

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C12N 7/04

C12N 7/06 C12N 13/00

C12M 3/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99803310.3

[43] 公开日 2001 年 4 月 18 日

[11] 公开号 CN 1292027A

[22] 申请日 1999.2.26 [21] 申请号 99803310.3

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

[30] 优先权

代理人 甘 玲

[32] 1998.2.26 [33] US [31] 60/076,019

[86] 国际申请 PCT/US99/04186 1999.2.26

[87] 国际公布 WO99/43790 英 1999.9.2

[85] 进入国家阶段日期 2000.8.25

[71] 申请人 海马舒尔公司

地址 美国马萨诸塞州

[72] 发明人 埃里克·K·李

权利要求书 4 页 说明书 9 页 附图页数 3 页

[54] 发明名称 照射生物液体的方法和装置

[57] 摘要

公开了一种照射含有光敏物质的液体的装置和方法，其包括一个表面和经间隙与该表面分开的滚轴。该间隙适宜于在其中容纳柔性容器。表面上的柔性容器与滚轴和表面接触以移动通过间隙。光源适宜于发射光线至间隙以照射液体，并当柔性容器移动通过间隙时与光敏物质反应。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 一种照射含有光敏物质的液体的装置，其中包括：
表面；
经间隙与该表面分开的滚轴，该间隙适宜于在其中容纳柔性容器，其中在所述表面上的所述柔性容器与所述滚轴接触并移动通过所述间隙；及
光源，适宜于发射光线至所述间隙以照射所述液体并当所述柔性容器移动通过所述间隙时与所述光敏物质反应。
2. 权利要求 1 的装置，其中所述滚轴转动，从而所述柔性容器移动通过所述间隙。
3. 权利要求 1 的装置，其中所述表面相对于所述滚轴移动，从而将所述柔性容器移动通过所述间隙。
4. 权利要求 1 的装置，其中在所述滚轴和所述表面之间的所述间隙被设定大小以使所述柔性容器中的光反应最佳化。
5. 权利要求 4 的装置，其中所述间隔是可以调节的。
6. 权利要求 5 的装置，其中所述光源位于所述滚轴内，并且所述滚轴包含透光的外表面。
7. 权利要求 6 的装置，其中所述表面包含一个反射表面。
8. 权利要求 5 的装置，其中所述表面是一种透光的介质。
9. 权利要求 5 的装置，其中所述表面包括一个支持滚轴。
10. 权利要求 9 的装置，其中所说的光源被安置在一个或多个所述滚轴和所述支持滚轴中。

11. 权利要求 1 的装置，进一步包括至少一个与所述滚轴并列和通过第二个间隙与所述表面分开的第二个滚轴，其中在所述表面上的所述柔性容器在穿过所述间隙和移动通过所述第二个间隙后接触所述第二个滚轴。
12. 权利要求 11 的装置，其中所述第二个间隙与所述第一个间隙相同。
13. 权利要求 9 的装置，进一步包括与所述滚轴并列的第二个滚轴和与所述支持滚轴并列的第二个支持滚轴，其中第二个滚轴和第二个支持滚轴经第二个间隙而分开，并且其中所述柔性容器在穿过所述滚轴和所述支持滚轴间的间隙后接触到所述第二个滚轴和第二个支持滚轴。
14. 权利要求 1 的装置，其中所述液体包括生物液体。
15. 权利要求 1 的装置，其中所述生物液体包括血液。
16. 权利要求 1 的装置，其中所述柔性容器包括血袋。
17. 权利要求 1 的装置，其中当移动所述柔性容器通过所述间隙时，至少所述表面被安装成往复移动。
18. 权利要求 1 的装置，其中当移动所述柔性容器通过所述间隙时，至少所述滚轴被安装成往复移动。
19. 权利要求 1 的装置，其中所述滚轴包含温度控制介质。
20. 权利要求 19 的装置，其中温度控制外套包围所述滚轴并封入有所述的温度控制介质。
21. 一种诱导柔性容器内液体中光敏物质的光反应的方法，包括：

将所述柔性容器放置在滚轴和表面之间的间隙里；

将所述容器经挤压所述容器通过所述间隙而在滚轴和表面间移动；及

随着所述容器移动和被挤压通过所述间隙，通过直接光照间隙而照射所述容器内的液体，从而诱导所述容器内所述液体中的所述光敏物质的所述光反应。

22. 权利要求 21 的方法，进一步地包括使由滚轴和表面中的至少一个部件往复移动。

23. 权利要求 21 的方法，其中所述液体包括生物液体。

24. 权利要求 23 的方法，其中所述生物液体包括血液。

25. 权利要求 21 的方法，进一步地包括设定所述滚轴和所述表面间的间隙的大小以使所述柔性容器内光反应最佳化。

26. 权利要求 25 的方法，进一步地包括调节所述间隙。

27. 权利要求 21 的方法，其中所述照射步骤包括从位于所述滚轴内的光源辐照光，并且所述滚轴包含透光的外部介质。

28. 权利要求 21 的方法，其中所述表面包括反射介质。

29. 权利要求 21 的方法，其中所述表面包括支持滚轴。

30. 权利要求 29 的方法，其中所述光源位于一个或更多的所述滚轴和所述支持滚轴上。

31. 权利要求 21 的方法，进一步地包括移动所述容器通过与所述滚轴并列的第二个滚轴和邻近的所述表面之间的第二个间隙，其中所述柔性容器在穿过所述间隙后接触到所述第二个滚轴并移动通过所述第二个间隙。

32. 权利要求 29 的方法，进一步地包括移动所述容器通过第二个滚轴和第二个支持滚轴之间的第二个间隙，其中所述第二个滚轴与所述滚轴并列，并且所述柔性容器在穿过所述滚轴和所述支持滚轴之间的间隙后接触到所述第二个滚轴和第二个支持滚轴。

33. 权利要求 21 的方法，进一步地包括控制移动的所述容器的温度。

34. 权利要求 33 的方法，其中所述滚轴含有温度控制介质。

说 明 书

照射生物液体的方法和装置

优先权信息

本申请要求在 1998 年 2 月 26 日提交的序列号为 No. 60/076,019 的优先权，并在此全文引入作为参考。

发明领域

本发明一般地涉及一种照射液体的方法和装置。更具体地，本发明涉及一种提高照射含有用于灭活病原体或类似物质的光敏物质的生物液体，如血液的效率和均一性的方法和装置。

发明背景

近些年人们对灭活血液和血液产品里的病毒如乙型肝炎病毒 (HBV)、丙型肝炎病毒 (HCV)、3 型人噬 T 淋巴细胞逆转录病毒 (HTLV)、人免疫缺陷病毒 (HIV) 和淋巴结病相关病毒 (LAV) 表现极大的兴趣。目前，灭活血液和血液成分里这些病毒的方法包括 (1) 用化学消毒剂如甲醛处理 (见美国专利 4,833,165); (2) 用光敏剂处理。例如，美国专利 5,232,844 描述了酞菁的应用；美国专利 5,041,078 描述了亮蓝的应用；美国专利 4,169,204, 4,294,822, 4,328,239 和 4,727,027 描述了各种呋喃并香豆素 (补骨脂素) 和其类似物的应用，Merudelo 等 [Proc. Nat. Acad. Sci. U.S. 85, 5230-5234(1988)] 叙述了金丝桃素的应用；Lambrecht 等 [Vox Sang. 60, 207-213(1991)] 叙述了酚噻嗪染料 (美蓝和甲苯胺蓝) 的应用；并且美国专利 4,915,683 叙述了使用步花菁染料来灭活病毒。根据这些方法，在血液或血液成分里加入一种外源性的光敏剂，然后用适当

波长的光照射溶液来灭活病毒。

酞菁染料是与核酸结合的光化学物质。在适合的活化条件下如长波紫外线（UV）照射，酞菁染料被认为与病毒的 DNA 和 RNA 链交联，因此不能解螺旋和复制。它们也能与膜结构反应并且它们引起来源于分子氧的杀病毒氧基团的产生。酞菁染料的这些特征成为病毒灭活作用和某些光化学治疗的基础。[见 PCT 申请 WO91/03999。]

补骨脂素在某些方面类似于酞菁，因为使用长波 UV 照射的活化交联病毒中的 DNA 和 RNA 链，从而不能解螺旋和复制。[见 Anderson 和 Voorhees, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 20,235-57(1980).] 最近，补骨脂素被成功地用于灭活血源性病毒。[见 Rai, S.等“对使用溴化的补骨脂素、萘和蒽的病毒灭活中的显著改进”。*Photochem. and Photobiol(光化学和光生物学)* 58; 59-65(1993).] 补骨脂素与 DNA 的相互作用机制已被广泛地研究和评论。通过疏水作用，在补骨脂素和双链 DNA 的两个碱基之间形成了一种初步的嵌入复合物。随后暴露于 UV-A 照射引起补骨脂素的呋喃并香豆素结构和核酸的一个或两个碱基之间（各自地形成单和双功能加合物）的光结合作用 (photoconjugation)。嘧啶碱基，特别是胸腺嘧啶，已被证明是这些反应的参与者。随后，单功能加合物可能吸收一个光子，与 DNA 互补链的第二个碱基反应形成共价交联物。[见 Andersonhe 和 Voorhees 所引用的书的第 240 页]

随着光敏剂使用的增加，结果表明这些试剂的效果依赖于对含有这些试剂的液体的均匀照射。然而，本领域中现有的方法和装置由于考虑这个原因和对于照射光敏剂的其它因素而没有使用这种方法。现有技术的教导不能充分地控制光源的散射，当照射不透明的物质（如红细胞）和密封的血液系统的完整性不能保证的开放系统时不能充分地控制消光。而且，多种病原体灭活试剂如酞菁染料、

美蓝、补骨脂素 2 金丝桃素等被通过紫外、可见和红外波长的光源最好地激活。例如，依赖于希望照射的血液产品的类型，由于消光因素，照射量的变化必须是根据亮度输出和液体成分之间的光路长度可调节的。在没有会损害细胞的过度照射情况下，越不透明的红细胞需要在它们之间有足够的窄的间隙使位于光路末端的红细胞接收到与位于光路起始端的红细胞相类似的光量。不同地，血小板浓缩物和血浆能用更长光路长度充足且均匀地照射，因为它们比血细胞透明。

现有技术的缺陷主要归因于未能认识到离光源最近的液体成分与更远的那些之间的光路长度对适当和有效地照射含有光敏剂的液体是关键的。此外，在本领域中照射液体产品的传统方法在辐射期间里不能提供混合。这样，不均匀的照射是很可能的问题，并且为达到遍及液体产品的激活的目标水平的过量照射的倾向经常发生。

需要控制照射液体的有效光路长度。进一步需要提高生物液体暴露于照射的效率和均一性。仍进一步需要降低血液成分由于过度照射的潜在副作用。这些将在下文里进行更详细地叙述，本发明的方法和装置满足这些需要并克服了现有技术的缺点。

发明概述

本发明包括一种用于照射其中含有光敏物质的液体并包含一个表面的装置。一个滚轴经一个间隙与表面分开，该间隙用于放置一种柔性容器。这个在表面上的柔性容器与滚轴接触并在间隙中移动。光源用于发射光到间隙来照射液体，并且当柔性容器在间隙中移动时与其中的光敏物质起反应。

本发明的另一特征涉及于滚轴并列的第二个滚轴，它经第二个间隙与表面分开。在这种情况下，表面的柔性容器在通过间隙后接触第二个滚轴，移动通过第二个间隙来进一步照射这种液体，如果

需要，允许用不同波长连续照射并利于感兴趣的光化学物质/血液成分的结合。

本发明的另一个特征涉及与滚轴并列的第二个滚轴和与支持滚轴并列的第二个支持滚轴。第二个滚轴和第二个支持滚轴通过第二个间隙分开，柔性容器在穿过滚轴和支持滚轴之间的间隙后接触第二个滚轴和支持滚轴，以进一步照射这种液体。

本发明也提供了一种诱导柔性容器中液体里光敏物质光反应的方法，包括在将柔性容器放置在滚轴和表面之间的轮廓分明的间隙内；通过挤压容器使位于滚轴和表面间的容器移动通过间隙；随着容器移动和挤压通过间隙，通过将光直接对着间隙来照射容器里的液体，而引起容器中液体里的光敏物质的光反应。

本发明的另一个特征包括将容器移动通过于滚轴并列的第二个滚轴和表面之间的第二个间隙，其中柔性容器在通过间隙和移动通过第二个间隙后接触第二个滚轴。

根据下文，本发明的优点是提供一个用于照射液体，如生物液体或血液，以照射其中的光敏物质的可调节光路长度。

本发明的另一个优点涉及用于移动和照射柔性容器如血袋内液体的多个位点和部分，并提供液体对照射光源的有效和均一性照射。

本发明的另一个优点涉及在不危及密闭系统时提供充分的混合，不象外部泵循环和计划成为照射室的特异窄管室。而且，混合可以通过重复正向和反向或交互移动液体容器如血袋来提高，尤其是照射不透明的液体如红细胞等。

本发明进一步优点包括利用常规的生物液体或血液收集容器、系统和方法。在这种情况下，收集液体的完整性和无菌性受损害的可能性较小。利用常规方法也降低了实施本发明的成本并简化了使用。

附图简述

本发明的其它特征和优点将在参考附图并结合下列叙述时更加清楚，附图解释了本发明的几个实施方案。

图 1 为随着柔性容器开始移动经过远离表面的滚轴，根据本发明的装置的具体实施方案的侧视图。

图 2 为 图 1 所示的具体实施方案的另一个侧视图，其中容器进一步移动经过间隙。

图 3 为 图 1 所示的具体实施方案的另一个侧视图，其中容器几乎完全移动经过表面。

图 4 为本发明另一个具体实施方案的侧视图，描述了容器正经过滚轴和表面之间空隙，其中该表面有光透射特点，并如所示，另一个滚轴和另一个表面位于第一个滚轴和第一个表面的下面。

图 5 为根据本发明的另一个具体实施方案的侧视图，其中描述了当袋子向与第一个滚轴并列的第二个滚轴移动时，袋子移动经过滚轴和表面间的间隙。

图 6 为根据本发明的另一个具体实施方案，其中当袋子向与第一个滚轴并列并与第二个支持滚轴相邻的第二个滚轴移动时，袋子移动经过第一个滚轴和一个支持滚轴间的空隙。

图 7 为图 2 所示的本发明缩小的顶视图。

图 8 为沿图 7 中的线 8-8 所取部分放大的侧视图，描述了本发明滚轴的另一个具体实施方案，这里包括一种温度控制外套 (jacket) 和控制介质。

图 9 为根据本发明特征的滚轴的另一个具体实施方案的侧视图。

图 10 为根据本发明特征的滚轴的另一个实施方案的侧视图。

优选实施方案的详细描述

参照附图，附图中显示了用来照射含有通常存在于液体或生物液体中的光敏物质的液体 12 的装置 10 (如前所述)。这种装置包括支持柔性容器 22 的表面 16。容器 22 装有液体 12。当液体 12 包含生物液体特别是血液时，可以获得极好的结果。进一步地，当柔性容器 22 包含有用来装贮血液的血袋，尤其是在本领域中已知和使用的标准型血袋，其中液体或生物液体通过常规的系统和方法采集和储存时，也可以获得极好的结果。

滚轴 18 经间隙 20 与表面 16 分开。滚轴 18 提供一个用于发射光到间隙来照射液体并与其中的光敏物质反应的照射或光源 24。滚轴和表面相互之间定位以便柔性容器能被移动穿过间隙 20。

固定滚轴并固定表面，其中滚轴的转动使袋子移动通过该间隙。另一方面，将滚轴固定，而表面可根据滚轴进行移动，由此表面的运动和/或滚轴的转动移动袋子通过间隙。另一方面，将表面固定和滚轴可以旋转地、水平地和垂直地相对其移动，其中滚轴在容器上滚过以移动容器通过间隙。滚轴和/或表面能可逆地经手动地或自动地后退通过间隙来运送容器，如果需要，可重复进行。进一步地，如附图中显示的本发明的另一个实施方案包括一个成型的滚轴，这样滚轴实质上不是圆的并不必转动 (如图 9)。另一方面，如下文将要讨论的，光源不必安装在滚轴 18 的内部。此外，按照需要，表面和/或滚轴可以以交互的方式运动来提高液体内容物的混合和/或重复光的经过。另外，它们可以通过其它方式来移动袋子通过间隙，其中当容器从一端至另一端移动通过间隙时，它将提供足够完全的光照射容器内容物和液体内容物的混合。

如附图一般性地显示，根据本发明的具体实施方案，光源能被安装在滚轴的内部。另外，滚轴可有一个可透光的外表面 26，其中光可从光源穿过可透光的外表面并到达柔性容器。可选择地，在本发明的另一个具体实施方案中，光源能被安装在其他地方而非滚轴

内。然后，当滚轴和/或表面有可透光的特点时，光将通过滚轴和/或表面传送到装满液体的柔性容器中。

依赖于所使用的光敏物质以及需要照射的内含物的性质，光源 24 可发射各种波长的光，包括紫外、可见和红外区的光。另外，应当理解这种装置能够应用其它形式的照射，因为有用的光化学反应能被确定。而且，当在光化学基础上用于红细胞病原体的灭活时，本发明也获得了极好的结果。

滚轴包括的另一个特点是温度控制手段，见图 8。例如，容器 22 的温度至少可以部分通过如下来控制，即提供具有温度控制外套（jacket）44 的滚轴，优选包括容易导热的耐用的薄的部件，并封入有温度控制介质 46 如气体或液体。情况可能是这样，当柔性容器移动通过间隙或第二个间隙时，这两种部分一起作为热传递介质以加热或冷却柔性容器。

本发明的另一个方面是间隙 20 能够被调整。当间隙 20 的大小被定为最适合柔性容器中光反应和柔性容器移动通过间隙 20 的移动速率时，获得了极好的结果。一致地，间隙和照射时间决定了使用总的光剂量。按照上面讨论的，光源和柔性容器之间的理想距离也依赖于其它因素，如液体中光敏物质、使用光的波长、光的强度和受光反应影响血液内容物（血小板对红细胞对血浆，等）。相应地，本领域中一些已知的方法能用来提供可调节的间隙，其中滚轴能选择性地对应表面（或如本文所述的支持轴）来定位。优选地，由于它移动通过空隙或第二个空隙以确定需要从容器的前面到后侧照射液体内容物的光路长度，因此，光反应通过定位滚轴的位置来挤压容器达到最佳化。

在本发明的另一个具体实施方案中，表面可能有多种特点。特别地，表面可含有反射的特点，其中通过有柔性的容器及其中的液体的光被从反射表面反射进柔性容器和液体内。另一方面，表面 16

可具有光透射特点。例如，参考图 4，显示了这个具体的实施方案的应用，由此多个容器可被移动通过多个间隙，其中在与另一个滚轴邻近的表面上移动的容器获得从顶部至底部的照射的优点。

本发明的另一个实施方案包括含有支持滚轴 32 的表面 16。在这种的方式下，滚轴 18 和/或支持滚轴 32 可以转动来移动容器 22 通过间隙 20。另一方面，根据图 6，当第二个滚轴 34 与和第二个支持滚轴 40 邻近的第一个滚轴并列时，本发明获得进一步极好的结果。第二个滚轴 34 从第二个支持滚轴与第二个间隙 36 分开。第二个滚轴和第二个支持滚轴与该滚轴和该支持滚轴结合能提供额外的照射和容器的移动。支持滚轴 32、第二个滚轴 34 和第二个支持滚轴 40 通常象滚轴 18 一样构建。这些滚轴间的不同通常本质上是相对于本发明其它部件的位置和功能。然而，如果需要，滚轴间的不同是可以存在的。

在本发明的另一个具体方案中，参见图 5，第二个滚轴 34 与滚轴 18 并列。第二个滚轴经第二个间隙 36 与表面 16 隔开。在这种方式下，容器 22 能移动通过间隙 20 并随后通过第二个间隙 36，以进一步地照射和混合其中的内容物。

这种设备通过将柔性容器放在滚轴 18 和表面 16 之间的间隙 20 里而使用。其次，容器在滚轴和表面间穿过间隙而移动。当通过挤压容器穿过间隙 20 时，能得到极好的结果。然而，其它移动容器通过间隙的方法也能使用，本发明要求专利保护的特点将被使用。这个方法的其他步骤包括当容器移动通过间隙时照射容器内的液体。在这种情况下，光直接照射间隙，从而诱导液体内光敏物质的光反应。

这个方法的其他具体实施方案（通常见图 5）进一步包括移动容器通过第二个滚轴 34 和与其并列的滚轴 18 之间的第二个间隙 36。第二个滚轴与表面 16 分开，其中有柔性的容器在穿过第一个间隙后

接触第二个滚轴，并移动过第二个间隙。当第二个间隙和第一个间隙的大小相等时，能获得极好的结果。

在这个方法的另一个具体实施方案（通常见图 6）中，照射容器 22 可以通过将容器移动通过位于第二个滚轴 34 和第二个支持滚轴 40 间的第二个间隙 36 进一步地提高。第二个滚轴和第二个支持滚轴一起分别与滚轴和支持滚轴并列，其中柔性容器在穿过第一和第二个滚轴间的空隙后接触到第二个滚轴和第二个支持滚轴。当移动包括往复移动一个或更多的表面和滚轴时，获得了极好的结果，因为容器被移动通过间隙。如所需的，这增强了液体的混合和重复照射。

由于为了不同的目的在上面的发明中可能实施多种可能的具体实施方案，并且在上面提供的具体实施方案和方法中可进行各种变化，应理解这里提供的和附图显示的全部内容将是解释、说明性的而非限制性的。

说 明 书 附 图

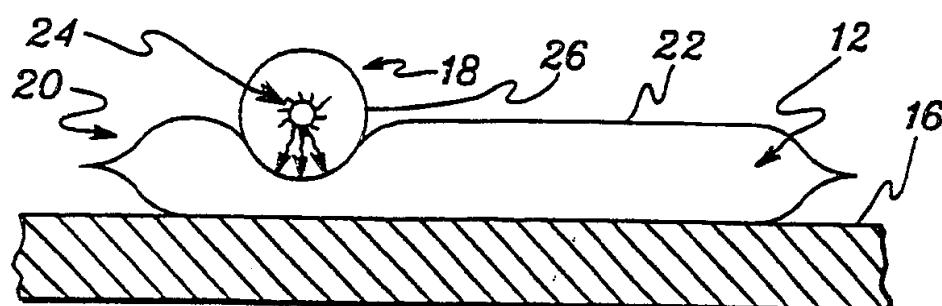


图 1

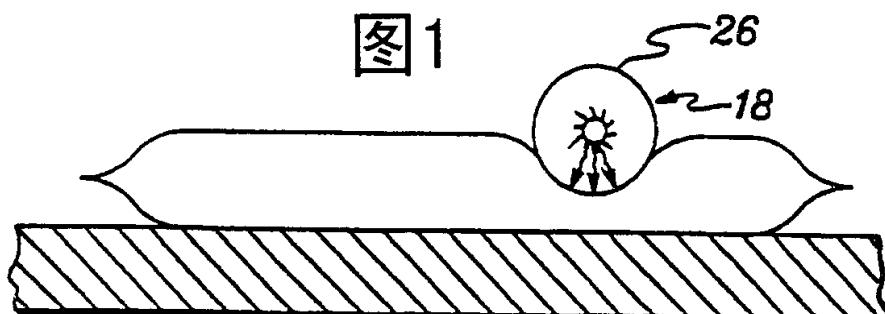


图 2

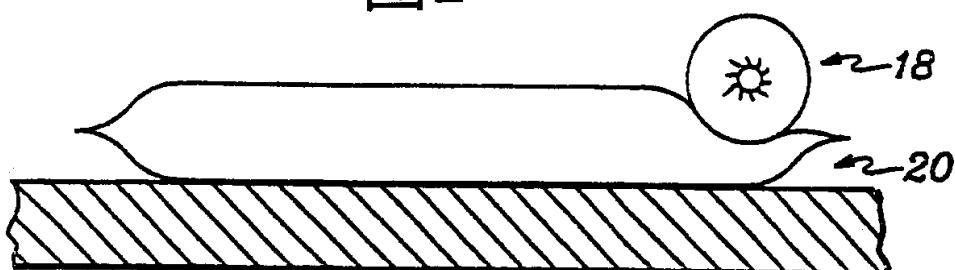


图 3

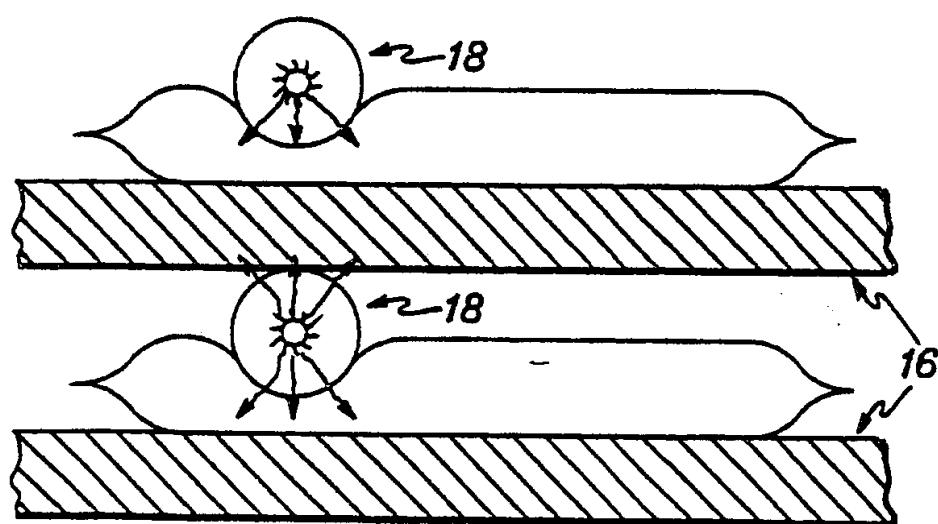


图 4

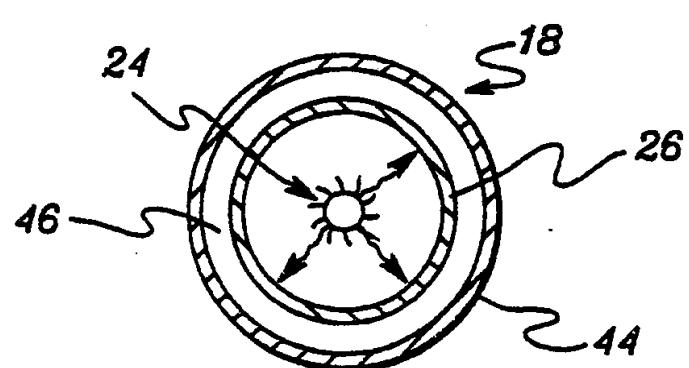
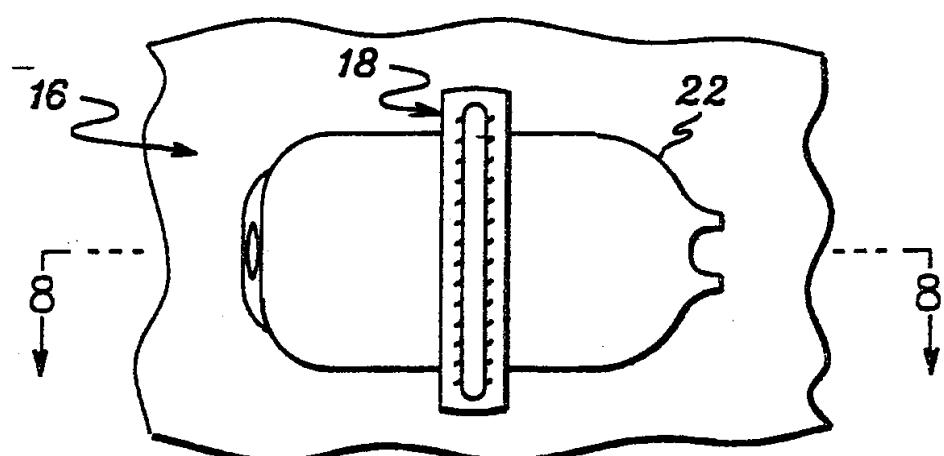
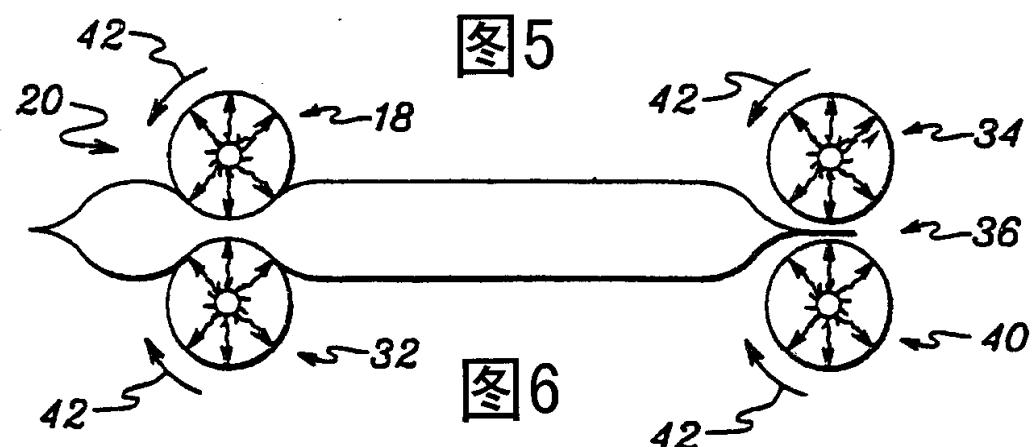
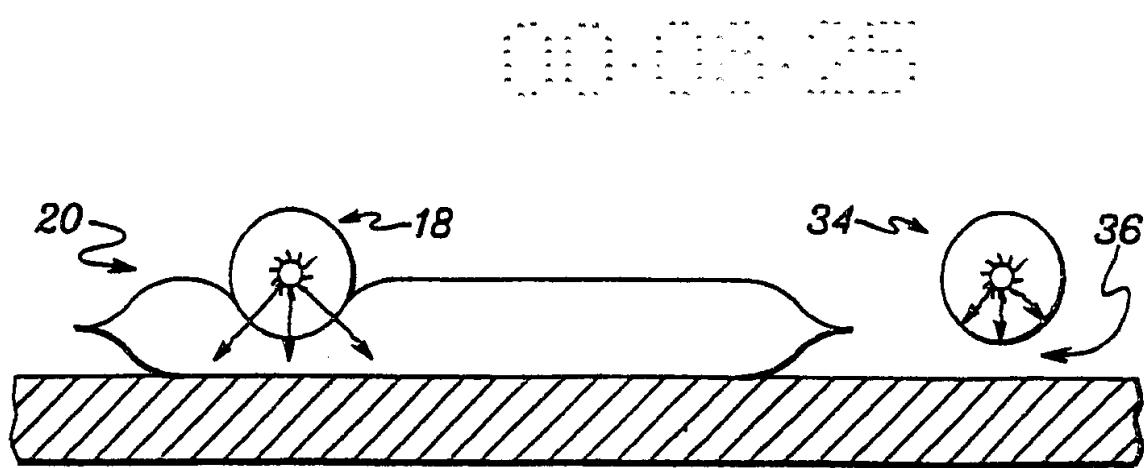


図8

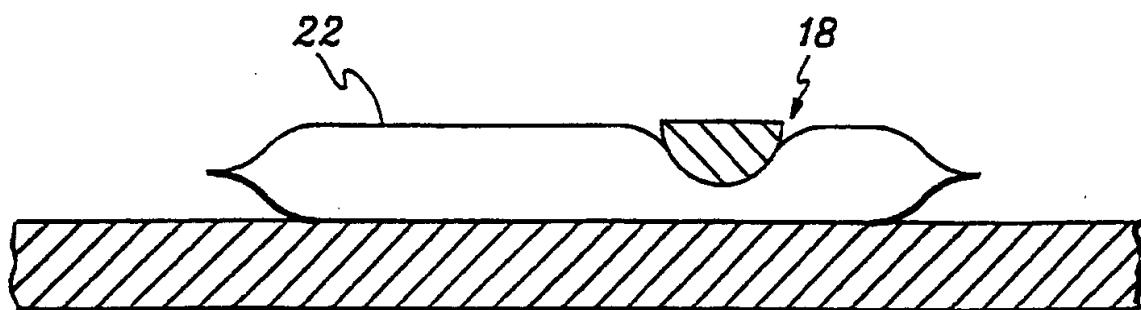


图9

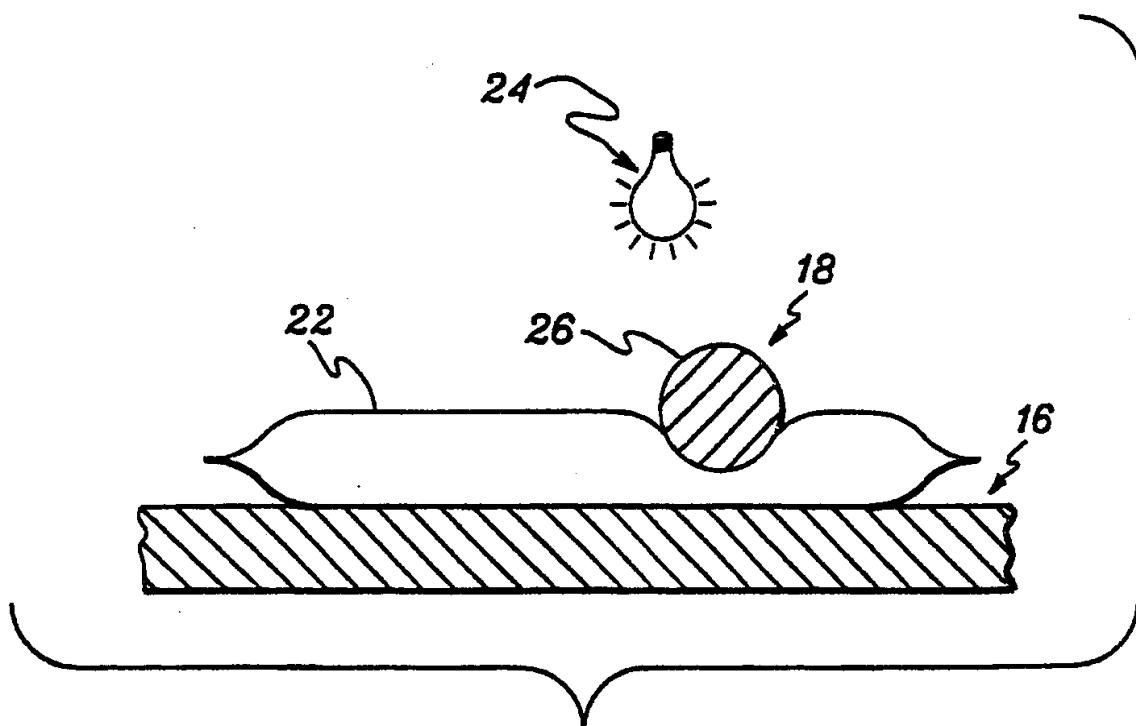


图10