



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2  
 Patentgesetz der DDR  
 vom 27.10.1983  
 in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
 Festlegungen im Einigungsvertrag

(11) DD 284 131 A7

 4(51) C 12 N 13/00  
 C 12 M 1/16  
 B 01 J 19/10

## DEUTSCHES PATENTAMT

(21)	DD C 12 N / 304 852 2	(22)	10.07.87	(45)	07.11.90
------	-----------------------	------	----------	------	----------

- (71) VEB Berlin-Kosmetik, Anklamer Straße 38, Berlin, 1040, DD  
 (72) Golz, Karin; Jung, Rainer, Dipl.-Ing.; Köhler, Sebastian, Dipl.-Ing.; Raddatz, Frank, Dr. rer. nat.; Schelle, Wilhelm; Vogel, Frank, Dr. sc. nat.; Winkler, Renate, DD  
 (73) VEB Berlin-Kosmetik, Berlin, 1040; Akademie der Wissenschaften der DDR, Forschungsbereich Biowissenschaften und Medizin, Berlin, 1115, DD

## (54) Verfahren und Vorrichtung zur Herstellung bioaktiver Suspensionen

(55) Leistungsurtraschall; Beschallungsgefäß; Ultraschallaufschluß; Ultraschall-Aktivatoren; Sonotrode; Strahlungsfläche; Bioaktive Suspensionen; Kühlung; Propylenglykol; Durchflußverfahren  
 (57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Herstellung bioaktiver Suspensionen. Die Erfindung ist vor allem bei der Desintegration von Zellen verschiedenen Ursprungs, wie Hefen und zur Gewinnung von Zellinhaltsstoffen anwendbar. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß während der Beschallung der Suspension Ultraschall-Aktivatoren zugesetzt sind und daß der Aufschluß im Durchflußverfahren in einem kugelförmigen Behälter durchgeführt wird, in dessen Mittelpunkt eine Hochleistungssonotrode angeordnet ist.

## Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung bioaktiver Suspensionen, gegebenenfalls unter Verwendung von Ultraschallaufschlußmedien, mittels Leistungsurtraschall, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Suspension Ultraschall-Aktivatoren zugesetzt werden und deren Verdrängungsvolumen nicht mehr als ein Sechstel des Behältervolumens beträgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Ultraschall-Aktivatoren vielgestaltig sind und in ihren geometrischen Abmessungen etwa um zwei Größenordnungen über der wirksamen Ultraschallamplitude liegen.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Ultraschall-Aktivatoren aus weitgehend kavitationsresistentem schallhartem Material, beispielsweise aus Hartkeramik bestehen.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Ultraschallaufschlußmedium Propylenglykol zugesetzt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Verfahren unter Kühlung, vorzugsweise bei 0 bis 10°C durchgeführt wird.
6. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 unter Verwendung eines Behälters mit Zu- und Abfluß, einem HF-Generator, einem elektromechanischen Wandlersystems, einer Hochleistungssonotrode sowie einer Pumpeinrichtung, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Behälter ein dickwandiger, kugelförmiger Durchflußraum eingesetzt ist, dessen Durchmesser nicht größer als das Dreifache der Strahlungsfläche der Sonotrode beträgt und in dem die Sonotrode so angeordnet ist, daß ihre Strahlungsfläche annähernd im Mittelpunkt liegt.

Hierzu 1 Seite Zeichnungen

## Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung kann überall dort angewendet werden, wo besonders effiziente Verfahren zur Herstellung von bioaktiven Suspensionen erforderlich sind. Typische Anwendungsgebiete in der biotechnologischen, kosmetischen und pharmazeutischen Produktion sind deshalb: Desintegration von Zellen verschiedenen Ursprungs, wie Hefen, Bakterien usw. und die Gewinnung von Zellinhaltsstoffen; zum Beispiel Enzymen, Nukleinsäuren und andere physiologisch aktiven Stoffen.

## Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Grundsätzlich lassen sich die geeigneten Verfahren zur Herstellung bioaktiver Suspensionen unterteilen in: herkömmliche mechanische Verfahren und Verfahren bei denen Ultraschall zur Anwendung kommt.

Industrielle Bedeutung erlangten bisher nur herkömmliche mechanische Verfahren, die üblicherweise Vorrichtungen zur mechanischen Zerstörung beinhalten. Dazu gehören insbesondere Kugelmühlen, Mörser und Extrusionshomogenisatoren. Die in den Erfindungsbeschreibungen DE 3139093, DD 216628 und DE 3515231 angegebenen Verfahrensschritte beziehen sich in erster Linie auf Zerkleinerungsmethoden mit Kugelmühlen, zeitlich gestaffelten Temperaturregimes und zusätzlich angewandtem intensiven Röhren.

In der PS DE 3226016 ist eine Anlage mit einem Extrusionshomogenisator beschrieben, bei dem die Zellen durch einen hohen Druckgradienten, Kavitations- und Turbulenzeffekte im engen Spalt zerstört werden.

Ein grundlegender Nachteil dieser Verfahren und Anordnungen besteht darin, daß sie sehr zeitaufwendig sind und ein unbefriedigendes Aufschlußergebnis aufweisen. Nachteilig ist auch, daß in vielen Fällen nur zeitlich dauerhafte organische Verbindungen behandelt werden können. Hinzu kommt, daß die oben genannten mechanischen Verfahren sehr energieaufwendig sind, hohe Anlagen- und Betriebskosten verursachen und ihre Leistungsfähigkeit auf weniger widerstandsfähige Substanzen reduziert bleibt.

Von den möglichen Aufschlußmethoden, bei denen Ultraschallgeräte angewendet werden, sind nur wenige aus der Literatur und Prospekten von Herstellerfirmen bekannt, die sich auf Laboranwendung beschränken. Kennzeichnend für diese Verfahren ist die bekannte Anordnung einer Ultraschallanlage, bestehend aus HF-Generator, elektromechanischem Wandler mit Arbeitswerkzeug (Sonotrode) und einer Vielzahl meist offener Beschallungsgefäß, die zusätzlich kühlbar sein können und eine kontinuierliche Beschickung mit dem Medium ermöglichen.

Es sind auch spezielle Beschallungsvorrichtungen (Zellen) bekannt, die direkt an einen elektromechanischen Ultraschallwandler gekoppelt sind – PS DE 2027533 und DD 2836741. Nachteilig ist, daß durch die notwendige Ausführung als wellenlängenabhängiges Resonatorelement keine vorteilhafte konstruktive Dimensionierung des Beschallungsvolumens möglich ist und eine Kühlung entfallen muß.

Aus den technischen Erfindungsbeschreibungen sind viele, für eine Beschallung geeignete Sonotrodenformen bekannt. Entscheidender Nachteil dieser Verfahren und Anordnungen ist ein ungenügendes Aufschlußergebnis von maximal 60% verursacht dadurch, daß keine den Ultraschalleffekt begünstigenden Mittel eingesetzt werden und die notwendige konstruktive Dimensionierung eines effektiven Beschallungsvolumens nicht berücksichtigt ist.

## Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren und eine entsprechende Vorrichtung zur Herstellung bioaktiver Suspensionen mittels Leistungsultraschall zu entwickeln, um mit geringem Aufwand ein höchstmögliches Aufschlußergebnis zu erzielen.

## Darlegung des Wesens der Erfindung

Die erfindungsgemäße Aufgabe besteht darin, ein Verfahren, möglichst im Durchfluß und eine dazugehörige Vorrichtung zu entwickeln, bei dem unter Einwirkung von Leistungsultraschall biologisches Material vollständig aktiviert und schonend aufgeschlossen wird.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß der Suspension Ultraschall-Aktivatoren zugesetzt werden. Das Verdrängungsvolumen dieser Ultraschall-Aktivatoren beträgt nicht mehr als ein Sechstel des Behältervolumens. In ihrem geometrischen Abmessungen liegen die Ultraschall-Aktivatoren etwa um zwei Größenordnungen über der wirksamen Ultraschallamplitude.

Zweckmäßigerweise bestehen die Ultraschall-Aktivatoren aus weitgehend kavitationsresistentem schallhartem Material, beispielsweise aus Hartkeramik.

Die Ultraschall-Aktivatoren können vielgestaltige Formen aufweisen. Besonders geeignet ist neben der Suspensionsflüssigkeit ein Zusatz von Propylenglykol aus Ultraschallaufschlußmedium.

Bei biologischem Material ist eine Kühlung vorteilhaft. Die bevorzugten Temperaturen liegen zwischen 0 und 10°C. Beide Maßnahmen, der Zusatz von Propylenglykol und das Arbeiten bei niedrigen Temperaturen erfolgen, um durch eine Verbesserung der Schalleitung und Erhöhung der dynamischen Trägheit der Zellen eine Zunahme des Ultraschalleffektes im Behälter zu erreichen.

Damit wirken pro Zeiteinheit auf die sich im Behälter befindlichen Mengen an bioaktiver Substanz mehrere den Aufschluß- und Durchmischungsprozeß erhöhende Faktoren.

Das Verfahren ist besonders effektiv, wenn es als Durchflußverfahren durchgeführt wird.

Die Suspension wird dazu in einen dickwandigen kugelförmigen Durchflußraum, dessen Durchmesser nicht größer als das Dreifache der Strahlungsfläche der Sonotrode ist, eingebracht. Die Sonotrode ist so angebracht, daß die Strahlungsfläche annähernd im Mittelpunkt des kugelförmigen Durchflußraumes liegt. Vorzugsweise befindet sich der Zufluß am Boden des Durchflußraumes und der Abfluß oberhalb der Strahlungsfläche der Sonotrode.

Die konstruktive Dimensionierung des kugelförmigen Durchflußraumes, der Sonotrodenstrahlungsfläche und der Ultraschall-Aktivatoren zueinander ist so ausgelegt, daß die bioaktive Suspension intensiver als bisher hohen Ultraschallamplituden ausgesetzt ist. Dadurch ist nur eine kurze und einmalige Beschallung der Suspension erforderlich, auch wenn der Feststoffanteil auf bis zu 50 % erhöht wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist damit wesentlich weniger zeit- und kostenaufwendig als die bekannten Verfahren. Durch den Einsatz verschiedener den Ultraschalleffekt begünstigenden Faktoren, wie zum Beispiel die oben angeführten Ultraschall-Aktivatoren, erhöht sich die Ausbeute auf etwa 100 % und es ist selbst bei sehr widerstandsfähigen organischen Substanzen ein sicherer und schneller Aufschluß gewährleistet.

## Ausführungsbeispiel

Die Erfindung soll nachstehend an einem Ausführungsbeispiel näher erläutert werden.

Die Fig. 1 zeigt eine Darstellung der erfindungsgemäßen Vorrichtung.

Eine Hochleistungssonotrode 1 ragt in einen kugelförmigen Durchflußraum 2, in dem sich neben der Suspension 4 Ultraschall-Aktivatoren 3 befinden. Die Suspension 4 wird mittels der Pumpvorrichtung 5 durch die Eintrittsöffnung 7 kontinuierlich in den Durchflußraum 2 gepumpt.

Dabei befindet sich die Strahlungsfläche 9 der Hochleistungssonotrode 1, deren Schwingungsamplitude etwa 50 µm beträgt, in der Mitte des kugelförmigen Durchflußraumes 2. Der Durchflußraum 2 hat den dreifachen Durchmesser der Strahlungsfläche 9. Material und Wandung des Durchflußraumes 2 sind technisch so ausgeführt, daß die Schallabsorption auf ein Minimum begrenzt ist.

Von Bedeutung für das Verfahren sind die Ultraschall-Aktivatoren 3, die sich ebenfalls im Durchflußraum 2 befinden und ein Sechstel seines Volumens betragen. Bewährt haben sich Ultraschall-Aktivatoren aus Hartkeramik in Scheibenform, deren Durchmesser das etwa Hundertfache der Ultraschallamplitude beträgt.

Nach der Schalleinwirkung tritt die Suspension aus der Austrittsöffnung 8 aus.

Von besonderem Vorteil ist, der Suspension 15% Propylenglykol zuzugeben und außer dem Durchflußraum 2 bereits die Zuführung 10 mit der Kühlseinrichtung 6 zu kühlen, so daß die Suspension 4 schon beim Eintritt in den Durchflußraum 2 eine Temperatur von etwa 4°C hat.

2 8 4 4 3 4

-3-

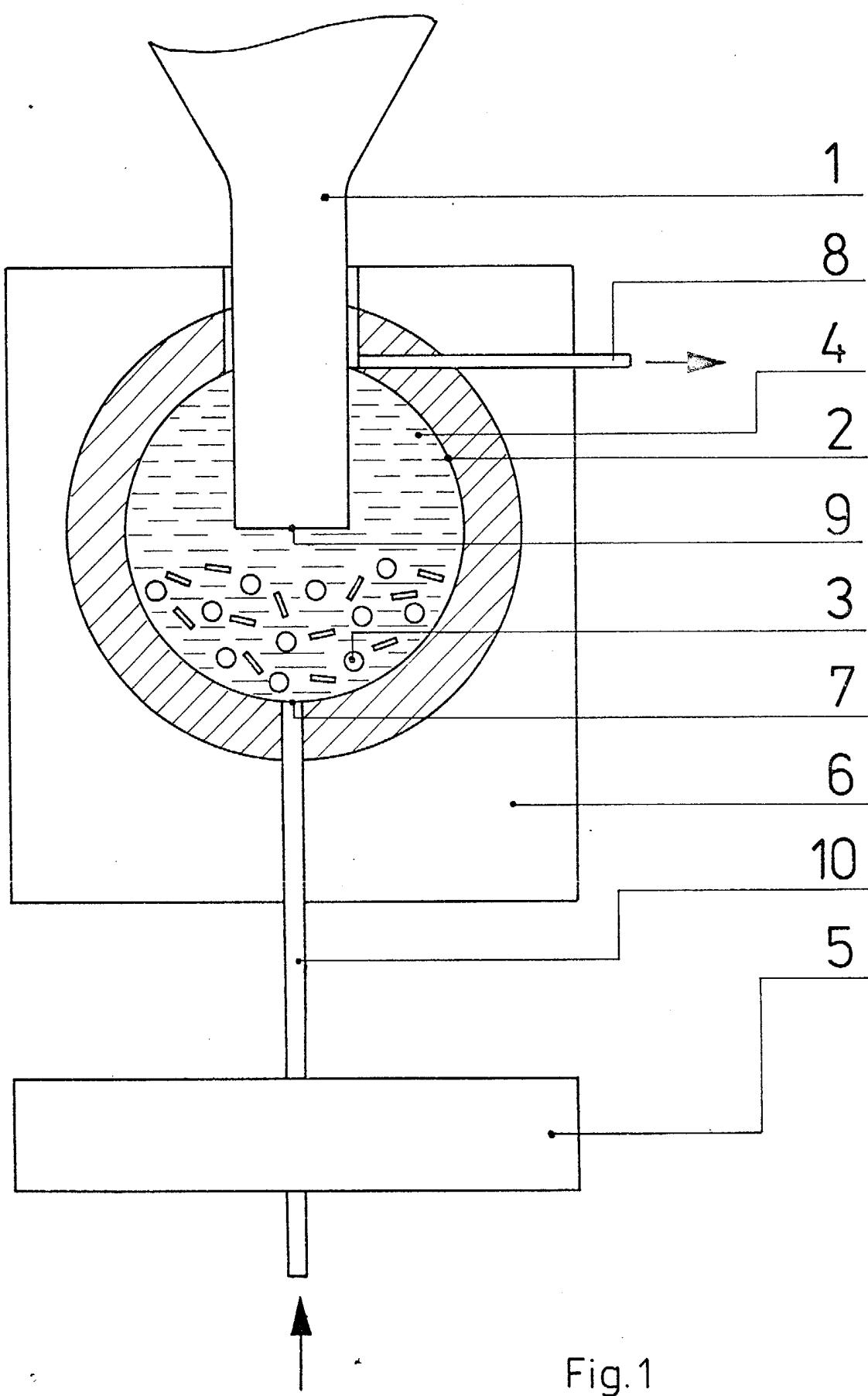


Fig. 1

10.7.87 - 446760