



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101466466 B

(45) 授权公告日 2013. 02. 06

(21) 申请号 200780021784. 4

(22) 申请日 2007. 04. 23

(30) 优先权数据

102006018824. 1 2006. 04. 22 DE

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 12. 11

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2007/003521 2007. 04. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02007/121958 DE 2007. 11. 01

(73) 专利权人 拜尔技术服务有限责任公司

地址 德国莱沃库森

(72) 发明人 J·考林 H·布罗德 S·施米德特

M·波格尔 B·弗拉姆 R·罗斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 赵辛 梁冰

(51) Int. Cl.

B01J 19/28 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 5362642 A, 1994. 11. 08,

CN 1435482 A, 2003. 08. 13,

US 2005/0163667 A1, 2005. 07. 28,

WO 00/66706 A1, 2000. 11. 09, 参见说明书第
4 页倒数第 1 段至第 5 页第 3 段, 图 1-3.

US 6190913 B1, 2001. 02. 20,

CN 1824379 A, 2006. 08. 30, 说明书第 7 页第
3 段至第 14 页第 4 段, 图 2A.

US 6190913 B1, 2001. 02. 20,

审查员 王成荫

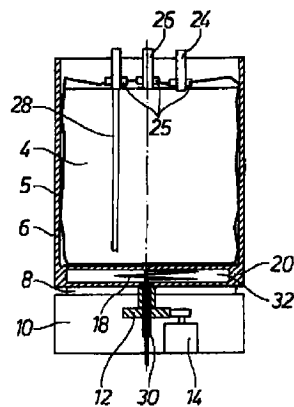
权利要求书 2 页 说明书 20 页 附图 12 页

(54) 发明名称

反应器

(57) 摘要

本发明涉及一种反应器, 可以围绕它的固定的、优选垂直的轴线以摆动—旋转方式驱动, 优选用于生物技术和药物学用途。通过它的过程—强化了混合, 悬浮, 气体材料输送, 热传递, 辐射和颗粒保持的特性, 确保在工业规模上的应用。所述反应器在不采用轴密封件的情况下能成功地进行特别可靠的有关无菌技术方面的生产, 当所述反应器被制作成一次性使用的反应器时, 避免了必要的清洗验证工作。



1. 一种反应器,包括反应器容器 (5) 和驱动装置 (14),其特征在于,反应器容纳物 (4) 能够通过驱动装置 (14) 绕其固定的、垂直轴线旋转地以摆动运动的周期变换的方向围绕垂直轴线作摆动-旋转运动,其中,反应器容器 (5) 至少在由反应器容器 (5) 容纳的反应器容纳物 (4) 的液体表面的范围具有三角截面、固定安装在反应器容器 (5) 中的内装部件或者两者,其中,输入所述反应器容纳物 (4) 的机械动力是通过反应器容器 (5) 的三角截面和 / 或内装部件实现的。

2. 如权利要求 1 的反应器,其特征在于,反应器容器 (5) 具有三角的截面并且具有扁平的 (45)、锥形的 (41) 或四边形的底部,其中,通过反应器容器 (5) 的加速运动 (46) 能够产生液流 (50)。

3. 如权利要求 1 或 2 的反应器,其特征在于,所述反应器容器 (5) 的高度与平均直径的比例为 0.2-2.0。

4. 如权利要求 1 或 2 的反应器,其特征在于,在所述反应器容器 (5) 中安装有内装部件,它提供了相对所述驱动装置摆动的功能化表面,用于执行在薄膜上和 / 或中进行的物理、生物、生物化学和 / 或化学反应。

5. 如权利要求 1 或 2 的反应器,包括容器,该容器具有夹持元件、下支架、由在使用反应器时被夹持在顶部夹持元件 (54) 和底部夹持元件 (56) 之间的搅拌器叶片元件 (52) 组成的叶片式搅拌器、至少一个底轴承 (60),该底轴承 (60) 通过支承环 (58) 用焊接或粘接固定在所述反应器容器 (5) 底部,还具有被插入可转底座 (20) 的驱动轴 (59),所述驱动轴根据传动力矩被设计成齿轮或简单的楔槽,还具有与止端轴承 (62) 连接的系杆 (64) 和夹持装置 (70)。

6. 如权利要求 1 或 2 的反应器,其特征在于,要混合的物质通过其他内部元件同时进行 UV- 辐射,和 / 或用氧气进行气体处理和 / 或过滤,和 / 或排放热量。

7. 如权利要求 1 或 2 的反应器,其特征在于,所述反应器是一次性使用的反应器,其中,反应器容器 (5) 是由稳定的聚合物材料生产的。

8. 如权利要求 7 的反应器,其特征在于,所述反应器容器 (5) 是通过将多层聚合物材料或涂在稳定的格子结构上的聚合物材料生产的。

9. 如权利要求 7 的反应器,其特征在于,它是用稳定的塑料膜生产的。

10. 如权利要求 7 的反应器,其特征在于,所述反应器容器 (5) 与外壳 (6) 连接,它至少部分适合所述反应器容器 (5) 的壳体形状,其中,外壳 (6) 能够通过驱动装置 (14) 绕所述反应器的固定的垂直的轴线作摆动-旋转运动。

11. 如权利要求 10 的反应器,其特征在于,所述反应器容器 (5) 可拆卸地与外壳 (6) 连接。

12. 如权利要求 10 或 11 的反应器,其特征在于,所述外壳 (6) 是可旋转地安装的,以便能够沿大体上垂直的方向运动。

13. 如权利要求 1 或 2 的反应器,其特征在于,所述反应器是与驱动装置 (14) 强制连接的,所述反应器旋转地加速和制动能够以大体上恒定的角加速度或减速度进行。

14. 如权利要求 1 或 2 的反应器,其特征在于,气体导入模块 (72) 具有大体上垂直安装的可渗透的薄膜 (74) 以便提供导入所述反应器的气体。

15. 如权利要求 14 的反应器,其特征在于,所述反应器容器 (5) 具有两个袋的一半

(200), 并且气体导入模块 (72) 具有用于固定所述薄膜 (74) 的支架 (201), 其中, 所述袋的一半 (200) 各自与支架 (201) 连接。

16. 如权利要求 14 的反应器, 其特征在于, 所述薄膜 (74) 具有与开孔材料连接的薄膜。

17. 如权利要求 14 的反应器, 其特征在于, 所述气体导入模块 (72) 具有第一夹持型面 (321) 和第二夹持型面 (322), 并且设有至少一个长形薄膜 (74), 它是这样安装的, 以便在第一夹持型面 (321) 和第二夹持型面 (322) 之间来回运动。

18. 如权利要求 1 或 2 的反应器, 其特征在于, 所述反应器容器 (5) 在内侧至少部分用可渗透性薄膜 (360) 加衬里, 以便将气体导入所述反应器。

19. 如权利要求 1 或 2 的反应器, 其特征在于, 所述反应器容器 (5) 具有长形荧光传感器 (401, 402), 大体上沿外周方向通向所述反应器容器的轴线, 并且设有距离所述反应器容器 (5) 一段距离的光学检测装置 (411, 412), 其中, 对检测速度和摆动-旋转运动进行选择, 以便荧光传感器 (401, 402) 在各种不同的表面上进行光学检测。

20. 如权利要求 1 或 2 的反应器, 其特征在于, 所述摆动-旋转运动能够以这种方式调节, 在所述反应器容纳物 (4) 的表面上能够形成波状流, 它能够将位于所述表面上的所述反应器容纳物 (4) 的一部分输送到所述反应器容纳物 (4) 的内部。

21. 使用如权利要求 1-20 之一的反应器混合和/或分散物质的方法, 其中, 反应器容纳物 (4) 绕固定的、反应器容器 (5) 的垂直的轴线作具有二次流的摆动-旋转运动。

22. 如权利要求 21 的方法, 其特征在于, 所述反应器容器 (5) 是与驱动装置 (14) 强制连接的, 所述反应器旋转地加速和制动是以大体上恒定的角加速度或减速度进行的。

23. 如权利要求 21 或 22 的方法, 其特征在于, 所述反应器 (5) 的摆动运动具有范围为 $2^{\circ} \leq |\alpha| \leq 3600^{\circ}$ 的角度范围 α 。

24. 如权利要求 21 或 22 的方法, 其特征在于, 所述反应器容器 (5) 至少在由反应器容器 (5) 容纳的反应器容纳物 (4) 的液体表面的范围具有三角截面, 并且通过反应器容器 (5) 的摆动-旋转运动在反应器容纳物 (4) 的表面产生波状流, 它将位于所述表面上的所述反应器容纳物 (4) 的一部分输送到所述反应器容纳物 (4) 的内部。

25. 如权利要求 24 的方法, 其中, 通过所述表面或多孔薄膜对所述反应器容纳物填充气体, 为了消除泡沫而作摆动-旋转运动, 以便将所述反应器容纳物 (4) 表面上的泡沫 (49) 输送到所述反应器容纳物 (4) 的内部。

26. 使用如权利要求 1-20 之一的反应器用作消泡器的用途。

反应器

技术领域

[0001] 本发明涉及反应器,它是以摆动-旋转绕固定垂直轴线驱动的,用于生物技术和药物学用途,具有用于混合、悬浮、氧气输送、热传递、辐射和颗粒保留的工艺强化特性,它可以在没有轴密封的条件下使用,优选用作一次性反应器,因此能确保消毒方面的最高水平的工艺安全性。

背景技术

[0002] 在严格管理的药物生产中,为了提供清洁的和无菌的反应器在时间、设备和人员方面要付出巨大的费用。在多用途工厂的产品更换期间或在两个产品批次之间可靠地避免交叉污染,除了净化之外,需要非常复杂的净化认证,这种认证在工艺适应时可能需要反复进行。这种认证不仅应用于上游加工 USP,就是说在发酵罐中生产生物制品,而且还应用于下游加工 DSP,就是说纯化发酵制品。在 USP 和 DSP 中,通常要将小汽锅用作搅拌器和反应系统。特别是对于发酵来说,无菌环境对于成功地培养来说是重要的。为了对批量或输入批量的发酵罐进行消毒,一般要使用 SIP 技术。为了在连续加工过程中确保足够长时间的无菌性,还要使用高压灭菌技术,不过该技术需要将所述反应器转移到高压锅中的繁重劳动,因此,只可用于比较小的反应器规模。在发酵期间的污染风险在取样和转移搅拌器轴之间是特别关键的。后者通常装配有复杂的密封系统(例如,滑环密封)。在没有所述发酵外套渗透的前提下取得成功的技术是优选的,因为它们具有更高的工艺可靠性。

[0003] 所述制备方法所必需的反应器停机,特别是在短时间内使用时的停机和经常的产品更换,可能与反应器可利用性的数量级相同。在生物技术生产的 USP 中的相关步骤是培养基生产和发酵的加工步骤,而在 DSP 中,是溶解、冷冻、解冻、pH 调节、沉淀、结晶、缓冲液更换和病毒灭活。

[0004] 为了完成 USP 和 DSP 中的反应,通常必须同时满足多种反应条件,例如,发酵,除了氧气和二氧化碳排除之外,需要对细胞进行轻柔地悬浮,对培养基和综合制剂进行快速混合,以避免浓度过高,并且还要对反应液体进行加热。可能还需要颗粒保留,例如用于灌注方法。

[0005] 在沉淀和结晶时,快速添加沉淀剂,有效的温度控制和轻柔地保持形成的颗粒悬浮是特别重要的。

[0006] 一般,在生物技术生产的所有工艺步骤中,需要较小的温度梯度,避免不破坏产物。这种条件,特别是在冷冻和解冻过程中的条件,导致处理时间的显著增加同时增加了反应器的规模,因为在这些步骤中不能使用混合元件。热量转移到反应介质中受到所述冰层的导热性的限制,还受到在液体中的自由对流的限制,不过,在存在分解蛋白活性的情况下可能导致明显的产量损失。

[0007] 原材料和产品溶液的温和的灭菌和病毒灭活可以通过使用波长为 254nm 的 UVC 辐射完成。所述辐射破坏了病毒和微生物对紫外线吸收量最大的 DNA 和 RNA,并因此避免了它们的繁殖,然而,位于 UVC 辐射吸收最小范围内的蛋白大体上得到保留, UVC 辐射穿透深度

是一个重大问题,该深度通常局限于生物学介质的十分之几毫米。这样能有效更换必需的有效有效辐射区内的薄膜,以便首先用需要的辐射剂量辐射所有病毒,随后降低产品的辐射负荷。

[0008] 经常更新的边界层的需求在过滤时也造成了问题,以便克服限制跨膜流动的覆盖层的形成。

[0009] 物质传递的热传递,颗粒分离,UV 辐射以及固体或添加剂或气体的添加或分布的所有加工工程步骤需要对反应介质进行充分搅拌。这种搅拌在制药行业在通常使用的不锈钢反应器中是确定的,通过合适尺寸的搅拌器或通过喷射。

[0010] 薄膜气体导入被用于细胞培养的柔和氧气输送。作为薄膜,将气体可渗透的硅胶管缠绕在圆柱形薄膜定子上,它能接收来自径向输送的锚式搅拌器的流体 [W0 2005/111192A1]。通过并联所述薄膜定子,可以获得两倍以上交换区,并因此实现物质传递的显著增加。

[0011] 其他薄膜气体导入系统 [W0 85102195 和 DE 10 2004 029 709 B4 和 DE3428758],在气体导入中,装配搅拌器或吊桶,它是用薄膜桶覆盖的,并且在发酵溶液中以类似摆动的方式运动,或薄膜叠层 [US4, 708, 957B2],它在发酵溶液中摆动。不过,所述气体导入系统的不同在于,它们只能转化成有限的工业相关的规模。

[0012] 为了满足快速和灵活填充生产工厂同时保持最大清洁度和无菌性的要求,一次性使用的反应器的设计是市场上经常增加的兴趣的目标。

[0013] 过滤的一次性技术很久以来是公知的,最近,市场上用于 UVC 处理的一次性技术同样是公知的 [W002/038191, W002/0385502, EP1464342]。一次性使用的热交换器的设计只可用于小规模 [EP1464342]。所有方法都是以连续流的方式进行的,以便除了储存容器之外,泵和管道的使用是必需的,事先必须对它们进行清洁和消毒规划。

[0014] 现有各种市场销售的混合系统,这些系统是根据塑料袋一次性使用技术工作的。其中包括装配有叶片或磁力搅拌器或循环泵元件的系统 [Hyclone Laboratories, Inc. (<http://www.hyclone.com>)]。所述系统的体积可以达到 200L。[Sartorius AG(<http://www.sartorius.de>)] 提供了一次性使用的系统,它的工作体积可以达到 500L,使用自由浮动的一次性使用的磁力搅拌器,它不与一次性使用的塑料袋接触,因此不会有材料磨损。可以获得体积达到 10 升的一次性使用的混合系统 [ATMI, Inc(<http://www.atmi-lifesciences.com>)]。在该系统中,将要混合的材料填充到一次性使用的袋中,并且在旋转条件下混合。对于高达 200L 的较大的体积来说 [ATMI, Inc.],提供了一次性使用的袋式搅拌系统,它的差别在于,搅拌元件被内陷到所述袋中。这种情况下的混合不是通过绕固定轴线的旋转运动实现的,而是通过搅拌 - 倾斜运动实现的。

[0015] 在 [EP1 462 155 A1] 中,将一次性使用的容器用于混合和分散材料,采用了磁力搅拌器,它位于保护性笼中,以避免损伤塑料袋。在这种情况下所述磁力搅拌器装置的产品接触区倾向于由一次性使用的部件组成。

[0016] [EP 1 512 458 A1] 披露了一种溶液,其中,将可充气的塑料枕集成在一次性使用的袋状系统的外部或内部。所述枕还可以加压和再次减压。这会导致液体运动,液体运动会导致在所述容器中混合和悬浮的强化。

[0017] 在发酵技术领域存在多项有关使用一次性使用的技术的专利。其中,在大部分

系统中,混合和氧气输送是通过喷射实现的,没有提供其他的混合系统 [US 5,565,015, WO 98113469, US 6,432,698 B1, WO20031049785 A1, EP 1 602 7 15 A2, WO 20051080544 A2]。如果为了培养具有更高的氧气需求,这种需求单独通过喷射不可能实现,所述喷射可以与分散混合系统组合 [WO 20051104706 A2, WO 20051108546 A2, WO 200511 1877 1 A2] 或可以通过泵送循环重叠 [WO20051067498 A2]。喷射装置的最大处理体积通常高达 1000 升。在具有常规搅拌器的系统中,不过它还可以被设计成一次性使用的系统 [WO2005/104706 A2, WO 20051108546 A2],可以获得高达 10000L 的加工体积。

[0018] 在喷射时,起泡问题可能使所述用途和随后的复杂的防泡剂在消除在 DSP 中成为必需。细胞在气泡增加、气泡在表面上破裂时受到胁迫,具体地讲,在泡沫破裂时受到胁迫,这在细胞培养系统中会产生问题,因为细胞可能被所产生的高剪切力永久性损伤。当喷射与分散搅拌系统组合时,可以解决所有问题,就是说,搅拌系统粉碎了所述气泡。损坏的细胞释放蛋白,蛋白的清除可能导致在检查期间产品的显著减少。为了保持可接受的细胞活力,输入上述生物反应器的氧气,以及可以获得的细胞密度必须限制。所述受限的细胞密度最终降低了所述发酵罐的时空产率和工厂的总产能。由于在大多数情况下可靠的放大的先决条件在技术上被认为不能满足喷射的一次性使用的反应器,所述体积放大必须通常复杂的系统并联实现。如果所述发酵罐按照推荐使用标准化搅拌系统工作,尽管可以处理的体积可以增加至永久性安装的工厂的范围,污染的风险只能够使用相当的技术代价控制,例如,通过使用阻尼滑环密封。不过,所述安装的巨大的技术复杂性和人员代价大大地突出了一次性使用的构思的优点。

[0019] 其他一次性使用的系统提供了通过薄膜或表面气体导入提供了培养物的必要的气体导入速度。在这种情况下,气体传输所必需的交换面积是通过被转移的气体可渗透的薄膜提供的,或通过通向气体空间的开放的边界部位。由于没有气体直接导入细胞培养介质,在这种反应器中的颗粒胁迫可以被分类为低。

[0020] [US 5,057,429] 披露了一种系统,其中,用细胞悬浮液填充的内部半渗透扁平袋被填充有营养溶液并且富含氧气的另一个袋包围。营养输送和氧气输送是通过所述袋的倾斜运动加强的。一个装置的最大加工体积只有几升。氧气输入主要受到氧气在填充介质中的溶解度和所述薄膜的较低的表面积的限制。与标准薄膜气体导入装置 [WO20051111192 A1] 相比,在该结构上,100L 的反应器中所具有的特定交换面积在 $30\text{m}^2/\text{m}^3$ 的数量级上,只能获得最大 10% 的这种交换面积。在这两种情况下,可利用的交换面积进一步与规模放大成比例地较少。

[0021] 其他表面气体导入系统同样用被夹在振荡装置上的扁平袋工作。所述袋仅仅是部分填充的,以便形成在它上面具有空气空间的自由的表面。通过往复运动或偏心旋转运动,混合培养基,并且分配被输送的养分,避免了细胞沉淀并且搅动了所述表面 [US 6,190,913 B1, WO00166706, US 6,544,788 B2]。在该方法中,通过所述自由表面向培养物输送氧气。所述运动是以这种方式连续进行的,使得所述流动轻柔,并且细胞不会遭遇强的剪切。目前,一个装置的最大加工体积为 580 升。尽管该方法提供了轻柔的气体导入机制,它在向工业化规模转化方面存在局限。所述袋的高度必须保持大体上稳定,以便在恒定表面积上的体积与体积比例的增加只能够在两个水平的空间方向上实现。因此,放大只能够通过技术复杂的并联方式实现。

[0022] 市场上现有的用于冷冻大型不锈钢反应器的方法,向所述反应器输送冷却液体,或小型扁平塑料袋,它是通过热传导表面或通过対流的冷空气以二次方式冷冻的。在这两种情况下,都不可能在冷冻过程中搅拌产品,由此显著延长了冷却和冷冻过程。所述金属容器价格昂贵,并且需要大的保存面积用于临时储存。与冷冻相比,解冻的时间漫长,因为冰块和容器壁之间的液体运动只能通过自由対流进行。为了解冻所述塑料袋,在冷冻状态下将塑料袋切开,并随后装入搅拌的反应器。将它们切开的过程是消耗劳动力的,并且会造成工作环境的污染。所述解冻过程是时间密集型的,因为漂浮在所述表面上的冰块很难由在所述反应容器中占主要地位的所述流体动力学达到。因此,在长的解冻过程中的产量损失是无法避免的。

[0023] 在采用上述所有反应器时,在效率和可放大性方面必须接受显著的损伤。在很多情况下,除了效率的损失之外,没有足够的可放大性,就无法保证经济学效益。在这里,放大只能够以增加复杂性和降低经济效益为代价实现,例如,通过并联多个反应器或通过额外使用技术复杂的方案(例如,置入所述塑料袋的滑环密封)。

[0024] 可以放大到 1m^3 – 10m^3 的工业规模反应器通过避免轴密封和清洁问题缩短了与高压灭菌相比非常高水平的无菌性,允许同时进行集中的和柔和的液体运动,并且能够以低的设备和人工成本安装,因此,与现有的技术相比具有明显的进步。

发明内容

[0025] 本发明的目的是生产反应器,具体地讲,用于制造用途甚至是大型反应器规模反应器,在执行生物学、生物化学和/或化学反应时,在混合、分配、悬浮、溶解、质量传递和热传递、过滤和辐射或它们的组合方面具有非常好的反应特性,并且优选在操作方面简单,满足了制药行业在清洁和无菌性方面的高要求,并且导致了提高了的工艺可靠性,增加了时空产量。

[0026] 上述目的是通过包括反应器容器和驱动装置的反应器实现,其特征在于所述反应器容纳物可以被所述所述反应器容器容纳,并且被设置成通过所述驱动装置绕所述反应器的固定的、优选垂直的轴线摆动-旋转运动,其中,输入所述反应器容纳物的机械动力是通过所述反应器和/或所述反应器容器的合适的壳体形状和/或通过固定安装在所述反应器和/或所述反应器容器中的内部构件实现的。所述反应器优选被制作成一次性使用的反应器。

[0027] 通过所述内部构件,分配过程和/或混合反应能够以简单的方式进行,并且具有与常规搅拌槽相同的强度。在这种设计中,可以彻底放弃轴通道。所述内部构件同样可以通过侧面通过的产品输送材料流和能量流,所述流被导入所述介质或通过扩散、対流、热传导和/或辐射从它里面释放,这样,除了混合之外,第一次有多个处理工程装置工作,如气体分配,通过薄膜气体导入的方式输入氧气、热传递、辐射和/或颗粒保留能够在一次性使用的反应器中以温和的方式进行,并且与搅拌槽相比具有较高的效率。在这种情况下直接进行的反应和传递过程是以间隔形式进行的。因此,最大的流体动力学能量密度和最大的反应性的部位是相同,或者对于在所述薄膜内的反应来说,至少空间上是接近的。为了将流体转移到反应部位,不需要进一步的安装(例如搅拌器或泵)。由于导入所述流体的能量仅仅是完成所述反应实际需要的能量,因此所述反应能够以特别低的剪切方式进行。

[0028] 后者是极为重要的,特别是对于具有动物或植物细胞的对剪切敏感的培养物来说更是这样,例如,在发酵期间,必须输送氧气。因为由于高剪切力,喷射通常在这里不可以使用,因此一般要使用低剪切薄膜气体导入。当本发明的反应器中的静态混合元件被制作成管状模块时,如下文所述,使用特殊的管或超过 $30\text{m}^2/\text{m}^3$ 的交换面积可以获得非常高的氧气输入或 CO_2 排除,与现有技术相比,它在没有旋转密封元件的一次性使用的反应器中,甚至在大型反应器中得到了明显的放大。

[0029] 具体地讲,所述反应器的高度与平均直径的比例为 0.2-2.0,优选 0.6-1.2,特别优选 0.8-1.0。其结果是,通过不平衡的质量导致的倾斜动量可以减少,并且确保了通过上述方式导致的操作的可能性,尽管即使在大规模上也能够毫无问题的获得直立空间的要求。与引入生物技术的小型反应器相比,这种大型反应器设计提供了将相应的反应器分配到昂贵的高层建筑中以利于竖立于廉价的棚舍状设施中的可能性。

[0030] 优选的是,提供了安装在所述反应器容器中的内部构件,它提供了相对驱动装置摆动的功能表面,用于执行在薄膜上和/或中进行的物理、生物、生物化学和/或化学反应。可以提供所述功能化表面,特别是,用于通过半渗透膜导入气体,用于气体分配,用于液体分配,用于辐射,用于过滤,用于吸收,用于吸附,用于分析,以及还可用于冷却和/或加热。

[0031] 本发明还涉及适合所述反应器的气体导入模块,特别是气体分配器或薄膜模块,具体地讲,它们是本发明反应器的一部分,并且在下文通过安装状态的例子进行说明。所述薄膜模块优选被设计成管状模块,具体地讲,它具有大体上垂直排列的可渗透的、特别是管状薄膜,气体如氧气和二氧化碳可以通过它,但是液体不能通过,这样可以将氧气和/或以低剪切的方式导入所述反应器。所述薄膜可以排列成固定的或在所述反应器中可以移动,并且特别优选的是以这种方式制作,使它们能够相对惰性流体运动,这样不仅能够完成气体导入,气体分配,而且还能够完成混合流动。具体地讲,提供了多组薄膜或彼此相邻排列的薄膜试管,它们提供了用于薄膜气体导入的交换表面积。例如,被制作成管状模块的所述薄膜模块和扁平薄膜被制作成大体上至少相对所述反应器不能运动,并且所述反应器只能通过所述驱动装置驱动,使得所述气体处理模块只有在需要时才提供,不会在制作上有过多的花费,特别是作为可以根据需要连接的额外装置。

[0032] 在优选实施方案中,所述薄膜被制作成微孔的,并且允许气泡,特别是微型气泡的均匀的低剪切分配到反应器截面上,或分配到反应器体积中,而不需要借助于额外的搅拌器元件。优选的是,所述微孔薄膜被制作成具有核心宽度为 $0.05\text{--}500\text{ }\mu\text{m}$,它能够以内陷到反应器底部的形式提供。按照这种简单的方式,可以成功地避免气泡聚并。小于 $0.5\text{ }\mu\text{m}$ 的薄膜是特别优选的,因为能产生特别小的气泡,并且可以取消额外的无菌屏障。

[0033] 在所述气体导入模块的优选实施方案中,提供了第一夹持型面和第二夹持型面,在它们之间可以安装长形的、特别是管状的薄膜,以便可以来回运动。在这种情况下,所述薄膜可以排列成 z 字形形状或曲线形状。其结果是,使用单一的薄膜可以提供特别大的表面积用于将气体导入所述反应器容纳物。

[0034] 优选的是,所述薄膜的气体导入模块的薄膜具有与所述薄膜的总厚度相比相对薄的薄膜。所述薄膜优选以二维方式与开孔材料连接,例如,与泡沫连接。具体地讲,所述开孔材料至少大部分是由所述至少一种薄膜包围的。所述开孔材料允许通过所述薄膜进行均匀的对流气体传输,以便大体上使得整个薄膜被气体填充。由于所述薄膜与所述开孔材料

连接,同时避免了所述薄膜在较高压力下充气。其结果是,以这种方式进一步开发的气体导入模块薄膜即使在高压下也能毫无问题地工作,因而具有较低的材料使用量,可以提供高的体积流量用于将气体导入所述反应器容纳物。

[0035] 在优选实施方案中,所述气体导入模块至少是本发明反应器的反应器容器的一部分。对于这种所述反应器容器,可以具有至少两个,具体地讲,具有两个亚组件,同时所述气体导入模块具有支架,可以使用它固定所述薄膜。所述组件可以通过,例如,粘接与所述支架连接,以便与所述气体导入模块连接在一起,以便能够形成所述反应器的反应器容器。例如,提供了两个壳体形状的组件,它们分别位于支架的彼此背离的两个端面上,其形状大体上为矩形的,可以卡在所述支架上。所述支架的朝向所述反应器容纳物的侧面形成了所述反应器容器的壳体表面。通过远离反应器容纳物的所述支架的侧面,所述气体导入模块的薄膜可以输送气体,例如输送氧气,而不需要为此提供槽线,这些槽线必须通过所述组件。

[0036] 优选的是,所述反应器容器在它的内部至少部分衬有可渗透的薄膜,以便将气体导入所述反应器,从而改善气体导入,并且避免静水区或流体的层状边界层。为此,特别是通过薄膜仅仅充分形成了朝向反应器容纳物的薄膜的侧面。

[0037] 低剪切反应器的其他应用领域是蛋白的沉淀或结晶。这些操作步骤有时候与热交换组合进行。例如,用于动物和人类血浆的血浆分离,以及蛋白纯化。在这两种工艺中,都需要窄的粒度分布,并且偏移到最大可能的颗粒直径,以便避免出现堵塞问题,和在随后的颗粒分离期间的产量损失。如果所述内部构件被整体或部分用作反应器空间内的用于沉淀物更均匀分配的分配器层,能够明显避免过度的浓缩,这种浓缩可能导致种子的形成,并因此产生非常小的颗粒。另外,可以避免在所述沉淀反应器中优选轴向输送的用于大量混合的偏心安装的搅拌元件,所述元件对所述颗粒具有特别强的剪切作用。所述反应器在产品接触一侧是用本领域技术人员已知的并且对溶剂和溶解的物质稳定的材料制成的。

[0038] 在蛋白溶解中,对溶解物质的稳定性同样是重要的要求。用于这种目的的化合物在某种程度上会对标准反应器的不锈钢表面产生负面影响。根据本发明构思的新型反应器提供了本领域技术人员公知的多种惰性材料的替代。

[0039] 可以在所述新型反应器中进行的其他反应是对反应器容纳物的辐射,以便实现灭菌和病毒灭活。在一次性使用的反应器中进行的辐射,例如通过 UV 辐射器进行的辐射,所述辐射器安装在容器壁上和 / 或安装在所述植入的元件上。支撑壁和袋是用透明的,UV 辐射可穿透的材料制成的,这些材料是本领域所公知的,所述支撑壁优选是石英玻璃,PMMA 或 Makrolon,并且所述袋根据用途可以用,例如,含氟弹性体,PMMA 或 Makrolon 制成。生物学介质的 UV 辐射的问题是 UV 射线通常具有非常有限的穿透深度,该深度取决于浑浊度,通常只能穿透所述介质几十毫米。良好的混合运动和所述介质侧面边界层的永久性强化更换意味着边界层的反应器部位也可能被所述辐射截断,当产物在所述反应器部位停留过长的时间时不会对产品造成不允许的损伤。这样,第一次即使在一次性使用的大型反应器中,在无菌条件下可以进行灭菌和灭活,具有较大程度的微生物消除和较小的产量损失。

[0040] 可以在这种反应器中进行的其他反应是物理、生物学、生物化学和化学反应,这些反应至少是在功能性薄膜的内部的一部分进行的,例如,但不局限于酶促反应,薄膜吸附过程或反应萃取。

[0041] 可以通过所述混合物反应器进行的另一种反应是冷冻和解冻,它是在生物制药工

艺的各个时间点上所需要的,为了避免释放分析的预期中,例如,由时间决定型分解所导致的产量损失。使用所述新型混合反应器,可以对整个产物批次进行冷冻,以节省空间的方式保存,并且在相同的反应器中解冻。冷冻和解冻是在搅拌阶段之前进行的,因此可以强化并且缩短处理时间,在加热或冷却介质和产物溶液之间使用较高的温度差。对多个袋进行分配以及通过将袋切开将其手工取出和由此造成的对工作环境的污染不再会发生。

[0042] 通过所述工艺强化间隔,现有一次性使用的技术的应用的限制得到明显的扩展,使得所述新型反应器还能够以明显大于迄今为止现有的规模使用。

[0043] 具体地讲,所述反应器被制作成一次性使用的反应器,它可以在用过之后丢弃。为此,所述反应器可以用稳定的、优选多层聚合物材料或业已应用在稳定的格子结构上的聚合物材料制成,并且能支撑预期的工艺工程装置操作。优选的是,所述反应器容器与外壳连接,所述外壳至少部分是用所述反应器的壳体形状。为此,所述反应器容器优选是柔性的和/或制作成能够屈服以便插入和/或悬挂在容器中作为有效连接和/或摩擦连接。优选的是,所述反应器容器额外地或替代地可分离地与所述外壳连接,特别是通过负压连接。例如,可以提供可以靠近所述反应器容器的槽,可以在所述槽中施加负压,以便固定所述反应器容器。

[0044] 特别优选的是,所述容器和所述反应器至少具有部分倾斜的截面,优选双角至八角形,特别优选的是三角形至四角形截面,并且具有扁平的(45),锥形的(41)或四边形的底部。

[0045] 在这种情况下,所述截面形状还可以沿轴向方向在所述外壳的高度上改变。例如,所述外壳可以在上部制作成圆柱形或矩形形状,在下部制作成矩形、正方形、锥形、四边形等。通过由此设计的反应器容器(46)的旋转运动,可以生成液流(50)。另外,所述容器可以形成所述容器的外壁内部的内部构件,通过所述内部构件所述反应器能够以非滑动的方式容纳,并且同时以流体阻挡的形式作用,以便改善反应器容纳物的混合,所述外壳可以设计成通过所述驱动装置绕所述反应器的固定的、优选垂直的轴线摆动-旋转运动,以便不需要所述驱动装置与所述反应器容器本身的直接结合。结果,大部分部件可以再利用,以便只有在适合的时候需要配置特殊形状的一次性使用的反应器,原则上讲,它不需要任何额外的混合元件来获得低剪切混合。优选的是,所述外壳是旋转安装的,特别是悬挂的,以便能够沿大体上垂直的方向运动。结果,例如,所述外壳可以从上部利用起重机简单地插入轴向轴承或从底部通过升降平台插入,以便对于各种外壳或反应器容器类型来说,可以采用相同的驱动装置和/或相同的测量技术。

[0046] 优选的是,所述反应器是与所述驱动装置以这种方式有效连接的,所述反应器旋转地加速和制动是以大体上稳定的角加速度或减速度进行的。结果,所述反应器的旋转速度在旋转摆动的每一个运动阶段是线性改变的。在这种简单的反应器运动中,不需要连接在中间的控制模块,以便,例如,根据实施摆动反应器运动的优选实施方案,可以使用摆动驱动装置,结果,例如,可以显著减少会导致传感器失效的电磁射线的释放。具体地讲,作为在摆动-旋转反应器运动的每一个阶段的稳定的角加速度的结果,作用在悬浮颗粒例如动物细胞上的流体动力学剪切力的瞬时峰值与其他形式的反应器运动相比保持相对较小。

[0047] 业已惊奇地发现,较小的角度就足以实现所述反应器的摆动-旋转运动,以便获得良好的混合和/或足够的传输过程的强化,具体地讲,几乎没有必要实施360°的旋转

运动,这相对于反应器旋转十圈,因此几乎不需要将摆动-旋转反应器连接在静态环境上的结构复杂的解决方案(例如用于输送和排出具有电能和电信号的介质和气体)。所述反应器能够完成摆动-旋转运动,其中,所述角度 α 在以下范围内: $2^\circ \leq |\alpha| \leq 3600^\circ$,优选 $20^\circ \leq |\alpha| \leq 180^\circ$,特别优选 $45^\circ \leq |\alpha| \leq 90^\circ$ 。具体地讲,大约 $|\alpha| = 45^\circ$ 或 $|\alpha| = 90^\circ$,其中,可以存在 $\pm 5^\circ$ 的误差。因此,摆动运动摆动的角度总体上为 $2|\alpha|$ 。

[0048] 实验业已发现,当能量输入增加时,在该反应器中可以建立运动状态,其中,气泡被导入该反应器。对于没有被喷射损伤的细胞来说,非常简单的气体分配能够以优选的多角形,特别优选的是二-四角的根据本发明的反应器的实施方案实现,不需要成本密集型的间隔。令人惊奇的是,业已发现,正如所预期的,首先形成了不希望的泡沫,随着反应器搅拌的增强而增加,不过,在超过最大泡沫高度之后再次减少到只有几个厘米的容易控制的泡沫高度。造成这种泡沫分解的非常惊人的现象的原因是在液体的这种运动状态下,不仅是位于顶部空间的气体,而且还有通过所述表面吸附的泡沫本身。所述泡沫通过返回到液面下方,被重新温和地再溶解,而不需要施加剪切力。就是说,严格避免了气泡的破裂。具体地讲,可以建立波状流,通过它可以将一部分反应器容纳物放置在被输送到反应器容纳物内部的表面上。因此,在这种优选类型的反应器中,可以明显抑制泡沫形成,同时实现特别柔和有效的表面气体导入。不过,摆动消泡器的使用并不局限于具有表面气体导入的反应器,相反,根据特别优选的实施方案,一般还可优选用于喷射反应器。因此,优选的是,在本发明的反应器中,特别是摆动-旋转运动的强度能够以这种方式设定,在反应器容纳物的表面上,可以生成波状流,它可以将位于所述表面上的一部分反应器容纳物输送到反应器容纳物的内部。

[0049] 在优选实施方案中,所述反应器容器具有长形荧光传感器,大体上沿周线方向向反应器的轴线分布,特别是使用它可以检测反应器容纳物的 PH 和 / 或氧气浓度。为了进行无接触检测,提供了离开反应器容器一段距离的光学检测装置,例如,它能够发出闪光,以便能够从所述荧光传感器的反应对所述闪光确定理想的测量值。具体地讲,所述检测速度和摆动-旋转运动是这样选择的,使得所述荧光传感器能够在各个部分表面上进行光学检测。因此,可以在不同的点上辐射所述荧光传感器,以便避免通过“光漂白”对所述荧光传感器进行漂白,并且明显延长使用寿命。

[0050] 本发明还涉及具有反应器容器的喷射反应器,所述容器至少在由反应器容器容纳的反应器容纳物的液体表面部分具有多边形截面,通过表面或多孔薄膜在所述反应器容纳物中填充气泡,并且为了消除泡沫,被设置成摆动-旋转运动,以便所述反应器容纳物表面上的泡沫被输送到所述反应器容纳物的内部。具体地讲,所述喷射反应器可以按上文所述制造和进一步开发。因此,所述喷射反应器是以这种方式制造的,作为补偿和替代,它可以是消泡器。

[0051] 优选的是,提供了一种方法,其中,使用反应器或喷射反应器,它可以按上文方法制造和进一步开发。所述反应器被特别优选用于悬浮生物活性物质。因此,生物学材料,例如动物和或植物细胞和或微生物可以提供用于悬浮在液体基质中,以便连续地添加氧气,与存在于所述基质中的物质发生化学反应。所述反应器的摆动-旋转运动和动力输入可以特别设置成能够减少在反应器容纳物表面上形成的泡沫。为此,反应器的摆动-旋转运动在 $|\alpha| \leq 3600^\circ$ 的较小的角度范围就足够了,顺时针和逆时针。具体地讲,所述反应器或

喷射反应器被用于优选的低剪切消泡,所述泡沫可能是在混合和 / 或气体导入时形成的。具体地讲,泡沫的破坏特别是通过溶解泡沫实现,所述泡沫可以通过导入反应器容器的流体吸入反应器容纳物的内部。就是说,被吸入的泡沫可以在反应器容纳物的内部以低剪切的方式崩溃。

附图说明

[0052] 下面将结合与优选实施例相关的附图对本发明作更详细的说明,本发明并不局限于这些实施例。

[0053] 附图如下:

[0054] 图 1a :安装的反应器的示意性简化侧视图,

[0055] 图 1b :图 1a 所示反应器的示意性透视图,

[0056] 图 2a :具有适合所述反应器的旋转摆动的示意图,

[0057] 图 2b :各种气体导入方法中的 O_2 导入比较的示意图,

[0058] 图 3a :图 1a 所示反应器的示意性侧视图,

[0059] 图 3b :图 3a 所示反应器的示意性平面图,

[0060] 图 3c :图 3a 所示反应器的示意性剖视图,

[0061] 图 4a :另一个实施方案的安装在反应器的示意性简化侧视图,

[0062] 图 4b :图 4a 所示反应器的示意性透视图,

[0063] 图 5a :另一个实施方案的反应器的示意性透视图,

[0064] 图 5b :另一个实施方案的反应器的示意性透视图,

[0065] 图 5c :图 5a 或图 5b 所示反应器的示意性透视平面图,

[0066] 图 5d :图 5a 所示反应器在高速度下的的示意性剖视图,

[0067] 图 5e :图 5a 所示反应器在高速度下的的示意性平面图,

[0068] 图 5f :图 5a 所示反应器的另一个实施方案的示意性剖视图,

[0069] 图 5g :图 5f 所示反应器的示意性平面图,

[0070] 图 6a :所述反应器的另一个实施方案的在安装状态下的示意性剖视图,

[0071] 图 6b :图 6a 所示反应器的示意性平面图,

[0072] 图 7a :所述反应器的另一个实施方案在安装状态下的示意性剖视图,

[0073] 图 7b :适用于所述反应器的硅胶管的示意性剖视图,

[0074] 图 7c :具有图 7b 所示硅胶管的模块的示意性剖视图,

[0075] 图 7d :图 7a 所示反应器的另一个实施方案的示意性剖视图,

[0076] 图 8a :所述反应器的另一个实施方案在安装状态下的示意性剖视图,

[0077] 图 8b :图 8a 所示反应器的示意性剖视图,

[0078] 图 8c :图 8b 所示反应器的示意性平面图,

[0079] 图 9a :所述反应器的另一个实施方案在安装状态下的示意性剖视图,

[0080] 图 9b :图 9a 所示反应器的示意性剖视图;

[0081] 图 9c :图 9b 所示反应器的示意性平面图,

[0082] 图 10 :所述反应器的另一个实施方案在安装状态下的示意性剖视图,

[0083] 图 11a :所述反应器的另一个实施方案在安装状态下的第一种状态下的示意性剖

视图,

[0084] 图 11b :图 11a 所示反应器在第二种状态下的示意性剖视图,

[0085] 图 11c :图 11a 所示反应器在第三种状态下的示意性剖视图,

[0086] 图 11d :图 11a 所示反应器在第四种状态下的示意性剖视图,

[0087] 图 11e :图 11a 所示反应器在第五种状态下的示意性剖视图,

[0088] 图 11f 图 11a 所示反应器在第六种状态下的示意性剖视图,

[0089] 图 12a :所述反应器的另一个实施方案在安装状态下的第一种状态下的示意性剖视图,

[0090] 图 12b :12a 所示反应器在第一种状态下的示意性剖视图图,

[0091] 图 12c :图 12a 所示反应器在第二种状态下的示意性详细剖视图,

[0092] 图 13a :所述反应器的另一个实施方案在安装状态下的第一种状态下的示意性剖视图和示意性平面图,

[0093] 图 13b :所述反应器的另一个实施方案在安装状态下的第一种状态下的示意性剖视图和示意性平面图,

[0094] 图 14a :另一个实施方案的反应器的示意性透视分解示意图,

[0095] 图 14b :图 14a 所示反应器的示意性剖视图,

[0096] 图 14c :图 14a 所示反应器的示意性平面图,

[0097] 图 15a :图 14a 所示反应器的另一个实施方案的示意性透视分解示意图,

[0098] 图 15b :图 15a 所示反应器的示意性剖视图,

[0099] 图 15c :图 15a 所示反应器的示意性平面图,

[0100] 图 15d :图 15a 所示反应器在安装之前的示意性透视图,

[0101] 图 15e :图 15a 所示反应器在安装子之后的示意性透视图,

[0102] 图 16a :适用于所述气体导入模块的薄膜的示意性剖视图,

[0103] 图 16b :适用于另一个实施方案的气体导入模块的薄膜的示意性剖视图,

[0104] 图 16c :图 16a 所示薄膜的示意性详细剖视图,

[0105] 图 16d :适用于另一个实施方案的气体导入模块的薄膜的示意性剖视图,

[0106] 图 16e :图 16d 所示薄膜的示意性剖视平面图,

[0107] 图 17a :另一个实施方案的反应器的示意性剖视图,

[0108] 图 17b :图 17a 所示反应器的示意性平面图,

[0109] 图 17c :图 17a 所示反应器的气体导入模块一部分的示意性透视图,

[0110] 图 18 :另一个实施方案的反应器的示意性剖视图,

[0111] 图 19 :另一个实施方案的反应器的示意性平面图和

[0112] 图 20 示意性地表示在通过液体表面导入气泡之后,对泡沫生成的定量实验结果,同时在将所述泡沫吸入所述液体之后消除泡沫。

[0113] 索引

[0114] 1 势能

[0115] 2 管状定子 + 锚式搅拌器的 O_2 输送

[0116] 3 薄膜模块的 O_2 输送

[0117] 4 反应器容纳物

[0118]	5	反应器
[0119]	6	运动外壳
[0120]	7	门
[0121]	8	轴承
[0122]	9	支架
[0123]	10	驱动台
[0124]	11	驱动台摆动液体运动
[0125]	12	运动外壳的传动轴
[0126]	14	驱动装置
[0127]	15	旋转摆动
[0128]	16	摆动运动的角度
[0129]	17	反应器宽度
[0130]	18	热交换器
[0131]	20	底部
[0132]	21	拱形底部
[0133]	24	偏心连接口
[0134]	25	焊接的轴向通道
[0135]	26	中央连接口
[0136]	27	轴向通道
[0137]	28	具有延长部分的连接口
[0138]	30	加热 / 冷却介质的入口和出口
[0139]	32	热交换器接收
[0140]	34	底座凹槽
[0141]	36	底座上的水平开口
[0142]	38	中央管连接 (袋)
[0143]	40	拱形底部 (袋)
[0144]	41	锥形的底部 (袋)
[0145]	42	出口管 (袋)
[0146]	43	矩形反应器
[0147]	44	收获阀 (袋)
[0148]	45	气泡
[0149]	46	加速运动
[0150]	47	涡流
[0151]	48	液体的相对运动
[0152]	49	泡沫
[0153]	50	径向次级涡流
[0154]	52	搅拌器叶片, 薄膜元件
[0155]	54	顶部夹持元件
[0156]	56	底部夹持元件

[0157]	58	底座支撑结构
[0158]	59	用于向 58 传递扭矩的销
[0159]	60	分配器底部
[0160]	62	分配器顶部
[0161]	64	系杆
[0162]	65	连接元件
[0163]	66	吸盘
[0164]	68	张紧装置系杆
[0165]	69	锁定螺母系杆
[0166]	70	夹持装置
[0167]	72	管状模块
[0168]	74	硅胶管
[0169]	76	模块固定和输送装置
[0170]	78	注模用料
[0171]	79	底座主体
[0172]	80	模块支架
[0173]	82	连接管道气体输送
[0174]	84	连接管道气体输出
[0175]	86	分配器空间气体输送
[0176]	88	分配器空间气体输出
[0177]	90	系杆系杆和输送管气体输入
[0178]	92	系杆系杆和输送管气体输出
[0179]	94	气流入口
[0180]	96	气流出口
[0181]	97	横袋宽度
[0182]	98	横袋深度
[0183]	99	侧面支持元件
[0184]	100	内陷到顶部或底部
[0185]	102	圆柱形支持元件
[0186]	103	横袋
[0187]	104	支持元件相对水平方向的角度
[0188]	105	横袋的角度
[0189]	106	锥形内陷
[0190]	107	支持元件的锥角
[0191]	108	锥形支持元件
[0192]	110	锥形内陷
[0193]	112	锥形支持元件
[0194]	114	辐射 - 透射锥形支持元件
[0195]	116	辐射源

[0196]	117	辐射壳体
[0197]	118	辐射 - 透射锥形内陷
[0198]	120	加热 / 冷却介质输入
[0199]	122	输送管加热 / 冷却介质
[0200]	124	分配器通道
[0201]	126	输出管
[0202]	127	可加热 / 可冷却支持元件
[0203]	128	加热 / 冷却壳体
[0204]	129	换向装置
[0205]	130	收集通道
[0206]	132	出口管加热 / 冷却介质
[0207]	134	加热 / 冷却介质出口
[0208]	136	带孔的垫圈
[0209]	138	冷冻液体
[0210]	140	携带的电缆
[0211]	142	中间基
[0212]	144	通道
[0213]	146	加长的支持元件
[0214]	147	输送装置
[0215]	148	液体 - 分配支持元件
[0216]	149	O 形环
[0217]	150	过滤层
[0218]	151	圆柱形连接元件
[0219]	152	时间轴
[0220]	154	沿向左方向的速度
[0221]	155	沿向右方向的速度
[0222]	156	正弦速度廓线
[0223]	157	线性速度廓线
[0224]	158	阶梯形速度廓线
[0225]	160	每个运动周期的时间间隔
[0226]	162	幅度
[0227]	170	在具有表面气体导入没有消泡的的系统中预期的泡沫形成
[0228]	175	在表面气体导入同时进行消泡之后的泡沫形成
[0229]	180	第一个拐点
[0230]	185	第二个拐点
[0231]	190	最大值
[0232]	200	袋的二分之一
[0233]	201	支架
[0234]	202	运动外壳上的槽

[0235]	203	袋的一半的周向连接缘
[0236]	204	支架支撑的袋
[0237]	205	支架和叶片元件之间的距离
[0238]	250	盖子
[0239]	300	薄膜
[0240]	301	多孔层
[0241]	302	沿平行的条挤压的薄膜管
[0242]	303	分配器空间
[0243]	304	收集空间
[0244]	305	薄膜管之间的连接桥
[0245]	320	扁平薄膜的流通元件
[0246]	321	底部支架
[0247]	322	顶部支架
[0248]	330	管薄膜的流通元件
[0249]	340	薄膜叠层
[0250]	342	边界元件
[0251]	343	距离元件
[0252]	350	曲折形状的夹持的薄膜元件
[0253]	360	整合在袋壁上的薄膜元件
[0254]	401	传感器层 1
[0255]	402	传感器层 2
[0256]	420	光导管的支架
[0257]	411	传感器层 1 的光导管
[0258]	412	传感器层 2 的光导管

具体实施方式

[0259] 图 1a 和 1b 表示被命名为反应器 5 的反应器容器,本发明的反应器具有驱动装置,没有工艺强化内部元件。在反应器 5 中容纳有介质 4,它是基质或缓冲液、发酵液或产品溶液,对于特别优选的用于改善稳定性的一次性使用的反应器来说,它是用本领域技术人员公知的稳定的、优选多层塑料膜生产的。出于强度考虑,填充的反应器 5 的质量是沿垂直方向从周围容器的底部 20 和沿侧面方向通过它的壳体 6 容纳的,所述反应器 5 只能负担有限的张力和剪切力。为了简化反应器 5 的安装,壳体 6 可以通过门 7 打开。在所述过程中,旋转安装在轴承 8 上的底座 20 被设置成通过驱动台 10 作摆动旋转 15。所述驱动轴的位置优选是固定,以避免由于在反应器 5 上的偏心所导致的横向力,或所述系统由壳体 6、底座 20 和驱动台 10 组成。横向力会对放大产生显著影响。驱动轴的角度可以选择,原则上讲,根据需与水平方向的角度为 0-90°。在特别优选的实施方案中,相对水平方向的角度为大约 90°,因为其结果是反应器和驱动装置的比较简单的轴承安装是可行的。在这种类型的轴承中,反应器 5 的端头部分保持大体上没有负荷,并且允许通过连接管和传感器简单地进入反应器内部。通过简单地获得壳体 6 和反应器 5 的大小调整,较小的反应器也可以在

相同的底座 20 上工作,这提高了生产的灵活性,特别是在经常进行产品更换的情况下。

[0260] 图 2a 表示合适的旋转摆动 15,例如,具有矩形的 158,线性的 157 或正弦形的 156 角速度与时间的曲线。旋转摆动 15 的时间 160 和幅度 162 取决于反应器 5 的几何形状和大小、和它的内部元件以及需要的机械动力输入,它是执行所述加工步骤所必需的。当由于环绕所述内部元件的流动导致损失时,能诱导低剪切运动,并且可以将所述内部元件和流体之间的相对速度尽可能地保持稳定。为了实现这一目的,通常首先将所述流体沿一个方向加速,使所述内部元件具有正弦速度脉冲 156,并且随后减速以使旋转速度为零,最后沿相反的方向加速和减速。如果所使用的驱动装置的扭矩允许所述反应器的高的角加速度,可以实施大体上的矩形脉冲 158。不过,这会导致反应器的速度在较大的范围内分布,因此会将相当大的机械动力输入用于增加旋转颗粒的剪切应力。这种驱动模式一般在培养剪切敏感的动物细胞时要避免使用。反过来,在悬浮沉降的颗粒中或在混合添加剂时,所述额外的混合作用是绝对需要的。

[0261] 在薄膜气体导入时,在一次性使用的反应器中可以确保明显超过 $30\text{m}^2/\text{m}^3$ 的高比交换面积,而没有旋转密封元件,并且甚至可用于非常大的反应器规模。图 2b 表示根据本发明的薄膜气体导入 3 的柔和的用途,与通过搅拌器元件输送的现有的流体输送薄膜 15 的定子系统 2 相比,本发明使用了管状模块 72。为了生成该图表,氧气的体积质量输送效率 k_a 是通过动态方法测量的,并且绘制成坐标图。在横坐标上是绘制的参考聚结直径,它是通过由 Henzler 和 Biedemann 披露的方法确定 (Henzler, H.-J., Biedermann, A., Beanspmchung von Partikeln in Rweaktoren [Stressing of Particles in Stirred Reactors], Chemie-Ingenieur-Technik 68(1996)1546 ff.)。参考聚结直径是小的悬浮颗粒的流体动力学剪切的指标,其中,小的参考聚结直径表明具有大的剪切力,反之亦然。根据本研究, k_a 值的动力增加的势能 1 对于相同的颗粒来说压强超过十倍。如果对于在紊流范围内的敏感的细胞培养物来说,将 150 微米的参考聚结直径用作基础。巨大的势能 1 使得在按比例的比例放大和廉价的气体导入薄膜的设计成为可能。作为管状模块 72 的替代,在生物反应器中它可以获得非常大的比交换面积,例如,用平面薄膜 320 或平行挤压的管状薄膜 330 制成的较廉价的流通元件具有略微小一些的比交换面积,该交换面积在大约 $10\text{m}^2/\text{m}^3$ 的数量级上,这种模块也可以使用。

[0262] 在通过薄膜产生大的或小的气泡时,例如可以使用微孔内陷 150 的摆动运动,以便将气泡均匀分布到反应器截面上的液体 11 中。

[0263] 图 3a 通过举例而不是限定本发明的方式示出了底座 20 以何种方式可旋转地安装在轴承 8 上可以利用安装在驱动台 10 上的电力驱动装置 14 通过齿轮 12 驱动。对电力驱动装置 14 的其他驱动可能性可以使用磁力、感应力、气动力或液压力。为了加热 / 冷冻介质 4,底座 20 可以装配有腔室 32,其中,可以容纳电力 (例如加热垫) 或热交换器 18,加热 / 冷却介质可以通过它流动。为了改善热传递,建议用便于热传导的传热介质,例如水或油填充腔室 32。所述热交换器是通过中央管道 30 输送的,该管道通过管或电缆与能源连接,例如,与加热 / 冷却电路或与电力连接。对反应器 5 的添加或取消可以通过中央 27 或偏心 24,28 通道进行,这些通道通过反应器 5 的顶部。使用喷管 28,还可以添加到反应器 5 的深度部分。对于偏心添加来说,喷管 28 起着对周围介质 4 的流动阻力作用,以便在相当于旋转摆动 15 的选择强度的导入部位,可以产生有利于混合的液流。通道 24,26 和 28 同样适

合构成商业上可利用的采样系统和传感器,用于测量温度、气体含量、离子浓度、光学特性、颗粒浓度和与介质 4 接触的细胞生活力,或用于工艺控制目的的气体空间。热或化学预消毒的校正的系统的导入可以在安全的室内在该工艺开始时进行。所述传感器通常使用螺纹连接固定在端口处并且通过 O 形环密封在所述通道的内侧面。优选基于荧光活性染料的传感器,可以将它方便地涂在反应器壁上,以便与所述介质起反应。所述层的激发和测量可以从外部以非侵入的方式进行,这消除了由于传感器导入影响无菌性的风险。通过在所述通道部分焊接或粘接强化结构 25 可以增强用塑料生产的反应器的负荷承受能力(还可参见图 3c)。通常要限制旋转摆动 15 的两个反转点之间的角度 16(参见图 3b)。这样,可以避免柔性输送管,例如与反应器 5 连接的管或电缆的过度扭转应变。尽管高达 3600° 的角度 16 技术上是无法控制的,业已惊人地证实,即使在明显更小的角度 16 时所述反应器具有较小的剪切,并且还能够以内部元件的良好的流体动力表面流动工作,用于工艺强化。规模的转化取决于任务,通过保持稳定的机械动力输入 P/V 或颗粒应力或由流动的内部元件占据的通道长度进行。它取决于所使用的指标,角速度和 / 或角度 16 随着按比例放大的反应器尺寸 17 的增加而降低。

[0264] 在图 4a 和 b 中示出了并非用于限定本发明的一次性使用的反应器的常见实施方案。所述一次性使用的反应器具有拱形底部 40 和中央出口 38。这意味着在阀 44 打开之后,通过管道 42 可以完全排除介质。管道 42 是从锥形凹槽 34 通过拱形底部 21 的底部间隙 36 通向外部的。

[0265] 用于将旋转摆动 15 从反应器壁传递到介质 4 的特别简单的但仍然有效的方法可以在没有流动技术的内部元件的情况下进行,只需要通过选择合适的反应器几何形状。如图 5a-c 所示,如果反应器不是具有圆柱形截面 5,而是使用具有扁平的(参见图 5a)或锥形的 41(参见图 5b)底部的矩形反应器 43,就可以产生如图 5c 所示的二次流 50。这些是对相对运动 48 的反作用,它抵消了矩形反应器 43 的加速的旋转运动 46,并且是通过介质 4 的质量惯性导致的。使用所述二次流 50,可以启动混合操作。所述液体表面运动的结果,所述反应器还适用于通过表面气体导入输入氧气。由于反应器高度在按比例放大时必须保持稳定,这种取决于需要的细胞数量的气体导入方法仅适用于小的反应器体积,因为竖立时需要相当大的空间。通过喷射实现了氧气输入的改善,假设这种输入是细胞能够承受的,对于这种反应器来说,所述喷射是在取决于反应器尺寸的运动的上述若干状态下进行的,包括在液面下面吸入气泡。根据发酵介质的选择,气泡的导入可能导致更大或更小的起泡问题。在这种情况下绝对有必要避免泡沫通过与消毒过滤器连接的排气管道导入,并且使过滤器湿润,并因此导致污染的危险或堵塞问题。通过适当调节波形运动,在表面上形成的泡沫 49 可以通过涡流 47,50 吸入介质 4 的内部,这样,在这种情况下,基本上可以避免气泡 45 的破裂(图 5d)。因此,泡沫 49 能够以低剪切的方式一定程度的吸入,使得泡沫的厚度非常小或者至少某些表面是没有泡沫的(图 5e)。这种情况在图 20 中以举例形式示出,其中,在反应器容纳物 4 的表面部分对在反应器容器 5 中所形成的泡沫高度 H 和平均直径 D 进行了作图,其中,平均直径结果来自圆形比较截面,它与反应器容器 5 的反应器容纳物 4 的表面部分的实际截面具有相同的面积。所述泡沫高度 H 相对平均直径 D 被示意为机械动力输入 P 相对反应器容纳物 4 的体积 V 的函数。以图表形式示出了在本发明的反应器中泡沫高度相对反应器直径 h/D (曲线 175)在通过提高机械动力输入 P/V 加强流体运动实现气泡

导入之后是如何首次大大加强的,不过,随着动力输入的进一步增加会再次减弱。与没有消泡特性的表面气体导入反应器相比(曲线 170),其中,可以出现泡沫高度随着动力输入的增加而连续增加,从而产生了明显扩大的使用范围。在本发明的反应器中,具有消泡作用的流体运动是这样进行的,泡沫形成 175 在通过第一个拐点 180 和第二个拐点 185 之间的最大值 190 之后再次减弱。因此,具有至少表面气体导入的反应器 5 优选以特定的机械动力输入 P/V 工作,它取决于第二拐点 185,它被选择的较大,以便以令人吃惊的低的泡沫形成获得良好的混合性能。

[0266] 在图 5f 所示出的反应器的说明性例子中,外壳 6 是悬挂的,以便能够通过轴承 8 旋转,轴承 8 是通过驱动装置 14 驱动的。具有大型盖子 250 的矩形一次性使用的反应器 43 具有锥形的底部 41,在它的最下面的点上提供了出口 42。除了出口 42 之外,还提供了沿周向方向运行的荧光传感器 401,402,它可以确保 pH 和 / 或 O_2 浓度。对于每一个传感器 401,402 来说,提供了光导管 411,412,以使用光线照射传感器 401,402 进行测量。由于在所示出的说明性例子中,传感器 401,402 被安装在底部靠近出口 42,可以将传感器 401,402 制作成二分之一环形的传感器层(图 5g)。

[0267] 借助于内部元件可以获得混合运动的显著加强。图 6a 和图 6b 以举例的形式示出了具有安装的叶片式搅拌器的圆柱形反应器 5。所述叶片式搅拌器可以通过搅拌器叶片薄膜元件 52 构成,在使用反应器时,它被夹在两个夹持元件 54 和 56 之间。将 1-50,优选 1-8,特别优选 1-4 个搅拌器叶片薄膜元件 52 均匀分布在周围,类似于常规的搅拌槽,这些元件被固定在中央内部元件 60 和 62 上。底轴承 60 通过焊接或粘接通过支承环 58 固定连接在反应器 5 的底部。借助于插入可旋转底座 20 的驱动轴 59,该轴根据传动力矩可以被设计成,例如,齿轮或简单的楔槽,驱动力被传递给所述底轴承而不会将扭力传递给反应器 5 的侧壁,对于一次性使用的反应器来说其侧壁是敏感的。一次性使用的反应器中的搅拌器叶片薄膜元件 52 的夹固是在反应器 5 中填充介质 4 的状态下进行的,包括夹住连接锚 64,它与止端轴承 62 连接,进入夹持装置 70,例如,使用锁定螺母螺纹连接 66 和 68,以便紧固夹捻。旋转动量通过夹持装置 70 传递给支撑容器的壳体 6。在这种情况下,避免了力传递给反应器 5 的壁。当反应器 5 被用作一次性使用的反应器时,填充是固定搅拌器叶片薄膜元件 52 的先决条件,为了简单起见,底轴承 60 和驱动轴 59 之间的额外固定可以取消。

[0268] 图 7a-c 以举例的形式示出了圆柱形反应器 5,本发明并不局限于此,为了改善氧气导入,管状模块 72 可以相对简单地安装在反应器 5 中,作为如图 6a-c 所示的混合装置。如图 7b 所示,模块 72 由硅胶管 74 组成,使用 FDA 允许的硅酮铸造组合物 78 将它粘接在底座主体 79 上。底座主体 79 可以使用螺纹连接,或如图所示使用卡接连接以气体密封的形式与模块支架 80 连接,其中,硅酮铸造材料 78 同时起着密封表面的作用。模块支架 80 的两个通道提供了硅胶管 74,它是沿两个平行的条布置的,优选是多层的,具有含有氧气的气体 94,或负责排除废气流 96。模块支架 80 的两个通道是通过连接元件 82 和 84 连接在分配元件 76 上,为了向多个模块输送,它提供了分配器空间 82,用于气体输送,和分配器空间 88,用于废气排出。两个分配器空间 82 和 88 是通过同轴的用于气体输送的管道 90 和用于气体排放的管道 92 支撑的。以环状形式布置的硅胶管 74 在反应器底座上的固定是使用安装在所述环内部的夹持元件 56 进行的。如图 6 所示,所述硅胶管以混合反应器的形式固定在填充有介质 4 的容器上。否则,必须提供底轴承 60 和驱动轴 59 之间的静态连接。通过

施加负压可以固定连接气体导入模块 72,特别是气动连接,通过底座 20 上的底座支撑结构 58 进行,其结果是,可以获得足够的稳定性,以便确保硅胶管 74 相对介质 4 的相对运动。为此,底座支撑结构 58 可以靠近吸盘 66,其中,吸盘 66 可以被设计成外壳 6 的凹槽,该凹槽可以与负压源连接。

[0269] 图 8a-8c 表示另一种反应器设计,它与图 6a-c 所示混合反应器相比是特别优选的,以圆柱形反应器 5 为例,但本发明并不局限于该反应器。在这种情况下,旋转摆动 15 向介质 4 的传递不再通过搅拌器叶片薄膜元件 52 进行,它是被紧紧夹住,但是通过囊状的、焊接的或胶联的内陷 100,如图所示,它可优选用在反应器 5 的底部,不过,还可用在顶部(在附图中未示出)或用在侧面(参见图 13)。安装在底部 20 上的静态支持元件 102 可以导入内陷 100。即使在空的反应器 5 中,也能够以这种方式通过简单的套上相对于混合元件夹紧内陷 100。因此,反应器和由壳体 6 和底座 20 组成的反应器支架在结构上可以显著地简化,因为通过足够数量的内陷,力可以直接传递到反应器 5,而不存在强度问题。省略了底轴承的固定。只有当内陷 100 和支持元件 102 要被用在所述袋的顶部时,类似于图 6a 所示的夹持装置 70 才是必要的。为了改善轴向混合,可以改变支持元件的角度 104。当迎角 $104 < 90^\circ$,优选 $30^\circ - 70^\circ$,特别优选 $45^\circ - 60^\circ$ 时获得了更好的轴向混合。当迎角 $< 90^\circ$ 时,距离所述反应器壁的距离保持稳定,为支持元件 102 选择弯曲轮廓。

[0270] 在图 9 中示出了对于简化组装来说特别优选的支撑元件的锥形实施方案。在这种情况下,所述支撑元件的形状可以是角锥形 110 或圆锥形 108。由于锥形支持元件 108 和内陷 106 生产上比较简单,这被认为是一种优选方案。 $0^\circ - 45^\circ$ 的角度 107 导致了技术合理的解决方案,其中, $2-15^\circ$ 之间的范围被认为是特别优选的实施方案。

[0271] 使用图 10 所示结构,例如圆柱形反应器 5,但不局限于这种反应器,本发明示出了如何通过 UVC 辐射在反应器 5 中进行介质 4 的消毒或病毒灭活。在这种情况下,不仅是反应器 5 和内陷 106,而且还包括支持元件 117 和辐射壳体 114 都是用 UVC 射线可以透过的材料制成的。可用于所述袋的材料是能透过 UVC 射线的薄膜,这种薄膜是本领域技术人员所公知的。可以补偿塑料材料的某些吸收,而又不会出现由该反应器所获得的非常大的辐射表面的问题。透明的支持元件 117 和透明的双壁辐射壳体 114 是从外侧对辐射绝缘的,它们是用本领域技术人员所公知的稳定的 UV-辐射-透射材料制成的,优选石英玻璃, Makrolon 或 PMMA,可以从 UVC 辐射源 116 的内部装配,对它提供电能,例如,通过底部 20 提供。

[0272] 在图 11a-e 中,例如矩形反应器 43,但是本发明并不局限于这种反应器,提供了新型一次性使用的冷冻和解冻构思的优选实施方案和方法。在图 11a 中示出了所述新型反应器驱动装置和能量输送部分。加热/冷冻介质 120 是通过靠近中央的柔性连接装置 122 输入移动的底部 20 的分配器通道 124 中,并且随后进入流通支持元件 127 和容器壳体 128。安装在容器壳体 128 中的圆柱形换向装置 129 确保了加热/冷却壳体 128 的表面的定向向上过流,它可用于热交换。来自加热/冷却壳体 128 的加热/冷却介质的沿反方向的向下流动被从加热/冷却壳体 128 的外侧排出。它连接在收集通道 130 上,通过它还排出了通过输出管 126 从支持元件 127 输出的加热/冷却介质流。收集通道 130 靠近柔性出口管 132 的中心连接,通过加热/冷却介质 134 连接,它被改变热量,并且重新循环,例如进入热回路。

[0273] 在图 10b 中,所示出的矩形反应器 43 具有用于容纳支持元件 127 的内陷 106。反

反应器 43 在端头部分具有粘接的或焊接的稳定的垫圈 136, 在它上面连接有多个用于容纳牵引装置 140 的孔 (参见图 11c)。使用垫圈 136 和牵引装置 140, 可以将矩形反应器 43 与冷冻的产品一起取出, 用于中间储存或再次返回反应器进行解冻。为了避免在将冷冻产品导入较大容器期间对内陷 106 的内部侧壁的损伤, 建议使用图 11d 所示出的支撑结构。它由用便于导热的材料制成的薄壁中间底部 142 和用锥形中间元件 148 组成, 后者是便于导热的, 并且侧壁尽可能得薄, 它被放置在内陷 106 和加热支撑元件 127 之间。在底部平板的中央, 具有长形的支持元件 146, 它具有携带孔, 使用它可以通过牵引装置将所述反应器取出, 例如, 在冷冻工艺之后 (参见图 11e)。为了使用所述支撑结构, 有必要将反应器 43 制作成在中央具有通道 144, 而不是内陷 106。反应器 43 的矩形形状有利于节省储存空间, 并因此是特别优选的实施方案。另外, 所述支撑结构使得有可能在支撑底部 147 对反应器 43 进行无损伤的输送 (参见图 11d), 例如输送到储存空间, 并且将反应器 43 简单地和无害地堆放在架子上。

[0274] 在图 12a-c 中, 提供了并不局限于本发明的混合反应器的优选实施方案, 它具有用于颗粒保留的工艺强化特性。例如, 用纺织布、无纺布、穿孔薄膜、多孔层和 / 或过滤薄膜生产的内陷 150 被拉伸到液体分配支持元件 148 上, 例如槽式滤网或穿孔薄板。所述内陷可以通过 O 形环 149 在用不可渗透的材料生产的圆柱形连接部件 151 的部位密封。滤液可以通过底部 20 排出。在类似实施方案中, 所述装置还适用于液体分配、喷射和在可渗透的、半渗透的或不可渗透的薄膜 150 上和或中执行反应工艺步骤。

[0275] 在图 13a 和 b 中, 示出了并非用于限定本发明的优选的反应器 5, 它具有整合到反应器壁上的袋 103。在这种形式下, 所述反应器优选是由外壁 6 上的侧面支持元件 99 支撑的, 它能够以类似于常规搅拌器系统的方式将旋转运动传递给反应器容纳物。支持元件 99 和袋 103 能够以与前面的例子相同的方式使用, 同样用于工艺强化。袋 103 和侧面支持元件 99 的数量、宽度 97 和深度 98, 以及理想的材料特性 (辐射可穿透性, 过滤, 气体或热可渗透性) 以及它的材料是由需要的边界条件确定的, 例如, 由需要的交换面积确定。在纯粹的混合任务中, 与靠近侧壁的搅拌器系统类似, 提供 1-8 个袋就足够了, 其中, 由于具有较低的安装成本, 两个袋被认为是优选的数量。与搅拌器系统类似, 袋 103 的深度 98 优选为反应器直径的 0.02-0.4 倍, 优选 0.05-0.2 倍, 特别优选 0.1-0.15 倍。所述袋的优选形状从平行立面体通过截短的锥体延伸到屋顶形状。袋 103 相对支持元件 99 的优选的开度角 97 在这种情况下可以为 0° - 45° , 其中, 2° - 20° 的开度角被认为是优选的角度。轴向混合的强度可能受到袋 103 相对垂直方向的入射角 105 的影响。常见的入射角为 0° - 75° , 特别优选 0° - 45° 。

[0276] 在图 14a 所示出的反应器的说明性例子中, 被制作成一次性使用的袋的反应器容器 5 具有两个袋的一半 200, 它可以被吸入安装在袋的一半 200 之间的支架 201。因为袋的一半 200 被制作成柔性的, 并且支架 201 被制作成刚性的, 建议在外壳 6 上具有槽 202, 可以将袋的一半 200 之间的支架 201 的突出部分插入其中 (图 14c)。外壳 6 的运动可以直接传递给反应器容器 5, 而又不会发生明显的摩擦 - 负荷的相对运动。另外, 在支架 201 的上夹持型面和下夹持型面之间可以提供至少一个、特别是薄膜状的、或更稳定的叶片式搅拌器 52, 如果需要的话, 用支架 201 的材料制成 (图 14b)。叶片搅拌器 52 和支架 201 的垂直部分之间的距离 205 尤其选择成形成缝隙, 所述缝隙额外增强了介质 4 的涡旋。距离 205 优

选占反应器直径的 0-30%。

[0277] 在图 15a 所示出的反应器的说明性例子中,与 14a 所示出的说明性例子相比,提供了被制作成管状模块 72 的气体导入模块,而不是叶片式搅拌器 52,其中,支架 201 可以是管状模块 72 的一部分,例如以便夹持被制作成可渗透的硅胶管 74 的薄膜。气流入口 94 和或气流出口 96 可以在反应器容器 5 安装之前以无菌的方式密封(图 15d),并且在安装之后(图 15e)可以方便地连接气体源。用于气流入口 94 和 / 或气流出口 96 的输送管各自可以完全安装在袋的一半 200 内部,以便不破坏袋的一半 200 与支架 201 的连接(图 15c)。结果,可以限制从一次性使用的反应器内部通向外部的连接数量,并将所述连接管道定位在垂直轴线附近,以便于柔和控制所述连接管道。

[0278] 在图 16a 所示出的薄膜 74 的另一个实施方案中,提供了薄膜套 300,它以面积地与多孔层 301 连接,其中,所述多孔层可以具有开孔材料,例如,泡沫材料。为了在薄膜 74 中填充气压,气流入口 94 和 / 或气流出口 96 从薄膜 72 的末端一侧延伸(图 16a)和 / 或从薄膜 72 的纵向侧面延伸(图 16b)通过薄膜 300 进入多孔层 301。具体地讲,薄膜 72 具有两个薄膜外套 300,后者覆盖在多孔层 301 上,使得薄膜外套 300 可以在重叠的部位彼此连接,并且所述多孔层可以被完全包埋(图 16c)。结果,可以提供平面薄膜 72,它在压力下不会膨胀,因为平面薄膜元件 320 可以是薄膜叠层 340 的一部分,其中,薄膜叠层 340 的所有薄膜元件 320 优选与一个气流入口 94 和或一个气流出口管 96 连接(图 17c)。所述薄膜元件 320 可以通过隔离元件 343 彼此分离,并且作为薄膜叠层 340 的一部分,是气体导入模块 72 的一部分(图 17a)。通过限制元件 342,可以将薄膜叠层 340 以可变化的方式固定在上支架 321 和或下支架 322 上。

[0279] 在图 18 所示出的反应器的实施方案中,平面薄膜 72 被制作成特别长,并且被制作成以类似于来回的方式在下支架 321 和上支架 322 之间运动,以便薄膜元件 350 以类似于曲径方式固定。

[0280] 图 19 所示出的反应器具有被制作成一次性使用的袋的反应器容器 5,它与运动外壳 6 的内部形状一致。将薄膜元件 360 整合在反应器容器 5 的袋壁上,使得反应器容器 5 的内部至少部分被薄膜元件 350 所内衬,以便能够将气流从外部径向导入介质 4。用于薄膜元件 360 的气流入口 94 和或气流出口 96 可以通过支架 201 制作,用于将气流导入介质 4 的其他薄膜 72 可以毫无问题的与支架 201 连接。

[0281] 通过工艺强化内部元件和在薄膜内和上进行的物理、生物、生物化学和化学反应,例如,用于气体导入、气体分配、液体分配、颗粒保留、辐射和 / 或输送和排出,现有一性使用的技术的用途限制可以得到显著扩展,因此,这种新型反应器还能够以明显大于现有的规模使用。

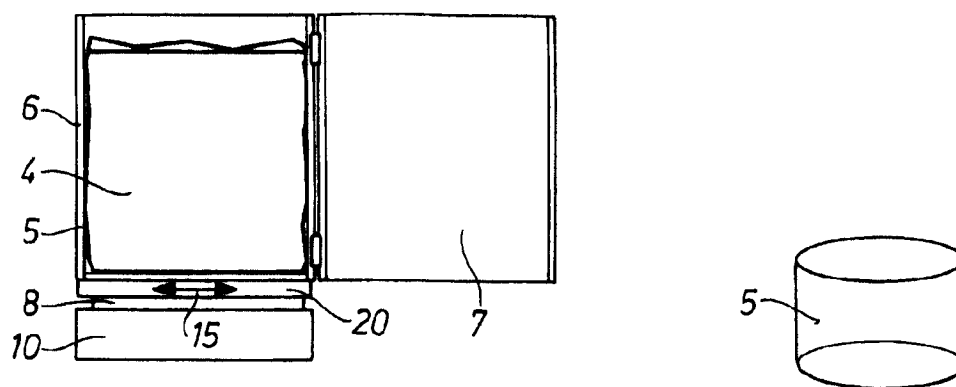


图 1a

图 1b

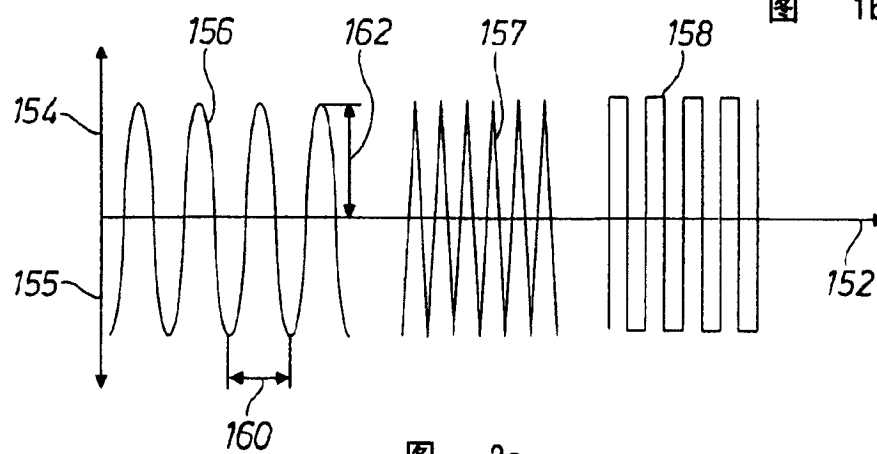


图 2a

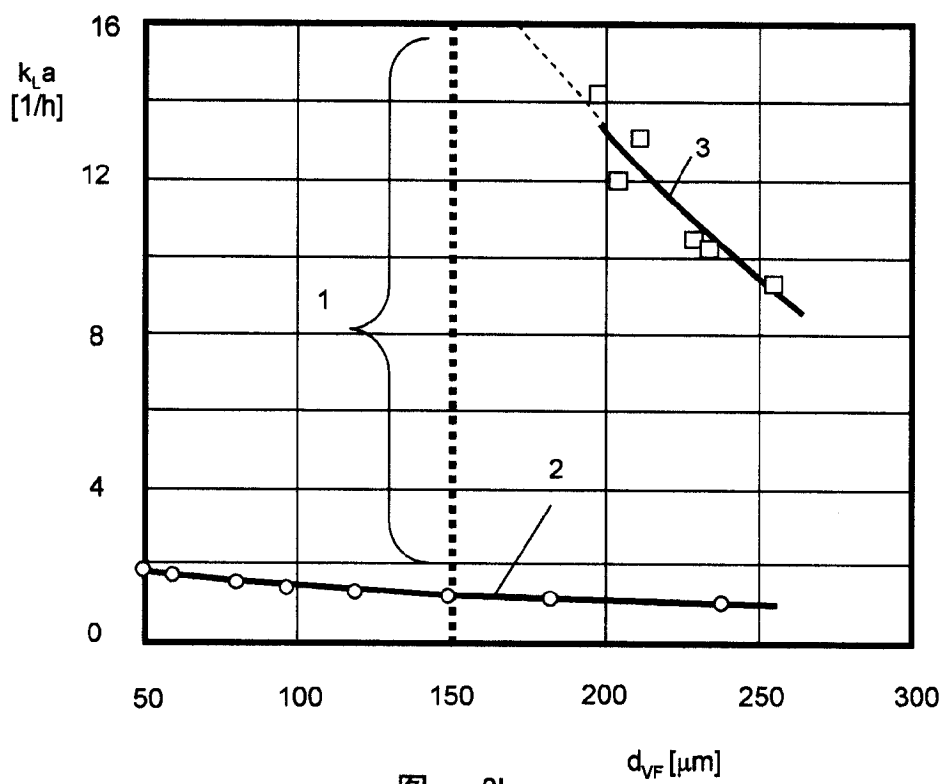


图 2b

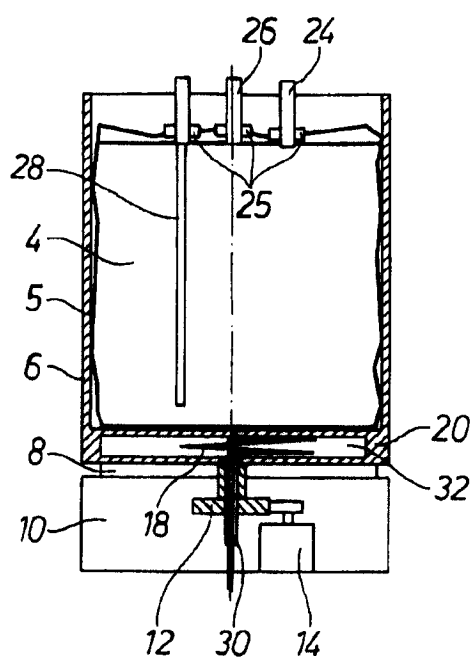


图 3a

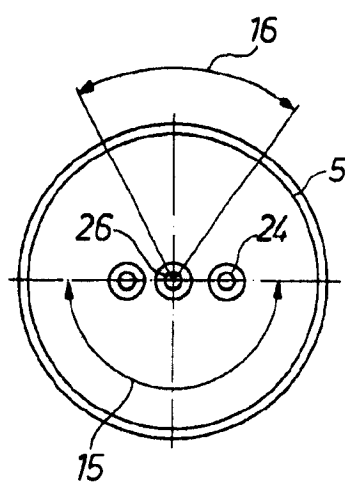


图 3b

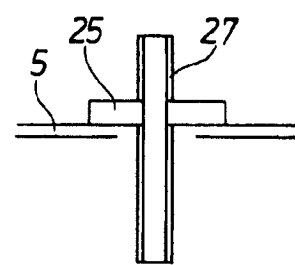


图 3c

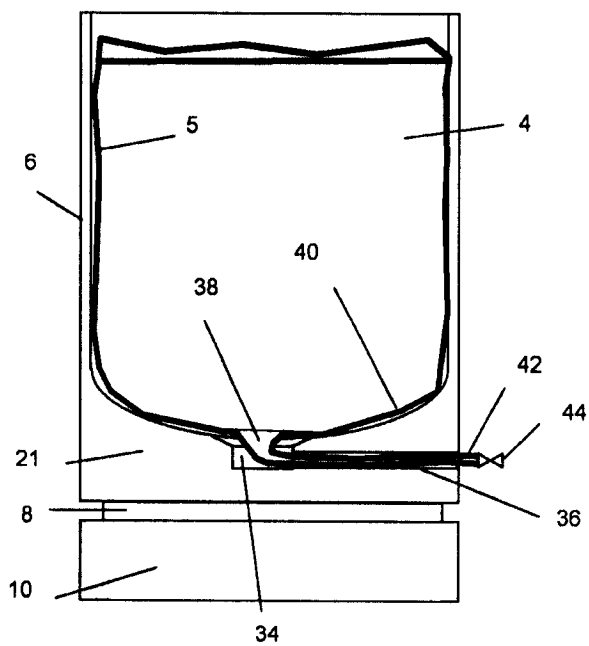


图 4a

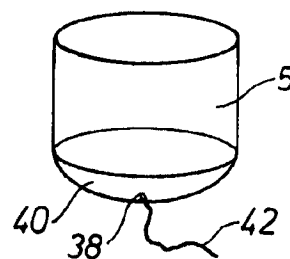


图 4b

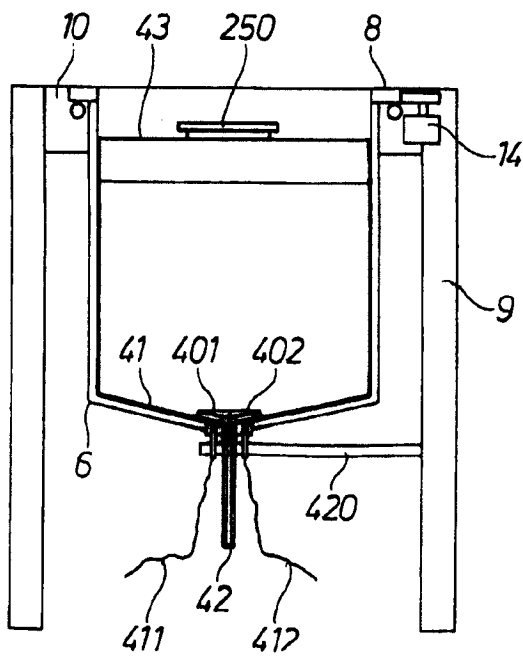
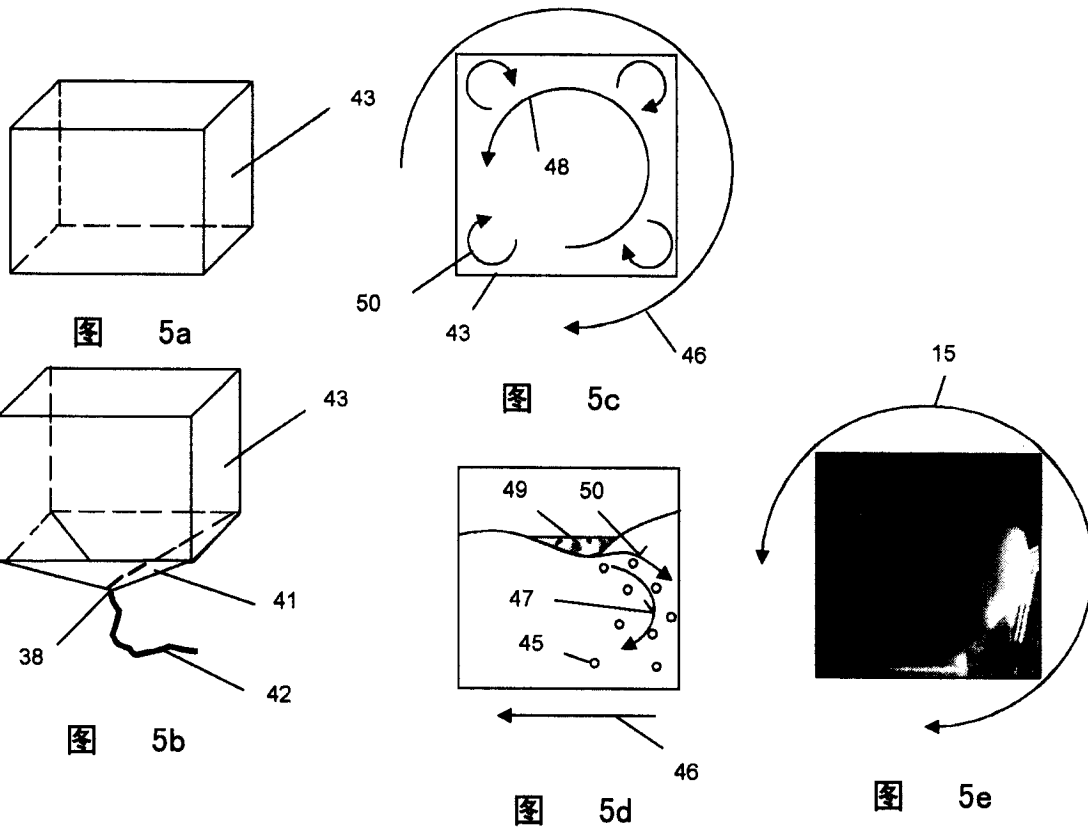


图 5f

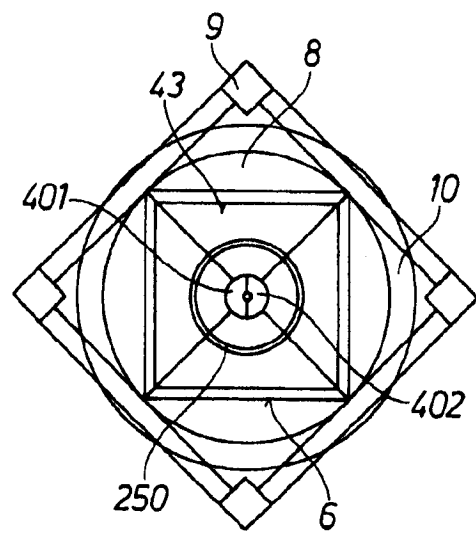


图 5g

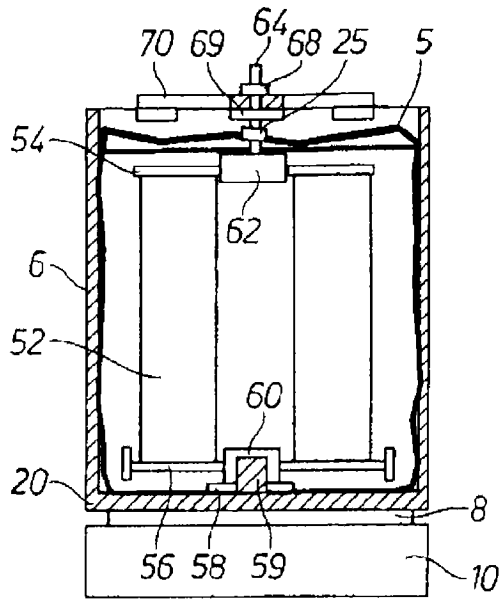


图 6a

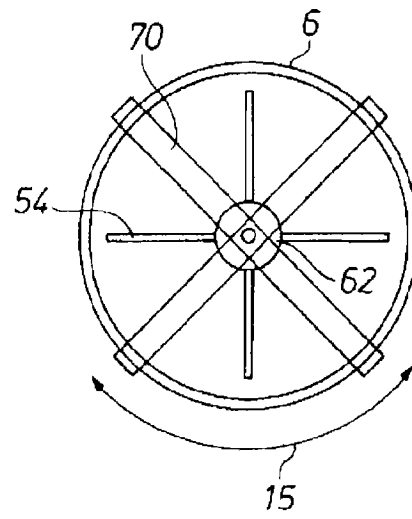


图 6b

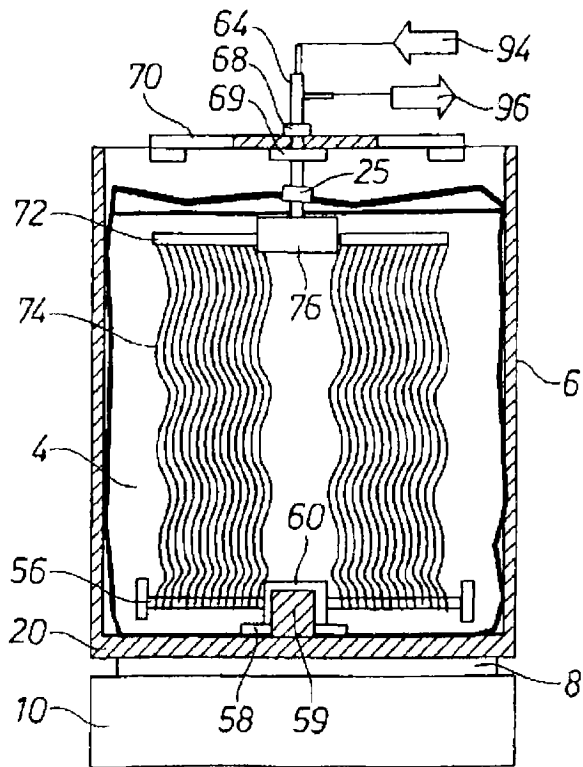


图 7a

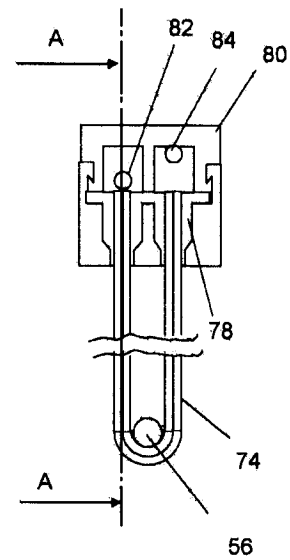


图 7b

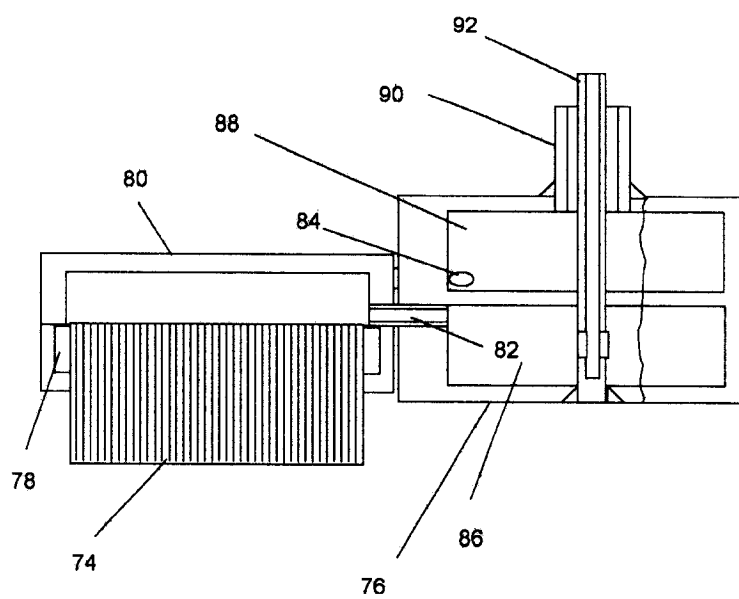


图 7c

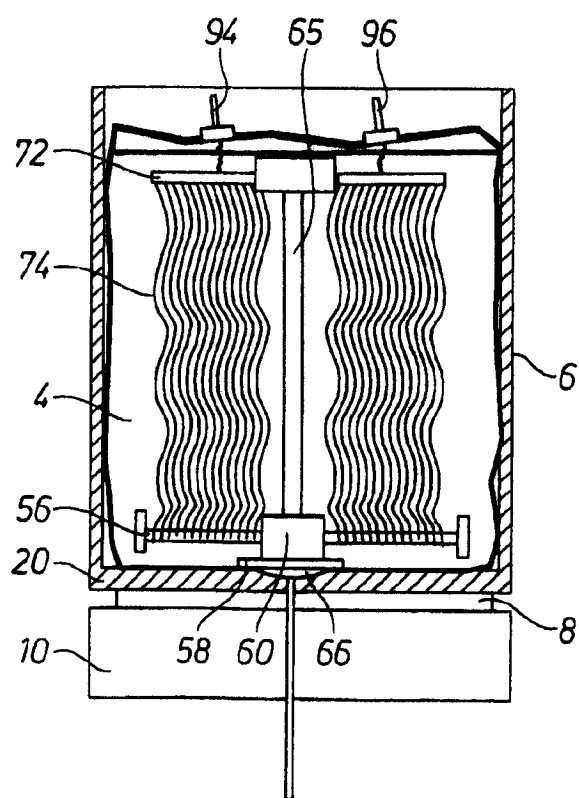


图 7d

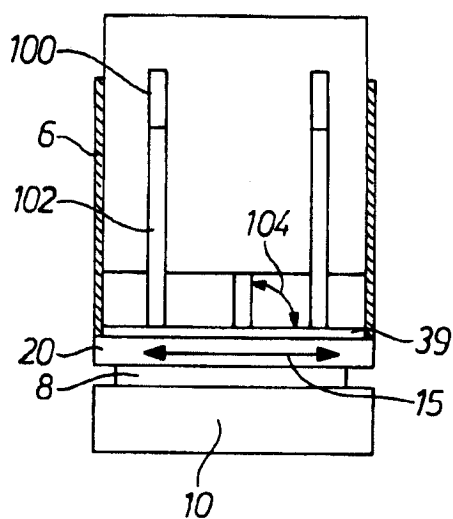


图 8a

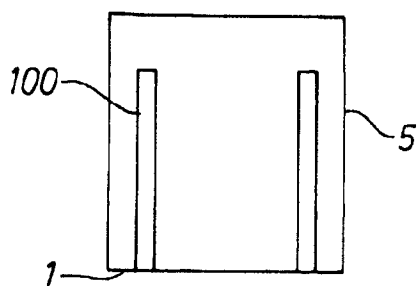


图 8b

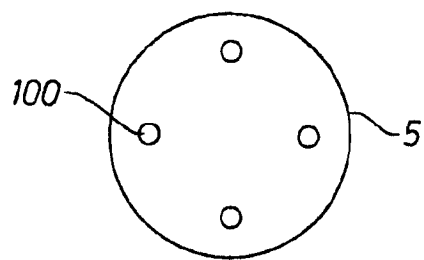


图 8c

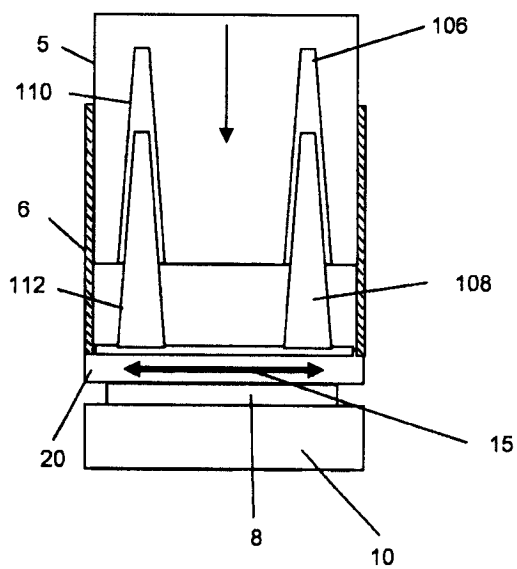


图 9a

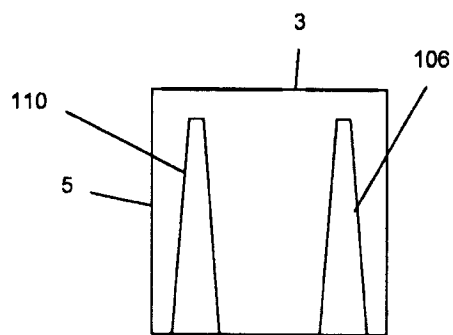


图 9b

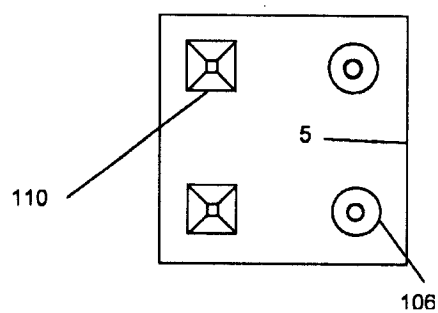


图 9c

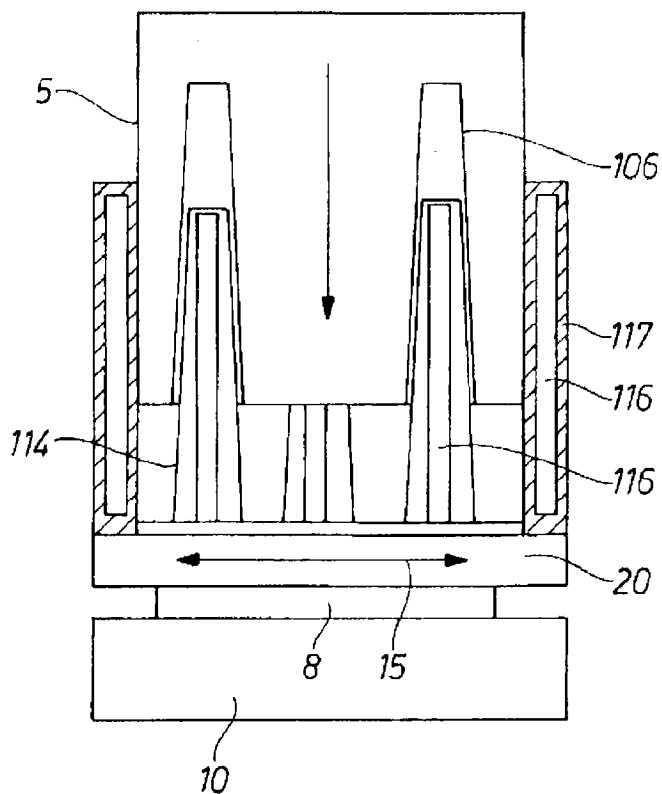


图 10

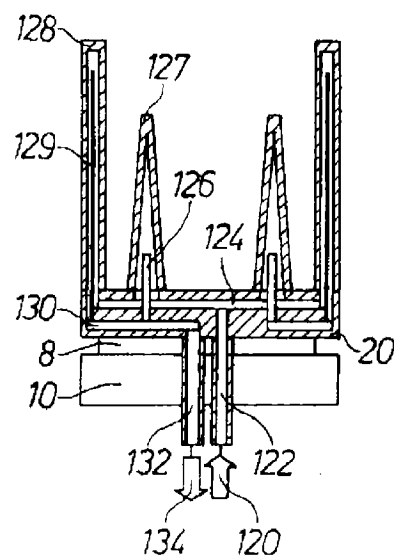


图 11a

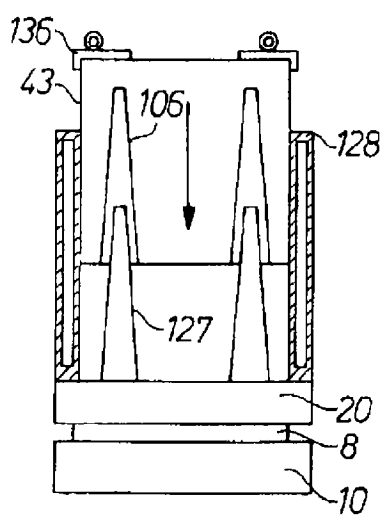


图 11b

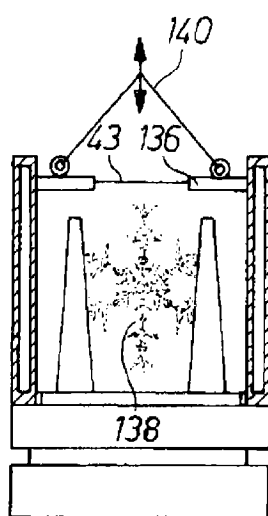


图 11c

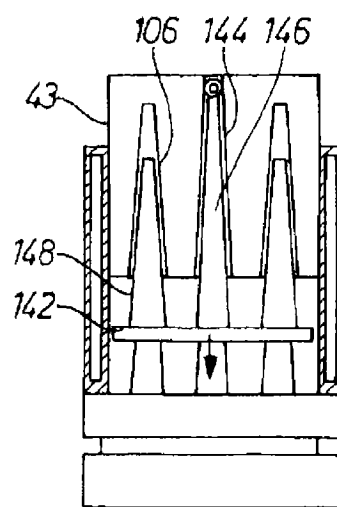


图 11d

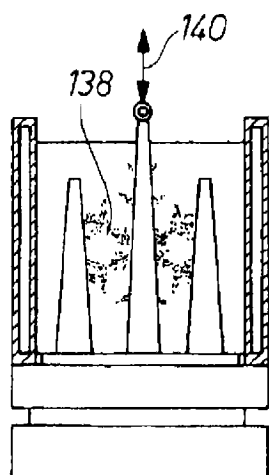


图 11e

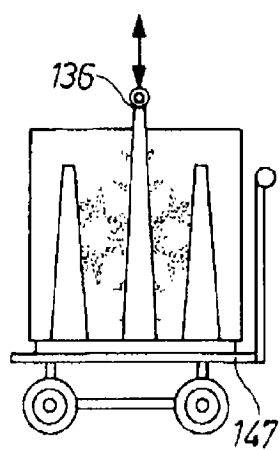


图 11f

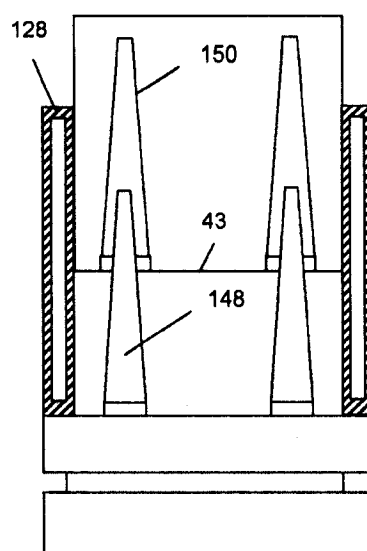


图 12a

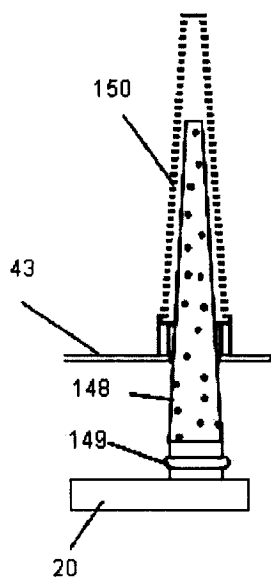


图 12b

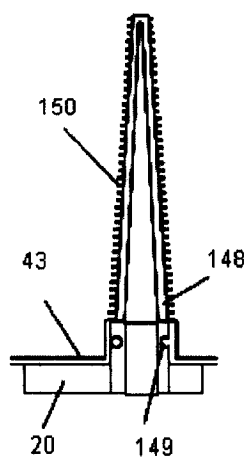


图 12c

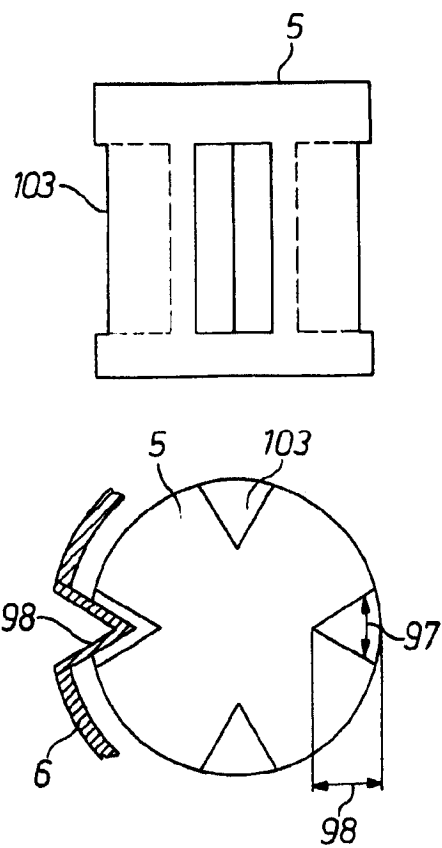


图 13a

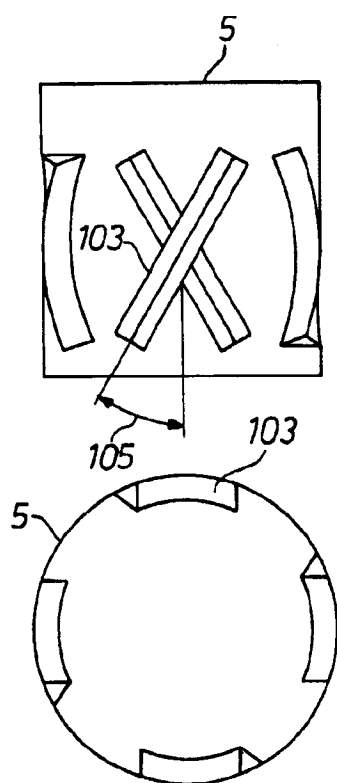


图 13b

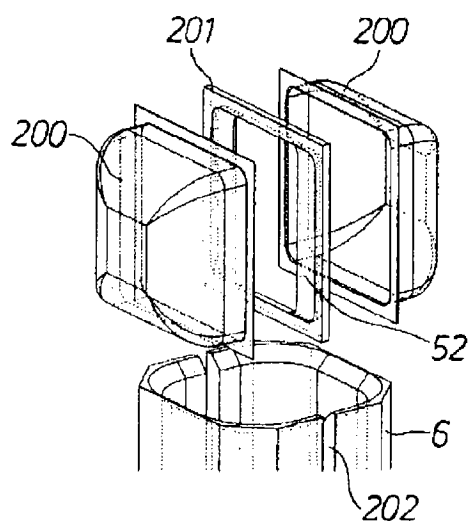


图 14a

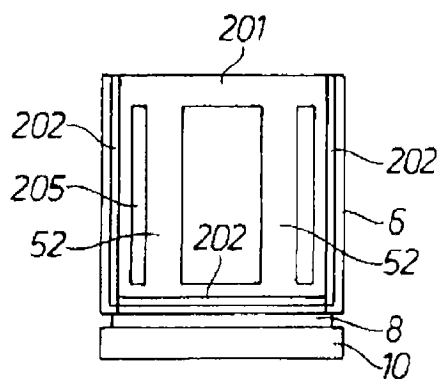


图 14b

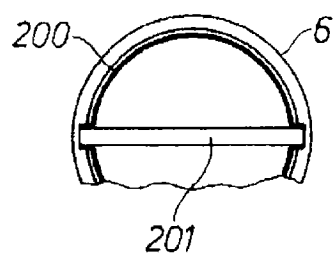


图 14c

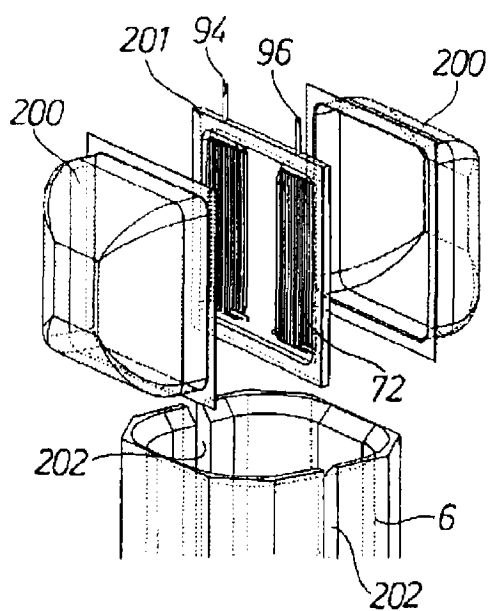


图 15a

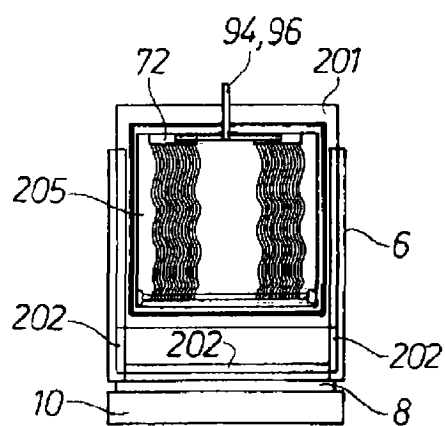


图 15b

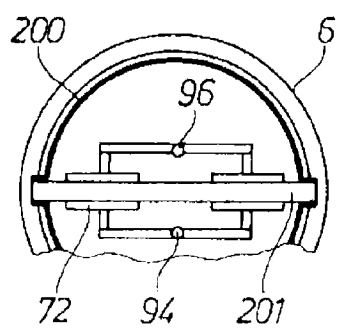


图 15c

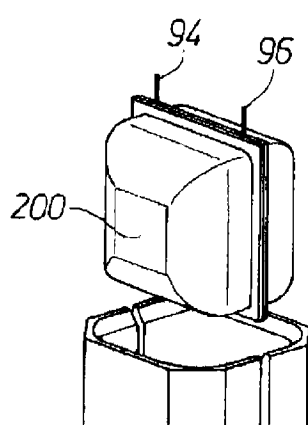


图 15d

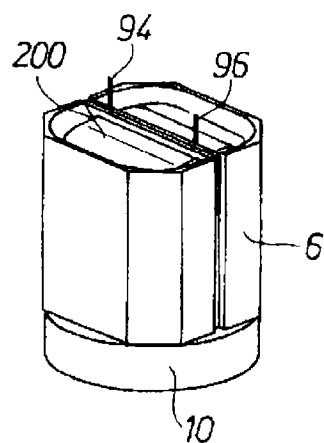
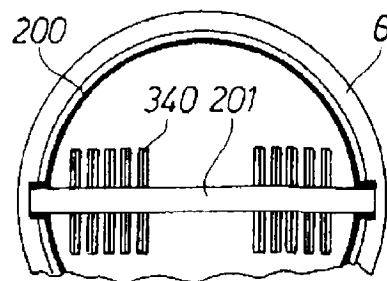
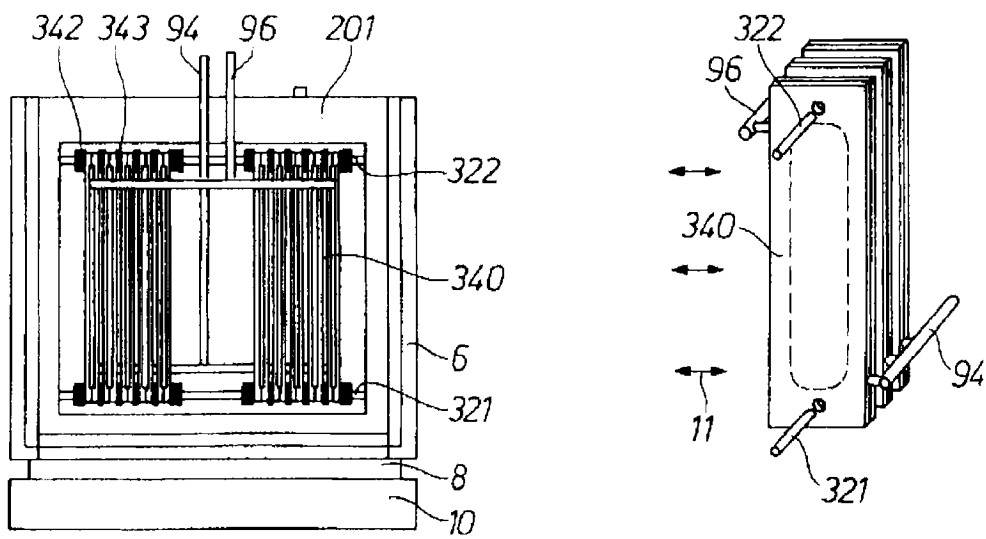
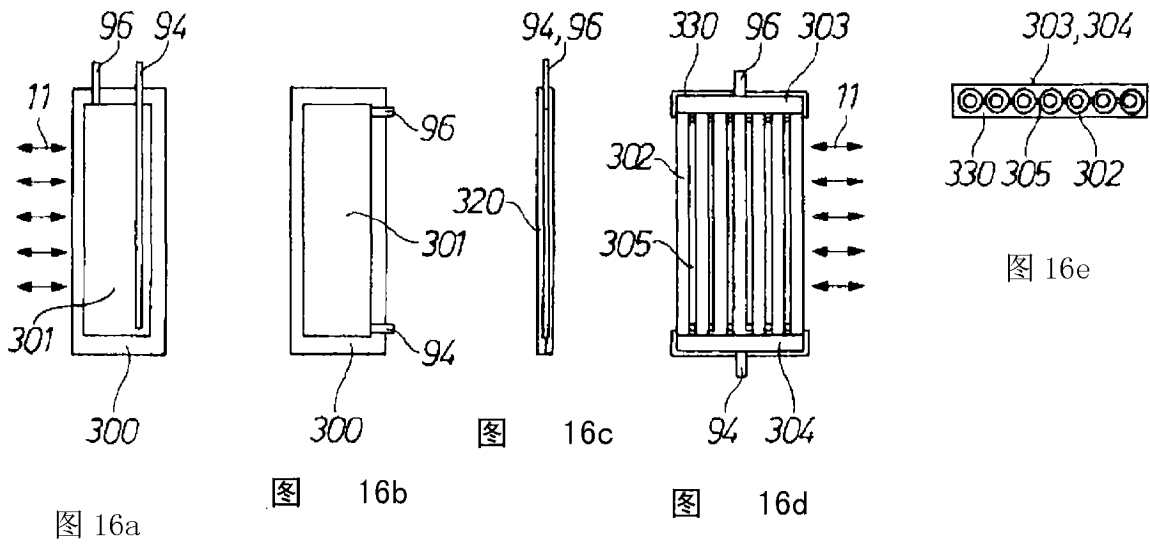


图 15e



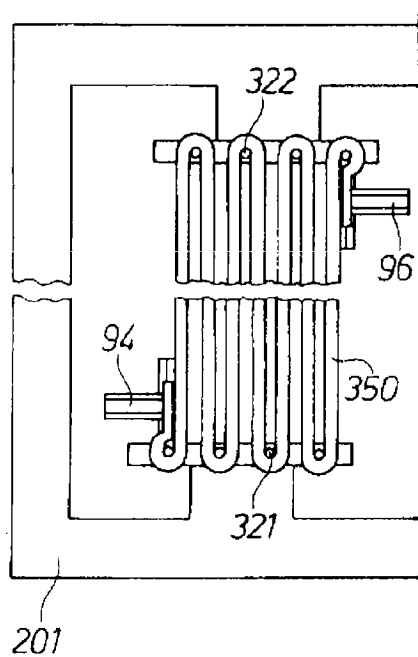


图 18

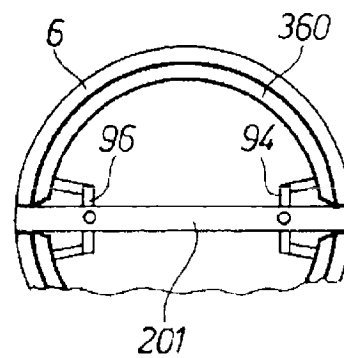


图 19

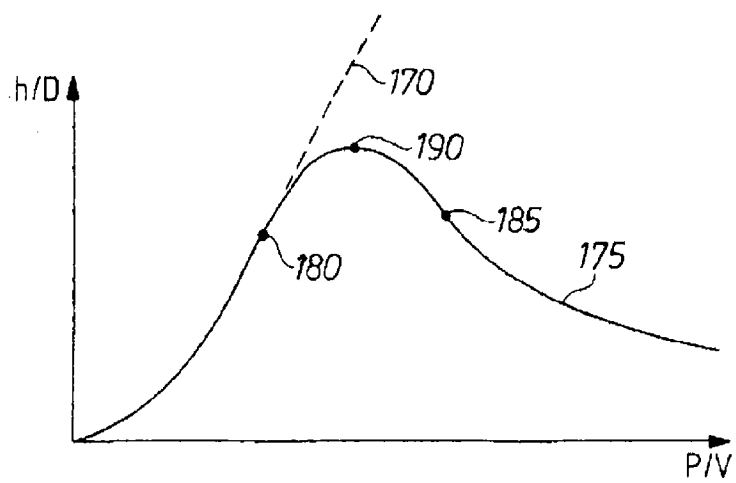


图 20