

公告本

申請日期	88 2 23
案 號	8810 2604
類 別	A61N 5/66

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

436303

發明專利說明書

一、發明名稱	中 文	一種用於紫外線照射生物液體之方法及裝置
	英 文	A Method and Apparatus for use in the UV-irradiation of a Biological Fluid
二、發明人	姓 名	1. 彥 大衛 卡夢隆 2. 安 卓 甘 3. 敦 肯 史蒂芬 派伯 4. 雪 莉 林恩 馬克多納
	國 籍	英 國
三、申請人	住、居所	1. 英國 DD4 7EH 敦迪, 馬克納伯街 10 號 2. 英國 DD8 2QF 安古斯, 雷特罕, 基克登屋 3. 英國 EH9 1AS 愛丁堡, 提爾雷斯坦路 108 號 4. 英國 TD1 3PH 塞爾基克郡, 加拉斯席爾, 桑得蘭農莊 3 號
	姓 名 (名稱)	1. 共同服務代理公司 2. 伊阿托斯有限公司
三、申請人	國 籍	英 國
	住、居所 (事務所)	1. 英國 EH5 3SE 愛丁堡, 南崔妮堤路, 崔妮堤公園屋 2. 英國 EH1 2EN 愛丁堡, 特雷絲城堡 20 號, 薩堤爾廣場
三、申請人	代 表 人 姓 名	1. 安古斯 馬克米連 道格拉斯 2. 大衛 麥克弗 蒙瓦特

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

436303

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

台灣為
第一申
請國

國(地區) 申請專利, 申請日期：

案號：

☐有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(/)

本發明係關於一種用於紫外線照射高光密度的生物液體之方法及裝置，例如那些於飲料工業包括乳製業、蒸餾及釀造業，以及水處理工業包括污水工程及純化業，特別是使微生物及淋巴細胞以及類似物去活性，包括病毒、黴菌、酵母菌及其他可發現於人類或非人類的血液及得自血液的產物，以及許多其他體液，舉例而言，由轉殖動物而來的乳汁，以及製造用於取代任何這類體液或其成份的替代物之人造液體中之生物。

習知使生物液體中淋巴細胞去活性是藉由施用免疫抑制性藥物於患者中來達到。但是，這種步驟含有對於患者嚴重的危險性，因為這類藥物有許多不良及通常嚴重的副作用，雖然體外治療血液的多種不同步驟已在先前被提出，但是此等步驟並未對淋巴細胞群產生完全之滅活作用，且／或使用相當不方便、昂貴及／或不實際的裝置來操作。

在感染微生物例如細菌及病毒之情況，許多處理方法已被提出，舉例而言，包括在高溫度下延長培養時間以及以微波照射，這些處理方法通常相當緩慢(數小時至甚至數天)，且一般需要相當昂貴的裝置以及有嚴格之設備的操作者所遵循的安全注意事項。

另外已發現紫外線照射及使用化學添加物例如光感劑如呋喃芳香豆素(furocoumarins)之組合可用於增加照射步驟之有效性(以 $\log_{10}$ 殺死值來代表)。此類型方法的典型實例可見於 WO 94 / 28120 (MARGOLIS-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(2)

NUNNO) 以及 WO 95 / 3 2 7 3 2 (PARKKINEN) 中

已提出加入光感性化學品例如呋喃芳香豆素於生物液體中，以使得達成有效能量由紫外線來源轉移至目標微生物，藉此殺死或使微生物失活，而不須可能對生物液體中的成份有害之過量的照射劑量。在更詳細之微生物中，病毒及生物液體的其他感染物可藉由加入光感劑於液體中而使得光動力學上失去活性，然後可被照射。光感劑可藉著例如一電子轉移反應，使得由照射得到的能量轉移至微生物中。第二種藉由光感性化合物(最常為核酸存在下)去活性之模式，係在於光感性化合物在照射下與核酸殘基反應，一般為 DNA 中之鳥糞嘌呤，此反應會使核酸殘基去活化，並因此使微生物去活性。

雖然加入化學品於生物液體中具有在照射後化學品及／或其分解的產物仍存在於生物液體中之缺點，一般而言，此由於化學品及／或其等的分解產物為生物液體感染之來源，因此為所不欲的。此外，化學品本身可為相當昂貴且需要額外加入它們於生物液體的步驟，其可為耗時，並因而在人力工時上成本高且也帶來有效處理生物液體之潛在的錯誤來源。為了除去或使化學品及／或其等分解產物去活性，須要在處理方法以及其處理生物液體的裝置中提供一或多個額外步驟，其明顯地有成本問題。

生物液體暴露於紫外線可導致對生物液體中多種成份的損害，舉例來說，酵素及其他功能性蛋白質。因此，若

五、發明說明(3)

是要避免液體中成份的損害，則紫外線來源應不可太強且也無可將該液體暴露於紫外線下太久。

為確保實質上所有的液體接受足夠劑量的照射，已發現在照射期間劇烈混合將被處理的液體會增加照射方法的效率。配有一極度有效的混合器之裝置係敘述於申請人的專利GB 2, 200, 020 B中，GB 2, 200, 020 B之裝置係敘述一種特別具有穩定流動混合裝置，其在照射時使用裝置重覆分離及混合生物液體，GB 2, 200, 020 B的主要裝置具有多個窄口徑(=2毫米)的通道(參見第5頁，第16至19行)，使用該裝置使生物液體流過通道。這些窄通道確保生物液體藉由使生物液體靠近該裝置的紫外線照射透明壁(即在少於1毫米之距離)而接受足夠劑量的紫外線照射，生物液體必須靠近該等壁，因為許多生物液體對紫外線照射有相當高之吸收度，特別是具有高OD值的液體，例如血液以及幾乎透明但具相當高OD值之液體，舉例來說，具有OD₂₈₀值為2.4·5之人類血清白蛋白(HSA)，一般具有OD₂₅₀值為50至60之血漿，以及可具有OD₂₈₀值為200或以上之不同免疫γ球蛋白(IgG)，其表示照射很難完全穿透生物液體內。在特定點生物液體中紫外線照射的強度係與該點至紫外線照射來源的距離之反面積成一比例，因為在使用GB 2, 200, 020 B中敘述的裝置時生物液體係通過窄口徑的通道之故。一裝置如GB 2, 200, 020 B中所敘述的主要裝置，其一個限制是由於通

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

說明(4)

過這類窄口徑的通道，生物液體會受到由照射來源而來的熱損害，其加熱該裝置之壁而使得生物液體的主要成份受損，例如蛋白質、紅血球細胞以及其他。熱損害係為不欲的，且為使用更強照射源以及其等接近將被處理的液體處之限制因素。為減少熱損害，裝置的照射室可被冷卻，舉例而言，藉由空氣冷卻，使用如GB 2, 200, 020 B的實例1所述的風扇。然而，由於具相當低的流速（如130毫升/分鐘至1200毫升/分鐘），生物液體與裝置的壁接觸或極為接近一段相當長的時間，其導致熱損害相對更高的危險性。

本發明的一個目標在於提供處理生物液體來殺死或使微生物及其類似物滅活之方法及裝置，以避免或減少至少一種上述的缺點。

現在已令人驚訝地發現，以相當高吸收度——一般為1至200範圍的OD₂₈₀值之有效殺死或滅活液體中微生物，可有效地在一流通系統中以一種使滅活最大化及限制損害之方式來有效地控制。更特別地，吾人已發現微生物滅活的速率——稱為log殺死值，可有效地藉由使用一所形成及裝設的穩定混合器系統，來控制於在相當大的直徑通道流通紫外線照射系統中之這類液體，以提供在一照射區域內劇烈的液體流動混合，其中在該大直徑通道中的液體流係以一微生物去活性的波長之紫外線輻射來照射，並且控制液體流速以提供不少於相當於在有效混合所需之該照射區域內最大液體滯留時間之流速，如log殺死值及在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

依

五、發明說明 (ㄟ)

該最小流速之上所得到的滯留時間之間一實質上線性關係之保持所示，以及一(最小)經由液體流經該照射區域而得到所欲的 $\log_{10}$ 殺死速率，以提供在該照射區域中(最小)滯留時間，其滯留時間係根據下列關係而定義：

$$\log_{10} \text{殺死值} = K \times \text{通量(Flux)} \times \text{滯留時間} / OD \times \text{管直徑}$$

其中通量係指發生於含有於照射區域中液體流的通道上紫外線照射之量，以 $mW \cdot cm^{-2}$ 表示；OD 係為在該滅活微生物的紫外線波長（一般為 250 至 280 微米之範圍）下液體的光密度；K 係為實驗而來的常數；以及管直徑係為照射區域中容器的內徑，以 cm 表示。

$\log_{10}$ 殺死值或 $\log_{10}$ 降低值 (LRV) 在此係作為用於殺死或滅活微生物之方法效率的測量，這類方法為例如照射一含有該微生物的樣本。舉例而言，若在一特定的液體中的所有微生物有 99.0% 被殺死或滅活，此相等於 $\log_{10} 10^2$ 或 2 $\log_{10}$ 殺死值或 LRV；以及其他。一可接受之效率通常被發現有 4 至 6 $\log_{10}$

殺死值，即當一樣本中所有微生物的 99.99 至 99.9999% 被殺死/滅活。殺死微生物之速率或程度，通常是藉由比較在液體中微生物最初或起始以及最終的效價 (titres) 於一微生物的分析試驗中（藉著測定微生物可恰好被偵測到的最大稀釋度）來測定。

在本發明的一個方法中，係提供一種適用於紫外線照射一含有所欲成份及污染的微生物的生物液體之裝置，該

五、發明說明(6)

裝置包含一個縱向延伸的容器，其具有在使用裝置時置於照射區域內極靠近紫外線照射源之紫外線透明物質的壁機構，及具有一個入口和出口以及一個通道機構，其形成及裝設以界定一個幾乎不具實質非連續性之延伸其間的流徑，以避免在使用該裝置時液體流經其邊緣之實質上的攪亂現象，以及

具有鄰近於該紫外線透明的壁機構之照射區域，以在使用裝置時接收由該紫外線照射源而刺的紫外線照射，

該通道機構具有一個具有複數個混合器構件之穩定的流動混合裝置，以在使用裝置時重覆地使液體流受到分離及混合液體流之混合作業，該穩定流混合裝置會在至少該照射區域沿著該流徑而延伸，

該容器具有一至少4毫米的內徑，且該裝置包括液體流補充機構，其在使用該裝置時形成並裝設來使液體傳遞過該容器，以使得該液體流受到至少20個該等混合作業，在一個相當於在有效混合所需之該照射區域內最大液體滯留時間之流速，如10g殺死值及在該最小流速之上所得到的滯留時間之間一實質上線性關係之保持所示，以及在一個不超過相當於在該照射區域內所需有效滅活該污染微生物的最小滯留時間的最大液體流速之液體流速，其係藉由提出一所欲之該微生物的10g殺死值，（較佳為不少於對該微生物之410g殺死值所需者，一般而言不少於1秒，例如不少於10秒），並且不超過該所欲成份發生明顯分解時者，較佳為不超過該所欲成份發生10%聚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明(7)

集(所欲為不超過1%)及/或20%生物活性失去之時者，其中在該照射區域中的該最小滯留時間係根據下示關係來界定：

$$\log_{10} \text{殺死值} = K \times \text{通量(Flux)} \times \text{滯留時間} / \text{OD} \times \text{管直徑}$$

其中通量係指發生於含有於照射區域中液體流的通道上紫外線照射之量，以 mW cm^{-2} 表示；OD係為在實質上病毒滅活發生紫外線波長的區域中(一般為250至280微米之範圍)下液體的光密度；K係為實驗而來的常數；以及管直徑係為照射區域中容器的內徑，以 cm 表示。

其中使用裝置時實質上所有的液體可暴露於一相似微生物滅活程度之紫外線照射，而減少對於所欲液體成份的損害至最少。

在本發明的另一方面中，係提供一種使用本發明裝置來處理生物液體之方法，該生物液體具有一個由1至200的 OD_{280} 值，(為避免疑惑，除另外指明以外，在此所有OD值係為對1公分的路徑長之OD值)。

因此，藉由本發明，可能達到有效滅活生物液體之具高光密度的微生物，而使對該液體所欲成份之損害減至最少，卻不必須使用添加劑或須其他特別的測量，以達到微生物滅活及/或保護所欲的成份。然而，將會被發覺到，若因任何理由而必須，在本發明的裝置或方法中包括添加劑及/或使用期限的測量於將被處理的液體內時，則此可

五、發明說明(8)

在不悖離本發明的範疇之下進行。

亦可使用保護性的添加劑以降低損害，例如凝集及／或失去生物活性之情況下。許多保護性的添加劑已知於此技術中，特別包括，敘述於W O 9 5 / 2 0 9 6 1 中用於保護細胞免於損害之維生素E；保護血漿組成份免於失去功能活性之抗壞血酸鹽，例如敘述於W O 9 5 / 3 2 7 3 2 中的凝集因子；以及所謂之自由基團之“淬滅劑”及／或氧活性成份如芸香素(rutin)、槲皮素(quercetin)及其他類黃酮(flavonoids)，以及其他穩定劑例如糖類，如甘露糖，以及氨基酸，以降低血液成份的功能活性之損失及／或保護免於細胞損害，如敘述於W O 9 4 / 2 8 1 2 0 中。

本發明的一個特別優點，係在於其在之前或之後或是同時使用時，可多少容易地與其他不同的方法結合以穩定液體及滅活微生物。多種方法為此技術上多少已知的，且特別包括習知的濕熱處理或高溫滅菌法，其包含將液體在一提高的溫度下培育一段特定的時間，例如一般用於白蛋白，以60°C 10小時一使用或不使用穩定劑處理；乾熱處理法，其包含將冷凍乾燥的液體成份在一提高的溫度下培育一段特定的時間，例如一般常用於如因子V I I I，以60至100°C 10至72小時處理；超過濾；以及溶劑試劑處理，其中液體係與一溶劑試劑系統如1%的三(正丁基)磷酸鹽(TNB P)及1%的Triton X-100或Tween 80密切地預混合，並且一起培育一段特定時間，例如在30°C下4小時，接著以習知方式藉由疏水性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

定

訂

線

五、發明說明(9)

色層分析法來移除溶劑試劑系統。溶劑試劑處理的細節係敘述於WO 94 / 28120中；以及不同的美國專利案，特別包括案號4, 946, 648, 4, 481, 189以及4, 540, 573。

溶劑試劑處理之一個特性係為其可使得以其處理的液體之OD值顯著增加，且在此方面而言，本發明方法具有達到具相當高OD值的液體中有效病毒滅活之能力，係為一個特別的優點。因此，在本發明的一個較佳方面，本發明之紫外線照射的處理係與一種溶劑試劑處理結合使用。

根據本發明，液體流係受到一非常徹底的混合，超過習知穩定流混合機構之應用上所需要達到液體均質化之程度，以確保液體的所有部分被導入鄰近於紫外線透明壁機構之相當小的照射區域中一段實質上相等的滯留時間，藉此該液體的所有部分可接受一足以達到所需的log殺死值之實質上相等的紫外線照射劑量，雖然幾乎不會有所欲液體成份分解之情況。液體流所受到之流混合作業的數目將視，如各別混合構件的性質及效率之因子而定，且液體流過通道的數目，例如2次流過一個具有10個混合器構件的穩定流混合機構，將提供 $2 \times 10 = 20$ 個混合作業。較佳為本發明裝置係形成及裝設使得僅需要單一次通過，以避免任何可能的污染及／或不完全的處理問題，該等問題係來自部分處理液體回導至未處理液體中且與其混合，雖然將可理解到多次通過可以一避免此危險性之方式來達成，例如藉由使用不同的容器以在後續通過之前容納液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(10)

體。然而，一個多次通過系統具有一個優點，例如降低照射裝置所需尺寸及容量並且提供增加操作的可塑性，其僅透過變化通過照射區域數目。

更詳細而言，將可瞭解所需混合作業之數目將視照射區域所佔通道體積之部分(更精確來說為其中液體流的體積)而定，其係在較薄及較淺的照射區域代表一個較小的部分之情形下，並且因而需要較高程度之混合。此相繼地特別係視在所使用的紫外線照射頻率下被處理的液體之光密度(OD)、所使用的紫外線照射源的功率及強度、通道的直徑以及使用的穩定流混合機構所佔之通道體積而定。因此，舉例而言，4.5%的HSA具有一可相對於照射區域深度等級0.4毫米之 OD_{254} 值24.5，以一內管直徑為6毫米且一穩定流混合機構佔50%的通道體積，可相對於約50%的液體流體積可交替地需要至少20個混合作業，以確保在照射區域所達到 $\log_{10}$ 殺死值之滯留時間。以較大的直徑管，相同的照射區域深度(對相同的液體OD值而言)可相對於通道體積之相當小的部分，且因此被預期需要較多數目的混合作業及混合構件，雖然如在此其他部分所討論者，一般使用較高於混合構件的最少數目，以使得此特殊的考量可正常自動地被考慮。

當使用單一通過時，穩定流混合機構應具有至少20個，較佳為至少30個混合器構件，所欲為至少40個，最佳為至少50個混合器構件。有利地，雖然可使用明顯較高數目的混合器構件，例如至少100個且可能地高達

五、發明說明(11)

300個或更多個混合器構件，然而特別高數目的混合器構件一般而言為較佳的，以避免創造出過多的反壓力於流徑中，雖然將瞭解到可使用一更強固形成的裝置建構，其所欲係在較高壓力下操作。若有需要，也可提供一個在容器周圍的容納容器，被處理的液體通過其中。至少於照射區域中，該容納容器也應有實質上紫外線透明的壁機構，如石英所構成者。

如上所住注意者，在一特定裝置中一特定液體內病毒的滅活程度，係與照射區域內的滯留時間成一比例，然而，滯留時間是流速及照射區域的有效長度（亦即包括相對於照射區域多次通過之實際長度的任何複數）之函數。至於有效混合需要之最小流速，因而將可被瞭解的是此將陸續地有對於照射區域的最小有效長度之需要，以提供在使用流速下所需的滯留時間。（此最小的有效長度確實依不同的其他決定滯留時間的因子而定，包括容器直徑、被處理液體的OD值以及微生物被滅活的易感性，其於常數K中具體化。因此，在實務上，所欲為提供處理，舉例來說，具不同OD值範圍以及／或含有不同易感性的微生物之液體，接著，通常選擇在每一個不同情況下所需最小有效長度之最大者。）

亦關於根據本發明之一般需求以對所欲液體成份之損害減少至最小而言，本發明的裝置及方法，通常可設計來以多少接近達到病毒滅活所欲程度所需的最小滯留時間，相當於對照射區域的一特定長度而言最大的流速，之情況

五、發明說明(12)

下操作。在此方面，吾人已發現所得到的 10 g 殺死值係實質上與容器內的混合器構件的數目成以比例，當容器實質上以多少為最大數目之放置其中的混合器構件填充時，照射的效率會最佳化。因此，在本發明的方法及裝置之較佳形式中，係使用一個實質上填充混合器構件-至少於照射區域中之容器，此方式具有優點：使照射暴光的均勻度最佳化，藉此最大化 10 g 殺死值且對所欲液體成份的損害減至最小，以及使內部冷卻最適化，藉此使對所欲液體成份之熱損害減至最小。一般而言，吾人已發現可藉 50 至 500 個，較佳為 80 至 350 個混合器構件以一實際且經濟的方式來得到有效的混合。

關於相當於使流速最大化之滯留時間的最小化，將可瞭解的是在最小之有效照射區域長度以下，可能達到一特定所欲之滯留時間，其具有流速及照射區域長度之不同組合，祇要一增加的流速可受到增加照射區域的長度之反向平衡，且一降低的流速受到減少的照射區域長度而被反向平衡。特別是高流速一般為不欲的，因為其等需要相對地大的照射區域長度，造成增加之製造成本、增加之空間需求、增加裝置內無用的體積、增加照射源之需求等。一般而言，有效的照射區域長度(相當於在單一通過系統中之實際照射區域長度)，通常應被選擇以使其為 100 至 1000 % 的最小有效照射區域長度，較佳為 150 至 700 %，有利的是 200 至 500 % 之最小有效照射區域長度。

一般來說，吾人已發現對於一個具有約 6 毫米的內徑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(13)

之容器而言，一個適當之有效的照射區域長度通常係為30至600公分，較佳為40至400公分，有利的是50至300公分，適當的流速通常係為40至1200毫升／分鐘，較佳為60至600毫升／分鐘，有利的是80至400毫升／分鐘。當以一在該範圍頂點的實際照射區域長度來使用之時，將確實可發現並非所有的流速範圍為實際的，例如在範圍頂點的流速可與此處先前所提到之過多的回壓有關。隨著較大的容器直徑，有效的照射區域長度係相對於如先前所述之最小流速需求之進步性增加而增加，相似地，隨著較大的容器直徑，對於一特定log殺死程度所需的滯留時間也有一比例的增加。因此，舉例來說，吾人已發現對於一個具有內徑為18毫米等級之容器（在皺縮固定於混合器構件上之後）而言，一個適當之有效照射區域長度通常係為100至2000公分，較佳為120至1200公分，有利的是150至800公分，適當的流速通常為400至6000毫升／分鐘，較佳為500至4000毫升／分鐘，有利的是600至3000毫升／分鐘。此外，將可被瞭解的是並非在該長度及流速範圍內之所有可想像的組合為可實行的。

關於最小流速及容器直徑之間的關係，吾人已發現以毫升／分鐘來表示的最小流速通常與以毫米表示的容器立方成一比例。

將可確實被瞭解的是，用於有效滅活之照射區域內的最小滯留時間將依所需被滅活的特定微生物對於所使用的

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明(14)

處理之敏感性及易受性而定，且所需相關的紫外線照射劑量在此文獻中可容易得到。

雖然對於一特別微生物的特定 $\log_{10}$ 殺死值所需的紫外線照射絕對劑量可以 10 之因子來變化，但不同病毒之相關敏感性係為恆定的，且提供一個對於特定病毒的所欲 $\log_{10}$ 殺死值之劑量或暴露時間相當可靠的預測，如根據於“血漿產物之病毒滅活(Virus inactivation of plasma products)” (ed. Morgenthaler JJ). Curr. Stud. Hematol. Transfus. Basel, Karger 56 pp. 70-82 中 Kallenbach NR 等人 (1989) 所著出版物之“藉由紫外光滅活病毒(Inactivation of viruses by ultraviolet light)”之下表中所示。

表1 1 $\log_{10}$ 殺死值所需之UVC照射劑量 ($\lambda = 254 \text{ nm}$)

病毒	劑量 (mJ / cm^2)
腺病毒3	1.5
噬菌體 (<i>E.coli</i> 病毒)	3.0
克沙奇(Coxsackie)病毒 A9	12.0
克沙奇(Coxsackie)病毒 B1	15.5
伊柯(Echovirus)病毒 1	11.0
伊柯(Echovirus)病毒 11	12.0
B 型肝炎病毒	11.0
感染性肝炎病毒	5.8
流行性感冒病毒	3.4
脊髓灰白質炎病毒	3.1
小兒麻痺病毒 1	11.0
小兒麻痺病毒 2	12.0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (15)

小兒麻痺病毒 3	10.0
呼吸道與腸道濾過性病毒(reovirus) 1	15.4
輪狀病毒 SA11	7.8
煙草鑲嵌病毒	240.0

舉例而言，也可參見 Marx G.等人(1996)之“在 UVC 照射期間以芸香素保護纖維蛋白原以滅活病毒(Protecting fibrinogen with rutin during UVC irradiation for viral inactivation)” Photochemistry and Photobiology 63 (4)541-546；以及 Connacher J. (1986) “使用紫外光於水消毒(The use of UV light for water disinfection)” in The Brewer (May Issue)。

如上所示，所需的滯留時間也將依安全使用被處理液體所需之特別 1 o g 殺死值程度，其接續地將依有關的微生物，以及微生物污染的程度而定。在實務上，對於微生物如 H I V、B 型及 C 型肝炎病毒及小 D N A 病毒而言，一般會要求提供達到至少 4 1 o g 1 o 殺死值之滯留時間。

關於實質上避免所欲液體成份的明顯分解之照射區域內的最大滯留時間，將被瞭解的是此係視該成份對於分解之易受性以及可接受於任何特定情況下分解之程度而定。以血液成份如白蛋白及免疫球蛋白之情況而言，分解作用主要是在白蛋白分子的凝集形式下出現，因為新生抗原(neoantigen)之形成，此係非常不欲的，而以其他血液成份，例如血液凝集因子如因子 V I I I、因子 I X 及纖維蛋

五、發明說明(16)

白原，分解作用主要是以生物功能喪失之形式出現，可在此一關連中提到的損害之其他形式包括蛋白質酮類氧化產物之形成。將可瞭解的是，雖然一般滯留時間係以多少接近所欲 $\log_{10}$ 殺死值需要的最小值而選擇，以減少對於所欲成份的可能損害至最小。

亦將瞭解的是，分解作用之發生並不僅是由於紫外線照射的影響，亦是由於可能靠近紫外線照射源所致的過度加熱。此係為本發明之一個特別的優點，雖然使用一合理的快速液體流及一個明顯大於先前已知的薄通道紫外線照射系統所使用（一般為1毫米厚度）之基本的通道直徑，其提供一液體相當的實體，透過該實體任何吸收的熱能藉由非常徹底的混合而快速地分散，具有全部或局部的加熱液體之效果，係實質上可避免而不需任何額外液體冷卻的方法，較佳地，至少某些冷卻、習知輔助性的氣體流冷卻係提供於紫外線照射源，以幫助限制燈管壁之溫度且因而限制由其中至容器之熱轉移。

較佳地，本發明係使用一個至少4毫米，有利地為至少6毫米，所期望為至少10毫米，之通道直徑。使用這類較大通道直徑之另一個明顯的好處，係在於其促進使用夠有效紫外線照射源的裝設，一般而言，這種源是以延長低壓放電管之形式存在，該等放電管具有25或35毫米的直徑，雖然基本上也可使用較高強度源例如中等及高壓放電管。雖然後者易於有相當高的實驗溫度需要使放電管實質上冷卻之缺點，照射源管係較佳地以一環狀陣列使用

五、發明說明(17)

，以使得紫外線照射之有效傳遞至通道內環狀照射區域中最佳化。以非常小的通道直徑，其變得不可能將光源管置於適合的幾何排列。將意外地發現，通道內照射區域所接收的實際紫外線照射通量將與由照射源管中所放射出來的通量有一複雜的關係，此係特別由於通道壁的光學作用以及照射源管及環狀照射區域之間多少複雜的幾何關係所致。直到目前為止，雖然當界定 $L o g_{10}$ 殺死值及滯留時間關係之式的“通量”部分對於一特定的裝置組態將保持實質上的穩定，且主要的變數例如流速、管直徑及 $O D$ 值可容易被測量，所以通量部分的正確值不須為已知的，此外，如在此後進一步討論的，任何在通量的暫時變化可方便地藉由化學光量測定而監測。

容器可由一種或更多的生物上可相容／可接受的物質如塑膠、生物上去活性的金屬或金屬的合金、或玻璃而形成。較佳地，容器係由塑膠例如 $P T F E$ 、 $P M M A$ 、 $P M A$ 、 $P E$ 、 $F E P$ 、 $P V D F$ 、氮化的聚合物或 $P V C$ 所形成。

一般而言，該紫外線透明的容器壁機構係對於波長在 200 至 400 nm 區間的電磁輻射為可透的，較佳地，該容器係在 220 至 280 nm 區間的波長時為透明的，雖然在 254 nm 的波長時之紫外線透明性為最佳的。此裝置的紫外線透明壁可由一無機物質例如含有氧化矽的玻璃所製成，較好地，係使用如那些以 $Spectrosil$ 及 $Vitreosil$ 商標名所售出之玻璃。或者，該壁機構可由塑膠

五、發明說明(18)

例如有機聚合物、共聚物及類似物例如但非限於纖維素產物(以 Cellophane 商標名所售出) P T F E、F E P、P V C 及 P E 所形成。一般來說,對於一典型壁厚度(通常為 1 毫米至 0.5 毫米之等級)而言,這些物質具有在 15 至 80% 的範圍之紫外線傳遞性質,所欲地,使用於容器壁之壁物質及其厚度係以具有至少 60%,較佳為至少 70% 之紫外線傳遞來選擇,在 F E P 之情況下,已發現 150 微米的壁厚度具有約 75% 的 UV_{280} 傳遞為方便的。

較佳地,穩定流混合機構係為界面表面的產生器類型,藉此液體會通過該一混合構件,其使在裝置入口的液體分為複數個次流(substreams),接著再定向及再結合該等次流,此程序重覆於其他構件,直到一所欲的混合程度達到時。有利地,係使用一個以一延長螺紋元件的形式存在之穩定的混合機構,該元件具有相反方向螺紋之間隔的混合構件,這類型的穩定流混合器係為已知且已使用多年於不同之目的上,如食品及化學產品之製造,並為商業上可獲得的,特別可由 North Andover, MA, USA 之 Chemineer 公司以 KENICS KM 商標名及 Wellingborough, England 之 Liquid Control 有限公司以 POSIMIXER 獲得,且由於一些不同的混合效果之組合而提供非常劇烈的混合,包含透過重覆分離先前分開的流之流分開(flow division),因而得到一流分開的幾何級數,其係根據公式 $D = 2^n$, 其中 D 為流分開的數目且 n 為混合器構件的數目;流逆轉(flow reversal),藉此在每一個混合器構件繞著混合器縱軸的旋

五、發明說明(19)

轉方向係逆轉(順時鐘—逆時鐘—順時鐘等);縱向混合,其係由於當液體靠近裝置的混合器構件上每一分別流中央時所發生的流逆轉及流反向(flow inversion),是在遇到新的混合器邊緣時輻射狀地向外驅動所致;以及得到軸向區分(相當於建立軸向流分佈圖)之抑制。

將瞭解到的是,特別是以較高的流速下,多少顯著的軸向力將藉由液體流使用於穩定的混合器構件上,因此,一般所欲為這些混合器構件可確保免於軸向的位移。在玻璃管通道之情況,藉由提供作為軸向闌(axial stops)之輻射狀向內延伸的突出物而可易於達成。以塑膠管通道而言,該管可藉由熱處理而方便地在混合器構件周圍收縮形成,以降低管的內徑,藉此以緊密地使混合器構件的外部縱向緊接,且使混合器構件軸向分開的外部間會縱向地向內突出一較多或少的程度。

液體流供給機構可以唧筒方式位於裝置入口的上游,或者,液體可藉由重力進料方式來供給於裝置中,較佳地,液體供給機構係裝配有可調整流速的控制機構,以調整液體流速至一數值以提供先前在此所界定的範圍內之任何所欲的滯留時間。

較佳地,對於血液為主的液體而言,照射區域內的總滯留時間係為1至100秒,所欲為2至16秒,有利地為8至14秒。

在另一方面,本發明係提供一種紫外線照射液體之方法,該方法包含:

五、發明說明(20)

- a) 提供本發明之裝置；及
- b) 使液體通過該裝置且在該裝置中以紫外線照射該液體；以及
- c) 其中該液體係以一流速通過該裝置，以使液體在照射區域內的滯留時間不超過 16 秒，較好為不超過 8 秒。

將瞭解到，特別重要的是在沖溢澆鑄(through-flow)處理程序中，可監測至少到某程度，通過該裝置的液體所接收的照射劑量之穩定性，以得到液體確實已安全地處理的一些保證，舉例而言，確保紫外線照射源未部分減少其流出，且因而照射區域內接收到的通量事實上不必然地由目視檢查明顯得知。

目前吾人已發現由 U V C 及其他商業上可獲得的紫外線照射燈而來之紫外線照射可用於誘導多少定量上之化學反應，且因而可測量一段時間所接收的總照射。因此，根據本發明的另一方面，係提供一種監測流過紫外線照射裝置的照射區域的液體所接收的紫外線照射之方法，其係包含提供一光化計量(actinometric)溶液之步驟，在以一特定劑量的紫外線照射時，該溶液係經過以預定的波長下吸收量的改變所顯示的實質上定量的化學反應；在使用裝置以紫外線照射一液體以使其中病毒失去活性之前及之後，將該光化計量溶液之樣本通過該裝置中；以及比較該等光化計量溶液樣本之吸收量變化。許多不同的光化計量溶液可根據本發明而使用，鹼金屬、鹼土金屬及碘化物鉍鹽為特

五、發明說明 (51)

別方便的，碘化物會轉變為碘，其黃顏色可在 352 nm 下以分光光度計測量，此外，碘溶液對於紫外線照射劑量的敏感性可藉由調整 pH 而控制，其中較低的 pH 提供較高的敏感性。可提到的另一個適合的光化計量溶液係包含水性尿苷單磷酸 (UMP)，其會在紫外線照射下轉變為 UMP 水合物 (Marx et al, 1996, Photochemistry and Photobiology, 63 541-546)。

現在，將特別以下列實施例及所附的圖式來進一步說明本發明。其中：

圖 1 係為本發明的第一裝置之概要流程圖；

圖 2 係為圖 1 裝置的照射部分之橫斷面；

圖 3 係為本發明另一個裝置之概要流程圖；

圖 4 係為相當於圖 3 裝置之圖 2 之橫斷面；

圖 5 係為在滅活噬菌體上 LRV 對流速之圖表；

圖 6 係為在滅活噬菌體上 LRV 對滯留時間之圖表；

圖 7 係為顯示混合效果之 LRV 對液體 OD 之圖表。

圖 1 顯示本發明之裝置 1，其包含管狀容器 2，其具有含入口 4 的第一端 3 及含出口 6 的第二端 5，箭頭 A 表示使用時液體流進入該裝置的方向，且箭頭 B 表示液體流離開該裝置的方向。

液體供給機構 7 係提供以在使用裝置時使液體通過管狀容器 2，一般而言，液體供給機構 7 為一唧筒，可將液體以一所欲流速抽過該裝置，例如蠕動唧筒或齒輪唧筒。

在本發明的另一個裝設中 (參見圖 3)，液體可藉由

五、發明說明(22)

將液體的貯器 7 裝設以保持一實質上高於裝置 1 的入口 3 及出口 5 之程度而供給於裝置 1 中，此裝設使得液體在重力的影響下由貯器 7 流過管狀容器 2 而達到位置低於貯器 7 的程度之出口 5 中。

裝置 1 的管狀容器 2 係以矽管壁機構 8 的形式存在，該管狀容器基本上為圓柱形且具有約 50 公分的長度、6 毫米的內徑以及約 1 毫米的壁厚度。

裝設於反射性外殼 10 內之四個有角度分佈的 UV-C 燈 9，係位於一般距離約 5 毫米分開之多少緊密靠近容器壁機構 8 之處，在此情況下，適合的燈係為那些市面上可由 Phillips Lighting of Croydon, England 所獲得，其具有 15 W 電源等級、長度為約 48.5 公分，且直徑為約 28 毫米且以 TUV-15 W 名稱販售。關於液體暴露於紫外線照射之控制上，係以液體 16 的滯留時間來監測，該液體是在相反的 UV-C 燈 9 間的紫外線透明壁管狀容器 2 之任何部分中，在此係指照射區域，雖然將被了解的是，液體的任何部分實際上被照射之實際時間-相當於與容器的壁相鄰的照射區域內之滯留時間，將會少於照射區域內的滯留時間，不同處係視例如液體的 OD 值以及容器的直徑之因素而定，如上所述。

穩定的流混合器 11 沿著容器 2 的長度延伸，且具有一系列 80 個混合器構件 12 係縱軸置於其上，40 對相反方向的螺旋構件以 90° 的角度相互的支距存在。所使用的混合器裝置係為聚醯安類且具有 6 毫米的外徑，其係在

五、發明說明 (7)

矽管容器 2 內有推合座(push-fit)，所使用的混合器裝置是市面上可得自 Metermix Systems Ltd of Wellingborough, England 以該名稱者，在這類裝置中的構件 1 2 被形成及裝設，使得在使用時液體被完全混合，以使該液體的主體之不同部分成功地導至與將受到紫外線照射的容器 2 的壁 8 相鄰之多少淺度的照射區域 1 2 之內，以此種方式，實質上所有的液體係暴露於相似的微生物滅活程度之紫外線照射下。

爲了控制液體通過容器的流速，唧筒 7 係裝配有控制機構 1 4 以調整抽唧速率，Coriolis 質量流類型的流量計 1 5 係提供用來監測通過裝置的液體體積，且可用於提供一個進入唧筒控制器 1 4 的入口或僅可提供操作者可使用、手動調整控制器 1 4 之讀出數值，液體 1 5 最初被置於貯器 1 7 中且在進行處理之後收集於無菌的容器 1 8 中。

與容器壁 8 接觸或緊密靠近的液體之量，與在任何特定時間時存在於管狀容器 2 的液體總體積相較係爲相當少的，因爲液體在紫外線照射期間基本上會自行冷卻，藉此使與管壁相鄰之淺照射區域中的液體會與照射期間所獲得的大部分熱交換，其當液體在通過一個混合器構件 1 2 至下一個再混合時，係以液體在管中輻射狀向照射區域 1 3 內流動，此種冷卻效果使照射期間對於液體成份的熱損害減至最小。若有需要，可透過在容器 2 的入口及出口 4、5 處之溫度探針 1 9、2 0 來監測溫度的上升，在實行上，溫度的上升一般係限於約 1 至 2 °C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(24)

雖然如上述所注意到者，照射的通量(Flux)或流量(Fluence)之絕對值並非為成功操作本發明最重要的，吾人已以下列方式計算對於圖1的裝置之該值。該裝置具有一群4 x 28毫米外徑(o.d.)的燈，其係與一個6毫米內徑(i.d.)口徑(8毫米外徑)矽管於距離管表面7毫米處共直線。使用一校正的電子光度計所測量燈的出口通量係為 11.8 mW/cm^2 ，距離管表面7毫米處，但是，因為該等管皆為彎曲的，故表面並非平行，因此在管周圍之通量並不均勻，且由製造者的極圖(polar diagrams)中計算出約85%的高峰值之平均強度。另外，管內的通量會藉著於管壁及表面的光吸收、散射及反射而降低。製造者對於所使用矽等級之資料顯示在254nm下約85%的通量將被傳遞，因而在管的內表面之光通量可計算為 $11.8 \times 0.85 \times 0.85 \text{ mW/cm}^2$ 或為 8.5 mW/cm^2 。相似地，對於圖3的裝置而言，其使用一群為18毫米內徑的塑膠管周圍之5 x 40毫米外徑管(TUV-115W RVHO)，其具有在距離該管表面5毫米處測量之 25 mW/cm^2 的通量，在允許在管表面的光照(90%)及pFEP管的傳遞(根據製造者資料，在254nm下為75%)不均勻性之後，在管(pipe)或管(tube)的內表面所計算的通量係為 $25.0 \times 0.9 \times 0.75 = 16.9 \text{ mW/cm}^2$ 。

圖3及4係顯示本發明的另一種裝置，其中部分相對於那些於圖1及2的具體實施例中者。在此情況下，管狀

五、發明說明()

容器 2 是以三個 1.28 公尺長的管 21-23 之形式存在，每一管具有 20 毫米的內徑（在熱緊縮固定於混合器構件 12 之後減小為約 18 毫米）及 0.15 毫米的壁厚度，且係由 FEP（氟化伸乙基丙烯）所構成，以 U 形管連接器 24 作一系列地互相連接。在此情況下，液體供給機構係簡單地以高位的貯器 25 存在，其形成及裝設以在重力下供給將被處理的液體，蓋此裝置中的 UVC 源係包含 8 UVC 燈 26 之一陣列，每一個燈具有 115 W 的動力級數(power rating)，也可得自 Phillips Lighting 公司以 TUV-115X RVHO 名稱者，且具有 40 毫米的直徑及 1.2 公尺的長度。燈 26 被裝設以使得四個以腳度分佈的燈係位於每一個容器管 21-23 周圍，被處理的液體再次收集於無菌的容器 18 中。

一般而言，上述的裝置可用於有效地以紫外線照射介於 60 與 250 公升的液體，該液體具有 OD_{254} 值為 2.5 的等級，每小時使用內徑 18 毫米之容器，其具有至少 4 的 $\log_{10}$ 殺死值。

流速對於混合器效率的影響係證實於圖 5 及 6 中，其係顯示當以相同於圖 1 中裝設在一個 6 毫米內徑的管中處理時之流速，對於 $\log_{10}$ 噬菌體之 LRV 或 $\log_{10}$ 降低值 (LRV) 的變化。圖 5 僅顯示以 (體積的) 流速之 LRV 值變化。相同的實驗結果係顯示於圖 6 中，但在此情形中，流速已換算為對於液體相對的滯留時間，其係當液體通過管 2 的照射長度之上游端至下游端時。在後圖

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

總

五、發明說明 (26)

中，可見到當有 L R V 值穩定及實質增加，伴隨著範圍在 2 至 14 秒之滯留時間（相當於較低的流速）降低時，超過 14 秒（相當於 32 毫升／分鐘的流速）時，L R V 值增加的速率會顯著地降低，表示超過 32 毫升／分鐘的流速得到的高效率混合狀況之崩解，此實際效果係在於對於液體的所欲成份之損害增加速率係成比例地更高，其為特別地所不欲的（對較大直徑的管係進行相似的實驗，且顯示有效混合之最小流速，對 13 內徑為約 230 毫升／分鐘；且對 18 內徑為約 1000 毫升／分鐘），一般而言，理想的混合之最小流速可由下列平衡式來計算出來：

$$\text{流速 (毫升／分鐘)} = 1.185 \times (r)^3$$

其中 r 為以毫米為單位的半徑。使用此平衡式，可得到下列最小的流速：

管直徑(毫米)	管半徑(毫米)	最小流速(毫升／分鐘)
6	3	32
12	6	256
18	9	865
24	12	2050

圖 7 顯示液體進料 O D 值在 L R V 值之影響，其係使用一般如圖 1 所示的裝置，以在 6 毫米內徑管中之 30 毫升／分鐘的流速。最初可看到，當無任混合器構件提供於管內時，L R V 會非常劇烈地下降，其 O D 值仍於單一圖中，若有任何時，係具有高於 5 至 10 等級的 O D 值之少數有效的 L R V 值。相反地，當該管以混合器構件（80

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(7)

個各別的構件) 填充時, 4 或更高的 L R V 值係保持達到約 5 0 的 O D 值。(此外, 相似的 L R V 值仍可以甚至較高 O D 的液體而得到, 其藉由增加滯留時間, 即增加管的長度或減少流速, 祇要此流速不會低於應用於此直徑的容器中之約 3 0 毫升/分鐘的最小流速)。最後, 顯示出具有根據本發明所預測的液體 O D 之 L R V 預期的變化, 如可清楚地由圖中所知, 在一廣泛範圍的液體 O D 值所預期的變化及實際之實驗上所測定的變化之間係有一相當好的一致性, (將可瞭解到的是, 遠高於 7 的 L R V 值在實施上為非常有意義的, 因為當微生物效價超過微生物進入效價(input titre)時, 該等微生物效價通常不可被測量)。

本發明的另外特性及優點, 將可見於本發明裝置的使用之下列實施例, 其等係提供用於說明之目的上。

實施例 1 — 人類血清白蛋白 (H S A) 之照射

如用於日常醫藥上以在休克等之後恢復血液體積之一個標準的 H S A 4 · 5 % w / v 水溶液 (O D₂₅₄ = 2 4 · 5), 係由所收集的血漿而製備且以 Ø X 1 7 4 (1 0⁸ / 毫升的感染劑量) 來接種, 該溶液係被抽吸通過一個生產規模的紫外線照射裝置中 (使用具有在約 2 5 4 n m 波長下最大照射能量之 U V C 燈) (一般係類似於如先前所述之圖 3 及 4 的裝置)。液體係以 4 · 2 公升 / 分鐘之流速通過三個連續裝設之 1 8 毫米內徑的 F E P 管 (每一個為 1 · 2 8 公尺長且含有 8 0 個混合器構件), 每一管係被 4 個 U V C 燈所環繞, 以一校正的光度計之測試係用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (28)

來測量管表面上的紫外線照射強度，且發現此係為 25 mW/cm^2 。照射通量程度之穩定性係在照射前或後藉由化學光化線強度測定法(chemical actinometry)來確認，其是使用水性碘化鈉 ($1\% \text{ w/v}$) 且如下實施例 5 中所述監測自由碘之產生 (透過在 352 nm 時吸收度之增加)。

結果

此裝設使得 1000 公升的 HSA 4.5% 在 4 小時內被處理，且達到以一習知噬菌體測定法所測定之對噬菌體 4.5 的 10 g 殺死值。一般而言，照射會造成白蛋白雙體部分 (如以凝膠過濾法 8 所測定的) 由原本含量的 5.4% 增加至 6.1% ， 8% 的聚集物含量 (以凝膠過濾法測量之分子量大於 $2 \times 10^6 \text{ Da}$ 的成份) 在凝膠過濾處理之後未改變，在照射液體之後，具起始溫度 20°C 之溫度上升一般係限於約 1°C 。

實施例 2 - 人類血漿之照射

以 $\phi X 174 (10^8 \text{ pfu/毫升})$ 的感染劑量) 接種之收集的血漿 ($\text{OD}_{254} = 55.0$) 係被抽吸通過一個實驗室規模的照射裝置中 (254 nm)，該照射裝置一般係類似於圖 1 及 2 的裝置。液體係通過單一 6 毫米內徑的砂管 (48.5 公分長且含有 80 個混合器構件)，該管係被 4 個 UV C 燈所環繞，以特別提供在該管表面之 10 mW/cm^2 的紫外線照射。流速係為 40 公升/分鐘之流速 (2.4 公升/小時)，其提供在紫外線 (燈) 間管部分的照射區域內之 11.1 秒的滯留時間，燈照射

五、發明說明 (29)

強度及輻射係以實施例 1 中所述方式測量。

結果

一般而言，使用實施例 1 中所述步驟所測定的 L R V 值係介於 3.6 及 4.0 之間，在照射之後，具起始溫度為 20°C 之液體溫度的上升為 1°C，血漿成份之復原（基於其等所保留的生物活性，如藉由凝集測定法所測定者）係如下所述：F V I I I : C 80-90%，F V 75-80% 以上纖維蛋白原 75-85%。

實施例 3 - 人類免疫球蛋白之照射 (I g G)

以 10^8 p f u / 毫升) 接種之 I g G (150 公克 / 公升; $OD_{254} = 2.00$) 係置於一冷卻的貯器中 (在 4°C 下)，且以 100 毫升 / 分鐘之流速如實施例 2 所述方式再循環過裝置，直到相等於 24 次通過之期間時 (相當於在該管內照射區域中 106 秒的總滯留時間)，燈強度及輻射係以實施例 1 所述方式測量。

結果

一般而言，L R V (如先前方式測定) 係為 4.2 且聚集物含量 (分子量大於 2×10^6 D a) (如先所述測定) 係由 4.7% 增加至 5.2%。在功能的分析中，照射的 I g G 係顯示抗鏈球菌溶血素 O 抗原中 10 至 15% 的降低且抗抗風疹抗體含量中 10% 的降低。

實施例 4 - 哺乳動物病毒之滅活

人類白蛋白 (4.5% 濃度) 的樣本係以選擇的哺乳動物病毒接種，且使用類似於實施例 2 中所述的裝置及方

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

像

五、發明說明 (30)

法來處理，但以微低之流速 30 公升／分鐘進，其提供在 U V C 燈間管部分的照射區域內之 1 4 秒的滯留時間。病毒係特別視其等對於熱處理及／或溶劑清潔處理的一般抗性而選擇，雖然如先前提及不同病毒通常具有對於紫外線照射之不同敏感性，但是樣本皆在相同狀況下被處理：以 30 毫升／分鐘的流速。

結果

被處理的病毒係得到下列 L R V 值：

病毒	基因組／類型	L R V
Sindbis	單股 RNA	>3.2
SLFV (Semliki Forest Virus)	單股 RNA	>4.3
SV40 (Simian Virus 40)	雙股 DNA	4.2
CPV (Canine Parvovirus)	單股 DNA	>6.0
呼吸道與腸道濾過性病毒		
(Reovirus-3)	雙股 RNA	3.6
HSV (單純疱疹病毒)	雙股 DNA	2.5

實施例 5 — 使用 1 % 碘化鈉之化學光化線強度測定法於 5 mM t r i s - H C l p H 7 . 5 中的 1 % (w / v) 碘化鈉，係在與處理被監測的白蛋白液體所使用的相同狀況下抽吸通過照射裝置，以 4 . 5 % 的人類血清白蛋白之情形而言，此方式會使得碘化鈉溶液以 4 . 2 公升／分鐘的流速被抽吸通過生產規模的裝置（已敘述於前），相等於死亡體積之量被倒掉，且照射的碘化鈉溶液（約 300 毫升）之樣本被收集以在 352 nm 下進行分光

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

光度計測量(係在至少照射後2小時進行)。在通過白蛋白液體以進行照射處理之前，裝置係以鹽水沖洗，在完成白蛋白液體的照射之後，光化線強度測定法步驟是以已敘述過的方式重覆進行。1.0之 OD_{352} 值係相當於100 mJ / cm²之流量。

所意欲為，先前所述的實施例並非限於本發明範疇，且將被瞭解到的是，可對於先前所述者進行不同的修改而不偏離本發明的範疇。

圖式主要元件代表符號之簡單說明

1	裝置
2	管狀容器
3	第一端
4	入口
5	第二端
6	出口
7	液體供給機構／貯器
8	矽管壁機構
9	U V C 燈
10	反射性外殼
11	穩定流混合器
12	混合器構件
13	照射區域
14	控制機構
15	流量計

五、發明說明()

- | | |
|-----|---------|
| 1 6 | 混合器構件 |
| 1 7 | 貯器 |
| 1 8 | 無菌容器 |
| 1 9 | 溫度探針 |
| 2 0 | 溫度探針 |
| 2 1 | 長管 |
| 2 2 | 長管 |
| 2 3 | 長管 |
| 2 4 | U形管連接器 |
| 2 5 | 高位貯器 |
| 2 6 | U V C 燈 |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

一種用於紫外線照射生物液體之方法及裝置

本發明係關於一種有效使具有相當高吸收度的液體中微生物滅活之方法及裝置，該裝置具有一個大直徑的通道流經紫外線照射系統，其具一穩定混合器系統，提供在照射區域內劇烈的液體流混合，其中該液體流係被控制，以提供在該照射區域內有效混合所需至少相當於最大液體滯留時間之最小流速的流速，以及提供有效滅活之最小滯留時間之最大流速。

英文發明摘要(發明之名稱：)

**A Method and Apparatus for use in the
UV-irradiation of a Biological Fluid**

The present invention relates to a method and apparatus for effective inactivation of micro-organisms in fluids with relatively high absorbance so as to limit damage. The apparatus has a large diameter passage flow-through UV radiation system with a static mixer system providing an intensive fluid flow mixing within an irradiation area in which the fluid flow is controlled to provide a flow rate not less than a minimum flow rate corresponding to a maximum fluid residence time within said irradiation area required for efficient mixing, and a maximum flow rate providing a minimum residence time for effective inactivation.

六、申請專利範圍

1. 一種適用於紫外線照射一含有所欲成份及污染的生物的液體之裝置，該裝置係包含一個縱向延伸的容器，其具有在照射區域內極靠近紫外線照射源之紫外線透明物質的壁機構，及具有一個入口和出口以及一個通道機構，該通道機構係為實質上直線及／或拱形的，且不具任何曲柄部分或其他非連續性，且不具任何障礙物，以界定一個幾乎不具實質非連續性之延伸其間的流徑，以避免液體流經其邊緣之實質上的攪亂現象，以及

具有鄰近於該紫外線透明的壁機構之照射區域，以在使用裝置時接收由該紫外線照射源而來的紫外線照射，

該通道機構具有一個具有複數個混合器構件之穩定流混合裝置，以在使用裝置時重覆地使液體流進行分離及再混合液體流之混合作業，該穩定流混合裝置係在該通道裝置中形成及裝設，以界定介於該入口與出口間之幾乎不具實質非連續性的流徑，以避免液體流中實質上的攪亂現象，

該容器具有一至少 4 毫米的內徑，且該裝置包括與該容器入口連接之液體流補充機構，以使液體通過該容器，

其係以一個不低於在有效混合所需之最小流速之液體流速進行，如 10 g 殺死值及在該最小流速之上所得到的滯留時間之間一實質上線性關係之保持所示，以及

以一個不超過相當於在該照射區域內所需有效滅活該污染微生物的最小滯留時間的最大液體流速之液體流速進行，其係藉由提出一所欲之該微生物的 10 g 殺死值，以及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

以一個不低於相當於最大滯留時間的最小流速之液體流速進行，其不超過該所欲成份發生明顯分解時者，

其中使用該裝置時，實質上所有的液體可暴露於一相似微生物滅活程度之紫外線照射，而減少對於液體所欲成份的損害至最少。

2．根據申請專利範圍第1項之裝置，其中該穩定流混合機構具有50至500個混合器構件。

3．根據申請專利範圍第2項之裝置，其中該穩定流混合機構具有80至350個混合器構件。

4．根據申請專利範圍第1至3項中任一項之裝置，其中該容器具有至少6毫米的內徑。

5．根據申請專利範圍第4項之裝置，其中該容器具有至少10毫米的內徑。

6．根據申請專利範圍第1至3項中任一項之裝置，其中該容器壁機構對於220至280nm波長範圍中的紫外線是實質上透明。

7．根據申請專利範圍第1至3項中任一項之裝置，其中該有效照射區域長度（相當於單一相系統中實際照射區域長度）係為100至1000%的最小有效照射區域長度。

8．根據申請專利範圍第7項之裝置，其中該有效照射區域長度係為150至700%的最小有效照射區域長度。

9．根據申請專利範圍第1至3項中任一項之裝置，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

六、申請專利範圍

其中該液體流供給機構係包含一個唧筒機構。

10．根據申請專利範圍第9項之裝置，其中該液體流供給機構係裝配有一個可調整流速的控制機構，其在當使用該裝置時可調整提供一所欲的液體流速。

11．根據申請專利範圍第10項之裝置，其中該液體流供給機構係以提供使用該裝置時1至100秒的液體滯留時間而形成及裝設。

12．根據申請專利範圍第11項之裝置，其中該液體滯留時間是2至16秒。

13．一種監測流過紫外線照射裝置的照射區域之液體所接收的紫外線之方法，其係包含提供一種光化計量溶液，在以一特定劑量的紫外線照射時，該溶液係經過一實質上定量的化學反應，該反應係顯示出一預定波長的吸收度之變化；在使用該裝置以紫外線照射液體使其中病毒滅活之前或之後，將該光化計量溶液的樣本通過該裝置；以及比較該光化計量溶液樣本中吸收度之變化。

14．根據申請專利範圍第13項之方法，其中該光化計量溶液係選自鹼金屬，鹼土金屬及碘化物鉍鹽，以及水性尿苷單磷酸中。

15．根據申請專利範圍第1至3項中任一項之裝置，其中該液體流補充機構係形成並裝設，以使液體通過該容器，其以不低於相當於最大滯留時間的最小流速之液體流速進行，其不超過該所欲成份發生10%聚集及/或失去20%生物活性時者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

16. 根據申請專利範圍第1至3項中任一項之裝置，其中相當於最小滯留時間的該最大流速係對不同液體依不同ODs值（如下定義）及／或不同容器直徑而調整，其係根據下列關係：

$$\log_{10} \text{殺死值} = K \times \text{通量(Flux)} \times \text{滯留時間} / \text{OD} \times \text{管直徑}$$

其中通量係指發生於照射區域中含有液體流的通道上紫外線照射之量，以 mW cm^{-2} 表示；OD係為在發生實質上病毒滅活之區域中的波長（一般為250至280微米之範圍）下液體的光密度；K係為實驗而來的常數；以及管直徑係為照射區域中容器的內徑，以 cm s 表示。

17. 一種紫外線照射液體之方法，該方法係包含：

a) 提供根據申請專利範圍第1、15及16項中任一項之裝置；以及

b) 使該液體通過該裝置且在具紫外線照射的裝置中以紫外線照射該液體。

18. 根據申請專利範圍第17項之方法，其中該液體係以一流速通過該裝置，以使得液體在照射區域的滯留時間為1至100秒。

19. 根據申請專利範圍第18項之方法，其中該滯留時間為2至16秒。

20. 根據申請專利範圍第17至19項中任一項之方法，其包含使一保護劑導入該液體之步驟。

21. 根據申請專利範圍第17至19項中任一項之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

六、申請專利範圍

方法，其包括調整液體流速之步驟，以使流速不超過相當於最小滯留時間之最大流速，其係根據下列關係：

$$\log_{10} \text{殺死值} = K \times \text{通量(Flux)} \times \text{滯留時間} / \text{OD} \times \text{管直徑}$$

其中通量係指發生於照射區域中含有液體流的通道上紫外線照射之量，以 mW cm^{-2} 表示；OD 係為在發生實質上病毒滅活之區域中的波長（一般為 250 至 280 微米之範圍）下液體的光密度；K 係為實驗而來的常數；以及管直徑係為照射區域中容器的內徑，以 cm 表示。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

436303

88102604

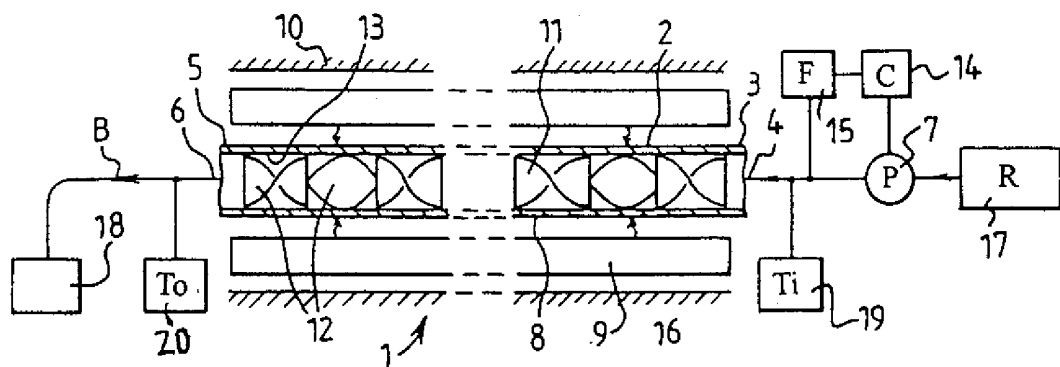


圖 1

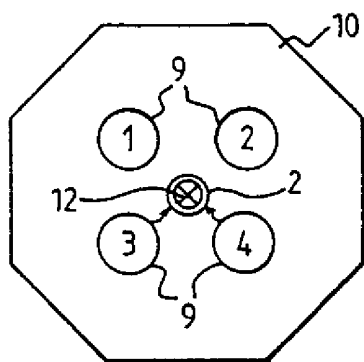


圖 2

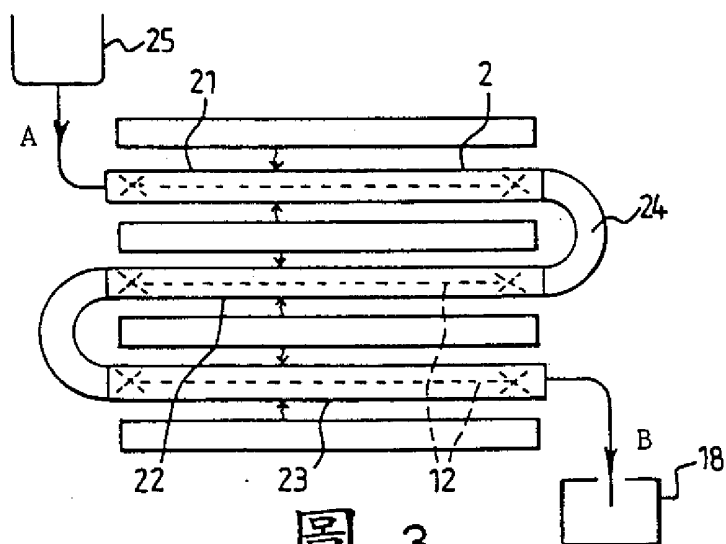


圖 3

436303

436303

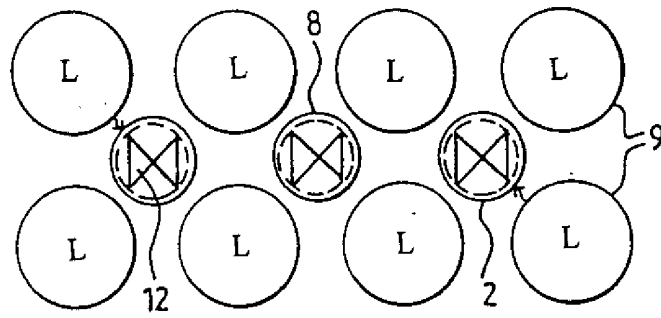


圖 4

流速對於混合器效率之影響 (6mm 內徑)

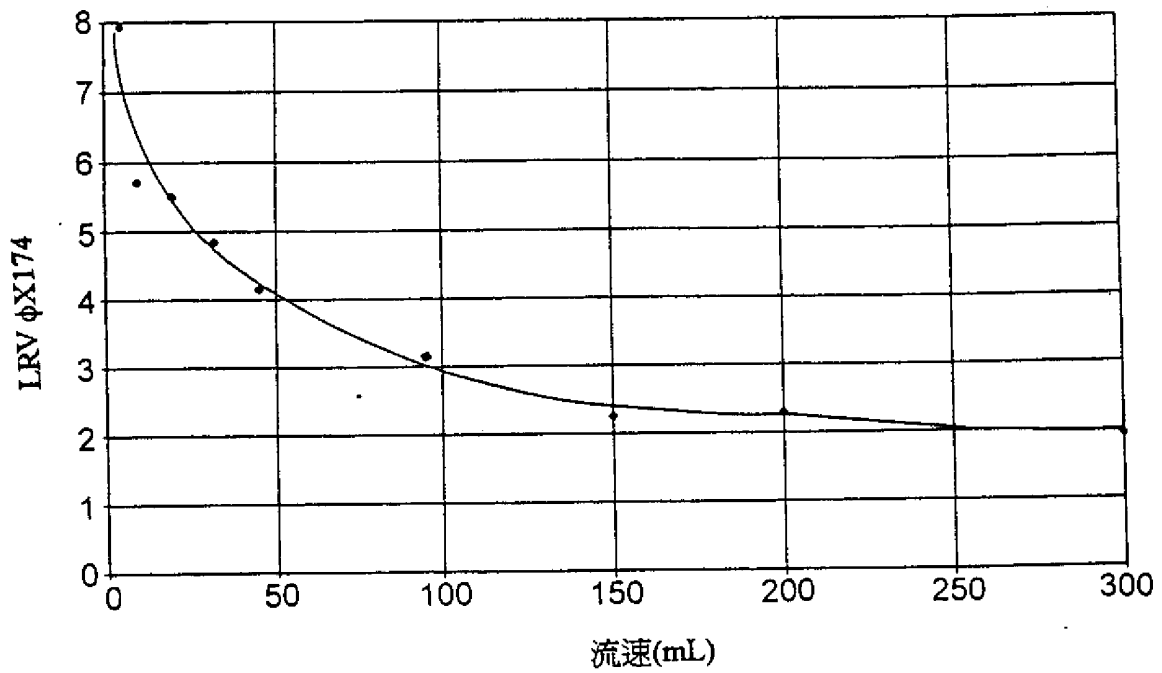


圖 5

流速(以滯留時間表示)對於混合器效率之影響(6mm 內徑)

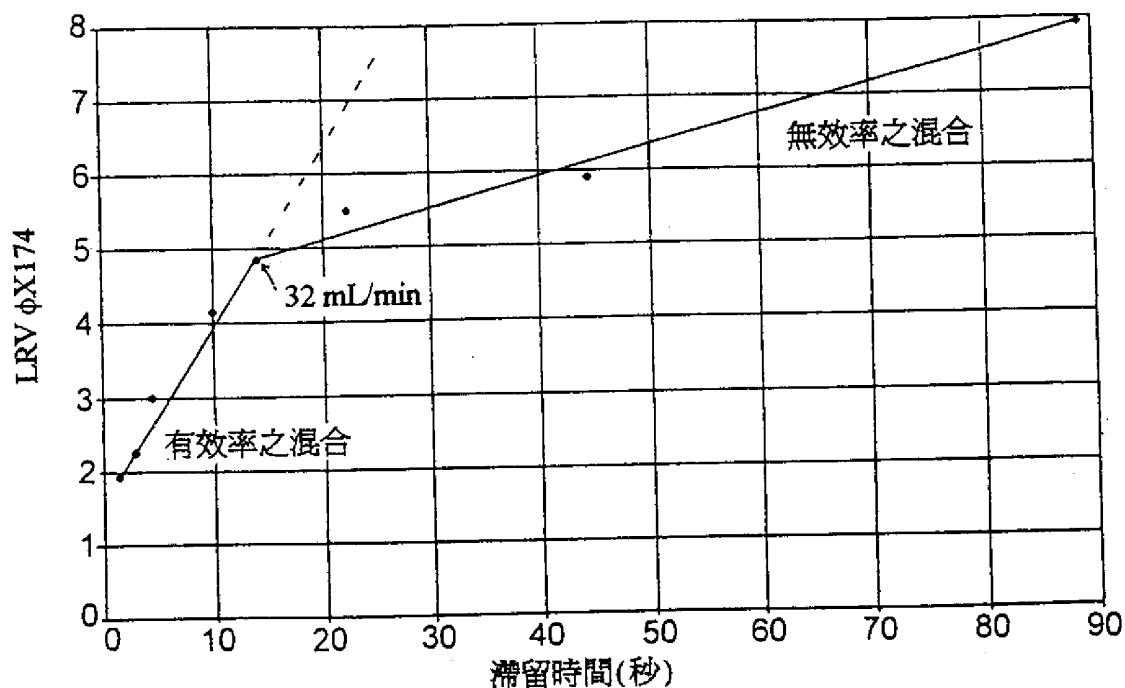


圖 6

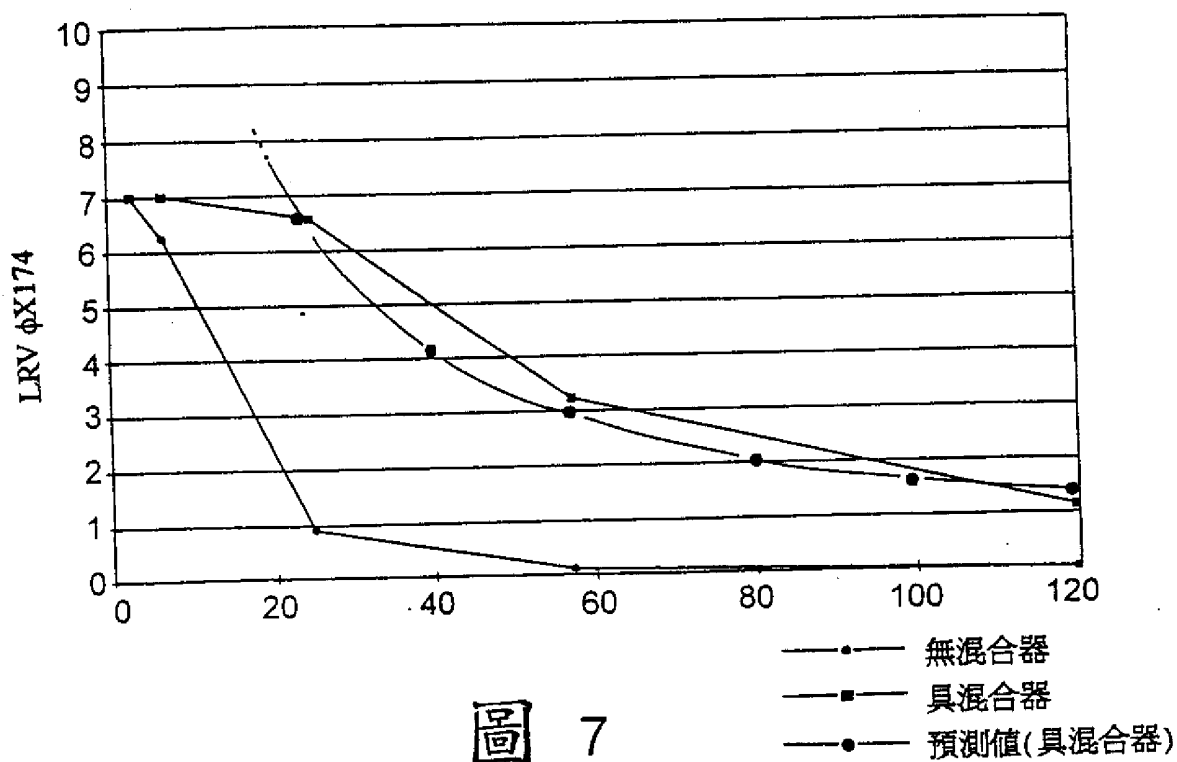
混合器及進料 OD_{280} 對於 VI 之影響(6mm 內徑, 30ml/min 流速)

圖 7

公告本

申請日期	88 2 23
案 號	8810 2604
類 別	A61N 5/66

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

436303

發明專利說明書

一、發明名稱	中 文	一種用於紫外線照射生物液體之方法及裝置
	英 文	A Method and Apparatus for use in the UV-irradiation of a Biological Fluid
二、發明人	姓 名	1. 彥 大衛 卡夢隆 2. 安 卓 甘 3. 敦 肯 史蒂芬 派伯 4. 雪 莉 林恩 馬克多納
	國 籍	英 國
三、申請人	住、居所	1. 英國 DD4 7EH 敦迪, 馬克納伯街 10 號 2. 英國 DD8 2QF 安古斯, 雷特罕, 基克登屋 3. 英國 EH9 1AS 愛丁堡, 提爾雷斯坦路 108 號 4. 英國 TD1 3PH 塞爾基克郡, 加拉斯席爾, 桑得蘭農莊 3 號
	姓 名 (名稱)	1. 共同服務代理公司 2. 伊阿托斯有限公司
三、申請人	國 籍	英 國
	住、居所 (事務所)	1. 英國 EH5 3SE 愛丁堡, 南崔妮堤路, 崔妮堤公園屋 2. 英國 EH1 2EN 愛丁堡, 特雷絲城堡 20 號, 薩堤爾廣場
三、申請人	代 表 人 姓 名	1. 安古斯 馬克米連 道格拉斯 2. 大衛 麥克弗 蒙瓦特

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

1. 一種適用於紫外線照射一含有所欲成份及污染的生物的液體之裝置，該裝置係包含一個縱向延伸的容器，其具有在照射區域內極靠近紫外線照射源之紫外線透明物質的壁機構，及具有一個入口和出口以及一個通道機構，該通道機構係為實質上直線及／或拱形的，且不具任何曲柄部分或其他非連續性，且不具任何障礙物，以界定一個幾乎不具實質非連續性之延伸其間的流徑，以避免液體流經其邊緣之實質上的攪亂現象，以及

具有鄰近於該紫外線透明的壁機構之照射區域，以在使用裝置時接收由該紫外線照射源而來的紫外線照射，

該通道機構具有一個具有複數個混合器構件之穩定流混合裝置，以在使用裝置時重覆地使液體流進行分離及再混合液體流之混合作業，該穩定流混合裝置係在該通道裝置中形成及裝設，以界定介於該入口與出口間之幾乎不具實質非連續性的流徑，以避免液體流中實質上的攪亂現象，

該容器具有一至少 4 毫米的內徑，且該裝置包括與該容器入口連接之液體流補充機構，以使液體通過該容器，

其係以一個不低於在有效混合所需之最小流速之液體流速進行，如 10 g 殺死值及在該最小流速之上所得到的滯留時間之間一實質上線性關係之保持所示，以及

以一個不超過相當於在該照射區域內所需有效滅活該污染微生物的最小滯留時間的最大液體流速之液體流速進行，其係藉由提出一所欲之該微生物的 10 g 殺死值，以及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線