



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0027409

(51)⁷ B01D 11/00; A61M 1/34; A61M 1/36

(13) B

(21) 1-2016-02709

(22) 20/05/2014

(86) PCT/US2014/038694 20/05/2014

(87) WO 2015/099826 A1 02/07/2015

(30) 14/141,509 27/12/2013 US

(45) 25/02/2021 395

(43) 25/10/2016 343A

(73) Eliaz Therapeutics, Inc. (US)

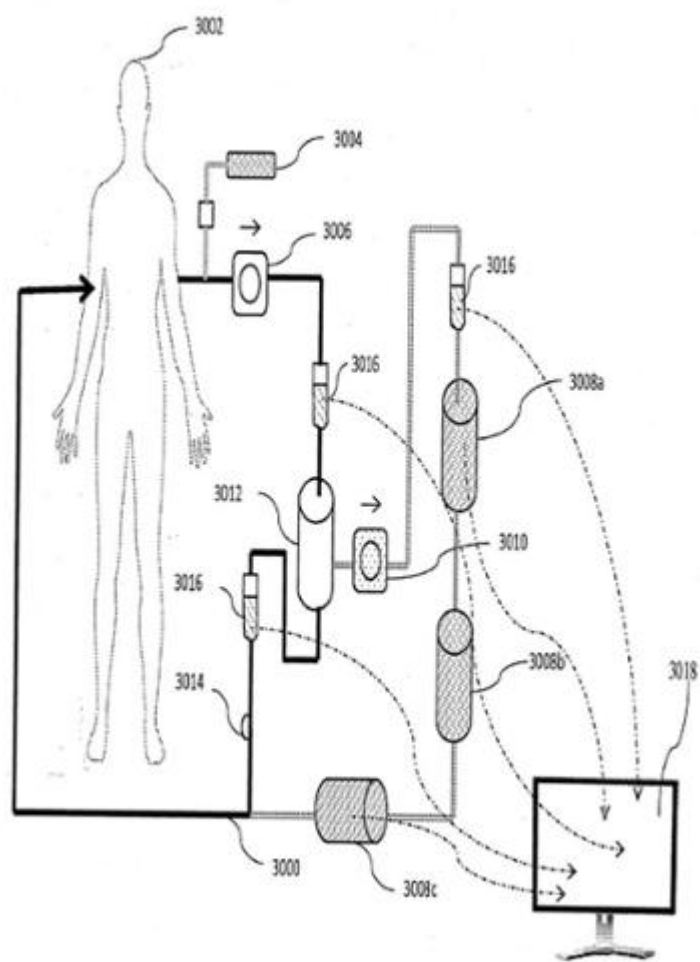
P.O. Box 1917, Sebastopol, CA 95473, United States of America

(72) ELIAZ, Isaac (US).

(74) CÔNG TY LUẬT TNHH IP MAX (IPMAX LAW FIRM)

(54) THIẾT BỊ TÁCH HUYẾT TƯƠNG

(57) Sáng chế đề cập đến thiết bị tách huyết tương bao gồm cột hoặc cơ cấu tạo dòng chảy khác mà trong đó huyết tương chảy qua sau khi tách huyết tương ra khỏi các hợp phần tế bào như các tế bào máu, tiểu cầu và các hợp phần tương tự. Cột này chứa gốc, như kháng thể chẳng hạn, có khả năng gắn kết chọn lọc với galectin-3. Bằng cách loại bỏ galectin-3 ra khỏi dòng máu của động vật có vú ở mức ít nhất 10%, có thể đạt được việc cải thiện liệu pháp điều trị bệnh viêm, ức chế quá trình tạo thể xơ hoá, làm giảm sự tiến triển của bệnh ung thư, và tăng cường khả năng điều trị các bệnh ung thư khác nhau. Thiết bị này có thể được chế tạo với nhiều cột để loại bỏ các thành phần khác nhau, trong đó bao gồm cột có khả năng loại bỏ chọn lọc galectin-3 ra khỏi huyết tương. Các chất khác có thể được bổ sung vào huyết tương trước khi được kết hợp lại với các hợp phần tế bào của máu, và trước khi đưa dòng máu đã được kết hợp trở lại bệnh nhân.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thiết bị để thực hiện việc tách huyết tương từ máu của động vật có vú, trong đó bao gồm cả bước loại bỏ một cách chọn lọc một tỷ lệ phần trăm nhất định của galectin-3 (gal-3) trong hệ tuần hoàn ra khỏi máu. Thiết bị này không những có khả năng loại bỏ galectin-3 (hoặc các galectin khác) ra khỏi máu, mà còn có khả năng loại bỏ các yếu tố có hại tiềm tàng khác, và đưa vào máu các yếu tố bổ sung có tác dụng trị liệu hoặc tác dụng hữu ích khi đưa máu này trở lại bệnh nhân là động vật có vú.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Galectin-3 đã trở thành tâm điểm của nhiều nghiên cứu khác nhau nhằm tìm cách lý giải các cơ chế gây viêm, xơ hoá và các dạng khác nhau của bệnh ung thư ở động vật có vú. Trong bản mô tả này, thuật ngữ “động vật có vú” tất nhiên được dùng để mô tả người, nhưng nó cũng được dùng để mô tả động vật có vú có giá trị cần được chăm sóc sức khỏe, bao gồm động vật có vú nuôi làm bạn như chó và mèo, và động vật có vú nuôi để kinh doanh, như bò, ngựa, dê và lợn. Động vật có vú bậc cao, như khỉ, có thể được sử dụng làm mô hình nghiên cứu, cũng như động vật nuôi làm bạn, cũng được bao hàm bởi thuật ngữ này. Tất nhiên, sáng chế tập trung vào đối tượng là người.

Galectin là họ các lectin (các protein gắn kết với đường) đặc trưng bởi cấu trúc có ít nhất một vùng nhận biết hydratecacbon (carbohydrate recognition domain –

CRD) có ái lực với các beta-galactosit. Gần đây, các protein này không những được nhận biết là một họ, mà còn được phát hiện ở khắp thế giới động vật, và được phát hiện ở động vật có vú, chim, động vật lưỡng cư, cá, bọt biển, giun tròn và thậm chí là ở nấm.

Các galectin làm trung gian và điều biến nhiều chức năng nội bào và ngoại bào khác nhau, và theo đó chúng được biểu hiện ở cả bên trong tế bào và thường được hướng đích đến một vị trí đặc hiệu trong phân bào tan, và được tiết ra từ tế bào, để phân bố ngoại bào, dưới dạng một hợp phần của huyết tương người. Trong số nhiều chức năng được làm trung gian bởi các galectin ngoại bào, có các chức năng bao gồm chức năng gây viêm, hình thành xơ hoá, bám dính tế bào, tăng sinh tế bào, hình thành di căn, phát triển mạch (trong bệnh ung thư) và ức chế miễn dịch.

Các galectin là họ bao gồm mười lăm (15) protein gắn kết với các hydratecacbon (các lectin) được bảo toàn ở mức cao trên khắp các loài động vật. Hầu hết các galectin đều có mức phân bố rộng rãi, mặc dù galectin -5, -10 và -12 có mức phân bố đặc hiệu theo mô. Trong khi các galectin được biểu hiện ở mức độ khác nhau bởi tất cả các tế bào miễn dịch, song chúng được điều tiết tăng ở các tế bào B và T hoạt hoá, đại thực bào gây viêm, tế bào diệt tự nhiên (natural killer – NK), và tế bào T điều tiết FoxP3. Các galectin có nhiều cách sắp xếp cấu trúc, song có một vùng nhận biết hydratecacbon (CRD) tương đối bảo toàn. Đa số các galectin biểu hiện một CRD đơn, và có hoạt tính sinh học dưới dạng các monome (galectin-5, -7 và -10), hoặc cần phải homodime hoá để tạo ra hoạt tính chức năng (galectin-1, -2, -11, -13, -14 và -15). Theo cách khác, các galectin kiểu lặp nối tiếp (galectin-4, -8, -9, và -12)

chứa hai CRD cách nhau bởi một peptit liên kết ngắn, trong khi galectin-3 (kiểu khảm) có một CRD đơn ngưng tụ với một vùng phi lectin có thể được tạo phức với các monome galectin-3 khác để tạo ra pentame dạng oligome. Cần lưu ý rằng một số galectin, như galectin-10, có khả năng gắn kết với các glycan chứa mannoza. Trong họ các galectin, các galectin -1, -3, và -9 là đặc biệt quan trọng vì chúng là các đích trị liệu tiềm năng, và các galectin -2, -4, -5, -6, -7, -8, -10, -11, -12, -13, -14, và -15 dường như cũng liên quan đến các con đường sinh học khác nhau kèm theo tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong.

Theo đó, galectin-7 có liên quan đến sự tiến triển của một số dạng của bệnh ung thư, xem tài liệu: St. Pierre et al., *Front. Biosci.*, 1:17, 438-50 (2012), và có liên quan đến nhiều bệnh ung thư cụ thể khác nhau, mà gồm cả gal-2, -4 và -8 trong bệnh ung thư ruột kết và ung thư vú, xem tài liệu: Barrow et al., *Clin. Cancer Res.*, 15;17 (22) 7035-46 (2011). Bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy lưỡi đã được chứng minh là liên quan đến mức gal-1, -3 và -7 gia tăng, xem tài liệu: Alves et al., *Pathol. Res. Pract.* 15;207 (4) 236-40 (2011), trong khi bệnh ung thư biểu mô vảy cổ tử cung đã được chứng minh là liên quan đến mức gal-7, xem tài liệu: Zhu et al., *Int. J. Cancer*, (08/2012). Một số galectin, bao gồm gal-15, gal-13 và gal-10, đã được chứng minh là liên quan đến tình trạng lo âu khi cấy ghép và khi mang thai. Ví dụ, xem tài liệu: Than et al., *Eur. J. Biochem.* 271(6) 1065-78 (2004), Lewis et al., *Biol. Reprod.* 77(6); 1027-36 (2007). Một số galectin, bao gồm gal-2, 3, 8 và các galectin khác, đã được nhận biết là có tương quan với các rối loạn tự miễn khác nhau, như bệnh luput. Xem tài liệu: Salwati et al., *J. Infect. Dis.* 1;202(1) 117-24 (2010), Pal et al.,

Biochim. Biophys. Acta., 1820 (10) 1512-18 (2012) và Janko et al., *Lupus* 21(7) :781-3 (2012). Mức gia tăng của một số galectin, bao gồm gal-3, liên quan đến bệnh viêm và xơ hoá gặp phải trong quá trình làm lành vết thương và các tình trạng tương tự. Xem tài liệu: Gal et al., *Acta. Histochem. Cytochem.* 26:44(5); 191-9 (2011). Điều hoàn toàn hiển nhiên là tác dụng làm trung gian cho con đường viêm và xơ hoá khiến cho các galectin trở thành yếu tố quan trọng trong nhiều hiện tượng liên quan đến bệnh, tổn thương và chấn thương khác nhau. Trong nhiều trường hợp, sự có mặt của các galectin với nồng độ không mong muốn có thể làm cho tình trạng bệnh lý hoặc tình trạng tổn thương trở nên trầm trọng thêm, hoặc cản trở các nỗ lực điều trị bệnh, như bệnh ung thư hoặc suy tim xung huyết. Trong họ các galectin đã được nhận biết là có hoạt tính ở người, galectin-1, galectin-3 và galectin-9 được đặc biệt quan tâm. Như đã trình bày trên đây, các protein này thường được gọi là, và trong bản mô tả này được gọi là, gal-1, gal-3 và gal-9. Nhiều bệnh khác nhau ở người, từ các vấn đề gây ra bệnh hen đến bệnh suy tim mạn tính, bệnh ung thư, bệnh nhiễm virus, đột quỵ và các bệnh khác được làm trung gian hoặc làm trầm trọng thêm bởi các nồng độ cao hơn mức thông thường của các galectin. Theo đó, trong số các galectin khác, gal-3 có vai trò đặc biệt quan trọng trong bệnh xơ hoá, bệnh viêm và bệnh tăng sinh tế bào, trong khi gal-1 cũng có vai trò trong quá trình ức chế miễn dịch cần thiết để thụ thai thành công. Ngoài ra, gal-1 còn được cho là liên quan đến quá trình biệt hoá các tế bào dây thần kinh. Gal-9 đã được chứng minh là liên quan đến việc kiểm soát các tổn thương có nguồn gốc từ các bệnh viêm do miễn dịch, và thường liên quan đến bệnh viêm – gal-9 còn đóng một vai trò rõ rệt trong quá trình lôi kéo bạch cầu ưa eosin ở các vị trí viêm. Ngoài ra, nó dường như còn làm trung gian cho quá trình làm chết tế

bào theo chương trình ở một số tế bào đã được hoạt hoá nhất định. Mặc dù phần bàn luận ở đây được áp dụng cho gal-1, gal-3 và gal-9 có hoạt tính trong hệ tuần hoàn, và các galectin nói chung, trong đó mức galectin trong hệ tuần hoàn gia tăng liên quan đến tình trạng bệnh lý hoặc tổn thương, song vai trò của gal-3 trong sự tiến triển của bệnh và tổn thương sẽ được giải thích rõ hơn so với các galectin bất kỳ khác, và do vậy sẽ được minh hoạ ở đây. Cụ thể hơn, sáng chế tập trung vào việc loại bỏ gal-3 có hoạt tính ra khỏi huyết tương của động vật có vú, đặc biệt là người. Gal-3 đã được chứng minh là liên quan đến rất nhiều quá trình sinh học, mà nhiều quá trình trong số này liên quan đến các tình trạng bệnh lý thuộc các loại khác nhau. Theo đó, hoạt tính gắn kết và phong bế của gal-3 trong hệ tuần hoàn, hoặc việc loại bỏ lượng lớn gal-3 ra khỏi hệ tuần hoàn có thể giúp cải thiện các liệu pháp y tế hiện có, ức chế và/hoặc làm giảm bệnh viêm và xơ hoá do các bệnh khác gây ra, và khiến cho có thể can thiệp vào các tình trạng bệnh lý khác nhau không điều trị được một cách dễ dàng bởi các liệu pháp khác. Tương tự, sáng chế có thể được áp dụng để làm giảm mức các galectin có hoạt tính khác trong hệ tuần hoàn để điều trị các tình trạng bệnh lý do các galectin này làm trung gian. Thuật ngữ các galectin “có hoạt tính” được dùng để chỉ các phân tử galectin có hoạt tính sinh học. Như đã mô tả, chẳng hạn gal-3 có thể có hoạt tính, cụ thể là hoạt tính làm trung gian cho các đáp ứng của động vật có vú với các tổn thương và tình trạng bệnh lý khác nhau, dưới dạng monome và oligome. Ở động vật có vú bất kỳ, tại thời điểm nhất định bất kỳ, lượng đáng kể của gal-3 và các galectin khác có mặt ở trạng thái không có hoạt tính – tức là chúng gắn kết với mô hoặc gắn kết với phổi tử theo cách sao cho ức chế được quá trình tương tác phân tử. Mặc dù các phân tử galectin này có thể trở thành dạng có hoạt tính, và có thể hoặc sẽ

trở thành đích để loại bỏ bằng thiết bị theo sáng chế được mô tả ở đây, khi theo dõi tình trạng của bệnh nhân và kiểm soát các đáp ứng, thì đối tượng chính của sáng chế là thiết bị thích hợp để loại bỏ các galectin có hoạt tính ra khỏi dòng máu. Thiết bị theo sáng chế có thể được sử dụng để tách huyết tương, và/hoặc trao đổi huyết tương trong trị liệu, để kiểm soát mức gal-3, và cụ thể hơn là galectin có hoạt tính sinh học, trong hệ tuần hoàn. Trước tiên, máu toàn phần được tách thành các hợp phần tế bào và huyết tương của nó. Sau đó, huyết tương được đưa qua con đường dùng cho chất lưu và được trộn lẫn với chất gắn kết với gal-3, chất này có thể được tách ra khỏi huyết tương, hoặc được đưa trở lại cơ thể với gal-3 đã bất hoạt ở trạng thái bị phong bế, hoặc được đưa qua chất nền rắn có khả năng gắn kết với gal-3, sau đó huyết tương này được đưa trở lại cơ thể với mức gal-3 giảm. Do đó, thiết bị theo sáng chế có thể được sử dụng để loại bỏ gal-3 đã gắn kết, dưới dạng một phần của phương pháp để làm giảm tổng hàm lượng gal-3. Tuy nhiên, mục đích chính của sáng chế là nhằm loại bỏ gal-3 có hoạt tính hoặc đã gắn kết làm biện pháp điều trị.

Các giải pháp kỹ thuật liên quan

Đơn này có liên quan đến đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 13/153,648 nộp ngày 06/06/2011. Đơn này lại yêu cầu hưởng quyền ưu tiên từ patent Mỹ số 8,426,567 cấp ngày 23/04/2013. Trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 13/153,648 (số công bố US-2011-0294755 A1), phương pháp điều trị các bệnh tăng sinh tế bào, bệnh viêm và bệnh xơ hoá nặng được mô tả, phương pháp này bao gồm việc sử dụng chất có khả năng gắn kết với gal-3 trong hệ tuần hoàn, như pectin cam quýt cải biến (modified citrus pectin – MCP), một pectin thu được từ cam quýt có trọng lượng phân tử giảm

ở mức bằng hai mươi nghìn (20.000) Dalton hoặc nhỏ hơn, tốt hơn là mười nghìn (10.000) Dalton hoặc tương đương. MCP hiện được công ty EcoNugenics tại Santa Rosa, California bán ra thị trường, và được bàn luận trong các patent Mỹ số 6,274,566 và 6,462,029.

Tình trạng kỹ thuật trong lĩnh vực sinh học

Gal-3 có trọng lượng phân tử khoảng 30kDa và, giống như tất cả các galectin, gal-3 chứa vùng gắn kết nhận biết hydratecacbon (CRD) bao gồm khoảng một trăm ba mươi (130) axit amin để cho phép gắn kết đặc hiệu các β -galactosit. Gal-3 được mã hoá bởi một gen đơn, LGALS3, khu trú trên nhiễm sắc thể 14, ở gen q21–q22. Protein này đã được chứng minh là liên quan đến rất nhiều quá trình sinh học. Các thông tin được liệt kê ở đây chỉ mang tính minh hoạ về các quá trình và vai trò mới đang được tiếp tục phát hiện của gal-3. Trong số các quá trình sinh học ở mức tế bào đã được chứng minh là được làm trung gian, ít nhất là một phần, bởi gal-3, có thể kể đến các quá trình bao gồm bám dính tế bào, di chuyển tế bào, xâm nhập, hoạt hoá và hoạt ứng động tế bào, phát triển và biệt hoá tế bào, phát triển mạch và làm chết tế bào theo chương trình.

Do chức năng sinh lý rộng của nó, gal-3 đã được chứng minh là liên quan đến rất nhiều tình trạng bệnh lý hoặc tình trạng y học. Ngoài ra, các nghiên cứu cũng đã cho thấy rằng sự biểu hiện của gal-3 còn liên quan đến nhiều quá trình khác nhau kèm theo bệnh suy tim, bao gồm tăng sinh nguyên bào sợi cơ, tạo xơ, sửa chữa mô, viêm, và tái cấu trúc tâm thất và mô. Mức gal-3 gia tăng trong máu đã được thấy là có liên quan đáng kể với tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong gia tăng. Ngoài ra, chúng

cũng được thấy là có liên quan đáng kể với nguy cơ tử vong cao hơn cả ở nhóm bệnh nhân bị suy tim mất bù cấp tính lẫn nhóm bệnh nhân bị suy tim mạn tính.

Nhiều nghiên cứu khác nhau đã chứng minh rằng mức gal-3 gia tăng có khả năng làm cho nhiều tình trạng bệnh lý liên quan đến quá trình tăng sinh tế bào trở nên trầm trọng thêm. Mức gal-3 cao cũng liên quan đến sự phát triển và tiến triển của bệnh ung thư thành giai đoạn di căn trong rất nhiều loại bệnh ung thư khác nhau. Một số bệnh ung thư có liên kết đặc biệt hoặc kèm theo mức gal-3 gia tăng, trong đó bao gồm bệnh ung thư gan, ung thư thận, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư ruột kết, ung thư tuyến giáp, ung thư túi mật, ung thư mũi-họng, bệnh bạch cầu lympho, ung thư phổi, u hắc sắc tố, đa u tuỷ, u nguyên bào xốp đa thể, ung thư tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư cổ tử cung, ung thư não và các bệnh ung thư khác. Ngoài ra, mức gal-3 gia tăng cũng đã được chứng minh là gây cản trở hoặc ức chế các chế độ điều trị chống ung thư thông thường, như liệu pháp hoá trị liệu, như hoá trị liệu bằng cisplatin, doxorubicin và các hoá trị liệu có liên quan.

Viêm là một tình trạng thường gặp của cơ thể – đây là một đáp ứng tự nhiên của cơ thể với các bệnh và tổn thương khác nhau. Như đối với các tình trạng bệnh lý khác được mô tả trên đây, mức gal-3 cao hơn mức thông thường liên quan đến rất nhiều tình trạng khác nhau mà ở đó gặp phải tình trạng viêm có hại. Cụ thể, các tình trạng và tình trạng bệnh lý được liệt kê ở đây chưa đủ rộng để bao hàm hết mọi khả năng, song các bệnh viêm liên quan đến mức gal-3 gia tăng bao gồm bệnh viêm nghiêm trọng liên quan đến các tác nhân gây bệnh không thoái biến, phản ứng tự miễn, dị ứng, việc tiếp xúc với bức xạ ion hoá, bệnh đái tháo đường, bệnh tim và rối

loạn chức năng tim, xơ vữa động mạch, viêm phế quản, loét ruột, viêm ruột, viêm gan liên quan đến xơ gan, viêm liên quan đến bệnh nhiễm ký sinh trùng, viêm liên quan đến bệnh nhiễm virus, viêm liên quan đến bệnh nhiễm nấm, viêm liên quan đến bệnh nhiễm khuẩn, viêm liên quan đến bệnh nhiễm các sinh vật nội bào và các bệnh viêm liên quan như bệnh lao, bệnh saccidoza, sốt do mèo cào, bệnh nhiễm Myco huyết tương, bệnh Lyme, bệnh nhiễm Bartonella, bệnh nhiễm khuẩn lây truyền qua vết cắn của bọ ve (Ehrlichiosis), bệnh nhiễm Rickettsia, bệnh nhiễm Babesia, và các bệnh khác. Viêm liên quan đến bệnh viêm khớp, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh vẩy nến, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (amyotrophic lateral sclerosis – ALS) cũng có thể được kể đến. Hơn nữa, trong khi viêm là con đường thường được cơ thể sử dụng để đáp ứng với các tác nhân kích thích bất kỳ, song mức gal-3 gia tăng đã được thấy là làm trầm trọng thêm và làm gia tăng mức độ viêm, gây ra tổn hại và tổn thương dẫn đến tình trạng mắc bệnh hoặc tử vong trong rất nhiều trường hợp khác nhau mà nhẽ ra đã có thể xử lý để thu được kết quả khác, trong đó bao gồm viêm do nhiễm độc kim loại nặng, viêm do thuốc diệt sinh vật gây hại, chất oxy hoá, các xenoestrogen, và các độc tố khác, do đột quỵ và các tổn thương thiếu máu cục bộ có liên quan, viêm gan do acetaminophen, do một số đáp ứng qua trung gian tế bào T thường liên quan đến các bệnh tự miễn và các tình trạng bệnh lý tương tự. Ngoài ra, Gal-3 còn liên quan đến tình trạng tổn thương thận và bệnh thận, viêm gan, tăng huyết áp phổi và xơ hoá, bệnh đái tháo đường, và các bệnh viêm dạ dày – ruột như viêm ruột kết mạn loét, bệnh Crohn, bệnh tiêu chảy phân mỡ (bệnh celiac), và các tình trạng bệnh lý khác.

Như đã mô tả, mức gal-3 có hoạt tính trong hệ tuần hoàn gia tăng liên quan đến, và làm tăng rõ rệt, một số tình trạng viêm, trong đó bao gồm các tình trạng viêm góp phần gây ra các bệnh tim – mạch, thận, phổi, não, và gan. Gal-3 cũng liên quan đến quá trình tạo thể xơ hoá, đặc biệt là để đáp ứng với tổn thương cơ quan. Mức gal-3 cao hơn trong hệ tuần hoàn đã được thấy là có thể gây ra chứng xơ hoá mang tính bệnh lý trong bệnh tim – mạch, dạ dày – ruột, tổn thương tim – mạch, tổn thương mô thận, tổn thương não, tổn thương phổi, tổn thương mô gan, tổn thương mô do xạ trị cũng như các bệnh và tình trạng của mô liên kết và da như xơ cứng toàn thân.

Do đó, đã có nhiều thông tin trong lĩnh vực này cho thấy rằng mức gal-3, cũng như gal-1 và gal-9, gia tăng có thể làm phức tạp hoặc làm trầm trọng rất nhiều bệnh và tình trạng tổn thương khác nhau. Có lợi nếu phát triển được phương pháp kiểm soát quá trình viêm và tạo thể xơ hoá, trong đó quá trình viêm và xơ hoá này có khả năng gây tổn thương, cụ thể là trong các trường hợp đã được mô tả trên đây, và đặc biệt là trong bệnh tim, bệnh và tổn thương mô của cơ quan khác. Theo khía cạnh tương tự, có lợi nếu kiểm soát được các đáp ứng tế bào được làm trung gian bởi gal-3, mà có khả năng làm tăng tốc quá trình tăng sinh và chuyển dạng tế bào, bao gồm quá trình hình thành và phát triển của khối u, quá trình chuyển dạng của tế bào ung thư và lan truyền di căn của ung thư. Một mục đích khác cần đạt được trong lĩnh vực này là cần tránh được vấn đề do sự cản trở của mức gal-3 gia tăng gây ra trong liệu pháp điều trị ung thư bằng các chất thông thường, như bleomycin, doxorubicin (Adriamycin) và các antracyclin khác, cyclophosphamide và cyclosporine, cũng như các chất sinh học có tính hướng đích như chất ức chế VEGF và EGF, ví dụ

bevacizumab (Avastin) và erbitux (Cetuximab). Một số tác dụng phụ do các chất này gây ra được làm trung gian bởi gal-3, và có thể được giải quyết và làm giảm nhẹ nhờ sáng chế, trong khi cơ chế tác dụng của chúng có thể bị phong bế bởi gal-3 (làm tăng quá trình phát triển mạch). Ngoài ra, mức gal-3 gia tăng dường như còn gây cản trở đối với các dược chất được dùng cho các ứng dụng khác, như thuốc chống loạn nhịp amiodarone (Cordarone), và các thuốc statin.

Tách huyết tương là kỹ thuật tách máu, trong đó máu được lấy ra khỏi cơ thể qua kim hoặc ống thông vào thiết bị tách, thiết bị này loại bỏ các tế bào máu và đưa chúng trở lại cơ thể, để còn lại huyết tương. Các tế bào được đưa trở lại cơ thể khi huyết tương đã được phối hợp lại với các hợp phần tế bào hoặc chất lỏng thay thế được bổ sung vào các tế bào máu. Loại kỹ thuật này đã được sử dụng trước đây để điều trị các bệnh tự miễn, trong đó các kháng thể ở mô được loại bỏ bằng cách cho huyết tương tiếp xúc với các phối tử mà chúng gắn kết. Sau đó, nếu cần, huyết tương được bổ sung các chất chống đông máu, các chất trị liệu và các thành phần có liên quan, rồi được phối hợp lại với các tế bào máu và đưa trở lại cơ thể. Trong các phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực này sử dụng liệu pháp trao đổi hoặc thay thế huyết tương, chẳng hạn như được minh họa trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2006/0129082, kỹ thuật được sử dụng hướng đến và có tác dụng loại bỏ “các hợp phần có độc tính trong huyết thanh” như amoniac, axit uric, và chất ức chế sự phát triển của tế bào. Đoạn [0009] – [0010] của tài liệu này đưa ra các cảnh báo đối với việc sử dụng liệu pháp trao đổi huyết tương nói chung. Các cảnh báo tương tự cũng được đề cập đến trong tài liệu: Kyles et al., *Am. J. Crit. Care*, 14,

109 – 112 (2005) đề cập đến việc sử dụng kỹ thuật tách huyết tương để hỗ trợ liệu pháp điều trị nhiễm khuẩn bằng globulin miễn dịch, trong đó lưu ý rằng kỹ thuật tách huyết tương thường được sử dụng trong điều trị để loại bỏ các kháng thể tự miễn có khả năng gây bệnh và nội độc tố trong các rối loạn tự miễn và để loại bỏ các chất có hại được tạo bởi các sinh vật tạp nhiễm gây ra bệnh nhiễm khuẩn.

Tình trạng kỹ thuật đã biết của thiết bị tách huyết tương

Dạng ban đầu của thiết bị tách huyết tương được mô tả trong patent Mỹ số 3,625,212, patent này mô tả các biện pháp nhằm đảm bảo việc đưa huyết tương đã xử lý, cũng như các tế bào máu đã được tách ra, trở lại thể cho thích hợp. Patent Mỹ số 4,531,932 đề xuất phương pháp tách huyết tương bằng cách ly tâm, phương pháp này được sử dụng để tách các tế bào hồng cầu một cách nhanh chóng và gần như liên tục. Các patent Mỹ số 6,245,038 và 6,627,151 mô tả các phương pháp khác nhau để tách các hợp phần trong huyết tương và đưa huyết tương đã xử lý trở lại bệnh nhân sau khi trước tiên loại bỏ các tế bào hồng cầu, nói chung để làm giảm độ nhớt của máu bằng cách loại bỏ protein có trọng lượng phân tử lớn. Mặc dù sáng chế tập trung vào việc làm giảm mức các galectin, như mức gal-3, trong hệ tuần hoàn và không tập trung vào các protein có trọng lượng phân tử lớn hoặc trực tiếp giải quyết vấn đề liên quan đến độ nhớt, song nội dung của bốn (4) patent nêu trên liên quan đến các kỹ thuật và thiết bị tách huyết tương nói chung có thể được sử dụng trong sáng chế. Các tiến bộ kỹ thuật trong kỹ thuật tách huyết tương nói chung đã chứng minh hiệu quả của việc sử dụng thiết bị thẩm tách máu dùng màng có tính thấm cao như Plasmaflo AP-05H của Asahi Medical và thiết bị thẩm tách tiêu chuẩn theo phương thức siêu

lọc. Về ứng dụng, kỹ thuật này là tương tự với kỹ thuật lọc máu hấp phụ (hermoperfusion).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Thiết bị tách huyết tương theo sáng chế tạo ra tiến bộ kỹ thuật trong lĩnh vực này bằng cách cung cấp khả năng loại bỏ chọn lọc gal-3 ra khỏi huyết tương đã được tách ra từ máu toàn phần của động vật có vú cần làm giảm mức gal-3 có hoạt tính. Như được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 13/629,932 nộp ngày 28/09/2012 và 14/141,509 nộp ngày 27/12/2013, việc loại bỏ gal-3 có hoạt tính ra khỏi dòng máu của động vật có vú có thể được thực hiện để giải quyết tình trạng viêm không mong muốn, để làm giảm mức nguy hiểm do xơ hoá gây ra, đặc biệt là xơ hoá tim, để làm giảm mức nguy hiểm hoặc lan truyền của các loại ung thư khác nhau, để làm tăng hiệu lực điều trị, v.v.. Do đó, yêu cầu quan trọng đối với thiết bị tách huyết tương này là phải có khả năng loại bỏ chọn lọc gal-3. Khả năng này được thực hiện bằng cách hướng huyết tương đã tách ra qua bộ phận có khả năng gắn kết chọn lọc với gal-3. Bộ phận này có thể ở dạng cột, đồ chứa, hoặc vật nền tương tự, trong đó vật liệu có khả năng gắn kết mạnh với gal-3, như kháng thể với nó, được giữ về mặt vật lý trong đó, để khi huyết tương này đi qua, một phần đáng kể gal-3 có mặt trong đó được gắn kết bởi cột. Theo các phương án khác, việc loại bỏ chọn lọc gal-3 được thực hiện bằng cách phối hợp dòng huyết tương trong ống của thiết bị với vật liệu có khả năng gắn kết với gal-3, sau đó nó dễ dàng được loại bỏ bằng kháng thể đặc hiệu với nó, hoặc bằng phương tiện thứ cấp, như các hạt có từ tính được gắn vào, mà có thể được kéo ra bằng cách áp dụng mức nạp từ tính có chọn lọc.

Tuy nhiên, thiết bị theo sáng chế không chỉ giới hạn ở việc loại bỏ gal-3. Lý tưởng nếu thiết bị này có khả năng loại bỏ chọn lọc giúp loại bỏ được các hợp phần khác có thể làm trung gian hoặc làm gia tăng các tình trạng bệnh lý ra khỏi máu. Chỉ nhằm mục đích làm ví dụ về các khả năng có thể tạo ra, thiết bị này có thể được chế tạo với nhiều cột loại bỏ hoặc hấp thụ, với một cột để loại bỏ gal-3, và cột thứ hai để loại bỏ yếu tố hoại tử khối u α (tumor necrosis factor α – TNF α) và cột thứ ba để loại bỏ yếu tố tăng trưởng chuyển dạng β (transforming growth factor β – TGF β), hoặc cùng một cột có nhiều bộ lọc theo thứ tự liên tục để loại bỏ ba hợp phần này. Các ví dụ bổ sung về hợp chất cần được loại bỏ là protein phản ứng C (C-reactive protein – CRP), chất tạo tơ huyết, NF κ B, các cytokine gây viêm khác nhau, v.v., mà có thể có liên quan ở bệnh nhân bị bệnh viêm mạn tính trong nhiều tình trạng bệnh lý khác nhau, kể cả bệnh ung thư. Không những có khả năng xử lý máu, thiết bị theo sáng chế còn có khả năng loại bỏ các chất làm tăng đáp ứng viêm củng cố, nhờ đó, thiết bị này có thể loại bỏ thụ thể cho các chất đánh dấu này mà phong bế chúng – qua đó hiệu lực của các thuốc hoặc liệu pháp chống ung thư có thể được tăng cường. Do đó, có lợi nếu thiết bị theo sáng chế bao gồm nhiều cột hoặc nhiều bộ phận loại bỏ, để không những loại bỏ chọn lọc gal-3, mà còn loại bỏ chọn lọc các chất khác thường được thấy là gia tăng trong máu của đối tượng bị các tình trạng bệnh lý cả mạn tính lẫn cấp tính khác nhau.

Ngoài ra, như đã được mô tả trong các trường hợp ưu tiên, mặc dù việc điều trị một cách hữu hiệu không những có thể phụ thuộc vào việc loại bỏ chọn lọc gal-3, và các chất khác trong máu, ra khỏi máu, mà nó có thể còn phụ thuộc vào việc bổ

sung các thành phần có tác dụng trị liệu hoặc tác dụng hữu ích vào trước khi máu được đưa trở lại động vật có vú. Thông thường, việc bổ sung chất này vào huyết tương là một biện pháp có hiệu quả và hiệu lực để đưa vào điều trị, như thuốc, vitamin, hoặc thành phần tương tự. Do đó, trong khi không nhất thiết phải loại bỏ chọn lọc gal-3, thiết bị theo sáng chế còn bao gồm nhiều cửa để bổ sung các chất khác nhau vào huyết tương và máu toàn phần thành phẩm. Các ví dụ về chất như vậy bao gồm các thuốc chữa vi lượng đồng căn khác nhau, chất điều hòa chuyển hoá, chất điều biến phản ứng miễn dịch, dược chất và các hợp chất có khả năng gây độc tế bào khác nhau, chất kháng vi sinh vật, chất tạo chelat, có thể là chất tạo chelat hướng đích, để hỗ trợ việc điều trị.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các hình vẽ kèm theo, được đưa vào dưới dạng một phần của bản mô tả sáng chế, minh hoạ các phương án của sáng chế, và các hình vẽ này, cùng với phần mô tả chung trên đây và phần mô tả chi tiết sáng chế dưới đây, được dùng để mô tả các dấu hiệu của sáng chế.

Fig.1 là hình vẽ dạng giản đồ tổng quát để minh hoạ thiết bị theo sáng chế, trên đó thể hiện công đoạn tách máu toàn phần thành máu và huyết tương, xử lý huyết tương, đưa huyết tương trở lại hợp phần máu và đưa máu toàn phần đã xử lý trở lại bệnh nhân.

Fig.2 là hình vẽ dạng giản đồ minh hoạ bộ phận của thiết bị mà tại đó huyết tương được tách ra khỏi máu (công đoạn này có thể được thực hiện theo một trong số

các kỹ thuật tách hiện có), huyết tương này được xử lý trong ít nhất một cột và được đưa qua ống trở lại máu và vật cho.

Fig.3 là hình vẽ dạng giản đồ của thiết bị theo sáng chế, trên đó hầu như thể hiện lặp lại kết cấu của thiết bị được thể hiện trên Fig.1, nhưng phản ánh khả năng gắn nhiều cột và cửa để vừa có thể loại bỏ, vừa có thể bổ sung các thành phần khác nhau vào huyết tương và cuối cùng đưa trở lại bệnh nhân.

Mô tả chi tiết sáng chế

Nói chung, thiết bị tách huyết tương theo sáng chế được thể hiện trên Fig.1. Máu được lấy từ bệnh nhân là động vật có vú 1002, thường là bằng cách đặt ống thông tĩnh mạch vào ngoại vi tĩnh mạch ở chi hoặc tĩnh mạch trung tâm. Các tĩnh mạch trung tâm cho phép tạo ra tốc độ dòng cao hơn và thuận tiện hơn để thực hiện các thủ thuật lặp lại, nhưng lại là vị trí thường xảy ra biến chứng hơn, đặc biệt biến chứng nhiễm khuẩn. Bản thân ống thông không phải là một bộ phận của thiết bị theo sáng chế, thường được cơ sở vận hành thiết bị, ví dụ phòng khám hoặc bệnh viện, cung cấp. Ống thông được nối với ống 1000 của thiết bị, và dòng chảy chủ động, được hỗ trợ bởi bơm 1006, sẽ phân phối máu qua hệ thống.

Khi máu đang được lấy ra khỏi cơ thể của bệnh nhân, thiết bị tách huyết tương bắt đầu thực hiện phương pháp thông thường. Theo đó, trong công đoạn đầu tiên của quy trình sử dụng thiết bị này, chất chống đông máu, như heparin hoặc chất không tồn tại trong tự nhiên, như axenocumarol hoặc phenindion được cung cấp vào ở cửa 1004. Nhất thiết phải bổ sung chất chống đông máu vào do nó có tác dụng ngăn cản

quá trình đông máu được gây ra khi dòng máu đi qua ống và trở lại bệnh nhân. Trong nhiều trường hợp, sẽ có lợi, nhưng không nhất thiết, nếu một cửa được bố trí ở giữa bộ phận để bổ sung chất chống đông máu và bộ phận tách máu/huyết tương 1012, như được minh họa trên Fig.1.

Để làm giảm độ nhớt và áp lực, và khiến cho việc xử lý trở nên thuận lợi và hữu hiệu, các hợp phần tế bào như tế bào hồng cầu (hồng cầu), tế bào bạch cầu (white blood cell – WBC), và tiểu cầu, được loại bỏ và tách ra khỏi huyết tương. Công đoạn này được thực hiện ở bộ phận tách 1012. Bộ phận tách có thể là bộ phận thường dùng bất kỳ. Phương pháp tách bằng cách ly tâm là phương pháp đã biết từ lâu trong lĩnh vực này. Phương pháp này có thể bao gồm phương pháp ly tâm dòng không liên tục, trong đó một ống thông tĩnh mạch được sử dụng, và các phân phân ước máu, có thể có thể tích đến khoảng 500ml, được lấy ra tại một thời điểm và được ly tâm để loại bỏ các tế bào máu ra khỏi huyết tương. Ngoài ra, phương pháp ly tâm dòng liên tục cũng đã được biết đến, phương pháp này giúp làm giảm lượng máu lấy ra khỏi cơ thể tại một thời điểm bất kỳ, nhưng đòi hỏi phải sử dụng hai đường ống nối với tĩnh mạch. Đây là phương pháp được sử dụng phổ biến hơn, trong đó máu được lấy ra từ một vị trí và được đưa trở lại cơ thể qua một vị trí khác, thường là ở hai chi khác nhau. Các ống thông được sử dụng để cho phép đảo ngược dòng. Dòng liên tục hầu như luôn được sử dụng chỉ với 180ml máu ở bên ngoài cơ thể (ngoài thân thể) tại một thời điểm nhất định. Phương pháp này thường lấy máu ra ở mức trung bình là 60ml/phút và có thể lọc thể tích huyết tương gấp 1,5 lần trong thời gian

khoảng 2 giờ. Tốc độ dòng và thể tích huyết tương cần được lọc có thể được điều chỉnh dựa trên nhu cầu trị liệu.

Theo một phương pháp có thể thay thế cho phương pháp ly tâm, phương pháp tách huyết tương bằng cách sử dụng màng, trong đó sử dụng các màng thẩm tách theo tiêu chuẩn hiện hành, phương pháp này có thể tinh vi hơn, nhưng có thể làm tăng thời gian cần thiết cho việc xử lý.

Nói chung, việc hỗ trợ và giám sát bệnh nhân là cần thiết trong toàn bộ quá trình sử dụng thiết bị theo sáng chế. Mặc dù phần lớn thiết bị này có thể được tự động hoá, song đây nói chung không phải là thiết bị thích hợp để sử dụng tại nhà hoặc sử dụng mà không cần giám sát. Theo khía cạnh này, bộ phận điều khiển hoặc giao diện dùng cho người vận hành được cung cấp, nhờ đó cho phép điều khiển trực tiếp, cũng như tự động hoá hầu hết chức năng bất kỳ của thiết bị, bao gồm mức các chất như chất chống đông máu được bổ sung vào, tốc độ vận chuyển, loại cột, việc lấy mẫu ở cửa và các chức năng tương tự. Việc theo dõi liên tục nhiều chỉ định khác nhau ở động vật có vú sử dụng thiết bị là hữu ích và có thể thực hiện được, theo khía cạnh này, các cửa lấy mẫu được cung cấp. Phần cơ cấu vận hành có thể bao gồm màn hình để kiểm tra nhịp mạch, mức bão hoà oxy, nhịp điện tâm đồ (ECG) cơ bản và huyết áp.

Ở bộ phận tách 1012, dòng máu lấy ra từ bệnh nhân là động vật có vú 1002 được tách ra, với tế bào hồng cầu và các hợp phần tế bào khác chứa trong chất lỏng được dẫn hướng để đưa trở lại cơ thể. Trước khi đưa trở lại cơ thể, một hoặc nhiều cửa thường được chế tạo ở dòng này. Có thể có nhiều lý do khác nhau để loại bỏ các

tế bào tại vị trí này. Cửa này có thể được kết hợp với bộ phận tách huyết tương, nhưng các cửa cũng được chế tạo để loại bỏ các tế bào khác nhau, ngoài việc tách các tế bào máu, trong đó bao gồm các tế bào như tế bào gốc, tế bào T, tế bào B, tế bào NK, v.v.. Có nhiều phương pháp để giữ lại các tế bào khác nhau từ huyết tương để sử dụng hoặc đưa trở lại cơ thể, song công đoạn này có thể được kết hợp với, và tích hợp vào bộ phận tách huyết tương 1012.

Huyết tương từ bộ phận tách được dẫn động bởi bơm 1010 qua ít nhất một cột 1008. Như đã mô tả trên đây, cột 1008 chứa một hoặc nhiều thành phần có khả năng gắn kết chọn lọc hoặc loại bỏ chọn lọc gal-3 ra khỏi huyết tương. Ở định dạng cổ điển nhất, “cột” này là ống được lót bằng chất gắn kết được cố định về mặt vật lý trong đó, như kháng thể gắn kết với vách trong của ống nhờ tác nhân như sepharosa, song cũng đã biết rõ nhiều protein gắn kết với kháng thể khác nhau, tương thích với dòng huyết tương *in vitro* đi qua, bao gồm Protein A, Protein G, và Protein L. Các chất gắn kết khác như các hợp chất tích điện âm, nhựa, glycoprotein, v.v., có thể được sử dụng. Khi huyết tương đi qua ống, điều thiết yếu là nó phải ‘ngập trong’ các gốc gắn kết có khả năng loại bỏ chọn lọc một tỷ lệ phần trăm gal-3 nhất định ra khỏi huyết tương. Cột này có thể là cột bất kỳ đã biết, và trên thực tế, nó có thể không phải là “cột truyền thống” (như cột xoay), như đã trình bày trên đây, mà có thể là đường dẫn hở, trong đó gal-3 được gắn kết chọn lọc bởi các hạt cải biến, như hạt pectin có tính tương thích sinh học hoặc phân tử gắn kết với galectin, N-acetyl-lactosamin, hoặc pectin cải biến như pectin cam quýt. Các hạt này thường được cải biến để chứa thành phần nhằm tạo thuận lợi cho việc cố định và/hoặc loại bỏ chúng,

như hạt có khả năng hút bằng từ tính được gắn vào nhờ nam châm thích hợp. Không có giới hạn cụ thể đối với đặc tính của cột, miễn là nó phải có khả năng gắn kết chọn lọc với gal-3. Kích cỡ và số lượng cột có thể thay đổi, và lý tưởng nếu thiết bị theo sáng chế có thể chứa nhiều cột khác nhau tùy theo nhu cầu của bệnh nhân. Một cột có thể có tác dụng loại bỏ gal-3 có hoạt tính trong hệ tuần hoàn của bệnh nhân ở mức 10% hoặc lớn hơn, chẳng hạn. Mặc dù mười phần trăm có thể có tác dụng tạo ra hiệu quả trị liệu ở nhiều bệnh nhân, song ở một số bệnh nhân, điều đó còn phụ thuộc vào đặc tính của các tiêu chí lựa chọn, chẳng hạn bao gồm việc lựa chọn mức độ làm giảm viêm, hay trong trường hợp khác là mức độ ức chế sự lan truyền của bệnh ung thư đang di căn, thì mức độ loại bỏ cao hơn có thể là cần thiết. Theo khía cạnh này, thiết bị theo sáng chế có thể được chế tạo với nhiều cột 1008. Theo đó, việc sử dụng thiết bị này có thể là hữu hiệu để loại bỏ mười lăm phần trăm, hai mươi phần trăm, hoặc thậm chí cao hơn, có thể đến bốn mươi phần trăm gal-3 trong hệ tuần hoàn. Lượng gal-3 được loại bỏ chọn lọc bởi (các) cột 1008 được giới hạn một cách hữu hiệu bởi động lực học dòng chảy của hệ thống, ái lực gắn kết của các vật liệu, và nhu cầu của bệnh nhân. Các cột tái sinh có thể được bố trí song song với nhau để cái này có thể được tái sinh hoặc làm sạch và thiết bị này có thể chuyển giữa chúng một cách tự động ở các khoảng thể tích huyết tương nhất định. Các đặc tính kỹ thuật có liên quan thường dùng trong lĩnh vực tách huyết tương bao gồm các đường ống áp lực dùng cho máu toàn phần, huyết tương, và dùng cho các cột với mỗi cột có các bộ lọc áp lực và đường ống theo dõi áp lực. Cần có các bơm riêng rẽ dùng cho máu toàn phần, tiếp đó cho đường chảy huyết tương, rồi sau đó cho một số loại cột nhất định, như cột hấp phụ tái sinh kép, do chúng xối và làm sạch và chảy ngược và xuôi xen

kẽ, chúng cần có bơm riêng của chúng. Ngoài ra, bộ dò không khí, bộ dò mức độ rỉ máu, bộ dò độ dẫn điện, bộ phận làm ấm máu, túi/đường ống chất thải, v.v., và đường ống nạp dùng cho chất lỏng dùng để phục hồi cột, cũng thường được sử dụng. Ở đây, các bộ phận này được gọi chung là bộ phận hỗ trợ cột.

Sau khi xử lý huyết tương, kể cả việc loại bỏ chọn lọc gal-3, dòng huyết tương được phối hợp lại với dòng chứa các hợp phần tế bào (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu) và máu thu được sau khi phối hợp được đưa trở lại bệnh nhân. Thông thường, việc bổ sung một số thành phần bằng cách sử dụng huyết tương tổng hợp, albumin, các tế bào máu phụ trợ, và đôi khi là dung dịch nước muối, được dùng để tạo thuận lợi cho dòng máu được đưa trở lại cơ thể, các thành phần này được bổ sung vào qua các cửa nối với các ống của thiết bị. Cần theo dõi tốc độ và áp lực ở mức thông thường. Do đó, quá trình xử lý có thể diễn ra trong vài giờ khi bệnh nhân được nối với thiết bị này. Việc xử lý hữu hiệu phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau bao gồm các yếu tố thuộc về bệnh nhân và khả năng của chính thiết bị này. Đôi khi, quá trình xử lý có thể diễn ra với tần suất hơn một lần mỗi tuần, và trong các trường hợp cấp tính, là hơn một lần mỗi ngày. Nồng độ gal-3, cũng như nồng độ các chất khác mà bệnh nhân này cần dùng, được theo dõi, cả trong huyết tương/máu được đưa trở lại cơ thể, lẫn trong máu được lấy ra, để cho phép giám sát và làm cân bằng. Khi mức gal-3 có hoạt tính được làm giảm đến mức hữu ích, việc lấy máu được kết thúc, và tương tự khi đưa huyết tương/máu trở lại bệnh nhân, thì quá trình xử lý được kết thúc.

Fig.2 thể hiện “vòng huyết tương” của thiết bị theo sáng chế. Như được thể hiện, máu toàn phần đã lấy ra từ bệnh nhân được đưa vào ống 2000, sau khi bổ sung

chất chống đông máu vào. Như được thể hiện trên Fig.2, công đoạn tách máu/huyết tương diễn ra ở bộ phận tách 2012, tùy ý là bộ phận tách kiểu màng, trong đó các thành phần được phép đi qua tùy theo kích cỡ của chúng. Huyết tương được dẫn hướng theo chiều của các mũi tên như được thể hiện, trong khi các tế bào hồng cầu và các hợp phần tế bào khác tiếp tục đi qua ống 2000. Bộ phận chính của vòng huyết tương là “cột” 2008. Cột này không cần phải là cột truyền thống. Kỹ thuật lọc bằng bộ lọc sợi thủy tinh rỗng có thể được sử dụng rộng rãi. Sản phẩm đại diện của bộ lọc sợi thủy tinh rỗng là sản phẩm của công ty Calux của Trung Quốc sản xuất, song sản phẩm của nhiều nhà sản xuất khác cũng đã được biết rõ. Đặc điểm mới và khác biệt của “cột” này là khả năng loại bỏ chọn lọc gal-3 của nó.

Rõ ràng là bệnh nhân mà tình trạng bệnh lý có thể được cải thiện bằng cách tách huyết tương đều mong muốn thu được lợi ích điều trị bổ sung từ việc loại bỏ các chất hoặc tác nhân có hàm lượng gia tăng bất thường hoặc có khả năng gây hại tiềm tàng khác phát hiện được trong huyết tương, và do đó “cột” 2008 có thể được sử dụng với số lượng nhiều hơn một cột. Theo các phương án được ưu tiên, thiết bị theo sáng chế có thể được chế tạo với nhiều bộ lọc có thể xoay vào hoặc ra dưới dạng “catxet” (cassette). Các đích tiềm năng để loại bỏ đồng thời cùng với việc loại bỏ chọn lọc gal-3 có thể là các kim loại nặng (ví dụ thủy ngân), kháng thể như các kháng thể tự miễn nguy hiểm, thuốc diệt sinh vật gây hại và độc tố, các lipoprotein tỷ trọng thấp (low density lipoprotein – LDL), Lp-PLA-2, LP(a), cholesterol oxy hoá, LDL hoá, cytokine (ví dụ IL-6, IL-8), các globulin miễn dịch thuộc các loại khác nhau, bổ thể, CRP, TNF α , thụ thể của TNF α , TGF β , NFk β , yếu tố sinh trưởng như

VEGF, các hợp phần gây viêm khác như CRP, chất tạo tơ huyết, các protein gắn kết với kim loại nặng như ceruloplasmin đối với đồng, các galectin khác (cụ thể là galectin-1 và 9) và các thụ thể cytokine như thụ thể IL-2, thụ thể TNF- α , v.v.. Do đó, sáng chế đề xuất thiết bị có khả năng loại bỏ chọn lọc gal-3 ở đầu, giữa hoặc cuối vòng xử lý huyết tương, các hợp phần khác cũng có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng các cột đặc hiệu để loại bỏ chúng.

Như đã nêu, ngoài lợi ích loại bỏ gal-3, có lợi nếu thiết bị theo sáng chế có thể cung cấp khả năng bổ sung các chất khác nhau vào trước khi đưa máu trở lại bệnh nhân. Việc bổ sung các chất như đã mô tả trên đây, cũng như các dược chất khác, cũng được dự tính trong phạm vi của sáng chế. Để minh họa về một trường hợp cụ thể, cần thấy rõ rằng việc loại bỏ một lượng gal-3 nhất định trong hệ tuần hoàn có thể có tác dụng làm tăng hiệu lực của một số dược chất chống ung thư nhất định. Để tối đa hóa tác dụng làm tăng hiệu lực này, có lợi nếu dược chất có thể được bổ sung vào huyết tương hoặc dòng máu đã hợp nhất trước khi đưa trở lại bệnh nhân, theo đó, nó có thể được bổ sung vào tại thời điểm khi mức gal-3 ở bệnh nhân có khả năng đạt đến mức thấp nhất. Thiết bị theo phương án tối ưu được minh họa trên Fig.3, theo đó, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể so sánh thiết bị được thể hiện dưới dạng giản đồ trên hình vẽ này với phần mô tả trên đây. Máu lấy được từ bệnh nhân 3002 cũng chảy qua ống 3000 nơi chất chống đông máu được bổ sung vào để ngăn cản quá trình đông máu *ex vivo* cũng như quá trình đông máu sau đưa máu trở lại bệnh nhân. Chất chống đông máu được bổ sung vào ở bộ phận 3004, sau đó máu chảy qua bơm 3006 qua cửa 3016. Nhiều cửa 3016 được tạo ra ở các ống mà

qua đó máu, các tế bào hồng cầu và huyết tương chảy qua. Có ba cửa được minh hoạ trên hình vẽ này, song trên thực tế, thiết bị này có thể bao gồm nhiều cửa, miễn là thích hợp cho mục đích nêu trên, và thường có nhiều hơn ba cửa. Số cửa bằng sáu có thể là giá trị thực tế hơn, song các cửa này vừa có thể được sử dụng để lấy chất lỏng, và vừa có thể được sử dụng để bổ sung các thành phần vào như đã bàn luận trên đây. Theo các phương án được ưu tiên, các cửa được vận hành, kể cả để lấy chất lỏng và bổ sung các thành phần, nhờ hệ điều khiển thiết bị được tự động hoá, với các công đoạn được lựa chọn trước bởi người vận hành thiết bị, với khả năng vận hành bằng tay tùy chọn, nếu cần thiết. Có lợi nếu các cửa được chế tạo ở đường ống nơi máu của bệnh nhân được lấy ra, đường ống dùng cho huyết tương, đường ống dùng cho tế bào hồng cầu sau khi tách, và đường ống dùng cho máu đã hợp nhất trước khi đưa máu trở lại bệnh nhân, nhưng vị trí và cách lựa chọn các cửa sẽ thay đổi theo từng thiết bị.

Ngoài khả năng loại bỏ và bổ sung các thành phần khác nhau như đã bàn luận trên đây, thiết bị theo sáng chế còn cho phép sử dụng các bộ phận tách như bộ phận tách 3012 để ‘thu hồi’ nhiều loại tế bào khác nhau để xử lý hoặc sử dụng, như tế bào B, tế bào T, tiểu cầu, tế bào gốc và các tế bào tương tự. Nhiều tế bào trong số các tế bào này và phân đoạn của chúng có thể được lưu giữ để sau đó được dùng để điều trị cho bệnh nhân. Có lợi nếu các tế bào này có thể được lấy ra, được biến đổi và đưa trở lại bệnh nhân bởi cùng thiết bị, ví dụ tế bào lympho T hoặc tế bào lympho B đã xử lý có thể nhận biết các tế bào ung thư của một số loại ung thư đặc hiệu ở một bệnh nhân cụ thể, và tấn công chúng. Khi được đưa trở lại vào thiết bị này, mặc dù hàm lượng

gal-3 và các chất trung gian gây viêm khác đã được làm giảm, thì tác dụng chống ung thư có thể được gia tăng, trong khi tránh được các đáp ứng viêm nguy hiểm, và thường đe dọa mạng sống. Các liệu pháp tăng cường khác nhau, như liệu pháp sử dụng tế bào khối u trong hệ tuần hoàn (circulating tumor cell – CTC), là các liệu pháp có thể phát huy tác dụng tốt nhất nhờ loại thiết bị này. Trong số các ưu điểm khác nhau, thì ưu điểm đơn giản hoá việc lấy mẫu ở bệnh nhân, làm giảm khả năng gây nhiễm, và cải thiện khả năng theo dõi và điều khiển, có thể được tạo ra bằng cách sử dụng thiết bị này. Trong liệu pháp CTC, các tế bào khối u được loại bỏ ra khỏi huyết tương đã được tách ra ở bộ phận tách. Các tế bào này, là các tác nhân có khả năng gây thrombotic mạch có nguồn gốc từ khối u di căn, được biến đổi để mang các kháng thể và/hoặc virus, và được đưa trở lại cơ thể. Chúng trở thành các tế bào diệt có tính hướng đích một cách hữu hiệu mà cơ thể có khả năng nhận biết và không tấn công. Ngoài ra, chúng cũng có thể được sử dụng để tạo ra các kháng thể để sau đó được đưa trở lại cơ thể và tấn công bệnh ung thư bất kỳ ở bệnh nhân, hoặc các tế bào lympho thu hồi được từ bệnh nhân ung thư được làm nhạy đối với một số protein bề mặt màng nhất định đặc hiệu với các tế bào ung thư của bệnh nhân, và sau đó được đưa trở lại bệnh nhân. Việc thực hiện các thủ thuật này trong điều kiện đã làm giảm viêm sẽ giúp làm giảm các tác dụng phụ và có thể làm tăng hiệu lực của liệu pháp này.

Mỗi thiết bị tách huyết tương có thể được tối ưu hoá theo cách khác nhau, song thiết bị được minh hoạ trên Fig.3 bao gồm ba cột khác nhau 3008a, 3008b và 3008c. Các cột được này được thể hiện riêng rẽ. Trong khi một trong số các cột này

sẽ loại bỏ chọn lọc gal-3 như đã bàn luận trên đây, thì hai cột còn lại, theo thứ tự bất kỳ, có thể loại bỏ chọn lọc các hợp phần khác mà việc loại bỏ chúng có thể tạo ra lợi ích trị liệu. Mỗi cột trong số các cột 3008 này được bố trí các bộ phận hỗ trợ riêng của nó. Các bộ phận hỗ trợ có liên quan 3014 có thể được bố trí trên ống dẫn của thiết bị tách huyết tương. Như đã lưu ý trên đây, việc loại bỏ và bổ sung các yếu tố khác nhau, cũng như lấy mẫu, có thể được thực hiện ở hầu hết các thiết bị. Công đoạn này dễ được thực hiện nhất qua các bộ phận hỗ trợ riêng rẽ 3014, bộ phận này có thể được kết hợp với các cột 3008, hoặc được bố trí riêng rẽ, như được thể hiện trên Fig.3.

Việc theo dõi thiết bị có thể được thực hiện bởi người vận hành ở giao diện điều khiển 3018, như được thể hiện, giao diện này được truyền thông một cách hữu hiệu với các bộ phận và cửa như được mô tả trên đây. Việc truyền thông có thể này có thể được kiểm soát bằng mạch điện điện tử, theo cách tương tự với các thiết bị để thực hiện việc phẫu thuật như thiết bị DaVinci™, hoặc được điều khiển từ xa và được thực hiện qua phương tiện kết nối blue-tooth hoặc internet. Bộ điều khiển vi tính qua giao diện 3018, thường bao gồm màn hình hiển thị, mà có thể hiển thị nhiều dữ liệu thích hợp khác nhau, cho phép vận hành phần lớn thiết bị tách huyết tương theo sáng chế theo chương trình đã được lập trình trước, và sử dụng bộ phận báo động và các phương pháp tương tự để cảnh báo người vận hành về các trường hợp xuất hiện ngoài các thông số “bình thường”. Có lợi nếu thông qua bộ điều khiển động cơ trợ động, người vận hành, thông qua các thao tác đã được lập trình trước, hoặc một cách trực tiếp, có thể thực hiện được việc thay thế cột, biến đổi dòng, mở và đóng cửa, lấy

và bổ sung các thành phần, mà không cần đến người khác. Điều này không những làm giảm chi phí và thời gian xử lý, mà còn làm giảm độ phức tạp và hạn chế nguy cơ gây nhiễm.

Trong phần trên đây, nhiều phương án của sáng chế đã được mô tả chi tiết, song cần thấy rõ rằng các cải biến hoặc biến đổi có thể được tạo ra mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế được xác định trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Ngoài ra, cần hiểu rằng tất cả các ví dụ được đưa ra trong phần mô tả sáng chế, mặc dù đã minh họa nhiều phương án của sáng chế, chỉ là các ví dụ không mang tính giới hạn, do đó, chúng không được hiểu là làm giới hạn các khía cạnh khác nhau của sáng chế như đã mô tả.

Sáng chế này đề cập đến đối tượng được mô tả và yêu cầu bảo hộ trong các đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 13/629,932 nộp ngày 28/9/2012, và 14/141,509 nộp ngày 27/12/2013. Cả hai đơn nêu trên được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Nếu được pháp luật cho phép, chủ đơn yêu cầu được hưởng lợi ích từ ngày nộp đơn của hai đơn này.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả kết hợp tham chiếu các phương án nhất định của sáng chế, song nhiều cải biến, biến đổi, và thay đổi đối với các phương án đã được mô tả có thể được tạo ra mà không nằm ngoài bản chất và phạm vi của sáng chế, như được xác định trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Do đó, cần hiểu rằng phạm vi của sáng chế không chỉ giới hạn ở các phương án đã được mô tả, mà phạm vi đầy đủ của nó được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây, và các biến thể tương đương của nó.

YÊU CẦU BẢO HỘ**1. Thiết bị để tách huyết tương bao gồm:**

ống thứ nhất (2000) để máu được lấy từ bệnh nhân là động vật có vú được bơm chảy qua đó;

bộ phận tách (1012, 2012, 3012) nối thông chất lỏng với ống thứ nhất nêu trên, bộ phận tách này để tách các hợp phần tế bào của máu ra khỏi huyết tương;

bộ phận dạng cột (1008, 2008, 3008) nối thông chất lỏng với bộ phận tách nêu trên và cho huyết tương chảy qua đó, trong đó bộ phận dạng cột này được tạo kết cấu để loại bỏ chọn lọc galectin-3 ra khỏi huyết tương để tạo ra huyết tương đã được xử lý;

ống thứ hai (2014) nối thông chất lỏng với bộ phận dạng cột nêu trên và được tạo kết cấu để tiếp nhận huyết tương đã xử lý và kết hợp nó với các tế bào máu đã được tách trong bộ phận tách trước khi được đưa trở lại bệnh nhân;

trong đó ống thứ nhất và ống thứ hai tạo ra dòng chảy gần như liên tục của máu và huyết tương từ bệnh nhân và đưa trở lại bệnh nhân là động vật có vú; và khác biệt ở chỗ:

thiết bị này bao gồm ít nhất một bộ phận dạng cột (3008) bổ sung, được tạo kết cấu để loại bỏ hợp phần huyết tương mà không phải là galectin-3.

2. Thiết bị theo điểm 1, trong đó thiết bị này bao gồm ít nhất một cửa (3016) mà qua đó, chất trị liệu có thể được bổ sung vào huyết tương đã xử lý, máu đã được tách, hoặc cả hai loại này trước khi đưa trở lại bệnh nhân.
3. Thiết bị theo điểm 1, trong đó thiết bị này còn bao gồm bộ phận theo dõi (3018) để cho phép theo dõi và điều khiển quá trình tách huyết tương.
4. Thiết bị theo điểm 3, trong đó bộ phận theo dõi (3018) tạo ra khả năng điều khiển tự động bộ phận tách (3012) và bộ phận dạng cột (3008), và còn tạo ra khả năng theo dõi các chỉ số ở bệnh nhân được chọn từ nhóm bao gồm nhịp mạch, mức bão hoà oxy, nhịp điện tâm đồ (ECG) và huyết áp.
5. Thiết bị theo điểm 1, trong đó bộ phận tách (1012, 2012, 3012) bao gồm bộ phận tách ly tâm.
6. Thiết bị theo điểm 5, trong đó bộ phận tách ly tâm (1012, 2012, 3012) là bộ phận tách ly tâm dòng liên tục.
7. Thiết bị theo điểm 5, trong đó bộ phận tách (1012, 2012, 3012) là bộ phận tách dòng không liên tục.
8. Thiết bị theo điểm 1, trong đó bộ phận tách (1012, 2012, 3012) là bộ phận tách huyết tương kiểu màng.
9. Thiết bị theo điểm 1, trong đó thiết bị này còn bao gồm ít nhất một bơm (1006, 3006) để dẫn động các hợp phần tế bào qua ống nêu trên.

10. Thiết bị theo điểm 1, trong đó thiết bị này còn bao gồm ít nhất một cửa (3016) mà qua đó hợp phần máu được chọn từ nhóm bao gồm tế bào B, tế bào T, tiểu cầu, tế bào gốc và hỗn hợp của chúng có thể được thu hồi để làm biến đổi và sau đó được đưa trở lại bệnh nhân qua ống nêu trên.

11. Thiết bị theo điểm 1, trong đó bộ phận dạng cột (1008) bao gồm ống được tạo ra có phần bên trong, trong đó phần bên trong này chứa chế phẩm hỗ trợ chất sẽ gắn kết với galectin-3, và trong đó chất này được tìm thấy trên một vùng của ống mà huyết tương sẽ đi qua vùng đó trong khi sử dụng thiết bị này.

12. Thiết bị theo điểm 11, trong đó chất nêu trên bao gồm phối tử để gắn kết với galectin-3.

13. Thiết bị theo điểm 1, trong đó thiết bị này bao gồm bộ phận dạng cột (3008) để loại bỏ yếu tố hoại tử khối u α và bộ phận dạng cột (3008) để loại bỏ yếu tố tăng trưởng chuyển dạng β .

14. Thiết bị theo điểm 9, trong đó thiết bị này bao gồm cửa (1004, 3004) nằm phía trước bộ phận tách để bổ sung chất chống đông máu vào.

Fig.1

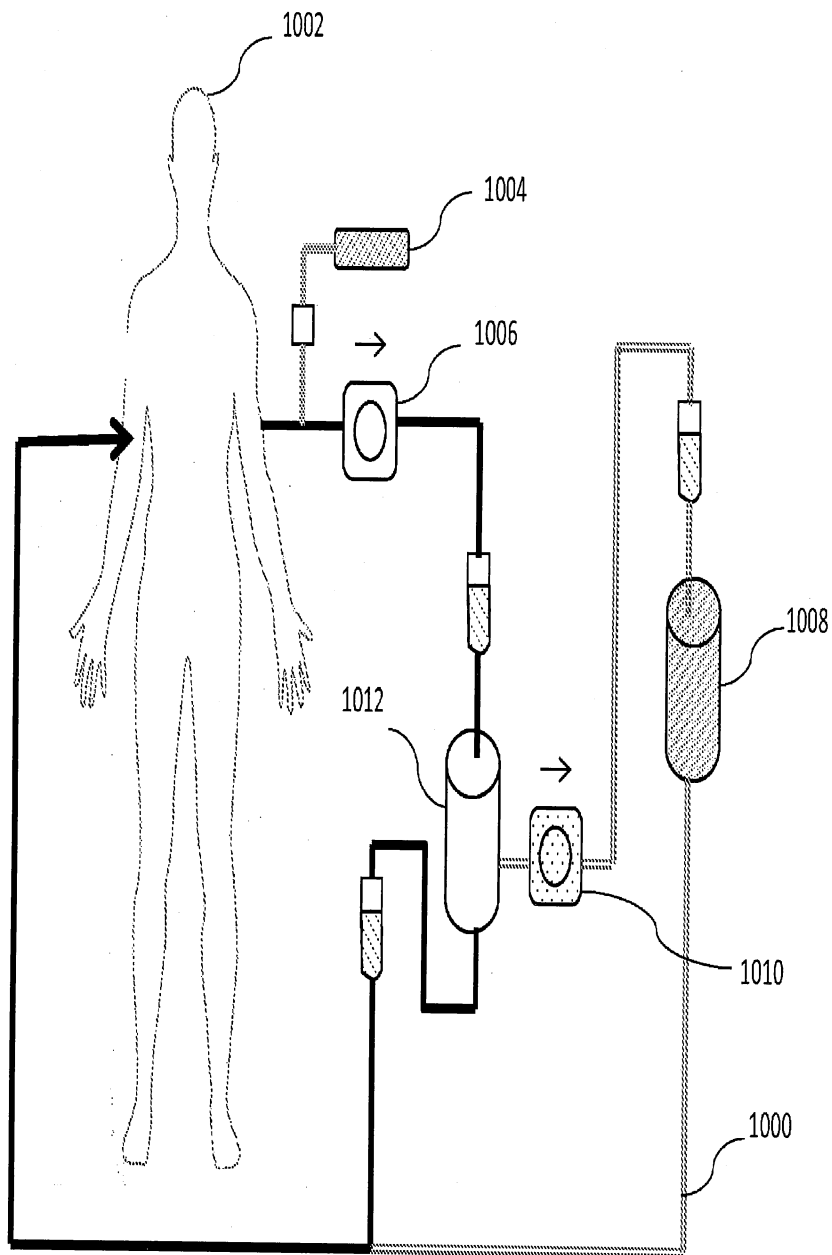


Fig.2

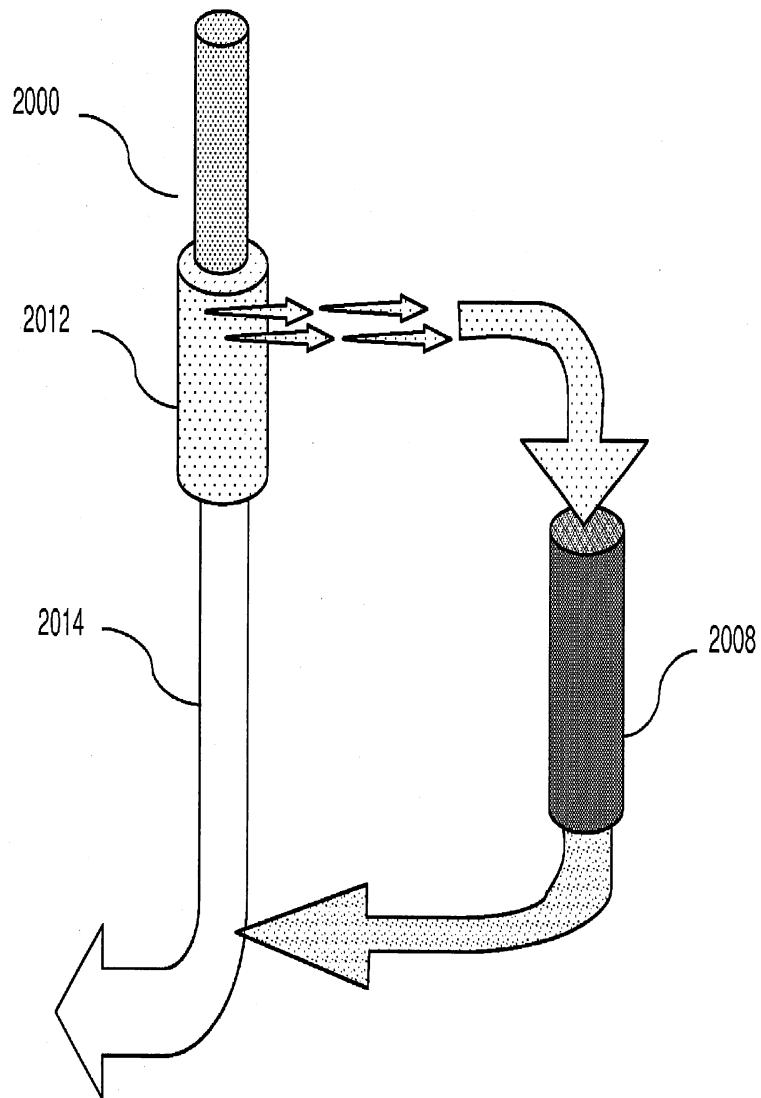


Fig.3

