



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0094176
(43) 공개일자 2017년08월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01F 3/04 (2006.01) *B01F 15/00* (2006.01)
B01F 5/06 (2006.01) *B01F 5/10* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
B01F 3/04503 (2013.01)
B01F 15/00136 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7015108
- (22) 출원일자(국제) 2015년11월05일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년06월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2015/053348
- (87) 국제공개번호 WO 2016/071691
국제공개일자 2016년05월12일
- (30) 우선권주장
 1419880.8 2014년11월07일 영국(GB)
 1510334.4 2015년06월12일 영국(GB)

- (71) 출원인
옥시 솔루션스 에이에스
노르웨이, 0349 오슬로, 구스타달렌 21
- (72) 발명자
폭스, 세스
미국, 66002 캔자스, 룩스 로드 애치슨 1702
헤르만센, 아릴드
노르웨이, 엔-1177 오슬로, 홀트뷔엔 55
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
성낙훈

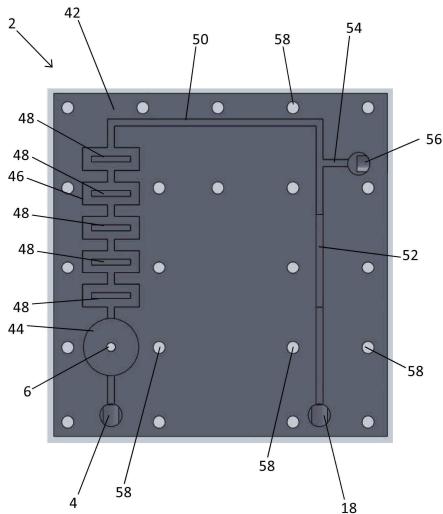
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 가스를 액체에 용해시키기 위한 장치

(57) 요약

가스를 액체에 용해시키기 위한 장치 (2)는 액체를 장치에 공급하기 위한 액체 유입구 (4), 장치내 액체로 가스를 공급하기 위한 가스 유입구 (6) 및 벤츄리를 통하여 액체에 가스를 용해시키도록 배열된 벤츄리 (52)를 포함한다. 장치는 또한 벤츄리의 다운스트림에 액체 및 용해된 가스에 대한 유출구 (18)를 포함한다. 액체 유입구의 적어도 일부, 가스 유입구의 적어도 일부, 벤츄리의 적어도 일부 및 유출구의 적어도 일부는 일체로 형성된 재료의 퍼스(42)에 형성된다.

대 표 도 - 도2c



(52) CPC특허분류

B01F 15/00155 (2013.01)

B01F 15/00162 (2013.01)

B01F 15/00175 (2013.01)

B01F 15/0022 (2013.01)

B01F 15/00285 (2013.01)

B01F 3/04985 (2013.01)

B01F 5/0652 (2013.01)

B01F 5/0655 (2013.01)

B01F 5/106 (2013.01)

(72) 발명자

아미리-모가담, 마무드

노르웨이, 엔-0317 오슬로, 포스트 박스 1105 블런
더른

어글랜드, 헤게

노르웨이, 엔-1368 스타베크 에슬리뷔엔 5

하글러외드, 카밀리아

노르웨이, 엔-1550 훨렌, 스토어 스트랜드가타 31

명세서

청구범위

청구항 1

가스를 액체에 용해시키기 위한 장치에 있어서,

액체를 상기 장치내로 공급하기 위한 액체 유입구(inlet);

상기 장치내 상기 액체에 가스를 공급하기 위한 가스 유입구로서, 상기 액체 유입구의 다운스트림(downstream)이고 상기 액체 유입구와 유체 연통(fluid communication)하는, 상기 가스 유입구;

상기 액체 유입구 및 상기 가스 유입구의 다운스트림에 그것들과 유체 연통하는 벤츄리(venturi)로서, 상기 가스를 상기 벤츄리를 통과하는 상기 액체에 용해시키도록 배열되는, 상기 벤츄리; 및

상기 벤츄리의 다운스트림에 벤츄리와 유체 연통하는 상기 액체 및 용해된 가스에 대한 유출구(outlet);를 포함하되,

상기 액체 유입구의 적어도 일부, 상기 가스 유입구의 적어도 일부, 상기 벤츄리의 적어도 일부 및 상기 유출구의 적어도 일부는 일체로 형성된 재료의 피스(piece)에 형성된, 장치.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 가스 유입구는 상기 장치내 상기 액체에 산소를 공급하기 위한 산소 유입구를 포함하고 상기 장치는 20 mg/l보다 더 큰, 예를 들어 40 mg/l보다 더 큰, 예를 들어 50 mg/l보다 더 큰, 예를 들어 60 mg/l보다 더 큰, 예를 들어 대략 70 mg/l의 용존 산소의 농도를 갖는 산소화된 액체를 생산하도록 배열된, 장치.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 장치는 대략 20 도 섭씨와 대략 45 도 섭씨 사이의, 예를 들어 대략 25 도 섭씨와 대략 45 도 섭씨 사이의, 예를 들어 대략 35 도 섭씨와 대략 37 도 섭씨 사이의 온도에서 동작되는, 장치.

청구항 4

청구항 1, 2 또는 3에 있어서, 상기 액체 및/또는 상기 가스를 가열하도록 배열된 히터(heater)를 포함하는, 장치.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체는 : 물, 전혈(whole blood), 세포 서스펜션들, 세포 배지들, 인산염 완충 식염수(phosphate buffered saline), 생리학적 용액들, 젤, 컨택 렌즈 용액, 방부제 액체들, 버퍼들 및 우유 중 하나이상을 포함하는, 장치.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 세포 서스펜션내 또는 상기 세포 배지들과의 사용을 위한 세포들은 곤충 세포들, 혐기성 및/또는 호기성 박테리아, 대장균(Escherichia coli), 균류 및 동물 세포들 중 하나 이상을 포함하는, 장치.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 유입구 및 상기 가스 유입구의 다운스트림에 그리고 그것들과 유체 연통하는 복수개의 벤츄리(venturi)들을 포함하되, 상기 벤츄리들은 상기 벤츄리들을 통과하는 상기 액체에 상기 가스를 용해 시키도록 배열되고, 상기 벤츄리들의 적어도 일부는 일체로 형성된 재료의 피스에 형성된, 장치.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 유입구, 상기 가스 유입구, 상기 벤츄리 및 상기 유출구 중 하나 이상은 상기 일체로 형성된 재료의 피스의 표면에 오픈 채널(open channel)로서 상기 일체로 형성된 재료의 피스에 형성되고, 상기 장치는 재료의 블랭크 표면(blank face)을 더 포함하고, 상기 일체로 형성된 재료의 피스의 표면 및 상기 재료의 블랭크 표면은 양호한 접촉으로 함께 배열되어 상기 일체로 형성된 재료의 피스 및 상기 재료의 블랭크 표면에 오픈 채널이 상기 액체 유입구, 상기 가스 유입구, 상기 벤츄리 및 상기 유출구 중 하나 이상을 형성하는, 장치.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 일체로 형성된 재료의 피스는 30 cm보다 작은, 예를 들어 25 cm보다 작은, 예를 들어 20 cm보다 작은, 예를 들어 대략 15 cm의 폭 치수를, 및/또는 30 cm보다 작은, 예를 들어 25 cm보다 작은, 예를 들어 20 cm보다 작은, 예를 들어 대략 15 cm의 높이 치수를, 및/또는 15 cm보다 작은, 예를 들어 10 cm보다 작은, 예를 들어 대략 7 cm의 깊이 치수를 갖는, 장치.

청구항 10

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, 상기 일체로 형성된 재료의 피스는 일체로 형성된 스테인리스 스틸 또는 폴리머의 피스를 포함하는, 장치.

청구항 11

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 유입구의 업스트림에 그리고 상기 액체 유입구와 유체 연통하는 유입구 펌프를 포함하고, 상기 펌프는 상기 장치를 통과하는 상기 액체를 펌핑하도록 배열되는, 장치.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 유입구 펌프는 0.01 ml/min과 100 l/min 사이의, 예를 들어 0.1 ml/min과 50 l/min 사이의, 예를 들어 1 ml/min과 20 l/min 사이의, 예를 들어 5 ml/min과 5 l/min 사이의 유량을 전달하도록 배열된, 장치.

청구항 13

청구항 11 또는 12에 있어서, 상기 유입구 펌프는 0.1과 5 바(bar) 사이의, 예를 들어 0.5과 4 바 사이의, 예를 들어 대략 3 바의 압력을 전달하도록 배열된, 장치.

청구항 14

청구항 1 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장치내 상기 액체의 압력을 측정하도록 배열된 압력 센서를, 및/또는 상기 액체내 용존 산소의 농도를 측정하도록 배열된 산소 센서, 및/또는 상기 장치를 통과하는 상기 액체의 유량을 측정하도록 배열된 유량(flow rate) 센서, 및/또는 상기 장치내 상기 액체의 온도를 측정하도록 배열된 온도 센서를 포함하는, 장치.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 온도 센서는 상기 히터에 피드백을 제공하도록 배열되고, 및/또는 상기 유량 센서는 상기 펌프에 피드백을 제공하도록 배열되고, 및/또는 상기 산소 센서는 : 상기 산소 서플라이(supply), 상기 펌프 및 상기 히터 중 하나 이상에 피드백을 제공하도록 배열된, 장치.

청구항 16

청구항 14 또는 15에 있어서, 상기 압력 센서로부터 출력된 압력 측정량, 상기 산소 센서로부터 출력된 용존 산소 농도, 상기 유량 센서로부터 출력된 유량 측정량, 및/또는 상기 온도 센서로부터 출력된 온도 측정량 중 하나 이상을 수신하고, 상기 산소 서플라이, 상기 펌프 및 상기 히터 중 하나 이상에 개별적으로 피드백 제어 신호들을 발송하도록 배열된 제어부(control)를 포함하는, 장치.

청구항 17

청구항 1 내지 16 중 어느 하나에 청구된 장치, 및 다운스트림 소모 디바이스(downstream consuming device)를 포함하되, 상기 장치의 유출구는 상기 다운스트림 소모 디바이스와 유체 연통하여 액체 및 용존 가스가 상기 다

운스트림 소모 디바이스에 공급될 수 있는, 시스템.

청구항 18

청구항 1 내지 16 중 어느 하나에 청구된 장치, 및 상기 장치의 유출구의 다운스트림에 그리고 상기 장치의 유출구와 유체 연통하는 홀딩 볼륨(holding volume)을 포함하는, 시스템.

청구항 19

다운스트림 소모 디바이스에 액체를 공급하기 위한 시스템에 있어서,

가스를 액체에 용해시키기 위한 장치로서,

액체를 상기 장치내로 공급하기 위한 액체 유입구;

상기 장치내 상기 액체에 가스를 공급하기 위한 가스 유입구로서, 상기 액체 유입구의 다운스트림(downstream)이고 상기 액체 유입구와 유체 연통(fluid communication)하는, 상기 가스 유입구;

상기 액체 유입구 및 상기 가스 유입구의 다운스트림에 그것들과 유체 연통하는 벤츄리(venturi)로서, 상기 가스를 상기 벤츄리를 통과하는 상기 액체에 용해시키도록 배열되는, 상기 벤츄리; 및

상기 벤츄리의 다운스트림에 상기 벤츄리와 유체 연통하는 상기 액체 및 용해된 가스에 대한 유출구;를 포함하는, 상기 장치 및

상기 장치의 유출구의 다운스트림에 그리고 상기 장치의 유출구와 유체 연통하는, 홀딩 볼륨을 포함하는, 시스템.

청구항 20

청구항 18 또는 19에 있어서, 상기 홀딩 볼륨은 상기 홀딩 볼륨내에 액체를 공급하기 위한 액체 소스와 유체 연통하는 액체 유입구를 포함하는, 시스템.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 상기 시스템은 상기 액체 소스의 다운스트림에 그리고 상기 액체 소스와 유체 연통하는 액체 소스 펌프를 포함하고, 상기 액체 소스 펌프는 상기 액체 소스로부터 상기 홀딩 볼륨에 액체를 펌핑하도록 배열된, 시스템.

청구항 22

청구항 20 또는 21에 있어서, 상기 홀딩 볼륨은 상기 홀딩 볼륨내 상기 액체의 레벨을 측정하도록 배열된 레벨 센서를 포함하고, 상기 레벨 센서는 상기 액체 소스 펌프에 피드백을 제공하도록 배열된, 시스템.

청구항 23

청구항 20, 21 또는 22에 있어서, 상기 홀딩 볼륨은 상기 홀딩 볼륨내 상기 액체의 전도도를 측정하도록 배열된 전도도 센서를 포함하고, 상기 전도도 센서는 상기 액체 소스 펌프에 피드백을 제공하도록 배열된, 시스템.

청구항 24

청구항 18 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시스템은 상기 장치의 액체 유입구의 업스트림에 그리고 상기 액체 유입구와 유체 연통하고 상기 홀딩 볼륨의 다운스트림에 그리고 상기 홀딩 볼륨과 유체 연통하는 유입구 펌프를 포함하고, 상기 유입구 펌프는 상기 홀딩 볼륨으로부터 상기 장치의 액체 유입구로 펌핑하고 상기 장치를 통과하는 상기 액체를 펌핑하도록 배열된, 시스템.

청구항 25

청구항 24에 있어서, 상기 홀딩 볼륨은 상기 홀딩 볼륨내 액체에 용존 산소의 농도를 측정하도록 배열된 산소 센서를 포함하고, 상기 산소 센서는 상기 액체 유입구 펌프에 피드백을 제공하도록 배열된, 시스템.

청구항 26

청구항 18 내지 25 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시스템은 다운스트림 소모 디바이스를 포함하고, 상기 홀딩 볼륨은 상기 다운스트림 소모 디바이스의 유입구와 유체 연통하여 액체가 상기 홀딩 볼륨으로부터 상기 다운스트림 소모 디바이스로 공급될 수 있는, 시스템.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 상기 시스템은 상기 홀딩 볼륨으로부터 상기 다운스트림 소모 디바이스로 액체를 펌핑하도록 배열된 상기 홀딩 볼륨의 다운스트림에 그리고 상기 홀딩 볼륨과 유체 연통하는 유출구 펌프를 포함하는, 시스템.

청구항 28

청구항 27에 있어서, 상기 다운스트림 소모 디바이스는 상기 다운스트림 소모 디바이스내 상기 액체에 상기 용존 산소의 농도를 측정하도록 배열된 산소 센서를 포함하고, 상기 다운스트림 소모 디바이스내 상기 산소 센서는 상기 유출구 펌프에 피드백을 제공하도록 배열된, 시스템.

청구항 29

청구항 18 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 홀딩 볼륨은 상기 홀딩 볼륨의 외측에 대기(atmosphere)와 유체 연통하는 벤트(vent)를 포함하는, 시스템.

청구항 30

청구항 18 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, 상기 홀딩 볼륨은 상기 홀딩 볼륨내 액체를 휘젓기 위한 교반기(agitator)를 포함하는, 시스템.

청구항 31

청구항 18 내지 30 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시스템은 상기 액체내 포말(foam)을 줄이기 위한 수단을 포함하는, 시스템.

청구항 32

청구항 31에 있어서, 상기 홀딩 볼륨은 상기 홀딩 볼륨내 액체 포말을 줄이기 위한 수단을 포함하는, 시스템.

청구항 33

청구항 31 또는 32에 있어서, 상기 포말 줄이는 수단은 상기 홀딩 볼륨내에 초음파 과동들을 방출하도록 배열된 초음파 에미터(ultra-sonic emitter)를 포함하는, 시스템.

청구항 34

청구항 31, 32 또는 33에 있어서, 상기 홀딩 볼륨은 상기 홀딩 볼륨내 상기 포말의 존재를 감지하도록 배열된 포말 센서(foam sensor)를 포함하고, 상기 포말 센서는 상기 포말 줄이는 수단에 피드백을 제공하도록 배열된, 시스템.

청구항 35

청구항 18 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시스템은 상기 시스템으로부터 초과 가스를 벤팅하기 위한 수단을 포함하는, 시스템.

청구항 36

청구항 35에 있어서, 상기 벤팅 수단은 상기 장치의 유출구의 다운스트림에 플레넘 챔버(plenum chamber)를 포함하고, 상기 플레넘 챔버는 상기 장치로부터 초과 가스를 벤팅하기 위한 압력 릴리프 밸브(pressure relief valve)를 포함하는, 시스템.

청구항 37

청구항 36에 있어서, 상기 시스템은 상기 센서내 상기 액체의 압력을 측정하도록 배열된 압력 센서를 포함하고,

상기 압력 센서는 상기 압력 릴리프 밸브에 피드백을 제공하도록 배열된, 시스템.

청구항 38

청구항 22, 23, 24, 28, 34 및 37 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시스템은 상기 레벨 센서, 상기 전도도 센서, 상기 훌딩 볼륨내 산소 센서, 상기 다운스트림 소모 디바이스내 산소 센서, 상기 포말 센서 및 상기 압력 센서 중 하나 이상을 수신하고, 상기 액체 소스 펌프, 상기 액체 유입구 펌프, 상기 유출구 펌프, 상기 포말 줄이는 수단 및 상기 압력 릴리프 밸브 중 하나 이상에 개별적으로 피드백 제어 신호들을 발송하도록 배열된 제어부를 포함하는, 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 가스를 액체에 용해시키기 위한 예를 들어 액체의 산소화(oxygenation)를 위한, 장치에 관한 것으로, 보다 상세하게는 바이오반응기(bioreactor)에서, 예를 들어 작은 스케일 바이오반응기에서의 사용을 위한 예를 들어 산소화된(oxygenated) 액체, 액체안에 용해된 가스를 갖는 액체의 생산을 위한 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 액체에 세포들 또는 유기체들을 배양하기 위해 사용될 수 있는 바이오반응기들은, 흔히 예를 들어 호기성(aerobic) 발효 및 바이오의약품 생산을 위해 산소가 액체에 추가되는 것을 필요로 하거나, 또는 협기성(anaerobic) 발효를 위해 상이한 가스를 액체에 용해시킴으로써 액체에서 산소가 제거되는 것을 필요로 한다. 산소 또는 다른 가스를 액체에 추가하기 위해 사용되는 흔한 기술은 가스 살포(sparging)이고, 산소 또는 다른 가스가 액체를 통하여 기포를 일개(bubble)하여 산소 또는 다른 가스의 일부가 액체에 용해되고, 그것은 예를 들어, 세포들 또는 유기체들에 의해 사용될 수 있다.

[0003] 그러나, 특별히 바이오반응기들에서 가스 살포와 관련된 많은 문제들이 있다. 첫번째 문제는 예를 들어, 물에 예를 들어 산소의, 열악한 용해도 때문에, 액체에 용해될 수 있는 산소의 양이 세포들 또는 유기체들의 배양을 위해 이상적으로 원하는 산소의 레벨보다 더 낮아서, 예를 들어 37 도 섭씨에서 대략 30 mg/l, 따라서 배양되고 있는 셀들의 또는 유기체들의 생산을 제한한다.

[0004] 두번째 문제는 예를 들어 액체에 산소의 열악한 용해도는 많은 다수의 기포들이 가스를 액체에 가능한 한 많이 용해시키기 위해 또는 산소화 하기 위해 액체에 주입(inject)되어야 한다는 것을 의미한다는 것이다. 그러나, 바이오반응기에 액체를 통과하는 많은 다수의 기포들의 존재는 액체에 존재하는 세포들 또는 유기체들을 방해하고, 다시 생산을 제한하고, 일부 경우들에서 배양되고 있는 셀들의 또는 유기체들의 죽음으로 이어진다.

[0005] 세번째 문제는 바이오반응기를 통한 기포들의 생산은 외인성 박테리아로부터의 감염들을 트리거할 수 있는 포말(foam)을 생성하는 것이어서, 예를 들어, 이는 또 다시 바이오반응기에 셀들 또는 유기체들의 배양을 방해한다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명의 목적은 가스를 액체에 용해시키기 위한 예를 들어, 산소화하기 위한 개선된 장치 및 방법을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 제 1 양상으로부터 보았을 때 액체를 산소화하기 위한 장치를 제공하고: 상기 장치는

[0008] 액체를 상기 장치내로 공급하기 위한 액체 유입구;

[0009] 상기 장치내 상기 액체에 산소를 공급하기 위한 산소 유입구로서, 상기 액체 유입구의 다운스트림(downstream)이고 상기 액체 유입구와 유체 연통(fluid communication)하는, 상기 산소 유입구;

[0010] 상기 액체 유입구 및 상기 산소 유입구의 다운스트림에 그것들과 유체 연통하는 벤츄리(venturi)로서, 상기 산소를 상기 벤츄리를 통과하는 상기 액체에 용해시키도록 배열되는, 상기 벤츄리; 및

[0011] 상기 벤츄리의 다운스트림에 상기 벤츄리와 유체 연통하는 상기 산소화된 액체에 대한 유출구;를 포함하되,

[0012] 상기 액체 유입구의 적어도 일부, 상기 산소 유입구의 적어도 일부, 상기 벤츄리의 적어도 일부 및 상기 유출구

의 적어도 일부는 일체로 형성된 재료의 피스(piece)에 형성된다.

[0013] 본 발명은 상기 장치를 통과하는 액체를 산소화하는 장치에 관한 것이다. 상기 장치는 액체 및 산소 유입구들 및 유출구를 포함하고, 벤츄리가 그것들사이에 있다. 액체 및 산소가 상기 개별 유입구들을 통하여 상기 장치에 공급되고, 상기 산소 유입구는 상기 액체 유입구의 다운스트림에 위치되어 상기 산소가 상기 액체 스트림에 주입된다. 이 액체 및 산소 혼합물은 그런 다음 상기 액체 유입구 및 상기 산소 유입구의 다운스트림에 그리고 그 것들과 유체 연통하는 예를 들어 도관을 통하여 벤츄리로 전달되고, 상기 도관은 상기 액체 및 상기 산소를 상기 벤츄리로 공급하도록 배열된다. 상기 벤츄리가 상기 흐름 경로에 생성하는 제한 때문에, 이는 상기 액체 및 산소 혼합물을 상기 벤츄리를 통하여 가속하게 하고 그런 다음 상기 다른 측면에서 감속하게 하고, 상기 액체 및 산소 혼합물에 충격파(shockwave)를 생성하고 이것이 상기 산소를 상기 액체에 용해되도록 하여, 따라서 상기 액체를 산소화한다.

[0014] 산소화된 액체는 그런 다음 상기 장치로부터 유출구를 통하여 출력되는데, 그것은 후속 사용, 예를 들어 상기 세포들의 배양을 위해 다운스트림 디바이스, 예를 들어 바이오반응기에서 사용될 수 있다. 액체가 상기 소모 디바이스, 예를 들어 바이오반응기에 공급되기 전에 액체에 산소가 용해되기 때문에, 예를 들어, 상기 바이오반응기내 세포들을 방해하는 기포들의 존재와 관련된 앞서 언급한 문제들이 회피되고 더 높은 용존 산소의 농도가 통상의 살포와 비교하여 본 발명의 장치를 이용하여 달성된다.

[0015] 상기 장치의 메인 바디는 일체로 형성된 재료의 피스로 제공되어 상기 액체 유입구의 일부 또는 전부, 상기 산소 유입구의 적어도 일부, 상기 벤츄리의 적어도 일부 및 상기 유출구의 적어도 일부는 상기 일체로 형성된 재료의 피스에 형성된다 (예를 들어, 상기 컴포넌트들은 상기 일체로 형성된 재료의 피스에 개방 또는 폐쇄된 채널로 제공된다). 동일한 일체로 형성된 재료의 피스(piece)에 상기 장치의 이들 메인 컴포넌트(main component)들을 제공하는 것은 예를 들어, 튜브들로 함께 연결될 필요가 있는 다수의 개별적으로 제조된 컴포넌트들을 함유하지 않는 콤팩트한 장치가 제공되는 것을 허용한다. 따라서 상기 장치는 액체 소스, 산소 소스와 상기 디바이스 사이에서 간단하게 연결될 수 있고 상기 산소화된 액체가 공급되어, 예를 들어 인라인(inline) 시스템에 제공된다. 따라서 바람직하게는 상기 장치는 상기 액체 유입구와 유체 연통하는 액체 소스 및/또는 상기 산소 유입구와 유체 연통하는 산소 소스를 포함한다. 상기 장치는 복수개의 액체 소스들을 포함할 수 있고, 각각이 상기 액체 유입구 (또는 복수개의 액체 유입구들)과 유체 연통하여, 상이한 유형들의 액체가 상기 장치에 공급되는 것을 허용한다.

[0016] 예를 들어 콤팩트한, 장치가 바람직하게는 휴대용이어서, 그것은 작은 스케일 애플리케이션들, 예를 들어 실험실 기반 시스템들에서의 사용에 적절하고, 그것은 상기에서 설명된 것처럼, 예를 들어 상기 산소화된 액체를 작은 스케일 바이오반응기 또는 다른 소모 디바이스에 공급하기 위해 상기 필요한 컴포넌트들에 플러그(plug)될 수 있다.

[0017] 상기 장치는 단지 단일 벤츄리만을 포함할 수 있다. 그러나 하나의 셋의 실시예들에서, 상기 장치는 상기 액체 유입구 및 상기 산소 유입구의 다운스트림에 그리고 그것들과 유체 연통하는 복수개의 벤츄리(venturi)들을 포함하되, 상기 벤츄리들은 상기 벤츄리들을 통하여 상기 액체에 상기 가스를 용해 시키도록 배열되고, 상기 벤츄리들의 적어도 일부는 일체로 형성된 재료의 피스에 형성된다. 다수의 벤츄리들을 제공하는 것은 상기 디바이스의 유량 용량을 증가시키고 상기 액체에 용해된 산소의 양을 따라서 상기 장치로부터 출력되는 상기 액체에 상기 용존 산소의 농도를 증가시킬 수 있다.

[0018] 상기 복수개의 벤츄리들이 서로 직렬로 및/또는 병렬로 배열될 수 있다. 상기 벤츄리들이 서로 병렬로 배열되는 실시예에서 상기 장치는 하나 이상의 밸브들을 포함할 수 있고, 각각의 밸브는 개별 벤츄리의 업스트림 또는 다운스트림에 있고 그리고 개별 벤츄리와 유체 연통한다. 따라서 각각의 밸브는 상기 액체 및 상기 산소가 그것의 개별 벤츄리를 통하여 흐르는 것을 허용하기 위해 개방 또는 폐쇄하도록 배열된다. 따라서, 개방 또는 폐쇄되는 밸브들의 수를 제어함으로써, 상기 장치를 통하여 액체의 유량이 제어될 수 있다.

[0019] 하나 이상의 벤츄리들은 예를 들어 상기 디바이스의 사이즈 및 상기 희망하는 산소화의 정도에 의존하여 임의의 적절하고 희망하는 형태를 취할 수 있다. 일 실시예에서 상기 벤츄리의 길이, 즉 상기 흐름 경로에서 제한 길이는, 바람직하게는 5 mm와 150 mm사이, 예를 들어 10 mm와 80 mm 사이, 예를 들어 20 mm와 40 mm 사이, 예를 들어 대략 30 mm이다. 즉 상기 벤츄리를 통하여 상기 흐름 경로의 방향에 수직인 평면에서 상기 벤츄리의 단면은, 원, 타원형, 직사각형, 또는 임의의 다른 적절하고 희망하는 형상을 포함할 수 있는 형상을 가진다. 상기 벤츄리의 깊이, 즉 상기 벤츄리를 통하여 흐름 경로의 방향에 수직인 방향에서 최소 치수는, 바람직하게는 0.01 mm와 10 mm 사이, 예를 들어 0.05 mm와 5 mm 사이, 예를 들어 0.1 mm와 2 mm 사이, 예를 들어

대략 1 mm이다. 즉, 상기 벤츄리를 통과하는 흐름 경로의 방향에 실질적으로 수직인 방향에서 최대 치수 그리고 일반적으로 상기 벤츄리의 깊이에 실질적으로 수직인 벤츄리의 폭은, 바람직하게는 1 mm과 50 mm 사이, 예를 들어 5 mm과 20 mm 사이, 예를 들어 대략 15 mm이다.

[0020] 일 실시예에서 상기 장치는 상기 산소 유입구 (및 또한 상기 액체 유입구)의 다운스트림에 있고, 상기 산소 유입구와 유체 연통하는 확산 챔버를 포함하고, 상기 확산 챔버 및 상기 산소 유입구는 상기 산소가 상기 확산 챔버내로 상기 산소 유입구를 통과하여 공급되도록 배열된다. 상기 확산 챔버는 상기 액체가 흐르고 상기 산소가 주입되는 볼륨을 제공하고, 상기 확산 챔버는 예를 들어 상기 확산 챔버에 상기 액체 및 상기 산소의 격변의 흐름을 조장함으로써 산소의 기포들을 더 적은 기포들로 분해를 촉진시키도록 배열된다. 바람직하게는 예를 들어 유리, 금속 또는 플라스틱로 만들어진 그리드(grid) 또는 메시(mesh)가, 상기 확산 챔버에, 예를 들어 상기 산소 및 액체가 상기 확산 챔버내로 통과하여야만 하게 배열된다. 이는 기포들이 상기 장치의 다운스트림에, 예를 들어 상기 벤츄리의 다운스트림에 그리고 상기 확산 챔버내 액체에 더 용이하게 용해되도록 상기 산소를 상기 액체내 작은 기포들로 분해하는데 도움을 준다.

[0021] 일 실시예에서 상기 장치는 상기 산소 유입구 및 상기 액체 유입구의 다운스트림에 있고 그것들과 유체 연통하는 혼합 챔버 (및 또한 확산 챔버가 제공된 실시예에서 확산 챔버)를 포함하고, 상기 혼합 챔버는 거기를 통하여 흐르는 상기 유동체에 격변(turbulence)을 유도하도록 배열된다. 상기 혼합 챔버는 상기 혼합 챔버를 통하여 흐르는 상기 액체 및 상기 산소의 격변 흐름을 생산하되 이는 그것들이 상기 장치내 다운스트림에, 예를 들어 상기 벤츄리에 그리고 상기 혼합 챔버내 액체로 더 용이하게 용해되도록 예를 들어 그것들이 상기 확산 챔버내에서 분해되었던 것보다 더 적게 상기 산소를 상기 액체내 작은 기포들로 분해하는 역할을 한다. 상기 혼합 챔버는 즉 상기 필요한 격변 흐름을 유도하기 위해 임의의 적절하고 희망하는 방식으로 제공될 수 있다. 바람직하게는 상기 혼합 챔버는 하나 이상의 장애물들 및/또는 구불구불한(tortuous) 경로를 품한다. 상기 장애물들 상기 혼합 챔버를 통과하는 상기 흐름 경로에 하나 이상의 장벽들을 포함할 수 있고, 거기를 통하여 흐르는 상기 유동체는 통과하여야만 한다.

[0022] 상기 액체 유입구, 상기 산소 유입구, 상기 도관, 상기 벤츄리 및 상기 유출구를 갖는 것으로, 바람직하게는 상기 혼합 챔버의 적어도 일부 및/또는 상기 확산 챔버의 적어도 일부는 상기 일체로 형성된 재료의 피스에 형성된다. 동일한 일체로 형성된 재료의 피스(piece)에 상기 장치의 이들 컴포넌트들을 제공하는 것은 예를 들어, 튜브들로 함께 연결될 필요가 있는 다수의 개별적으로 제조된 컴포넌트들을 함유하지 않는 장치의 콤팩트한 성질을 추가로 증가시킨다.

[0023] 도관 (상기 액체 및 상기 산소 유입구들과 상기 벤츄리 사이에), 뿐만 아니라 상기 장치내 상기 다양한 상이한 컴포넌트들에 임의의 다른 도관들 또는 흐름 경로들은 임의의 적절하고 희망하는 구성을 취할 수 있다. 바람직한 실시예에서 상기 도관(들) 및/또는 흐름 경로들에 임의의 벤드(bend)들이 바람직하게는 라운드(round)된다. 이것이 상기 장치를 통과하는 유동체의 흐름에 도움을 주고 상기 유동체상에 응력들 및 전단 변형(shear)을 줄이는 것을 발견하였고, 이것이 셀들의 교란 및 파괴를 줄이기 때문에 세포들을 함유하는 세포 배양 배지를 산소화하기 위해 사용되는 실시예에서 특별히 중요하다.

[0024] 일체로 형성된 재료의 피스에 상기 장치의 다양한 컴포넌트들(예를 들어, 상기 액체 유입구, 상기 산소 유입구, 상기 벤츄리, 상기 유출구, 상기 확산 챔버 및 상기 혼합 챔버)의 배열, 즉 일체로 형성된 재료의 피스에 형성되는 상기 컴포넌트들의 각각의 적어도 일부는, 임의의 적절하고 희망하는 방식으로 제공될 수 있다. 일 실시예에서 하나 이상의 상기 컴포넌트들은 상기 일체로 형성된 재료의 피스의 표면에 오픈 채널로서 상기 일체로 형성된 재료의 피스에 형성되고, 상기 장치는 재료의 블랭크 표면(blank face)을 포함하여, 상기 일체로 형성된 재료의 피스의 표면 및 재료의 상기 블랭크 표면이 일체로 형성된 재료의 피스에 오픈 채널에 양호한 컨택으로 함께 배치된 때 재료의 블랭크 표면은 상기 하나 이상의 상기 컴포넌트들을 형성한다.

[0025] 다른 실시예에서 하나 이상의 상기 컴포넌트들은 상기 재료의 (제 1) 피스의 표면에 오픈 채널로서 부분적으로 형성되고 하나 이상의 상기 컴포넌트들의 나머지 부분이 재료의 제 2 피스의 대응하는 표면에 형성되어 상기 재료의 제 1 피스 및 상기 재료의 제 2 피스가 양호한 컨택으로 함께 배치된 때, 그것들의 대응하는 오픈 채널들이 상기 컴포넌트들을 형성한다. 따라서 바람직하게는 상기 재료의 제 2 피스의 표면에 형성된 채널은 상기 재료의 제 1 피스의 표면에 형성된 채널의 미러 이미지(mirror image)이다. 그러나 상기 재료의 제 1 피스의 오픈 채널 및 상기 제 2 채널에 오픈 채널은 예를 들어 상이한 깊이들을 가질 수 있다. 더욱이, 상기 액체 유입구, 상기 산소 유입구 및 상기 유출구 중 하나 이상은 상기 오픈 채널이 형성된 표면에 대하여 재료의 상기 제 1 또는 제 2 피스의 반대 표면에 형성될 수 있다. 이것은 그것들의 개별 유입구들에 상기 액체 및/또는 산소 서플라

이(supply)을 부착하기에 및/또는 상기 유출구로부터 상기 산소화된 액체가 사용될 보조 디바이스, 예를 들어 바이오반응기로 산소화된 액체를 전달하기가 훨씬 더 편리할 수 있다.

[0026] 상기 장치가 제 1 및 제 2 일체로 형성된 재료의 피스(piece)들을 포함하는 실시예들에서, 상기 재료의 제 1 및 제 2 피스들은 상기 장치의 다양한 컴포넌트들을 완벽하게 형성하기 위해 예를 들어 상기 액체 및 산소가 장치의 상기 다양한 컴포넌트들을 탈출하지 않고 그것들을 통과하여 흐르도록 재료의 상기 제 1 및 제 2 피스들 사이에 유동체-세지 않는(fluid-tight) 시일을 생성함으로써 임의의 적절하고 희망하는 방식으로 서로 부착될 수 있다. 하나 이상의 클램프들, 스크류들, 웨딩 또는 접착(gluing), 등을 이용하는 것을 포함하는 다양한 배열들의 부착이 출원인들에 의해 고려된다. 바람직하게는, 상기 장치는 상기 제 1 및 제 2 일체로 형성된 재료의 피스들을 함께 유지하고 통과하는 복수개의 볼트들을 포함한다.

[0027] 또 다른 실시예에서 하나 이상의 상기 컴포넌트들은 재료의 단일 피스를 통과하는 채널로서 완벽하게 형성된다. 이는 상기 장치의 메인 컴포넌트들 전부가 재료의 단일 피스에 제공되는 것을 허용하고, 그것이 콤팩트한 및 강건한 방식으로 제공되는 것을 가능하게 한다.

[0028] 상이한 컴포넌트들을 형성하기 위해 상기 재료의 피스를 통과하는 채널의 상이한 배열들에 대하여 설명된 실시예들은 상호간에 배타적이지 않다. 따라서 실시예들의 임의의 또는 전부의 조합이 또한 예상된다. 예를 들어, 하나 이상의 컴포넌트들은 상기 재료의 제 1 피스의 오픈 채널 및 상기 재료의 제 2 피스에 블랭크 표면에 의해 형성될 수 있고, 하나 이상의 다른 컴포넌트들은 상기 재료의 제 2 피스에 오픈 채널 및 상기 재료의 제 1 피스에 블랭크 표면에 의해 형성될 수 있고, 하나 이상의 다른 컴포넌트들은 상기 재료의 제 1 피스에 오픈 채널 및 상기 재료의 제 2 피스에 대응하는 오픈 채널에 의해 형성될 수 있고 및/또는 하나 이상의 다른 컴포넌트들은 상기 제 1 또는 제 2 재료의 피스를 통과하는 채널로서 완벽하게 형성될 수 있다.

[0029] 일 실시예에서 상기 재료의 단일 피스 및/또는 재료의 상기 제 1 및 제 2 피스들은 함께 (그것들이 제공된 실시예들에서) 예를 들어 실질적으로 직육면체 형상을 갖는 재료의 블럭을 형성한다. 이 구성은 예를 들어 재료의 블럭에 상기 컴포넌트들 (예를 들어, 채널로서 형성된)을 밀링함으로써 재료의 블럭에 상기 컴포넌트들을 형성하는 것을 매우 쉽게 한다. 그러나 출원인은 상기 재료의 피스(들)이 적절하고 희망하는 다른 형상들을 취하는 것을 예상한다. 일 실시예에서, 재료의 피스(들)가 파이프 시스템으로 용이하게 통합될 수 있도록 재료의 피스(들)은 실질적으로 원통형 형상 예를 들어 파이프 형상을 가진다

[0030] 상기 (제 1 및/또는 제 2) 일체로 형성된 재료의 피스는 임의의 적절하고 희망하는 치수를 가질 수 있다. 일 실시예에서, 상기 일체로 형성된 재료의 피스(예를 들어, 상기 제 1 또는 제 2, 또는 양쪽의 조합은)은 30 cm보다 작은, 예를 들어 25 cm보다 작은, 예를 들어 20 cm보다 작은, 예를 들어 대략 15 cm의 폭 치수를, 및/또는 30 cm보다 작은, 예를 들어 25 cm보다 작은, 예를 들어 20 cm보다 작은, 예를 들어 대략 15 cm의 높이 치수를, 및/또는 15 cm보다 작은, 예를 들어 10 cm보다 작은, 예를 들어 대략 7 cm의 깊이 치수를 갖는다. 이를 실시예들에서 따라서 상기 장치는 용이하게 휴대할 수 있고 산소화된 액체를 다운스트림 소모 디바이스, 예를 들어 바이오반응기 또는 발효기(fermentor)에 공급하기 위한 인라인 시스템으로 알맞게 연결될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0031] 상기 재료의 피스(들)은 임의의 적절하고 희망하는 재료를 포함할 수 있다. 일 실시예에서 상기 재료의 피스(들)은 스테인리스 스틸, 예를 들어 일체로 형성된 스테인리스 스틸의 피스를 포함한다. 스테인리스 스틸은 장치의 다양한 컴포넌트들이 상기 재료의 피스(들)에 형성되는 것을 허용하고 상대적으로 비활성 재료이어서 동작 동안 재료의 부식이 거의 일어나지 않을 것이다 (및 따라서 거기를 통과하여 흐르는 상기 액체의 오염이 거의 일어나지 않을 것이다). 다른 실시예에서 상기 재료의 피스(들)은 다이아몬드를 포함한다. 다이아몬드의 경도(hardness) 때문에, 비록 장치의 다양한 컴포넌트들을 형성하기 위해 특별한 기계류를 필요로 하지만, 일단 형성된 후에는 상기 재료의 피스는 매우 내구성 있을 것이고 거기를 통과하여 흐르는 액체의 오염이 없는 것으로 귀결될 것이다. 일 실시예에서 예를 들어 스테인리스 스틸 및 다이아몬드가 있을 때 상기 재료의 피스(들)은 상기 장치에 후속 사용을 위하여 멸균을 위하여 오토클레이브(autoclave)안에 놓여지는 것이 적절하다.

[0032] 또 추가 실시예에서 상기 재료의 피스(들)은 폴리머, 예를 들어 열가소성 폴리머를 포함한다. 폴리머는 상기 다양한 컴포넌트들, 예를 들어 상기 재료의 피스를 통과하는 채널이, 적절한 형상으로 폴리머를 주형(mould) 함으로써 형성되는 것을 허용한다. 바람직하게는 상기 폴리머는 적절한 처리를 적용함으로써 그것의 제조의 일부로서, 예를 들어 주형 동안에, 또는 그 후에 사용전에 멸균되는 것이 가능한 폴리머를 포함한다. 재료의 피스에 대하여 폴리머를 사용하는 추가 장점은 상기 디바이스는 상대적으로 값이 싸게 제조될 수 있고 따라서 그것은 일회용이고 단일 사용을 위해 디자인된 디바이스를 제공하는데 적절하다는 것이다.

[0033]

상기 재료의 피스(들)가 포함할 수 있는 재료의 유형에 대하여 설명된 실시예들은 상호간에 배타적이지 않다. 일 실시예에서, 재료의 제 1 및 제 2 피스들 (제공되는 경우)은 상이한 유형들의 재료를 포함한다. 예를 들어, 상기 다양한 컴포넌트들이 재료의 제 1 피스에 오픈 채널로서 형성된 실시예에서, 이는 다양한 컴포넌트들을 형성하기 위해 알맞게 밀링되는 스테인리스 스틸을 포함할 수 있지만, 반면 재료의 블랭크 표면을 형성하는 재료의 제 2 피스는 채널을 형성하기 위해 스테인리스 스틸과 좋은 시일을 형성할 수 있는 폴리머, 예를 들어 폴리테트라플루오로에틸렌 (PTFE)을 포함할 수 있다.

[0034]

상기에서 시사된 바와 같이, 상기 장치의 컴포넌트들은 임의의 적절하고 희망하는 방식으로, 예를 들어 사용되는 재료의 유형에 대하여 가장 적절한 것으로 재료의 피스(들)에 형성될 수 있다. 따라서 상기 다양한 컴포넌트들은 주조 또는 밀링될 수 있고(예를 들어, 만약 상기 재료의 피스(들)이 스테인리스 스틸 또는 폴리머를 포함하면), 새겨질 수 있고(engraved) (예를 들어, 만약 상기 재료의 피스(들)이 다이아몬드를 포함하면), 3-D 프린트되거나 또는 주형될 수 있고(moulded) (예를 들어, 만약 상기 재료의 피스(들)이 폴리머를 포함하면), 식각되거나, 연소 등 될 수 있다. 임의의 이를 제조 방법들은 제 1 및 제 2 일체로 형성된 재료의 피스들을 포함하는 실시예에서 뿐만 아니라 하나 이상의 컴포넌트들이 재료의 단일 피스를 통하여 채널로서 완벽하게 형성된 실시예에서 장치를 형성하는데 적절할 수 있다. 알맞게, CAD(computer aided design)을 이용한 제조가 예를 들어 CAD 밀링 기계에 사용될 수 있다.

[0035]

장치는 희망하고 적절한 임의의 온도에서, 예를 들어 상기 장치로 공급되는 액체의 주위 온도에서 사용될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 상기 장치는 예를 들어 주위 온도에 있는 높은 고도에서 수경법에 대하여 대략 10 도 섭씨와 대략 12 도 섭씨 사이에서, 동작될 수 있다. 그러나 바람직한 실시예에서, 상기 장치는 대략 20 도 섭씨와 대략 45 도 섭씨 사이의, 예를 들어 대략 25 도 섭씨와 대략 45 도 섭씨 사이의 온도에서 동작되고, 이는 의료 애플리케이션들을 위한 산소화된 액체들의 생산 뿐만 아니라 세포 배양들 및 배지들에 대하여 적절하다. 바람직하게는 상기 장치는 대략 35 도 섭씨과 대략 37 도 섭씨 사이에서 동작된다. 이것은 상기 산소화된 액체를 바이오반응기에 공급하기 위한 이상적인 온도이다.

[0036]

따라서 바람직한 실시예에서 상기 장치는 상기 액체 및/또는 상기 산소를 가열하도록 배열된 히터를 포함한다 (일반적으로 상기 액체의 주위 온도는 상기 장치의 희망하는 동작 온도 아래에 있을 것이다). 상기 히터는 상기 일체로 형성된 재료의 피스의 업스트림에 배열될 수 있고, 예를 들어 상기 액체 유입구에 공급되는 액체 및/또는 상기 산소 유입구에 공급되는 산소를 가열하도록 배열될 수 있다. 이 실시예에서 상기 액체 및/또는 상기 산소는 그것들의 개별 유입구들에 희망하는 온도에서 공급된다.

[0037]

다른 실시예에서 상기 히터는 상기 일체로 형성된 재료의 피스를 가열하도록 배열되고, 즉 상기 액체 및/또는 상기 산소는 상기 장치의 그것들의 개별 유입구들에 대하여 더 낮은 온도에서 공급되고 그리고 상기 액체 및/또는 상기 산소가 상기 장치 내부에 있을 때 그것들은 상기 희망하는 동작 온도까지 가열된다. 따라서 바람직하게는 상기 히터는 : 상기 액체 유입구, 상기 산소 유입구, 상기 도관, 상기 벤츄리 및 상기 유출구, 및 상기 확산챔버 및 제공되는 경우 상기 혼합챔버 중 하나 이상과 양호한 열적 컨택(thermal contact)으로 배열된다.

[0038]

상기 히터가 상기 일체로 형성된 재료의 피스를 가열하도록 배열된 실시예에서, 상기 히터는 상기 일체로 형성된 재료의 피스에 대하여 임의의 적절하고 희망하는 방식으로 배열될 수 있다. 바람직하게는 상기 히터는 가열 엘리먼트, 예를 들어 두꺼운 막 또는 시스(sheath)된 가열 엘리먼트를 포함하되, 상기 일체로 형성된 재료의 피스와 양호한 열 컨택상태에 있고, 예를 들어 상기 가열 엘리먼트는 상기 일체로 형성된 재료의 피스에 내장될 수 있다. 상기 히터의 이 배열은 상기 액체 및/또는 상기 산소, 예를 들어 상기 액체-산소 혼합물이 상기 장치의 메인 바디를 통하여 흐를 때 가열되는 것을 허용한다.

[0039]

추가 실시예에서 상기 히터는 상기 일체로 형성된 재료의 피스의 다운스트림에 배열되고, 예를 들어 상기 액체가 그것의 엔드 사용을 위해, 예를 들어 바이오반응기로 공급되기 전에 상기 장치의 유출구로부터 출력되는 산소화된 액체를 가열하도록 배열된다.

[0040]

상기 장치가 상기 일체로 형성된 재료의 피스 및 상기 일체로 형성된 재료의 피스의 다운스트림을 가열하도록 배열된 상기 일체로 형성된 재료의 피스의 업스트림에 하나 초과의 히터, 예를 들어 두개 이상을 포함할 수 있는 실시예들이 예상된다. 이런 배열들은 만약, 예를 들어, 상기 액체가 하나의 온도에서 산소화되는 것을 원하고 그런 다음 상이한 온도에서 추가 디바이스, 예를 들어 바이오반응기로 공급된다면 바람직할 수 있다. 따라서 장치가 예를 들어 상기 일체로 형성된 재료의 피스의 다운스트림에 상기 액체 및/또는 산소를 냉각시키도록 배열된 냉각기(chiller)를 포함하는 추가 실시예들이 또한 존재한다.

- [0041] 일 실시예에서, 상기 장치는 20 mg/l보다 더 큰, 예를 들어 40 mg/l보다 더 큰, 예를 들어 50 mg/l보다 더 큰, 예를 들어 60 mg/l보다 더 큰, 예를 들어 대략 70 mg/l의 용존 산소의 농도를 갖는 산소화된 액체를 생산하도록 배열된다. 바람직하게는 이를 용존 산소의 농도는 상기 장치가 25 도 섭씨 보다 더 큰, 예를 들어 30 도 섭씨 보다 더 큰, 예를 들어 35 도 섭씨 보다 더 큰, 예를 들어 대략 37 도 섭씨 온도에서 동작될 때 달성된다. 따라서 출원인이 적어도 선호되는 본 발명의 실시예들에서, 통상의 배열들에서 보다 상기 산소화된 액체내 용존 산소의 훨씬 더 높은 농도를 달성하는 장치를 개발한 것이 인식될 것이다.
- [0042] 또한 인식될 바와 같이, 달성될 수 있는 용존 산소의 농도는 상기 장치를 통과하여 흐르는 액체의 온도에 의존하고, 상기 성취할 수 있는 농도는 일반적으로 온도를 감소시킴에 따라 증가한다. 따라서, 상기 출원인은 그것들이 37 도 섭씨에서 60 mg/l 만큼의 용존 산소 농도를 달성할 수 있다는 것을 발견하였지만, 예를 들어, 25 도 섭씨에서 달성된 용존 산소의 농도는 더 높을 수 있다, 예를 들어 70 mg/l.
- [0043] 상기 장치를 통과하여 산소화된 후에, 상기 산소화된 액체의 일부는 재활용될 수 있는데, 예를 들어 상기 장치는 상기 유출구로부터 상기 액체 유입구로 상기 산소화된 유동체 부분을 재활용하도록 배열된 도관을 포함할 수 있고, 상기 유출구는 재활용되지 않는 상기 산소화된 유동체의 나머지 부분을, 예를 들어 바이오반응기로 분배하도록 배열된다. 따라서 일 실시예에서 상기 도관은 상기 유출구의 다운스트림에 그리고 상기 유출구와 유체 연통하는 일단(one end), 및 상기 액체 유입구의 업스트림에 그리고 액체 입와 유체 연통하는 타단(another end)을 가진다. 상기 산소화된 액체의 일부를 재생하는 것은 분배되기 전에 상기 장치를 여러 번 통과하는 액체의 적어도 일부 때문에 상기 액체에 용존 산소의 농도를 증가시키는데 도움이 될 수 있다. 바람직하게는 상기 재생 도관(recycling conduit)의 적어도 일부는 상기 일체로 형성된 재료의 피스에 형성된다.
- [0044] 그러나 바람직한 실시예에서 상기 장치는 즉 상기 산소화된 액체의 재생 없이 단일 패스(pass) 생산 모드에서 동작하도록 배열된다. 이 실시예에서 상기 장치는 산소화된 장치를 통과하는 액체 유입구로부터 액체를 취하고, 상기 장치로부터 상기 유출구를 통과하여, 예를 들어 다운스트림 디바이스에 그것을 출력하여, 상기 장치는 산소화된 액체, 예를 들어 바이오반응기를 사용하는 액체 서플라이와 디바이스 사이에 간단하게 연결될 수 있다. 이것은 상기 장치 및 그것의 연결들을 단순화하는데 도움을 준다. 이 실시예에서, 그러나, 상기 산소화된 유동체는 상기 다운스트림 소모 디바이스, 예를 들어 상기 바이오반응기를 통과한 후에 상기 장치로 다시 재활용될 수 있다. 따라서 상기 장치는 다운스트림 소모 디바이스, 예를 들어 상기 바이오반응기로부터, 상기 장치의 액체 유입구로 상기 산소화된 유동체를 재활용하도록 배열된 도관을 포함할 수 있다.
- [0045] 일 실시예에서 상기 장치는 상기 유출구와 유체 연통하고 유출구의 다운스트림에 가스/액체 분리기를 포함하고, 상기 가스/액체 분리기는 상기 (산소제거된-)산소화된 액체로부터 용해되지 않은 산소 (또는 다른 가스들)를 분리하도록 배열된다. 이것은 예를 들어 그것들이 희망하지 않거나 또는 너무 많은 양의 용해되지 않은 가스가 존재하는 환경들에서 산소 (또는 다른 가스들)의 기포들이 상기 산소화된 액체로부터 제거되는 것을 허용한다. 예를 들어, 바이오반응기에서, 기포들은 세포 배양들의 생산에 해로울수 있거나, 또는 만약 상기 산소화된 액체가 정맥 주입에 사용되는 경우에 산소의 기포들이 존재하는 것은 위험할 것이다. 그러나 예를 들어 바이오반응기에 이산화탄소의 릴리즈를 조장하기 위해서 상기 산소화된 액체에 산소의 기포들이 용인될 수 있거나 또는 심지어 선호되는 환경들이 있을 수 있고 따라서 가스/액체 분리기가 필요하지 않을 수 있다.
- [0046] 가스/액체 분리기를 포함하는 실시예들에서, 바람직하게는 상기 장치는 또한 상기 가스 유입구로 다시 용해되지 않은 가스 (예를 들어, 산소)를 재활용하기 위한 가스 재생 도관을 포함한다. 이것은 용해되지 않은 가스의 낭비를 최소화하고 따라서 상기 프로세스에 사용되는 가스의 비용을 줄이는데 도움이 된다.
- [0047] 가스/액체 분리기 대신하여 또는 그에 추가하여, 상기 액체 유입구의 업스트림 또는 상기 유출구의 다운스트림에, 즉 상기 액체의 산소화 전에 또는 그 후에, 또는 심지어 상기 장치의 메인 바디내에, 즉 상기 일체로 형성된 재료의 피스에 상기 장치는 첨가제들 또는 다른 원치않는 물질들을 상기 액체로부터 제거하는 필터를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 실시예에서 상기 장치는 이산화탄소를 상기 액체로부터 제거하는 수단, 예를 들어 이산화탄소 스크러버(scrubber), 이산화탄소 스트립퍼(stripiper), 등을 포함한다. 상기 필터에 대해 말하자면, 상기 이산화탄소 제거 수단은 상기 장치내, 예를 들어 상기 액체 유입구의 업스트림, 상기 유출구의 다운스트림 또는 상기 장치의 메인 바디내에 임의의 적절하고 희망하는 장소에 위치될 수 있다. 상기 액체로부터 이산화탄소의 제거는, 예를 들어, 상기 산소화된 액체가 바이오반응기에 공급되고 있는 때 원해질 수 있고, 상기 바이오반응기에 세포들에 의해 생산된 이산화탄소는 액체가 재활용되기 전에, 예를 들어, (재-)산소화를 위하여 상기 장치를 통하여 상기 바이오반응기로 다시 들어가지 전에 제거될 필요가 있다.
- [0048] 다른 실시예에서 상기 장치는 상기 액체에 하나 이상의 첨가제(additive)들을 공급하도록 배열된 상기 유출구의

다운스트림 또는 액체 유입구의 업스트림에 첨가제 유입구를 포함한다. 상기 필터 및/또는 첨가제 서플라이의 사용은 상기 산소화된 액체의 사용에 의존될 수 있다. 예를 들어 상기 바이오반응기에서 배양되고 세포들이 적절하게 영양 공급되도록, 또는 영양분들 또는 다른 첨가제들이 상기 산소화된 액체를 정맥안으로 공급하기 전에 상기 액체에 추가될 수 있도록 영양분들이 바이오반응기에 산소화된 액체를 공급하기 전에 액체 추가될 수 있다. 첨가제 유입구를 갖는 것에 대안적으로, 또는 추가하여, 장치에 공급되는 액체는 예를 들어 상기 액체의 조제 동안에 추가되는 희망하는 첨가제들을 이미 함유할 수 있다.

[0049] 액체는 임의의 적절하고 희망하는 방식으로 장치를 통하여 흐르게 될 수 있다. 예를 들어, 중력, 예를 들어 상기 장치에 비교하여 액체의 상승된 탱크 때문에 유입 액체의 압력은, 상기 액체를 상기 장치를 통하여 드라이브하도록 사용될 수 있다. 이것은 예를 들어 상기 장치가 정맥내 산소화된 액체를 전달하기 위해 사용될 때 편리할 수 있다. 그러나 바람직한 실시예에서, 상기 장치는 액체 유입구의 업스트림에 그리고 그것과 유체 연통하는 액체 유입구 펌프를 포함하고, 상기 액체 유입구 펌프는 상기 장치를 통하여는 상기 액체를 펌핑하도록 배열된다. 바람직하게는 상기 액체 유입구 펌프는 상기 일체로 형성된 재료의 피스에 외부에 있고 따라서 별개의, 예를 들어, 기성제품(off-the-shelf) 컴포넌트로서 제공될 수 있다.

[0050] 액체 유입구 펌프는 임의의 적절하고 희망하는 유형의 펌프, 예를 들어 자기 드라이브 펌프 (예를 들어, 예컨대 Levitronix (RTM)로부터의 PuraLev (RTM) 시리즈), 양의 치환 펌프 (예를 들어, 롤러 볼 펌프 또는 연동 (peristaltic) 펌프)를 포함할 수 있다. 그러나 바람직한 실시예에서 상기 액체 유입구 펌프는 기어 펌프, 예를 들어 외부 기어 펌프, 예컨대 Micropump (RTM)의 GJR 시리즈를 포함한다. 출원인은 기어 펌프가 매끈하게, 예를 들어 라미나(laminar), 상기 액체 유입구로 액체의 흐름을 전달할 수 있다는 것을 발견하였고, 이는 상기 액체의 산소화 최대화하는데 도움을 준다.

[0051] 산소는 임의의 적절하고 희망하는 방식으로 장치로 공급 될 수 있다. 상기 산소는 액체 및/또는 가스 상태의 형태로 장치에 공급 될 수 있다. 일 실시예에서 상기 장치는 가압 산소 서플라이(pressurised oxygen supply), 예를 들어 상기 산소 유입구와 유체 연통하는 산소 함유 가압 가스 실린더를 포함한다.

[0052] 출원인들은 상기 가스는 임의의 적절하고 희망하는 유형의 가스, 예를 들어 질소, 아르곤, 염소 또는 이산화탄소 (뿐만 아니라 상기에서 개요된 산소)를 포함할 수 있다는 것을 인식하였고, 따라서 본 발명의 추가 상에서 볼 때 가스를 액체에 용해시키기 위한 장치를 제공하되, 상기 장치는:

[0053] 액체를 상기 장치내로 공급하기 위한 액체 유입구;

[0054] 상기 장치내 상기 액체에 가스를 공급하기 위한 가스 유입구로서, 상기 액체 유입구의 다운스트림(downstream)이고 상기 액체 유입구와 유체 연통(fluid communication)하는, 상기 가스 유입구;

[0055] 상기 액체 유입구 및 상기 가스 유입구의 다운스트림에 그것들과 유체 연통하는 벤츄리(venturi)로서, 상기 가스를 상기 벤츄리를 통하여 상기 액체에 용해시키도록 배열되는, 상기 벤츄리; 및

[0056] 상기 벤츄리의 다운스트림에 그것과 유체 연통하는 상기 액체 및 용해된 가스에 대한 유출구;를 포함하되,

[0057] 상기 액체 유입구의 적어도 일부, 상기 가스 유입구의 적어도 일부, 상기 벤츄리의 적어도 일부 및 상기 유출구의 적어도 일부는 일체로 형성된 재료의 피스(piece)에 형성된다.

[0058] 당해 기술분야의 통상의 기술자들에 의해 인식될 것 처럼, 본 발명의 이 양상은 바람직하게는 적절한 것으로 본 출원에서 설명된 본 발명의 선호되는 및 옵션의 특징부들의 임의의 하나 이상의 또는 전부를 포함할 수 있다. 예를 들어, 바람직하게는 상기 장치는 상기 가스 유입구와 유체 연통하는 가스 소스를 포함한다. 더욱이, 산소에 관련한 컴포넌트들에 대한 본 출원에 특정 참조는 장치와 함께 사용될 수 있는 임의의 적절하고 희망하는 가스에 또한 적용가능하다.

[0059] 하나의 셋의 실시예들에서 상기 장치는 복수개의 가스 (예를 들어, 산소) 유입구들을 포함한다. 각각의 가스 유입구는 상기 동일한 가스 소스에 또는 별개의 가스 소스들에 연결될 수 있고, 후자는 상기 동일하거나 상이한 유형들의 가스를 상기 다수의 가스 유입구들에 공급할 수 있다. 복수개의 가스 유입구들은 예를 들어 복수개의 상이한 가스들을 상기 액체 흐름에 도입하기 위해 단일 벤츄리를 갖는 장치에 제공될 수 있다. 대안적으로 복수개의 가스 유입구들을 포함하는 장치는 복수개의 벤츄리들을 포함할 수 있다. 상기 벤츄리들의 두개 이상, 그러나 바람직하게는 전부는, 개별 가스 유입구 (및 가스 소스)로부터 상기 액체 흐름에 가스를 도입하기 위해 상기 개별 벤츄리의 업스트림에 배열된 가스 유입구를 가질 수 있다. 이 배열은 상이한 가스들 (또는 상이한 양의 동일한 가스)이 예를 들어 상이한 가스들의 혼합이 액체로부터 치환되거나 또는 액체 용해되는 것이 원해질 때 각

각의 상기 벤츄리들의 업스트림에 액체 흐름에 도입되는 것을 허용한다.

[0060] 복수개의 가스 유입구들이 제공된 추가 실시예는 이하에서 설명되는 예를 들어 직렬로 또는 병렬로 배열된 복수개의 장치들을 포함하는 시스템에 있다. 이런 시스템에서, 각각의 장치는 하나의 또는 복수개의 가스 유입구들을 가질 수 있다.

[0061] 유사하게, 하나의 셋의 실시예들에서 상기 장치는 복수개의 액체 유입구들을 포함한다. 복수개의 가스 유입구들을 포함하는 셋의 실시예들에서처럼, 복수개의 액체 유입구들은 동일한 액체 소스에 또는 별개의 액체 소스들에 연결될 수 있고, 후자는 상기 동일하거나 상이한 유형들의 액체들을 상기 다수의 액체 유입구들에 공급할 수 있다. 복수개의 액체 유입구들은 예를 들어 복수개의 상이한 액체들에 가스를 용해시키기 위해 단일 벤츄리를 갖는 장치에 제공될 수 있다. 대안적으로 복수개의 액체 유입구들을 포함하는 장치는 복수개의 벤츄리들을 포함할 수 있다. 상기 벤츄리들의 두개 이상, 그러나 바람직하게는 전부는, 개별 액체 유입구(및 액체 소스)로부터 상기 장치로 액체를 도입하기 위해 상기 개별 벤츄리의 업스트림에 배열된 액체 유입구를 가질 수 있다. 이 배열은 상이한 액체들이 예를 들어 상이한 액체들의 혼합이 액체로부터 치환되거나 또는 액체에 용해된 가스를 갖는 것이 원해질 때 각각의 상기 벤츄리들의 업스트림에 장치로 도입되는 것을 허용한다.

[0062] 복수개의 액체 유입구들이 제공된 추가 실시예는 이하에서 설명되는 예를 들어 직렬로 또는 병렬로 배열된 복수개의 장치들을 포함하는 시스템에 있다. 이런 시스템에서, 각각의 장치는 하나의 또는 복수개의 액체 유입구들을 가질 수 있다.

[0063] 더욱이, 예를 들어 만약 상이한 가스들의 혼합이 복수개의 상이한 액체들로부터 치환되거나 또는 액체에 용해되는 것이 원해진다면 상기 장치는 복수개의 가스 유입구들 및 복수개의 액체 유입구들을 포함할 수 있다.

[0064] 바람직한 실시예에서 상기 가스(산소 외에)는 질소를 포함한다. 질소는 특별히 액체에서 산소를 치환시킴으로써 산소를 액체에서 고갈시키기 위해 사용될 수 있고, 또한 풍부하고, 싸고 및 작업이 쉽다는 많은 장점들을 가진다. 질소(또는 산소 외에 가스들)는 따라서 예를 들어 액체(예를 들어, 세포 배지 to 바이오반응기에 세포 배지)에 저 산소 농도를 제공하기 위해 액체내 산소 농도를 제어하기 위해 사용될 수 있다.

[0065] 다른 실시예에서 상기 가스는 예를 들어 생체 정체에서의 사용을 위한 가연성 가스를 포함한다.

[0066] 예를 들어 일부 바이오반응기들에서, 저 산소 농도가 요구되는 때 이런 액체의 많은 사용들에서 만약 상기 액체가 주변 공기와 유체 연통하고 그런 다음 상기 산소 농도가 증가하면, 상기 주변 공기와의 평형쪽으로 이동(drift)하여, 상기 희망하는 레벨에서 그것의 산소 농도를 유지하기 위해 액체의 규칙적인 산소 제거를 필요로 한다. 예를 들어, 줄기 세포(stem cell)들은 상기 세포들의 배양의 한 단계동안에 저 산소 농도를 갖는 배지에서 더 잘 성장된다.

[0067] 상기 장치를 통과하는 액체의 유량은 예를 들어 상기 산소화된 액체의 엔드 사용(end use)에 의존하여 임의의 적절하고 희망하는 값 또는 값들의 범위일 수 있다. 일 실시예에서, 상기 장치는 장치의 유출구로부터 0.01 ml/min과 100 l/min 사이의, 예를 들어 0.1 ml/min과 50 l/min 사이의, 예를 들어 1 ml/min과 20 l/min 사이의, 예를 들어 5 ml/min과 5 l/min 사이의 산소화된 액체의 유량을 전달하도록 배열된다. 따라서 바람직하게는, 상기 액체 유입구 펌프는 0.01 ml/min과 100 l/min 사이의, 예를 들어 0.1 ml/min과 50 l/min 사이의, 예를 들어 1 ml/min과 20 l/min 사이의, 예를 들어 5 ml/min과 5 l/min 사이의 유량을 전달하도록 배열된다. 실제로 상기 유량은 상기 산소화된 액체의 엔드 사용에 적절하도록 선택될 것이고 따라서 상기 액체 유입구 펌프는 유량들의 전체 범위를 전달할 수 있는 것이 필요로 하지 않을 수 있다. 예를 들어, 이것이 직접 환자에 공급되는 경우에, 0.01 ml/min의 유량이 상기 산소화된 액체의 정맥내 사용을 위해 요구될 수 있고 반면에 바이오반응기에 상기 산소화된 액체의 사용을 위해 50 l/min의 유량이 요구될 수 있다.

[0068] 상기 장치를 통과하는 액체의 압력은 임의의 적절하고 희망하는 값 또는 값들의 범위일 수 있다. 일 실시예에서, 상기 장치는 0.1과 5 바(bar) 사이의, 예를 들어 0.5과 4 바 사이의, 예를 들어 대략 3 바의 유동체 압력에서 동작하도록 배열된다. 따라서 바람직하게는, 상기 액체 유입구 펌프는 0.1과 5 바(bar) 사이의, 예를 들어 0.5과 4 바 사이의, 예를 들어 대략 3 바의 압력을 전달하도록 배열된다.

[0069] 용어 “액체(liquid)”는 상기 통상의 의미에서 액체들 뿐만 아니라 즉 액체들로서 행동하는 유동성인 젤(gel)을 의미하도록 받아들여질 것이다. 상기 장치는 예를 들어 상기 산소화된 액체의 특정 사용을 위해 적절하고 희망하는 임의의 이런 액체들과 함께 사용되도록 배열된다. 상기 장치와 함께 사용될 수 있는 액체들의 비 제한적인 리스트는: 물, (전체) 혈액 또는 혈액의 임의의 성분(예를 들어, 플라즈마), 세포 서스펜션들, 세포 배지들, 인산염 완충 식염수(예를 들어, 등장성 용액), 생리학적 용액들, 유동성 젤들, 컨택 렌즈 용액들, 방

부제 액체들, 버퍼들 및 우유를 포함한다.

[0070] 세포들 배양에서의 사용을 위해 액체들의 산소화에 장치의 사용이 선호되는 실시예를 나타낸다. 세포 배양 배지들로서 사용을 위해 적절한 액체들은 이하의 성분들 중 하나 이상을 포함할 수 있다 : 미네랄들, 탄소 소스들 (예컨대 사카라이드 (예를 들어, 모노, 디, 올리고(oligo) 및 폴리사카라이드, 특별히 모노 및 디사카라이드)), 질소 소스들 (예를 들어, 나이트라이트들, 단백질들 또는 단백질 단편들, 암모늄 화합물들, 올리고 펩티드, 아미노 산들 (특별히 본질적인 아미노 산들, 예를 들어 트립토판 및/또는 글루타민)), 핵산들 및 핵산 단편들, 지질들, 등. 특별히 바람직하게는 상기 액체는 포도당 및 추가 나이트라이트 및 미네랄 염들 (예를 들어, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 소듐, 몰리브덴, 철, 아연, 봉소, 코발트, 망간 및 니켈 화합물들), 특별히 포도당을 함유한다. 바람직하게는 상기 액체는 하나 이상의 비타민들, 예를 들어 엽산(folic acid), 니코틴아미드(nicotinamide), 리보플라빈(riboflavin), B₁₂을 함유한다. 상기 액체는 FBS(fetal bovine serum)을 함유할 수 있지만 그러나 바람직하게는 상기 액체는 세포 생존, 성장, 생산, 등을 촉진시키는데 도움을 주는 하나 이상의 비-이온성의 트리블럭 공중합체들, 예를 들어 폴록사머(poloxamer)을 함유한다.

[0071] 상기 액체의 다양한 성분들의 농도는 예를 들어 액체가 사용되는 애플리케이션에 적합한 임의의 적절하고 희망하는 농도일 수 있다. 상기 액체내 폴록사머의 농도는 바람직하게는 총 볼륨의 1% 과 20% 사이, 예를 들어 2%과 15% 사이, 예를 들어 4% 또는 14%이다. 상기 액체내 폴록사머의 농도는 상기사용되는 세포 배양 배지의 유형에 의존될 수 있다.

[0072] 세포 배양 배지는 임의의 적절하고 희망하는 세포 배양 배지, 예를 들어 EMEM(Eagle's minimal essential medium)를 포함할 수 있다. 바람직한 실시예에서 상기 세포 배양 배지는 예를 들어 4% 폴록사머를 함유하는 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium)를 포함한다.

[0073] 사용되는 세포들은 임의의 적절하고 희망하는 세포들, 예를 들어 다운스트림 소모 디바이스, 예를 들어 바이오 반응기 또는 발효기에서 배양을 위한 임의의 살아있는 유기체를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 세포 서스펜션내 또는 상기 세포 배지들와의 사용을 위한 세포들은 곤충 세포들, 혐기성 및/또는 호기성 박테리아, 대장균(Escherichia coli), 균류(예를 들어, 효모) 및 동물 세포들, 예를 들어, 포유류 세포 중 하나 이상을 포함한다.

[0074] 일 실시예에서, 장치는 상기 장치내 상기 액체의 압력을 측정하도록 배열된 압력 센서를, 및/또는 상기 액체내 용존 산소의 농도를 측정하도록 배열된 산소 센서, 및/또는 상기 장치를 통과하는 상기 액체의 유량을 측정하도록 배열된 유량(flow rate) 센서 예를 들어, 유량계(flow meter), 및/또는 상기 장치내 상기 액체의 온도를 측정하도록 배열된 온도 센서를 포함한다.

[0075] 다양한 센서들은 상기 장치내 임의의 적절한 지점에서 그것들의 개별 변수들을 측정하기 위해 위치될 수 있다. 예를 들어, 상기 압력 센서는 바람직하게는 상기 액체 유입구와 상기 벤츄리 사이에, 예를 들어 상기 혼합 챔버가 제공되는 실시예들에 혼합 챔버의 다운스트림에 위치된다. 바람직하게는 상기 산소 센서는 상기 벤츄리의 다운스트림에 위치된다. 바람직하게는 상기 온도 센서는 히터를 포함하는 실시예들에서 히터의 다운스트림에 위치된다.

[0076] 이들 센서들의 하나 이상을, 바람직하게는 전부를 제공하는 것은 개별 변수들이 측정되는 것을 허용한다. 이것은 상기 장치의 성능을 최적화하고 및/또는 품질 제어를 제공하기 위해 수행될 피드백을 가능하게 한다. 따라서 바람직하게는, 그것들이 제공된 실시예들에서, 상기 온도 센서는 상기 히터에 피드백을 제공하도록 배열되고 (예를 들어, 상기 히터는 예를 들어 그것이 특정 온도에서 유지되도록 하기 위해 상기 피드백에 기초하여, 상기 장치내 액체의 온도를 제어하도록 동작될 수 있다) 및/또는 상기 유량 센서는 상기 액체 유입구 펌프에 피드백을 제공하도록 배열되고 (예를 들어, 상기 펌프는 예를 들어 그것을 특정 유량에서 유지하기 위해 상기 피드백에 기초하여, 상기 장치를 통과하는 액체의 유량을 제어하도록 동작될 수 있다), 및/또는 상기 산소 센서는 : 상기 산소 서플라이, 상기 액체 유입구 펌프 및 상기 히터 중 하나 이상에 피드백을 제공하도록 배열되고 (예를 들어, 하나 이상의 상기 가스, 예를 들어 산소, 서플라이, 상기 액체 유입구 펌프 및 상기 히터는 예를 들어 상기 가스, 예를 들어 산소, 상기 액체의 농도 특정 가스에서, 예를 들어 산소, 농도를 유지하기 위해 상기 피드백에 기초하여, 그것들의 동작을 제어하도록 동작될 수 있다).

[0077] 바람직하게는 상기 장치는 상기 센서들의 하나 이상 (및 바람직하게는 전부) 으로부터 출력된 측정량을 수신하고 상기 센서들이 피드백을 제공하도록 배열된 개별 컴포넌트들에 제어 신호들을 발송하도록 배열된 제어부를 포함한다. 따라서, 예를 들어, 상기 유량 센서로부터의 측정량은 상기 제어부에 의해 수신되고 그런 다음 예를

들어 상기 펌프로의, 또는 상기 복수개의 밸브들로의 상기 입력 전압을 바꿈으로써 적절한 제어 신호를 상기 액체 유입구 펌프로 발송하고, 예를 들어 장치를 통과하는 액체의 유량은 예를 들어 특정 유량에서 그것을 유지시키기 위해 제어될 수 있다. 이 피드백 및 제어는 상기 장치내 다양한 상이한 변수들의 조절을 제공한다.

[0078] 더욱이, 상기 장치를 통과하는 흐름 경의 단면적은 예를 들어 장치를 통과하는 액체의 유량을 제어하기 위해 상기 장치의 제조 동안에 선택될 수 있다. 이것은 예를 들어, 중력이 상기 장치를 통과하는 액체를 드라이브하기 위해 사용되는 정맥내(intravenous) 사용을 위해 장치의 애플리케이션들에 관련될 수 있다. 이들 실시예들에서 상기 장치는 예를 들어 상기 장치를 통과하는 액체의 유량을 제어하기 위해 피드백을 제공하는 유량 센서, 예를 들어 유량계를 포함할 수 있다.

[0079] 장치는 예를 들어 임의의 적절하고 희망하는 사용을 위해 산소화된, 액체를 공급하기 위해 사용될 수 있다. 상기에서 언급된 바와 같이, 일 특별히 선호되는 사용은 예를 들어 바이오반응기에 산소화된, 액체를 공급하는 것이다. 다른 사용은 예를 들어 치료 사용을 위한 정맥내 사용을 위한 산소화된 액체를 공급하는 것이다. 일 실시예에서 상기 장치는 예를 들어 바이오반응기를 통하여 또는 정맥내 캐뉼라를 통하여 흐르는 예를 들어, 산소화된, 액체를 연속적으로 공급하기 위해 연속적으로 동작하도록 배열된다. 따라서 바람직하게는 상기 장치는 상기 유출구의 다운스트림에 유출구와 유체 연통하는 도관을 포함하고, 상기 도관은 예를 들어 외부 디바이스, 예를 들어 바이오반응기에 출력, 산소화된, 액체를 공급하도록 배열된다.

[0080] 따라서 본 발명은 본 출원에서 설명된 임의의 양상들에 따른 장치, 그것의 실시예들의 임의 또는 전부는, 및 다운스트림 소모 디바이스, 예를 들어 바이오반응기를 포함하는 시스템으로 확대되고 상기 장치는 다운스트림 소모 디바이스와 유체 연통하여 예를 들어 산소화된, 액체는 상기 다운스트림 소모 디바이스에 공급될 수 있다.

[0081] 비록 바람직하게는 상기 다운스트림 소모 디바이스는 바이오반응기를 포함하지만, 상기 액체가 출력되는 다운스트림 소모 디바이스는 임의의 적절하고 희망하는 디바이스를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 다운스트림 소모 디바이스는 예를 들어 산소화되거나 또는 산소가 제거된 액체를 이용하여 유동체의 하나 이상의 성분들을 안정화시키기 위한 디바이스 또는 발효기, HPLC(high-performance liquid chromatography) 디바이스를 포함할 수 있다.

[0082] 예를 들어 다운스트림 소모 사용을 위한 산소화된, 액체를 공급하는 이런 시스템은 단일 장치를 포함할 수 있다. 그러나 출원인은 복수개의 이런 장치들이 예를 들어, 상기 다운스트림 소모 디바이스에 공급되는 복수개의 장치들로부터 출력된 산소화된, 액체와 직렬로 및/또는 병렬로 배열될 수 있다는 것이 예상된다. 이런 배열은 시스템의 유량 용량을 증가시킬 수 있고, 즉 그 내부에 용해된 가스를 갖는, 예를 들어 산소화된 액체의 유량을 증가시키고, 따라서 예를 들어 상기 장치로부터 공급되는 산소화된, 액체의 유량을 증가시킨다.

[0083] 바람직한 실시예에서 상기 장치 및/또는 시스템은 예를 들어 산소화된, 액체를 위한 홀딩 볼륨을 포함하고, 상기 홀딩 볼륨은 유출구의 다운스트림에 그리고 유출구와 유체 연통하고, 및 바람직하게는 또한 예를 들어 적절한 도관들을 통하여 장치의 액체 유입구의 업스트림에 그리고 액체 유입구와 유체 연통한다. 이것은 그것 자체의 권리로 새롭고 창의적인 것으로 간주되고 따라서 본 발명의 추가 양상으로부터 볼 때 다운스트림 소모 디바이스(downstream consuming device)에 액체를 공급하기 위한 시스템을 제공하고, 상기 시스템은:

[0084] 가스를 액체에 용해시키기 위한 장치로서:

[0085] 액체를 상기 장치내로 공급하기 위한 액체 유입구;

[0086] 상기 장치내 상기 액체에 가스를 공급하기 위한 가스 유입구로서, 상기 액체 유입구의 다운스트림(downstream)이고 상기 액체 유입구와 유체 연통(fluid communication)하는, 상기 가스 유입구;

[0087] 상기 액체 유입구 및 상기 가스 유입구의 다운스트림에 그것들과 유체 연통하는 벤츄리(venturi)로서, 상기 가스를 상기 벤츄리를 통하여 상기 액체에 용해시키도록 배열되는, 상기 벤츄리; 및

[0088] 상기 벤츄리의 다운스트림에 상기 벤츄리와 유체 연통하는 상기 액체 및 용해된 가스에 대한 유출구를 포함하는, 상기 장치; 및

[0089] 상기 장치의 유출구의 다운스트림에 그리고 상기 장치의 유출구와 유체 연통하는, 홀딩 볼륨을 포함한다.

[0090] 당해 기술분야의 통상의 기술자들에 의해 인식될 것 처럼, 본 발명의 이 양상은 바람직하게는 적절한 것으로 본 출원에서 설명된 본 발명의 선호되는 및 옵션의 특징부들의 임의의 하나 이상의 또는 전부를 포함할 수 있다. 예를 들어, 바람직하게는 상기 액체 유입구의 적어도 일부, 상기 가스 유입구의 적어도 일부, 상기 벤츄리의 적

어도 일부 및 상기 유출구의 적어도 일부는 일체로 형성된 재료의 피스(piece)에 형성된다. 또한, 바람직하게는 상기 가스는 산소를 포함하고 상기 가스 유입구는 상기 장치내 상기 액체로 산소를 공급하기 위한 산소 유입구를 포함한다.

[0091] 예를 들어 산소화된, 액체를 위한 홀딩 볼륨(holding volume)을 제공하는 것은 예를 들어 벤츄리를 통과하는 액체의 유량에 의해 제약되지 않고서 그것이 요구될 때마다, 예를 들어 온 디멘드 예를 들어, 액체가 제공될 수 있도록 상기 장치 또는 시스템이 다운스트림 소모 디바이스에 공급하기 위해 이용 가능한 예를 들어 산소화된, 액체의 어떤 양을 유지하는 것을 허용한다. 상기 홀딩 볼륨내 액체의 산소 농도 (또는 그 내부에 다른 가스의 농도)는 따라서 바람직하게는 예를 들어 시스템의 일부로서 제공되는 다운스트림 소모 디바이스에 공급하기 위해 적절하고 희망하는 레벨에서 유지된다.

[0092] 상기 홀딩 볼륨은 임의의 적절하고 희망하는 볼륨을 가질 수 있다. 바람직한 실시예에서 상기 홀딩 볼륨은 500 ml와 20 l사이, 예를 들어 1 l 와 10 l 사이, 예를 들어 2 l 와 5 l 사이의 내부 볼륨을 가진다. 상기 액체를 다운스트림 소모 디바이스에 공급할 때, 상기 홀딩 볼륨의 사이즈는 상기 다운스트림 소모 볼륨의 사이즈에 의존될 수 있다. 바람직하게는 상기 홀딩 볼륨의 사이즈는 상기 다운스트림 소모 볼륨의 사이즈에 비례한다.

[0093] 바람직하게는 상기 홀딩 볼륨은 또한 유입구와, 바람직하게는 또한 상기 다운스트림 소모 디바이스의 유출구와 유체 연통하고, 이는 예를 들어 적절한 도관들을 통하여 시스템의 일부로서 제공된다. 이것은 필요한 때, 예를 들어 온 디멘드(on demand) 예를 들어 산소화된, 액체가 상기 다운스트림 소모 디바이스에 제공되고 그리고 또한 재활용되는 것을 허용한다. 이런 연결들은 따라서 장치와 상기 다운스트림 소모 디바이스 사이에서 설명된 직접 연결들 대신에 (그러나 또한 추가하여 제공될 수 있다) 제공될 수 있고, 예를 들어 상기 장치의 산소화 부분으로부터의 유출구와 상기 다운스트림 소모 디바이스는 홀딩 볼륨을 통하여 연결될 수 있다.

[0094] 홀딩 볼륨은 상기 장치의 요건들을 위한 액체의 자체-충분한 볼륨을 함유할 수 있고, 예를 들어 상기 홀딩 볼륨은 상기 액체 유입구에 공급하기 위한 액체 소스를 포함할 수 있지만, 그러나 바람직하게는 상기 홀딩 볼륨은 예를 들어 액체 소스, 예를 들어 공급 탱크와 유체 연통하는 홀딩 볼륨내에 액체를 공급하기 위한 액체 유입구를 포함한다. 상기에서 설명된 것처럼, 상기 장치 및/또는 시스템은 복수개의 액체 소스들을 포함할 수 있고, 각각은 상기 홀딩 볼륨의 상기 액체 유입구 (또는 복수개의 액체 유입구들)과 유체 연통하여, 상이한 유형들의 액체가 상기 홀딩 볼륨에 공급되는 것을 허용한다.

[0095] 액체 소스, 예를 들어 상기 공급 탱크(feeder tank)는, 바람직하게는 예를 들어 다운스트림 소모 디바이스에 액체를 공급하기 위해 및/또는 상기 액체 소스로 다시 액체를 재활용하기 위해 다운스트림 소모 디바이스와 유체 연통한다(예를 들어, 하나 이상의 도관들을 통하여). 이를 연결들은 바람직하게는 그것들은 상기 홀딩 볼륨을 통하여지만 직접 상기 액체 소스와 상기 다운스트림 소모 디바이스사이에 있을 수 있다.

[0096] 상기에서 설명된 것처럼, 장치 및/또는 시스템의 다양한 컴포넌트들간에 연결들은 예를 들어 장치 및/또는 시스템을 통하여 액체를 드라이브 하기 위해 중력을 이용하는 임의의 적절하고 희망하는 방식으로 장치 및/또는 시스템을 통하여 상기 액체가 흐르도록 배열될 수 있다. 그러나 바람직하게는 상기 장치 및/또는 시스템은 바람직하게는 상기 장치 및/또는 시스템을 통하여 액체를 펌핑하도록 배열된 하나 이상의 펌프들을 포함한다. 상기에서 설명된 액체 유입구 펌프는, 장치(의 산소화 부분)의 액체 유입구의 업스트림에 그리고 액체 유입구와 유체 연통하고, 이는 상기 장치를 통하여 액체를 펌핑하도록 배열되고, 바람직하게는 또한 홀딩 볼륨의 다운스트림에 그리고 홀딩 볼륨과 유체 연통하고, 상기 홀딩 볼륨으로부터 상기 장치의 액체 유입구로 액체를 펌핑하도록 배열된다.

[0097] 상기 장치의 유출구가 상기 홀딩 볼륨과 유체 연통할 때, 바람직하게는 상기 홀딩 볼륨과 상기 장치의 액체 유입구 사이에 액체 유입구 펌프는 예를 들어 필요하면 상기 장치의 유출구와 상기 홀딩 볼륨 사이에 추가 펌프가 제공될 수 있지만 상기 홀딩 볼륨에 다시 그리고 장치를 통하여 액체를 펌핑하기에 충분하다.

[0098] 상기 홀딩 볼륨이 상기 액체 소스와 유체 연통할 때, 바람직하게는 상기 장치 및/또는 시스템은 상기 액체 소스의 다운스트림에 그리고 액체 소스와 유체 연통하는 액체 소스 펌프를 포함하고 (및 따라서 상기 홀딩 볼륨의 업스트림에 그리고 그것과 유체 연통하는) 이는 상기 액체 소스로부터 상기 홀딩 볼륨으로 액체를 펌핑하도록 배열된다.

[0099] 상기 홀딩 볼륨이 상기 다운스트림 소모 디바이스와 유체 연통할 때, 바람직하게는 상기 시스템은 상기 홀딩 볼륨의 다운스트림에 그리고 홀딩 볼륨과 유체 연통하는 유출구 펌프를 포함하고 (및 따라서 상기 다운스트림 소모 디바이스의 업스트림에 그리고 그것과 유체 연통하는) 이는 상기 홀딩 볼륨으로부터 상기 다운스트림 소모

디바이스로 액체를 펌핑하도록 배열된다. 상기 다운스트림 소모 디바이스가 상기 홀딩 볼륨(또는 상기 시스템의 다른 부분)으로 다시 액체를 재활용하도록 배열될 때, 바람직하게는 상기 시스템은 상기 다운스트림 소모 디바이스의 다운스트림에 그리고 그것과 유체 연통하는 재생 펌프를 포함하고(및 따라서 상기 홀딩 볼륨의 업스트림에 그리고 그것과 유체 연통하는) 이는 상기 다운스트림 소모 디바이스로부터 상기 액체 소스로 액체를 펌핑하도록 배열된다. 상기 다운스트림 소모 디바이스가 상기 홀딩 볼륨으로 다시 액체 소스를 통하여 액체를 재활용하도록 배열된 때, 이 후자의 재생 펌프는 상기 액체 소스와 상기 홀딩 볼륨 사이에 액체 펌프(상기에서 설명된 것처럼)와 동일할 수 있거나 또는 추가될 수 있다.

[0100] 설명된 다양한 펌프들은 임의의 적절하고 희망하는 유형의 펌프, 예를 들어 자기 드라이브 펌프, 양의 치환 펌프(예를 들어, 롤러 볼 펌프 또는 연동 펌프)를 각각 포함할 수 있지만 그러나 상기에서 설명된 것처럼, 바람직하게는 상기 펌프들의 하나 이상(및 바람직하게는 전부는)은 기어 펌프, 예를 들어 외부 기어 펌프를 포함한다.

[0101] 홀딩 볼륨은 예를 들어 산소화된, 액체를 위한 임의의 적절하고 희망하는 컨테이너를 포함할 수 있고, 필요한 연결들이 상기 장치와 제공된 경우에 상기 다운스트림 소모 디바이스에 있다. 예를 들어, 상기 홀딩 볼륨은 가요성의 폴리머 백(예를 들어, 정맥내 유동체들에 대하여 사용되는 것들에 유사한)을 포함할 수 있지만, 바람직하게는 상기 홀딩 볼륨은 강체 컨테이너, 예를 들어 유리 또는 강체 폴리머 컨테이너를 포함한다. 강체(rigid) 컨테이너는 상기 장치 또는 시스템에 압력의 빌드업을 수용하기에 더 적합하다.

[0102] 바람직한 실시예에서, 상기 홀딩 볼륨은 상기 홀딩 볼륨의 외측에 대기(atmosphere)와 유체 연통하는 벤트(vent)를 포함한다. 이것은 상기 홀딩 볼륨이 예를 들어 상기 홀딩 볼륨이 그 내부에 액체의 볼륨보다 더 큰 볼륨을 포함할 수 있고 따라서 또한 가스, 예를 들어 공기의 볼륨을 수용할 수 있을 때 상기 홀딩 볼륨 내부에 압력 및 분위기를 제어하는데 도움이 된다. 상기 벤트는 임의의 적절하고 희망하는 유형의 벤트를 포함할 수 있다. 상기 벤트는 활성될 수 있고 따라서 상기 홀딩 볼륨 내부에 분위기의 조성 및 압력을 능동적으로 제어할 수 있지만, 그러나 바람직하게는 상기 벤트는 수동이다. 바람직하게는 상기 벤트(vent)는 예를 들어 상기 홀딩 볼륨의 벽에 평평한 디스크의 형태로 예를 들어 나일론 및/또는 다른 폴리머를 포함하는 필터를 포함한다.

[0103] 바람직한 실시예에서, 상기 홀딩 볼륨은 상기 홀딩 볼륨내 액체를 휘젓기 위한 교반기(agitator)를 포함한다. 이것은 액체의 균질도를 따라서 그것의 상기 산소(또는 다른 가스) 농도 유지하고 특별히 만약 예를 들어 상기 액체 소스로부터의, 상기 홀딩 볼륨에 대한 액체 유입구들, 상기 장치 및 상기 다운스트림 소모 디바이스의 액체 유출구는, 상이한 위치들, 예를 들어 레벨들에서 홀딩 볼륨내로 액체를 공급한다.

[0104] 바람직한 실시예에서 상기 홀딩 볼륨은 예를 들어 상기에서 설명된 장치내 산소 센서 대신에 또는 추가하여 상기 홀딩 볼륨내 액체의 용존 산소의 농도를 측정하도록 배열된 산소 센서를 포함한다. 예를 들어 만약 홀딩 볼륨내 액체에 산소 농도가 특정 임계값, 예를 들어 50 mg/l 아래로 떨어진 것으로 감지되면 액체를 (재)산소화하기 위해 그것을 장치로 통과시킴으로써 이것은 상기 홀딩 볼륨내 액체에 용존 산소의 농도가 제어되는 것을 가능하게 한다.

[0105] 바람직한 실시예에서 상기 다운스트림 소모 디바이스는 예를 들어 상기에서 설명된 장치내 상기 장치 및/또는 홀딩 볼륨내 산소 센서 대신에 또는 추가하여 상기 다운스트림 소모 디바이스내 액체의 용존 산소의 농도를 측정하도록 배열된 산소 센서를 포함한다. 만약 상기 액체 다운스트림 소모 디바이스내 액체에 산소 농도가 특정 임계값 아래로 떨어진 것으로 감지되면 예를 들어 상기 홀딩 볼륨 또는 장치로부터 더 많은 액체가 상기 다운스트림 소모 디바이스로 공급되게 함으로써, 또는 상기 홀딩 볼륨 또는 장치로부터 공급되는 액체의 비율을 증가시킴으로써 이것은 다운스트림 소모 디바이스내 액체에 용존 산소의 농도가 제어되는 것을 가능하게 한다.

[0106] 상기 시스템이 상기 홀딩 볼륨 및 상기 다운스트림 소모 디바이스 양쪽에 산소 센서들을 포함할 때, 바람직하게는 상기 홀딩 볼륨내 산소 센서는 다운스트림 소모 디바이스내 산소 센서와 독립적이고 그리고 반대로도 된다.

[0107] 바람직한 실시예에서 상기 홀딩 볼륨은 상기 홀딩 볼륨내 액체의 레벨을 측정하도록 배열된 레벨 센서, 예를 들어 정전용량성 접근 액체 센서를 포함한다. 요구된 때 다운스트림 소모 디바이스로 공급될 충분한 액체가 있도록 예를 들어 상기 액체 소스로부터 더 많은 액체가 홀딩 볼륨로 공급되게 함으로써 이것은 예를 들어 산소화된, 액체의 양이 제어되는 것을 가능하게 한다.

[0108] 바람직한 실시예에서 상기 홀딩 볼륨은 상기 홀딩 볼륨내 액체의 전도도를 측정하도록 배열된 전도도 센서, 예를 들어 연속성 프로브를 포함한다. 이 상기 액체내 전해질의 농도가 측정되는 것을 허용하고, 따라서 예를 들어, 상기 홀딩 볼륨내 액체에 미네랄들 및/또는 염분들의 양의 표시를 제공한다. 만약 홀딩 볼륨내 액체에 전도

도가 특정 임계값 아래로 떨어진 것으로 감지되면 예를 들어 상기 액체 소스로부터 더 많은 액체가 상기 홀딩 볼륨으로 공급되게 함으로써 및/또는 상기 요구된 전해질들, 예를 들어 미네랄들 및/또는 염분들을 추가함으로써 이것은 그런 다음 홀딩 볼륨내 액체에 전해질의 농도가 제어되는 것을 허용한다.

[0109] 출원인들은 액체의 일부 유형들, 예를 들어 세포 배양 배지들 (특별히 폴록사머를 함유할 때, 예를 들어 어떤 농도를 초과한 때)이 상기 장치를 통과할 때, 특별히 상기 벤츄리를 통과할 때, 포말(foam)이 예를 들어 어떤 동작 상태들 하에서 생산된 것을 관측하였다. 이에 대한 한가지 이유는 액체가 상기 장치 및/또는 시스템을 통과할 때 상기 액체내로 릴리즈되는 마이크로-기포(micro-bubble)들 때문인데, 이는 어떤 동작 상태들하에서 발생할 수 있다. 포말의 생산은 상기 포말이 예를 들어 산소화된, 액체의 사용에 유해한 영향을 가질 수 있기 때문에 만약 상기 액체가 다운스트림 소모 디바이스, 예를 들어 바이오반응기에 공급된다면 문제가 될 수 있다. 예를 들어, 액체가 바이오반응기에 공급될 때, 포말의 존재는 액체에 존재하는 세포들 또는 유기체들을 방해하고, 생성을 제한하고, 일부 경우들에서 배양되고 있는 셀들의 또는 유기체들의 죽음으로 이어진다.

[0110] 바람직한 실시예에서 상기 장치 및/또는 상기 시스템은 상기 액체내 포말을 줄이기 위한 수단을 포함한다. 포말 줄이는 수단을 제공하는 것은 포말의 생산을 방지하는데 도움을 주고 및/또는 생산될 때 포말의 양을 축소, 예를 들어 분산시킨다. 상기 포말 줄이는 수단은 임의의 적절하고 희망하는 배열을 포함할 수 있고 상기 장치 및/또는 시스템내 임의의 적절하고 희망하는 위치에 제공될 수 있다. 바람직한 실시예에서 상기 홀딩 볼륨은 상기 포말 줄이는 수단을 포함한다.

[0111] 바람직한 실시예에서 상기 포말 줄이는 수단은 예를 들어 상기 홀딩 볼륨내로 초음파 파동들을 방출하도록 배열된 초음파 에미터를 포함한다. 초음파 에미터를 이용하는 것은 예를 들어 상기 장치, 예를 들어 상기 벤츄리를 통과하는 액체로부터 생산된 임의의 포말을 분산 또는 방지하는데 도움을 주고, 이는 따라서 예를 들어 상기 액체가 상기 홀딩 볼륨 또는 상기 다운스트림 소모 디바이스로 출력될 때 존재할 수 있다. 바람직하게는 상기 초음파 에미터가 상기 초음파 파동들을 방출하도록 배열된 상기 주파수 및/또는 진폭은 제어될 수 있어서, 상기 초음파 에미터는 상기 상태들, 예를 들어 존재하고 및/또는 생산되는 포말의 유형 및/또는 양에 적합하게 조정될 수 있다.

[0112] 다른 실시예에서, 상기 초음파 에미터 대신에 또는 그 뿐만 아니라, 상기 포말 줄이는 수단은 예를 들어 하나 이상의 상기 펌프들에 의해 생산된 유량을 줄임으로써 또는 상기 하나 이상의 상기 펌프들 (예를 들어, 상기 홀딩 볼륨과 상기 장치사이에 상기 액체 유입구 펌프)를 중지함으로써 상기 장치를 통과하는 액체의 흐름을 줄이거나 또는 중지하기 위한 수단들을 포함한다. 출원인들은 상기 장치를 통과하는 액체의 흐름을 줄이거나 중지한 후에, 존재하는 임의의 포말이 분산되는 것을 관측하였다.

[0113] 다른 실시예에서, 상기 초음파 에미터 대신에 또는 그 뿐만 아니라, 상기 포말 줄이는 수단은 예를 들어, 상기 장치의 가스 유입구를 통과하는 가스의 유량을 줄이거나 또는 중지함으로써 예를 들어 상기 가스 소스와 상기 가스 유입구 사이에 밸브를 제어함으로써 상기 장치내로 상기 가스의, 예를 들어 산소의 유량을 줄이거나 또는 중지하기 위한 수단을 포함한다. 출원인들은 상기 장치내로 가스의 흐름을 줄이거나 중지한 후에, 존재하는 임의의 포말이 분산되는 것을 관측하였다.

[0114] 다른 실시예에서, 상기 초음파 에미터 및/또는 액체 또는 가스의 흐름을 줄이거나 또는 중지하기 위한 수단들 대신에 또는 그 뿐만 아니라, 상기 포말 줄이는 수단은 상기 장치 및/또는 시스템내 상기 액체의 압력을 증가시키기 위한 수단을 포함한다. 압력을 증가시키는 것은 예를 들어 상기 장치 및/또는 시스템내 마이크로-기포들의 생산을 억제함으로써 생산되는 및/또는 생산 되어진 포말을 줄이는데 도움을 준다.

[0115] 압력은 상기 장치 및/또는 시스템의 임의의 적절하고 희망하는 부분에서 임의의 적절하고 희망하는 방식으로 증가될 수 있다. 일 실시예에서 예를 들어 상기 액체 유입구내로 상기 장치를 통하여 액체를 펌핑하도록 배열된 예를 들어 액체 유입구 펌프에 의해 인가된 압력을 증가시킴으로써 상기 (예를 들어, 소위 “프로세스”) 압력은 상기 액체내에 가스를 용해시키기 위해 장치내에서 증가된다. 상기 (예를 들어, 프로세스) 압력은 예를 들어 상기 벤츄리들과 유체 연통하는 하나 이상의 밸브들을 이용하여 장치내 액체의 흐름을 제한하거나 또는 중지함으로써 또한 증가될 수 있다. 상기 (예를 들어, 프로세스) 압력은 예를 들어 상기 가스 유입구에서 밸브를 제어함으로써 상기 가스 유입구를 통과하는 가스의 예를 들어 산소의 유량을 증가시킴으로써 또한 증가될 수 있다.

[0116] 다른 실시예에서 상기 시스템은 상기 장치의 유출구의 다운 스트림에, 예를 들어 상기 장치의 유출구와 상기 홀딩 볼륨의 사이에, 예를 들어 거기를 통과하는 액체의 흐름을 제한하거나 또는 중지하도록 배열된 상기 장치의 유출구에 밸브를 포함한다. 상기 밸브는 그런 다음 장치내 (예를 들어, 소위 “백업(back-up)”) 압력을 증가시

키기 위해서 제어될 수 있는데, 예를 들어 적어도 부분적으로 폐쇄된다. 상기 밸브는 임의의 적절한 또는 희망하는 유형의 밸브, 예를 들어 바늘 밸브(needle valve)를 포함할 수 있다.

[0117] 상기 장치내 압력, 예를 들어 상기 프로세스 및 백 업 압력들 (당업자는 서로에 관련된 것을 이해할 것이다) 중 어느 하나 또는 둘 모두를 증가시키는 추가 장점은, 출원인이 그 결과로 생긴 가스의, 예를 들어 상기 장치내 액체에 용해된 산소의 농도를 증가시킨다는 것을 발견하였다는 것이다. 상기 장치 및/또는 시스템내 액체의 압력은 따라서 상기 액체내에 가스의 흡수를 최적화하기 위해 그리고 생산되는 포말의 양을 줄이기 위해 조정될 수 있다. 바람직하게는 상기 장치내, 예를 들어 상기 장치의 유출구와 상기 홀딩 볼륨 사이의 밸브에 의해 생성되는 (예를 들어, 백 업) 압력은 (상기 장치내에 상기 액체 유입구 펌프에 의해 생산된 압력 대신에 또는 그 뿐만 아니라), 0.5 바보다 더 큰, 예를 들어 1 바보다 더 큰, 예를 들어 1.5 바보다 더 큰, 예를 들어 2 바보다 더 큰, 예를 들어 2.5 바보다 더 크다.

[0118] 바람직하게는 상기 밸브는 상기 밸브로부터 다운스트림에 출력 액체의 압력이 대기압에서 동작하도록 배열된다. 따라서 바람직하게는 상기 출력 액체는 상기 다운스트림 소모 디바이스에 공급되고, 상기 다운스트림 소모 디바이스는 압력이 빌드업이 없게 동작하도록 배열되어, 예를 들어 상기 다운스트림 소모 디바이스는 대기압에서 동작하도록 배열된다.

[0119] 다른 실시예에서 상기 압력은 예를 들어 상기 홀딩 볼륨내 벤트를 제어함으로써 홀딩 볼륨내에서 증가된다. 따라서 상기 홀딩 볼륨내 벤트는 임의의 포말을 방지하거나 또는 줄이기 위해 홀딩 볼륨내에서 압력을 증가시키도록 폐쇄되거나 또는 제한될 수 있다.

[0120] 출원인들은 또한 초과, 예를 들어 상기 장치내 용해되지 않은 가스가 포말의 생산에 기여한다는 것을 관측하였다. 따라서 바람직한 실시예에서 상기 장치 및/또는 시스템은 장치 및/또는 시스템로부터 초과 가스를 벤팅하기 위한 수단을 포함한다. 상기 벤팅 수단은 임의의 적절하고 희망하는 배열, 예를 들어 압력 릴리프 밸브를 포함할 수 있다. 상기 압력 릴리프 밸브는 상기 장치 및/또는 시스템내, 예를 들어 상기 장치내 임의의 적절하고 희망하는 위치에 위치될 수 있다. 바람직한 실시예에서 상기 벤팅 수단은 상기 장치의 유출구의 다운스트림에 (및 바람직하게는 또한 상기 홀딩 볼륨의 업스트림에) 플레넘 챔버를 포함하고, 상기 플레넘 챔버는 장치로부터 초과 가스를 벤팅하기 위한 압력 릴리프 밸브를 포함한다.

[0121] 상기 압력 릴리프 밸브는 임의의 적절하고 희망하는 유형의 밸브, 예를 들어 기계적 밸브 (예를 들어, 스프링 릴리즈를 포함하는) 또는 전기기계식 밸브를 포함할 수 있다. 상기 압력 릴리프 밸브는 자동으로 작동될 수 있어서, 예를 들어 특정 압력이 초과된 때, 또는 그것은 압력 센서에 의해 예를 들어 상기 장치내 액체의 압력을 측정하도록 배열된 상기에서 설명된 압력 센서 또는 상기 장치내 초과 가스의 압력을 측정하도록 배열된 별개의 압력 센서에 의해 측정된 장치내 압력을 이용하여 제어될 수 있다.

[0122] 바람직한 실시예에서 상기 홀딩 볼륨은 상기 홀딩 볼륨내 포말의 존재를 감지하도록 배열된 포말 센서를 포함한다. 이것은 포말이 감지되는 것을 가능하게 하여 상기 포말은 예를 들어 상기 포말 줄이는 수단을 동작시킴으로써 축소 및/또는 방지될 수 있다. 상기 홀딩 볼륨내 액체 레벨 센서는 포말 센서, 예를 들어 뿐만 아니라 액체 레벨 센서로서 동작하도록 배열될 수 있지만, 그러나 바람직하게는 별개의 포말 센서가 제공된다. 상기 포말 센서는 포말의 존재를 감지하기 위한 임의의 적절하고 희망하는 센서를 포함할 수 있다. 그러나, 바람직하게는 상기 포말 센서는 예를 들어 상기 액체 레벨 센서에 추가하여 레벨 센서를 포함한다. 상기 포말 레벨 센서는 바람직하게는 상기 홀딩 볼륨내 포말의 존재를 감지하도록 배열된 정전용량성 근접 센서를 포함한다.

[0123] 따라서 특별히 선호되는 실시예에서 상기 홀딩 볼륨은 두개의 레벨 센서들을 포함하고, 하나는 상기 홀딩 볼륨내 액체의 레벨을 측정하도록 배열되고 다른 하나는 상기 홀딩 볼륨내 포말의 존재를 감지하도록, 예를 들어 상기 벤트 (제공된 때)가 차단되지 않도록 포말의 초과 생산을 감지하도록 배열된다. 바람직하게는 상기 두개의 레벨 센서들은 예를 들어 상기 포말 레벨 센서 위에 상기 액체 레벨 센서, 홀딩 볼륨내 상이한 높이들에서 배열된다. 바람직하게는 상기 레벨 센서들의 하나 또는 둘 모두는 액체 및 포말이 개별적으로 그것들이 위치된 레벨에서 존재할 때 측정되도록 배열된다.

[0124] 상기에서 설명된 것처럼 다양한 개별 변수들을 측정하기 위해 상기 장치에 제공될 수 있는 센서들에 관련하여, 상기 장치 및/또는 시스템에 배열된 다른 센서들이 상기 장치 및/또는 시스템내 임의의 적절한 지점에서 그것들의 개별 변수들을 측정하도록 위치될 수 있다. 이들 센서들의 하나 이상을, 바람직하게는 전부를 제공하는 것은 개별 변수들이 측정되는 것을 허용한다. 이것은 상기 장치의 성능을 최적화하고 및/또는 품질 제어를 제공하기 위해 수행될 피드백을 가능하게 한다.

- [0125] 상기 홀딩 볼륨내 산소 센서가 제공된 때, 바람직하게는 상기 홀딩 볼륨의 산소 센서는 상기 홀딩 볼륨과 상기 장치의 액체 유입구 사이에 액체 유입구 펌프에 피드백을 제공하도록 배열된다 (예를 들어, 상기 액체 유입구 펌프는 예를 들어 특정 값에서 홀딩 볼륨내 액체에 용존 가스 농도를 제어하기 위해 상기 장치를 통과하는 더 많은 액체를 펌핑하기 위해 상기 피드백에 기초하여 동작될 수 있다).
- [0126] 산소 센서 다운스트림 소모 디바이스내 산소 센서가 제공된 때, 바람직하게는 상기 다운스트림 소모 디바이스의 산소 센서는 상기 홀딩 볼륨의 다운스크림 및 상기 다운스트림 소모 디바이스의 업스트림에 유출구 펌프에 피드 백을 제공하도록 배열된다 (예를 들어, 상기 유출구 펌프는 상기 피드백에 기초하여 동작될 수 있어서, 상기 홀딩 볼륨으로부터 상기 다운스트림 소모 디바이스로 더 많은 액체를 펌핑하여, 예를 들어 그것을 특정 값에서 유지하기 위해 액체 다운스트림 소모 디바이스내 용존 가스 농도를 제어한다).
- [0127] 레벨 센서가 제공된 때, 바람직하게는 상기 레벨 센서, 예를 들어 상기 액체 레벨 센서는 상기 액체 소스와 상기 홀딩 볼륨 사이의 액체 소스 펌프에 피드백을 제공하도록 배열된다 (예를 들어, 상기 액체 소스 펌프는 상기 피드백에 기초하여 동작될 수 있어서, 예를 들어 그것을 특정 레벨에서 유지하기 위해 상기 홀딩 볼륨내 액체의 레벨을 제어한다).
- [0128] 전도도 센서가 제공된 때, 바람직하게는 상기 전도도 센서는 상기 액체 소스와 상기 홀딩 볼륨 사이의 액체 소스 펌프에 피드백을 제공하도록 배열된다 (예를 들어, 상기 액체 소스 펌프는 상기 피드백에 기초하여 동작될 수 있어서, 예를 들어 전해질의 농도를 특정 값에서 유지하기 위해 상기 홀딩 볼륨내 액체의 전해질의 농도를 제어한다).
- [0129] 압력 센서가 제공된 때, 바람직하게는 상기 압력 센서는 상기 압력 릴리프 밸브에 피드백을 제공하도록 배열된다 (예를 들어, 상기 압력 릴리프 밸브 상기 피드백에 기초하여 작동될 수 있어서, 예를 들어 특정한 레벨에서 그것을 유지하도록 상기 장치내 압력을 제어하기 위해 상기 장치내 초과 가스를 벤트시킨다).
- [0130] 포말 센서가 제공된 때, 바람직하게는 상기 포말 센서는 상기 포말 줄이는 수단에 피드백을 제공하도록 배열된다 (예를 들어, 상기 포말 줄이는 수단은 상기 시스템내 포말을 줄이기 위해 상기 피드백에 기초하여 동작될 수 있다). (상기 포말 줄이는 수단이 다수의 컴포넌트들, 예를 들어 초음파 에미터, 상기 장치를 통과하는 액체의 흐름을 줄이거나 또는 중지하기 위한 수단, 상기 장치내로의 가스의 유량을 줄이거나 또는 중지하기 위한 수단, 및/또는 상기 장치 및/또는 시스템내 액체의 압력을 증가시키기 위한 수단을 포함할 때, 상기 포말 센서는 상기 초음파 에미터, 상기 장치를 통과하는 액체의 흐름을 줄이거나 또는 중지하기 위한 수단, 및/또는 상기 장치 및/또는 시스템내 액체의 압력을 증가시키기 위한 수단 중 하나 이상에 피드백을 제공하도록 배열될 수 있다.)
- [0131] 바람직하게는 상기 장치 및/또는 시스템은 상기 센서들의 하나 이상 (및 바람직하게는 전부) 으로부터 출력된 측정량을 수신하고 상기 센서들이 피드백을 제공하도록 배열된 개별 컴포넌트들에 제어 신호들을 발송하도록 배열된 제어부를 포함하여, 예를 들어 상기 피드백은 상기 제어부를 통하여 상기 센서들로부터 상기 개별 컴포넌트들로 제공된다. 이는 상기 장치를 참고로 하여 상기에서 설명된 것과 상이할 수 있지만 그러나 바람직하게는 동일한 제어부 일 수 있다. 따라서, 예를 들어, 상기 포말 센서로부터의 측정량은 상기 제어부에 의해 수신되고 이는 그런 다음 예를 들어 상기 초음파 에미터를 활성화함으로써 상기 포말 줄이는 수단에 적절한 제어 신호를 발송한다. 이 피드백 및 제어는 상기 장치내 다양한 상이한 변수들의 조절을 제공한다.
- ### 도면의 간단한 설명
- [0132] 본 발명의 실시예들은 첨부한 도면들을 참고로 하여 단지 예제의 방식으로 이제 설명될 것이다:
- 도 1은 산소화 디바이스를 포함하는 본 발명의 일 실시예에 따른 장치를 포함하는 시스템의 개략적인 다이어그램을 도시한다;
- 도면들 2a 및 2b는 본 발명의 일 실시예에 따른 산소화 디바이스의 사시도를 도시한다;
- 도 2c는 도면들 2a 및 2b에 도시된 산소화 디바이스의 평면도를 도시한다;
- 도 3은 도면들 2a, 2b 및 2c에 도시된 산소화 디바이스의 사시도를 도시한다;
- 도 4a는 본 발명의 다른 실시예에 따른 산소화 디바이스의 사시도이다.
- 도 4b는 도 4a에 도시된 산소화 디바이스의 평면도를 도시한다;
- 도 5는 도면들 2a, 2b, 2c 및 3에 도시된 산소화 디바이스의 실시예에 의해 달성된 용존 산소(dissolved

oxygen)의 농도의 그래프를 도시한다 및;

도 6은 산소화 디바이스를 포함하는 본 발명의 다른 실시예에 따른 장치를 포함하는 시스템의 개략적인 다이어그램을 도시한다; 및

도 7은 도면들 2a, 2b, 2c 및 3에 도시된 산소화 디바이스의 실시예에 의해 달성된 용해 및 소모된 산소의 농도의 그래프를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0133] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 장치 (1)를 포함하는 시스템의 개략적인 다이어그램을 도시한다. 실선들은 적절한 도관들을 통한 유동체(fluid)들, 즉 액체 또는 산소의 흐름을 나타내고, 파선들은 정보, 예를 들어 제어 신호들의 전송을 나타낸다. 장치 (1)는 액체 유입구 (4) 및 산소 유입구 (6)를 갖는 산소화 디바이스(oxygenation device) (2)를 포함한다. 액체, 예를 들어 세포 배양 배지들이 펌프 (10), 예를 들어 기어 펌프에 의해 액체 소스 (8), 예를 들어 공급 탱크(feeder tank)로부터 액체 유입구 (4)로 펌프된다. 산소는 산소 소스 (14), 예를 들어 산소의 가압된 가스 캐ニ스터(canister)로부터 산소 유입구(oxygen inlet) (6)로 공급된다.

[0134] 산소화 디바이스 (2)는 액체 유입구 (4)를 통하여 산소화 디바이스 (2)로 공급된 액체를 가열하도록 배열된 히터 (16), 및 산소화된 액체를 위한 유출구 (18)를 포함한다. 유출구(outlet) (18)는 산소화된 액체를 바이오반응기 (20)에 공급한다. 바이오반응기 (20)에 의해 사용된 산소화된 액체는 재생 도관 (22) 및 펌프 (10)를 통하여 산소화 디바이스 (2)로 회귀(return)된다.

[0135] 산소 센서 (24)가 유출구 (18)를 통하여 산소화 디바이스 (2)로부터 출력된 산소화된 액체에 용존 산소의 농도를 측정하도록 배열된다. 용존 산소 농도 측정량은 와이어 (28)를 통하여 제어부 (26)로 발송된다. 유량계(flow meter) (25)가 유출구 (18)를 통하여 산소화 디바이스 (2)로부터 출력된 산소화된 액체의 유량(flow rate)를 측정하도록 배열된다. 유량 측정량은 와이어 (27)를 통하여 제어부 (26)로 발송된다. 온도 센서 (29)는 히터 (16)의 다운스트림에 산소화 디바이스 (2)를 통하여 흐르는 액체의 온도를 측정하도록 배열된다. 온도 측정량은 와이어 (30)를 통하여 제어부 (26)로 발송된다. 압력 센서 (32)는 산소화 디바이스 (2)를 통하여 흐르는 액체의 압력을 측정하도록 배열된다. 압력 측정량은 와이어 (34)를 통하여 제어부 (26)로 발송된다.

[0136] 제어부가 개별 와이어들 (36, 38, 40)에 의해 산소 소스 (14), 히터 (16) 및 펌프 (10)에 연결되고 와이어들 (36, 38, 40)을 따라서 발송된 제어 신호들을 이용하여 이를 컴포넌트들과 통신하도록 배열된다.

[0137] 도면들 2a 및 2b는 본 발명의 일 실시예에 따른 산소화 디바이스 (2)의 사시도를 도시하고 도 2c는 도면들 2a 및 2b에 도시된 산소화 디바이스 (2)의 평면도를 도시한다. 산소화 디바이스 (2)는 CAD 밀링 기계(milling machine)를 이용하여 그것의 표면에 밀링(mill)된 다양한 컴포넌트들을 갖는 스테인리스 스틸 (42)의 블럭으로 만들어진다. 산소화 디바이스 (2)는 다운스트림 원통형 확산 챔버 (44)에 유체 연통하는 스테인리스 스틸 블럭 (42)의 측면(side)에 형성된 액체 유입구(liquid inlet) (4)를 가진다. 도관 (미도시)이 펌프 (10)를 통하여 액체 소스로부터 산소화 디바이스 (2)로 액체를 공급하기 위해 액체 유입구 (4)에 연결된다. 산소 유입구 (6)는 확산 챔버 (44)의 베이스(base)에 홀(hole)로서, 즉 스테인리스 스틸 블럭 (42)의 배면(rear)을 통하여 형성된다. 도관 (미도시)이 산소 소스로부터 확산 챔버 (44)로 산소를 공급하기 위해 산소 유입구 (6)에 연결된다.

[0138] 확산 챔버 (44)와 유체 연통(fluid communication)하고 그것의 다운스트림에 거기를 통하여 흐르는 액체 및 산소에 대하여 구불구불한(tortuous) 경로를 생성하는 일련의 배플(baffle)들 (48)을 포함하는 혼합 챔버 (46)가 있다. 좁게된 도관 (50)으로 형성된 벤츄리 (52)에 액체 및 산소를 공급하는 혼합 챔버 (46)와 유체 연통하고 그것의 다운스트림에 도관 (50)이 제공된다. 벤츄리 (52)와 유체 연통하고 그것의 다운스트림에 산소화된 액체를 위한 유출구 (18)가 있고, 거기에 도관 (미도시)이 바이오반응기에 산소화된 액체를 공급하도록 연결된다.

[0139] 도관 (50)에서 나뉜 분기 (54)에서, 포트 (56)가 스테인리스 스틸 블럭 (42)에 형성되고 거기에 압력 센서 (미도시)가 도관 (50)을 통하여 흐르는 액체의 압력을 측정하도록 연결된다.

[0140] 스테인리스 스틸 블럭 (42)은 클램프 스테인리스 스틸 블럭 (42) 위에 평평한 스테인리스 스틸 커버 (미도시)를 클램핑하도록 볼트들이 관통하는 것을 허용하는 그것의 두께를 통하여 드릴링된 일련의 홀들 (58)을 가져서 스테인리스 스틸 블럭 (42)의 다양한 컴포넌트들이 봉입되고 거기를 통하여 흐름 경로(flow path)가 형성된다. 히터 (미도시)가 액체 유입구 (4)를 통하여 산소화 디바이스 (2)로 공급된 액체를 가열하기 위해 스테인리스 스틸 블럭 (42)의 배면과 양호한 열 컨택(thermal contact) 상태로 배열된다.

- [0141] 도 3은 도면들 2a, 2b 및 2c에 도시된 산소화 디바이스의 반전(reverse) 사시도를 도시한다. 도 3에서 스테인리스 스틸 블럭 (42)이 많은 볼트들 (62)을 이용하여 부착된 그것의 스테인리스 스틸 커버 (60)와 함께 도시되고, 볼트들은 스테인리스 스틸 커버 (60)를 스테인리스 스틸 블럭 (42)에 클램핑하기 위해 도면들 2a, 2b 및 2c에 도시된 훌들 (58)을 관통하고 그렇게 함으로써 산소화 디바이스를 통과하는 흐름 경로(flow path)를 형성한다.
- [0142] 액체 소스로부터 펌프 (10)를 산소화 디바이스로 액체를 공급하는 도관 (64)이 액체 유입구 (4) (도면들 2a, 2b 및 2c에 도시된)에 연결된다. 산소 소스로부터 확산 챔버(44)로 산소를 공급하는 도관 (66)이 산소 유입구 (6) (도면들 2a, 2b 및 2c에 도시된)에 연결된다.
- [0143] 산소화된 액체를 바이오반응기로 공급하는 도관 (68)이 유출구 (18) (도면들 2a, 2b 및 2c에 도시된)에 연결된다. 산소화 디바이스 (도면들 2a, 2b 및 2c에 도시된)의 도관 (50)을 통하여 흐르는 액체의 압력을 측정하기 위해 압력 센서 (미도시)가 연결된 도관 (70)이 포트 (56)에 연결된다.
- [0144] 디바이스의 동작이 도면들 1, 2a, 2b, 2c 및 3를 참고로 하여 이제 설명될 것이다.
- [0145] 산소화된 액체를 바이오반응기 (20)에 공급하기 위해, 펌프 (10)는 도관(64)을 통하여 액체 유입구 (4)를 통하여 산소화 디바이스 (2)로 액체 소스 (8)로부터 액체를 펌핑하도록 동작되고, 산소 소스 (14)의 가압된 가스 캐니스터상에 밸브가 도관(66)을 통하여 산소 유입구 (6)로 산소를 공급하기 위해 개방된다. 히터 (16)는 또한 액체가 벤츄리 (52)에 도달하기 전에 대략 37 도 섭씨의 온도로 액체 유입구(4)를 통하여 산소화 디바이스 (2)로 공급되는 액체를 가열하기 위해 에너지 공급(energise)된다. 도관 (50)을 통하여 흐르는 액체의 온도는 온도 센서 (29)에 의해 측정되고, 온도 측정량은 와이어 (30)를 통하여 제어부 (26)로 발송된다. 온도 측정량에 기초하여, 제어부 (26)는 액체의 온도가 대략 37 도 섭씨에서 일정하게 유지되도록 히터 (16)의 파워를 제어하기 위해 히터 (16)에 와이어 (38)를 통하여 피드백 제어 신호들을 제공한다.
- [0146] 액체가 확산 챔버 (44)로 액체 유입구 (4)를 통하여 산소화 디바이스 (2)로 진입하고, 확산 챔버로 산소가 산소 유입구 (6)를 통하여 주입된다. 확산 챔버 (44)의 원통형의 볼륨은 산소를 액체와 혼합하고 산소의 기포들을 더 적은 기포들로 분해하도록 조장한다. 그 결과로 생긴 액체 및 산소 혼합물(mixture)은 확산 챔버 (44)로부터 일련의 배풀들 (48)이 산소 기포들을 추가로 훨씬 더 작은 기포들로 분해하고 액체 및 산소 혼합물에 대해 구불구불한 경로를 생성하는 혼합 챔버 (46)로 통과한다.
- [0147] 혼합 챔버 (46)를 통과한 후에 액체 및 산소 혼합물은 도관 (50)을 따라 흐르고, 갈라진 분기 (54)를 지나 포트 (56)로 흐르고 거기서부터, 도관(68)을 통하여, 도관 (50)에 액체의 압력이 압력 센서 (32)에 의해 측정될 수 있다. 압력 측정량은 그런 다음 압력 센서 (32)로부터 제어부 (26)로 와이어 (34)를 통하여 발송된다. 압력 측정량에 기초하여, 제어부 (26)는 그런 다음 펌프 (10)의 파워, 즉 그것을 전달하는 압력을 제어하기 위해 펌프 (10)에 와이어 (40)를 통하여 피드백 제어 신호들을 제공하고, 압력이 바이오반응기 (20)에 희망하는 유량에서 산소화된 액체를 공급하기 위해 그리고 액체의 산소화 둘 모두가 적절한 레벨, 예를 들어 1 바(bar)에서 유지되도록 할 수 있다.
- [0148] 도관 (50)의 다운스트림에, 액체 및 산소 혼합물이 벤츄리 (52)를 통과한다. 벤츄리(venturi) (52)가 도관에 생성되는 제한은 액체 및 산소 혼합물이 가속되고 및 그런 다음 감속되게 하여, 충격파(shockwave)를 액체 및 산소 혼합물에 생성하여 힘(force)들이 산소를 액체에 용해시켜, 따라서 액체를 산소화한다.
- [0149] 산소화된 액체는 유출구 (18)를 통하여 산소화 디바이스 (2)로부터 출력되고 바이오반응기(20)로 공급된다. 산소화된 액체가 유출구 (18)로부터 바이오반응기 (20)로 통과할 때, 산소 센서 (24)는 산소화된 액체에 용존 산소의 농도를 측정하고 유량계 (25)는 산소화 디바이스 (2)로부터 출력되고 있는 산소화된 액체의 유량을 측정한다. 용존 산소 농도 및 유량 측정량은 산소 센서 (24) 및 유량계 (25)로부터 개별 와이어들 (28, 27)을 통하여 제어부 (26)로 발송된다. 용존 산소 농도 및 유량 측정량에 기초하여, 제어부 (26)는 그런 다음 산소화 디바이스 (2)로부터 액체 출력에 용존 산소 농도를 최적화하기 위해 산소화 디바이스 (2)로 공급되는 산소의 양 및/또는 산소화 디바이스 (2)를 통과하는 액체의 유량이 변화될 수 있도록 산소 소스 (14) 및/또는 펌프 (10)로 개별적으로 와이어들 (36, 40)을 통하여 제어 신호들을 발송한다.
- [0150] 산소화된 액체는 산소화된 액체가 예를 들어, 액체내 산소의 흡수를 통하여 세포들의 배양을 위해 사용되는 바이오반응기 (20)를 통하여 흐르게 된다. 바이오반응기 (20)를 통과한 후에 액체는 재생 도관 (22) 및 펌프 (10)를 통하여 산소화 디바이스 (2)로 회귀되고, 액체는 다시 산소화되고 바이오반응기(20)로 다시 재활용된다.
- [0151] 도 4a 는 본 발명의 다른 실시예에 따른 산소화 디바이스 (102)의 사시도를 도시하고, 도 4c는 도 4a에 도시된

산소화 디바이스 (102)의 평면도를 도시한다. 도면들 4a 및 4b에 도시된 산소화 디바이스 (102)는 도면들 2a, 2b, 2c 및 3에 도시된 산소화 디바이스 (2)에 매우 유사하고, 즉 그것은 CAD 밀링 기계를 이용하여 그것의 표면에 밀링된 다양한 컴포넌트들을 갖는 스테인리스 스틸 (142)의 블럭으로 만들어진다. 산소화 디바이스 (102)는 다운스트림 원통형 확산 챔버 (144)에 유체 연통하는 스테인리스 스틸 블럭 (142)의 측면(side)에 형성된 액체 유입구(liquid inlet) (104)를 가진다. 도관 (미도시)이 펌프를 통하여 액체 소스로부터 산소화 디바이스 (102)로 액체를 공급하기 위해 액체 유입구 (104)에 연결된다. 산소 유입구 (106)는 확산 챔버 (144)의 베이스(base)에 홀(hole)로서, 즉 스테인리스 스틸 블럭 (142)의 배면(rear)을 통과하여 형성된다. 도관 (미도시)이 산소 소스로부터 확산 챔버 (144)로 산소를 공급하기 위해 산소 유입구 (106)에 연결된다.

[0152] 확산 챔버 (144)와 유체 연통(fluid communication) 하고 그것의 다운스트림에 거기를 통과하여 흐르는 액체 및 산소에 대하여 구불구불한(tortuous) 경로를 생성하는 일련의 배플(baffle)들 (148)을 포함하는 혼합 챔버 (146)가 있다.

[0153] 도면들 4a 및 4b에 도시된 실시예에 따른 산소화 디바이스 (102)에서의 차이는 세개의 벤츄리(venturi)들 (152)를 포함한다는 것이다. 도관 (150)이 세개의 도관들(153)을 통하여 세개의 벤츄리 (152)에 액체 및 산소를 공급하기 위해 혼합 챔버 (146)와 유체 연통하고 그것의 다운스트림에 제공되고, 세개의 도관들의 분기는 최초 도관(150)으로부터 나뉜다. 세개의 벤츄리들 (152)은 그것들의 개별 도관 (153)의 좁아진 부분으로 형성된다.

[0154] 개별적으로 산소 및 액체가 개별 벤츄리들 (152)을 통과하는 것을 허용하거나 또는 방지하도록 개방 및 폐쇄될 수 있는 개별 밸브들 (155)이 벤츄리들 (152)과 유체 연통하고 그것의 다운스트림에 있다. 밸브들 (115)와 유체 연통하고 그것의 다운스트림에 산소화된 액체를 위한 개별 유출구들 (118)이 있고, 거기에 도관들 (미도시)이 바이오반응기에 산소화된 액체를 공급하기 위해 연결된다.

[0155] 도관 (150)에 나뉜 분기 (154)에서, 포트 (56)가 스테인리스 스틸 블럭 (142)에 형성되고 거기에 압력 센서 (미도시)가 도관 (150)을 통하여 흐르는 액체의 압력을 측정하도록 연결된다.

[0156] 스테인리스 스틸 블럭 (142)은 스테인리스 스틸 블럭 (142) 위에 평평한 스테인리스 스틸 커버 (미도시)를 클램핑하도록 볼트들이 관통하는 것을 허용하는 그것의 두께를 통하여 드릴링된 일련의 홀들 (158)을 가져서 스테인리스 스틸 블럭 (142)의 다양한 컴포넌트들이 봉입되고 거기를 통하여 흐름 경로(flow path)가 형성된다. 히터 (미도시)가 액체 유입구 (104)를 통하여 산소화 디바이스 (102)로 공급된 액체를 가열하기 위해 스테인리스 스틸 블럭 (142)의 배면과 양호한 열 컨택 상태로 배열된다.

[0157] 벤츄리들 (152)의 다운스트림에 밸브들 (155)이 액체 및 산소가 개별 벤츄리 (152)을 통하여 흐르는 것을 허용하거나 또는 방지하기 위해 개방 또는 폐쇄로 스위치될 수 있다는 것을 제외하고는 도면들 4a 및 4b에 도시된 산소화 디바이스 (102)의 동작은 도면들 2a, 2b, 2c 및 3에 도시된 산소화 디바이스 (2)의 동작과 동일하다. 따라서 이는 산소화 디바이스 (102)에 의해 생산된 산소화된 액체의 유량이 제어되는 것을 허용한다.

[0158] 도 5는 정상 동작동안에 도면들 2a, 2b, 2c 및 3에 도시된 산소화 디바이스 (2)로부터 출력된 산소화된 액체에서 측정된 용존 산소의 농도의 그래프를 도시한다. 산소화 디바이스 (2)는 37 도 섭씨의 온도로 가열된 액체로 그리고 산소화 디바이스 (2)을 통하여 흐르는 액체의 네개의 상이한 압력들에서: 0 바(bar), 0.25 바, 0.5 바 및 1 바에서 동작된다.

[0159] 0 분 지점의 시간에, 도 5의 그래프는 액체가 산소화 디바이스 (2)를 통하여 흐르기 전에 측정된 용존 산소의 베이스라인 (baseline) 농도를 도시한다. 5 분 지점의 시간에, 펌프 (10)는 동력이 공급되고 액체는 산소화되도록 산소화 디바이스 (2)를 통하여 흐르게 된다. 보여지는 것처럼, once 산소화 디바이스 (2)의 동작은 5 분 지점에서 시작하고, 산소화 디바이스 (2)의 정상 상태(steady state) 동작이 빠르게 도달되고, 산소화 디바이스 (2)로부터 출력되는 액체내 용존 산소의 농도는 대략 60 mg/l이다.

[0160] 도 6은 본 발명의 다른 실시예에 따른 시스템 (201)의 개략적인 다이어그램을 도시하고, 이는 도 1에 도시된 시스템에 유사하지만 그러나 설명될 많은 추가 컴포넌트들의 부가가 있다. 실선들은 적절한 도관들을 통한 유동체(fluid)들, 즉 액체 또는 산소의 흐름을 나타내고, 파선들은 정보, 예를 들어 제어 신호들의 전송을 나타낸다.

[0161] 시스템 (201)은 액체 유입구 (204) 및 산소 유입구 (206)를 갖는 산소화 디바이스(oxygenation device) (202)를 포함한다. 산소화 디바이스 (202)는 임의의 적절하고 희망하는 산소화 디바이스, 예를 들어 예컨대 도면들 2a 및 2b, 3, 또는 4a 및 4b를 참고로 하여 설명된 실시예들 중 하나를 포함할 수 있다. 액체, 예를 들어 세포 배양 배지들이, 액체가 액체 유입구 펌프 (242), 예를 들어 기어 펌프에 의해 액체 소스 (208)로부터 펌핑된 배

지 홀딩 볼륨 (241), 예를 들어 유리 컨테이너를 통하여 액체 유입구 펌프 (210), 예를 들어 기어 펌프에 의해 액체 소스 (208), 예를 들어 공급 탱크로부터 액체 유입구 (204)로 펌핑된다. 산소가 산소 소스 (214), 예를 들어 산소의 가압된 가스 캐ニ스터로부터 산소 유입구 (206)로 공급되고, 질량 유량 제어 밸브 (215)는 산소 소스 (214)로부터 산소 유입구 (206)로 산소의 공급을 제어한다.

[0162] 산소화 디바이스 (202)는 액체 유입구 (204)를 통하여 산소화 디바이스 (202)로 공급된 액체를 가열하도록 배열된 히터 (216), 및 산소화된 액체를 위한 유출구 (218)를 포함한다. 유출구 (218)는 산소화된 액체를 플레넘 챔버 (244)에 공급하고, 거기로부터 그것은 유량 제어 밸브 (247)를 통하여 홀딩 볼륨(holding volume) (241)로 휘귀된다. 산소화 디바이스 (202), 플레넘 챔버 (244)을 통하여 홀딩 볼륨 (241)으로 다시가는 액체의 흐름은 홀딩 볼륨 (241)과 산소화 디바이스 (202) 사이의 펌프 (210)에 의해 드라이브(drive)되고, 와이어 (249)를 통하여 제어부 (226)로 유량 제어 측정량을 발송하는 유량 제어 밸브 (247)에 의해 제어된다. 플레넘 챔버(plenum chamber) (244)는 시스템 (201)에 벌드 업(build up)되는 초과 가스 압력을 벤트하도록 배열된 압력 릴리프 밸브 (245) 및 레벨 센서 (243)를 포함한다. 레벨 센서(level sensor) (243)는 액체 레벨 측정량을 와이어 (253)를 통하여 제어부 (226)로 발송하고 압력 릴리프 밸브 (245)는 와이어 (255)를 통하여 제어부 (226)로부터 제어 신호들을 수신한다.

[0163] 홀딩 볼륨 (241)는 유출구 펌프 (246), 예를 들어 기어 펌프를 통하여 바이오반응기 (220)에 연결되고, 산소화된 액체가 바이오반응기 (220)에 공급될 수 있다. 바이오반응기 (220)에 의해 사용된 산소화된 액체는 재생 도관(recycling conduit) (222) 및 재생 펌프 (248), 예를 들어 기어 펌프를 통하여 홀딩 볼륨으로 회귀된다. 홀딩 볼륨 (241)은 초음파 파동들을 홀딩 볼륨 (241)으로 방출하도록 배열된 초음파 에미터 (250), 홀딩 볼륨 (241)에 액체를 휘젓(stir)도록 배열된 교반기(agitator) (251)를 포함한다.

[0164] 시스템(201)은 유출구 (218)를 통하여 산소화 디바이스 (202)로부터 출력된 산소화된 액체에 용존 산소의 농도를 측정하도록 배열된 산소 센서 (224)를 포함한다. 용존 산소 농도 측정량은 와이어 (228)를 통하여 제어부 (226)로 발송된다. 시스템(201)은 유출구 (218)를 통하여 산소화 디바이스 (202)로부터 출력된 산소화된 액체의 유량(flow rate)를 측정하도록 배열된 유량계(flow meter)(225)를 또한 포함한다. 유량 측정량은 와이어 (227)를 통하여 제어부 (226)로 발송된다. 시스템(201)은 히터 (216)의 다운스트림에 산소화 디바이스 (202)를 통하여 흐르는 액체의 온도를 측정하도록 배열된 온도 센서 (229)를 포함한다. 온도 측정량은 와이어 (230)를 통하여 제어부 (226)로 발송된다. 시스템(201)은 산소화 디바이스 (202)를 통하여 흐르는 액체의 압력을 측정하도록 배열된 압력 센서 (232)를 포함한다. 압력 측정량은 와이어 (234)를 통하여 제어부 (226)로 발송된다.

[0165] 홀딩 볼륨 (241)는 홀딩 볼륨 (241)내 액체에 용존 산소의 농도를 측정하도록 배열된 산소 센서 (252)를 포함한다. 용존 산소 농도 측정량은 와이어 (254)를 통하여 제어부 (226)로 발송된다. 홀딩 볼륨 (241)은 홀딩 볼륨 (241)내 포말(foam)의 존재를 감지하도록 배열된 포말 센서(foam sensor) (256), 예를 들어 정전용량성 근접 센서를 또한 포함한다. 포말 측정량은 와이어 (258)를 통하여 제어부 (226)로 발송된다. 홀딩 볼륨 (241)은 홀딩 볼륨 (241)내 액체의 레벨을 감지하도록 배열된 액체 레벨 센서 (260), 예를 들어 정전용량성 근접 센서를 또한 포함한다. 액체 레벨 측정량은 와이어 (262)를 통하여 제어부 (226)로 발송된다. 홀딩 볼륨 (241)은 홀딩 볼륨 (241)내 액체의 전도도(conductivity)를 감지하도록 배열된 전도도 센서 (264), 예를 들어 연속 프로브(continuity probe)를 또한 포함한다. 전도도 측정량은 와이어 (266)를 통하여 제어부 (226)로 발송된다.

[0166] 바이오반응기 (220)는 바이오반응기 (220)내 액체에 용존 산소의 농도를 측정하도록 배열된 산소 센서 (267)를 포함한다. 용존 산소 농도 측정량은 와이어 (269)를 통하여 제어부 (226)로 발송된다.

[0167] 제어부는 개별 와이어들 (236, 238, 240, 268, 270, 272)에 의해 산소 소스 (214)에 대한 질량 유량 제어 밸브 (215), 히터 (216), 초음파 에미터 (250) 및 펌프들 (210, 242, 246)에 연결되고 와이어들 (236, 238, 240, 268, 270, 272)을 따라서 발송된 제어 신호들을 이용하여 이를 컴포넌트들과 통신하도록 배열된다.

[0168] 시스템 (201)의 동작은 도 6를 참고로 하여 이제 설명될 것이다. 산소화 디바이스 (202)의 동작은 도면들 2a, 2b, 3, 4a 및 4b 중 임의의 도면을 참고로하여 설명된 산소화 디바이스와 동일하다.

[0169] 산소화된 액체를 바이오반응기 (220)에 공급하기 위해, 액체 소스 (208)와 홀딩 볼륨 (241) 사이에 유입구 펌프 (inlet pump) (242)는 액체 소스 (208)로부터 홀딩 볼륨 (241)로 액체를 펌핑하도록 동작된다. 홀딩 볼륨 (241)내 액체의 레벨은 액체 레벨 센서 (260)에 의해 측정되고, 액체 레벨 측정량은 와이어 (262)를 통하여 제어부 (226)로 발송된다. 액체 레벨이 특정 레벨에 도달한 때, 예를 들어 그것이 액체 레벨 센서 (260)의 해당 레벨에 도달한 때, 제어부 (226)는 유입구 펌프 (242)를 정지하기 위한 제어 신호들 와이어 (270)를 통하여 발

행한다. 시스템 (201)의 동작 동안, 교반기 (251)는 액체의 균질성(homogeneity)을 유지하기 위해 홀딩 볼륨 (241)내 액체를 휘젓도록 동작된다.

[0170] 일단 홀딩 볼륨 (241)이 예를 들어 액체 레벨 센서 (260)의 레벨까지 액체의 적절한 비축(reserve)를 함유하게 된 후, 홀딩 볼륨 (241)과 산소화 디바이스 (202) 사이에 펌프 (210)는 홀딩 볼륨 (241)로부터 액체 유입구 (204)를 산소화 디바이스 (202)로 액체를 펌핑하도록 동작되고 산소 소스 (114)의 가압된 가스 캐ニ스터 상의 밸브는 산소 유입구 (206)에 산소를 공급하기 위해 개방된다. 히터 (216)는 또한 산소화 디바이스 (202) 내부에 액체가 벤츄리 (52, 도면들 2a, 2b)에 도달하기 전에 대략 37 도 섭씨의 온도로 액체 유입구(204)를 통하여 산소화 디바이스 (202)로 공급되는 액체를 가열하기 위해 에너지 공급(energise)된다. 산소화 디바이스(202)를 통하여 흐르는 액체의 온도는 온도 센서 (229)에 의해 측정되고, 온도 측정량은 와이어 (230)를 통하여 제어부 (226)로 발송된다. 온도 측정량에 기초하여, 제어부 (226)는 산소화 디바이스 (202)내 액체의 온도가 대략 37 도 섭씨에서 일정하게 유지되도록 히터 (216)의 파워를 제어하기 위해 히터 (216)에 와이어 (238)를 통하여 피드백 제어 신호들을 제공한다.

[0171] 액체는 도면들 2a, 2b, 3, 4a 및 4b 중 임의의 도면을 참고로 하여 상기에 설명된 것처럼 산소화 디바이스 (202)에 의해 산소화되고, 산소화 디바이스 (202)내 액체의 압력은 압력 센서 (232)에 의해 측정된다. (압력 측정량은 그런 다음 압력 센서 (232)로부터 제어부 (226)로 와이어 (234)를 통하여 발송된다. 압력 측정량에 기초하여, 제어부 (226)는 그런 다음 펌프 (210)의 파워, 즉 그것을 전달하는 압력을 제어하기 위해 펌프 (210)에 와이어 (240)를 통하여 피드백 제어 신호들을 제공하고, 압력이 액체의 산소화에 대하여 적절한 레벨, 예를 들어 1 바(bar)에서 유지되도록 할 수 있다.)

[0172] 산소화된 액체는 유출구 (218)를 통하여 산소화 디바이스 (202)로부터 출력되고 플레넘 챔버 (244)로 공급된다. 산소화된 액체가 유출구 (218)로부터 플레넘 챔버 (244)로 통과할 때, 산소 센서 (224)는 산소화된 액체에 용존 산소의 농도를 측정하고 유량계 (225)는 산소화 디바이스 (202)로부터 출력되고 있는 산소화된 액체의 유량을 측정한다.

[0173] 용존 산소 농도 및 유량 측정량은 산소 센서 (224) 및 유량계 (225)로부터 개별 와이어들 (228, 227)을 통하여 제어부 (226)로 발송된다. 용존 산소 농도 및 유량 측정량에 기초하여, 제어부 (226)는 그런 다음 산소화 디바이스 (202)로부터 액체 출력에 용존 산소 농도를 최적화하기 위해 산소화 디바이스 (202)로 공급되는 산소의 양 및/또는 산소화 디바이스 (202)를 통과하는 액체의 유량이 변화될 수 있도록 산소 소스 (214) 및/또는 펌프 (210)에 대해 질량 유량 제어 밸브 (215)로 개별적으로 와이어들 (236, 240)을 통하여 제어 신호들을 발송한다.

[0174] 산소화된 액체는 플레넘 챔버 (244)를 통하여 흐르고, 레벨 센서 (243)로부터의 액체 레벨 측정량은 (와이어 (253)를 통하여 제어부 (226)로 발송되는) 플레넘 챔버 (244)내 압력을 제어하기 위해 와이어 (255)를 통하여 압력 릴리프 밸브 (245)에 제어 신호들을 발송하기 위해 제어부 (226)에 의해 사용된다. 페일세이프(failsafe) 백-업으로서, 플레넘 챔버 (244)내 압력이 특정 값을 초과하면 플레넘 챔버 (244)으로부터 초과 가스를 벤트하기 위해 압력 릴리프 밸브 (245)는 개방된다. 산소화된 액체는 그런 다음 유량 제어 밸브 (247)를 통하여 홀딩 볼륨 (241)으로 다시 흐른다.

[0175] 홀딩 볼륨 (241)내 액체의 레벨을 제어하기 위해 (액체 소스 (208)로부터 홀딩 볼륨 (241)으로 공급되고 및 바이오반응기 (220)로 공급되고 있는 액체와 조합하여) 유량 제어 밸브 (247)로부터의 유량 제어 측정량 (와이어 (249)를 통하여 제어부 (226)로 발송된) 및 홀딩 볼륨 (241)내 레벨 센서 (260)로부터의 액체 레벨 측정량 (와이어 (262)를 통하여 제어부 (226)로 발송된)은 유량 제어 밸브 (247) 및 펌프 (210)로 제어 신호들을 발송하기 위해 (개별 와이어들 (249, 268)를 통하여) 제어부 (226)에 의해 사용된다.

[0176] 주기적으로, 홀딩 볼륨 (241)내 산소 센서 (252)는 홀딩 볼륨 (241)내 액체에 용존 산소의 농도를 측정하고, 용존 산소 농도 측정량은 와이어 (254)를 통하여 제어부 (226)로 발송된다. 홀딩 볼륨 (241)내 액체의 산소 농도가 특정 값, 예를 들어 70 mg/l에 도달된 것으로 측정된 때, 제어부 (226)는 홀딩 볼륨 (241)내 액체가 이제 바이오반응기 (220)에 공급하기에 적절한 때, 산소화 디바이스 (202)의 동작을 중단하기 위해 펌프 (210), 히터 (216) 및 산소 소스 (214)에 대한 질량 유량 제어 밸브 (215)로 개별적으로 와이어들 (268, 238, 236)을 통하여 제어 신호를 발송한다.

[0177] 산소화된 액체는 그런 다음 홀딩 볼륨 (241)과 바이오반응기 (220) 사이에 유출구 펌프 (246)에 의해 홀딩 볼륨 (241)로부터 바이오반응기 (220)로 펌핑되고, 산소화된 액체는 예를 들어, 액체내 산소의 흡수를 통하여 세포들의 배양을 위해 사용된다. 주기적으로, 바이오반응기 (220)내 산소 센서 (267)는 바이오반응기 (220)내 액체에

용존 산소의 농도를 측정하고, 용존 산소 농도 측정량은 와이어 (269)를 통하여 제어부 (226)로 발송된다. 바이오반응기 (220)내 액체의 산소 농도가 특정 임계값, 예를 들어 50 mg/l 아래로 떨어진 것으로 측정된 때, 제어부 (226)는 더 많은 산소화된 액체를 바이오반응기 (220)로 공급하기 위해 유출구 펌프 (246)로 와이어 (272)를 통하여 제어 신호를 발송한다. 유출구 펌프(oulet pump) (246)는 그런 다음 홀딩 볼륨 (241)로부터 바이오반응기 (220)로 더 많은 산소화된 액체를 펌핑하도록 동작된다.

[0178] 동시에, 재생 펌프 (248)는 바이오반응기 (220)에서 사용되었던 액체를 재생 도관 (222)을 통하여 액체가 다시 산소화될 수 있는 산소화 디바이스 (202)로 다시 회귀되고(예를 들어, 홀딩 볼륨 (241)내 액체의 산소의 농도가 특정 농도, 예를 들어 50 mg/l 아래에 떨어진 것으로 측정된 때, 산소 농도가 그것의 희망하는 값, 예를 들어 70 mg/l으로 복원될 때까지 산소화 디바이스 (202)를 통하여 그것을 펌핑함으로써) 및 산소화된 액체가 추가로 요구될 때 바이오반응기 (220)로 다시 재활용되도록 동작된다.

[0179] 시스템의 동작 동안, 액체 레벨 센서 (260)는 액체 레벨이 특정 레벨 아래로 떨어진지를 감지하기 위해 홀딩 볼륨 (241)내 액체의 레벨을 주기적으로 측정한다. 만약 액체 레벨이 특정 레벨 아래로 떨어지면, 제어부 (226)는 액체 소스 (208)로부터 홀딩 볼륨 (241)내로 더 많은 액체를 펌핑하도록 펌프 (242)를 동작시키기 위해 와이어 (270)를 통하여 제어 신호를 발행하여, 바이오반응기 (220)로부터의 산소화된 액체에 대한 추가 요청을 달성하는 것이 가능한 충분한 레벨에서 홀딩 볼륨 (241)내 액체 레벨을 유지한다(액체를 산소화 디바이스 (202)를 통하여 산소화된 액체를 갖게된 후에).

[0180] 산소화 디바이스 (202)에 의한 액체의 산소화 동안에, 예를 들어 세포 배양 배지 (특별히 폴록사머(poloxamer)를 함유한 때)가 산소화되고 있을 때 포말(foam)이 액체에 생산될 수 있다. 그러나, 포말이 바이오반응기 (220)내 세포들의 배양을 방해할 수 있기 때문에 이것은 원하지 않는다. 따라서 생산된 임의의 포말을 감지하고 줄이는 것이 유익하다. 따라서, 홀딩 볼륨 (241)내 포말 센서 (256)는 홀딩 볼륨 (241)내 존재하는 임의의 포말이 있는지를 주기적으로 감지하고, 포말 센서 측정량은 와이어 (258)를 통하여 제어부 (226)로 발송된다. 포말이 홀딩 볼륨 (241)내에서 예를 들어 특정 임계값을 초과하여 감지된 때, 제어부 (226)는 초음파 파동들을 방출하기 위해 초음파 에미터 (250)로 와이어 (240)을 통하여 제어 신호를 발송한다. 예를 들어 홀딩 볼륨내 포말이 예를 들어 특정 임계값 아래로 줄어들었다고 포말 센서 (256)가 측정할 때까지 초음파 에미터 (250)는 그런 다음 그 내부에, 포말을 줄이기 위해 초음파 파동들을 홀딩 볼륨 (241)내에 방출하도록 동작된다.

[0181] 또한 동작 동안, 홀딩 볼륨 (241)내 전도도 센서 (264)는 그 내부에 액체의 전도도를 주기적으로 측정하고, 전도도 측정량은 와이어 (266)를 통하여 제어부 (226)로 발송된다. 액체의 전도도가 예를 들어 액체내 전해질의 농도가 예를 들어 바이오반응기 (220)에서 그것을 소모하기 때문에 고갈된 것을 나타내는 특정 임계값 아래로 떨어졌다고 측정된 때, 세포들의 배양을 위해 바이오반응기 (220)에서의 사용을 위해 충분한 레벨에서 홀딩 볼륨 (241)내 액체에 전해질의 농도를 유지하기 위해 제어부 (226)는 액체 소스 (208)로부터 홀딩 볼륨 (241)로 더 많은 액체를 펌핑하기 위해 유입구 펌프 (242)를 동작시키기 위한 제어 신호를 와이어 (270)을 통하여 발송하한다(액체를 산소화 디바이스 (202)를 통하여 산소화된 액체를 갖게된 후에).

[0182] 바이오반응기와 같은 다운스트림 디바이스에서의 사용을 위해 장치를 통하여 액체를 산소화시키는 장치가 제공된다는 것을 본 발명의 적어도 선호되는 실시예들로 상기에서 알수 있다. 액체를 소모 디바이스, 예를 들어 바이오반응기에 공급하기 전에 액체에 산소를 용해시키기 위한 장치내 벤츄리의 사용, 및 액체 산소화 동안에 생산되는 임의의 포말을 줄이기 위한 초음파 에미터의 사용은, 실질적으로 예를 들어, 바이오반응기내 세포들을 방해하는 기포들의 존재 없이 산소화된 액체를 공급하고 통상의 살포(sparging)와 비교하여 더 높은 용존 산소의 농도가 본 발명의 장치를 이용하여 달성된다.

[0183] 동일한 일체로 형성된 재료의 피스(piece)에 장치의 메인 컴포넌트(main component)들을 제공하는 것은 즉 튜브들로 함께 연결될 필요가 있는 다수의 개별적으로 제조된 컴포넌트들을 함유하지 않는 콤팩트한 장치가 제공되는 것을 허용한다. 따라서 장치는 액체 소스, 산소 소스와 디바이스 사이에서 간단하게 연결될 수 있고 산소화된 액체가 공급되어, 예를 들어 인라인(inline) 시스템에 제공된다.

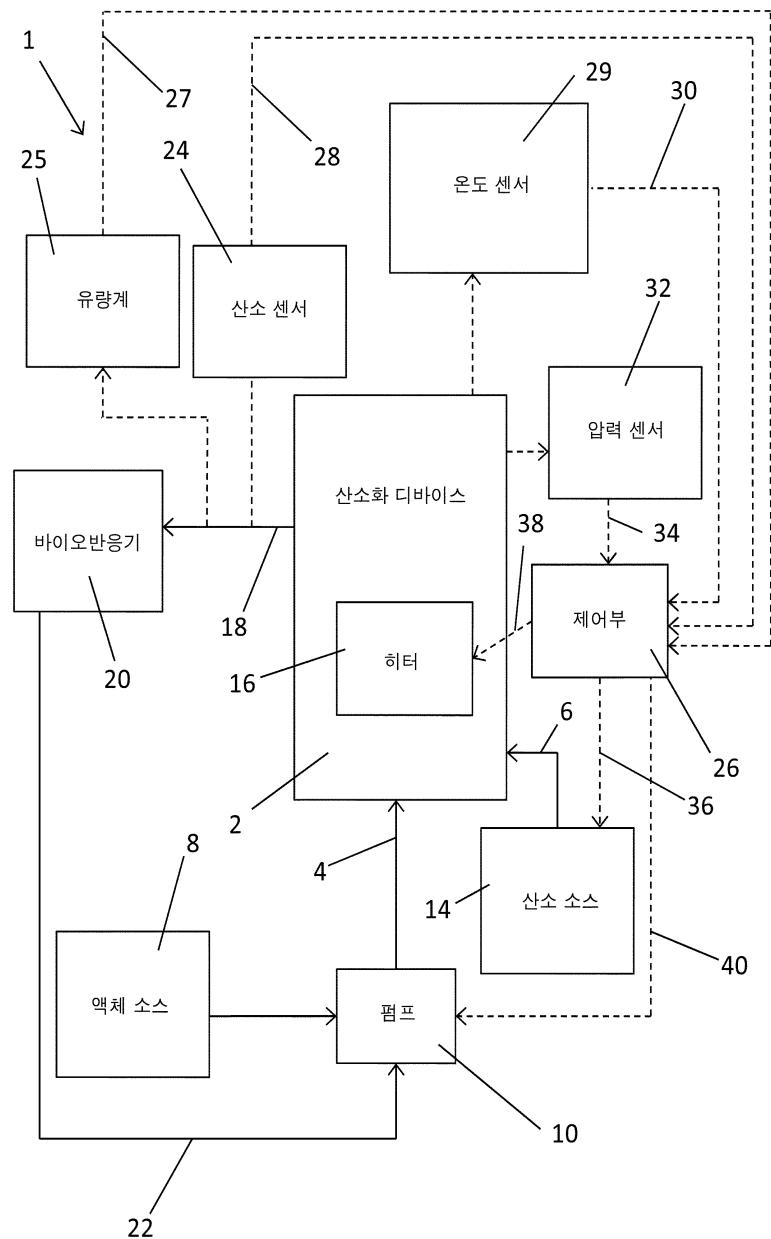
[0184] 비록 상기에서 설명된 도면들 1 내지 6를 참고로 하여 설명된 실시예들은 액체의 산소화에 관한 것이지만, 개별 가스를 액체에 용해시키기 위해 그리고 다운스트림 소모 디바이스, 예를 들어 바이오반응기에 용준 가스를 함유하는 액체를 공급하기 위해 산소 대신에 임의의 다른 적절하고 희망하는 가스, 예를 들어 질소가 사용될 수 있다는 것이 당업자들에 의해 인식될 것이다. 이들 실시예들에서 시스템 및 장치는 그런 다음 예를 들어 많은 동일한 컴포넌트들을 포함하는 상기 실시예들로 아웃라인된 시스템들 및 장치들에 매우 유사하지만, 그러나 산소 소스 대신에 가스, 예를 들어 질소, 소스를 포함할 것이고 산소화 디바이스는 가스 소스로부터의 가스를 액체에

액체시키도록 동작될 것이다.

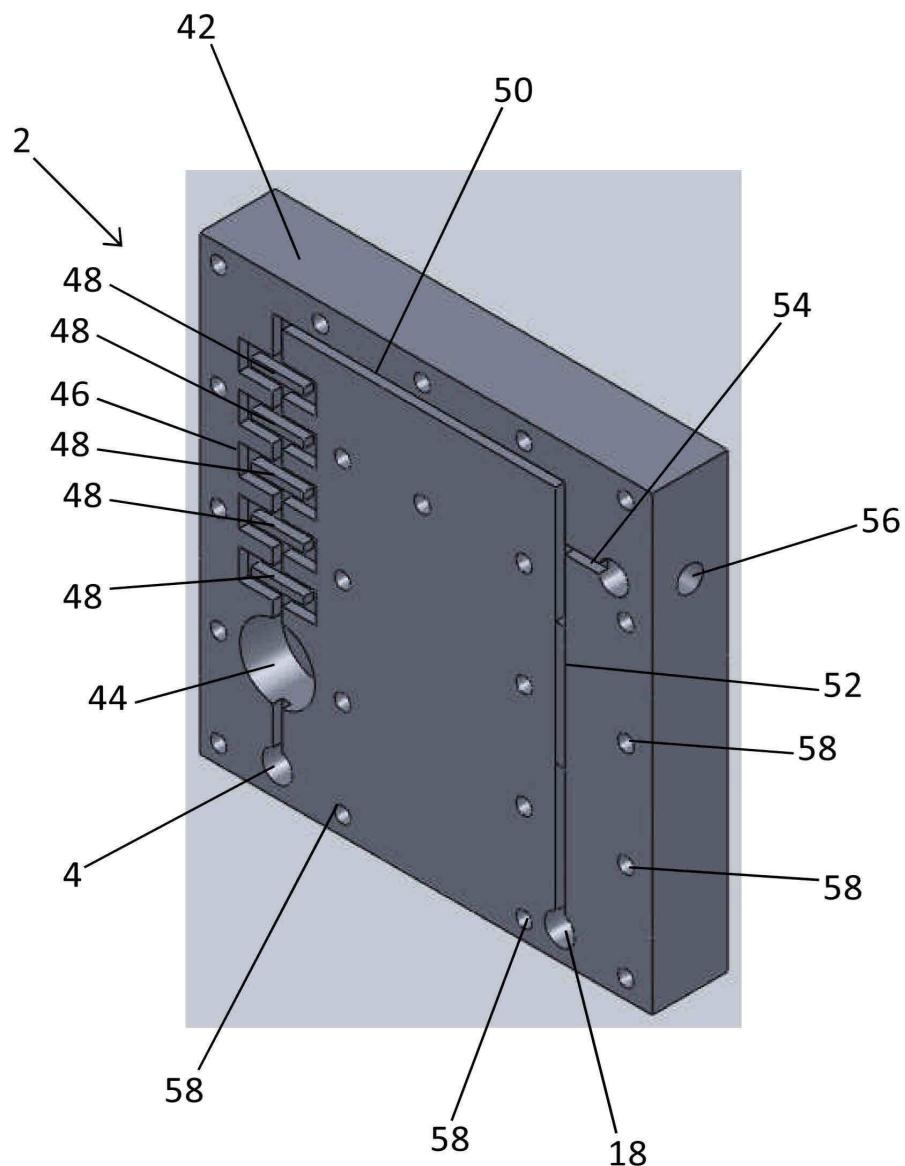
- [0185] 이를 실시예들 중 일부에서 예를 들어 액체로부터 산소를 치환(displace)시킴으로써 액체에서 산소를 제거(de-oxygenate)하기 위해 다른 가스, 예를 들어 질소가 사용될 수 있다. 시스템은 따라서 시스템내 다양한 개별 지점들에서 액체내 산소의 농도를 결정하기 위해 하나 이상의 산소 센서들을 또한 포함할 수 있고 이를 측정량은 상기에서 아웃라인된 것과 유사한 방식으로 시스템을 제어하기 위해 사용될 수 있다.
- [0186] 도 7은 상이한 모드들에서 동작할 때, 도면들 2a, 2b, 2c 및 3에 도시된 산소화 디바이스의 실시예에 의해 달성된 용존 산소의 농도의 그래프를 도시한다. 이것은 폴록사머(poloxyamer)의 상이한 농도를 그것에 갖는 액체로서 DMEM와 함께 사용될 때 개별적으로 액체를 산소화거나 또는 액체에서 산소를 제거하기 위해 장치내에 가스 소스로서 산소 (O_2) 또는 질소 (N_2)를 사용한 결과를 도시한다.
- [0187] 가스 소스로서 산소 그리고 폴록사머를 그 안에 갖지 않는 DMEM 세포 배지와 함께 사용될 때, 달성된 산소 농도 (301)는 대략 $60\text{ mg}/1$ 이었다. 가스 소스로서 질소 그리고 폴록사머를 그 안에 갖지 않는 DMEM 와 함께 사용될 때, 산소 농도 (302)는 대략 $1\text{ mg}/1$ 로 고갈(deplete)되었다.
- [0188] 가스 소스로서 산소 그리고 1% 폴록사머를 그 안에 갖는 DMEM 와 함께 사용될 때, 달성된 산소 농도 (303)는 대략 $77\text{ mg}/1$ 이었다. 가스 소스로서 질소 그리고 1% 폴록사머를 그 안에 갖는 DMEM 와 함께 사용될 때, 달성된 산소 농도 (304)는 $1\text{ mg}/1$ 보다 작았다.
- [0189] 가스 소스로서 산소 그리고 2% 폴록사머를 그 안에 갖는 DMEM 와 함께 사용될 때, 달성된 산소 농도 (305)는 대략 $66\text{ mg}/1$ 이었다. 가스 소스로서 질소 그리고 2% 폴록사머를 그 안에 갖는 DMEM 와 함께 사용될 때, 달성된 산소 농도 (306)는 대략 $1\text{ mg}/1$ 이었다.
- [0190] 가스 소스로서 산소 그리고 3% 폴록사머를 그 안에 갖는 DMEM 와 함께 사용될 때, 달성된 산소 농도 (307)는 대략 $59\text{ mg}/1$ 이었다. 가스 소스로서 질소 그리고 3% 폴록사머를 그 안에 갖는 DMEM 와 함께 사용될 때, 달성된 산소 농도 (308)는 대략 $2\text{ mg}/1$ 이었다.
- [0191] 가스 소스로서 산소 그리고 4% 폴록사머를 그 안에 갖는 DMEM 와 함께 사용될 때, 달성된 산소 농도 (309)는 대략 $58\text{ mg}/1$ 이었다. 가스 소스로서 질소 그리고 4% 폴록사머를 그 안에 갖는 DMEM 와 함께 사용될 때, 산소 농도 (310)는 $1\text{ mg}/1$ 미만으로 고갈되었다.
- [0192] 따라서 질소를 액체에 용해시키기 위해 장치 및/또는 시스템을 사용하는 것이 낮은 산소 농도를 함유하는 액체를 선호하는 다운스트림 사용을 위하여 액체에서 산소를 제거하는 효율적인 방식이다는 것이 인식될 것이다.

도면

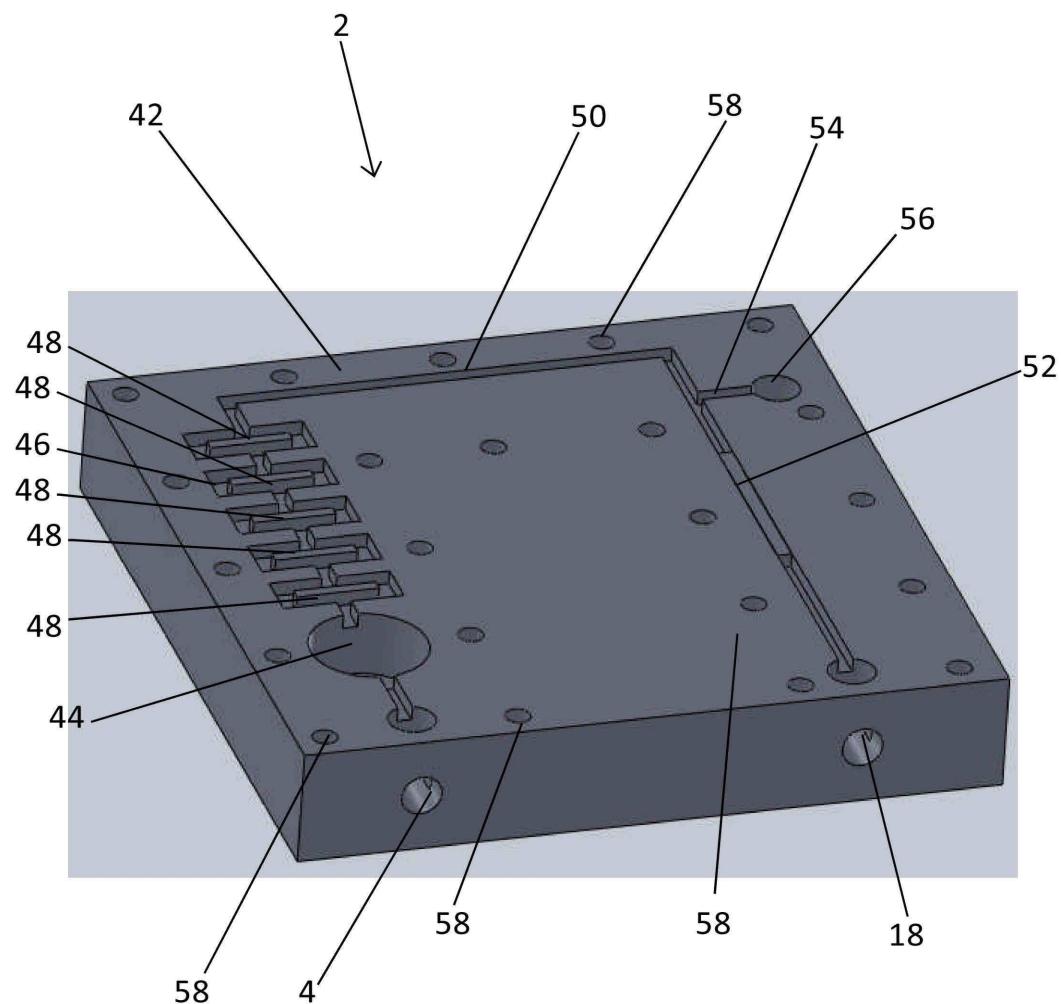
도면1



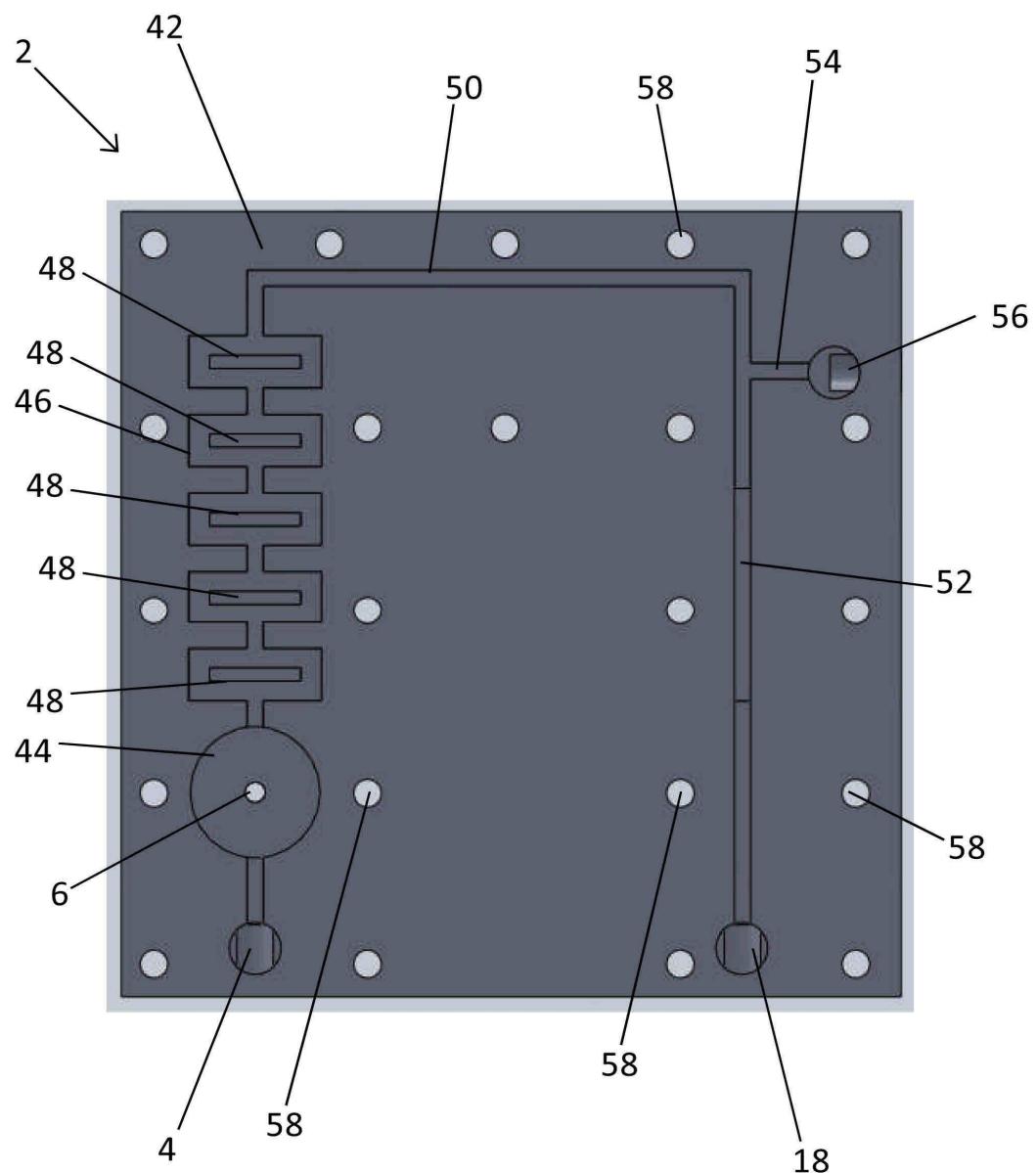
도면2a



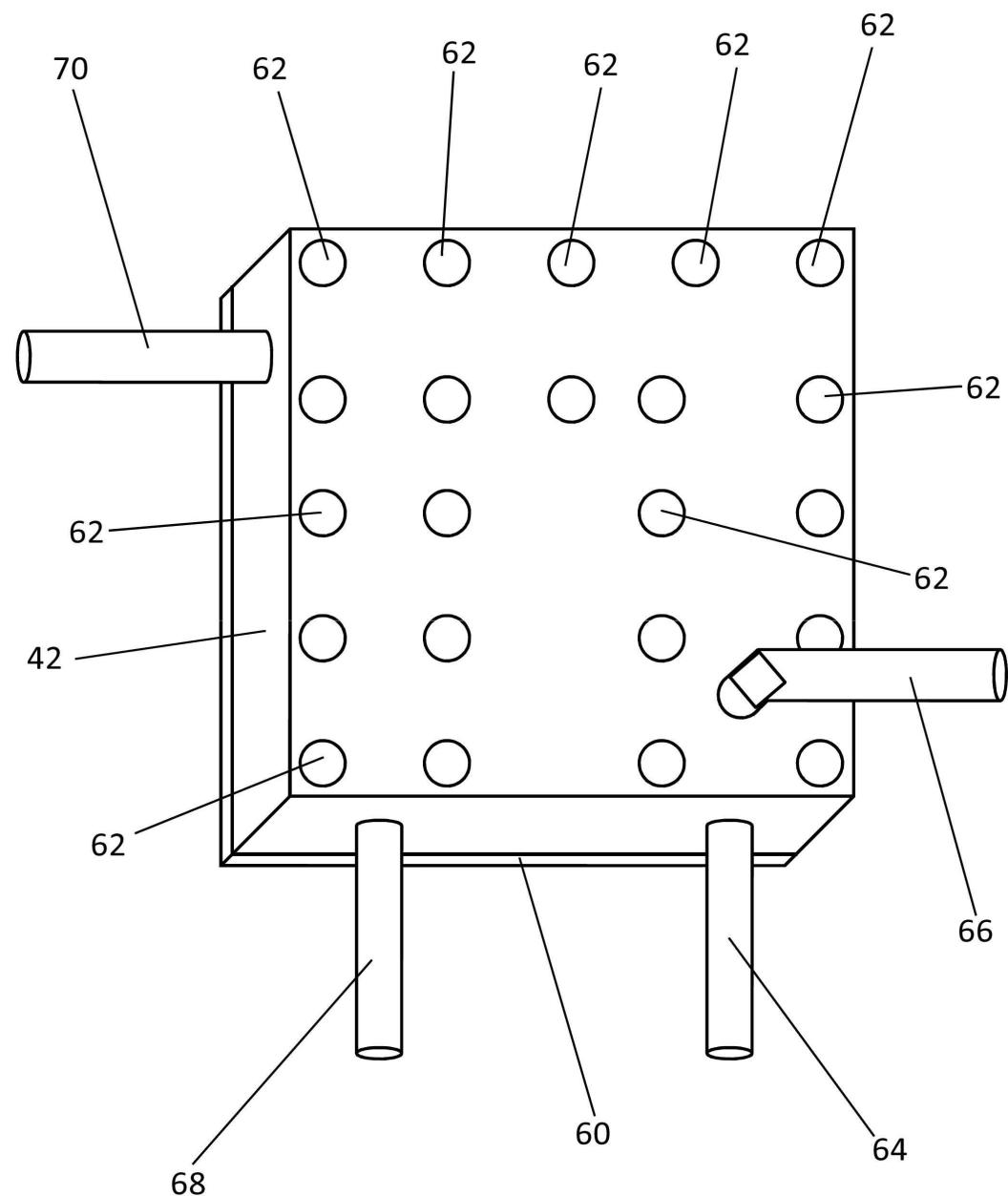
도면2b



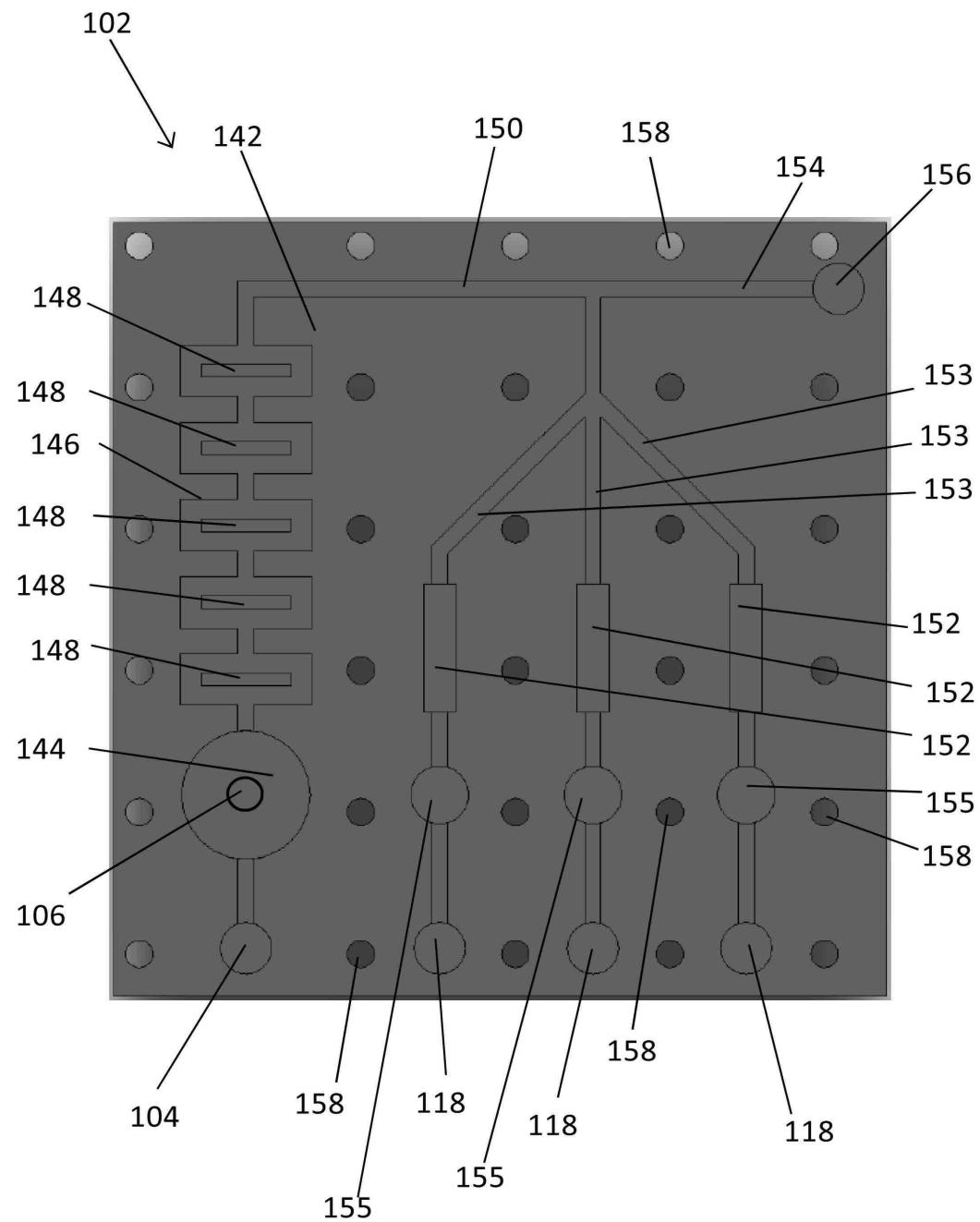
도면2c



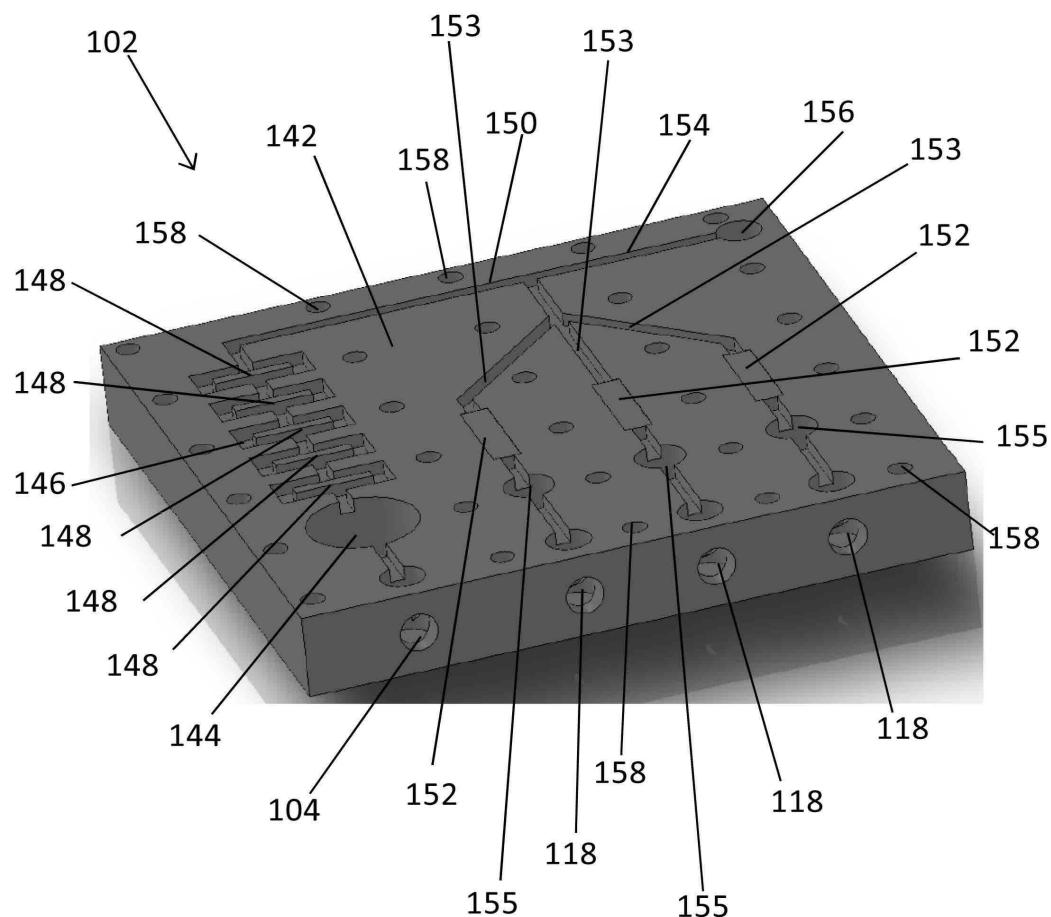
도면3



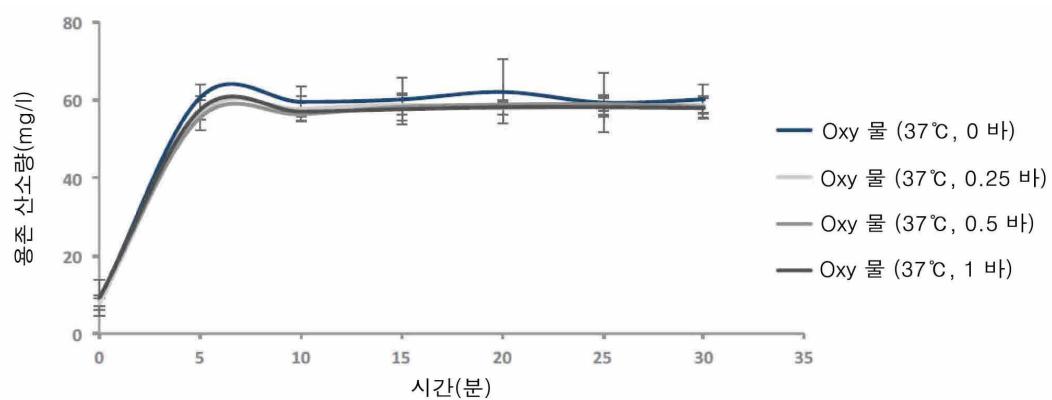
도면4a



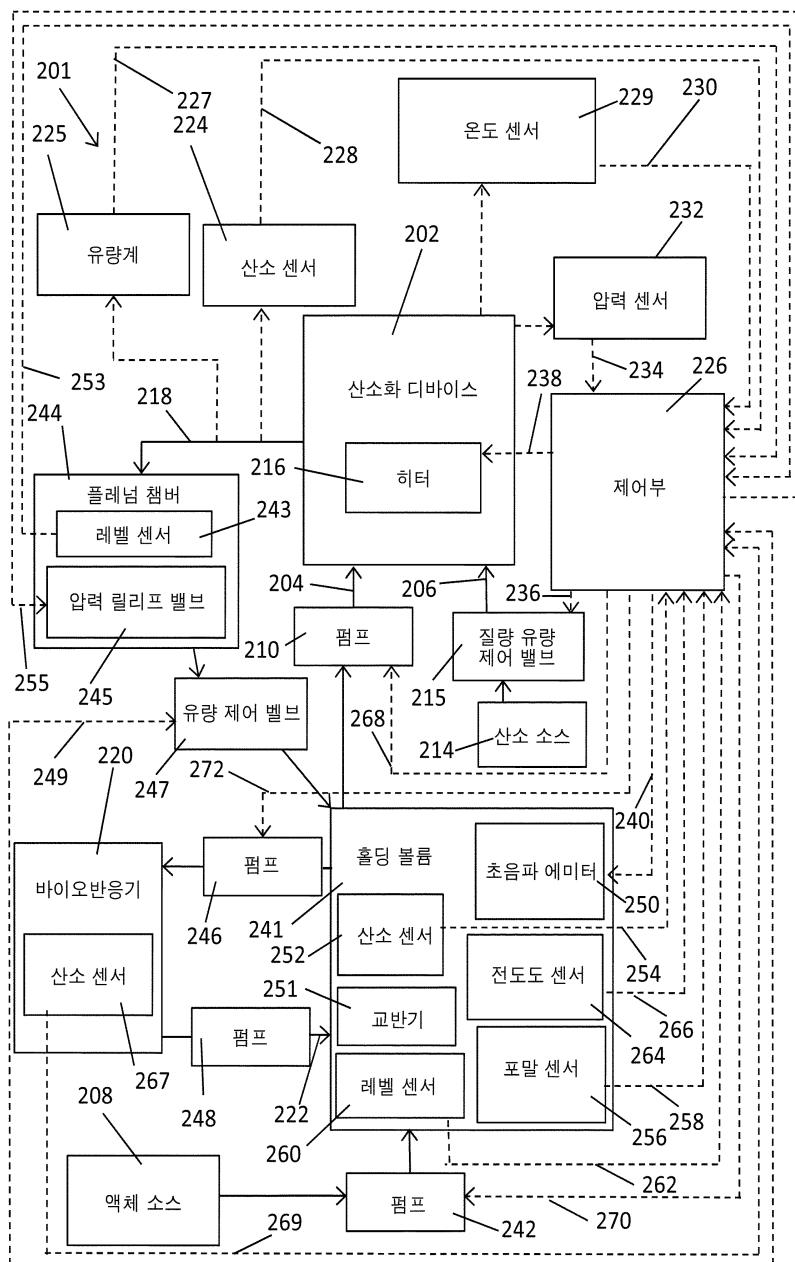
도면4b



도면5



도면6



도면7

