

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
11. November 2010 (11.11.2010)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2010/127689 A1**

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation:  
*B01J 19/28* (2006.01)    *B01J 15/00* (2006.01)  
*C12M 1/00* (2006.01)    *B01F 11/00* (2006.01)

SER, Bernhard [DE/DE]; Engelkestr. 3, 50829 Köln  
(DE). BRAUN, Arndt [DE/DE]; Doddestr. 40, 42859  
Remscheid (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/008616

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH**; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

3. Dezember 2009 (03.12.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2009 019 697.8 5. Mai 2009 (05.05.2009) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KAULING, Joerg** [DE/DE]; Seelsheimerweg 20, 51069 Köln (DE). MEU-

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE FOR CULTIVATING CELLS AND/OR MICROORGANISMS

(54) Bezeichnung : VORRICHTUNG ZUR KULTIVIERUNG VON ZELLEN UND/ODER MIKROORGANISMEN

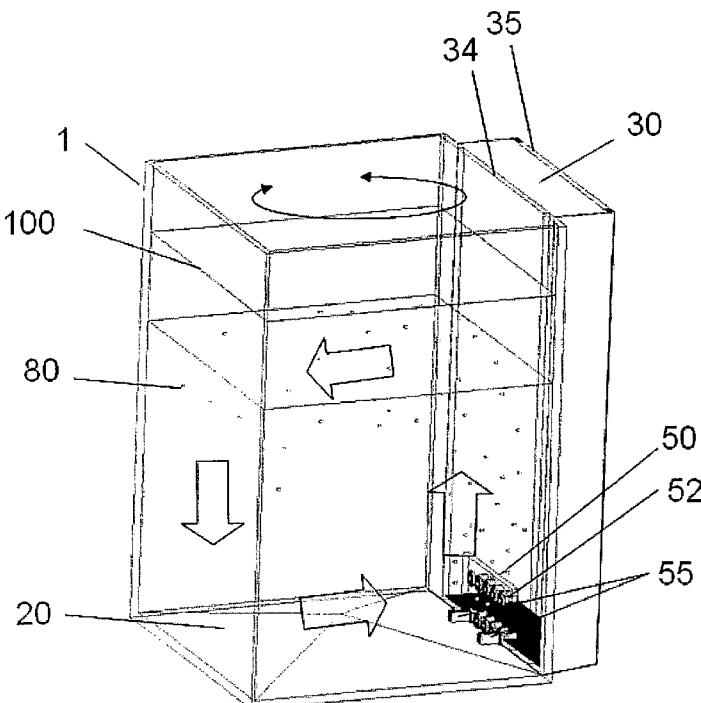


Fig. 6

(57) Abstract: The invention relates to a reactor designed as a disposable element, a container for receiving the reactor, a device comprising a reactor, and a drive unit for generating a rotating-oscillating motion of the reactor, and the use of the device for cultivating cells and/or microorganisms.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der Erfindung ist ein als Einwegelement ausgeführter Reaktor, ein Container zur Aufnahme des Reaktors, eine Vorrichtung umfassend einen Reaktor und eine Antriebseinheit zur Erzeugung einer rotatorisch-oszillierenden Bewegung des Reaktors, sowie die Verwendung der Vorrichtung zur Kultivierung von Zellen und/oder Mikroorganismen.



- (84) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI,

SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

## VORRICHTUNG ZUR KULTIVIERUNG VON ZELLEN UND/ODER MIKROORGANISMEN

Gegenstand der Erfindung ist ein vorzugsweise als Einwegelement ausgeführter Reaktor, ein Container zur Aufnahme des Reaktors, eine Vorrichtung umfassend einen Reaktor und eine Antriebs-  
einheit zur Erzeugung einer rotatorisch-oszillierenden Bewegung des Reaktors, sowie die Verwen-  
5 dung der Vorrichtung zur Kultivierung von Zellen und/oder Mikroorganismen.

Bei der stark regulierten pharmazeutischen Produktion entfällt ein großer zeitlicher, technischer und personeller Aufwand auf die Bereitstellung gereinigter und sterilisierter Bioreaktoren. Um Kreuz-  
kontaminationen bei einem Produktwechsel in einer Multi-Purpose-Anlage oder zwischen zwei Pro-  
duktchargen sicher zu vermeiden, wird außer der Reinigung eine sehr aufwändige Reinigungsvalidie-  
10 rung benötigt, welche bei einer Prozessadaption ggf. wiederholt werden muss.

Dies gilt sowohl für das Upstream-Processing USP, d.h. die Herstellung biologischer Produkte in Fermentern als auch für das Downstream-Processing DSP, d.h. die Aufreinigung der Fermentations-  
produkte.

Im USP und DSP kommen dabei häufig Kessel als Rühr- und Reaktionssysteme zum Einsatz. Gerade  
15 bei der Fermentation ist eine keimfreie Umgebung für eine erfolgreiche Kultivierung essentiell. Zur Sterilisation von Batch- oder Fed-Batch-Fermentern kommt in der Regel die SIP-Technik zum Einsatz (SIP = sterilizable-in-place). Um bei kontinuierlicher Prozessführung eine ausreichende Lang-  
zeitsterilität zu gewährleisten wird auch die Autoklavier-Technik genutzt, die allerdings einen um-  
ständlichen Transport der Reaktoren zum Autoklaven erfordert und nur in vergleichsweise kleinen  
20 Reaktormaßstäben anwendbar ist. Die Gefahr der Kontamination während der Fermentation ist besonders kritisch bei der Probenahme und an bewegten Rührerwellen. Letztere sind in der Regel mit aufwändigen Dichtungssystemen (z.B.: Gleitringdichtungen) ausgestattet. Technologien, die ohne solche Durchdringungen der Fermentationshülle auskommen, werden wegen ihrer größeren  
Prozessrobustheit bevorzugt.

25 Der durch die Bereitstellungsprozeduren bedingte Nutzungsausfall der Reaktoren kann insbesondere bei kurzen Nutzungsperioden und häufigem Produktwechsel in der Größenordnung der Reaktorver-  
fügbarkeit liegen. Betroffen sind im USP der biotechnologischen Produktion z.B. die Prozessschritte der Medienherstellung und Fermentation und im DSP das Solubilisieren, Einfrieren, Auftauen, pH-  
Adjustieren, Fällen, Kristallisieren, das Umpuffern und die Virusaktivierung.

30 Um der Forderung an ein schnelles und flexibles Neubeschicken der Produktionsanlage unter Wah-  
rung maximaler Sauberkeit und Sterilität gerecht zu werden, erfreuen sich auf dem Markt Konzepte  
für Einwegreaktoren eines ständig wachsenden Interesses.

In WO2007/121958A1 ist ein solcher Einwegreaktor für die Kultivierung von Zellen und Mikroorganismen beschrieben. Er besteht in einer bevorzugten Ausführungsform aus einem stabilen, vorzugsweise mehrlagigen Polymerwerkstoff. Der verformbare Einwegreaktor wird von einem Behälter aufgenommen, der ihn stützt. Dabei wird er bevorzugt von oben in den Behälter eingeführt. Der 5 Behälter ist mit einer Antriebseinheit verbunden. Durch die Antriebseinheit wird der Behälter inklusive des Einwegreaktors in eine rotatorisch-oszillierende Bewegung um eine ortsfeste, vorzugsweise vertikale Achse des Behälters versetzt. Durch eine eckige Ausführungsform des Einwegreaktors und/oder Einbauten im Einwegreaktor kann bei der oszillatorisch rotierenden Bewegung ein hoher Leistungseintrag in den Reaktorinhalt erreicht werden, so dass der Einwegreaktor 10 als oberflächenbegaster Fermenter zur Kultivierung von Zellen und Mikroorganismen eingesetzt werden kann.

Der in WO2007/121958A1 beschriebene Einwegreaktor weist einen flachen Boden oder einen nach außen gewölbten pyramidalen Boden mit zentralem Ablauf auf. Durch den nach außen gewölbten pyramidalen Boden mit zentralem Ablauf soll erreicht werden, dass nach Öffnung eines 15 Ventils im Ablauf eine vollständige Entnahme des Reaktorinhalts über eine Schlauchleitung möglich ist.

Nachteilig an dem in WO2007/121958A1 beschriebenen System ist, dass bei zunehmender Größe des Einwegreaktors Probleme auftreten, die bei einem Reaktorvolumen von 10 L bis 100 L eine untergeordnete Rolle spielen.

20 Ein flacher Boden hat beispielsweise den Nachteil, dass der Einwegreaktor nicht ohne Weiteres vollständig entleert werden kann: bei einem Ablauf oberhalb der Bodenkante verbleibt ein Teil des Reaktorinhalts im Reaktor. Bei einem großvolumigen Reaktor können dies beträchtliche Mengen an Produkt sein. Der nach außen gewölbte Boden mit zentralem Ablauf bietet hier den Vorteil, dass der Reaktor nahezu vollständig entleert werden kann.

25 Allerdings wird es mit zunehmender Größe des Einwegreaktors zunehmend schwieriger, diesen von oben in einen Behälter einzuführen. Weiterhin wird es zunehmend schwieriger, eine Schlauchleitung von außen an den zentralen Ablauf des pyramidal nach außen gewölbten Bodens des Einwegreaktors anzubringen. Darüber hinaus stellt eine nach unten geführte Schlauchleitung ein Sicherheitsrisiko dar: bei einer undichten Verbindung oder einem Platzen der Schlauchleitung läuft der gesamte Reaktorinhalt ungehindert aus.

Mit zunehmender Größe des Reaktors sinkt zudem die Mischwirkung der rotatorisch-oszillierenden Bewegung in der Nähe der Rotationsachse. Es besteht die Gefahr, dass bei der Kultivierung von Zel-

len und/oder Mikroorganismen die in der Nähe der Rotationsachse befindlichen Kulturen keine ausreichende Nährstoffversorgung erhalten.

Durch das mit zunehmender Reaktorgröße abnehmende Oberflächen/Volumen-Verhältnis besteht insbesondere bei größeren Reaktoren die Gefahr einer unzureichenden Versorgung von Zellen 5 und/oder Mikroorganismen mit Gasen, wenn diese ausschließlich durch Oberflächenbegasung in den Reaktor eingebracht werden.

Es stellt sich ausgehend vom Stand der Technik die Aufgabe, ein System zur Durchführung von Prozessen mit hohen Anforderungen an Reinheit und Sterilität bereitzustellen, das den zeitlichen, technischen und personellen Aufwand auf die Bereitstellung gereinigter und sterilisierter Komponenten 10 reduziert. Das System soll insbesondere auch für Prozessvolumina von 100 L bis 200 L und größer verwendbar sein. Es soll den hohen Anforderungen der pharmazeutischen Industrie gerecht werden, einfach und intuitiv zu handhaben und kostengünstig sein. Es soll Sicherheitsrisiken durch das Aus- treten von Stoffen aus dem Prozessraum auf ein Minimum reduzieren. Es soll eine ausreichende Durchmischung des Prozessinhalts ermöglichen. Es soll für die Kultivierung von Mikroorganismen 15 und Zellkulturen geeignet sein und hierbei für eine ausreichende Ver- und Entsorgung des Kulturm- diums mit insbesondere gasförmigen Stoffen sorgen.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die in den unabhängigen Ansprüchen aufgeführten Ge- genstände gelöst. Bevorzugte Ausführungsformen finden sich in den abhängigen Ansprüchen.

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Reaktor umfassend Wände, die einen Innen- 20 raum einschließen, und Durchführungen und/oder Anschlüsse in den Wänden, die eine Verbindung des Innenraums mit der äußeren Umgebung gestatten, dadurch gekennzeichnet, dass der Reaktor in mit Flüssigkeit gefülltem Zustand einen parallel zur Flüssigkeitsoberfläche eckigen Querschnitt und einen in den Innenraum gewölbten oder wölbaren Boden aufweist.

Der erfindungsgemäße Reaktor stellt einen nach außen abdichtbaren Raum für die Durchführung 25 von chemischen, biologischen, biochemischen und/oder physikalischen Prozessen dar. Insbesonde- re dient der Reaktor der Bereitstellung eines Raumes zur Kultivierung von Zellen und/oder Mikro- organismen.

Der Reaktor ist vorzugsweise als Einwegelement ausgeführt, d.h. es ist vorzugsweise vorgesehen, 30 den Reaktor nach der Verwendung nicht zu reinigen sondern zu entsorgen. Daher umfasst der Reak- tor nur die wesentlichen Elemente, die zur Bereitstellung eines sterilen Reaktionsraumes notwendig sind: Wände, die einen Raum einschließen und diesen nach außen abdichten, und Durchführungen in den Wänden, um den Reaktionsraum mit der Außenwelt in kontrollierter Weise verbinden zu können.

Alle übrigen Elemente, die zum Betrieb eines Reaktors, insbesondere zur Kultivierung von Zellen und/oder Mikroorganismen benötigt werden, werden durch eine Peripherie bereitgestellt, die wieder-verwendbar ist. Diese Peripherie, die einen Container zur Aufnahme des Reaktors und eine Antriebs-einheit zur rotatorisch-oszillierenden Bewegung des Reaktors umfasst, ist weiter unten näher be-  
5 schrieben.

Der Reaktor, der im Stand der Technik üblicherweise eine zusammenhängende Einheit darstellt, wird also im vorliegenden Fall vorzugsweise in separate Teile aufgeteilt, die ihren Funktionen gemäß ges-taltet sind. Der Reaktor und der Container sind als separate Teile eines Gesamtsystems dabei so auf-einander angepasst, dass der Reaktor in den Container eingebracht werden kann und von diesem im  
10 flüssigkeitsgefüllten Zustand gestützt wird. Der Reaktor kann als innere Haut des Containers aufge-fasst werden, die erneuerbar ist, um für einen Prozesswechsel eine ungebrauchte, sterile Reak-tions-zelle zu gewährleisten.

Der erfindungsgemäße Reaktor ist so ausgeführt, dass er kostengünstig hergestellt werden kann. Vor-zugsweise ist der Reaktor ein verformbarer, hohler Körper, dessen Wände flexibel, d.h. biegsam  
15 sind, und dessen Form sich zumindest im ungefüllten Zustand des Reaktors durch eine äußere Kraft verändern lässt. Die Wände bestehen vorzugsweise aus einem stabilen, ein- oder mehrlagigen Polymerwerkstoff. Durch die Verformbarkeit ist es beispielsweise möglich, den Reaktor zu falten und somit in eine platzsparende Form für Transport und Lagerung zu bringen.

Die Verformbarkeit ergibt sich bei einem vorzugsweise als Einwegelement ausgeführten Reaktor  
20 auch aus der Forderung nach geringen Material- und Herstellungskosten für den Reaktor. Da der Reaktor im wesentlichen nur einen sterilen Raum bereitstellen soll, müssen die Wände beispielsweise nicht selbsttragend sein. Stattdessen wird der Reaktor als verformbarer Körper ausgeführt, der zur Verwendung in einen Container eingebracht wird, der den Reaktor stützt. Somit können die Wand-stärken des Reaktors auf ein Minimum reduziert wird, das den Stabilitätskriterien für einen gestützten  
25 Reaktor gerecht wird. Üblichweise liegen die Wandstärken damit in einem Bereich, in dem die Wän-de verformbar sind.

Überdies kann sich ein verformbarer Reaktor mit flexiblen Wänden an die Bereiche eines Containers, die den Reaktor bei dessen Verwendung stützen sollen, anschmiegen, was z.B. vorteilhaft für das Ausgleichen von Fertigungstoleranzen sein kann.  
30 Die Wände des erfindungsgemäßen Reaktors (und damit vorzugsweise auch die zur Aufnahme des Reaktors dienenden Bereiche des Containers) sind so angeordnet, dass bei einer rotatorisch-oszillierenden Bewegung des Reaktors um eine ortsfeste Achse ein Leistungseintrag in den flüssigen Inhalt des Reaktors erfolgt.

Wäre der Reaktor als ein Kreiszylinder ausgeführt und würde der mit Flüssigkeit gefüllte Reaktor eine rotatorisch-oszillierende Bewegung um die Zylinderlängsachse vollführen, so würde sich die träge Flüssigkeit im Inneren des Reaktors kaum mit dem Reaktor mitbewegen. Lediglich die wandnahen Schicht würden durch die Adhäsionsskräfte zu einer Mitrotation gezwungen werden. Daher weist 5 der erfindungsgemäße Reaktor im flüssigkeitsgefüllten Zustand einen eckigen Querschnitt parallel zur Flüssigkeitsoberfläche auf. Die eckige Ausführungsform sorgt für einen Leistungseintrag in die Flüssigkeit und prägt dem Reaktorinhalt die Bewegung des Reaktors auf. Die Bewegung des Reaktors erfolgt oszillierend, d.h. die Drehrichtung wird periodisch gewechselt. Aufgrund der Trägheit und des fluiden Zustands des Reaktorinhalts hinkt die Bewegung des Reaktorinhalts der Bewegung des Reaktors nach. Hierdurch wird eine Mischwirkung erzielt. Insbesondere ist es hierdurch möglich, Gas 10 oberhalb der Flüssigkeit in die Flüssigkeit einzutragen. Dies ist beispielhaft auf Seite 25 und in Figur 5c der Offenlegung WO2007/121958A1 dargelegt.

Der Querschnitt parallel zur Flüssigkeitsoberfläche des gefüllten Reaktors weist vorzugsweise die Form eines n-Ecks mit n im Bereich von 3 bis 12 auf, bevorzugt im Bereich von 4 bis 8, ganz besonders bevorzugt im Bereich 4 bis 6, am meisten bevorzugt ist n gleich 4. 15

Vorzugsweise sind die Seitenwände des erfindungsgemäßen Reaktors zumindest teilweise als ebene Flächen ausgebildet, die nicht parallel zur Flüssigkeitsoberfläche verlaufen und in einem Winkel von 45° bis 120° aufeinandertreffen.

Es ist zum Beispiel denkbar, dass die Seitenwände des Reaktors einen Polyeder bilden.

20 Der erfindungsgemäße Reaktor weist ferner einen in den Innenraum des Reaktors gestülpten oder im Falle eines verformbaren Reaktors einen nach innen stulpbaren Boden auf. Der Boden kann zum Beispiel die Form eines nach innen gerichteten Tetraeders, einer nach innen gerichteten Pyramide, die Form eines Paraboloids oder eine Glockenform aufweisen. Weitere Formen sind denkbar.

25 Der Boden weist vorzugsweise nach innen gerichtete Kanten auf, die bei einer rotatorisch-oszillierenden Bewegung einen Leistungseintrag in das im Reaktor befindliche Fluid bewirken. Besonders bevorzugt ist der Boden pyramidal ausgeführt.

Der in den Innenraum gestülpte oder stulpbare Bereich wird im Folgenden auch als Wölbung bezeichnet.

30 Die Höhe  $h$  der Wölbung liegt im Bereich des 0,01-fachen bis 1-fachen des kreisäquivalenten Durchmessers  $d$  des Bodenquerschnitts. Ist der Bodenquerschnitt beispielsweise quadratisch mit einer Seitenlänge  $a$ , wie dies bei einem pyramidal gewölbten Boden der Fall sein kann, so beträgt die Querschnittsfläche  $A=a^2$ . Der kreisäquivalente Durchmesser  $d$  beträgt dann nach Formel 1:

$$d = \sqrt{\frac{4A}{\pi}} \quad (1)$$

Bevorzugt liegt die Höhe  $h$  der Wölbung zum kreisäquivalenten Durchmesser  $d$  im Bereich von 3% bis 100%, besonders bevorzugt im Bereich von 5% bis 30% und ganz besonders bevorzugt im Bereich von 10% bis 20%.

5    Überraschend wurde gefunden, dass ein nach innen gewölbter/gestülppter Boden, insbesondere wenn er polyederförmig (z.B. pyramidal) ausgeführt ist und damit über in das Reaktorinnere gerichtete Kanten verfügt, die Mischwirkung des rotatorisch-oszillierenden Reaktors gegenüber einem flach ausgeführten oder nach außen gestülpten Boden erheblich verbessert. Dies ist auf einen durch die nach innen gerichteten Kanten erhöhten Leistungseintrag bei der rotatorisch-  
10   oszillierenden Bewegung zurückzuführen. Weiterhin bewirkt eine Bodenform mit nach innen gerichteten Kanten eine Re-Suspendierung von Partikeln, die im Reaktorinnern zu Boden sinken. Durch die oszillatorische Bewegung entstehen an den Kanten Wirbel, die Partikel wieder zurück in den oberen Bereich des Reaktors fördern.

15   Ferner reduziert die Innenwölbung das Restvolumen bei einer Entnahme des Reaktorinhalts über seitliche Anschlüsse oberhalb der Bodenkante des Reaktors. Auf diese Weise lassen sich in den Boden hineinreichende Drainage-Anschlüsse und die hiermit verbundenen Probleme und Risiken vermeiden.

Der erfindungsgemäße Reaktor verfügt über Durchführungen und/oder Anschlüsse, um beispielsweise Stoffe ab- und/oder zuführen und/oder Messungen am Reaktorinhalt durchführen zu können.  
20   Da der Reaktor eine rotatorisch-oszillierende Bewegung um eine ortsfeste Achse vollführen soll, ist man geneigt, Durchführungen und/oder Anschlüsse in die Nähe der Rotationsachse zu bringen, um beispielsweise Schlauchlängen für die Zu- und/oder Abfuhr von Stoffen möglichst kurz zu halten. Schläuche können in dem Fall einfach entlang der Rotationsachse vom Reaktor weggeführt werden und verheddern sich nicht so schnell. Auch in der Offenlegung WO2007/121958A1 werden Schläuche vorzugsweise im Kopfbereich des Reaktors nahe der Rotationsachse angebracht.  
25

Es hat sich jedoch gezeigt, dass Anschlüsse im Kopfbereich nachteilig sind, insbesondere wenn es sich um Schlauchenden handelt, die von oben in den Reaktorinhalt hineinragen sollen (dip tubes), da diese aufgrund der rotatorisch-oszillierenden Bewegung keine reproduzierbare Position im Reaktor einnehmen, sondern vielmehr hin- und herschlenken. Solche Schlauchenden müssen schon  
30   bei der Herstellung des Reaktors in das Reaktorinnere eingebracht werden, was zu erhöhten Herstellkosten führt. Die Schlauchenden können bei der Herstellung des Reaktors, beim Transport, bei

der Inbetriebnahme und während des Betriebs leicht verheddern. Sie sind von außen nicht oder nur sehr schwer entwirrbar, da das Reaktorinnere, insbesondere während des Betriebs, von außen nicht zugänglich ist.

5 Daher weist der erfindungsgemäße Reaktor vorzugsweise Durchführungen und/oder Anschlüsse im Seitenbereich auf.

Eine Durchführung zum Ablassen des Reaktorinhalts ist vorzugsweise nahe der Bodenkante angebracht.

Über die ebenfalls seitlich angebrachten Anschlüsse kann beispielsweise der pH-Wert und/oder die Sauerstoffkonzentration im Reaktor gemessen werden. Besonders geeignet sind Messsysteme, die 10 berührungslos arbeiten, wie Fluoreszenzsensoren, die optisch abgefragt werden können (siehe hierzu auch WO2007/121958A1, in der solche Sensoren näher beschrieben sind).

Der erfindungsgemäße Reaktor ist vorzugsweise aus einem ein- oder mehrlagigen durchsichtigen Polymermaterial ausgeführt, dass Einblick in den Reaktor während des Betriebs ermöglicht.

Polymermaterial ist ein vergleichsweise kostengünstiges Material, das sich auch vergleichsweise kostengünstig verarbeiten lässt. Die Entsorgung des gebrauchten Reaktors und die Verwendung eines neuen Einwegreaktors ist damit wirtschaftlicher als die Reinigung von gebrauchten Reaktoren, insbesondere da bei der Verwendung eines neuen Einwegreaktors eine aufwändige Reinigungsvalidierung entfällt. Der erfindungsgemäße Reaktor ist vorzugsweise steril verpackt.

Als Materialien für den erfindungsgemäßen Reaktor eignen sich insbesondere die in der Patentschrift 20 US6,186,932B1 in den Spalten 2 und 3 für die dort genannten Transportbeutel (*sachets*) verwendeten Materialien und Materialkombinationen. Auch die dort aufgeführten Wandstärken lassen sich auf erfindungsgemäße Reaktoren übertragen.

In einer bevorzugten Ausführungsform bestehen die Wände des erfindungsgemäßen Reaktors aus einem Folienverbund umfassend eine Schicht aus Polypropylen und eine Schicht aus Polyethylen.

25 Die Polyethylenschicht befindet sich vorzugsweise auf der Reaktorinnenseite, während sich die Polypropylenschicht vorzugsweise auf der Rektoraußenseite befindet.

Der erfindungsgemäße Reaktor aus Polymerfolien kann beispielsweise nach dem in US6,186,932B1 beschriebenen Verfahren hergestellt werden, wobei die Schweißnähte so angepasst werden müssen, dass ein nach innen stulpbarer Boden entsteht. Ein Ausführungsbeispiel zur Herstellung einer bevorzugten Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Reaktors ist weiter unten beschrieben.

Der erfindungsgemäße Reaktor weist ein Verhältnis von Höhe zur maximalen Breite im Bereich von 0,2 bis 3, bevorzugt 0,5 bis 2, besonders bevorzugt 0,7 bis 1,5 auf.

Das Reaktorvolumen kann beispielsweise Werte von 10 L bis 300 L annehmen.

Zur bestimmungsgemäßen Verwendung wird der Reaktor vorzugsweise in einen Container eingebracht, der die flexiblen Wände des Reaktors stützt, wenn der Reaktor gefüllt ist. Daher sind die Formen von Container und Reaktor vorzugsweise aufeinander abgestimmt.

Der Container zur Aufnahme eines erfindungsgemäßen Reaktors ist ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Der erfindungsgemäße Container umfasst mindestens

- 10            - einen Innenraum zur Aufnahme eines Reaktors,
- eine Öffnung zur frontalen Einführung eines Reaktors in den Container, wobei die Öffnung schließbar und im geschlossenen Zustand flüssigkeitsdicht ausgeführt ist,
- einen nach innen in den Innenraum des Containers gewölbten Boden, und
- einen Seitenkanal, über den Schläuche und/oder Kanäle und/oder Messsonden an  
15            den Reaktor herangeführt werden können.

Unter Container wird ein Behälter verstanden, der einen Innenraum einschließt und im geschlossenen Zustand den Innenraum durch Wände von der Außenwelt abgrenzt. Der erfindungsgemäße Container ist bevorzugt flüssigkeitsdicht ausgeführt, d.h. er kann gegenüber der Außenwelt so abgedichtet werden, dass keine Flüssigkeit ungewollt aus dem Inneren des Containers in die Außenwelt gelangt.

Der Container kann zylinderförmig, z.B. in Form einer Säule, oder als Quader ausgeführt sein. Der Container ist bevorzugt quaderförmig ausgeführt. Breite und Tiefe des Containers sind bezogen auf den Innenraum ohne Seitenkanal besonders bevorzugt etwa gleich groß, d.h. sie weichen maximal um 200% voneinander ab. Das Verhältnis von Höhe zur maximalen Breite beträgt 0,2 bis 3, bevorzugt 0,5 bis 2 und besonders bevorzugt 0,7 bis 1,5. Die zum Teil vergleichsweise kleinen Verhältnisse von Höhe zu Breite erlauben die Unterbringung großer Volumina in niedrigen Räumen, z.B. in Laboratorien, und verbessern den Stofftransport bei Oberflächenbegasung infolge der vergleichsweise hohen spezifischen Oberfläche der Flüssigkeit pro Reaktorvolumen.

In den Innenraum des Containers kann ein erfindungsgemäßer Reaktor eingebracht werden. Der vorzugsweise verformbare Reaktor stützt sich an den Innenwänden des Containers ab. Der Container verfügt über einen nach innen gewölbten Boden. Die Bodenformen des Containers und des Reaktors sind aufeinander abgestimmt.

- 5 Die Innenwölbung hat neben der verbesserten Mischwirkung und dem geringeren Totvolumen beim Ablassen des Reaktorinhalt zusätzlich den Vorteil, dass sie die Stabilität des Containers erhöht. Dadurch können die Containerwandstärken reduziert und eine Gewichts- und damit Kosten einsparung erreicht werden.

Die Deckelplatte des Containers kann je nach Anforderungen an den Druck im Kopfraum so ausführt sein, dass Kräfte vom Reaktor auf den Container übertragen werden können. In diesem Fall ist für einen weitestgehenden Kraftschluss zwischen Reaktor und Container Sorge zu tragen.

Der Container verfügt über mindestens eine an einer Seite des Containers angebrachte Öffnung, über die der Reaktor vorzugsweise frontal in den Container eingebracht werden kann. Im Unterschied zu dem in WO2007/121958A1 beschriebenen System wird der Reaktor vorzugsweise nicht von oben sondern frontal in den Container einbracht. Bei Reaktoren mit Volumina von 100 L bis 200 L und größer erreicht der Container eine solche Höhe, dass ein Einbringen des Reaktors von oben zum einen eine entsprechende Raumhöhe und zum anderen Hilfsmittel zum Erreichen einer oberen Containeröffnung (Leiter, Kran) erforderlich. Eine frontal gerichtete Öffnung ist aufgrund der einfacheren Handhabung vorteilhaft.

- 20 Die Öffnung ist schließbar ausgeführt, d.h. es ist eine Tür oder dergleichen vorhanden, um den Container vorzugsweise flüssigkeitsdicht schließen zu können.

Der Container verfügt weiterhin über einen Seitenkanal, über den Schläuche und andere Verbindungen wie beispielsweise Sensoren bzw. Sensorleitungen an den Reaktor herangeführt werden können. Der Kanal ist nach außen abgedichtet, so dass im Falle einer Leckage keine Medien, insbesondere keine biologischen Medien mit gentechnisch veränderten Organismen, aus dem Container entweichen können.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird der Kanal durch zwei beabstandete, vorzugsweise transparente Wände gebildet, die bis in den Bodenbereich des Einwegreaktors verlaufen. Die innere zum Reaktor gerichtete Wand dient der Stützung des Reaktors. Die äußere Wand dient der Abdichtung des Containers nach außen. Beide Wände lassen sich zur frontalen Einführung des Reaktors in den Container entfernen. Die Schlauchleitungen und anderen Verbindungen werden durch den Kanal nach oben und oberhalb des Reaktors zur Drehachse des Containers geführt und über

die Vertikalachse aus der Anlage herausgeführt. Ein vollständiges Auslaufen des Reaktors infolge einer Leckage in einer Verbindung wird somit sicher vermieden. Eine zusätzliche Absicherung der Leitungen gegen die Umgebung ist somit nicht erforderlich.

Der Container verfügt vorzugsweise über Mittel zur Temperierung des Containers und des in dem  
5 Container befindlichen Reaktors. Vorzugsweise sind Heiz- und/oder Kühlelemente in oder an Wände des Containers ein-/angebracht, die eine Temperierung ermöglichen.

Der Reaktor oder der Container sind im Betrieb drehbar um eine vertikale Achse gelagert und mit einer Antriebseinheit verbunden. Durch die Antriebseinheit kann der Reaktor um die ortsfeste, vertikale Achse rotatorisch-oszillierend in Bewegung versetzt werden, so dass eine direkte Kopplung der Antriebseinheit mit dem Reaktor selbst nicht erforderlich ist. Durch die Zwangskopplung kann auch die Freisetzung von elektromagnetischen Strahlen, die z.B. Störungen von Sensoren  
10 verursachen können, drastisch reduziert werden.

Vorzugsweise wird für die Realisierung der oszillatorischen Reaktorbewegung ein Pendelgetriebe verwendet, das über ein geeignetes Kopplungsmittel (z.B. über einen Zahnriemen) mit dem Reaktor oder dem Container verbunden ist. Vorzugsweise erfolgt die Kopplung von Pendelgetriebe und Reaktor/Container unterhalb des Reaktor-/Containerbodens. Eine solche Anordnung besitzt die Vorteile sehr geräuscharm zu sein und einen niedrigen Schwerpunkt zu ermöglichen. Letzteres ist insbesondere bei großen Apparatevolumina und begrenzter Gebäudehöhe ( z.B. bei Aufstellung in Laboratorien) relevant.  
15

20 Der Container kann beispielsweise von oben mit Hilfe eines Krans in eine Halterung oder ein Axiallager eingesetzt werden, so dass für verschiedene Container-Typen dieselbe Antriebseinheit und/oder dieselbe Messtechnik verwendet werden kann.

Vorzugsweise wird der Reaktor derart mit der Antriebseinheit zwangsgekoppelt, dass das Beschleunigen und Abbremsen der Reaktorrotation mit einer im Wesentlichen konstanten Winkelbeschleunigung bzw. -verzögerung erfolgt. Dadurch werden in jeder Phase der rotatorisch-oszillierenden Reaktorbewegung momentane Spitzenwerte der hydrodynamischen Scherkräfte auf suspendierte Partikel (z.B. tierische Zellen) vergleichsweise geringer gehalten als bei anderen Bewegungsformen des Reaktors. Weiche Übergänge zwischen Beschleunigen und Abbremsen bis zum Extremfall eines sinusförmigen Beschleunigungs- und Verzögerungsverlaufes sind dabei  
25 durchaus erwünscht, um die Betriebsdauer der Antriebselemente zu erhöhen. Durch die permanente Wirkung einer Beschleunigung oder Verzögerung ändert sich die Drehgeschwindigkeit des Reaktors in jeder Bewegungsphase der rotatorischen Oszillation mit der Zeit. Zwischengeschaltete Steuermodule sind bei dieser einfachen Reaktorbewegung nicht erforderlich.  
30

Der erfindungsgemäße Container verfügt wie bereits ausgeführt über einen nach innen in den Innenraum des Containers gewölbten und an den erfindungsgemäßen Reaktor angepassten Boden. Der Boden kann dementsprechend wie beim Reaktor kegelförmig, kugelsegmentartig, glockenförmig, parabolisch oder polyederförmig ausgeführt sein. Bevorzugt weist der Boden nach innen in das 5 Containerinnere gerichtete Kanten auf. Besonders bevorzugt ist der Boden pyramidal ausgeführt.

Die Höhe  $h$  der Wölbung des Containerbodens liegt im Bereich des 0,01-fachen bis 1-fachen des kreisäquivalenten Durchmessers  $d$  des Bodenquerschnitts. Ist der Bodenquerschnitt beispielsweise quadratisch mit einer Seitenlänge  $a$ , wie dies bei einem pyramidal gewölbten Boden der Fall sein kann, so beträgt die Querschnittsfläche  $A=a^2$ . Der kreisäquivalente Durchmesser  $d$  beträgt dann 10 nach Formel 1:

$$d = \sqrt{\frac{4A}{\pi}} \quad (1)$$

Bevorzugt liegt die Höhe  $h$  der Wölbung zum kreisäquivalenten Durchmesser  $d$  im Bereich von 3% bis 100%, besonders bevorzugt im Bereich von 5% bis 30% und ganz besonders bevorzugt im Bereich von 10% bis 20%.

- 15 Durch den nach innen gewölbten Boden und die bevorzugt quaderförmige Ausführungsform des Containers können in Kombination mit der rotatorisch-oszillierenden Bewegung Verteilungsprozesse und/oder Mischreaktionen auf einfache Weise und mit gleicher Intensität wie in einem konventionellen Rührbehälter durchgeführt werden. Auf eine Wellendurchführung kann bei dem erfindungsgemäßen Konzept hingegen völlig verzichtet werden.
- 20 Die Innenwölbung verhindert damit einerseits die Sedimentation von Partikeln im bewegten Zustand durch einen zusätzlichen Leistungseintrag im Bodenbereich. Andererseits reduziert sie das Restvolumen bei einer Entnahme des Reaktorinhals über seitliche Anschlüsse oberhalb der Bodenkante des Reaktors. Auf diese Weise lassen sich in den Boden hineinreichende Drainage-Anschlüsse vermeiden.
- 25 Durch das Konzept des nach innen gewölbten Containerbodens lässt sich, wie bereits oben ange- sprochen, zudem die Stabilität des Containers erheblich vergrößern. Dadurch können die Wandstärken der Mantelflächen reduziert und eine Gewichts- und damit Kosteneinsparung erreicht werden. Ferner werden durch die Reduzierung der Wandstärken deren Trägheitskräfte und letztlich die Antriebsleistung für den Container erheblich reduziert.
- 30 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform befindet sich vorzugsweise im Bodenbereich der inneren Wand des Seitenkanals eine Anschlussplatte, die im Bereich der Anschlussleitungen eine

Halterung des Reaktors und ein Hindurchführen der Anschlussleitungen in den Seitenkanal ermöglicht.

In einer bevorzugten Ausführungsform besitzt diese Anschlussplatte Durchführungen für das Hindurchtreten der Anschlussleitungen. Sie wird bei der Montage mit dem Reaktor verbunden. In dieser Ausführungsform ist die Anschlussplatte vorzugsweise ebenfalls ein Einwegelement.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die Anschlussplatte seitlich geöffnet und wird zur Fixierung des verformbaren Reaktors im Container seitlich über die Anschlüsse des Reaktors geschoben. In diesem Fall kann die Anschlussplatte wiederverwendet werden und ist Teil des Containers.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Vorrichtung mindestens umfassend einen erfindungsgemäßen Reaktor und eine Antriebseinheit. Ist der Reaktor verformbar ausgeführt und benötigt daher einen Container zur Stützung der Reaktorwände, so umfasst die erfindungsgemäße Vorrichtung weiterhin einen erfindungsgemäßen Container.

Die Vorrichtung weist in einer bevorzugten Ausführungsform ein Gestell auf, das den im Betrieb oszillatorisch rotierenden Reaktor (Container) umgibt. In einer bevorzugten Ausführungsform weist das Gestell eine Tür auf, die bei Betrieb des Reaktors unter Verwendung eines kodierten, fälschungssicheren Schlüsselsystems verriegelt ist. Dieses wird bevorzugt unter Wahrung maximaler Sicherheitsanforderungen an den Arbeitsschutz ohne Stromzufuhr und damit ohne kostenaufwändige elektronische Sensorüberwachung in Gestell und Steuerung eingesetzt. Die Gestellmontage wird dadurch erheblich vereinfacht. Das Gestell weist eine Tür auf, die dem Bedienungspersonal nur bei gesicherterem Betriebsstillstand den Zutritt zum Reaktor gewährt. Die Tür und Antriebseinheit sind durch das Schließsystem derart abgesichert, dass eine Inbetriebnahme des Reaktors nur bei geschlossener Tür möglich ist. Bevorzugt wird dazu ein stromloses Sicherungssystem, dem Fachmann auch als Fortis-System bekannt, verwendet. Ein einziger verfügbarer, dedizierter Anlagenschlüssel dient dem Verschließen der Tür und der Steuerung der Antriebseinheit. Nur bei geschlossener Tür kann die Antriebseinheit gestartet werden. Beim Entfernen des Schlüssels aus der Steuereinheit der Antriebseinheit wird die Antriebseinheit abgeschaltet. Der Vorteil dieser kodierten Einschlüsselverriegelung liegt in einer mechanischen Eigensicherheit ohne elektronische Überwachung. Eine Kabelverlegung durch die Hohlrohre des Gestells ist nicht notwendig. Dadurch ergeben sich Vorteile bei Reinigung, Abdichtung, Montage und Kosten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung einer Vorrichtung umfassend einen Reaktor, ggf. einen Container und eine Antriebseinheit zur Kultivierung von Zellen und/oder Mikroorganismen.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird ein verformbarer erfindungsgemäßer Reaktor zunächst in einen auf den Reaktor abgestimmten erfindungsgemäßen Container eingebracht. Vorzugsweise wird der verformbare Reaktor mittels eines Gases expandiert und im halb gefüllten Zustand durch die Öffnung des Containers in den Container eingeführt. Nachdem der Reaktor positioniert und durch die 5 Öffnung arretiert wurde, erfolgt die Füllung mit Medium unter Verdrängung des Gases.

Vorzugsweise wird der Reaktor über die beschriebene Anschlussplatte mit Schlauchleitungen für z.B. Nährmittelversorgung, ggf. eine Gaszufuhr für die Blasenbegasung, die Drainage und weiteren Verbindungen z.B. für Temperatursensor, pH-Sensor und dergleichen verbunden. Die Gasabfuhr aus dem Kopfraum sowie die Gaszufuhr für die Oberflächenbegasung erfolgen bevorzugt am Kopf des Reaktors. 10

Im Einwegreaktor liegt ein Verhältnis von Flüssigkeitsspiegel zur Reaktorbreite von bevorzugt 0,2 bis 2 und besonders bevorzugt 0,5 bis 1 vor. Außerdem wird der Reaktor unter Wahrung seiner bevorzugten hydrodynamischen und prozesstechnischen Eigenschaften mit ausreichendem Kopfraum zwischen Reaktorkopf und Flüssigkeitsspiegel von mindestens 5% bis 50 % Flüssigkeitshöhe 15 bevorzugt mindestens 25% Flüssigkeitshöhe betrieben.

Die mit dem Reaktor oder Container verbundene Antriebseinheit sorgt durch eine rotatorisch- 20 oszillierende Bewegung für eine gute Durchmischung des Reaktorinhalts.

Es hat sich überraschend herausgestellt, dass eine vergleichsweise kleine Winkelamplitude für die rotatorisch-oszillierende Bewegung des Reaktors ausreicht, um eine gute Durchmischung und/oder 25 eine hinreichende Intensivierung von Transportprozessen zu erreichen. Insbesondere ist es kaum erforderlich, 3600°-Umdrehungen (das entspricht 10 Umdrehungen) des Reaktors zu realisieren, so dass konstruktiv aufwändige Lösungen für die Anbindung des oszillatorisch rotierenden Reaktors an die ruhende Umgebung (z.B. zur Zu- und Abfuhr von Medien und Gasen, von elektrischer Energie und von elektrischen Signalen) nicht erforderlich sind.

Bei der erfindungsgemäßen Verwendung wird der Reaktor mit einer Winkelamplitude  $\alpha$  im Bereich von  $2^\circ \leq |\alpha| \leq 3600^\circ$ , bevorzugt  $20^\circ \leq |\alpha| \leq 180^\circ$ , besonders bevorzugt  $45^\circ \leq |\alpha| \leq 90^\circ$  rotatorisch-oszillierend bewegt, wobei Abweichungen von  $\pm 5^\circ$  vorhanden sein können. Insbesondere gilt  $|\alpha| = 60^\circ$  als ganz besonders bevorzugt bei der Verwendung von besonders scherarmen oberflächenbegasten Bioreaktoren. In Summe überstreicht damit die oszillierende Bewegung einen Winkel von  $2 |\alpha|$ . 30

Versuche haben gezeigt, dass sich bei Erhöhung des Leistungseintrags Bewegungszustände in dem Reaktor einstellen können, bei denen Gasblasen in das Reaktormedium eingetragen werden. Für

Zellen und/oder Mikroorganismen, die durch eine Blasenbegasung nicht geschädigt werden, kann auf diese Weise eine sehr einfache Gasversorgung realisiert werden.

Es hat sich gezeigt, dass eine unerwünschte Schaumentwicklung zunächst wie erwartet mit zunehmender Reaktorbewegung ansteigt, um dann aber nach Durchschreiten einer maximalen Schaumhöhe wieder auf gut beherrschbare Schaumhöhen von wenigen Zentimetern abzufallen. Die Ursache für dieses sehr erstaunliche Phänomen dieser Schaumzerstörung besteht darin, dass bei diesen Bewegungszuständen der Flüssigkeit nicht nur das im Kopfraum befindliche Gas, sondern auch der Schaum selbst von der Oberfläche eingesogen wird. Der Schaum wird durch das Wieder-einsaugen unter die Flüssigkeitsoberfläche ohne Aufbringung von Scherkräften schonend, d.h. unter strikter Vermeidung des Gasblasenzerplatzens, wieder aufgelöst. Insbesondere kann sich eine Wellenströmung einstellen, durch die ein Teil des an der Oberfläche befindlichen Reaktorinhalts in das Innere des Reaktorinhalts gefördert wird. In diesem bevorzugten Reaktortyp kann somit eine Schaumbildung weitgehend unterdrückt werden und es kann gleichzeitig eine besonders schonende und effektive Oberflächenbegasung realisiert werden. Die Anwendung des oszillierenden Schaumzerstörers ist jedoch keineswegs auf oberflächenbegaste Reaktoren begrenzt, sondern lässt sich allgemein in blasenbegasten Reaktoren vorteilhaft zum Einsatz bringen.

Mit zunehmendem Reaktorvolumen wird es zunehmend schwieriger, über eine Oberflächenbegasung eine ausreichende Ver- und Entsorgung von Zellen und/oder Mikroorganismen mit/von gasförmigen Stoffen zu erreichen. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform erfolgt daher eine Begasung des Reaktors über einen oder mehrere seitlich im Bodenbereich angebrachte Gasverteiler. Erfolgt der Einfachheit halber eine punktförmige Gaszufuhr über einen einzigen Gasverteiler, so steigen Gasblasen infolge der rotatorisch-oszillierenden Bewegung des Reaktors und der äußeren Bewegung des Reaktors nachhinkenden Bewegung des Reaktormediums in Form von zickzackförmigen Linien auf. Durch die rotatorisch-oszillierende Bewegung wird also auch bei einer punktförmigen Einleitung eine Verteilung der Gasblasen entlang der Wand, in der der Gasverteiler angebracht ist, bewirkt. Gleichzeitig sorgt eine Zirkularströmung infolge des Dichteunterschieds zwischen dem Bereich des Reaktormediums, in dem Gasblasen aufsteigen, und dem von der Gasverteilerstelle entfernten Bereich für eine Umwälzung des Reaktorinhalts.

Die Mischwirkung der rotatorisch-oszillierenden Bewegung wird durch die eckige Form des Reaktors/Containers einerseits und den nach innen gewölbten Boden andererseits noch unterstützt.

Ein oder mehrere Gasverteiler werden bevorzugt über die Anschlussplatte im Bodenbereich in den Einwegreaktor eingebracht. Ein Gasverteiler kann für eine grobblasige Begasung als eine Öffnung mit einem Durchmesser von 0,5 mm bis 10 mm oder als kurzes perforiertes Schlauch- oder Rohrstück mit einem mittleren Porendurchmesser von 0,5 mm bis 1 mm ausgeführt sein. Bevorzugt

wird eine feinblasige Begasung z.B. mittels einer Sinterkerze mit Sinterkorngrößen von 0,2 µm bis 50 µm verwendet. Begasungseinrichtungen können als kurze Rohrstücke rechtwinklig zu Behälterwand oder als längere Rohrstücke parallel zur Behälterwand ausgeführt sein, wobei letztere an einer Stelle mit Gas versorgt und je nach Länge an einer weiteren Stelle gehaltert werden müssen.

- 5 Die Erfindung wird nachstehend anhand von Figuren näher erläutert, ohne sie jedoch auf die gezeigten Ausführungsformen zu beschränken.

Es zeigen:

- Fig. 1(a), (b) Perspektivische Darstellung des erfindungsgemäßen Containers
- 10 Fig. 2(a) Schematische Darstellung des erfindungsgemäßen Containers im Querschnitt von oben
- Fig. 2(b) Schematische Darstellung des erfindungsgemäßen Containers im Querschnitt durch die in Fig. 2(a) gezeigte Linie zwischen den Punkten A und B
- Fig. 3(a), (b) Perspektivische Darstellung des erfindungsgemäßen Containers mit einer Anschlussplatte
- 15 Fig. 4(a),(b) Verschiedene Ausführungsformen einer Anschlussplatte
- Fig. 5(a),(b) Schematische Darstellung der Gasblasenverteilung in einem rotatorisch oszillierenden Einwegreaktor
- Fig. 6 Perspektivische Darstellung einer begasten Kombination aus Container und Einwegreaktor
- 20 Fig. 7(a), (b) Perspektivische Darstellung einer Kombination aus Container und Antriebseinheit
- Fig. 8 Schematische Darstellung eines oberflächenbegasten Containers und Reaktors
- Fig. 9(a), (b) Schematische Darstellung erfindungsgemäßer Reaktoren
- 25 Fig. 10(a), (b), (c) Schematische Darstellung eines Verfahrens zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Reaktors

Figur 1 zeigt schematisch eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Containers 1 in einer perspektivische Darstellung von vorne (a) und schräg von oben (b). Der Container verfügt über einen pyramidal in den Innenraum 40 gewölbten Boden 20. Der Container weist einen Innenraum 40 zur Aufnahme eines Reaktors und einen Seitenkanal 30 zur Führung von Anschlussleitungen auf.

Figur 2(a) zeigt den Container 1 aus Figur 1 im Querschnitt von oben. Figur 2(b) zeigt den Container 1 im Querschnitt entlang der in Fig. 2(a) gezeigten gestrichelten Linie zwischen den Punkten A und B.

Figur 3(a) zeigt eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Containers 1 in einer perspektivischen Darstellung. Im Bodenbereich des Containers ist eine Anschlussplatte 50 angebracht. Der Bereich des Containers 1, der die Anschlussplatte 50 umfasst, ist in Figur 3(b) vergrößert dargestellt. Die Anschlussplatte 50 umfasst in der gezeigten Ausführungsform Anschlussstellen 52, die auf einer Seite mit einem Reaktor verbunden werden. Auf der anderen, dem Reaktor abgewandten Seite können z.B. Schlauchleitungen zur Medienversorgung angebracht werden. Ebenso kann die Anschlussplatte Anschlüsse für Sonden (z.B. pH-Sonde, Temperatursonde) aufweisen. In der gezeigten Ausführungsform sind Gasverteiler 55 in die Anschlussplatte integriert.

Figur 4 (a) und (b) zeigen verschiedene Ausführungsformen einer Anschlussplatte 50, die im Bodenbereich eines Container 1 angebracht sind. Die Anschlussplatte 50 in Figur 4(a) ist seitlich geöffnet und wird zur Fixierung des Reaktors im Container seitlich über die Anschlüsse 52 des Reaktors geschoben. Die Anschlussplatte kann wiederverwendet werden und ist Teil des Containers. Die Anschlussplatte 50 in Figur 4(b) verfügt über Durchführungen für das Hindurchführen der Anschlussleitungen. Sie wird bei der Montage mit dem Reaktor verbunden. In dieser Ausführungsform ist die Anschlussplatte selbst ebenfalls ein Einwegelement.

Figuren 5(a) und 5(b) zeigen in einer schematischen Darstellung die Begasung eines Reaktors über eine Anschlussplatte 50. In Figur 5(a) ist die Anschlussplatte auf den Betrachter gerichtet, in Figur 5(b) ist die Anschlussplatte 50 von der Seite gezeigt. Über einen Anschluss wird Gas 90 punktförmig in den Reaktor geführt. Hierfür wird vorzugsweise eine kurze Sinterkerze 95 verwendet, um eine feinblasige Begasung zu gewährleisten. Die rotatorisch-oszillierende Bewegung (angedeutet durch den Doppelpfeil) verhindert zur Erzeugung kleiner Gasblasen infolge des Anströmens der Begaser mit dem trügen Fluid die Blasenkoaleszenz an der Begaseroberfläche und bewirkt eine zickzackförmige Blasenaufgabe, d.h. die Gasblasen 80 steigen in Form einer Zickzack-Linie auf und werden somit über die gesamte Reaktorbreite verteilt. Die Begasung über die Reaktorwand führt zudem zu einer Zirkulationsströmung (dargestellt durch die gestrichelten Pfeile).

In Figur 6 ist die Begasung des Reaktors 100 in einem oszillierisch bewegten Container 1 in einer perspektivischen Darstellung gezeigt. In dieser Ausführungsform wird über ein Gas zwei Gasverteiler 55 in den Reaktor gegeben. Die oszillierisch rotierende Bewegung (dargestellt durch den Doppelpfeil) bewirkt eine Verteilung der Gasblasen 80. Die Zirkulationsströmung (dargestellt durch die dicken Pfeile), sorgt dafür, dass die Gasblasen auch in die Bereiche des Reaktors gelangen, die fern der Eintrittsstellen des Gases in den Reaktor liegen. Im Falle der Kultivierung von Zellen oder Mikroorganismen sorgt die Zirkulationsströmung dafür, dass die Zellen oder Mikroorganismen im Reaktor in der Schwebe gehalten werden. Durch den nach innen gewölbten Boden 20, der im vorliegenden Beispiel pyramidal ausgeführt ist, werden Wirbel erzeugt, die absinkende Zellen oder Mikroorganismen aufwirbeln und re-suspendieren.

Figur 6 zeigt auch eine bevorzugte Ausführungsform des Seitenkanals 30. Er verläuft zwischen den zwei beabstandeten, vorzugsweise transparent ausgeführten Wänden 34, 35 bis in den Bodenbereich des Reaktors. Die innere zum Reaktor gerichtete Wand 34 dient der Stützung des vorzugsweise verformbaren Reaktors. Die äußere Wand 35 dient der Abdichtung des Containers nach außen. Beide Wände lassen sich zur frontalen Einführung des Reaktors in den Container entfernen.

Figur 7 zeigt beispielhaft einen erfindungsgemäßen Container 1, der zusammen mit einer Antriebseinheit 2 auf einer gemeinsamen Bodenplatte 3 angebracht ist. Der Container 1 ist bezüglich einer vertikal stehenden Achse drehbar gelagert auf der Bodenplatte 3 angebracht. Die Antriebseinheit umfasst im vorliegenden Beispiel ein Pendelgetriebe, das über einen Zahnriemen mit dem Container verbunden ist und diesen in eine rotatorisch-oszillierende Bewegung versetzen kann.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist der rotierende Container von einem Gestell 210 umgeben, das den Zugriff des Bedienungspersonal im laufenden Betrieb bei ordnungsgemäßer Verwendung sicher verhindert. Das Gestell 210 weist mindestens eine Tür 205 auf, die dem Bedienungspersonal nur bei gesichertem Betriebsstillstand den Zutritt zu Container und Reaktor gewährt. Türen 205 und Antriebseinheit sind durch ein geeignetes Schließsystem derart abgesichert, dass eine Inbetriebnahme des Containers nur bei geschlossenen Türen 205 ermöglicht wird. Bevorzugt wird dazu ein stromloses Sicherungssystem, dem Fachmann auch als Fortis-System bekannt, verwendet. Ein einziger verfügbarer, dedizierter Anlagenschlüssel schaltet bei Entfernen aus dem Schaltgehäuse 201 die Stromzufuhr der Antriebseinheit ab, bevor dieser für das Schließen der ausschließlich im geschlossenen Zustand der Tür 205 zu betätigenden Schließvorrichtung 200 verwendet werden kann. Der Vorteil der kodierten Einschlüsselverriegelung liegt in einer mechanischen Eigensicherheit ohne elektronische Überwachung. Eine Kabelverlegung durch die Hohlrohre des Gestells ist nicht notwendig. Dadurch ergeben sich Vorteile bei Reinigung, Abdichtung, Montage und Kosten.

Figur 8 zeigt beispielhaft die Gaszufuhr in einen oberflächenbegasten Reaktor. Um eine Kurzschlussströmung zwischen Gaszufuhr 300 und Gasabfuhr 320 zu verhindern, wird der Gasstrom mittels eines oder mehrerer Gasverteiler in horizontale Richtung umgelenkt und durch entsprechende Öffnungen unter Inkaufnahme von Druckverlusten auf höhere Geschwindigkeiten beschleunigt. Bevorzugte Druckverluste liegen zwischen 1 mbar und 5000 mbar. Besonders bevorzugt liegen die Druckverluste zwischen 10 mbar und 500 mbar. Mittels der auf diese Weise erzeugten horizontalen Gasstrahlen 301 wird eine einfache, kostengünstige und effiziente Vermischung des gesamten Gases im Kopfraum 305 des Reaktors ermöglicht.

Figur 9 zeigt schematisch zwei polyederförmige Ausführungsbeispiele eines erfindungsgemäßen Reaktors 100. Der Reaktor umfasst einen Raum, der durch vorzugsweise flexibel ausgeführte (verformbare) Wände begrenzt wird. Der Boden 20 ragt in das Innere des Raumes hinein. Fig. 9 (a) zeigt einen pyramidal nach innen gestülpften/gewölbten Boden, der spitz zuläuft. In Fig. 9 (b) ist der obere Bereich der Pyramide als Kante ausgeführt.

In den Wänden sind Durchführungen und/oder Abschlüssen 60 angebracht, um eine Verbindung zwischen dem Innenraum des Reaktors und der Außenwelt zu schaffen.

Figur 10 zeigt schematisch, wie ein erfindungsgemäßer Reaktor aus Polymerfolien analog zu der in US6,186,932B1 beschriebenen Weise hergestellt werden kann. In dem Beispiel wird der Reaktor aus vier Folienteilen (401, 402, 403, 404) zusammengefügt. Dazu werden die Folien in der in Fig. 5(a) gezeigten Weise zusammengelegt: das Folienteil 401 liegt zuunterst, das Folienteil 402 liegt zuoberst. Die Folienteile 403 und 404 werden in gefalteter Form zwischen die Folienteile 401 und 402 gelegt. Die Folienteile werden an den Rändern ringsherum zusammengeschweißt (angedeutet durch die Pfeile), so dass ein geschlossener Beutel entsteht. Fig. 5(b) zeigt die Folienanordnung auf Fig. 5(a) von oben. Es sind Schweißnähte 405 rings um die Folienanordnung zu erkennen. Zusätzlich weist der Folienverbund Schweißnähte 406 auf, die über die Ecken verlaufen. Durch die Größen der Winkel  $\alpha$  und  $\beta$  werden die Boden- und die Kopfform des Reaktors, im Fall des Bodens insbesondere die Größe der Bodenwölbung, bestimmt.

Die Ecken der Folienanordnung aus Fig. 5(b) werden nach Erzeugung der Eck-Schweißnähte 406 abgeschnitten.

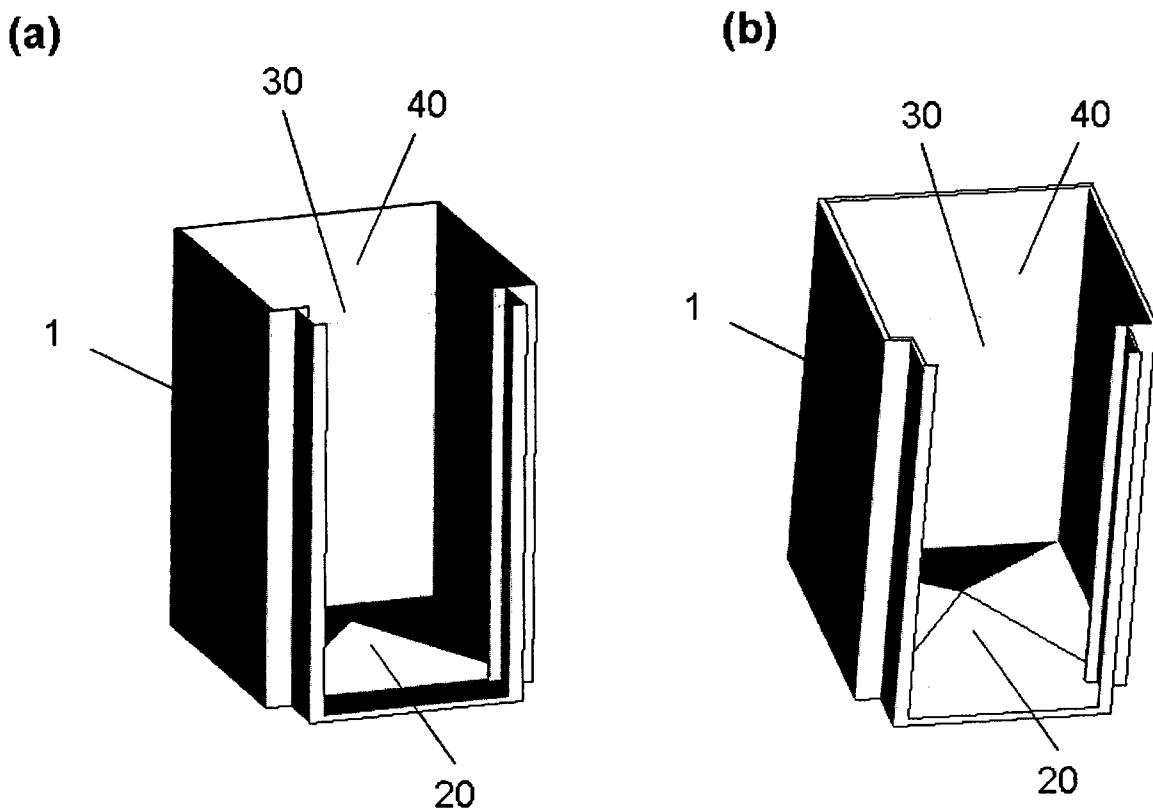
Bezugszeichen:

- 1 Container
- 2 Antriebseinheit
- 3 Bodenplatte
- 5 5 Containerwand
- 20 nach innen gewölbter Boden
- 30 Seitenkanal
- 34 Kanalwand
- 35 Kanalwand
- 10 40 Innenraum
- 50 Anschlussplatte
- 52 Anschlüsse
- 55 Gasverteiler
- 60 Durchführungen / Anschlüsse
- 15 80 Gasblasen
- 90 Gaszufuhr
- 100 Reaktor
- 200 Schließvorrichtung
- 201 Steuereinheit
- 20 205 Tür
- 210 Gestell
- 300 Gaszufuhr
- 301 Gasstrahl
- 305 Kopfraum
- 25 310 Flüssigkeitsspiegel
- 320 Gasabfuhr
- 401 Folienstück
- 402 Folienstück
- 403 Folienstück
- 30 404 Folienstück
- 405 Schweißnaht längsseitig
- 406 Schweißnaht über Eck

**Patentansprüche**

1. Reaktor umfassend Wände, die einen Innenraum einschließen, und Durchführungen und/oder Anschlüsse in den Wänden, die eine Verbindung des Innenraums mit der äußeren Umgebung gestatten, dadurch gekennzeichnet, dass der Reaktor in mit Flüssigkeit gefülltem Zustand einen eckigen Querschnitt parallel zur Flüssigkeitsoberfläche und einen in den Innenraum gewölbten oder wölbaren Boden aufweist.  
5
2. Reaktor nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der nach innen gewölbte oder wölbare Boden über Kanten verfügt, die in den Innenraum des Reaktors hineinragen.
3. Reaktor nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der nach innen gewölbte oder wölbare Boden polyederförmig, vorzugsweise pyramidal ausgeführt ist.  
10
4. Reaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Höhe  $h$  der Bodenwölbung im Verhältnis zum kreisäquivalenten Durchmesser  $d$  des Bodens im Bereich von 3% bis 100%, besonders bevorzugt im Bereich von 5% bis 30% und ganz besonders bevorzugt im Bereich von 10% bis 20% liegt.  
15
5. Reaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Durchführungen und/oder Anschlüsse vorzugsweise im Seitenbereich des Reaktors nahe der Bodenkante angebracht sind.
6. Reaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Wände flexibel und der Reaktor somit verformbar ausgeführt ist.  
20
7. Container zur Aufnahme eines Reaktors nach einem der Ansprüche 1 bis 6, mindestens umfassend
  - einen Innenraum zur Aufnahme des Reaktors,
  - eine Öffnung zur frontalen Einführung des Reaktors in den Container, wobei die Öffnung schließbar und im geschlossenen Zustand flüssigkeitsdicht ausgeführt ist,
  - einen nach innen in den Innenraum des Containers gewölbten Boden,  
25
  - einen Seitenkanal, über den Schläuche und Kanäle an den Reaktor herangeführt werden können.
8. Container nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der nach innen gewölbte Boden polyederförmig, vorzugsweise pyramidal ausgeführt ist.  
80

9. Container nach einem der Ansprüche 7 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Seitenkanal zwischen zwei beabstandeten Wänden verläuft, wobei die Wände bis in den Bodenbereich des Einwegreaktors reichen und wobei sich die Wände zur frontalen Einführung des Einwegreaktors in den Container entfernen lassen.
- 5 10. Container nach einem der Ansprüche 7 bis 9, weiterhin umfassend eine Anschlussplatte, die im Bereich des gewölbten Bodens seitlich angeordnet ist und zur Fixierung und/oder Führung von Verbindungen und/oder Schläuchen dient, die mit dem Reaktor verbunden werden können.
11. Container nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Anschlussplatte seitlich geöffnet ist und zur Fixierung des Einwegreaktors im Container seitlich über die Anschlüsse des Einwegreaktors geschoben werden kann.
12. Container einem der Ansprüche 7 bis 11, weiterhin umfassend Heiz- und/oder Kühleinheiten, die in und/oder an Wänden des Container angebracht sind.
13. Vorrichtung mindestens umfassend einen Reaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 6, eine Antriebseinheit zur Erzeugung einer rotatorisch-oszillierenden Bewegung des Reaktors und gegebenenfalls einen Container nach einem der Ansprüche 7 bis 12, falls der Reaktor verformbar ausgeführt ist.
14. Vorrichtung nach Anspruch 13, weiterhin umfassend ein Gestell und ein Schließsystem, die dem Bedienungspersonal den Zugang zum Reaktor ausschließlich bei Betriebsstillstand gestattet.
- 20 15. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 14 zur Kultivierung von Zellen und/oder Mikroorganismen.

**Figuren****Fig. 1**

- 2/6 -

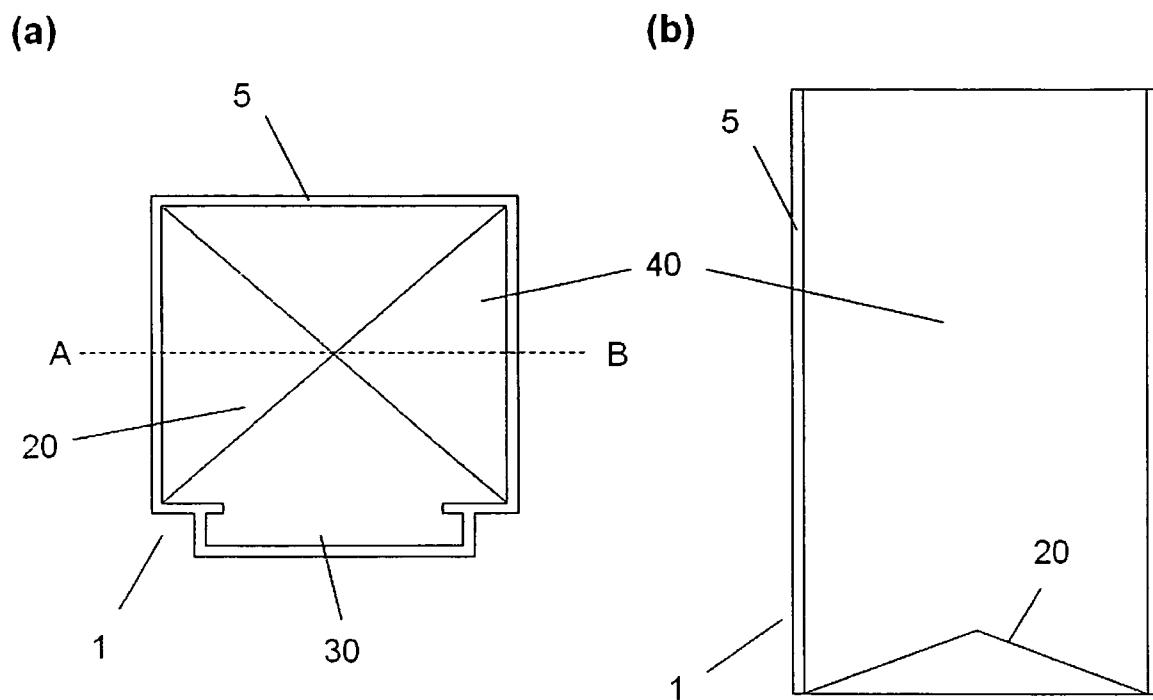


Fig. 2

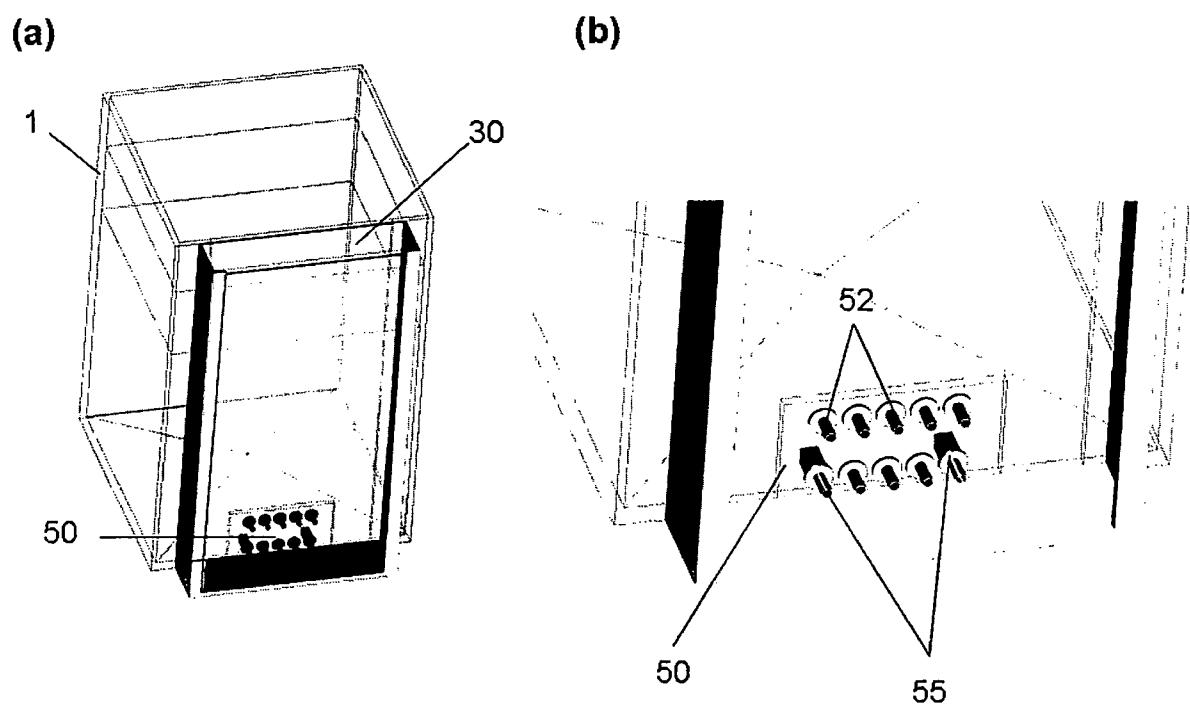


Fig. 3

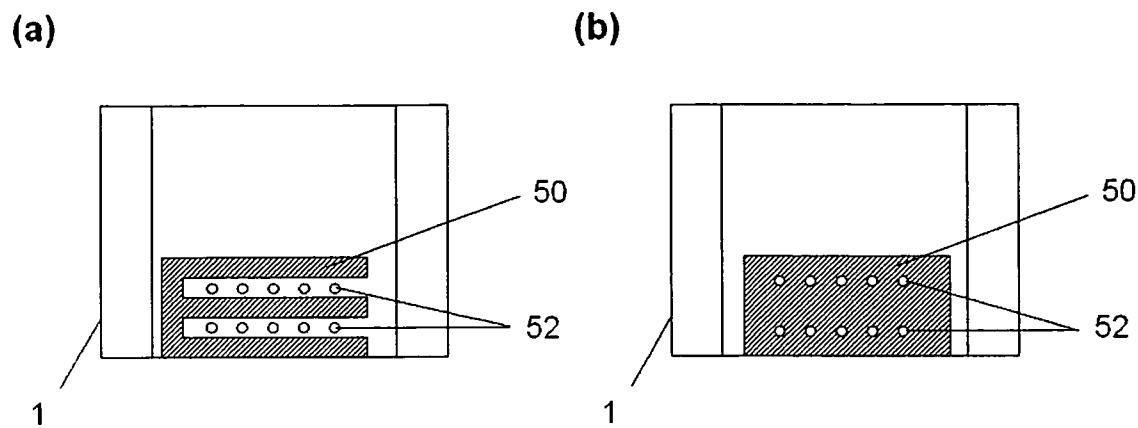
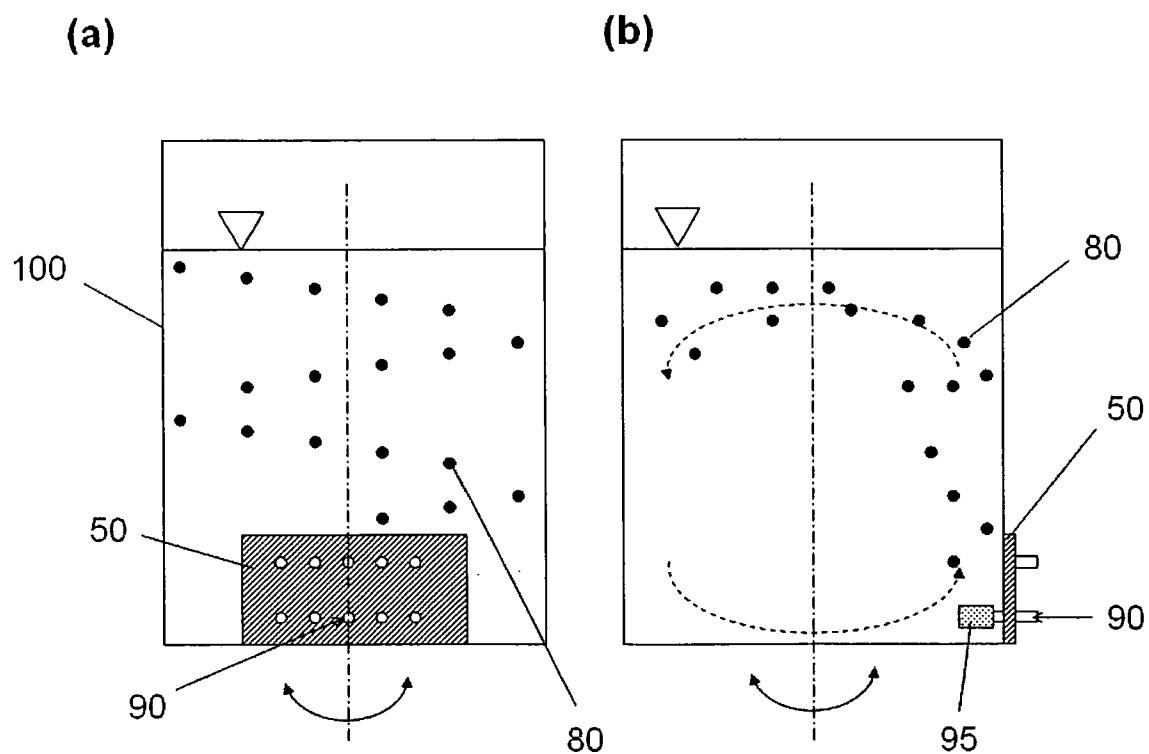


Fig. 4



5 Fig. 5

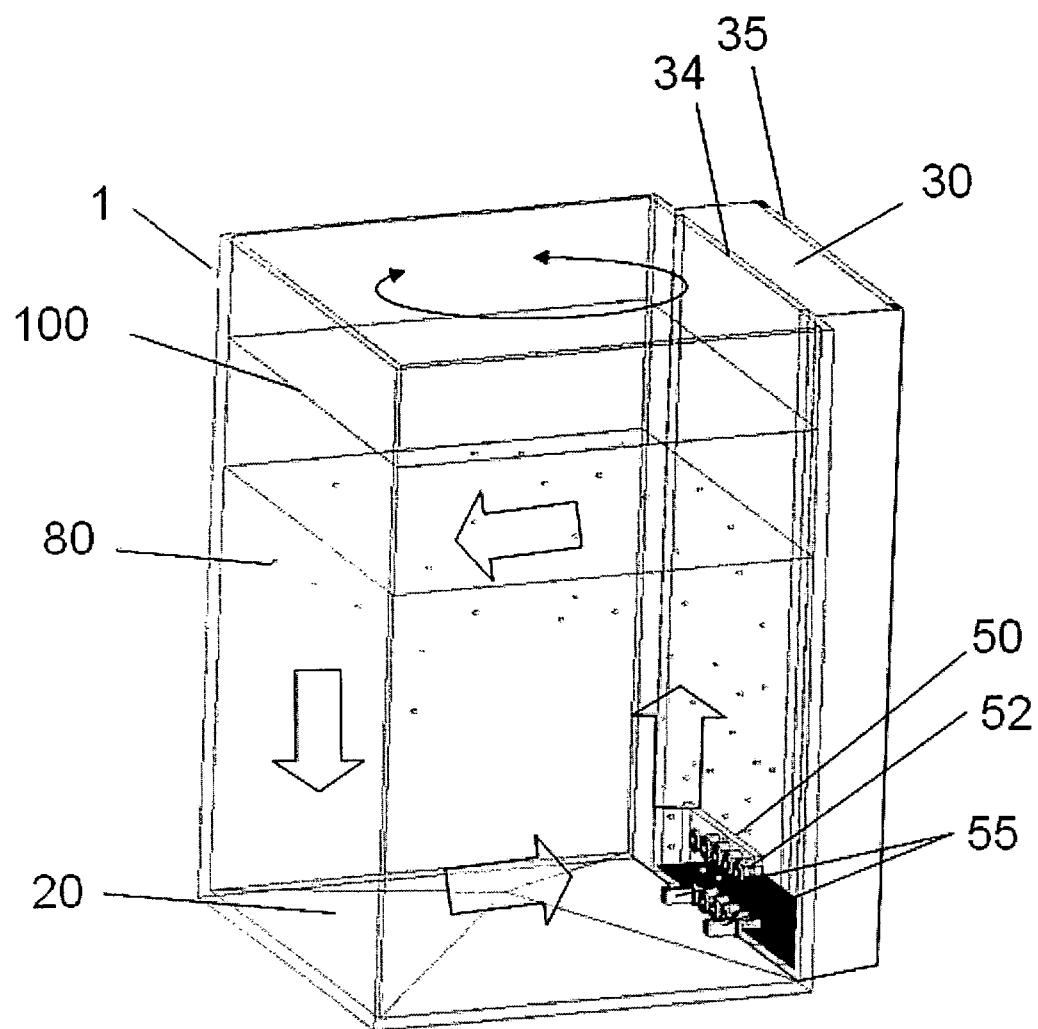


Fig. 6

- 5/6 -

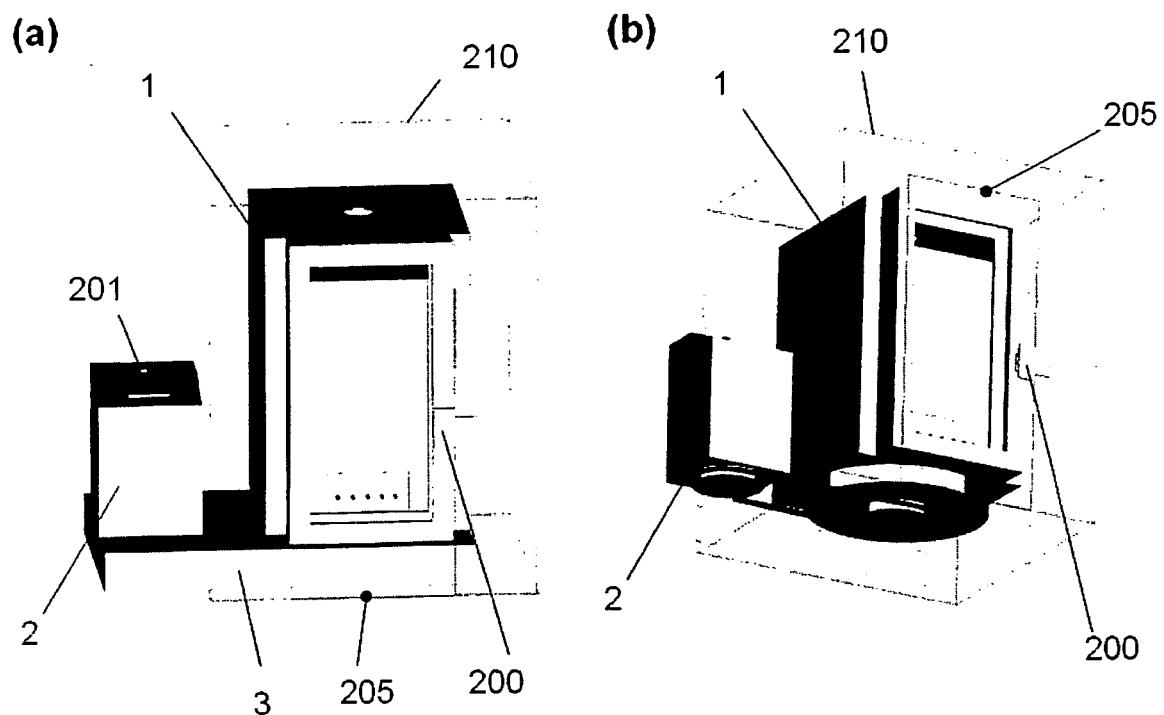


Fig. 7

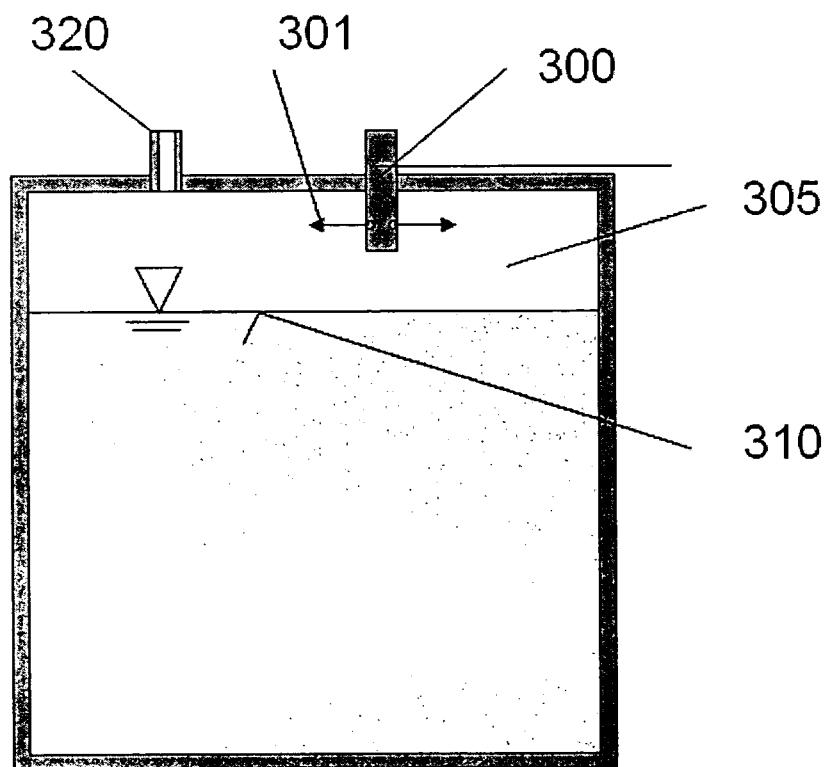
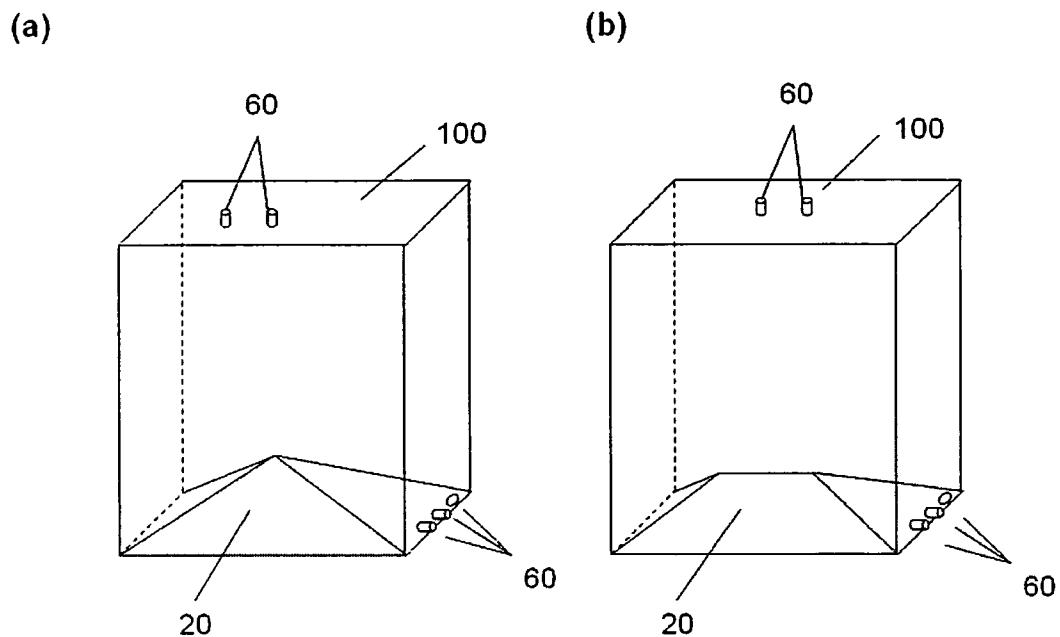
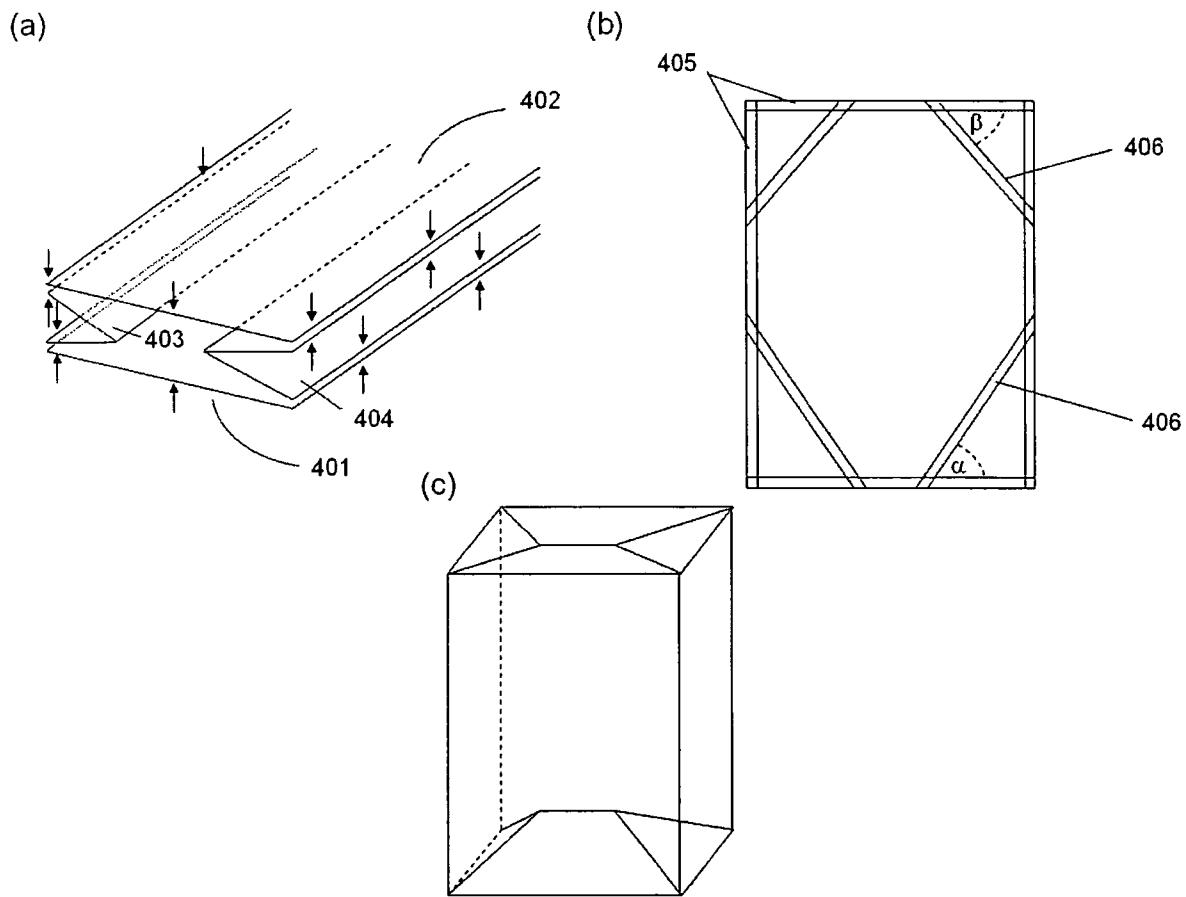


Fig. 8

- 6/6 -

**Fig. 9****Fig. 10**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2009/008616

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>
INV. B01J19/28 C12M1/00 B01F15/00 B01F11/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
B01J C12M B01F B65D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 923 460 A1 (MILLIPORE CORP [US]) 21 May 2008 (2008-05-21)	1-6, 15
Y	paragraphs [0014] - [0019], [0024] - [0028], [0033] - [0036]; figures 1-6	7-14
X	-----	
X	WO 2005/049785 A1 (NESTEC SA [CH]; COURTOIS DIDIER [FR]; CUVIER ARNAUD ROBERT GILLES [FR]) 2 June 2005 (2005-06-02)	1-6, 15
A	page 5, line 24 - page 7, line 19	7-14
	figures 1,2	
X	-----	
X	WO 2007/134267 A2 (ADVANCED TECH MATERIALS [US]; ARTELIS S A [BE]; CLAES TOM [BE]; ZAMBAU) 22 November 2007 (2007-11-22)	1-6, 13-15
A	paragraphs [0002], [0008], [0041], [0048], [0070], [0074], [0096], [0103], [0107], [0108], [0068], [0126]	7-12
	figures 8a,8b,12	
	-----	
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
---	--

28 July 2010

05/08/2010

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer
--	--------------------

Baumlin, Sébastien

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2009/008616
---

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 10 2006 018824 A1 (BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH [DE]) 25 October 2007 (2007-10-25) cited in the application paragraphs [0024] - [0027], [0032] - [0037] claims 1,2,5,6 figures 1a,3a,4a,5a,5b	7-14
A	US 4 412 627 A (HOUGHTON TIMOTHY J [US] ET AL) 1 November 1983 (1983-11-01) the whole document	1-6,15
A	WO 2005/118771 A2 (XCELLEREX INC [US]; HODGE GEOFFREY [US]; GALLIHER PARRISH [US]; FISHER) 15 December 2005 (2005-12-15) page 5 – page 8, line 17 page 12, lines 6-1 figures 1,2,8b	1-15
A	WO 2006/116069 A1 (HYCLONE LAB INC [US]; GOODWIN MICHAEL E [US]; LARSEN JEREMY K [US]) 2 November 2006 (2006-11-02) the whole document	1-15
A	US 2004/190372 A1 (GOODWIN MICHAEL E [US] ET AL GOODWIN MICHAEL [US] ET AL) 30 September 2004 (2004-09-30) the whole document	1-15

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No	
PCT/EP2009/008616	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
EP 1923460	A1 21-05-2008	CN 101186873 A	JP 2008212143 A	SG 143160 A1	28-05-2008 18-09-2008 27-06-2008
		US 2008131959 A1			05-06-2008
WO 2005049785	A1 02-06-2005	AT 470698 T	AU 2004291686 A1	CA 2550745 A1	15-06-2010 02-06-2005 02-06-2005
		CN 1902304 A	JP 2007511230 T	MX PA06005542 A	24-01-2007 10-05-2007 23-08-2006
		US 2007037279 A1			15-02-2007
WO 2007134267	A2 22-11-2007	CN 101460605 A	EP 2018416 A2	EP 1961806 A2	17-06-2009 28-01-2009 27-08-2008
		US 2010015696 A1			21-01-2010
DE 102006018824	A1 25-10-2007	AU 2007241293 A1	CN 101466466 A	EP 2029272 A1	01-11-2007 24-06-2009 04-03-2009
		WO 2007121958 A1	JP 2009534171 T	KR 20090017530 A	01-11-2007 24-09-2009 18-02-2009
		US 2009180933 A1			16-07-2009
US 4412627	A 01-11-1983	NONE			
WO 2005118771	A2 15-12-2005	AU 2005250500 A1	BR PI0510648 A	CA 2569405 A1	15-12-2005 20-11-2007 15-12-2005
		EP 1773976 A2	JP 2008501347 T	KR 20070053200 A	18-04-2007 24-01-2008 23-05-2007
WO 2006116069	A1 02-11-2006	CA 2605599 A1	EP 1872042 A1		02-11-2006 02-01-2008
US 2004190372	A1 30-09-2004	AT 361783 T	EP 1462155 A1	JP 2005000907 A	15-06-2007 29-09-2004 06-01-2005
		US 2006176772 A1			10-08-2006

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2009/008616

<b>A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b>			
INV. B01J19/28		C12M1/00	B01F15/00
ADD.		B01F11/00	
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC			
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>			
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole ) <b>B01J C12M B01F B65D</b>			
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen			
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) <b>EPO-Internal, WPI Data</b>			
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>			
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile		Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 923 460 A1 (MILLIPORE CORP [US]) 21. Mai 2008 (2008-05-21)		1-6,15
Y	Absätze [0014] - [0019], [0024] - [0028], [0033] - [0036]; Abbildungen 1-6		7-14
X	WO 2005/049785 A1 (NESTEC SA [CH]; COURTOIS DIDIER [FR]; CUVIER ARNAUD ROBERT GILLES [FR]) 2. Juni 2005 (2005-06-02)		1-6,15
A	Seite 5, Zeile 24 - Seite 7, Zeile 19 Abbildungen 1,2		7-14
X	WO 2007/134267 A2 (ADVANCED TECH MATERIALS [US]; ARTELIS S A [BE]; CLAES TOM [BE]; ZAMBAU) 22. November 2007 (2007-11-22)		1-6, 13-15
A	Absätze [0002], [0008], [0041], [0048], [0070], [0074], [0096], [0103], [0107], [0108], [0068], [0126] Abbildungen 8a,8b,12		7-12
			-/-
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/>		Siehe Anhang Patentfamilie
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</li> <li>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</li> <li>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</li> <li>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</li> <li>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</li> <li>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</li> <li>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</li> <li>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</li> <li>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</li> </ul>	
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	
28. Juli 2010		05/08/2010	
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter <b>Baumlin, Sébastien</b>	

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

 Internationales Aktenzeichen  
**PCT/EP2009/008616**

<b>C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 10 2006 018824 A1 (BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH [DE]) 25. Oktober 2007 (2007-10-25) in der Anmeldung erwähnt Absätze [0024] - [0027], [0032] - [0037] Ansprüche 1,2,5,6 Abbildungen 1a,3a,4a,5a,5b -----	7-14
A	Absätze [0024] - [0027], [0032] - [0037] Ansprüche 1,2,5,6 Abbildungen 1a,3a,4a,5a,5b -----	1-6,15
X	US 4 412 627 A (HOUGHTON TIMOTHY J [US] ET AL) 1. November 1983 (1983-11-01) das ganze Dokument -----	1
A	WO 2005/118771 A2 (XCELLEREX INC [US]; HODGE GEOFFREY [US]; GALLIHER PARRISH [US]; FISHER) 15. Dezember 2005 (2005-12-15) Seite 5 - Seite 8, Zeile 17 Seite 12, Zeilen 6-1 Abbildungen 1,2,8b -----	1-15
A	WO 2006/116069 A1 (HYCLONE LAB INC [US]; GOODWIN MICHAEL E [US]; LARSEN JEREMY K [US]) 2. November 2006 (2006-11-02) das ganze Dokument -----	1-15
A	US 2004/190372 A1 (GOODWIN MICHAEL E [US] ET AL GOODWIN MICHAEL [US] ET AL) 30. September 2004 (2004-09-30) das ganze Dokument -----	1-15

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/008616

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 1923460	A1	21-05-2008	CN JP SG US	101186873 A 2008212143 A 143160 A1 2008131959 A1		28-05-2008 18-09-2008 27-06-2008 05-06-2008
WO 2005049785	A1	02-06-2005	AT AU CA CN JP MX US	470698 T 2004291686 A1 2550745 A1 1902304 A 2007511230 T PA06005542 A 2007037279 A1		15-06-2010 02-06-2005 02-06-2005 24-01-2007 10-05-2007 23-08-2006 15-02-2007
WO 2007134267	A2	22-11-2007	CN EP EP US	101460605 A 2018416 A2 1961806 A2 2010015696 A1		17-06-2009 28-01-2009 27-08-2008 21-01-2010
DE 102006018824	A1	25-10-2007	AU CN EP WO JP KR US	2007241293 A1 101466466 A 2029272 A1 2007121958 A1 2009534171 T 20090017530 A 2009180933 A1		01-11-2007 24-06-2009 04-03-2009 01-11-2007 24-09-2009 18-02-2009 16-07-2009
US 4412627	A	01-11-1983		KEINE		
WO 2005118771	A2	15-12-2005	AU BR CA EP JP KR	2005250500 A1 PI0510648 A 2569405 A1 1773976 A2 2008501347 T 20070053200 A		15-12-2005 20-11-2007 15-12-2005 18-04-2007 24-01-2008 23-05-2007
WO 2006116069	A1	02-11-2006	CA EP	2605599 A1 1872042 A1		02-11-2006 02-01-2008
US 2004190372	A1	30-09-2004	AT EP JP US	361783 T 1462155 A1 2005000907 A 2006176772 A1		15-06-2007 29-09-2004 06-01-2005 10-08-2006