

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037012**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.01.26

(51) Int. Cl. *A01N 1/02* (2006.01)
B41M 5/24 (2006.01)

(21) Номер заявки
201892483

(22) Дата подачи заявки
2017.04.27

(54) МАШИНА ДЛЯ ЛАЗЕРНОЙ АБЛЯЦИИ, ПРЕДНАЗНАЧЕННАЯ ДЛЯ МАРКИРОВАНИЯ ПРОБИРОК, ЗАМОРОЖЕННЫХ ДО КРИОГЕННОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ

(31) 62/330,071

(56) WO-A1-2016069984

(32) 2016.04.30

US-A1-2014263115

(33) US

WO-A1-2009029166

(43) 2019.05.31

WO-A1-2014063052

(86) PCT/US2017/029840

US-A1-2008178988

(87) WO 2017/189848 2017.11.02

US-A1-2016074865

WO-A1-9102203

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

(72) Изобретатель:
**Брем Энди, Фримен Деннис Джером,
Шиндлер Эд, Кэмпбелл Джули (US)**

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение относится к машине для маркирования замороженных до криогенной температуры пробирок или ампул с пустыми этикетками, которые содержат термолабильные биологические материалы и на которые до замораживания был наложен материал, чувствительный к лазерному облучению. Соответственно, машина проектировалась таким образом, чтобы поддерживать целостность биологических материалов на протяжении всех фаз процесса маркирования. Машина, в общем, содержит главную систему управления; программируемый пользовательский интерфейс; раму; криогенные морозильные узлы для сохранения пробирок при требуемых низких температурах; подающий узел, выполненный с возможностью вмещать в себя и позиционировать замороженные до криогенной температуры пробирки с пустыми этикетками; криостатический туннель для маркирования/контроля качества, в котором пробирки поддерживаются при требуемой температуре, промаркированные посредством лазерной абляции и проверенные на качество; и разгрузочный узел. Машина дополнительно содержит средство транспортировки пробирок от подающего узла к тоннелю и от тоннеля к разгрузочному узлу. Пробирки, промаркированные в соответствии с настоящим раскрываемым изобретением, в конечном счете вручную или автоматически загружаются в криогенные транспортировочные контейнеры.

B1**037012****037012****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Эта заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США с серийным номером 62/330071, поданной 30 апреля 2016 г., которая включена сюда во всей своей полноте путем ссылки. Также делается ссылка на международную заявку PCT/US 15/58209, поданную 30 октября 2015 г., которая включена сюда во всей своей полноте путем ссылки.

Включение путем ссылки

Все ссылки, цитируемые в дальнейшем, включены сюда во всей своей полноте путем ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Это изобретение относится к устройству и способу маркирования пробирки или ампулы, которые удерживаются при температуре около значения, соответствующего жидкому азоту. Если более конкретно, но не в качестве ограничения, это изобретение относится к системе печати посредством лазерной абляции и способу печати на пробирке или ампуле, работающим при температуре, которая имеет настолько низкое значение, что она соответствует газообразной фазе выше жидкого азота N₂ или жидкой фазе жидкого азота N₂ при стандартном атмосферном давлении.

Уровень техники

Скоропортящиеся биологические материалы, включающие в себя иммунологические и вакцинные композиции, часто должны замораживаться до низких температур, включающих температуру жидкого азота, во время хранения и транспортировки. Вследствие этого ампулы должны быть промаркированы перед процессом замораживания, поскольку на момент подачи настоящей заявки не существовало устройства для автоматического маркирования ампул, которое в то же время поддерживает криогенные температуры. В ситуациях, когда пробирки или ампулы содержат ветеринарные или фармацевтические медикаменты (например, иммунологические композиции, включая вакцины), определенная информация, такая как тип препарата, размер дозировки, производитель, дата истечения срока хранения и т.д., должна быть четко отпечатана на каждой пробирке, чтобы соответствовать требованиям нормативных документов различных контролирующих органов. Кроме того, определенное количество пробирок или ампул являются заполненными, и для множества из них происхождение материала является очень важными данными с указаниями на маркировку и маршрут перемещения. Технологии маркирования существующего уровня техники включают в себя печать на этикетке, а затем расположение этой этикетки на пробирках. Более современные усилия по решению этой задачи включают в себя печать непосредственно на пробирках (см. документ US 7647867, Byron). В другом примере документ US 201400448066 A1 (Hollitas Limited) описывает маркирование ампул распылителя с помощью лазерной маркировки или лазерного гравирования данных на пленке, чтобы создавать пленку с данными и прикреплять эту пленку на ампулу распылителя с использованием немигрирующего клеящего состава. В настоящее время заявители осознают, что не существует способа, который позволяет маркировать замороженные пробирки или ампулы, сохраняя при этом целостность и эффективность действия содержащегося в них биологического материала.

Для многонациональных фармацевтических компаний, в которых тот же самый продукт требует различной маркировки (вследствие использования различных языков и различных требований нормативных документов), способность маркировать заполненные, замороженные пробирки была бы очень желательной. Выгоды для цепочки поставщиков являются очевидными (например, более короткое время выполнения заказов, меньшие затраты, увеличенная гибкость и т.д.). К сожалению, хорошо известно, что увеличение температуры замороженной пробирки до значений температуры, которые обычно взаимосвязаны с наклеиванием этикетки и/или процессом печати, неизбежно уменьшают биологическую активность содержимого пробирки. Таким образом, наклеивание нагретых этикеток, как раскрывалось в документе US 20080178988 A1 (Ambarsoumian), будет подвергать чувствительный биологический материал неприемлемому нагреванию. Кроме того, любые попытки использования лазера или другого средства для непосредственного маркирования стекла пробирок или ампул будут почти определенно подвергать замороженный биологический материал неприемлемому тепловому напряжению.

Соответственно, остается давно назревшая необходимость создания способа маркирования пробирок, содержащих замороженные медикаменты, включающие в себя вакцины, с сохранением при этом требуемой биологической активности, включая иммунологическую активность. Настоящее изобретение обеспечивает решение для этой давно назревшей необходимости.

Раскрытие сущности изобретения

Варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают машину для практического осуществления способа формирования надписей и графических изображений на этикетке или любой другой подходящей подложке, удерживаемой при температурах криогенного замораживания, например при температуре, которая, по меньшей мере, имеет настолько низкое значение, что она соответствует газообразной фазе выше жидкого азота (т.е. около -196°C, или точке кипения жидкого азота при стандартном атмосферном давлении). В соответствии с одним аспектом изобретения способ формирования графического изображения на этикетке или подложке включает использование лазерного луча в отношении покрытия, подверженного воздействию лазерного облучения, на поверхности продукта, для нанесения надписей или графических изображений на покрытия, подверженные воздействию лазерного облучения.

Покрытие, подверженное воздействию лазерного облучения, может содержать полимерное связующее вещество и пигмент, и, необязательно, может содержать дополнительные ингредиенты. Химический состав покрытия может содержать, по меньшей мере, полимерное связующее вещество, имеющее температуру фазового превращения, которая обеспечивает желаемый эффект после активизации химического состава с помощью лазерного луча, и пигмент, имеющий тепловое сопротивление и представленный в концентрации, которая обеспечивает желаемый эффект после активизации химического состава с помощью лазерного луча.

Подходящие материалы для "пустых этикеток", которые готовы для лазерной абляции под воздействием лазерного луча, чтобы отображать желаемые надписи или графические изображения, включают в себя, но не ограничиваясь этим, пластики, акриловые пластики, виниловые пластики, полиэтилентерефталат (например, MYLAR®), поликарбонаты (например, LEXAN®) или подобные материалы.

В широком смысле это раскрываемое изобретение обеспечивает машину для криогенной лазерной абляции и способы ее использования для нанесения надписей, графических изображений и/или маркировок на замороженные до криогенной температуры пробирки или ампулы. На протяжении всего процесса машина поддерживает целостность, действенность, эффективность действия и/или безопасность биологического содержимого, содержащегося внутри замороженных до криогенной температуры пробирок.

В общем, лазеры наносят надписи или графические изображения на пробирки с помощью абляционных материалов, которые были нанесены на пробирки перед тем, как они подверглись замораживанию до криогенной температуры. По большому счету, машина для криогенной лазерной абляции содержит следующие элементы (см., например, фиг. 1 и 2):

1) кожух для вмещения и защиты компонентов машины (включая их структурные опорные конструкции), а также для защиты людей от различных движущихся частей;

2) первый криогенный морозильный узел, выполненный с возможностью присоединяться к ближайшему концу криостатического туннеля и содержащий подающий узел, в который подается множество криоконтейнеров, удерживающих множество замороженных до криогенной температуры пробирок (криопробирок, или пробирок, или ампул);

3) криостатический туннель, выполненный с возможностью присоединяться к первому морозильному узлу на ближнем конце криостатического туннеля, а также выполненный с возможностью присоединяться к второму морозильному узлу на дальнем конце криостатического туннеля; при этом туннель выполнен с возможностью вмещать и присоединяться к лазерным узлам и узлам наблюдения;

4) узлы наблюдения, выполненные с возможностью устанавливаться на туннеле, в результате чего узлы наблюдения могут использоваться для определения, ориентированы ли надлежащим образом пробирки для маркирования и было ли выполнено надлежащее маркирование пробирок;

5) лазерные узлы, выполненные с возможностью устанавливаться на туннеле таким образом, что эти лазерные узлы могут отмечать или маркировать пробирки посредством абляции "пустых" этикеток, которые ранее были наложены на пробирки;

6) второй морозильный узел, выполненный с возможностью прикрепляться к дальнему концу туннеля, при этом он содержит разгрузочный узел, из которого выгружается множество криоконтейнеров, удерживающих множество промаркированных пробирок, причем, необязательно, они выгружаются в транспортировочные контейнеры или контейнеры для хранения;

7) сервомеханизмы для поштучного разделения и ориентирования криоконтейнеров, а также для перемещения криоконтейнеров от входа в подающий узел, в криостатический туннель и через него, а также из туннеля в разгрузочный узел;

8) необязательно, программируемый пользовательский интерфейс, который пользователь/оператор может использовать для управления некоторыми или всеми аспектами функционирования машины; и

9) необязательно, главную систему управления, которая способна управлять всеми аспектами функционирования машины, а также функционировать в электронной коммуникации с программируемым пользовательским интерфейсом, когда он имеется в машине.

По большому счету, способ маркирования пробирок с помощью машины для криогенной лазерной абляции включает следующее:

1) наложение пустой этикетки, подверженной воздействию лазерного облучения, на пробирку или ампулу для хранения;

2) депирогенизацию/стерилизацию пробирки или ампулы для хранения с наклеенной пустой этикеткой;

3) заполнение пробирки или ампулы продуктом/материалом, которые должны сохраняться/замораживаться до криогенной температуры;

4) размещение заполненных пробирок или ампул в устройстве для хранения (например, ампулы могут размещаться в алюминиевых контейнерах, которые были спроектированы для сохранения ампул в фиксированном положении, а также для того, чтобы предоставить большую поверхность для маркирования, как раскрывается в этом описании);

5) замораживание пробирок или ампул при температурах, которые имеют настолько низкое значе-

ние, что оно соответствует жидкому азоту при стандартном атмосферном давлении (или около -196°C);

6) перемещение замороженных пробирок или ампул для длительного и/или постоянного хранения при температуре, которая имеет настолько низкое значение, что оно составляет около -196°C ;

7) испытание замороженного материала на целостность, включая действенность или эффективность действия;

8) определение дозировки или технических условий для продукта на основе испытания активности; при этом после удовлетворительного испытания и разрешения на использование продукта, контейнеры, отвечающие требуемым техническим условиям, будут извлечены из области длительного или постоянного контролируемого хранения и помещены в промежуточную область хранения с поддержанием низкой температуры около -196°C , чтобы гарантировать целостность биологического материала;

9) загрузку криоконтейнеров, содержащих замороженные пробирки, в подающий узел машины для лазерной абляции;

10) ориентацию криоконтейнеров для последующего маркирования;

11) перемещение криоконтейнеров под узлы наблюдения и лазерные узлы;

12) определение, ориентированы ли криоконтейнеры и пробирки надлежащим образом;

13) маркирование пробирок с помощью лазеров;

14) перемещение криоконтейнеров под узлы проверки качества с помощью видеопредставления;

15) определение, правильно ли были промаркированы пробирки;

16) перемещение криоконтейнеров, которые содержат промаркированные пробирки, за пределы туннеля и в разгрузочный узел;

17) выгрузку криоконтейнеров, которые содержат промаркированные пробирки.

Соответственно, задачей изобретения не является охватывание в пределах изобретения какого-либо известного продукта, процесса создания продукта или способа использования продукта. Таким образом, заявитель оставляет за собой право и представляет непризнание какого-либо известного ранее продукта, процесса или способа. Дополнительно следует отметить, что изобретение не предполагает включение в состав объема изобретения какой-либо продукт, процесс, процесс создания продукта или способ использования продукта, который не соответствует приведенному описанию и не поддерживает требования Патентного ведомства США (51 U.S.C. § 112, первый параграф) или Европейской патентной организации (Статья 83 EPC). Таким образом, заявитель оставляет за собой право и представляет непризнание какого-либо ранее описанного продукта, процесса создания продукта или способа использования продукта.

Другие аспекты изобретения, включающие в себя устройство, системы, способы и подобные составляющие, которые составляют часть изобретения, будут более понятными после прочтения последующего подробного описания примеров осуществления изобретения и просмотра чертежей. Аналогичные цифровые ссылки относятся к тем же самым компонентам на протяжении всего описания до тех пор, пока обратное не утверждается явным образом.

Краткое описание чертежей

Последующее подробное описание, приведенное в качестве примера, не предполагает ограничение изобретения только описанными специфическими вариантами осуществления и может быть в максимальной степени понятным во взаимосвязи с сопроводительными чертежами.

На фиг. 1 показан вид в перспективе машины 100 для криогенной лазерной абляции согласно изобретению. Значимые признаки включают в себя кожух 101 машины; поворачивающийся защитный экран 800 для обеспечения доступа пользователя 1 к машине 100; первый криогенный морозильный узел 200, содержащий подающий узел 230; криостатический туннель 300, прикрепленный к узлам 314 наблюдения и лазерным узлам 308; второй криогенный морозильный узел 400, содержащий разгрузочный узел 430. В некоторых вариантах осуществления изобретения машина содержит две (2) линии криоконтейнеров, однако машина также может включать в себя только единственную линию, три (3) линии или любое другое механически обоснованное количество линий;

на фиг. 2 - вид в перспективе другого варианта машины 100 для криогенной лазерной абляции. В этом варианте осуществления изобретения первый и второй криогенные морозильные узлы являются в большей степени цилиндрическими, чем прямоугольными;

на фиг. 3 - вид машины с удаленным кожухом 101, иллюстрирующий: подающий сервомеханизм 600, функционально присоединенный к подающему узлу 230, помещенному в первый криогенный морозильный узел 200, присоединенный к туннелю 300, который в свою очередь присоединен к второму морозильному узлу 400, вмещающему в себя разгрузочный узел 430, который функционально присоединен к узлу 500 разгрузочного сервомеханизма. Рама 104 машины служит основанием для сервомеханизмов, морозильных узлов и криостатического туннеля 300;

на фиг. 4 - вид машины с кожухом 101, при этом первый морозильник 200, туннель 300 и второй морозильник 400 удалены, чтобы показать внутренние компоненты. Как показано на фигуре, стержень (стержни) 639, толкающие криоконтейнеры, функционально соединяет(ют) узел 600 подающего сервомеханизма с подающим узлом 230, с помощью передачи поперечного перемещения двигателей с сервоприводом для перемещения криоконтейнеров через машину от подающего узла 230 к разгрузочному узлу

430. При удаленном туннеле 300 на фигуре хорошо просматриваются линии 350 для криоконтейнеров;
на фиг. 5 - вид сбоку машины для криогенной лазерной абляции. Как показано на фигуре, стержень 636 колеса магазина функционально присоединяет узел 600 подающего сервомеханизма к подающему узлу 230 посредством передачи вращательного движения двигателей с сервоприводом к подающему колесу 235 магазина;

на фиг. 6 - вид сверху машины 100 для лазерной абляции. Как показано на этом виде, узел 600 подающего сервомеханизма функционально присоединяется к подающему узлу 230 через стержни 636 и 639. Аналогичным образом узел 500 разгрузочного сервомеханизма функционально присоединен к разгрузочному узлу 430 через стержень (стержни) 510;

на фиг. 7 - вид сверху машины, сфокусированный на внешнем узле 600 подающего сервомеханизма, подающем узле 230 и узле 700 поштучной подачи криоконтейнеров;

на фиг. 8 - вид сверху машины, сфокусированный на дальнем конце криостатического туннеля 300, расположенном ниже по ходу движения узле 314 наблюдения, гофрированном соединителе 470, резервуаре 201 второго морозильного узла, разгрузочном узле 430 и внешнем узле 500 разгрузочного сервомеханизма;

на фиг. 9 - вид в перспективе криостатического туннеля 300. Лазерные узлы 308 могут прикрепляться к туннелю через фланцы 313 для лазерного узла; узлы камеры/наблюдения могут прикрепляться к туннелю через фланцы 311 для узла камеры/наблюдения. Гофрированный соединитель 470, содержащий фланец 471, может растягиваться и сжиматься между туннелем 300 и вторым морозильным узлом 400;

на фиг. 10А - поперечный разрез туннеля 300 с установленными на нем лазерными узлами 312;

на фиг. 10В - увеличенная область "С" из фиг. 10А, при этом показан лазерный свет 309, пересекающийся с пробирками 40, расположенными на линиях 1 и 2 (т.е. признак 350 машины). Показанное на фигуре также является областью 313 обзора камер 312;

на фиг. 11 - увеличенный участок подающего узла 230, иллюстрирующий магазин/звездочка/индексирующее устройство 235, захватывающие приспособления 239 для ориентации и множество контейнеров 50, загруженных в бункерное загрузочное устройство 234;

на фиг. 12 - увеличенный участок подающего узла 230, иллюстрирующий ориентированные контейнеры 50 после того, как они были смещены на центральную линию машины;

на фиг. 13А - два лазерных узла 308, расположенных бок о бок. Сервоприводы перемещают узлы вдоль траектории, обозначенной двухсторонними стрелками;

на фиг. 13В - единственный лазерный узел 308. Сервоприводы перемещают узел вдоль траектории, обозначенной двухсторонними стрелками;

на фиг. 13С - другой вид единственного лазерного узла 308. Сервоприводы перемещают узлы вдоль траектории, обозначенной двухсторонними стрелками (т.е. в направлении к центральной линии машины и от нее). Круговые стрелки обозначают, что лазер также может поворачиваться;

на фиг. 14 - лазеры, которые обычно устанавливаются на машине согласно настоящему изобретению;

на фиг. 15А - другой внутренний вид разгрузочного узла 430, иллюстрирующий верхнюю часть 437 разгрузочного отсека (для хороших/годных деталей 51), нижнюю часть 438 разгрузочного отсека (для плохих/негодных деталей 52) и приводной узел 439 разгрузочного устройства. Приводной узел содержит отводные устройства с сервоуправлением, которые отводят хорошие детали 51 в верхнюю часть 437 и плохие детали 52 в нижнюю часть 438 разгрузочного отсека;

на фиг. 15В - поперечное сечение верхней части 437 разгрузочного отсека и нижней части 438 разгрузочного отсека, соответственно, удерживающих хорошие детали 51 и плохие детали 52.

Осуществление изобретения

На фиг. 1-10 показана общая конфигурация параллельной линейной машины или устройства для маркирования или для нанесения отметок на замороженные до криогенной температуры пробирки, в которых реализованы признаки настоящего изобретения, причем машина в общем обозначена цифровой позицией 100. Машина или устройство 100 содержит параллельную линейную систему и включает в себя раму или рамную конструкцию, в общем обозначенную цифровой позицией 101.

В некоторых вариантах осуществления изобретения обеспечивается машина 100 для лазерной абляции для маркирования замороженных до криогенной температуры пробирок 40, которая содержит:

а) подающий узел 230, содержащийся в первом криогенном морозильном узле 200 и выполненный с возможностью приема замороженных до криогенной температуры пробирок 40;

б) криостатический туннель 300 для маркирования, имеющий входное отверстие на своем ближнем конце и выходное отверстие на дальнем конце; при этом туннель 300 может быть оборудован по меньшей мере одним лазером для маркирования пробирок 40;

с) разгрузочный узел 430, содержащийся во втором криогенном морозильном узле 400 и выполненный с возможностью выдачи промаркированных пробирок 40;

д) средство 639 ориентирования пробирок, предназначенное для ориентирования пробирок в положение маркирования;

е) средство 641 толкания пробирок, предназначенное для последовательного толкания пробирок от

подающего узла 230 к криостатическому туннелю 300 и через него, а также от криостатического туннеля 300 к разгрузочному узлу 430;

f) по меньшей мере одну линию 350, начинающуюся внутри первого криогенного морозильного узла 200, продолжающуюся через туннель 300 и заканчивающуюся внутри второго криогенного морозильного узла 400; при этом по меньшей мере одна линия предназначена для того, чтобы служить направляющей для пробирок 40, когда они проталкиваются через машину 100;

g) необязательно, программируемый пользовательский интерфейс, чтобы пользователь/оператор мог управлять машиной полностью или частично автоматизированным образом; и

h) необязательно, средство контроля качества для определения, надлежащим ли образом позиционируются и маркируются пробирки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения морозильники могут быть цилиндрическими, прямоугольными или могут иметь любую другую механически подходящую форму или конфигурацию. Туннель 300 может соединять первый и второй морозильные узлы посредством соединительных каналов и/или компенсационных соединительных устройств. Подходящие компенсационные соединительные устройства включают в себя, но не ограничиваясь этим, гофрированные соединители 470. Туннель 300 также может содержать один или более теплоизолированных окошек для наблюдения, изготовленных из материалов, подходящих для противостояния непрерывному воздействию криогенных температур.

В некоторых вариантах осуществления изобретения первый криогенный морозильный узел 200 имеет отверстие, через которое может проходить средство приведения в действие подающего узла 230; а второй криогенный морозильный узел 400 имеет отверстие, через которое может проходить средство приведения в действие разгрузочного узла 430. В общем, средство приведения в действие может быть стержнем, или поршнем, или любым другим подходящим средством для функционального соединения силового узла с сервоприводом с подающим или разгрузочным узлом.

В некоторых вариантах выполнения машины первый криогенный морозильный узел 200 имеет первое отверстие, через которое может проходить средство приведения в действие подающего узла 230, второе отверстие, через которое может проходить средство 700 поштучной раздачи, чтобы поштучно разделять пробирки 40, и третье отверстие, выполненное с возможностью присоединения к входу или ближайшему концу туннеля 300; при этом второй криогенный морозильный узел 400 имеет первое отверстие, через которое может проходить средство приведения в действие разгрузочного узла, и второе отверстие, выполненное с возможностью присоединения к выходу или дальнему концу туннеля 300.

В некоторых вариантах осуществления изобретения первый криогенный морозильный узел 200 содержит крышку 218 морозильного узла, шарнирно присоединенную к нему с помощью средства 216 шарнирного соединения крышки узла; а второй криогенный морозильный узел 400 содержит крышку 418 морозильного узла, шарнирно присоединенную к нему с помощью средства 416 шарнирного соединения крышки узла. Каждая из крышек морозильного узла может иметь входное отверстие, через которое могут загружаться или выгружаться пробирки 40. Кроме того, каждое входное отверстие может выборочно закрываться с помощью крышки 220, 420 входного отверстия, при этом каждая крышка входного отверстия может быть шарнирно присоединена к соответствующей крышке 218, 418 морозильного узла.

В некоторых вариантах осуществления изобретения подающий узел 230 может содержать подающее колесо 235 магазина с сервоприводом, выполненное с возможностью приема криоконтейнеров 50, удерживающих множество пробирок 40, которые должны маркироваться. Перед замораживанием до криогенной температуры на пробирки 40 накладывается "пустая этикетка". В контексте данного документа пустая этикетка означает материал, чувствительный для лазерного облучения, который может быть промаркирован или на который могут быть нанесены данные посредством лазера ("dataised") путем лазерной абляции. Пробирки, загруженные в машину для криогенной лазерной абляции согласно настоящему изобретению, в общем замораживаются до криогенной температуры и заполняются термолabileм биологическим материалом. В общем термин термолabileный означает, что биологический материал будет подвергаться неприемлемому уменьшению биологической активности, включающей в себя потерю иммуногенности или потерю эффективности действия, если температуре будет позволено увеличиваться выше определенного безопасного уровня или если температуре будет позволено изменяться таким образом, что биологический материал может повредиться. В общем машина может поддерживать температуру от значения около -150°C до около -200°C , чтобы предотвратить неприемлемые потери в биологической функции замороженных биологических материалов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения машина содержит средство поддержания пробирок 40 при температуре, которая сохраняет целостность их содержимого от момента времени, когда пробирки 40 вводятся в машину, до момента времени, когда промаркированные пробирки выводятся из машины. Средство поддержания пробирок 40 при температуре, которая сохраняет целостность их содержимого, может быть системой, которая поддерживает подачу и уровень жидкого азота (" LN_2 "), которые являются достаточными для поддержания требуемой температуры. В варианте осуществления изобретения средство поддержания температуры может быть выполнено с возможностью принимать внешнюю подачу LN_2 .

В некоторых вариантах осуществления изобретения машина может содержать по меньшей мере

один датчик температуры, который поддерживает функциональную коммуникацию с программируемым пользовательским интерфейсом, позволяющим пользователю/оператору выбирать максимальную и минимальную допустимую рабочую температуру для машины. В варианте осуществления изобретения машина содержит по меньшей мере три датчика температуры: один из них помещен в первый морозильный узел 200, второй датчик помещен в криостатический туннель 300, а третий датчик помещен во второй морозильный узел 400. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый датчик температуры функционально подсоединен к программируемому пользовательскому интерфейсу, в результате чего пользователь может выбирать изменения максимальной и минимальной допустимой рабочей температуры в морозильниках 200, 400 и туннеле 300.

В других вариантах осуществления изобретения машина должна поддерживать температуры между значениями около -150°C и около -195°C . Машина может быть выполнена с возможностью сосуществовать с существующими или разработанными позднее системами жидкого азота (LN_2) и присоединяться к ним. Каждая морозильная система может иметь отдельные контроллеры для управления уровнем текущей среды или температурой. При соответствующих уровнях контроллеры могут открывать криогенный клапан, чтобы позволять LN_2 заполнять соответствующий резервуар. В отдельных вариантах осуществления изобретения каждая из морозильных систем может устанавливать области температуры для материала в станции внутри входного магазина, в процессе прохождения через туннель для лазерной абляции, а затем в выходном магазине. Заявители предполагают, что при практическом применении изобретения может использоваться любой способ регулирования температуры.

Другим объектом изобретения является способ маркирования замороженных до криогенной температуры пробирок 40, в котором используется описанная машина для криогенной лазерной абляции, при этом способ включает:

- a) обеспечение множества криоконтейнеров 50, вмещающих множество пробирок 40 с пустыми этикетками, каждая из которых содержит термолабильные биологические материалы;
- b) загрузку криоконтейнеров 50 в подающий узел 230;
- c) поштучное разделение криоконтейнеров 50 посредством действия средства 700 поштучной подачи;
- d) ориентирование криоконтейнеров 50, чтобы позиционировать пустые этикетки пробирок направленными вверх;
- e) перемещение криоконтейнеров 50 в местоположение, находящееся ниже лазерных узлов 308; и
- f) маркирование пробирок с помощью лазерных узлов 308, в результате чего осуществляется маркирование замороженных до криогенной температуры пробирок 40.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает этап использования первой или второй камеры 312, которые функционально связаны с программируемым пользовательским интерфейсом для определения правильности ориентации криоконтейнеров 50, чтобы пробирки 40 с пустыми этикетками надлежащим образом позиционировались ниже лазерных узлов 308.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, если определяется, что криоконтейнеры позиционированы ненадлежащим образом, генерируется сигнал или тревожная сигнализация, которые передаются к пользователю/оператору машины и/или, необязательно, сохраняются в программируемом пользовательском интерфейсе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает этап использования первого и/или второго узла 314 наблюдения, который(ые) функционально соединяется(ются) с программируемым пользовательским интерфейсом, чтобы определять, правильно ли были промаркированы пробирки/ампулы с помощью лазерных узлов 308.

В нескольких вариантах осуществления изобретения, если определяется, что пробирки 40 были промаркированы ненадлежащим образом, генерируется сигнал, содержащий подробности этого ненадлежащего маркирования, и передается к пользователю/оператору машины и/или, необязательно, сохраняется в программируемом пользовательском интерфейсе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает этап использования первого и/или второго узла 314 наблюдения, который(ые) функционально соединяется(ются) с программируемым пользовательским интерфейсом, чтобы определять правильность маркировки пробирок 40 с помощью лазерных узлов 308.

В других вариантах осуществления способа, если определяется, что криоконтейнеры 50 позиционированы ненадлежащим образом и/или пробирки 40 были промаркированы ненадлежащим образом, генерируется сигнал, чтобы передавать эту информацию о неправильном позиционировании и/или маркировании либо пользователю/оператору, либо в программируемый пользовательский интерфейс, либо тем и другим.

В еще одних вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает этап увеличения скорости процесса маркирования в том случае, если было обнаружено, что криоконтейнеры 50 были надлежащим образом ориентированы, а также было обнаружено, что пробирки 40 были надлежащим образом промаркированы, отмечены или на них были надлежащим образом нанесены данные посредством лазера. В некоторых вариантах осуществления изобретения программируемый пользовательский

интерфейс предусматривает автоматические изменения скорости на основе информации, принятой от узлов 314 наблюдения. Например, программируемый пользовательский интерфейс может управлять скоростью всех сервомеханизмов, в результате чего машина начинает работать с первой скоростью, которая взаимосвязана с чрезвычайно высокой степенью точности маркирования. В используемом в данном документе контексте термин "чрезвычайно высокой" степенью точности означает, что машина надлежащим образом маркирует >99,999% пробирок. Кроме того, в используемом здесь контексте "высокая" степень точности означает, что >99,99% пробирок будут промаркированы надлежащим образом; "средняя" степень точности означает, что >99,9% пробирок будут промаркированы надлежащим образом; и "низкая" степень точности означает, что $\leq 99,9\%$ пробирок будут промаркированы надлежащим образом. Поскольку замороженные биологические материалы, содержащиеся в пробирках, почти всегда подвергаются надзору со стороны контролирующих органов, точность маркирования в идеале является, по меньшей мере, высокой.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает этап уменьшения скорости процесса маркирования или остановки процесса маркирования, если было обнаружено, что криоконтейнеры 50 были ненадлежащим образом позиционированы и/или ненадлежащим образом промаркированы.

В других вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает этап получения доступа к внутренней части криостатического туннеля 300, чтобы повторно позиционировать криоконтейнер 50, который был ненадлежащим образом позиционирован, или удалить ненадлежащим образом промаркированную пробирку 40.

Еще одним объектом изобретения является криоконтейнер 50 для использования в раскрываемой машине для криогенной лазерной абляции, причем криоконтейнер выполнен с возможностью вмещать и удерживать множество пробирок 40. В отдельном варианте осуществления изобретения криоконтейнер надежно удерживает по меньшей мере пять (5) пробирок на протяжении полного процесса маркирования. В еще одном отдельном варианте осуществления изобретения криоконтейнер 50 выполнен с возможностью надежно удерживать пробирки таким образом, что значительная часть поверхности пробирок доступна для лазерной абляции. Этот признак предоставления значительной поверхности пробирок для лазерной абляции значительно отличает криоконтейнеры 50 настоящей заявки от криоконтейнеров существующего уровня техники. До появления настоящего описания в большинстве криоконтейнеров пробирки прикреплялись через встроенные лапки, которые зажимали пробирки на их центральных участках. Такие криоконтейнеры полностью несовместимы с раскрываемой машиной для криогенной лазерной абляции, поскольку для нанесения на пробирки требуемой информации будет доступна недостаточная часть пустой этикетки. И наоборот, криоконтейнеры 50 согласно настоящему изобретению проектируются таким образом, что их встроенные лапки зажимают пробирки 40 на их верхнем и нижнем участках, оставляя значительно большую площадь поверхности, которая доступна для лазерной абляции, т.е. для маркирования/нанесения меток/нанесения данных посредством лазера.

Сейчас это изобретение в общем было раскрыто, и специалист в данной области техники, используя только стандартные операции, может создать широкий диапазон конфигураций машины для лазерной абляции. Например, в то время как на нескольких чертежах изображены 2 линии 350, при практическом применении изобретения может использоваться любое количество линий 350. Кроме того, любая подходящая конфигурация питающих линий с вакуумной рубашкой жидкого азота (LN_2), подачи газообразного азота, подачи электрического питания и подобные компоненты могут конфигурироваться альтернативно, но при этом все еще оставаться в пределах объема настоящего раскрываемого изобретения.

Кроме того, размещение входного люка морозильного узла может изменяться (например, передняя, задняя сторона, верхняя часть и т.д.) в соответствии со специфическими требованиями маркировки. Люки или входные отверстия обеспечиваются для сборки/разборки машины и общего технического обслуживания. Аналогичным образом, размещение меньших по размеру расположенных сверху люков/входных отверстий, которые обеспечивают доступ для загрузки/разгрузки к входным и выходным магазинам, может изменяться в соответствии со специфическими требованиями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения вертикальные морозильники должны структурно проектироваться таким образом, чтобы выдерживать $\geq$ около 1000 фунт-сил внутренней нагрузки при $\geq$ около 25 фунтов на кв.дюйм (распределенная нагрузка механических механизмов). Вертикальные морозильники должны содержать внутренние установочные места и площадки с заданными схемами расположения установочного отверстия, отверстий под штырь и подобных элементов для установки компонентов машины внутри морозильников. Вертикальные морозильники должны дополнительно содержать внешние установочные места и площадки с заданными схемами расположения установочного отверстия, отверстий под штырь и подобных элементов для установки морозильников на раме машины.

В некоторых вариантах осуществления изобретения криостатический туннель 300 может содержать установочные места в виде торцевого фланца (например, 371, 372) и установочные места в виде фланца смотрового окна (например, 321) с заданными схемами расположения установочного отверстия, отверстий под штырь и подобных элементов для установки на отдельные морозильники и смотровых окон.

В большинстве случаев должна быть защита от опасных перемещений машины с помощью блокировочных устройств, съемных панелей, используемых только для обслуживания, и подобных элементов. В тех случаях, когда двери морозильника сами используются в качестве барьеров безопасности, предпочтительно, чтобы машина могла содержать и использовать блокировочные устройства безопасности для предотвращения доступа пользователя/оператора в машину в то время, когда совершаются опасные перемещения или присутствует опасная энергия. Там, где такие предосторожности невозможны или по другим причинам противопоказаны, предпочтительно, чтобы поверх дверей доступа к морозильнику были установлены действительные защитные двери с блокировочными устройствами. Производители морозильников могут обеспечивать установочные места для блокировочных устройств безопасности на всех дверях и обеспечивать эти желаемые блокировочные устройства. Такие блокировочные устройства будут иметь выходы на главную систему управления машиной, чтобы устанавливать топологию общей безопасности.

В некоторых вариантах осуществления изобретения машина содержит средство удаления, которое обеспечивает извлечение азота N_2 или какого-либо другого опасного вещества. Машина может содержать средство обеспечения автоматического выполнения операций обращения с материалами.

В других вариантах осуществления изобретения машина содержит множество чувствительных устройств, реагирующих на изменение температуры, которые взаимодействуют с программируемым пользовательским интерфейсом и/или основным контроллером, чтобы гарантировать, что желаемые заданные значения температуры вокруг продукта (например, пробирок, содержащих термолабильные биологические материалы) поддерживаются во всех моментах времени и местоположениях.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения датчики температуры имеются, по меньшей мере, во входном и выходном магазинах, а также в трех местоположениях внутри тоннеля.

В другом варианте осуществления изобретения машина имеет средство обеспечения и поддержки инертной газовой среды из N_2 при давлении около ~ 0.1 " водяного столба ("w.c." = водяной столб в дюймах) внутри морозильников. Обеспечение такого давления служит для вытеснения любого обогащенного кислородом свежего воздуха наружу из системы морозильника и для ограничения конденсации.

В некоторых вариантах осуществления изобретения машина содержит главную систему управления, которая предпочтительно может обеспечивать двунаправленный обмен сигналами для установления связи и передачу данных к основной системе управления машиной. Примеры включают в себя систему Allen Bradley Compactlogix с коммуникациями Ethernet IP. Другие подходящие системы управления могут быть реализованы при практическом применении этого изобретения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения машина как минимум содержит следующую контрольно-измерительную аппаратуру:

(а) каждый морозильник содержит индивидуальную внутреннюю систему управления, чтобы поддерживать

а) как минимум три входа RTD или TC (термостатический или терморегулируемый);

б) ручную блокировку управляющего воздействия при заполнении; дискретные или сетевые входные/выходные сигналы. Эти входные/выходные сигналы включают в себя

с) удаленное отслеживание температурных условий;

д) выходные сигналы о неисправности;

(b) должна быть обеспечена возможность отслеживать все приведенные выше данные с помощью основного или главного контроллера (PLC); и

(с) системы управления для каждого морозильника могут находиться в отдельных кожухах или объединяться в одном.

В некоторых вариантах осуществления изобретения морозильники могут конструироваться из подходящих материалов (например, стенка криогенного морозильника с вакуумной рубашкой), а также подходящих размеров и конфигураций, чтобы соответствовать ограничениям по размерам окружающей системы. Например, туннель 300 может быть изготовлен из трубы SCH10 или из трубы любого другого подходящего типа для большей части компонентов.

В других вариантах осуществления изобретения основным материалом для машины может быть нержавеющая сталь 304 с поверхностью 2В или лучше. Независимо от выбранного материала, эти материалы должны иметь повышенную устойчивость к коррозии или должны быть полностью коррозионно-стойкими. В некоторых вариантах осуществления изобретения крепления могут содержать такие типы нержавеющей стали как 18-8, 316 или лучше. Заявители предполагают, что возможно множество замен обычных материалов, включая замену на материалы, которые еще не были разработаны.

В некоторых вариантах осуществления изобретения машина содержит одно или более смотровых окон. В общем материалы для смотрового окна могут быть выбраны таким образом, чтобы соответствовать индивидуальным функциям (например, когда длина волны лазера составляет 1024 нм, смотровое окно должно обеспечивать прохождение света с длиной волны 1024 нм). В других вариантах осуществления изобретения, если смотровое окно предназначено для визуального наблюдения посредством глаза человека, оно должно быть изготовлено из материала, который обеспечивает прохождение видимого света.

В варианте осуществления изобретения смотровые окна для лазерного излучения могут содержать сапфир, кварц, расплавленный оксид кремния или подобные материалы, чтобы обеспечивать максимальную передачу лазерного света.

В других вариантах осуществления изобретения машина содержит смотровые окна для камер, работающих в видимой области спектра, и осветительных средств. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения смотровые окна содержат по меньшей мере два слоя с поддерживаемым между ними вакуумированным пространством. Контроль и отслеживание этого вакуума может быть встроен в систему управления морозильника или в главную систему управления машины.

В некоторых вариантах осуществления изобретения машина может содержать морозильники круглой или квадратной формы. Кроме того, стенки морозильников могут изменяться по толщине и иметь различные средства для обеспечения тепловой изоляции. В варианте осуществления изобретения морозильники могут быть квадратными или прямоугольными по форме со стенками около 5 дюймов. В таком варианте осуществления изобретения толщина обеспечивает тепловую изоляцию, и вакуумная рубашка может не потребоваться. В других вариантах осуществления изобретения морозильники конструируются как тонкостенные морозильники круглой формы со стенками, имеющими вакуумную тепловую изоляцию.

В другом варианте осуществления изобретения конструкции морозильников предпочтительно ограничиваются аккумулярованием жидкого или замороженного конденсата с наружной стороны узлов или в какой-либо из областей с тепловой изоляцией.

В некоторых вариантах осуществления изобретения конструкции морозильников не имеют какой-либо открытой тепловой изоляции (например, слой пенополистирола на крышке, если при использовании они должны быть полностью заключены в покрывающий пластик или другой подходящий материал, чтобы предотвращать преждевременный износ или расслоение тепловой изоляции в рабочей области машины).

В предпочтительных вариантах осуществления способа лазерной абляции весь способ осуществляют в холодном сухом газообразном азоте, чтобы устранить необходимость удалять пары воды или иней. В способе согласно такому варианту осуществления изобретения обеспечивается нанесение надписей, графических изображений и/или других отметок на замороженные пробирки или ампулы, поддерживая в то же время целостность помещенного в них биологического материала, при этом

способ включает:

а) обеспечение множества заполненных биологическим материалом пробирок, удерживаемых при температуре от около -150 до около -196°C, на которые ранее были нанесены пустые этикетки для лазерной абляции;

б) загрузку множества пробирок в машину для лазерной абляции, которая, по существу, заполняется холодным сухим газообразным азотом, чтобы уменьшить или устранить присутствие паров воды внутри кожуха;

с) транспортировку пробирок под узлы для маркирования лазером;

д) облучение лазерным светом этикеток для лазерной абляции;

е) определение, были ли пробирки промаркированы в соответствии с требуемыми техническими условиями при нанесении надписей, графических изображений и/или других отметок на замороженные пробирки, в то же время поддерживая целостность помещенного в них биологического материала.

В некоторых вариантах осуществления изобретения целостность биологического материала может подтверждаться, как поддерживаемая в заданных пределах, если биологический материал способен вызывать иммунный ответ в организме целевого животного. Вызванный ответ статистически подобен ответу, вызванному биологическим материалом, помещенным во множество пробирок, перед тем как они подвергались способу лазерного маркирования.

В вариантах осуществления изобретения целостность биологического материала может подтверждаться, как поддерживаемая в заданных пределах, если биологический материал определяется с помощью ELISA (способ твердофазного иммуноферментного анализа), теста на наличие противовирусного антитела (VNA) или любого другого подходящего теста для измерения иммунологических характеристик, чтобы находиться в пределах технических условий, в соответствии с требуемыми техническими условиями на продукт для биологического материала.

В отдельном варианте осуществления изобретения пробирки, содержащиеся внутри криоконтейнеров, могут проталкиваться вдоль одной или более линий с помощью силовых узлов с сервоприводом, которые функционально присоединены к стержням или другим подходящим средствам для проталкивания. Альтернативно, криоконтейнеры могут транспортироваться вдоль подходящего конвейерного средства, такого как лента или дорожка. В предпочтительном варианте осуществления изобретения два или более рядов пробирок проталкиваются или транспортируются под маркирующими лазерами, чтобы увеличивать скорость, с которой пробирки могут маркироваться.

В другом варианте осуществления изобретения способ может дополнительно содержать этап помещения промаркированных пробирок на загрузку в сосуд Дьюара, содержащий жидкий азот. Предпочтительно сосуд Дьюара содержит средство присоединения с возможностью отсоединения к кожуху ма-

шины для маркирования, таким образом, промаркированные пробирки могут перемещаться с помощью средств транспортировки пробирок к месту хранения/загрузки в сосуд Дьюара без воздействия на пробирки воздуха, окружающего кожу машины.

В других вариантах изобретение обеспечивает способ нанесения надписей, графических изображений и/или других отметок на пробирки, удерживаемые при температуре от около -150 до около -196°C , в то же время поддерживая целостность помещенного в них биологического материала, включающий:

- a) наложение пустых этикеток для лазерной абляции на множество пробирок для криогенного хранения;
- b) депирогенизацию/стерилизацию пробирок;
- c) заполнение пробирок биологическим материалом;
- d) помещение заполненных пробирок в средство хранения;
- e) перемещение пробирок к средствам маркирования пробирок лазерами;
- f) использование лазера для нанесения надписей, графических изображений и/или других отметок на пробирки, нанося таким образом надписи, графические изображения и/или другие отметки на замороженные пробирки, поддерживая в то же время целостность помещенного в пробирки биологического материала.

В варианте осуществления изобретения способ может дополнительно включать:

- a) замораживание пробирок с контролируемой скоростью охлаждения, перед помещением пробирок в средство хранения;
- b) перемещение замороженных пробирок к средствам длительного и/или постоянного хранения при температуре, которая имеет настолько низкое значение, что она соответствует газообразной или жидкой фазе жидкого азота N_2 (т.е. около -196°C);
- c) проверку замороженного материала на активность;
- d) определение дозировки или технических условий для продукта на основе проверки на активность; при этом после удовлетворительной проверки и выпуска продукта контейнеры, которые отвечают требуемым техническим условиям, возвращаются из области контролируемого длительного или постоянного хранения и помещаются в промежуточную область хранения, чтобы облегчать этапы, упоминавшиеся в (j), все из которых проводятся в газообразной фазе азота N_2 , чтобы гарантировать целостность продукта;
- e) подсчет контейнеров, чтобы гарантировать адекватное согласование данных для запросов/заказов потребителя;
- f). использование лазера для нанесения надписей, графических изображений и/или других отметок на ампулы или пробирки, основываясь на технических условиях/информации/одобренной этикетке продукта, которые определяются с помощью проверки, технических условий заказчика и нормативных документов контролирующих органов.

В предпочтительных вариантах осуществления изобретения этап нанесения надписей и маркирования выполняется в кожухе с контролируемой температурой, содержащем сухой азот, причем этот газ удерживается при температурах ниже около -140°C или ниже около -150°C .

В варианте осуществления изобретения способ включает этап размещения промаркированных пробирок в один или более криогенных сосудов для транспортировки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения материалом в пробирках является вакцина, включающая в себя взаимодействующую с клеткой живую вакцину.

В предпочтительных вариантах осуществления изобретения вакцина теряет менее чем около $0.2 \log$ титра за время процедуры маркирования. В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретения вакцина теряет менее чем около $0.1 \log$ титра за время процедуры маркирования.

В альтернативном варианте осуществления изобретения способ включает:

1. Наложение пустой этикетки для лазерной абляции на пробирку или ампулу.
2. Депирогенизация/стерилизация пробирки или ампулы с прикрепленной пустой этикеткой.
3. Заполнение пробирки или ампулы продуктом/материалом, предназначенным для криогенного хранения/замораживания.
4. Размещение заполненных пробирок или ампул в устройстве для хранения (например, ампулы размещаются в алюминиевых контейнерах).
5. Замораживание пробирок или ампул до температур, которые имеют настолько низкое значение, что они почти соответствуют жидкой фазе азота при стандартном атмосферном давлении (т.е. около -196°C).
6. Перемещение замороженных пробирок или ампул к средствам длительного и/или постоянного хранения при температуре, которая имеет настолько низкое значение, что оно составляет около -196°C .
7. Проверка замороженного материала на целостность, включая действенность и эффективность действия.
8. Определение дозировки/технических условий продукта на основе проверки на активность; при

этом после удовлетворительной проверки и выпуска продукта контейнеры, которые отвечают требуемым техническим условиям, возвращаются из области контролируемого длительного или постоянного хранения и помещаются в промежуточную область хранения, в то же время поддерживая низкую температуру около -196°C , чтобы гарантировать целостность биологического материала.

9. Использование раскрываемой машины для лазерной абляции для нанесения надписей, графических изображений и/или отметок на ампулы или пробирки с пустыми этикетками, основываясь на технических условиях/информации/одобренной этикетке продукта, которые были определены с помощью проверки, технических условий заказчика и нормативных документов контролирующих органов; нанося таким образом надписи, графические изображения и/или отметки на криогенно замороженные ампулы или пробирки.

В еще одном варианте осуществления изобретения весь способ может осуществляться при температурах менее чем около -140°C , -150°C , -160°C , -170°C , -180°C , -190°C или менее чем около -200°C .

Использование такой технологии лазерной абляции позволяет при необходимости включать в состав этикетки дополнительные слои, например, для предотвращения теплового переноса во время удаления инея или этапов лазерной абляции. Важно, что целостность/эффективность действия/действенность замороженного до криогенной температуры биологического материала поддерживается в течение всего процесса.

Природа материала этикетки не имеет особых ограничений. Подложка этикетки должна быть способна приклеиваться к ампулам или пробиркам при температуре, приблизительно равной комнатной, и должна быть устойчивой к последующей стерилизации и процессам криогенного замораживания. Типичные классы и примеры материалов этикетки, которые могут использоваться в данном случае, включают в себя, но необязательно ограничиваясь этим, пластики, акриловые пластики, виниловые пластики, полиэтилентерефталат (например, MYLAR®), поликарбонаты (например, LEXAN®) или подобные материалы.

В варианте осуществления изобретения проверка продукта включает в себя проверку действительности, которая может включать в себя определение титра или бланкообразующих единиц (БОЕ, PFU's).

В варианте осуществления изобретения этикетки могут содержать множество слоев. Множество слоев могут содержать первичный (внутренний) слой, который может быть, например, темным или черным или светлым или белым. Если внутренний слой имеет светлый или белый цвет, маркирование может быть темным или черным. И наоборот, если внутренний слой имеет темный или черный цвет, то цвет маркирования может быть светлым или белым.

В варианте осуществления изобретения вторичный (внешний) слой может быть подкрашенным и закодированным на основе маркетинговых предпочтений. Переменное подкрашивание позволяет обеспечить визуальную дифференциацию содержимого контейнера или характеристик материала.

Дополнительные слои могут добавляться для того, чтобы обеспечивать дополнительную дифференциацию материала/контейнеров. В варианте осуществления изобретения первичный(ые) или внутренний(ие) слой (слои) является(ются) полиэфирным материалом поверхности. Вторичный(ые)/дополнительный(ые) слой(слои) может(могут) быть подкрашенным полиэфирным материалом поверхности.

В варианте осуществления изобретения способ лазерной абляции обеспечивает цветовое кодирование для различных типов биологических продуктов. Например, все вакцины Marek's Disease могут иметь оранжевую этикетку с черными надписями. Предполагаются все комбинации цветов заднего фона и переднего фона, например, но не ограничиваясь этим, белая надпись на черном фоне, белая надпись на голубом фоне, белая надпись на пурпурном фоне и т.д.

В другом варианте осуществления изобретения могут использоваться этикетки "datalase" (Database Inc.). Эта технология использует комбинацию химического изменения цвета и лазерное излучение низкой мощности. В таком варианте осуществления изобретения все другие этапы процесса будут теми же самыми (например, сдувание блокирующего свет облака и использование лазера для удаления слоя инея с поверхности этикетки). Единственным этапом, который будет изменяться, является этап "datalasing" (нанесение данных посредством лазерного луча), который будет использоваться вместо лазерной абляции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения лазер может выбираться из диапазона лазеров технологии ID Technology's "Macsa", включающих в себя, но не ограничиваясь этим, лазер "Кью plus laser". В другом варианте осуществления изобретения может использоваться сверхбыстродействующий лазер Ultra High Speed (UHS). В еще одном варианте осуществления изобретения может использоваться очень мощный лазер мощностью 80 Вт. Сейчас, когда заявители раскрыли настоящее изобретение, специалисты в данной области техники могут использовать любое количество подходящих лазеров для практического применения изобретения. Углекислотные лазеры CO_2 и АИГ-лазер (YAG) с диодной накачкой находятся среди множества возможных вариантов выбора.

В отдельном варианте осуществления изобретения лазер может иметь следующие характеристики: способность печатать две (2) линии текста со скоростью 16000 единиц в минуту;

цифровая печатная плата приводит в действие систему зеркального сопровождения;
 унифицированное, высококачественное, постоянное маркирование;
 способность маркировать этикетки, картон, полиэтилентерефталат (PET), стекло, покрывающий материал и дерево;

способность работать с ручным пультом управления, сенсорным экраном или персональным компьютером (ПК);

доступность в вариантах мощности 30 и 60 Вт.

Например, лазерные системы IDT Laser Systems "SHS" Laser Coders используют цифровые печатные платы для управления зеркалами, освобождая лазер, чтобы он мог маркировать на сверхвысоких скоростях. Быстрое и эффективное приложение лазерной энергии может уменьшать количество тепла, воздействию которого замороженные ампулы должны подвергаться во время удаления инея и этапов лазерного маркирования.

В некоторых вариантах осуществления изобретения может использоваться множество лазеров. Например, более мощный лазер может удалять иней, а менее мощный лазер может подвергать абляции внешнюю этикетку, чтобы выполнять процесс маркирования. Альтернативно, тот же самый лазер может использоваться для обеих функций, т.е. как для удаления инея, так и для абляции слоя этикетки.

В некоторых вариантах выполнения машины для лазерной абляции оператор загружает алюминиевые контейнеры, вмещающие в себя ампулы, в машину, при этом головки контейнеров ориентированы обычным образом. Контейнеры, как правило, удерживаются внутри "клетей", которые могут транспортироваться в криогенных тележках, поэтому этап загрузки может включать в себя извлечение клетки из криогенной тележки и "засыпание" контейнеров во входные загрузочные устройства. После помещения контейнеров в загрузочное устройство машина размещает контейнеры в определенной последовательности (т.е. разделяет большое количество контейнеров на отдельные контейнеры), радиально ориентирует их, а затем перемещает контейнеры в шаговом режиме через машину для представления лазерному маркирующему устройству. После маркирования контейнеры могут быть проинспектированы для проверки присутствия детали, базового качества и присутствия печати. После прохождения маркирующей секции машины контейнеры помещаются в выходной узел для оценки контейнеров по принципу "прошел - не прошел". Из этой секции промаркированные и проинспектированные контейнеры могут быть выгружены оператором для последующей обработки далее по ходу процесса.

Важным преимуществом раскрываемой в настоящем описании машины для лазерного маркирования является то, что она поддерживает чувствительные замороженные биологические материалы при безопасной температуре во время процессов загрузки, маркирования и разгрузки. Термин "безопасная температура" означает, что данный биологический материал будет поддерживать всю или, по существу, всю желаемую биологическую активность на протяжении процесса маркирования. По существу, все механические функции лазерного маркирующего устройства идеально поддерживаются при температуре $\leq -150^{\circ}\text{C}$. Когда ампулы позиционируются для маркирования, они могут находиться на открытом воздухе, в криогенно охлаждаемом туннеле на период времени около 4-12 с; или около 6-10 с; или около 8 с. Это количество времени позволяет лазерам маркировать ампулы при отсутствии сложных смотровых окон (т.е. в некоторых вариантах осуществления изобретения может быть достаточно одной камеры).

В некоторых вариантах осуществления изобретения вертикально установленные криогенные морозильники с жидким азотом LN_2 содержат следующие признаки и/или характеристики:

(a) способность обеспечивать низкие температуры от около -120 до около -150°C во время их работы, выбранное заданное значение должно поддерживаться с максимальным изменением в 10°C ниже или выше заданного значения;

(b) корпус морозильника выполнен из нержавеющей стали SS 304, включая внутренние усиливающие элементы;

(c) передняя дверь морозильника имеет блокирующий механизм;

(d) верхние двери морозильника с дверцами доступа меньшего размера, чтобы обеспечивать доступ для загрузки/разгрузки в подающих и разгрузочных магазинах; магазины могут быть колесами в виде звездочки;

(e) пневматические цилиндры для открывания/закрывания больших верхних дверей;

(f) пневматические цилиндры для открывания/закрывания маленьких дверок доступа;

(g) наружная оболочка морозильника, последовательно расположенное оборудование для снабжения, включающая в себя:

1/2" муфтовое соединение труб из нержавеющей стали для присоединения к питающей линии жидким азотом LN_2 ;

1/2" перепускной предохранительный клапан с нормальной трубчатой резьбой из нержавеющей стали NPT SS Rego;

1/4" манометр с нормальной трубчатой резьбой (NPT);

1/2" криогенный запорный клапан из нержавеющей стали (SS);

1/8" манометр NPT, SS;

1/2" криогенный клапан SS с пропорциональным управлением;

1/8" манометр SS;

(h) корпуса и двери морозильника могут быть изолированы с помощью трех (3) слоев материала криогель со сверхтеплоизолирующими свойствами и впрыснутым под давлением пенополиуретаном (свободным от хлорофторуглеродов). Другое подходящее теплоизолирующее средство может быть реализовано при практическом применении раскрываемого здесь изобретения;

(i) внутри корпусов морозильника может обеспечиваться следующее:

рециркуляционный радиальный насос для холодных газов полностью из нержавеющей стали (SS) с приводным двигателем с переменной скоростью и с раздвижным валом, установленным на наружной боковой стенке шкафа;

узел распылительной форсунки для впрыскивания жидкого азота LN_2 , установленный на выпускном отверстии рециркуляционного насоса;

первый температурный датчик (например, Pt100 или другой совместимый датчик), чтобы позволять управляющим механизмам машины регулировать температуру внутри шкафа;

второй температурный датчик, установленный в непосредственной близости от нижнего перекрытия морозильника, чтобы отображать, когда температура в самой холодной точке морозильника поднялась выше $0^{\circ}C$ (позволяет процессору выдавать команду на инициацию процесса безразборной промывки (CIP) внутри морозильника;

подача жидкости для безразборной промывки (CIP) к максимально около двух (2) CIP-моечных головок, установленных в каждой области морозильника;

дренажный клапан безразборной промывки (CIP) с устройством позиционирования на дне каждого морозильника;

наклонный пол, чтобы обеспечивать дренаж конденсированной воды и/или жидкостей для безразборной промывки (CIP);

(j) нагреватель воздуха, встроенный в кожух воздушного рециркуляционного насоса шкафа управления. Нагревательный элемент может использоваться для ускорения размораживания и осушения шкафов управления после CIP;

(k) теплоизолированная верхняя дверь из нержавеющей стали с размерами от около 15 до около 25 дюймов, или от около 25 до около 35 дюймов, или от около 20 до около 30 дюймов. Верхняя дверь может открываться и закрываться вручную, но в отдельных вариантах осуществления изобретения для открывания и закрывания двери используется пневматический цилиндр. Необязательно, к двери функционально присоединяется неконтактный датчик приближения к объекту;

(l) теплоизолированная боковая дверь из нержавеющей стали, необязательно, функционально присоединяется к неконтактному датчику приближения к объекту;

(m) теплоизолированная передняя дверь из нержавеющей стали с прочными шарнирными петлями из нержавеющей стали и двойным криогенным уплотнением. Передняя дверь может иметь блокирующую систему (предохранительное устройство). В некоторых вариантах осуществления изобретения электромагнитная блокирующая система для блокировки двери может обеспечивать блокирование двери на протяжении цикла замораживания. Программируемый логический контроллер (PLC) может обеспечиваться для полностью автоматизированного управления блокирующим механизмом(механизмами). Например, как только дверь блокируется PLC, может быть предотвращено открывание двери оператором раскрываемой машины для лазерной абляции во время цикла замораживания.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый шкаф управления морозильника может иметь отверстие(я) для отработавших газов, имеющее(ие) диаметр от около 4 до около 8 дюймов или около 6 дюймов (150 мм), расположенное(ые) в верхней части камеры и выполненное(ые) с возможностью присоединения к трубопроводной системе для отработавших газов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения машина содержит компоненты для охлаждения жидким азотом LN_2 ; вентиляцию, температурные датчики, трубопроводную систему для отработавших газов, отверстия и соединительные элементы, соединительные коробки, подачу сетевого питания или панель силового питания, программируемый логический контроллер (PLC). Машина может содержать подходящий пользовательский интерфейс для программирования PLC.

В некоторых вариантах осуществления изобретения система управления может быть системой на основе Rockwell Automation. Системы управления могут основываться на центральной архитектуре на основе PLC, которая может минимизировать программы конфигурации, требуемые для поддержки оборудования. В отдельных вариантах осуществления изобретения для обеспечения коммуникации между различными компонентами используется соединение по сети Ethernet. Предусматриваются и другие формы коммуникации, при этом в полученной в результате машине могут быть представлены другие контроллеры.

В некоторых вариантах осуществления изобретения центральным контроллером машины для лазерной абляции является Rockwell Automation COMPACTLOGIX™ PLC, который осуществляет связь с другим оборудованием машины и/или компонентами через внутреннюю сеть Ethernet. Сетевые переключе-

чатели идеально управляются и надлежащим образом подбираются по размеру.

В некоторых вариантах осуществления изобретения множество осей с сервоприводом могут управляться с помощью семейства сервоприводов Rockwell's KINEXTIX®. Кроме того, лазерные системы могут осуществлять связь с программируемым логическим контроллером (PLC) через сеть Ethernet, позволяя обеспечивать управление и передачу данных к лазерам. Системы наблюдения также будут поддерживать связь с PLC через сеть Ethernet, позволяя обеспечивать управление и критерий для надлежащего видеоконтроля, которые должны передаваться к камерам.

В некоторых вариантах осуществления изобретения программирование может быть реализовано с помощью многозвенной логической схемы (Ladder Logic), где оно относится к традиционным функциям управления машиной. Поиск данных и вычисления могут быть более простыми с использованием программирования на языке структурированного текста.

В некоторых вариантах осуществления изобретения аварийные сообщения могут быть блокирующими и требовать от интерфейса человек-машина (HMI) подтверждения или перезапуска.

В некоторых вариантах осуществления изобретения программирование HMI для машины включает в себя, но не ограничиваясь этим, (a) экран для обзора машины, который может показывать состояние машины и считать обработанную продукцию; (b) экран выбора продукции, который позволяет оператору вводить, например, номера партии, коды продукта, количества и данные лазера; (c) экран для установочных данных машины, который может быть защищен паролем, для изменения положений сервомеханизмов, скоростей, критических таймеров, и линейных положений цилиндра; (d) диагностический экран, который может отображать положения серво- и электрических цилиндров; (e) экран технической поддержки, который может быть защищен паролем, где исполнительные механизмы могут быть вручную приведены в действие для технической поддержки; (f) экран текущих аварийных сообщений, который может отображать активные аварийные сообщения; (g) экран истории аварийных сообщений.

В некоторых вариантах осуществления изобретения морозильники могут содержать внутреннюю систему управления, содержащую: (a) множество датчиков температуры для стыковки с контроллером, чтобы обеспечивать совместимые температуры во всех частях машины; (b) ручное преодоление действия автоматического управления по заполнению; (c) сигналы входа/выхода, включающие в себя отслеживание температуры; выходные сигналы о неисправностях; при этом пункты (a), (b) и (c) могут отслеживаться основным контроллером (PLC).

В некоторых вариантах осуществления изобретения центральный выпуск отработанной среды может функционально присоединяться к части машины для лазерной абляции. В таких вариантах осуществления изобретения выпуск отработанной среды является полезным для удаления нежелательных газов, паров и частиц. Датчик температуры может прикрепляться к машине, чтобы отслеживать температуру отработанной среды.

Следует отметить, что в этом раскрываемом изобретении и особенно в формуле изобретения и/или параграфах такие термины, как "содержит", "содержащийся", "содержащий", и подобные термины могут иметь значения, прописываемые для них в патентном законе США; например, они могут означать "включает в себя", "включал в себя", "включающий в себя" и подобные термины; такие термины, как "состоящий по существу из" и "состоит по существу из" имеют значения, прописываемые для них в патентном законе США, например, они предусматривают элементы, которые не излагаются в явном виде, но исключают элементы, которые существуют в технике существующего уровня, или которые оказывают негативное влияние на базовые или новаторские характеристики изобретения.

До тех пор, пока это не разъясняется иным образом, все технические и научные термины, используемые в данном описании, имеют те же самые значения, как обычно понимаемые специалистом в данной области техники, к которой принадлежит это раскрываемое изобретение. Термины формы единственного числа включают в себя множественные определяемые объекты до тех пор, пока контекст в явной форме не будет показывать обратное. Аналогичным образом, слово "или" предполагает включение в него слова "и" до тех пор, пока контекст в явной форме не будет показывать обратное. И наконец, слово "около" имеет обычное значение "плюс или минус 10%".

Изобретение дополнительно иллюстрируется следующими далее неограничивающими примерами.

Примеры

Подробное описание первичного варианта осуществления изобретения.

В варианте осуществления изобретения машина для криогенной лазерной абляции, по существу, представляет собой машину, которая изображена на фиг. 1-10.

Как показано на фиг. 1 и 2, машина 100 содержит кожух 101 машины; поворачивающийся защитный экран 800 для обеспечения доступа пользователя 1 к машине 100; первый криогенный морозильный узел 200, содержащий подающий узел 230; криостатический туннель 300, прикрепленный к узлам 314 наблюдения и лазерным узлам 308; второй криогенный морозильный узел 400, содержащий разгрузочный узел 430.

Как показано на фиг. 4, машина содержит две (2) линии 350 для криоконтейнеров, предназначенные для направления криоконтейнеров 50 через машину от подающего узла 230 к разгрузочному узлу 430. Линии проходят по длине машины от подающего узла 230 к разгрузочному узлу 430, при этом они рас-

положены внутри комбинации первого морозильного узла 200, туннеля 300 и второго морозильного узла 400.

Как показано на фиг. 3, машина содержит узел 600 подающего сервомеханизма, который функционально присоединен к подающему узлу 230, расположенному внутри первого морозильного узла 200. Таким образом, резервуар 201 первого морозильника имеет отверстие, через которое проходят стержни 636, 639 и 641 узла подающего сервомеханизма (см. фиг. 4). Первый морозильный узел герметично присоединен посредством фланца к криостатическому тоннелю 300, который герметично присоединен посредством фланца и гофрированного соединителя 470 (см. фиг. 6) к второму морозильному узлу 400, содержащему разгрузочный узел 430. Разгрузочный узел 430 функционально присоединен к узлу 500 разгрузочного сервомеханизма через стержни 510, которые функционально присоединены к разгрузочному узлу через отверстие в резервуаре 401 второго морозильного узла. Как показано на фигурах, рама 104 машины служит основанием для сервомеханизмов, морозильных узлов и криостатического туннеля 300.

Как показано на фиг. 4, главный индексирующий стержень 641 функционально присоединяет узел 600 подающего сервомеханизма к подающему узлу 230 с помощью передачи поперечного перемещения двигателей с сервоприводом для перемещения криоконтейнеров через машину от подающего узла 230 к разгрузочному узлу 430.

Как показано на фиг. 7, перемещение индексирующего стержня 641 связано с перемещением толкающей пластины 643, толкающего стержня 644 криоконтейнера и скользящей пластины 645, которая выполнена с возможностью скольжения вдоль рельсов 645. Главный индексирующий стержень 641 сконфигурирован таким образом, что в том случае, когда он перемещается направо, криоконтейнеры последовательно перемещаются вдоль линий 350 от подающего узла 230, в тоннель 300, под лазерные узлы 308 и камеры 312, под узлами 314 наблюдения с контролем качества, за пределы туннеля 300 через гофрированный соединитель 470 и в разгрузочный узел 430.

Как показано на фиг. 5, стержень 636 колеса магазина функционально присоединяет узел 600 подающего сервомеханизма к подающему узлу 230 посредством передачи вращательного перемещения двигателей с сервоприводом к подающему колесу 235 магазина. Ступица 237 колеса содержит цилиндр, который функционально присоединен к стержню 636 колеса магазина. Таким образом, когда сервопривод вращает стержень 636, колесо магазина вращается в том же самом направлении.

Как показано на фиг. 6, узел 600 подающего сервомеханизма также функционально присоединен к подающему узлу 230 посредством стержней 639, которые функционально присоединены к устройствам для ориентирования деталей, которые ориентируют криоконтейнеры 50 в подходящее для прикрепления этикеток положение. Аналогичным образом, узел 500 разгрузочного сервомеханизма функционально присоединен к соответствующему разгрузочному узлу 430 через стержень(стержни) 510, который(ые) выполнен(ы) с возможностью перемещать раздаточные колеса (одно колесо для каждой линии криоконтейнеров) в разгрузочном узле 430 (см. фиг. 8). Узел 700 поштучной раздачи поштучно разделяет криоконтейнеры для размещения на линиях 350, и как только криоконтейнеры были ориентированы, поштучно разделены и размещены на линиях 350, они готовы для транспортировки вдоль направления длины линий.

Соответственно, машина выполнена с возможностью приема криоконтейнеров 50 через отверстие в первом криогенном морозильном узле 200, который содержит резервуар 201, крышку 218, отверстие/окно в крышке, которое может герметично закрываться с помощью крышки 220 отверстия/окна, шарнирно присоединенной к крышке 218 морозильника. Аналогичным образом, машина выполнена с возможностью выдачи криоконтейнеров 50 через отверстие во втором криогенном морозильном узле 400, который содержит резервуар 401, крышку 418, отверстие/окно в крышке, которое может быть герметично закрыто с помощью крышки 420 отверстия/окна, шарнирно присоединенной к крышке 418 морозильника. Кроме того, машина выполнена с возможностью принимать криоконтейнеры, загружаемые в бункерное загрузочное устройство 234, в нижней части которого располагается магазин или колесо 235 в виде звездочки, которое принимает криоконтейнеры 50. Колесо 235 магазина вращается с помощью стержня 636 колеса магазина с сервоприводом для транспортировки уже ориентированных необходимым образом криоконтейнеров.

Для того чтобы машина аккуратно и эффективно маркировала продукты (включая ампулы/пробиры), контейнеры идеально ориентируются с помощью лапок контейнера, направленных в сторону выходной стороны машины. Внутри бункерного загрузочного устройства 234 подающего узла 230 колесо 235 в виде звездочки с сервоприводом вращается (см., например, фиг. 11) против часовой стрелки, чтобы снимать отдельные контейнеры с нижней части бункерного загрузочного устройства 234. Используя стандартное изменение, при практическом использовании изобретения также может быть реализовано направление вращения по часовой стрелке. Затем контейнеры разделяются на две линии и ориентируются радиально с помощью независимых захватывающих приспособлений 239 для ориентации с сервоуправлением, в результате чего пустые этикетки позиционируются надлежащим образом для этапа лазерной абляции. Цилиндры 238 с сервоуправлением захватывающего приспособления для ориентации функционально присоединяют сервомеханизмы 237 захвата для ориентации к захватывающим приспособлениям 239 для ориентации. Эти захваты выполнены с возможностью реверсивно входить в зацепле-

ние с контейнерами (т.е. захватывать), радиально перемещать (т.е. поворачивать) и освобождать контейнеры. Как только контейнеры 50 ориентируются посредством захватывающих приспособлений 239, эти контейнеры 50 смещаются к центральной линии машины и первичное индексирующее устройство продолжает подавать детали через машину (фиг. 12).

Таким образом, ориентированные криоконтейнеры размещаются на линиях 350, и узел 600 подающего сервомеханизма приводит стержень 641 в возвратно-поступательное перемещение, чтобы последовательно продвигать вновь прибывающие криоконтейнеры дальше в продольном направлении линий. Таким образом, вновь прибывающие ориентированные криоконтейнеры толкают ранее прибывшие криоконтейнеры 50 и т. д. Повторяя этот процесс, машина последовательно перемещает криоконтейнеры 50 в туннель 300, определяет правильность ориентирования криоконтейнеров с использованием данных, собранных камерами 312, перемещает промаркированные криоконтейнеры в положение под камерами 312 для контроля качества, определяет правильность маркирования пробирок, перемещает криоконтейнеры 50 из туннеля 300, через гофрированный соединитель 470, в разгрузочный узел 430, и наконец через колеса 435 разгрузочного узла криоконтейнеры выводятся из машины.

Как показано на фиг. 13A-13C, лазеры размещаются снаружи от криогенного окружения на независимых позиционирующих устройствах. Относительно центральной линии печати на ампулах лазеры могут иметь возможность вращательного перемещения (фиг. 13C), а также горизонтального и вертикального. Кроме того, лазеры могут перемещаться в направлении внутрь и наружу (фиг. 13B) по отношению к цели (например, пустой этикетке) для точного регулирования фокусного расстояния. Эта гибкость перемещения вместе со стандартными настройками программного обеспечения позволяет полностью контролировать качество печати и позиционные регулировки, чтобы соответствовать верхней и нижней половинам отпечатанного текста на отдельных контейнерах/ампулах. Сейчас, когда изобретение было раскрыто, специалисты в данной области техники могут предвидеть любое количество способов, посредством которых лазеры могут перемещаться в обозначенных направлениях. Например, лазеры могут перемещаться посредством воздействия управляемых программируемым логическим контроллером (PLC) сервоприводов, как раскрывалось в этом описании.

В некоторых вариантах осуществления изобретения два набора спаренных лазерных узлов 308 устанавливаются на машине, как показано на фиг. 14. Туннель 300 открывается во время работы машины и поддерживает продукт (например, криоконтейнеры с ампулами) в парах жидкого азота LN₂.

Когда машина производит индексирование, контейнеры обрабатываются, проходя через машину, и направляются к разгрузочному узлу (фиг. 15A). После прохождения через секцию маркирования лазером они представляются для обзора матрицами видеокамер. Эти системы проверяют контейнеры на предмет присутствия лазерной маркировки, присутствия ампул и т.д. Эта инспекция определяет, является ли контейнер пригодным или непригодным. Затем контейнеры будут выходить из индексирующего моста и входить в разгрузочный отсек. Этот разгрузочный отсек имеет двойные сервоуправляемые отводящие устройства для каждой линии машины. Основываясь на предыдущих хороших/плохих результатах, эти отводящие устройства будут или поднимать каждый контейнер вверх, чтобы определить их в верхний отсек 437 (хорошие детали 51), или опускать его вниз, в нижний отсек 438 (плохие детали 52). Машина продолжает цикл до тех пор, пока объекты из подающего отсека не израсходуются и не пройдут процесс обработки до разгрузочного отсека(отсеков). Как только этот цикл завершается, машина может быть остановлена, и обработанные объекты удаляются из разгрузочных отсеков (фиг. 15B) и помещаются в криогенные тележки.

Способ использования машины для криогенной лазерной абляции.

Машина для лазерной абляции используется для нанесения лазерного маркирования (datalase) на замороженные до криогенной температуры пробирки, на которые предварительно накладывается пустая этикетка (т.е. чувствительный к лазерному излучению материал). Первоначально множество пробирок 40 с пустыми этикетками заполняются чувствительными к нагреванию биологическими материалами, помещенными в криоконтейнеры 50, и замораживаются до температуры между около -150 и около -200°C. В дальнейшем криоконтейнеры 50, вмещающие в себя замороженные пробирки 40, загружаются в машину через подающий узел 230, который содержит подающее колесо 235 магазина для приема пробирок и перемещения пробирок к линиям 350 для последующей транспортировки через машину. Затем пробирки надлежащим образом ориентируются для маркирования, поштучно разделяются и перемещаются на линии 350. Затем главный индексирующий стержень 641 с сервомеханизмом толкает толкающую пластину 643, которая в свою очередь толкает толкающие криоконтейнеры стержни 644 для последовательного перемещения криоконтейнеров 50 через машину от подающего узла 230 к криостатическому туннелю 300, далее через тоннель 300 и в разгрузочный узел 430.

Как только пробирки 40 перемещаются в тоннель 300 под камеры 312 и лазерные узлы 308, пробирки 40 маркируются, когда определяется, что обеспечиваемая ориентация является допустимой. После того как пробирки 40 промаркированы, толкающий стержень 641 приводится в действие для перемещения криоконтейнеров 40 дальше вдоль линий 350, где они наблюдаются с помощью узлов 314 наблюдения, которые содержат одну или множество камер 312. Если определяется, что пробирки 40 промаркированы надлежащим образом, стержень 641 снова приводится в действие, чтобы перемещать криоконтей-

неры 50 вдоль линий и в разгрузочный узел 430. Здесь криоконтейнеры разгружаются через разгрузочные магазины.

Далее изобретение будет описано с помощью последующего набора неограничивающих пунктов формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Машина для лазерной абляции, предназначенная для маркирования замороженных до криогенной температуры пробирок с сохранением при этом биологической продуктивности помещенного в пробирки материала и содержащая

подающий узел, содержащийся внутри первого криогенного морозильного узла и выполненный с возможностью приема криогенных пробирок;

криостатический туннель для маркирования, имеющий входное отверстие и выходное отверстие, при этом туннель выполнен с возможностью быть оборудованным по меньшей мере одним лазером для маркирования пробирок;

разгрузочный узел, содержащийся внутри второго криогенного морозильного узла и выполненный с возможностью выдачи промаркированных пробирок;

средство ориентирования пробирок для ориентирования пробирок в положение маркирования;

средство толкания пробирок для последовательного толкания пробирок от подающего узла к криостатическому туннелю и через него, а также от криостатического туннеля к разгрузочному узлу;

по меньшей мере одну линию, начинающуюся внутри первого морозильного узла, продолжающуюся через туннель и заканчивающуюся внутри второго морозильного узла, при этом по меньшей мере одна линия выполнена с возможностью служить в качестве направляющей для пробирок, когда они проталкиваются через машину, и

главную систему управления для контролирования функций машины.

2. Машина по п.1, которая дополнительно содержит программируемый пользовательский интерфейс, поддерживающий связь с главной системой управления для обеспечения возможности пользователю/оператору полностью или частично автоматизированным образом управлять машиной.

3. Машина по п.1 или 2, которая дополнительно содержит средство контроля качества для определения, надлежащим ли образом позиционируются и маркируются пробирки.

4. Машина по любому из пп.1-3, в которой первый криогенный морозильный узел имеет отверстие, через которое может проходить средство приведения в действие подающего узла; при этом второй криогенный морозильный узел имеет отверстие, через которое может проходить средство приведения в действие разгрузочного узла.

5. Машина по любому из пп.1-3, в которой первый криогенный морозильный узел имеет первое отверстие, через которое может проходить средство приведения в действие подающего узла, второе отверстие, через которое может проходить средство поштучной раздачи пробирок, и третье отверстие, выполненное с возможностью присоединения к началу туннеля;

при этом второй криогенный морозильный узел имеет первое отверстие, через которое может проходить средство приведения в действие разгрузочного узла, и второе отверстие, выполненное с возможностью присоединения к концу туннеля.

6. Машина по любому из пп.1-3, в которой каждый криогенный морозильный узел содержит крышку морозильного узла, шарнирно присоединенную к нему;

при этом каждая из крышек морозильного узла имеет входное отверстие, через которое пробирки могут загружаться в машину или выгружаться из машины;

при этом каждое входное отверстие является выборочно закрываемым с помощью крышки входного отверстия, причем каждая крышка входного отверстия шарнирно присоединена к соответствующей ей крышке морозильного узла.

7. Машина по любому из пп.1-3, в которой подающий узел содержит подающее колесо магазина с сервоприводом, выполненное с возможностью приема криоконтейнеров, удерживающих множество пробирок, подлежащих маркировке.

8. Машина по любому из пп.1-3, которая содержит средство поддержания пробирок при температуре, которая сохраняет целостность их содержимого от момента времени, когда пробирки вводятся в машину, до момента времени, когда промаркированные пробирки выводятся из машины.

9. Машина по п.8, в которой средство поддержания пробирок при температуре, которая сохраняет целостность их содержимого, является системой, которая поддерживает подачу и уровень жидкого азота, являющиеся достаточными для поддержания требуемой температуры;

при этом при необходимости средство поддержания температуры выполнено с возможностью принимать подачу жидкого азота от внешнего источника.

10. Машина по п.9, которая содержит по меньшей мере один датчик температуры, функционально связанный с программируемым пользовательским интерфейсом, выполненным с возможностью позволять пользователю/оператору выбирать максимальную и минимальную допустимую рабочую температу-

ру для машины.

11. Машина по п.10, которая содержит по меньшей мере три датчика температуры, один из которых расположен в первом морозильном узле, второй из которых расположен в криостатическом туннеле, а третий из которых расположен во втором морозильном узле.

12. Способ маркирования замороженных до криогенной температуры пробирок с помощью машины по любому из пп.1-3, включающий

загрузку криоконтейнеров, вмещающих множество пробирок с пустыми этикетками, содержащих термолабильные биологические материалы, в подающий узел;

поштучное разделение криоконтейнеров;

ориентирование криоконтейнеров, чтобы позиционировать пустые этикетки пробирок направленными вверх;

перемещение криоконтейнеров в местоположение под лазерами и

маркирование пробирок с помощью лазеров, маркируя таким образом замороженные до криогенной температуры пробирки.

13. Способ по п.12, в котором используют машину по п.2 или 3.

14. Способ по п.13, который дополнительно включает этап использования первой или второй камер, которые функционально связаны с программируемым пользовательским интерфейсом, чтобы определять, ориентированы ли криоконтейнеры так, чтобы пробирки с пустыми этикетками были надлежащим образом позиционированы под лазерами.

15. Способ по п.14, в котором, если определяют, что криоконтейнеры позиционированы ненадлежащим образом, генерируют сигнал, который передают к пользователю/оператору машины и/или при необходимости сохраняют в программируемом пользовательском интерфейсе.

16. Способ по п.13, который дополнительно включает этап использования первого и/или второго узлов наблюдения, функционально связанных с программируемым пользовательским интерфейсом, чтобы определять, правильно ли пробирки были промаркированы с помощью лазеров.

17. Способ по п.15, в котором, если определяют, что пробирки были промаркированы ненадлежащим образом, генерируют сигнал, содержащий подробности этого ненадлежащего маркирования, причем этот сигнал передают к пользователю/оператору машины и/или при необходимости сохраняют в программируемом пользовательском интерфейсе.

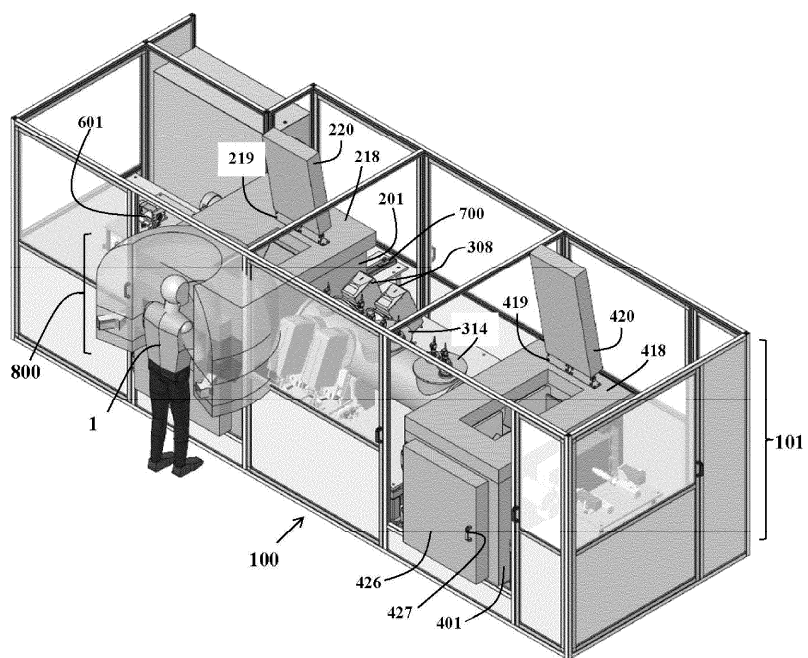
18. Способ по п.14, который дополнительно включает этап использования первого и/или второго узлов наблюдения, функционально связанных с программируемым пользовательским интерфейсом, чтобы определять, правильно ли пробирки были промаркированы с помощью лазеров.

19. Способ по п.18, в котором, если определяют, что криоконтейнеры были позиционированы ненадлежащим образом и/или пробирки были промаркированы ненадлежащим образом, генерируют сигнал для передачи информации об этом неправильном позиционировании и/или маркировании к пользователю/оператору, или к программируемому пользовательскому интерфейсу, или как к пользователю/оператору, так и к программируемому пользовательскому интерфейсу.

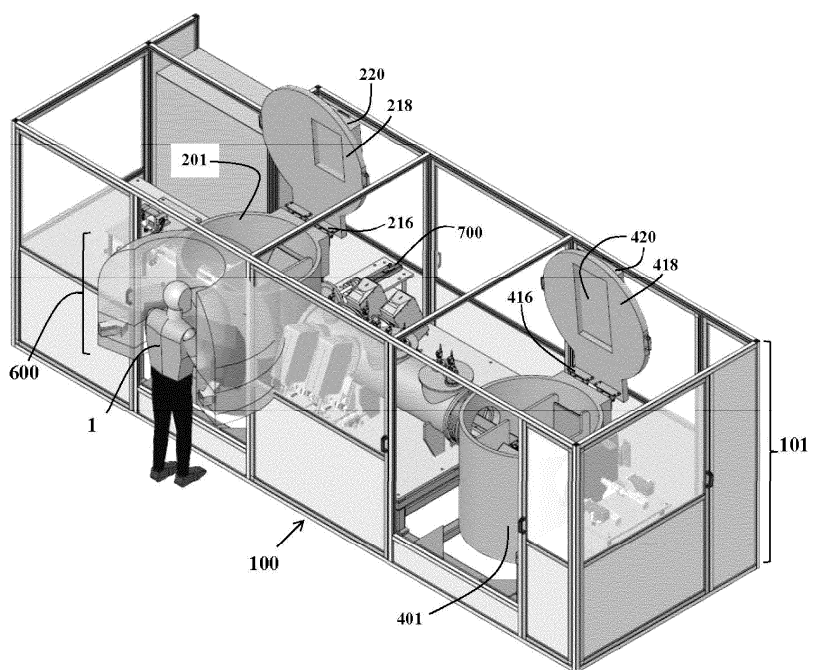
20. Способ по п.18, который дополнительно включает этап увеличения скорости процесса маркирования, если было определено, что криоконтейнеры были ориентированы надлежащим образом, и было определено, что пробирки были промаркированы надлежащим образом.

21. Способ по п.18, который дополнительно включает этап уменьшения скорости процесса маркирования или остановки этого процесса, если было определено, что криоконтейнеры были ориентированы ненадлежащим образом и/или были промаркированы ненадлежащим образом.

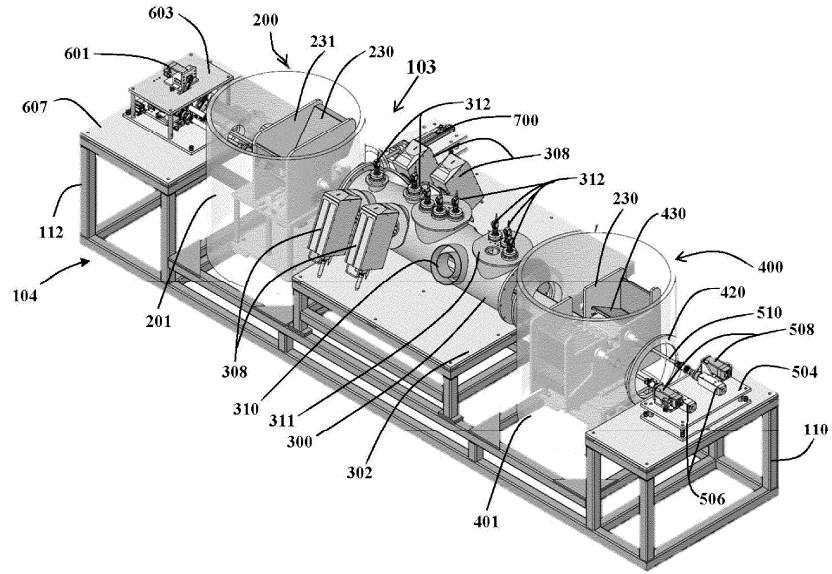
22. Способ по п.18, который дополнительно включает этап разрешения доступа к криостатическому туннелю для изменения положения неправильно позиционированных криоконтейнеров или для удаления пробирок, промаркированных ненадлежащим образом.



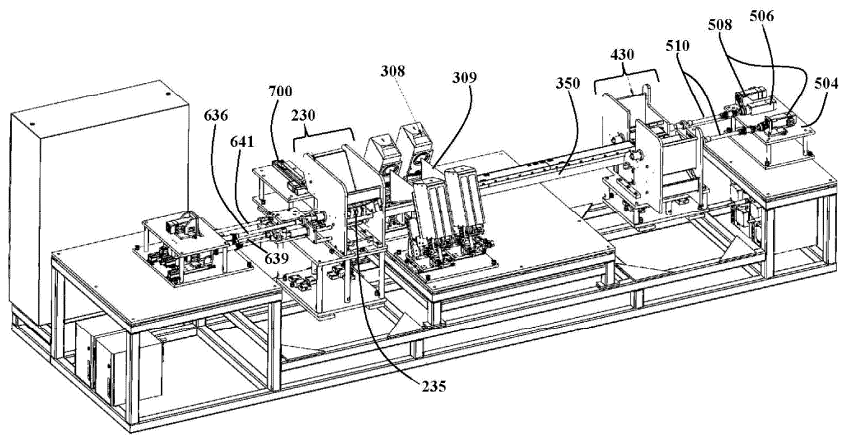
Фиг. 1



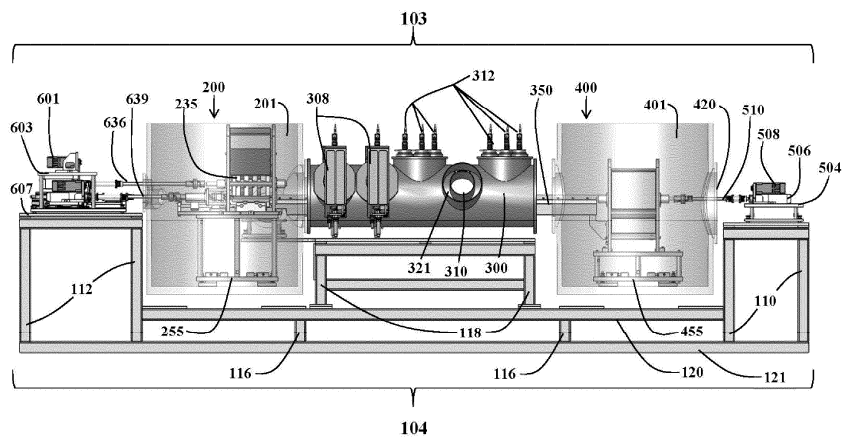
Фиг. 2



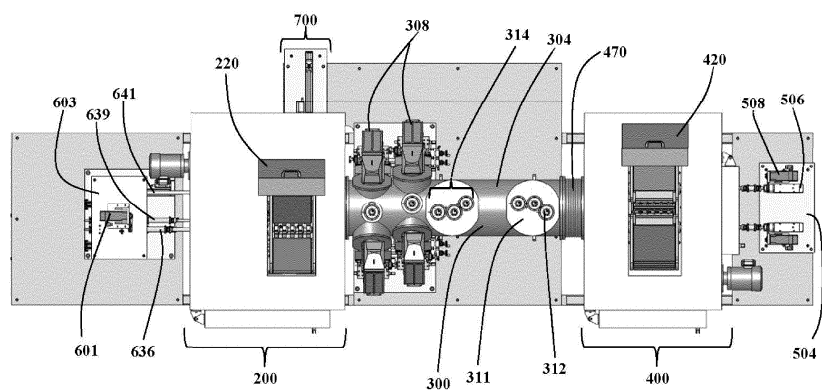
Фиг. 3



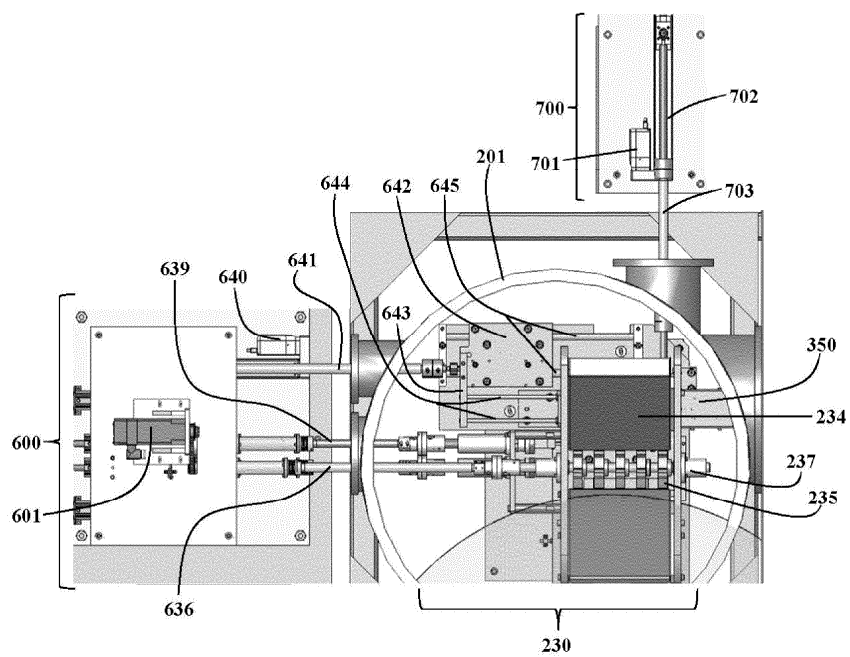
Фиг. 4



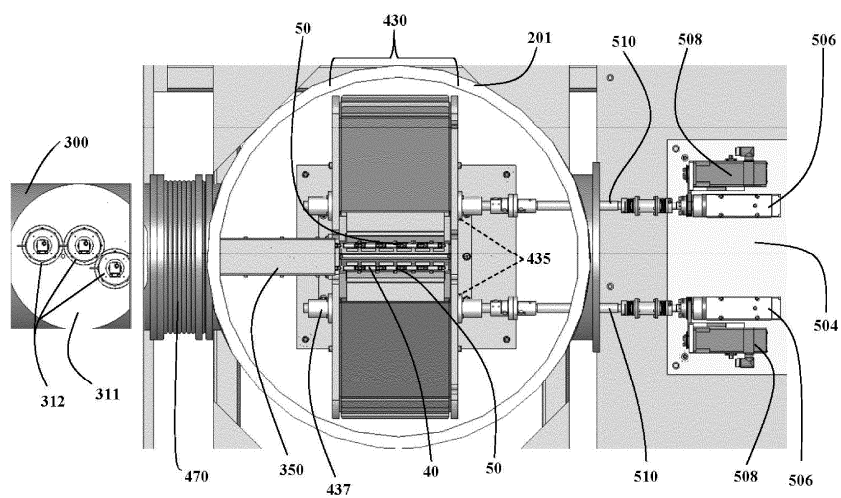
Фиг. 5



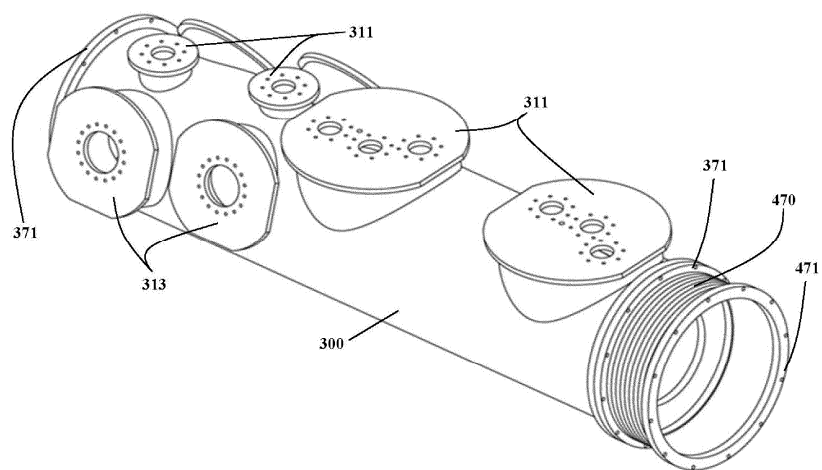
Фиг. 6



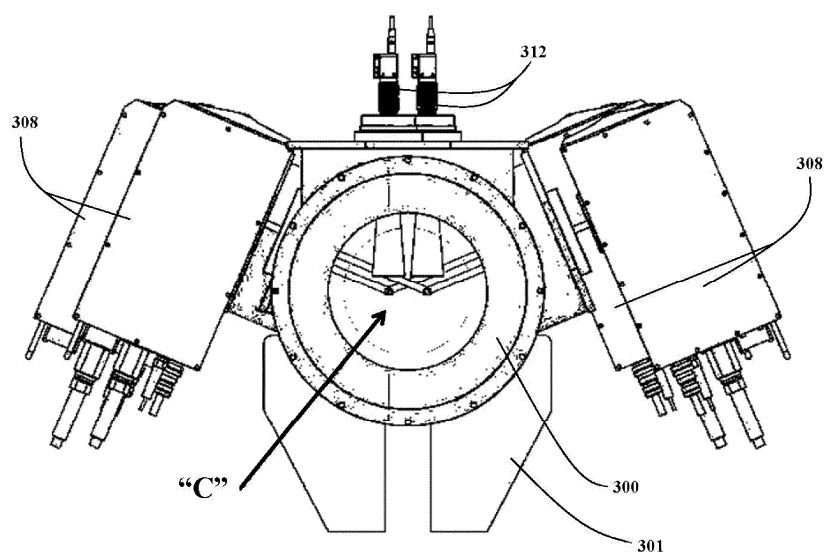
Фиг. 7



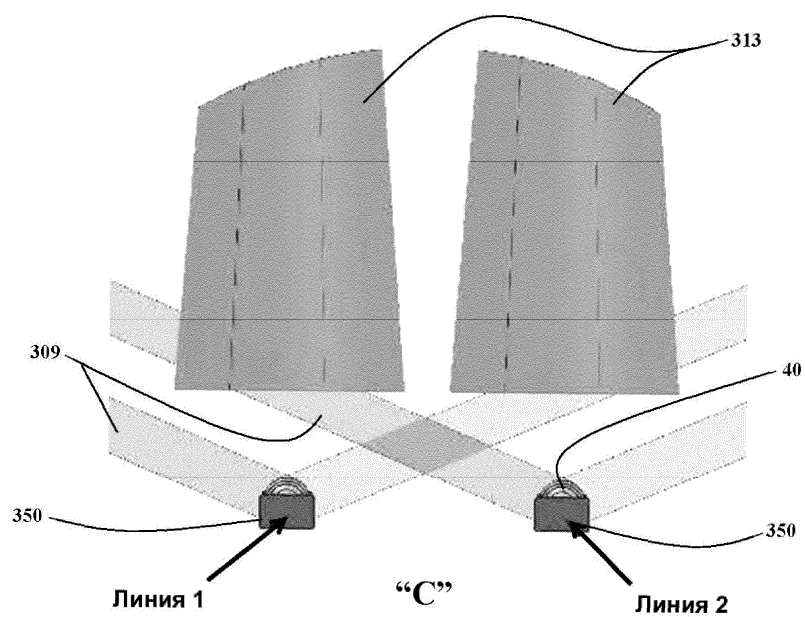
Фиг. 8



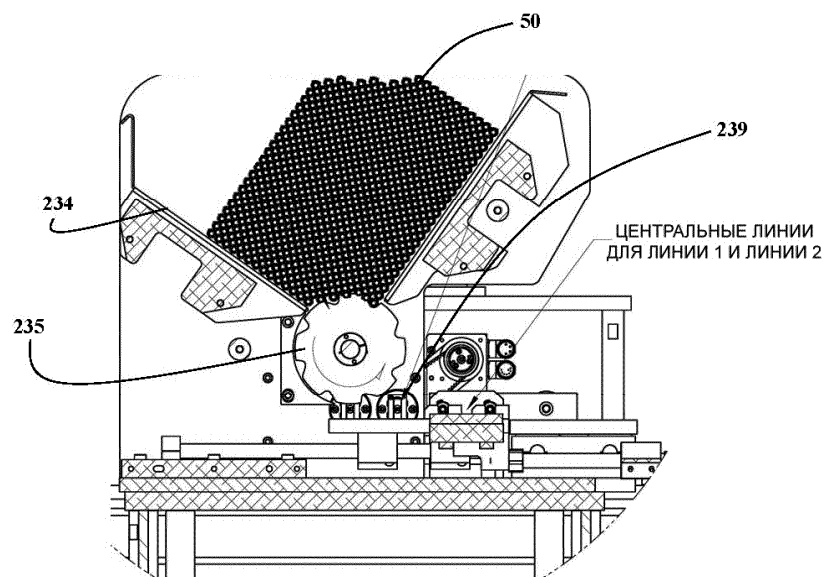
Фиг. 9



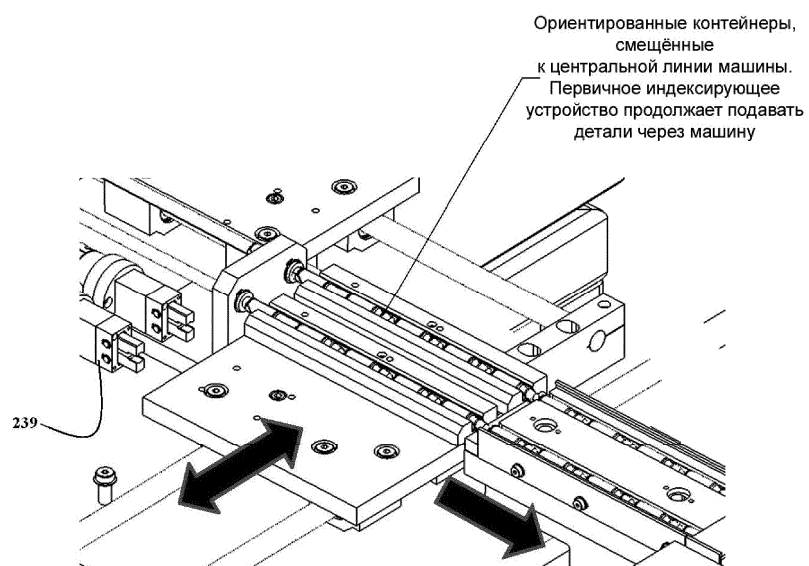
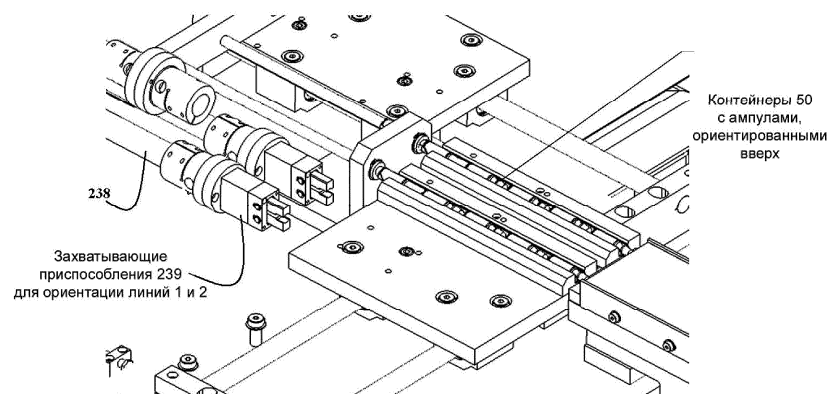
Фиг. 10А



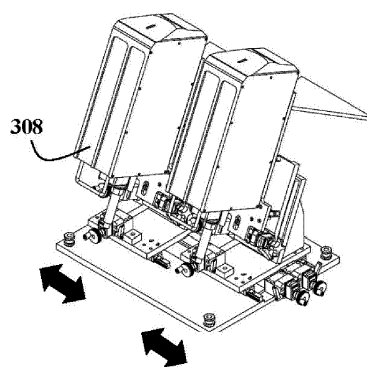
Фиг. 10В



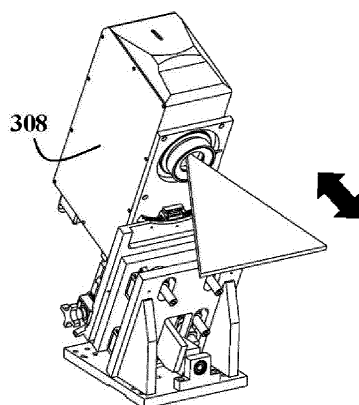
Фиг. 11



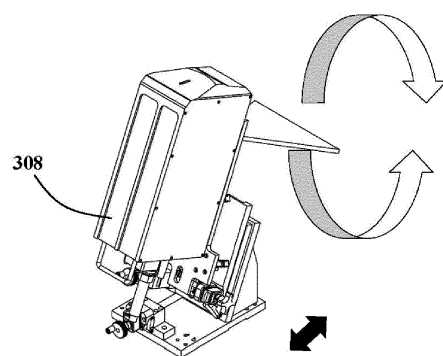
Фиг. 12



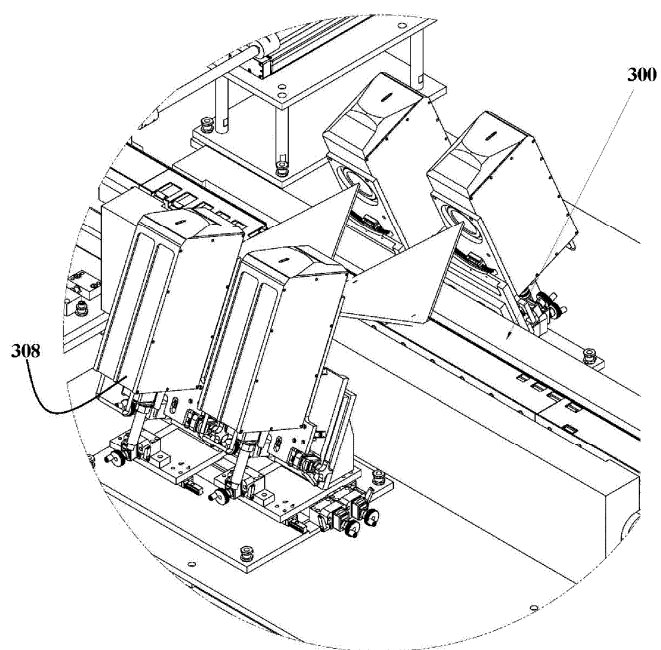
Фиг. 13А



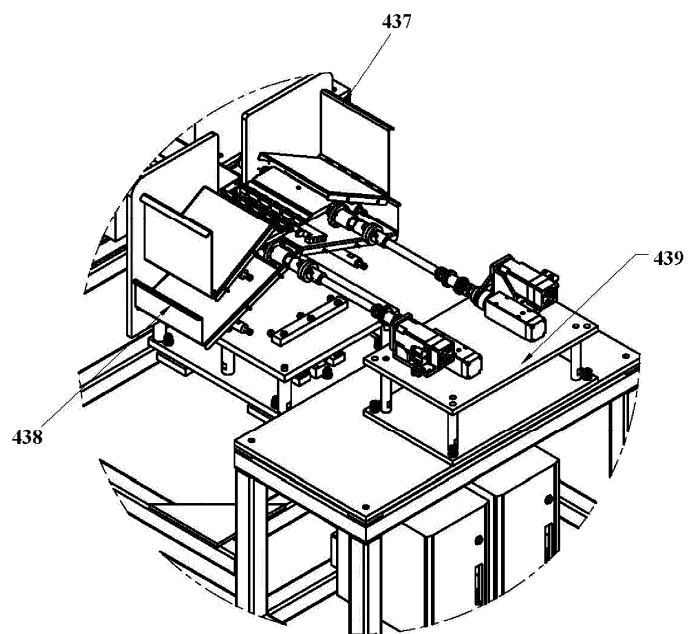
Фиг. 13В



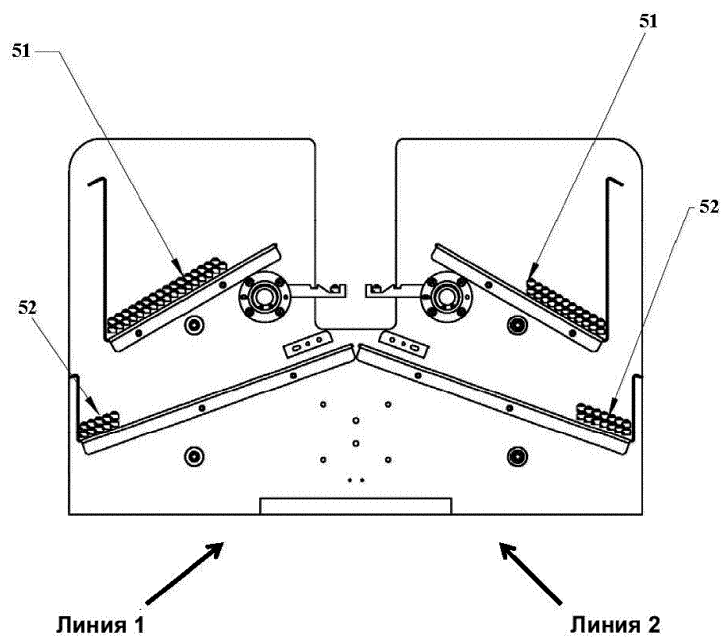
Фиг. 13С



Фиг. 14



Фиг. 15А



Фиг. 15В

