

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A01N 1/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02821858.2

[45] 授权公告日 2006 年 2 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1242670C

[22] 申请日 2002.11.1 [21] 申请号 02821858.2

[30] 优先权

[32] 2001.11.1 [33] US [31] 60/334,622

[86] 国际申请 PCT/US2002/035137 2002.11.1

[87] 国际公布 WO2003/037083 英 2003.5.8

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.30

[71] 专利权人 综合生物系统公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 尼古拉·武特 马克西姆·洛克
莱昂尼达斯·卡特赖特·莱昂纳尔
蒂莫西·热拉尔·休斯
里夏尔·维什涅夫斯基

审查员 杨 明

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 蔡洪贵

权利要求书 2 页 说明书 19 页 附图 5 页

[54] 发明名称

用于冷冻和贮存生物制药材料的系统和方法

[57] 摘要

用于冷冻、解冻和贮存生物制药材料的系统包括适于接收生物制药材料以进行冷冻、解冻和贮存的挠性容器、导管和温度控制单元。容器由平的第一和第二挠性材料片通过接缝连接而成，当排空时，容器是扁平的。容器完全封闭成接收生物制药材料的内部。当充填生物制药材料时，容器形成具有第一侧和与第一侧相对的第二侧的三维形状。导管连接到容器上，容器外部通过导管与内部流体连通；温度控制单元包括第一表面和正对第一表面的第二表面，且当容器充填生物制药材料时，温度控制单元适于将容器接收于其内。容器与温度控制单元内部的形状一致，容器第一和第二侧与温度控制单元第一和第二表面接触。温度控制单元第一和/或第二表面包括传热表面。

1、一种用于冷冻、解冻、和贮存生物制药材料的系统，包括：

其内适于接收生物制药材料以进行冷冻、解冻、和贮存的挠性容器，
所述容器由基本上为平的第一挠性材料片和基本上为平的第二挠性材
5 料片通过接缝连接在一起而构成，因此当其排空的时候，所述容器基本
上是扁平的，所述容器完全封闭成一个用于接收生物制药材料的内部；

当充填有生物制药材料时，所述容器在结构上形成三维形状，所述
三维形状具有第一侧和与所述第一侧相对的第二侧；

10 连接到所述挠性容器上的导管，所述容器的外部通过所述导管与所
述内部流体连通；以及

温度控制单元，它包括第一表面和正对所述第一表面的第二表面，
其中所述第一表面和所述第二表面中的至少一个包括一个传热表面，所
述温度控制单元在结构上用于将所述挠性容器接收于其内，其中当所述
容器充填有生物制药材料时，所述容器与所述温度控制单元的所述内部
15 的形状一致，且所述容器的所述第一侧和所述第二侧与所述温度控制单
元的所述第一表面和所述第二表面接触。

2、一种用于冷冻、解冻、和贮存生物制药材料的方法，该方法包括：

通过接缝将基本上为平的第一挠性材料片连接到基本上为平的第二
挠性材料片上以形成一个挠性容器，该容器适于将生物制药材料接收于
20 其中以进行冷冻、解冻、和贮存；

通过将基本上为平的第一挠性材料片与基本上为平的第二挠性材料片连接起来，从而完全封闭所述容器的内部以接收生物制药材料；

通过向所述容器中充入生物制药材料从而使所述容器形成三维形状，其中所述三维形状有第一侧和与第一侧相对的第二侧；

- 5 将导管连接到所述挠性容器上，其中所述容器的外部通过所述导管与所述内部流体连通；以及

- 将所述容器接收在温度控制单元内，所述温度控制单元具有第一表面和正对第一表面的第二表面，使所述容器的形状与所述温度控制单元的内部一致，且使所述温度控制单元的第一表面和第二表面与所述容器的第一侧和第二侧接触，其中，所述第一表面和所述第二表面中的至少一个包括一个传热表面。
- 10

用于冷冻和贮存生物制药材料的系统和方法

相关申请的交叉参考

本申请要求享有申请日为 2002 年 9 月 23 日的美国专利申请
5 No. 10/254036 和申请日为 2001 年 11 月 1 日的美国临时专利申请
No. 60/334622 的优先权。

技术领域

一般而言，本申请涉及生物制药材料、其保存方法和系统，尤其是
用于冷冻和/或贮存生物制药材料的系统和方法。

10 背景技术

生物制药材料的保存在这些材料的生产、贮存、销售和使用过程中
非常重要。例如，生物制药材料在加工步骤之间和在贮存期间常常靠冷
冻保存。与之相似，生物制药材料在各生产地点之间的运送过程中也常
常被冷冻。

15 当前，生物制药材料的保存常常涉及将盛有液体生物制药材料的容
器放在冷柜、卧式冷柜或小型冷冻机中，从而将生物制药材料冷冻起来。
特别的是，所述容器常常放在冷柜、卧式冷柜或小型冷冻机中的搁板上，
从而将生物制药材料冷冻起来。这些容器可以是不锈钢容器、塑料瓶或

塑料袋。考虑到冷冻和膨胀，它们通常充至规定容量，然后转移到温度通常在-20℃到-70℃甚至更低的冷冻机中。

为确保冷冻机内可以利用的空间的有效利用，这些容器被一个挨一个地并排放在一起，甚至有时按照各种空间规则堆成一堆。在这些条件下，生物制药溶液的冷却速度不同，这取决于每个容器在周围冷空气中的暴露情况，以及周围容器对该容器的屏蔽程度。例如，靠近冷却源放置的容器或放在容器堆外部的容器会比离冷却源较远和/或位于容器堆内部的容器冷却得要快。

一般而言，冷冻机内多个容器的相邻放置会在容器之间产生热梯度。那么冷冻速度和产品质量就取决于冷冻机的实际负荷、容器间的距离以及冷冻机中空气的流通状况。这造成各容器的内容物的热过程不同，例如，这取决于它们在冷冻机中的位置。另外，一批生物制药材料的各个部分使用不同的容器会在同一批材料的不同部分中造成不同的结果，这是由于冷冻机中各容器在冷冻过程中的热过程不同，尤其是当贮存安排比较随意时。冷冻时间的范围得到的另一个结果是某些容器会冷却得很慢，因此目标溶质不能在冰相内得到，但是仍保留在逐步变少的液相内。这种现象被称为“低温浓缩”。在某些情况下，所谓的低温浓缩可能造成生物药剂制品的 pH 值变化、伸展（unfolding）、凝聚或沉淀，从而造成产品损失。

一次性的容器例如塑料袋或其它挠性容器常常被损坏，这也导致生物制药材料的损失。尤其是在冷冻过程中当生物制药材料体积膨胀时，会在过量充填的袋子中或在与所述袋子相邻的、密闭液体的袋子中产生

过高的压力，这可能会使袋子的完整性遭到破坏。而且在冷冻、解冻或运送这些容器的过程中，由于例如震动、磨损、冲击、或由于操作者的错误而造成的其它不当处理或对在用的挠性容器保护不够，此类一次性容器例如塑料袋的搬运常常造成其损坏。

- 5 因此，需要用于冷冻、解冻和贮存生物制药材料的系统和方法，所述系统和方法可以控制，且不会造成生物制药材料的损失，相反会产生有助于以均匀、可重复的方式将生物制药材料保存在保护环境中的条件。

发明内容

- 10 本发明的第一方面提供了一种用于冷冻、解冻和贮存生物制药材料的系统，所述系统包括一个其内适于接收液体生物制药材料以进行冷冻、解冻和贮存的挠性容器。所述容器包括一个基本上呈梯形的第一部分，所述第一部分连接到一个基本上呈梯形的第二部分上。

- 本发明的第二方面提供了一种用于冷冻、解冻和贮存生物制药材料的系统，该系统包括挠性容器、导管和温度控制单元。所述挠性容器适于将液体生物制药材料接收于其内以进行冷冻和贮存。所述容器可以由基本上为薄片的第一挠性材料和基本上为薄片的第二挠性材料通过接缝连接而成，因此所述容器在空的时候基本上是平的，且所述容器完全封闭成一个用于接收所述生物制药材料的内部。另外，当充填有所述生物制药材料时，所述容器在结构上形成三维形状，其中，所述三维形状具有第一侧面和与第一侧面相对的第二侧面。所述导管被连接到所述挠
- 15
- 20

性容器上，以允许所述容器的外部与该导管的内部流体连通。所述温度控制单元包括一个第一表面和正对第一表面的一个第二表面。另外，当所述容器充填有所述生物制药材料时，所述温度控制单元在结构上适于将所述挠性容器接收于其中。所述容器与所述温度控制单元的内部的形状一致，且所述容器的第一侧面和第二侧面接触所述温度控制单元的第一表面和第二表面。温度控制单元的第一和/或第二表面包括传热表面。

本发明的第三方面提供了一种用于冷冻、解冻和贮存生物制药材料的系统，该系统包括挠性容器和温度控制单元。所述挠性容器适于将液体生物制药材料接收于其内以进行冷冻、解冻和贮存。另外，当所述容器充分充填有所述生物制药材料时，所述容器在结构上与一个温度控制单元的内部的形状一致。所述温度控制单元包括至少一个传热表面和至少一个移动壁，所述移动壁适于压缩所述容器以抑制所述容器和所述的至少一个传热表面之间的间隙。而且，所述的至少一个移动壁可以包括所述的至少一个传热表面，或所述的至少一个移动壁可以为所述挠性容器提供支承，而没有传热能力。

本发明的第四方面提供了提供了一种用于冷冻、解冻和贮存生物制药材料的系统，该系统包括一个适于将生物制药材料接收于其内以进行冷冻的容器。当所述容器充分充填有所述生物制药材料时，所述容器在结构上与一个温度控制单元的内部的形状一致。另外，所述容器包括一个连接到一个第二部分上的第一部分，其中，所述第一部分和所述第二部分

是平的。而且，这两部分可以是基本上为梯形的部分、基本上是三角形的部分、基本上是矩形的部分、基本上是平行六面体

(parallelepipedic)的部分、基本上是椭圆形的部分、基本上是半圆形的部分、或基本上是抛物面形的部分。当所述容器被充分充填时，所述温度控制单元的内部可以有与上述容器相同的形状。

本发明的第五方面提供了一种用于冷冻、解冻和贮存生物制药材料的方法。该方法包括：将基本上是梯形的第一扁平部分连接到基本上是梯形的第二扁平部分上以形成一个容器，该容器适于容纳所述生物制药材料以进行冷冻，且与一个温度控制单元的内部形状一致。

本发明的第六方面提供了一种用于冷冻和贮存生物制药材料的方法。该方法包括：提供一种适于容纳所述生物制药材料以进行冷冻的容器，且使所述容器的形状与一个温度控制单元的内部形状一致。该方法还包括：当所述容器被接收在所述温度控制单元的内部时，压缩所述容器以抑制所述容器和所述温度控制单元的至少一个传热表面之间的间隙。

本发明的第七方面提供了一种用于冷冻、解冻和贮存生物制药材料的方法。该方法包括：通过接缝将基本上为薄片的第一挠性材料和基本上为薄片的第二挠性材料连接起来，以形成一个其内适于接收所述生物制药材料以进行冷冻、解冻和贮存的挠性容器。通过将基本上为薄片的第一挠性材料和基本上为薄片的第二挠性材料连接起来，所述容器的内部被完全封闭以接收所述生物制药材料。通过向所述容器中充入所述生物制药材料，使所述容器形成三维形状，其中，所述三维形状具有第一侧面和与第一侧面相对的第二侧面。一根导管可以被连接到所述挠性容器上，其中所述容器的外部通过该导管与所述内部流体连通。所述容器

可以被接收在一个温度控制单元内，所述温度控制单元具有一个第一表面和正对第一表面的一个第二表面，且所述容器的形状与所述温度控制单元的内部一致。所述温度控制单元的第一表面和第二表面可以接触所述容器的第一侧面和第二侧面，其中，所述第一和/或第二表面可以包括一个传热表面。

附图说明

在说明书结尾处的权利要求书中特别指明了本发明的主旨，并对其做了明确的限定。下面将参照附图详细说明优选实施例，从中不难理解本发明上述的和其它的特点和优点。其中：

10 图 1 是如本发明所述的用于冷冻、解冻和贮存生物制药材料的一个系统的结构图；

图 2 是其中具有一个容器的图 1 中的系统的温度控制单元的侧面剖视图；

15 图 3 是用在图 1 的系统中的一个挠性容器在组装之前的侧视图，其中所述挠性容器用于冷冻、贮存和解冻生物制药材料；

图 4 是图 1 中的温度控制单元的顶部剖视图；

图 5 是图 1 中的温度控制单元的正面剖视图；

图 6 是调节用于保持生物制药材料的多个挠性容器的温度的一个系统的结构图；

20 图 7 是图 3 中的容器的侧面剖视图，图中所述容器充分充填有生物

制药材料且被压缩在图 1 的系统的温度控制单元的内部中。

具体实施方式

根据本发明的原理，提供了多种保藏和贮存生物制药材料的系统和方法。

5 当对生物制药材料例如细胞进行处理以低温保藏时，例如，如果含水量太高的细胞冷冻得太快，那么这些细胞可能会出现胞内冰晶。因此，这些细胞可能会破裂和/或不能独立生存。另一方面，如果细胞冻得太慢，那么这些细胞就会被长时间暴露在浓缩的溶质中，这也会导致细胞损坏。

10 冷冻速度可能会影响生物制药材料在冷冻容积内的分布，生物制药材料的不均匀分布会导致有害的效果。在一个实施例中，冷冻速度的控制可以表现为树枝状冷冻锋（dendritic freezing front）速度的控制，且树枝状冷冻锋从冷却壁移动到生物制药材料的主体区域内。冷冻速度也影响被最终冷冻的胞间质（matrix），这可能有保护生物制药材料的

15 特性，也可能有损害生物制药材料的特性。例如，将生物制药材料嵌在树枝状冰晶之间的玻璃化部分内的被冷冻的胞间质可能是保护生物制药材料型的。损害生物制药材料的胞间质可以有不同的形式；例如：(1) 非常致密的冰晶状的细胞基质（cellular ice crystal matrix），或

20 (2)数量非常多的微冰晶的集合，且产品沿冰晶边界位于非常薄的层内。

被冷冻的胞间质的特性取决于冰晶的结构，优选的结构当属树枝状冰晶结构。这种理想的胞间质结构主要取决于冷冻锋的速度，其它次重要的

因素包括温度梯度、溶质的成分和浓度、以及冷冻容器的几何形状。

根据本发明，树枝状冰晶的冷冻锋（后面称为“树枝状冷冻锋”）的速度保持在约 5mm/hr 到约 250mm/hr 的范围内，更佳的范围是约 8mm/hr 到约 180mm/hr，最佳的范围是约 10mm/hr 到约 125mm/hr，这在
5 宽范围的系统内提供了有利的低温处理条件和可行的加工潜力，因此生物制药材料的损害可以减至最小甚至避免。

作为一个例子，下面的讨论说明了在冷冻生物制药材料树枝状冷冻锋的速度和被冷冻的树枝状晶体的尺寸和间距之间的关系。

如果树枝状冷冻锋的速度远低于约 5mm/hr，那么树枝状晶体可能较
10 小，且在树枝状冷冻锋内密集堆积。因此，树枝状冷冻锋的作用相当于一个固体界面，溶质和生物制药材料在界面处不会积聚成固体块，相反会被拒绝，且被推向消过毒的挠性容器的中心，从而在生物制药材料的液相中造成严重的低温浓缩。

随着树枝状冷冻锋速度的增加，但仍保持低于约 5mm/hr，树枝状晶体在尺寸上略有增加且更分散，形成蜂窝图案或柱状图案。在这种情况下，仍然只有少量的溶质或生物制药材料嵌入所述固体块中。相反，大多数溶质和生物制药材料被前进的树枝状冷冻锋向前推，且它们在生物
15 制药材料 110 的液相中的浓度增加。这种情况仍有可能造成生物制药材料的损害。

20 如果树枝状冷冻锋的速度超过约 250mm/hr，树枝状晶体的尺寸开始下降，且变成较致密地堆积，从而丧失使包括在生物制药材料内的溶质

和颗粒嵌入冷冻锋内的能力。

如果树枝状冷冻锋的速度远高于约 250mm/hr，那么所形成的固体块就包括随意的、不均衡的微冰晶结构。这种快速的低温冷却可以实现，例如通过过冷小体积的生物制药材料、通过使生物制药材料冷冻成薄层、或通过将小体积的生物制药材料浸没在液氮或其它低温流体中。

例如，在液相中经受过冷继而有冰晶快速生长的生物制药材料中，树枝状冷冻锋的速度会超过 1000mm/sec。这种快速的树枝状冷冻锋速度可以产生包括生物制药材料的固体块，其中所述固体块不是由均衡的冰晶形成的。当较小的冰晶的分解和较大的冰晶的生长可能会在生物制药材料上施加过大的机械力时，这些不均衡的固体块有冰重结晶的倾向。另外，不均衡固体块中的生物制药材料可能分散在颗粒边界上非常薄的层中的冰晶之间。这会产生大的生冰（product-ice）接触界面区域，这是由于小冰晶的数量很大，这对生物制药材料是有害的。

通过增加或减少流出系统的热通量，从而影响热效应和与之相关的树枝状冷冻锋的速度，并且通过溶质的选择和浓缩，可以调节树枝状晶体间的间距（inter-dendritic spacing）。

游离的树枝状晶体的长度可能部分取决于冷冻锋的速度以及沿树枝状晶体的温度梯度。游离的树枝状晶体的长度可能指的是刺入液相中的树枝状晶体的长度，或者说指的是“糊状区域”或“两相区域”（例如树枝状冰晶针和它们之间的液相的混合物）的厚度。在树枝状晶体的端部，温度接近 0℃，并且沿树枝状晶体的长度和远离所述冷冻锋的固化

物质逐渐下降到与壁温相等。随着靠近所述冷壁，树枝状晶体之间的液相的温度也下降。随着低温冷却的继续，对某些溶质例如盐，溶质的浓度达到共晶浓度和温度。

然后树枝状晶体之间的溶液固化，达到完全的或基本完全的或固态的树枝状晶体状态。这种状态是树枝状冰晶和位于那些树枝状冰晶之间的处于共晶状态的固化的溶质的基质。某些溶质（例如碳水化合物）不会形成共晶物。相反，它们会在树枝状冰晶之间形成玻璃态或结晶。所述玻璃态会保护生物制剂，而结晶对生物制剂可能有不利影响。树枝状冰晶在 R. Wisniewski 的《制备用于生物制药系统的大规模的低温保藏系统》（Biopharm 11(6):50-56(1998)）和 R. Wisniewski 的《细胞、细胞组分和生物溶液的大规模低温保藏》（Biopharm 11(9):42-61(1998)）有更多的说明，这两篇文献并入此处以作参考。

在图 1-5 所示的优选实施例中，给出了用于冷却、解冻、保藏、和贮存生物制药材料的一个系统的各部分。该系统可以包括消过毒的容器例如挠性容器 10，所述容器适于容纳生物制药材料，并且在结构上与一个温度控制单元例如换热器 20 的内部形状一致。

换热器 20 在结构上适于与温度调节单元 27 连接以控制换热器 20 的内部 25 的温度，温度调节单元 27 用于控制通过传导介质例如换热器 20 的传热板 40 的液流。控制器 500 允许用户控制温度调节单元 27 以控制传导介质例如板 40 的加热和/或冷却，因此当容器例如挠性容器 10 被插入到换热器 20 的内部 25 内时，从而使容器内的材料例如生物制药材料被冷冻或被解冻。换热器的一个例子可见 2001 年 7 月 13 日申请的共

享的美国专利申请 No. 09/905488 和 2001 年 5 月 22 日申请的共享的美国专利申请 No. 09/863126, 每一篇文献的全文都被并入此处以作参考。上述申请中描述的冷却系统以及这里所描述的冷冻和/或解冻技术可以与本发明的冷冻、贮存和解冻生物制药材料的系统和方法结合使用。尤其, 这些申请中所描述的低温冷却器或换热器在结构上可以合并和/或接收这里所述的用于贮存生物制药材料的容器以及任何与之相连的结构。

例如, 通过从一个或多个温度传感器(未示)反馈回来的与生物制药材料有关的温度信息, 温度调节单元 27 可以控制通过传热板 40 的液流以控制生物制药材料内的树枝状冷冻锋的速度, 其中温度传感器可以通过端口 200 插入容器 10 内, 或者可以连接到板 20 上, 或与板 20 形成一体。该反馈回路允许更精确地控制从生物制药材料内除去热量, 且便于将树枝状冷冻锋的速度控制在所列举的范围内。一些变量例如消过毒的挠性容器 10 的壁厚、消过毒的挠性容器 10 和板 20 之间的热阻、等等都通过反馈回路自动考虑进去。

树枝状冷冻锋将作为固体块而存在的生物制药材料与液体形式的生物制药材料分开, 从而产生有树枝状晶体形成的固-液界面。随着热量从生物制药材料中连续除去, 树枝状冷冻锋向前推进而远离消过毒的挠性容器 10 的内表面, 由于有其它的液体生物制药材料被冷冻成固体块。在本发明的一个实施例中, 树枝状冷冻锋的速度就是树枝状冷冻锋推进的速度。

在一个实施例中, 热量从生物制药材料中迁移出去的速度(即热通

量)决定了树枝状冷冻锋的速度。由于生物制药材料和板 20 之间的温度梯度与热量从生物制药材料中迁移出去的速度有关,因此树枝状冷冻锋的速度可以通过控制板 20 的温度而控制。

5 在一个优选实施例中,热量以一定的速度从生物制药材料中迁移出去,从而使基本上所有的生物制药材料内的树枝状冷冻锋基本均匀地推进,或者使树枝状冷冻锋的速度基本恒定。根据本发明的一个实施例,消过毒的挠性容器内的树枝状冷冻锋保持基本恒定的速度是适当的,因为它为未分散的树枝状冰晶的生长提供了基本恒稳态的条件,而与到冷冻体积内被冷却的传热表面的距离无关。

10 如图 2 所示,各传热板 40 在设置时可以互不平行,并且可以相对于底壁 50 设置,使得内部 25 包括一个锥形的空间,其中各传热板 40 的底端之间的距离要小于其顶端之间的距离。由于其顶端的横截面大于其底端的横截面,因此该斜槽提供了一个压头,该压头也可以促进挠性容器 10 与传热板 40 的接触。另外,将板 40 设置成锥形也是有利的,因为它提供了用于引导冰在垂直方向上进行体积膨胀的装置。因为各板 40 15 之间的距离沿挠性容器 10 的垂直轴线增大,因此用于固化冷冻锋(例如树枝状冷冻锋)以达到各板之间的中点所需的时间沿所述垂直轴线增大。这样,冰的体积膨胀就不被抑制,因为在上方总有液体或空气腔室存在。该方案限制了冰不受控制的体积膨胀,不受控制的体积膨胀可以在容器例如挠性容器的壁上施加应力,这会造成所述容器破裂和生物制 20 药材料损失。

挠性容器 10 可以由包括多层的层压薄膜形成,并且可以有一个范围

在例如 0.01-1000 升之间的内部容积。更好的是，挠性容器 10 的容积可以在 0.5-250 升之间，最好的是，挠性容器 10 的容积可以在 0.100-0.5 升之间。例如，与生物相容制品接触的层可以由低密度聚乙烯、极低密度的聚乙烯、乙烯和乙酸乙烯酯的共聚物、聚酯、聚酰胺、聚氯乙烯、聚丙烯、聚氟乙烯、聚偏氟乙烯、聚氨酯、氟乙烯丙烯、乙烯和乙烯醇的共聚物、聚四氟乙烯、以及包括上述物质的共聚物、混合物或薄层形成。气体和水蒸气载体层也可以由在聚酰胺或乙烯和乙酸乙烯酯共聚物内的乙烯/乙烯醇的共聚物的混合物形成。另外，挠性容器 10 可以包括具有高机械强度的层（例如聚酰胺层）和对热焊接有绝缘效应的外层（例如聚酯）。这些层可以与寒冷的条件相容，并且能够忍受出于消毒目的的电离辐射。对挠性容器 10 的配方有用的材料的一个例子在授予 Vallot 的美国专利 No. 5988422 中作了说明，该文被并入此处以作参考。

挠性容器 10 可以通过下面的方法形成：将上述材料的两块薄片的边缘相互焊接起来以形成一道接缝并在它们之间封闭一个内部。例如，可以形成两块基本上是梯形的薄片，这样将其边缘焊接在一起以形成一个基本上是梯形的袋子，正如图 3 所示的那样。例如，顶部的梯形部分 100 可以在接缝 110 处被焊接到尺寸相等的底部梯形部分（未示）上，从而形成一个梯形的袋子。而且，所述梯形部分可以这样形成：当将所述薄片彼此叠置时，挠性容器 10 的侧面 130 和指示线 125 之间的角度 120 可以与传热板 40（图 2）和换热器 20 的底侧 50（图 2）之间的角度 45（图 2）互补，其中指示线 125 基本上垂直于挠性容器 10 的底侧 130 和/或顶侧 140。例如，角度 45 可以在 0.001° - 45° 的范围内，更好是在

0.1° -20° 之间, 最好是在 0.5° -15° 之间。

而且, 当充填有生物制药材料且被由两块不平行的传热板 40 形成的斜槽所支承时, 挠性容器 10 可以形成棱柱形 (例如等边棱柱)。另外, 当挠性容器 10 充分充填有液体生物制药材料时, 挠性容器 10 的两个相对
5 的侧面可以是梯形的, 例如第一梯形侧面 205 和第二梯形侧面 (未示), 且两个侧面在其中点处通过接缝 110 相交, 如图 7 所示。另外, 与第一梯形侧面 205 相邻且基本上是矩形的侧面 210 可以与基本上垂直于挠性容器 10 的顶侧 240 和/或底侧 250 的指示线 230 成一个角度 220。与第一
10 梯形侧面 205 相邻且基本上是矩形的第二侧面 215 可以相对于基本上垂直于顶侧 240 和/或底侧 250 的第二指示线 235 成一个第二角度 225。角度 220 和角度 225 可以基本上等于当挠性容器 10 是扁平的且顶部梯形部分 100 被平放在底部梯形部分 (未示) 上时所形成的角度 120, 如图 3 所示。而且, 一个适于接收生物制药材料的袋子可以由两块尺寸相似但为其它形状的薄片焊接在一起而形成, 例如矩形的、三角形的、平
15 行六面体的、椭圆形的、半圆形的、或抛物面形的薄片。例如一个由两块尺寸相似的矩形薄片所形成的袋子, 当其充分充填有生物制药材料且被两块平行的传热板 40 所支承时, 具有两个相对的矩形侧面。

当其充分充填有生物制药材料时, 基本上是棱柱形的挠性容器 10 的形成 (例如如上所述的) 允许挠性容器 10 被接收在换热器 20 的内部 25
20 内, 且其形状与内部 25 的形状基本一致, 如图 1-2 和 4-5 所示。例如, 将挠性容器 10 的顶侧 100 和底侧 (未示) 连接在一起的接缝 110 (图 3) 可以被接收在内部 25 内, 因此接缝 110 靠在换热器 20 的一个侧壁 60

上。而且，当挠性容器 10 充填有生物制药材料时，接缝 110 可以位于基本上垂直于一个或两个侧壁 60 的平面内。这一结构允许挠性容器 10 与传热板 40 充分接触。另外，侧壁 60 的内侧面上可以包括凹陷以接收接缝 110。该凹陷也促进了挠性容器 10 和传热板 40 之间的接触。这一
5 接触是理想的，由于挠性容器 10 和传热板 40 之间的空气在两者之间起绝缘体的作用，它可以防止或延迟挠性容器 10 内的生物制药材料的冷却或加热。

而且，当挠性容器充填有生物制药材料且被接收在内部 25 内时，使用两个梯形部分的挠性容器 10 的形成允许它与内部 25 的斜槽的形状基
10 本一致，且限制了挠性容器 10 的侧端的变形。锥形的或棱柱形的挠性容器优选为正正方形的或矩形的扁平的挠性容器，且有圆角，当挠性容器被接收在一个装置例如换热器 20 内时，这样的圆角不会接触传热板例如传热板 40。这样的圆角会造成低的接触面积与容积之比。这样，挠性容器 10 和传热板之间的直接接触就较少，而且会造成保持在这些挠性
15 容器内的生物制药材料的加热或冷却不均匀。而且，这些正方形的或矩形的挠性容器内的生物制药材料的加热或冷却的效率低于挠性容器 10，由于挠性容器 10 与传热板 40 的接触面积较大。尤其，袋子和传热板之间的气袋造成传热效率较低，由于这种传热是靠自然对流而不是传导完成的。该传热板必须先冷却或加热空气，然后空气再冷却或加热所述袋子
20 子和生物制药材料，与之相反的是，传热板直接冷却所述袋子和容纳在其中的生物制药材料。因此，让袋子与传热板直接接触以促进热传导是理想的，因为其效率高于空气、袋子和生物制药材料的对流传热。而且，

形成与内部 25 的斜槽的形状一致的挠性容器 10 可以促进所述热传导。

在如图 4 所示的另一个实施例中，换热器 20 的一个或两个侧壁 60 可以移动。尤其，壁 60 可以在传热板 40 之间相向或背向移动。侧壁 60 中的一个或多个的可移动性允许挠性容器 10 可以被压缩。该压缩促进了挠性容器 10 和传热板 40 的接触，而抑制了挠性容器 10 和传热板 40 之间的任何空间和间隙。尤其，该压缩可以迫使挠性容器 10 内的生物制药材料或其它液体占据传热板 40 和挠性容器 10 之间的任何空隙。例如，该压力可以使生物制药材料占据这样的空隙或由于内部 25 的斜槽形状而被迫向上。作为另外一种选择，侧壁 60 可以被固定，而传热板 40 可以彼此相向或背向移动。另外，通过移动侧壁 60 中的一个和/或传热板 40 中的一个可以实现所需的压缩。另外，本领域普通技术人员不难理解，侧壁 60 可以彼此相对并相对于传热板 40 且通过传热板 40 或换热器 20 的底侧 50 内的销、凹槽、或槽被保持在特定的位置。侧壁 60 和/或传热板 40 可以可移动地、固定地和/或可拆卸地相互连接和/或连接到底壁 50 上。而且，侧壁 60 和/或传热板 40 能够移动可以方便取出接收于其中的挠性容器 10。例如，撤回壁 60 和/或板 40 可以方便地取出保持在换热器 20 内的被冷冻的生物制药材料。另外，本领域普通技术人员也不难理解，侧壁 60 和/或底壁 50 也可以通过位于其中的螺旋管或其它装置内的传热流体的循环向挠性容器 10 提供冷却和/或加热，本领域普通技术人员会理解这一点。挠性容器 10 被侧壁 60 和/或传热板 40 中的一个或多个压缩可以使挠性容器 10 形成例如上述的棱柱形，从而促进挠性容器 10 和传热板 40 之间的接触。而且，当被压缩时，侧

壁 60 的形状可以与其它形状的挠性容器的轮廓相配。另外，侧壁 60 和/或传热板 40 可以由导热率高的材料形成，例如不锈钢或铝。

如图 3 所示，挠性容器 10 可以包括允许将生物制药材料引入到挠性容器 10 的内部（未示）内并从中排出的进入端口 200。进入端口 200 可以包括导管或管子，例如，导管或管子可以与挠性容器 10 形成一体或可以用放在进入端口内的配件连接在进入端口 200 上。配件例如在美国专利 No. 6186932 内所述的那些配件可以用来连接这些管子，该专利的说明书被并入此处以做参考。另外，最好使用可以保持容器或袋子的内容物无菌的配件。这些配件在结构上可以有不同的形状，例如直线形配件和/或角形配件，如果需要，包括 90° 的弯头。进入端口 200 可以包括一个过滤器（未示）以过滤任何生物制药材料。将挠性容器 10 倒过来且允许内容物排出，挠性容器 10 也可以被排空。另外，刚性的或半刚性的夹持器（未示）可以被连接到挠性容器 10 上，以便于挠性容器 10 的搬运和/或贮存。

而且，尽管这里所述的容器是挠性容器或袋子，但所述容器也可以由半刚性的材料制成。这种材料可以用来构造形状与换热器 20 的内部一致的容器。无论是由挠性的还是半刚性的材料形成，所述容器优选包括与换热器 20 的内表面接触的表面，从而使换热器 20 的冷却（在解冻过程中是加热）表面和盛有生物制药材料的容器的外表面直接接触。

在生物制药材料被冷冻（例如到-20EC 或更低）或其温度在温度控制单元例如换热器 20 内的挠性容器 10 内进行其它调节之后，挠性容器 10 可以从中取出并放在冷冻机内贮存，或者生物制药材料可以从挠性容

器 10 内取出并使用。

在本发明的又一个实施例中，换热器 400 可以包括多个用于接收多个挠性容器 10 的接收内部 410，挠性容器 10 适于容纳生物制药材料，如图 6 所示。每个接收内部 410 可以包括多个用于压缩挠性容器 10 的移动壁 430。换热器 400 也可以包括一块或多块用于调节挠性容器 10 及其内容物的温度的传热板 460。换热器 400 被连接到用于调节传热板 460 的温度的温度调节单元 440，其中温度调节单元 440 由控制器 450 控制，控制器 450 由用户通过程序控制。

保藏生物制药材料的典型过程如下所述。液体生物制药材料通过端口 200 被引入到挠性容器 10 内。挠性容器 10 然后被插入到换热器 20 内，如图 1，2，4 和 5 所示，生物制药材料在此以受控的方式被冷却和冷冻（例如在零下的温度下），使冷冻速度被控制在上、下限的之内，例如如美国专利申请 09/905488 所述，以防止或抑制生物制药材料的低温浓缩，从而防止生物制药材料出现不利的降级。作为另外一种选择，在生物制药材料被引入到挠性容器 10 之前，挠性容器 10 可以被插入到换热器 20 内。在生物制药材料在挠性容器 10 内被冷冻之后，挠性容器 10 可以从换热器 20 内取出，并放在大冷冻机内，例如内部气温约为-20EC 或更低的小型冷冻机，这些通常存在于制药厂或大型医疗机构（例如医院）内。当需要使用生物制药材料或需对其进一步处理时，生物制药材料可以从小型冷冻机内取出并插入到温度控制单元例如换热器 20 内进行解冻。本领域普通技术人员也不难理解，可以对这里所述的特别例子和执行保藏生物制药材料的方法的步骤作出改进。

另外，本领域普通技术人员不难理解，这里所述的挠性容器适于用在各种形状和尺寸的器皿、容器、温度控制单元、和/或换热器内。例如，挠性容器可以形成三角形、圆锥形、圆柱形、截角锥形或截圆锥形。而且，温度控制单元例如换热器 20 可以形成具有各种形状的内部，适于接收各种形状或尺寸的容器或挠性容器。另外，除了换热器 20 之外，还可以使用各种形状的温度控制单元。例如，也可以使用空气鼓风冷冻单元来控制挠性容器例如挠性容器 10 的内容物的温度。另外，低温流体可以喷洒在挠性容器 10 上以冷却，或将暖流体喷洒于其上以对其进行加热。而且，温度控制单元可以有各种形状和尺寸以容纳各种形状和尺寸 10 的容器或挠性容器。温度控制单元也可以适于加热和/或冷却其内部到各种温度。另外，温度控制单元可以包括任何数目的移动壁以压缩保持在其内的挠性容器。而且，这些挠性容器、容器、温度控制单元、空气鼓风冷冻单元、和/或换热器可以适于与除了生物制药材料以外的其它材料一起使用。

15 而且，尽管已在这里对优选实施例作了详细的解释和说明，但相关领域普通技术人员不难理解，只要不违背本发明的原则就可以作出各种改进、增加、替换等，并且认为这些改进、增加、替换都在下面的权利要求所限定的本发明的保护范围之内。

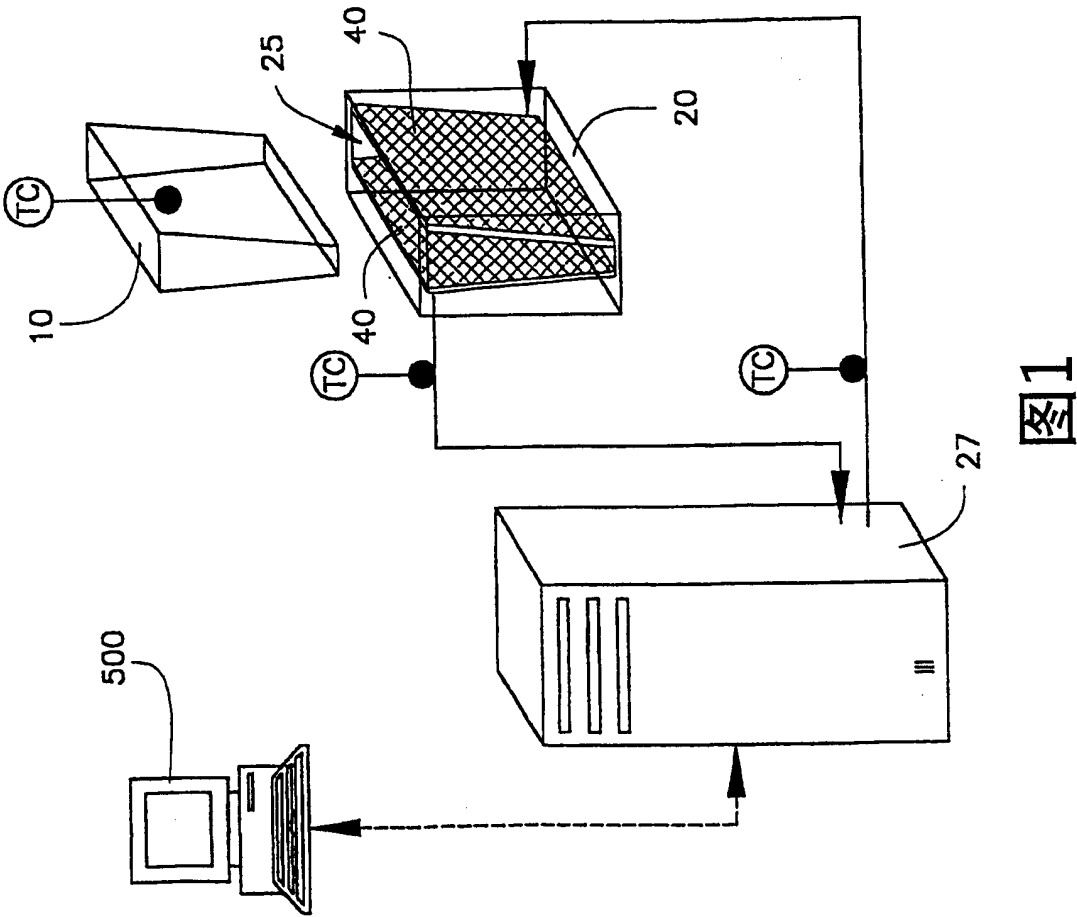


图1

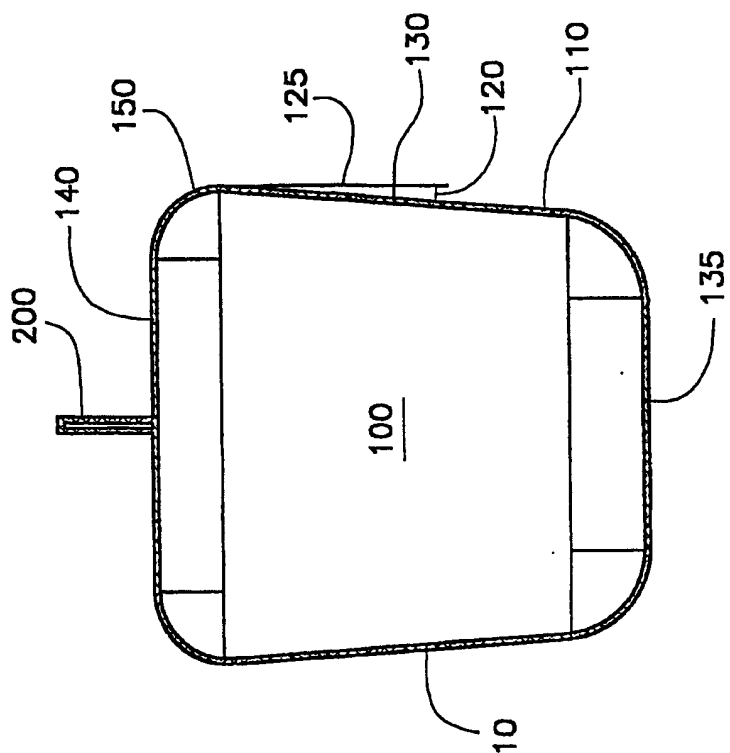


图3

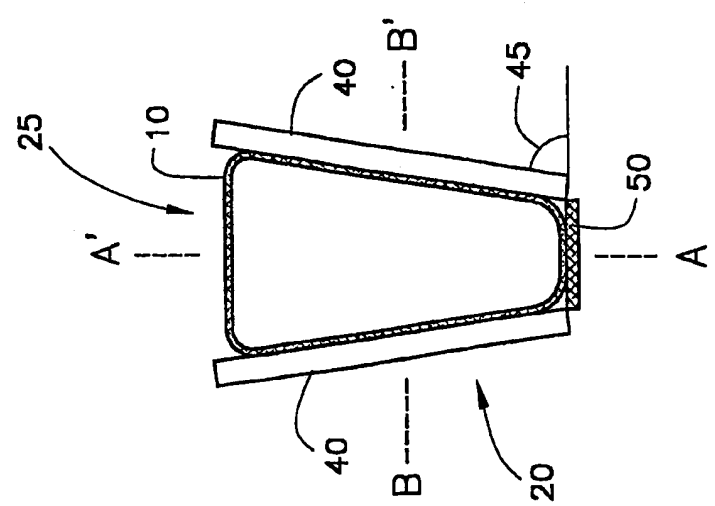


图2

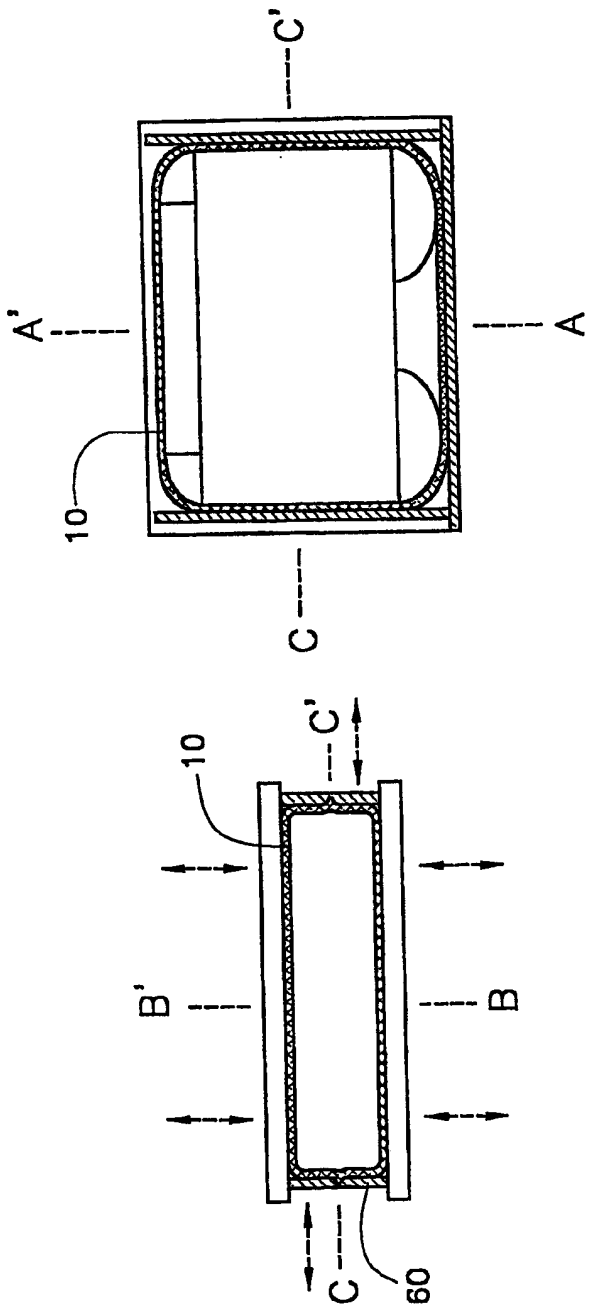


图5

图4

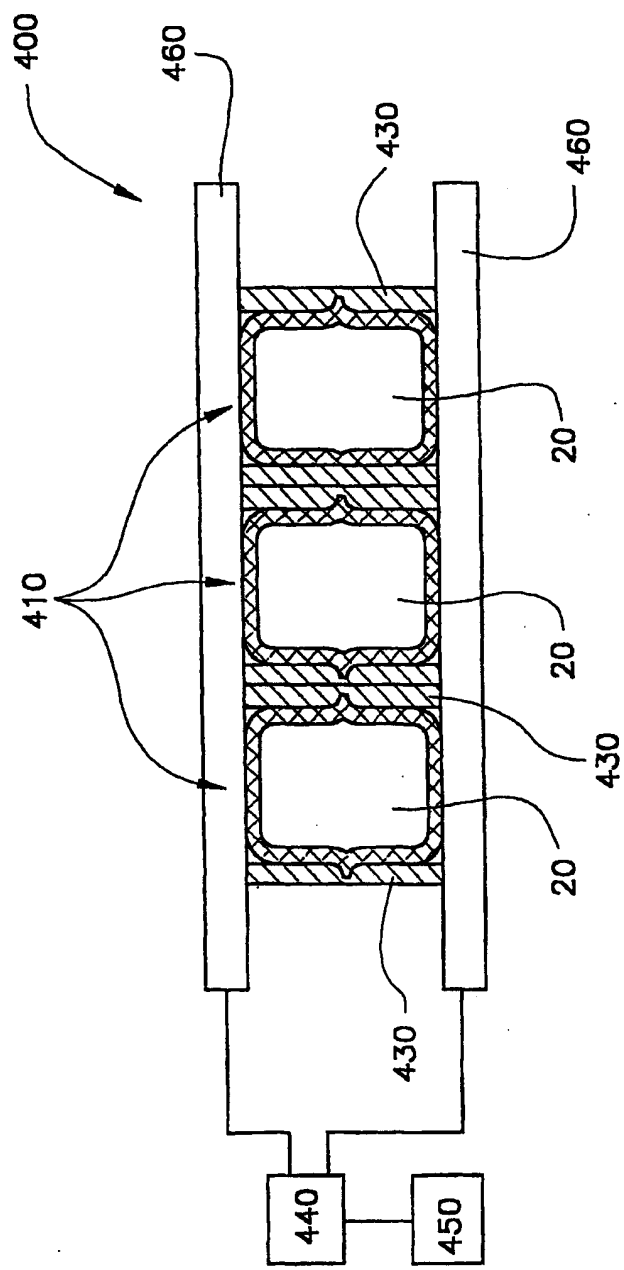


图6

