



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102648044 B

(45) 授权公告日 2015. 02. 11

(21) 申请号 200980160392. 5

B01F 11/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 12. 03

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

102009019697. 8 2009. 05. 05 DE

EP 1923459 A1, 2008. 05. 21, 权利要求 1、2、说明书第 32 段、第 41 段及附图 1.

(85) PCT 国际申请进入国家阶段日

2012. 01. 05

EP 1923459 A1, 2008. 05. 21, 权利要求 1、2、说明书第 32 段、第 41 段及附图 1.

(86) PCT 国际申请的申请数据

PCT/EP2009/008616 2009. 12. 03

WO 2007121958 A1, 2007. 11. 01, 权利要求 1-6、13、16-17 及附图 1、4-5、7、11.

(87) PCT 国际申请的公布数据

WO2010/127689 DE 2010. 11. 11

CN 201206148 Y, 2009. 03. 11, 全文.

WO 2005049785 A1, 2005. 06. 02, 全文.

审查员 杨鹏远

(73) 专利权人 拜耳知识产权有限责任公司

地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 J·考林 B·莫伊泽 A·布劳恩

S·肖森 W·卡勒特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 严志军 杨国治

(51) Int. Cl.

B01J 19/28 (2006. 01)

C12M 1/00 (2006. 01)

B01J 15/00 (2006. 01)

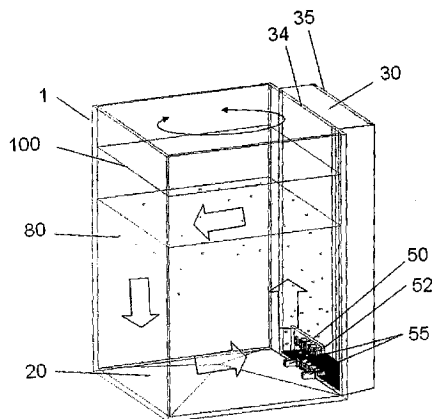
权利要求书2页 说明书12页 附图6页

(54) 发明名称

用于培养细胞和 / 或微生物的装置

(57) 摘要

本发明对象为实施为一次性元件的反应器, 用于容纳反应器的容器, 包括反应器和用于产生反应器旋转振动运动的驱动单元的装置, 以及用于培养细胞和 / 或微生物的装置的用途。



1. 一种反应器,包括:壁,该壁包围内部空间;以及在所述壁中的贯通部和/或接头,所述贯通部和/或接头允许所述内部空间与外部环境相连,其中,所述反应器在以液体填充的状态下具有平行于液体表面的有角横截面和成拱形或可成拱形到内部空间中的底部,其中所述底部具有伸入到反应器的内部空间中的棱边,其特征在于,底部拱形部的高度 h 与所述底部的圆形等效直径 d 的比位于 3% 至 100% 的范围内,所述向内成拱形或可成拱形的底部实施成多面体形,所述多面体形的底部逐渐变细或包括作为棱边的上部区域。

2. 根据权利要求 1 所述的反应器,其特征在于,底部拱形部的高度 h 与所述底部的圆形等效直径 d 的比位于 5% 至 30% 的范围内。

3. 根据权利要求 1 所述的反应器,其特征在于,所述贯通部和/或接头在反应器侧向区域中安置成靠近底部棱边。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的反应器,其特征在于,所述壁实施成柔性的且因此反应器实施成可变形的。

5. 一种用于容纳根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的反应器的容器,至少包括:

- 用于容纳所述反应器的内部空间,
- 开口以用于从正面将所述反应器引入到所述容器中,其中,所述开口实施成可闭合的且在闭合的状态下不透液体,
- 向内成拱形到所述容器内部空间中的底部,
- 侧向通道,软管和通道可经过所述侧向通道被导引到所述反应器处。

6. 根据权利要求 5 所述的容器,其特征在于,所述向内成拱形的底部实施成多面体形。

7. 根据权利要求 5 所述的容器,其特征在于,所述侧向通道在两个间隔开的壁之间伸延,其中,所述壁伸延至反应器的底部区域中,并且其中,所述壁可取走以用于将所述反应器从正面引入到所述容器中。

8. 根据权利要求 5 所述的容器,其特征在于,所述容器此外包括联接板,所述联接板侧向布置在所述成拱形的底部的区域中,且用作固定和/或引导连接件和/或软管,所述连接件和/或软管可与所述反应器相连接。

9. 根据权利要求 8 所述的容器,其特征在于,所述联接板侧向敞开的,且可侧向在所述反应器的接头之上推动以用于将所述反应器固定在所述容器中。

10. 根据权利要求 5 至 9 中任一项所述的容器,其特征在于,所述容器此外包括加热和/或冷却元件,所述加热和/或冷却元件安置在所述容器的壁中和/或安置在所述容器的壁处。

11. 一种装置,该装置至少包括:根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的反应器;驱动单元以用于产生所述反应器的旋转振荡运动;且如果所述反应器实施成可变形的则该装置包括根据权利要求 5 至 10 中任一项所述的容器。

12. 根据权利要求 11 所述的装置,其特征在于,所述装置此外包括框架和闭合系统,其只在运行停止时才允许操纵人员接近所述反应器。

13. 根据权利要求 11 至 12 中任一项所述的装置用于培养细胞和/或微生物的用途。

14. 一种用于在根据权利要求 11 至 12 中任一项所述的装置中培养细胞和/或微生物的方法,其中,反应器在以液体填充的状态下具有平行于液体表面的有角横截面和成拱形到内部空间中的底部,并且其中使反应器以绕位置固定的垂直轴线旋转振荡的方式运动。

15. 根据权利要求 14 所述的方法,其特征在于,所述反应器填充的液位与反应器宽度的比值为 0.2 至 2。

16. 根据权利要求 14 所述的方法,其特征在于,所述反应器以在反应器头部和液位之间具有头部空间的情况下运行,该头部空间为液体高度的至少 5% 至 50%。

17. 根据权利要求 14 所述的方法,其特征在于,使所述反应器以带有角度幅值 α 的旋转振荡的方式运动, α 在 $45^\circ \leq |\alpha| \leq 90^\circ$ 的范围中,其中可存在 $\pm 5^\circ$ 的偏差,并且其中振荡运动扫过 $2|\alpha|$ 的角度。

18. 根据权利要求 14 至 17 中任一项所述的方法,其特征在于,反应器这样与驱动单元强制连结,即使反应器旋转以不变的角加速度或角减速度进行加速和制动。

用于培养细胞和 / 或微生物的装置

技术领域

[0001] 本发明对象为优选实施为一次性元件的反应器,用于容纳反应器的容器,包括反应器的和用于产生反应器旋转振动运动的驱动单元的装置,以及用于培养细胞和 / 或微生物的装置的用途。

背景技术

[0002] 在高度控制的 (regulieren) 的制药生产过程中,较多时间上、技术上以及人员上的开支落在提供清洁且消毒的生物反应器身上。为了在多功能设备中或在两次产品批次 (Produktcharge) 之间的产品变更时可靠避免交叉污染,除了清洁装置还需要非常复杂的清洁确认 (Reinigungsvalidierung),该清洁确认在过程适应 (Prozessadaption) 中如有可能须重复。

[0003] 这不仅适用于上游加工 (Upstream-Processing) USP,即,在发酵罐中制造生物产品,也适用于下游加工 (Downstream-Processing) DSP,即,发酵产品的净化。

[0004] 在此,在 USP 和 DSP 中,经常应用锅炉 (Kessel) 作为搅拌 - 和反应系统。在发酵时,无菌环境对于成功培养恰好是必要的。为了对分批发酵或分批补料发酵 (Batch-oder Fed-Batch-Fermenter) 进行消毒,一般应用 SIP 技术 (SIP = 可现场消毒)。为了在持续的过程控制 (Prozessführung) 中保证足够长时间的无菌性,也利用高压灭菌技术,然而,该高压灭菌技术需要费力地将反应器运输至高压灭菌器,且仅可在相对小的反应器规模中使用。在发酵期间的污染危险在采样时和在运动的搅拌器轴处特别重要。后者通常装备有复杂的密封系统 (例如:滑环密封件)。在没有发酵套 (Fermentationshülle) 的这样穿过情况下够用的技术由于其较高的工艺稳定性而优选。

[0005] 尤其在使用期限短和经常更换产品时,反应器的由准备步骤引起的使用停止 (Nutzungsausfall) 可位于反应器可用性的数量级 (Größenordnung) 中。在生物技术生产的 USP 中,例如介质制造和发酵的加工步骤受影响,并且在 DSP 中溶解、冰冻、融化、pH 调节、沉淀、结晶、重新缓冲 (Umpuffern) 以及病毒灭活受影响。

[0006] 为了在保持最大清洁性和无菌性的情况下满足生产设备对快速且灵活的重新装料的需要,在市场上用于一次性反应器的理念受到不断增长的关注。

[0007] 在文件 W02007/121958A1 中描述了这种用于培养细胞和微生物的一次性反应器。其在优选的实施形式中由稳定的,优选多层的聚合体材料制成。可变形的一次性反应器由储存器容纳,该储存器支撑一次性反应器。在此,一次性反应器优选从上方引入到储存器中。储存器与驱动单元相连接。通过驱动单元,将储存器包括一次性反应器置于绕储存器位置固定的,优选垂直的轴线旋转振动运动中。通过一次性反应器有拐角的实施形式和 / 或在一次性反应器中的装配件,在振荡旋转运动中可实现到反应器内容中的高功率输入,使得可应用一次性反应器作为表面充气 (oberflächenbegast) 的发酵器以用于培养细胞和微生物。

[0008] 在文件 W02007/121958A1 中描述的一次性反应器具有带有中央出口的向外成拱

形的金字塔形底部或平坦底部。通过带有中央出口的向外成拱形的金字塔形底部应实现：在出口中的阀开启后，通过软管完全取出反应器内容物为可能的。

[0009] 对于在文件 W02007/121958A1 中描述的系统不利的是：在一次性反应器尺寸增大时出现问题，其在反应器容积为 10L 至 100L 时起次要作用。

[0010] 例如，平坦底部有这样的缺点，一次性反应器可不容易完全清空：在出口在底部棱边之上时，反应器内容物的一部分残留在反应器中。在大容积的反应器中，这可为相当可观的产品量。带有中央出口的向外成拱形的底部在此提供这样的优点，反应器几乎可完全清空。

[0011] 然而，随着一次性反应器尺寸增大，越难将该一次性从上方反应器引入到储存器中。此外，越难将软管从外安置到一次性反应器的金字塔形向外成拱形的底部的中央开口处。此外，向下引导的软管有这样的安全风险：在软管未密封的连接或位置中，整个反应器内容物畅通无阻地流出。

[0012] 此外，随着反应器尺寸的增大，在转轴附近的旋转振荡运动的混合作用降低。存在这样的危险，即，在培养细胞和 / 或微生物时，位于转轴附近的培养物得不到足够的养分供给。

[0013] 当气体只通过表面充气引入到反应器中时，尤其在反应器较大时通过随着增长的反应器尺寸减少的面容比存在对细胞和 / 或微生物供气不充足的危险。

发明内容

[0014] 从背景技术出发目的为，提供用于执行带有在纯度和消毒方面的高要求的加工的系统，该系统减少针对提供已清洁且消毒的构件在时间上、技术上以及人员上的开支。系统应尤其可同样应用于 100L 至 200L 和更大的加工容积。该系统应满足制药产业的高要求，可简单且直观地操作并且价格上有利。该系统应将材料从加工空间流出的安全风险降至最低。该系统应使加工内容足够的混匀成为可能。该系统应适用于培养微生物和细胞培养物，并且在此，为培养介质充分供给和清除尤其气态的物质。

[0015] 根据本发明，该目的通过在独立权利要求中提及的对象解决。优选的实施形式位于从属权利要求中。

[0016] 本发明的第一对象为反应器，其包括：壁，该壁包围内部空间；和在壁中的贯通部和 / 或接头，该贯通部或接头允许内部空间与外部环境(*der äußer Umgebung*)相连，其特征在于，反应器在以液体填充的状态下具有平行于液体表面的有角横截面和成拱形或可成拱形到内部空间中的底部。

[0017] 根据本发明的反应器为可对外密封的空间以用于执行化学、生物、生物化学和 / 或物理加工。反应器尤其用作提供空间以用于培养细胞和 / 或微生物。

[0018] 反应器优选实施为一次性元件，即，其优选设置成：反应器在使用后不须清洁，而是可被清除。因此反应器仅包括对于提供无菌的反应空间必须的基本元件：壁，该壁包围空间且对外密封该空间；和在壁中的贯通部，以用于可以受控的方式使反应空间与外界相连接。

[0019] 所有其它为反应器运行，尤其为培养细胞和 / 或微生物所需的元件，通过外围设备提供，该外围设备可重复利用。该外围设备（其包括容器以用于容纳反应器且包括驱动

单元以用于反应器的旋转振荡运动)在下文进一步描述。

[0020] 因此,在背景技术中通常为连续(zusammenhängend)单元的反应器在当前情况下优选划分成分离的部件,这些部件根据其功能而形成。在此,反应器和容器作为整个系统分离的部件这样彼此匹配,即,反应器可引入到容器中,且在填充液体的状态下由该容器支撑。反应器可理解为容器内层,该内层可更新,以为了为加工更换保证未使用的、无菌的反应细胞。

[0021] 根据本发明的反应器这样实施,即,其可以价格上有利的方式制造而成。反应器优选为可变形的空心体,其壁为柔性的,即可弯曲的,且其形状至少在反应器未填充的状态下可通过外力改变。壁优选由稳定的、一层或多层的聚合材料制成。通过可变形性例如以下为可行的,即,折叠反应器且因此将反应器带入节省空间的形状以用于运输和存储。

[0022] 在优选实施为一次性元件的反应器中,可变形性也从对用于反应器的材料-和制造成本少的要求中获得。由于反应器基本上应仅提供无菌空间,因此壁例如不须为自支承的。替代地,反应器实施为可变形体,为了使用,将其引入到容器中,该容器支撑反应器。因此,反应器的壁厚可减少至最小,该最小值满足对于被支撑的反应器的稳定性要求。因此,壁厚通常位于这样的范围中,即,在该范围中壁为可变形的。

[0023] 此外,可变形的反应器可以柔性的壁贴靠到容器区域处,该区域应在使用反应器情况下支撑反应器,这可例如对于补偿制造公差为有利的。

[0024] 根据本发明的反应器的壁(和由此优选同样容器的用作容纳反应器的区域)这样布置,即,在反应器绕位置固定的轴旋转振荡运动时,实现将功率输入到反应器液体内容物中。

[0025] 如果反应器实施为圆柱体且以液体填充的反应器执行绕柱体纵轴线的旋转振荡运动,则在反应器内部的惰性液体几乎不与反应器共同运动。仅靠近壁的层通过附着力被迫共同旋转。因此,根据本发明的反应器在填充液体的状态下具有平行于液体表面的有角横截面。有角的实施形式负责使功率输入到液体中且以反应器的运动影响反应器内容物。反应器的运动以振荡的方式实现,即,旋转方向周期性地改变。由于反应器内容物的惯性和流体状态,反应器内容物的运动落后于反应器的运动。由此达到混合作用。由此尤其地,在液体上方的气体进入到液体中。这示例性地在文件 W02007/121958A1 的公开内容第 25 页上和附图 5c 中示出。

[0026] 平行于被填充反应器的液体表面的横截面优选具有 n 角形式,n 在范围 3 至 12 内,优选在范围 4 至 8 内,相当尤其优选在范围 4 至 6 内,n 等于 4 为最优选。

[0027] 根据本发明的反应器的侧壁优选实施成至少部分为平坦面,该平坦面不平行于液体表面伸延且彼此以 45° 至 120° 的角相会。

[0028] 例如可考虑的是,反应器的侧壁形成多面体。

[0029] 此外,根据本发明的反应器具有翻到反应器内部空间中的底部,或在反应器可变形的情况下具有可内翻的底部。例如,底部可具有指向内的四面体形式,指向内的金字塔形,抛物面形式或钟形。其它形式为可考虑的。

[0030] 底部优选具有指向内的棱边,该棱边在旋转振荡运动时促使功率输入到位于反应器中的流体中。特别优选地,底部实施成金字塔形。

[0031] 翻到或可翻到内部空间中的区域在下文中也称作拱形部。

[0032] 拱形部高度 h 位于底部横截面圆形等效直径 d 的 0.01 倍至 1 倍的范围内。例如，当底部横截面为带有边长 a 的正方形（如在金字塔形成拱形的底部中可为这种情况），则横截面积为 $A = a^2$ 。圆形等效直径 d 则根据方程 1 得到：

$$[0033] \quad d = \sqrt{\frac{4A}{\pi}} \quad (1)$$

[0034] 拱形部高度 h 相对于圆形等效直径 d 优选位于 3% 至 100% 的范围内，特别优选在 5% 至 30% 的范围内且相当特别优选在 10% 至 20% 的范围内。

[0035] 令人惊讶地发现，向内成拱形 / 翻的底部，尤其当其实施成多面体形（例如金字塔形）且由此具有指向反应器内部的棱边时，则相对于实施成平坦的或向外翻的底部，旋转振荡反应器的混合作用显著改进。这可归功于在旋转振荡运转中通过指向内的棱边而提高的功率输入。此外，带有指向内的棱边的底部形式促使微粒（该在反应器中部的微粒下降至底部）的再悬浮。通过振荡运动在棱边处产生涡流，该涡流将微粒再次输送回反应器上部区域中。

[0036] 此外，在通过在反应器底部棱边上方的侧向接头移除反应器内容物时，内拱形部减少剩余容积。以该方式，可避免伸入到底部中的排泄接头且避免与此有关的问题和风险。

[0037] 根据本发明的反应器具有贯通部和 / 或接头，例如以为了可输出和 / 或输入材料并且 / 或者可实现对反应器内容物的测量。

[0038] 由于反应器应执行绕位置固定的轴线的旋转振荡运动，因此倾向于将贯通部和 / 或接头布置在转轴线附近，例如以为了保持用于输入和 / 或输出材料的软管长度尽可能短。在该情况下，软管可以简单的方式沿着转轴线引导远离反应器，且不太快缠在一起。在公开物 W02007/121958A1 中软管也优选在反应器头部区域中安置成靠近转轴线。

[0039] 然而已表明：在头部区域中的接头为不利的，尤其当其软管端部，该软管端部应从上方伸入到反应器内容物中时（浸管），因为由于旋转振荡运动，该软管端部在反应器中不占据可复制的位置，而是来回晃动。这种软管端部须在制造反应器时就引入到反应器内部中，这导致制造成本提高。在制造反应器时，在运输时，在开始运转时和在运行期间，软管端部可轻微缠绕。其从外面不可松开或仅很难松开，因为尤其在运行期间，反应器内部不可从外部接近。

[0040] 因此，根据本发明的反应器优选在侧边区域内具有贯通部和 / 或接头。

[0041] 用于排放反应器内容物的贯通部优选安置在底部棱边附近。

[0042] 通过同样侧向安置的接头可测定例如在反应器中的 pH 值和 / 或氧浓度。以无接触的方式工作的测量系统，如可以光学方式询问的荧光传感器（对此也可见文件 W02007/121958A1，在该文件中进一步描述这种传感器）是特别合适的。

[0043] 根据本发明的反应器优选由一层或多层透明的聚合材料实施成，使得在运行期间观察反应器里面成为可能。

[0044] 聚合材料为相对而言价格上有利的材料，该材料也可相对而言价格上有利地被加工。因此，清除已使用的反应器和应用新的一次性反应器与清洁已使用的反应器相比更经济，尤其因为在应用新的一次性反应器取消了繁杂的清洁确认。根据本发明的反应器优选无菌包装。

[0045] 在专利文献 US6, 186, 932B1 中在第 2 和 3 栏中应用于在该文件中提及的运输袋

(香袋)的材料和材料组合尤其适合作为材料用于根据本发明的反应器。该文件列举的壁厚也可套用到根据本发明的反应器上。

[0046] 在优选的实施形式中,根据本发明的反应器的壁由薄膜复合物制成,其包括由聚丙烯制成的层和由聚乙烯制成的层。

[0047] 聚乙烯层优选位于反应器内侧,而聚丙烯层优选位于反应器外侧。

[0048] 根据本发明的由聚合物薄膜制成的反应器可例如根据在文件 US6,186,932B1 中描述的方法制造,其中,焊缝须如此匹配,即,产生可向内翻的底部。用于制造根据本发明的优选实施形式的反应器的实施例在下文进一步描述。

[0049] 根据本发明的反应器具有这样的比例,即,高相对于最大宽度的比例在 0.2 至 3 的范围内,优选 0.5 至 2,特别优选 0.7 至 1.5。

[0050] 反应器容积可例如取 10L 至 300L 的值。

[0051] 为了根据指示应用,反应器优选引入到容器中,当反应器被填充时,该容器支撑反应器柔性的壁。因此,容器和反应器的形状优选彼此协调。

[0052] 用于容纳根据本发明的反应器的容器是本发明另一对象。

[0053] 根据本发明的容器至少包括:

[0054] - 用于容纳反应器的内部空间,

[0055] - 开口以用于从正面将反应器引入到容器中,其中,开口实施成可闭合的且在闭合的状态下为不透液体的,

[0056] - 向内成拱形到容器内部空间中的底部,以及

[0057] - 侧向通道,通过侧向通道,软管和 / 或通道和 / 或探头可导引到反应器处。

[0058] 容器可理解为储存器,该储存器包围内部空间且在闭合的状态下通过壁将内部空间与外界隔开。根据本发明的容器优选实施成不透液体的,即,其可这样相对于外界密封,即,液体不会无意地从容器内部到达外界。

[0059] 容器可实施成柱形,例如圆柱形,或实施为立方体。容器优选实施成方形。涉及到没有侧向通道的内部空间时,容器的宽度和深度特别优选约一样大,即,其彼此最多相差 200%。高度与最大宽度的比值为 0.2 至 3,优选 0.5 至 2 且特别优选为 0.7 至 1.5。高度相对于宽度的部分相对较小的比允许在较低空间中安置更大容积,例如在实验室,且由于每单位反应器容积的液体相对较高的比表面积,在表面充气时改进材料运输。

[0060] 根据本发明的反应器可引入到容器内部空间中。优选可变形的反应器支撑在容器内壁处。容器具有向内成拱形的底部。容器和反应器底部形状彼此协调。

[0061] 除了已改进的混合作用和在排放反应器内容物时更小的死点容积,内拱形部附加地有这样的优点,即,其提高容器的稳固性。由此可减少容器壁厚且可实现减重且由此可实现节省开支。

[0062] 容器盖板可根据对在头部空间中的压力的要求而这样实施,即,反应器的力可传递到容器上。在该情况下,提供在反应器和容器之间的尽最大可能的力配合。

[0063] 容器具有至少一个安置在容器侧边处的开口,通过该开口,反应器可优选从正面引入到容器中。相比在文件 W02007/121958A1 中描述的系统,反应器优选不从上方而从正面引入到容器中。在反应器带有 100L 至 200L 和更大的容积时,容器达到这样的高度,即,从上方引入反应器一方面需要相应的空间高度且另一方面需要辅助件以用于达到上方的

容器开口（梯子，起吊机）。指向正面的开口由于更简单的操作而为有利的。

[0064] 开口实施成可闭合的，即，存在门或类似物，以为了可以优选不透液体的方式闭合容器。

[0065] 此外，容器具有侧向通道，通过该侧向通道，软管和另外的连接件例如传感器或传感器导线可导引到反应器处。通道对外密封，使得在泄漏情况下，介质，尤其是带有在基因技术方面改变的微生物的生物介质不可从容器中漏出。

[0066] 在优选的实施形式中，通道通过两个间隔开的，优选透明的壁形成，该壁伸延至一次性反应器的底部区域中。内部的指向反应器的壁用作支撑反应器。外壁用作对外密封容器。两个壁可取走以用于将反应器从正面引入到容器中。软管路和另外的连接件通过通道向上引导且在反应器上方引导至容器转轴线，且经过垂直轴线引导离开设备。因此，可靠避免由于在连接件中的泄露而引起的反应器完全流空。因此不需要管路相对于周围环境附加的防护。

[0067] 容器优选具有用于控制容器和位于容器中的反应器温度的器件。优选将加热 - 和 / 或冷却元件引入 / 安置到容器的壁中或处，该加热 - 和 / 或冷却元件使控制温度成为可能。

[0068] 反应器或容器在运行中以可绕垂直轴线旋转的形式而支承，且与驱动单元相连接。通过驱动单元可使反应器以绕位置固定的垂直轴线旋转振荡的方式运动，使得不需要将驱动单元直接与反应器本身相连接。通过强制连结也可明显减少电磁辐射的释放，该电磁辐射可例如引起传感器受干扰。

[0069] 优选应用摆动传动装置 (Pendelgetriebe) 以用于实现振荡的反应器运动，该摆动传动装置通过合适的连结件（例如通过齿形带）与反应器或容器相连接。优选在反应器 - / 容器底部下方实现摆动传动装置和反应器和 / 或容器的连结。这种布置具有且这样的优点，即，非常低噪声且使重心较低成为可能。后者尤其在设备体积较大且建筑物高度受限时（例如在实验室中设置时）为重要的。

[0070] 例如，容器可在起吊机帮助下从上方置入保持器或推力轴承中，使得对于不同的容器类型可使用同样的驱动单元和 / 或同样的测量技术。

[0071] 反应器优选这样与驱动单元强制连结，即，反应器旋转的加速和制动以基本不变的角加速度或角减速度实现。由此，在反应器旋转振荡运动的每个阶段中，作用到悬浮的微粒（例如动物细胞）上的液压动力剪切力的瞬间峰值相比在反应器另外的运动形式的情况下保持相对较小。在此，在加速和制动之间直至正弦加速过程和减速过程的极端情况下的柔性过渡是特别期望的，以为了提高驱动元件运行寿命。通过持久的加速和减速作用，在旋转振荡的每个运动阶段中反应器旋转速度随着时间改变。在该简单的反应器运动中不需要连结在中间的控制模块。

[0072] 如已实施地那样，根据本发明的容器具有向内成拱形到容器内部空间中且与根据本发明的反应器相匹配的底部。如在反应器中那样，底部可与此相应地实施成圆锥形、球截形、钟形、抛物面形或多面体形。底部优选具有向内指向容器内部的棱边。底部特别优选实施成金字塔形。

[0073] 容器底部拱形部的高度 h 位于底部横截圆形等效直径 d 的 0.01 倍至 1 倍的范围内。例如，当底部横截面为带有边长 a 的正方形（如在金字塔形中成拱形的底部中可为这

种情况), 则横截面积为 $A = a^2$ 。圆形等效直径 d 则根据方程 1 得到:

$$[0074] \quad d = \sqrt{\frac{4A}{\pi}} \quad (1)$$

[0075] 拱形部高度 h 相对于圆形等效直径 d 优选位于 3% 至 100% 的范围内, 特别优选在 5% 至 30% 的范围内且相当特别优选在 10% 至 20% 的范围内。

[0076] 通过向内凸起的底部和容器优选方形的实施形式, 可以简单的方式且以与在传统搅拌罐中一样的强度结合旋转振荡运动执行分配过程和 / 或混合反应。然而在根据本发明的理念中可完全取消轴贯穿部。

[0077] 由此, 内拱形部一方面通过在底部区域中附加的功率输入防止在运动状态下的微粒的沉降。另一方面, 在通过在反应器底部棱边上方的侧向接头移除反应器内容物时, 内拱形部减少剩余体积。以该方式, 可避免伸入到底部中的排泄接头。

[0078] 此外, 通过向内成拱形的容器底部的理念, 如上文已经提及的那样, 容器稳固性可明显增加。由此可减少周面的壁厚并且实现减重且由此实现节省成本。此外, 通过减少壁厚, 明显减少壁的惯性力且最终明显减少用于容器的驱动功率。

[0079] 在特别优选的实施形式中, 联接板优选位于侧向通道内壁的底部区域中, 该联接板使在联接管路区域中保持反应器成为可能且使将联接管路穿引到侧向通道中成为可能。

[0080] 在优选的实施形式中, 该联接板具有贯通部以用于穿引联接管路。其在安装时与反应器相联接。在该实施形式中, 联接板优选同样为一次性元件。

[0081] 在另一优选的实施形式中, 联接板为侧向敞开的, 且侧向在反应器接头之上被推动以用于将可变形的反应器固定在容器中。在该情况下, 联接板可重复应用且为容器的一部分。

[0082] 本发明另一对象为这样的装置, 其至少包括根据本发明的反应器和驱动单元。当反应器实施成可变形的且因此需要容器以用于支撑反应器壁时, 则根据本发明的装置此外包括根据本发明的容器。

[0083] 在优选的实施形式中, 装置具有框架, 该框架包围在运行中振荡转动的反应器(容器)。在优选的实施形式中, 框架具有门, 在反应器运行时, 在应用编码、防伪的钥匙系统时门被锁定。优选地, 在保证对工作保护的最大安全要求的情况下, 该钥匙系统在没有电流输入且因此没有成本昂贵的电子传感监视的情况下置入到框架和控制装置中。由此, 框架安装明显简化。框架具有门, 仅在安全的运行停止的情况下, 该门才允许操纵人员接近反应器。门和驱动单元如此地由闭合系统防护, 即, 仅在门闭合时, 反应器才可能开始运转。为此, 优选应用无电流的安全系统, 该安全系统对本领域技术人员也称作福铁司系统(Fortis-System)。唯一可用的、专门的设备钥匙用作闭合门和控制驱动单元。仅在门闭合时可启动驱动单元。在从驱动单元的控制单元中取走钥匙时, 断开驱动单元。该编码单钥匙锁定的优点在于不须电子监视而固有的机械安全性。不需要通过框架的空心管敷设电缆。由此可获得在清洁、密封、安装和成本方面的优点。

[0084] 本发明对象还为这样的装置的用途, 其包括反应器、如有可能包括容器和驱动单元以用于培养细胞和微生物。

[0085] 在优选的实施形式中, 可变形的根据本发明的反应器首先引入到与反应器相协调的根据本发明的容器中。可变形的反应器借助于气体膨胀且在半满的状态下通过容器的开

口引入到容器中。在反应器定位且由开口锁止之后,在挤压气体的情况下实现以介质填充。

[0086] 反应器优选通过已描述的联接板与软管管路(该软管路例如用于养分供给,如有可能用于吹风充气的气体输入口,排泄)和它的连接件相连接(该连接件例如用于温度传感器、pH 传感器等)。从头部空间输出气体以及输入气体以用于表面充气优选在反应器头部处实现。

[0087] 在一次性反应器中,液位(Flüssigkeitsspiegel)与反应器宽度的比值优选为 0.2 至 2,且特别优选为 0.5 至 1。此外,在保证其优选的液压动力和加工技术的性能的情况下,反应器以在反应器头部和液位之间的足够的头部空间(其为液体高度的至少 5%至 50%,优选为液体高度的至少 25%)的情况运行。

[0088] 与反应器或容器相连接的驱动单元通过旋转振荡运动提供反应器内容物较好的混匀效果。

[0089] 令人吃惊地显示出:相对较小的角度幅值足够用于反应器的旋转振荡运动,以为了实现较好地混匀且/或实现运输过程的足够强化(Intensivierung)。尤其几乎不需要实现反应器的 3600° 旋转(对应 10 转),使得不需要结构上复杂的解决方案以用于将振荡旋转的反应器连结到静止的周围环境处(例如用于输入和输出介质和气体,电能和电信号)。

[0090] 在根据本发明的应用中,反应器以角度幅值 α 旋转振荡运动, α 在 $2^\circ \leq |\alpha| \leq 3600^\circ$ 的范围中,优选在 $20^\circ \leq |\alpha| \leq 180^\circ$ 的范围中,特别优选在 $45^\circ \leq |\alpha| \leq 90^\circ$ 的范围中,其中,可存在 $\pm 5^\circ$ 的偏差。尤其在应用特别低剪切(scherarm)的表面充气的生物反应器时, $|\alpha| = 60^\circ$ 视为最优选的。因此,振荡运动总体上扫过 $2|\alpha|$ 的角度。

[0091] 实验表明:在提高功率输入时,在反应器中的运动状态可调整,在该运动状态下,气泡进入到反应器介质中。以该方式可实现非常简单的供气以用于细胞和/或微生物,该细胞和/或微生物不通过充入气泡而受损。

[0092] 已表明出:首先如预期的那样,所不期望的泡沫生成随着反应器运动增加而上升,以为了然而此后在越过最大泡沫高度之后再次下降到可较好地操纵的几厘米的泡沫高度。针对泡沫破碎这一非常奇特的现象的原因在于,在液体该运动状态下,不仅位于头部空间中的气体被表面吸入,泡沫本身也被表面吸入。泡沫在不被施加剪切力的情况下通过再次吸入到液体表面中柔和地再次溶解,即,在严格避免气泡爆裂的情况下。尤其地,可产生波浪流动,通过该波浪流动,一部分位于表面处的反应器内容物被输送到反应器内容物内部。因此,在该优选的反应器类型中,很大程度上抑制泡沫形成,且可同时实现特别柔和且有效的表面充气。然而,使用振荡的泡沫破碎器绝不局限于表面充气的反应器,而是通常可有利地应用于吹风充气的反应器中。

[0093] 随着反应器容积的增大,越来越难通过表面充气实现对细胞和/或微生物充足供应和清除气态物质。因此,在特别优选的实施形式中,反应器的充气通过一个或多个侧向安置在底部区域中的气体分配器实现。当为了简单起见通过单独的气体分配器实现点状的气体输入时,由于反应器旋转振荡运动和反应器介质落后于反应器外部运动的运动,气泡以锯齿形线的形式上升。因此,通过旋转振荡运动,即使在点状导入时也会引起气泡沿着壁分布,在该壁中安置有气体分配器。同时,由于在反应器介质区域(在其中气泡上升)和远离气体分配器部位的区域之间的密度差异,圆周流动负责使反应器内容物循环。

[0094] 旋转振荡运动的混合作用一方面通过反应器和 / 或容器的有角形式且另一方面还通过向内凸成拱形的底部支持。

[0095] 一个或多个气体分配器优选通过联接板在底部区域中引入到一次性反应器中。气体分配器可实施为直径 0.5mm 至 10mm 的开口或实施为短的穿孔的带有 0.5mm 至 1mm 的平均孔径的软管或管段以用于充入粗气泡 (grobblasig) 充气。优选地, 例如借助于带有 0.2 μm 至 50 μm 的烧结粒度的烧结蜡烛状件 (Sinterkerze) 使用细气泡充气。充气装置可实施为垂直于储存器壁的短管段或为平行于储存器壁的较长的管段, 其中, 后者须在一个部位处被供给气体且须根据长度保持在另一部位处。

附图说明

[0096] 接下来, 本发明借助附图进一步解释, 然而不将其局限于所示的实施形式。其中:

[0097] 图 1(a), (b) 显示了根据本发明的容器的透视图,

[0098] 图 2(a) 从上方以横截面显示了根据本发明的容器的示意图,

[0099] 图 2(b) 以通过在图 2(a) 中所示的在点 A 和 B 之间的线的横截面显示了根据本发明的容器的示意图,

[0100] 图 3(a), (b) 显示了根据本发明的带有联接板的容器的透视图,

[0101] 图 4(a), (b) 显示了联接板不同的实施形式,

[0102] 图 5(a), (b) 显示了在旋转振荡的一次性反应器中的气泡分布的示意图,

[0103] 图 6 显示了由容器和一次性反应器行程的被充气的组合物的透视图,

[0104] 图 7(a), (b) 显示了由容器和驱动单元形成的组合物的透视图,

[0105] 图 8 显示了表面充气的容器和反应器的示意图,

[0106] 图 9(a), (b) 显示了根据本发明的反应器的示意图, 以及

[0107] 图 10(a), (b), (c) 显示了用于制造根据本发明的反应器的方法的示意图。

具体实施方式

[0108] 图 1 以从前方 (a) 和从斜上方 (b) 看的透视图示意性地显示了根据本发明的容器 1 优选的实施形式。容器具有金字塔形地成拱形到内部空间 40 中的底部 20。容器具有内部空间 40 以用于容纳反应器和侧向通道 30 以用于引导联接管路。

[0109] 图 2(a) 以从上方看的横截面显示了图 1 中的容器。图 2(b) 以沿着在图 2(a) 中所示的在点 A 和 B 之间的虚线的横截面显示了容器 1。

[0110] 图 3(a) 以透视图显示了根据本发明的容器 1 优选的实施形式。在容器底部区域中安置有联接板 50。容器 1 包括联接板 50 的区域在图 3(b) 中放大示出。联接板 50 在所示实施形式中包括联接部位 52, 该联接部位 52 在一侧与反应器相连接。在背向反应器的另一侧上可例如安置软管以用于介质供给。同样, 联接板可具有用于探针 (例如 pH 探针, 温度探针) 的接头。在所示的实施形式中, 气体分配器 55 与联接板成一体。

[0111] 图 4(a) 和 (b) 显示了联接板 50 的不同实施形式, 该联接板 50 安置在容器 1 底部区域中。在图 4(a) 中的联接板 50 侧向敞开, 且侧向上在反应器的接头 52 之上推动联接板以为了将反应器固定在容器中。联接板可重复利用, 且为容器的一部分。图 4(b) 中的联接板 50 具有用于穿引联接管路的贯通部。其在安装时与反应器相连接。在该实施形式中, 联

接板本身也为一次性元件。

[0112] 图 5(a) 和 5(b) 以示意图显示了通过联接板 50 对反应器充气。在图 5(a) 中, 联接板面向观察者, 在图 5(b) 中, 从侧边显示联接板 50。通过接头, 气体 90 点状地引导到反应器中。为此优选应用烧结蜡烛状件 95, 以为了保证以小气泡形式 (feinblasig) 充气。为了产生小气泡, 旋转振荡的运动 (通过双向箭头表明) 由于惰性流体流入充气器防止在充气器表面处的气泡聚合, 并且促使锯齿形的气泡分送 (Blasenaufgabe), 即, 气泡 80 以锯齿线的形式上升且因此分布在反应器的整个宽度上。此外, 在反应器壁上的充气导致循环流动 (通过虚线箭头示出)。

[0113] 在图 6 中以透视图显示了在振荡运动的容器 1 中的反应器 100 的充气。在该实施形式中, 气体通过两个气体分配器 55 提供到反应器中。振荡旋转运动 (通过双向箭头示出) 促使气泡 80 的分布。循环流动 (通过粗箭头示出) 负责使气泡也到达反应器这样的区域中, 即, 该区域远离反应器中的气体入口部位。在培养细胞或微生物的情况下, 循环流动负责将细胞或微生物在反应器中保持悬浮。通过在例子中实施成金字塔形的向内成拱形底部 20, 产生涡流, 该涡流使下落的细胞或微生物盘旋升起且重新悬浮。

[0114] 图 6 也显示了侧向通道 30 的优选实施形式。该侧向通道 30 在两个间隔开的, 优选实施成透明的壁 34, 35 之间伸延直到反应器底部区域中。内部的指向反应器的壁 34 用作支撑优选可变形的反应器。外壁 35 用作对外密封容器。两个壁可取走以用于将反应器正面引入到容器中。

[0115] 图 7 示例性地显示了根据本发明的容器 1, 该容器 1 与驱动单元 2 共同布置在共同的底板 3 上。容器 1 以关于垂直竖立的轴可旋转支承的形式布置在底板 3 上。在本例中, 驱动单元包括摆动传动装置, 该摆动传动装置通过齿形带与容器相连接, 且可将该容器置于旋转振荡运动中。

[0116] 在优选的实施形式中, 旋转的容器由框架 210 围绕, 在合理使用时该框架 210 可靠防止在运行时操纵人员接近。框架 210 具有至少一个门 205, 该门 205 保证操纵人员仅在安全的运行停止时接近容器和反应器。如此地通过适合的闭合系统防护门 205 和驱动单元, 即, 容器开始运转仅在门 205 闭合时才为可能的。为此优选应用不通电的安全系统, 该安全系统对本领域技术人员也已知为福铁司系统。在以下情况之前, 唯一可用的、专门的设备钥匙在从开关罩壳 201 中取走时切断驱动单元的电流输入, 即, 在该设备钥匙可应用于闭合只可在门 205 闭合的状态下操纵的闭合装置 200 之前。编码的单钥匙锁定的优点在于不须电子监控而固有的机械安全性。不需要通过框架的空心管敷设电缆。由此可获得在清洁、密封、安装以及成本方面的优点。

[0117] 图 8 示例性地显示了将气体输入到表面充气的反应器中。为了防止在气体输入口 300 和气体输出口 320 之间的短路流动, 气流借助于一个或多个气体分配器在水平方向上偏转, 且在接受压力损失的情况下通过相应的开口加速到更高的速度。优选的压力损失位于 1mbar 和 5000mbar 之间。特别优选地, 压力损失位于 10mbar 和 500mbar 之间。借助于以该方式产生的水平气体射流 301, 以简单的、价格上有利且高效的形式混匀在反应器头部空间 305 中所有气体成为可能。

[0118] 图 9 示意性地显示了根据本发明的反应器 100 的两个多面体状的实施例。反应器包括由优选实施成柔性 (可变形) 的壁限制的空间。底部 20 伸入空间内部中。图 9(a) 显

示了金字塔形向内翻 / 成拱形的底部,该底部逐渐变细 (spitz zulaufen)。在图 9(b) 中,金字塔上部区域实施为棱边。

[0119] 在壁中安置有贯通部和 / 或端接件 (Abschluss) 60,以为了实现在反应器内部空间和外界之间的连接。

[0120] 图 10 示意性地显示了,类似于在文件 US6,186,932B1 中描述的方式可如何制造根据本发明的由聚合物薄膜制成的反应器。在示例中,反应器由四个薄膜部件 (401,402,403,404) 连结起来。为此,薄膜以在图 5(a) 中所示的方式合并 (zusammenlegen) 而成:薄膜部件 401 位于最下面,薄膜部件 402 位于最上面,薄膜部件 403 和 404 以折叠的形式位于薄膜部件 401 和 402 之间。薄膜部件在边缘处四周焊接在一起 (通过箭头表明),使得产生封闭的袋。图 5(b) 从上方观察图 5(a) 的方式显示了薄膜组件。在薄膜组件周围可看见焊缝 405。此外,薄膜复合件具有焊缝 406,该焊缝 406 在拐角上伸延。通过角度 α 和 β 的大小确定反应器的底部 - 和头部形式,对于底部则尤其确定底部拱形部大小。

[0121] 图 5(b) 中的薄膜组件的拐角在产生角焊缝 406 之后被剪下。

[0122] 参考标号列表

[0123] 1 容器

[0124] 2 驱动单元

[0125] 3 底板

[0126] 5 容器壁

[0127] 20 向内成拱形的底部

[0128] 30 侧向通道

[0129] 34 通道壁

[0130] 35 通道壁

[0131] 40 内部空间

[0132] 50 联接板

[0133] 52 接头

[0134] 55 气体分配器

[0135] 60 贯通部 / 接头

[0136] 80 气泡

[0137] 90 气体输入

[0138] 100 反应器

[0139] 200 闭合装置

[0140] 201 控制单元

[0141] 205 门

[0142] 210 框架

[0143] 300 气体输入口

[0144] 301 气体射流

[0145] 305 头部空间

[0146] 310 液位

[0147] 320 气体输出口

- [0148] 401 薄膜件
- [0149] 402 薄膜件
- [0150] 403 薄膜件
- [0151] 404 薄膜件
- [0152] 405 纵向侧焊缝
- [0153] 406 在拐角上的焊缝

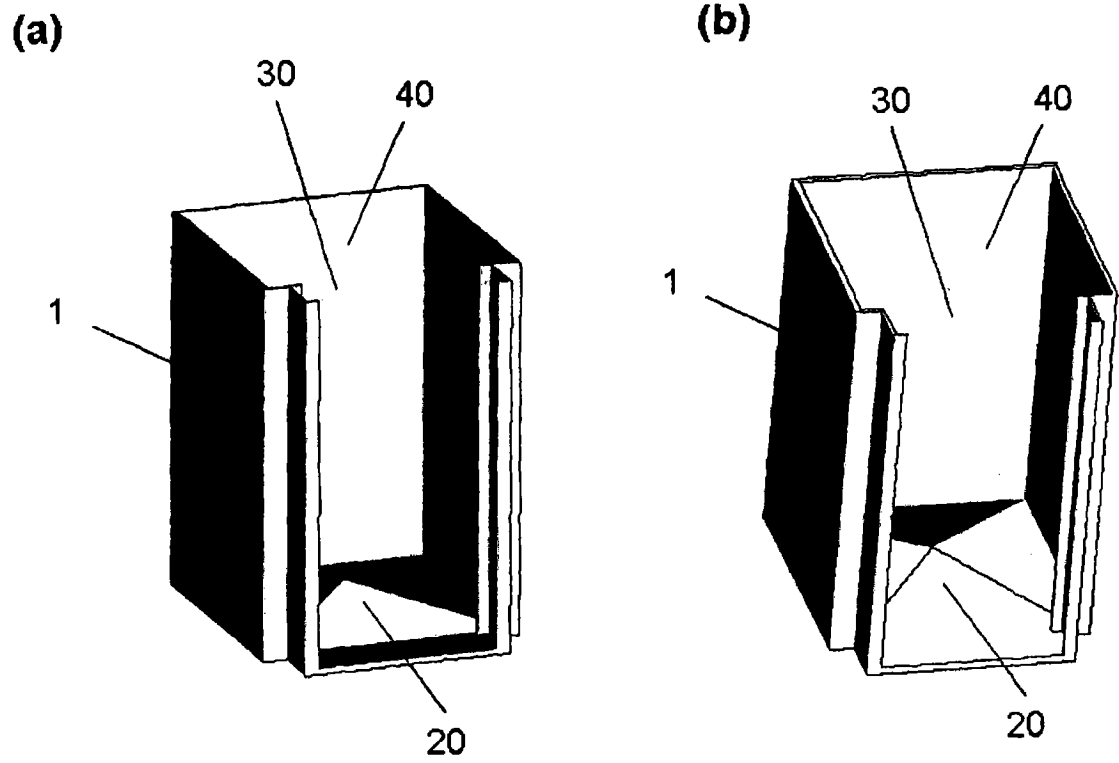


图 1

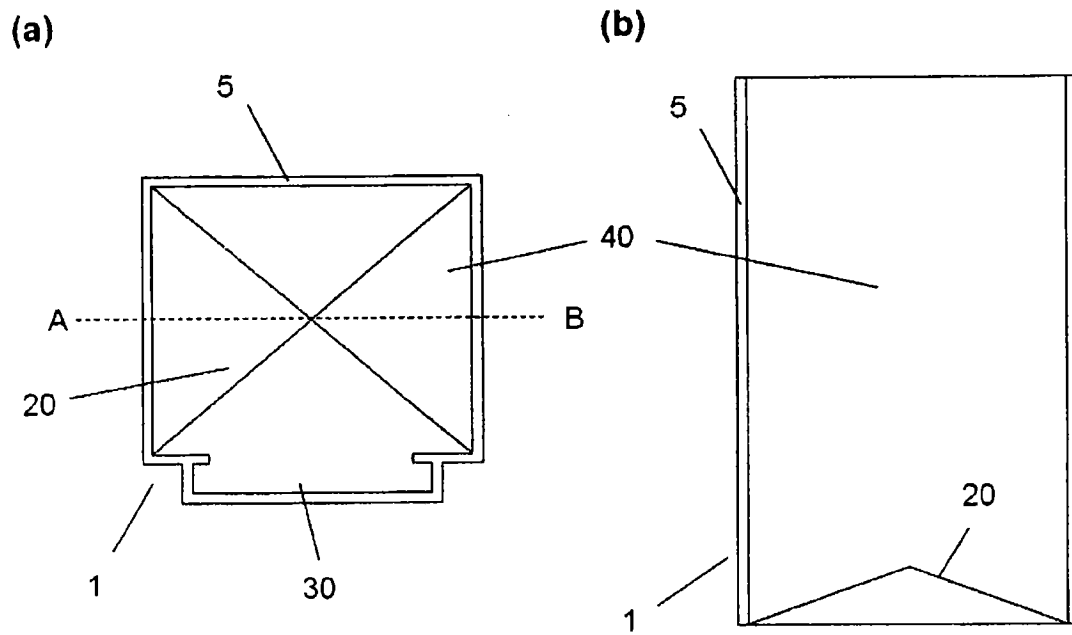


图 2

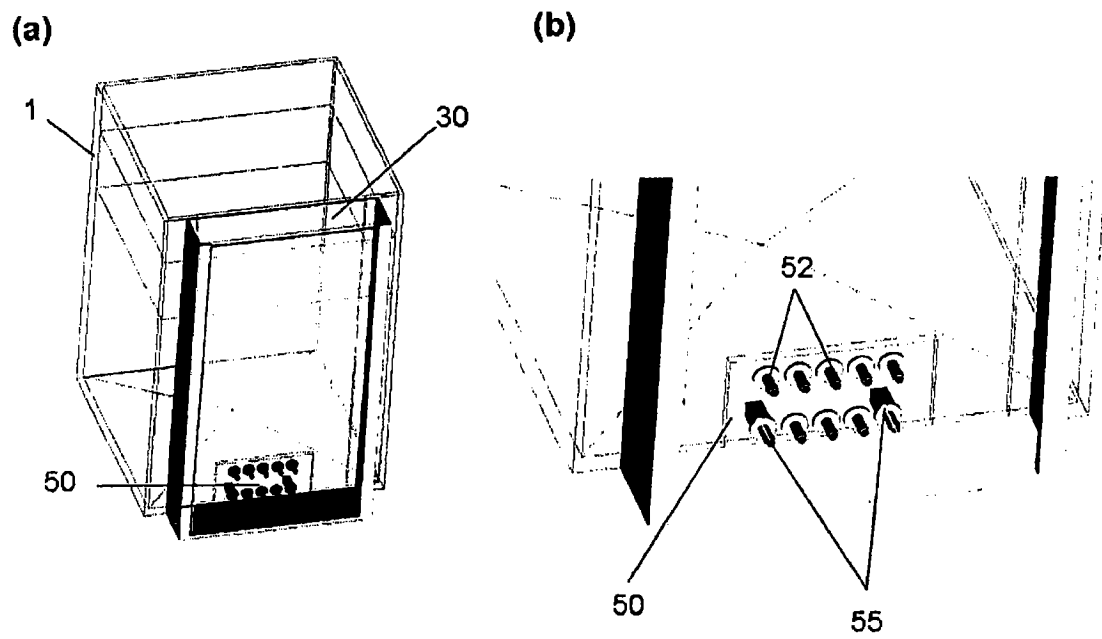


图 3

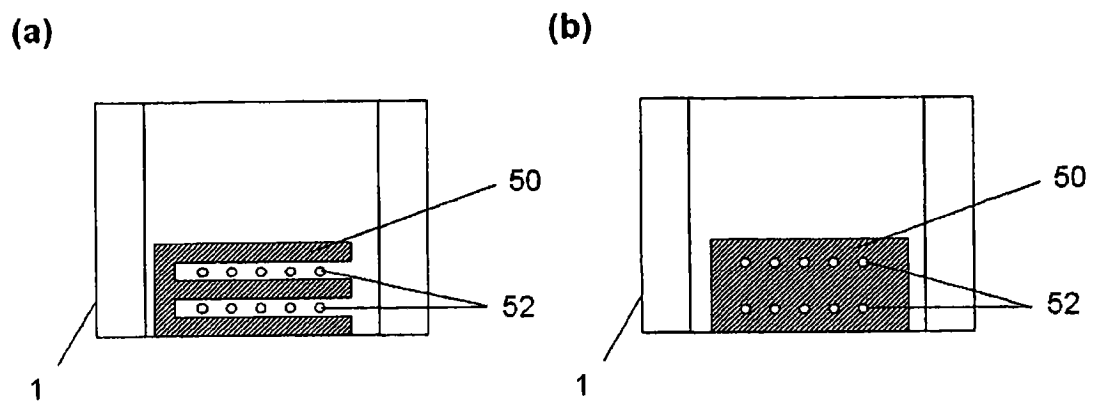


图 4

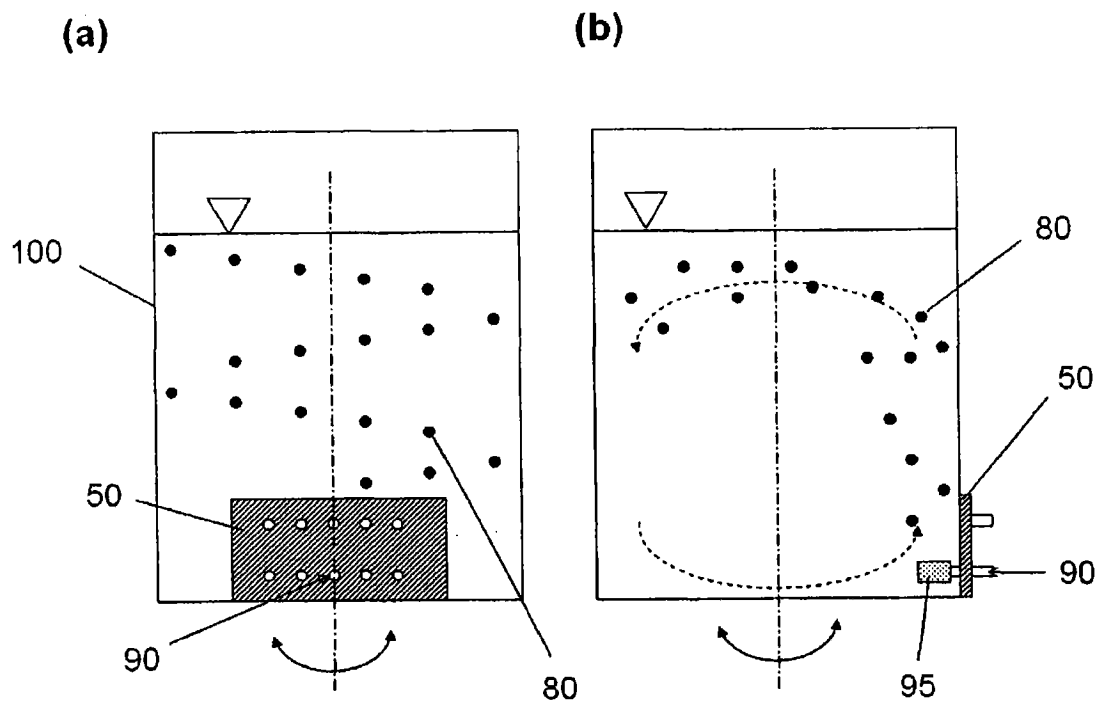


图 5

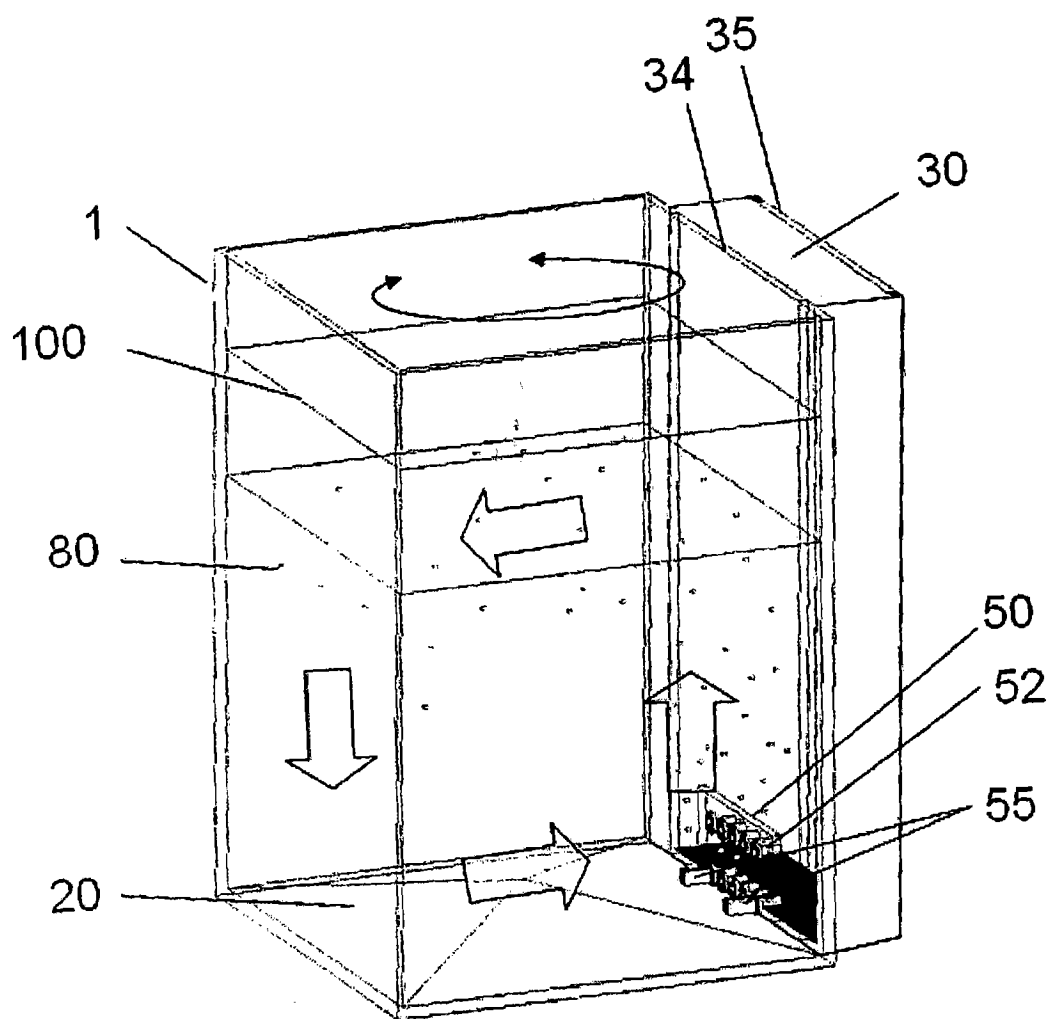


图 6

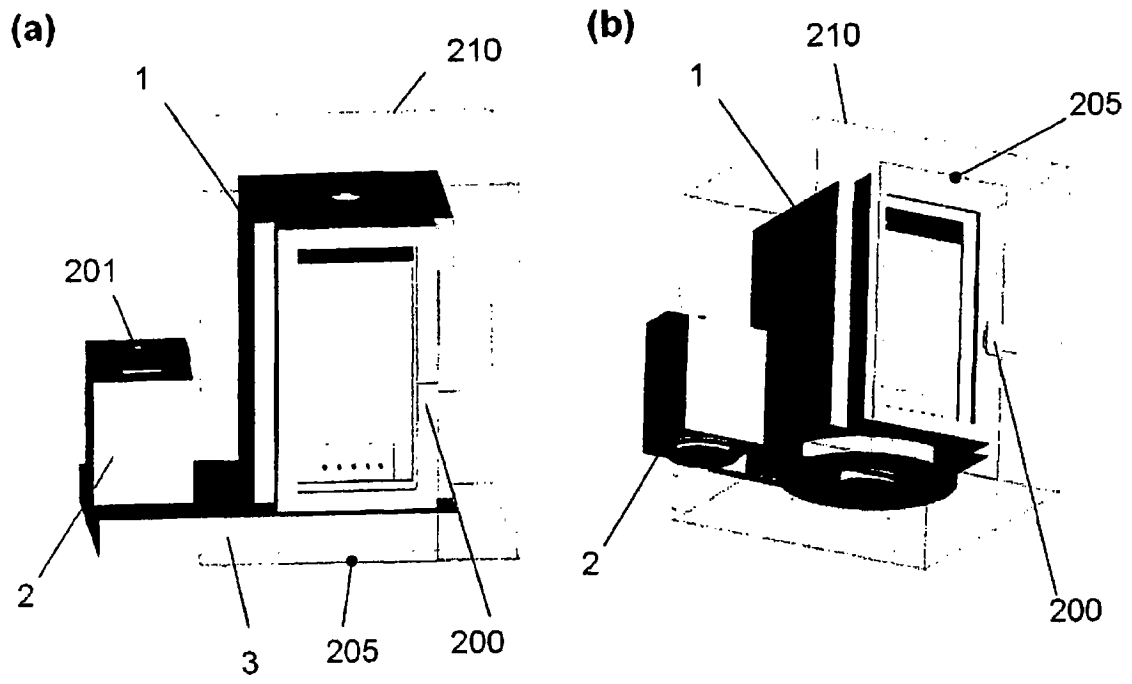


图 7

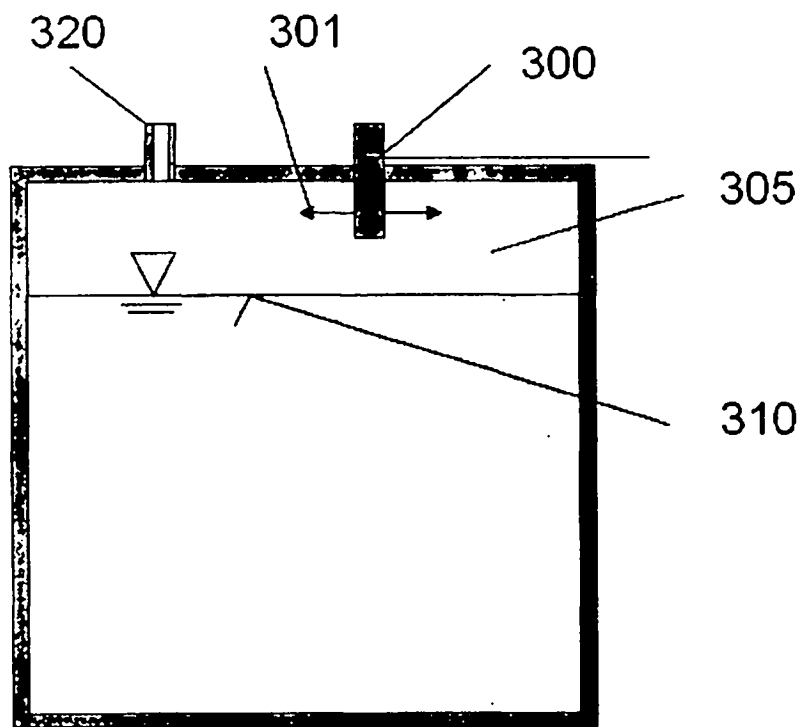


图 8

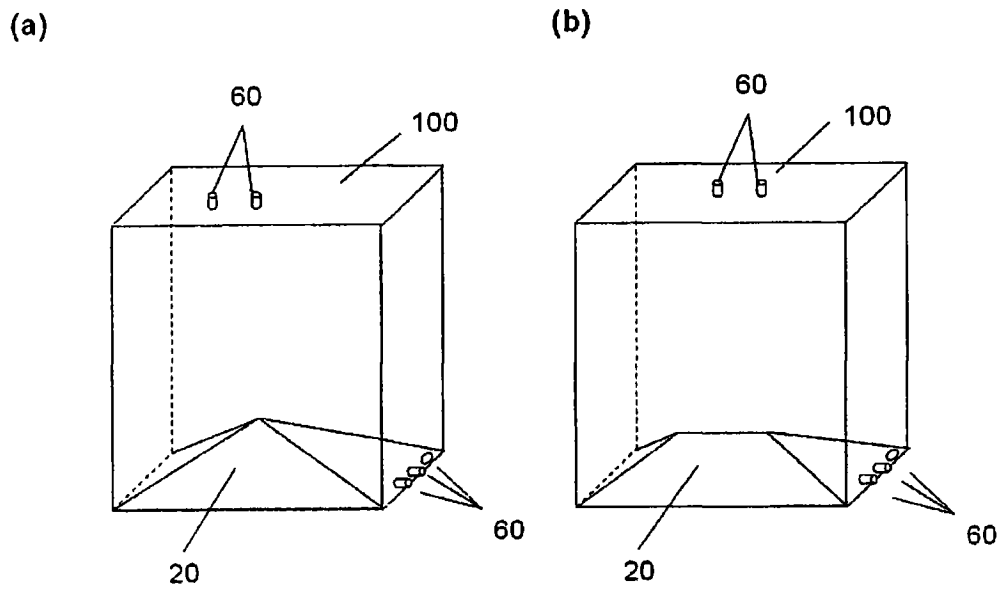


图 9

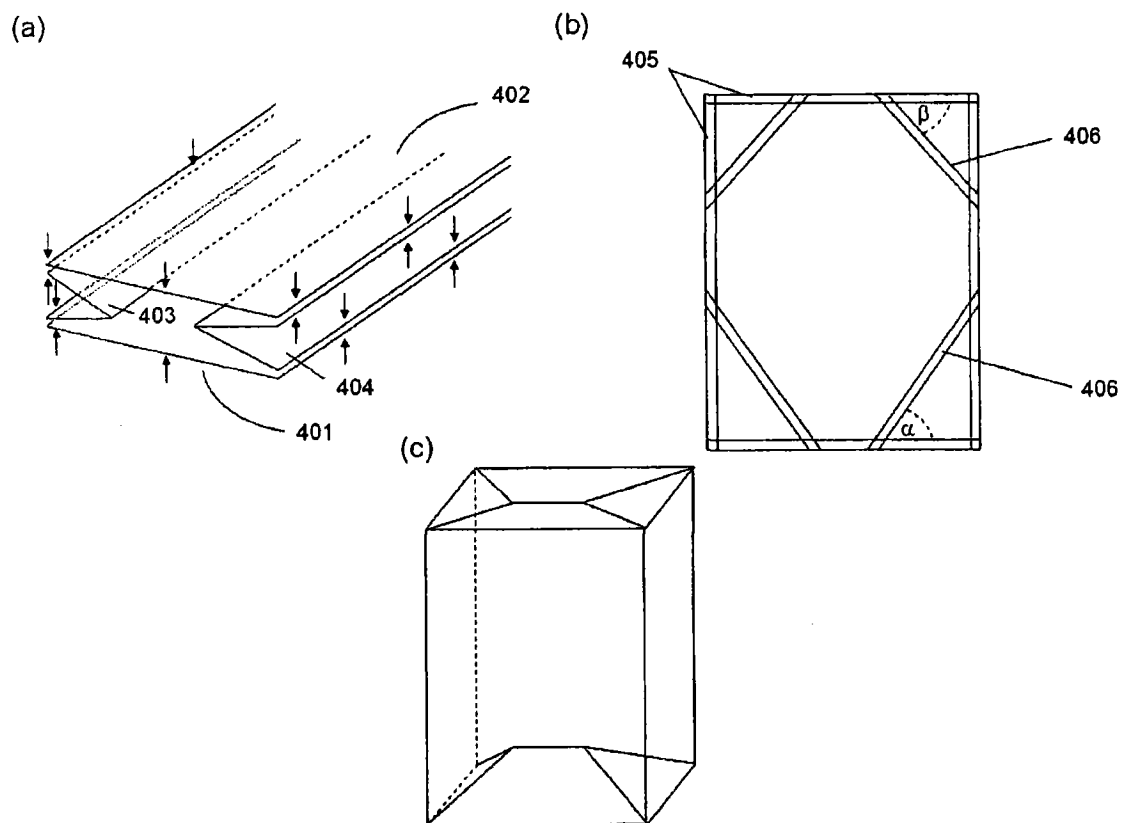


图 10