



(10) 授权公告号 CN 115397238 B

(45) 授权公告日 2025. 05. 02

(21) 申请号 202180025941.9

(22) 申请日 2021.03.31

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115397238 A

(43) 申请公布日 2022.11.25

(30) 优先权数据
63/003,073 2020.03.31 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.09.29

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/025154 2021.03.31

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/202716 EN 2021.10.07

(73) 专利权人 X-塞尔玛公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 魏晓曦

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204
专利代理师 王达佐 洪欣

(51) Int.Cl.
A01N 1/145 (2025.01)

(56) 对比文件
US 2011290792 A1, 2011.12.01
US 20160251140 A1, 2016.09.01
US 2015151893 A1, 2015.06.04
US 8919598 B2, 2014.12.30

审查员 马田田

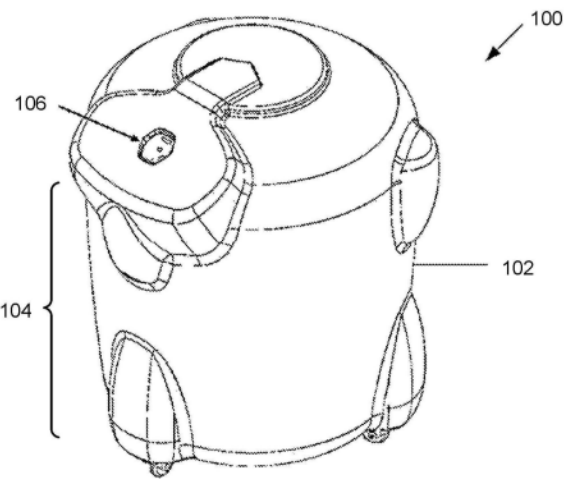
权利要求书3页 说明书9页 附图25页

(54) 发明名称

用于生物材料储存和运输的装置

(57) 摘要

本技术涉及用于保存生物材料,例如冷藏保存的生物材料,如细胞、组织和器官的装置和方法,以用于储存和/或运输。本技术的装置和方法在8°C至-40°C的目标温度下将生物材料保存延长的时间段,例如至少4小时。通过使用冷源如相变材料(PCM),并结合隔热材料,如真空隔热板(VIP)和/或气凝胶,可以实现目标温度和延长的时间段。



1. 装置,其包括:

限定第一空腔的外壳,所述外壳包括盖和下外壳部分,所述下外壳部分限定了第一空腔,并且所述盖用铰链联接至所述下外壳部分,使得所述盖在打开配置和闭合配置间是可枢转的;

位于所述第一空腔中的隔热组装体,其中所述隔热组装体包括限定了封闭的圆柱形第二空腔的底部隔热板、圆柱形隔热侧壁镶板和隔热盖;

位于所述第二空腔中的冷源组装体,其中所述冷源组装体包括多个镶板,其中所述多个镶板包括多个可相互连接以形成封闭边界的弯曲的侧壁镶板,其中所述冷源组装体的封闭界限定第三空腔,其中多个弯曲的侧壁镶板限定所述第三空腔的中空圆柱体的径向侧,并且其中所述多个镶板中的每个包括相变材料;以及

位于所述第三空腔中的容器;

其中所述容器被配置为包含生物材料,并且其中所述冷源组装体的镶板中的相变材料配置为将所述生物材料维持在 0°C 至 -40°C 的需维持的目标温度下持续至少4小时的目标持续时间。

2. 如权利要求1所述的装置,其中将所述生物材料维持在 0°C 至 -15°C 的温度下持续至少4小时。

3. 如权利要求1所述的装置,其中所述容器包含冷冻保护剂组合物,其被配置为防止在所述目标持续时间内在所述目标温度下对所述生物材料的冷冻损伤。

4. 如权利要求1所述的装置,其中所述隔热组装体包括多个真空隔热板,并且其中所述多个真空隔热板包括圆柱形真空隔热板。

5. 如权利要求1所述的装置,其中所述多个弯曲的侧壁镶板由4个相同的弯曲的侧壁镶板组成,每个弯曲的侧壁镶板限定所述中空圆柱体圆周的四分之一。

6. 如权利要求5所述的装置,其中所述4个相同的弯曲的侧壁镶板被配置为被堆叠,使得一个侧壁镶板的外面的弯曲表面接触第二侧壁的内面弯曲表面,使将堆叠的侧壁镶板放置在冷冻机中,以将堆叠的侧壁镶板中的相变材料充能。

7. 如权利要求5所述的装置,其中所述冷源组装体包括圆形底部镶板和圆形盖镶板,并且其中所述4个相同的弯曲的侧壁镶板中的每个接合所述圆形底部镶板、所述圆形盖以及具有榫槽接合的两个相邻的弯曲的侧壁镶板。

8. 如权利要求1所述的装置,其中所述隔热组装体包括多个真空隔热板,其中所述多个真空隔热板包括圆柱形真空隔热板,其中所述多个弯曲的侧壁镶板由4个相同的弯曲的侧壁镶板组成,每个弯曲的侧壁镶板限定所述中空圆柱体圆周的四分之一,并且其中所述弯曲的侧壁镶板中的每个接触所述圆柱形真空隔热板的内表面。

9. 如权利要求1所述的装置,其中所述生物材料是细胞样品,其中所述细胞样品包含在含有冷冻保护剂组合物的小瓶中,所述冷冻保护剂组合物被配置为防止在所述目标持续时间内在所述目标温度下对所述细胞样品的冷冻损伤,并且其中所述容器限定空腔以保持所述小瓶。

10. 如权利要求1所述的装置,其中所述生物材料是器官,其中所述器官包含在具有冷冻保护剂组合物的容器中,所述冷冻保护剂组合物被配置为防止在所述目标持续时间内在所述目标温度下对所述器官的冷冻损伤。

11. 如权利要求1所述的装置,其中所述生物材料是组织,其中所述生物材料包含在具有冷冻保护剂组合物的容器中,所述冷冻保护剂组合物被配置为防止在所述目标持续时间内在所述目标温度下对所述生物材料的冷冻损伤。

12. 如权利要求11所述的装置,其中所述组织是可移植的组织或改造的组织。

13. 运输生物材料的方法,其包括:

将所述生物材料放在容器中;

将所述容器放在冷源组装体中,其中所述冷源组装体包括多个镶板,其中所述多个镶板包括多个可相互连接以形成封闭边界的弯曲的侧壁镶板,其中所述冷源组装体的封闭边限定第三空腔,其中多个弯曲的侧壁镶板限定所述第三空腔的中空圆柱体的径向侧,并且其中所述多个镶板中的每个包含相变材料;

将所述冷源组装体放到隔热组装体中,其中所述隔热组装体包括限定了封闭的圆柱形第二空腔的底座隔热板、圆柱形隔热侧壁镶板和隔热盖,以接收所述冷源组装体;

将所述隔热组装体放到外壳中,所述外壳限定了第一空腔以接收隔热组装体,所述外壳包括盖和下外壳部分,所述下外壳部分限定了第一空腔,并且所述盖用铰链联接至所述下外壳部分,使得所述盖在打开配置和闭合配置间是可枢转的;以及

利用所述冷源组装体的镶板中的相变材料,将所述生物材料的温度维持在 0°C 至 -40°C 的目标温度下持续至少4小时的目标持续时间。

14. 如权利要求13所述的方法,其中将所述生物材料维持在 0°C 至 -15°C 的温度下持续至少4小时。

15. 如权利要求13所述的方法,其还包括将冷冻保护剂组合物放置在具有所述生物材料的容器中,所述冷冻保护剂组合物被配置为防止在所述目标持续时间内在所述目标温度下对所述生物材料的冷冻损伤。

16. 如权利要求13所述的方法,其中所述隔热组装体包括多个真空隔热板,并且其中所述多个真空隔热板包括圆柱形真空隔热板。

17. 如权利要求13所述的方法,其中所述多个弯曲的侧壁镶板由4个相同的弯曲的侧壁镶板组成,每个弯曲的侧壁镶板限定所述中空圆柱体圆周的四分之一,其中所述方法还包括以圆形放置所述4个相同的弯曲的侧壁镶板,以便形成所述冷源组装体的至少一部分。

18. 如权利要求17所述的方法,还包括将所述4个相同的弯曲的侧壁镶板堆叠,使得一个侧壁镶板外面的弯曲表面朝向第二侧壁内面弯曲表面,并且将堆叠的侧壁镶板放置在冷冻机中以便为所述侧壁镶板中的相变材料充能。

19. 如权利要求17所述的方法,其中所述冷源组装体包括圆形底部镶板和圆形盖镶板,并且其中所述方法还包括将所述圆形底部放在所述隔热组装体中、利用榫槽接合将所述隔热组装体中的圆形底部与所述4个相同的弯曲的侧壁镶板接合以形成冷源亚组装体、将具有所述生物材料的容器放在所述冷源亚组装体中、将所述圆形盖镶板与所述亚组装体的4个相同的弯曲的侧壁镶板接合以便利用榫槽接合将所述容器包含在所述冷源组装体中。

20. 如权利要求13所述的方法,其中所述隔热组装体包括多个真空隔热板,其中所述多个真空隔热板包括圆柱形真空隔热板,其中所述多个弯曲的侧壁镶板由4个相同的弯曲的侧壁镶板组成,每个弯曲的侧壁镶板限定所述中空圆柱体圆周的四分之一,并且其中将所述冷源组装体放在所述隔热组装体中包括将所述弯曲的侧壁镶板中的每个置于与所述圆

柱形真空隔热板的内表面接触。

21. 如权利要求13所述的方法,其中所述生物材料是细胞样品,其中所述方法包括将所述细胞样品放在含有冷冻保护剂组合物的小瓶中,所述冷冻保护剂组合物被配置为防止在所述目标持续时间内在所述目标温度下对所述细胞样品的冷冻损伤,并且其中所述容器限定空腔以保持所述小瓶。

22. 如权利要求13所述的方法,其中所述生物材料是器官,其中所述方法包括将所述器官放在具有冷冻保护剂组合物的容器中,所述冷冻保护剂组合物被配置为防止在所述目标持续时间内在所述目标温度下对所述器官的冷冻损伤。

23. 如权利要求13所述的方法,其中所述生物材料是组织,并且其中所述方法包括将所述生物材料放在具有冷冻保护剂组合物的所述容器中,所述冷冻保护剂组合物被配置为防止在所述目标持续时间内在所述目标温度下对所述生物材料的冷冻损伤。

24. 如权利要求23所述的方法,其中所述组织是可移植的组织或改造的组织。

用于生物材料储存和运输的装置

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年3月31日递交的第63/003,073号美国临时申请的权益,其公开内容在此通过引用整体并入本文中,用于所有目的。

技术领域

[0003] 本技术涉及用于储存和运输生物材料,例如DNA、RNA、蛋白质、脂质、生物制品、细胞组分、天然的和改造的细胞、天然的或改造的组织,以及器官的装置和方法。

背景技术

[0004] 当由于运输过程中制冷电源的不可接近性或不可靠性而必须以被动方式将生物材料维持在狭窄的温度范围时,生物材料的运输可能具有挑战性。目前,生物材料使用液氮(-140℃至-196℃)或干冰(-78℃)在低温条件下保存,并在杜瓦瓶中运输。然而,已经开发出能够在高零下温度下,例如0℃-20℃储存的冷冻保护剂,其具有与液氮和干冰相关的低得多的温度下的相同生物材料相同的保护效果。为了确保生物材料的安全储存和/或运输,并最大限度地提高储存和/或运输后的生存能力,有必要在高于液氮和干冰能够维持的温度下将样品保存在合适的装置或容器中。因此,需要不使用干冰或液氮在高零下温度0℃至-40℃下运输生物材料的装置和方法。

[0005] 发明概述

[0006] 本技术涉及用于保存任何来源的生物材料,且特别是冷藏保存的生物材料,包括DNA、RNA、蛋白质、脂质、生物制品、细胞组分、天然的和改造的细胞、天然的或改造的组织,以及器官的装置和方法,以用于储存和/或运输。本技术的装置和方法在延长的时间段,例如至少4小时内将生物材料保存在8℃至-40℃(例如2℃至8℃或0℃至-40℃)的目标温度下。可以通过使用冷源,如相变材料(PCM),并结合隔热材料,如真空隔热板(VIP)和/或气凝胶,来实现目标温度和延长的时间段。

附图说明

[0007] 通过以下结合附图的详细描述将容易理解本公开,其中相似的参考数字表示相似的结构元件,并且其中:

[0008] 图1A显示了根据本公开技术的实施方案的生物材料运输装置。

[0009] 图1B显示了根据本公开技术的实施方案的生物材料运输装置的横截面。

[0010] 图1C显示了根据本公开技术的实施方案的生物材料运输装置的内部组件的横截面。

[0011] 图1D显示了根据本公开技术的实施方案的生物材料运输装置的分解图。

[0012] 图2显示了根据本公开技术的实施方案的隔热组装体。

[0013] 图3A至图3D显示了根据本公开技术的实施方案的冷源组装体及其部分的视图。

[0014] 图4A至图4N显示了根据本公开技术的实施方案的用于细胞和组织样品的生物材

料容器及其部分的视图。

[0015] 图5A至图5E显示了根据本公开技术的实施方案的生物材料容器的视图。

[0016] 图6A至图6F显示了根据本公开技术的实施方案的用于器官的生物材料容器的视图。

[0017] 图7A至图7C显示了根据本公开技术的实施方案的器官托盘的实施方案的视图。

[0018] 图8显示了根据本公开技术的实施方案的包括磁耦合的组装体的横截面。

[0019] 图9A至图9C显示了根据本公开技术的实施方案的与生物材料储存相关的数据。

[0020] 发明详述

[0021] 本技术包括用于运输生物材料的装置和方法。在实施方案中,例如,如图1所示,生物运输装置100包括外壳102、隔热组装体200、冷源组装体300,以及用于接触生物材料的一个或多个容器400 500 600。生物运输装置可用于运输生物材料,如细胞、组织和器官。生物材料在运输期间可以冷藏保存,并在延长的时间段内被动保持在目标温度下。目标温度可以为8°C至-40°C,并且更具体地可以为0°C至-15°C的零下范围(即0°C>目标温度>-15°C)。延长的时间段可为至少4小时,且多达10天或更多天,或者其间的任何持续时间。通过使用诸如相变材料(PCM)的冷源并结合诸如真空隔热板(VIP)或气凝胶等隔热材料,可以在较长时间段内维持目标温度。在不改变冷源和不使用动力制冷的情况下,生物材料的温度可以在整个延长时间段内维持在目标温度的预定容差范围内。预定义的耐受性可以基于所使用的冷冻保护剂的类型和/或被运输或储存的生物材料的类型。预定义的容差可以在±0.5°C和±5°C之间。

[0022] 外壳

[0023] 用于运输生物材料的装置可以包括外壳(outer housing),该外壳也可以称为外壳(outer shell)。外壳可以用作装置内部组件的保护罩。图1A和1B显示了包括外壳102的装置100的实施方案。装置100被示出为具有处于闭合构造的外壳102。外壳可以包括下外壳部分104和盖子106。主体102的下外壳部分104限定空腔,其可以被称为第一空腔。如图1B的横截面所示,下外壳部分104的空腔容纳隔热组装体200、冷源组装体300,以及容纳生物材料的多个容器400、500、600、700中的一个,如下面更详细论述的。在实施方案中,隔热层可以一体地形成在下外壳部分104和盖子106内。

[0024] 外壳可以是任何形状。在实施方案中,例如,如图1A和图1B所示,外壳通常是圆柱形的。如所示,下外壳部分限定大致圆柱形的第一空腔,以用于容纳装置的其他组件,包括但不限于:隔热层、冷源和生物材料容器。在实施方案中,盖子可以与下外壳部分一起形成水密和/或气密密封。盖子可以与铰链联接,使得盖子可在打开/装载配置和关闭/密封配置之间枢转。在实施方案中,盖子和/或下外壳部分可包括用于维持密封并防止外壳意外打开的闩锁。

[0025] 为了保护装置的物理完整性并确保生物材料在目标温度下的安全运输,外壳由刚性且在低温,例如生物材料的温度目标下不易变脆的材料制成。另外,外壳包括具有低热导率或高热阻率的材料。可用于构建外壳的合适材料的非限制性实例包括膨胀聚苯乙烯(EPS)和可膨胀聚丙烯(EPP)。

[0026] 在实施方案中,外壳可以包括便于移动或携带的元件,例如:轮子、带子和把手。例如,下外壳部分可以包括在下侧的脚轮上的轮子,并且盖子可以包括围绕周边的把手,以便

允许沿着表面在任何方向上推动装置。外壳可以被认为是“硬壳”，以便在约-40℃至约50℃的温度下抵抗约90至约110kPa的外部压力的变形。

[0027] 隔热组装体

[0028] 如图1B所示,隔热组装体200可位于外壳的第一空腔内。隔热组装体200包括一种或多种具有低热传导的材料。隔热组装体形成第二空腔。在实施方案中,第二空腔可以是圆柱形的。在实施方案中,例如,如图2所示,隔热组装体200包括底部隔热板202、圆柱形隔热侧壁镶板204和隔热盖206,其限定封闭的圆柱形第二空腔。底部隔热板202、圆柱形隔热侧壁镶板204和隔热盖206中的每一个可以包括限定镶板内部容积的气体或液体不可渗透的外层。隔热组装体的镶板组件的内部容积可以是真空的。此外,内部容积可以包含吸收内部容积中的痕量气体以维持真空的吸气剂材料。吸气剂材料的非限制性实例包括物质(例如金属、氧化物等),包括钛、钠、钾、镁、钙、锶、钡、铯-铷合金、钽、锆和稀土元素(例如,钪)中的一种或多种。

[0029] 在实施方案中,隔热组装体的组件可以各自是真空隔热板(VIP)。例如,圆柱形隔热侧壁镶板可以是圆柱形VIP板。VIP可以包括玻璃纤维芯和密封在层压膜外层内的吸附材料。吸附剂和外膜一起维持真空的完整性。VIP的隔热性能的至少一部分是由于内部真空。在真空中,通过传导和对流进行的热传递被抑制。在实施方案中,隔热层包括两层或更多层的VIP镶板。

[0030] 在实施方案中,隔热组装体的每个组件可以包括与每个组件的内部空间流体连通的真空端口。真空端口可连接到真空泵,以用于从每个镶板的内部容积中抽出空气,以限定真空。

[0031] 在实施方案中,隔热组装体的组件在内部容积中包括气凝胶。气凝胶是具有低导热性和极低密度的合成多孔材料,其来源于凝胶,其中凝胶的液体组件被气体取代。可以通过采用超临界干燥以提取凝胶的液体组件,使液体缓慢干燥而不会导致凝胶中的固体基质塌陷来生产气凝胶。气凝胶的优势在于它们实现了低热传递率并且在进行真空时不会失去强度。在实施方案中,气凝胶选自但不限于二氧化硅气凝胶、氧化铝气凝胶、氧化锆气凝胶、碳气凝胶、硼气凝胶、钨气凝胶、二氧化钛气凝胶、由间苯二酚与甲醛的溶胶-凝胶聚合制成的气凝胶,以及三聚氰胺与甲醛的溶胶-凝胶聚合制成的气凝胶。在实施方案中,气凝胶设置在金属化聚乙烯层内。

[0032] 冷源组装体

[0033] 如图1C的横截面所示,冷源组装体300位于隔热组装体200和保持生物材料的一个或多个容器400之间。冷源组装体从环境和生物材料吸收热能以便将生物材料维持在目标温度下。在实施方案中,冷源组装体300包括多个镶板。组装镶板以限定中空空腔来接纳包含生物材料的一个或多个容器。在实施方案中,冷源组装体镶板的组装形状可以是例如圆柱体、多棱柱体(例如立方体、矩形棱柱体、五棱柱体、六棱柱体、八棱柱体)或球体。在实施方案中,冷源组装体的镶板可以各自限定冷源组装体的内腔的子部分。例如,圆柱形冷源组装体可以由两个镶板组成,每个镶板都是圆柱形的侧半部,并且每个镶板都限定圆柱形内腔的半圆柱形子部分(即弯曲的侧壁、半圆形顶部和半圆形底部)。此外,例如,圆柱形冷源组装体可以包括两个或更多个镶板,每个镶板是圆柱形组装体的纵向部分,并且每个镶板限定由纵向堆叠的圆柱形镶板限定的较长圆柱形内腔的圆柱形子部分。纵向部分可以是相

对于彼此的任何相对纵向长度,例如,两个圆柱形镶板可以各自是冷源组装体纵向长度的一半。在包括多边形棱柱形冷源组装体的实施方案中,冷源组装体的镶板可以包括多边形形状的底部镶板和顶部镶板,以及与多边形的边数相对应的多个矩形侧镶板。

[0034] 在一实施方案中,例如,如图3A和图3B所示,冷源组装体300的多个镶板包括底部镶板302、多个弯曲的侧壁镶板304和顶盖镶板306。在实施方案中,例如,如图3A和图3B所示,冷源组装体的镶板可被组装以限定整体中空圆柱形冷源容器,其中镶板的一个子集,且如所示,弯曲的侧壁镶板304限定中空圆柱体的径向侧。如图1C的横截面所示,冷源组装体的中空中心容纳保持生物材料的容器,例如容器400、500、600和700。

[0035] 在实施方案中,冷源组装体的镶板可以包括用于将相邻镶板保持在组配置中的特征,例如沿相邻镶板的相邻边缘/面的互锁凸片和对应的凹槽。例如,如图3A和图3B所示,冷源组装体的镶板包括具有榫槽特征308的周边,当处于组配置时,榫槽特征308与冷源组装体的相邻镶板形成榫槽接合。互锁凸片和相应的凹槽,例如榫槽接合,具有多种优点,包括镶板的自对准、改进的结构完整性和减少镶板之间的空间,这些空间会不希望地允许空气流入到用于容纳生物材料容器的冷源组装体的中空的中心腔中。在实施方案中,互锁凸片和对应的凹槽限定包含PCM的镶板的内部容积的部分,这将在下面更详细地讨论。

[0036] 为了组装冷源组装体,镶板可以组装在隔热组装体的第二空腔的外部 and/或隔热组装体的第二空腔的内部。例如,与图3A和图3B的冷源组装体有关,底部镶板可以放置在隔热组装体的第二空腔的底部。然后,将第一侧壁镶板垂直放置在隔热组装体的第二空腔内,并与底部镶板的相应榫槽特征相配合。然后将第二侧壁镶板垂直放置在隔热组装体的空间内,并与底部镶板和已安装的侧壁镶板的相应榫槽特征相配合。对每个侧壁镶板重复该步骤,从而形成顶部开口的冷源亚组装体,其中中空中心从上方开口。然后可以将包含生物材料的容器放置在亚组装体内,并且可以将冷源组装体的顶部镶板放置在亚组装体的顶部,并与每个侧壁镶板的榫槽特征相配合。在这种配置中,容器的所有侧面都被冷源镶板包围。在实施方案中,可以在将冷源组装体放置在隔热组装体内之前围绕容器组装冷源组装体。例如,包括两个镶板的冷源组装体,每个镶板限定圆柱体的侧半部,可以放置在一个或多个包含生物材料的容器周围,并且两个冷源镶板的圆柱形组装体和包含生物材料的容器可以与隔热组装体一起放置。

[0037] 包含生物材料的容器的尺寸和形状可以与冷源组装体的第三空腔基本上相同,例如,如图1C的横截面视图所示。此外,冷源组装体的尺寸和形状可以与隔热组装体的第二空腔基本相同。隔热组装体、冷源组装体和容器的紧密嵌套提供了防止生物材料在运输过程中移动以及防止环境空气占据空隙和增加生物材料温度的优点。另外,隔热组装体通过直接接触冷源组装体的镶板的外表面提供了对冷源组装体的结构支撑。在实施方案中,在冷源组装体的盖子镶板位于其他冷源镶板的亚组装体上后,可用隔热组装体的圆柱形侧壁封闭隔热组装体的盖子镶板,并且可以用下外壳部分封闭外壳的盖子,以便充分密封装置内的生物材料。

[0038] 冷源组装体的每个镶板可以包括限定一个或多个连接和/或分离的内部空间的外壳。例如,限定冷源组装体的侧壁的镶板可以具有单独的上部和下部内部空间。冷源组装体的每个镶板的内部空间可以包含能够吸收热量的材料,如相变材料或低温材料。相变材料(PCM)是具有高熔化热的物质,并且在特定温度下熔化时,由于熔化热高,其在熔化过程中

会吸收大量热能。相反,在特定温度下固化后,PCM会释放大量热能。PCM从固体变为液体或从液体变为固体的特定温度是特定PCM的特性。在实施方案中,选择PCM以使生物材料运输的目标温度和PCM从固体变为液体的特定温度一致。例如,如果要在约-5℃的温度下储存和/或运输生物材料,则选择在约-5℃的温度下熔化或固化的PCM。进一步例如,如果要在约-20℃的温度下储存和/或运输生物材料,则选择在约-20℃的温度下熔化或固化的PCM。在实施方案中,可通过选择PCM材料或PCM材料的组合来实现任何目标温度,其导致在所需温度下熔化或固化。另外,在冷源组装体的镶板中使用的PCM的体积/质量基于诸如将生物材料维持在目标温度下的期望时间长度、生物材料的数量、质量或尺寸、隔热层的导热性能和预期的工作环境条件等因素的考虑。

[0039] 如本文所用,一些PCM可归类为“零下PCM”,其是具有低于但不包括0℃的熔化和/或固化温度的PCM。此外,如本文所用,一些PCM可归类为“非零下PCM”,它们是具有高于并包括0℃的熔化和/或固化温度的PCM(例如水/冰和甘油)。PCM的非限制性实例包括石蜡、氯化锂、正十四烷、1-癸醇、正十五烷、氯乙酸-邻甲酚低共熔物、十四烷基苯、十水合铬酸钠、正辛酸、氯乙酸-苯酚低共熔物、乙酸、37%NaSO₄、17%NaCl和46%H₂O的盐混合物、1-十八碳烯、甘油、正十六烷、聚乙二醇600、水与四氢呋喃和硫化氢的双包合物、氯化锂乙醇化物、正十七烷、硝酸铜六水合物、乳酸、硝酸锰六水合物、正十八烷、棕榈酸甲酯、3-甲基戊烷、正磷酸半水合物、硝酸锂三水合物、氯化钙六水合物、镓、硫酸钠十水合物、乙酰丙酸和正二十烷。

[0040] 在实施方案中,在使用之前,冷源镶板中的PCM通过将镶板冷却到低于所选PCM的凝固温度的温度来充能。例如,通过将含有PCM的冷源镶板置于冷藏室(例如冷冻机)中来完成充能。在实施方案中,例如,如图3A和图3B所示,冷源组装体的底部镶板和顶部镶板在冷冻空间中可以是平坦的并且空间有效。侧壁镶板可成形为中空管的径向部分。这种形状具有的优点在于可以以各种配置堆叠,以便比单件中空管占用更少的冷冻空间。例如,可以堆叠侧壁镶板,使得一个侧壁镶板的外面的弯曲表面朝向第二侧壁镶板的内面弯曲表面。在实施方案中,一个侧壁镶板外面的弯曲表面接触第二侧壁镶板内面弯曲表面。另外地例如,可以类似冷冻机空间中的屋顶瓦一样堆叠侧壁镶板。

[0041] 在实施方案中,冷源镶板的PCM可以通过用制冷剂(例如,冷气体)填充布置在PCM内的冷却线圈来充能。此外,在实施方案中,PCM可以使用低温材料充能。合适的低温材料的非限制性实例包括固体二氧化碳、压缩气体和液氮。当使用低温材料时,可以将低温材料放置在例如一个或多个切口内,这些切口置于含有PCM的冷源镶板中以用于接收低温材料的目的。

[0042] 在实施方案中,可以通过混合两种组分来激活PCM,所述两种成分各自储存在冷源组装体的每个镶板内的单独隔室中,它们利用吸热反应进行反应。

[0043] 在实施方案中,在置于装置中时对PCM充能。在实施方案中,在对PCM充能之后将PCM放入装置的其它组件(例如,外壳和隔热组装体)中。在实施方案中,使用低温材料对装置内的PCM充能。

[0044] 选择特定的PCM、PCM的体积/质量和隔热组装体的导热性能,以在所需的时间长度内使装置将生物材料维持在目标温度下。

[0045] 在实施方案中,PCM可以永久地密封在冷源组装体的每个镶板中,或者PCM可以可

逆地插入冷源组装体的每个镶板中,例如利用镶板壁的外表面上的阀门或端口。

[0046] 图3C显示了冷源组装体的另一实施方案。如图所示,主体镶板比图3A和图3B的冷源组装体更薄。主体镶板的厚度可以确定内部体积,并且可以基于在目标持续时间内达到目标温度所需的PCM的体积来选择厚度。

[0047] 图3D显示了冷源组装体300的底部镶板302的实施方案。底部镶板包括上部310和下部312,上部310具有容纳第一磁性接线耦合器314的上部凹槽311,下部312具有容纳第二磁性接线耦合器316的下部凹槽313。耦合器通过从每个耦合器延伸到底部镶板周边的导线连接,以便减少两个耦合器之间的热桥。上侧的磁耦合与放置在冷源组装体内的容器上的互补耦合器接合,如下文将更详细描述。下侧的磁耦合与隔热组装体上的互补耦合器接合。

[0048] 容器

[0049] 在实施方案中,一个或多个保持生物材料的容器被放置在冷源组装体的空的空间内,例如,如图1C所示,一个或多个容器可以特定用于被运输的生物材料的类型。例如,一个或多个容器可以特定用于运输细胞、组织和/或器官。例如,图4A至图4N显示了用于运送细胞和组织样本的容器的不同视图。如图4A的分解图所示,容器400包括主体部分402、盖子404、用于生物材料样品的小瓶406和小瓶卸载组装体410的组件408。主体部分402限定将小瓶406放置在主体部分402内的圆柱形开口,如图4B的横截面所示。主体部分可以是铝或另一种高导热材料,如另一种金属,以便从生物材料传递热量以被冷源组装体吸收,以便维持在目标温度。盖子404可以密封到主体部分402,如图4C和图4D所示。小瓶卸载组装体410可用于将小瓶406拉出主体部分402,如图4E和图4F所示。图4G至图4I显示了主体部分402的视图。图4J显示了小瓶卸载组装体410的另一实施方案,并且图4K至图4N显示了图4J的卸载组装体的卸载小瓶。

[0050] 出于处理目的,在实施方案中,保持生物材料的容器可以是内部容器并且可以放置在外部容器500内,例如,如图5A至图5C所示。外部容器可以包括允许用户容易地处理和打开外部容器的特征,例如肋条。

[0051] 图5D至图5F显示了类似于图5A至图5C所示的外部容器500的外部容器500-1的实施方案的实施方案。外部容器500-1包括主体部分502、盖子504和用于密封盖子的压缩夹508。外部容器500-1包括可折叠的把手512,该把手512可旋转地联接到盖子504,以用于操纵外部容器500-1。在实施方案中,外部容器,例如500和500-1包括凹槽以接收对准磁体,以用于与冷源组装体接合。

[0052] 在实施方案中,例如,如图6A至图6D所示,用于运送器官的容器可以放置在一个或多个放置在冷源组装体内的外部容器内。要运输的器官的实例包括但不限于心脏、肾脏、胰腺、肝脏、肠和肺。如图6D的分解图所示,容器600包括主体部分602、盖子604、密封环606和用于密封盖子的压缩夹608。容器的体积可以在约200mL至约2,000mL之间。不同尺寸的主体部分602可以联接到密封环606,以实现具有相同封闭机构的不同体积的容器。在实施方案中,密封环606可以利用粘合剂、螺纹、压配合或夹子联接到主体部分602。如图6A至图6C所示,盖子604包括第一盖610和第二盖612,这些盖可分别用于向容器填充流体,例如冷冻保护剂,以及用于排出气泡。

[0053] 图6E和6F显示了用于运送器官的容器600-1的实施方案,其类似于图6A至图6D所

示的容器600。容器600-1还包括主体部分602、盖子604、密封环606和用于密封盖子的压缩夹608。容器600-1的盖子包括单个帽611,以用于向容器填充流体,例如冷冻保护剂,并用于排出气泡。容器600-1还包括可折叠的把手612,该把手612可旋转地联接到盖子604,以用于操纵容器600-1。容器600-1的主体部分602限定凹槽614,其尺寸适于容纳传感器的接线,例如耦合到用于确定容器内部温度的主体部分外部的热电偶。

[0054] 密封时保持生物材料的容器的容积是防水的。在使用期间,保持生物材料的容器的容积可包含冷冻保护剂组合物,例如但不限于,如在转让给X-Therma Inc的美国专利9,986,733中所公开的冷冻保护剂组合物,其内容通过引用并入本文中,用于所有目的。冷冻保护剂组合物可用于减少或防止由冰晶形成引起的冷冻损伤。在实施方案中,冷冻保护剂组合物保存生物材料的时间量比生物材料不暴露于降低的温度时长。在实施方案中,使用例如美国专利第9,986,733号中公开的冷冻保护剂组合物,将生物样品储存在0℃至-15℃之间是有利的,以避免冰形成及因此的冰相变。此外,在实施方案中,有利的是在包括甚至更低温度范围,例如0℃至-40℃储存生物样品,特别是部分冷冻的生物样品,以便提供由于较低温度引起的进一步的代谢保护。

[0055] 器官托盘

[0056] 在实施方案中,可以使用用于支撑和限制器官在用于运送器官的容器内的运动的器官托盘。器官托盘可以包括一个或多个镶板,其例如通过铰链、扣环和/或整体形成夹子连接在一起,以便限定放置器官的内腔。器官托盘的一个或多个镶板可以包括用于允许冷冻保护剂围绕定位在器官托盘内的器官流动的孔。器官托盘还可以包括从一个或多个镶板延伸的把手,以用于允许从容器中插入和移除器官托盘。图7A至图7C显示了器官托盘700的实施方案。器官托盘700可以定位在容器600内。如图所示,器官托盘700包括底部702和两个侧部704。侧部704可枢转地联接到底部702,后者具有铰链,使得器官托盘可以在如图7A所示的打开配置与图7B中的闭合配置之间转换。器官可以在打开配置中放置到器官托盘中,在关闭配置中运输,并且在打开配置中从器官托盘中移除。底部702和侧部704可各自限定多个狭槽706,这些狭槽706允许冷冻保护剂围绕定位在器官托盘内的器官流动。器官托盘700还包括联接到每个侧部704的把手708。把手可以用于将器官托盘放入/移出容器600。

[0057] 附加特征

[0058] 在实施方案中,装置包括计算机硬件和软件,包括处理器、存储器、内存、用户输入设备和传感器,其配置为感测、检测、记录、传输(例如,到远程服务器(例如但不限于云服务器)、移动设备、台式计算机或它们的组合),和/或报告参数的值,如温度、湿度、位置、运动、时间、盖子的打开。在实施方案中,装置包括以下各项中的一项或多项:温度传感器、外部温度传感器、湿度传感器、运动传感器、全球定位系统(GPS)天线、蜂窝网络和/或Wi-Fi天线、盖子打开传感器、数字显示器、键盘、声音报警装置、内存存储单元和电源(例如,电池和/或可连接到外部电源的插座)。系统的任何组件都可以通过有线或无线方式连接,例如RFID、UFID、蓝牙或两者的组合。

[0059] 在实施方案中,装置包括数字显示器,数字显示器可包括但不限于发光二极管(LED)或液晶显示器(LCD)。在实施方案中,数字显示器报告一个或多个参数,该参数选自容器温度、外部温度、容器内的湿度、自生物材料被放置在容器内以来经过的时间、视觉温度和/或湿度警报、在容器内检测到的运动量、自从生物材料最初被放置和/或密封在容器内

以来的开盖事件的数量、开盖事件的时间和/或位置、开盖事件的经过时间和电源(例如电池)电平。另外,这些参数中的一个或多个可以从装置(例如,经由蜂窝或Wi-Fi天线)传输到远程服务器、移动设备和/或台式计算机,例如,以便用户可以使用有关装置和/或生物材料状态(例如,内部容器或生物材料的温度)的实时信息。在实施方案中,事件日志被存储在装置中(例如,在内存存储单元中)和/或远程服务器上,并且随后对用户可用(例如,信息由装置和/或移动设备或台式计算机上的数字显示器报告)。作为非限制性实例,事件日志可以报告装置的位置(例如,GPS坐标)、记录该位置的时间(例如,本地时间)、自从生物材料被放置或密封在装置内以来经过的时间、装置盖打开的位置和/或时间、装置盖打开的时间(例如,本地时间)、开盖事件的经过时间以及容器中检测到的运动量(例如,生物材料所经历的运动量)。

[0060] 图8显示了组装体的一部分,显示了冷源基板302、外部容器500和容器600之间的一系列磁耦合801。每个耦合801的磁体将接线802的电触点保持在一起,以便将传感器803,例如热电偶电连接到处理器。如图所示,传感器定位在容器600上的中间高度处,以便靠近容器内的器官。磁耦合是有利的,因为组装体的用户不必直接与接线接合,以便连接温度传感器,而是嵌套组件的组装体将自动将传感器连接到电子设备。

[0061] 数据

[0062] 图9A至图9C显示了对应于使用以上讨论的生物运输装置100的组件的数据。作为背景,器官目前在塑料袋中于装满冰,即冷冻水的冷却器中运输。穿过塑料袋的器官可能基本上直接接触冰,导致冻结,然后冰损坏,这是有害的。

[0063] 第一个实例结果涉及在-5℃下使用以上讨论的生物运输装置100的组件成功保存鼠心脏。使用雄性C57BL/6小鼠在同基因供体/受体组合中进行异位心脏移植。研究了三组:第1组(基线对照组);无缺血作为基线对照;第2组(实验组);使用冷冻保护剂(例如,如第9,986,773号美国专利中所述),利用以上讨论的生物运输装置,在-5℃下储存24小时的心脏,以及第3组(对照组);于4℃下在HTK溶液中储存24小时的心脏。在没有机器灌注或氧合的情况下进行静态储存。通过每日触诊评估移植后功能移植物评估。在术后第3天和术后第30天,通过组织学、免疫组织化学和基因表达评估移植物活力和组织完整性。结果表明,所有实验组心脏移植物在术后第30天重新获得正常的心跳和窦性心律,并在研究终点存活。对照组移植物没有重新获得任何心跳。因此,包括使用冷冻保护剂的上面讨论的生物运输装置100的组件被证明可以防止在高零下温度下的冰损伤,使生物材料维持在稳定环境中,并且能够成功保存和移植鼠心脏移植物,远远超过常规静态冷藏的临界缺血时间。

[0064] 图9A显示了上文讨论的生物运输装置100在8天的过程中的内部温度。如图9A所示,TF-1细胞在一致的-16℃下保存超过7天的延长时间段。TF-1是来源于人红白血病细胞的细胞系,其依赖于GM-CSF和白细胞介素3IL-3。如图9B所示,在第0天(解冻后2小时)和第1天(解冻后24小时)使用alamarBlue测定评估解冻后存活率。细胞存活率,定义为解冻后总活细胞数/冷冻前总细胞数,在解冻2小时后和解冻24小时后超过95%,并且细胞表现出规则的形态,如图9C所示,与新鲜的TF-1细胞相当。

[0065] 如上所述的生物运输装置和使用方法可以用于多种目的。适用于本技术保存、储存和运输的生物样品的非限制性实例包括核酸(例如DNA、RNA)、氨基酸、蛋白质、干细胞生长因子、肽、抗体、脂质和复合结构(例如脂质体)、细胞、细胞组分(例如外泌体)、细胞簇、组

织、组织移植物、来自任何生物界(例如,动物界(包括但不限于人类和家畜)、植物界、真菌界(包括但不限于蘑菇)、原生生物、古菌/古细菌和细菌/真细菌)的部分或全部器官。在实施方案中,本技术可进一步用于类器官、iPSCs、MSCs、HSCs、全骨髓和血小板。此外,在实施方案中,本技术可以应用于食品。在实施方案中,冷冻食品选自冰淇淋、酸奶、海鲜、淡水产品、水果和肉制品。

[0066] 所描述的实施方案的各个方面、实施方案、实施方式或特征可以单独使用或以任何组合使用。特别地,应该理解,在不脱离本发明的精神或范围的情况下,可以组合来自图1A至图9C的概念的各种元素。

[0067] 在描述本发明的上下文中(尤其是在所附权利要求的上下文中)使用术语“一个(a)”和“一种(an)”以及“所述(the)”和类似的指称应解释为涵盖单数和复数,除非本文另有说明或与上下文明显矛盾。除非另有说明,否则术语“包含(comprising)”、“具有(having)”、“包括(including)”和“含有(containing)”将被解释为开放式术语(即,意指“包括但不限于”)。除非本文另有说明,否则本文中数值范围的列举仅旨在用作单独提及落入该范围内的每个单独值或其梯度的速记方法,并且每个单独的值都被并入说明书中,就好像它被单独在本文中列举一样。除非本文另有说明或与上下文明显矛盾,否则本文所述的所有方法都可以以任何合适的顺序执行。本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如,“如(such as)”)的使用仅旨在更好地阐明本发明的实施方案,并且不对本发明的范围构成限制,除非另有声明。说明书中的任何语言都不应被解释为指示任何未要求保护的元素对于本发明的实践是必不可少的。

[0068] 如本文所用,术语“基本上”是指动作、特征、性质、状态、结构、项目或结果的完整或接近完整的范围或程度。例如,“基本上”封闭的对象意味着该对象要么完全封闭,要么几乎完全封闭。在一些情况下,与绝对完整性的确切允许偏差程度可能取决于具体情况。然而,一般而言,完整性的接近程度将具有与获得绝对完成和完全完成相同的总体结果。

[0069] 本文描述了本发明的优选实施方案,包括发明人已知的用于实施本发明的最佳模式。本发明易于进行各种修改和替代构造,并且其某些所示的示例性实施方案在附图中示出并且已经在上面详细描述。在本发明的精神内,在阅读上述描述后,那些优选实施方案的变化对于本领域普通技术人员会变得显而易见。发明人期望熟练的技术人员适当地采用这样的变化,并且发明人打算以不同于本文具体描述的其他方式来实践本发明。因此,应当理解,无意将本发明限制于所公开的一种或多种具体形式,而是相反,本发明包括在适用法律允许的情况下所附权利要求中记载的主题的所有修改和等同物。此外,除非本文另有说明或与上下文明显矛盾,否则本发明包括上述要素的所有可能变化形式的任何组合。为了解释的目的,前面的描述使用了特定的命名法来提供对所描述的实施方案的透彻理解。然而,对于本领域技术人员显而易见的是,不需要特定细节以便实践所描述的实施方案。因此,为了说明和描述的目的,呈现特定实施方案的前述描述。它们不旨在穷举或将所描述的实施方案限制为所公开的精确形式。对于本领域普通技术人员将显而易见的是,鉴于上述教导,许多修改和变化是可能的。

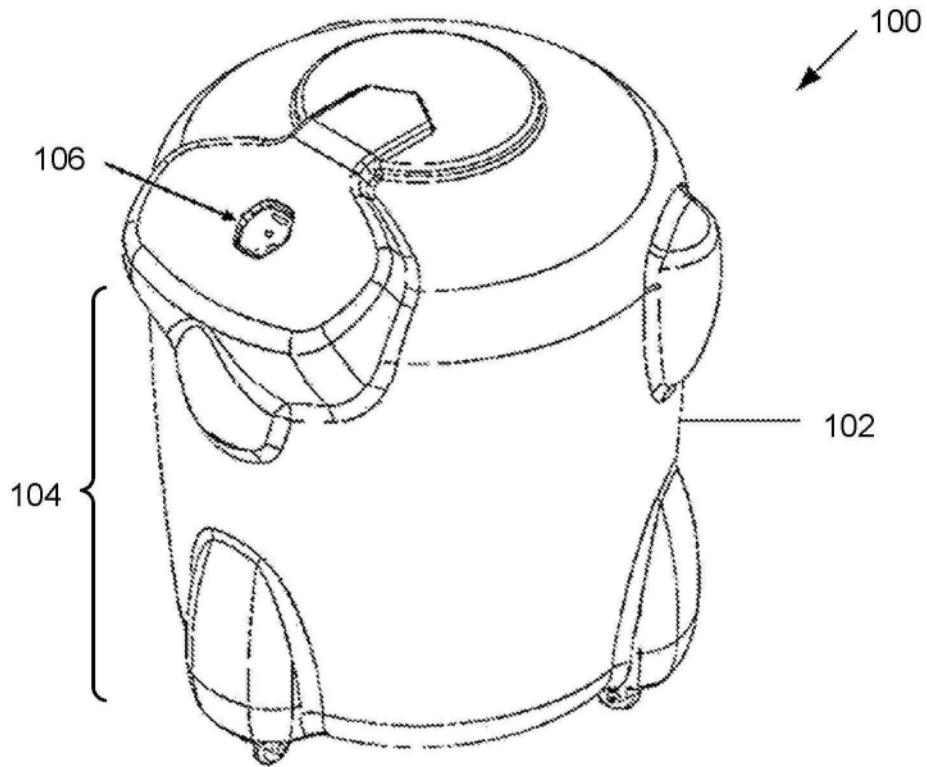


图1A

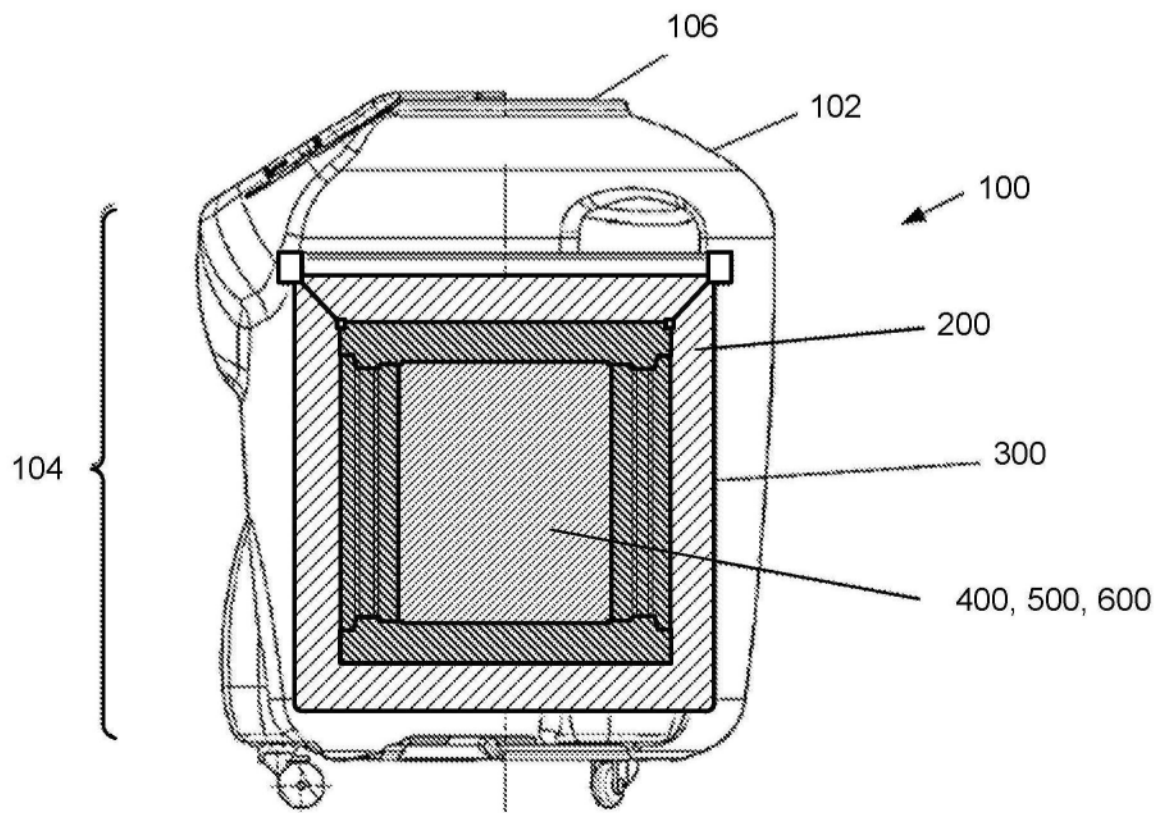


图1B

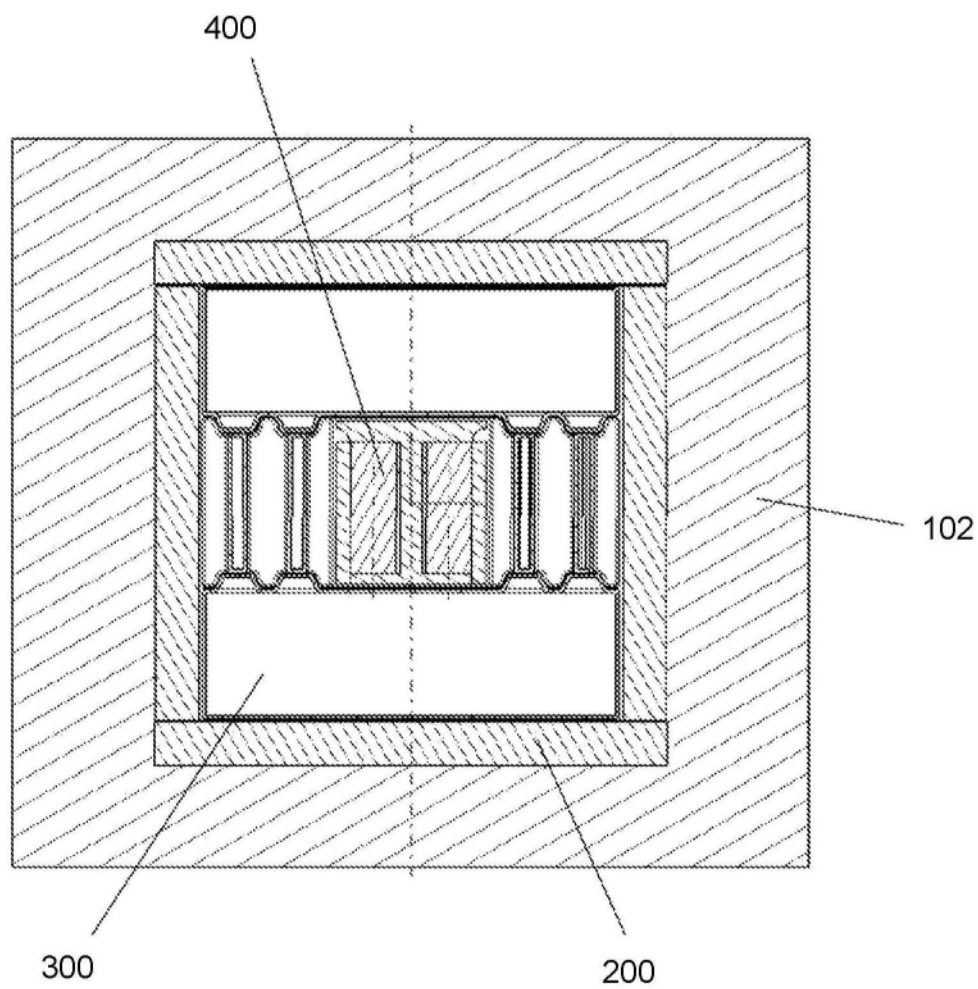


图1C

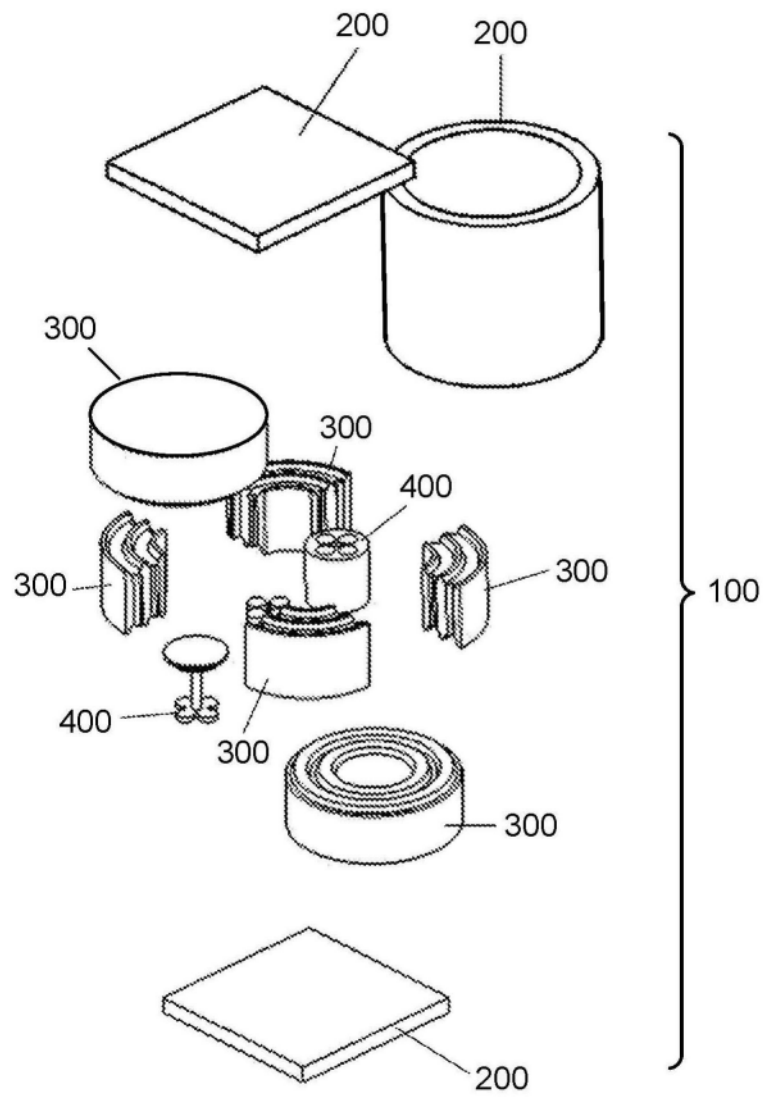


图1D

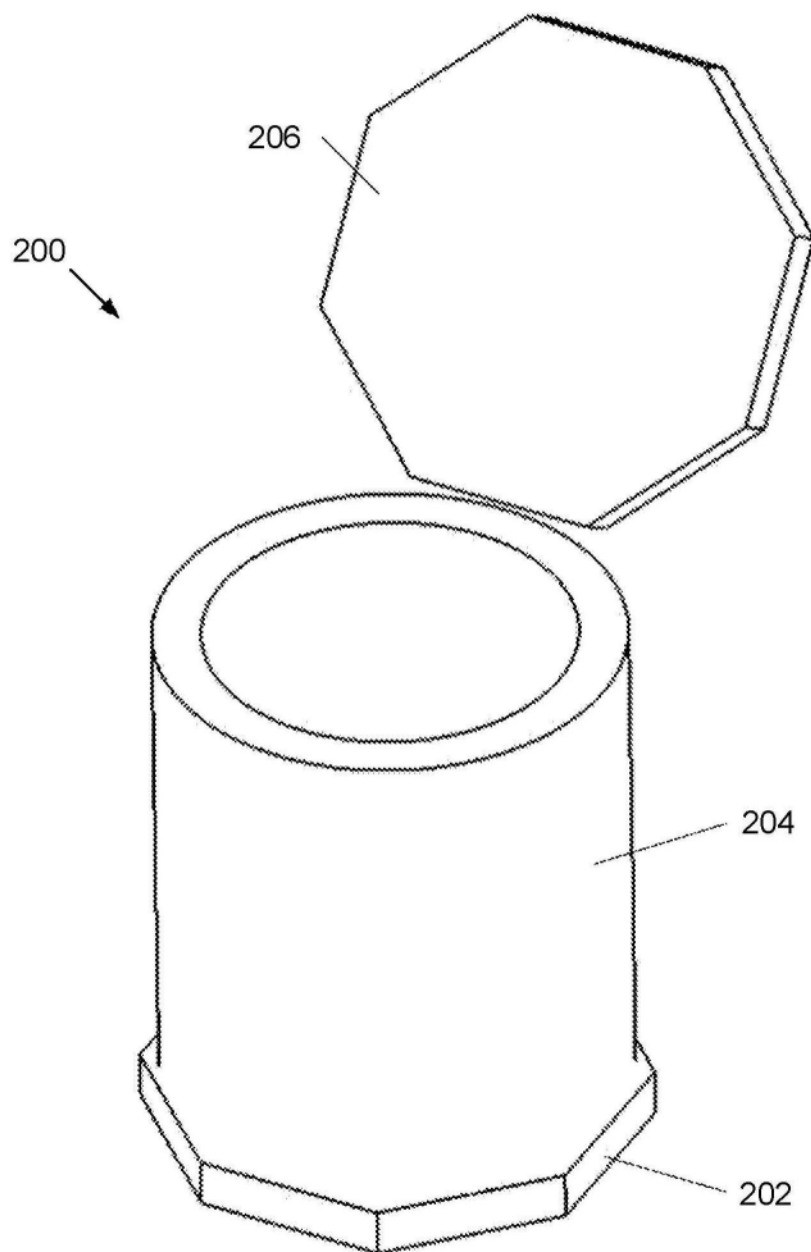


图2

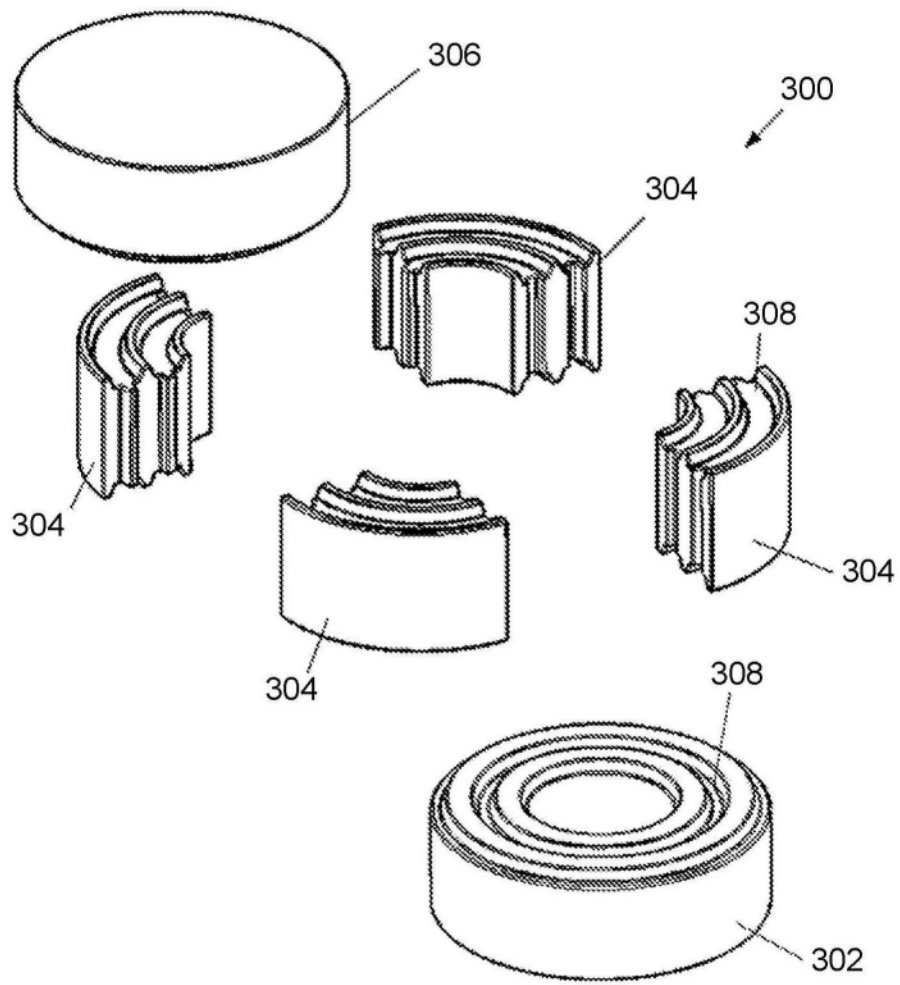


图3A

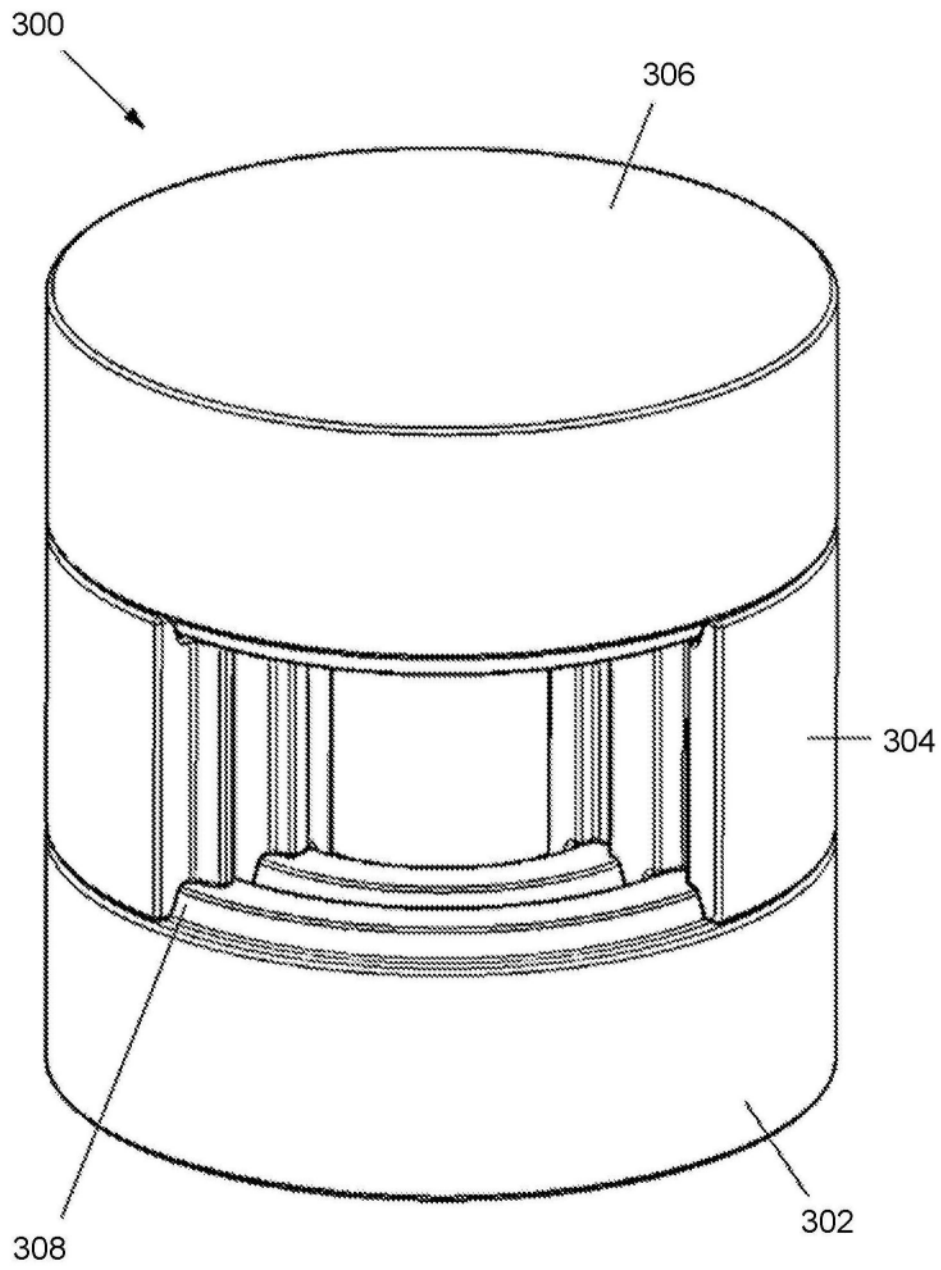


图3B

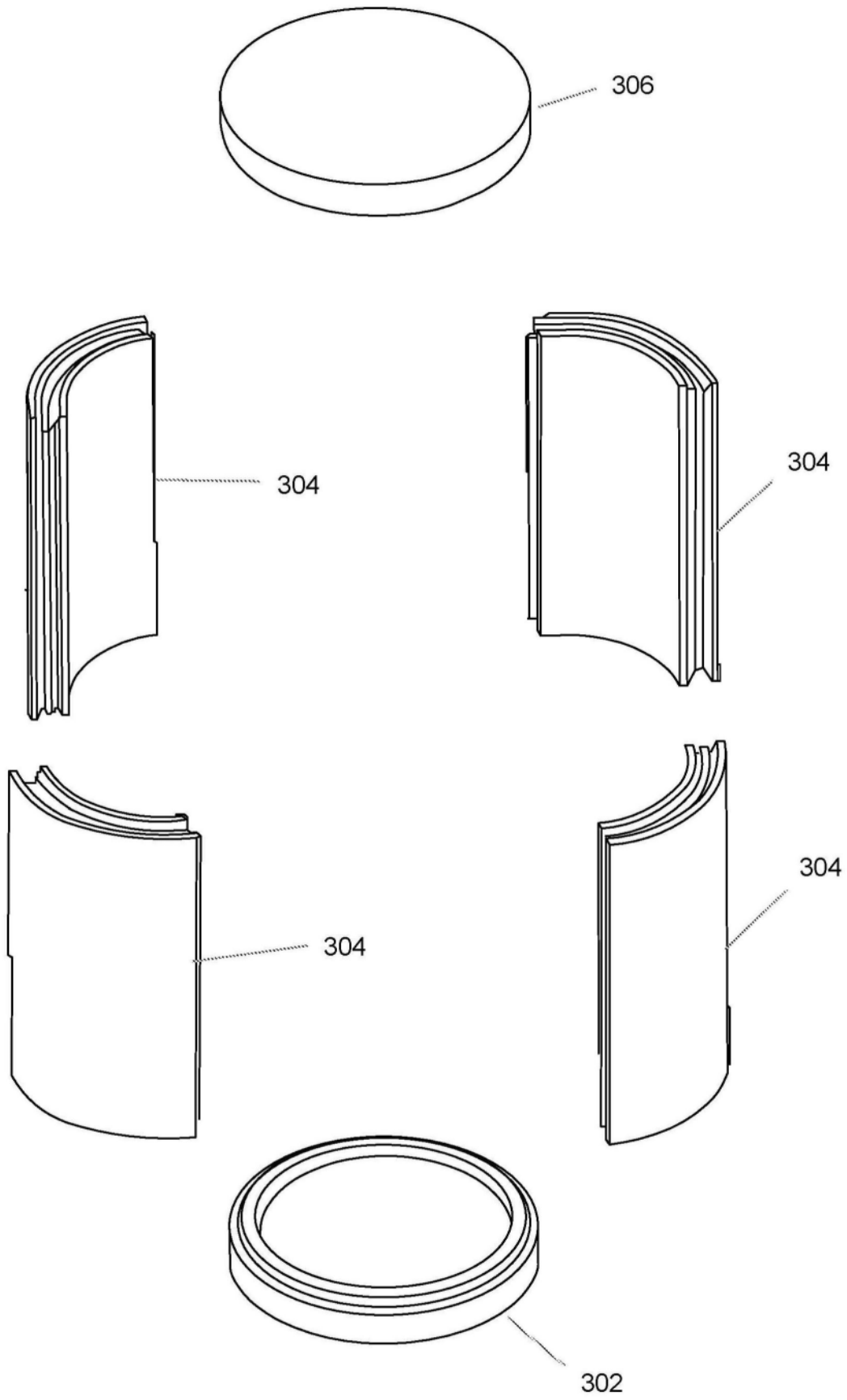


图3C

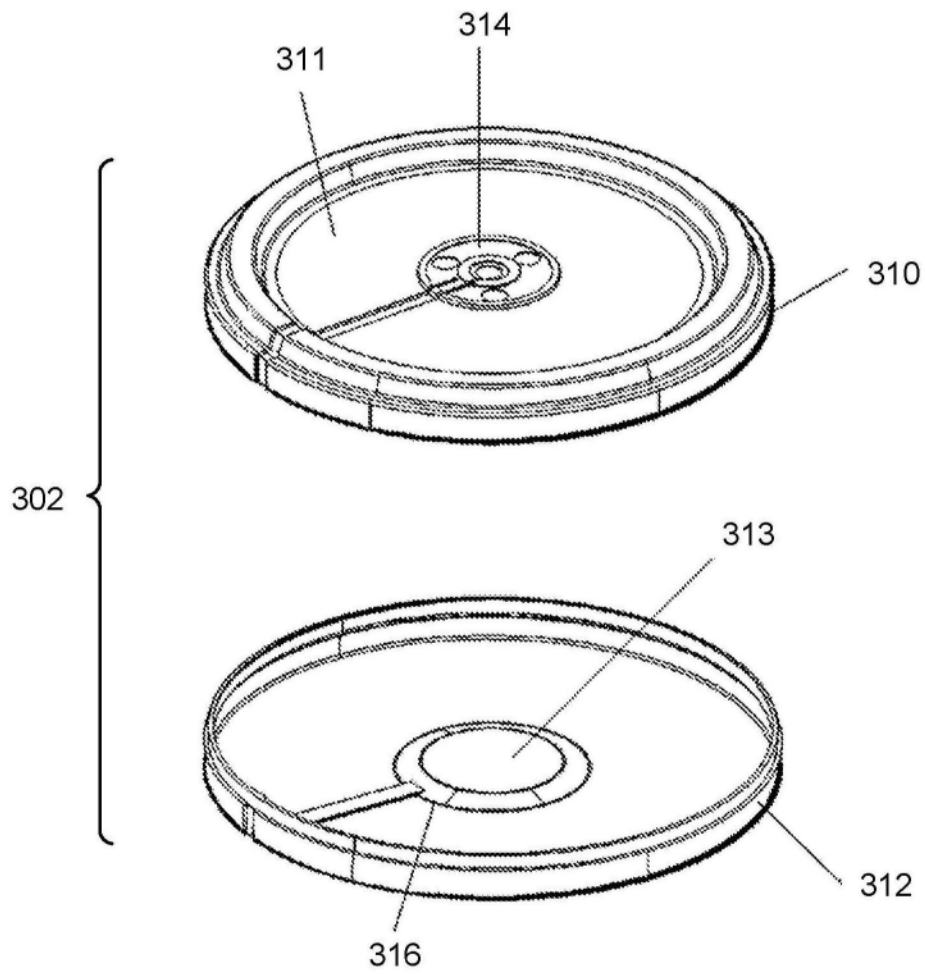


图3D

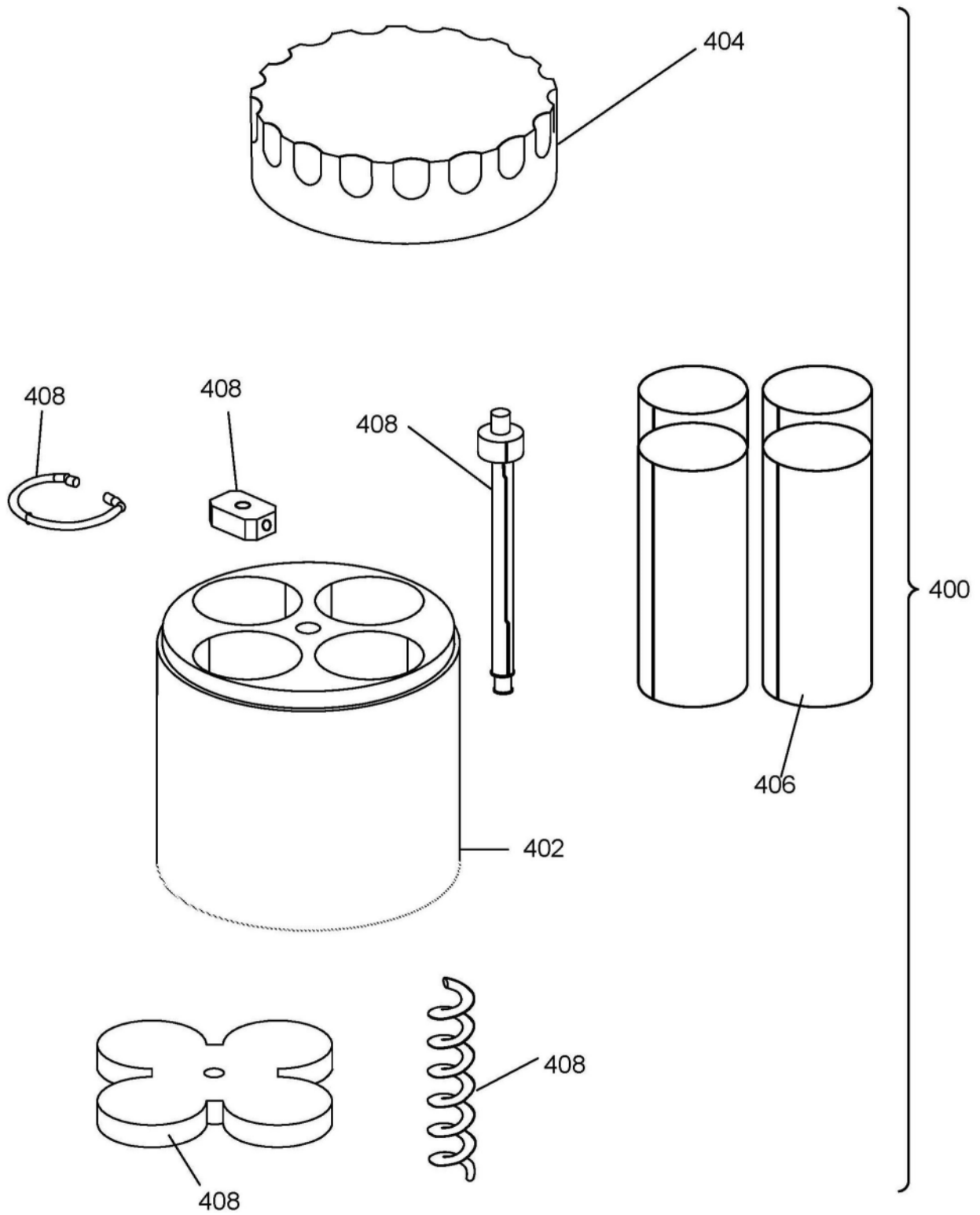


图4A

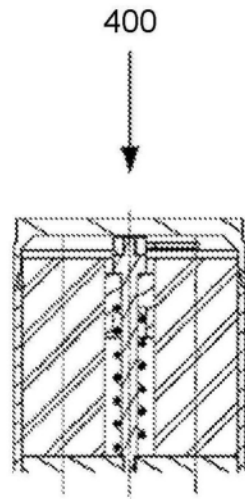


图4B

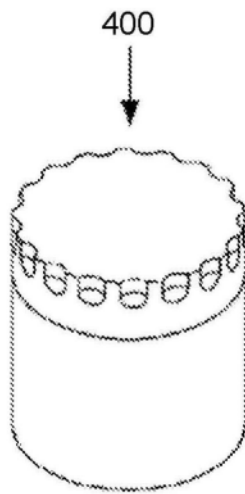


图4C

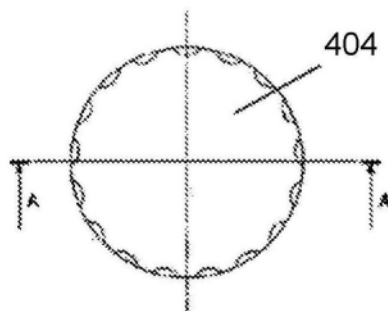


图4D

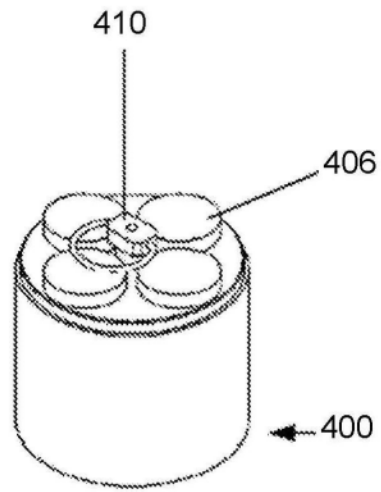


图4E

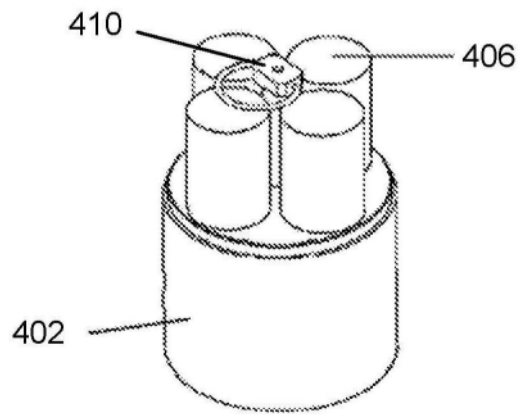


图4F

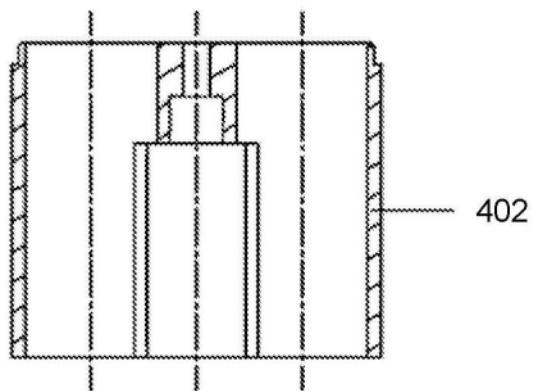


图4G

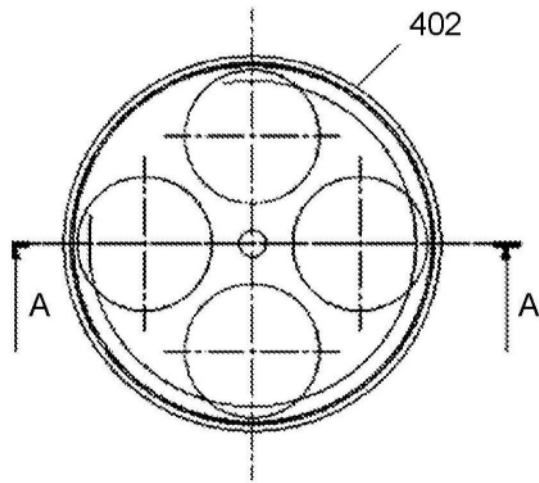


图4H

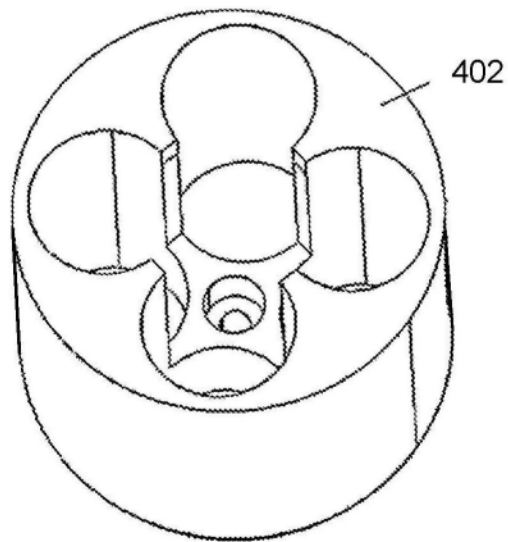


图4I

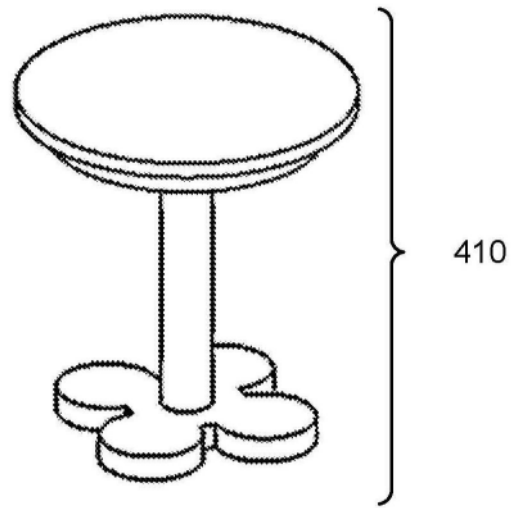


图4J



图4K

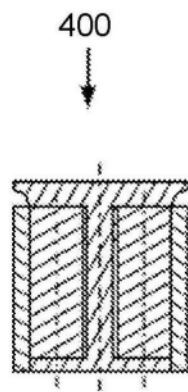


图4L

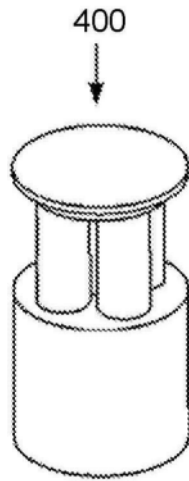


图4M

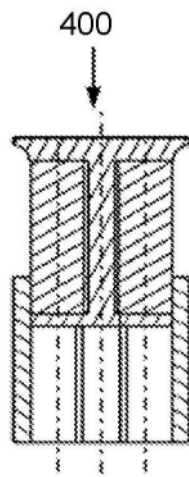
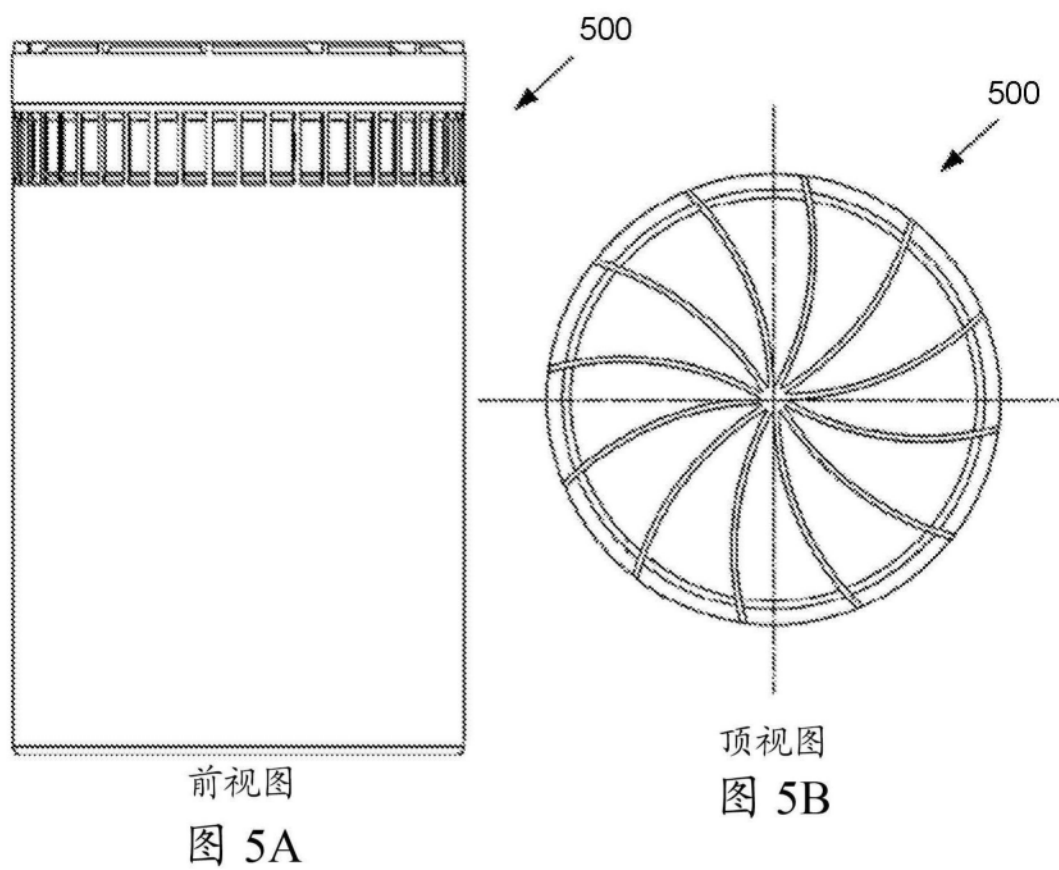


图4N



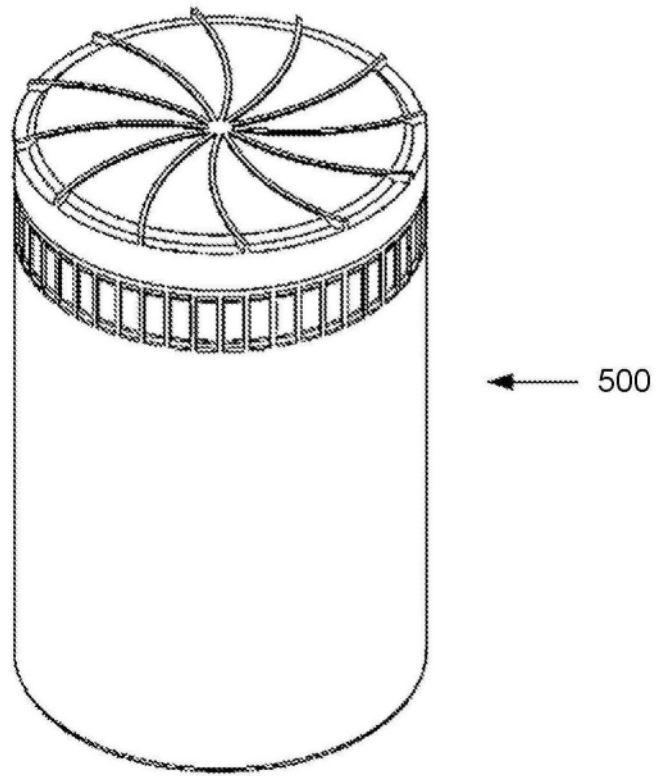


图5C

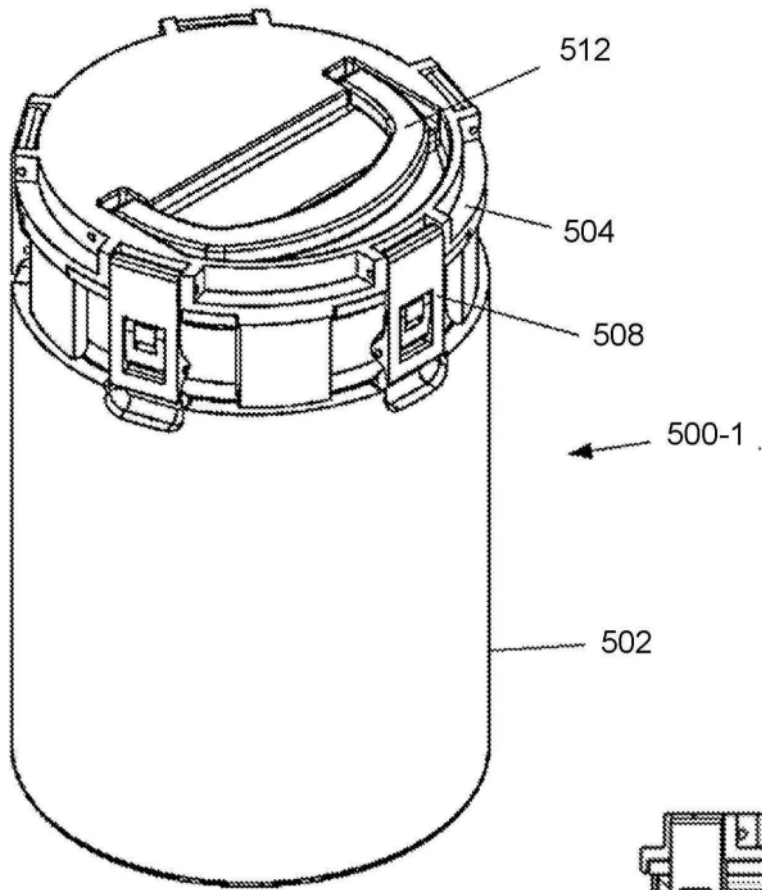


图 5D

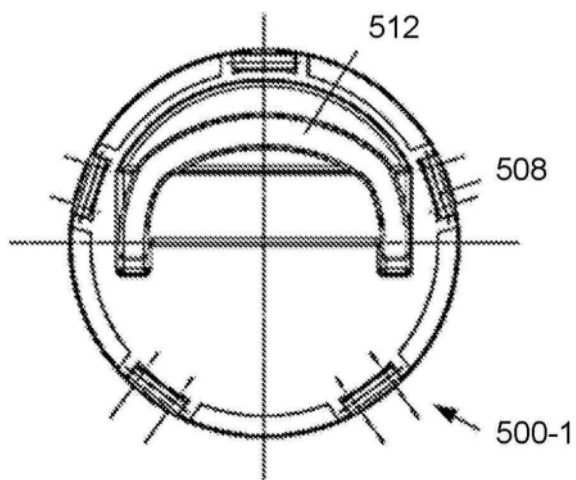


图 5F

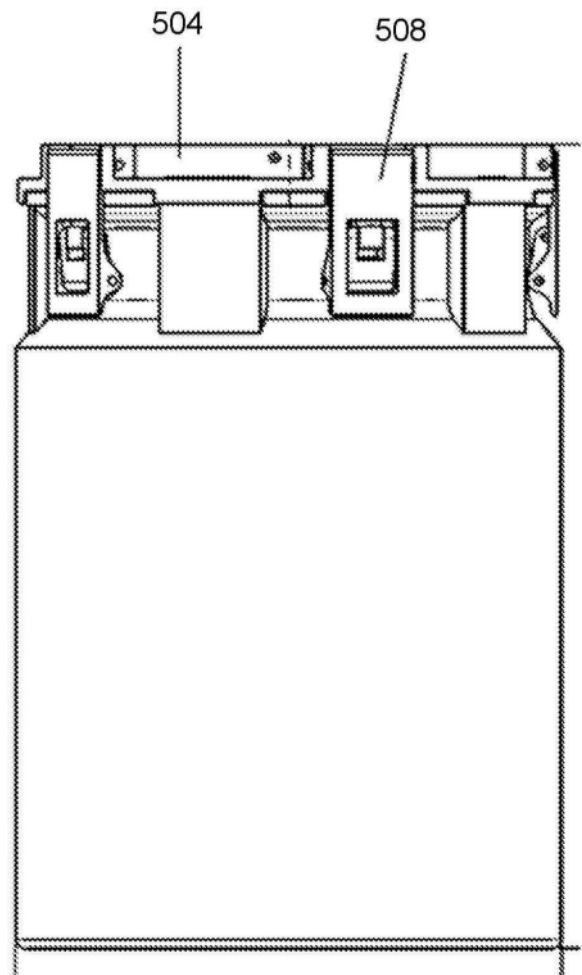


图 5E

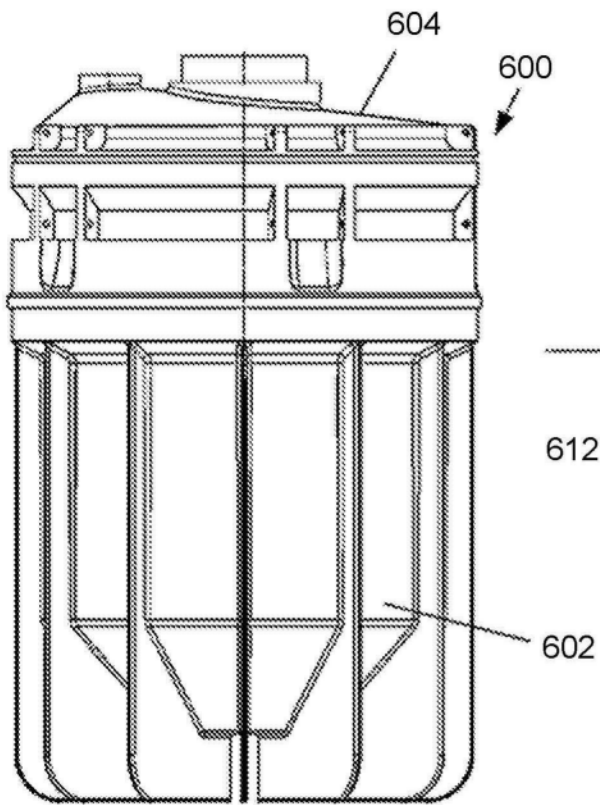


图 6A

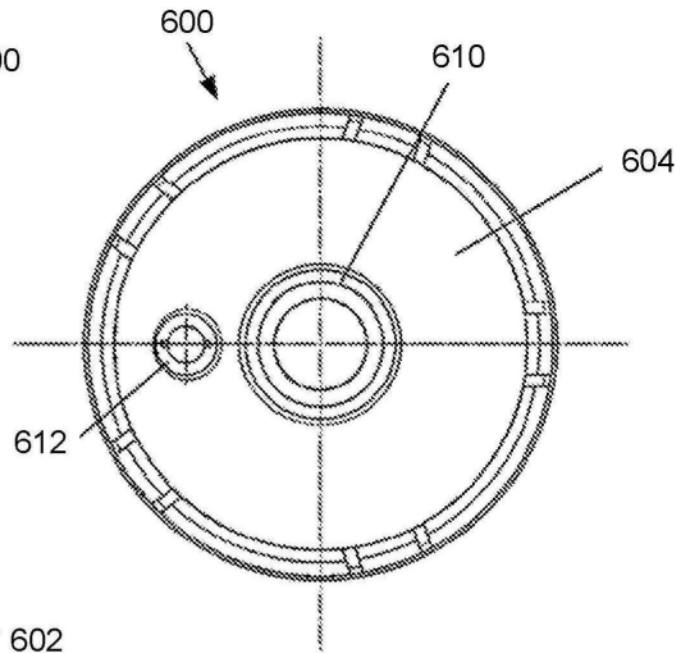


图 6B

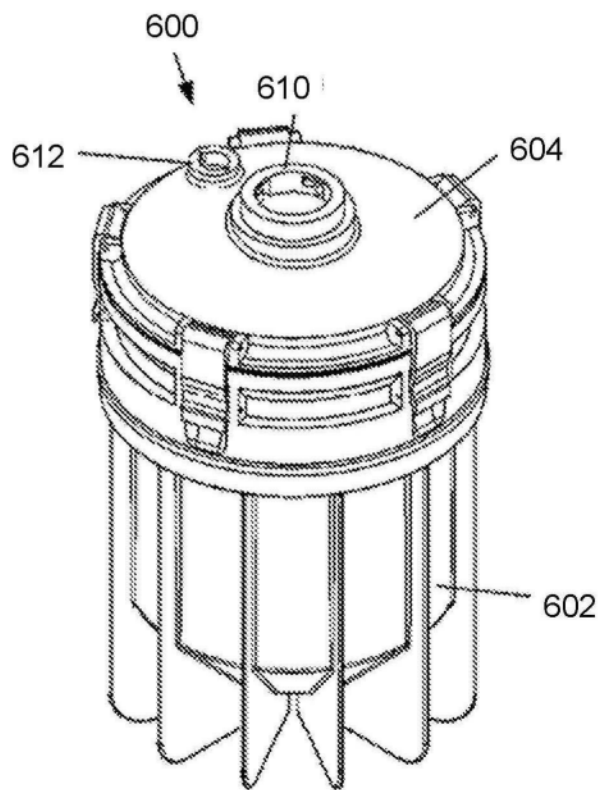


图 6C

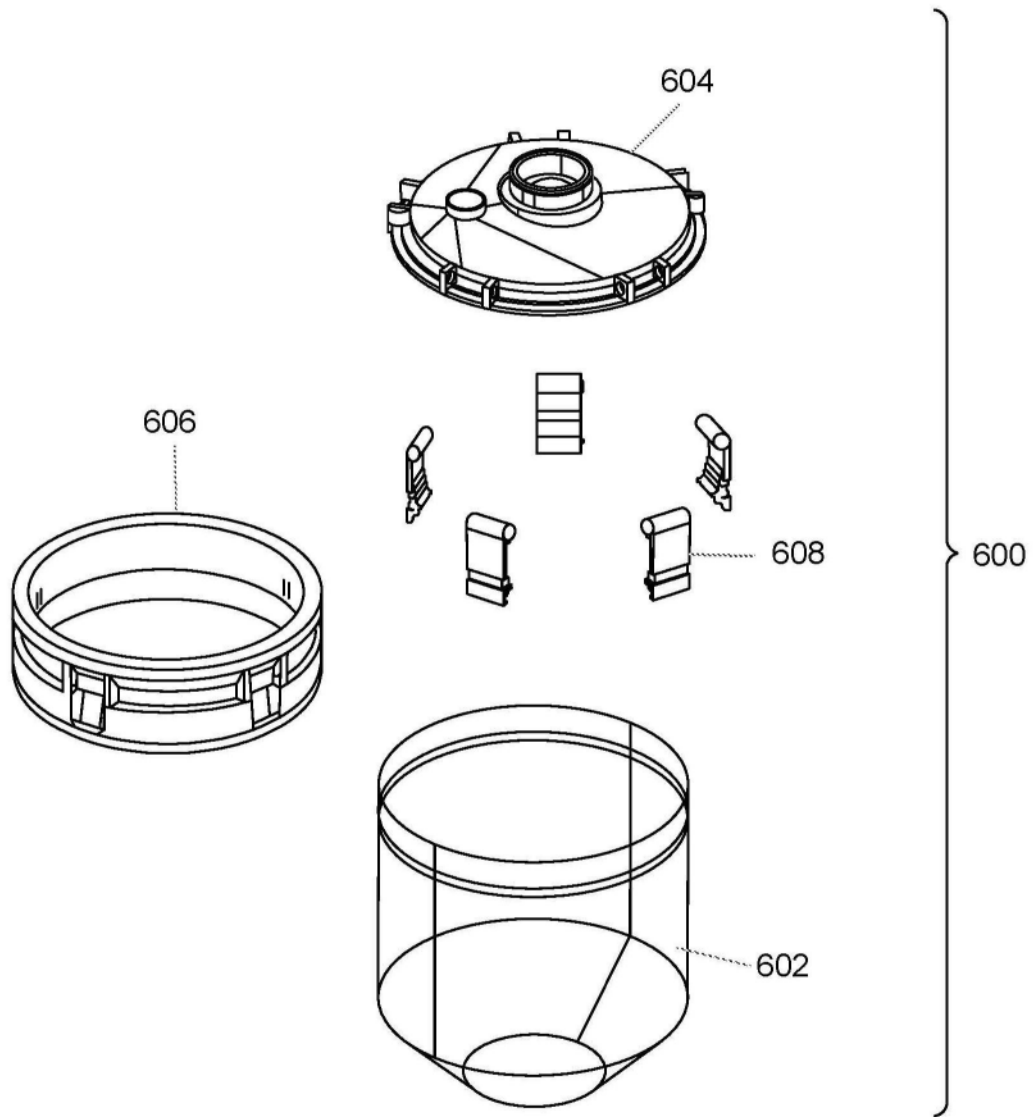


图6D

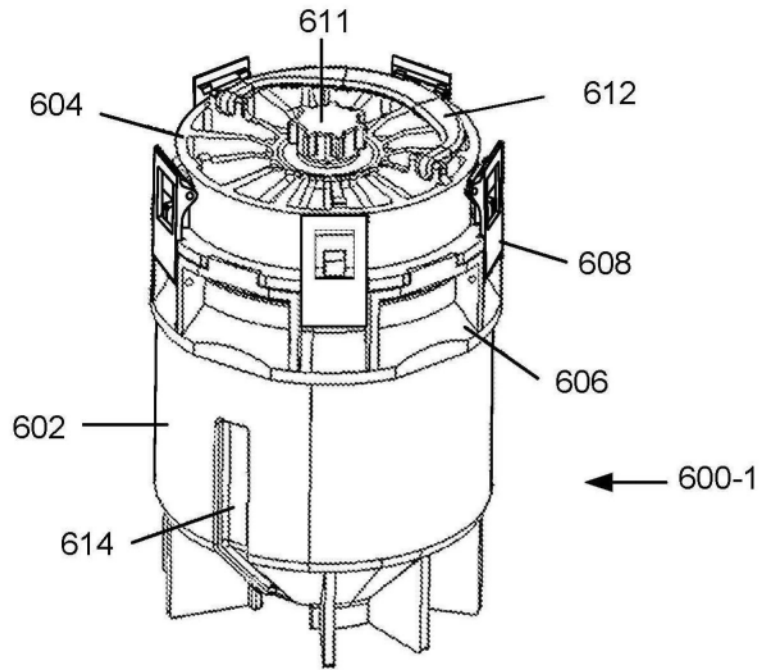


图6E

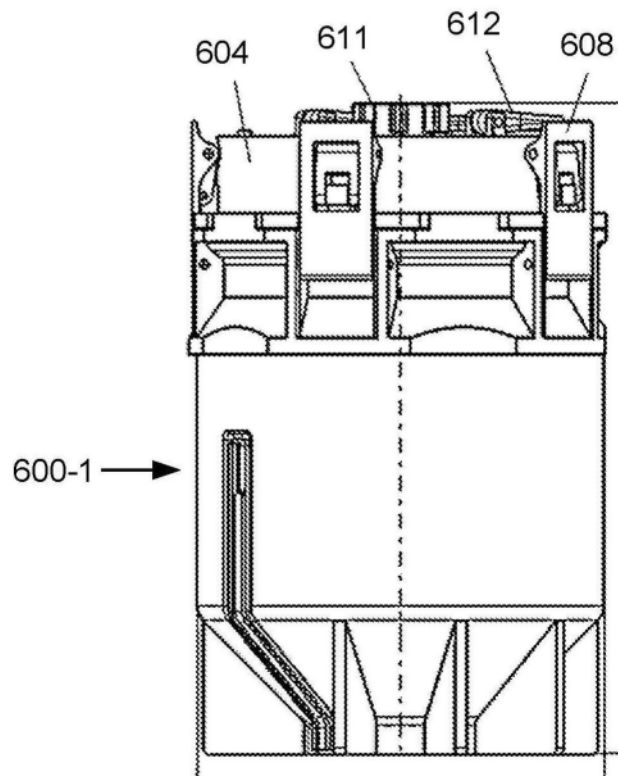


图6F

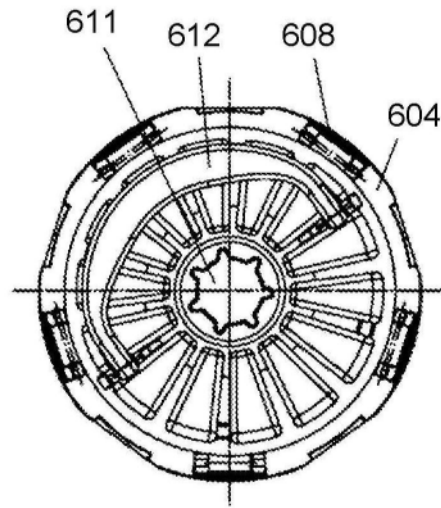


图6G

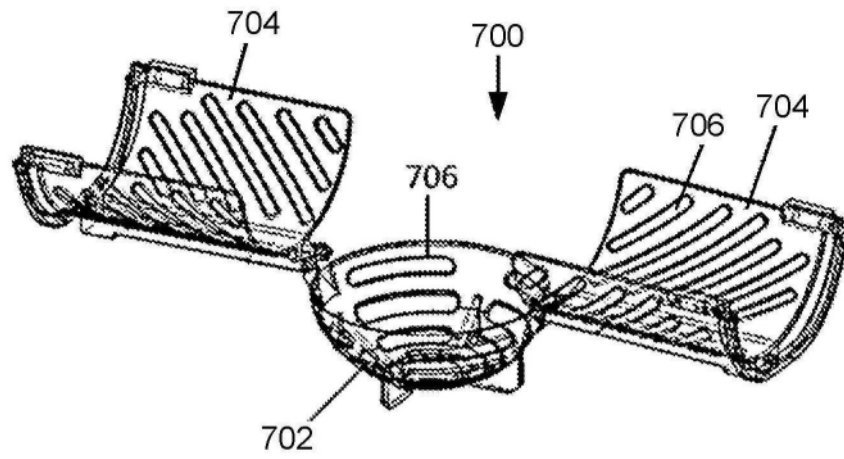


图7A

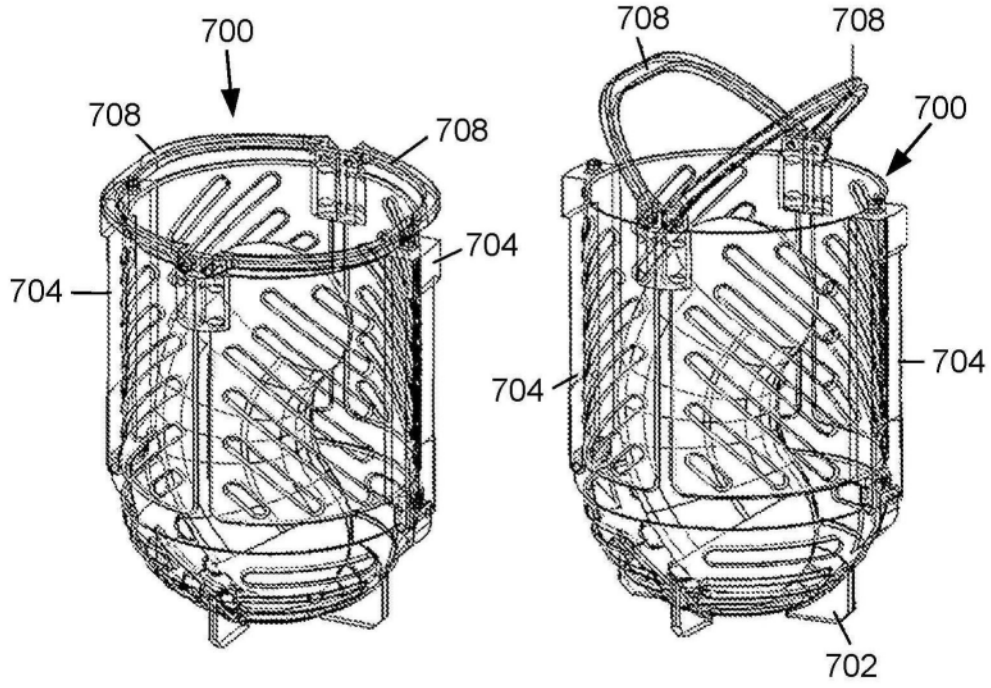


图 7B

图 7C

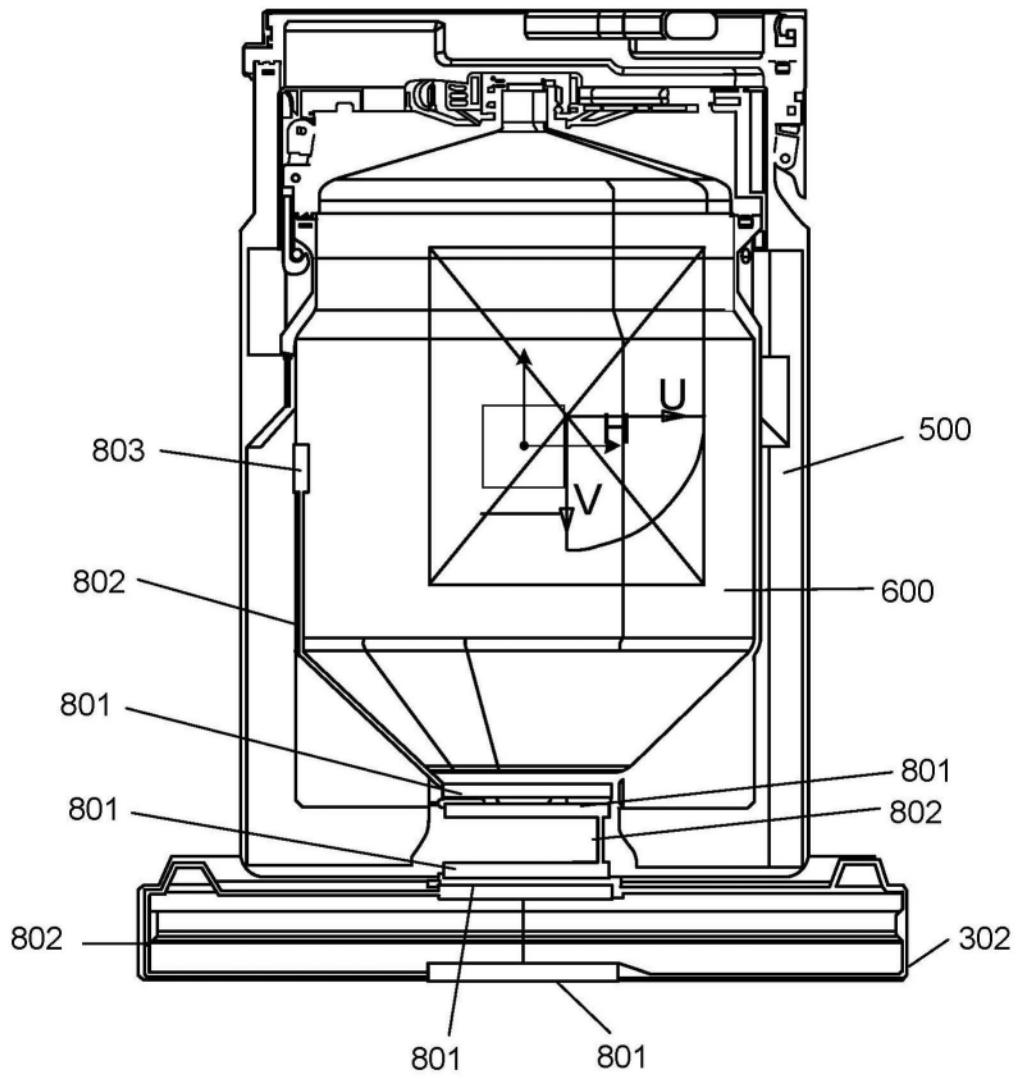


图8

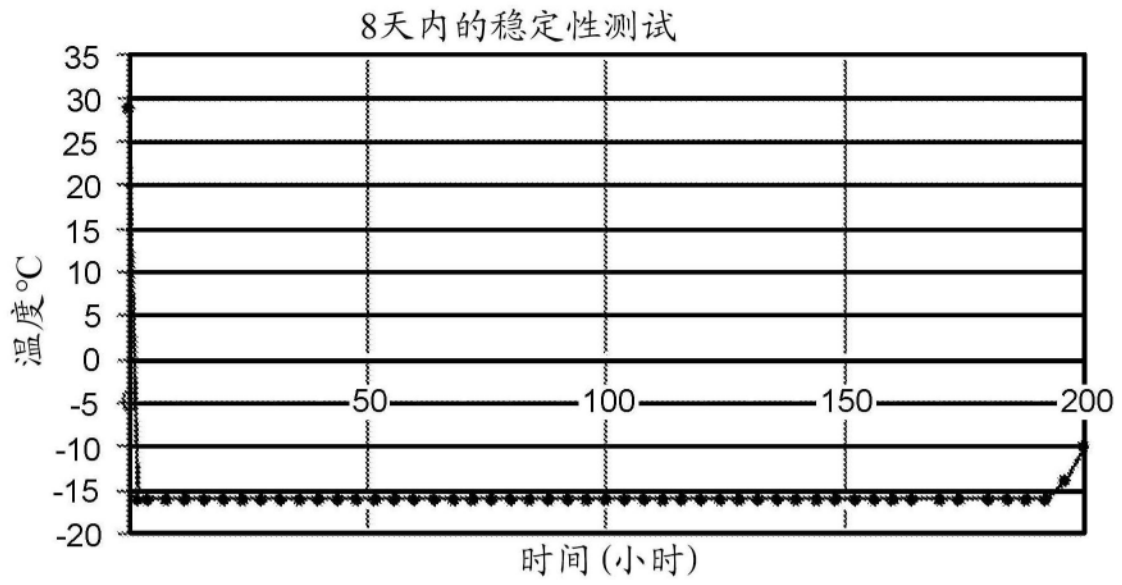


图9A

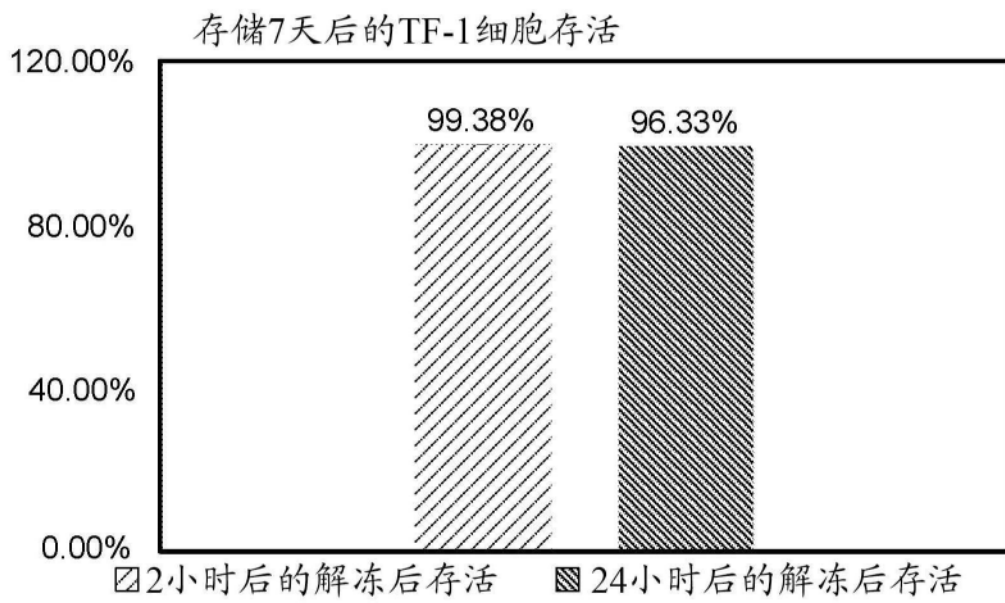


图9B

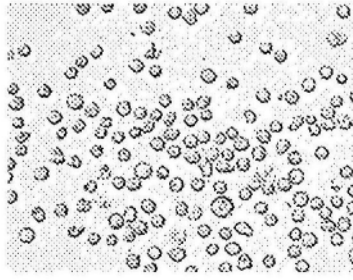


图9C