

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C12N 7/04

C12N 7/06



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97192362.0

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1160453C

[22] 申请日 1997. 10. 3 [21] 申请号 97192362.0

[30] 优先权

[32] 1996. 10. 28 [33] US [31] 08/742,572

[86] 国际申请 PCT/US1997/017984 1997. 10. 3

[87] 国际公布 WO1998/018908 英 1998. 5. 7

[85] 进入国家阶段日期 1998. 8. 18

[71] 专利权人 巴克斯特国际有限公司

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 R·E·赫曼 J·沙曼 S·宗森

J·M·马赛厄斯 V·梅奥顿

S·德盖内戴雷 D·F·比肖夫

审查员 郭晓勇

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 孟八一 杨厚昌

权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 11 页

[54] 发明名称 从血浆中除去病毒因子的系统和方
法

[57] 摘要

一种处理带有污染物和含有夹带污染物的细胞物质的血浆的系统和方法。该系统和方法用过滤法从血浆中分离出细胞物质,从而除去该细胞物质内夹带的污染物。并且该系统和方法于该血浆中加入光活性物质,以特定波长的发射光照射该血浆,以激活该光活性物质,从而除去未被细胞物质夹带的污染物。

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

1. 一种处理血浆的装置，所述血浆基本上不含红血球，但含有第一种血液细胞物质、不同于第一种血液细胞物质的第二种血液细胞物质和胞外病毒因子，该装置包括

5 适合于与血浆源连接的管道，

 一个连接在该管道上、用于从血浆源输运过来的血浆中分离出第一血液细胞物质的第一过滤介质，

 一个与第一过滤介质串联连接在该管道上、用于从血浆源输运过来的血浆中分离出第二种血液细胞物质的第二过滤介质，由此得到基本上不含红血球、第一种血液细胞物质和第二种血液细胞物质的过滤过的血浆，

10 一个连接在该管道上、用于接受来自第一和第二过滤介质的过滤过的血浆的传送容器，和

 一种欲与所述过滤过的血浆混合的光活性物质，用于粘住胞外病毒因子并通过暴露于特定光谱的光能而将该胞外病毒因子灭活。

15 2. 根据权利要求1所述的装置，其中光活性物质装在传送容器内。

 3. 根据权利要求1所述的装置，其中传送容器是用能使所述光能透过的材料制成的。

 4. 根据权利要求1所述的装置，进一步包括封装传送容器的外包装，该外包装是用能吸收所述光能的滤光材料制成的。

20 5. 根据权利要求4所述的装置，其中该外包装包含一种防蒸发材料。

 6. 根据权利要求4所述的装置，其中所述光活性物质含有亚甲蓝，且所述滤光材料包括外包装上的一种蓝色材料。

 7. 根据权利要求6所述的装置，其中所述蓝色材料包括酞菁颜料。

 8. 根据权利要求1所述的装置，其中传送容器是用适合血浆贮存的材料制成的。

25 9. 根据权利要求1所述的装置，其中光活性物质源包括与传送容器相分离的辅助容器。

 10. 根据权利要求9所述的装置，其中辅助容器是用能吸收所述光能的滤光材料所制成。

30 11. 根据权利要求10所述的装置，其中所述光活性物质含有亚甲蓝，且该滤光材料包括一种蓝色材料。

 12. 根据权利要求11所述的装置，其中该蓝色材料包括酞菁颜料。

13. 根据权利要求 1 所述的装置, 其中所述光活性物质包括亚甲蓝。

14. 根据权利要求 1 所述的装置, 其中所述第一或第二过滤介质除去白血球。

5 15. 根据权利要求 1 所述的装置, 其中所述第一或第二过滤介质除去血小板。

16. 根据权利要求 1 所述的装置, 其中所述第一过滤介质除去白血球, 而第二过滤介质除去血小板。

17. 一根据权利要求 17 所述的装置, 其中所述管道包括一个能将传送容器中的空气绕过第一和第二过滤介质排出的通道。

10

从血浆中除去病毒因子的系统和方法

本发明的领域

- 5 总的来说，本发明涉及用光动力学处置法消除污染物。本发明总的来说还涉及为贮存和输血而对全血及其成分进行处理的方法。更具体地说，本发明涉及用光活性物质对收集来的全血及其成分进行体外处理，以消除病毒和其它致病污染物。

本发明的背景

- 10 随着血液成分治疗法的发展，目前收集到的大部分全血都分离成临床上已被证实的成分贮存和施用。临床上已被证实的全血成分包括可用于治疗慢性贫血的红血球；贫血小板血浆，从其中可获得治疗血友病的富凝血因子 VIII 的沉淀物；和血小板浓缩物，可用于控制血小板减小症出血。

- 15 众所周知，血液可以携带感染因子，如乙型肝炎病毒；人体免疫缺损病毒（爱滋病毒）；疱疹病毒；和流感病毒。为避免这些感染因子在输血过程中的传播，献血者要作例行筛选，并作血清学试验以检测是否存在这些感染因子。但仍然很难总能保证这些感染因子被检测出来。

- 20 采用光动力学处置法已被认为是消除收集来的血液及其成分中感染因子的一种方法。但至今，要使光动力学处置法从经济上适合于血库业需要，总的说来还不太成功。其原因之一是，血液中并非所有的生物学污染物都呈游离状态，在血中它们可与光活性剂相偶合。某些生物学污染物则被带到光活性剂达不到的白血球上或白血球内。

- 25 由于诸如此类的原因，用光动力学处置法处理国家供血库的承诺还远未完成。

本发明的概述

本发明提供改进的系统和方法来净化血液成分以消除外来的病毒因子。

- 30 本发明一方面提供从血浆中除去病毒因子的系统和方法。该系统和方法可从血浆中除去带有或可能带有病毒因子的目标细胞物质。在优选的实施方案中，目标细胞物质包括白血球。该系统和方法是在血浆中加入一种光活性物质，该光活性物质可与未被目标细胞物质夹带的病毒因

子结合。照在血浆中的特定波长射线激活该光活性物质，从而消除游离的病毒因子。

在优选实施方案中，净化血浆的系统包括适合与血浆源连接的管道，和管道中的滤器（从血浆源输送过来的血浆中分离出细胞物质）。该系统包括一个与管道相连接的传送容器以接收从滤器中出来的，细胞物质已减少的血浆，还包括准备与该血浆混合的光活性物源。该实施方案中，所述管道包括一条绕过过滤器从传送容器排出空气的通道。

在优选实施例中，该系统和方法通过滤器将血浆输送进第一通道以除去细胞物质中夹带的病毒因子。该系统和方法再把该过滤器中出来的细胞物质已减少的血浆输送到包括连接有传送容器的第二通道中。在该传送容器中，所述系统和方法使细胞物质已减少的血浆与光活性物质混合，形成血浆混合物。

在该实施方案中，所述系统和方法把传送容器中的部分血浆混合物输送到冲洗管道（包括第二条通道）中，从而使第二通道中的残余污染物经受光活性物质的作用。然后，该系统和方法借助断开第二通道使传送容器与过滤器分离。与过滤器分离后，第二通道的残存部分仍连在该传送容器上。但由于先前的冲洗步骤，第二通道残存部分中的所有污染物已经受过光活性物质的作用。因此，接着的对传送容器的辐照将消除未被细胞物质夹带的污染物（在传送容器内和所述第二通道残留部分中的污染物）。

在一个优选实施方案中，冲洗管道绕过过滤器并提供从传送容器排出空气的通道。

本发明的另一方面是提供采用多级过滤处理血浆的系统和方法，其目的是除去不同品种的细胞物质。该系统和方法采用第一种过滤介质过滤分离出第一种细胞物质，由此除去第一种细胞物质中夹带的污染物。该系统和方法采用第二种过滤介质过滤分离出第二种细胞物质，由此除去第二种细胞物质中夹带的污染物。该系统和方法于该血浆中加入光活性物质，并用特定波长的射线照射该血浆以激活该光活性物质，从而除去未由细胞物质夹带的污染物。在一个优选实施方案中，第一种过滤介质的目标是除去白血球，而第二种过滤介质的目标是除去血小板。

本发明的另一方面是提供一种用含有滤光材料的外包装物封装的光活性物质的器械。该滤光材料能吸收激活光活性物质的光。外包装中存

在滤光材料可防止光活性物质在使用前的运输和贮存过程中因吸收周围光线而导致的光降解。

在一个优选实施方案中，器械内的光活性物质包括亚甲蓝。该实施方案中，所述滤光材料包括含有酞菁颜料的蓝色物质。

- 5 在一个优选实施方案中，该光活性物质以液体状包含在器械中。该实施方案中，外包装也含有能降低器械中液体蒸发损耗的材料。

本发明的其它特点和优点将在下述图表、说明书和权利要求中指出，或可从其中明显看出。

图的说明

- 10 图 1 是用于减少血浆中病毒因子的血液处理和贮存用的器械的平面图。

图 2 是图 1 中虚线所示外包装封皮多层壁的分解、透视图；

图 3 是图 2 所示外包装封皮多层壁的侧视图；

图 4 是周边热封粘接后的外包装封皮多层壁的顶部透视图；

- 15 图 5 是构成图 1 所示器械一部分的减白血球过滤器的分解侧视图；

图 6 是图 5 所示过滤器出口壳体部件内部的顶部透视图；

图 7 是图 1 所示器械用于将血源容器中的血浆通过减白血球过滤器输送到处理和贮存容器中的平面图；

- 20 图 8A 是图 7 所示器械用于经减白血球过滤器附近的旁路通道从处理和贮存容器中排出空气和残余血浆的平面图；

图 8B 是图 8A 所示器械用于冲洗邻接带有光活性物质的容器的管道部分的平面图，其目的是确保处在该管道部分的残余病毒与光活性物质接触；

- 25 图 9 是处理和贮存容器分离，并放置于辐照间后，图 8A 和 8B 所示器械的透视图；

图 10 是为减少血浆中病毒因子进行血液处理和贮存的器械的另一实施方案的平面图，其中光活性物质贮存在辅助容器中，其壁含有滤光材料；

- 30 图 11 是为减少血浆中病毒因子进行血液处理和贮存的器械的另一实施方案的平面图，其中包括整体配装的储气罐，

图 12A 是图 11 所示器械用来将处理和贮存容器中的空气和残余血浆排出到所述储气罐中；

图 12B 是图 12A 所示器械用于冲洗邻接带有光活性物质的容器的管道部分时的平面图，其目的是确保处在该管道部分的残余病毒与光活性物质接触；和

5 图 13 是为减少血浆中病毒因子进行血液处理和贮存器械的另一种实施方案的平面图，该方案通过过滤除去至少两种不同的、确实含有或可能含有病毒因子的血液细胞物质来减少血浆中病毒因子。

本发明并不受下面叙述中提出的或图中示出的部件结构和配置细节的局限。本发明可以用其它实施方案和其它不同的方式来实现。所用专业术语及短语只用以说明，并不能看作是对本发明的限制。

10 优选实施方案的叙述

图 1 是血液成分处理和贮存装置或器械 300。在使用中，器械 300 参与从血浆中除去病毒因子。病毒因子是血浆中以游离态携带的，或者在血浆携带的细胞物质上或在细胞物质中（例如，红血球、血小板和白血球）夹带。示于图 1 中的器械 300 将在有关减少单一供体单位血浆中病毒因子的行文中介绍，因为它特别适用于这种目的。

器械 300 包括一个处理和贮存容器 302，该容器带有一个可整体连接的柔性输运管道 304。在该示例实施方案中，该输运管道 304 是用医用级塑化的聚氯乙烯塑料制成的。但也可使用其它柔性的医用级塑料材料。

20 输运管道 304 包括一个可整体连接的管线内滤器 306。滤器 306 包括过滤介质 307（见图 5），它可从血浆中除去已夹带或可能夹带病毒因子的细胞物质。

25 如图 5 所示，过滤介质 307 封装在例如由聚碳酸酯做成的二部分腔体 348A 和 348B 内，但也可使用任何具有合适毒理学特性的医用级工程塑料。过滤介质 307 周围，348A/348B 腔体例如用超声焊接法来使之密封。

30 根据不同细胞种类夹带的、欲除去的病毒因子的范围，可以定做过滤介质 307 的微孔尺寸，以排阻法除去血浆中发现的所有种类或某些种类的细胞物质。在列举的实施方案中，过滤器 306 的主要细胞品种目标物是白血球，因为已经知道，白血球夹带许多病毒因子。从这一角度考虑，过滤介质 307 应含有微孔尺寸小于白血球尺寸的非纤维膜，从而可用排阻法除去白血球。在列举的实施方案中，过滤介质 307 还包括预过

滤材料，它可以除去血浆中的纤维蛋白凝块和其它大尺寸的聚集体。

用于过滤介质 307 的滤膜组成是可变的。例如，可以用尼龙、丙烯酸
5 的共聚物、聚砜、聚偏氟乙烯、混合纤维酯和纤维素酯制成的亲水滤
膜以排除白血球细胞。非亲水滤膜也可用作过滤介质 307 滤膜。同样，
过滤介质 307 的预过滤器的组成也可变。例如，预过滤器可含有玻璃或
聚酯纤维。材料的选择要考虑用户的爱好、性能目标和包括灭菌技术在
内的制造要求。

在列举的优选实施方案中（见图 5），过滤介质 307 包括三层过滤
10 介质 342、344 和 346。第一层过滤介质 342 含有 USP VI 级玻璃纤维
或同等物。第二、三层过滤介质 344 和 346 含有聚醚砜（PES）薄膜，
它可排除白血球。第二和第三层过滤介质 344 和 346 的毛细孔尺寸大约
比白血球的尺寸小 10 倍，并沿流动方向逐渐减小。第二层过滤介质 344
的毛细孔尺寸是约 $0.9\mu\text{m}$ 到约 $2.0\mu\text{m}$ ，平均孔径约 $1.2\mu\text{m}$ 。第三层过滤
15 介质 346 的毛细孔径要小些，是约 $0.3\mu\text{m}$ 到约 $1.5\mu\text{m}$ ，平均孔径约
 $0.8\mu\text{m}$ 。第二和第三层过滤介质 344 和 346 也可附带排除红血球。

优选过滤介质 307 应当能在 20 分钟内过滤以落差高度 3 英寸悬挂的
血浆 310ml。

壳体部分 348A 包括进口 350，使用时，它运送血浆和白血球进入，
与预过滤层 342 接触，该进口 350 的轴 351 总的来说与滤层 342 平行，
20 使均匀充满的血浆穿过整个预过滤层 342。

壳体部分 348B 包括出口 352，它输送从第二和第三 PES 过滤层 344
和 346 过来的白血球已减少的血浆。如图 6 所示，壳体 348B 的内表面制
成槽形，以使通向出口 352 均匀分配的，白血球已减少的血浆形成多股
流体 354。

25 回头参看图 1，分支管道 308 用通常的 Y - 形接头 316 整体联接在输
运管道 304 上。分支管道 308 构成过滤器 306 的旁路液体管道。正如下
文将要详细介绍的，分支管道 308 用于排出空气。

输运管道 304 的远端带有一个气垫 310。气垫 310 可防止器械 300
蒸气灭菌过程中因压差引起的管道 304 和 308 的瘪塌现象。

30 输运管道 304 还包括在过滤器出口 352 与处理和贮存容器 302 之间
的一个常规管线内易碎套管 312。该套管 312 常态下用来封闭输运管道
形成液流的流体。

套管 312 可以用不同方式构造。美国专利 4, 181, 140 和 4, 294, 247 介绍了套管 312 的几种代表性结构, 已列入本文作为参考文献。另外, 使用常规结构的外置辊形夹或弓形夹可达同样目的。

5 分支管道 308 包括一个常规管线内单向阀 314。阀门 314 可防止液体通过分支管道 308 流向处理和贮存容器 302, 同时允许液体沿相反方向从处理和贮存容器 302 流出来。作为备用, 分支管道 308 也包括一个外置的辊形夹或弓形夹 318。弓形夹 318 通常关闭单向阀 314 与处理和贮存容器 302 之间的管道 308。

10 处理和贮存容器 302 可以用不同方式构造。在列举的优选实施方案中, 容器 302 包括一个内部腔体 320。输运管道 304 与腔体 320 互通可把血浆输运到腔体 320 中, 优选器具中, 腔体 320 能盛放 235 到 310 毫升血浆。通常密封的出口 360 也与腔体 320 互通。当要从腔体 320 中除去血浆时, 将出口 360 打开。

15 腔体 320 盛放光活性物质 326。该光活性物质 326 与导入腔体 320 中的血浆混合。该光活性物质 326 与导入腔体 320 的血浆中可能携带的细胞外病毒结合。当用特定光谱的光能量辐照时, 光活性物质 326 使结合病毒的核酸失去活性, 使它们失去生命力。

20 在列举的优选实施例中, 该光活性物质 326 含有 10ml 液体溶液, 该溶液是水中含有 83 微克亚甲蓝 pH3.1, 未加缓冲液或其它添加剂。亚甲蓝是一种噻嗪染料, 能以很大亲合力与核酸结合, 使该病毒成为经受特定光谱光能量辐照而毁灭的攻击目的。亚甲蓝吸收可见光谱中 660nm 处的光, 这是最易透过血浆的光谱波段。亚甲蓝可使广谱病毒失去活性, 例如 HIV、人乙型肝炎病毒 (HBV)、丙型肝炎病毒 (HCV) 和 Parvo 病毒 B19, 而治疗用的血浆蛋白损耗极少。

25 血浆和光活性物质 326 的混合物在腔体 320 中用光辐照是病毒失活工艺的一个部分。所以, 容器 302 是用辐照光能基本透过的材料做成的。容器 302 的材料也要能经受预期的血浆贮存条件。

30 在列举的优选实施方案中, 施用的辐照光能量在白光谱中 (400 到 700nm)。所以, 容器 302 用塑料聚乙烯乙酸乙烯酯材料做成。这种材料能透过白光, 并且也经受得住贮存冷冻血浆的低温。这种材料市场有售, 如 Baxter Healthcare 公司以注册商标 PL - 732[®] 塑料生产和销售。

容器 302 还包括一个置于腔体 320 下方的挡板 322。挡板 322 带一

个印刷标志 324，该标志上有识别记号。档板 322 使标志 324 与腔体 320 分开，以免阻断或妨碍辐照光。

在病毒失活工艺过程之后，容器 302 也用来按照标准血库操作规程，把病毒已失活的血浆贮存在 -30°C 温度下。

- 5 容器 302 的进一步细节可在下述文献中找到：未决的美国专利申请书，序列号 08/121, 820，1993 年 9 月 15 日递交，题目“辐照血液制品用的容器”。

如图 4 所示，优选器械 300 在使用前用外包装封皮 328 封装以便于贮存和运输（图 1 用虚线表示外包装 328）。该外包装封皮起多重作用。

- 10 使用前为减少液态光活性物质 326 从容器 302 中挥发出来，封皮 328 含有水蒸气透过率（WVTR）相当低的材料 332。在列举的优选实施方案中，在 25°C 和 60 % 相对湿度下，预期 WVTR 约为 0.020gh^{-1} 。

阻挡水蒸气的材料 332 的具体组成是可变的。在列举的优选实施方案中，阻挡水蒸气的该材料 332 含有 $25\mu\text{m}$ 厚度的定向聚丙烯材料。

- 15 为防止该光活性物质在使用前降解，该外包装封皮还包括滤光材料 330，该材料能把周围可激活光活性物质 326 的光能波段吸收掉。已发现，在使用前的贮存和运输过程中，光活性物质 326 会从周围环境可见光（400nm 到 700nm）中吸收能启动光活化作用的光谱。光活性物质 326 对周围环境可见光易发出的吸收，会启动光还原过程，产生某些副产
20 品使病毒失活作用部分或完全失效。

例如，亚甲蓝对环境可见光曝光（其发射谱包括 660nm 波段）能使亚甲蓝变成无色的亚甲蓝。该无色亚甲蓝光还原副产品不能使病毒失活。

- 25 滤光材料 330 的具体组分可根据所使用的具体光活性物质 326 的光敏感谱而变化。在列举的优选实施方案中，滤光材料 330 含有蓝色酞菁颜料模片。蓝色模片材料 326 透过 600nm 到 700nm 范围（能激活亚甲蓝的光谱）的光不到 1 %。

- 30 如图 2 和图 3 所示，在列举的优选实施方案中，外包装封皮 328 含有薄片 S_1 和 S_2 ，其中每个薄片含有多层叠合板 L_1 和 L_2 。阻挡水蒸气的材料 332 构成每个叠合薄片 S_1 和 S_2 的一个外层。含有滤光材料 330 的蓝色模片印刷在阻挡水蒸气的材料 332 的内表面上。

每个叠合薄片 S_1 和 S_2 还优选含有加热塑变的材料 334 作为另一外表

面层。材料 334 的存在,使得有可能把二个叠合薄片 S_1 和 S_2 热封在一起形成外包装封皮 328。

热塑变材料 334 的具体成分是可变的。在列举的优选实施方案中,材料 334 含有厚度为 $25\mu\text{m}$ 左右的铸型聚丙烯材料。热塑变材料 334 可以例如用聚脲烷-聚酯环氧树脂粘接在 332 层上。

如上所述含有 330、332 和 334 诸层,并适合于用作外包装封皮 328 的叠合薄片 S_1 和 S_2 可从 Hosokawa Yoko 有限公司(日本)购得。该公司的片材重量为 $50\text{g}/\text{m}^2$, 密度为 $1.0\text{g}/\text{cm}^3$ 。

把外包装叠层薄片 S_1 和 S_2 放在一起(如图 3 所示),并在热封模具里沿薄片边缘加压和加热 H ,就可制成外包装 328。压力和热量 H 形成周边上的热封 336,它把薄片 S_1 和 S_2 联接在一起形成外包装 328(如图 4 所示)。

尽管存在滤光材料 330,但上述外包装封皮 328 仍保持对于其它可见光谱足够的透明度,以供质量控制或用户审视目的,而看得见外包装封皮 328 的内含物。

包含上述合适滤光材料 330 的外包装封皮 328 可以与盛放对环境光降解作用敏感的液体或其它材料的其它容器结合使用,或用于容纳对环境光降解作用敏感的液体或其它材料的其它系统中。例如,用不同光谱范围激活的光活性物质 326 相应地需要不同的滤光材料 328。例如,4'-(4-氨基-2-氮杂)丁基-4,5'8-三甲基补骨脂素(S-59)是一种能和含血小板的血液悬浮液结合使用的光活性物质。S-59 被紫外-A 光线所激活,当经受环境中紫外-A 和可见光短波段光辐照时,可进行分子内部的反应。为防止 S-59 材料的这种降解作用。滤光材料 330 可含有能吸收紫外-A 的红模片。

作为另一个例子,如图 10 所示,不用滤光的外包装封皮 328,器械 300(或其它系统)可以带有一个辅助容器 362 使用前贮存光激活物质 326。该容器 362 的壁包含合适的滤光材料 330 以防止光激活的材料 326 在使用前因环境光而降解。该装置中,当血浆到达处理和贮存容器 302 时,在过滤过程之前,之中,或之后,在光活化处理之前,把光激活材料 326 从辅助容器 362 输运到血浆中。当然,打算最终用作透光腔体的容器(类似容器 302)必须不含有或基本上不含有滤光材料。该装置中,仍需要提供一外包装封皮 364(参见图 10 中所示),以减少使用前

在贮存在运输过程中，液体状光活性物质 326 的水蒸汽挥发损耗。

当使用器械 300 时，要把外包装封皮 328（或图 10 实施方案中的 364）撕掉。如图 7 所示，盛放血浆 P 的容器 338 以无菌方式与气垫 310 附近的输运管道 304 相连接。例如，血源容器 338 可以盛放新鲜血浆或已冷冻和解冻的血浆。血浆按常规血库操作规程收集。经全血离心处理而完成的这些操作程序得到基本上没有红血球的血浆。

如 Spencer 美国专利 4,412,835 中所示的已知无菌连接机构（没有画出）可用来把容器 338 连接到输运管道 304 上。该机构在管道端部间形成融化密封口，一旦冷却下来，就形成无菌焊缝 360。血源容器 338 和输运管道 304 之间无菌连接之后，除去气垫 310。

如图 7 所示，一旦无菌连接后，血源容器 338 悬挂在处理和贮存容器 302 的上方。操作人员进行检查以确保旁路分支管道 308 上的夹子是关闭的。操作人员打碎套管 312，于是血浆 P 借助重力落差压力通过滤器流出。白血球减少的血浆流出滤器 306，并排入容器 302 的腔体 320 中。

已经观察到，上述三重滤膜的滤器 306 可提供白血球水平低于细胞流动检测仪检测下限（即每微升少于一个左右白血球）的血浆。用滤器 306 过滤后血浆中白血球的实际残留水平估计不超过每微升 0.004 个白血球的平均理论值水平。基于初始白血球水平为每升 0.79×10^8 个，所以滤器 306 的白血球减缩百分率估计约为 99.99%（对数减缩率 ≥ 4.0 ）。

亚甲蓝光活性物质 326 与白血球已减少的血浆在容器 302 中用手工操作倒置混合。

如图 8A 所示，在容器腔体 320 中使血浆 P 和光活性物质 326 混合后，把夹子 318 打开并挤压容器 302。从容器 302，通过旁路分支管道 308 把空气 A 排回到血源容器 338 中。也正如图 8A 所示，排出空气 A 也把残留血浆 P 置换出滤器 306 和容器 302 之间的输运管道 304 而进入旁路分支管道 308。从未进入容器腔体 320 的该残留血浆 P 中的病毒，因未经受光活性物质 320 的作用，所以应当在进行所需的光活化过程之前除掉。

如图 8B 所示，排空气时，一定量的光活性物质 326 和血浆 P 的混合物 M 会进入滤器 306 和容器 302 之间的输运管道 304 的 305 段。使混合物 M 排回到容器 302 中。含光活性物质 326 和血浆的混合物 M 冲洗输运管道

304 的这一段。此冲洗过程确保排空气后还滞留在管道 304 该段上的病毒，将与光活性物质 326 混合。这就确保在容器 302 和管道 304 邻近段 305 上存在的所有病毒都受到光活性物质 326 的作用，从而确保紧接的光辐照过程中能达到所期望的灭病毒效果。

5 在如上所述排去空气和冲洗之后，邻接容器 302 的管道 305，例如用，绝缘管道密封剂将其封死。如图 9 所示，含有过滤器 306 的器械 300 剩余部分被除掉丢弃。管道 305 的剩余部分仍与容器 302 相连接。

 将盛装亚甲蓝和白血球减少的血浆、并带有管道段 305 残余部分的容器 302 放入白光腔体 356 中（参见图 9）。腔体 356 包括十二支荧光灯 358，它向容器 306 两侧提供了可见光波段（400 到 700nm）的输出光能。腔体 356 监测光强度并调节曝光时间以控制发送到容器 306 上的总的光通量。光激活亚甲蓝释放出单线态氧使血浆中病毒失去活性。为达到预期光通量 $33\text{J}/\text{cm}^3$ ，大致的照射时间为 30 分钟。腔体 356 的进一步细节可在下述文献中找到：未决美国专利申请、序列号_____、
10 递交时间_____、题目是“A System to Detect and Identify
15 Bags That Have Been Processed in the Illuminating Device
 for Inactivation of Viruses”。

 光辐照后，采用常规血库操作法把白血球减少的血浆于 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下冷冻在容器 302 中贮存。当需要分级或输注时，可把容器 302 中血浆解
20 冻。

 在列举的实施方案中（见图 1），器械 300 包括为预定目的使用该器械的书面说明书 374。说明书 374 指导技术人员按规定的方法操作该器械，以最好地完成预期的处置目的，正如上面的介绍和图 7 到图 9 所画出的那样。

25 说明书 374 有多种形式。典型的说明书 374 指导技术人员在除去外包装 328 之后，通过管道 304 把血源 338 中来的血浆输运通过过滤器 306 以使白血球与血浆分离。典型说明书 374 也指导技术人员通过管道 304 把过滤器 306 中来的白血球减少的血浆输送到传送容器 302 中。典型说明书 374 还指导技术人员将光活性物质 326 与该血浆混合，并使与光活
30 性物质 326 混合的，白血球减少的血浆经受能激活光活性物质 326 的光线的辐照作用。典型说明书 374 也指导技术人员在光活化工序后把该血浆贮存在容器 302 中。

当然，说明书 374 可以包括根据器械 300 具体构造的进一步细节。例如，在图 1 所示器械 300 的介绍中，说明书 374 可以指导技术人员在容器腔体 320 中把光活性物质与白血球减少的血浆混合。在这种情况下，说明书 374 也可指导技术人员用光辐照容器腔体 320，光线可激活在腔体 320 中与白血球减少的血浆相混合的光活性物质 326。说明书 374 也可指导技术人员把容器腔体 320 中的空气排入绕过滤器 306 的分支管道中（在图 1 中指分支管道 308）。说明书 374 也可指导技术人员用腔体 320 中的血浆和光活性物质 326 冲洗过滤器 306 下游管道 304。

实施例

10 进行实验以说明按照说明书 374 使用时，器械 300 在预定使用条件下能使病毒失去活性。在该研究中，为提供最低亚甲蓝浓度和最大待辐照液体浓度，采用了最大血浆体积 310ml。另外，标称的预定光通量 $33\text{J}/\text{cm}^2$ 减小到 24 或 $30\text{J}/\text{cm}^2$ ，以进一步使本研究的条件从严。

15 血浆是按照常规血库操作规程从 CPD 抗凝全血单位收集来的，产生的血浆基本没有红血球。在本项研究过程中，该血浆在处理前没有冷冻。

挑选了一组病毒以代表可能污染新鲜冷冻血浆的最重要的病毒因子，和广谱的病毒理化形态（如脂质包裹和非脂质包裹的 RNA 和 DNA 病毒以及细胞内部的病毒）。这组病毒包括下述病毒：BVDV（菌株 Singer）；1 型 HIV（HIV - 1，菌株 III_B）；1 型人体单纯疱疹病毒（HSV - 1，菌株 MacIntyre）；假性狂犬病毒（PRV，菌株 Aujeszky）；20 40 型猴病毒（SV - 40，菌株 Pa - 57）；鸭乙型肝炎 DHBV；和细胞共生 HIV（H - 9/HIV，慢性感染 H - 9 细胞的 HIV III_B）。

把这些病毒以生理学上典型浓度加入到处理前的血浆单元中。在器械 300 中处理之前，从每个单元中收集含有受病毒破坏的血浆等份试样作为对照处理样品。该对照处理样品用作计算病毒载荷减低率（称之为对数降低值（LRV））的基线值。LRV 代表（i）对照处理样品和处理样品之间病毒效价对数的差值，或（ii）如果没有可回收的病毒，则代表对照处理样品和该测试方法有效灵敏度极限之间病毒效价对数之差值（在下面表 1 中用符号“>”表示）。

30 按照说明书 374 在器械 300 中处理血浆所得到的病毒组及对数减低率值汇总在下表 1 中：

表 1：使用器械 300 研究病毒失活结果

Virus	为何种病毒作模型	大小 (nm)	LRV
HIV	自身	110	> 6.6 at 24 J/cm ²
BVDV	HCV	60 - 70	> 5.93 ± 0.07 at 24 J/cm ²
DHBV	HBV	40	3.5 at 30 J/cm ²
PRV	包裹 DNA 病毒	150 - 180	5.52 ± 0.38 at 30 J/cm ²
HSV	包裹 DNA 病毒	150 - 180	> 6.16 ± 0.06 at 24 J/cm ²
SV - 40	未包裹 DNA 病毒	55	4.27 ± 0.30 at 24 J/cm ²
HTV/H9	病毒感染白细胞		用 1 × 10 ⁸ HIV/H9 细胞攻击后未再发 现病毒

表 1 说明使用器械 300 对于带有 RNA 或 DNA 基因组的大小脂类包裹病毒都是有效的。表 1 也说明，器械 300 能使某些不能抵抗亚甲蓝的杀病毒作用的未包裹病毒失去活性（例如，未包裹的脑心肌炎病毒（EMC）表明有抗亚甲蓝杀病毒作用的能力）。

与采用常规冷冻 - 解冻法溶解细胞而从血浆中除去白血球相比，器械 300 使用上更可靠和更方便。与仅仅轻微失活（并不除去细胞内病毒因子）和/或血浆床边过滤（仅除去血纤维蛋白凝块而不是白血球）相比，器械 300 也能较多除去外来污染因子（即病毒）。

图 11 表明，作为另一实施方案，器械 300' 与图 1 所示的器械 300 有许多共同的元部件。共同的部件（给它们指定与图 1 上相同的参考号）包括处理和贮存容器 302、输运管道 304、滤器 306、光活性物质 326 和易碎套管 312。

但是，图 11 上所示的器械 300' 并不包括分支管道 308 和气垫 310。

作为替代，器械 300' 中管道 304 的远端用塞子 372 封闭。器械 300' 也包括一个贮气罐 370，它通过过滤器 306 和容器 302 之间的 Y 型结头 316 整体地连接在管道 304 上。

5 贮气罐 370 取代气垫 310。与气垫 310 相类似，贮气罐 370 含有一定量的残余空气以防止蒸汽灭菌过程中管道 304 塌缩。贮气罐也用作一个过滤工序结束时接收容器 302 中排出的空气和残余血浆的间隔。

更具体地说，使用器械 300' 时，让血源容器 338 中血浆通过过滤器 308 以减少白血球，并与容器 320 中的光活性物质 326 混合，其操作方式与
10 图 7 中所示和早先介绍的相同。

如图 12A 所示，在过滤和混合之后，把空气 A 从容器 302 中排出到贮气罐 370 中。残余血浆 P 也从管道段 305 中置换出来到贮气罐 370 中。如图 12B 所示，排空气时，一定量的光活性物质 326 和血浆 P 的混合物 M 将进入过滤器 306 与容器 302 之间输运管道 304 的 305 段中。混合物
15 M 中光活性物质 326 和血浆混合物冲洗输运管道 304 的该 305 段。

使用器械 300' 方法中的其它方面，与前面有关器械 300 介绍的方法相同。

图 13 表示，作为另一种实施方案，器械 300'' 与图 1 所示的器械 300 有许多共同元部件。共同部件（给它们指定与图 1 相同的参考号码）包
20 括处理和贮存容器 302、输运管道 304、分支管道 308、过滤器 306、光活性物质 326、气垫 310 和易碎套管 312。图 13 上所示的器械 300'' 包括一个在过滤器 306 下游输运管道 304 中的附加管线内滤器 376。该滤器 376 包括过滤介质 378，它可从血浆中除去不同于过滤介质 307 除去的细胞种类的第二种细胞种类，该第二细胞种类实际已夹带或可能夹带
25 病毒因子。在该列举的优选实施方案中，过滤介质 307 所对付的主要细胞种类是白血球，第二种过滤介质 378 所对付的第二种细胞种类是血小板。

关于过滤介质 307，如上所述，可以定制过滤介质 370 的毛细孔径，使其能从血浆中排除血小板。可以确信，形成的毛细孔径在 $0.3\mu\text{m}$ 和
30 $0.45\mu\text{m}$ 之间（比过滤介质 307 的毛细孔径范围要小）的过滤介质 307 候选材料，将能用来从血浆中排除血小板。

具有比第一种上游过滤介质 307 较小毛细孔径的第二种下游过滤介

质 378 的存在，也提供了一种附加的保证；第一种过滤介质 307 打算除去的细胞种类（即白血球）事实上将从血浆中排尽或基本排尽。在这一点上，较小毛细孔径的介质 378 既有重复除去白血球的功能，又有附加的第二步除去较小的血小板细胞种类的功能。

- 5 如果第二种过滤介质 378 不单独安装成滤器 378，而作为另一层与现有多层过滤介质 307 相集成也是可行的。

使用器械 300'' 方法中的其它方面，与早先对于器械 300 介绍的方法相同。

本发明的特点和优点将在下述权利要求书中提出。

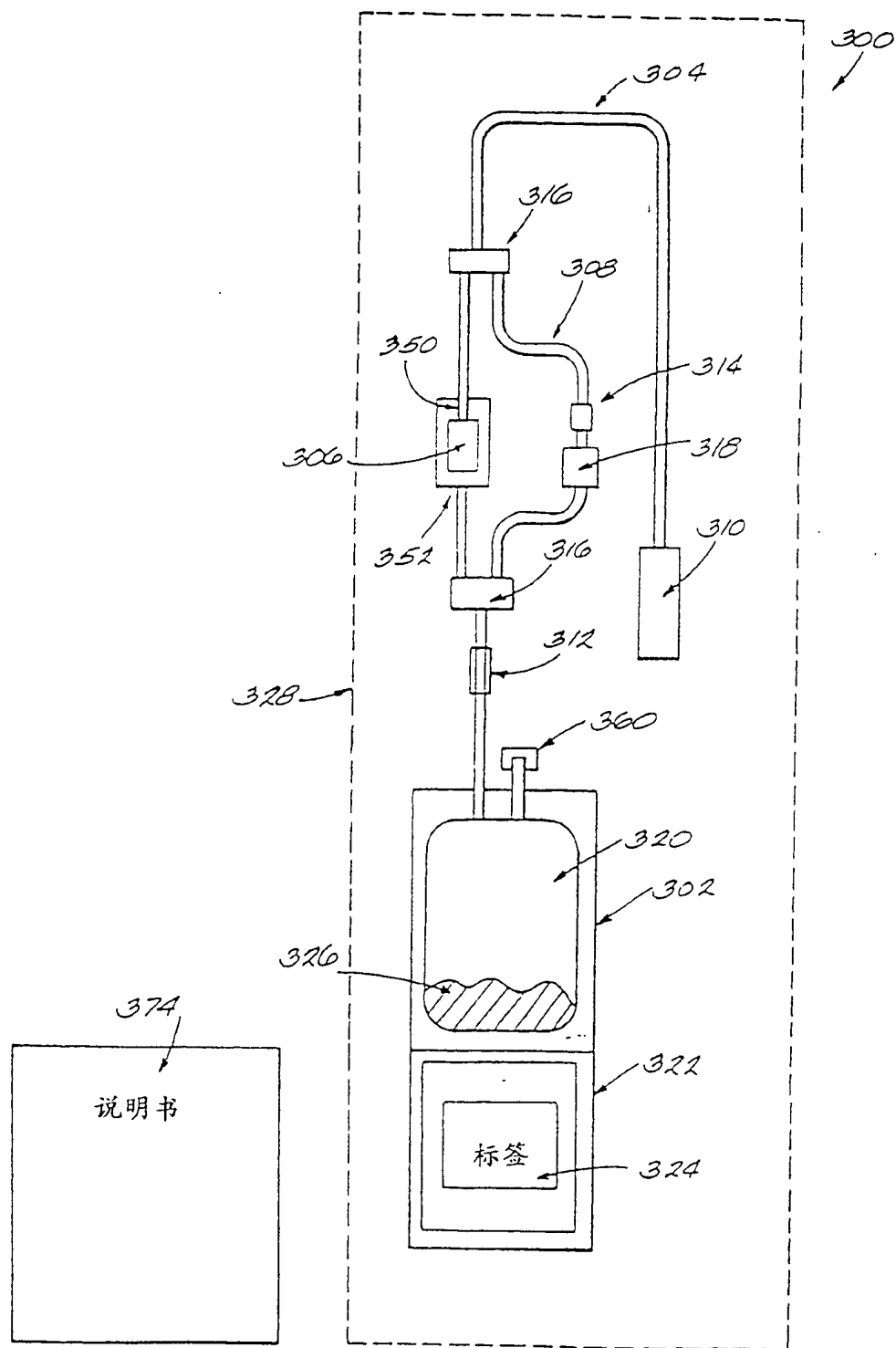


图 1

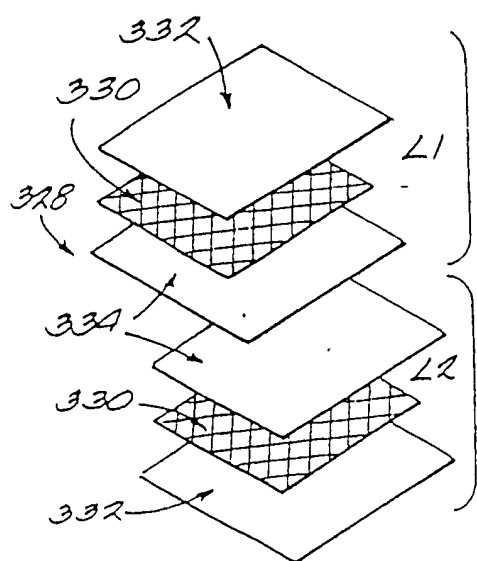


图 2

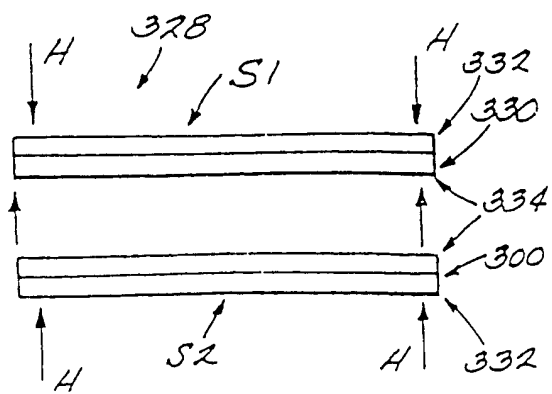


图 3

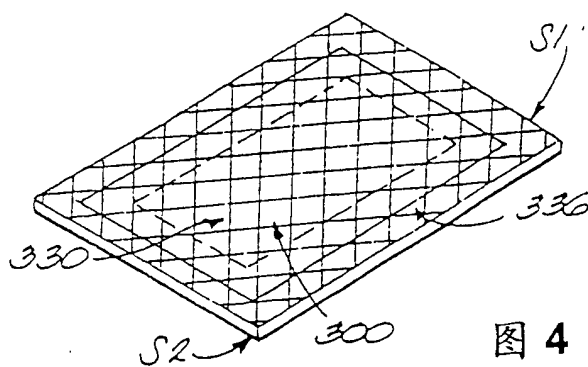


图 4

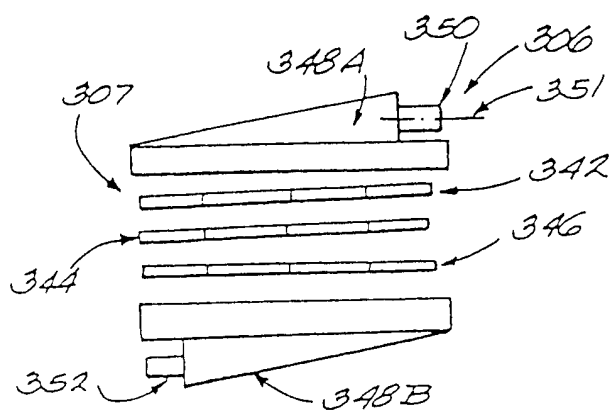


图 5

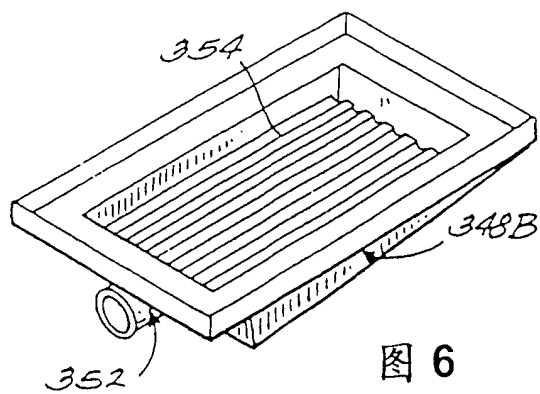


图 6

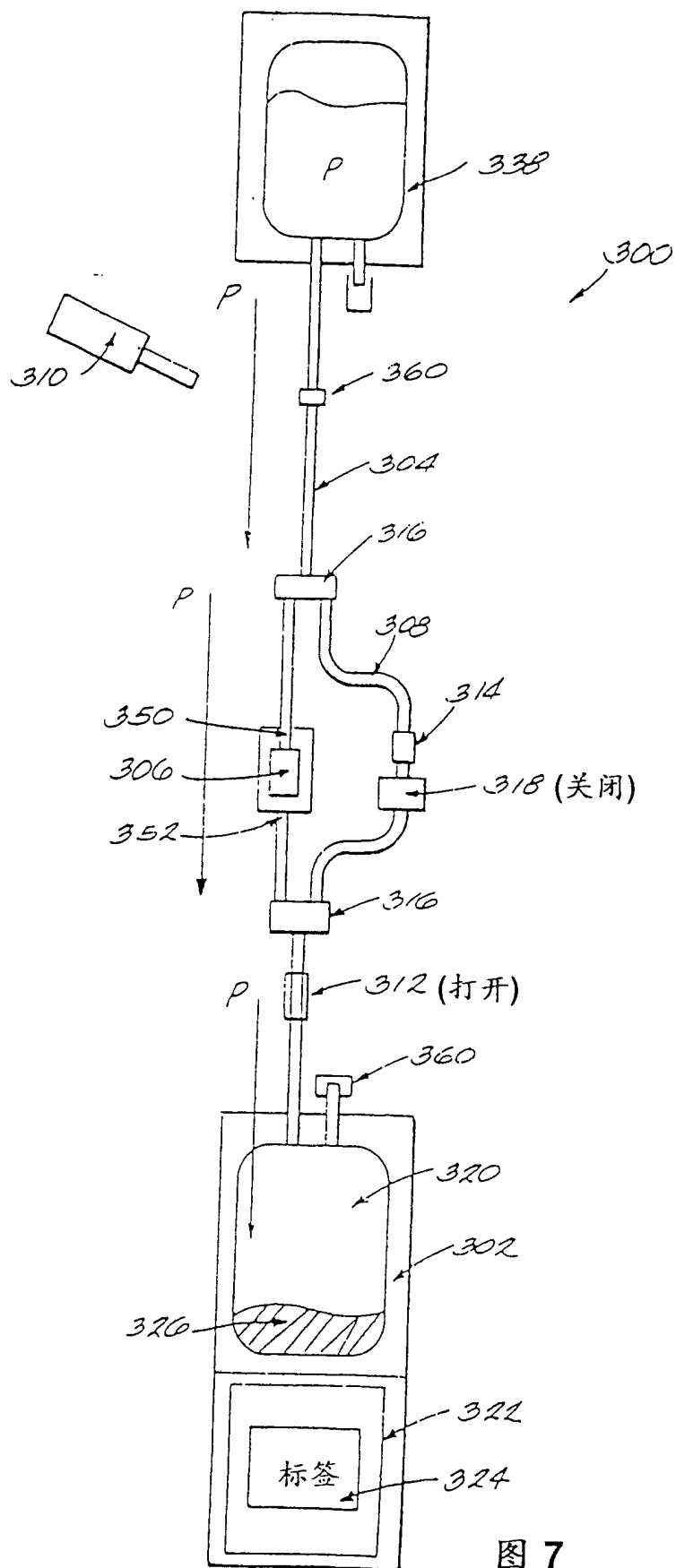
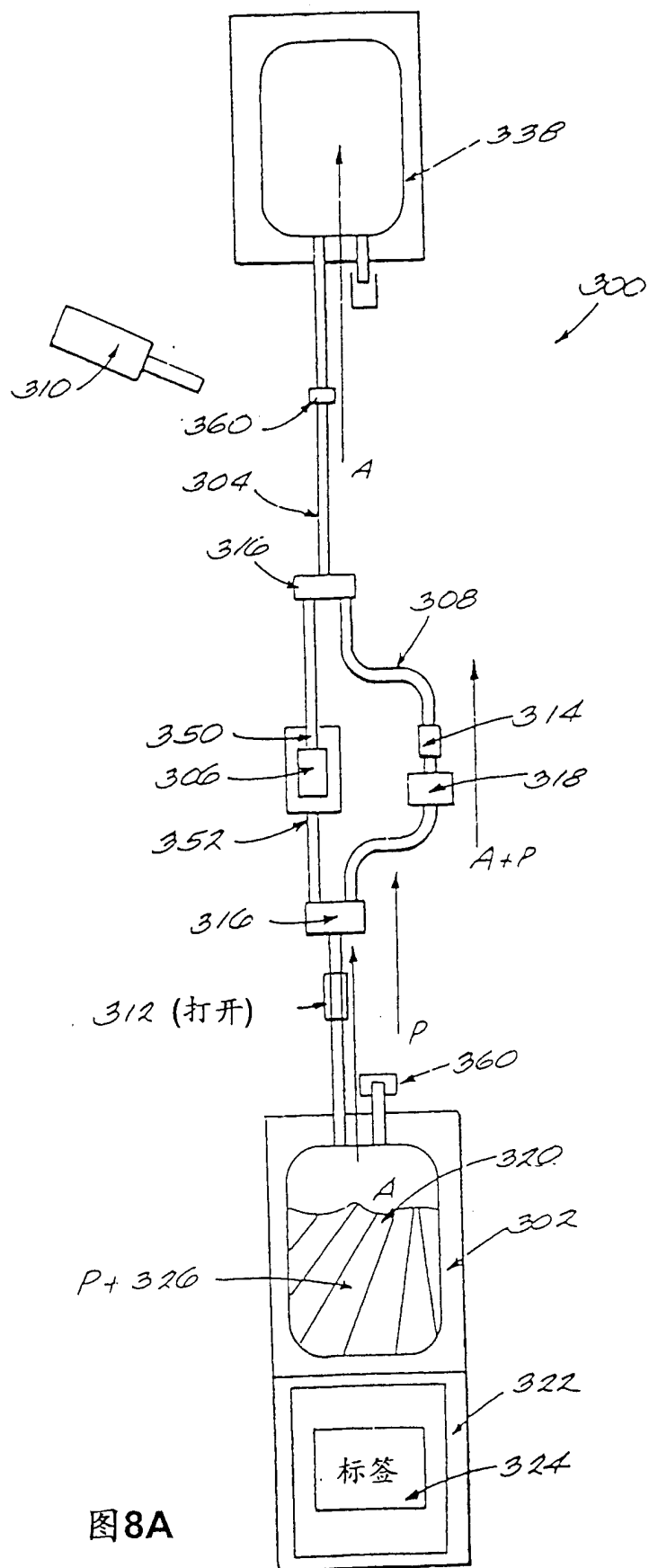


图 7



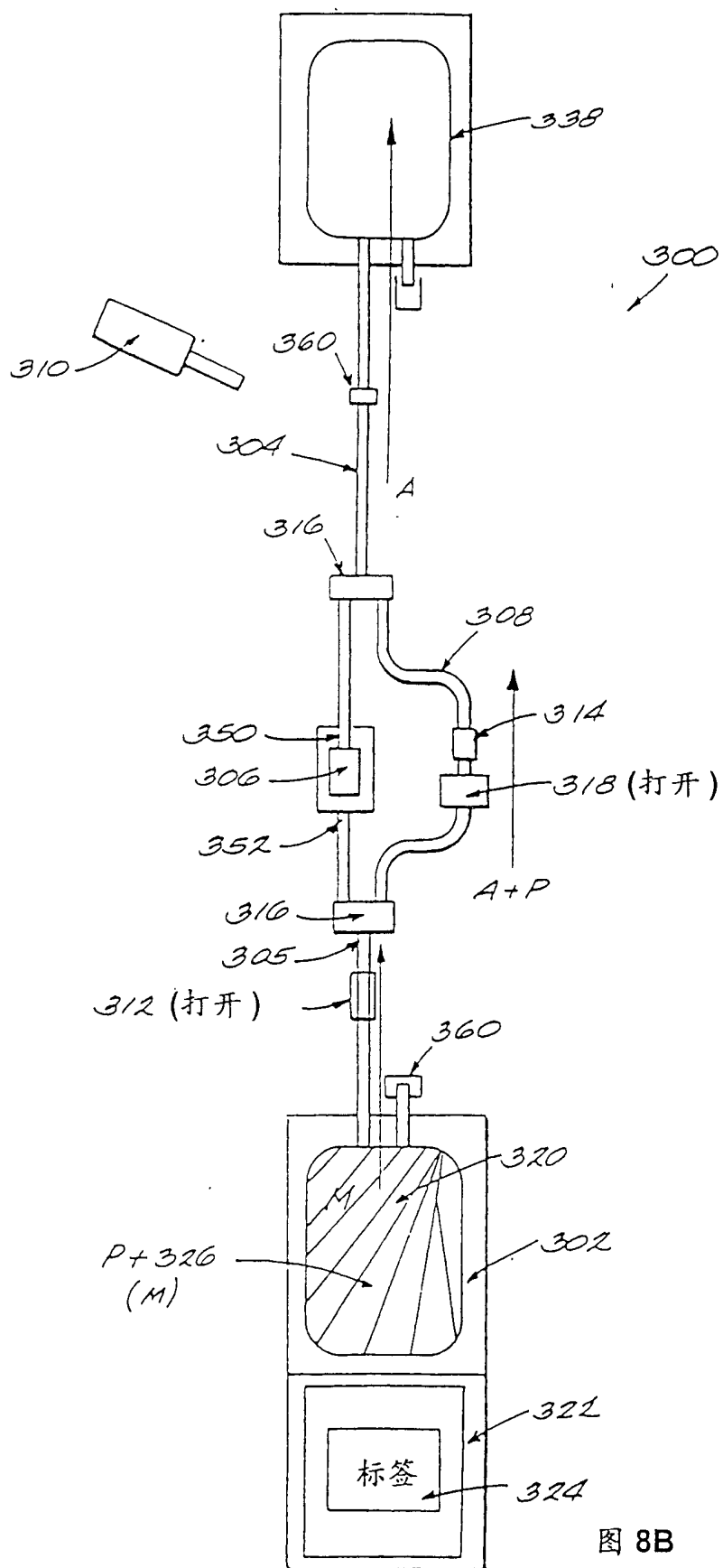
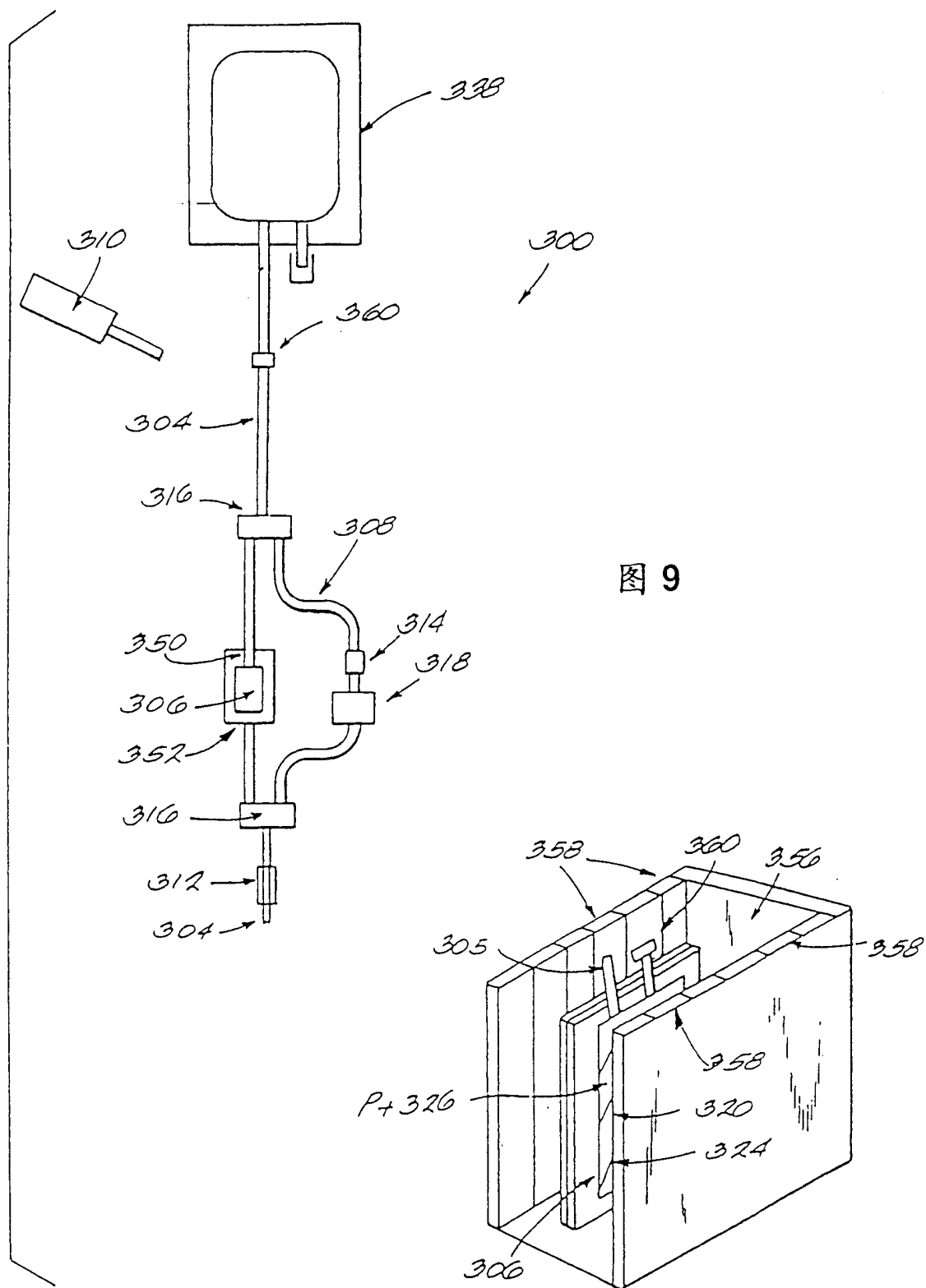


图 8B



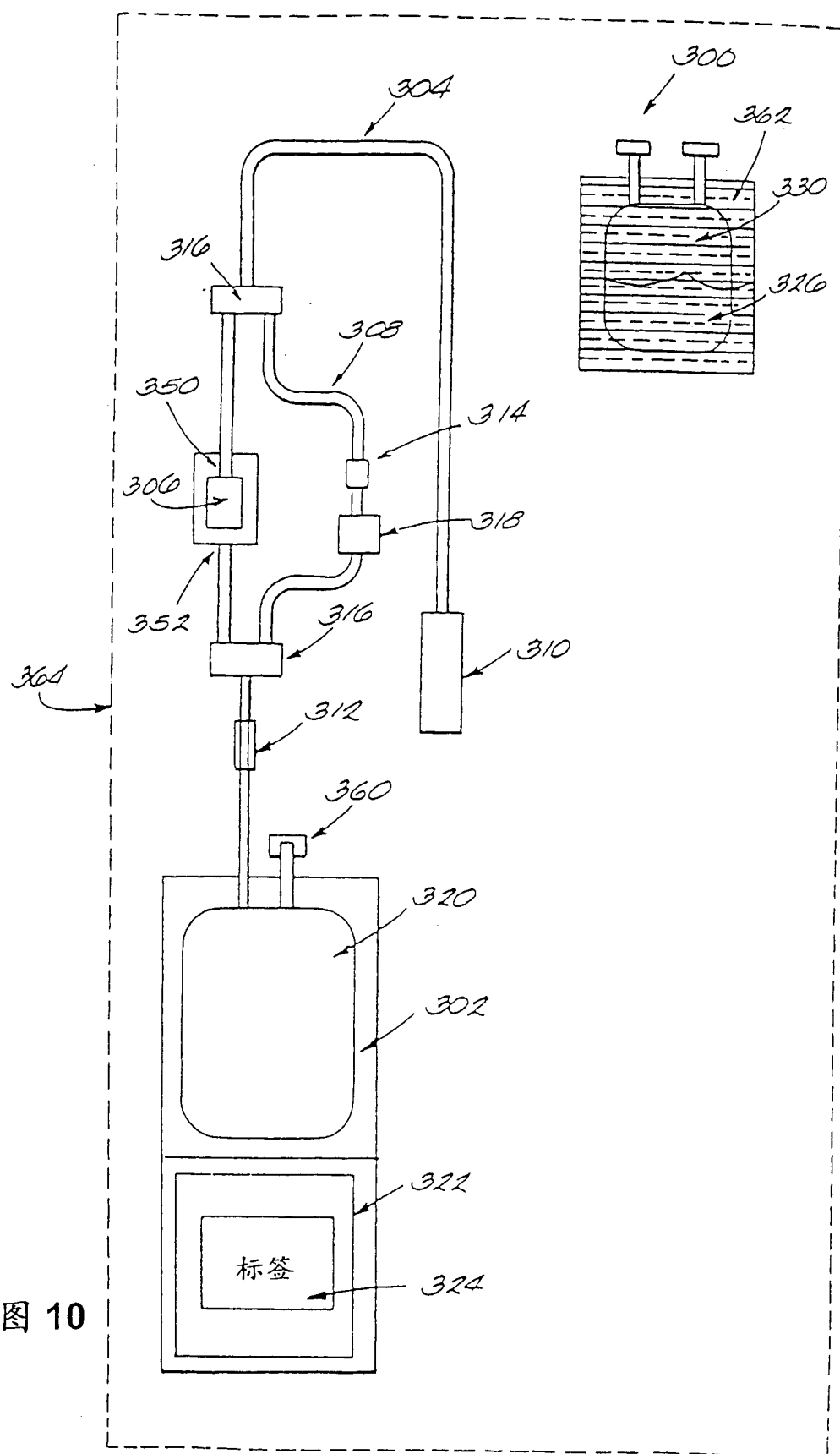


图 10

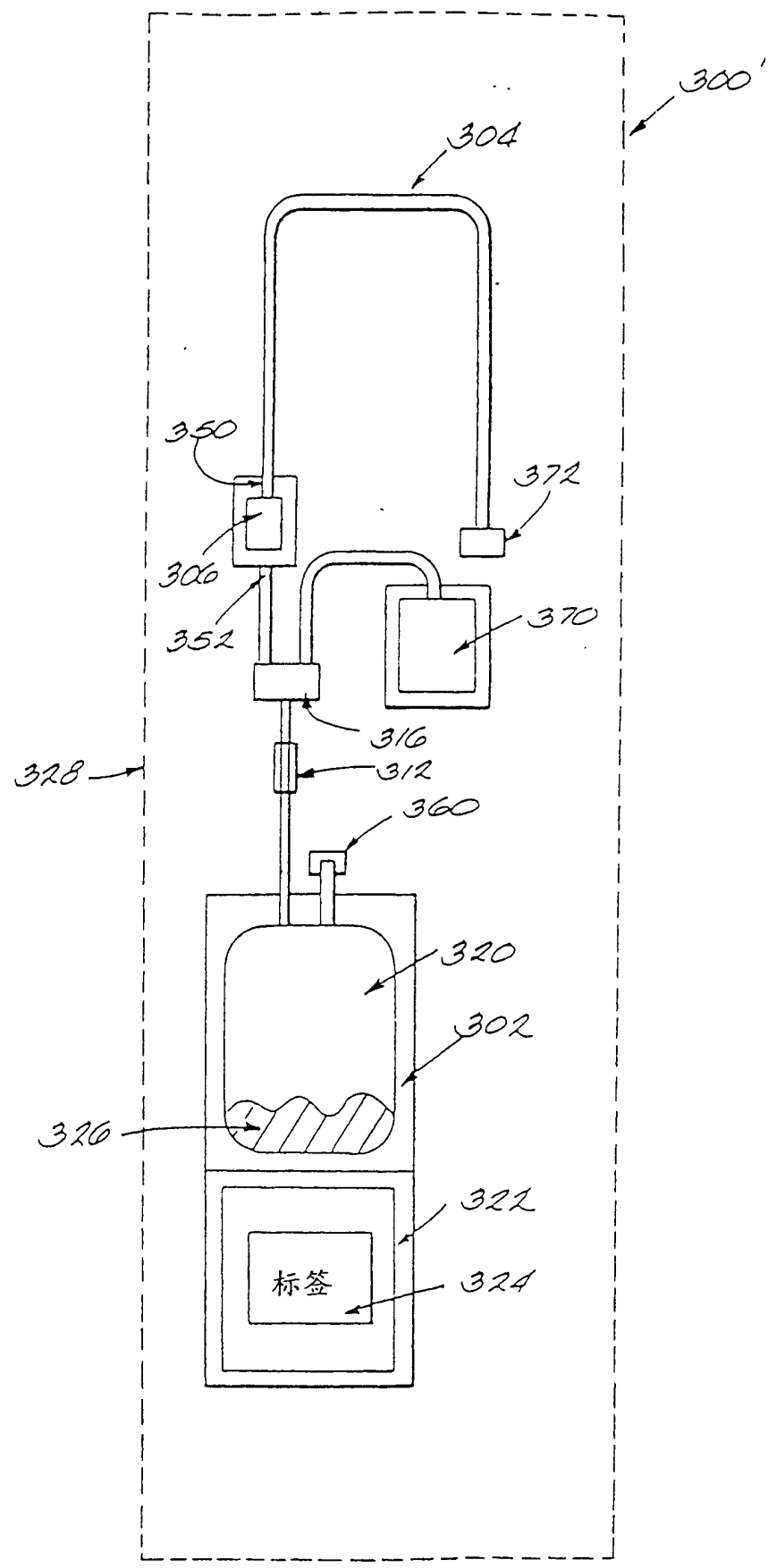


图 11

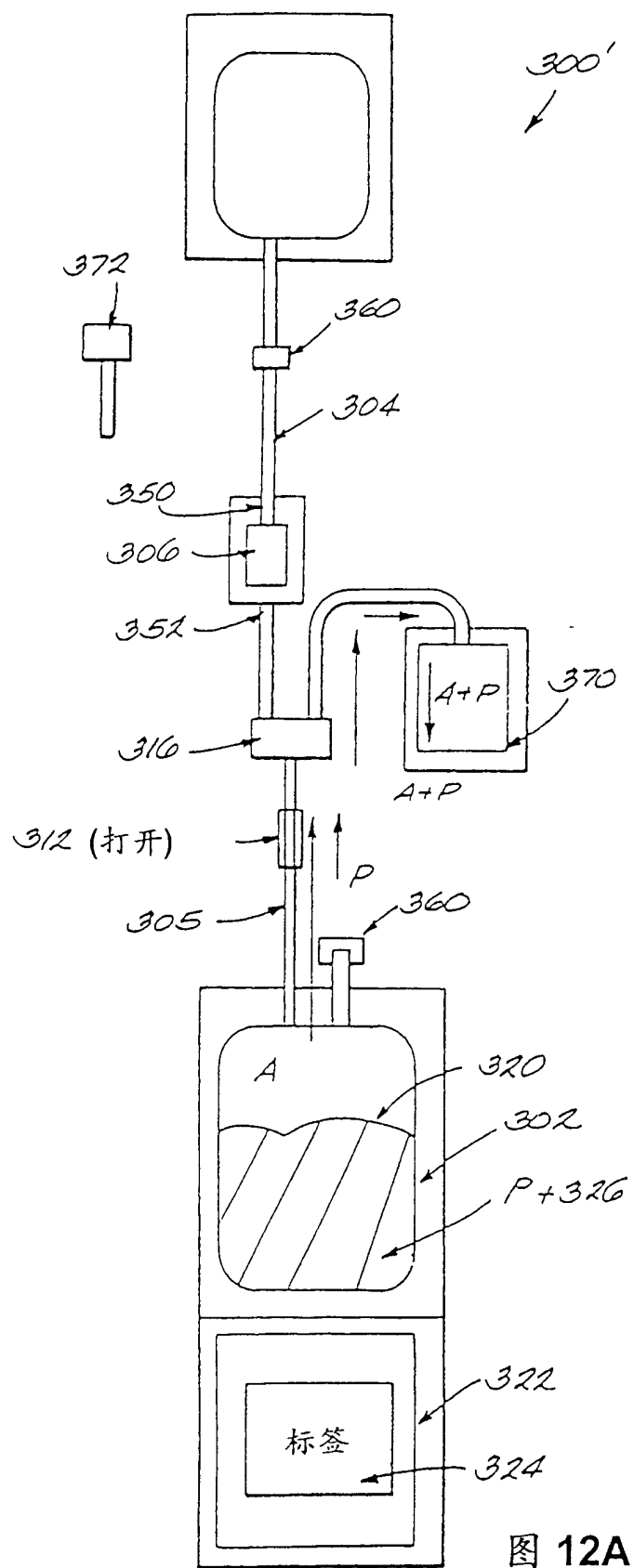


图 12A

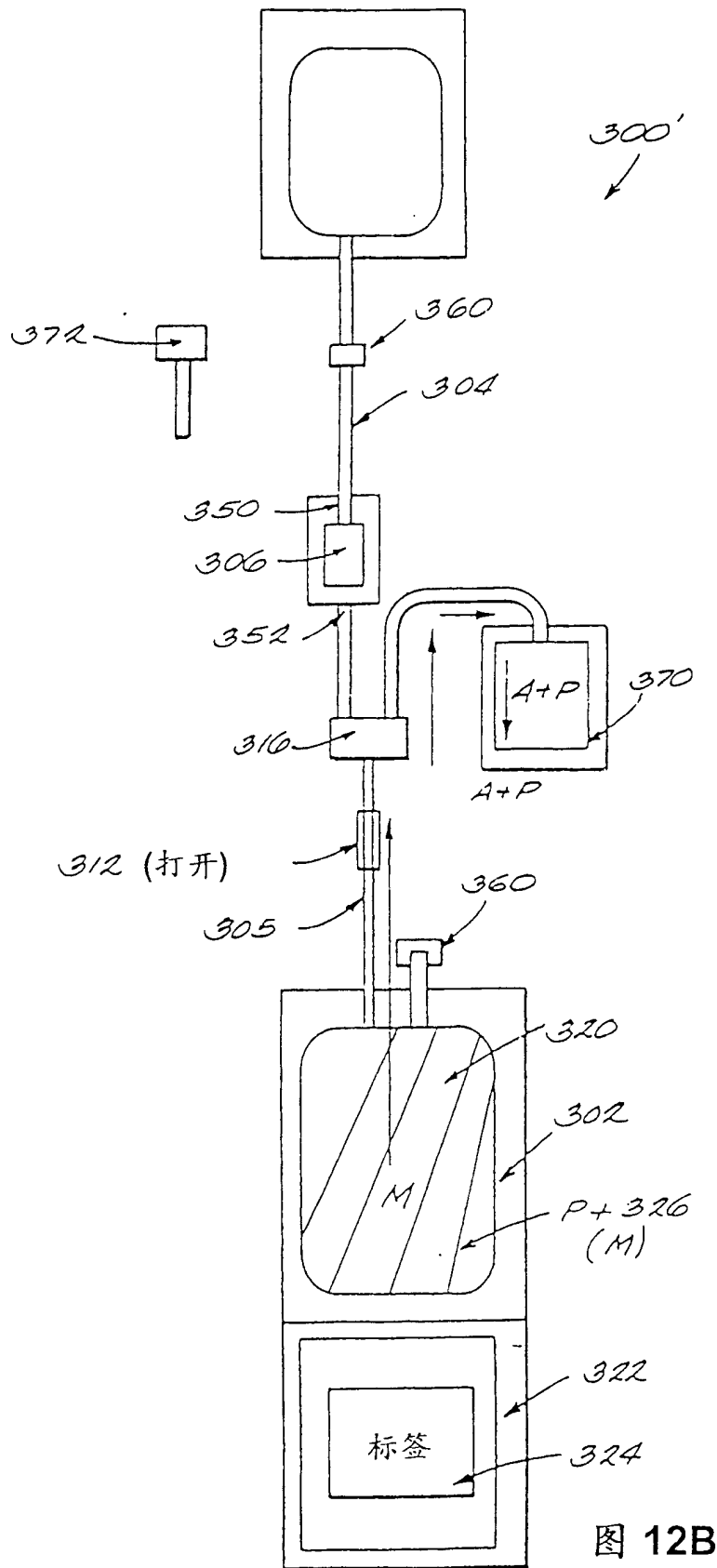


图 12B

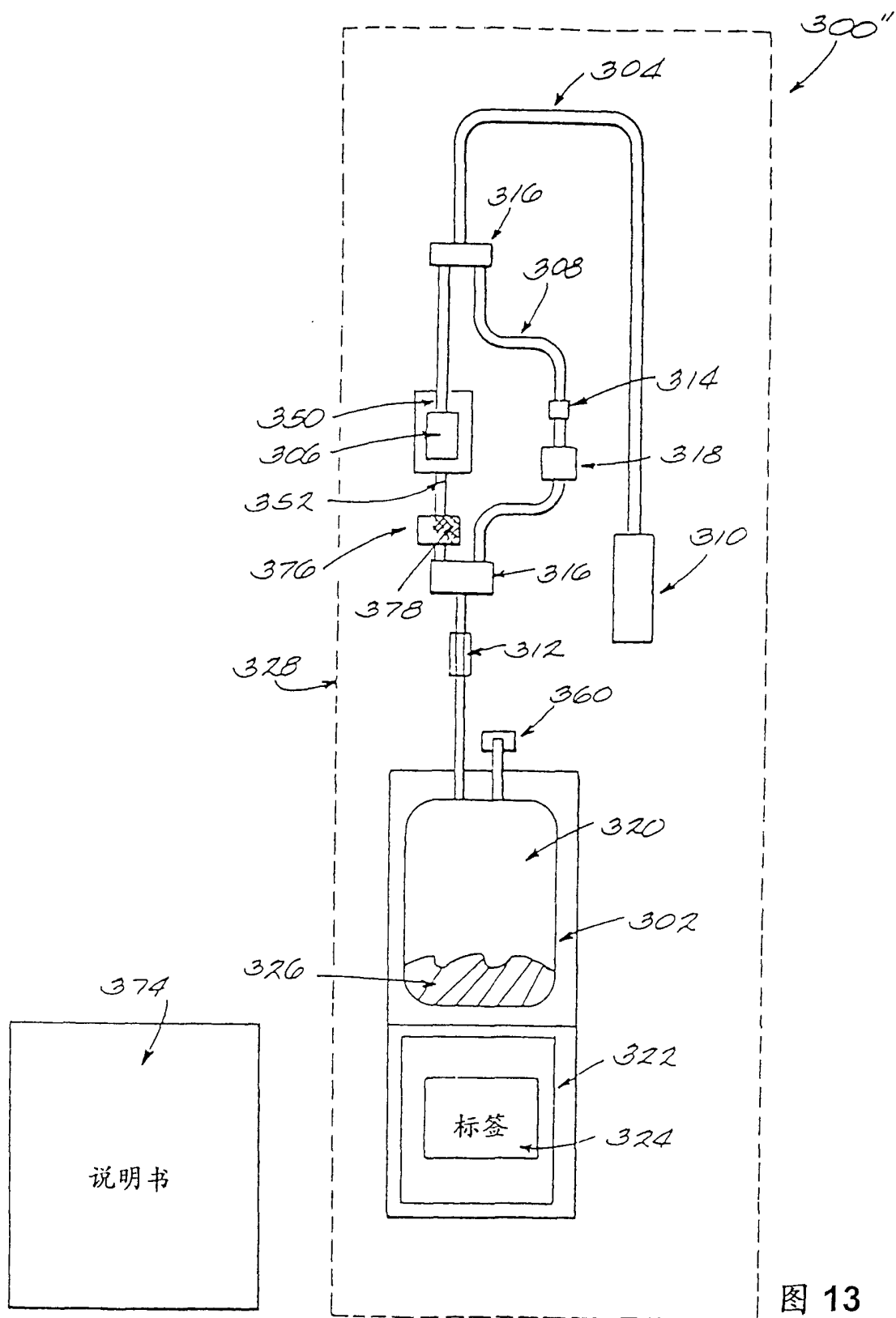


图 13