



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104903674 A

(43) 申请公布日 2015. 09. 09

(21) 申请号 201380063044. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 12. 03

F28F 7/02(2006. 01)

(30) 优先权数据

B01J 19/00(2006. 01)

13/691998 2012. 12. 03 US

B01J 19/18(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C12M 1/00(2006. 01)

2015. 06. 02

C12M 1/02(2006. 01)

F28D 1/06(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/072742 2013. 12. 03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/089000 EN 2014. 06. 12

(71) 申请人 通用电气医疗集团生物科学公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 R. L. 达姆伦 T. 埃登伯格

C. R. 图奥赫 J. D. 克罗维尔

P. M. 加里赫 K. 克拉普

P. 米特彻尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李强 谭祐祥

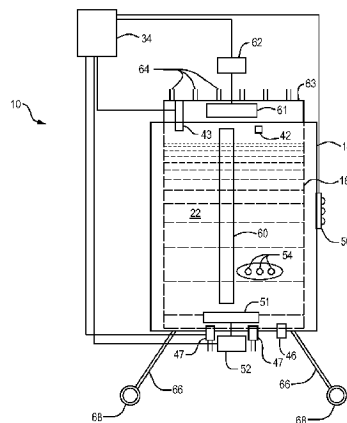
权利要求书2页 说明书17页 附图24页

(54) 发明名称

温度控制表面和支承结构

(57) 摘要

公开了一种用于化学、制药或生物反应器系统中的热交换模块,其可包括构造成设置在具有内部可更换式反应剂容器的反应器系统中的本体。本体可进一步包括至少一个导热表面,其适于接触内部可更换式反应剂容器,以有利于热传递。此外,热交换模块可包括设置在模块本体内且可包括流体循环路径的热交换器,热交换流体可通过流体循环路径而循环。



1. 一种用于化学、制药或生物反应器系统中的热交换模块,包括:

本体,其构造成设置在包括支承结构的反应器器皿中,所述反应器器皿具有内部可更换式或单次使用式反应剂容器,所述本体包括构造成符合所述反应器器皿的形状的至少一个表面和适于接触所述内部可更换式容器以有利于热传递的至少一个导热表面,以及

设置在所述模块本体内部的热交换器,其包括流体循环路径,热交换流体可通过流体循环路径而循环。

2. 根据权利要求1所述的热交换模块,其特征在于,所述本体为具有顶端和底端的伸长本体,并且适于插入所述反应器器皿中,使得所述本体延伸所述反应器器皿的顶部和底部之间的距离的至少大部分。

3. 根据权利要求1所述的热交换模块,其特征在于,所述本体进一步包括联接器,以将所述模块附连到所述反应器器皿上。

4. 根据权利要求3所述的热交换模块,其特征在于,所述联接器为支架或钩,以将所述模块附连到所述反应器器皿的顶部部分上。

5. 根据权利要求2所述的热交换模块,其特征在于,所述流体循环路径包括:

伸长管,其沿轴向定位在所述本体内且基本延伸所述本体的长度,所述伸长管构造成将所述热交换流体通过所述伸长管输送到所述伸长管的底部处的开口;以及

所述热交换流体的流路径,其从所述伸长管的底部处的开口到所述本体的顶端处的出口或出口管。

6. 根据权利要求2所述的热交换模块,其特征在于,所述本体构造成延伸到与叶轮相对的位置,所述叶轮定位在所述内部可更换式容器的底部处或附近,所述本体构造成挡板,以阻挡所述叶轮产生的剪切场。

7. 一种用于化学、制药或生物反应器系统中的热交换模块,包括:

本体,其构造成设置在包括支承结构且具有内部可更换式或单次使用式反应剂容器的反应器器皿中,所述本体进一步包括至少一个导热表面,其适于接触所述内部可更换式反应剂容器,以有利于热传递,以及

设置在所述模块本体内部的热交换器,其包括流体循环路径,热交换流体可通过流体循环路径而循环。

8. 根据权利要求7所述的热交换模块,其特征在于,所述热交换模块一体地形成成为所述反应器器皿的一部分且进一步包括至少一个挡板,所述至少一个挡板提供适于接触所述内部可更换式反应剂容器且有利于热传递的导热表面。

9. 根据权利要求7所述的热交换模块,其特征在于,所述热交换模块一体地形成成为所述反应器器皿的一部分,并且所述流体循环路径进一步包括至少一个非线性通道,其设置在所述反应器器皿的壁内。

10. 根据权利要求7所述的热交换模块,其特征在于,所述非线性通道进一步包括螺旋、蛇形和迷宫状路径中的至少一个,其构造成将所述导热表面保持在期望温度。

11. 根据权利要求10所述的热交换模块,其特征在于,所述模块进一步包括开口,其构造成与所述外部支承结构中的窗对齐,以有利于观察所述内部可更换式反应剂容器。

12. 根据权利要求7所述的热交换模块,其特征在于,所述模块进一步包括衬里,其构造成设置在所述反应器器皿的至少一部分和所述内部可更换式反应剂容器的至少一部分

之间。

13. 根据权利要求 12 所述的热交换模块,其特征在于,所述衬里进一步包括分段夹套,其包括至少一个入口、至少一个出口和壁结构,所述壁结构在所述入口和出口之间限定非线性内部流体流通道。

14. 根据权利要求 13 所述的热交换模块,其特征在于,所述衬里对于在所述入口和出口之间限定所述非线性内部流体流通道的互连节段的波状壁结构进一步包括聚合材料。

15. 根据权利要求 13 所述的热交换模块,其特征在于,所述节段水平、竖向或螺旋地定向。

16. 根据权利要求 13 所述的热交换模块,其特征在于,所述夹套构造成基本包围所述内部可更换式反应剂容器的侧壁。

17. 根据权利要求 16 所述的热交换模块,其特征在于,所述夹套进一步包括至少一个开口,其构造成与所述外部支承结构中的窗对齐,以有利于观察所述内部容器。

18. 根据权利要求 16 所述的热交换模块,其特征在于,所述夹套进一步包括导热材料。

19. 根据权利要求 18 所述的热交换模块,其特征在于,所述导热材料进一步包括设置在所述模块的表面上或嵌在所述模块的表面中的导热材料层或多个导热颗粒。

20. 根据权利要求 16 所述的热交换模块,其特征在于,所述夹套进一步包括多个内部突起,其构造成接合所述内部可更换式反应剂容器。

21. 一种柔性生物反应器或混合器袋,其包括至少一个双壁部分,所述至少一个双壁部分包括在所述双壁部分内的蛇形流体流通道。

22. 一种容器,其选自柔性生物反应器袋、柔性混合器袋和柔性管道,所述容器包括至少一个双壁部分,其包括内部和外部壁以及导热材料,所述导热材料附连到所述内部壁和所述外部壁中的至少一个的一部分上。

23. 一种柔性聚合物壁,其选自生物反应器壁、混合器壁和管道壁,所述柔性壁包括导热材料,其附连到所述柔性壁的一部分上。

24. 一种带夹套的分层挡板式生物反应器箱,其包括:

外部圆柱形夹套;以及

圆柱形箱,其具有内部箱表面和外部箱表面,所述内部箱表面限定腔室,所述腔室构造成支承设置在所述腔室内的柔性袋,所述外部箱表面具有分层挡板,其构造成将液体冷却剂发送到整个所述外部箱表面的周围,所述圆柱形箱沿轴向设置在所述外部圆柱形夹套内,

其中所述外部圆柱形夹套以足以防止或最大程度地减小所述液体冷却剂的损失的方式密封到所述圆柱形箱上。

25. 根据权利要求 24 所述的带夹套的分层挡板式生物反应器箱,其特征在于,所述外部圆柱形夹套和所述圆柱形箱中的至少一个包括导热材料。

26. 根据权利要求 25 所述的带夹套的分层挡板式生物反应器箱,其特征在于,所述导热材料包括金属。

温度控制表面和支承结构

[0001] 相关申请

本申请要求 2011 年 12 月 2 日提交的美国临时申请 No. 61/566, 187 和 2012 年 1 月 13 日提交的 No. 61/586, 398 的优先权益处, 它们各个的教导通过引用而整体地结合在本文中。本申请还是 2009 年 5 月 25 日提交的美国专利申请 No. 12/410, 724 的继续部分申请, 该申请要求 2008 年 5 月 25 日提交的美国临时申请 No. 61/039, 382 的优先权益处, 它们各个的教导也通过引用而整体地结合在本文中。

技术领域

[0002] 公开大体涉及生物化学处理系统和方法, 并且具体而言, 涉及控制反应器器皿的温度的系统。

背景技术

[0003] 可获得各种器皿, 以操纵流体和 / 或进行化学或生物反应。例如, 可使用传统的或一次性生物反应器来处理生物材料, 诸如哺乳动物、植物或昆虫细胞和微生物培养物。虽然已知这样的生物反应器和其它流体操纵系统结合温度控制系统, 但是需要改进这种系统。

[0004] 因为微生物培养物的生长和繁殖为哺乳动物细胞的二十到四十 (20-40) 倍, 所以微生物培养物的氧消耗和放热速率为哺乳动物发酵过程的大约 20 至 40 倍。为了保持微生物培养物中的生长, 用于微生物系统的生物反应器因此必须能够以哺乳动物细胞培养物的氧供应和热移除速率的 20 至 40 倍供应氧给培养物流体以及从培养物流体移除热。这通过多个手段在不锈钢微生物发酵器中实现, 包括, 例如, 多个叶轮进行的非常剧烈的搅动, 以分散空气泡和增加细胞对氧的吸收; 非常高的流率的空气, 以供应更多的氧; 额外的冷却表面, 诸如冷却盘管, 以从培养物流体移除微生物细胞的新陈代谢产生的和剧烈搅动产生的摩擦热所产生的大量热。但是, 在单次使用式生物处理袋中, 热移除是个现存的问题, 特别是对于微生物生物反应器而言。

[0005] 如聚合物或塑料材料诸如膜和柔性袋的领域中技术人员所熟知的那样, 聚合物或塑料膜是相对而言非常不良的导热体。因此, 冷却在容纳可更换式容器例如柔性塑料袋的器皿内部的流体可能需要特别修改柔性袋和 / 或器皿的冷却表面。现在需要一种系统和方法来改进微生物细胞培养物产生的大量的热的移除。

发明内容

[0006] 公开了一种在化学、制药或生物反应器系统中用于进行温度控制的方法和设备。在一个方面, 本发明包括可设置在反应器系统中的热交换模块, 反应器系统具有内部可更换式反应剂容器, 诸如, 例如, 柔性袋或半刚性容器。

[0007] 本发明的一个实施例为一种用于化学、制药或生物反应器系统中的热交换模块, 其包括: 本体, 本体构造成设置在包括支承结构的反应器器皿中, 反应器器皿具有内部可更换式或单次使用式反应剂容器, 本体包括至少一个表面和至少一个导热表面, 所述至少一

个表面构造成符合反应器器皿的形状,而至少一个导热表面适于接触内部可更换式容器,以有利于热传递;以及设置在模块本体内的热交换器,其包括流体循环路径,热交换流体可通过流体循环路径而循环。

[0008] 本发明的另一个实施例为一种用于化学、制药或生物反应器系统中的热交换模块,包括:本体,其构造成设置在反应器器皿中,反应器器皿包括支承结构且具有内部可更换式或单次使用式反应剂容器,本体进一步包括至少一个导热表面,其适于接触内部可更换式反应剂容器,以有利于热传递;以及设置在模块本体内的热交换器,其包括流体循环路径,热交换流体可通过流体循环路径而循环。

[0009] 本文还公开一种柔性生物反应器或混合器袋,其包括至少一个双壁部分,至少一个双壁部分包括在双壁部分内的蛇形流体流通道。

[0010] 本发明的另一个方面为一种容器,其选自柔性生物反应器袋、柔性混合器袋和柔性管道,容器包括至少一个双壁部分,其包括内部和外部壁和导热材料,导热材料附连到内部壁和外部壁中的至少一个的一部分上。

[0011] 本发明的又一个方面为一种柔性聚合物壁,其选自生物反应器壁、混合器壁和管道壁,柔性壁包括导热材料,其附连到柔性壁的一部分上。

[0012] 本发明的又一个实施例为一种带夹套的分层挡板式生物反应器箱,其包括:外部圆柱形夹套;以及圆柱形箱,其具有内部箱表面和外部箱表面,内部箱表面限定腔室,腔室构造成支承设置在腔室内的柔性袋,外部箱表面具有分层挡板,分层挡板构造成将液体冷却剂发送到整个外部箱表面的周围,圆柱形箱沿轴向设置在外圆柱形夹套内,其中外部圆柱形夹套以足以防止或最大程度地减小液体冷却剂的损失的方式密封到圆柱形箱上。柔性生物处理袋可置于带夹套的分层挡板式生物反应器箱内,以便通过在夹套中循环的冷却剂进行冷却。

附图说明

[0013] 根据在附图中示出的本发明的说明性实施例的以下更具体的描述,本发明的前述和其它非限制性目标、特征和优点将变得显而易见,在附图中,相同参考标号在不同的图中表示相同部件。附图是示意性的且不意图按比例绘制,重点而是放在示出本发明的原理上。附图是示意性的且不意图按比例绘制,重点而是放在示出本发明的原理上。结合一个示例性实施例示出或描述的特征可与其它实施例的特征结合。这样的修改和变型意图包括在本发明的范围内。

[0014] 图 1 为根据本发明的一个实施例的系统的示意图,其包括容纳在支承结构内的容器。

[0015] 图 2 为根据本发明的另一个实施例的系统的示意图,其用于执行流体操纵,包括生物、化学和生物化学过程。

[0016] 图 3 为根据本发明的反应器系统的示例性实施例的俯视图,其具有至少一个热交换器模块。

[0017] 图 4A 为根据本发明的示例性实施例的横截面侧视图,其具有至少一个热交换器模块。

[0018] 图 4B 为热交换器或冷却棒 (wand) 的横截面俯视图,其设置在模块本体内部且构造

成提供流体循环路径。

[0019] 图 5 为根据本发明的热交换器模块的实施例的局部透视图,其中模块本体具有构造成符合外部支承结构的形状的表面,并且其中热交换器到达反应器器皿的底部。

[0020] 图 6A 为处于联接位置的图 4A 的热交换器模块的局部透视图,其中热交换模块插入反应器系统中。

[0021] 图 6B 为热交换模块的透视图,其显示流体循环路径。

[0022] 图 7 为根据本发明的热交换模块的另一个示例性实施例的透视图,其用于反应器系统中。

[0023] 图 8 为示例性热交换模块的局部透视图,其结合到外部支承结构中。

[0024] 图 9 为示例性反应器系统的俯视图,其具有结合到外部支承结构中的热交换模块。

[0025] 图 10 为示例性热交换模块的透视图,其具有蛇形流路径。

[0026] 图 11 为示例性热交换模块的透视图,其具有非线性流路径和构造成与窗对齐的开口。

[0027] 图 12 为反应器系统的示例性实施例的透视图,其具有带夹套的分层挡板式生物反应器箱以将液体冷却剂发送到外部箱表面周围。

[0028] 图 13 为示例性热交换模块的分解图,其包括衬里。

[0029] 图 14A 为根据本发明的热交换模块的横截面图,其包括具有竖向通道节段的衬里。

[0030] 图 14B 为图 14A 的衬里的俯视图,其设置在示例性反应器系统中。

[0031] 图 15A 为根据本发明的热交换模块的横截面图,其包括具有水平通道节段的衬里。

[0032] 图 15B 为图 15A 的衬里的横截面图,其设置在示例性反应器系统中。

[0033] 图 16A 为根据本发明的热交换模块的横截面图,其包括具有螺旋通道节段的衬里。

[0034] 图 16B 为图 16A 的衬里的横截面图,其设置在示例性反应器系统中。

[0035] 图 17 为热交换模块的横截面图,其包括构造成与窗对齐的衬里。

[0036] 图 18 为根据本发明的示例性衬里节段的横截面图。

[0037] 图 19A 为内部或外部管道膜的截面图,其具有附连到膜上的导热材料区段。

[0038] 图 19B 为内部或外部袋膜的截面图,其具有附连到膜上的导热材料区段。

具体实施方式

[0039] 以下是本发明的优选的实施例的描述。将理解,本发明的特定实施例以说明而不是限制本发明的方式显示。在开始,本发明在其最宽泛的各方面进行描述,以下是更详细的描述。本发明的成分和方法的特征和其它细节将在权利要求中进一步指出。

[0040] 另外,本文给出的任何示例或说明无论如何不应当看作对与它们一起使用的任何用语的约束、限制或表示限定。相反,这些示例或说明要看作关于仅一个特定实施例进行描述且仅作为说明。本领域普通技术人员将理解,与这些示例或说明一起使用的任何用语将包含可或可不与其一起给出或在说明书中别处给出的其它实施例,并且所有这样的实施例

意图包括在该用语的范围内。指示这种非限制性示例和说明的语言包括但不限于：“例如”、“诸如”和“在一个实施例中”。

[0041] 如本文使用,用语“包括”、“包含”、“具有”或其任何其它变型意图覆盖非排它性包括。例如,包括元件列表的过程、物品或设备不一定限于仅那些元件,而是可包括未明确列出或这样的过程、物品或设备所固有的其它元件。另外,除非明确有相反陈述,“或”表示包括性的或而不是排它性的“或”。

[0042] 本文公开了系统和方法来容纳和操纵流体,以及调整与化学、生物或制药反应或过程相关联的流体的温度。本发明的某些实施例涉及用于流体容纳系统的一系列改进和特征,例如,通过提供器皿,器皿包括热交换器,热交换器可为柔性可收缩的袋或刚性或半刚性的热交换模块的形式。本发明的一些实施例包括空心挡板(在衬里内部或外部,或两者),冷却剂循环通过其中。本发明的其它实施例包括带夹套的分层挡板式生物反应器箱,其对 100% 的箱表面提供冷却剂,从而将热传导离开设置在箱内的柔性袋生物反应器。

[0043] 虽然本文的大部分描述涉及本发明的涉及生物反应器和化学反应系统的示例性应用,但是本发明和其用途不限于此,并且应当理解,本发明的各方面还可用于其它设施中,包括涉及一般容纳系统以及用于容纳或混合或其它处理的系统的那些。

[0044] 用语“刚性”和“半刚性”在本文可互换地用来描述为“非可收缩的”结构,也就是说在正常力下不折叠、收缩或以其它方式变型而显著减小其伸长尺寸的结构。取决于内容,“半刚性”还可表示比“刚性”元件更柔性的结构,例如,可弯曲的管或导管,还表示在正常状况和力下不沿纵向收缩的结构。本文使用的“柔性容器”、“柔性袋”或“可收缩的袋”表示当经历内部压力,例如,容纳在其中的液体或气体的重量或静液压力产生的压力时,在不受益于单独的支承结构的情况下,容器或袋不能保持其形状和 / 或结构完整性。可重复使用的支承结构诸如刚性器皿或箱可利用来包围和支承可收缩的袋。

[0045] 本文使用的用语“器皿”大体表示包围和支承柔性袋的支承结构或箱。用语器皿意图包含生物反应器器皿以及普遍用于生物或生物化学处理中的其它容器或导管,包括,例如,细胞培养 / 净化系统、混合系统、介质 / 缓冲剂制备系统和过滤 / 净化系统,例如,色谱和切向流过滤器系统和它们的相关联的流路径。在生物处理行业中,用语“器皿”通常用来限定其中温度的调整合乎需要的任何封闭的生物处理容积。用语“反应器”和“反应器系统”在本文可互换地使用且意图包含化学、制药和生物反应器,包括但不限于细胞培养和疫苗产生反应器,如本领域所已知的那样。

[0046] 如将在下面详细描述,用于化学、制药或生物反应器系统中的热交换模块可包括本体,其构造成在反应器系统中设置在外部的支承结构和内部可更换式反应剂容器之间。本体可进一步包括至少一个导热表面,其适于接触内部可更换式反应剂容器,以有利于热传递。此外,热交换模块可包括热交换器,其设置在模块本体内且可包括流体循环路径,热交换流体可循环通过流体循环路径。热交换模块可从反应器系统移除或可与反应器支承结构一体地形成。热交换模块还可形成为以便对内部可更换式容器中的流体或在器皿中循环的流体提供增加的混合。增加的混合可增加反应器系统中的热传递的效率。

[0047] 可用来支承可收缩的袋的支承结构可具有包围和 / 或容纳袋的任何适当的形状。在一些情况下,支承结构可重复使用的。支承结构可由基本刚性材料形成。可用来形成支承结构的材料的非限制性示例包括不锈钢、铝、玻璃、树脂浸渍的纤维玻璃或碳纤维、聚合

物诸如高密度聚乙烯、聚丙烯酸酯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、尼龙或其它聚酰胺、聚酯、酚醛聚合物和其组合。可保证这些材料用于其所使用的环境中。例如,非脱落材料可用于需要产生最少颗粒的环境中。另外,支承结构可包括其它构件,诸如通道,以使流体流动和/或容纳材料,以修改支承结构的属性。

[0048] 可重复使用的支承结构或器皿可具有任何适当的容积,并且在一些示例中,具有基本类似于容纳在支承结构中的容器的容积。可重复使用的支承结构可具有例如大约 5 升至大约 5000 升之间的容积。大于 10000 升的容积也是可行的。

[0049] 但是,在其它实施例中,反应器系统不包括单独的容器,例如,可收缩的袋和支承结构,而是包括自支承式一次性容器。例如,可用来容纳和/或存储流体的容器可为塑料器皿的形式且可以可选地包括一体地或可释放地附连到其上的搅动系统。搅动系统可与容器一起为一次性的。在一个特定实施例中,这种系统包括磁叶轮,其定位在聚合物容器或柔性袋中且通过外部磁驱动系统保持就位。在另一个实施例中,用作热交换器的容器为刚性容器的形式。因此应当理解,本文参照容器和支承结构描述的器皿的许多方面和特征也可适用于自支承性一次性容器。

[0050] 如本文所描述,诸如可收缩的袋的器皿可包括混合系统,以混合器皿的内容物。在一些情况下,不止一个搅动器或叶轮可用来增加混合动力,并且叶轮可为相同或不同的。在一些情况下,搅动器可为其中高度可调节的搅动器,例如,使得传动轴允许叶轮上升到箱的底部上方和/或允许使用多个叶轮。器皿的混合系统可为一次性的或在一些情况下意图与容器一起为单次使用的。混合流体的各种方法可实施在容器中。例如,可使用基于磁促动、鼓泡和/或空气提升的叶轮。也可使用被密封且未磁耦合的直接轴驱动混合器。另外或备选地,混合系统可包括具有不同的叶轮叶片构造的叶轮。

[0051] 许多公开的示例包括使用可收缩的袋、衬里或柔性容器。另外,本发明的实施例可包括利用非可收缩的袋、刚性容器、半柔性容器和涉及液体容纳的其它构造的系统。

[0052] 可收缩的袋可由固有柔性的材料制成,诸如许多塑料,或可由通常看作刚性材料的材料制成,诸如玻璃或某些金属,但是具有使容器当经历在运行期间预期的内部压力时在不受益于单独的支承结构的情况下整体上不能保持其形状或结构完整性的厚度或其它物理属性。在一些实施例中,可收缩的袋包括柔性材料和基本刚性材料(诸如刚性聚合物、金属或玻璃)的组合。例如,可收缩的袋、衬里或其它容器可包括刚性构件,诸如连接件、端口、支承件,以用于混合和/或消泡系统。

[0053] 在一些实施例中,刚性容器或可收缩的袋包括聚合材料,例如,作为主要材料。诸如本文描述的聚合材料的聚合材料可选择或配方成具有适当的物理和机械特性,例如,通过改变聚合物掺杂物的成分的量,以调节任何预期的交联的程度。例如,本领域普通技术人员可基于一些因素而选择适当的聚合物以用于容器中,诸如聚合物的导热率、与某些处理技术的相容性、与导热材料的相容性、与容纳在容器中的任何材料(诸如细胞、营养物、溶剂)的相容性,以及与和在容器内部进行反应相关联的灭菌或其它处理或预处理的相容性。

[0054] 在一些实施例中,可收缩的袋由适当的柔性材料形成,诸如均聚物或共聚物。柔性材料可为 USP VI 级论证的材料,例如,硅酮、聚碳酸酯、聚乙烯和聚丙烯。柔性材料的非限制性示例包括聚合物,诸如聚乙烯(例如,线性低密度聚乙烯和超低密度聚乙烯)、聚丙烯、

聚氯乙烯、聚二氯乙烯、聚偏二氯乙烯、乙烯醋酸乙烯酯、聚碳酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯醇、尼龙、硅酮橡胶、其它合成橡胶和 / 或塑料。柔性容器的部分可包括基本刚性材料, 诸如刚性聚合物, 例如, 高密度聚乙烯、金属或玻璃。例如基本刚性材料可用于支承配件的区域中。

[0055] 在其它实施例中, 容器为基本刚性材料。可选地, 容器的所有或部分可为透光的, 以允许观察容器的内部的内容物。用来形成容器的材料或材料组合可基于一个或多个属性来选择, 诸如, 柔性、穿刺强度、拉伸强度、液体和气体可透性、不透明性, 以及对于某些过程 (诸如用于形成无缝可收缩的袋的吹制) 的适应能力。容器在一些情况下可为单次使用的或为一次性的。

[0056] 容器可具有任何适当的厚度, 以容纳液体, 并且可设计成对在运行期间或在被搬运时的穿刺具有某些抵抗力。诸如容器壁的材料厚度通常以“密耳”来规定。一密耳为等于千分之一英寸 (10^{-3}) 的长度单位, 其等于 0.0254 毫米。单位“毫米”在本文缩写为“mm”。例如, 适于用于本发明的实施例中的可收缩的袋的柔性壁部分的厚度可小于 10 密耳 (小于 0.254mm), 或为大约 10 密耳至大约 100 密耳 (大约 0.254mm 至大约 2.54mm) 或大约 15 密耳至大约 70 密耳 (大约 0.38 mm 至大约 1.78 mm), 或大约 25 mm 至大约 50 mm (大约 0.64mm 至大约 1.27mm)。在又一个示例中, 容器的壁可具有大约 250 密耳的厚度。

[0057] 在一些实施例中, 容器包括不止一层材料, 其可层叠在一起或以其它方式彼此附连, 以便对容器赋予某些属性。例如, 一个层可由基本不透氧的材料形成。另一层可由对容器施加强度的材料形成。可包括又一层来对可容纳在容器中的流体施加化学抵抗力。容器的一层或多层可包括导热材料, 以有利于热传递到容器的内部和从容器的内部传递到容器外部的环境, 如下面更详细地描述的那样。

[0058] 本文公开的容器、衬里或其它物品可由任何适当的层组合形成。非限制性示例包括包含 1 层至大约 5 层的相同或不同的材料的物品。各个层具有的厚度可为例如大约 3 密耳至大约 200 密耳 (大约 0.076mm 至大约 5.08mm), 或其组合。

[0059] 可与可收缩的袋或其它容器集成的构件可以任何适当的材料形成, 该材料可与袋或容器的材料相同或不同。在一个实施例中, 容器以第一聚合物形成且构件以例如在成分、分子量或化学结构方面与第一聚合物不同的第二聚合物形成。本领域普通技术人员将熟悉材料处理技术, 并且将能够在本文描述的方法中使用这样的技术来选择适当的材料和材料组合。

[0060] 适于用于本发明的实施例中的刚性容器或可收缩的袋可具有任何大小, 以容纳液体。例如, 容器具有的容积可为大约 0.1 升至大约 10000 升 (大约 100 立方厘米至大约 1×10^7 立方厘米。)。用语“立方厘米”在本文将缩写为“ cm^3 ”。在其它非限制性示例中, 容器具有的容积可为大约 5 升至大约 5000 升 (大约 5000cm^3 至大约 $5 \times 10^6 \text{cm}^3$), 或大约 40 升至大约 1000 升 (大约 $4 \times 10^4 \text{cm}^3$ 至大约 $1 \times 10^6 \text{cm}^3$)。大于 10000 升 ($1 \times 10^7 \text{cm}^3$) 的容积也是可行的。适当的容积可取决于容器的特定用途。例如, 用作热交换器的可收缩的袋可具有比用来容纳和存储大量流体的可收缩的袋更小的容积。

[0061] 如果使用可收缩的袋, 则其可在被填充液体之前基本瘪缩, 并且可在其被填充液体时开始膨胀。在其它实施例中, 本发明可包括开口容器系统。

[0062] 许多现有的可收缩的袋由两个塑料材料片材构建而成, 它们通过热或化学连结而

连结,以形成具有两个纵向接缝的容器。片材的开口端然后使用已知的技术进行密封,并且接近孔口形成为通过容器壁。在一些实施例中,无缝可收缩的袋可特别制造成适合具有独特的形状和构造的特定可重复使用的支承结构。可使用基本完美地配合的可收缩的袋,例如,作为生物反应器系统或生物化学或化学反应系统的一部分。在一些情况下,无缝刚性或半刚性容器也可为有益的。

[0063] 无缝容器的额外的描述可在 G. Hodge 等人的在 2007 年 6 月 15 日提交的美国专利申请 No. 11/818,901 中找到,其名称为“气体输送构造、泡沫控制系统和用于可收缩的袋器皿和生物反应器的袋模制方法和物品”,该申请在 2008 年 3 月 20 日公开为 US2008/0068920 A1,其整个教导通过引用而结合在本文中。

[0064] 在下面的示例中更详细地描述本发明,示例以说明的方式提供且不意图以任何方式限制本发明。在一个实施例中,构造成容纳一定体积的液体的器皿为生物反应器系统的一部分。现在转到附图,图 1 的示意图描绘器皿 10,其包括可重复使用的支承结构 14。支承结构 14 的示例为不锈钢箱或器皿,其包围和容纳容器 18。在一些实施例中,容器 18 构造成可收缩的袋或衬里,例如,聚合物袋,并且可以可选地包括管道、磁驱动泵和 / 或泡沫破碎机。在其它实施例中,容器 18 由基本刚性材料制成。容器 18 可为一次性的,并且可构造成容易从支承结构移除,或构造成不可逆转地连接到支承结构。

[0065] 如果可收缩的袋用作容器 18,则其可构建和布置成容纳液体 22,液体 22 可包含反应剂、介质或执行期望过程(诸如化学、生物化学或生物反应)所需要的其它成分。可收缩的袋还可构造成使得液体 22 在使用期间保持基本不接触可收缩的袋且不接触支承结构 14。在这样的实施例中,可收缩的袋可为一次性的且用于单个反应或单个反应系列,在此之后,袋被丢弃。因为在这样的实施例中的可收缩的袋中的液体不接触支承结构 14,所以支承结构 14 可重复使用,而不需要清洁。在容器 18 中进行反应之后,容器 18 可从可重复使用的支承结构 14 移除且由第二一次性容器替代。第二反应可在第二容器中进行,而不必清洁第一容器 18 或可重复使用的支承结构 14。如果任何液体 22 由于来自袋的泄漏而接触可重复使用的支承结构,则在某些实施例中,与器皿 10 相关联的一个或多个泄漏检测系统检测泄漏且通知用户,使得可采取适当的措施。

[0066] 还显示在图 1 中的为可选的入口端口 42 和可选的出口端口 46,它们可形成于容器 18 或可重复使用的支承结构 14 中,并且可有利于更方便地引入液体 14 或气体和从容器 18 移除液体 14 或气体。容器 18 可具有任何适当的数量的入口端口 42 和任何适当的数量的出口端口 46。例如,多个入口端口 42 可用来通过多个喷头 47 提供不同的气体成分,或允许气体在引入容器 18 中之前进行分离。这些端口可相对于容器 18 定位在任何适当的位置。例如,对于包括喷头 47 的某些器皿,容器 18 可包括一个或多个气体入口端口,其位于容器 18 的底部部分处。管道可连接到入口和出口端口 42 和 46,以分别形成输送和采集线路,以引入液体和从容器 18 移除液体。可选地,容器 18 或支承结构 14 可包括通用塔架 50,其有利于互连容器 18 或支承结构 14 内部的一个或多个装置与一个或多个泵、控制器或电子器件,诸如传感器电子器件、电子接口和加压气体控制器或其它装置。这样的装置可使用控制系统 34 来控制。控制系统 34 还可用来发送信号给泄漏检测系统和皱纹移除系统和从泄漏检测系统和皱纹移除系统接收信号。

[0067] 对于包括多个喷头 47 的系统,控制系统 34 可操作性地与各个喷头 47 相关联且构

造成独立于彼此操作喷头 47。这可允许控制引入容器 18 中的多个气体。

[0068] 大体上,如本文使用,本发明的系统的与一个或多个其它构件“操作性地相关联”的构件表示这样的构件直接彼此连接,直接彼此物理接触而不彼此连接或附连,或不直接彼此连接或彼此接触而是以机械的方式、以电的方式、在流体方面或远程地通过电磁信号互连,以便使这样相关联的构件执行它们所意图的功能或使得构件能够执行它们所意图的功能。

[0069] 器皿 10 可以可选地包括混合系统诸如叶轮 51,可使用可在容器 18 外部的马达 52 使其围绕轴线旋转。在一些实施例中,如下面更详细地描述的那样,叶轮 51 和马达 52 以磁的方式耦合。混合系统可由控制系统 34 控制。混合系统在下面更详细地描述。

[0070] 另外或备选地,器皿 10 可包括消泡系统诸如机械消泡装置。如示出在图 1 中的实施例中显示,消泡装置可包括例如叶轮 61,可使用可在容器 18 外部的马达 62 以磁的方式使其旋转。叶轮 61 可用来使容纳在容器 18 的顶部空间 63 中的泡沫塌缩。在一些实施例中,消泡系统通过控制系统 34 与传感器 43 电连通,例如,泡沫传感器。传感器 43 可确定例如顶部空间 63 中的泡沫的水平或量或容器 18 中的压力。传感器 43 所作出的确定可触发消泡系统的调整或控制。在其它实施例中,消泡系统独立于任何传感器而操作。

[0071] 在一些实施例中,支承结构 14 和 / 或容器 18 还可包括一个或多个端口 54,其可用于取样、确定和 / 或分析诸如液体 22 中的 pH 值或溶解气体的量或用于其它目的。支承结构 14 还可包括一个或多个观察窗 60,用于观察容器 18 内的液体 22 的液位。一个或多个连接件 64 可定位在容器 18 的顶部部分处或任何其它适当的位置处。连接件 64 可包括用于添加液体、气体等或从容器 18 抽出液体、气体等的开口、管和 / 或阀,其中各个可以可选地包括流传感器和 / 或过滤器(未显示)。支承结构 14 可进一步包括多个支腿 66,其可选地具有轮 68,以有利于运送器皿 10。

[0072] 如下面将进一步详细地阐述,本发明的器皿或反应器系统配备有热交换模块,其可包括:本体,本体构造成设置在具有内部可更换式反应剂容器的反应器系统中,本体进一步包括至少一个导热表面,其适于接触内部容器以有利于热传递;以及设置在模块本体内部的热交换器,其具有流体循环路径,热交换流体循环通过流体循环路径。

[0073] 应当理解,不是显示在图 1 中的所有特征都需要存在于本发明的所有实施例中且示出的元件可以其它方式定位或构造。而且,额外的元件可存在于其它实施例中,诸如本文描述的元件。在一些实施例中,显示在图 1 中的一个或多个构件构造成生物反应器系统 100 的一部分,如图 2 中示出和下面更详细地描述。

[0074] 在一些实施例中,本文描述的热交换系统与生物反应器系统(诸如生物反应器系统 100)的一个或多个构件处于流体连通,如图 2 中示意性地显示。例如,容器 18 可操作性地与温度控制器 106 相关联和 / 或处于流体连通,温度控制器 106 可包括结合图 3-18 所描述的热交换器 200。但是,在其它实施例中,闭环水夹套、电加热毯、珀耳帖加热器或冷却器或本领域普通技术人员已知的其它温度控制系统还可以容器 18 结合起来使用。

[0075] 在本发明的一个实施例中,中间冷却器可用来在入口喷射气体和 / 或顶部空间气体进入生物反应器之前对其提供冷却。这样使用中间冷却器允许在经冷却气体传送通过生物反应器时额外地从液体生物反应器中的液体移除热。众所周知的是,用来自外部供应的气体诸如空气扫掠生物反应器的顶部空间可有助于从顶部空间移除二氧化碳和控制生物

反应器中的液体的 pH 值。进入顶部空间的冷却空气将还增加顶部空间上的冷凝,这将减小离开空气冷凝器上的湿气负载量。适于用作中间冷却器的装置的示例在 2010 年 9 月 30 日提交的国际申请 No. PCT/US2010/05085930 有描述,该申请以英语在 2011 年 4 月 7 日公开为 WO/2011/041508,该申请的整个教导通过引用而结合在本文中。

[0076] 温度控制系统还可包括热电偶和 / 或电阻温度检测器,以感测容器 18 内部的内容物的温度。热电偶可操作性地连接到温度控制器 / 热交换器,以控制容器 18 中的内容物的温度。可选地,如本文描述,导热材料可与容器 18 的表面相关联,例如,以提供图 2 中的热传递表面 104、104A,或图 19A 和 19B 中的热传递表面 804、814,以克服用来形成容器 18 的一部分的聚合材料的隔离作用。

[0077] 在一些情况下,传感器 108 和 / 或探头可连接到传感器电子器件模块 132,其输出可发送到终端板 130 和 / 或继电器箱 128。可使用各种传感器和 / 或探头来控制 / 或监测容器内部的一个或多个过程参数,诸如,例如,温度、压力、pH 值、溶解的氧 (DO)、溶解的二氧化碳 (DCO₂)、混合速率和气体流率。感测操作的结果可输入到计算机或计算机实施的控制系统 115,以计算和控制各种参数,诸如温度和重量 / 容积测量值,以及用于显示器和用户接口。这种控制系统 115 还可包括电子、机械和 / 或气动系统的组合,以如需要的那样控制输送到或抽取自容器 18 的热、空气或液体,以稳定或控制过程操作的环境参数。应当理解,控制系统 115 可执行其它功能且不限于具有任何特定功能或功能组合。

[0078] 一个或多个控制系统 115 可以许多方式实施,诸如利用专用硬件和 / 或固件,使用编程成使用微代码或软件以执行上面阐述的功能或前述的任何适当的组合的处理器。控制系统 115 可控制用于生物或化学反应的单个反应器的一个或多个操作,或分开或互连的多个反应器的一个或多个操作。描绘在图 2 中的实施例描绘驱动控制系统 110,其包括用于搅动器 / 叶轮系统的驱动马达 112、用于控制驱动器的控制器 114 和用于控制马达 112 的驱动器 116。

[0079] 本文例如参照图 2 描述的系统的各个实施例和其构件可使用各种技术中的任何一个来实施,包括软件,例如, C、C#、C++、Java 或其组合;硬件,例如,一个或多个专用集成电路;固件,例如,电子编程的存储器;或前述的任何组合。

[0080] 本文的描述的各种实施例可实施在一个或多个计算机系统上。这些计算机系统可例如为通用计算机,诸如,例如,基于 INTEL® 处理器诸如 PENTIUM ® 或 XSCALE ® (INTEL 公司)的那些。应当理解,任何类型的计算机系统中的一个或多个可用来实施本文描述的各种实施例。计算机系统可包括特别编程的专用硬件,例如,专用集成电路 (ASIC)。各种构件可以软件、硬件或固件或其任何组合实施。另外,这样的方法、动作、系统、系统元件和其构件可实施为上面描述的计算机系统的一部分或独立构件。

[0081] 在一些实施例中,器皿还可连接到一个或多个气体(诸如空气、氧、二氧化碳、氮、氩或其混合物)源 118、124。气体可例如被压缩或可泵送。可使用这样的气体来例如提供适当的生长或反应条件来在容器 18 内部产生产物。气体还可用来对容器内部的内容物提供鼓泡,以进行混合或其它原因。

[0082] 在图 2 中,来自气体源 118 和 124 的入口气体可以在进入容器 18 之前可选地传送给通过过滤器 120 和 / 或流量计和 / 或阀 122,它们可由控制器系统 115 控制。阀 122 可为气动促动器,其由例如可由螺线管阀 126 控制的压缩空气、二氧化碳或其它气体 124 促动。这

些螺线管阀 126 可由连接到终端板 130 上的继电器 128 控制,终端板 130 连接到控制器系统 115 上。终端板可包括例如 PCI 终端板或 UBS/ 并口或火线端口连接终端板。在其它实施例中,冲洗闭合阀 (flush closing valve) 可用于额外的端口、采集和取样阀。还可使用逐级的管道夹紧阀,其能够精确地计量流量。在一些情况下,例如,对于入口端口、出口端口和取样端口,阀可为冲洗关闭阀。入口气体可连接到器皿的任何适当的入口。在一个实施例中,入口气体与可单独地控制的一个或多个喷头相关联,如下面更详细地描述。

[0083] 如示出在图 2 中的示例性实施例中显示,示出在图 1 中的容器 18 和支承结构 14 可操作性地与各种构件相关联,作为整个生物反应器系统 100 的一部分。因此,在图 2 中,容器 18 和 / 或支承结构 102 可包括若干配件,以有利于连接到功能构件,诸如过滤器、传感器和混合器,以及连接到管线上,以提供反应剂,诸如液体介质、气体等。容器 18 和配件可在使用之前灭菌,以便提供“无菌包装”,从而保护容器 18 内部的内容物,以免受外部的空气携带的污染物的影响。在一些实施例中,容器 18 内部的内容物不接触可重复使用的支承结构 102,并且因此,可重复使用的支承结构 102 可在进行特定化学或生物反应之后重复使用,而不需要灭菌,而容器 18 和 / 或连接到容器 18 上的配件可丢弃。在其它实施例中,容器、配件和 / 或可重复使用的支承结构 102 可重复使用 (例如,在清洁和消毒之后)。

[0084] 如本文所使用,用语“温度控制表面”具有与“热传递表面”相同的含义。温度控制表面可接触可收缩的袋或管道的一个或多个外部或内部表面部分。温度控制表面可包括导热材料形成的导热表面,诸如例如分别在图 19A、19B 中的多个颗粒 804、814。颗粒 804、814 分别嵌在管道 800 的区段中的柔性聚合物管道 802 的表面中,或柔性袋 810 的区段中的膜 812 的表面中。管道 802 和袋 810 可为单壁或双壁的,并且在双壁的情况下,导热材料可嵌在内部或外部壁中的至少一个中。温度控制表面可包括导热板,其包括用于允许流体流过其中的通道、其中通道不与板相关联的用于允许流体流过其中的通道,以及前述的组合。

[0085] 在一个实施例中,通过使可收缩的袋的一个或多个表面与热传递表面相关联以促进热传递到和 / 或传递出可收缩的袋 18,可改变在可收缩的袋 18 中流动的流体的温度。在一些实施例中,本发明的系统包括热交换模块,其适于接触袋 18。

[0086] 为了增强热传导,可收缩的袋的一个或多个表面可与热传递表面 (例如,导热材料) 相关联。例如,在一个实施例中,用来形成可收缩的袋的材料可具有嵌在其中的导热颗粒。在某些实施例中,可收缩的袋的外表面部分还接触温度控制表面,其包括导热材料,诸如设置在热交换模块上的导热表面。

[0087] 在一些情况下,热交换的速率被用来形成热传递表面或容器的材料限制在合乎需要的或最佳水平以下。例如,涉及使用呈可收缩的袋的形式的一次性衬里的系统大体由低导热材料制成,诸如聚乙烯、聚四氟乙烯 (PTFE) 或乙烯 - 乙酸乙烯。为了解决这个问题,本文描述的表面,诸如可收缩的袋或刚性容器可在某些实施例中包括与其相关联的一种或多种导热材料。在一个实施例中,表面包括导热材料,其嵌在表面的至少一部分中。另外或备选地,导热材料可衬在容器的壁上。例如,导热材料和容器的壁可形成层叠结构。

[0088] 有利地,热交换器模块可用与经历所述不合乎需要的热传递特性的系统中。热交换器模块可形成和构造成使得导热材料适于将热从容器的内部传导到容器外部的环境,或将热从容器外部的环境传导到容器中。在其中容器由可重复使用的支承结构 (例如,导热板或不锈钢箱) 支承的实施例中,联接到支承结构上的热交换模块有利于热传导离开或传

导到容器。例如,来自容器的内容物的热可通过容器的导热材料扩散到支承结构,支承结构也可导热。

[0089] 在一些实施例中,导热材料呈多个颗粒的形式。颗粒可呈纳米颗粒、微粒、粉末等的形式。导热材料还可为纳米管、纳米线、纳米杆、纤维、网或其它实体的形式。导热材料可嵌在用来形成容器的材料中,例如使得各个实体的全部或部分被用来形成容器的材料包住或包围。

[0090] 在一些实施例中,嵌入的导热材料基本均匀地分散在用来形成容器的材料的主要部分中。“基本均匀地分散”在这个背景下表示在观察任何这种材料的横截面部分时(其中横区段包括材料的一定数量的随机横截面部分的平均组成),在特定大小(例如,大约晶粒或原子)下观察材料揭示导热材料基本均匀地分散在主要材料中。显微照片、扫描电子显微照片或其它类似微尺度或纳米尺度的观察过程可揭示基本均匀的分布。

[0091] 应当理解,在其它实施例中,导热材料不基本均匀地分散在用来形成热传递表面的材料的大部分中。例如,可在热传递表面的横截面上形成颗粒的梯度。例如,导热材料可构造成使得热传递表面的一部分包括导热材料,而容器或热交换模块的另一个相邻部分也包括导热材料。备选地,导热材料可作为条带、线材存在,或可具有其它构造,使得热传递表面的一部分包括导热材料,而容器或热交换模块的另一个相邻部分不包括导热材料。

[0092] 导热材料在某些实施例中可封装在两个聚合物片材之间。交替的导热材料层和聚合物层也是可行的。备选地,在一些实施例中,容器或衬里的外部表面可包括导热材料层,而容器或衬里的内部表面不包括导热材料。这个构造可允许热传导出(或传导进入)容器或衬里的内容物,同时避免或限制在容器或衬里的内容物和导热材料之间的任何反应性。例如,银具有高导热率且可用作导热材料,但是其已知具有抗菌作用。通过将银定位在容器的外部表面处(或嵌在两个聚合物层之间),但是不接触容器内部的任何内容物,容器的热传导可在不会不利地影响容器的内容物(例如,细胞、蛋白质等)的情况下增强。

[0093] 导热材料可具有任何适当的大小或尺寸。导热实体的大小可例如选择在用来形成热传递表面的主要材料内实现某种分散(例如,有梯度的或基本均匀的分散),以防止实体突起通过容器的一部分,或以具有某个表面面积或导热材料与体积的比率。例如,导热材料具有的至少一个横截面尺寸可小于 500 微米,或在另一个实施例中小于 1 纳米。

[0094] 任何适当的导热材料可在本发明的实施例中用作导热材料。导热材料可基于多个因素来选择,诸如其导热率、颗粒大小、磁属性、与某些处理技术的相容性(例如,通过某些淀积技术淀积的能力)、与用来形成容器的主要材料的相容性、与容纳在容器中的任何材料的相容性、与和在容器内部执行反应相关联的任何处理或预处理的相容性以及其它因素。

[0095] 在一组实施例中,导热材料包括金属。在其它情况下,导热材料包括半导体。潜在地适于用作导热材料的材料包括,例如,周期表的 1-17 族中的任何一个。典型的示例包括 2-14 族元素,或者 2、10、11、12、13、14、15 族元素。周期表的 2 族中的可能合适的元素的非限制性示例包括镁和钡;10 族中的可能合适的元素的非限制性示例包括镍、钯或铂;族 11 中的可能合适的元素的非限制性示例包括铜、银或金;族 12 中的可能合适的元素的非限制性示例包括锌;族 13 中的可能合适的元素的非限制性示例包括硼、铝和镓;族 14 中的可能合适的元素的非限制性示例包括碳、硅、锗、锡或铅。在一些情况下,导热材料是铝、铜、铁或锡。

[0096] 导热材料可包括一种或多种金属。类似地,在导热材料包括半导体的情况下,可使用一种或多种半导体材料。另外,可使用合金,而且可使用金属和半导体的混合物。也就是说,导热材料可为单种金属、单种半导体,或者混合的一种或多种金属或一个或多个半导体。在上面列出了适当的金属的非限制性示例,而且在上面列出了半导体的适当的成分。本领域普通技术人员将很好地意识到,半导体可由上面列出的一种或多种元素或其它元素形成。

[0097] 在某些情况下,导热材料是非金属。例如,导热材料可包括碳。导热材料可呈例如传导性聚合物的形式。传导性聚合物的非限制性示例包括聚吡咯、聚苯胺、聚亚苯基、聚噻吩和聚乙炔。

[0098] 在无过度负担或者过度实验的情况下,本领域普通技术人员可轻易地从上面描述的材料或者本领域中已知的其它材料中选择适当的金属、半导体和/或非金属。本文描述的教导还使得有关领域的技术人员能够筛选适合与本文描述的实施例结合起来使用的材料。可选地,可对导热材料进行涂覆或处理,以提高材料的某些化学属性或物理属性。例如,可用表面活性剂、氧化物或任何其它适当的材料处理导热材料的表面,以使材料较亲水、较疏水、反应性不那么高,具有某个 pH 值等等。这些和其它过程可允许导热材料与用来形成容器的材料和/或某些处理技术较相容。例如,对导热材料的处理可允许其在期望程度上粘附到用来形成容器的材料上,在特定溶剂中较可溶或者较易于分散。

[0099] 图 1 和 2 的构件可与本文描述的热交换模块结合起来使用。热交换模块可有利于内部容器的热传递,并且可用来在不同程度上改变流体的温度。例如,流体的温度可改变至少 2℃、至少 5℃、至少 10℃、至少 15℃、至少 20℃或至少 30℃。

[0100] 如图 3 中的示例性实施例的俯视图中显示的那样,反应器系统 300 可包括外部支承结构(在本文也称为箱或器皿 302)、内部可更换式或单次使用式容器(诸如柔性袋(未显示)),以及适于接触内部反应器容器(未显示)的至少一个热交换模块 304。热交换模块 304 可包括本体 306 和设置在本体 306 内的热交换器 308。本体 306 可包括至少一个导热表面 310,其适于接触内部容器,以有利于热传递。在示例性实施例中,至少一个导热表面 310 可适于接触图 1 中显示的可收缩的袋 18 的一部分。如可在图 3 中看到的那样,至少一个热交换模块 304 可与加热或冷却流体源 312(在本文也称为温度控制流体)处于流体连通,而且可设置在支承结构 302 和反应器系统的内部之间。

[0101] 反应器系统可装配有不同数量的热交换模块。图 3 中显示的一个非限制性实施例包括四个(4 个)热交换模块 304。在其它实施例中,可用一个(1 个)热交换模块实现期望水平的温度调整,但系统可包括任何数量的模块。本领域技术人员将认可,系统能够调节到期望运行参数。热交换模块 304 可以可选地借助于钩附连或联接到器皿上,并且可从反应器系统中移除。可在第一操纵过程之后移除内部容器或柔性袋和热交换器模块 304,并且新容器或热交换模块 304 代替它们,以便对第二过程保持无菌环境,而不需要清洗系统的任何构件。

[0102] 棒实施例

图 4A 是具有至少一个热交换器模块 404 的示例性反应器系统 400 的横截面侧视图,其中,热交换模块 404 包括棒状本体 406、其底部部分 424 构造成符合支承结构 402 的形状。本体 406 可使用联接器 410 沿竖向设置在外部支承结构 402 和内部容器 408 的内部之间,

如显示的那样,而且可伸长,以延伸支承结构 402 的顶部 412 和底部 414 之间的至少大部分距离。

[0103] 设置在本体 406 内的热交换器 416 可产生用于温度控制流体的流体流路径,以使其循环通过热交换模块 404。热交换器可与温度控制流体源处于流体连通,并且具有入口 420 和出口 418。此外,本体 406 可包括与热交换器 416 处于热连通的导热表面 422。导热表面 422 可适于接触内部容器 408 的表面,以便有利于热交换模块 404 和内部容器 408 之间的热传递。导热表面 422 可由上面描述的已知的传导性材料形成。棒状本体 404 的端部 424 适于配合外部支承结构 414、426 的底部的曲率。

[0104] 图 4B 是设置在模块本体 406 内且构造成提供流体循环路径的热交换器或冷却棒 404 的横截面俯视图。液体冷却剂供应或热交换流体进入基本延伸到冷却棒本体 406 的底部的伸长的冷却剂供应浸入管 420,在供应管 420 的底部的开口处流出,跨过冷却棒本体的内部底部区域,并且向上流到出口或出口管 418。随着热交换流体沿着图 4A 中显示的袋 408 和图 4B 中显示的袋 18 附近的冷却棒本体 406 的侧部向上流动,流体带走生物反应器袋中产生的一些热。图 4B 还显示冷却棒的可选的弯曲背部 424,曲率符合圆形支承器皿壁 414。

[0105] 图 5 是热交换器模块 404 的实施例的局部透视图,其中,棒状本体 406 在其底部末梢处具有表面 424,表面 424 构造成符合外部支承结构 402、414 的形状。通过特别地设置本体 406 的外形使其符合支承结构 402,避免了内部容器 / 柔性袋 18 (在图 4B 中) 在用流体使袋膨胀之后被夹挤和受损。

[0106] 在图 6A 中,描绘了处于联接位置的热交换器模块 404 的另一个局部透视图,其中热交换器模块 404 插入到反应器系统 400。在这个示例性实施例中,本体 406 通过联接器 410 联接到外部支承结构 402 上。这里,联接器 410 是支架或悬挂凸缘,并且设计成允许从系统 400 中轻易地移除热交换模块 404。联接器 410 可为本领域中已知的任何类型的联接器,诸如悬挂凸缘、螺栓型紧固件、缆扎匝、榫舌和凹槽、焊缝或者任何其它适当的联接器。由于许多原因,诸如 (但不限于) 清洁,从系统 400 中移除热交换模块 404 可为合乎需要的。

[0107] 图 6B 是与温度控制流体源 620 处于流体连通的热交换模块 600 的透视图。这个示例性热交换模块 600 包括通过模块本体 404 的流体循环路径 620、619、618。在实施例中,温度控制流体通过入口 420 进入热交换模块 600。在这个实施例中,入口 420 连接到在本体 404 的大部分长度上延伸的温度控制流体供应浸入管 420B 上,从而将温度控制流体传送到本体 404 的端部 426。在离开供应浸入管 430 之后,温度控制流体循环通过模块本体 404 的热交换器部分 620、619、618,从而形成从供应浸入管 420B 的开口 420 到本体 404 的相对的端部处的出口管 418 的流体流路径。热交换器部分或整个本体 404 可不透水且耐压,从而容许温度控制流体填充整个热交换器 416。由于允许温度控制流体填充整个本体 404,可高效地调整本体 404 的导热表面 422 的温度。备选地,本体 404 可包括任何已知的热交换器材料,诸如辐射器板、流体盘管或蛇形管,或者其它金属-金属传导传递元件。

[0108] 一体式挡板实施例

在一些实施例中,热交换模块可形成于器皿或支承结构的壁中,对内部容器提供温度调整夹套。如前面那样,在这些实施例中,突起可延伸到支承器皿的内部中,使得当柔性容器插入到支承结构器皿中时,柔性容器内部的流体被阻挡且其温度得到调整。通过阻挡内部容器,可改进容器内的混合。这个一体式系统对柔性容器提供物理支承,对反应器系统提

供温度调整,而且可使混合提高。这个一体式冷却挡板支承结构可呈器皿、一体式衬里、平板系统的形式,或者任何其它一体式构造。

[0109] 图 7 是用于在反应器系统 700 中使用的热交换模块 702 的另一个示例性实施例的透视图,其中,热交换模块 702 一体地形成于外部支承结构 704 中。在这个示例性实施例中,反应器系统 700 包括外部支承结构 704 (以虚线显示) 和热交换模块 702,其中,热交换模块 702 与外部支承结构 704 一体地形成,并且包括本体 706 和热交换器 708。热交换模块 702 包括本体 706,本体 706 具有提供多个导热表面 712 的挡板结构 710。挡板结构 710 适于接触内部容器 (未显示),因为它设置在支承结构 704 的内表面上。在这个实施例中,热交换模块 702 进一步包括围绕外部支承结构同心地设置的盘绕的流体流路径 714。路径 714 具有入口 716 和出口 718,温度控制流体通过出口 718 循环。

[0110] 图 8 是结合到外部支承结构 704 (例如诸如在图 7 中以虚线显示的支承结构) 中的示例性热交换模块 702 的局部透视图,其中,挡板结构 710 形成沿竖向沿着支承结构 702 对齐的三角形突起。挡板结构 710 可备选地为任何几何形状,例如,圆形或长方形。在一些实施例中,挡板 710 还可为空心的,允许温度控制流体流过。热交换模块 702 与外部支承结构 704 一体地形成,并且热交换模块 702 包括本体 706 和设置在所述本体内部的热交换器,例如像图 7 中显示的那样。这里,本体 706 包括可设置在挡板 710 上或者各个挡板之间的内表面 720 上的导热表面 712。本体包括通过内部表面 720 和外部支承结构 704 之间的空间的流体循环路径。

[0111] 图 9 是图 7 和 8 中显示的示例性反应器系统 700 以及内部反应器容器 722 的俯视图。系统包括一体地形成于外部支承结构 704 的一部分的热交换模块 702,其中,热交换模块 702 接触内部容器 722。热交换器模块 702 的挡板部分 710 接触内部容器 722,以便在内部容器 722 的内部上提供挡板结构,从而使混合提高。

[0112] 图 10-11 描绘了这样的实施例,其中,热交换器模块 1002 与外部支承结构 (以虚线显示) 一体地形成,并且在外部支承结构和热交换器模块本体 1004 表面之间产生温度控制流体流路径。在图 10 中,显示了示例性热交换模块 1002 具有一体式挡板 1006,其中由各种分隔板 1008 产生的非线性流体流路径沿竖向沿着挡板通道 1006 设置。在这个实施例中,热交换器模块 1002 的本体 1004 再次一体地形成于外部支承结构 (未显示) 上。本体 1004 容纳进入器皿的内部中的突起 1010,突起 1010 形成挡板通道 1006。温度控制流体可沿着外部支承结构 (未显示) 和本体 1004 的表面之间的路径循环,包括通过挡板通道 1006。分隔板 1008 可沿着挡板通道 1006 的长度形成,以便在期望路径中引导流体流。在挡板通道 1006 中,分隔板 1008 将使流体停止沿竖向从热交换模块 1002 的底部 1012 流到热交换模块 1002 的顶部 1014,或者从顶部流到底部。本领域技术人员将认识到围绕热交换模块 1002 引导流体流型式,以实现系统的期望热传递特性的优点。

[0113] 在一些实施例中,可沿非线性方向围绕热交换器模块 1002 同心地引导热交换模块 1002 内的流体流路径 1016。图 10 描绘用以围绕与外部支承表面 (未显示) 一体地形成的热交换模块 1002 引导温度控制流体的螺旋通道结构 1018。分隔板 1008 可用来阻止竖向流体流通过挡板通道 1006,以防止流体沿竖向流过挡板 1006,挡板 1006 可为夹套的其余部分的捷径。螺旋通道结构 1018 可与本体 1004 一体地形成,或者可从本体 1004 可移除地且与其分开地形成。螺旋通道结构 1018 可包括带、管、管子,或者由金属、塑料或任何其它无

孔的无腐蚀性材料形成的其它突起,它们设置成以同心环通过热交换模块 1002,以沿着路径 1016 引导流体。流体循环路径 1016 必定会到达突起的挡板通道 1006,以确保其中有期望量的温度控制。在其它实施例中,可使用分层通道结构来产生非线性流体循环路径。

[0114] 图 11 是示例性热交换模块 1002 的透视图,其具有至少一个挡板 1006 和分层通道结构 1020,分层通道结构 1020 具有非线性流路径 1016 和构造成与外部支承结构(以虚线显示)中的窗对齐的至少一个开口 1022。在图 11 中显示分层或台阶形内部通道结构 1020 将温度控制流体引导到热交换器模块 1002 周围,并且将温度控制流体引导到延伸到器皿 1024 的内部的突起 1010 中。在这个实施例中,流体遵从非线性路径 1016。通道结构 1020 可在热交换模块 1002 的底部处具有流体入口 1026,以及在热交换模块 1002 的顶部处具有出口 1028,或者备选地,热交换模块 1002 可在任何位置处具有温度控制入口 1026 和出口 1028 端口,以便实现期望的热传递结果。如显示的那样,热交换模块 1002 可形成为将观察窗 1022 容纳到反应器系统 1024 的内部中,从而允许操作者监测反应。台阶形挡板结构可允许温度控制流体循环路径被引导成围绕所述视窗 1022,以避免阻挡视线路径。这个非线性循环路径 1016 还可允许能够在必要时从支承结构(未显示)的外部接近任何接近端口或探头。

[0115] 图 12 是热交换器模块 1002 的示例性实施例的透视图。带夹套的分层挡板式生物反应器箱 1002 包括外部圆柱形夹套 1030;以及圆柱形箱 1020,其具有内部箱表面和外部箱表面,内部箱表面限定腔室,腔室构造成支承设置在腔室内的柔性袋,外部箱表面具有分层挡板 1006,分层挡板 1006 构造成如方向箭头 1016 显示的那样将液体冷却剂发送到整个外部箱表面的周围,圆柱形箱沿轴向设置在外圆柱形夹套 1030 内,其中,外部圆柱形夹套 1030 以足以防止或最大程度地减小通过端口 1026 进入系统的液体冷却剂的损失的方式,密封到圆柱形箱上。在构建系统时,在箱插入夹套中之后,使用捆带条 1032 来帮助将夹套 1030 附连到箱 1020 上。

[0116] 热交换器由内部分层流体通道 1020 和外部支承结构 1030 形成,温度控制流体在它们之间流动。热交换模块 1002 包括本体 1020,本体 1020 包括内部分层流体通道。入口管 1026 可构造成允许温度控制流体进入由桶 1020 和外部夹套 1030 形成的模块 1002。备选地,外部夹套 1030 可形成为圆锥形,从而利用本领域已知的密封件来密封模块 1002。

[0117] 衬里实施例

如图 13 中显示的那样,热交换模块 1300 的一些实施例可包括可移除的非一体式衬里 1304,可移除的非一体式衬里 1304 可设置在内部容器 1302 和外部支承结构 1306 之间。在一些实施例中,衬里 1304 可由柔性材料形成。备选地,衬里可为不可收缩的衬里。例如,衬里 1304 可由形成为圆柱形的半刚性材料制成。可通过任何适当的方法,诸如通过摩擦、压力(例如,在可收缩的袋膨胀之后施加在表面上的压力)、重力、用螺钉、销子、夹子等上紧,以及使用粘合剂,将衬里 1304 保持在内部反应器器皿或容器 1302 和外部支承结构 1306 之间。衬里 1304 可包括温度控制流体入口 1308 和出口 1310,它们可馈送通过端口 1314 和 1316。

[0118] 衬里可具有在入口 1308 和出口 1310 之间产生非线性流路径的通道节段 1312。与没有焊缝或通道的衬里相比,衬里内存在通道可使得主要流体流的路径较长,从而容许流体均匀地冷却或加热较长时段。通道还可防止或减少“死区”,死区可导致例如不均匀地加

热或冷却流体。

[0119] 通道限定通过衬里的主要流体流路径;即,通过在第一部分和第二部分应用压差,从衬里的第一部分流到第二部分的流体可按预定定向和/或预定流率流动。包括通道的这个和其它构造可减少可收缩的衬里中的随机或无定向流体流的量,例如,湍流、涡流等。然后温度控制流体可泵送通过柔性衬里中产生的通道。

[0120] 如图 14A-16B 中显示的那样,通道节段 1402 可形成任何非线性流体流路径。图 14A 是热交换模块 1400 的横截面图,其包括衬里 1404,衬里 1404 具有竖向通道节段 1402。焊缝 1406 在衬里 1404 中形成通道节段 1402,因而产生连接入口 1408 和出口 1410 的期望的流体流路径。入口 1408 和出口 1410 可按任何方式设置,以便允许入口 1408 和出口 1410 之间有流体流。例如入口 1408 和出口 1410 可置于衬里的顶部、底部或侧部上,并且入口 1408 和出口 1410 两者都可设置在相同或不同的侧部上。本领域技术人员将理解,入口 1408 和出口 1410 的位置可定位在任何可操作的位置上,而且可为了操作者易于使用而进行选择。

[0121] 图 14A 的衬里可构造成形成圆柱形模块 1412,圆柱形模块 1412 构造成设置在外部支承结构 1414 和器皿 1416 的内部之间,其中,可设置内部容器(未显示)。图 14B 是图 14A 的按所述圆柱形方式设置的衬里 1404 的俯视图。可连结和熔合图 14A 中的分段衬里 1404 的左端 1418 和右端 1420,以形成圆柱形模块 1412。这样做时,通道节段 1402 可构造成面向形成竖向节段或瓦楞的器皿 1416 的内部。

[0122] 图 15A 是热交换模块 1500 的横截面图,其包括衬里 1504,衬里 1504 具有水平通道节段 1502。衬里 1504 在入口 1508 和出口 1510 之间产生流体流路径,其中,节段 1502 限定非线性流路径。可连结和熔合图 15A 中的分段衬里 1504 的左端 1518 和右端 1520,以形成圆柱形模块 1512。这样做时,通道节段 1502 可构造成面向形成水平节段或瓦楞 1502 的器皿的内部。图 15B 是具有水平节段 1502 的图 15A 的形成为圆柱形的衬里的横截面图。

[0123] 图 16A 是热交换模块 1600 的横截面图,其包括衬里 1604,衬里 1604 具有螺旋通道节段 1602。衬里 1604 在入口 1608 和出口 1610 之间产生流体流路径,其中,节段 1602 限定非线性流路径。可连结和熔合图 16A 中的分段衬里 1604 的左端 1618 和右端 1620,以形成圆柱形模块 1612。这样做时,通道节段 1602 可构造成面向形成螺旋节段或瓦楞 1602 的器皿 1616 的内部。图 16B 是设置在示例性反应器系统中的图 16A 的形成为圆柱形的衬里 1612 的横截面图。

[0124] 图 17 是热交换模块 1700 的横截面图,其包括构造成与窗(未显示)对齐的衬里 1702。衬里 1702 可容纳入口 1704、出口 1706、连接入口 1704 和出口 1706 的分段流路径 1708,以及窗部分 1710,在窗部分 1710 处,不会阻碍通过衬里 1702 的视线。在一些实施例中,将衬里 1702 构造成使得用户可具有通过外部支承结构(未显示)、衬里 1702 且进入内部容器(未显示)中的视线路径可为合乎需要的。例如,这可由下者实现:在窗部分 1710 中没有衬里材料,密封和熔合窗部分的边缘,使得流体不会泄漏到衬里中,或者不会从衬里中泄漏出。

[0125] 图 18 是根据本发明的示例性衬里通道节段的横截面图。应当理解,焊缝 210 可由任何适当的过程形成,而且在一些情况下,焊缝 210 可取决于用来形成容器的特定材料,诸如导热材料。因此,焊缝 210 可包括两个或更多个壁部分(例如,容器的两个或更多个内部表面部分)的任何适当的连结,而且可由诸如焊接(包括例如,热焊接和超声焊接)、使用粘

合剂、夹持、紧固或其它附连技术的方法实现。

[0126] 形成于衬里中的通道的横截面尺寸可设计成允许袋内部的流体流有特定流率、内部压力和 / 或时长。进而可取决于例如待流到袋中的特定流体、可收缩的袋的容积、期望温度变化等来选择这些参数。因此,取决于这些和其它因素,在可收缩的袋完全膨胀或完全收缩时,可收缩的袋的通道 211 可具有例如垂直于通道 211 的中心线而获得的最大横截面尺寸 258,其为大约 1 厘米至大约 20 厘米。在一些实施例中,通道 211 部分的最大横截面尺寸 258 为大约 5 厘米至大约 10 厘米。柔性衬里通道节段可包括导热表面。导热表面 254 可包括本文描述的导热材料。

[0127] 如上面更详细地描述的那样,图 19A 和 19B 示出温度控制表面可包括导热表面,导热表面由导热材料形成,诸如例如图 19A、19B 中的多个颗粒 804、814。

[0128] 虽然已经在本文描述和示出了本发明的若干实施例,但本领域普通技术人员将容易地想到用于执行功能和 / 或实现本文描述的结果和 / 或一个或多个优点的多种其它手段和 / 或结构,而且认为各个这样的变型和 / 或修改在本发明的范围之内。本领域技术人员将容易地理解,本文描述的所有参数、尺寸、材料和构造都意于为示例性的,而且实际参数、尺寸、材料或构造将取决于使用本发明的教导的特定应用。本领域技术人员将认识到,或者能够只是使用常规实验确定,本文描述的本发明的具体实施例有许多等效方案。因此,要理解的是,仅以示例的方式介绍前述实施例,而且在所附权利要求及其等效方案的范围之内,可用特别描述和声明的之外的方式实践本发明。本发明涉及本文描述的各个单独的特征、系统、物品、材料、套件和 / 或方法,以及前述内容的任何组合。

[0129] 如在本文的说明书和权利要求中使用的那样,除非另有清楚的相反规定,否则不定冠词“一”和“一个”应当理解为表示“至少一个”。在此说明书的描述和权利要求中,词语“包括”、“包含”、“具有”“由...组成”和它们的变型表示“包括(但不限于)”而且它们不意于(且不)排除其它部分、添加物、构件、整数或步骤。在此说明书的描述和权利要求中,单数包含复数,除非上下文另有要求。特别地,在使用了不定冠词的情况下,说明书要理解为构想到了复数和单数,除非上下文另有要求。

[0130] 还应当理解的是,除非有清楚的相反规定,否则在本文声明的任何方法(包括不止一个步骤或动作)中,方法的步骤或动作的顺序不必受限于叙述方法的步骤或动作的顺序。

[0131] 与本发明的特定方面结合起来描述的特征组要理解成适用于本文描述的任何其它方面,除非它们不相容。说明书和权利要求、摘要和附图中公开的所有特征和 / 或公开的任何方法或过程的所有步骤都可结合成任何组合,除了至少一些这样的特征或步骤相互排斥的组合。本发明不局限于任何前述实施例的细节。本发明可扩展到此说明书(包括任何所附权利要求、摘要和附图)中公开的特征中任何新颖的特征或任何新颖的特征组合,或者这样公开的任何方法或过程的步骤中任何新颖的步骤或任何新颖的步骤组合。本文引述的所有公布和参考都通过引用而清楚完整地结合在本文中。

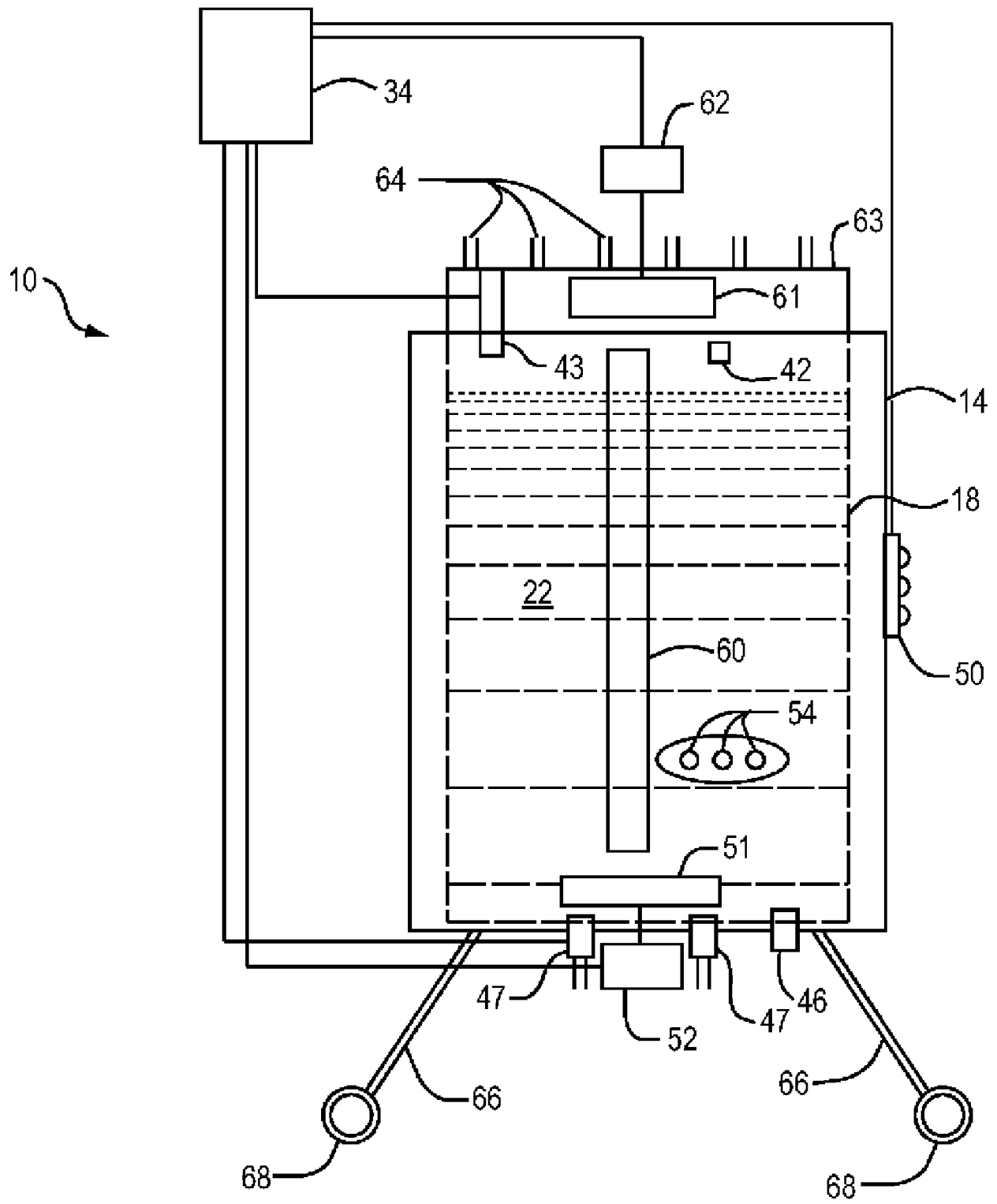


图 1

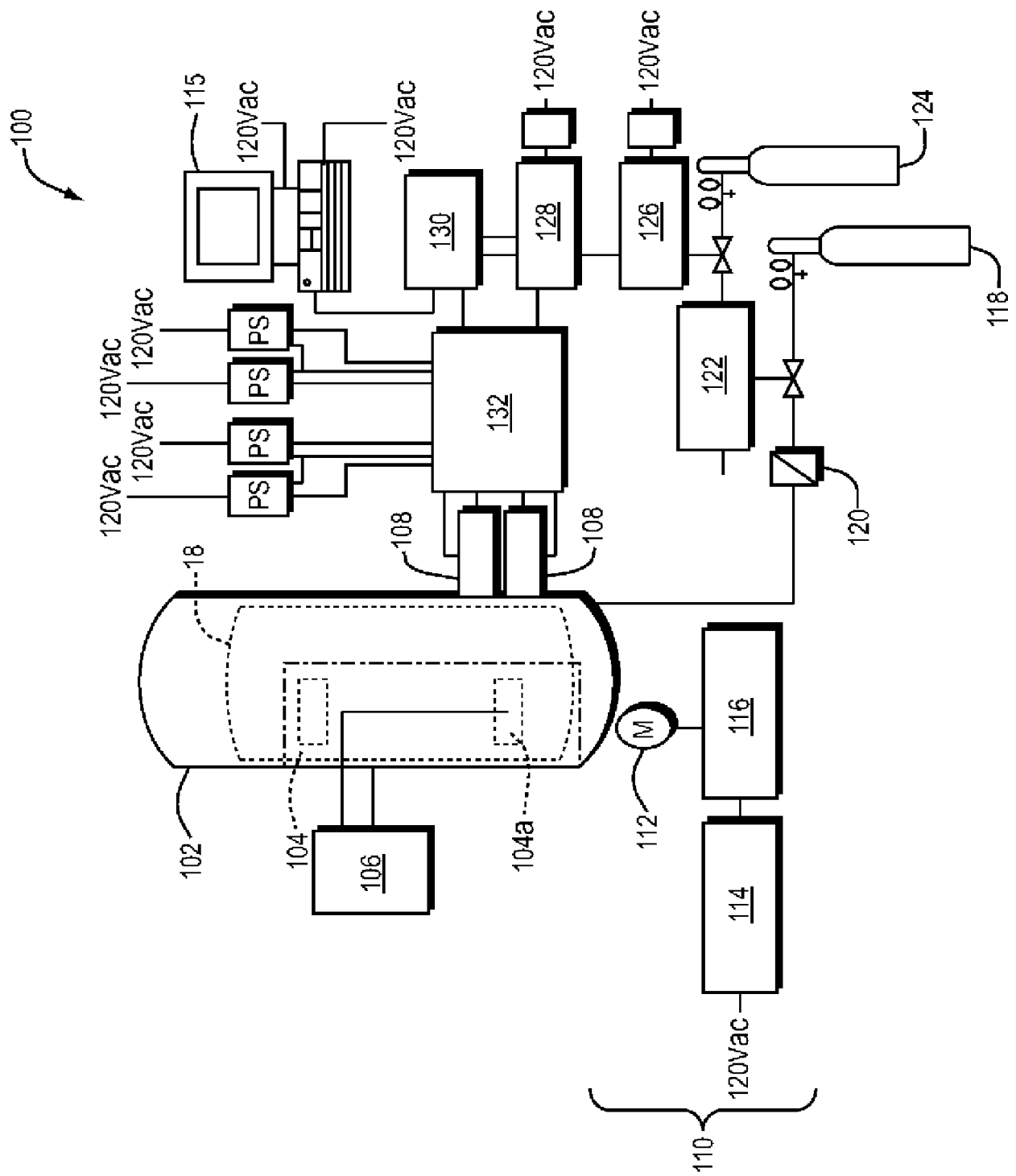


图 2

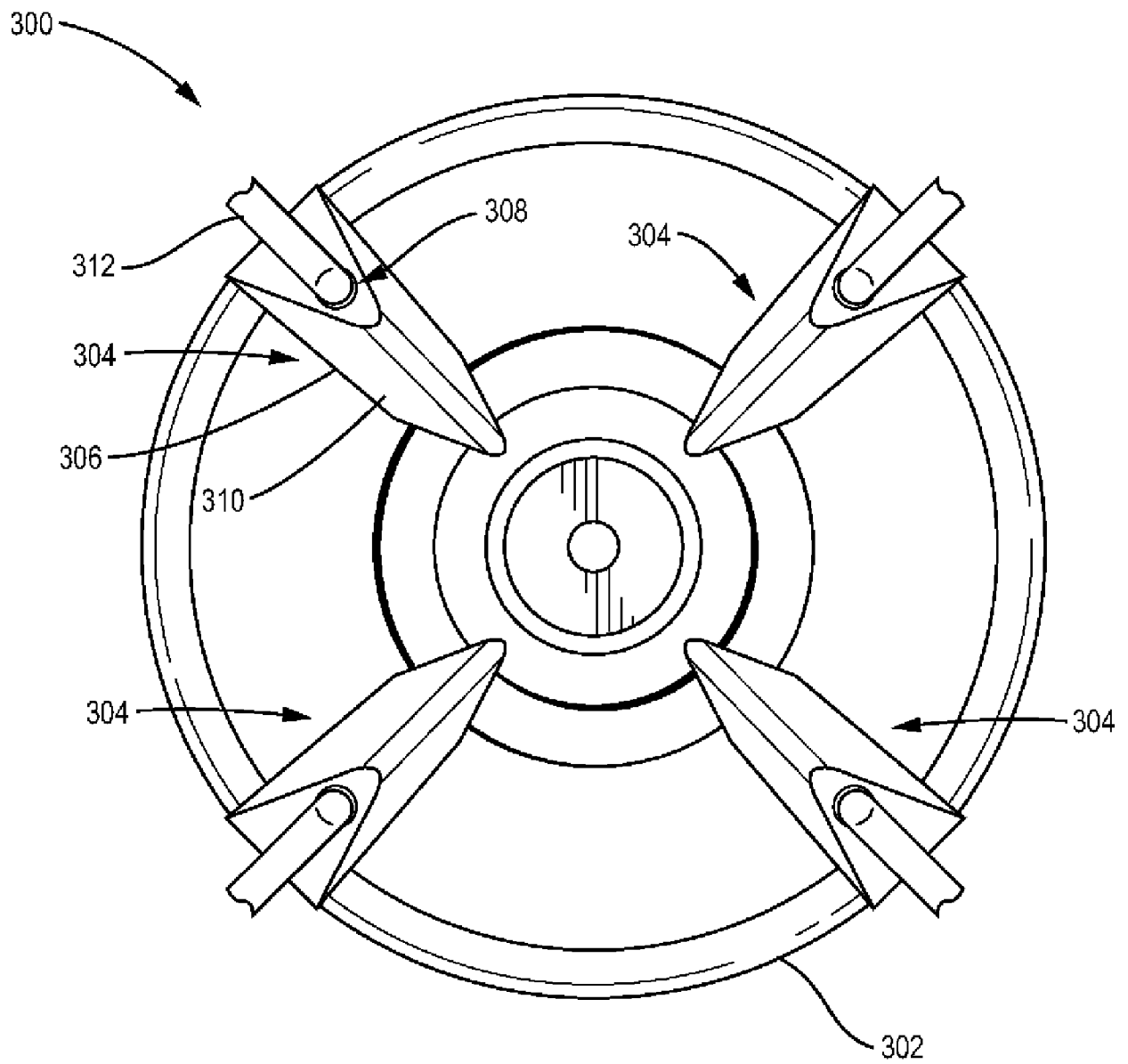


图 3

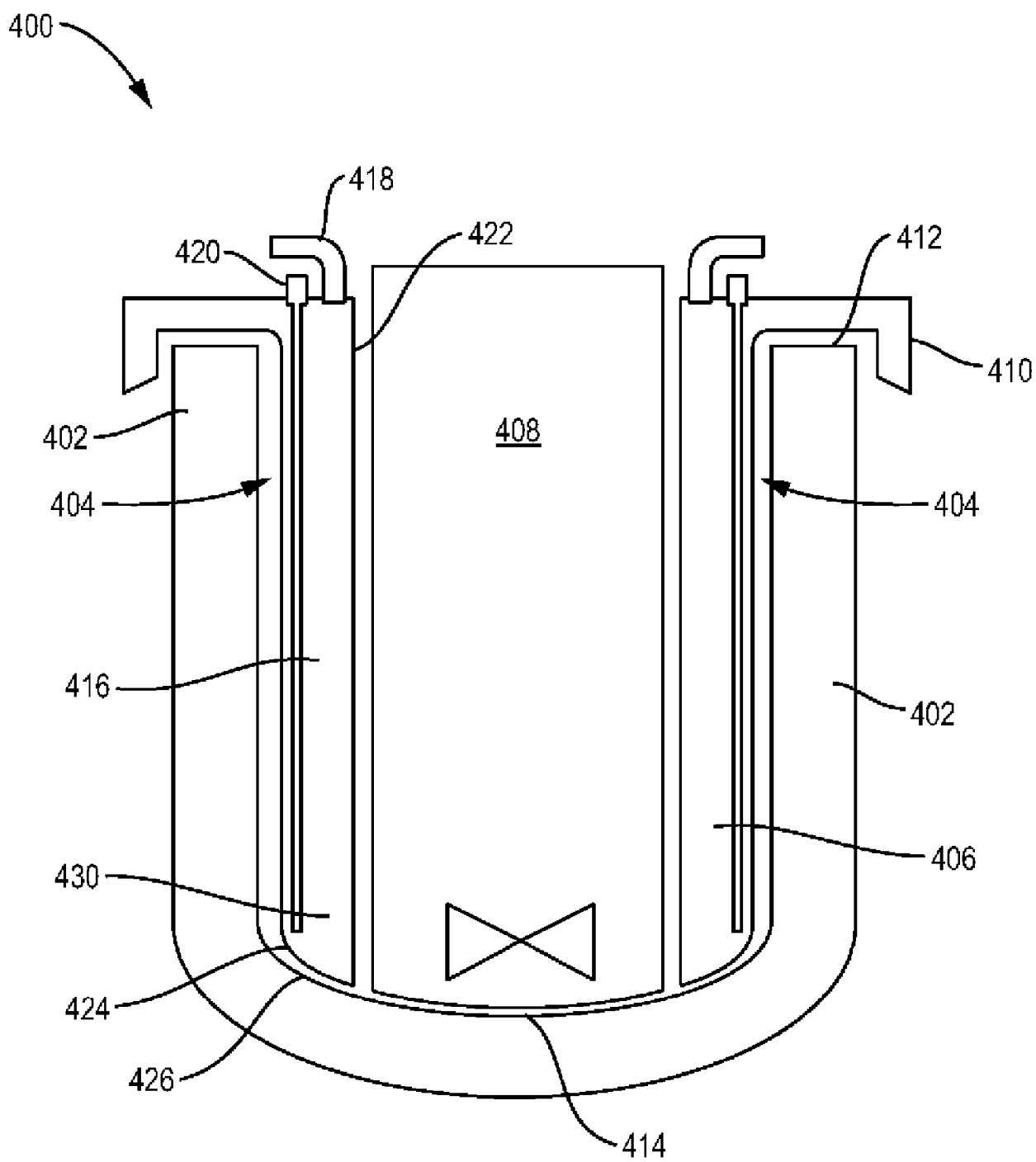


图 4A

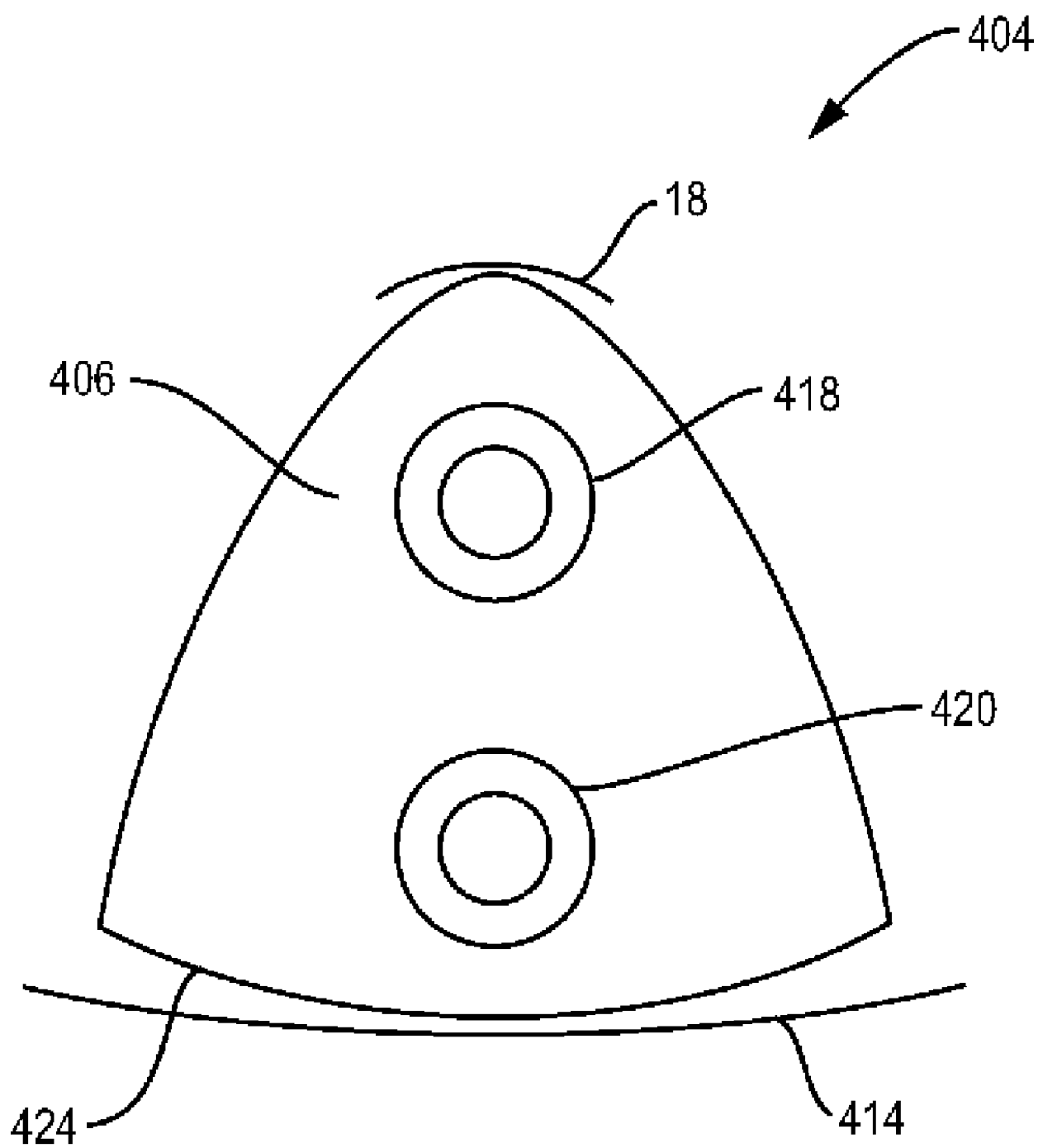


图 4B

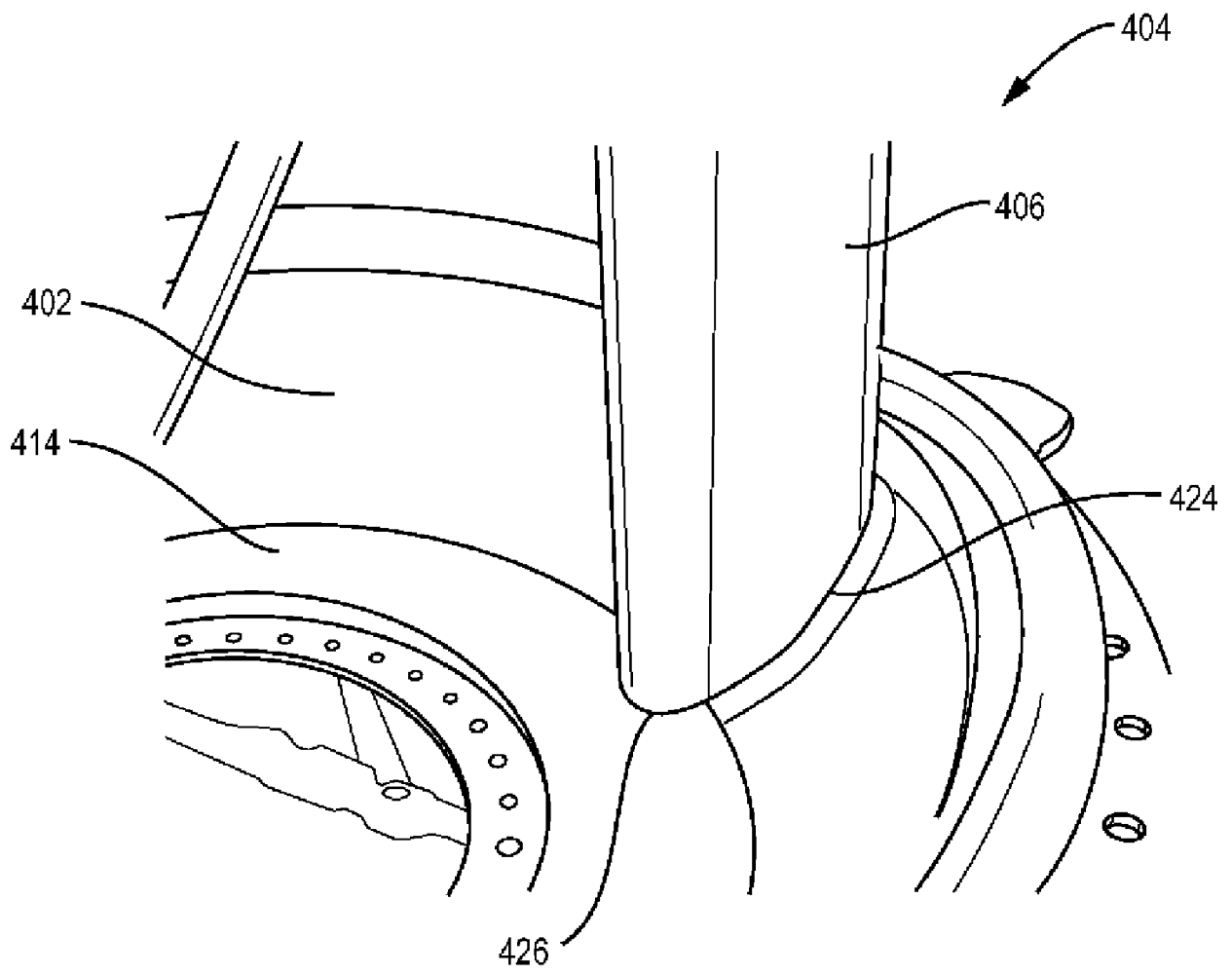


图 5

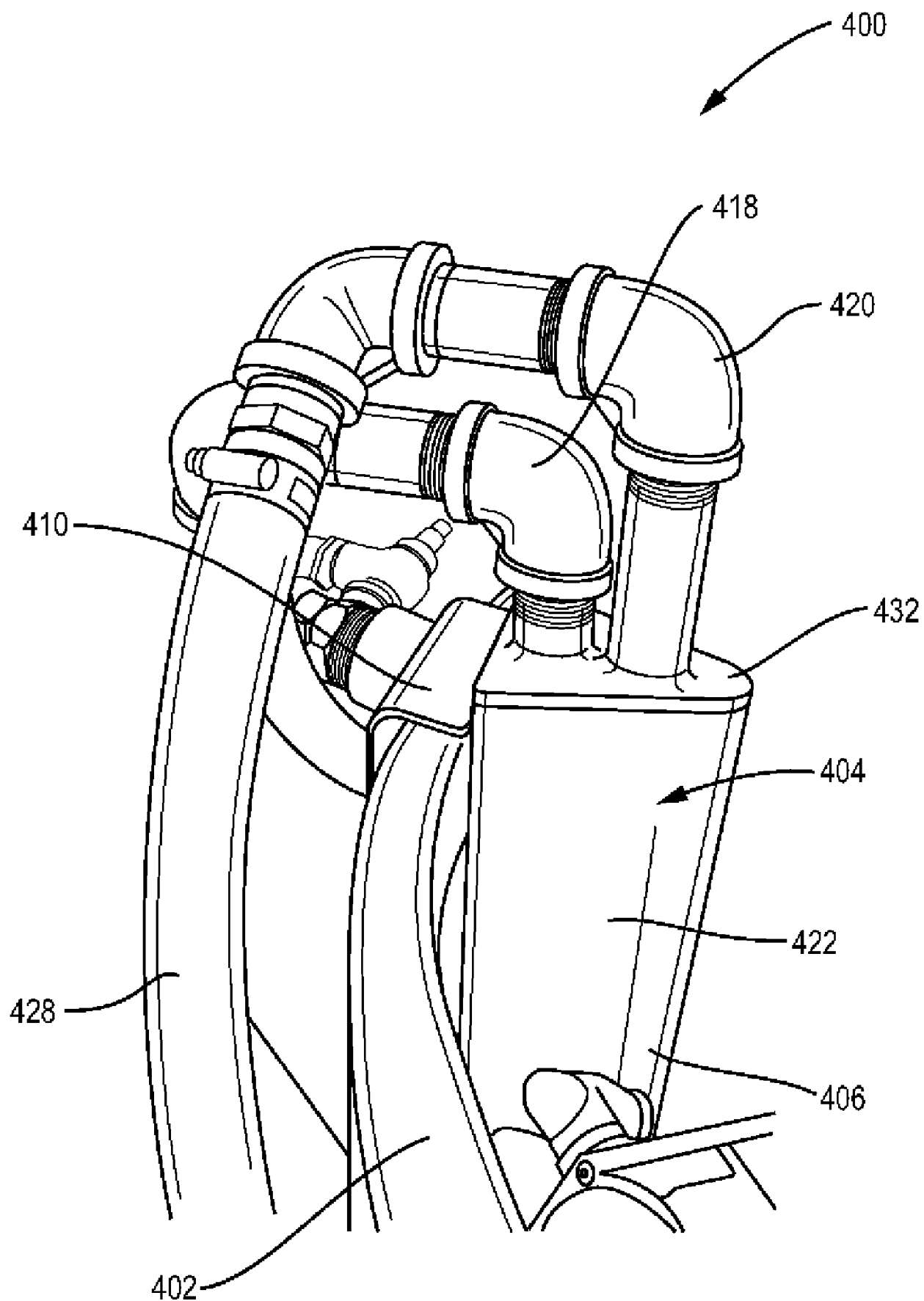


图 6A

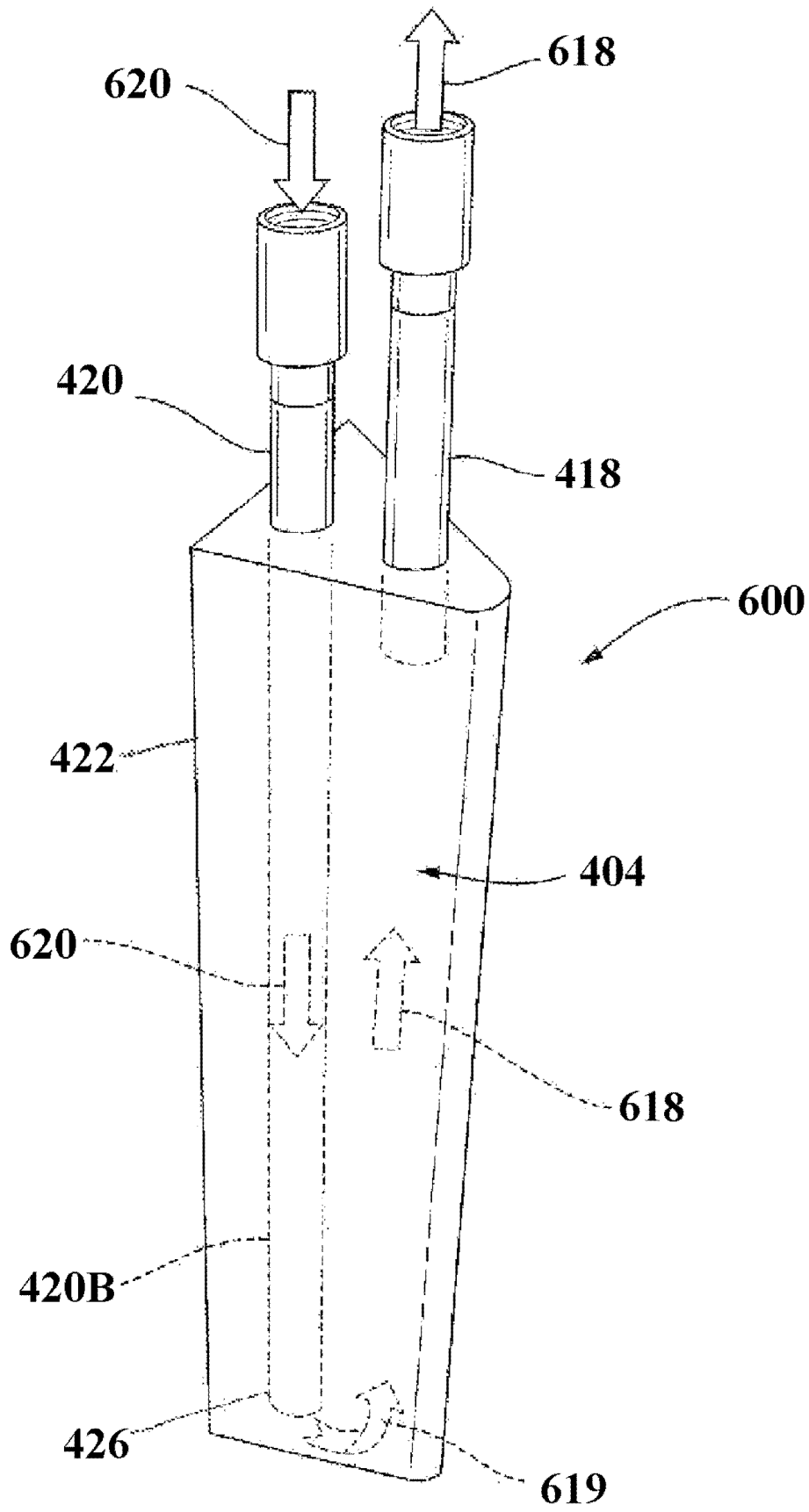


图 6B

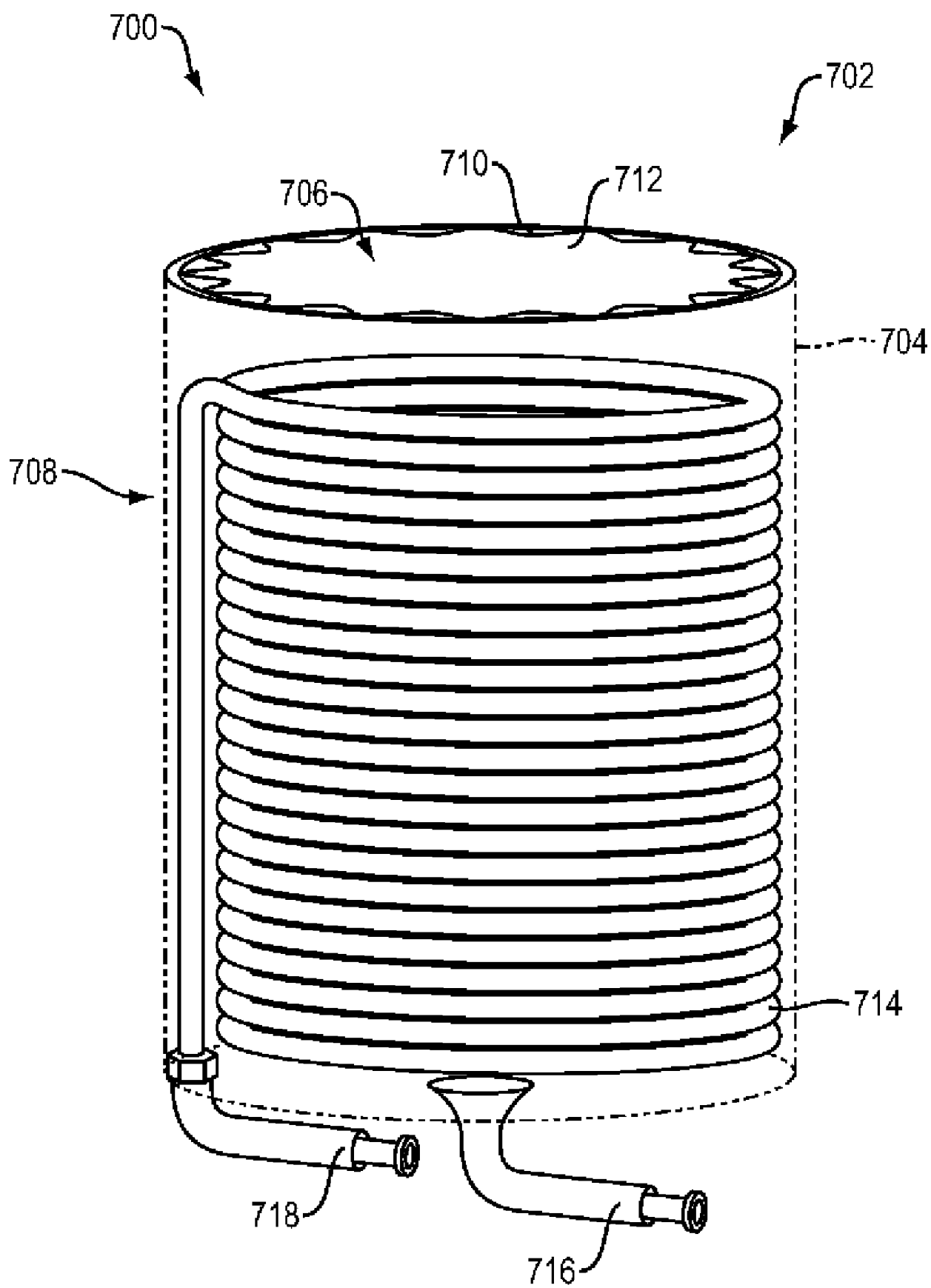


图 7

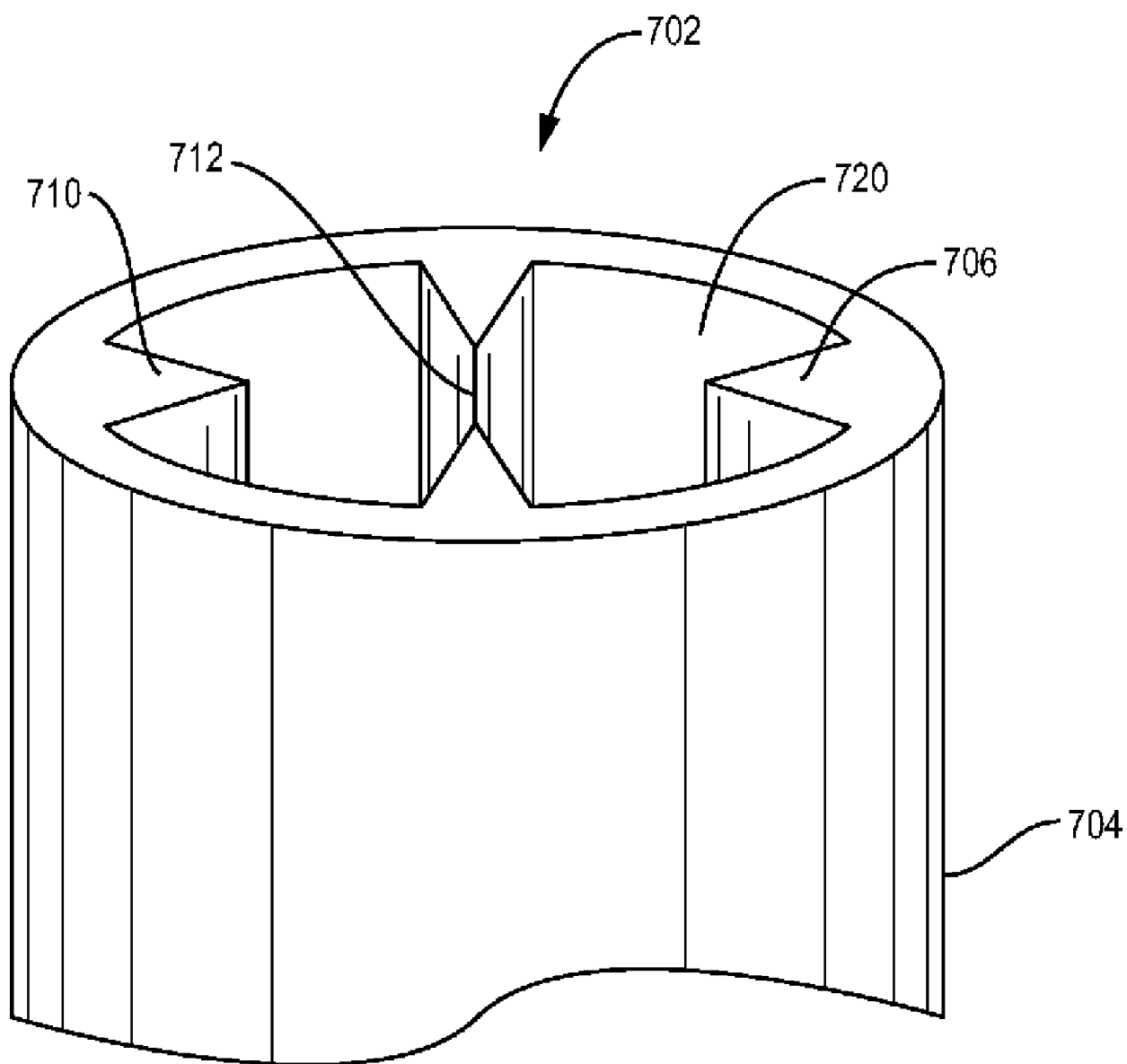


图 8

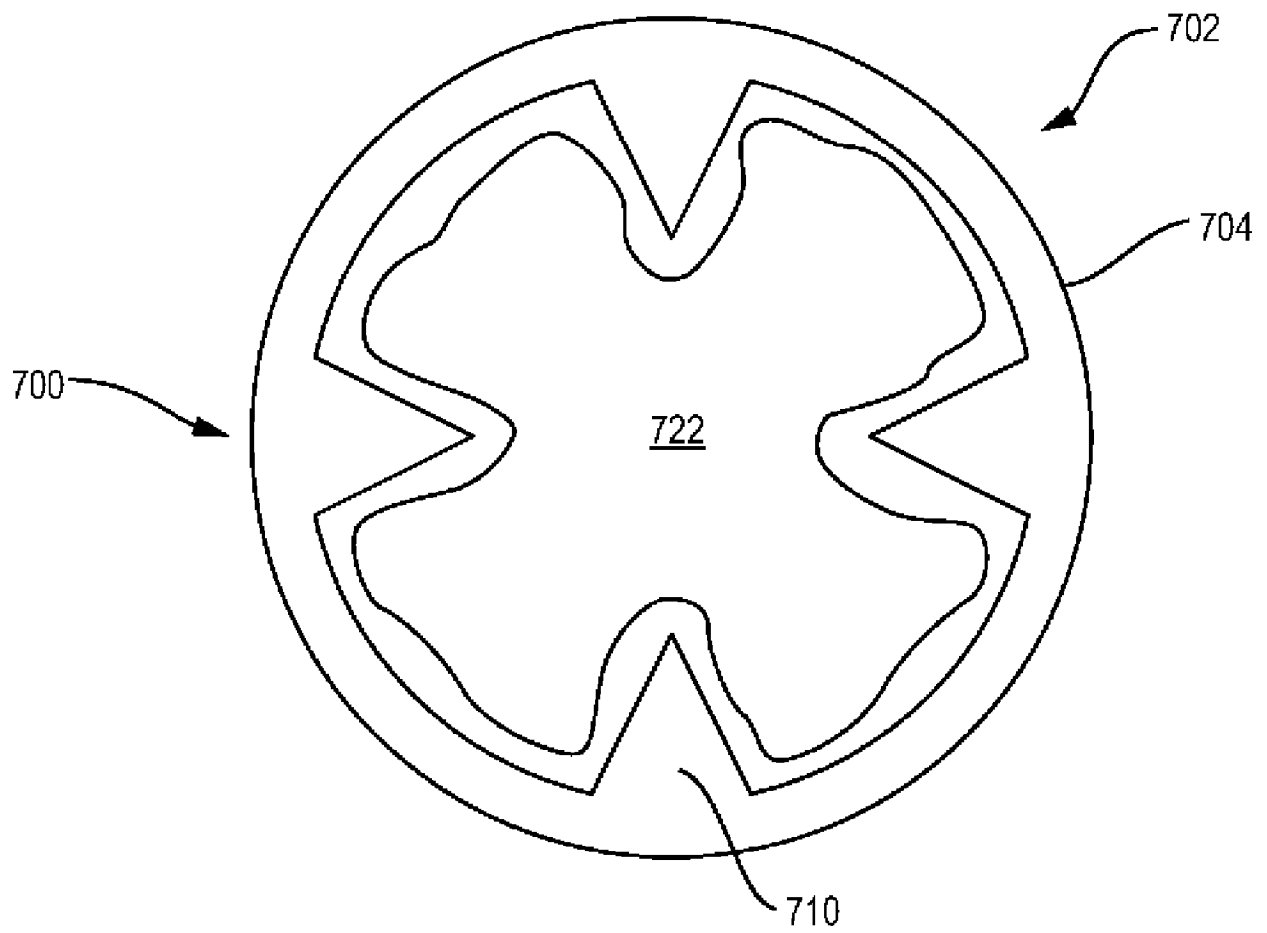


图 9

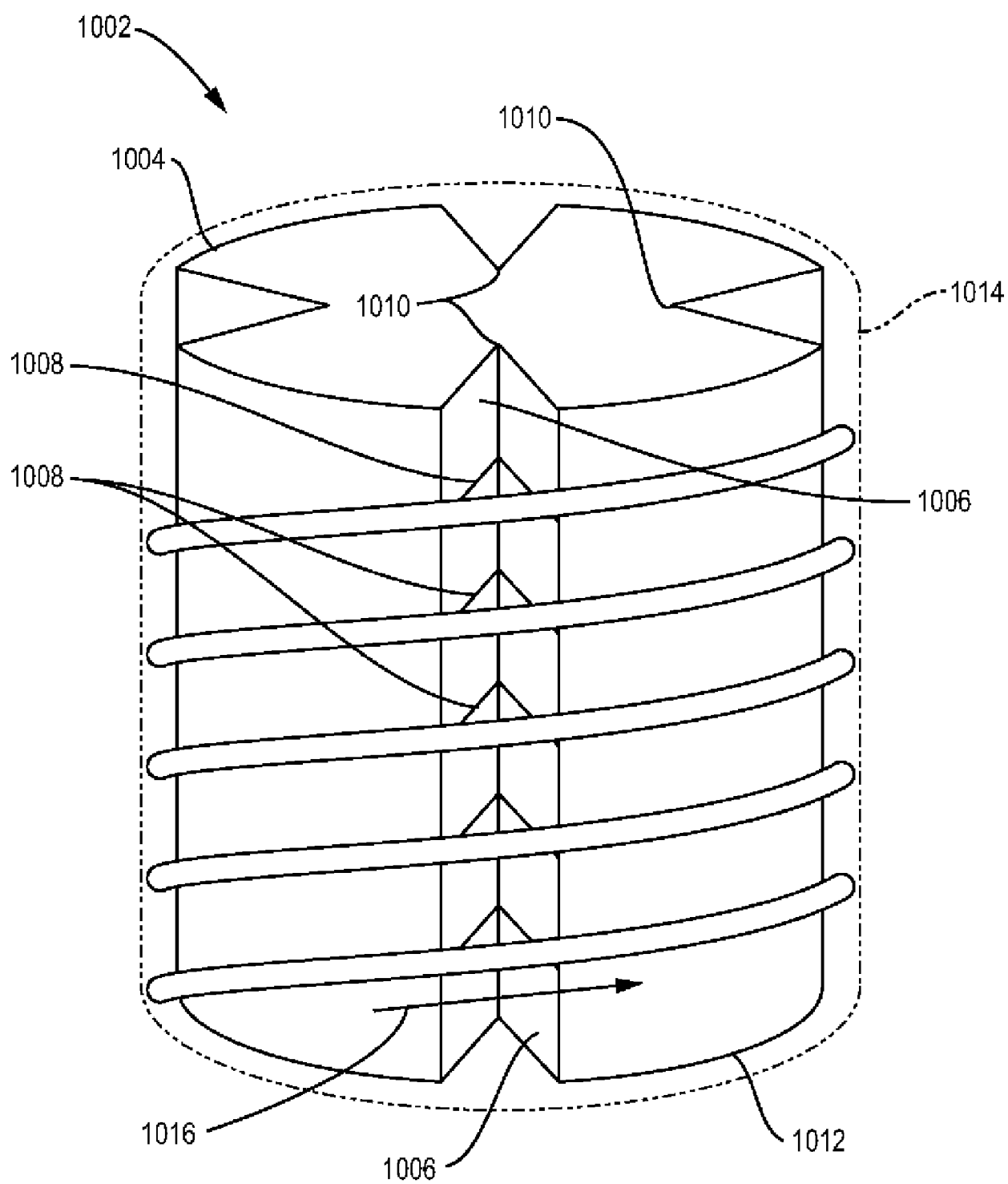


图 10

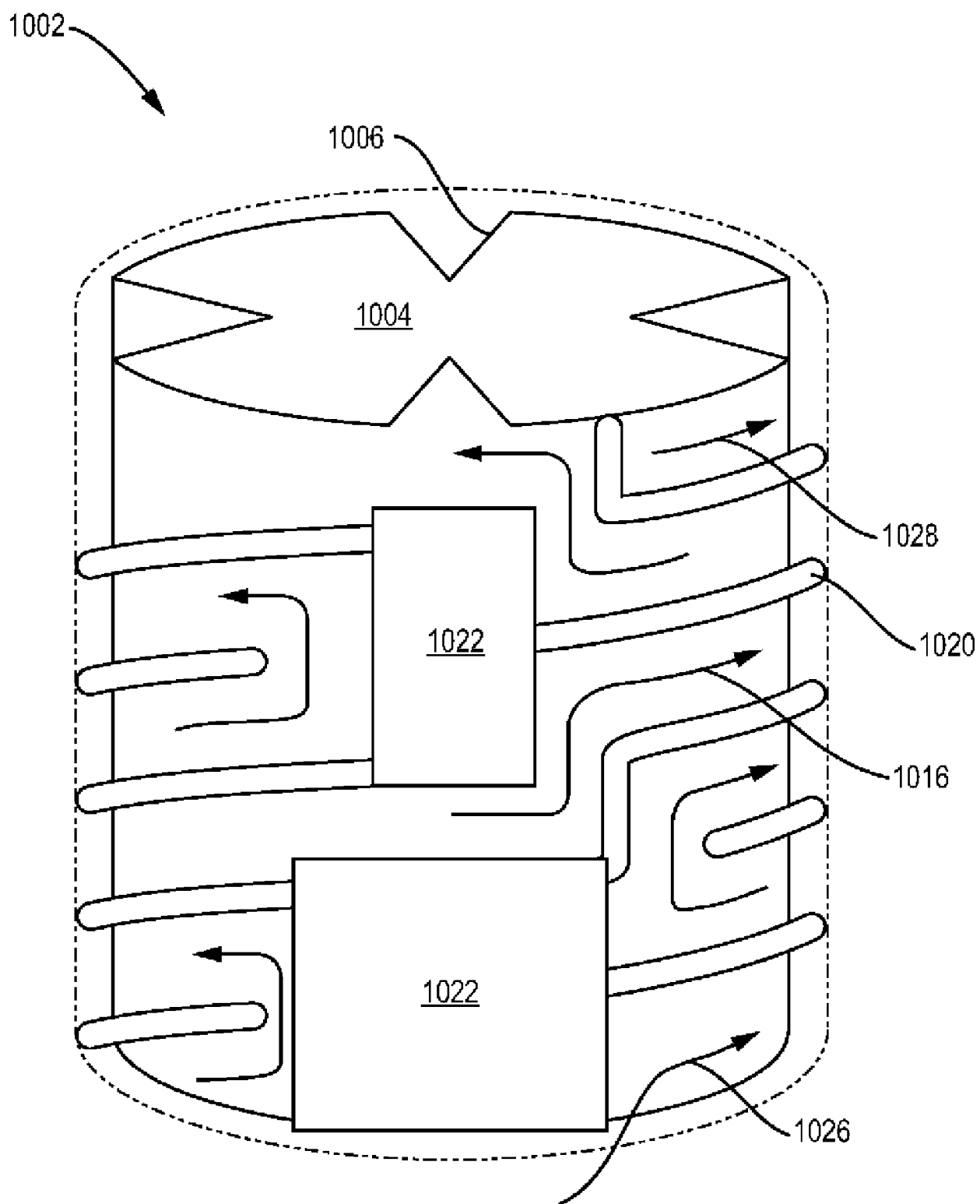


图 11

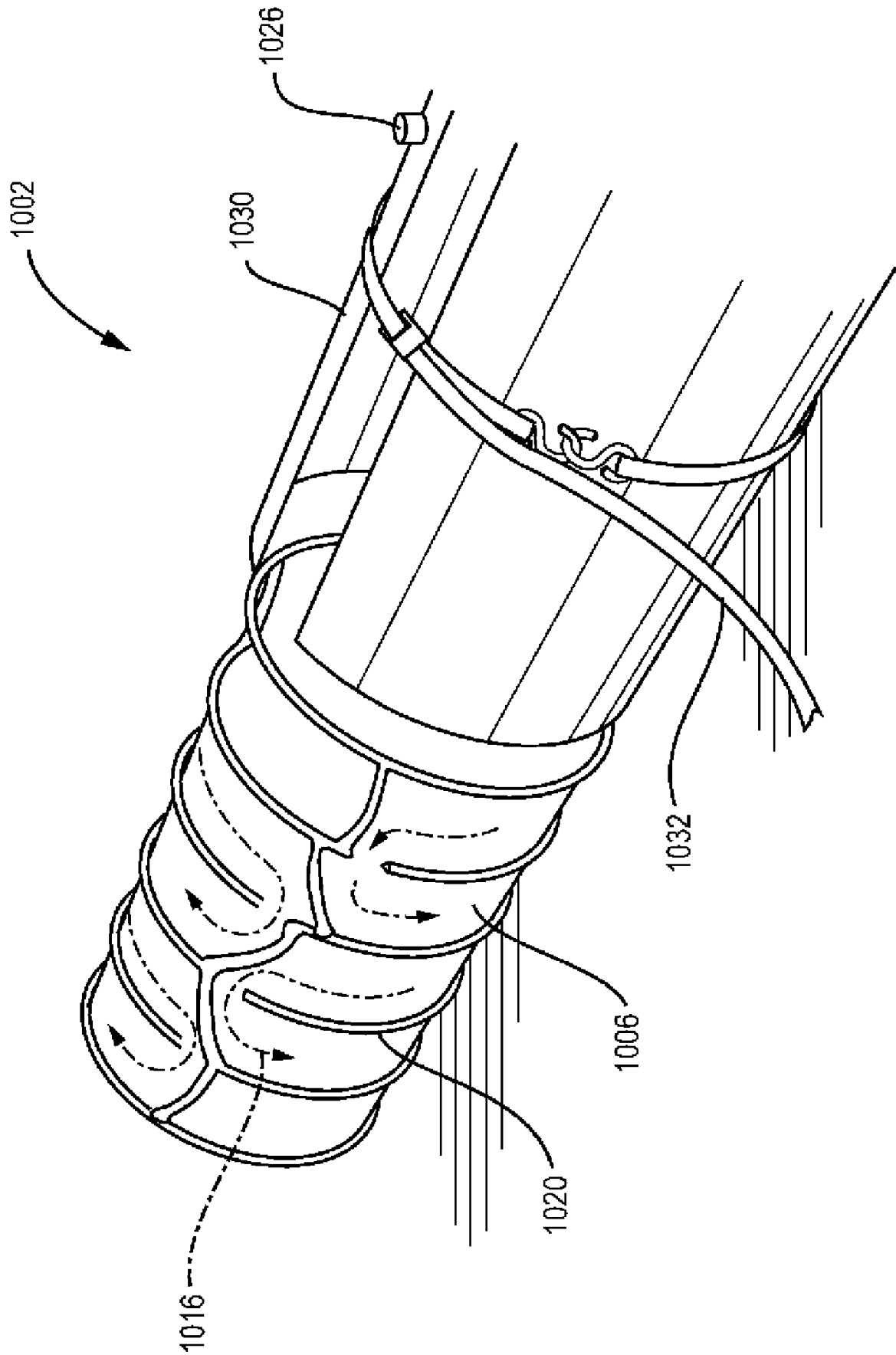


图 12

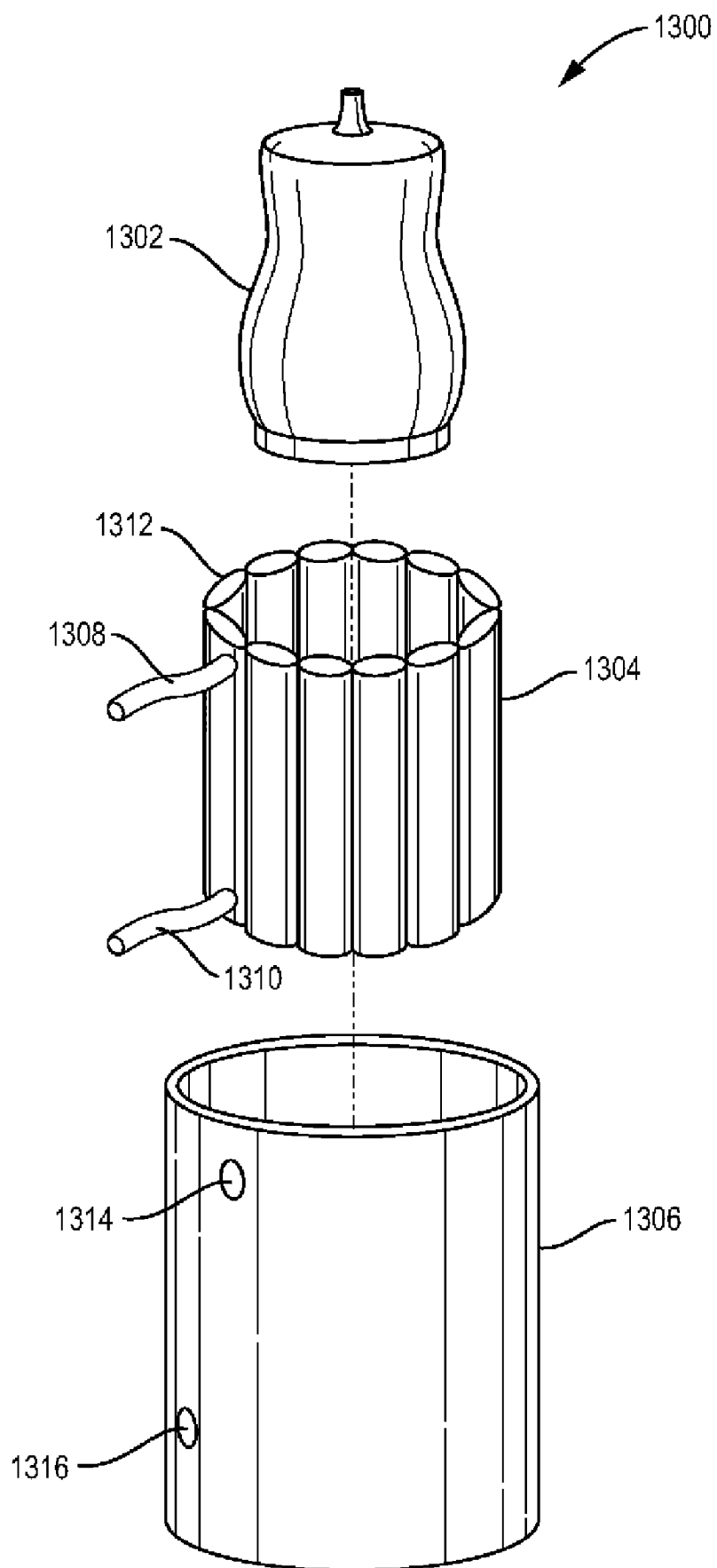


图 13

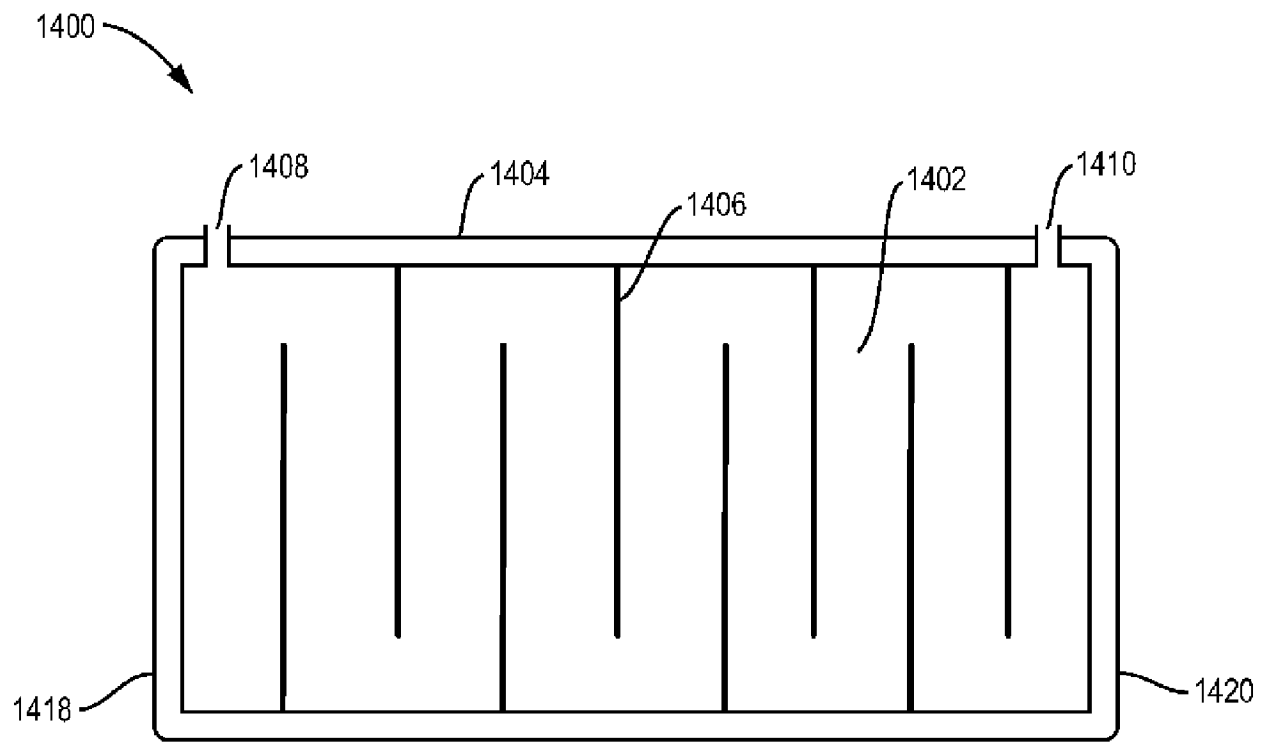


图 14A

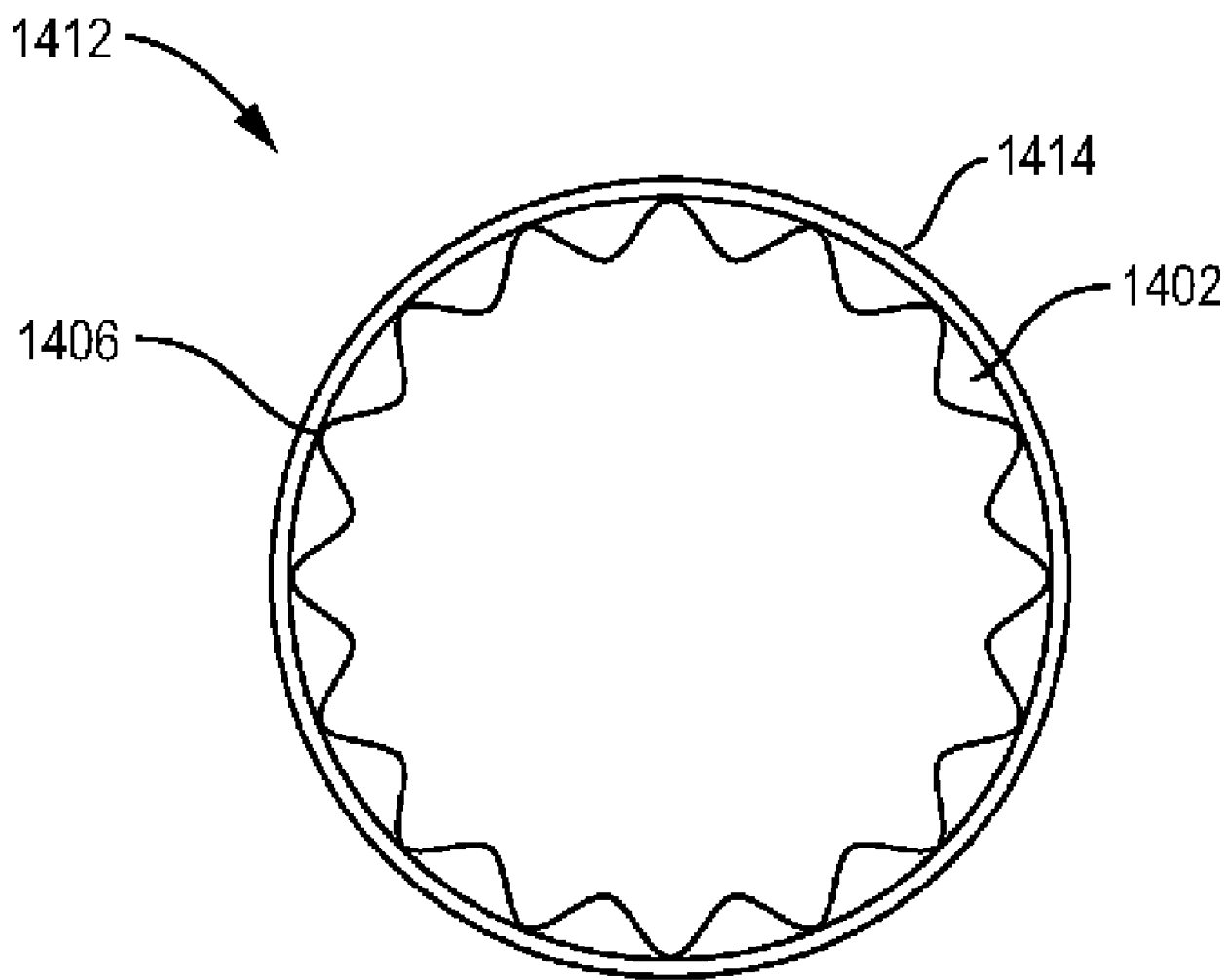


图 14B

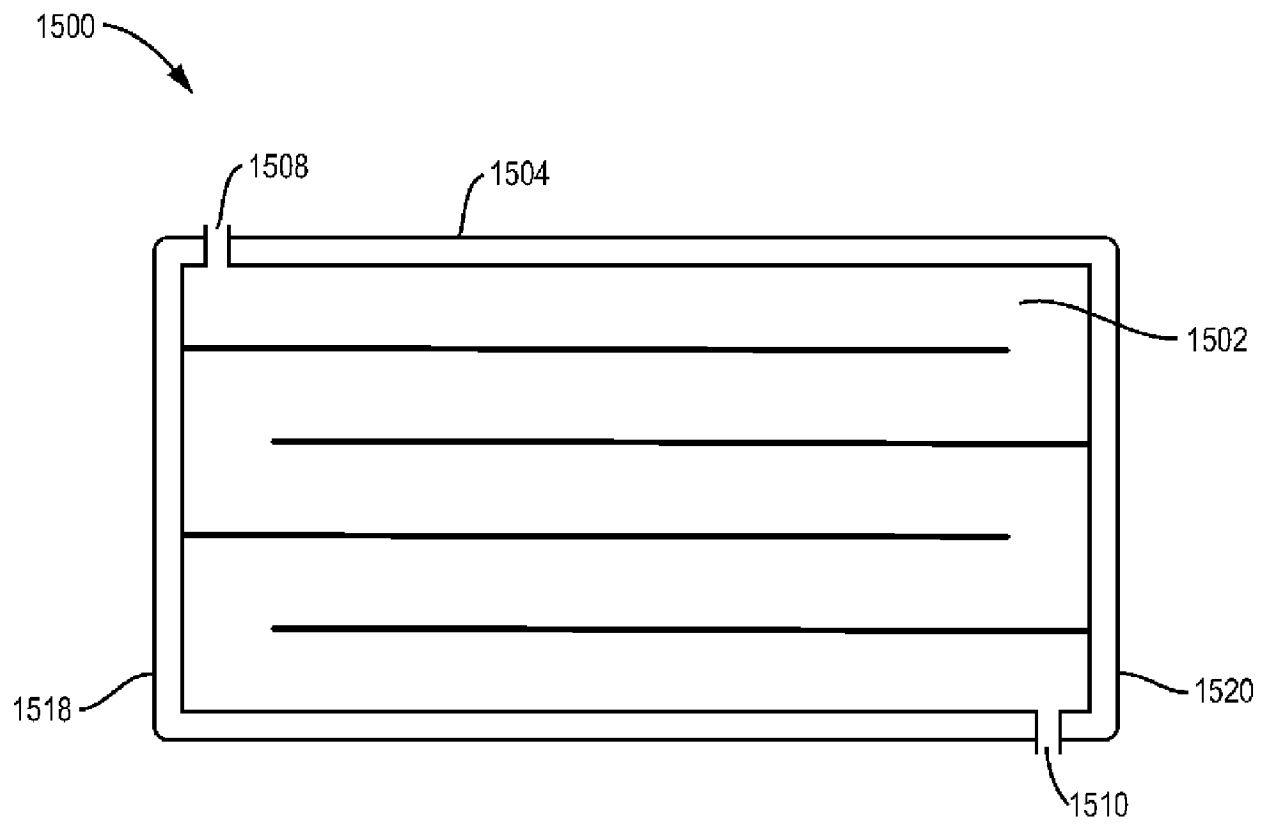


图 15A

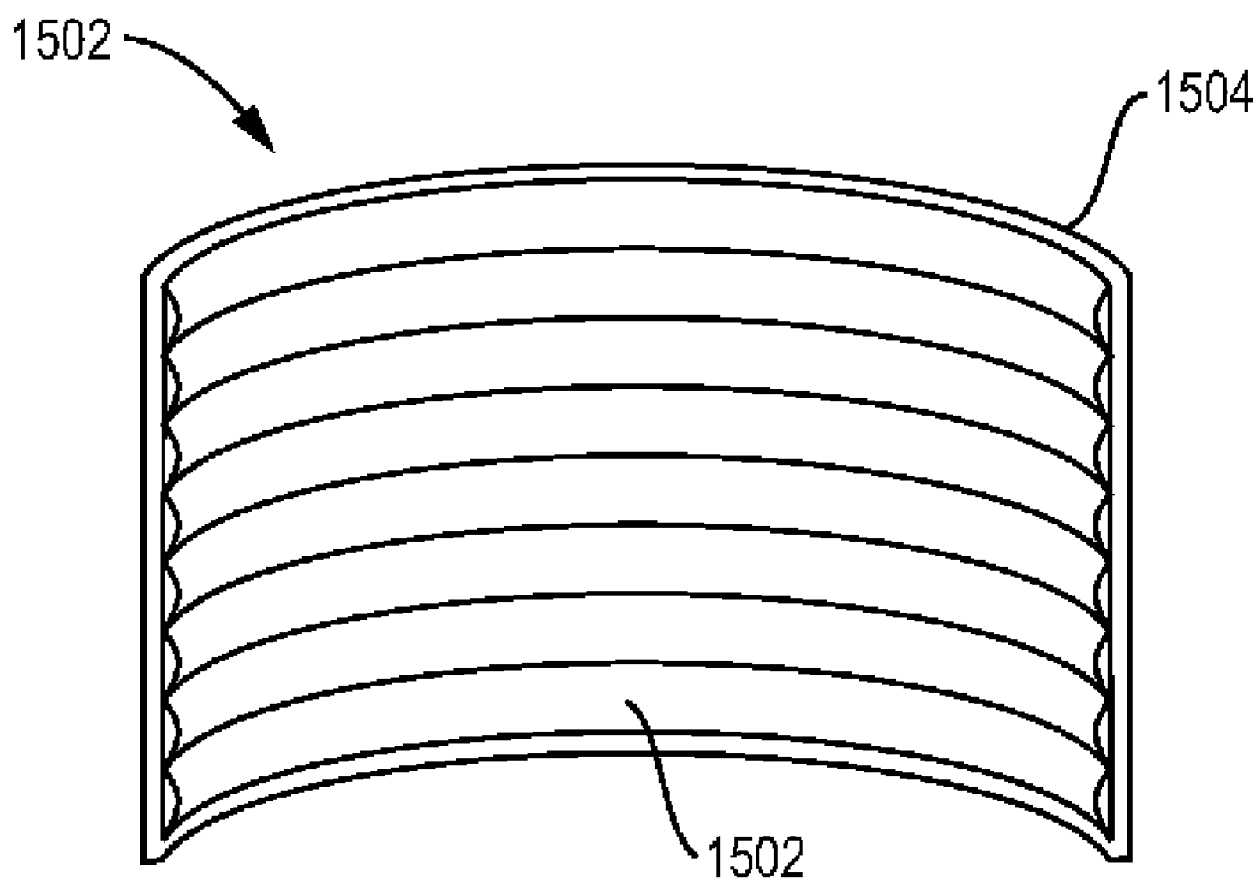


图 15B

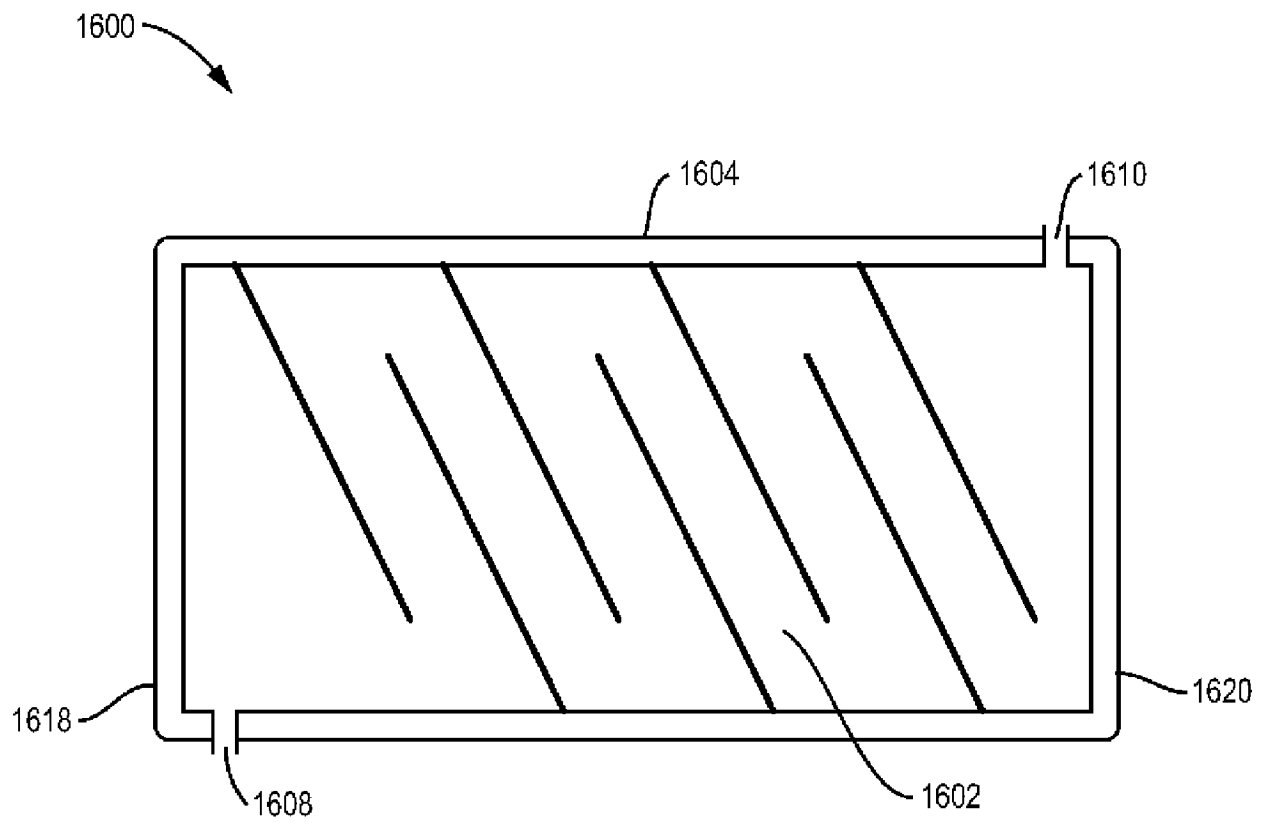


图 16A

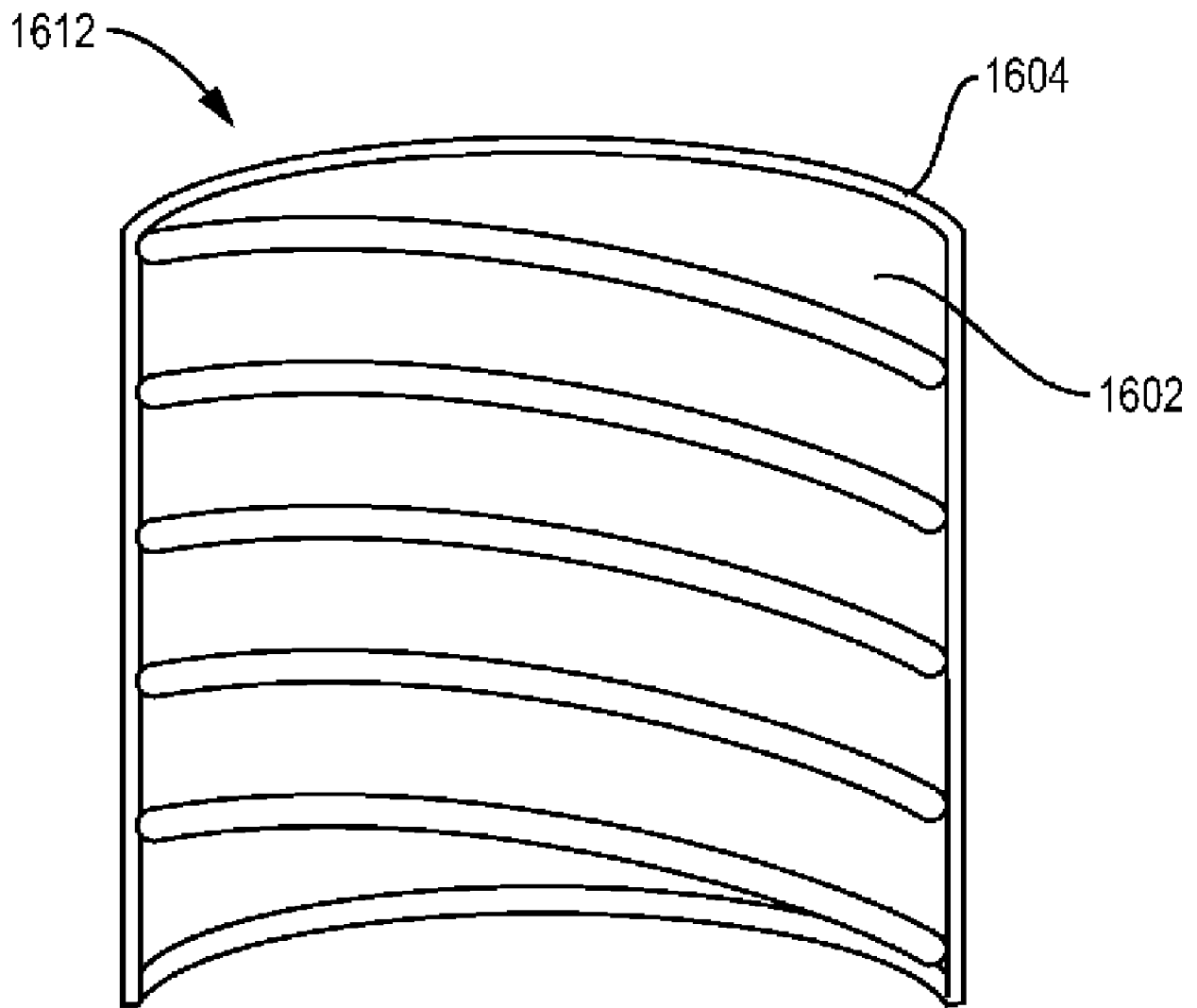


图 16B

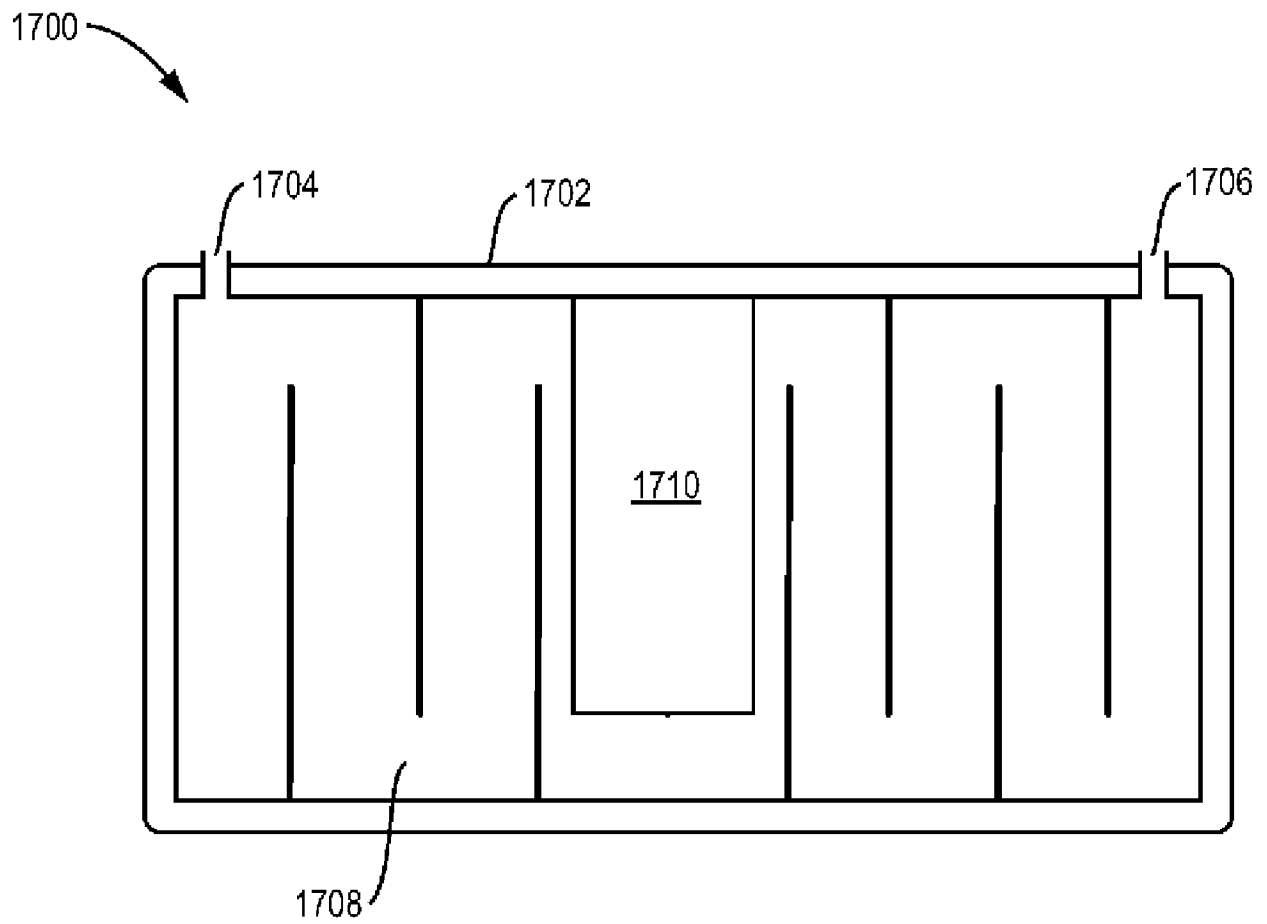


图 17

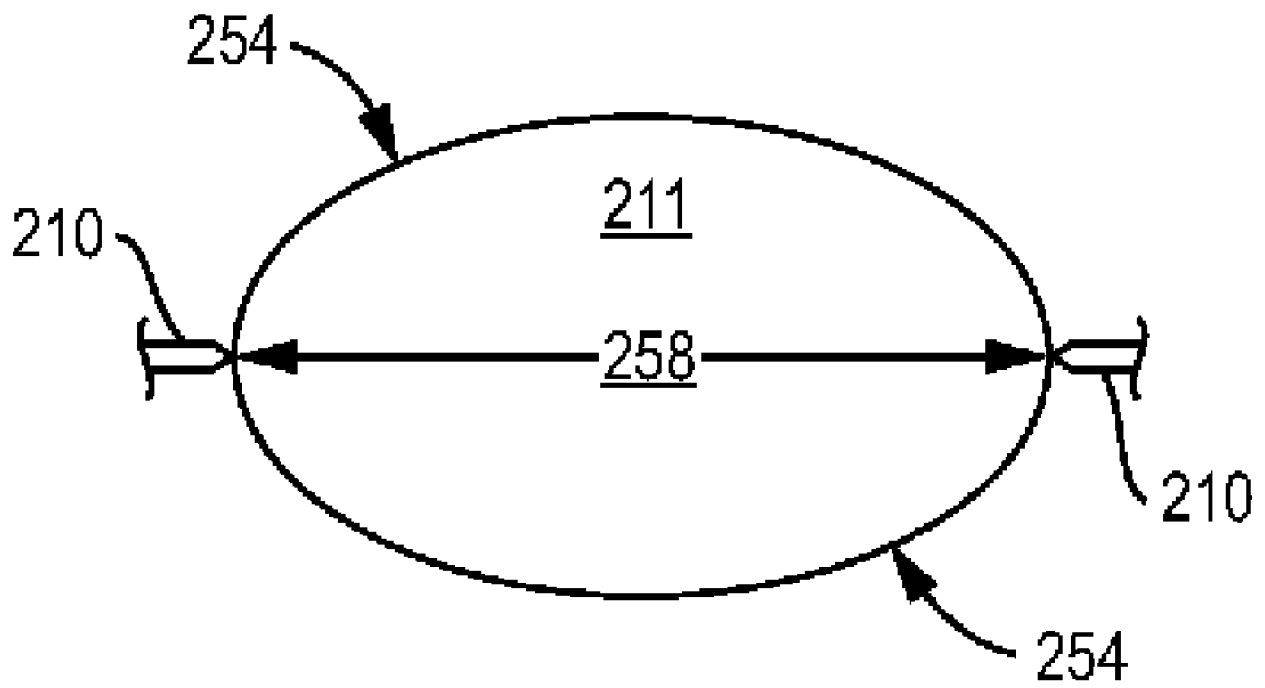


图 18

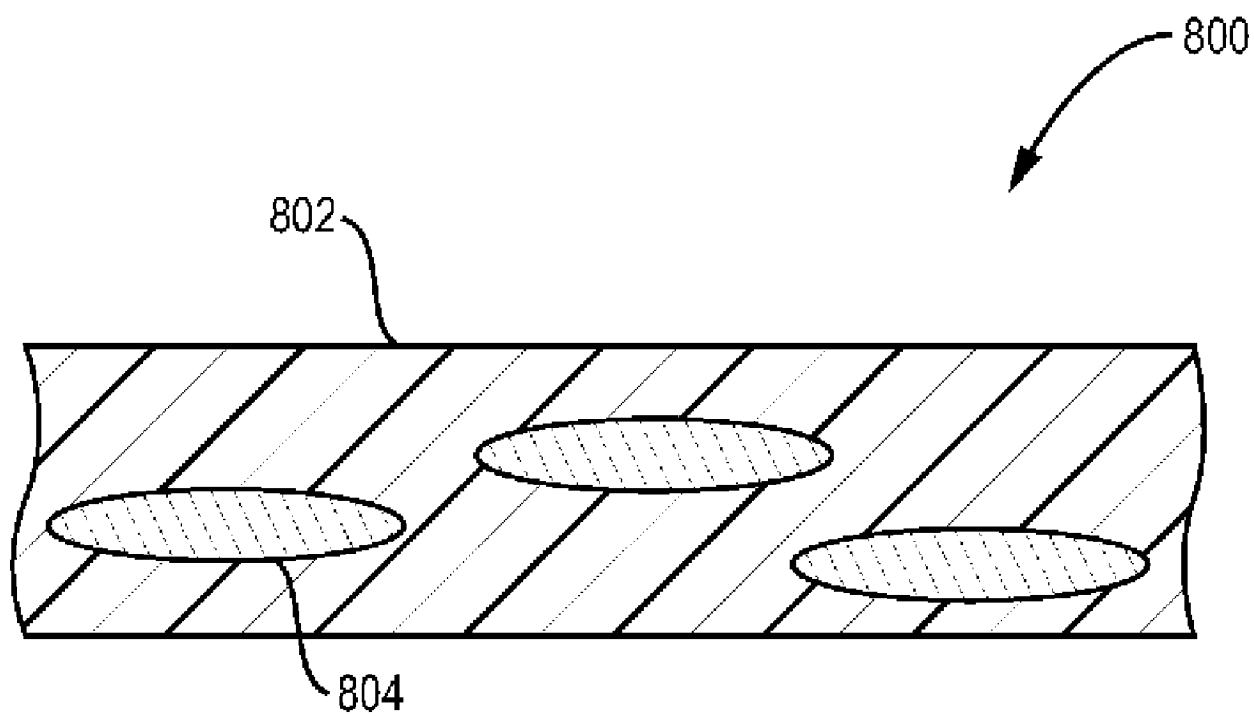


图 19A

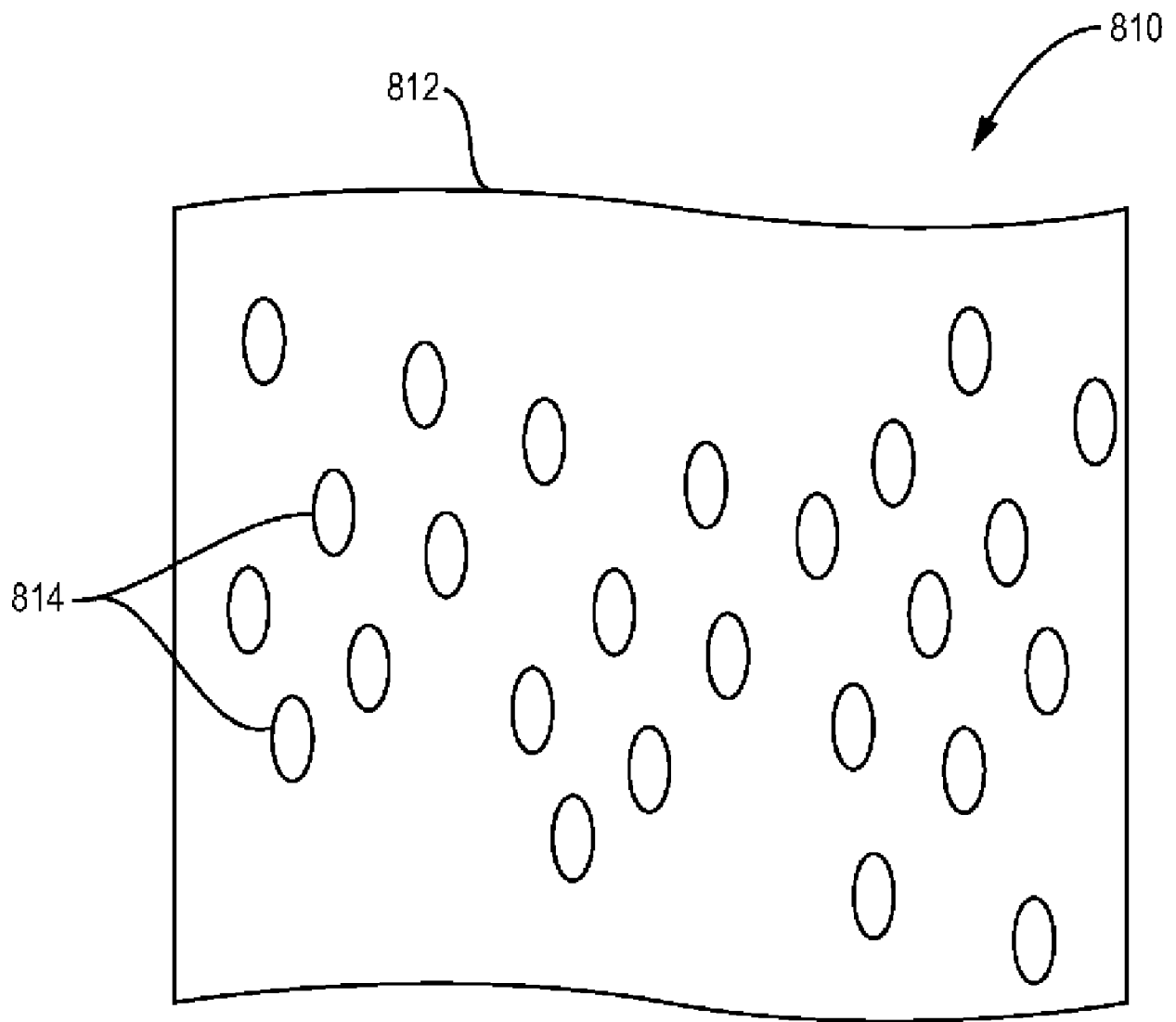


图 19B