критическая помощь и механические проблемы были задокументированы описательно. Расходы газообмена рассчитывали по измерениям газов крови. Флюидное сопротивление на стороне крови рассчитывали по данным давления и расхода. Исходный уровень (продувочный газ с 5% CO_2) $PaCO_2$ и частоту дыхания сравнивали с теми же значениями во время ECOOR поддержки (продувочный газ со 100% воздуха) с применением теста Тьюки. Результаты были признаны значимыми для $p<0,05$.

Результаты. Микрофлюидное искусственное легкое у гепаринизированных овец функционирует без коагуляции крови в течение 14 дней, а гемодинамические данные были в пределах нормы у всех животных. Микрофлюидное искусственное легкое может работать в течение по меньшей мере 3 дней, прежде чем потребуется замена, предоставляя возможность клиническим применениям для первичного острого состояния в условиях ОИТ для лечения задержки CO_2 в связи с обострением ESLD.

Существует вероятность того, что микрофлюидное искусственное легкое может выйти из строя из–за свертывания крови, воды в газовой фазе или недостаточной очистки CO_2. Вода в газовой фазе может быть очищена с помощью кратковременной продувки с высоким расходом. Если искусственное легкое засоряется, его можно заменить. Другие потенциальные проблемы присущи экспериментам с овцами с хроническим состоянием: анемия из–за забора крови и кровотечений, коагуляция крови или нарушение работы устройства, механическое повреждение, вызванное деятельностью овец, выход из строя

измерительного устройства. Маловероятно, но возможно, что метгемоглобин увеличится или среднее артериальное давление уменьшится из–за NO в продувочном газе. Если это происходит, поток NO может быть либо уменьшен, либо остановлен, и испытания возобновлены. Если возникает какая–либо проблема с R2R производственной системой, можно использовать микрофлюидное искусственное легкое, состоящее из ~50 раскрытых плоских устройств, расположенных друг на друге параллельно, что приводит к номинальному расходу крови 1 л/мин.

Как подробно описано в данном документе, микрофлюидные искусственные легкие могут применяться для ускорения реабилитации при заболевании легких. Можно использовать раскрытый автоматизированный способ изготовления перематыванием с рулона на рулон, который впервые позволяет быстро и легко создавать микрофлюидные устройства большой площади. Раскрытые системы и способы обеспечивают понимание механизмов, лежащих в основе коагуляции в микрофлюидных искусственных легких. В результате было разработано раскрытое микрофлюидное легкое человеческого масштаба, а его действие, как описано в данном документе, было доказано в экспериментах с животными с острым и хроническим состоянием.

АСПЕКТЫ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ В КАЧЕСТВЕ ПРИМЕРА

Исходя из описанных продуктов, систем и способов и их вариантов, в данном документе ниже описаны некоторые более конкретно описанные аспекты изобретения. Однако эти отдельно перечисленные аспекты не должны толковаться как оказывающие какое–либо ограничивающее воздействие на любые другие пункты формулы, содержащие различные или более общие положения, описанные в настоящем документе, или что "отдельные" аспекты каким–то образом ограничены, кроме присущих буквально используемому в них значению языка.

Аспект 1. Микрофлюидное диффузионное устройство, содержащее:

цилиндрическую подложку, имеющую центральную ось и внешнюю поверхность;

структурированную мембрану, свернутую по окружности поверх внешней поверхности цилиндрической подложки для образования множества концентрических мембранных слоев, проходящих в радиальном направлении наружу от центральной оси цилиндрической подложки,

при этом по меньшей мере один мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев является структурированным, определяя множество проточных каналов для газа, которые выполнены с возможностью приема газа,

при этом по меньшей мере один мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев является структурированным, определяя множество проточных каналов для жидкости, которые выполнены с возможностью приема жидкости, и

при этом по меньшей мере один мембранный слой обеспечивает возможность диффузии:

(а) газа из множества проточных каналов для газа в жидкость внутри множества проточных каналов для жидкости; или

(b) жидкости из множества проточных каналов для жидкости в газ внутри множества проточных каналов для газа; или

(c) обоих (a) и (b).

Аспект 2. Микрофлюидное диффузионное устройство по аспекту 1, отличающееся тем, что множество проточных каналов для газа выполнено с возможностью приема газа, при этом множество проточных каналов для жидкости выполнено с возможностью приема крови, и при этом по меньшей мере один мембранный слой обеспечивает возможность диффузии продувочного газа из множества проточных каналов для газа в кровь внутри множества проточных каналов для жидкости.

Аспект 3. Микрофлюидное диффузионное устройство по аспекту 1 или аспекту 2, отличающееся тем, что структурированная мембрана содержит один непрерывный лист материала.

Аспект 4. Микрофлюидное диффузионное устройство по аспекту 3, отличающееся тем, что структурированная мембрана содержит полотно или пленку из полидиметилсилоксана (PDMS).

Аспект 5. Микрофлюидное диффузионное устройство по любому из предшествующих аспектов, отличающееся тем, что структурированная мембрана имеет максимальную толщину в диапазоне от около 10 мкм до около 250 мкм.

Аспект 6. Микрофлюидное диффузионное устройство по аспекту 5, отличающееся тем, что множество проточных каналов для газа являются структурированными, имея толщину в диапазоне от около 10 мкм до около 250 мкм.

Аспект 7. Микрофлюидное диффузионное устройство по аспекту 5, отличающееся тем, что множество проточных каналов для жидкости являются структурированными, имея толщину в диапазоне от около 5 мкм до около 250 мкм.

Аспект 8. Микрофлюидное диффузионное устройство по любому из аспектов 3–7, отличающееся тем, что множество проточных каналов для газа и множество проточных каналов для жидкости выгравированы на соответствующих участках структурированной мембраны.

Аспект 9. Микрофлюидное диффузионное устройство по любому из предшествующих аспектов, отличающееся тем, что по меньшей мере один мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев не содержит проточных каналов для газа или жидкости.

Аспект 10. Микрофлюидное диффузионное устройство по любому из аспектов 3–9, отличающееся тем, что множество концентрических мембранных слоев содержит:

слой для потока жидкости, склеенный с внешней поверхностью цилиндрической подложки и содержащий множество проточных каналов для жидкости;

слой для потока газа, расположенный в радиальном направлении наружу от промежуточного слоя и приклеенный к слою для потока жидкости, при этом слой для потока газа содержит множество проточных каналов для газа; и

герметизирующий слой, расположенный в радиальном направлении наружу от

слоя для потока газа и приклеенный к слою для потока газа для герметизации множества проточных каналов для газа,

при этом герметизирующий слой не содержит проточные каналы для газа или жидкости, и при этом части структурированной мембраны, расположенные по окружности между множеством проточных каналов для газа и множеством проточных каналов для жидкости, предоставляют возможность диффузии газа из множества проточных каналов для газа во множество проточных каналов для жидкости.

Аспект 11. Микрофлюидное диффузионное устройство по аспекту 10, отличающееся тем, что множество проточных каналов для газа и множество проточных каналов для жидкости ориентированы параллельно или по существу параллельно центральной оси.

Аспект 12. Микрофлюидное диффузионное устройство по любому из аспектов 3–9, отличающееся тем, что множество концентрических мембранных слоев содержит:

множество слоев для потока газа, причем каждый слой для потока газа содержит часть из множества проточных каналов для газа; и

множество слоев для потока жидкости, причем каждый слой для потока жидкости содержит часть из множества проточных каналов для жидкости,

при этом слои для потока газа и слои для потока жидкости расположены в чередующемся порядке, двигаясь в радиальном направлении наружу от центральной оси.

Аспект 13. Микрофлюидное диффузионное устройство по аспекту 12, отличающееся тем, что множество проточных каналов для газа проходят по окружности вокруг центральной оси, и при этом множество проточных каналов для жидкости ориентированы параллельно или по существу параллельно центральной оси.

Аспект 14. Микрофлюидное диффузионное устройство по аспекту 12, отличающееся тем, что множество проточных каналов для жидкости проходят по окружности вокруг центральной оси, и при этом множество проточных каналов для газа ориентированы параллельно или по существу параллельно центральной оси.

Аспект 15. Микрофлюидное диффузионное устройство по аспекту 13, дополнительно содержащее:

впускной канал для газа, проходящий в радиальном направлении от внешней поверхности структурированной мембраны к цилиндрической подложке, при этом впускной канал для газа расположен с гидравлическим сообщением с по меньшей мере частью из множества проточных каналов для газа; и

выпускной канал для газа, проходящий в радиальном направлении от внешней поверхности структурированной мембраны к цилиндрической подложке, при этом выпускной канал для газа расположен с гидравлическим сообщением с по меньшей мере частью из множества проточных каналов для газа.

Аспект 16. Микрофлюидное диффузионное устройство по любому из предшествующих аспектов, дополнительно содержащее корпус, определяющий впускное отверстие для крови, выпускное отверстие для крови, впускное отверстие для газа и

выпускное отверстие для газа, при этом впускное отверстие для крови и выпускное отверстие для крови расположены с гидравлическим сообщением с по меньшей мере частью из множества проточных каналов для жидкости, и при этом впускное отверстие для газа и выпускное отверстие для газа расположены с гидравлическим сообщением с по меньшей мере частью из множества проточных каналов для газа.

Аспект 17. Микрофлюидное диффузионное устройство по аспекту 16, отличающееся тем, что впускное отверстие для крови и выпускное отверстие для крови ориентированы по существу вдоль одной линии с центральной осью, и при этом впускное отверстие для газа и выпускное отверстие для газа ориентированы перпендикулярно или по существу перпендикулярно центральной оси.

Аспект 18. Микрофлюидное диффузионное устройство по аспекту 16, отличающееся тем, что впускное отверстие для крови и выпускное отверстие для крови ориентированы перпендикулярно или по существу перпендикулярно центральной оси, и при этом впускное отверстие для газа и выпускное отверстие для газа ориентированы по существу вдоль одной линии с центральной осью.

Аспект 19. Способ, включающий в себя:

расположение источника крови с гидравлическим сообщением со множеством проточных каналов для жидкости диффузионного устройства по аспекту 2;

расположение множества проточных каналов для газа устройства искусственного легкого с гидравлическим сообщением с источником газа,

при этом газ из источника газа диффундирует из множества проточных каналов для газа в кровь внутри множества проточных каналов для жидкости.

Аспект 20. Способ по аспекту 19, отличающийся тем, что источником крови является пациент.

Аспект 21. Способ по аспекту 20, отличающийся тем, что источником газа является воздух, окружающий диффузионное устройство.

Аспект 22. Способ по аспекту 20, отличающийся тем, что источником газа является контейнер, заполненный газообразным кислородом.

Аспект 23. Способ по любому из аспектов 19–22, дополнительно включающий в себя выборочную регулировку по меньшей мере одного из следующего: расхода потока крови, расхода потока газа или состава газа, обеспечиваемого источником газа.

Аспект 24. Способ формирования устройства, включающий в себя:

структурирование мембраны для определения множества проточных каналов; и

свертывание по окружности структурированной мембраны поверх внешней поверхности цилиндрической подложки для образования множества концентрических мембранных слоев проходящих в радиальном направлении наружу от центральной оси цилиндрической подложки, тем самым формируя устройство,

при этом каждый проточный канал из множества проточных каналов выполнен с возможностью приема и предоставления возможности течения флюида.

Аспект 25. Способ по аспекту 24, отличающийся тем, что по меньшей мере один

мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев структурирован для определения множества проточных каналов для газа, которые выполнены с возможностью приема газа, при этом по меньшей мере один мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев структурирован для определения множества проточных каналов для жидкости, которые выполнены с возможностью приема жидкости, и при этом по меньшей мере один мембранный слой предоставляет возможность диффузии:

(a) газа из множества проточных каналов для газа в жидкость внутри множества проточных каналов для жидкости; или

(b) жидкости из множества проточных каналов для жидкости в газ внутри множества проточных каналов для газа; или

(c) обоих (a) и (b).

Аспект 26. Способ по аспекту 25, отличающийся тем, что множество проточных каналов для газа выполнено с возможностью приема продувочного газа, при этом множество проточных каналов для жидкости выполнено с возможностью приема крови, и при этом по меньшей мере один мембранный слой предоставляет возможность диффузии продувочного газа из множества проточных каналов для газа в кровь внутри множества проточных каналов для жидкости.

Аспект 27. Способ по аспекту 26, отличающийся тем, что цилиндрическая подложка и множество концентрических мембранных слоев взаимодействуют, формируя устройство искусственного легкого.

Аспект 28. Способ по любому из аспектов 24–27, отличающийся тем, что структурированная мембрана содержит один непрерывный лист материала.

Аспект 29. Способ по аспекту 28, отличающийся тем, что структурированная мембрана содержит полотно или пленку из полидиметилсилоксана (PDMS).

Аспект 30. Способ по аспекту 28, дополнительно включающий в себя разворачивание мембраны перед структурированием мембраны.

Аспект 31. Способ по аспекту 28, отличающийся тем, что мембрану структурируют с применением лазера, и при этом множество проточных каналов проходит внутрь от подвергающейся воздействию поверхности мембраны, которая структурирована с помощью лазера.

Аспект 32. Способ по аспекту 30, отличающийся тем, что, перед структурированием мембраны, мембрану размещают на исходный ролик вместе с несущим слоем, при этом исходный ролик вращают для продвижения мембраны и несущего слоя в направлении обработки, при этом подвергающуюся воздействию поверхность мембраны структурируют при продвижении мембраны и несущего слоя в направлении обработки, при этом первый приемный ролик принимает структурированную мембрану, и при этом второй приемный ролик принимает несущий слой после структурирования мембраны.

Аспект 33. Способ по аспекту 32, дополнительно включающий в себя после

структурирования мембраны применение поверхностной обработки для подвергнутой воздействию поверхности мембраны, чтобы активировать склеивающую активность мембраны.

Аспект 34. Способ по аспекту 33, отличающийся тем, что поверхностная обработка включает в себя обработку плазмой, ультрафиолетом, озоном, коронным разрядом или химикатами или их комбинации.

Аспект 35. Способ по любому из аспектов 28–34, отличающийся тем, что структурированная мембрана имеет максимальную толщину в диапазоне от около 10 мкм до около 250 мкм.

Аспект 36. Способ по аспекту 35, отличающийся тем, что множество проточных каналов для газа структурированы, имея толщину в диапазоне от около 10 мкм до около 250 мкм.

Аспект 37. Способ по аспекту 35, отличающийся тем, что множество проточных каналов для жидкости структурированы, имея толщину в диапазоне от около 5 мкм до около 250 мкм.

Аспект 38. Способ по любому из аспектов 28–37, отличающийся тем, что множество проточных каналов для газа и множество проточных каналов для жидкости выгравированы на соответствующих участках структурированной мембраны.

Аспект 39. Способ по любому из аспектов 28–38, отличающийся тем, что по меньшей мере один мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев не содержит проточных каналов для газа или жидкости.

Аспект 40. Способ по любому из аспектов 28–39, отличающийся тем, что множество концентрических мембранных слоев содержит:

слой для потока жидкости, приклеенный к внешней поверхности цилиндрической подложки и содержащий множество проточных каналов для жидкости;

слой для потока газа, расположенный в радиальном направлении наружу от слоя для потока жидкости и приклеенный к слою для потока жидкости, при этом слой для потока газа содержит множество проточных каналов для газа; и

герметизирующий слой, расположенный в радиальном направлении наружу от слоя для потока газа и приклеенный к слою для потока газа для герметизации множества проточных каналов для газа,

при этом герметизирующий слой не содержит проточных каналов для газа или жидкости, и при этом части структурированной мембраны, расположенные в радиальном направлении между множеством проточных каналов для газа и множеством проточных каналов для жидкости, предоставляют возможность диффузии газа из множества проточных каналов для газа во множество проточных каналов для жидкости.

Аспект 41. Способ по аспекту 40, отличающийся тем, что множество проточных каналов для газа и множество проточных каналов для жидкости ориентированы параллельно или по существу параллельно центральной оси.

Аспект 42. Способ по любому из аспектов 28–39, отличающийся тем, что

множество концентрических мембранных слоев содержит:

множество слоев для потока газа, причем каждый слой для потока газа содержит часть из множества проточных каналов для газа; и

множество слоев для потока жидкости, причем каждый слой для потока жидкости содержит часть из множества проточных каналов для жидкости,

при этом слои для потока газа и слои для потока жидкости расположены в чередующемся порядке, двигаясь в радиальном направлении наружу от центральной оси.

Аспект 43. Способ по аспекту 42, отличающийся тем, что множество проточных каналов для газа проходят по окружности вокруг центральной оси, и при этом множество проточных каналов для жидкости ориентированы параллельно или по существу параллельно центральной оси.

Аспект 44. Способ по аспекту 42, отличающийся тем, что множество проточных каналов для жидкости проходят по окружности вокруг центральной оси, и при этом множество проточных каналов для газа ориентированы параллельно или по существу параллельно центральной оси.

Аспект 45. Способ по аспекту 43, дополнительно включающий в себя:

формирование впускного канала для газа, проходящего в радиальном направлении от внешней поверхности структурированной мембраны к цилиндрической подложке, при этом впускной канал для газа расположен с гидравлическим сообщением с по меньшей мере частью из множества проточных каналов для газа; и

формирование выпускного канала для газа, проходящего в радиальном направлении от внешней поверхности структурированной мембраны к цилиндрической подложке, при этом выпускной канал для газа расположен с гидравлическим сообщением с по меньшей мере частью из множества проточных каналов для газа.

Аспект 46. Способ по любому из аспектов 28–45, дополнительно включающий в себя расположение устройства внутри корпуса, при этом корпус определяет впускное отверстие для крови, выпускное отверстие для крови, впускное отверстие для газа и выпускное отверстие для газа, причем впускное отверстие для крови и выпускное отверстие для крови расположено с гидравлическим сообщением с по меньшей мере частью из множества проточных каналов для жидкости, и при этом впускное отверстие для газа и выпускное отверстие для газа расположены с гидравлическим сообщением с по меньшей мере частью из множества проточных каналов для газа.

Аспект 47. Способ по аспекту 46, отличающийся тем, что впускное отверстие для крови и выпускное отверстие для крови ориентированы по существу вдоль одной линии с центральной осью, и при этом впускное отверстие для газа и выпускное отверстие для газа ориентированы перпендикулярно или по существу перпендикулярно центральной оси.

Аспект 48. Способ по аспекту 46, отличающийся тем, что впускное отверстие для крови и выпускное отверстие для крови перпендикулярно или по существу перпендикулярно центральной оси, и при этом впускное отверстие для газа и выпускное отверстие для газа ориентированы по существу вдоль одной линии с центральной осью.

Аспект 49. Микрофлюидное диффузионное устройство, созданное по технологии трехмерной печати, содержащее:

проход для распределения жидкости, проходящий вдоль оси потока жидкости и содержащий:

по меньшей мере одно впускное отверстие для жидкости;

по меньшей мере одно выпускное отверстие для жидкости; и

капиллярный слой, расположенный между по меньшей мере одним впускным отверстием для жидкости и по меньшей мере одним выпускным отверстием для жидкости относительно оси потока жидкости, при этом капиллярный слой содержит множество капиллярных элементов, определяющих соответствующие просветы, которые находятся в гидравлическом сообщении с по меньшей мере одним впускным отверстием для жидкости и по меньшей мере одним выпускным отверстием для жидкости; и

проход для потока газа, проходящий вдоль оси потока газа, которая перпендикулярна или по существу перпендикулярна оси потока жидкости,

при этом проход для газового потока пересекает по меньшей мере часть капиллярного слоя, образуя область газообмена, и

при этом множество капиллярных элементов сформировано из материала, который предоставляет возможность диффузии газа из прохода для потока газа в жидкость внутри множества капиллярных элементов.

Аспект 50. Микрофлюидное диффузионное устройство по аспекту 49, отличающееся тем, что множество капиллярных элементов ориентировано параллельно или по существу параллельно оси потока жидкости.

Аспект 51. Микрофлюидное диффузионное устройство по аспекту 50, отличающееся тем, что множество капиллярных элементов равномерно или по существу равномерно распределено в капиллярном слое.

Аспект 52. Микрофлюидное диффузионное устройство по аспекту 49, отличающееся тем, что в области газообмена части прохода для потока газа по окружности окружают по меньшей мере часть внешней поверхности каждого капиллярного элемента из множества капиллярных элементов.

Аспект 53. Микрофлюидное диффузионное устройство по аспекту 49, отличающееся тем, что проход для распределения жидкости дополнительно содержит первую и вторую области для распределения крови, которые соответственно расположены между по меньшей мере одним впускным отверстием для жидкости и капиллярным слоем и между капиллярным слоем и по меньшей мере одним выпускным отверстием для жидкости.

Аспект 54. Микрофлюидное диффузионное устройство по аспекту 49, отличающееся тем, что просвет каждого капиллярного элемента имеет внутренний диаметр в диапазоне от около 10 мкм до около 200 мкм.

Аспект 55. Микрофлюидное диффузионное устройство по аспекту 49, отличающееся тем, что множество капиллярных элементов содержит

светочувствительный полидиметилсилоксан (PDMS).

Аспект 56. Способ, включающий в себя:

применение трехмерного принтера для формирования микрофлюидного диффузионного устройства по аспекту 49.

Аспект 57. Способ по аспекту 56, отличающийся тем, что трехмерный принтер формирует по меньшей мере множество капиллярных элементов из светочувствительного полидиметилсилоксана (PDMS).

Аспект 58. Способ, включающий в себя:

формирование микрофлюидного диффузионного устройства, имеющего проход для потока газа и проход для потока жидкости,

при этом микрофлюидное диффузионное устройство сформировано посредством трехмерной печати или посредством технологического процесса перематывания с рулона на рулон,

при этом проход для потока газа и проход для потока жидкости разделены мембраной, которая предоставляет возможность диффузии газа из прохода для потока газа в проход для потока жидкости, и

при этом по меньшей мере один из прохода для потока газа и прохода для потока жидкости имеет наименьший размер менее 250 мкм.

Аспект 59. Способ по аспекту 58, отличающийся тем, что проход для потока жидкости выполнен с возможностью приема крови, при этом проход для потока газа выполнен с возможностью приема газа, содержащего кислород, и при этом мембрана выполнена с возможностью обеспечивать диффузию кислорода в проход для потока жидкости.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Микрофлюидное диффузионное устройство, содержащее:

цилиндрическую подложку, имеющую центральную ось и внешнюю поверхность;

структурированную мембрану, свернутую по окружности поверх внешней поверхности цилиндрической подложки для образования множества концентрических мембранных слоев, проходящих в радиальном направлении наружу от центральной оси цилиндрической подложки,

при этом по меньшей мере один мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев является структурированным, определяя множество проточных каналов для газа, которые выполнены с возможностью приема газа,

по меньшей мере один мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев является структурированным, определяя множество проточных каналов для жидкости, которые выполнены с возможностью приема жидкости, и

по меньшей мере один мембранный слой обеспечивает возможность диффузии:

(a) газа из множества проточных каналов для газа в жидкость внутри множества проточных каналов для жидкости; или

(b) жидкости из множества проточных каналов для жидкости в газ внутри множества проточных каналов для газа; или

(c) как (a), так и (b).

2. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.1, отличающееся тем, что диффузионное устройство представляет собой микрофлюидное диффузионное устройство, при этом множество проточных каналов для газа выполнено с возможностью приема продувочного газа, множество проточных каналов для жидкости выполнено с возможностью приема крови, и по меньшей мере один мембранный слой обеспечивает возможность диффузии продувочного газа из множества проточных каналов для газа в кровь внутри множества проточных каналов для жидкости.

3. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.2, отличающееся тем, что структурированная мембрана содержит один непрерывный лист материала.

4. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.3, отличающееся тем, что структурированная мембрана содержит полотно или пленку из полидиметилсилоксана (PDMS).

5. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.3, отличающееся тем, что структурированная мембрана имеет максимальную толщину в диапазоне от около 10 мкм до около 250 мкм.

6. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.5, отличающееся тем, что множество проточных каналов для газа являются структурированными таким образом, чтобы иметь толщину в диапазоне от около 10 мкм до около 250 мкм.

7. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.5, отличающееся тем, что множество проточных каналов для жидкости являются структурированными таким образом, чтобы иметь толщину в диапазоне от около 5 мкм до около 250 мкм.

8. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.3, отличающееся тем, что множество проточных каналов для газа и множество проточных каналов для жидкости выгравированы на соответствующих участках структурированной мембраны.

9. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.1, отличающееся тем, что по меньшей мере один мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев не содержит проточных каналов для газа или жидкости.

10. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.3, отличающееся тем, что множество концентрических мембранных слоев содержит:

слой для потока жидкости, склеенный с внешней поверхностью цилиндрической подложки и содержащий множество проточных каналов для жидкости;

слой для потока газа, расположенный в радиальном направлении наружу от слоя для потока жидкости и приклеенный к слою для потока жидкости, при этом слой для потока газа содержит множество проточных каналов для газа; и

герметизирующий слой, расположенный в радиальном направлении наружу от слоя для потока газа и приклеенный к слою для потока газа для герметизации множества проточных каналов для газа,

при этом герметизирующий слой не содержит проточные каналы для газа или жидкости, и части структурированной мембраны, расположенные в радиальном направлении между множеством проточных каналов для газа и множеством проточных каналов для жидкости, предоставляют возможность диффузии газа из множества проточных каналов для газа во множество проточных каналов для жидкости.

11. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.10, отличающееся тем, что множество проточных каналов для газа и множество проточных каналов для жидкости ориентированы параллельно или по существу параллельно центральной оси.

12. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.3, отличающееся тем, что множество концентрических мембранных слоев содержит:

множество слоев для потока газа, причем каждый слой для потока газа содержит часть из множества проточных каналов для газа; и

множество слоев для потока жидкости, причем каждый слой для потока жидкости содержит часть из множества проточных каналов для жидкости,

при этом слои для потока газа и слои для потока жидкости расположены в чередующемся порядке, двигаясь в радиальном направлении наружу от центральной оси.

13. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.12, отличающееся тем, что множество проточных каналов для газа проходят по окружности вокруг центральной оси, и при этом множество проточных каналов для жидкости ориентированы параллельно или по существу параллельно центральной оси.

14. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.12, отличающееся тем, что множество проточных каналов для жидкости проходят по окружности вокруг центральной оси, и при этом множество проточных каналов для газа ориентированы параллельно или по существу параллельно центральной оси.

15. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.13, дополнительно содержащее:

впускной канал для газа, проходящий в радиальном направлении от внешней поверхности структурированной мембраны к цилиндрической подложке, при этом впускной канал для газа находится в гидравлическом сообщении с по меньшей мере частью из множества проточных каналов для газа; и

выпускной канал для газа, проходящий в радиальном направлении от внешней поверхности структурированной мембраны к цилиндрической подложке, при этом выпускной канал для газа находится в гидравлическом сообщении с по меньшей мере частью из множества проточных каналов для газа.

16. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.1, дополнительно содержащее корпус, определяющий впускное отверстие для жидкости, выпускное отверстие для жидкости, впускное отверстие для газа и выпускное отверстие для газа, причем впускное отверстие для жидкости и выпускное отверстие для жидкости находятся в гидравлическом сообщении с по меньшей мере частью из множества проточных каналов для жидкости, и при этом впускное отверстие для газа и выпускное отверстие для газа находятся в гидравлическом сообщении с по меньшей мере частью из множества проточных каналов для газа.

17. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.16, отличающееся тем, что впускное отверстие для жидкости и выпускное отверстие для жидкости ориентированы по существу вдоль одной линии с центральной осью, и при этом впускное отверстие для газа и выпускное отверстие для газа ориентированы перпендикулярно или по существу перпендикулярно центральной оси.

18. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.16, отличающееся тем, что впускное отверстие для жидкости и выпускное отверстие для жидкости ориентированы перпендикулярно или по существу перпендикулярно центральной оси, и при этом впускное отверстие для газа и выпускное отверстие для газа ориентированы по существу вдоль одной линии с центральной осью.

19. Способ, включающий в себя:

установку источника крови в состояние гидравлического сообщения с множеством проточных каналов для жидкости микрофлюидного диффузионного устройства по п.2;

установку множества проточных каналов для газа диффузионного устройства в состояние гидравлического сообщения с источником газа,

при этом газ из источника газа диффундирует из множества проточных каналов для газа в кровь внутри множества проточных каналов для жидкости.

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что источником крови является пациент.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что источником газа является воздух, окружающий диффузионное устройство.

22. Способ по п.20, отличающийся тем, что источником газа является контейнер, заполненный газообразным кислородом.

23. Способ по п.19, дополнительно включающий в себя выборочную регулировку по меньшей мере одного из следующего: расхода потока крови, расхода потока газа или состава газа, обеспечиваемого источником газа.

24. Способ формирования устройства, включающий в себя:

структурирование мембраны для определения множества проточных каналов; и

свертывание по окружности структурированной мембраны поверх внешней поверхности цилиндрической подложки для образования множества концентрических мембранных слоев, проходящих в радиальном направлении наружу от центральной оси цилиндрической подложки, тем самым формируя устройство,

при этом каждый проточный канал из множества проточных каналов выполнен с возможностью приема и предоставления возможности движения текучей среды.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что по меньшей мере один мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев структурирован для определения множества проточных каналов для газа, которые выполнены с возможностью приема газа, при этом по меньшей мере один мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев структурирован для определения множества проточных каналов для жидкости, которые выполнены с возможностью приема жидкости, и по меньшей мере один мембранный слой предоставляет возможность диффузии:

(a) газа из множества проточных каналов для газа в жидкость внутри множества проточных каналов для жидкости; или

(b) жидкости из множества проточных каналов для жидкости в газ внутри множества проточных каналов для газа; или

(c) как (a), так и (b).

26. Способ по п.25, отличающийся тем, что множество проточных каналов для газа выполнено с возможностью приема продувочного газа, множество проточных каналов для жидкости выполнено с возможностью приема крови, и по меньшей мере один мембранный слой предоставляет возможность диффузии продувочного газа из множества проточных каналов для газа в кровь внутри множества проточных каналов для жидкости.

27. Способ по п.26, отличающийся тем, что цилиндрическая подложка и множество концентрических мембранных слоев взаимодействуют, формируя устройство искусственного легкого.

28. Способ по п.24, отличающийся тем, что структурированная мембрана содержит один непрерывный лист материала.

29. Способ по п.28, отличающийся тем, что структурированная мембрана содержит полотно или пленку из полидиметилсилоксана (PDMS).

30. Способ по п.28, дополнительно включающий в себя разворачивание мембраны перед структурированием мембраны.

31. Способ по п.28, отличающийся тем, что мембрану структурируют с применением лазера, и при этом множество проточных каналов проходит внутрь от подвергающейся воздействию поверхности мембраны, которая структурирована с

помощью лазера.

32. Способ по п.30, отличающийся тем, что, перед структурированием мембраны, мембрану размещают на исходный ролик вместе с несущим слоем, исходный ролик вращают для продвижения мембраны и несущего слоя в направлении обработки, и подвергающуюся воздействию поверхность мембраны структурируют при продвижении мембраны и несущего слоя в направлении обработки, при этом первый приемный ролик принимает структурированную мембрану, и второй приемный ролик принимает несущий слой после структурирования мембраны.

33. Способ по п.32, дополнительно включающий в себя, после структурирования мембраны, применение поверхностной обработки для подвергнутой воздействию поверхности мембраны, чтобы активировать склеивающую активность мембраны.

34. Способ по п.33, отличающийся тем, что поверхностная обработка включает в себя обработку плазмой, ультрафиолетом, озоном, коронным разрядом или химикатами или их комбинации.

35. Способ по п.28, отличающийся тем, что структурированная мембрана имеет максимальную толщину в диапазоне от около 10 мкм до около 250 мкм.

36. Способ по п.35, отличающийся тем, что множество проточных каналов для газа структурированы таким образом, чтобы иметь толщину в диапазоне от около 10 мкм до около 250 мкм.

37. Способ по п.35, отличающийся тем, что множество проточных каналов для жидкости структурированы таким образом, чтобы иметь толщину в диапазоне от около 5 мкм до около 250 мкм.

38. Способ по п.28, отличающийся тем, что множество проточных каналов для газа и множество проточных каналов для жидкости выгравированы на соответствующих участках структурированной мембраны.

39. Способ по п.28, отличающийся тем, что по меньшей мере один мембранный слой из множества концентрических мембранных слоев не содержит проточных каналов для газа или жидкости.

40. Способ по п.28, отличающийся тем, что множество концентрических мембранных слоев содержит:

слой для потока жидкости, приклеенный к внешней поверхности цилиндрической подложки и содержащий множество проточных каналов для жидкости;

слой для потока газа, расположенный в радиальном направлении наружу от слоя для потока жидкости и приклеенный к слою для потока жидкости, при этом слой для потока газа содержит множество проточных каналов для газа; и

герметизирующий слой, расположенный в радиальном направлении наружу от слоя для потока газа и приклеенный к слою для потока газа для герметизации множества проточных каналов для газа,

при этом герметизирующий слой не содержит проточных каналов для газа или жидкости, и части структурированной мембраны, расположенные в радиальном

направлении между множеством проточных каналов для газа и множеством проточных каналов для жидкости, предоставляют возможность диффузии газа из множества проточных каналов для газа во множество проточных каналов для жидкости.

41. Способ по п.40, отличающийся тем, что множество проточных каналов для газа и множество проточных каналов для жидкости ориентированы параллельно или по существу параллельно центральной оси.

42. Способ по п.28, отличающийся тем, что множество концентрических мембранных слоев содержит:

множество слоев для потока газа, причем каждый слой для потока газа содержит часть из множества проточных каналов для газа; и

множество слоев для потока жидкости, причем каждый слой для потока жидкости содержит часть из множества проточных каналов для жидкости,

при этом слои для потока газа и слои для потока жидкости расположены в чередующемся порядке, двигаясь в радиальном направлении наружу от центральной оси.

43. Способ по п.42, отличающийся тем, что множество проточных каналов для газа проходят по окружности вокруг центральной оси, и при этом множество проточных каналов для жидкости ориентированы параллельно или по существу параллельно центральной оси.

44. Способ по п.42, отличающийся тем, что множество проточных каналов для жидкости проходят по окружности вокруг центральной оси, и при этом множество проточных каналов для газа ориентированы параллельно или по существу параллельно центральной оси.

45. Способ по п. 43, дополнительно включающий в себя:

формирование впускного канала для газа, проходящего в радиальном направлении от внешней поверхности структурированной мембраны к цилиндрической подложке, при этом впускной канал для газа находится в гидравлическом сообщении с по меньшей мере частью из множества проточных каналов для газа; и

формирование выпускного канала для газа, проходящего в радиальном направлении от внешней поверхности структурированной мембраны к цилиндрической подложке, при этом выпускной канал для газа находится в гидравлическом сообщении с по меньшей мере частью из множества проточных каналов для газа.

46. Способ по п.28, дополнительно включающий в себя расположение устройства внутри корпуса, при этом корпус определяет впускное отверстие для жидкости, выпускное отверстие для жидкости, впускное отверстие для газа и выпускное отверстие для газа, причем впускное отверстие для жидкости и выпускное отверстие для жидкости находятся в гидравлическом сообщении с по меньшей мере частью из множества проточных каналов для жидкости, и впускное отверстие для газа и выпускное отверстие для газа находятся в гидравлическом сообщении с по меньшей мере частью из множества проточных каналов для газа.

47. Способ по п.46, отличающийся тем, что впускное отверстие для жидкости и

выпускное отверстие для жидкости ориентированы по существу вдоль одной линии с центральной осью, и при этом впускное отверстие для газа и выпускное отверстие для газа ориентированы перпендикулярно или по существу перпендикулярно центральной оси.

48. Способ по п.46, отличающийся тем, что впускное отверстие для жидкости и выпускное отверстие для жидкости перпендикулярно или по существу перпендикулярно центральной оси, и при этом впускное отверстие для газа и выпускное отверстие для газа ориентированы по существу вдоль одной линии с центральной осью.

49. Микрофлюидное диффузионное устройство, созданное по технологии трехмерной печати, содержащее:

проход для распределения жидкости, проходящий вдоль оси потока жидкости и содержащий:

по меньшей мере одно впускное отверстие для жидкости;

по меньшей мере одно выпускное отверстие для жидкости; и

капиллярный слой, расположенный между упомянутым по меньшей мере одним впускным отверстием для жидкости и упомянутым по меньшей мере одним выпускным отверстием для жидкости относительно оси потока жидкости, при этом капиллярный слой содержит множество капиллярных элементов, определяющих соответствующие просветы, которые находятся в гидравлическом сообщении с упомянутым по меньшей мере одним впускным отверстием для жидкости и упомянутым по меньшей мере одним выпускным отверстием для жидкости; и

проход для потока газа, проходящий вдоль оси потока газа, которая перпендикулярна или по существу перпендикулярна оси потока жидкости,

при этом проход для газового потока пересекает по меньшей мере часть капиллярного слоя, образуя область газообмена, и

множество капиллярных элементов сформировано из материала, который предоставляет возможность диффузии газа из прохода для потока газа в жидкость внутри множества капиллярных элементов.

50. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.49, отличающееся тем, что множество капиллярных элементов ориентировано параллельно или по существу параллельно оси потока жидкости.

51. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.50, отличающееся тем, что множество капиллярных элементов равномерно или по существу равномерно распределено в капиллярном слое.

52. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.49, отличающееся тем, что в области газообмена части прохода для потока газа по окружности окружают по меньшей мере часть внешней поверхности каждого капиллярного элемента из множества капиллярных элементов.

53. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.49, отличающееся тем, что проход для распределения жидкости дополнительно содержит первую и вторую области для распределения крови, которые соответственно расположены между упомянутым по

меньшей мере одним впускным отверстием для жидкости и капиллярным слоем и между капиллярным слоем и упомянутым по меньшей мере одним выпускным отверстием для жидкости.

54. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.49, отличающееся тем, что просвет каждого капиллярного элемента имеет внутренний диаметр в диапазоне от 10 мкм до около 200 мкм.

55. Микрофлюидное диффузионное устройство по п.49, отличающееся тем, что множество капиллярных элементов содержит светочувствительный полидиметилсилоксан (PDMS).

56. Способ, включающий в себя:

применение трехмерного принтера для формирования микрофлюидного диффузионного устройства по п.49.

57. Способ по п.56, отличающийся тем, что трехмерный принтер формирует по меньшей мере множество капиллярных элементов из светочувствительного полидиметилсилоксана (PDMS).

58. Способ, включающий в себя:

формирование микрофлюидного диффузионного устройства, имеющего проход для потока газа и проход для потока жидкости,

при этом микрофлюидное диффузионное устройство сформировано посредством трехмерной печати или посредством технологического процесса перематывания с рулона на рулон,

проход для потока газа и проход для потока жидкости разделены мембраной, которая предоставляет возможность диффузии газа из прохода для потока газа в проход для потока жидкости, и

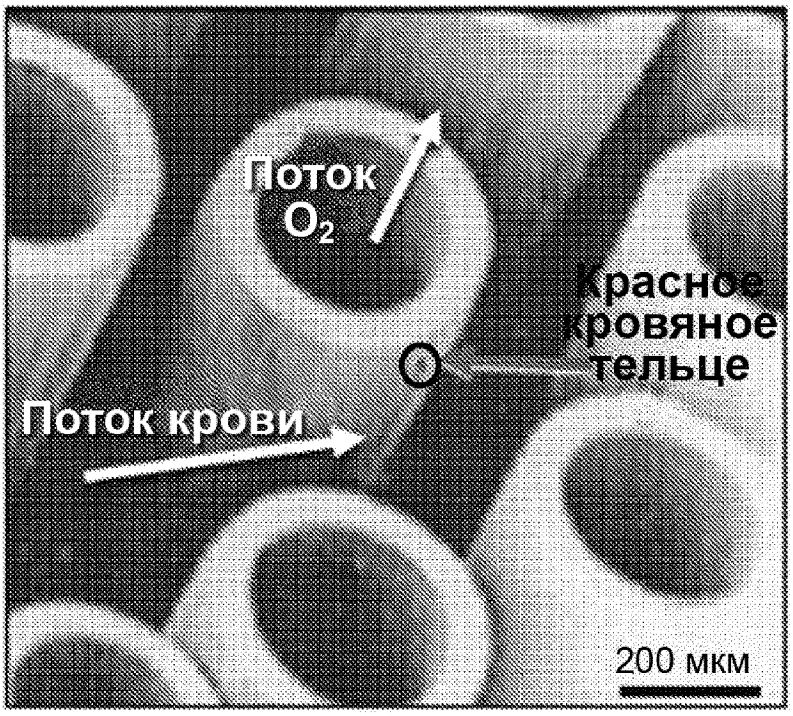
по меньшей мере один из прохода для потока газа и прохода для потока жидкости имеет наименьший размер менее 250 мкм.

59. Способ по п.58, отличающийся тем, что проход для потока жидкости выполнен с возможностью приема крови, при этом проход для потока газа выполнен с возможностью приема газа, содержащего кислород, и мембрана выполнена с возможностью обеспечивать диффузию кислорода в проход для потока жидкости.

По доверенности

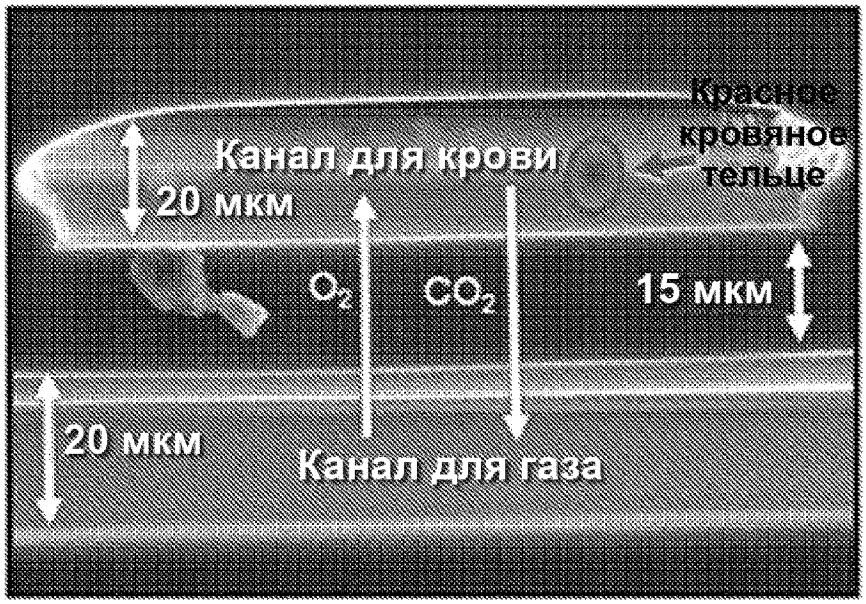
Естественное легкое

Фиг. 1



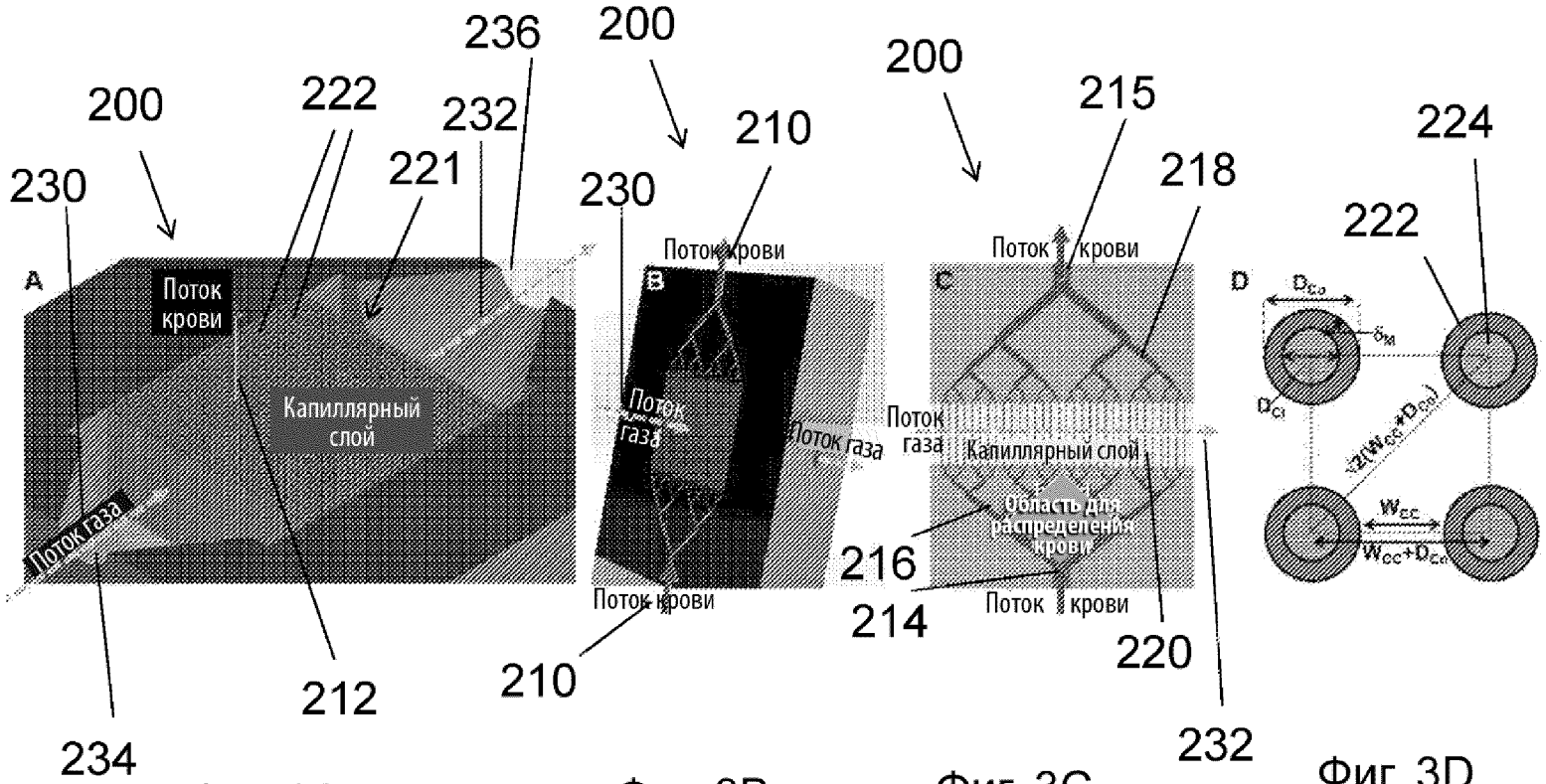
Фиг. 2A

Традиционное искусственное легкое

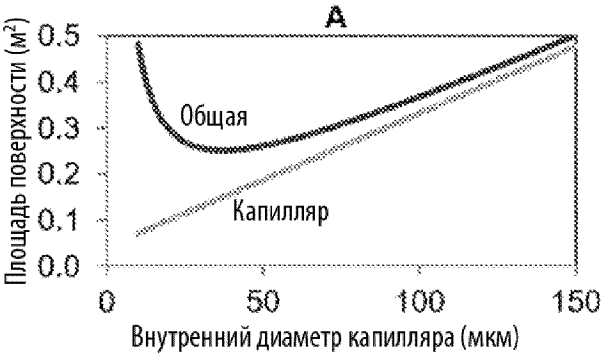


Фиг. 2B

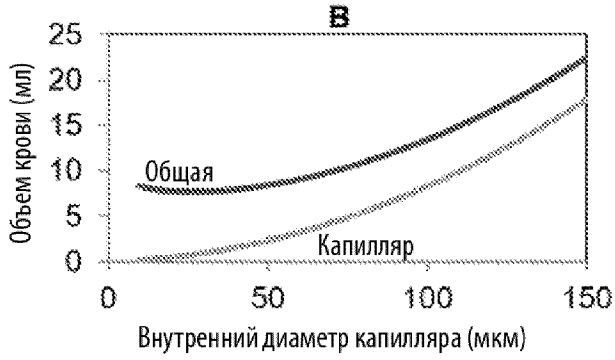
Микроканальное искусственное легкое



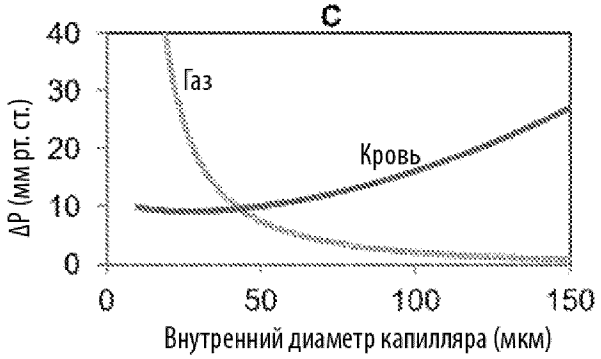
Фиг. 3A Фиг. 3B Фиг. 3C Фиг. 3D



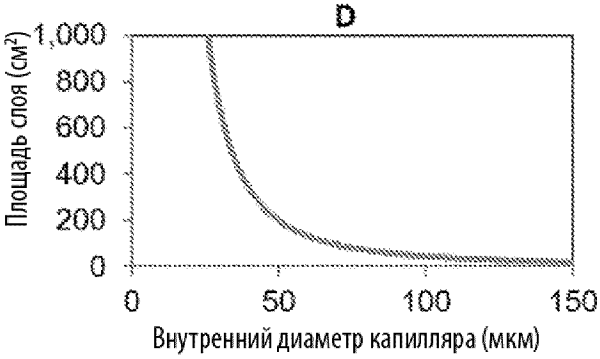
Фиг. 4A



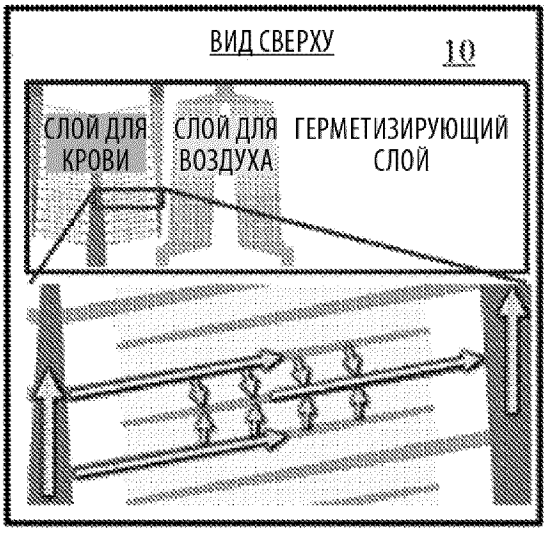
Фиг. 4B



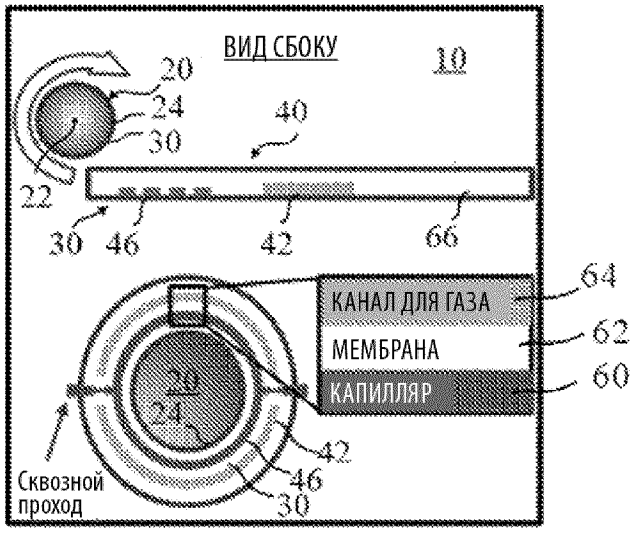
Фиг. 4C



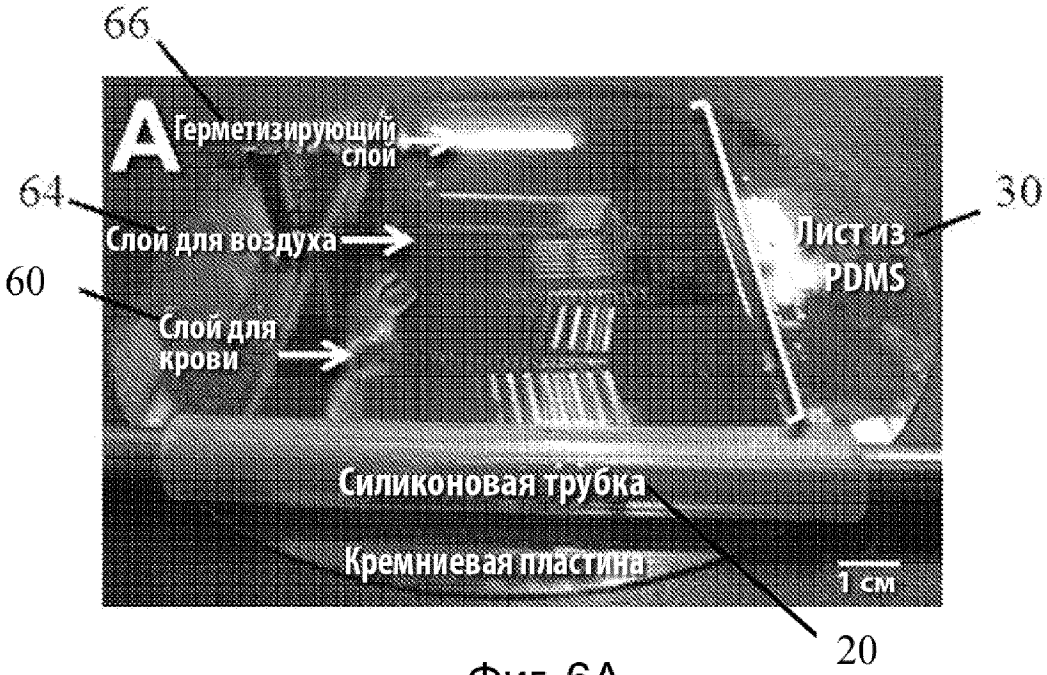
Фиг. 4D


ВИД СВЕРХУ
10
СЛОЙ ДЛЯ КРОВИ
СЛОЙ ДЛЯ ВОЗДУХА
ГЕРМЕТИЗИРУЮЩИЙ СЛОЙ

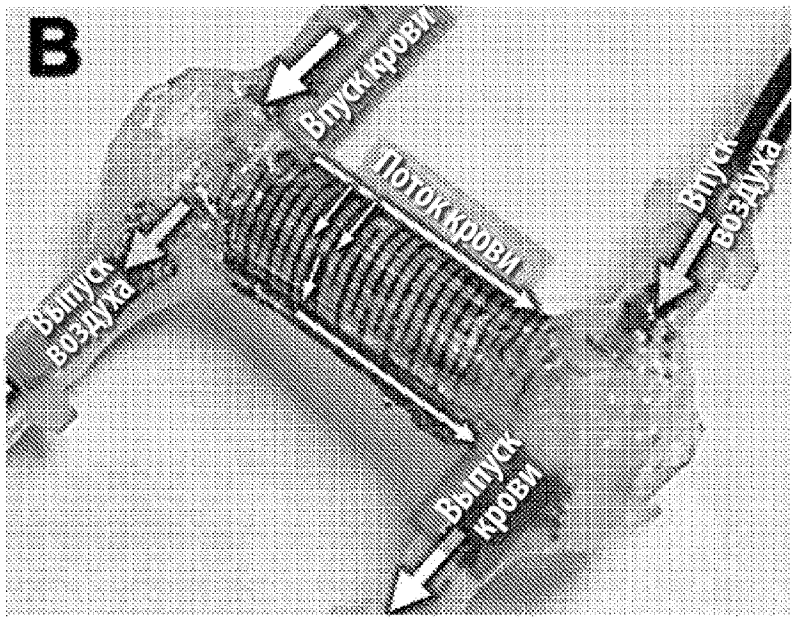
Фиг. 5A


ВИД СБОКУ
10
20
24
30
40
22
30
46
42
66
64
КАНАЛ ДЛЯ ГАЗА
62
МЕМБРАНА
60
КАПИЛЛЯР
20
24
42
46
30
Сквозной проход

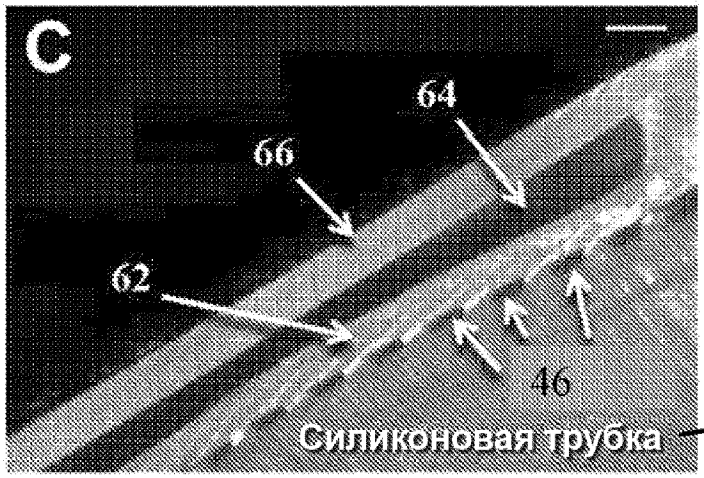
Фиг. 5B


66
A
Герметизирующий слой
64
Слой для воздуха
60
Слой для крови
30
Лист из PDMS
Силиконовая трубка
Кремниевая пластина
1 см
20

Фиг. 6A


B
Впуск крови
Поток крови
Выпуск воздуха
Впуск воздуха
Выпуск крови

Фиг. 6B


C
64
66
62
46
Силиконовая трубка
20

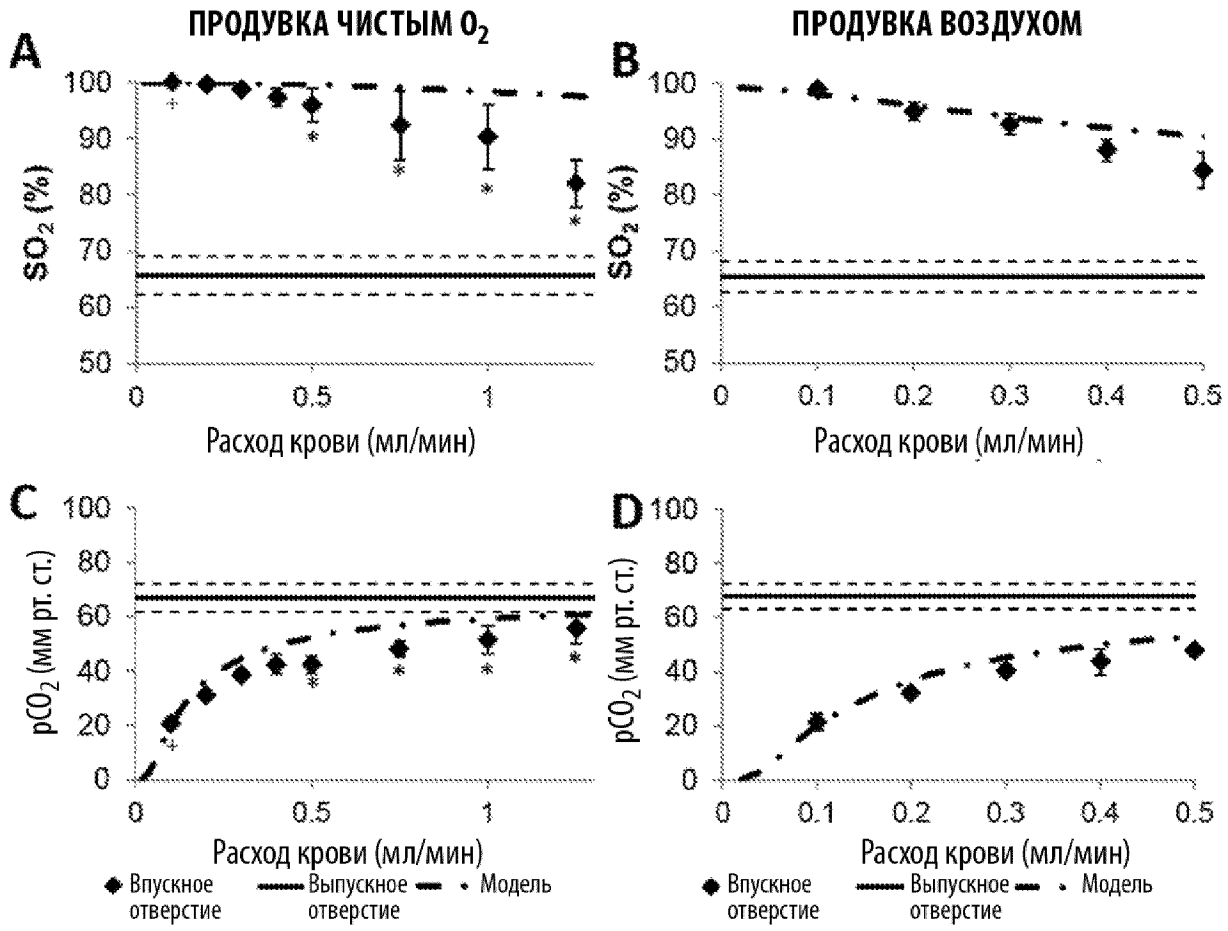
Фиг. 6C

82
Впускное отверстие для крови
Поток
Поток
Поток
Впускное отверстие для газа
86

Фиг. 6D

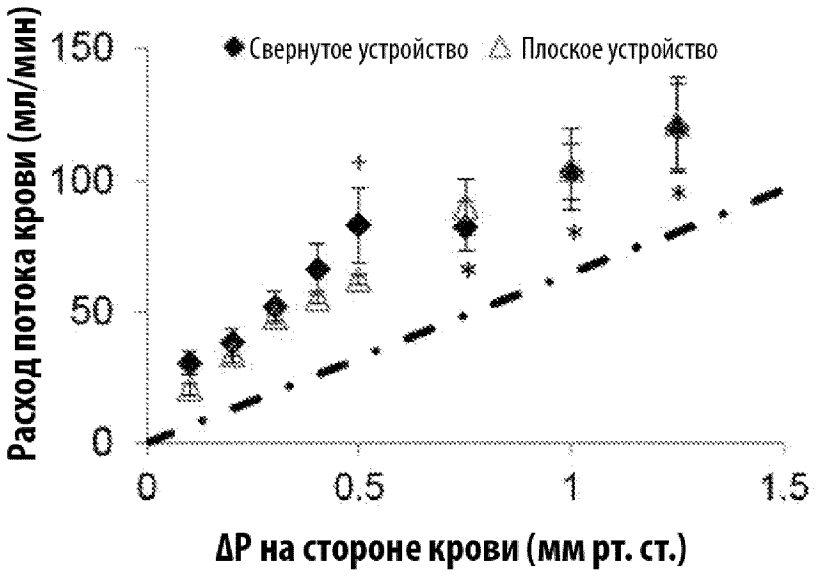
Фиг. 7A

Фиг. 7B

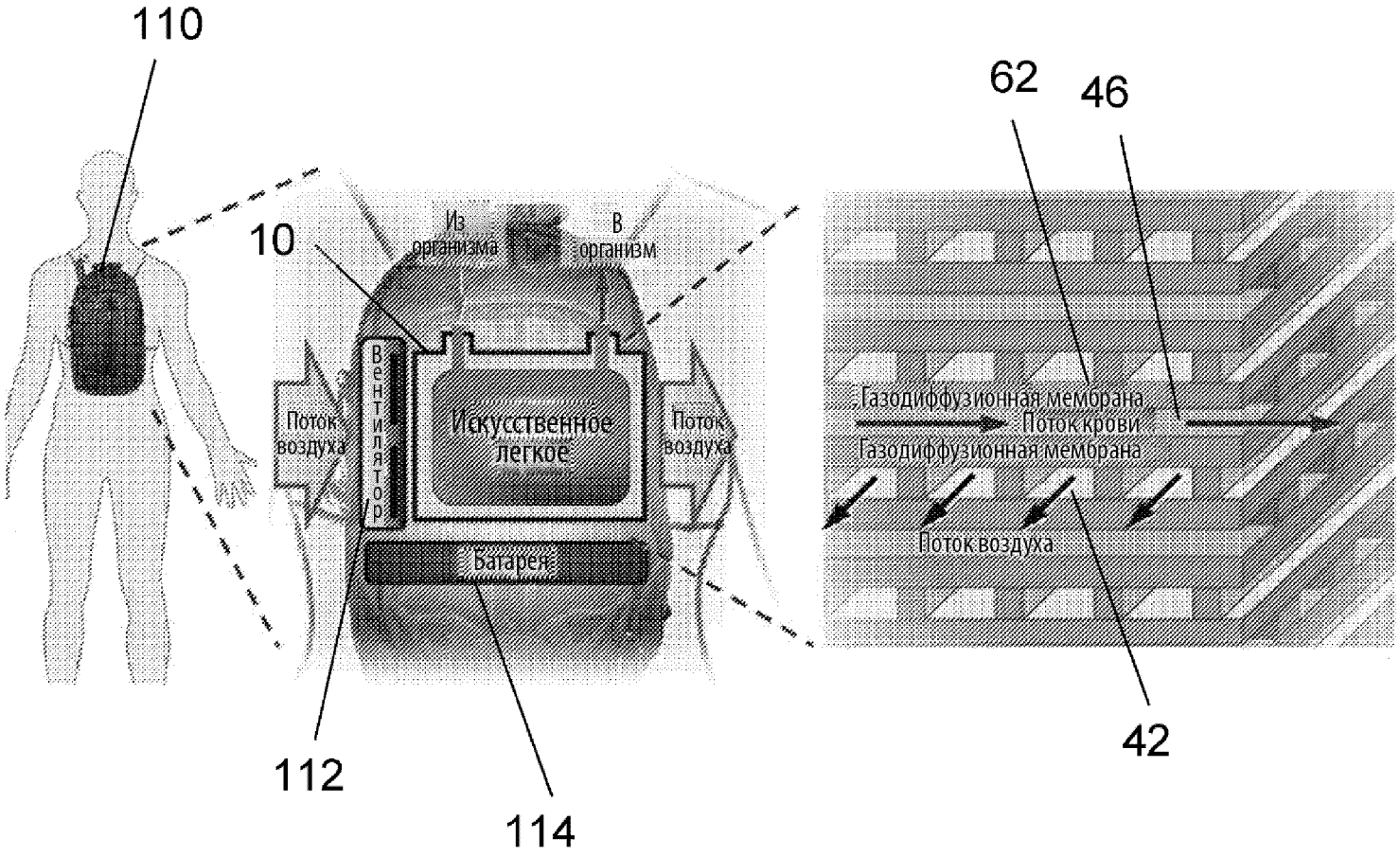


Фиг. 7C

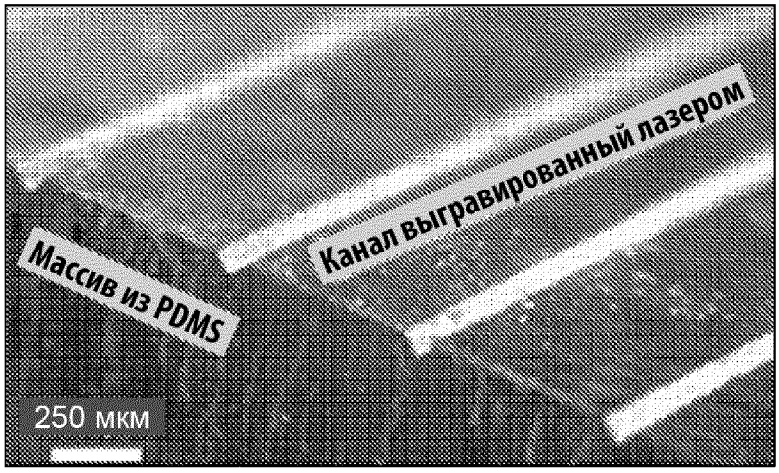
Фиг. 7D


Расход потока крови (мл/мин)
150
100
50
0
Свернутое устройство
Плоское устройство
0
0.5
1
1.5
ΔP на стороне крови (мм рт. ст.)

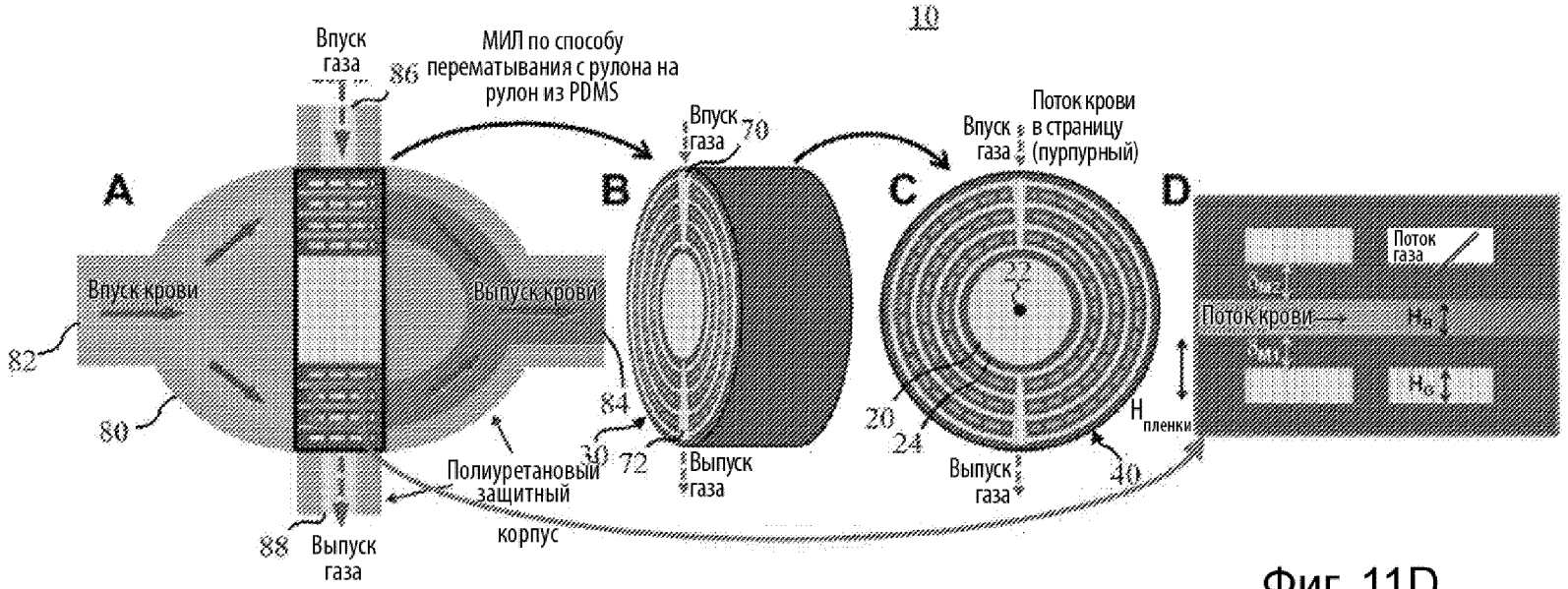
Фиг. 8


110
10
Из организма
В организм
Вентилятор
Искусственное легкое
Поток воздуха
Поток воздуха
Батарея
112
114
62
46
Газодиффузионная мембрана
Поток крови
Газодиффузионная мембрана
Поток воздуха
42

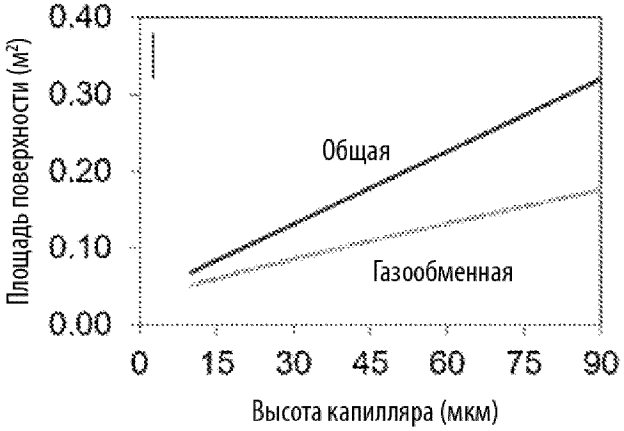
Фиг. 9



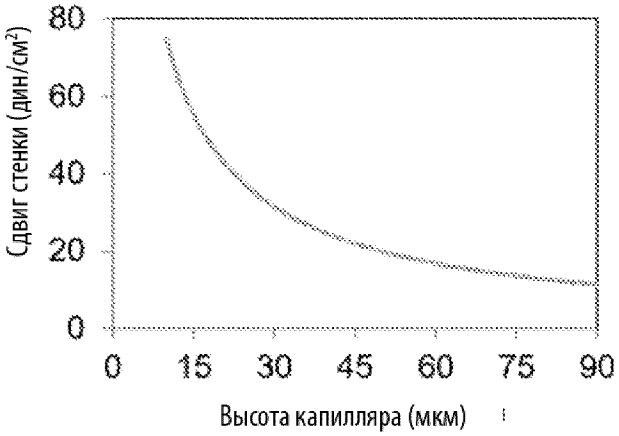
Фиг. 10



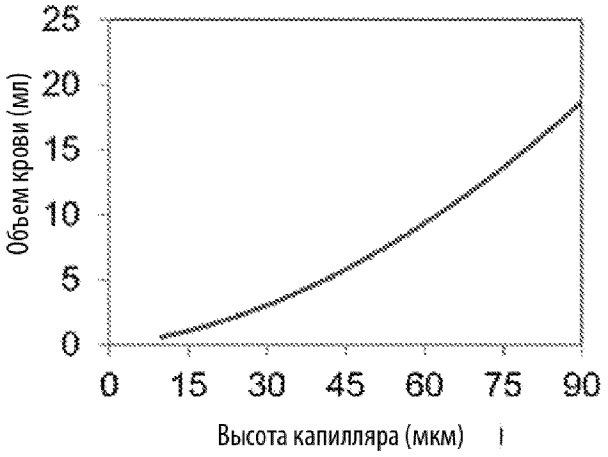
Фиг. 11A Фиг. 11B Фиг. 11C Фиг. 11D



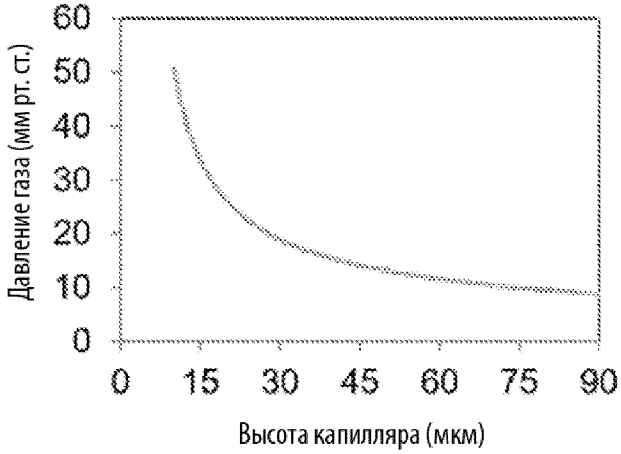
Фиг. 11E



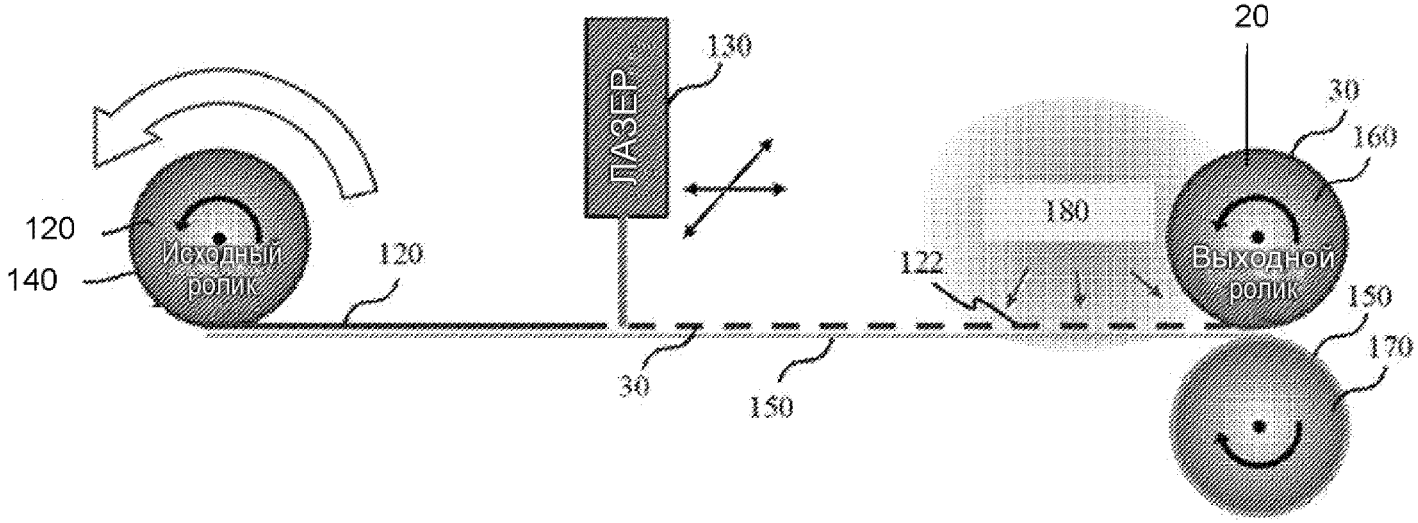
Фиг. 11F



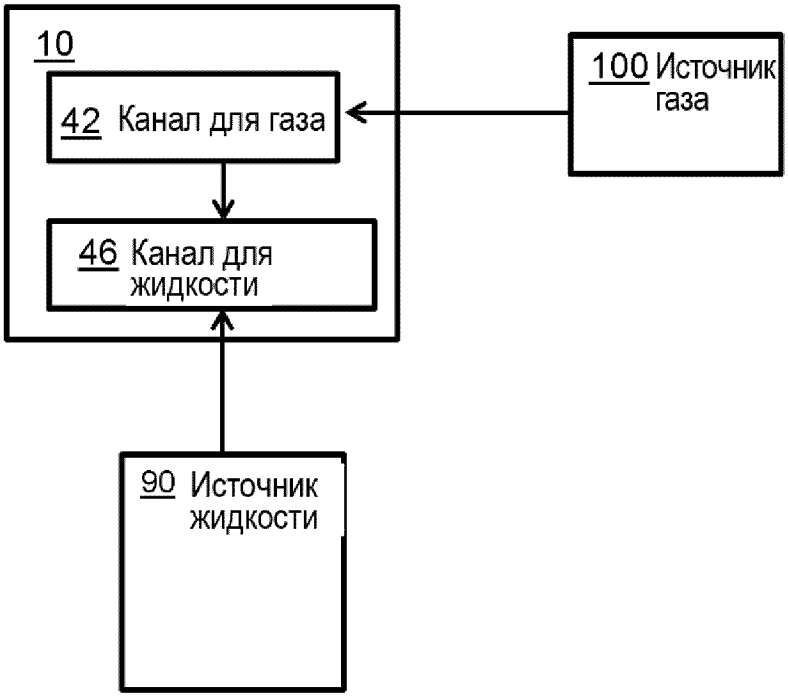
Фиг. 11G



Фиг. 11H


20
30
160
130
ЛАЗЕР
180
120
140
Исходный ролик
120
122
Выходной ролик
150
170
30
150

Фиг. 12


10
42 Канал для газа
46 Канал для жидкости
100 Источник газа
90 Источник жидкости

Фиг. 13