



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 102013017601-0 B1



(22) Data do Depósito: 09/07/2013

(45) Data de Concessão: 04/08/2020

(54) Título: APARELHO PARA DESCONGELAR UM MATERIAL BIOLÓGICO CONGELADO

(51) Int.Cl.: F28F 13/12; A01N 1/02.

(30) Prioridade Unionista: 25/07/2012 US 61/675,572.

(73) Titular(es): GRIFOLS, S.A..

(72) Inventor(es): AJOY VELAYUDHAN; ROBERT LARGE.

(57) Resumo: VASO DE DESCONGELAMENTO PARA PRODUTOS BIOLÓGICOS. A presente invenção refere-se a dispositivos e métodos para descongelar produtos biológicos congelados de modo eficiente sem prejudicar os produtos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"APARELHO PARA DESCONGELAR UM MATERIAL BIOLÓGICO CONGELADO".

Campo Técnico

[0001] A presente invenção se refere a dispositivos e métodos para o descongelamento de produtos biológicos congelados, por exemplo, proteínas e células potencialmente instáveis, de forma eficiente, sem prejudicar os produtos. Em particular, é descrito um vaso de descongelamento vertical com uma pluralidade de meios de transferência térmica independentes e meios de controle da temperatura.

Antecedentes

[0002] Produtos biológicos são muitas vezes congelados após a coleta para preservar os componentes até que seja realizado processamento adicional. Muitas coletas são reunidas e homogeneizadas antes do congelamento. Quando os produtos congelados estão prontos para processamento adicional, eles devem ser cuidadosamente descongelados para evitar o sobreaquecimento e desnaturação porque alguns componentes são extremamente sensíveis ao calor e podem se degradar durante o descongelamento. O descongelamento é muitas vezes realizado em vasos de mistura verticais que têm revestimentos externos onde são circulados meios de aquecimento. Os produtos congelados são adicionados ao vaso de descongelamento, são aquecidos e descongelados a partir de transferência térmica através das paredes do vaso revestido. O descongelamento do produto é tipicamente agitado por um agitador ou impulsor. Visto que a densidade de produtos contendo água, congelados, é muitas vezes menor do que na forma líquida, o material congelado flutua e se acumula na parte superior do vaso, com o líquido descongelado fundido transitando para a parte inferior do vaso.

Um problema com tais vasos de descongelamento verticais é que o líquido descongelado continua a ser aquecido após ter sido descongelado, e isto pode desnaturar ou degradar os componentes sensíveis. O aparelho e os métodos aqui descritos superar esses problemas e proporcionam um meio rápido e eficiente para descongelar produtos biológicos sem sobreaquecer e/ou desnaturar componentes sensíveis ao calor.

Sumário

[0003] São aqui descritos métodos e dispositivos para o descongelamento de produtos biológicos congelados, como proteínas do sangue e células congeladas, de forma eficiente, sem prejudicar os produtos.

[0004] Uma modalidade aqui descrita é um aparelho para descongelar o material biológico congelado, o aparelho compreendendo: um vaso com um espaço interno para receber o material biológico, o vaso tendo uma parte superior que se estende em torno de uma parte superior do espaço interno, e uma parte inferior que se estende em torno de uma parte inferior do espaço interno; uma pluralidade de dispositivos de transferência térmica operativamente associados com o vaso para transferência de calor entre o vaso e o dispositivo de transferência térmica, que compreende pelo menos: um primeiro dispositivo de transferência térmica operativamente associado com a parte superior do vaso para transferir calor entre a parte superior do vaso e o primeiro dispositivo de transferência térmica; um segundo dispositivo de transferência térmica operativamente associado com a parte inferior do vaso para transferência de calor entre a parte inferior do vaso e o segundo dispositivo de transferência térmica; e pelo menos um controlador operativamente associado com os primeiro e segundo dispositivos de transferência térmica para controlar os primeiro e segundo dispositivos de transferência térmica

de forma independente um do outro, compreendendo o pelo menos um controlador sendo adaptado para o controle do primeiro dispositivo de transferência térmica para controlar a transferência térmica entre o primeiro dispositivo de transferência térmica e a parte superior do vaso, e controlar o segundo dispositivo de transferência térmica para controlar a transferência térmica entre o segundo dispositivo de transferência térmica e a parte inferior do vaso.

[0005] Em um aspecto aqui descrito, o número de dispositivos de transferência térmica é 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 ou mesmo mais.

[0006] Em um aspecto aqui descrito, o aparelho para descongelar material biológico congelado compreende ainda pelo menos um aparelho de agitação e termopares que se estendem para o espaço interno do vaso, em que: os termopares são dispostos em uma série que se estende para cima; os termopares são operativamente associados com o pelo menos um controlador; e o pelo menos um controlador é operativo para controlar os primeiro e segundo dispositivos de transferência térmica pelo menos parcialmente em resposta a sinais dos termopares.

[0007] Em um aspecto aqui descrito, o pelo menos um controlador compreende pelo menos um processador e pelo menos uma memória que inclui o código de programa de computador, e pelo menos uma memória e o código de programa de computador são configurados para, com o processador, fornecer sinais para: controle dos primeiro e segundo dispositivos de transferência térmica de forma independente um do outro; controle do primeiro dispositivo de transferência térmica para controlar a transferência térmica entre o primeiro dispositivo de transferência térmica e a parte superior do vaso; e controle do segundo dispositivo de transferência térmica para controlar a transferência térmica entre o segundo dispositivo de transferência térmica e a parte inferior do vaso.

[0008] Em outro aspecto aqui descrito, cada um dos primeiro e segundo dispositivos de transferência térmica compreende um revestimento montado para um lado externo do vaso para fornecer pelo menos transferência térmica condutora entre o revestimento e o vaso.

[0009] Em outro aspecto aqui descrito, o revestimento estende-se em torno do vaso.

[00010] Em outro aspecto aqui descrito, o revestimento compreende pelo menos uma passagem para ter um fluxo de fluido de transferência térmica através dela.

[00011] Em outro aspecto aqui descrito, o meio de transferência térmica compreende um líquido de transferência térmica.

[00012] Em outro aspecto aqui descrito, o aparelho compreende um sistema em comunicação fluida com pelo menos uma passagem para circulação do fluido de transferência térmica através da passagem.

[00013] Outra modalidade aqui descrita é um método para descongelamento de material biológico congelado, que compreende: introdução do material biológico congelado em um vaso; causar transferência térmica entre uma parte inferior do vaso e o meio externo à parte superior do vaso, compreendendo o aquecimento da parte superior do vaso; causar transferência térmica entre uma parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso; monitoramento da temperatura do material biológico em diferentes níveis no vaso; ajuste da transferência térmica entre a parte superior do vaso e meio externo à parte superior do vaso pelo menos parcialmente em resposta ao monitoramento da temperatura do material biológico; e ajuste da transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso pelo menos parcialmente em resposta ao monitoramento da temperatura do material biológico, o ajuste da transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à

parte inferior do vaso sendo realizado independentemente do ajuste da transferência térmica entre a parte superior do vaso e o meio externo à parte superior do vaso.

[00014] Em um aspecto aqui descrito, a ocorrência da transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso compreende o aquecimento da parte inferior do vaso; e em seguida, o ajuste da transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso compreende pelo menos a redução do aquecimento da parte inferior do vaso.

[00015] Em outro aspecto aqui descrito, a ocorrência da transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso compreende o aquecimento da parte inferior do vaso; e em seguida, o ajuste da transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso compreende o arrefecimento da parte inferior do vaso.

[00016] Em outro aspecto aqui descrito, o ajuste da transferência térmica entre a parte superior do vaso e o meio externo à parte superior do vaso consiste em ajustar automaticamente a transferência térmica entre a parte superior do vaso e o meio externo à parte superior do vaso; e o ajuste da transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso compreende ajustar automaticamente a transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso.

[00017] Em outro aspecto aqui descrito, pelo menos o ajuste da transferência térmica entre a parte superior do vaso e o meio externo à parte superior do vaso é implementado por computador; e pelo menos o ajuste da transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso é implementado por computador.

[00018] Outra modalidade aqui descrita é um aparelho para descongelar o material biológico congelado, o aparelho

compreendendo: um vaso tendo um espaço interno para receber o material biológico, o vaso tendo uma parte superior que se estende ao redor de uma parte superior do espaço interno, uma parte média que se estende ao redor de uma parte média do espaço interno, e uma parte inferior que se estende ao redor de uma parte inferior do espaço interno; uma pluralidade de dispositivos de transferência térmica operativamente associada com o vaso para transferência de calor entre o vaso e o dispositivo de transferência térmica, que compreende pelo menos: um primeiro dispositivo de transferência térmica operativamente associado com a parte superior do vaso para transferência térmica entre a parte superior do vaso e o primeiro dispositivo de transferência térmica; um segundo dispositivo de transferência térmica operativamente associado com a parte média superior do vaso para transferência de calor entre o parte média superior do vaso e o segundo dispositivo de transferência térmica; um terceiro dispositivo de transferência térmica operativamente associado com a parte média inferior do vaso para transferência de calor entre a parte média inferior do vaso e o terceiro dispositivo de transferência térmica; e um quarto dispositivo de transferência térmica associado operacionalmente com a parte inferior do vaso para transferência de calor entre a parte inferior do vaso e o quarto dispositivo de transferência térmica; e pelo menos um controlador operativamente associado com os primeiro, segundo, terceiro e quarto dispositivos de transferência térmica para controlar os primeiro, segundo, terceiro e quarto dispositivos de transferência térmica de forma independente um do outro, que compreende o pelo menos um controlador sendo adaptado para o controle do primeiro dispositivo de transferência térmica para controlar a transferência térmica entre o primeiro dispositivo de transferência térmica e a parte superior do vaso; controle do segundo dispositivo de transferência térmica para controlar

a transferência térmica entre o segundo dispositivo de transferência térmica e a parte média superior do vaso; controle do terceiro dispositivo de transferência térmica para controlar a transferência térmica entre o terceiro dispositivo de transferência térmica e a parte média inferior do vaso; e controle do quarto dispositivo de transferência térmica para controlar a transferência térmica entre o quarto dispositivo de transferência térmica e a parte inferior do vaso.

[00019] Em um aspecto aqui descrito, o número de dispositivos de transferência térmica é 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, ou mesmo mais.

[00020] Em um aspecto aqui descrito, o aparelho para descongelar material biológico congelado compreende ainda pelo menos um aparelho de agitação e termopares que se estendem para dentro do espaço interior do vaso, em que: os termopares são dispostos em uma série se estende para cima; os termopares são operativamente associados com pelo menos um controlador; e o pelo menos um controlador é operativo para controlar os primeiro, segundo, terceiro e quarto dispositivos de transferência térmica pelo menos parcialmente, em resposta as sinais dos termopares.

[00021] Em outro aspecto aqui descrito, o pelo menos um controlador compreende pelo menos um processador e pelo menos uma memória, incluindo código de programa de computador, e pelo menos uma memória e o código de programa de computador são configurados para, com o processador, fornecer sinais para: controle dos primeiro, segundo, terceiro e quarto dispositivos de transferência térmica de forma independente um do outro; e controle do primeiro dispositivo de transferência térmica para controlar a transferência térmica entre o primeiro dispositivo de transferência térmica e a parte superior do vaso; controle do segundo dispositivo de transferência térmica para controlar a transferência térmica entre o segundo dispositivo de transferência térmica e a parte média superior do vaso;

controle do terceiro dispositivo de transferência térmica para controlar a transferência térmica entre o terceiro dispositivo de transferência térmica e a parte média inferior do vaso; e controle do quarto dispositivo de transferência térmica para controlar a transferência térmica entre o quarto dispositivo de transferência térmica e a parte inferior do vaso.

[00022] Em outro aspecto aqui descrito, cada um dos primeiro, segundo, terceiro e quarto dispositivos de transferência térmica compreende um revestimento montado para um lado externo do vaso para fornecer pelo menos transferência térmica condutora entre o revestimento e o vaso.

[00023] Em outro aspecto aqui descrito, o revestimento estende-se ao redor do vaso.

[00024] Em outro aspecto aqui descrito, o revestimento compreende pelo menos uma passagem para ter um fluxo de meio de transferência térmica através dela.

[00025] Em outro aspecto aqui descrito, o meio de transferência térmica compreende um líquido de transferência térmica.

[00026] Em um aspecto aqui descrito, o aparelho para descongelar material biológico congelado compreende ainda um sistema em comunicação fluida com a pelo menos uma passagem para circulação do meio de transferência térmica, através da passagem.

[00027] Outra modalidade aqui descrita é um método para descongelamento de material biológico congelado, que compreende: introdução do material biológico congelado em um vaso; causar transferência térmica entre uma parte superior do vaso exterior e meio externo à parte superior do vaso, compreendendo aquecimento da parte superior do vaso; causar transferência térmica entre uma parte média superior do vaso exterior e meio externo à parte média superior do vaso; causar transferência térmica entre uma parte média inferior

do vaso e meio externo à parte média inferior do vaso; causar transferência térmica entre uma parte inferior do vaso exterior e meio externo à parte inferior do vaso; monitoramento da temperatura do material biológico em diferentes níveis no vaso; ajuste da transferência térmica entre a parte superior do vaso e o meio externo à parte superior do vaso pelo menos parcialmente, em resposta ao monitoramento da temperatura do material biológico; o ajuste da transferência térmica entre a parte superior do vaso e o meio externo à parte superior do vaso sendo executado de forma independente do ajuste da transferência térmica entre a parte média superior do vaso e o meio externo à parte média superior do vaso; o ajuste da transferência térmica entre a parte superior do vaso e o meio externo à parte superior do vaso sendo executado de forma independente do ajuste da transferência térmica entre a parte média inferior do vaso e o meio externo à parte média inferior do vaso; e o ajuste da transferência térmica entre a parte superior do vaso e o meio externo à parte superior do vaso sendo executado de forma independente do ajuste da transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso; e ajuste da transferência térmica entre a parte média superior do vaso e o meio externo à parte média superior do vaso pelo menos parcialmente em resposta ao monitoramento da temperatura do material biológico; o ajuste da transferência térmica entre a parte média superior do vaso e o meio externo à parte média superior do vaso sendo realizado de forma independente do ajuste da transferência térmica entre a parte superior do vaso e o meio externo à parte superior do vaso; o ajuste da transferência térmica entre a parte média superior do vaso e o meio externo à parte média superior do vaso sendo realizado de forma independente do ajuste da transferência térmica entre a parte média inferior do vaso e o meio externo à parte média inferior do vaso; e o

ajuste da transferência térmica entre a parte média superior do vaso e o meio externo à parte média superior do vaso sendo realizado de forma independente do ajuste da transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso; e ajuste da transferência térmica entre a parte média inferior do vaso e o meio externo à parte média inferior do vaso pelo menos parcialmente em resposta ao monitoramento da temperatura do material biológico; o ajuste da transferência térmica entre a parte média inferior do vaso e o meio externo à parte média inferior do vaso sendo realizado de forma independente do ajuste da transferência térmica entre a parte superior do vaso e o meio externo à parte superior do vaso; o ajuste da transferência térmica entre a parte média inferior do vaso e o meio externo à parte média inferior do vaso sendo realizado de forma independente do ajuste da transferência térmica entre a parte média superior do vaso e o meio externo à parte média superior do vaso; e o ajuste da transferência térmica entre a parte média inferior do vaso e o meio externo à parte média inferior do vaso sendo realizado de forma independente do ajuste da transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso; e o ajuste da transferência térmica entre a parte inferior do ajuste da transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso pelo menos parcialmente em resposta ao monitoramento da temperatura do material biológico; o ajuste da transferência térmica entre o vaso e meio externo à parte inferior do vaso sendo realizado de forma independente do ajuste da transferência térmica entre a parte superior do vaso e o meio externo à parte superior do vaso; o ajuste da transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso sendo realizado de forma independente do ajuste da transferência térmica entre a parte média superior do vaso e o meio externo à parte média superior do vaso; e o ajuste da

transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso sendo realizado de forma independente do ajuste da transferência térmica entre a parte média inferior do vaso e o meio externo à parte média inferior do vaso.

[00028] Em um aspecto aqui descrito, a ocorrência da transferência térmica entre a parte superior do vaso e o meio externo à parte superior do vaso compreende o aquecimento da parte superior do vaso; e em seguida, o ajuste da transferência térmica entre a parte superior do vaso e o meio externo à parte superior do vaso compreende pelo menos a redução do aquecimento da parte superior do vaso.

[00029] Em um aspecto aqui descrito, a ocorrência da transferência térmica entre a parte média superior do vaso e o meio externo à parte média superior do vaso compreende o aquecimento da parte média superior do vaso; e em seguida, o ajuste da térmica transferência entre a parte média do vaso e o meio externo à parte média superior do vaso compreende o arrefecimento da parte média superior do vaso.

[00030] Em um aspecto aqui descrito, a ocorrência da transferência térmica entre a parte média inferior do vaso e o meio externo à parte média inferior do vaso compreende o aquecimento da parte média inferior do vaso; e, em seguida, o ajuste da térmica transferência entre a parte média inferior do vaso e o meio externo à parte média inferior do vaso compreende o arrefecimento da parte média inferior do vaso.

[00031] Em um aspecto aqui descrito, a ocorrência da transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso compreende o aquecimento da parte inferior do vaso; e em seguida, o ajuste da transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso compreende o arrefecimento da parte inferior do vaso.

[00032] Em um aspecto aqui descrito, o ajuste da transferência

térmica entre a parte superior do vaso e o meio externo à parte superior do vaso consiste em ajustar automaticamente a transferência térmica entre a parte superior do vaso e o meio externo à parte superior do vaso; o ajuste da transferência térmica entre a parte média superior do vaso e o meio externo à parte média superior do vaso compreende ajustar automaticamente a transferência térmica entre a parte média superior do vaso e o meio externo à parte média superior do vaso; o ajuste da transferência térmica entre a parte média inferior do vaso e o meio externo à parte média inferior do vaso compreende ajustar automaticamente a transferência térmica entre a parte média inferior do vaso e o meio externo à parte média inferior do vaso; e o ajuste da transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso compreende ajustar automaticamente a transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso.

[00033] Em um aspecto aqui descrito, pelo menos o ajuste da transferência térmica entre a parte superior do vaso e o meio externo à parte superior do vaso é implementado por computador; pelo menos o ajuste da transferência térmica entre a parte média superior do vaso e o meio externo à parte média superior do vaso é implementado por computador; pelo menos o ajuste da transferência térmica entre a parte média inferior do vaso e o meio externo à parte média inferior do vaso é implementado por computador; e pelo menos o ajuste da transferência térmica entre a parte inferior do vaso e o meio externo à parte inferior do vaso é implementado por computador.

[00034] Outra modalidade aqui descrita é um aparelho para descongelamento de produtos biológicos congelados que compreende: pelo menos um vaso; um ou mais meios de agitação; uma pluralidade de meios de transferência térmica ao redor do vaso; e pelo menos um meio para controle da temperatura.

[00035] Em um aspecto aqui descrito, a pluralidade de meios de transferência térmica está posicionada de modo vertical do fundo para o topo do vaso.

[00036] Em outro aspecto aqui descrito, as temperaturas da pluralidade de meios de transferência térmica são controladas de forma independente.

[00037] Em outro aspecto aqui descrito, o aparelho para descongelar material biológico compreende ainda uma pluralidade de termopares.

[00038] Em um aspecto aqui descrito, a pluralidade de termopares é posicionada de modo vertical do fundo para o topo do vaso.

[00039] Em outro aspecto aqui descrito, a temperatura interna do vaso é medida usando a pluralidade de termopares dispostos verticalmente.

[00040] Em um aspecto aqui descrito, a temperatura do meio de transferência térmica é modulada por meios termoelétricos, Peltier ou líquidos.

[00041] Em um aspecto aqui descrito, a temperatura do meio de transferência térmica é modulada por meios líquidos.

[00042] Em um aspecto aqui descrito, o meio líquido compreende etileno-glicol.

[00043] Em um aspecto aqui descrito, existem pelo menos quatro meios de transferência térmica e pelo menos quatro termopares; e em que os meios de transferência térmica e os termopares são verticalmente posicionados no interior do vaso de descongelamento.

[00044] Em um aspecto aqui descrito, as temperaturas da pluralidade de meios de transferência térmica são elevadas a não mais do que cerca de 10 °C acima do ponto de fusão para o produto biológico até que a fusão é concluída, e em que a temperatura é mantida a cerca de 2 °C depois que a fusão é concluída.

[00045] Em um aspecto aqui descrito, as temperaturas da pluralidade de meios de transferência térmica são elevadas a não mais do que cerca de 8 °C quando uma temperatura de menos do que cerca de 2 °C é medida; e em que as temperaturas da pluralidade de meios de transferência térmica são reduzidas a cerca de 4 °C quando a uma temperatura superior a cerca de 10 °C é medida.

[00046] Outra modalidade aqui descrita é um processo para descongelamento de um produto biológico congelado que compreende: (a) a introdução dos produtos biológicos congelados em um vaso que compreende um ou mais meios de agitação, uma pluralidade de meios de transferência térmica; uma pluralidade de termopares; e um meio para controle da temperatura; (b) medição contínua da temperatura a uma pluralidade de níveis dentro do vaso utilizando uma pluralidade de termopares; (c) aquecimento do meio de transferência térmica adjacente aos produtos biológicos congelados ao mesmo tempo da mistura dos conteúdos do vaso; (d) arrefecimento do meio de transferência térmica adjacente aos produtos biológicos descongelados ao mesmo tempo da mistura dos conteúdos do vaso; (e) aquecimento e/ou arrefecimento do meio de transferência térmica para compensar a adição do produto biológico congelado adicional e o descongelamento do produto biológico.

Breve Descrição dos Desenhos

[00047] A Figura 1 ilustra um vaso de descongelamento vertical revestido padrão logo após a adição do produto biológico congelado (A) e mais tarde, depois que a maior parte do produto biológico descongelou e liquefez (B).

[00048] A Figura 2 ilustra um vaso de descongelamento vertical de múltiplos revestimentos como aqui descrito. Esta modalidade exemplar tem quatro meios de transferência térmica verticalmente espaçados a partir do fundo do vaso até o topo. Cada meio de transferência térmica

pode aquecer ou arrefecer de forma independente dos outros meios de transferência térmica. Em adição, oito termopares se estendem para dentro do lúmen do vaso próximo a cada meio de transferência térmica para medir a temperatura interna. Defletores podem ser utilizados para separar líquidos estratificados em cada nível.

[00049] A Figura 3 ilustra um processo exemplar de descongelamento, tal como aqui descrito, que mostra o aquecimento ou o arrefecimento independente dos respectivos meios de transferência térmica.

Descrição Detalhada

[00050] São aqui descritos aparelhos e métodos para o descongelamento de produtos biológicos congelados que podem ser alimentados como blocos congelados ou em outras configurações. Exemplos de produtos biológicos congelados compreendem sangue, diversos produtos do sangue como plasma ou soro, ou células ou tecidos congelados. Os produtos biológicos podem também compreender sobrenadantes de cultura de células, extratos celulares, homogenatos, macromoléculas parcialmente purificadas, macromoléculas purificadas, ou produtos terapêuticos.

[00051] Um típico vaso de descongelamento 20 está ilustrado na FIG. 1. Neste exemplo, os conteúdos congelados 5 no interior do vaso de descongelamento vertical fechado 30 são aquecidos por um revestimento externo 25 que se estende verticalmente em torno do vaso. Um meio térmico, tal como glicol ou água, é circulado através do revestimento para aumentar a temperatura. Na FIG. 1A, o produto biológico congelado 5 é colocado no interior do vaso de descongelamento 30 através de uma abertura 35, e o meio térmico é circulado para aumentar a temperatura (meios térmicos e meios de circulação são conhecidos na técnica e não são mostrados na figura). Uma parte superior 37 cobre a abertura do vaso. Um impulsor 40

circula o líquido de produto biológico descongelado 10 e aumenta a transferência térmica. Uma válvula 45 e um bico 50 podem ser usados para remover o produto biológico descongeladas do vaso depois que o descongelamento está completo. À medida que o produto biológico congelado 5 derrete e se torna líquido 10, o produto biológico congelado flutua para o topo do nível de produto biológico líquido 15 no vaso. Veja FIG. 1B. O impulsor 40 circula o produto líquido 10 e serve para transferir o líquido biológico aquecido para cima em direção ao produto congelado restante 5. Além disso, o líquido biológico é arrefecido próximo ao produto congelado e o impulsor igualmente circula este líquido arrefecido. No entanto, apesar da circulação, um gradiente de temperatura pode se estabelecer no interior do líquido biológico descongelado devido à grande área de superfície do líquido em contato com o interior do vaso. Além disso, quanto menos produto biológico congelado existe, menos produto congelado está em contato com a superfície do vaso. Assim, o produto biológico líquido torna-se o meio de transferência de calor primário para o produto biológico congelado. Isto pode aumentar o tempo para completar o descongelamento. Mesmo se a temperatura do meio térmico é reduzida ou alterada, a grande massa térmica de líquido descongelado torna difícil o rápido equilíbrio até a temperatura reduzida. Consequentemente, o líquido biológico pode ser desnecessariamente exposto a temperaturas crescentes por períodos de tempo prolongados. Isso pode causar a desnaturação e/ou degradação de vários componentes do produto biológico. Isto é mais pernicioso para componentes, como proteínas, que podem ser sensíveis à desnaturação térmica. Por conseguinte, o processo de descongelamento pode reduzir significativamente os rendimentos de proteínas valiosas que são termicamente sensíveis.

[00052] O vaso de descongelamento de múltiplas temperaturas,

como aqui descrito, supera as deficiências da tecnologia de descongelamento existente permitindo ao usuário fazer um ajuste fino da temperatura do vaso de descongelamento em vários níveis verticais e pontos de tempo ao longo do processo de descongelamento. Além disso, em alguns casos, o vaso de descongelamento de múltiplas temperaturas, tal como aqui descrito, pode reduzir os requisitos de energia para o descongelamento de produtos biológicos.

[00053] Uma modalidade exemplar do vaso de descongelamento de múltiplas temperaturas, tal como aqui descrito, é ilustrada na FIG. 2. Esta modalidade exemplar de um vaso de descongelamento de múltiplas temperaturas 60 apresenta pelo menos quatro meios de transferência térmica independentes que estão dispostas de modo vertical a partir do fundo do vaso para o topo do vaso (70, 75, 80, 85). O número de meios de transferência térmica pode variar. Em alguns aspectos, pode haver 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 ou ainda mais meios de transferência térmica associados com o vaso. Cada meio de transferência térmica é capaz de aquecer ou refrigerar independente dos outros meios de transferência térmica. Além disso, pelo menos dois termopares 65 são posicionados em cada nível do meio de transferência térmica e se estendem para fora em direção ao centro do vaso para medir a temperatura do meio de produto biológico nesse nível. Embora o vaso de descongelamento representado na FIG. 2 esteja disposto de modo vertical, uma configuração horizontal é também contemplada. Em uma modalidade horizontal, uma pluralidade de meios de transferência térmica será espaçada do fundo do vaso ao topo do vaso, paralela ao eixo do cilindro. Os meios de transferência térmica podem ser ligados às paredes externas do vaso, como mostrado na FIG. 2, ou podem ser ligados sobre as paredes internas do vaso. Em alguns aspectos, os meios de transferência térmica podem compreender as paredes do vaso.

[00054] Pelo menos um impulsor 40 circula e mistura do produto biológico liquefeito e, assim, aumenta a transferência térmica; o impulsor também facilita o movimento do produto biológico congelado. Podem ser usados vários impulsores. Por exemplo, pelo menos um impulsor pode ser usado em cada nível de meio de transferência. Em algumas modalidades, defletores 90 podem ser usados para reduzir a mistura de produto biológico em diferentes níveis de meios de transferência térmica e, assim, melhorar o controle da temperatura em cada nível de meio de transferência térmica. Em algumas modalidades, defletores de flutuação podem ser utilizados para separar o nível superior de produto biológico descongelado 15 líquido do produto biológico congelado 5. Como um exemplo não limitativo, os defletores podem compreender placas circulares em forma de "rosquinha" com centros ocos. Uma tal configuração permitiria a estratificação do produto biológico descongelado em cada nível de meio de transferência térmica e permitiria transferência limitada entre os níveis.

[00055] Uma válvula 45 e bico 50 permitem a remoção do produto biológico descongelado do vaso. O bico pode ser posicionado na parte inferior do vaso, como mostrado na FIG. 2, ou pode estar no topo e a remoção é facilitada com um meio de bomba ou sifão (não-representados). Produto biológico descongelado pode ser removido no fim de um ciclo de descongelamento ou de forma contínua durante o processo de descongelamento para minimizar a exposição do produto biológico descongelado a temperaturas elevadas. O vaso pode ser configurado de modo que, assim que o produto biológico é fundido, ele é removido do vaso de descongelamento.

[00056] Em algumas modalidades, o meio de transferência térmica neste documento pode incluir revestimentos para circular um líquido ou gás condutor térmico. O líquido pode compreender água, etileno

glicol, óleo ou semelhantes. Gases podem conter vapor, CO₂, N₂, O₂ ou misturas de gás refrigerante / líquido. Os meios de transferência térmica também podem compreender dispositivos termoelétricos ou Peltier. Os dispositivos de transferência térmica são tipicamente capazes de fornecer aquecimento e/ou resfriamento ao vaso de descongelamento. Em alguns casos, a pluralidade de termopares pode ser utilizada para monitorar a temperatura interna do vaso de descongelamento aqui descrito e utilizada para regular a temperatura do meio de transferência térmica. Em alguns aspectos aqui descritos, a temperatura da pluralidade de meios de transferência térmica é regulada de forma independente através da medição da temperatura interna do vaso de descongelamento utilizando uma pluralidade de termopares e, em seguida, ajustando a temperatura interna (ou seja, elevando ou baixando a temperatura interna) ajustando a temperatura do meio de transferência térmica. Em alguns aspectos, isso pode ser controlado de modo autônomo por um computador. Em outros aspectos, as temperaturas são monitorizadas e ajustadas manualmente.

[00057] O vaso de descongelamento de múltiplas temperaturas, tal como aqui descrito, permite ao operador regular com precisão a temperatura das paredes do vaso de descongelamento em vários níveis e/ou capacidades. Por exemplo, como mostrado na FIG. 2, o meio de transferência térmica na parte inferior do vaso (isto é, 70 e 75) pode ser arrefecido, enquanto que o meio de transferência térmica 80 pode estar a uma temperatura intermediária e o meio de transferência térmica 85 pode ser aquecido. Isto facilitaria o descongelamento da massa congelada de produto biológico 5, que flutua no nível do líquido descongelado 15. O líquido do produto biológico descongelado no fundo do vaso 10 não é submetido ao aquecimento do meio de transferência térmica 85 ou meio de transferência térmica

intermediário 80 e, portanto, a possibilidade de degradação ou desnaturação é reduzida.

[00058] Além disso, os vasos de descongelamento de múltiplas temperatura, tal como aqui descrito, pode reduzir a energia necessária para descongelar produtos biológicos. Como a temperatura é rigorosamente controlada e monitorizada por termopares 65 em cada nível de meio de transferência térmica, a energia para aquecer / arrefecer o meio de transferência térmica é aplicada apenas quando necessário aquecer / arrefecer a região.

[00059] Os vasos de descongelamento de múltiplas temperaturas, tal como aqui descrito, têm ótima eficiência de transferência térmica quando o produto biológico congelado / descongelado é misturado na medida em que o aquecimento (ou arrefecimento) é aplicado. A transferência térmica é maximizada como uma função da área superficial em relação ao volume. Para um vaso cilíndrico com uma altura, h , e diâmetro, d , a área superficial, SA é: $SA = \pi dh$, e o volume V , é $V = (\pi d^2 h) / 4$. Assim, a razão da área superficial para volume é: $SA / V = 4 / d$. Por conseguinte, na medida em que o diâmetro, d , é minimizado, a razão é maximizada, e a transferência térmica interna se torna altamente eficiente (com mistura ideal). Como tal, os vasos de descongelamento com diâmetros pequenos podem ser particularmente eficazes com meios internos de transferência térmica. Por exemplo, um vaso de descongelamento horizontal com meios de transferência térmica internos estratificados pode ter transferência térmica muito eficiente.

Exemplos

Exemplo 1

[00060] Um processo exemplar para descongelamento de um produto biológico é ilustrado na FIG. 3. No início do processo de descongelamento, praticamente todo o produto biológico é congelado.

Veja FIG. 3A. Por conseguinte, todos os meios de transferência térmica (70, 75, 80, 85) podem ser ajustados para temperaturas quentes para facilitar a fusão do produto biológico congelado 5. Nota: na FIG. 3, o sombreamento dentro dos meios de transferência térmica (70, 75, 80, 85) indica temperatura idêntica aos níveis sombreados; sombreamento mais escuro indica uma temperatura relativa mais elevada. A temperatura no interior do vaso de descongelamento pode ser monitorada em vários níveis de transferência térmica usando os termopares 65. À medida que o produto biológico congelado 5 começa a descongelar, o líquido começa a acumular no fundo do vaso. Ver FIG. 3B. Consequentemente, a temperatura do meio de transferência térmica inferior (70, 75) pode então ser reduzida e/ou alterada para refrigeração para evitar o excesso de aquecimento do produto biológico líquido. O produto biológico congelado 5 flutua sobre o produto biológico líquido 15. Assim, os meios de transferência térmica superiores (80, 85) podem continuar a aquecer o produto biológico congelado e facilitar o descongelamento. À medida que o produto congelado descongela, o nível de líquido irá subir e a temperatura pode ser ajustada em conformidade. As medições de temperatura dos termopares em cada nível permitir ao operador monitorar a temperatura do vaso interno em tempo real. Em alguns aspectos aqui descritos, o produto biológico descongelado pode ser removido do vaso de descongelamento logo após ter ocorrido a fusão. Uma taxa ideal de fusão e remoção de produto descongelado pode ser estabelecida de modo que a fusão do produto biológico congelado é maximizada e a remoção do vaso de descongelamento é também otimizada para evitar a desnaturação térmica do produto biológico. Os vários modos de remoção do produto, em sua totalidade, podem ser otimizados para um produto biológico específico.

[00061] Mais tarde, no processo de descongelamento, o produto

biológico sai em proporções mais ou menos iguais de formas congeladas 5 e líquidas 10. Veja FIG. 3C. Nesta fase, três níveis de temperatura podem ser utilizados. Os meios de transferência térmica de fundo (70, 75) são resfriados para evitar o superaquecimento do líquido do produto biológico. O meio de transferência térmica médio 80 pode ser ajustado a uma temperatura intermediária (por exemplo, um valor médio entre a temperatura de aquecimento e a temperatura de refrigeração). Isto impede o líquido de produto biológico na parte superior do nível de líquido 15 de ser aquecido demais. Defletores (não representados) podem ser usados para reduzir ainda mais a transferência térmica dos níveis superiores aos níveis mais baixos. O meio de transferência térmica superior 85 pode continuar a aquecer o produto biológico congelado.

[00062] Nas fases finais do processo de descongelamento, a maior parte do produto biológico congelado foi descongelada a líquido e existe apenas uma fração menor em forma congelada 5. Veja FIG. 3D. Como tal, a temperatura do meio de transferência térmica superior 85 pode ser reduzida ou permanecer em aquecimento. O meio de transferência térmica médio 80 pode ser reduzido para arrefecer ou manter-se um nível de temperatura intermediária. Quando o produto biológico congelado é descongelado, os meios de transferência térmica (70, 75, 80, 85) podem ser arrefecidos para equilibrar o produto biológico líquido a uma temperatura apropriada para o processo a jusante seguinte.

[00063] O âmbito dos dispositivos e métodos aqui descritos inclui todas as combinações de modalidades, aspectos, exemplos, etapas e preferências aqui descritos.

REIVINDICAÇÕES

1. Aparelho para descongelar um material biológico congelado, o aparelho caracterizado pelo fato de que compreende:

um vaso com um material biológico em um espaço interno do vaso, o vaso com uma porção superior que se estende ao redor de uma porção superior do espaço interno, uma porção média que se estende ao redor de uma porção média do espaço interno e compreende uma porção média superior e uma porção média inferior, e uma porção inferior que se estende ao redor de uma porção inferior do espaço interno;

uma pluralidade de dispositivos de transferência térmica operativamente associados com o vaso para a transferência de calor entre o vaso e o dispositivo de transferência térmica, que compreende pelo menos:

um primeiro dispositivo de transferência térmica operativamente associado com a parte superior do vaso para a transferência de calor entre a porção superior do vaso e o primeiro dispositivo de transferência térmica;

um segundo dispositivo de transferência térmica operativamente associado com a porção média superior do vaso para a transferência de calor entre a porção média superior do vaso e o segundo dispositivo de transferência térmica;

um terceiro dispositivo de transferência térmica operativamente associado com a parte média inferior do vaso para a transferência de calor entre a porção média inferior do vaso e o terceiro dispositivo de transferência térmica; e

um quarto dispositivo de transferência térmica operativamente associado com a parte inferior do vaso para a transferência de calor entre a parte inferior do vaso e o quarto dispositivo de transferência térmica; e

pelo menos um controlador operativamente associado com os primeiro, segundo, terceiro e quarto dispositivos de transferência térmica para controlar os primeiro, segundo, terceiro e quarto dispositivos de transferência térmica de forma independente um do outro, compreendendo o pelo menos um controlador sendo adaptado para:

controlar o primeiro dispositivo de transferência térmica para controlar a transferência térmica entre o primeiro dispositivo de transferência térmica e a parte superior do vaso;

controlar o segundo dispositivo de transferência térmica para controlar a transferência térmica entre o segundo dispositivo de transferência térmica e a parte média superior do vaso;

controlar o terceiro dispositivo de transferência térmica para controlar a transferência térmica entre o terceiro dispositivo de transferência térmica e a parte média inferior do vaso; e

controlar o quarto dispositivo de transferência térmica para controlar a transferência térmica entre o quarto dispositivo de transferência térmica e a parte inferior do vaso.

2. Aparelho, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende ainda pelo menos um aparelho de agitação e termopares que se estendem para dentro do espaço interno do vaso, em que:

os termopares são dispostos em uma série que se estende para cima;

os termopares são operativamente associados com o pelo menos um controlador; e

o pelo menos um controlador é operativo para controlar os primeiro, segundo, terceiro e quarto dispositivos de transferência térmica pelo menos parcialmente em resposta a sinais dos termopares.

3. Aparelho, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um controlador compreende pelo menos um processador e pelo menos uma memória incluindo código de programa de computador, e a pelo menos uma memória e o código de programa de computador são configurados para, com o processador, fornecer sinais para:

controle dos primeiro, segundo, terceiro e quarto dispositivos de transferência térmica de forma independente um do outro, e

controle do primeiro dispositivo de transferência térmica para controlar a transferência térmica entre o primeiro dispositivo de transferência térmica e a parte superior do vaso;

controle do segundo dispositivo de transferência térmica para controlar a transferência térmica entre o segundo dispositivo de transferência térmica e a parte média superior do vaso;

controle do terceiro dispositivo de transferência térmica para controlar a transferência térmica entre o terceiro dispositivo de transferência térmica e a parte média inferior do vaso; e

controle do quarto dispositivo de transferência térmica para controlar a transferência térmica entre o quarto dispositivo de transferência térmica e a parte inferior do vaso.

4. Aparelho, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada um dos primeiro, segundo, terceiro e quarto dispositivos de transferência térmica compreende um revestimento montado para uma parte externa do vaso para fornecer pelo menos transferência térmica condutora entre o revestimento e o vaso.

5. Aparelho, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o revestimento se estende ao redor do vaso.

6. Aparelho, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o revestimento compreende pelo menos uma

passagem para ter um fluxo de meio de transferência térmica através dela.

7. Aparelho, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o meio de transferência térmica compreende um líquido de transferência térmica.

8. Aparelho, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que compreende um sistema em comunicação fluida com pelo menos uma passagem para a circulação do meio de transferência térmica através da passagem.

FIG. 1

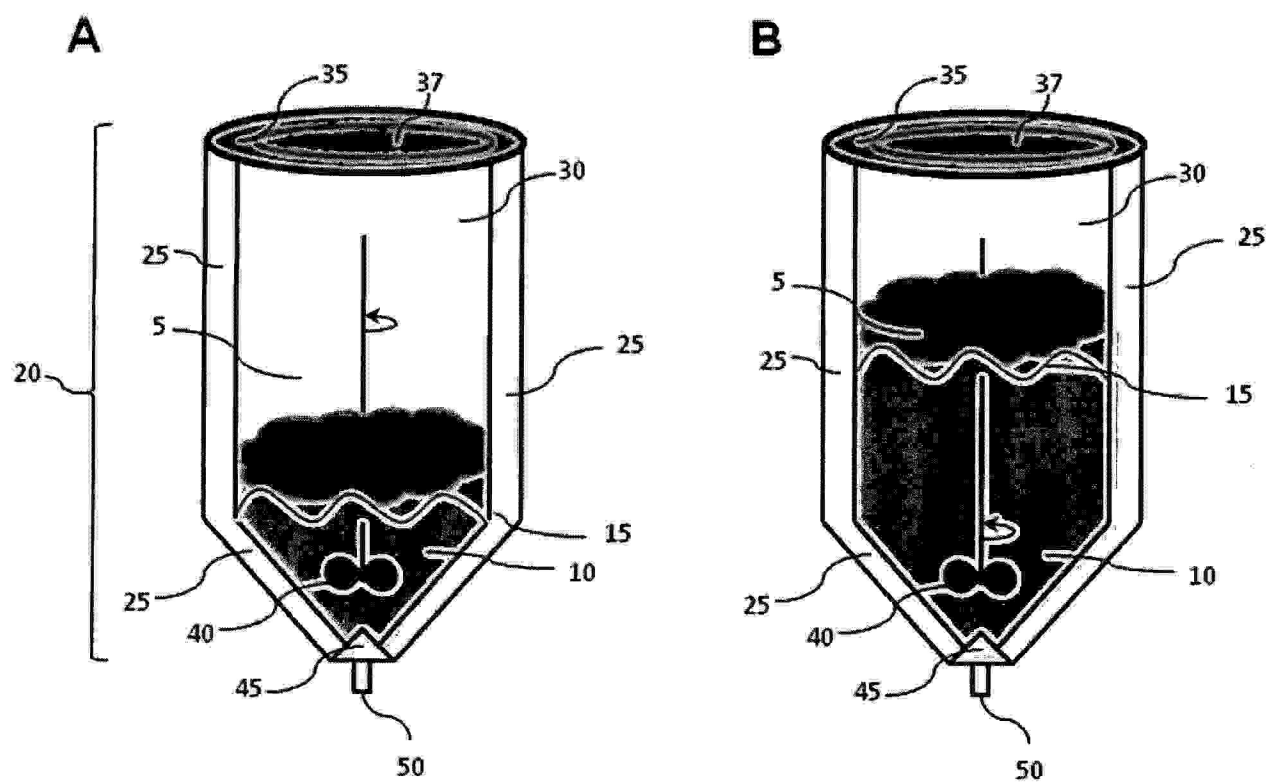
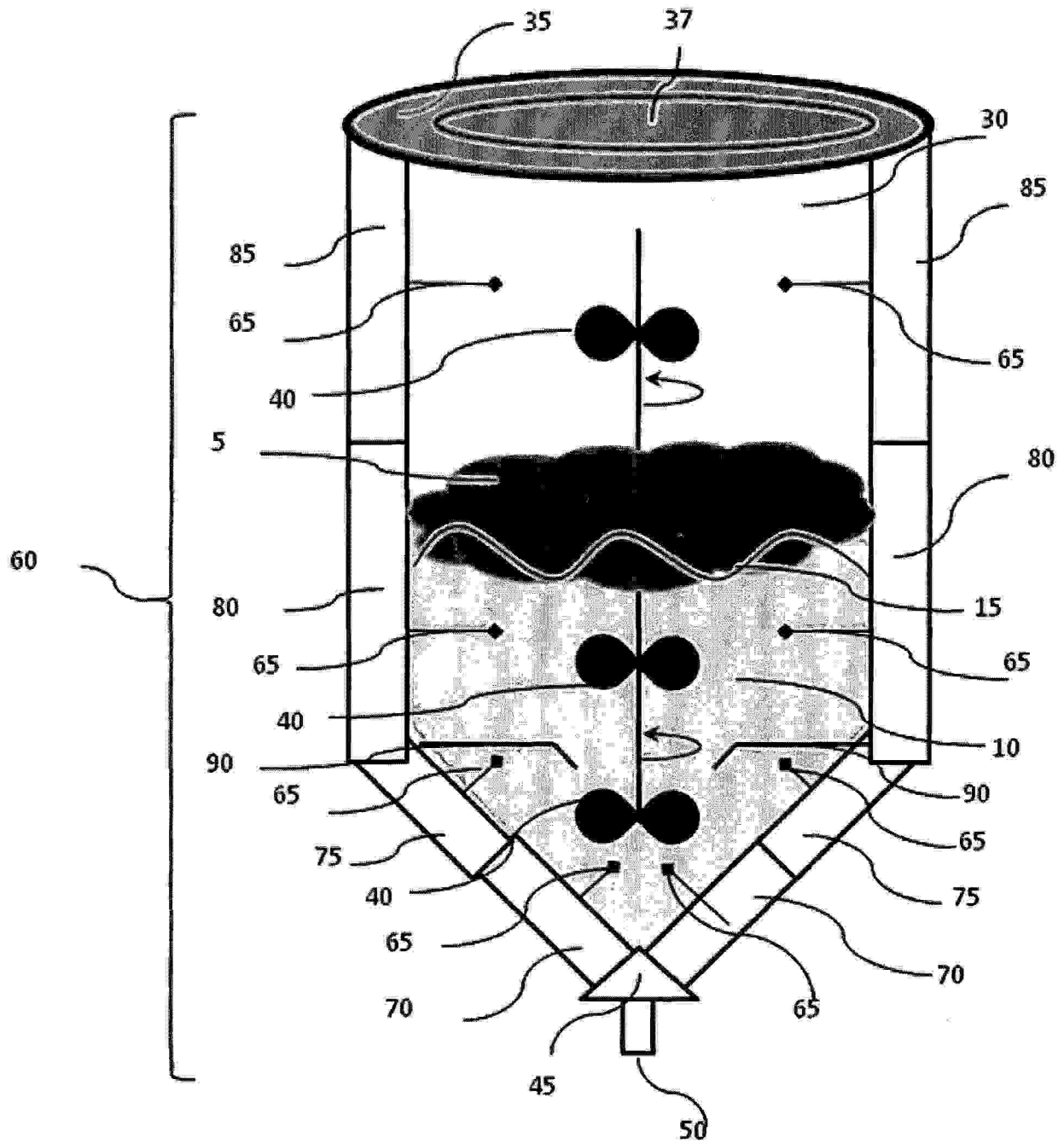


FIG. 2



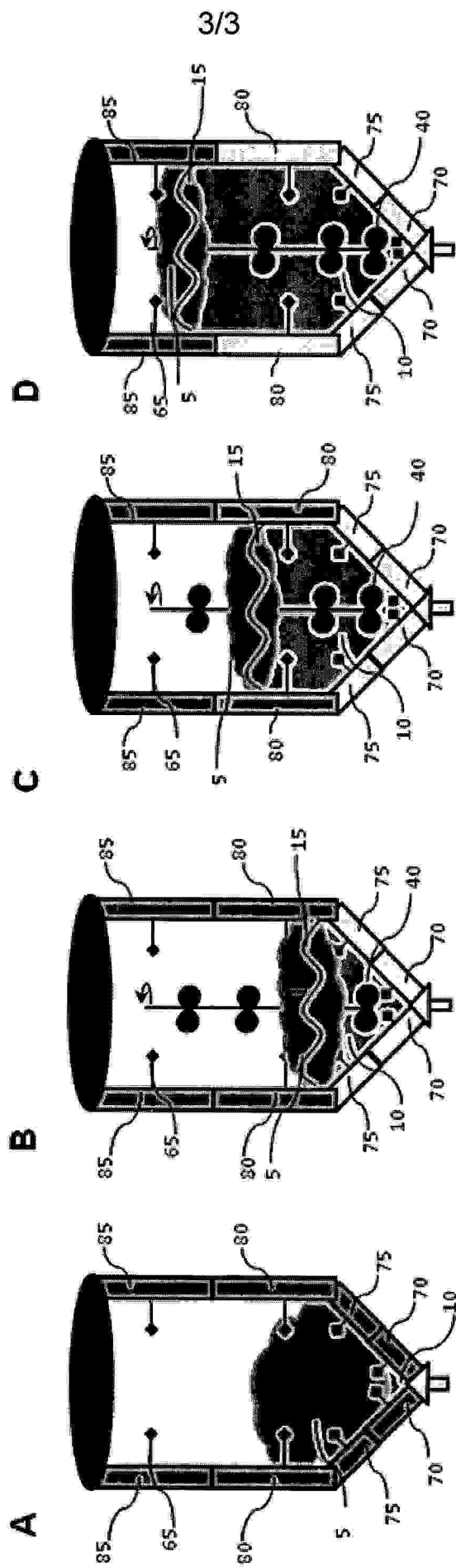


FIG. 3