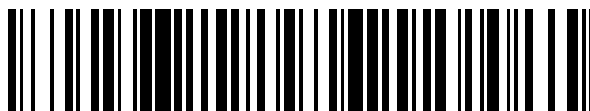


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 356**

51 Int. Cl.:

F17C 5/00 (2006.01)

F25D 29/00 (2006.01)

A01N 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.01.2010 PCT/US2010/020744**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.07.2010 WO10083156**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2010 E 10732002 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 2387686**

54 Título: **Congelación mejorada de biomaterial**

30 Prioridad:

13.01.2009 US 144177 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.03.2020

73 Titular/es:

**EMD MILLIPORE CORPORATION (100.0%)
290 Concord Road
Billerica, MA 01821, US**

72 Inventor/es:

**BURKE, AARON;
FELO, MICHAEL;
PEREIRA, BRIAN;
NOUKAS, ELIAS y
WONG, DENNIS**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 750 356 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Congelación mejorada de biomaterial.

5 **Antecedentes de la invención**

La conservación de materiales biofarmacéuticos es esencial en la fabricación y el almacenamiento de estas producciones. Un método tradicional utilizado para conservar estos materiales farmacéuticos es a través de congelación, asimismo conocida como criopreservación.

10

Los materiales biofarmacéuticos a menudo se congelan y descongelan a lo largo de todo el procedimiento de fabricación, así como posteriormente, tal como durante el envío. La congelación de estos materiales reduce las posibilidades de degradación, contaminación microbiana y desnaturalización que pueden producirse a temperatura ambiente. Por ejemplo, la criopreservación permite que los materiales se preparen parcialmente y luego se almacenen en un estado intermedio, desacoplando así las diversas actividades implicadas en la fabricación del producto. Para hacer esto, a menudo se colocan en contenedores de almacenamiento, a menudo denominados biocontenedores, que varían en tamaño desde algunos mililitros hasta miles de litros. En algunos casos, los biocontenedores están compuestos por un material plástico con una forma fija. Otros biocontenedores son más flexibles y pueden adoptar múltiples formas. En determinados casos, estos biocontenedores se colocan dentro de armazones, portadores u otras estructuras que definen su forma.

15

20

Sin embargo, para que la criopreservación sea satisfactoria, debe prestarse especial atención a los parámetros de funcionamiento. Se ha notificado que la velocidad a la que se congelan los materiales biofarmacéuticos es crítica para su utilidad continuada. Por ejemplo, si el material se congela demasiado lentamente, se intensifica la difusión de solutos en la masa líquida, lo que lleva a posibles problemas como un cambio de pH, mayor fuerza iónica y separación de fases. Además, problemas tales como la formación de pequeños cristales de hielo dentro del material biofarmacéutico, por ejemplo, dentro de una estructura de proteína, pueden estresar el material produciendo, por ejemplo, desnaturalización de la proteína. La desnaturalización a menudo se indica por el despliegue de la proteína, haciendo de ese modo que pierda su eficacia y se agregue potencialmente.

25

30

Dentro de una muestra a granel, puede producirse la desnaturalización del material de manera no uniforme debido a la falta de uniformidad en los ciclos de calor. Por ejemplo, una muestra congelada expuesta a una fuente de calor instantánea durante el transporte puede hacer que la superficie exterior se funda. De manera ideal, una velocidad de congelación uniforme en la muestra reduciría la desnaturalización local ya que las moléculas dentro de la capa de superficie de contacto pueden experimentar un cizallamiento excesivo.

35

Para intentar mitigar varios de estos problemas, se han desarrollado congeladores personalizados, por ejemplo, donde el congelador presenta uno o más sensores de temperatura que son de una sola pieza con el congelador. Estos sensores de temperatura de una sola pieza o bien se colocan dentro del biocontenedor o bien se sitúan de manera tal que se adosen al contenedor biofarmacéutico, lo que les permite registrar la temperatura del contenido del biocontenedor. Basándose en la lectura medida de tal sensor, el congelador ajusta sus parámetros de funcionamiento, o bien intentando enfriarse más rápidamente o bien para mantener la temperatura.

40

Aunque tales congeladores pueden ser útiles en la criopreservación adecuada, existen muchos inconvenientes. Por ejemplo, el usuario se ve obligado a comprar un sistema completo para recibir los beneficios. Además, la capacidad del congelador puede ser limitada, o el número de sensores de temperatura puede ser limitado. En otras palabras, mientras que un biocontenedor puede presentar un sensor de temperatura para monitorizar su perfil de temperatura durante el proceso de congelación, otros biocontenedores dentro del mismo congelador pueden no monitorizarse adecuadamente. Esto puede ser problemático ya que el perfil de temperatura varía dentro del recinto del congelador. Por ejemplo, un biocontenedor cerca de la puerta puede experimentar condensación creando de ese modo diferentes rutas de conducción de calor. Los biocontenedores ubicados cerca de las paredes interiores pueden congelarse más rápidamente. Además, estos congeladores solo monitorizan la temperatura del material biofarmacéutico mientras están en el congelador. No se monitoriza ninguna de las variaciones de temperatura experimentadas durante el tránsito o durante el proceso de descongelación.

45

50

Por tanto, existe la necesidad de una solución sencilla, de bajo coste, que permita al usuario monitorizar el perfil de temperatura de cada contenedor biofarmacéutico durante el proceso criogénico, para garantizar la integridad de cada biocontenedor. Además, sería ventajoso un método de monitorización de la temperatura durante el proceso de descongelación y durante el tránsito.

55

60

El documento WO 2007/004948 A1 da a conocer un contenedor para un producto farmacéutico y un dispositivo de sensor independiente, que puede colocarse en la zona central del contenedor, donde está soportado solo por el producto farmacéutico que consiste en comprimidos. El dispositivo de sensor incluye un sensor de humedad, un sensor de temperatura, un circuito de control, un circuito de memoria, una fuente de alimentación y una interfaz de comunicaciones.

65

El documento US 2004/0159714 A1 describe una sonda de simulación de producto y un método, en el que se reemplazan productos alimenticios en un congelador por productos simulados que incluyen un sensor de temperatura. Se utiliza un tubo para alojar el sensor de temperatura.

5 El documento US 6 453 683 B1 describe un sistema de crioconservación que comprende un contenedor que incluye un lado superior cerrado. Un tubo, que está cerrado en su lado de extremo inferior y abierto en su lado de extremo superior, se fija en el lado superior del contenedor de modo que el lado de extremo inferior del tubo esté ubicado en la zona central del contenedor. Un sensor de temperatura con cable como un termopar se alimenta por medio del tubo (por medio de su lado de extremo superior) de modo que la parte sensible a la temperatura
10 descansa en el lado de extremo inferior del tubo.

El documento US 2002/0017996 A1 da a conocer un sistema de gestión de administración de medicamentos, que incluye un paquete de blíster para comprimidos sólidos. El paquete puede comprender sensores de monitorización ambiental para temperatura y humedad, un microprocesador y una memoria para permitir determinaciones analíticas de la caducidad de la medicación. Los sensores están dispuestos en una zona de borde del paquete. Además, se registra la extracción de cada comprimido.
15

Sumario de la invención

20 La presente invención se refiere a un biocontenedor y se define en la reivindicación 1. La invención se refiere además a métodos de unión de un sensor de temperatura al interior de dicho biocontenedor tal como se define en las reivindicaciones 7 y 8, y a métodos para utilizar un biocontenedor de este tipo tal como se define en las reivindicaciones 9 y 12. Se ponen de manifiesto unas versiones ventajosas de la invención a partir de las reivindicaciones dependientes.

25 La presente invención proporciona un contenedor biofarmacéutico (biocontenedor) que presenta un sensor de temperatura integrado.

30 El biocontenedor de la presente invención proporciona una solución sencilla y de bajo coste para muchos de los problemas encontrados durante el envío, la congelación y la descongelación de materiales biofarmacéuticos. La presente invención permite que un usuario monitoree el perfil de temperatura de cada contenedor biofarmacéutico durante el proceso criogénico, para garantizar la integridad de los materiales dentro de cada biocontenedor. Con el fin de cumplir con los requisitos del proceso de congelación biofarmacéutica, el contenedor biofarmacéutico incluye un sensor de temperatura preinstalado y preesterilizado. Asimismo se proporcionan en la presente memoria
35 métodos de monitorización de la temperatura durante el proceso de congelación y descongelación.

Según la invención, se utiliza un mecanismo de unión de sensor, que está unido a uno o más puntos en el biocontenedor, para mantener el conjunto de sensor en su sitio. Puesto que es necesario que el interior del biocontenedor sea estéril antes de la introducción del material farmacéutico, los componentes del sensor se construyen de materiales que pueden esterilizarse fácilmente. En determinadas formas de realización, el sensor de temperatura se construye utilizando la tecnología de silicio sobre aislante (SOI), de modo que pueda resistir la esterilización, tal como la esterilización gamma, tras haberse insertado en el biocontenedor.
40

45 La presencia de un sensor de temperatura integrado en el contenedor biofarmacéutico permite realizar numerosas funciones. Según la invención, el conjunto de sensor incluye un transmisor inalámbrico y puede transmitir información con respecto a la lectura medida. El conjunto de sensor incluye una unidad de procesamiento, que determina si el perfil de temperatura es aceptable. En una forma de realización adicional, se incluye un indicador, tal como un indicador visual, de manera que la unidad de procesamiento puede indicar si el material biofarmacéutico se ha congelado adecuadamente. Según la invención, el conjunto de sensor asimismo incluye un elemento de almacenamiento, que puede almacenar diversos parámetros durante el proceso de congelación.
50

Breve descripción de los dibujos

55 la figura 1 representa una primera forma de realización de un aparato de la presente invención;

la figura 2 representa la superficie exterior del biocontenedor de la presente invención;

la figura 3 representa una segunda forma de realización de un aparato de la presente invención;

60 la figura 4 representa los componentes del circuito interno según una forma de realización de la presente invención;

la figura 5 representa otra forma de realización de la presente invención;

65 la figura 6 representa un diagrama de flujo de un proceso de congelación;

la figura 7 representa un diagrama de flujo de un proceso de descongelación; y

la figura 8 representa un diagrama de flujo para monitorizar la temperatura del material mientras está en tránsito.

5 Descripción detallada de la invención

Tal como se describe anteriormente, la necesidad de monitorizar y garantizar el perfil de temperatura de un material biofarmacéutico mientras se somete a criopreservación es imperativa. Además, es importante poder monitorizar la temperatura de un material biofarmacéutico durante otras etapas en el procedimiento de fabricación y entrega, tal como el tránsito.

En diversas formas de realización según la presente invención, el material biofarmacéutico puede ser, pero sin limitarse a, un aminoácido, un péptido, una proteína, una molécula de ADN, una molécula de ARN, un fármaco, una enzima, un anticuerpo o fragmento del mismo, un tejido o fragmento del mismo, un órgano o fragmento del mismo, un conservante, un hemoderivado, una célula, un orgánulo celular, un cuerpo de inclusión y un agregado celular. Además, el material puede ser suero, sangre, plasma, una formulación de aminoácidos, una formulación de proteínas, una formulación de ácidos nucleicos y una formulación de medios de cultivo celular.

La figura 1 representa una primera forma de realización de un aparato de la presente invención. Se utiliza un biocontenedor 100 para contener un material biofarmacéutico. Este biocontenedor normalmente está realizado en un plástico adecuado, como polietileno o un material laminado como la película Millipore PureFlex™. Este material es preferido ya que es flexible, de bajo coste y puede resistir la esterilización, tal como la irradiación gamma. Un conjunto 110 de sensor está fijado dentro del biocontenedor 100, tal como por medio de un mecanismo 120 de unión de sensor. En algunas formas de realización, este mecanismo 120 de unión es un manguito que puede sellarse, para proteger el conjunto de sensor del material biofarmacéutico. En determinadas formas de realización, el manguito de plástico se sella después de instalar el sensor. En otras formas de realización, el mecanismo de unión es un material flexible con un recubrimiento o recinto que puede sellarse ubicado en una ubicación predeterminada. El conjunto de sensor está ubicado dentro de este recubrimiento o recinto que puede sellarse. El mecanismo 120 de unión está realizado preferentemente en materiales similares a los utilizados para el biocontenedor para conservar la flexibilidad y utilidad generales.

El biocontenedor 100, el mecanismo 120 de unión y el conjunto 110 de sensor pueden esterilizarse todos simultáneamente. Esta esterilización puede ser de cualesquier medios adecuados incluyendo, pero sin limitarse a, autoclave, esterilización con gas, tal como utilizando gas ETO (óxido de etileno) y esterilización gamma. Para permitir que el conjunto de sensor se coloque dentro del mecanismo de unión durante la esterilización, es preferible que se fabrique utilizando un procedimiento con una alta resistencia a la radiación gamma, como silicio sobre aislante (SOI). En otras formas de realización, se utilizan procedimientos de fabricación de semiconductores tradicionales para producir el conjunto de sensor, y el conjunto se esteriliza utilizando un autoclave. Una vez que el biocontenedor ha sido esterilizado, está preparado para su utilización.

En formas de realización que no forman parte de la invención reivindicada, independientemente del mecanismo utilizado para contener y proteger el conjunto de sensor, el sensor de temperatura se sitúa preferentemente dentro del biocontenedor de manera que, cuando el biocontenedor está lleno o casi lleno, el sensor de temperatura está aproximadamente en el centro termal del material. Según la invención, esto se logra ubicando el sensor de temperatura en el centro geométrico de un biocontenedor lleno. El centro geométrico se determina basándose en la forma del biocontenedor lleno. Por ejemplo, el centro geométrico de un prisma rectangular se encuentra conectando diagonales opuestas. La intersección de estas diagonales es el centro geométrico. En el caso de un cilindro, el centro geométrico es el centro del círculo, ubicado en una posición igual a la mitad de la altura. De manera similar, los expertos ordinarios en la materia pueden determinar el centro de otras formas volumétricas.

Al estar ubicado en el centro geométrico del biocontenedor lleno, el sensor de temperatura puede tomar mediciones de temperatura del último punto dentro del biocontenedor en congelarse, ya que el centro geométrico de un biocontenedor lleno está en la misma ubicación que el centro térmico del material, suponiendo que la densidad y la composición del material biofarmacéutico es uniforme en todo el biocontenedor. Naturalmente, si el biocontenedor no está completamente lleno hasta su capacidad volumétrica, el centro geométrico del biocontenedor puede no corresponder al centro térmico del material.

Sin querer limitarse a la teoría, en las formas de realización que no forman parte de la invención reivindicada, se contempla que incluso en casos en los que el biocontenedor no está destinado a llenarse hasta su capacidad volumétrica completa, un experto ordinario en la materia puede incorporar un sensor de temperatura en o cerca del centro térmico de un volumen de líquido predeterminado colocado dentro del biocontenedor. Por ejemplo, un biocontenedor puede estar destinado a llenarse hasta menos de su capacidad volumétrica completa, sin embargo, hasta un volumen predeterminado. Por lo tanto, la posición en la que se coloca el sensor de temperatura dentro del biocontenedor puede calcularse basándose en el centro térmico de una capacidad volumétrica predeterminada del líquido contenido dentro del biocontenedor, donde el centro térmico no corresponde necesariamente al centro geométrico del biocontenedor, sino al centro térmico del volumen de líquido predeterminado. Por lo tanto, un

biocontenedor de este tipo puede proporcionarse posteriormente para su utilización con el volumen de líquido específico predeterminado. En una forma de realización adicional que no forma parte de la invención reivindicada, se proporciona un biocontenedor que incluye un sensor de temperatura con instrucciones para su utilización con un volumen de líquido predeterminado, donde el sensor de temperatura se sitúa en o cerca del centro térmico del volumen de líquido predeterminado.

Puesto que la colocación del sensor exactamente en el centro geométrico de un contenedor lleno puede ser difícil, la presente invención asimismo incluye colocar el sensor cerca del centro geométrico. Para un experto en la materia, resulta evidente que la colocación cerca del centro geométrico, pero no en él, logrará todos los beneficios descritos en la presente memoria. Por tanto, la expresión “en el centro geométrico” asimismo incluye aquellas ubicaciones cercanas, de manera que su comportamiento térmico es similar al del centro geométrico real.

Haciendo referencia de nuevo a la figura 1, se muestra el mecanismo 120 de unión de sensor extendiéndose a través del centro de un biocontenedor. En determinadas formas de realización, mostradas a título de ejemplo en la figura 2, existe una junta 130 a lo largo de los bordes exteriores del biocontenedor. Cuando se ensamblan y fusionan entre sí las diversas piezas de plástico, el mecanismo 120 de unión se inserta en la junta 130 en lados opuestos del biocontenedor 100. De esta manera, el mecanismo 120 de unión se fusiona directamente con el biocontenedor 100 durante el procedimiento de fabricación del biocontenedor, minimizando así las etapas de fabricación y la manipulación.

Aunque la figura 1 representa el mecanismo 120 de unión extendiéndose horizontalmente a través del biocontenedor, el mecanismo 120 de unión puede instalarse en cualquier orientación, siempre que pase a través del centro geométrico del biocontenedor lleno. La figura 3 representa una forma de realización alternativa, en la que el sensor 110 se mantiene en su sitio por medio de un mecanismo 120 de unión que está conectado en la esquina superior izquierda y la esquina inferior derecha. Asimismo están previstos otros puntos de unión y están comprendidos dentro del alcance de la invención.

En otra forma de realización, se utiliza una pieza de plástico más grande. Esta pieza se pliega sobre sí misma y se fusiona a lo largo de los bordes abiertos. En esta forma de realización, los puntos de unión, tal como los representados en la figura 3, deben ubicarse donde se fusionan los bordes abiertos entre sí.

Tal como se aprecia en las figuras anteriores, el mecanismo 120 de unión de sensor incluye una extensión física desde las paredes laterales del biocontenedor hasta los componentes electrónicos encerrados. Esta extensión puede incluir una película delgada o una hebra o cordel de plástico para retener los componentes electrónicos dentro del centro térmico. En algunas formas de realización, se utiliza un material termoplástico de construcción similar a la del biocontenedor. La forma y el tamaño de la extensión tienen preferentemente un efecto mínimo sobre la firma térmica general del biocontenedor. Esto es particularmente importante para reducir anomalías térmicas debidas a la conducción a lo largo de la extensión.

La figura 5 representa otra forma de realización utilizada para situar el conjunto 120 de sensor en la ubicación apropiada. En esta forma de realización, el biocontenedor 100 incluye orificios 150 que normalmente se unen al biocontenedor 100 utilizando un procedimiento de fusión o soldadura. Dicho de otro modo, los orificios se unen al biocontenedor 100 sobre aberturas preexistentes en el biocontenedor 100 de modo que el material biológico pueda entrar o salir del contenedor. El mecanismo 120 de unión de sensor puede unirse al biocontenedor 100 utilizando estos orificios 150. En una forma de realización, el mecanismo 120 de unión de sensor se fusiona al orificio y al biocontenedor mientras que el orificio 150 se fija al biocontenedor 100. En otra forma de realización, el mecanismo 120 de unión de sensor se fija mediante medios mecánicos al orificio 150. Por ejemplo, el mecanismo 120 de unión de sensor puede presentar unos extremos que pueden fijarse mecánicamente en o sobre los orificios 150. Puede utilizarse un bucle en el extremo del mecanismo 120 de unión de sensor para pasar sobre el orificio 150 externo que sobresale.

El mecanismo 120 de unión de sensor se utiliza para situar el conjunto de sensor en la ubicación apropiada. Tal como se describió anteriormente, el mecanismo de unión contiene un recinto o recubrimiento protector, tal como un recinto de plástico, en el que se ubica y se sella el conjunto de sensor. Esto proporciona una barrera estanca a los fluidos entre el conjunto de sensor y el material biofarmacéutico. En otras formas de realización, se utiliza un manguito de plástico en el que se coloca el sensor antes de fusionarse con las otras piezas de plástico del biocontenedor. Otros métodos comunes para aislar los componentes electrónicos del entorno incluyen recubrimientos epoxídicos o moldeado térmico de plástico.

Dentro del recinto está previsto un conjunto de sensor, que incluye un sensor de temperatura, que puede medir la temperatura del material biofarmacéutico circundante. Para minimizar el número de conexiones y la posibilidad de contaminación y error, el conjunto de sensor no presenta cables que se extiendan fuera del biocontenedor. Por tanto, el conjunto de sensor funciona de manera inalámbrica.

Un sensor de temperatura puede utilizarse de varias maneras. En una forma de realización, el sensor de temperatura no está alimentado y simplemente transmite la medición de temperatura actual cuando se activa por

un lector a distancia, tal como un lector de RFID. Por tanto, en una forma de realización, el conjunto de sensor incluye por lo menos un sensor de temperatura, una antena unida para recibir y transmitir señales de RFID, y el circuito de alimentación necesario para convertir la energía electromagnética del lector de RFID en energía eléctrica para hacer funcionar por lo menos un sensor de temperatura. Además, un lector de RFID a distancia debe consultar el sensor a intervalos regulares para determinar el perfil de temperatura del material biofarmacéutico durante el proceso de crioconservación.

En otra forma de realización, se alimenta un sensor de temperatura. En determinadas formas de realización, el conjunto de sensor se alimenta por una batería contenida dentro del recinto. La batería está alojada de manera que no resulta afectada durante el proceso de esterilización. Todavía en otras formas de realización, el conjunto de sensor se alimenta de manera inalámbrica, tal como por medio de ondas electromagnéticas o campos de inducción magnética. Estos campos electromagnéticos se crean por una antena alimentada a distancia. En algunas formas de realización, la antena alimentada a distancia se encuentra dentro del congelador para maximizar la transferencia de energía. En una forma de realización adicional, asimismo se utiliza una bobina de enfoque sin alimentación para potenciar el campo cerca del/de los biocontenedor/es. Para capturar las ondas electromagnéticas transmitidas, el conjunto de sensor asimismo puede contener una antena. Esta antena recibe ondas electromagnéticas, que a continuación convierte en energía eléctrica, que se utiliza para hacer funcionar el sensor y otros componentes eléctricos.

Según la invención, el conjunto de sensor incluye un elemento de almacenamiento, como un dispositivo de memoria. En algunas formas de realización, se utiliza memoria no volátil, debido a su capacidad para retener datos incluso en ausencia de energía eléctrica. El elemento de almacenamiento se utiliza para almacenar lecturas de temperatura en diversos momentos, tal como a intervalos regulares. Más tarde, cuando el biocontenedor se descongela, el operario puede consultar el elemento de almacenamiento incorporado por medio de un protocolo inalámbrico para determinar el perfil de temperatura al que se sometió el material biofarmacéutico. Mediante la comparación de los datos almacenados con límites aceptables predeterminados, el operario puede determinar si el material se congeló y/o descongeló de manera apropiada y, por tanto, si es aceptable para su utilización.

Para realizar esta consulta, puede utilizarse una variedad de protocolos inalámbricos incluyendo, pero sin limitarse a, Zigbee, Bluetooth, RFID, Wifi y 802.11a/b/g/n.

En otra forma de realización, representada en la figura 4, un procesador 200 y un elemento 210 de almacenamiento se incorporan en el conjunto de sensor con el sensor de temperatura 220. Además de almacenar datos tal como se describió anteriormente, el elemento de almacenamiento puede contener instrucciones para la ejecución del procesador 200. La incorporación de un procesador 200 permite que el biocontenedor presente una mayor funcionalidad. En algunas formas de realización, el conjunto de sensor asimismo contiene un indicador 230, tal como un indicador visual, que se utiliza para alertar al usuario sobre si el material se congeló de manera apropiada. En esta forma de realización, el procesador 200 analiza las lecturas del sensor en comparación con límites aceptables y determina si el material se congeló de manera apropiada y, por tanto, puede utilizarse. Por ejemplo, los valores de temperatura medidos pueden compararse con un perfil de temperatura de referencia. Este perfil de temperatura de referencia puede incluir un intervalo de temperaturas aceptables en función del tiempo. En otra forma de realización, el procesador 200 puede comparar la temperatura medida actual con una o más temperaturas medidas anteriores para determinar si el proceso de congelación se completó de manera apropiada. Esta determinación se comunica luego a través del indicador 230. En un ejemplo, se utiliza un LED rojo para comunicar la falla; en otras formas de realización, un LED verde transmite el éxito.

En otra forma de realización, esta determinación del éxito del proceso de congelación se almacena en el elemento 210 de almacenamiento. De este modo, el operario simplemente consulta el elemento 210 de almacenamiento para determinar el resultado. Aún en otra forma de realización, se transmite una señal inalámbrica desde un transmisor 240 en el conjunto de sensor, que comunica el estado del proceso de congelación. Aunque la descripción anterior da a conocer varios modos en los que pueden comunicarse los resultados del proceso de congelación, esta lista no pretende ser inclusiva. Se contemplan otros métodos para comunicar los resultados y están comprendidos dentro del alcance de la invención.

La figura 6 representa un diagrama de flujo de las etapas utilizadas para monitorizar el proceso de congelación de un material. En primer lugar, tal como se muestra en el recuadro 600, se proporciona un biocontenedor esterilizado que presenta una capacidad volumétrica predeterminada. Este biocontenedor incluye un sensor de temperatura inalámbrico situado en o entorno al centro geométrico del biocontenedor. El biocontenedor se llena entonces con material biofarmacéutico, tal como se muestra en el recuadro 601. El biocontenedor se coloca entonces en el congelador tal como se muestra en el recuadro 602.

El sensor de temperatura se utiliza entonces para monitorizar la temperatura dentro del biocontenedor a medida que el material se congela, tal como se muestra en el recuadro 603. En algunas formas de realización, los valores de temperatura medidos se almacenan en un elemento de almacenamiento, que está en comunicación con el sensor de temperatura. En otras formas de realización, los valores de temperatura medidos se transmiten de manera inalámbrica por un transmisor en comunicación con el transmisor inalámbrico.

En otras formas de realización, una unidad de procesamiento está en comunicación con el sensor de temperatura y realiza funciones adicionales. Por ejemplo, el procesador puede comparar el valor de temperatura medido con una segunda temperatura, tal como se muestra en el recuadro 604. Esta segunda temperatura puede ser un valor de temperatura medido previamente. En otras formas de realización, esta segunda temperatura se obtiene de un perfil de temperatura de referencia, que se almacena en el elemento de almacenamiento.

En el caso de que la comparación indique que el proceso de congelación es defectuoso, se activa un indicador, tal como se muestra en el recuadro 605. Este indicador puede ser una alarma, tal como una alarma de audio o visual. En otras formas de realización, el indicador puede ser un patrón de datos escrito en el elemento de almacenamiento. En otras formas de realización, las temperaturas medidas pueden almacenarse todas en el elemento de almacenamiento. Estas pueden leerse por el operario en un momento posterior.

Esta funcionalidad asimismo permite que la presente invención sirva como herramienta de validación. En otras palabras, una vez que el biocontenedor se ha congelado satisfactoriamente (tal como se determina utilizando una o más de las técnicas descritas anteriormente), el operario puede estar seguro de que el perfil de congelación utilizado sería aplicable para congelar otros biocontenedores que contengan el mismo material. Por tanto, puede utilizarse uno o más de tales biocontenedores para validar rápidamente un perfil de congelación nuevo o modificado.

Además de utilizarse para monitorizar y verificar el proceso de congelación, el conjunto de sensor asimismo puede utilizarse para controlarlo. La capacidad para medir la temperatura y comunicar de manera inalámbrica permite que el conjunto de sensor retroalimente información al congelador. En algunas formas de realización, el conjunto de sensor simplemente transmite la temperatura actual del material. El congelador, utilizando técnicas conocidas y descritas en la técnica anterior, ajusta entonces su proceso de enfriamiento basándose en esta información. Si se colocan múltiples biocontenedores dentro de un solo congelador, entonces el congelador puede determinar no sólo la temperatura de cada biocontenedor, sino asimismo desarrollar un mapa de todo el recinto del congelador.

Aunque este conjunto de sensor es útil durante el proceso de congelación real, asimismo puede servir para otros fines. Por ejemplo, el conjunto de sensor asimismo puede monitorizar el perfil de temperatura del material a medida que se descongela para garantizar que el perfil cumpla con los parámetros aceptables. Por ejemplo, el proceso de descongelación puede incluir un perfil de temperatura de referencia. Este perfil puede incluir un intervalo de temperaturas aceptables en función del tiempo. A medida que el material se descongela, la temperatura se compara con este perfil de referencia y se realiza una determinación de si el proceso de descongelación es aceptable. En otra forma de realización, el proceso de descongelación se rastrea midiendo el cambio en la temperatura del material entre lecturas sucesivas. Si la desviación de la temperatura medida con respecto a esta segunda temperatura (ya sea la temperatura de referencia o la medición anterior) es demasiado grande, se activa un indicador. El indicador puede ser una alarma de audio o visual, o en otras formas de realización, puede ser un patrón de datos almacenado en el elemento de almacenamiento. En otras formas de realización, todas las temperaturas medidas se almacenan en el elemento de almacenamiento. La integridad del proceso se comprueba entonces en un momento posterior revisando los valores almacenados en el elemento de almacenamiento. En la figura 7 se muestra un diagrama de flujo de un proceso de descongelación representativo.

Además, el conjunto de sensor puede utilizarse para verificar la integridad del material cuando se mueve en tránsito a otras ubicaciones. Por ejemplo, mientras está en tránsito, el material puede tener que permanecer dentro de límites de temperatura predeterminados. El conjunto de sensor puede monitorizar de manera continua la temperatura del material para garantizar que permanezca dentro de este intervalo. La temperatura medida real puede compararse con una temperatura de referencia o un intervalo de referencia. Los resultados de esta comparación pueden indicarse entonces al usuario. En una forma de realización, los resultados de la comparación se almacenan en un elemento de almacenamiento en comunicación con el sensor de temperatura. En otra forma de realización, puede activarse una alarma, tal como una señal de audio o visual, en respuesta a los resultados de la comparación. En otras formas de realización, todas las temperaturas medidas se almacenan en el elemento de almacenamiento. La integridad del proceso se comprueba entonces en un momento posterior revisando los valores almacenados en el elemento de almacenamiento.

La figura 8 representa un diagrama de flujo que ilustra la monitorización de material biofarmacéutico en tránsito. Al igual que anteriormente, se utiliza un biocontenedor que presenta un sensor de temperatura ubicado en o cerca de su centro geométrico, tal como se muestra en el recuadro 700. La bolsa está llena con material, tal como se muestra en el recuadro 801. El sensor de temperatura monitoriza entonces la temperatura del material, tal como se muestra en el recuadro 802. La temperatura medida puede compararse con una segunda temperatura, tal como se muestra en el recuadro 803. Esta segunda temperatura puede ser una temperatura medida previamente (en caso de que la velocidad de cambio de temperatura sea de interés), o puede ser una temperatura o intervalo de referencia. Si la desviación de la temperatura medida con respecto a esta segunda temperatura es demasiado grande, se activa un indicador, tal como se muestra en el recuadro 804. El indicador puede ser una alarma de audio o visual, o en otras formas de realización, puede ser un patrón de datos almacenado en el elemento de almacenamiento.

5 En otra forma de realización, se utiliza una pluralidad de sensores de temperatura. Tal como se describió anteriormente, el primer sensor está ubicado en el centro geométrico o térmico del biocontenedor. Pueden ubicarse sensores adicionales a lo largo de los bordes exteriores. Estos sensores son particularmente útiles para detectar el descongelamiento del material biofarmacéutico. Por ejemplo, un sensor ubicado a lo largo del extremo superior e inferior del mecanismo de unión del sensor en la figura 3 permitiría monitorizar el biocontenedor en dos ubicaciones opuestas donde puede tener lugar una descongelación prematura o no intencionada.

REIVINDICACIONES

1. Biocontenedor adaptado para recibir un material biofarmacéutico en el mismo, en el que dicho biocontenedor (100) comprende
- 5 por lo menos un sensor de temperatura (110, 220) situado en el centro geométrico de dicho biocontenedor (100) y
- 10 un elemento de almacenamiento (210) adaptado para almacenar datos obtenidos por dicho sensor de temperatura (220),
- un mecanismo de unión de sensor (120), que está unido a uno o más puntos sobre el biocontenedor y se utiliza para mantener el sensor de temperatura (110, 220) en su sitio, y
- 15 una unidad de procesamiento (200), que está adaptada para comparar los datos obtenidos por dicho sensor de temperatura (110, 220) con unos valores predeterminados,
- caracterizado
- 20 por que dicho sensor de temperatura (110, 220) es un sensor de temperatura inalámbrico y
- por que dicho mecanismo de unión de sensor (120) está fijado a unos bordes opuestos de dicho biocontenedor (100), dispuesto dentro de dicho biocontenedor (100) y que pasa a través del centro geométrico de dicho biocontenedor (100), comprendiendo dicho mecanismo de unión de sensor (120) un recinto sellado que
- 25 contiene por lo menos un sensor de temperatura inalámbrico (110, 220) situado en dicho centro geométrico de dicho biocontenedor (100).
2. Biocontenedor según la reivindicación 1, que comprende además un sensor de temperatura inalámbrico adicional ubicado en un borde exterior del biocontenedor (100).
- 30 3. Biocontenedor según la reivindicación 1, que comprende además un transmisor inalámbrico (240) adaptado para transmitir datos obtenidos por dicho sensor de temperatura (220).
4. Biocontenedor según la reivindicación 1, que comprende además un indicador (230), adaptado para indicar el resultado de dicha comparación, comprendiendo el indicador (230) preferentemente un LED.
- 35 5. Biocontenedor según la reivindicación 1, en el que dicho biocontenedor (100) y dicho sensor de temperatura (110, 220) son esterilizables.
- 40 6. Biocontenedor según la reivindicación 1, en el que dicho biocontenedor (100) comprende una capacidad volumétrica comprendida entre aproximadamente 20 mililitros y aproximadamente 1000 litros.
7. Procedimiento de unión de un sensor de temperatura (110, 220) al interior del biocontenedor (100) según la reivindicación 1, en el que dicho biocontenedor (100) comprende una o más piezas de plástico que se fusionan
- 45 entre sí, que comprende:
- (a) fijar un material termoplástico (120) a dicho sensor (110, 220);
- 50 (b) colocar una parte de dicho material termoplástico entre dos bordes abiertos de dichas una o más piezas de plástico que comprende dicho biocontenedor (100); y
- (c) fusionar dichos bordes de dichas piezas entre sí, fijando así dicho material entre dichas piezas.
8. Procedimiento de unión de un sensor de temperatura (110, 220) al interior del biocontenedor (100) según la reivindicación 1, en el que dicho biocontenedor (100) comprende superficies exteriores y por lo menos una de dichas superficies exteriores comprende una abertura sobre la que está unido un orificio (150), que comprende:
- 55 (a) fijar un material termoplástico (120) a dicho sensor (110, 220);
- 60 (b) colocar una parte de dicho material termoplástico a través de dicha abertura y entre dicha superficie exterior y dicho orificio (150); y
- (c) fusionar dicha superficie exterior y dicho orificio (150) entre sí, fijando así dicho material termoplástico entre dicha superficie exterior y dicho orificio (150).
- 65 9. Procedimiento para utilizar el biocontenedor según la reivindicación 1, procedimiento en el que se monitoriza

la congelación de un material biofarmacéutico, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

- (a) proporcionar un biocontenedor (100) esterilizado según la reivindicación 1;
- 5 (b) llenar (601) dicho biocontenedor (100) hasta su capacidad volumétrica con dicho material;
- (c) colocar (602) el biocontenedor (100) en un criocongelador, para congelar así la disolución contenida en el mismo; y
- 10 (d) utilizar (603) dicho sensor (110, 220) para monitorizar la temperatura de dicho material en dicho centro geométrico.

10. Procedimiento según la reivindicación 9,

15 que comprende además:

- (e) almacenar datos de dicho sensor (220) en dicho elemento de almacenamiento (210), y/o

20 que comprende además:

- (f) proporcionar un transmisor inalámbrico (240) en comunicación con dicho sensor de temperatura (220); y
- (g) transmitir datos desde dicho sensor (220) por medio de dicho transmisor inalámbrico (240).

25 11. Procedimiento según la reivindicación 9, que comprende además:

- (e) proporcionar un indicador (230) en comunicación con dicha unidad de procesamiento (200);
- 30 (f) utilizar dicha unidad de procesamiento (200) para comparar (604) datos de dicho sensor (220) con valores predeterminados y/o con datos anteriores de dicho sensor (220); y
- (g) activar (605) dicho indicador (230) mediante dicha unidad de procesamiento (200) si dicha comparación indica un perfil de congelación defectuoso.

35 12. Procedimiento para utilizar el biocontenedor según la reivindicación 1, procedimiento en el que se monitoriza la temperatura de almacenamiento de un material biofarmacéutico o la descongelación de un material biofarmacéutico congelado contenido en el biocontenedor (100), comprendiendo el procedimiento:

- 40 (a) proporcionar dicho material biofarmacéutico o dicho material biofarmacéutico congelado, respectivamente, en un biocontenedor (100) esterilizado según la reivindicación 1;
- (b) medir (703, 802) la temperatura de dicho material dentro de dicho biocontenedor (100) en el centro geométrico;
- 45 (c) comparar (704, 803) la temperatura con una temperatura de referencia o una segunda temperatura, respectivamente;
- (d) determinar si la diferencia entre dicha temperatura medida y dicha temperatura de referencia o la diferencia entre dicha temperatura medida y dicha segunda temperatura, respectivamente, es aceptable; y
- 50 (e) proporcionar (705, 804) una indicación de los resultados de dicha determinación.

13. Procedimiento según la reivindicación 12,

- 55 (f) en el que dicha indicación de los resultados comprende almacenar los resultados de dicha determinación en dicho elemento de almacenamiento (210), y/o

que comprende además:

- 60 (g) proporcionar una alarma en comunicación con dicho sensor de temperatura (220); y
- (h) accionar dicha alarma basándose en dichos resultados de dicha determinación.

65 14. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que dicha segunda temperatura es una temperatura medida previamente.

15. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que dicha segunda temperatura se basa en un perfil de temperatura de referencia.

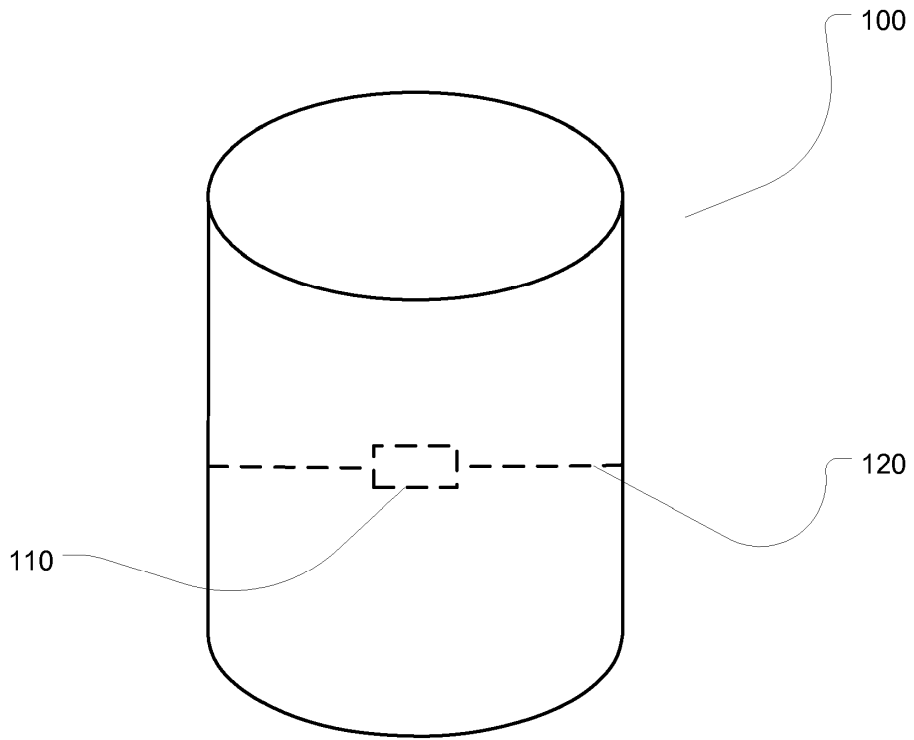


FIG. 1

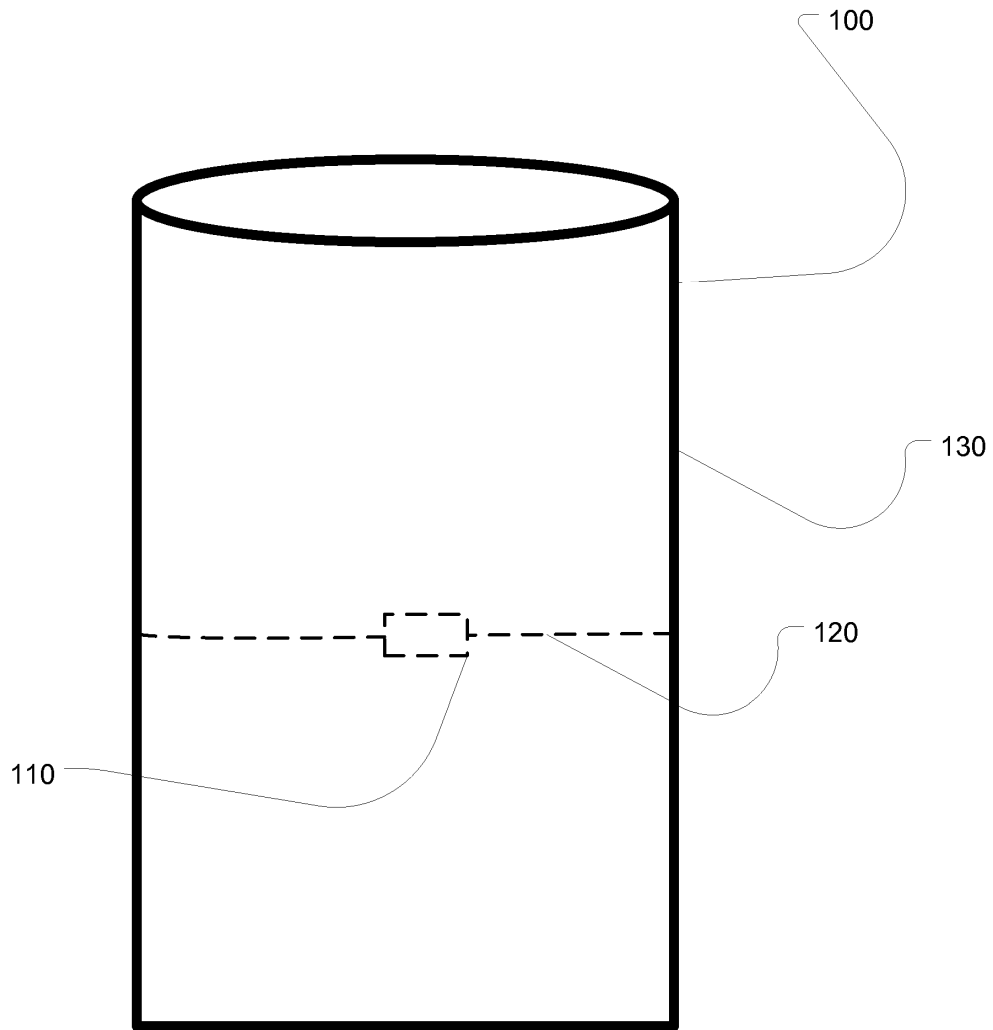


FIG. 2

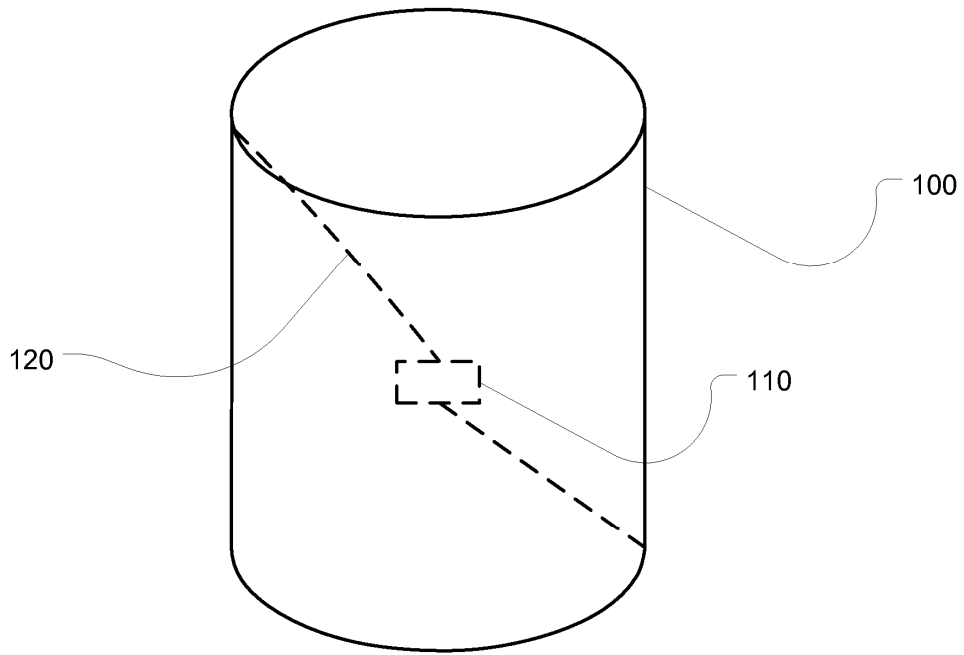


FIG. 3

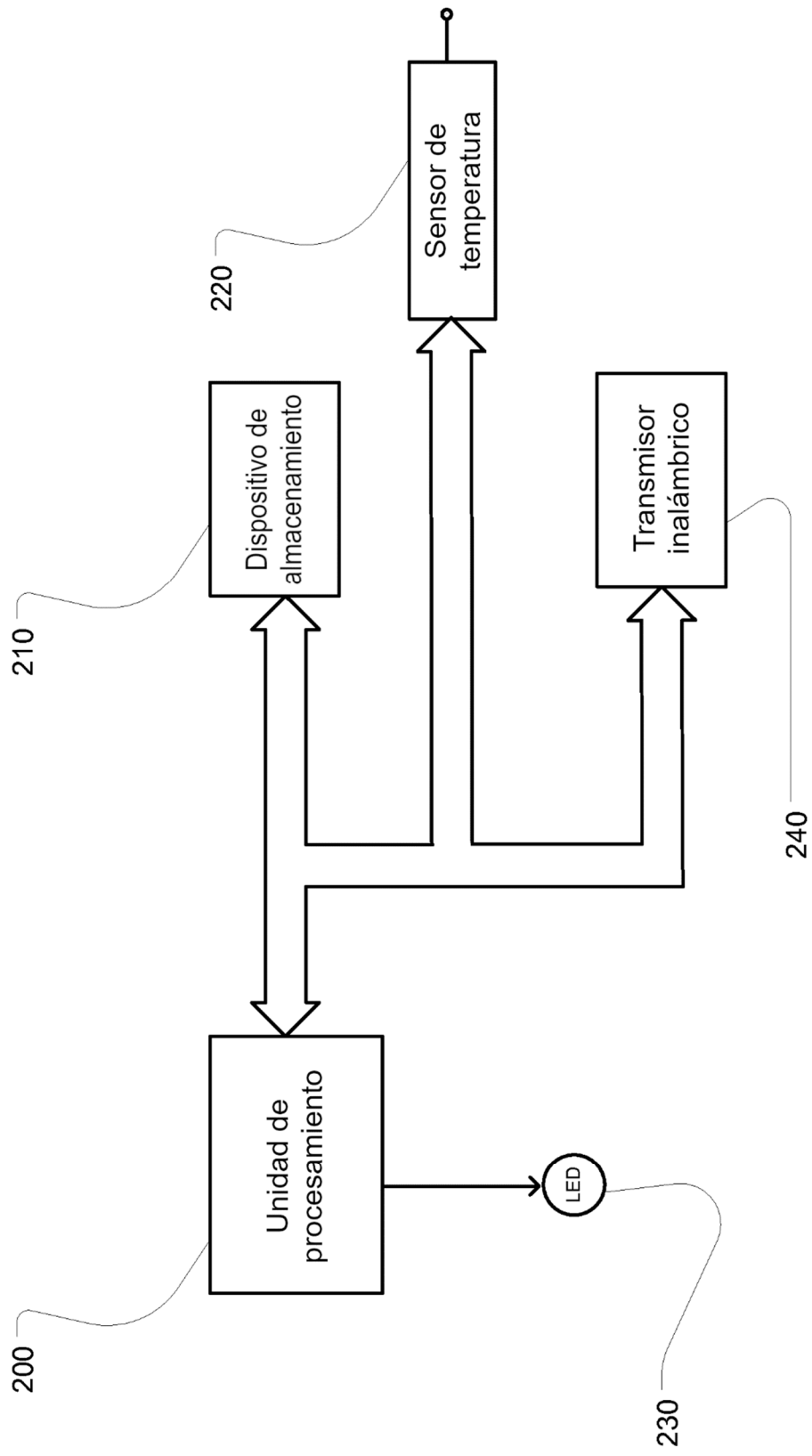


FIG. 4

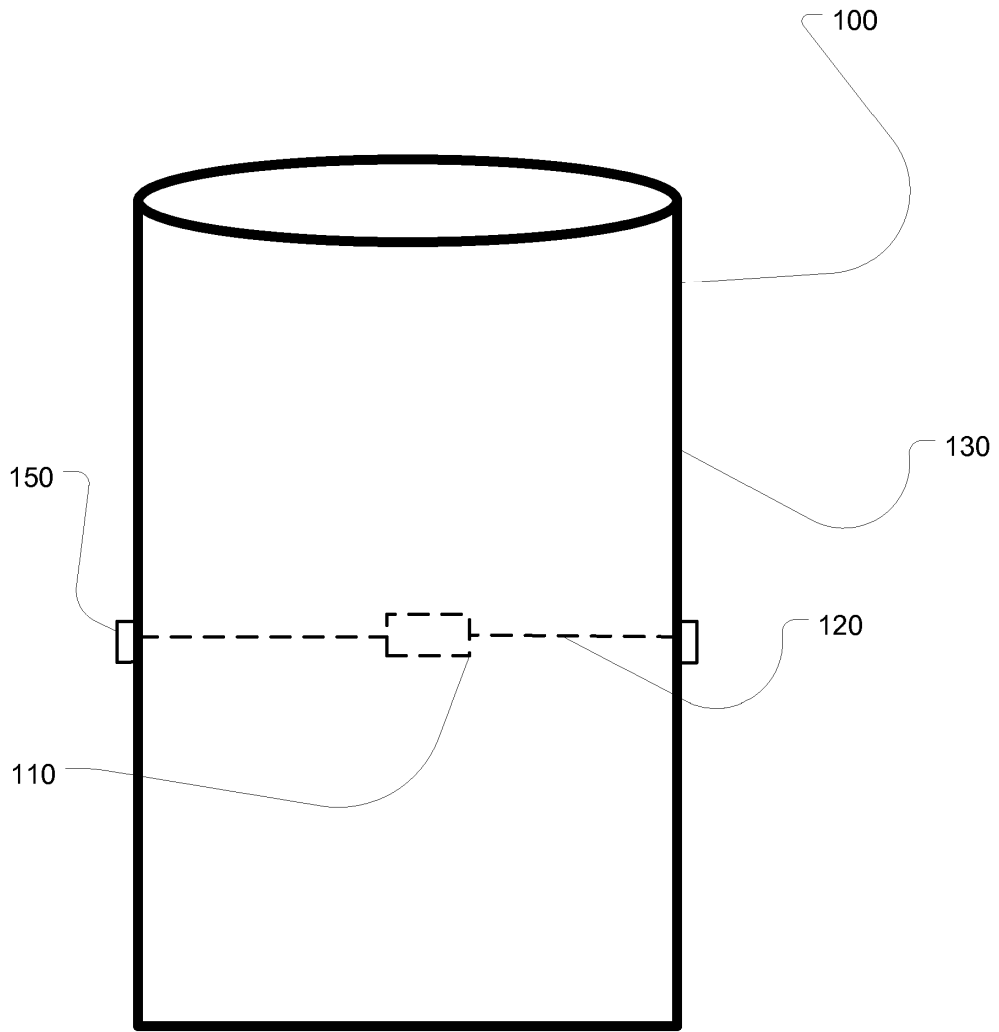


FIG. 5

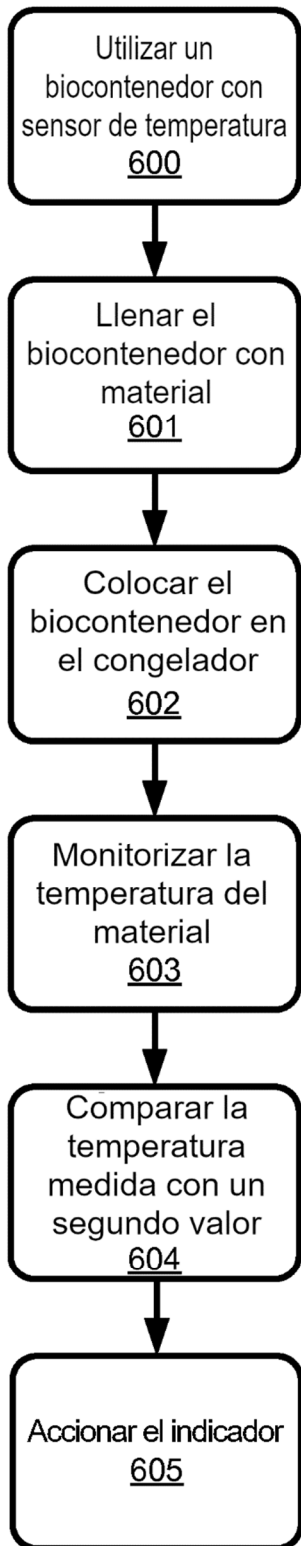


FIG. 6

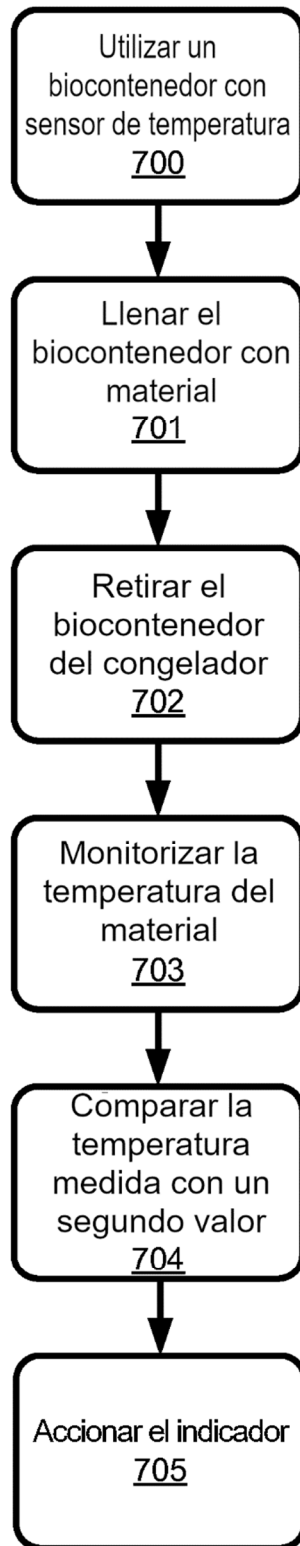


FIG. 7

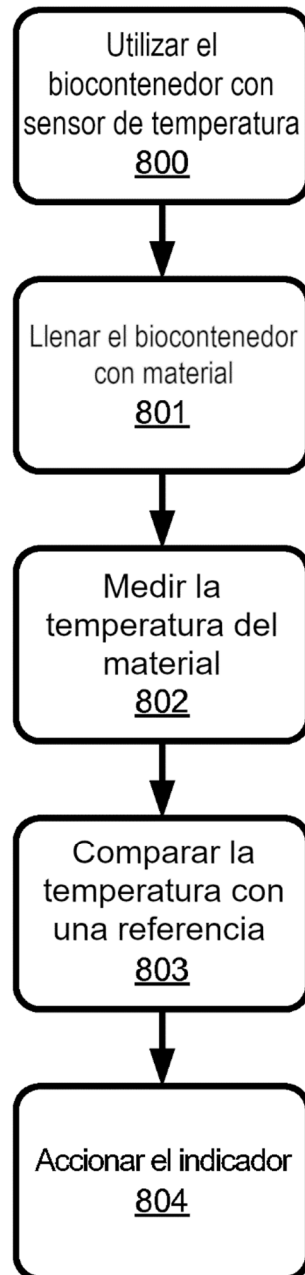


FIG. 8