

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶

A61L 2/08

A01N 1/02

A61M 1/36

(11) 공개번호 특1999-0077370

(43) 공개일자 1999년10월25일

(21) 출원번호	10-1998-0705519	(87) 국제공개번호	WO 1998/22150
(22) 출원일자	1998년07월18일	(87) 국제공개일자	1998년05월28일
번역문제출일자	1998년07월18일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1997/18854		
(86) 국제출원출원일자	1997년10월23일		
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 국내특허 : 아일랜드 오스트레일리아 캐나다 중국 일본 대한민국 노르웨이		
(30) 우선권주장	8/752,606 1996년11월19일 미국(US)		
(71) 출원인	박스터 인터내셔널 인코포레이티드 데이비드 씨. 맥키, 토마스 제어. 시바티노 미국, 일리노이주 60015, 디어필드, 원 박스터 파크웨이 채프먼 존 알. 미국 60046 일리노이주 레이크 빌라 케빈 애비뉴 67 스타크 피터 알. 에이치. 미국 02180 매사추세츠주 스톤네함 보나드 로드 41 리드 마이클 에이. 미국 01824 매사추세츠주 첼름스포드 콘코드 로드 135 랄슨 데일 엔. 미국 02158 매사추세츠주 뉴턴 윈슬로우 로드 191 쿠파로 다니엘 에프. 미국 02144 매사추세츠주 서머빌레 둠머 스트리트 #1 307		
(72) 발명자	안국찬, 장수길		
(74) 대리인			

심사청구 : 없음**(54) 생물학적 유체내의 감염균 비활성 방법 및 장치****요약**

본 발명은 빛으로 생물학적 유체를 처리하고 생물학적 유체 내의 감염균을 비활성화시키는 장치 및 방법에 관한 것이다. 생물학적 유체는 생물학적 유체에 고 강도의 빛을 제공하는 광원과 접촉된다. 생물학적 유체는 다량의 광화학적 작용제를 포함할 수 있고, 빛에 의해 활성화될 때, 감염균의 최소한 일부를 비활성화시키게 한다. 장치는 광원(24)을 감싸는 신축 자재의 셔터 조립체(26)를 포함하는 광 박스(10)를 포함한다. 셔터 조립체(26)는 실린더형의 튜브(41)를 포함하고, 상승할 때, 광원(24)을 차폐한다. 더욱이, 기부 조립체(22)의 대(36)에 부착되는 실린더형의 튜브(28)는 광원(24)과 셔터 조립체(26)를 감싼다.

대표도**도2****명세서****기술분야**

본 발명은 혈액, 혈액 성분 등의 생물학적 유체를 처리하는 방법 및 장치에 관한 것으로서, 보다 상세하게는, 생물학적 유체 내에 바이러스 등의 감염균을 비활성화시키는 방법 및 장치에 관한 것이다.

배경기술

인간의 혈액은 세포 성분과 비세포 성분을 포함한다. 혈액 내 세포 성분은 적혈 세포(RBC), 백혈 세포

(WBC), 혈소판을 포함한다. 혈장은 혈액의 비세포 성분이고, 세포 성분이 부유하는 액체 매체 내에 있다. 혈장은 또한 단백질(예를 들면, 피브리노겐, 알부민 및, 글로불린), 전해질 및 대사 산물 등의 다양한 다른 성분을 포함한다.

간염 또는 HIV 바이러스 등의 바이러스들은 인간의 혈액 내에 거주할 수 있다. 혈액 내에 거주하는 바이러스들은 예를 들어 백혈 세포 등의 혈액의 세포 성분들의 하나 안에 함유되는 '내세포'일 수 있고, 또는 예를 들어 혈장 내에 자유롭게 존재하는 '외세포'일 수 있다. 예를 들면, 간염 바이러스는 기본적으로 외세포 바이러스이고, 거세포(헤르페스에 관여하는 바이러스)는 기본적으로 내세포이며, HIV 바이러스(AIDS에 관여하는 바이러스)는 내세포 및 외세포 모두인 것으로 발견된다. 바이러스가 어디에 거주하는 것에 관계없이 혈액 흐름내의 바이러스의 존재는 숙주뿐만 아니라, 만약 혈액 또는 혈액 성분이 채혈 및 수혈될 경우 수혈자에게도 전염 및 질병의 위험성을 가지게 한다.

따라서, 의학계는 혈액 흐름으로부터 바이러스를 제거하거나 그렇지 않으면 바이러스를 비활성화시키는 방법 및 장치를 발전시킴으로써 활성 바이러스에 감염된 혈액을 수혈하는 위험을 감소하는 시도를 하였다. 예를 들면, 그러한 시도의 하나는 예를 들어 라왈 외, 저서 '백혈구 여과법에 의한 제공자 혈액으로부터의 인체 면역 결핍 바이러스 감염 세포 감소' 1989년, 수혈, PP. 460-462에서 개시된 백혈 세포 내 운반되는 내세포를 제거하기 위해 혈액 및/또는 혈액 성분의 여과법을 포함한다. 혈액 및/또는 혈액 성분의 여과법은 내세포 바이러스를 제거하는 데에 다소 유효하였지만, 그러한 바이러스는 현재의 통상적인 이용 가능한 필터로 포집하기에는 일반적으로 너무 작기 때문에 외세포 바이러스의 제거에는 일반적으로 비효율적이다.

혈액내의 바이러스, 특히, 외세포 바이러스를 비활성화시키는 다른 방법으로는 바이러스를 비활성화시키기 위한 혈장의 증기 살균법을 포함한다. 더욱이, 다른 방법에는 혈액 및/또는 혈액 성분에서 바이러스를 세정하기 위한 '세정제'의 이용이나 바이러스를 제거하기 위해 혈액 성분이 열려지고, 녹여지며, 씻겨지는 과정이 포함된다.

바이러스의 비활성화로의 보다 최근의 접근은 혈액 또는 혈액 성분을 광화학적 작용제 및 빛으로 처리하는 것이다. 적절한 파장의 빛에 의해 활성화될 때, 광화학적 작용제는 바이러스를 직접 죽이거나, 간접적으로 바이러스의 복제 능력을 억제하여 그 결과 각각의 경우 바이러스를 '비활성화시킨다'. 여기에서 사용된 바와같이, '비활성화시킨다' (및 그 어형)라는 용어는 바이러스 등의 감염균의 사실상의 파괴, 박멸 또는, 복제하거나 그렇지 않으면 반대로 살아있는 수혈자를 침범하는 능력을 억제하는 감염균에 대한 직접 또는 간접의 영향을 의미한다.

알려진 여러 가지의 광화학적 작용제가 혈액 내의 바이러스를 비활성화시키는 데에 이용되었거나 이용을 위해 발표되었다. 예를 들면, 그들은 미국 특허 제 5,459,030 호에 개시된 바와 같이 프소라렌(psoralen)(채집된 혈소판에서 바이러스의 비활성화에 사용되었음)을 포함한다. 혈액내 바이러스의 비활성화를 위해 발표된 다른 광화학적 작용제는 미국 특허 제 5,536,238 호에 개시된 바와 같이, 벤조포르피린에서 유도한 광 활성 억제 계열을 포함하고, 이는 본 발명의 양수인에게 양도되고, 본 명세서에 참조로 개시되어 있다. 생물학적 유체 내에 바이러스의 비활성화에 이용하기 위해 고려되는 다른 광화학적 작용제는 페노티아진 염료 계열의 화합물이고, 이는 단지 톨루딘 블루 0에 한정되지 않고, 애쥬 A, 애쥬 B, 애쥬 C, 티오닌 메틸렌 블루 및 메틸렌 그린을 포함한다.

바이러스를 비활성화시키는 광화학적 작용제를 위해, 광화학적 작용제에 적용되는 빛은 광화학적 작용제에 의해 흡수될 수 있는 파장을 가져야 한다. 본 출원의 양수인에게 양도되고 본 명세서에서 참조로 개시된 미국 특허 제 5,527,704 호에 개시된 바와 같이, 메틸렌 블루의 경우에 있어서, 메틸렌 블루는 약 550 나지 700 nm 사이의 파장을 가진 빛을 흡수하는 것으로 알려져 있다.

현재 이해된 바와 같이, 빛에 의해 활성화하는 메틸렌 블루 분자는 바이러스를 비활성화시키는 제2 차 및 제3 차의 반응을 위한 촉매이다. 상세하게 설명하면, 메틸렌 블루 등의 광화학적 작용제의 작용은 제2 차 및 제3 차의 반응을 촉진시키는 단일 상태 산소의 산물의 결과인 것으로 여겨진다. 메틸렌 블루, 그 광물리학 및 단백질, 핵산, 바이러스 및 박테리아에 대한 광역학적 운동의 자세한 논의는 튜트 외, 저서 '메틸렌 블루와 DNA 유사물 및 기타 생물학적 기질과의 광화학적 상호 작용' 제이. 포토캠, 포토바이올. 비. 바이올., 21, (1993년)에서 개시되어 있고, 이는 본 명세서에 참조로 개시된다.

바이러스의 비활성 반응을 위한 촉매로서 작용하는 외에, 메틸렌 블루 등의 광화학적 작용제는 (빛에 의해 활성화할 때) 혈장 단백질, 상세하게는 참조로 개시된 유럽 특허 제 0196515 호에 기재된 치료 단백질을 손상시키는 결과를 보여줄 수 있다. 유럽 특허 제 0196515 호에 개시되고, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 치료 단백질은 의학적 장애의 처리에서 유용한 특성을 가지는 임의의 생물학적 활성 단백질을 포함한다. 그러한 단백질의 예로는 인자 VIII, 빌레브란트 인자, 인자 IX, 인자 X, 인자 XI, 하계만 인자 등의 인체 혈액 혈장 단백질, 그 인자들의 활성 형태, 프로트롬빈, 안티 트롬빈 III, 피브로넥틴, 플라즈미노겐, 면역 혈청 글로불린, 변형 면역 글로불린, 알부민, 1-안티트립신 및 프리칼리크레인 포함된다. 본 발명에 앞서, 치료 단백질에 최소한의 손상으로 최대의 바이러스 살상을 제공할 수 있는 시스템은 단일 형태 산소의 증가된 산물이 또한 단백질 손상의 원인이 되는 것으로 알려져 있기 때문에 이루어질 수 없는 것으로 고려되었다.

바이러스의 비활성화에 광화학적 작용제를 사용하기 위한 다양한 장치가 또한 개발되었다. 예를 들면, 본 출원의 양수인에게 양도되고, 본 명세서에서 참조로 개시된 미국 특허 제 5,300,019 호에서, 광화학적 작용제로 생물학적 감염균을 처리하는 장치가 개시되어 있다. 미국 특허 제 5,300,019 호에서, 바이러스 등의 감염균과 광화학적 작용제를 포함하는 혈액은 원 용기로부터 처리 챔버를 통해 수집 챔버로 펌핑된다. 처리 챔버에서, 혈액이 처리 챔버 내에서 진행할 때 혈액은 광화학적 작용제를 활성화시키는 광원에 노출된다. 혈액이 광원에 충분히 고르게 노출되는 것을 보장하기 위해, 혈액 (감염균 및 광화학적 작용제와 함께)은 처리 챔버내에서 계속 혼합된다. 처리 후, 혈액은 수집 챔버로 수집된다. 그 발명에서 기재된 광화학적 작용제는 벤조포르피린이다.

참조로 개시된 미국 특허 제 5,552,704 호에서, 혈액 또는 혈액 성분의 단일 용기가 광 발산 다이오드 2 개의 대향 배열 사이에 놓여진다. 용기는 혈액 성분(혈장), 바이러스 감염균 및 다량의 메틸렌 블루를

포함한다. 용기는 메틸렌 블루를 활성화하는 약 620 - 670 nm의 파장을 가진 빛을 발생하는 광 발산 다이오드에 의해 조사된다. 혈액 또는 혈액 성분의 용기는 약 5 분 동안 빛에 쬔어진다.

종래 기술의 방법 및 장치는 바이러스 등의 감염균의 비활성에서, 그리고, 혈액 또는 혈액 성분 등의 생물학적 유체에서 발전을 보여주지만, 아직 개선의 여지가 있다. 예를 들면, 주 관심 영역의 하나는 목표를 100%의 비활성화로 하여 감염균의 실제 부분의 비활성화를 보다 낮게 보장하는 것이다. 더욱 상세하게 설명하면, 바람직하게는, 생물학적 유체의 노출은 치료 단백질에 대한 최소한의 손상으로 최대의 바이러스 비활성화를 제공한다. 또한, 바람직하게는, 광원으로의 생물학적 유체의 노출은 처리 효율을 증가하고 비용을 절감하도록 짧은 존속 기간을 가진다. 더욱 바람직하게는, 광원의 생물학적 유체의 노출은 그 적용에 있어서 사실상 균일하고 혈액 및/또는 혈액 성분을 계속 혼합할 필요없이 양호하다. 혈액 또는 혈액 성분 등의 생물학적 유체는 종종 플라스틱 용기 내에서 수집되거나 저장되기 때문에, 보다 바람직하게는, 바이러스의 비활성에 대한 역효과 없이 효율을 증가시키기 위해 하나의 유닛 또는 용기 이상으로 많이 한 번에 처리할 수 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 일반적으로 생물학적 유체 내의 감염균을 비활성화시키기 위한 장치 및 방법에서 구현된다. 본 발명의 일 양태에 따라, 본 장치는 챔버를 한정하는 적어도 하나의 벽과 챔버 내에 하나 또는 그 이상의 감염균들을 포함하는 다량의 생물학적 유체를 포함한다. 또한, 생물학적 유체는 광화학적 작용제를 포함한다. 광화학적 작용제는 광원에의 노출에 대해 적어도 약간의 감염균의 비활성화를 일으킬 수 있다. 광화학적 작용제의 비활성화 영향을 증가하기 위해, 본 장치는 적어도 30 mW/cm²의 광도를 제공하는 고광도의 광원을 포함한다. 적어도 챔버의 벽의 일부분은 광원에 의해 발산되는 빛이 유체에 접촉하도록 허용한다.

본 발명의 또다른 양태에 따라, 생물학적 유체는 혈장 등의 혈액 성분이고, 광화학적 작용제는 메틸렌 블루 등의 강도를 제공하는 페노티아진 염료이다. 광원은 나트륨 광을 포함하고, 제어 시스템은 광원에 작동가능하게 연결될 수 있고, 생물학적 유체에 접촉하는 빛을 제공하는 하나 또는 그 이상의 센서들이 1 Joule/cm²

와 100 Joule/cm²의 사이에 있다.

챔버는 가요성의 플라스틱 용기가 될 수 있고, 하나 또는 그 이상의 챔버가 광원 주위에 비교적 회전 가능한 운반체에 의해 운반된다. 유체에 보다 완전하고 균일한 광 접촉을 제공하기 위해, 광원은 예를 들어, 광원 지점과는 대조적으로 광원의 길이를 따라, 빛을 제공하기 위해 신장될 수 있다.

본 발명은 빛으로 생물학적 유체를 처리하는 장치에 대한 것이고, 이 장치는 내부 챔버를 한정하는 하우징과 챔버 내에 배치된 광원을 포함한다. 하우징은 반사 내부벽을 포함하고, 광원과 하우징의 반사 내부벽의 사이에서 챔버내 일정량의 생물학적 유체를 유지하는 데에 적용된다. 빛은 광원으로부터 직접 유체를 통하여 내부벽에서 반사되어 통과한다.

또다른 양태에서, 본 발명은 광화학적 작용제와 다른 성분을 포함하는 생물학적 유체내 감염균을 사실상 비활성화시키는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 광화학적 작용제를 활성화하기 위해 작동하는 강도 및 사실상 감염균을 비활성화시키기 위한 최소한 약 30mW/cm²을 가지는 빛으로 유체를 접촉하는 것을 포함한다. 본 발명의 하나의 양태에서, 생물학적 유체는 바람직하게는 광원에 의해 역으로 영향받지 않는 다른 성분들을 포함한다. 본 발명의 또다른 양태에서, 생물학적 유체에 접촉하는 광량 및 접촉 시간은 감시되어지고, 바람직하게는 제어된다. 본 발명은 생물학적 유체가 혈장이고 광화학적 작용제가 메틸렌 블루일 때, 특별한 적용을 발견한다.

또다른 양태에서, 본 발명은 일정량의 메틸렌 블루를 제공하고 최소한 30mW/cm²의 강도를 가지는 빛으로 메틸렌 블루에 접촉함으로써 메틸렌 블루를 활성화화시키는 방법에 관한 것이다. 메틸렌 블루는 생물학적 유체 내에 배치될 수 있고, 약 0.3 분 및 30 분의 사이의 기간 동안 빛에 접촉될 수 있다.

도면의 간단한 설명

도1은 본 발명을 실시하는 장치의 사시도.

도2는 내부 특징의 보다 나은 도시를 위해 제거된 외측 커버의 부분을 가지는 도1의 장치의 분해 사시도.

도3은 장치의 내부를 도시하기 위해 제거된 외측 커버를 가지는 도1의 장치의 사시도.

도3a는 개방 위치에서 후크 및 용기 홀더에 걸린 용기의 사시도.

도3b는 폐쇄 위치에서 용기 홀더를 구비한 도3a의 용기의 사시도.

도3c는 개방 위치에서 후크 및 용기 홀더에 걸린 용기의 측면도.

도3d는 폐쇄 위치에서 용기 홀더를 구비한 도3c의 측면도.

도4는 도3의 장치의 전방 정면도.

도5는 도3의 장치의 측방 정면도.

도6은 제거된 외측 하우징의 상단부를 가지는 도1의 장치의 상부면도.

도7은 6-6을 따라 취한 도5의 장치의 단면도.

도8은 본 발명의 제어 시스템을 나타낸 흐름도.

도9는 고압 나트륨 광 500-700 nm의 정규화된 스펙트럼 분포를 도시한 그래프.

실시예

도면을 참조하면, 본 발명은 도1에서 장치(10)로 일반적으로 구현되고, 때때로 광 박스(light box)로 언급된다. 도1에서 도시한 바와 같이, 광 박스(10)는 대체로 실린더형인 하우징(12)을 포함하고, 하우징(12)은 상단부 또는 커버(14), 중간부(16), 하단부(18)를 구비한다. 중간부는 광 박스 작동의 작동기 제어어를 위해 제어반(20)을 포함할 수 있다. 중간부의 도어(22)는 광 박스(10)의 내부로의 접근을 허용한다. 도어(22)는 힌지식이거나 또는 도1에서 도시한 바와 같이 활주식이다. 광 박스(10)는 또한 광 박스(10) 내부로부터 누출되는 액체를 채집하기 위해 신축 자재의 누설 트레이(미도시함)를 포함할 수 있다.

도2는 광 박스(10)의 분해 사시도이고, 그 기본 구성 부분을 도시한 것이다. 상세하게 설명하면, 도시된 광 박스(10)는 중앙에 위치한 광원(24)과 셔터 조립체(26)을 지지하는 기부 조립체(23)를 포함한다. 광 투명 튜브(28)는 기부 조립체에 안착하고, 그 상단부에서 투명 튜브 및 광원에 대해 회전하기 위한 운반대 조립체(30)를 지지한다. 운반대 조립체(30)는 처리된 생물학적 유체를 포함하는 적어도 하나의 사실상의 투명한 플라스틱 용기(32)를 유지하기 위한 대체로 실린더형의 육각형 프레임이다. 사용자가 광원에 노출당하는 것을 방지하기 위해, 외측 하우징(12)과 특히 상단부와 중간부가 운반대와 광원을 감싼다.

먼저 기부 조립체(23)를 설명하면, 기부 조립체는 최하단 기부 판(34)과 경질 수직 지지 부재(38)에 의해 기판 위로 지지되는 상승대(36)를 구비한다. 기부 판과 대 사이의 공간은 셔터 조립체(26)의 후진을 허용하고, 광 박스의 서로 다른 영역들을 냉각하기 위해 냉각 팬(39a, 39b)을 장착하는 홈을 제공하며, 광원(24)의 장착 소켓을 포함한다.

광원(24)은 일반적으로 기부 조립체(23), 보다 상세하게는 대(36)의 중앙부에 장착된다. 광원은 광 박스(10)의 내부의 균일한 조명을 제공하기 위해 신장된 튜브를 바람직하게 포함한다. 광원(24)은 바람직하게는 고 광도를 방사할 수 있는 임의의 램프 또는 전구일 수 있다.

보다 상세하게 설명하면, 광원(24)은 (a)처리될 생물학적 유체내 감염균을 비활성화시키기 위해, 보다 정확하게는 (b) 생물학적 유체를 처리하는 데에 (만약 있다면) 사용되는 광화학적 작용제를 활성화시키기위해 효율적인 파장 및 강도를 가지는 빛을 제공할 수 있는 임의의 램프 또는 전구일 수 있다. 예를 들면, 광화학적 작용제가 메틸렌 블루이면, 광원은 보다 나은 효율과 낮은 열 발생을 제공하기 위해 약 550-700 nm의 파장 영역의 가시 스펙트럼에서 그 빛의 25 % 이상을 제공할 수 있어야 한다.

더구나, 광원(24)은 생물학적 유체 내 다른 바람직한 성분을 현저하게 해치지 않고 광화학적 작용제의 최대 활성을 제공할 수 있는 고강도의 빛을 제공하여야 한다. 예를 들면, 여기에서 사용된 고강도는 생물학적 유체에서 또는 그 용기에서 측정되는 바와 같이 최소한 30 mW/cm^2 의 강도를 의미한다. 바람직하게는, 파장 영역 550-700 nm에서, 생물학적 유체(또는 그 용기)에서 측정된 $85-130 \text{ mW/cm}^2$ 의 사이에 있다. 물론, 다른 광화학적 작용제는 다른 강도 및 파장에서 작용될 수 있다. 광화학적 작용제를 활성화시키는 데에 사용될 수 있는 광원의 예들에는 나트륨 램프, 할로겐 램프, 유황 램프, 금속 할로겐화물 램프 또는 제논 램프가 포함된다. 이러한 램프의 하나는 (기부 조립체(22)내에) 소켓으로 장착하기 위한 매개체 또는 모글 나선기부를 가지는 투명 또는 코팅된 외측 전구내에서 알루미늄(AI203) 등의 세라믹 아크 튜브를 포함하는 고압 나트륨 증기 램프를 포함한다. 이러한 나트륨 램프는 상표 이름 세라마렉스, 모델 번호 C1000S52로 필립스 라이팅에 의해 판매된다.

도2, 도3 및 도4에서 도시한 바와 같이, 광원과 사용자를 보호하기 위해, 광박스(10)는 예를 들어, 장착 및 시작 과정 동안 광원(24)을 포함하고, 장착이 완료되고 빛이 완전히 활성화된 후 후진하는 신축 자재의 셔터 조립체(26)를 포함한다. 셔터 조립체(26)는 상승될 때 광원을 차폐하는 실린더형 튜브(41)를 포함한다. 튜브는 셔터 아암(51)에 장착되는 상부 방사성 플랜지(26a)를 구비한다. 셔터의 이동은 도4에 도시한 바와 같이, 랙과 피니언 기어로 셔터 구동 모터(50)에 의해 영향을 받는다.

상술한 바와 같이, 셔터(26)의 상부는 셔터(26)가 후진할 때 튜브(28)내 대(36)의 대부분을 덮는 상부 플랜지(26a)를 포함한다. 26a의 상부 플랜지는 광 박스의 내부에 빛을 더욱 분포하도록 반사된다. 플랜지는 바람직하게는 알코아 브라이트 프러덕츠에 의해 판매되는 화이트 91 등의 고 반사 재료로 코팅된다.

상술한 바와 같이, 도2에서, 광 박스는 기부 조립체(22)의 대(36)의 상부에 부착되는 실린더형 튜브(28)를 포함한다. 도6에 도시한 바와 같이, 처리될 유체의 과도한 가열을 방지하기 위해, 튜브(28)는 튜브(28)와 하우징(12)의 사이에서 광 박스(10)의 내부를 광원 영역(40)과 유체 처리 영역(42)로 분리한다. 도2에 도시한 바와 같이, 튜브(28)는 광원(24)과 신축 자재한 셔터(26)를 감싼다. 튜브(28)는 광원에 의해 방사되는 빛에 사실상 투명한 임의의 재료로 이루어지고 내열성인 재료로 이루어져야 한다. 양호한 광 전달과 열 특성을 가진 적합한 재료에는 다른 재료도 사용될 수 있지만 대부분의 아크릴 중합체를 포함한다. 더욱이, 튜브(28)의 내부(외부) 표면은 바람직하지 않은 파장에 대해 반사하나 바람직한 파장에는 반투명한 재료로 이루어지거나 코팅될 수 있다. 예를 들면, 튜브(28)의 표면은 광화학적 작용제의 활성을 위해 필요한 자외선 또는 다른 빛을 제거하는 재료를 포함한다. 또한, 튜브(28)의 표면은 (생물학적 유체를 가열할) 바람직하지 못한 열을 생성할 수도 있는 적외선을 제거하는 재료를 포함할 수 있다. 그러한 재료는 금속층이 방전 분쇄(sputter)되는 PET 기질로 이루어지는 필름을 포함한다. 그러한 필름은 알테어 ALT-M-200이라는 명칭으로 사우쓰웰 테크놀로지스에 의해 판매된다. 운반대(30)를 장착하고 회전하기 위해, 튜브(28)의 상부는 도2에 도시한 바와 같이, 모터 및 운반대 장착판(44)을 포함한다. 장착판(44)은 광원 영역(40) 내에 발생하는 열이 튜브(28)의 상부로 (하우징내의 구멍을 통하여) 방출되도록 넓게 개구된다.

도2 및 도3에 도시한 바와 같이, 구동 모터는 장착판(44)에 매달려 있다. 구동 모터의 샤프트는 판(44)을 통과하여 연장되고 그 중심축(38)에 대해 운반대를 회전시키기 위해 운반대(30)의 상부 프레임 부분에 부착된다. 모터(46)는 연결 와이어(미도시함)를 통해 전원 공급부에 연결된다. 대안으로, 모터(46)는 어디에

나 위치될 수 있다. 또다른 실시예에서, 예를 들면, 모터(46)는 기부판(34)과 대(36)의 사이에 위치할 수 있고, 운반대는 광원에 대한 회전을 위해 대(36)상에 대형 베어링 링에 장착될 수 있다. 본 실시예에서, 모터는 당업자가 알 수 있는 바와 같이 기어 또는 구동 벨트를 통해 운반대를 구동할 수 있다.

모터(46)의 위치에 관계없이, 모터(46)는 모터 기능의 정밀한 제어를 허용하는 형태이어야 하고, 보다 상세하게는, 운반대 조립체(30)의 증분 회전을 허용하여야 한다. 이러한 회전의 일례로 스텝 모터가 있다. 스텝 모터는 당업계에서 통상의 기술로 잘 알려져 있고, 왓슨빌레, CA의 어플라이드 모션 프러덕츠 등의 제조업체로부터 이용가능하다.

혈장 등의 생물학적 유체의 백을 유지하기 위해, 운반대(30)는 하우징(11) 내에 위치한다. 도2 내지 도5에 도시한 바와 같이, 운반대(30)는 처리될 생물학적 유체의 백들을 지지하도록 대체적으로 실린더형의 프레임을 형성하기 위해, 상부 브래킷(25a), 하부 브래킷(25b), 그 사이의 수직 프레임(25c)을 포함한다. 도2에 잘 도시한 바와 같이, 브래킷(25a)과 브래킷(25b)은 육각형이고, 육각형 실린더형의 프레임을 제공하여 그 육각형의 각 측부는 그 프레임에 백 수용 영역을 한정한다. 물론, 상부 브래킷(25a), 하부 브래킷(25b), 수직 프레임(25c)을 포함하는 운반대 조립체(30)는 다른 개수의 용기를 수용하기 위해 다른 통상의 다각형 구조를 형성할 수 있다.(예를 들면, 실린더형의 프레임은 삼각형, 팔각형 또는 다른 형태가 될 수 있다.)

도3a 내지 도3b, 도4 및 도5에 잘 도시한 바와 같이, 상부 브래킷(25a)은 혈장 또는 다른 혈액 성분 등의 생물학적 유체의 플라스틱 용기 또는 백들을 거는 후크(50)를 포함한다. 후크(50)는 운반대의 육각형 측부에 각각 위치하여, (도3 및 도3a 내지 도3d에 도시한 바와 같이) 혈장 등의 생물학적 유체의 가요성 플라스틱 용기(32)가 백 수용 영역내에 매달리게 허용한다. 한 쌍의 고정된 수직 바(52)는 각 백 수용 영역에서 내부 안착을 제공하기 위해 상부 브래킷(25a)과 하부 브래킷(25c)의 사이에서 연장하고, 이것에 대해 생물학적 유체의 용기(32)는 처리를 위해 용기내로 유체가 보다 고르게 분포하도록 압착될 수 있다. 이와 관련하여, 운반대(24)의 백 수용 영역은 처리용 유체를 보다 고르게 분포시키도록 백을 누르는 백 홀더(54)를 포함한다. 백 홀더(54)는 와이어 프레임을 포함하고, 개폐를 위해 하부 브래킷(25b)에 힌지식으로 되어 있다. 각 백 수용 영역의 상부(상기의 후크(50))는 폐쇄 위치에서 홀더(54)를 유지하는 래치(56)를 포함한다.

따라서, 도3a 내지 도3d에 도시한 바와 같이, 생물학적 유체로 채워진 플라스틱 용기(32)는 후크(50)에 매달리고, 홀더(54)는 용기의 위에 놓여지고 홀더(40)의 수평 바(58)가 내부의 수직 내부바에 대해 (중력으로 인해 용기(32)의 하부측 절반으로 모여있는 경향이 있는) 유체를 압착하는 위치로 잠그어지며, 따라서, 용기(32)의 구석구석까지 생물학적 유체를 보다 고르게 분포시킨다.

용기(32)는 혈액 또는 혈액 성분 및 광화학적 작용제 등의 생물학적 유체를 저장하는 데에 적합한 임의의 반투명 재료로 이루어진다. 양호하게는, 용기(32)는 중합체 재료 또는 중합체 혼합물 등의 플라스틱으로 이루어진다. 본 발명에서 유용한 용기는 참조로 개시된 미국 특허 제 5,514,106 호와, 또한 참조로 개시된 특허 출원 제 08/121,820 호 및/또는 역시 본 명세서에 참조로 개시되어 있고, 1996년 8월 28일에 출원되어, 로버트 허만, 존 채프먼, 선 중선, 진 엠. 마티아스, 베로니크 마야도운, 세르게 데가이데르 및 다니엘 비숍의 이름으로 '혈액으로부터 바이러스 작용제를 제거하는 시스템 및 방법'의 명칭을 가진 미국 특허 출원에 기재되어 있다.

도2에서 도시한 특정한 운반대는 생물학적 유체의 (각 구획 내 하나의 용기) 6개의 용기까지 수용할 수 있다. 물론, 운반대(30)는 가능하면 및/또는 필요하면 많은 또는 적은 백 수용 영역을 가질 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 사실, 운반대(30)는 대(26)으로부터 제거될 수 있고 예를 들어, 3개의 대형화 용기들 또는 그 이상 개수(예를 들면, 8개)의 소형화 용기들을 유지할 수 있는 운반대로 대체될 수 있다.

도4 내지 도6에 도시한 바와 같이, 또한 운반대(24)는 광원(24)으로부터 (용기(32)를 통과하여 전달된) 빛을 반사하기 위해 각 백 수용 영역 사이에서 이격되어 수직 부재(25c)를 따라 있는 썬기 형태 또는 V 형의 반사체(60)를 포함한다. 도6에 잘 도시된 바와 같이, 반사체(60)의 표면(62)은 내부 광 박스(10)을 향하여, 보다 상세하게는, 광원(24)을 향하여 정렬되는 썬기의 정점으로 각도가 기울어져 있다. 반사체(60)의 표면(62)은 2개 또는 그 이상의 각도의 복합일 수 있고, 통상의 매끄러운 볼록 면일 수 있다. 반사체(60), 보다 상세하게는, 표면(62)은 용기에 다시 반사되는 빛 및/또는 빛 에너지의 강도를 현저하게 줄이지 않는 임의의 고 반사 재료로 코팅되거나, 덮혀지거나, 만들어질 수 있다. 그러한 재료의 하나는 상표명 에버브라이트 95로 알려져 있고, 알코아 브라이트 프러덕츠에 의해 판매된다. 에버브라이트 95는 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET) 필름에 방전 분쇄된 은으로 된 고 반사층을 포함한다. 처리된 PET 필름은 알루미늄 또는 스틸 기질에 접착된다.

상술한 바와 같이, 하우징(12)의 운반대 조립체(64)(도2에 도시됨)는 또한 상기한 바와 같은 반사체(60)를 위해 사용된 재료와 유사 또는 동일한 고 반사 표면으로 코팅되거나 덮혀지거나 이루어진다. 내부 표면이 고 반사 표면으로 이루어지면 광원(24)으로부터의 빛이 (용기(32)를 통해 전달하고) 용기에 다시 반사되도록 허용한다. 내부벽의 고 반사 성질은 그 강도가 최소한 감소를 가지며 용기에서 빛을 다시 반사한다. 이는 용기에서 용기로의 조사를 균일하게 할 뿐만 아니라 액체의 사실상의 균일한 노출을 제공하는 데에 도움이 된다.

최종적으로, 광 박스(10)는 팬(39a, 39b)를 포함한다. 팬(39a)은 튜브(28)를 통하여 광원(34)을 냉각하기 위해 광원 영역으로 냉기를 송풍한다. 팬(39b)은 용기들이 운반대(24)에 의해 회전됨에 따라, 용기(32)의 과도한 가열을 방지하기 위해 유체 처리 영역(42)으로 냉기를 송풍한다.

도8에서 일반적으로 및 개략적으로 도시한 프로그램 가능한 컴퓨터에 기초한 제어 시스템은 광 박스(10)의 작동을 제어하는 데에 사용될 수 있다. 도8에 도시하는 바와 같이, 시스템은 광 박스 조작의 시작, 용기 장착, 용기 처리 및 용기 탈거 단계 등의 광 박스 작동의 다양한 태양을 시험하고, 감시하며, 제어한다. 다양한 단계는 제어반(20)을 통해 조작자에 의해 또는 제어 시스템에 의해 자동적으로 시작될 수 있다. 예를 들면, '시작' 단계 동안, 제어 시스템은 광원이 제대로 기능하는 지를 판정하기 위해 광원의 작동을 시험한다. 광원(24)의 점검의 일부로서, 제어 시스템은 광원(24)을 작동시키고, 셔터(26)를 상승하여, 워업(warm up) 기간 후, 광원에 의해 발생하는 에너지를 측정한다.(대신에, 광원에 의해 발생하는 에

너지는 셔터(26)가 하강된 채 측정될 수 있다.) 에너지가 생물학적 유체의 처리를 위해 인정가능한 영역 내에 있으면, 광원(24)은 점등되고 셔터(26)는 하강한다. (대신에, 광원은 용기 처리 단계의 시간까지 존속되고 셔터(26)에 의해 덮혀질 수 있다.) 광 에너지의 판독에 기초하여, 추정 처리 시간은 제어 시스템에 의해 계산될 수 있다. 제어 시스템은 광 박스 구성이 적절하게 기능하는 것으로 판정하면, 조작자는 시스템 작동의 '용기 장착' 단계로 진행하기 위해 제어 시스템에 지시할 수 있다. (또는 제어 시스템은 자동적으로 그렇게 작동할 수 있다.) 용기 장착 단계 동안, 제어 시스템은 운반대 형태와 처리될 백의 개수를 결정한다. 용기의 장착 동안, 운반대(24)는 운반대의 균형있는 장치를 허용하도록 자동적으로 진행될 수 있다. 예를 들면, 운반대가 6개의 용기들을 유지하도록 설계되면, 운반대는 운반대(24) 주위에 용기(39)를 고르게 분포시키도록 하는 방법으로 진행될 것이다. 따라서, 예를 들면, 4개 만의 용기가 6개의 용기를 유지할 수 있는 운반대에 처리될 것이라고 하면, 운반대는 제1 위치에서 제1 용기의 이동을 허용할 것이고, 다음에 제1 위치에 직접 대향하는 위치로 자동적으로 진행될 것이다. 다음에, 운반대는 제3 용기의 장치를 허용할 것이고 제4 용기를 장착하기 위해 제3 용기에 직접 대향하는 위치로 진행할 것이다. 상술한 바와 같이, 운반대의 균형은 조명 사이클 동안 각 용기가 사실상 균일한 일정량의 빛을 수용할 것이고 용기의 어떤 것도 인접 용기에 의해 빛으로부터 사실상 방해받지 않을 것 같게 한다. 이는 또한 불균형의 하중에 따른 모터 및 베어링에 과도한 마모를 감소시킨다.

더구나, 용기 장착 단계 동안, 시스템은 용기의 특성을 점검하고 기록할 수 있고, 생물학적 유체가 혈액 또는 혈액 성분이면, 혈액 또는 혈액 성분(예를 들면 혈액 성분은 혈장임)이 처리하기에 적절한 지를 점검할 수 있다. 예를 들면, 용기는 상품 코드와 용기의 총 개수와 혈액 제공자에 대한 기타 특징(예를 들면, 성분의 형태)을 확인하는 바 코드 또는 기타 확인부를 포함할 수 있다. 제어 시스템은 무효인 코드, 총 개수 또는 기타 결점을 인식하면, 용기에 표시하고, 또는 조작자에게 경고한다.

컨테이너 장착 단계 이후, 조작자는 다음 단계, 용기 처리 단계로 진행하도록 시스템에 지시할 수 있다. 용기 처리 단계 동안, 장치는 다시 광원 등의 구성 부분이 적절하게 기능하는 지를 확인하도록 일련의 시험을 거친다. 광원이 (시작 단계 이후) 소등되면, 광원이 활성화되고 셔터(26)가 폐쇄되기 전의 요구 강도에 이르도록 한다. 이는 용기(32)가 소정의 강도에 도달하지 않고 불안정하거나 바람직하지 못한 스펙트럼일 수 있는 빛에 노출되는 것을 방지한다.

광 박스(10)는, 제어 시스템의 부분으로서, 광원(24)에 의해 방사되는 광량이 용기(32)내 생물학적 유체를 통해 전달되는 광량을 감시하는 센서(66, 68)를 포함한다. 도2에 도시한 바와 같이, 센서(66)는 실린더(26) 상에 또는 근처에 위치하여 광원(24)으로부터 직접 생물학적 유체를 접촉하는 광량을 측정하고 감시할 수 있다. 제2 센서(68)는 용기(32)에 대해 다시 반사하기 위해 생물학적 유체를 통하여 전달되는 광량을 측정하고 감시하도록 하우징(12)의 내부 표면 상에 또는 근처에 놓여질 수 있다. 대신에, 제어 시스템은 제1 센서로서의 하나의 센서와 백업 또는 점검으로서의 제2 센서를 사용할 수 있다. 또다른 실시예에서, 제어 시스템은 생물학적 유체가 광원으로부터 빛에 노출되는 시간량을 측정하고 생물학적 유체에 의해 수용되는 에너지량을 계산함으로써 생물학적 유체의 처리를 감시할 수 있다. 또한, 제어 시스템은 용기 기부 당 하나의 용기에 각 용기내 생물학적 유체의 처리를 감시할 수 있고, 또는 총처리 과정을 감시하고 용기들의 평균 처리 윤곽에 도달할 수 있다.

제어 시스템은 광원에 의해 직접 방사되고, 용기(32)를 통해 전달되는 광량이 생물학적 유체를 효율있게 처리하는 데에 충분한 지를 판정하도록 사전에 프로그램될 수 있다. 따라서, 광 박스(10)가 광화학적 작용제로 혈액 또는 혈액 성분 내의 바이러스를 비활성화시키도록 이용되면, 제어 시스템은 광량이 광화학적 작용제를 활성화시키도록 다른 말로 하면 감염균을 비활성화하도록 요구되는 영역내에 있는 지를 판정하도록 사전 프로그램될 수 있다.

예를 들면, 생물학적 유체가 혈장이고 광화학적 작용제가 메틸렌 블루이면, (양측에서) 용기에 접촉하는 광에너지가 소정의 노출 영역내에 있는 지를 판정하도록 사전 프로그램될 수 있다. 센서(66, 68)는 하나 또는 그 이상의 용기가 충분히 조명되지 않은 것을 판정하면, 처리 시간은 양호한 강도 영역내에 있을 수 있는 잔 용기를 과도하게 노출하지 않고도 결함있는 용기가 추가적 처리를 받는 것을 보장하도록 연장될 수 있다. 결함있는 용기에 추가 처리를 제공하는 것이 잔존 용기들의 과도 노출의 결과를 초래하면, 더 이상의 처리는 제공되지 않을 것에도 제어 시스템은 결함있는 용기를 표시하거나 조작자에게 결함있는 용기가 충분히 처리되지 않았음을 경고할 것이다. 상기한 광 박스(10) 빛으로 임의의 유체를 처리하도록 사용될 수 있으나, 특히 빛으로 혈액 또는 다른 생물학적 유체의 처리에, 보다 상세하게는, 혈액 및 혈액 성분의 바이러스 비활성화에 유용하다.

광 박스(10)는 생물학적 유체의 다중 용기 및 장치가 동시에 처리되도록 허용한다. 이는 처리되는 장치당 저비용의 결과를 초래한다. 생물학적 유체의 여러 개의 용기 또는 장치를 처리하는 능력은 처리 센터에 절약을 제공하고, 생물학적 유체의 주어진 양을 처리하는 데에 보다 적은 장치들이 필요할 것이다. 광 박스(10)는 매우 컴팩트(약 32 인치의 높이 x 18 인치에 대한 30 인치의 넓이)하여, 공간을 덜 요구하고, 다른 위치에 놓는 데에 보다 편리하다.

광 박스(10)의 작동이 혈액내 바이러스를 비활성화할 목적으로 빛으로 혈액을 처리하는 것으로 기술될 것이지만, 본 발명은 후술할 특정 예에 한정되지 않고, 또한 혈액 또는 혈액 성분의 바이러스 비활성화에도 한정되지 않는다.

빛으로 생물학적 유체를 처리하는 방법에 따라, 광화학적 작용제와 감염균을 포함하는 생물학적 유체의 용기(32)는 광 박스(10)의 운반대(30)에 놓여진다. 여기에서 사용된 바와 같이, 감염균은 임의의 해로운 생물학적 재료로서 언급되고, 특히 박테리아, 기생충, 바이러스를 포함한다. 상술한 바와 같이, 용기(32)는 운반대(30)의 후크(50)에 걸리고, 백 홀더(54)에 의해 안착될 수 있다. 용기(32)의 이동 동안 그리고 광원의 활성화 동안, 바람직하게는 광원이 그 소정의 강도에 도달하기 전에 신속자재의 셔터(26)는 광원으로부터 조작자 및 용기(32)를 차폐하기 위해 폐쇄된 위치에 있다. 광원이 활성화되고 용기가 운반대에 놓여지면서 광원으로부터 용기를 차폐하는 것은 다른 것이 운반대에 놓여지기 전에 일부 용기가 약간의 빛을 받는 것을 방지함으로써 용기의 균일한 처리를 보장하는 또다른 방법이다. 셔터는 또한 용기를 불안정한 스펙트럼으로 될 수 있는 광원으로부터 차폐한다. 불안정한 스펙트럼으로 된 광원은 용기 내에 수용되는 유용한 에너지(예를 들면, 광화학적 작용제의 흡수띠에서의 에너지)에서 틀린 판독을 발생시킬

수 있다. 일단 광원이 소정의 강도에 도달하면, 신축자재의 셔터(26)는 하강하고 용기(32)는 빛에 노출된다.

운반대(30)는 소정의 시간 동안 중심축(48) 주위에서 회전된다. 본 발명에 따라, 생물학적 유체의 통상의 노출 시간은 0.3 분과 30 분 사이에서 임의로 될 수 있고, 보다 양호하게는 1분 내지 5분이다. 노출 시간은 용기 및 그 안의 유체에 접촉하는 광 에너지량에 좌우할 것이다. 상기한 바와 같이, 처리될 유체가 혈장이고, 광화학적 작용제가 후술할 비율로 화합되는 메틸렌 블루이면, 바람직하게는, 혈장의 용기(32)는 광화학적 작용제의 흡수띠에 대응하는 파장 영역(예를 들면, 메틸렌 블루에서의 대응 파장은 550-700 nm)에서 빛의 $17-31 \text{ Joules/cm}^2$ 의 영역의 에너지로 처리된다. 임의의 용기가 소망의 영역내에서 에너지에 노출되지 않으면, 공정 또는 처리는 연장될 수 있다.

운반대(30)의 회전은 또한 생물학적 유체가 균일한 처리를 제공한다. 운반대(30)의 회전은 각 용기가 유사한 존속 기간 동안 유체 처리 영역(42)이 모든 부분에 노출될 것을 보장한다. 또한 회전은 각 용기가 예를 들어 팬(39b)에 의해 균일하게 냉각되는 것을 보장한다.

본 발명에 따라, 소정량의 메틸렌 블루를 함유하는 혈액 또는 혈액 성분 등의 생물학적 유체를 가지고 고강도의 빛을 사용하는 것은 메틸렌 블루의 박멸 효과를 향상시키는 것이라고 생각된다. 생물학적 유체에 저강도의 빛을 제공하는 램프와 비교하여, 생물학적 유체에 접촉하는 고강도의 빛의 사용은 시간 단위당 메틸렌 블루 분자에 접촉하는 광자의 수를 증가시키고, 그러한 광자가 메틸렌 블루의 흡수 파장 (자유 공간에서)에 부응하는 에너지로 이루어질 경우, 예를 들어, 혈장 내의 바이러스를 비활성화하기 위해 관여하는 제2 차 반응을 일으키는 단일 형태의 산소의 발생을 증가시킨다. 본 발명에 따르면, 혈장에 대한 메틸렌 블루의 양호한 비율은 약 1:20 내지 1:35의 사이에 있으나, 1:200 내지 1:350 일 수도 있다. 따라서, 혈장 용적이 대략 200 ml와 350 ml의 사이에 있을 때, 메틸렌 블루 약 1-10 ml가 사용될 수 있다. 메틸렌 블루의 농도는 약 1 내지 10 μM 이고, 양호하게는, 약 1 μM 이다.

상술한 바와 같이, 메틸렌 블루는 663 nm에서 최고점을 가지며 약 550 nm 와 700 nm의 사이의 파장을 가지는 빛에 의해 활성화된다. 이러한 영역에서 (1차적으로 300 내지 560 nm의 빛을 흡수하는) 빛의 흡수는 혈장 또는 혈장 단백질에 어떤 현저한 부정적 영향없이 메틸렌 블루의 활성을 제공하는 것으로 이해된다.

더욱이, 단시간에 걸친 최고의 박멸 효과를 위해, 빛의 강도는 생물학적 유체 또는 그 용기에서 30mW/cm^2 이상이어야 하고, 양호하게는 파장 영역 550-700 nm에서 생물학적 유체(또는 그 용기)에서 측정된 $85-130 \text{ mW/cm}^2$ 의 사이에 있다.

일 예에서, 의사 공수병 바이러스(PRV)가 가해진 신선한 냉동 혈장의 단위량은 백혈구 감소 필터를 통해 처리되고 광 박스(10)에 대해 사실상 유사한 시작품 광 박스내에서 고압의 나트륨 광으로 조명된다. 일 실험에서, 310 ml 및 PRV가 가해진 혈장(1:10 첨가) 및 메틸렌 블루 10 ml를 포함하는 혈장 단일 팩은 8분에 이르는 동안 550-700의 흡수 영역에서 측정될 때 약 119 mW/cm^2 를 가지는(이는 약 350-800 nm의 폭에 걸쳐 측정될 때의 137 mW/cm^2 에 부응하는) 고압 나트륨 광으로 조사되었다. 바이러스 수준은 종래의 플라크 분석 평가를 이용하여 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 및 8.0 분 간격으로 측정되었다. 더구나, 5 ml 등분으로의 바이러스 수준이 상기의 시간 간격으로 측정되었다.

상기한 이외에, (상술한) 첨가된 PRV 혈장 및 메틸렌 블루의 1개 용기를 포함하는 분리 실험은 광 박스(10) 내에서 (비첨가된) 혈장의 5개 용기로 처리된다. 적용된 빛의 강도는 550-700의 흡수 영역에서 측정될 때 115 mW/cm^2 (약 350-800의 영역에 걸쳐 측정될 때 133 mW/cm^2 로 부응하는)이었고, 샘플들은 상기의 시간 간격으로 취하였다. 바이러스의 수준은 종래의 플라크 분석 평가 및 5 ml의 등분으로 측정되었다. 이 실험의 결과는 표1에 개시된다.

표1에 나타난 바와 같이, 종래의 플라크 분석 평가를 이용하면, 감염 바이러스의 최소량이 1분의 조명에 혈장으로부터 재생되었다. 재생할 수 없는 바이러스는 2 분 이상의 조명에 노출된 샘플내에서 확인된다. 따라서, 바이러스에 감염되고 메틸렌 블루와 고강도의 빛으로 처리된 혈장의 노출은 단 시간(예를 들면, 약 2 분)에 완전한 바이러스의 비활성화의 결과를 초래한다. 또한, 1 회에 1 개 용기 이상의 사용은 바이러스 박멸의 수준에 현저하게 영향을 미치지 않는다.

표1

메틸렌 블루 혈장의 단일 용기 및 메틸렌 블루 혈장 다중(6개) 용기의 메틸렌 블루 바이러스 비활성화 비교

		바이러스 적정 농도(Log PFU/ml)		바이러스 적정 농도(Log PFU/5ml)	
샘플	분량*	단일 팩	다중 팩	단일 팩	다중 팩
처리 제어	0 J/cm^2	4.9	5.1		
0 분	0 J/cm^2	4.7	4.8		
0.5 분	4 J/cm^2	1.3	2.2		
1 분	8 J/cm^2	< 0	< 0	1	2
2 분	16 J/cm^2	< 0	< 0	0	0
4 분	32 J/cm^2	< 0	< 0	0	0
8 분	64 J/cm^2	< 0	< 0	0	0

* 약 350-800 nm의 영역에서 측정됨.

표2

나트륨광 (140 mW/cm ²)		백색 형광 (24 mW/cm ²)	
HPS로의 광 분량*J/cm ² (분)	바이러스 적정 농도PFU/ml (LRV)	형광으로의 광 분량J/cm ² (분)	바이러스 적정 농도PFU/ml (LRV)
0	1.6x10 ⁶ (바셀린)	0	5.6x10 ⁵ (바셀린)
2(0.25분)	1.1x10 ⁵ (1.2)	1(0.9분)	3.1x10 ⁵ (0.3)
8(1분)	8(5.3)	5(4.5분)	1.1x10 ⁴ (1.8)
16(2분)	<1 (> 6.2)	15(13.5분)	1.1x10 ¹ (4.8)
32(4분)	<1 (> 6.2)	30(27분)	1(5.8)

표3

광원	mW/cm ²	(분) 광 노출 시 간	>5 Log의사 공수병 바이러스로의 실 형	%피브리노겐회 복 활성화도
백색 형광	8.8	30	재생 가능 바이러스(불완전 박멸)	81%
고압 나트륨	121	2	재생 불가능 바이러스(완전 박멸)	88%

본 발명의 장치 및 방법은 또한 동일 또는 유사한 에너지량(종종 Joules/cm² 또는 J/cm²로 표현되는)을 제공할 수 있는 다른 장치 또는 방법에 비해 보다 효율적인 바이러스 박멸을 제공한다. 에너지는 빛의 강도와 시간의 곱이다. 본 발명에 따르면, 강도를 증가하는 것은 노출 시간을 증가하는 것보다 보다 큰 생물학적 효과(바이러스 박멸 및/또는 치료 단백질의 회복과 같은)를 초래한다. 달리 말하면, 보다 큰 생물학적 효과는 노출 시간이 증가된 상태에서의 사실상 동일한 에너지 수준에서보다 강도가 증가된 상태의 에너지 수준에서 얻어진다.

예를 들면, 혈장의 단위량(단위 당 약 300 - 310 ml)에는 대략의 최종 바이러스 하중 6 x 10⁵ PFU/ml를 달성하기 위해 의사 공수병 바이러스가 첨가된다. 혈장 단위량은 내세포 감염균을 제거하기 위해 정화되고 각 용기내 10 ml의 메틸렌 블루를 함유하는 처리 용기내로 포집된다. 메틸렌 블루를 갖는 혈장은 흡수 영역 550-700 nm에서 용기에 측정된 약 120 mW/cm²의 강도(약 350-800 nm의 영역에 걸쳐 측정될 때 생물학적 유체 또는 그 용기에서 140 mW/cm²에 부응하는)의 를 제공하는 고압의 나트륨광으로 조명된다. 종래의 플라크 분석 평가를 사용하면, 바이러스의 잔존량은 다른 에너지 수준에서 측정된다. 그 결과가 표2에 나타나 있다.

혈장 단위량(단위당 약 300-315 ml)의 또다른 일군에는 대략 최종 바이러스 하중 1 x 10⁶ PFU/ml를 달성하기 위해 의사 공수병 바이러스가 첨가된다. 이러한 혈장의 단위량은 내세포 감염균을 제거하도록 정화되고 1 μM의 농도를 이루기 위해 각 백에서 메틸렌 블루 10 ml를 함유하는 유사 처리 용기에 포집된다. 메틸렌 블루를 갖는 혈장 단위량은 350-500 nm의 영역에 걸쳐 측정될 때 용기에서 약 24 mW/cm²의 강도를 제공하는 백색 형광으로 조명된다. 종래의 플라크 분석 평가를 이용하면, 바이러스 잔존량은 다른 에너지 수준에서 측정된다. 그 결과는 표2에서 나타난다.

표2에서 보는 바와 같이, 강도 및 분량은 350-800 nm의 영역에서 측정된다. 이들 강도 및 분량이 메틸렌 블루의 흡수 스펙트럼(550-700) 이상으로 측정되면, 나트륨 광은 121 mW/cm²로 되고, 분량은, 좌측 칼럼의 위에서 아래로, 0, 1.7, 7, 14 및 28이 된다. 유사하게, 백색 형광으로는 강도가 12 mW/cm²이고 분량이 칼럼 3의 위에서 아래로 0, 0.5, 2.5, 7.5 및 15가 된다.

따라서, 흡수 영역 550-700 nm에서 용기에 측정된 약 7.5 J/cm²의 에너지 수준(약 350-800 nm의 밴드에 걸쳐 측정될 때 약 15 Joules/cm²에 부응하는)에서 백색 형광을 가지는 표2에 나타난 바와 같이, 바이러스의 로그 감소(LRV)는 고압 나트륨 광으로 550-700 nm의 흡수 영역에서 용기에 측정된 약 14 J/cm²의 에너지 수준(약 350-800 nm의 밴드에 걸쳐 측정될 때 16 J/cm²에 부응하는)에서 6.2 로그보다 큰 것에 비교하여 약 4.8이다.

본 발명의 장치 및 방법은 치료 단백질에 약간의 손상을 허용할 수 있다. 예를 들면, 메틸렌 블루의 약 10 ml를 갖는 약 235 ml의 샘플은 (약 1.1 μM의 농도를 얻기 위해) 준비된다. 하나의 샘플은 흡수 영역 550 nm-700 nm에서 측정될 때 8.8 mW/cm²의 용기에 강도를 제공하는 백색 형광으로 처리되고, 다른 샘플은 파장 영역 550nm-700nm에서 측정될 때 용기에 121 mW/cm²의 강도를 제공하는 고압 나트륨광으로 처리된다. 표3에서 도시한 바와 같이, 고압 나트륨광에 약 2 분의 노출 후에, 회복된 바이러스는 검출되지 않고 피브리노겐의 회복이 약 88 %이다. 한편, 30분의 노출 후 백색 형광에의 접촉은 완전한 바이러스 박멸을 제공하지 않고 약 81 %의 피브리노겐 회복을 발생한다.

본 명세서에 설명된 실시예 및 방법의 다양한 수정은 첨부한 청구 범위의 범위에 따라 가능하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

생물학적 유체내 감염균을 비활성화시키는 장치에 있어서,
챔버를 한정하는 하나 이상의 벽과,

상기 챔버 내의 다량의 생물학적 유체- 생물학적 유체는 하나 또는 그 이상의 감염균들을 포함함-와,
 상기 생물학적 유체내의 다량의 광화학적 작용제-작용제는 광원에 노출되는 상기 감염균의 최소한 일부를 비활성화시키도록 작용함-와,
 적어도 약 30 mW/cm²의 강도를 가지는 빛을 제공하는 광원과,
 상기 광원으로부터 빛이 상기 유체와 접촉하도록 허용하는 상기 챔버의 벽의 최소한 일부분을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,
 상기 생물학적 유체는 혈액 또는 혈액 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 3

제1항에 있어서,
 상기 생물학적 유체는 혈장을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 4

제1항에 있어서,
 상기 광화학적 작용제는 상기 광원으로부터의 빛에 접촉시 단일 형태의 산소를 생성하고, 상기 광화학적 작용제는 페논티아진 염료, 프소라렌, 메로시아닌, 포르피린, 프탈로시아닌, 톨루딘 및 플라빈으로 이루어지는 일군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 5

제4항에 있어서,
 상기 광화학적 작용제는 메틸렌 블루를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 6

제1항에 있어서,
 상기 광원은 고압 나트륨 광원을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 챔버는 상기 광원으로부터의 빛에 반투명한 가요성의 플라스틱 용기를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 8

제1항에 있어서,
 상기 생물학적 유체를 접촉하는 광량을 검출하는 시스템을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 9

제8항에 있어서,
 상기 생물학적 유체에 접촉하는 광량이 약 20 Joules/cm²과 36 Joules/cm²의 사이에 있도록 제공하는 상기 광원과 상기 센서에 작동가능하게 연결되는 제어 시스템을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 10

제9항에 있어서,
 상기 제어 시스템은 상기 광원이 신장되고 그 길이를 따라 빛을 방사하는 것을 보장하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 11

생물학적 유체내 감염균을 비활성화시키는 장치에 있어서,
 챔버를 한정하는 수단과,
 상기 챔버 내의 다량의 생물학적 유체- 생물학적 유체는 하나 또는 그 이상의 감염균들을 포함함-와,
 상기 생물학적 유체내의 다량의 광화학적 작용제-작용제는 광원에 노출되는 상기 감염균의 최소한 일부를 비활성화시키도록 작용함-와,
 적어도 약 30 mW/cm²의 강도를 가지는 빛으로 상기 생물학적 유체에 접촉하는 수단을 포함하고,
 상기 챔버를 한정하는 상기 수단의 적어도 일부분은 상기 빛이 상기 유체의 안으로 그것을 통해서 통과하도록 허용하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 12

제11항에 있어서,

챔버를 한정하는 상기 수단은 상기 광원으로부터의 빛에 반투명한 가요성의 플라스틱 용기를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 13

제11항에 있어서,

적어도 내부벽을 가지는 하우징과 상기 하우징 내의 운반대를 더 포함하고, 상기 챔버는 상기 하우징의 상기 내부벽과 상기 운반대의 사이에 위치하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 14

제11항에 있어서,

빛에 상기 생물학적 유체를 접촉시키는 상기 수단은 신장된 광원을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 15

제11항에 있어서,

상기 광원은 고압 나트륨 광원을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 16

제11항에 있어서,

상기 유체에 접촉하는 광량을 감시하는 수단을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 17

제11항에 있어서,

상기 챔버내 상기 유체를 사실상 균일하게 분포하는 수단을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 18

제12항에 있어서,

상기 생물학적 유체는 상기 광원 주위에 배치된 복수개의 플라스틱 용기들내에 내장되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 광원 주위에 상기 플라스틱 용기들을 회전하는 수단을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 20

제11항에 있어서,

상기 유체를 통과한 빛을 상기 유체로 다시 반사하는 수단을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 21

빛으로 생물학적 유체를 처리하는 장치에 있어서,

광원과,

상기 광원 주위에 대략 환상으로 배치되는 운반대-운반대는 상기 생물학적 유체의 선택된 양을 유지하도록 적응됨-를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 운반대와 상기 광원은 상대적으로 회전 가능한 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 광원은 움직이지 않고 상기 운반대는 상기 광원의 주위에 회전하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 24

제21항에 있어서,

상기 운반대는 생물학적 유체의 적어도 하나의 가요성 용기를 유지하도록 적응되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 25

제21항에 있어서,

상기 광원은 고 강도의 빛을 제공하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 26

제25항에 있어서,

상기 광원은 적어도 약 30 mW/cm²의 강도를 가지는 빛을 제공하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 27

제26항에 있어서,

상기 광원은 약 570 nm와 690 nm의 사이의 파장을 가지는 빛의 적어도 일부를 방사하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 28

제25항에 있어서,

상기 광원은 고압 나트륨 광원을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 29

제21항에 있어서,

상기 광원에 의해 방사되는 광량을 감시하는 적어도 하나의 광 센서를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 30

빛으로 생물학적 유체를 처리하는 장치에 있어서,

내부 챔버를 한정하는 하우징과,

상기 챔버내 배치되는 광원을 포함하고,

상기 하우징은 반사 내부면을 포함하고 상기 장치는 상기 광원과 상기 반사 내부면의 사이에서 다량의 생물학적 유체를 유지하도록 적응되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 31

제30항에 있어서,

상기 하우징의 상기 반사면은 대략 환상인 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 32

제30항에 있어서,

상기 장치는 상기 내부 챔버내 생물학적 유체의 복수개의 가요성 용기들을 유지하도록 적응되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 33

제31항에 있어서, 상기 광원은 고 강도의 빛을 제공하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 34

제33항에 있어서,

상기 광원은 적어도 30 mW/cm²의 강도를 가지는 빛을 제공하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 35

제33항에 있어서,

상기 광원은 570 nm와 690 nm 사이의 파장을 가지는 빛의 적어도 일부를 방사하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 36

제33항에 있어서,

상기 광원은 고압 나트륨 광원을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 37

제33항에 있어서,

상기 광원으로부터 직접 상기 생물학적 유체에 접촉하는 광량을 측정하는 센서를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 38

제31항에 있어서,

상기 광원은 신장되고 그 길이를 따라 빛을 방사하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 39

제38항에 있어서,

상기 광원 및 상기 반사면으로부터 상기 생물학적 유체에 직접 접촉하는 광량이 선택된 최소량 및 그 이상이 되는 것을 보장하는 제어 시스템을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 40

광화학적 작용제를 포함하는 생물학적 유체내 감염균을 사실상 비활성화시키는 방법에 있어서,

상기 광화학적 작용제를 활성화시키고 상기 감염균을 사실상 비활성화시키도록 적어도 30 mW/cm²의 강도를 제공하는 빛으로 상기 유체에 접촉하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 41

제40항에 있어서,

상기 생물학적 유체는 다른 혼합물을 포함하고 상기 광원은 상기 다른 혼합물에 사실상 불리하게 영향을 미치지 않는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 42

제40항에 있어서,

약 9 분 보다 짧은 기간 동안 상기 유체에 접촉하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서,

상기 생물학적 유체에 접촉하는 광량을 감시하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 44

제43항에 있어서,

상기 빛이 상기 생물학적 유체에 접촉하는 시간량을 제어하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 45

제40항에 있어서,

상기 광화학적 작용제를 포함하는 용기 내로 상기 생물학적 유체를 안내하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 46

제40항에 있어서,

상기 접촉 단계의 적어도 일부분 동안 상기 광원 및 상기 생물학적 유체를 냉각하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 47

제40항에 있어서,

상기 생물학적 유체는 혈장이고 상기 광화학적 작용제는 메틸렌 블루인 것을 특징으로 한 방법.

청구항 48

제47항에 있어서,

상기 혈장의 용적은 약 235 ml 와 310 ml의 사이에 있고, 메틸렌 블루의 용적은 약 10 ml인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 49

제47항에 있어서,

상기 혈장에 대한 메틸렌 블루의 비율은 약 1:20 과 1:35의 사이에 있고, 약 0.1 내지 10 마이크로 몰 사이의 메틸렌 블루의 농도를 결과로 초래하는 것을 특징으로 방법.

청구항 50

메틸렌 블루를 활성화시키는 방법에 있어서,

다량의 메틸렌 블루를 제공하는 단계와,

적어도 약 30 mW/cm²의 강도를 가지는 빛으로 상기 메틸렌 블루를 접촉하는 단계를 포함하는 것을 특징으로

로 하는 방법.

청구항 51

제50항에 있어서,

상기 메틸렌 블루는 생물학적 유체 내에 배분되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 52

제50항에 있어서,

5 분 보다 길지 않은 시간 동안 상기 메틸렌 블루에 접촉하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 53

제50항에 있어서,

약 100-150 mW/cm²의 사이의 강도를 가지는 빛으로 상기 메틸렌 블루에 접촉하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 54

제11항에 있어서,

상기 광원은 고압 나트륨 광원을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

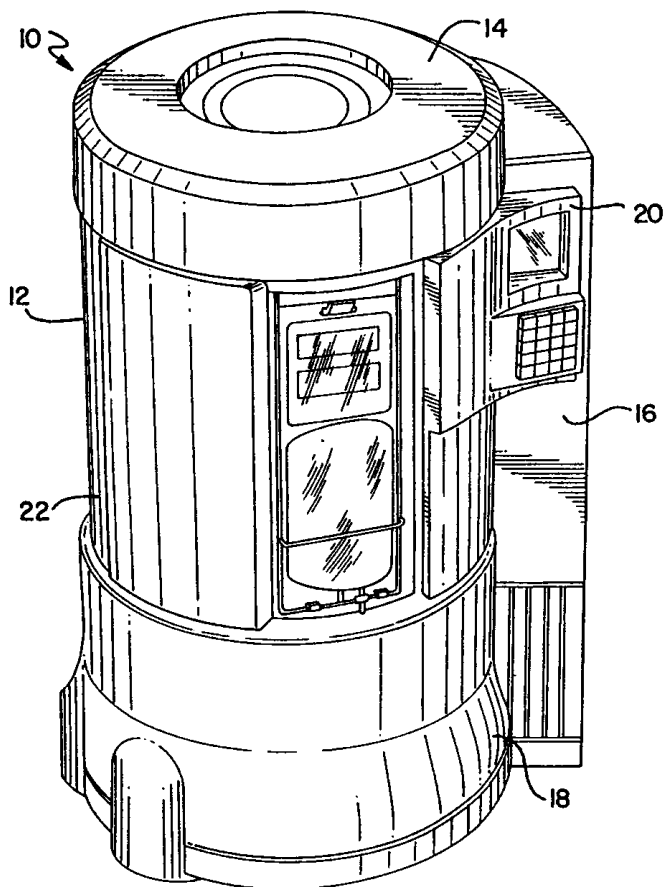
청구항 55

제21항에 있어서,

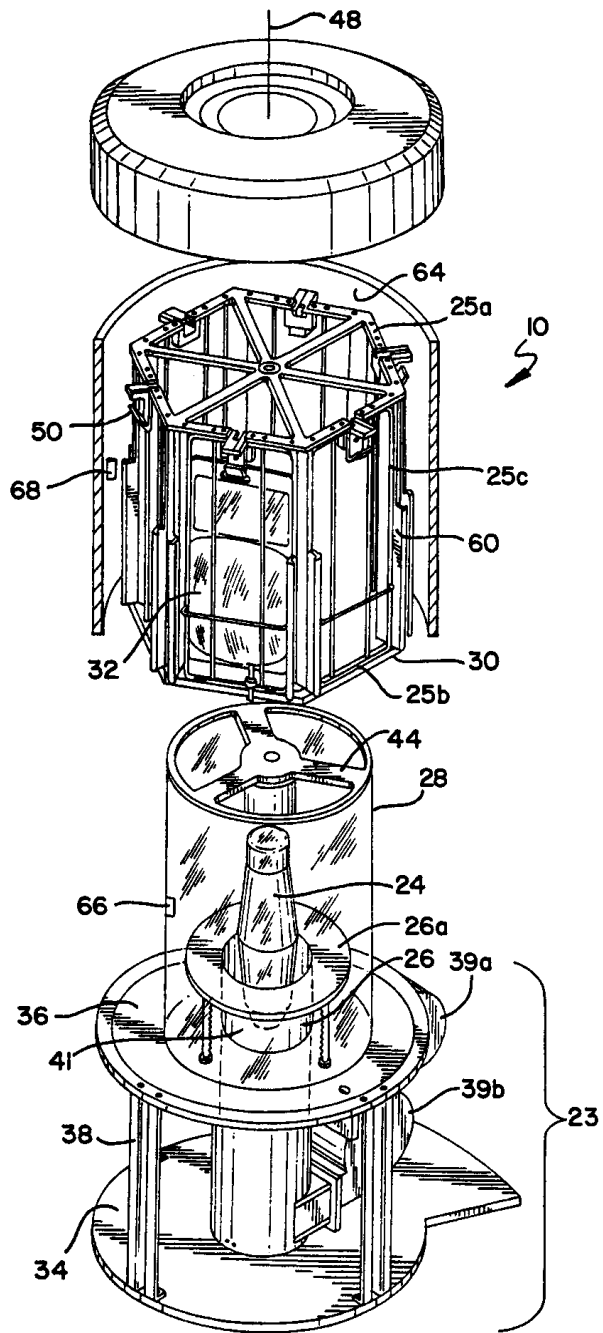
상기 광원을 차폐하는 신축자재의 셔터를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

도면

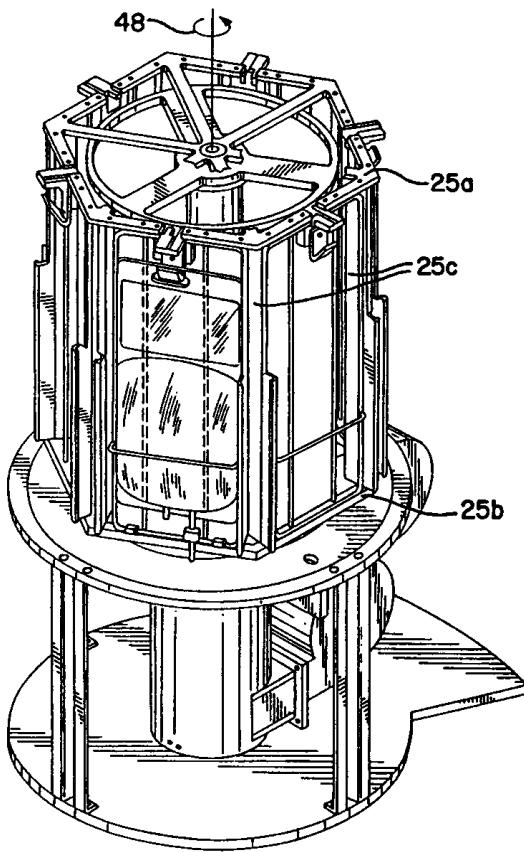
도면1



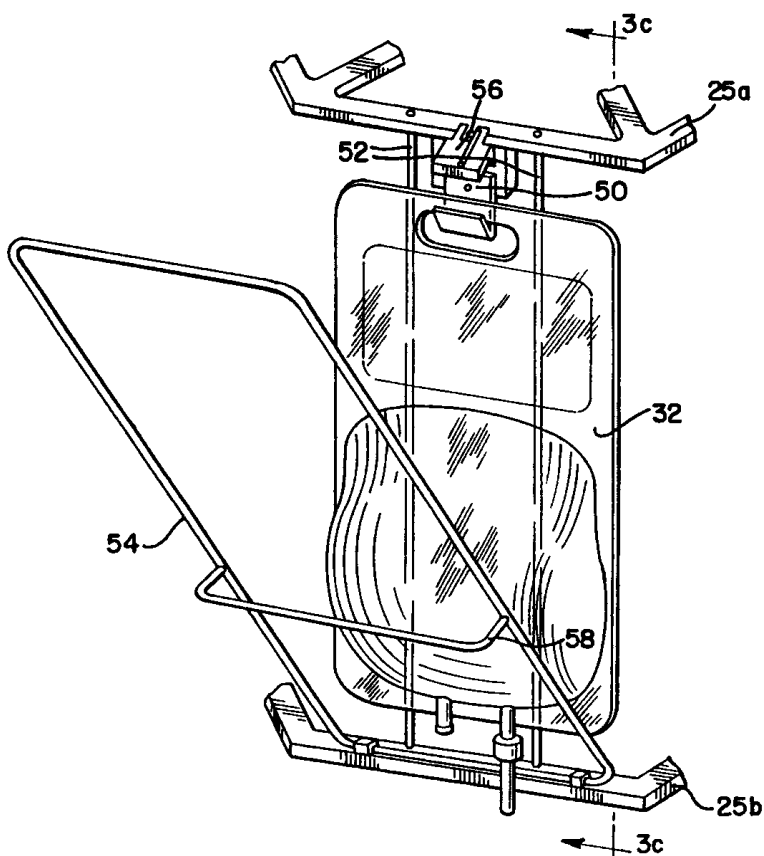
도면2



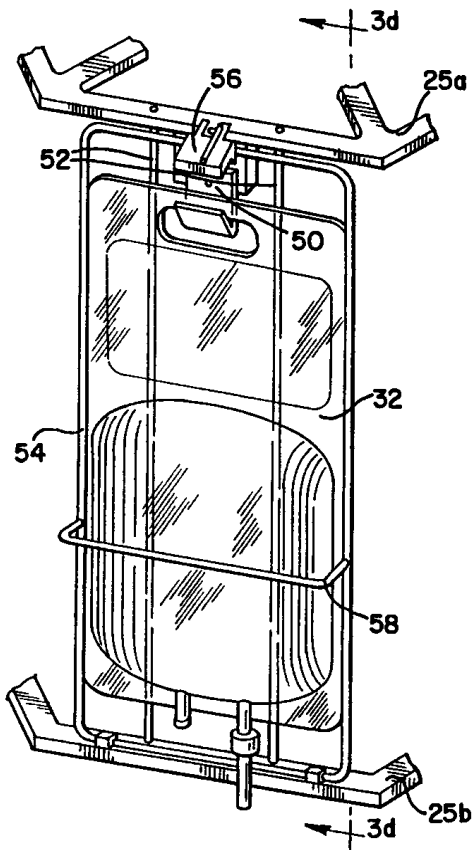
도면3



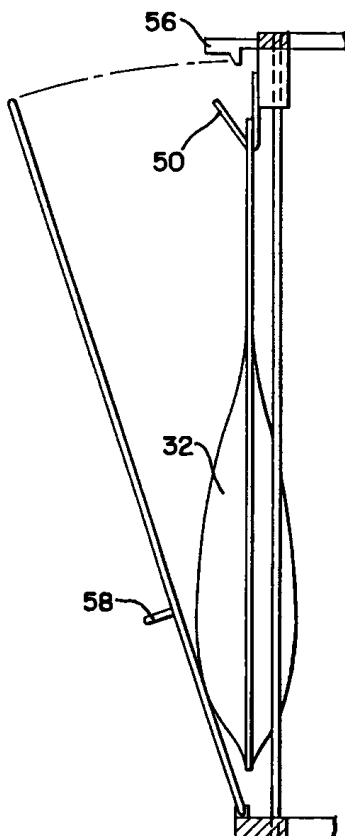
도면3a



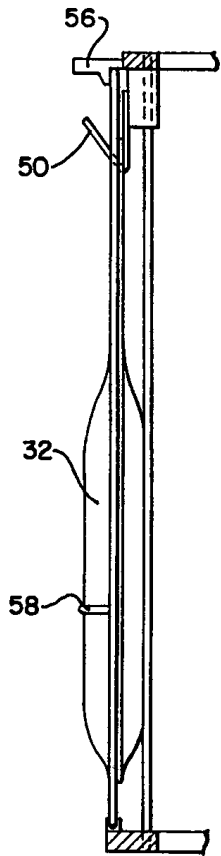
도면3b



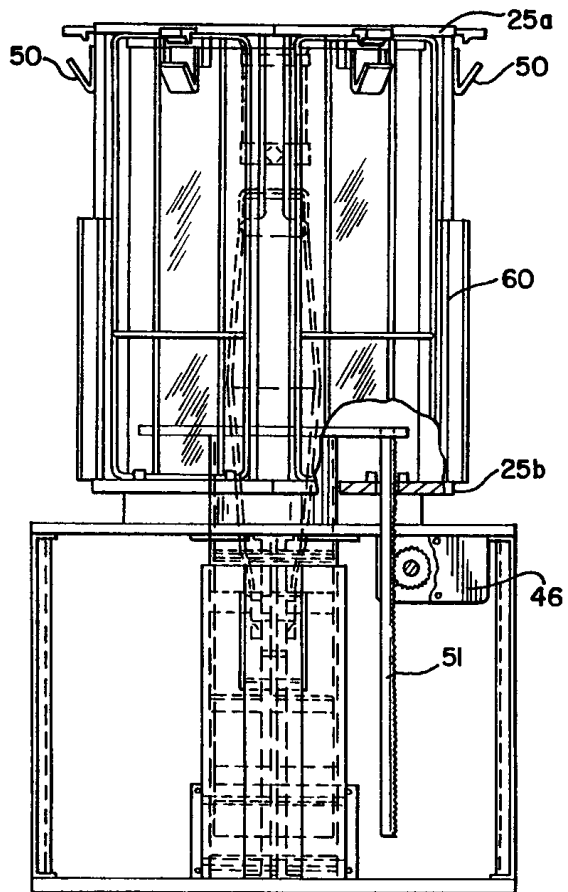
도면3c



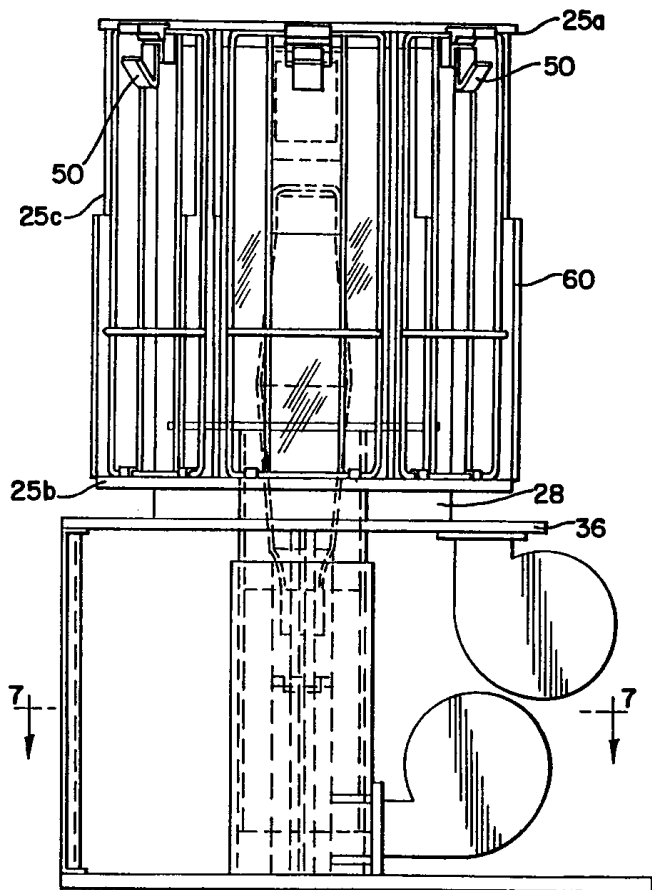
도면3d



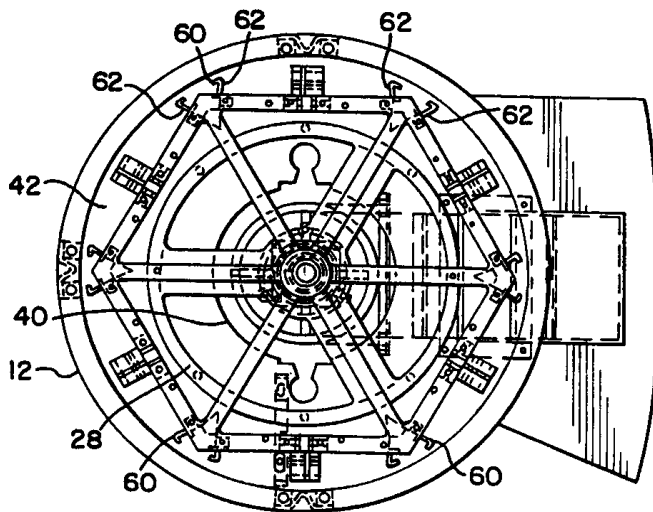
도면4



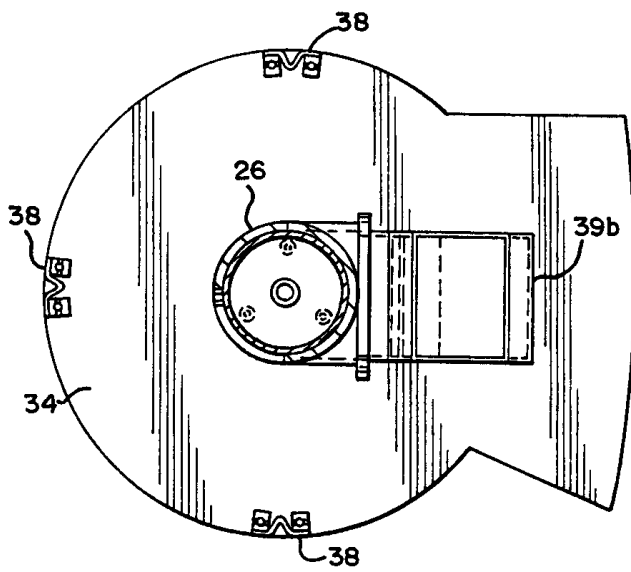
도면5



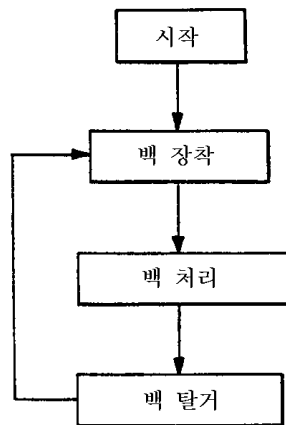
도면6



도면7



도면8



병행 지원 과정:

데이터 관리

시스템 감시 및 에러 취급

도면9

