

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 034443

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2020.02.07

(51) Int. Cl. B41M 5/24 (2006.01)  
B41M 5/26 (2006.01)

(21) Номер заявки  
201790945

(22) Дата подачи заявки  
2015.10.30

---

(54) СПОСОБ МАРКИРОВКИ ПРОБИРОК ИЛИ АМПУЛ, ХРАНЯЩИХСЯ ПРИ НИЗКИХ  
ТЕМПЕРАТУРАХ ДО -200°C

---

(31) 62/072,695

(56) WO-A1-2014063052  
US-A1-2012089490

(32) 2014.10.30

(33) US

(43) 2017.11.30

(86) PCT/US2015/058209

(87) WO 2016/069984 2016.05.06

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
МЕРИАЛ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Брем Энди, Шиндлер Эд, Кэмпбелл  
Джули (US)

(74) Представитель:  
Перегудова Ю.Б., Фелицына С.Б. (RU)

---

(57) Изобретение относится к устройству и способу для нанесения надписей и других маркировок на замороженную пробирку или ампулу, которая заполнена биологическим материалом и содержится при температуре между около -70 и около -196°C. Более конкретно изобретение относится к способу лазерной маркировки, который делает возможным нанесение маркировок на замороженные пробирки с сохранением целостности содержащегося в них биологического материала.

---

034443

B1

034443

B1

### Перекрестная ссылка на другие заявки

Для настоящей заявки испрашивается приоритет по предварительной патентной заявке США 62/072695, поданной 30 октября 2014 г. и во всей своей полноте включенной в настоящее описание посредством ссылки.

Все цитированные в настоящем описании документы включены в описание во всей своей полноте посредством ссылки.

### Область техники

Настоящее изобретение относится к устройству и способу нанесения печати на пробирку или ампулу, которая содержится при температуре вблизи температуры жидкого азота. Более конкретно, но не в качестве ограничения, изобретение относится к лазерному печатающему устройству и к способу нанесения печати на пробирку или ампулу, которая находится при низкой температуре, соответствующей температуре газообразной фазы над жидким N<sub>2</sub> или температуре жидкой фазы сжиженного N<sub>2</sub> при нормальном атмосферном давлении.

### Уровень техники

В ситуациях, когда пробирки или ампулы содержат ветеринарные и фармацевтические препараты (например, иммунологические композиции, включая вакцины), чтобы находиться в соответствии с указаниями различных регулирующих органов, на каждой пробирке должна быть четко указана некоторая информация, такая как тип лекарственного средства, величина дозировки, изготовитель, срок годности и т.д. Помимо этого также очень важными для отображения и отслеживания параметрами являются данные по количеству заполненных пробирок или ампул и сведения о партии, из которой происходит данный материал. Способы маркировки предшествующего уровня техники включают печатание на этикетке и последующее размещение такой этикетки на пробирках. Более современные подходы включают печать непосредственно на самих пробирках (см. патент США 7647867, выданный Bygon). В другом примере патент США 20140048066 A1 (выданный Holitas Limited) описывает нанесение данных на ампулы для небулайзера с помощью лазерной маркировки или гравировки лазером на пленке таким образом, чтобы получить пленку с данными и прикрепить эту пленку на ампулу для небулайзера с помощью немигрирующего адгезивного материала. К настоящему времени заявителям не известно о каком-либо способе, который позволял бы маркировать замороженные пробирки или ампулы с сохранением при этом целостности и эффективности содержащегося в них биологического материала.

Для многонациональных фармацевтических компаний, когда один и тот же продукт требует различной маркировки (в силу языковых различий и различных нормативных требований), возможность наносить маркировку на заполненную замороженную пробирку была бы очень желательной. Выгоды для логистических цепочек в этом случае очевидны (например, более короткое время подготовки к выпуску продукции, меньшее количество потерь, повышение гибкости и т.д.). Известно, что повышение температуры замороженной пробирки до температур, обычно связанных с нанесением этикетки и/или печатью, к сожалению, приводит к неприемлемому снижению биологической активности содержимого пробирки. Таким образом, нанесение нагретых этикеток, как раскрыто в US 20080178988 A1 (Ambarsoomian), подвергло бы чувствительный биологический материал недопустимому тепловому воздействию. Кроме того, любые попытки использования лазера или других средств для непосредственной маркировки стекла пробирки или ампулы почти наверняка подвергли бы замороженный биологический материал недопустимому термическому шоку.

Соответственно, сохраняется давно ощущаемая потребность в предложении способа маркировки пробирок, содержащих замороженные лекарственные препараты, включая вакцины, при сохранении необходимой биологической активности, включая иммунологическую активность. Данное изобретение обеспечивает решение этой давно испытываемой потребности.

### Раскрытие существа изобретения

Воплощения данного изобретения обеспечивают способы создания надписей и графики на этикетке или другой подходящей подложке, содержащейся при температурах криогенного замораживания, например, по меньшей мере, при таких низких, как температура газовой фазы над жидким азотом (т.е. около -196°C, или точка кипения жидкого азота при стандартном атмосферном давлении). В соответствии с одним объектом изобретения способ создания графики на этикетке или подложке содержит приложение луча лазера к лазерно-активному покрытию на поверхности изделия для получения на таком лазерно-активном покрытии надписи или графического изображения.

Лазерно-активное покрытие может содержать полимерное связующее вещество и пигмент и необязательно может содержать дополнительные ингредиенты. Рецепт покрытия может содержать по меньшей мере одно полимерное связующее вещество, имеющее такую температуру стеклования, которая обеспечивает желаемый эффект после активации рецептуры лучом лазера, и пигмент, обладающий термостойкостью и присутствующий в такой концентрации, которая обеспечивает желаемый эффект после активации рецептуры лучом лазера.

Подходящие материалы для "пустых этикеток", пригодные для осуществления абляции под действием луча лазера с выявлением желательных надписей или графики, включают, но не ограничиваются пластическими массами, акриловыми полимерами, виниловыми полимерами, полиэтилентерефталатом

(например, MYLAR®), поликарбонатными полимерами (например, LEXAN®) или другими подобными.

В широком смысле данное раскрытие предоставляет способ нанесения надписей, графики и/или маркировки на криогенно замороженные пробирки или ампулы при сохранении при этом целостности, включая активность или эффективность, содержащегося в них биологического содержимого, содержащий следующие этапы (см. также фиг. 6, которая представляет блок-схему этого способа):

- 1) присоединение к предназначенной для хранения пробирке или ампуле лазерно-активной пустой этикетки;
- 2) депирогенизация/стерилизация пробирки или ампулы с пустой этикеткой;
- 3) заполнение пробирки или ампулы продуктом/материалом, предназначенным для криогенного хранения/замораживания;
- 4) помещение заполненных пробирок или ампул в устройство для хранения (например, ампулы помещаются в алюминиевые направляющие);
- 5) замораживание пробирок или ампул при температурах вблизи температуры жидкого азота при стандартном атмосферном давлении (или около  $-196^{\circ}\text{C}$ );
- 6) перенос замороженных пробирок или ампул на долговременное и/или постоянное хранение в условиях низкой температуры около  $-196^{\circ}\text{C}$ ;
- 7) проверка замороженного материала на целостность, включая активность или эффективность;
- 8) определение форм дозировки/спецификаций продукта на основе испытания активности, при котором после раскрытия и удовлетворительного прохождения испытания контейнеры, которые отвечают необходимой спецификации, будут убраны с участка долговременного или постоянного контролируемого хранения и помещены на участок промежуточного хранения с поддержанием низкой температуры около  $-196^{\circ}\text{C}$  для гарантирования целостности биологического материала;
- 9) применение лазера для нанесения на ампулы или пробирки с пустой этикеткой надписей или графики, основывающихся на спецификации/информации/апробированной этикетке продукта согласно определенным по результатам испытаний данным, спецификации заказчика и регламентирующим указаниям органов власти.

Другие объекты изобретения, включая устройство, системы, способы и другие подобные, которые составляют часть данного изобретения, будут более очевидными после прочтения следующего далее подробного описания примеров осуществления и рассмотрения чертежей.

#### **Краткое описание чертежей**

- Фиг. 1 представляет блок-схему способа маркировки по изобретению;
- фиг. 2 показывает ампулы VAXXITEK®, маркированные до замораживания;
- фиг. 3 - ампулы с предварительно закрепленными на них лазерно-активными пустыми этикетками;
- фиг. 4А - этикетку, изготовленную с применением старого способа печати на этикетке до нанесения такой этикетки на ампулу;
- фиг. 4В - новую этикетку, полученную лазерной маркировкой (технология "datalasing") черным по белому фону;
- фиг. 5А - новую этикетку, полученную лазерной абляцией внешнего черного слоя, приводящей к выявлению белого слоя;
- фиг. 5В - этикетку, полученную лазерной абляцией внешнего желтого слоя, приводящей к выявлению белого слоя;
- фиг. 5С - этикетку, полученную лазерной абляцией внешнего красного слоя, приводящей к выявлению белого слоя;
- фиг. 6 является блок-схемой полного способа маркировки.

Прежде всего на ампулы (1) наносятся пустые этикетки, вслед за чем выполняется стерилизация (2) и заполнение (3). Затем ампулы помещаются в устройство (4) хранения и замораживаются с применением подходящего регламента охлаждения (5). На данном этапе часть ампул должна быть извлечена для проверки (6), в то время как остальные ампулы остаются в жидком азоте. Основываясь на результатах этих испытаний, производственных нуждах и требованиях о соответствии, хранящиеся ампулы далее пересчитываются (8) и маркируются (9), все это время находясь при достаточно низкой температуре, обеспечиваемой жидким  $\text{N}_2$ . И наконец, маркированные ампулы помещаются в подходящие транспортные контейнеры (10).

#### **Осуществление изобретения**

В одном аспекте изобретения представлен способ нанесения надписей, графики и/или маркировок на пустые этикетки, которые прикреплены к ампулам или пробиркам и которые выдерживаются при столь низких температурах, как около  $-196^{\circ}\text{C}$  (т.е. вблизи температуры жидкого азота при нормальном атмосферном давлении).

В одном воплощении данный способ в целом включает этапы нанесения пустых этикеток на незаполненные ампулы, заполнения ампул биологическим материалом, замораживания ампул, проверки ампул, хранения ампул, извлечения ампул из хранения для маркировки, удаления блокирующего лазерный луч пара с помощью первого лазера, для удаления слоя инея с верха пустой этикетки и применения вто-

рого лазера для нанесения надписи, графики и/или маркировки.

В предпочтительных воплощениях весь способ выполняется в атмосфере сухого, холодного, газообразного азота для исключения необходимости в удалении водяного пара или инея. В таком варианте изобретение представляет способ нанесения надписей, графики и/или других маркировок на замороженные пробирки или ампулы при поддержании целостности содержащегося в них биологического материала, содержащий следующие этапы:

- а) обеспечение множества заполненных биологическим материалом пробирок, которые хранятся при температуре от около -70 до около -196°C и на которые предварительно были нанесены пустые этикетки, предназначенные для абляционной обработки с помощью лазера;
- б) загрузка указанного множества пробирок в терморегулируемую маркировочную камеру, по существу, заполненную газообразным сухим азотом для снижения или исключения наличия влаги в камере;
- в) конвейерное перемещение пробирок под маркирующие лазеры;
- г) воздействие лазерным излучением на этикетки, способные к абляции под действием лазера;
- е) определение, были ли указанные пробирки маркированы в соответствии с требуемыми нормативами при нанесении надписей, графики и/или других маркировок на замороженные пробирки и поддержании целостности содержащегося в них биологического материала.

В одном воплощении целостность биологического материала может быть подтверждена как сохраненная, если такой биологический материал оказывается способен вызывать иммунную реакцию у целевого животного. Вызываемая реакция является статистически подобной реакции, вызываемой биологическим материалом, содержащимся внутри указанного множества пробирок, до того как они подвергались способу лазерной маркировки.

В одном воплощении целостность биологического материала может быть подтверждена как сохраненная, если методами ELISA (иммуноферментный анализ), VNA (вируснейтрализующие антитела) или любыми другими подходящими иммунологическими тестами биологический материал определен как отвечающий требованиям спецификаций на продукты, являющиеся указанным биологическим материалом.

В одном предпочтительном воплощении пробирки перемещаются по конвейерным лентам. В одном предпочтительном воплощении для увеличения скорости, с которой можно было бы маркировать пробирки, на конвейере под маркирующими лазерами транспортируются два или более рядов пробирок.

В другом воплощении способ может, кроме того, содержать этап транспортировки маркированных пробирок к содержащему жидкий азот транспортировочному сосуду Дьюара. Предпочтительно такой дьюар содержит средство для обратимого соединения с маркировочной камерой так, чтобы маркированные пробирки могли переноситься с помощью средства для транспортировки пробирок к предназначенному для хранения/транспортировки сосуду Дьюара, не подвергая пробирки воздействию воздуха снаружи камеры.

В еще одном воплощении изобретение обеспечивает способ нанесения надписей, графики и/или других маркировок на пробирки, содержащиеся при температуре от около -70 до около -196°C, сохраняя целостность содержащегося в них биологического материала, способ содержит следующие этапы:

- а) нанесение пустых, пригодных для лазерной абляции этикеток на множество хранящихся в криогенных условиях пробирок;
- б) депирогенизация/стерилизация пробирок;
- в) заполнение пробирок биологическим материалом;
- г) помещение заполненных пробирок в средство хранения;
- д) передача пробирок к средству маркировки пробирок с помощью лазеров;
- е) применение лазера для нанесения на пробирки надписей, графики и/или других маркировок, вследствие чего наносятся надписи, графика и/или другие маркировки на замороженные пробирки при сохранении целостности содержащегося внутри пробирок биологического материала.

В одном воплощении данный способ, кроме того, содержит этапы:

- а) замораживание пробирок с регулируемой скоростью охлаждения перед помещением пробирок в средство хранения;
- б) перенос замороженных пробирок на долговременное и/или постоянное хранение при температуре газообразной или жидкой фазы N<sub>2</sub> (около -196°C);
- в) проверка активности замороженного материала;
- г) определение форм дозировки/спецификаций продукта на основе испытания активности, при этом после вскрытия и удовлетворительного прохождения испытания контейнеры, которые отвечают необходимым требованиям, будут извлечены из области долговременного или постоянного регулируемого хранения и помещены в область промежуточного хранения для облегчения выполнения указанных этапов, все из которых для гарантирования целостности продукта проводятся в фазе газообразного N<sub>2</sub>;
- д) пересчет указанных контейнеров для обеспечения надлежащего согласования с запросами/заказами потребителей;
- е) применение лазера для нанесения на ампулы или пробирки надписей, графики или других марки-

ровок на основе требований к продукту/информации/апробированной этикетки, как определено согласно указанным данным, полученным в результате испытаний, требований заказчиков и регламентирующим указаниям государственных органов.

В одном воплощении этап нанесения надписей и маркировок содержит удаление, в случае присутствия, блокирующего лазерное излучение пара путем воздействия кратковременным импульсом сухого воздуха перед применением лазерного излучения к предварительно прикрепленным пустым этикеткам.

В предпочтительных воплощениях этапы нанесения надписей и маркировок выполняются в термо-регулируемой камере, содержащей сухой газообразный азот, при этом температура газа поддерживается ниже около  $-70^{\circ}\text{C}$  или ниже около  $-80^{\circ}\text{C}$ .

В одном воплощении способ содержит этап помещения маркированных пробирок в одну или несколько криогенных транспортировочных емкостей.

В некоторых воплощениях материал в пробирке представлен вакциной, включая клеточно-ассоциированную живую вакцину.

В предпочтительных воплощениях в течение процесса маркировки вакцина теряет менее около 0,2 логарифма титра. В одном еще более предпочтительном воплощении в течение процесса маркировки вакцина теряет менее около 0,1 логарифма титра.

В одном варианте воплощения данный способ включает следующие этапы:

1) приложение к предназначенной для помещения на хранение пробирки или ампулы пустой лазерно-активной этикетки;

2) депирогенизация/стерилизация пробирки или ампулы с пустой этикеткой;

3) заполнение пробирки или ампулы продуктом/материалом, предназначенным для криогенного хранения/замораживания;

4) помещение заполненных пробирок или ампул в устройство для хранения (например, ампулы помещаются в алюминиевые направляющие);

5) замораживание пробирок или ампул при температурах вблизи температуры жидкого азота при стандартном атмосферном давлении (или около  $-196^{\circ}\text{C}$ );

6) перенос замороженных пробирок или ампул на долговременное и/или постоянное хранение при низкой температуре около  $-196^{\circ}\text{C}$ ;

7) проверка замороженного материала на целостность, включая активность или эффективность;

8) определение форм дозировки/спецификаций продукта на основе испытания активности, при котором после раскрытия и удовлетворительного прохождения испытания контейнеры, которые отвечают необходимой спецификации, будут убраны с участка долговременного или постоянного контролируемого хранения и помещены на участок промежуточного хранения с поддержанием низкой температуры около  $-196^{\circ}\text{C}$  для гарантирования целостности биологического материала;

9) применение лазера для нанесения на ампулы или пробирки с пустыми этикетками надписей, графики или маркировок, основывающихся на спецификации/информации/апробированной этикетке продукта согласно данным, определенным в результате испытаний, спецификациям заказчиков и регламентирующим указаниям органов власти, нанесения таким образом надписей, графики и/или маркировок на криогенно замороженные ампулы или пробирки.

В еще одном воплощении весь способ может выполняться при температурах менее около  $-70$ ,  $-80$ ,  $-90$ ,  $-100$ ,  $-110$ ,  $-120$ ,  $-130$ ,  $-140$ ,  $-150$ ,  $-160$ ,  $-170$ ,  $-180$ ,  $-190^{\circ}\text{C}$  или менее чем около  $-200^{\circ}\text{C}$ . В целом, в практике раскрываемого способа могут применяться температуры менее около  $-80^{\circ}\text{C}$ . Однако температуры выше, около  $-60^{\circ}\text{C}$  должны избегаться, в частности, в случае маркировки ампул, содержащих клеточно-ассоциированные живые вакцины (например, вакцину компании Meriel против болезни Марек), поскольку более высокие температуры могут угрожать целостности биологических материалов.

Соответственно, в одном воплощении этап нанесения надписей, графики и/или маркировок может проводиться с использованием следующих стадий, каждая из которых выполняется при температуре ниже около  $-80^{\circ}\text{C}$ :

1) позиционирование ампулы или пробирки таким образом, чтобы она оказалась в поле действия первого лазера;

2) применение соответствующим образом охлажденного сжатого воздуха в целях удаления препятствующего прохождению света пара (т.е. создающего подобный "облачности" эффект конденсата, который накапливается в воздухе, когда температуры оказываются близки к точке кипения жидкого азота);

3) приложение достаточного количества лазерной энергии от первого лазера к слою инея для того, чтобы удалить указанный слой инея с поверхности пустой этикетки ампулы;

4) позиционирование ампулы или пробирки таким образом, чтобы она оказалась в поле действия второго лазера;

5) приложение к наружному слою пустой этикетки количества энергии, достаточного для осуществления абляции удаленных участков наружного слоя, тем самым позволяя стать видимым внутреннему слою этикетки.

В одном таком воплощении второй лазер применяется для осуществления абляции определенных удаленных участков наружного слоя многослойной пустой этикетки таким образом, чтобы вследствие

применения лазерной абляционной технологии выявились бы надписи, графика и/или маркировки. Фиг. 4А демонстрирует этикетку, полученную с применением существующего способа (т.е. печатаньем этикетки до ее приложения к ампуле), и фиг. 4В показывает этикетку, полученную с помощью способа по изобретению (т.е. надписи делались на этикетке, находящейся на криогенно замороженных ампулах, с применением лазерной абляции).

Применение такой методики лазерной абляции позволяет при необходимости включать в этикетку дополнительные слои, например, для препятствования теплопередаче в ходе этапов удаления инея или лазерной абляции. Существенно важно, что целостность/эффективность/активность криогенно замороженного биологического материала поддерживается в течение всего способа.

В одном варианте воплощения в результате температура может поддерживаться такой, чтобы предупреждать накопление затрудняющего прохождение света пара, и тем самым устраняется необходимость в использовании сжатого воздуха для удаления указанного пара. В одном особенно подходящем воплощении способ лазерной маркировки может выполняться в по существу или полностью ограниченной среде. Например, данный способ может осуществляться внутри камеры, имеющей стенки в виде вакуумной рубашки с циркулирующей жидкостью, подобно конструкции, используемой в криогенных дьюарах.

В одном предпочтительном воплощении способ выполняется в ограниченной среде, а температура поддерживается на уровне менее около  $-80^{\circ}\text{C}$ . Для минимизации или исключения осаждения на ампулах инея камера непрерывно снабжается сухим газообразным азотом. Для поддержания желательной температуры в ходе осуществления способа давление в камере может отслеживаться и регулироваться с помощью любых стандартных для данной области средств.

Природа материала этикетки специальным образом не ограничивается. Подложка этикетки должна быть пригодна для приклеивания к ампулам или пробиркам при температуре вблизи комнатной и выдерживать воздействие последующих процессов стерилизации и криогенной заморозки. Типичные классы и примеры материалов этикетки, которые могут быть использованы, включают, но не обязательно ограничиваются пластмассами, акриловыми, виниловыми, полиэтилентерефталатными (например, MYLAR®), поликарбонатными (например, LEXAN®) или другими подобными полимерами.

В одном воплощении испытания продукта включают тестирование на активность, которое может включать определение титра или числа бляшкообразующих единиц (plaque forming units, PFU).

В одном воплощении этикетки могут содержать множество слоев. Такие составные слои могут содержать первичный (внутренний) слой, который может быть, например, темным или черным, либо светлым или белым. Если внутренний слой имеет светлый или белый цвет, маркировка может быть темной или черной. Наоборот, когда цвет внутреннего слоя оказывается темным или черным, цвет маркировки может быть светлым или белым.

В одном воплощении цвет вторичного (внешнего) слоя может быть задан на основе маркетинговых предпочтений. Различный цвет окраски делает возможным визуальное дифференцирование содержимого контейнеров или технических характеристик материала.

Для обеспечения возможностей дальнейшего дифференцирования материала/контейнеров могут добавляться дополнительные слои. В одном воплощении первичный или внутренний слой(слои) представляет полиэфирную рабочую поверхность. Вторичный/дополнительный слой(слои) может быть цветным лицевым материалом из полиэфирной пленки.

В одном воплощении способ лазерной абляции позволяет наносить цветную маркировку на биологические продукты различных типов. Например, вакцины против болезни Марека могут иметь оранжевую этикетку с черной надписью. Предусматриваются любые комбинации цветов фона и переднего плана, например, но не ограничиваясь белой надписью на черном фоне, белой надписью на голубом фоне, белой надписью на фиолетовом фоне и так далее.

В другом воплощении могут быть применены этикетки "datalase" (Database Inc). Эта технология использует комбинацию химического изменения цвета и излучения маломощного лазера. В одном таком воплощении все другие этапы будут идентичными (например, выдувание блокирующего свет облака и использование лазера для удаления слоя инея с поверхности этикетки). Единственный этап, который в этом случае изменился бы, относится к применению технологии "datalasing" вместо лазерной абляции.

В одном воплощении лазер может выбираться из линейки лазеров "Macsa" компании ID Technology, включая, но не ограничиваясь лазером K1010 plus. В другом воплощении может быть применен сверхвысокоскоростной (Ultra High Speed, UHS) лазер. В еще одном воплощении может быть применен сверхмощной 80 Вт лазер. В настоящее время, когда заявители сделали данное раскрытие, специалисты в данной области могут применять для реализации настоящего изобретения многие подходящие лазеры. Среди множества возможных вариантов возможен выбор лазеров с  $\text{CO}_2$ -накачкой и диодных лазеров на иттрий-алюминиевом гранате (YAG).

В одном предпочтительном воплощении лазер может иметь следующие характеристики:

способность печати двух строк текста со скоростью 16000 знаков в минуту;

цифровая плата, управляющая быстродействующей системой слежения за зеркальным изображением;

стабильная, высококачественная непрерывная маркировка;  
 способность выполнять маркировку на этикетках, картоне, ПЭТ, стекле, покрытиях и древесине;  
 пригодность для работы с ручным терминалом, сенсорной панелью или ПК;  
 доступность с мощностью в 30 и 60 Вт.

Например, в лазерных маркировочных устройствах IDT Laser Systems "SHS" для управления их зеркалами применяются цифровые платы, обеспечивая возможность выполнения лазером маркировки на сверхвысоких скоростях. Применение энергии лазера может быстро и эффективно уменьшать количество тепла, воздействию которого должны подвергнуться замороженные ампулы в процессе выполнения этапов удаления инея и лазерной маркировки.

В некоторых воплощениях возможно применение нескольких лазеров. Например, более мощный лазер может удалять иней, а менее мощный лазер может осуществлять абляцию внешнего слоя этикетки для выполнения маркировки. В качестве варианта один и тот же лазер может выполнять обе функции удаления инея и абляции слоя на этикетке.

Далее изобретение описывается помощью нижеследующих примеров.

#### Примеры

Пример 1. Маркировка и моделирование обращения с замороженными ампулами для гарантирования отсутствия неприемлемого воздействия на биологические материалы при способе лазерной абляции.

Надзорные органы имеют строгие требования в отношении регулирования способов, применяемых для производства и квалифицирования биологических материалов. Например, изготовители вакцины должны иметь протоколы оценки эффективности биологических образцов, и они должны предоставлять надзорным органам "архивные образцы". Как следствие, часть ампул поступает в торговлю, а некоторые направляются в надзорные органы. Целью этого примера было моделирование такого дифференцированного обращения с замороженными ампулами для того, чтобы удостовериться, что раскрываемый способ маркировки лазерной абляцией не только позволяет эффективно наносить надписи и маркировки на криогенно замороженные ампулы, но при этом обеспечивает строгое соответствие любым регулятивным нормам.

Пример 2. Автоматизация лазерной абляции замороженных ампул.

Для осуществления подробно описанного выше способа лазерной маркировки была сконструирована камера с регулируемой температурой, в целом схематично изображенная на фиг. 6. Первоначально множество маркированных пустыми этикетками ампул было заполнено биологическими материалами и заморожено при температурах от около  $-70^{\circ}\text{C}$  до около  $-196^{\circ}\text{C}$ . После этого замороженные ампулы были помещены в камеру через загрузочное устройство (например, бункер), способное переносить замороженные пробирки к участку лазерной маркировки камеры. Затем конвейерное устройство транспортирует ампулы таким образом, что они проходят ниже лазеров, которые наносят необходимые маркировки на предварительно присоединенные пустые этикетки. Маркированные ампулы далее сканируются с помощью множества камер, и устройство для обработки изображений затем определяет, соответствуют ли нанесенные маркировки требуемым спецификациям. Неправильно маркированные ампулы могут быть удалены автоматически, а управляющие лазерами процессоры могут программироваться на модифицирование параметров лазера для исправления дефектов, замеченных средствами обработки изображений. В итоге маркированные замороженные ампулы переносятся к сосудам Дьюара для хранения/транспортировки.

Для гарантирования целостности биологических материалов замороженные ампулы на протяжении всего процесса лазерной маркировки поддерживаются при температуре ниже чем около  $-70^{\circ}\text{C}$ , вплоть до и включая итоговый перенос ампул в предназначенный для хранения/транспортировки сосуд Дьюара. Для уменьшения испытываемых камерой потерь тепла вся камера для лазерной маркировки может эксплуатироваться внутри холодильной комнаты. В качестве варианта или помимо этого камера может содержать воздушные шлюзы, препятствующие попаданию внешнего воздуха, который может содержать влагу, на те участки камеры, где для нанесения маркировок на замороженные ампулы применяются лазеры. Недопущение попадания влаги в наполненную сухим газообразным азотом камеру исключает образование пара или инея, которые в ином случае экранировали бы свет лазера и препятствовали бы изготовлению на ампулах необходимых маркировок.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ нанесения надписей, графики и/или других маркировок на замороженные пробирки или ампулы при сохранении целостности содержащегося в них биологического материала, содержащий этапы, на которых:

а) обеспечивают наличие множества заполненных биологическим материалом пробирок, каждая пробирка содержит пригодную для лазерной абляции этикетку, при температуре от около  $-70$  до около  $-196^{\circ}\text{C}$ ;

б) загружают указанное множество пробирок в терморегулируемую маркировочную камеру, по существу, заполненную газообразным сухим азотом;

с) переносят пробирки под маркирующие лазеры, причем пробирки переносят на конвейерных лентах; и

д) воздействуют лазерным излучением на указанные этикетки, пригодные для лазерной абляции.

2. Способ по п.1, в котором для увеличения скорости, с которой пробирки маркируют, под лазерами транспортируют два или более рядов пробирок.

3. Способ по п.1, в котором переносят маркированные пробирки к содержащему жидкий азот транспортировочному сосуду Дьюара.

4. Способ по п.3, в котором сосуд Дьюара выполнен с возможностью соединения с маркировочной камерой так, чтобы маркированные пробирки могли переноситься к сосуду Дьюара для хранения/транспортировки без нахождения пробирок в воздушной среде снаружи камеры.

5. Способ по п.1, в котором также депирогенизируют/стерилизуют указанные пробирки.

6. Способ по п.1, в котором также замораживают пробирки с регулируемой скоростью охлаждения.

7. Способ по п.6, в котором указанное замораживание выполняют перед переносом и помещением пробирок в средство постоянного хранения.

8. Способ по п.1, в котором указанное нанесение включает этап, на котором удаляют блокирующий лазерное излучение пар, в случае его присутствия, посредством короткого импульсного воздействия сухим воздухом перед лазерным воздействием на указанную предварительно прикрепленную пустую этикетку.

9. Способ по п.1, в котором указанное нанесение выполняют в терморегулируемой камере, содержащей сухой газообразный азот, при этом поддерживается температура газа ниже около  $-70^{\circ}\text{C}$  или ниже около  $-80^{\circ}\text{C}$ .

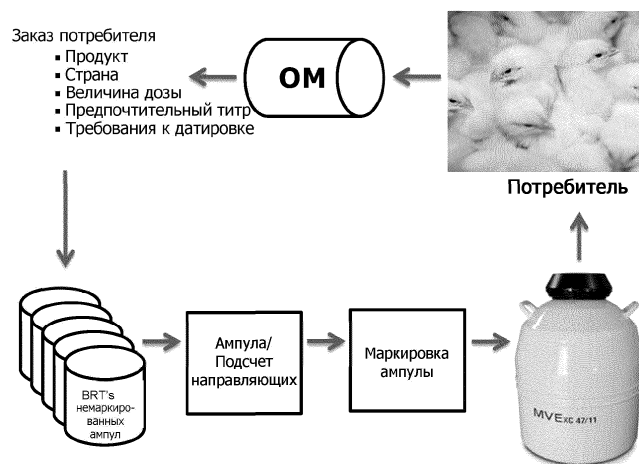
10. Способ по любому из пп.1-9, в котором указанный материал в пробирке является вакциной.

11. Способ по п.10, в котором указанная вакцина является клеточно-ассоциированной живой вакциной.

12. Способ по п.1, в котором в течение процесса маркировки вакцина теряет менее около  $0,2 \log$  титра.

13. Способ по п.12, в котором в течение процесса маркировки вакцина теряет менее около  $0,1 \log$  титра.

14. Способ по п.12 или 13, в котором потерю титра определяют методом ELISA (иммуноферментного анализа) и/или посредством нейтрализующего вирус антитела (VNA).



Фиг. 1



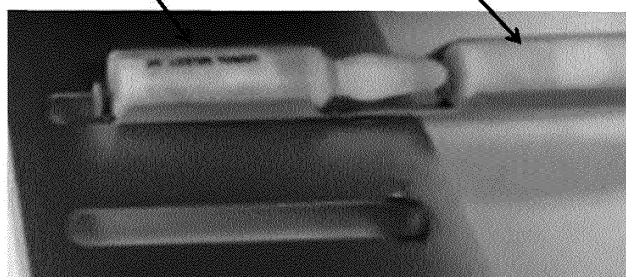
Фиг. 2



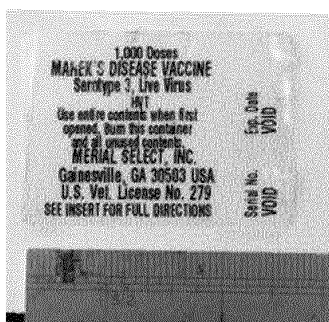
034443

Размороженные, маркированные

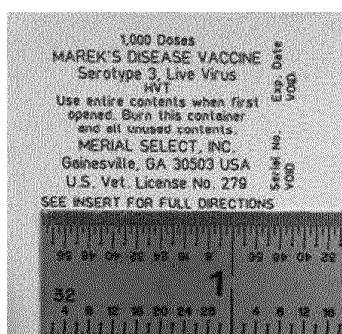
Все еще замороженные



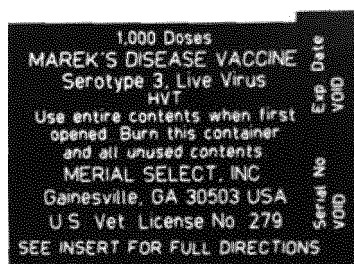
Фиг. 3



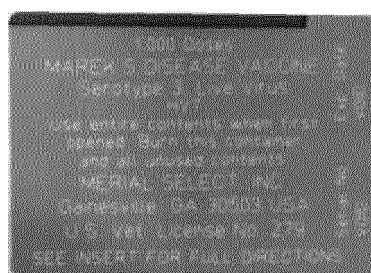
Фиг. 4A



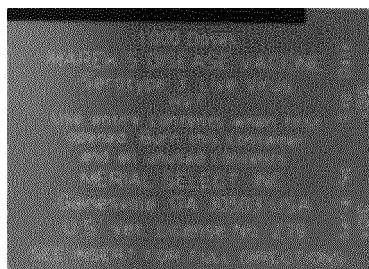
Фиг. 4B



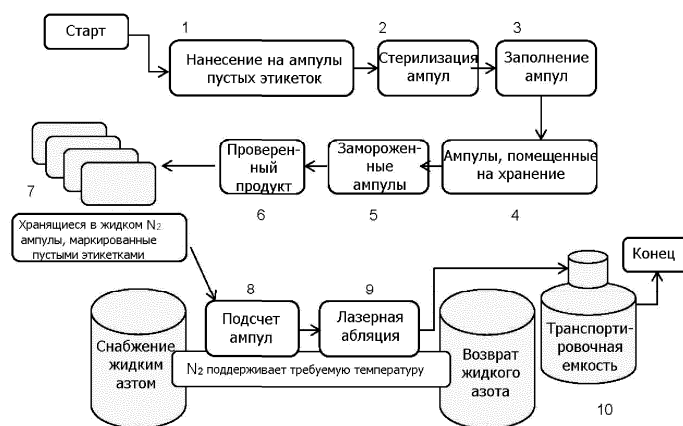
Фиг. 5A



Фиг. 5B



Фиг. 5С



Фиг. 6



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2