



DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO

Modalidade e n.º (11) 100.011 N	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
Requerente (71): AMGEN INC., uma sociedade organizada e existindo segundo as leis do Estado de Delaware, Estados Unidos da América, norte-americana, industrial, com sede em 1840 Dehavilland Drive, Thousad Oaks, California 91320-1789, Estados Unidos da América			
Inventores (72): KENNETH M. CLEARY, JR. e HENRY E. SCHEA, III			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido	
14.01.1991	US	640,603	
Epígrafe: (54) "UNIDADES DE PROTECÇÃO CONTRA A CONGELAÇÃO PARA TRANSPORTE"			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) A invenção refere-se a unidades para transporte e/ou para armazenamento para recipientes de composições líquidas, tais como soluções de proteínas activas biologicamente, que são susceptíveis de alteração fisicoquímica por congelação. Os suportes (10) de recipientes (11) preferidos têm paredes laterais (12,13) duplas e um indicador de congelação (16) adjacente a uma cavidade de acomodação do recipiente. Coloca-se um material com mudança de fase, tal como um gel de carboximetilcelulose, no espaço fechado entre as paredes laterais, o qual congela a uma temperatura mais elevada do que			

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

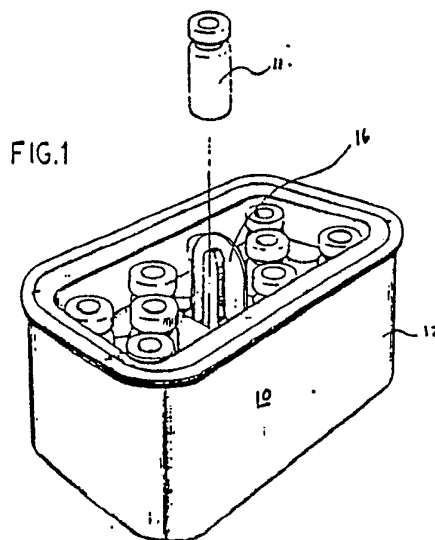


Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)
-----------------------	-----	---------------------	----------------------------------

Resumo (continuação) (57)

2

a temperatura de nucleação da composição. Um indicador de congelamento proporciona um sinal visual irreversível ao atingir uma temperatura intermédia entre a temperatura de nucleação da composição líquida e a temperatura de congelamento do material com mudança de fase.



(Dr. Jorge Garin)

"UNIDADES DE PROTECÇÃO CONTRA A CONGELAÇÃO PARA TRANSPORTE"

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se genericamente ao transporte e/ou ao armazenamento de materiais sensíveis termicamente e, mais particularmente, a unidades de protecção contra a congelação, para utilizar no transporte e armazenamento de produtos, tais como as proteínas biologicamente activas, que podem ser susceptíveis de alteração fisicoquímica irreversível por congelação.

A técnica é rica em propostas para o desenvolvimento de recipientes de transporte e armazenamento isolados, adaptados para proteger vários produtos termossensíveis, tais como produtos alimentícios, medicamentos, tintas acrílicas e similares contra a sua danificação. Embora tais desenvolvimentos tenham sido principalmente dirigidos para a protecção de produtos termossensíveis dos efeitos adversos das temperaturas elevadas (ver, por exemplo, a patente de invenção US 4 903 493), foram também desenvolvidos dispositivos que funcionam para inibir a congelação dos produtos e ainda outras unidades de transporte e armazenamento para isolar produtos da exposição a temperaturas extremas, altas ou baixas. Por exemplo, a patente de invenção US 4 738 364, propõe-se resolver os problemas associados com a salvaguarda de medicamentos para evitar que atinjam determinados limiares de temperatu-

ras altas e baixas. Apesar do desenvolvimento contínuo de recipientes isolantes cada vez mais eficientes, para o transporte de produtos termossensíveis, faz-se muitas vezes a comparação entre os custos de uma protecção térmica altamente eficiente com a probabilidade estatística da exposição a temperaturas extremas. O resultado é que tais produtos são transportados e armazenados de uma maneira que se proporciona protecção para a maioria dos transportes de produtos mas não para todos. Quando são manifestos os efeitos adversos da exposição do produto a temperaturas extremas, isso apresenta um risco reduzido para o consumidor final. Quando tais efeitos não são facilmente avaliados, o que é frequente no caso dos medicamentos, os riscos associados com os consumidores que utilizam produtos danificados termicamente aumentam de maneira significativa.

Com o desenvolvimento recente das tecnologias de recombinação do DNA, ficaram disponíveis, para investigação e para usos terapêuticos, números crescentes de materiais activos biologicamente, tais como péptidos, proteínas e glicoproteínas. Dado que estes produtos têm uma potência significativa mesmo quando administrados em quantidades diminutas, eles são frequentemente fornecidos sob a forma de soluções aquosas diluídas do ingrediente activo combinado com pequenas quantidades de aditivos e de suporte aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, por exemplo albumina do soro. Estudos feitos sobre os efeitos das temperaturas extremas nestas composições revelaram surpreendentemente que a congelação pode gerar alterações fisicoquímicas

que não são reversíveis espontaneamente pela descongelação. Mais especificamente, a congelação de soluções diluídas de proteínas humanas activas biologicamente têm dado origem, como já foi observado, à formação de espécies de proteínas, quer de peso molecular mais baixo, quer de peso molecular mais elevado. Estas observações levaram com expectativa a considerar a manutenção da potência biológica dos produtos que tenham sido sujeitos a uma congelação. Também geraram receios importantes no contexto da imunologia. Na medida em que a formação observada de espécies de proteínas de pesos moleculares mais elevados reflecte a formação de agregados ou da proteína terapêutica prevista com outras moléculas de proteínas ou com componentes da formulação diferentes das proteínas, há um risco potencial de o recipiente poder desenvolver respostas imunológicas adversas. Tais riscos potenciais são evidentemente, exacerbados pelo facto de ser insuficiente a inspecção visual de, por exemplo, um frasco de dose individual contendo uma solução de uma proteína terapêutica para revelar que o produto sofreu em qualquer instante durante o seu transporte ou armazenamento uma congelação e possa portanto conter fragmentos ou agregados de proteínas indesejadas.

Consistentemente com o exposto, pode ver-se que há uma necessidade na técnica de novas unidades de embalagem de protecção contra a congelação utilizáveis no transporte e armazenamento de produtos activos biologicamente, tais como as soluções de proteínas que podem ser susceptíveis de ocultar visualmente a alteração fisicoquímica devida à congelação. Idealmente, uma tal

embalagem permitiria o transporte protegido de proteínas terapêuticas nos frascos de vidro de doseamento unitário usualmente utilizados como recipientes para agentes terapêuticos. Desejavelmente, tal embalagem facilitaria o transporte num estado refrigerado, mas não congelado, e isolaria o conteúdo dos frascos contra a congelação quando expostos a temperaturas extremamente baixas, tais como as que ocasionalmente se encontram no ambiente previsto para a distribuição. A embalagem deve ser de custo efectivo numa medida que permita a protecção contra a congelação nas circunstâncias mais vulgares de transporte e armazenamento. Quando, não obstante, se encontrassem temperaturas extraordinariamente baixas, a embalagem de protecção contra a congelação proporcionaria idealmente meios para a determinação efectiva posterior de que os recipientes tenham estado expostos a condições extremas que poderão ter provocado uma alteração fisicoquímica irreversível.

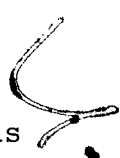
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Segundo a presente invenção, proporcionam-se unidades novas de transporte e armazenamento para protecção contra a congelação que não só isolam os recipientes de líquidos da exposição a temperaturas de congelação como também proporcionam uma indicação de sinalização visual de que foi excedida a capacidade de isolamento do dispositivo e que os líquidos nos recipientes foram colocados em risco de congelação. Em formas de realização prefe-

ridas, proporcionam-se suportes para os recipientes que são termomoldados de materiais plásticos, de maneira fácil e económica. Os suportes dos recipientes têm paredes laterais interior e exterior. A construção com parede dupla permite a formação de cavidades para alojar os recipientes na parede interior e permite também o desenvolvimento de um espaço fechado entre as paredes e adjacentes às cavidades. Coloca-se um material susceptível de mudar de fase no espaço fechado, o qual funciona para isolar recipientes cheios de líquido colocados nas cavidades, contra a congelação. Proporcionam-se também unidades de transporte e de armazenamento com um indicador de congelação que sinaliza que os líquidos nos recipientes encontraram temperaturas pelo menos próximas daquelas a que os líquidos contidos podem congelar.

As unidades presentemente preferidas segundo a presente invenção incluem um material de protecção contra a congelação que muda de fase, tal como a carboximetilcelulose em gel, cuja composição é predeterminada de modo a permitir atingir a sua temperatura (ou gama de temperaturas) de congelação por exposição a temperaturas mais elevadas do que a temperatura de nucleação do líquido no interior dos recipientes. O dispositivo indicador de congelação incluído é seleccionado de maneira análoga de modo que se proporcione um sinal quando for exposto a uma temperatura não inferior (e de preferência superior) à temperatura de nucleação do líquido contido mas que também seja inferior à temperatura de congelação do material que muda de fase.

Em utilização para o transporte e armazenamento de, por



exemplo, doses terapêuticas de factor estimulante de colónias de granulócitos humanos reproduzidos por um recombinante, o suporte do recipiente tem uma ou mais cavidades ou poços em cujo interior se colocam frascos de vidro com as doses. Quando assim dispostos, os frascos de vidro ficam protegidos de forças exteriores e do movimento lateral em contacto com outros frascos dispostos de maneira análoga. A temperatura de nucleação típica (isto é, a temperatura de nucleação pelo gelo) de soluções aquosas terapêuticas desta proteína é inferior a -10°C sendo o material de gel susceptível de mudar de fase encerrado nas paredes laterais (exteriores às cavidades ou poços) formulada de modo tal que a sua temperatura de congelação seja de cerca de -1°C . O indicador de congelação proporcionado na unidade seria tipicamente colocado numa cavidade ou poço adjacente à cavidade onde se introduzem os frascos e o indicador deve ser concebido por forma a proporcionar um sinal irreversível quando for exposto a uma temperatura inferior a -1°C , mas igual ou superior a -10°C . Indicadores de congelação apropriados incluem os que compreendem um corante líquido num recipiente frágil. Optativamente proporciona-se uma tampa para fechar o espaço onde são colocados os recipientes e o indicador de congelação. Quando a unidade encontrar uma exposição ao frio, o material que muda de fase isola a composição da proteína líquida até ao ponto em que o próprio material que muda de fase congela, não podendo a partir daí isolar. Se a temperatura na unidade continuar a descer, o indicador de congelação é "activado" para proporcionar um sinal de que

houve uma aproximação, ou mesmo uma ultrapassagem da temperatura de nucleação da composição aquosa terapêutica. Esta sequência predeterminada de eventos permite ao distribuidor ou ao consumidor final da solução terapêutica tomar uma decisão fundamentada relativamente à utilização do produto.

Numerosos aspectos e vantagens da presente invenção serão evidenciados por consideração da seguinte descrição pormenorizada de formas de realização da mesma, com referência aos desenhos anexos, cujas figuras representam:

A fig. 1, uma vista em perspectiva de uma unidade de transporte e/ou armazenamento segundo a presente invenção que mostra o posicionamento típico de frascos e do indicador de congelação;

A fig. 2, uma vista de cima de uma unidade como a ilustrada na fig. 1;

A fig. 3, uma vista em corte feito pela linha (3-3) da fig. 2;

A fig. 4, uma vista em corte feito pela linha (4-4) da fig. 2;

A fig. 5, uma vista em corte feito pela linha (5-5) da fig. 2;

A fig. 6, uma vista em corte feito pela linha (6-6) da fig. 2; e

A fig. 7, uma vista de trás de uma unidade como a ilustrada na fig. 1, com um arranque parcial.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA

A presente invenção dirige-se especificamente aos problemas na tecnologia associada com o transporte e o armazenamento de produtos que são susceptíveis de deterioração por congelação e, mais particularmente, aos problemas encontrados no transporte de composições líquidas que podem sofrer alteração fisicoquímica quando congeladas. As composições deste género típicas incluem soluções aquosas diluídas de proteínas, tais como proteínas activas biologicamente destinadas à investigação científica e a usos terapêuticos. Tais substâncias são vulgarmente fornecidas em frascos de vidro de pequena capacidade (por exemplo 2 a 3 cm³). As soluções aquosas de proteínas incluem normalmente diluentes, aditivos, suportes e uma certa variedade de composições químicas. Em certos casos, o ingrediente activo, como se tem verificado, sofre uma alteração fisicoquímica quando se verificar a congelação das soluções aquosas. As alterações são caracterizadas pela presença de espécies das proteínas com peso molecular maior ou menor, como é revelado pela análise cromatográfica. Estas espécies, como se tem verificado, não retornam à espécie de proteína original por aquecimento.

As unidades de transporte segundo a presente invenção são concebidas para proteger recipientes, tais como frascos de vidro, de forças exteriores durante o transporte, incluindo correspondentemente uma ou mais cavidades ou poços em cujo interior podem dispor-se frascos de vidro cilíndricos. Os suportes dos recipientes

tes de transporte actuam para isolar os frascos dos efeitos adversos de exposição às temperaturas baixas e, para isso, os suportes dos recipientes são fabricados para proporcionar uma configuração de parede dupla com as periferias das paredes unidas para proporcionar um espaço fechado em torno das cavidades nas quais se colocam os frascos. Os recipientes são fabricados facilmente de materiais termoplásticos, tais como poliestireno de grande resistência aos choques, tereftalato de polietileno modificado com glicol e, de preferência, policloreto de vinilo. Tipicamente, a parede exterior toma a forma de um tabuleiro aberto rectangular e a parede lateral interior tem um certo número de poços para acomodar um certo número de frascos. As paredes laterais exterior e interior são dimensionadas e conformadas de modo tal que a componente da parede lateral interior pode ser encaixada no interior do tabuleiro exterior, podendo os bordos superiores ser vedados mutuamente por meio de um solvente ou pelo calor, proporcionando um espaço fechado (exterior à parede lateral interior e interior à parede lateral exterior) que envolve pelo menos uma parte de cada cavidade ou poço.

No interior do espaço fechado entre as paredes laterais, os suportes dos recipientes segundo a presente invenção têm um material de mudança de fase que, nas formas de realização da invenção mais preferidas, têm um elevado calor de fusão. Embora a água possa servir como material de mudança de fase, o potencial de escoamento pode ser problemático, de modo que, presentemente, são preferidos materiais gelificados, tais como geles de amido,

geles de agarose, gelatina e, em especial, geles aquosos de carboximetilcelulose. Tais geles são também preferidos porque têm um menor risco de escoamento ou fugas e proporcionam integridade estrutural às unidades.

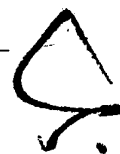
Os suportes dos recipientes têm neles disposto um indicador de congelação que proporcionará um sinal visual da exposição a uma temperatura pré-seleccionada. Tipicamente, o indicador de congelação é colocado junto dos recipientes ou frascos a expedir (por exemplo, internamente à parede lateral interior) e, para isso, pode proporcionar-se um poço ou cavidade separada para acomodar o indicador de congelação. Pode proporcionar-se uma tampa para fechar o espaço interior da parede lateral interior e impedir que os frascos e o indicador de congelação caiam para fora do suporte, quando sejam inclinados ou variados. Se se desejar, a tampa pode ter parede lateral dupla e pode estar provida de um material isolante de mudança de fase entre as paredes.

O indicador de congelação pode ter uma certa variedade de configurações, sendo a sua única limitação operacional que proporcione um sinal visual irreversível indicativo de que se atingiu uma temperatura baixa particular no espaço onde se colocam os frascos. Assim, embora possam ser utilizados dispositivos de termopares de diversos tipos, são perfeitamente apropriados dispositivos simples tais como os indicadores de congelação descritos na patente de invenção US 4 191 125. Resumidamente descritos, estes dispositivos incluem uma ampola frágil com uma solu-

ção que congela a uma temperatura predeterminada, provocando a rotura da ampola. A solução, por aquecimento, é absorvida num papel absorvente para proporcionar um sinal facilmente visível.

As fig. 1 a 7 ilustram uma forma de realização presente-mente preferida de uma unidade de transporte e/ou armazenamento segundo a presente invenção, na qual o suporte (10) de recipientes está adaptado para se utilizar no armazenamento de dez frascos de vidro cilíndricos (11). A suporte (10) dos recipientes é construído, como pode ver-se, a partir de um elemento de parede lateral (12) exterior e um elemento de parede lateral (13) interior. A parede lateral exterior (12) tem a forma de um tabuleiro rectangular abeto. A parede lateral interior (13) é formada com 10 cavidades ou poços cilíndricos (14), dimensionados para permitir dispor os frascos (11). Na forma de realização ilustrada, a parede lateral (13) também inclui um poço rectangular (15), disposto centralmente, que acomoda a disposição do indicador de congelação (16) num local adjacente aos poços (14) e dos frascos (11) neles dispostos. Cada uma das paredes laterais está provida de uma aba ou flange (17) dimensionado para permitir o encaixe da parede lateral interior (13) na parede lateral exterior (12). Os flanges (17) podem ser selados entre si, por meio de um solvente ou pelo calor, de modo que se fecha um espaço (18) entre as paredes laterais e em torno (exteriormente) dos poços formados na parede lateral interior (13).

Na forma de realização ilustrada, as paredes (14) de acomodação dos frascos são posicionadas num padrão que permite uma



inserção e remoção fáceis dos frascos. Mais particularmente, os poços são formados com um ressalto exterior elevado (19) e um ressalto (20) interior (relativamente) rebaixado, deixando espaço para pegar facilmente nos frascos. Uma tampã (não ilustrada) pode ser proporcionada e assentar no flange (21) em degrau para fechar o espaço que envolve os frascos.

Preenche-se o espaço (18) entre as paredes laterais (12) e (13) pelo menos parcialmente com material de mudança de fase (22). Utiliza-se uma quantidade de material de mudança de fase tal que o espaço exterior aos poços (14) é preenchido com o material, podendo proporcionar-se um "espaço à cabeça", por exemplo, ou na parte inferior ou na parte superior do recipiente para permitir a expansão do volume do material quando da congelação. Para proporcionar um espaço na parte inferior do recipiente, dispõe-se um material de gel líquido susceptível de reticulação no interior da parede lateral exterior (12) e preenchendo a mesma parcialmente, sendo depois a parede lateral interior (13) encaixada na parede lateral exterior. As duas paredes laterais são seladas mutuamente e inverte-se a unidade deixando-se formar um espaço à cabeça na parte inferior da unidade quando o gel solidifica.

O indicador de congelação (16) ilustrado nesta forma de realização inclui uma ampola frágil cheia com um material aquoso colorido. A ampola é envolvida por um material absorvente (por exemplo um papel de filtro) e suportada entre um elemento de apoio rígido e um elemento de cobertura de transporte rígido.

Quando o líquido na ampola congela, a ampola rompe-se e depois de voltar a uma temperatura mais elevada (por exemplo a temperatura ambiente) o líquido é absorvido num material absorvente proporcionando um sinal de cor.

Nos dispositivos segundo a presente invenção mantém-se uma relação particular entre a temperatura de congelação do líquido transportado, a temperatura de congelação do material de mudança de fase e a temperatura à qual o indicador de congelação produzirá o sinal colorido. Mais particularmente, a temperatura de congelação do material de mudança de fase é escolhida mais elevada do que a temperatura de nucleação do material líquido a transportar. A temperatura a que o indicador de congelação produz o seu sinal é escolhida correspondentemente para ser mais baixa do que a temperatura de congelação do material de mudança de fase e igual ou mais elevada do que a temperatura de nucleação do líquido a transportar.

Segue-se uma descrição de uma forma de realização preferida da presente invenção adaptada para utilizar no transporte e armazenamento de frascos de vidro que contêm soluções aquosas diluídas de factor de estimulação de colónias de granulócitos humanos de recombinação, que têm uma temperatura de nucleação pelo gelo de cerca de -10°C a -16°C .

Cada um dos suportes de recipientes é feito de material de folha de policloreto de vinilo virgem de cor branca, com uma espessura de 1 mm (0,040") ($\pm 10\%$). A parede lateral interior do suporte de recipiente é termomoldada para proporcionar dez poços

cilíndricos para a inserção de dez frascos de vidro selados de 2 cm³ e um poço rectangular para a introdução do dispositivo indicador de congelação. O tabuleiro rectangular da parede lateral exterior [12 cm por 7 cm (4 3/4" x 2 3/4")] tem uma profundidade total de cerca de 4,76 cm (1 7/8"). Encaixa-se a parede lateral interior na parede lateral exterior e faz-se a selagem por altas frequências (radio) para proporcionar um espaço interior fechado, com uma folga de cerca de 0,95 cm (3/8") em relação ao fundo dos poços, a partir do fundo do tabuleiro.

Antes do encaixe e da vedação das paredes laterais exterior e interior, enche-se o tabuleiro da parede lateral exterior com cerca de 140 g de mistura, preparada de fresco, de água e 2%, em peso, de carbometilcelulose auto-gelificante. Esta quantidade de material em gel deixa ficar cerca de 5 a 10% do volume contido do suporte de recipientes como espaço à cabeça. O material auto-gelificante é formulado pela P.P.A. Inc., Minneapolis, Minnesota, como uma variante do seu Unigel 18-C, produto que contém 7,5%, em peso, de metil-parabeno. A temperatura de congelação do gel é de cerca de -1°C.

O indicador de congelação inclui uma ampola em forma de bolbo fabricada pela PyMaH Corp., Somerville, New Jersey, e vendida como componente do seu produto FreezeWatch[®], item Nº 9 800, com a indicação de patente de invenção US 4 191 125. A ampola é coberta com papel de filtro absorvente e encerrada numa embalagem de plástico "de ampola", com uma cobertura transparente. As especificações do produto visam a rotura da ampola e a liber-

tação do seu conteúdo colorido a -40°C . Por aquecimento subsequente, o líquido vermelho é absorvido pelo papel de filtro, proporcionando um sinal visual claro (como se ilustra na fig. 7) de que houve uma aproximação da temperatura de nucleação pelo gelo da solução aquosa de proteína.

Admite-se que possam ocorrer numerosas modificações e variações da presente invenção aos especialistas na matéria, devendo a invenção portanto ser limitada apenas pelas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1.- Unidade de armazenamento para recipientes de uma composição líquida susceptível de alteração fisicoquímica por congelação, caracterizada por compreender:

um suporte de contentores com paredes laterais duplas, que inclui:

uma parede lateral interior na qual está formada uma cavidade que aloja a disposição de pelo menos um dos referidos contentores numa posição segura contra o movimento;

uma parede lateral exterior;

definindo as referidas paredes laterais interior e exterior do suporte de contentores um espaço fechado entre as



mesmas e adjacente a pelo menos uma parte da referida cavidade;

um material com mudança de fase disposto no interior de pelo menos uma parte do referido espaço fechado adjacente à referida cavidade e preenchendo a mesma, tendo o referido material com mudança de fase uma temperatura de congelação mais elevada do que a temperatura de nucleação da referida composição líquida no referido contentor; e

um meio indicador de congelação para produzir um sinal visual irreversível indicativo de se ter atingido, junto da referida cavidade, uma temperatura menor do que a temperatura de congelação do referido material com mudança de fase, mas não inferior à temperatura de nucleação da referida composição líquida.

2.- Unidade de armazenamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o sinal visual ser produzido ao atingir-se uma temperatura intermédia entre a respectiva temperatura de nucleação da referida composição líquida e a temperatura de congelação do referido material com mudança de fase.

3.- Unidade de armazenamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por incluir além disso uma cavidade formada na referida parede lateral interior e que aloja no seu interior o dispositivo dos referidos meios indicadores de con-

gelação.

4.- Unidade de armazenamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por incluir uma pluralidade de cavidades separadas formadas na parede lateral interior e alojando uma pluralidade dos referidos contentores.

5.- Unidade de armazenamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por incluir além disso meios de tampa de fecho para formar, em combinação com a parede lateral interior, um espaço fechado que inclui a referida cavidade e o referido meio indicador de congelação.

6.- Unidade de armazenamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o sinal visual gerado pelo referido meio indicador de congelação ser um sinal de cor.

7.- Unidade de armazenamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o referido meio indicador de congelação compreender uma ampola frágil contendo um líquido que, ao congelar, se expande para partir a referida ampola.

8.- Unidade de armazenamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o referido material com mudança de fase ser um gel aquoso de carboximetilcelulose.



9.- Unidade de armazenamento de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por o referido gel preencher menos que todo o espaço fechado entre as referidas paredes laterais interior e exterior.

10.- Unidade de armazenamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por as duas paredes laterais interior e exterior serem feitas de um material plástico termomoldado.

11.- Unidade de armazenamento de protecção contra a congelação para uma pluralidade de contentores de uma solução aquosa de uma proteína activa biologicamente, susceptível de alteração fisicoquímica por congelação, caracterizada por compreender:

um suporte de contentores com paredes laterais duplas, que inclui:

uma parede lateral interior na qual está formada uma pluralidade de cavidades que alojam a disposição de uma pluralidade dos referidos contentores numa posição segura contra o movimento;

uma parede lateral exterior;

definindo as referidas paredes laterais interior e exterior do referido suporte de contentores meios que definem um espaço fechado entre as mesmas e adjacentes às referidas cavidades;



um material com mudança de fase disposto no referido espaço fechado adjacente à referida cavidade e preenchendo pelo menos uma parte do mesmo, tendo o referido material com mudança de fase uma temperatura de congelação mais elevada do que a temperatura de nucleação da solução aquosa nos referidos contentores; e

um meio indicador de congelação para gerar um sinal visual irreversível indicativo de que foi atingida, junto da referida cavidade, uma temperatura intermédia entre a temperatura de congelação do referido material com mudança de fase e a temperatura de nucleação de congelação da referida solução aquosa.

12.- Unidade de armazenamento de acordo com a reivindicação 11, caracterizada por a referida parede lateral interior incluir meios de cavidade adicionais que alojam a disposição do referido indicador de congelação no seu interior numa posição segura contra o movimento.

13.- Unidade de armazenamento de acordo com a reivindicação 11, caracterizada por a temperatura de nucleação por congelação da referida solução aquosa ser inferior a -10°C e a



temperatura de congelação do referido material com mudança de fase ser de cerca de -1°C .

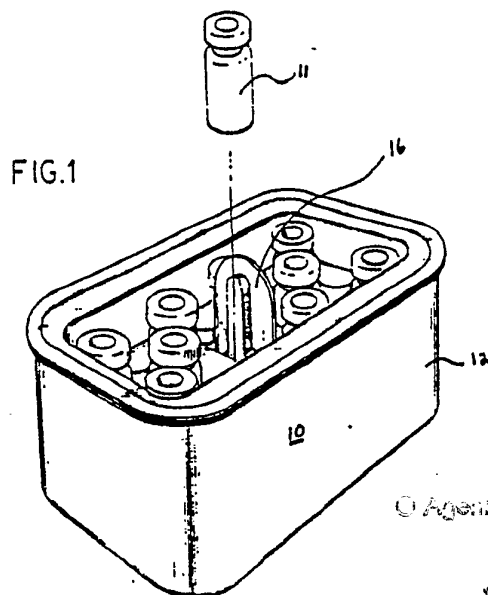
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

Agente

R E S U M O

"UNIDADES DE PROTECÇÃO CONTRA A CONGELAÇÃO PARA
TRANSPORTE"

A invenção refere-se a unidades para transporte e/ou para armazenamento para recipientes de composições líquidas, tais como soluções de proteínas activas biologicamente, que são susceptíveis de alteração fisicoquímica por congelação. Os suportes (10) de recipientes (11) preferidos têm paredes laterais (12,13) duplas e um indicador de congelação (16) adjacente a uma cavidade de acomodação do recipiente. Coloca-se um material com mudança de fase, tal como um gel de carboximetilcelulose, no espaço fechado entre as paredes laterais, o qual congela a uma temperatura mais elevada do que a temperatura de nucleação da composição. Um indicador de congelamento proporciona um sinal visual irreversível ao atingir uma temperatura intermédia entre a temperatura de nucleação da composição líquida e a temperatura de congelamento do material com mudança de fase.



O Agente Oficial da Propriedade Industrial.

Agência

5

FIG. 1

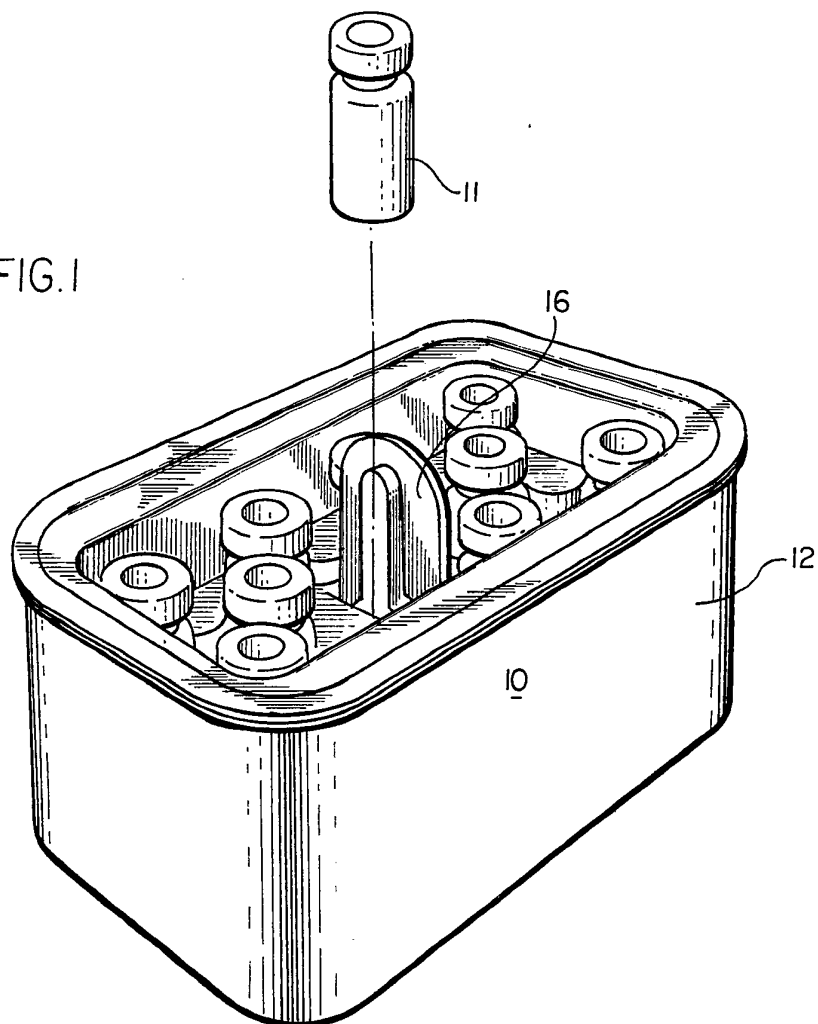


FIG. 2

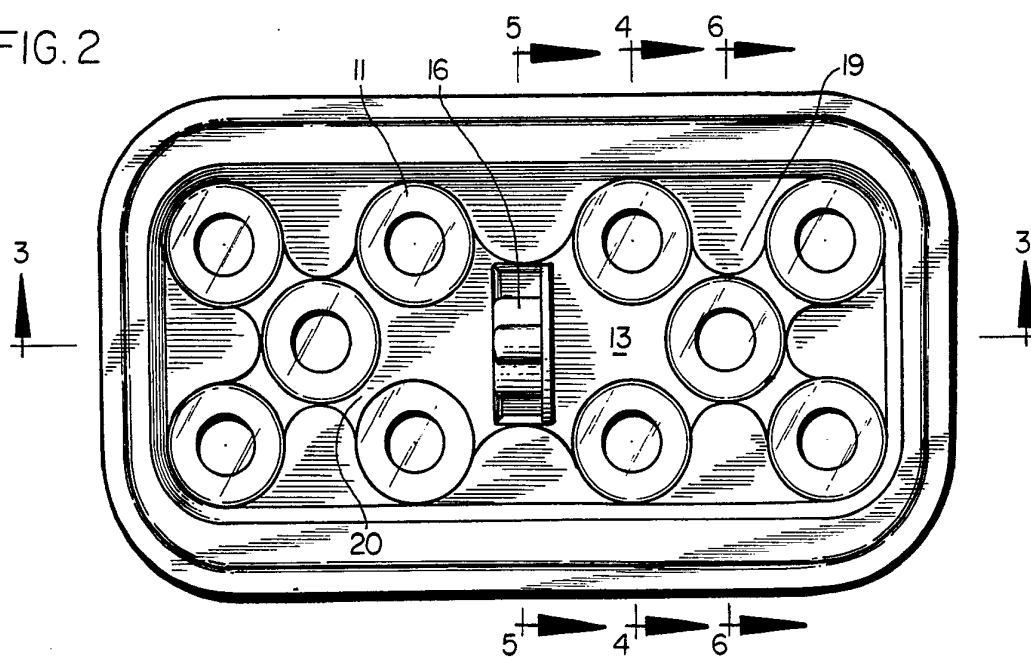


FIG. 3

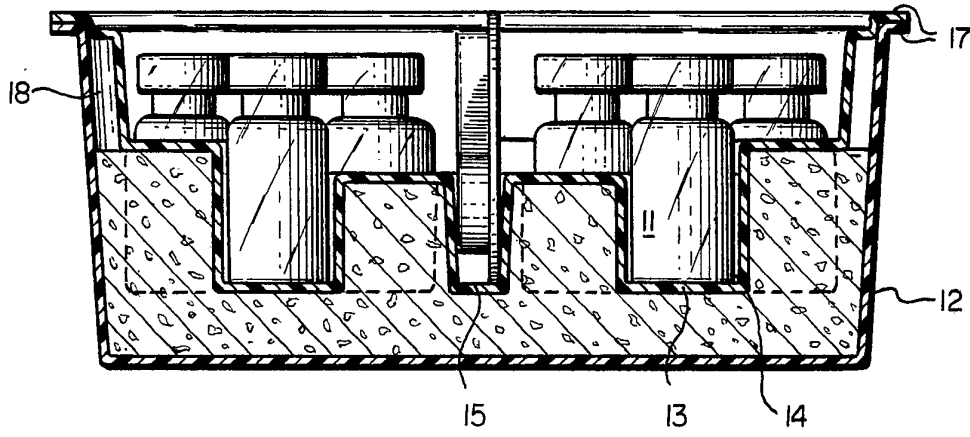


FIG. 4

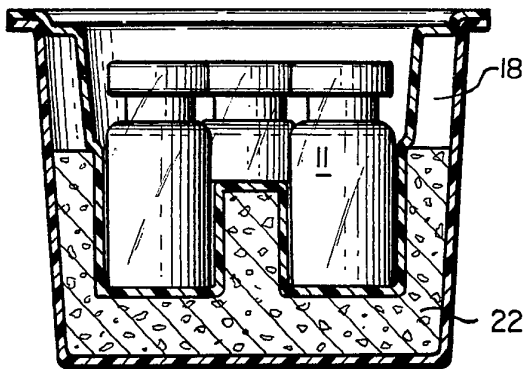


FIG. 5

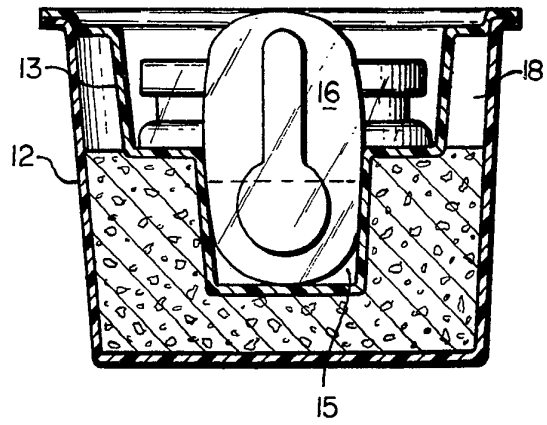


FIG. 6

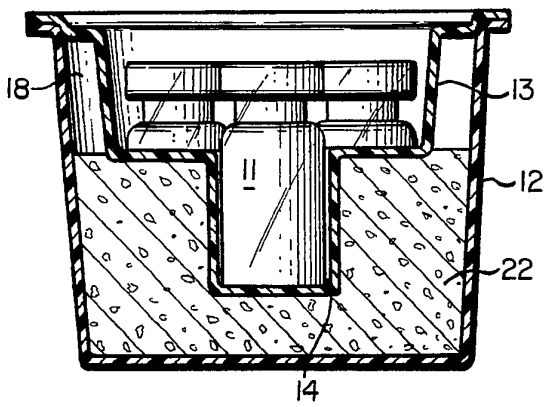


FIG. 7

