



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107427793 B

(45) 授权公告日 2021.05.28

(21) 申请号 201580063977.0

(72) 发明人 赛斯·福克斯 阿里尔·赫曼森

(22) 申请日 2015.11.05

马哈茂德·艾米瑞-穆加达姆

(65) 同一申请的已公布的文献号

海格·于格兰

申请公布号 CN 107427793 A

卡米拉·哈格莱菲得

(43) 申请公布日 2017.12.01

(74) 专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事务所(普通合伙) 11201

(30) 优先权数据

代理人 宋融冰

1419880.8 2014.11.07 GB

(51) Int.CI.

1510334.4 2015.06.12 GB

B01F 5/06 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

B01F 3/04 (2006.01)

2017.05.24

B01F 5/10 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

B01F 13/00 (2006.01)

PCT/GB2015/053348 2015.11.05

B01F 13/10 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

B01F 15/00 (2006.01)

W02016/071691 EN 2016.05.12

C12M 1/04 (2006.01)

(73) 专利权人 溶液充氧公司

审查员 田海山

地址 挪威奥斯陆

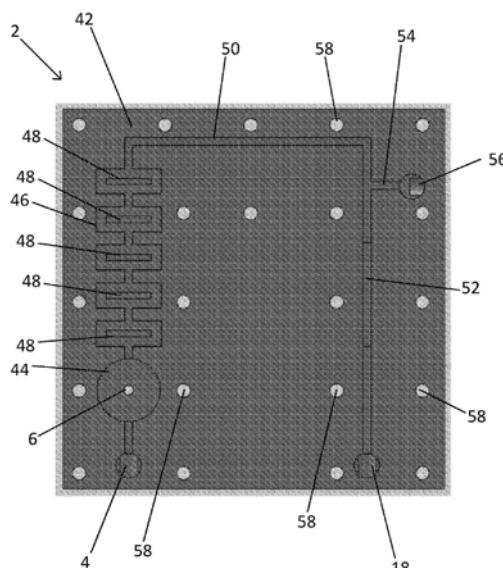
权利要求书4页 说明书22页 附图9页

(54) 发明名称

用于将气体溶解到液体中的设备

(57) 摘要

一种用于将气体溶解在液体中的设备(2)包括:用于将液体供应到该设备中的进液口(4)、用于将气体供应到该设备内的液体中的进气口(6)和被布置为将该气体溶解在通过文丘里管的液体中的文丘里管(52)。该设备还包括文丘里管下游的液体和溶解气体的出口(18)。该进液口的至少一部分、该进气口的至少一部分、该文丘里管的至少一部分和该出口的至少一部分形成在一块整体形成的材料(42)中。



1. 一种用于将气体溶解到液体中的设备,包括:
用于将所述液体供应到所述设备中的进液口;
与所述进液口流体连通并在其上游的进液泵,其中,所述泵被布置为将所述液体泵送通过所述设备并且递送在0.01 ml/分钟与100 l/分钟之间的流量;
用于向所述设备内的液体中注入气体的进气口,所述进气口与所述进液口流体连通并且在其下游,其中所述进气口包括用于将氧气注入到所述设备内的液体中的氧气进口,并且所述设备被布置为生产溶解的氧气浓度大于20 mg/l的充氧流体;
所述液体流动通过的扩散室,所述扩散室被布置为使得所述气体通过所述进气口被注入到所述扩散室中,其中所述扩散室用于促进所述气体分解成多个气泡;
与所述扩散室流体连通并且在其下游的混合室,所述混合室包括一个或多个障碍物和/或曲折路径,被布置为在流过其中的流体中诱发湍流;
与所述混合室流体连通并且在其下游的文丘里管,其中,所述文丘里管被布置为将所述气体溶解到通过所述文丘里管的液体中;以及
与所述文丘里管流体连通并在其下游的液体和溶解气体的出口;
其中,所述进液口的至少一部分、所述进气口的至少一部分、所述文丘里管的至少一部分和所述出口的至少一部分形成在一块整体形成的材料中。
2. 如权利要求1所述的设备,其特征在于,所述设备在20摄氏度与45摄氏度之间的温度下操作。
3. 如权利要求1所述的设备,包括被布置为加热所述液体和/或所述气体的加热器。
4. 如权利要求1所述的设备,其中,所述液体包括以下各项中一项或多项:水、全血、细胞悬液、细胞培养基、磷酸盐缓冲盐水、生理溶液、凝胶、隐形眼镜溶液、消毒液、缓冲液和牛奶。
5. 如权利要求4所述的设备,其中,所述细胞悬液中的或用于与所述细胞培养基一起使用的细胞包括以下各项中的一项或多项:昆虫细胞、厌氧和/或需氧细菌、大肠杆菌、真菌和动物细胞。
6. 如权利要求1所述的设备,包括与所述进液口和所述进气口流体连通并且在其下游的多个文丘里管,其中,所述文丘里管被布置为将所述气体溶解到通过所述文丘里管的液体中,并且所述文丘里管的至少一部分形成在一块整体形成的材料中。
7. 如权利要求1所述的设备,其中,所述进液口、所述进气口、所述文丘里管和所述出口中的一个或多个形成在所述一块整体形成的材料中,作为所述一块整体形成的材料的面上的开放通道,其中,所述设备还包括毛坯材料面,所述一块整体形成的材料的面和所述毛坯材料面被布置在一起良好接触,使得所述一块整体形成的材料上的所述开放通道和所述毛坯材料面形成所述进液口、所述进气口、所述文丘里管和所述出口中的一个或多个。
8. 如权利要求1所述的设备,其中,所述一块整体形成的材料具有小于30 cm的宽度尺寸。
9. 如权利要求1所述的设备,其中,所述一块整体形成的材料包括一块整体形成的不锈钢或聚合物。
10. 如权利要求1所述的设备,其中,所述进液泵被布置为递送在0.1巴与5巴之间的压力。

11. 如权利要求1所述的设备,包括被布置为测量所述设备中的液体的压力的压力传感器和/或被布置为测量所述液体中溶解的氧气浓度的氧传感器和/或被布置为测量通过所述设备的液体的流量的流量传感器和/或被布置为测量所述设备中的液体的温度的温度传感器。

12. 如权利要求11所述的设备,包括被布置为加热所述液体和/或所述气体的加热器,其中,所述温度传感器被布置为向所述加热器提供反馈,和/或所述流量传感器被布置为向所述泵提供反馈,和/或所述氧传感器被布置为向氧气供应源、所述泵和所述加热器中的一个或多个提供反馈。

13. 如权利要求11所述的设备,包括被布置为加热所述液体和/或所述气体的加热器,还包括控制器,所述控制器被布置为接收所述压力传感器的压力测量输出、所述氧传感器的溶解氧气浓度输出、所述流量传感器的流量测量输出、和/或所述温度传感器的温度测量输出中的一个或多个,并将反馈控制信号相应地发送到氧气供应源、所述泵和所述加热器中的一个或多个。

14. 一种包括如权利要求1所述的设备和下游消耗装置的系统,其中,所述设备的出口与所述下游消耗装置流体连通,使得所述液体和溶解的气体能够被供应到所述下游消耗装置。

15. 一种包括如权利要求1所述的设备和容纳容积的系统,其中,所述容纳容积与所述设备的出口流体连通并且在其下游。

16. 一种用于向下游消耗装置供应液体的系统,包括:

将气体溶解在液体中的设备,其包括:

用于将所述液体供应到所述设备中的进液口;

与所述进液口流体连通并在其上游的进液泵,其中,所述泵被布置为将所述液体泵送通过所述设备并且递送在0.01 ml/分钟与100 l/分钟之间的流量;

用于向所述设备内的液体中注入气体的进气口,所述进气口与所述进液口流体连通并且在其下游,其中所述进气口包括用于将氧气注入到所述设备内的液体中的氧气进口,并且所述设备被布置为生产溶解的氧气浓度大于20 mg/l的充氧流体;

所述液体流动通过的扩散室,所述扩散室被布置为使得所述气体通过所述进气口被注入到所述扩散室中,其中所述扩散室用于促进所述气体分解成多个气泡;

与所述扩散室流体连通并且在其下游的混合室,所述混合室包括一个或多个障碍物和/或曲折路径,被布置为在流过其中的流体中诱发湍流;

与所述混合室流体连通并且在其下游的文丘里管,其中,所述文丘里管被布置为将所述气体溶解到通过所述文丘里管的液体中;以及

与所述文丘里管流体连通并在其下游的液体和溶解气体的出口;以及

与所述设备的出口流体连通并且在其下游的容纳容积。

17. 如权利要求16所述的系统,其中,所述容纳容积包括与用于将液体供应到所述容纳容积的液体源流体连通的进液口。

18. 如权利要求17所述的系统,其中,所述系统包括与所述液体源流体连通并在其下游的液体源泵,其中,所述液体源泵被布置为将液体从所述液体源泵送到所述容纳容积。

19. 如权利要求17所述的系统,其中,所述容纳容积包括被布置为测量所述容纳容积中

的液体的液位的液位传感器，其中所述液位传感器被布置为向所述液体源泵提供反馈。

20. 如权利要求17所述的系统，其中，所述容纳容积包括被布置为测量所述容纳容积中的液体的电导率的电导率传感器，其中所述电导率传感器被布置为向所述液体源泵提供反馈。

21. 如权利要求16所述的系统，其中，所述系统包括与所述设备的所述进液口流体连通并位于其上游并且与所述容纳容积流体连通并位于其下游的进液泵，其中，所述进液泵被布置为将所述液体从所述容纳容积泵送到所述设备的所述进液口和将所述液体泵送通过所述设备。

22. 如权利要求21所述的系统，其中，所述容纳容积包括被布置为测量所述容纳容积中的液体中溶解的氧气浓度的氧传感器，其中，所述氧传感器被布置为向所述进液泵提供反馈。

23. 如权利要求16所述的系统，其中，所述系统包括下游消耗装置，并且其中，所述容纳容积与所述下游消耗装置的进口流体连通，使得所述液体能够从所述容纳容积供应到所述下游消耗装置。

24. 如权利要求23所述的系统，其中，所述系统包括与所述容纳容积流体连通并位于其下游的出液泵，所述出液泵被布置为将液体从所述容纳容积泵送到所述下游消耗装置。

25. 如权利要求24所述的系统，其中，所述下游消耗装置包括被布置为测量所述下游消耗装置中的液体中溶解的氧气浓度的氧传感器，其中，所述下游消耗装置中的所述氧传感器被布置为向所述出液泵提供反馈。

26. 如权利要求16所述的系统，其中，所述容纳容积包括与所述容纳容积外的大气流体连通的排气口。

27. 如权利要求16所述的系统，其中，所述容纳容积包括用于搅拌所述容纳容积中的液体的搅拌器。

28. 如权利要求16所述的系统，其中，所述系统包括用于减少所述液体中的泡沫的泡沫减少装置。

29. 如权利要求28所述的系统，其中，所述容纳容积包括用于减少所述容纳容积中的液体中的泡沫的所述泡沫减少装置。

30. 如权利要求28所述的系统，其中，所述泡沫减少装置包括被布置为将超声波发射到所述容纳容积中的超声波发射器。

31. 如权利要求28所述的系统，其中，所述容纳容积包括被布置为检测所述容纳容积中存在泡沫与否的泡沫传感器，其中，所述泡沫传感器被布置为向所述泡沫减少装置提供反馈。

32. 如权利要求16所述的系统，其中，所述系统包括用于从所述系统排出过量气体的排气装置。

33. 如权利要求32所述的系统，其中，所述排气装置包括位于所述设备的所述出口下游的充气室，其中，所述充气室包括用于从所述设备排出过量气体的泄压阀。

34. 如权利要求33所述的系统，其中，所述系统包括被布置为测量所述传感器中的液体的压力的压力传感器，其中，所述压力传感器被布置为向所述泄压阀提供反馈。

35. 如权利要求16所述的系统，其中，所述系统包括：

下游消耗装置；

压力传感器，被布置为测量所述传感器中的液体的压力；

被布置为检测所述容纳容积中存在泡沫与否的泡沫传感器；

与液体源流体连通并在其下游的液体源泵，所述液体源泵被布置为将液体从所述液体源泵送到所述容纳容积；

与所述容纳容积流体连通并位于其下游的出液泵，所述出液泵被布置为将液体从所述容纳容积泵送到所述下游消耗装置；

与所述设备的所述进液口流体连通并位于其上游并且与所述容纳容积流体连通并位于其下游的进液泵；

用于减少所述液体中的泡沫的泡沫减少装置；和

用于从所述设备排出过量气体的排气装置；

其中所述排气装置包括位于所述设备的所述出口下游的充气室，其中所述充气室包括用于从所述设备排出过量气体的泄压阀；

其中所述容纳容积包括以下的一种或多种：被布置为测量所述液体的液位的液位传感器、被布置为测量电导率的电导率传感器和被布置为测量所述液体中溶解的氧气浓度的氧传感器；

其中所述下游消耗装置包括被布置为测量所述液体中溶解的氧气浓度的氧传感器；和

其中所述系统还包括控制器，所述控制器被布置为接收所述液位传感器、所述电导率传感器、所述容纳容积中的所述氧传感器、所述下游消耗装置中的所述氧传感器、所述泡沫传感器和所述压力传感器中的一个或多个，并且将反馈控制信号相应地发送到所述液体源泵、所述进液泵、所述出液泵、所述泡沫减少装置和所述泄压阀中的一个或多个。

用于将气体溶解到液体中的设备

[0001] 本发明涉及一种用于将气体溶解到液体中的设备,例如用于液体的氧合,特别是涉及一种用于生产其中溶解有气体的液体的设备,例如,用于生物反应器例如小型生物反应器中的充氧液体。

[0002] 可用于在液体中培养细胞或生物体的生物反应器通常需要将氧气加入到液体中,例如,用于需氧发酵和生物医药生产,或需要通过将一种不同气体溶解到液体中来进行脱氧的液体,例如,用于厌氧发酵。用于向液体中加入氧气或其他气体的常用技术是气体喷射的技术,其中氧气或其他气体冒泡通过液体,使得氧气或其他气体的一部分溶解到液体中,从那里可以例如由细胞或生物体使用。

[0003] 然而,存在与气体喷射相关的许多问题,特别是在生物反应器中。一个问题是,由于例如氧气在例如水中的溶解性差,所以能够溶解在液体中的氧气的量比用于培养细胞或生物体的理想期望的氧气水平在37摄氏度下低大致30mg/l,从而限制正在培养的细胞或生物体的产生。

[0004] 第二个问题是,例如氧气在液体中的溶解性差意味着必须将大量气泡注入到液体中以试图尽可能地使气体充氧、或者尽可能地将气体溶解到液体中。然而,通过生物反应器中的液体的大量气泡的存在干扰了液体中存在的细胞或生物体,再次限制正在培养的细胞或生物体的产生,并且在一些情况下导致死亡。

[0005] 第三个问题是通过生物反应器产生气泡引起泡沫,其可引发受外源性细菌的感染,例如这再次破坏生物反应器中的细胞或生物体的培养。

[0006] 本发明的目的是提供一种用于将气体溶解到液体中例如充氧的改进的设备和方法。

[0007] 当从第一方面观察时,本发明提供了一种用于对液体充氧的设备,该设备包括:

[0008] 用于将液体供应到该设备中的进液口;

[0009] 用于向该设备内的液体中供应氧气的氧气进口,该氧气进口与该进液口流体连通并且在其下游;

[0010] 与该进液口和该氧气进口流体连通并且在其下游的文丘里管,其中,该文丘里管被布置为将氧气溶解到通过该文丘里管的液体中;以及

[0011] 与该文丘里管流体连通并在其下游的充氧液体出口;

[0012] 其中,该进液口的至少一部分、该氧气进口的至少一部分、该文丘里管的至少一部分和该出口的至少一部分形成在一块整体形成的材料中。

[0013] 本发明涉及一种对通过该设备的液体进行充氧的设备。该设备包括进液口和氧气进口以及出口,其间具有文丘里管。液体和氧气通过相应的进口被供应到该设备中,该氧气进口定位于该进液口的下游,使得氧气被注入到液体流中。然后将该液体和氧气混合物通到文丘里管,例如通过与该进液口和该氧气进口流体连通并且在其下游的导管,该导管被布置为将该液体和该氧气供应到该文丘里管。由于该文丘里管在流动路径中产生的限制,这导致液体和氧气混合物通过文丘里管加速,并且然后在另一侧减速,从而在液体和氧气混合物中产生冲击波,其迫使氧气溶解在液体中,从而对液体充氧。

[0014] 然后,充氧液体通过出口从该设备输出,其中可以在下游装置中使用,例如,生物反应器,供后续使用,例如,细胞培养。由于氧气在其被供应到消耗装置例如生物反应器之前已被溶解到液体中,所以避免了例如与干扰生物反应器中的细胞的气泡的存在相关联的上述问题,并且与常规喷射相比,使用本发明的设备实现了更高的溶解氧气浓度。

[0015] 该设备的主体作为一块整体形成的材料来提供,其中进液口的一部分或全部、氧气进口的至少一部分、文丘里管的至少一部分和出口的至少一部分形成在一块整体形成的材料中(例如,这些部件在所述一块整体形成的材料中被设置为开放或封闭的通道)。在同一块整体形成的材料中设置该设备的这些主要部件允许提供一种紧凑型设备,该设备不包含多个单独制造的部件,例如,这些部件需要与管连接在一起。因此,该设备可以简单地连接在液体源、氧气源与充氧液体供应到的装置之间,例如,以便提供内联系统。因此,优选地,该设备包括与进液口流体连通的液体源和/或与氧气进口流体连通的氧气源。该设备可以包括多个液体源,每个液体源与进液口(或多个进液口)流体连通,以允许将不同类型的液体供应到该设备。

[0016] 例如,紧凑型设备优选是便携式的,使得其适合用在小规模应用中,例如,基于实验室的系统,其中其可以插入如上所述的必要的部件中,例如,用于将充氧液体供应到小型生物反应器或其他消耗装置。

[0017] 该设备可以仅包括单个文丘里管。然而,在一组实施例中,该设备包括与进液口和氧气进口流体连通并且在其下游的多个文丘里管,其中这些文丘里管被布置为将氧气溶解到通过这些文丘里管的液体中,并且这些文丘里管的至少一部分以一件整体形成的材料形成。提供多个文丘里管增加了该设备的流量容量,并且可以增加溶解在液体中的氧气量,并且从而增加从该设备输出的液体中溶解的氧气浓度。

[0018] 该多个文丘里管可以彼此串联和/或并联布置。在文丘里管彼此并联布置的实施例中,该设备可以包括一个或多个阀门,每个阀门与相应的文丘里管流体连通并且在其上游或下游。因此,每个阀门被布置为打开或关闭以允许液体和氧气流过其相应的文丘里管。因此,通过控制打开或关闭的阀门的数量,可以控制通过该设备的液体的流量。

[0019] 一个或多个文丘里管可以采取任何合适和期望的形式,例如,取决于设备的大小和所期望的充氧度。在一个实施例中,文丘里管的长度,即流动路径中的限制长度,优选地在5m与150m之间,例如,在10mm与80mm之间,例如在20mm与40mm之间,例如大致30mm。文丘里管的截面,即在垂直于通过文丘里管的流动路径的方向的平面中,具有可以包括圆形、卵形、矩形或任何其它合适和期望形状的形状。文丘里管的深度,即在基本上垂直于通过文丘里管的流动路径的方向上的最小尺寸,优选地在0.01mm与10mm之间,例如,在0.05mm与5mm之间,例如在0.1mm与2mm之间,例如大致1mm。文丘里管的宽度,即在基本上垂直于通过文丘里管的流动路径的方向并且总体基本上垂直于文丘里管的深度的方向上的最大尺寸,优选地在1mm与50mm之间,例如,在5mm与20mm之间,例如大致15mm。

[0020] 在一个实施例中,该设备包括与氧气进口(以及还有进液口)流体连通并且在其下游的扩散室,该扩散室和该氧气进口被布置为使得氧气通过氧气进口被供应到该扩散室中。该扩散室提供了一定容积,液体流动通过该容积流动并且氧气被注入该容积中,其中该扩散室被布置为促进氧气气泡分解成更小的气泡,例如,通过促进扩散室中的液体和氧气的湍流。优选地,例如由玻璃、金属或塑料制成的栅格或网格布置在扩散室中,例如,氧气和

液体必须通过该栅格或网格通入扩散室。这有助于将氧气分解成液体内的小气泡，使得它们更容易溶解在扩散室中并且在该设备中的下游，例如在文丘里管中的液体中。

[0021] 在一个实施例中，该设备包括与氧气进口和进液口（以及还有在提供扩散室的实施例中的扩散室）流体连通并且在其下游的混合室，该混合室被布置为在流过其中的流体中诱发湍流。混合室产生液体和流过混合室的氧气的湍流，该湍流用于将氧气在液体中分解成小气泡，例如，比它们在扩散室中被分解成的更小，使得它们更容易溶解在混合室中的并且在设备中的下游，例如在文丘里管中的液体中。可以以任何合适和期望的方式提供混合室，即用于诱发必要的湍流。优选地，混合室包括一个或多个障碍物和/或曲折路径。障碍物可以包括通过混合室的流动路径中的一个或多个屏障，流过其中的流体必须在其周围经过。

[0022] 与进液口一样，氧气进口、导管、文丘里管和出口、优选地混合室的至少一部分和/或扩散室的至少一部分形成在一块整体形成的材料中。在同一块整体形成的材料件中提供该设备的这些部件允许提供进一步提高该设备的紧凑性质，该设备不包含多个单独制造的部件，例如，这些部件需要与管连接在一起。

[0023] （进液口和氧气进口与文丘里管之间的）导管以及该设备中的各种不同部件之间的任何其他导管或流动路径可以采取任何合适和期望的配置。在优选实施例中，导管和/或流动路径中的任何弯曲部优选地为经过圆化。已经发现这有助于流体流过该设备并减少流体上的剪切和应力，这在用于对包含细胞的细胞培养基进行充氧的实施例中是特别重要的，因为这减少了对细胞的干扰和破坏。

[0024] 该设备的各种部件（例如进液口、氧气进口、文丘里管、出口，扩散室和混合室）在所述一块整体形成的材料中的布置，即每个部件的至少一部分可以形成在所述一块整体形成的材料中，可以以任何合适和期望的方式来提供。在一个实施例中，这些部件中的一个或多个部件形成在所述一块整体形成的材料中作为所述一块整体形成的材料的面上的开放通道，其中该设备包括毛坯材料面（blank face of material），使得当所述一块整体形成的材料的这个面和该毛坯材料面放在一起与所述一块整体形成的材料中的开放通道良好接触，并且该毛坯材料面形成这些部件中的一个或多个。

[0025] 在另一个实施例中，这些部件中的一个或多个部件部分地形成为在这（第一）块材料的面上的开放通道，并且其中这些部件中的一个或多个部件的剩余部分形成在第二块材料的对应面上，使得当第一块材料和第二块材料放在一起良好接触时，它们的对应开放通道形成这些部件。因此，优选地，形成在第二块材料的面上的通道是形成在第一块材料的面上的通道的镜像。然而，例如，第一块材料中的开放通道和第二通道中的开放通道可能具有不同的深度。另外，进液口、氧气进口和出口中的一个或多个可以形成在第一或第二块材料的与其中形成开放通道的面相反的面上。这可以更方便地将液体和/或氧气供应到它们相应的进口和/或将充氧液体从出口传送到次级装置，例如，生物反应器，用于要使用的充氧液体。

[0026] 在该设备包括第一和第二块整体形成的材料的实施例中，第一和第二块材料可以以任何合适和期望的方式彼此附接，以便完整地形成该设备的各种部件，例如，通过在第一和第二块材料之间创造不漏流体的密封，使得液体和氧气不会逸出而是流过该设备的各种部件。申请人设想了各种附接布置，其包括使用一个或多个夹具、螺钉、焊接或胶合等。优选

地,该设备包括多个螺栓,这些螺栓穿过第一和第二块整体形成的材料并将其保持在一起。

[0027] 在又另一个实施例中,这些部件中的一个或多个部件完整形成为通过单块材料的通道。这允许设备的所有主要部件设置在单块材料中,从而使其能够以紧凑且稳健的方式来提供。

[0028] 通过用于形成不同部件的材料的通道的不同布置的上述实施例不相互排斥。因此,也设想了任何或所有实施例的组合。例如,这些部件中的一个或多个部件可以由第一块材料中的开放通道和第二块材料中的毛坯面形成,其他部件中的一个或多个部件可以由第二块材料中的开放通道和第一块材料中的毛坯面形成,其他部件中的一个或多个部件可以由第一块材料中的开放通道和第二块材料中的对应开放通道形成,和/或其他部件中的一个或多个部件可以完整形成为通过第一块或第二块材料的通道。

[0029] 在一个实施例中,单块材料和/或第一块和第二块材料在一起(在它们被提供的实施例中)形成一个例如具有基本上立方体形状的材料块。这种配置使得在材料块中形成这些部件特别容易,例如,通过在材料块中铣削这些部件(例如形成为通道)。然而,申请人设想,这(些)块材料可以采取其他适合和期望的形状。在一个实施例中,这(些)块材料具有基本上圆柱形的形状,例如,管状,使得这(些)块材料可以容易地集成到管道系统中。

[0030] (第一和/或第二)块整体形成的材料可以具有任何合适且期望的尺寸。在一个实施例中,所述一块整体形成的材料(例如,第一或第二或两者的组合)具有小于30cm、例如小于25cm、例如小于20cm、例如大致15cm的宽度尺寸,和/或小于30cm、例如小于25cm、例如小于20cm、例如大致15cm的高度尺寸,和/或小于15cm、例如小于10cm、例如大致7cm的深度尺寸。因此,在这些实施例中,将意识到该设备易于携带并且可以方便地连接到用于将充氧液体供应到下游消耗装置例如生物反应器或发酵罐的内联系统中。

[0031] 这(些)块材料可以包括任何合适且期望的材料。在一个实施例中,这(些)块材料包括不锈钢,例如一块整体形成的不锈钢。不锈钢允许该设备的各种部件形成在这(些)块材料中,并且其是相对惰性的材料,使得在操作期间将会发生极少的材料腐蚀(并因此几乎不会发生受到流过其中的液体的污染)。在另一个实施例中,这(些)块材料包括金刚石。由于金刚石的硬度,尽管它需要专门的机械来形成设备的各种部件,但一旦形成的这块材料将是特别耐用的,并且不会导致受到流过其中的液体的污染。在一个实施例中,这(些)块材料适合于放在高压灭菌器中用于灭菌以供后续在该设备中使用,例如,像不锈钢和金刚石一样。

[0032] 在另一个实施例中,这(些)块材料包括聚合物,例如热塑性聚合物。聚合物允许各种部件(例如作为通过这块材料的通道)通过将聚合物模制成适当的形状而形成。优选地,该聚合物包括能够作为其制造的一部分例如在模制过程中、或后来在使用前通过施加适当的处理被灭菌的聚合物。将聚合物用于这块材料的另一个优点是该装置可以相对廉价地制造,并因此适合于提供一次性的并被设计用于单次使用的装置。

[0033] 这(些)块材料可以包括的材料类型的上述实施例不相互排斥。在一个实施例中,第一和第二块材料(如果提供的话)包括不同类型的材料。例如,在将各种部件形成为第一块材料中的开放通道的实施例中,这可以包括不锈钢,该不锈钢被方便地铣削以形成各种部件,而形成材料毛坯面的第二块材料可以包括可以与不锈钢形成良好密封来形成通道的聚合物,例如聚四氟乙烯(PTFE)。

[0034] 如上所述,该设备的部件可以以任何合适和期望的方式(例如,最适合于正在使用的材料)形成在这(些)块材料中。因此,各种部件可以铸造或铣削(例如,如果这(些)块材料包括不锈钢或聚合物)、雕刻(例如,如果这(些)块材料包括金刚石)、3-D打印或模制(例如,如果这(些)块材料包括聚合物)、蚀刻、烧制等。这些制造方法中的任何一种方法可以适用于在其包括第一和第二块整体形成的材料的实施例中以及在一个或多个部件完整形成为通过单块材料的通道的实施例中形成设备。方便地,可以使用计算机辅助设计(CAD)的制造,例如,CAD铣床。

[0035] 该设备可以在任何期望和合适的温度下使用,例如,在液体正供给到设备中的环境温度下。因此,例如,该设备可以在大致10摄氏度与大致约12摄氏度之间操作,例如,用于在高海拔处的水培,在高海拔处是环境温度。然而,在优选实施例中,该设备在大致20摄氏度与大致45摄氏度之间、例如在大致25摄氏度与大致45摄氏度之间、适用于细胞培养和培养基以及适合于医疗应用的充氧液体的生产的温度下操作。优选地,该设备在大致35摄氏度与大致37摄氏度之间操作。这是将充氧液体供应到生物反应器的理想温度。

[0036] 因此,在优选实施例中,该设备包括加热器,该加热器被布置为加热液体和/或氧气(通常液体的环境温度将低于设备的期望操作温度)。加热器可以布置在所述一块整体形成的材料的上游,例如,布置为加热正供应到进液口的液体和/或正供应到氧气进口的氧气。在这个实施例中,将液体和/或氧气以所期望的温度供应到它们相应的进口。

[0037] 在另一个实施例中,加热器被布置为加热所述一块整体形成的材料,即液体和/或氧气在较低温度下被供给到设备的其相应的进口,并且当液体和/或氧气在设备内时,它们被加热到所期望的操作温度。因此,优选地,加热器布置为与进液口、氧气进口、导管、文丘里管和出口以及扩散室和混合室(当提供时)中的一个或多个良好热接触。

[0038] 在加热器被布置为加热所述一块整体形成的材料的实施例中,加热器可以相对于所述一块整体形成的材料以任何合适和期望的方式布置。优选地,加热器包括与所述一块整体形成的材料片良好热接触的加热元件,例如,厚膜或铠装式加热元件,例如,加热元件可以嵌入所述一块整体形成的材料中。加热器的这种布置允许液体和/或氧气(例如液氧混合物)在其流过设备的主体时被加热。

[0039] 在另一实施例中,加热器布置在所述一块整体形成的材料的下游,例如,被布置成在供应从设备的出口输出的充氧液体以供最终使用(例如,供应到生物反应器中)之前加热该液体。

[0040] 设想以下实施例:该设备可以包括位于所述一块整体形成的材料的上游、被安排为加热所述一块整体形成的材料和位于所述一块整体形成的材料的下游的多于一个加热器,例如,两个或更多个。如果例如期望液体在一个温度下被充氧并然后在一个不同温度下供应到另外一个装置(例如生物反应器),则这类布置可能是令人期望的。因此,还存以下另外的实施例:该设备包括被布置为冷却液体和/或氧气的冷却器,例如,在所述一块整体形成的材料的下游。

[0041] 在一个实施例中,该设备被布置为生产溶解氧气浓度大于20mg/l、例如大于40mg/l、例如大于50mg/l、例如大于60mg/l、例如大致70mg/l的充氧液体。优选地,当设备在高于25摄氏度、例如高于30摄氏度、例如高于35摄氏度、例如大致37摄氏度的温度下操作时,可以实现这些溶解氧气浓度。因此,应当理解,申请人开发了至少在本发明的优选实施例中的

装置,其实现了比常规布置中充氧流体中更高浓度的溶解氧气浓度。

[0042] 还将领会到,能够实现的溶解氧气浓度取决于流过该设备的液体的温度,其中可实现的浓度通常随着温度的降低而升高。因此,虽然申请人已经发现,他们能够例如在37摄氏度下实现高达60mg/l的溶解氧气浓度,但是在25摄氏度下实现的溶解氧气浓度可以更高,例如,70mg/l。

[0043] 在通过该设备并被充氧之后,一些充氧液体可以被再循环,例如,该设备可以包括导管,该导管被布置为将充氧液体的一部分从出口再循环到进液口,其中出口被布置为投放未再循环的剩余充氧流体部分,例如,投放到生物反应器。因此,在一个实施例中,该导管具有与出口流体连通并且在其下游的一端、以及与进液口流体连通并在其上游的另一端。由于至少一些液体在被投放前多次通过该设备,再循环一些充氧液体可以有助于升高液体中的溶解氧气浓度。优选地,再循环导管的至少一部分形成在所述一块整体形成的材料中。

[0044] 然而,在优选实施例中,该设备被布置为以单遍生产模式操作,即不再循环充氧液体。在这个实施例中,该设备从进液口取出液体,将该液体通过该设备(在该设备处对其进行充氧),并将其从该设备通过出口输出,例如输出到下游装置,使得该设备可以简单地连接在液体供应源和使用充氧液体的装置(例如,生物反应器)之间。这有助于简化设备及其连接。然而,在这个实施例中,充氧流体可以在通过下游消耗装置(例如,生物反应器)之后被再循环回到该设备。因此,该设备可以包括导管,该导管被布置为将充氧流体从下游消耗装置(例如,生物反应器)再循环到该设备的进液口。

[0045] 在一个实施例中,该设备包括在出口下游并与之流体连通的气/液分离器,其中气/液分离器被布置为从(脱)充氧液体中分离未溶解的氧气(或其它气体)。这允许将氧气(或其他气体)的气泡从充氧液体中除去,例如,在不期望这些气泡的情况下或在存在大量未溶解的气体的情况下。例如,在生物反应器中,气泡可能不利于细胞培养物的生产,或者如果充氧液体被静脉内使用,那么对于存在氧气的气泡将是危险的。然而,可能存在充氧流体中的氧气起泡可以被耐受或甚至优选的情况,例如,以鼓励在生物反应器中释放二氧化碳,并且因此可能不需要气/液分离器。

[0046] 在包括气/液分离器的实施例中,优选地,该设备还包括用于将未溶解气体(例如,氧气)再循环回到进气口的气体再循环导管。这有助于将未溶解气体的浪费减小的最少,并因此降低在该过程中使用的气体的成本。

[0047] 除了气/液分离器之外或替代气/液分离器,该设备可以包括过滤器,用于从进液口的上游或出口的下游(即在液体充氧之前或之后)的或甚至在设备的主体内(即所述一块整体形成的材料)的液体中除去添加剂或其它不想要的物质。例如,在一个实施例中,该设备包括用于从液体中除去二氧化碳的装置,例如,二氧化碳洗涤器、二氧化碳除气器等。对于过滤器,二氧化碳去除装置可以定位在该设备内的任何合适和期望的地方,例如,在进液口的上游、出口的下游或设备的主体内。可能期望从液体中去除二氧化碳,例如,当将充氧液体给送到生物反应器中时,其中在液体经由该设备被再循环例如回到生物反应器以便(再)充氧之前需要将生物反应器中的细胞产生的二氧化碳去除。

[0048] 在另一个实施例中,该设备包括在进液口的上游或出口的下游的添加剂进口,该布置为将一种或多种添加剂供应到液体中。过滤器和/或添加剂供应源的使用可以取决于充氧液体的用途。例如,可以在将充氧流体供给到生物反应器之前将营养物加入到液体中,

使得在生物反应器中培养的细胞适当地滋養,或者可以在静脉内供应充氧液体之前向液体中加入营养物或其它添加剂。代替具有添加剂进口或除此之外,供应到设备的液体可能已经包含所期望的添加剂,例如,在制备液体过程中加入。

[0049] 液体可以以任何合适和期望的方式流过设备。例如,由采用重力引起的进入液体的压力(例如,与该设备相比升高的液体罐)来驱动液体通过该设备。例如,当设备正用于递送用于静脉内使用的充氧流体时,这可能是方便的。然而,在优选实施例中,该设备包括与进液口流体连通且在其上游的进液泵,其中该进液泵布置为将液体泵送通过该设备。优选地,该进液泵在所述一块整体形成的材料外部,并因此可以作为单独的(例如现成的)部件提供。

[0050] 进液泵可以包括任何合适和期望类型的泵,例如,磁驱动泵(例如,像Levitronix (RTM) 公司的PuraLev (RTM) 系列)、容积式泵(例如,滚珠泵或蠕动泵)。然而,在优选实施例中,进液泵包括齿轮泵,例如,外啮合齿轮泵,如GJR系列微型泵(RTM)。申请人已经发现齿轮泵能够递送平滑的(例如,层流)液体流到进液口,这有助于使液体的充氧最大化。

[0051] 可以以任何合适和期望的方式将氧气供应到设备中。氧气可以以液体和/或气体形式供应到设备中。在一个实施例中,该设备包括与氧气进口流体连通的加压氧气供应源,例如,容纳氧气的加压气瓶。

[0052] 申请人已经领会到,气体可以包括任何合适和期望类型的气体,例如,氮气、氩气、氯气或二氧化碳(以及如上所述的氧气),并且因此当从另一方面看时,本发明提供了一种用于将气体溶解到液体中的设备,该设备包括:

[0053] 用于将液体供应到该设备中的进液口;

[0054] 用于向该设备内的液体中供应气体的进气口,该进气口与该进液口流体连通并且在其下游;

[0055] 与该进液口和该进气口流体连通并且在其下游的文丘里管,其中,该文丘里管被布置为将该气体溶解到通过该文丘里管的液体中;以及

[0056] 与该文丘里管流体连通并在其下游的液体和溶解气体的出口;

[0057] 其中,该进液口的至少一部分、该进气口的至少一部分、该文丘里管的至少一部分和该出口的至少一部分形成在一块整体形成的材料中。

[0058] 如本领域技术人员将领会的,当适当时,本发明的这个方面可以并且优选地确实包括在此所述的本发明的优选和任选特征中的任何一个或多个或全部特征。例如,优选地,该设备包括与该进气口流体连通的气体源。另外,在此对与氧气相关的部件的具体引用也适用于可与该设备一起使用的任何合适和期望的气体。

[0059] 在一组实施例中,该设备包括多个进气(例如氧气)口。每个进气口可以连接到同一气体源或单独气体源,单独气体源可以向多个进气口供应相同或不同类型的气体。可以在具有单个文丘里管的设备中提供多个进气口,例如,以便将多种不同的气体引入到液体流中。替代地,包括多个进气口的设备可以包括多个文丘里管。两个或更多个、但优选地所有文丘里管可以具有布置在相应文丘里管上游的进气口,以将来自相应进气口(和气体源)的气体引入到液体流中。当例如希望将不同气体的混合物溶解到液体中或从液体中置换出去时,这种布置允许将不同气体(或相同气体的不同量)引入每个文丘里管上游的液体流中。

[0060] 提供多个进气口的另外一实施例是在包括例如串联或并联布置的多个设备的系统中,如下所述。在这类系统中,每个设备可以具有一个或多个进气口。

[0061] 类似地,在一组实施例中,该设备包括多个进液口。与包括多个进气口的一组实施例一样,该多个进液口可连接到同一液体源或单独液体源,单独液体源可以向多个进液口提供相同或不同类型的液体。可以在具有单个文丘里管的设备中提供多个进液口,例如,以便将气体溶解到多种不同的液体中。替代地,包括多个进液口的设备可以包括多个文丘里管。两个或更多个、但优选地所有文丘里管可以具有布置在相应文丘里管上游的进液口,以将来自相应进液口(和液体源)的气体引入到该设备中。当例如希望不同液体的混合物将气体溶解到该液体或从该液体置换出去时,这种布置允许将不同的液体引入每个文丘里管上游的设备中。

[0062] 提供多个进液口的另外一实施例是在包括例如串联或并联布置的多个设备的系统中,如下所述。在这类系统中,每个设备可以具有一个或多个进液口。

[0063] 另外,该设备可以包括多个进气口和多个进液口,例如,如果希望将不同气体的混合物溶解多种不同液体中或从其中置换出去。

[0064] 在优选实施例中,气体(除了氧气以外)包括氮气。氮气具有许多优点,特别是其可以用于通过从液体中置换出氧气来耗尽液体的氧气,而且它可以丰富的、便宜的且易于合作。因此,氮气(或氧气以外的气体)可用于控制液体中的氧气浓度,例如,以提供具有低氧气浓度的液体(例如,向生物反应器提供的细胞培养基)。

[0065] 在另一个实施例中,气体包括可燃气体,例如,用于在生物炼制时使用。

[0066] 当需要低氧气浓度时,在这种液体的多次使用中,例如,在一些生物反应器中,如果液体与环境空气流体连通,则氧气浓度将升高,与环境空气趋向平衡,需要使液体定期脱氧以将氧浓度维持在所期望的水平。例如,在培养细胞的一个阶段期间,干细胞在具有低氧气浓度的培养基中更好地生长。

[0067] 通过设备的液体的流量可以是任何合适且期望的值或值范围,例如,取决于充氧液体的最终用途。在一个实施例中,该设备被布置为从该设备的出口产生在0.01ml/分钟与100l/分钟之间、例如在0.1ml/分钟与50l/分钟之间、例如在1ml/分钟与20l/分钟之间、例如在5ml/分钟和5l/分钟之间的充氧液体流量。因此,优选地,进液泵被布置为递送在0.01ml/分钟与100l/分钟之间、例如在0.1ml/分钟与50l/分钟之间、例如在1ml/分钟与20l/分钟之间、例如在5ml/分钟与5l/分钟之间的流量。在实践中,流量将被选择为适于充氧液体的最终用途,并因此进液泵可能不需要能够产生全范围的流量。例如,静脉内使用充氧液体可能需要0.01ml/分钟的流量,例如,其中这直接向患者供应,而在生物反应器中使用充氧液体可能需要50l/分钟的流量。

[0068] 流过设备的液体的压力可以是任何合适且期望的值或值范围。在一个实施例中,该设备被布置为在0.1巴与5巴之间、例如在0.5巴与4巴之间、例如大致3巴的流体压力下操作。因此,优选地,进液泵被布置为递送在0.1巴与5巴之间、例如在0.5巴与4巴之间、例如大致3巴的压力。

[0069] 术语“液体”被认为是指常规意义上的液体以及可流动的凝胶,即表现为液体的凝胶。该设备被布置与任何适合和期望的液体一起使用,例如用于充氧液体的特定用途。可以与该设备一起使用的液体的非限制性列表包括:水、(全)血液或血液的任何成分(例如,血

浆)、细胞悬液、细胞培养基、磷酸盐缓冲盐水(例如,等渗溶液)、生理溶液、可流动的凝胶、隐形眼镜溶液、消毒液、缓冲液和牛奶。

[0070] 在用于培养细胞时使用的液体充氧中对该设备的使用是优选实施例。适合于用作细胞培养基的液体可以包括以下组分中的一种或多种组分:矿物质、碳源(如糖类(例如,单糖、二糖、低聚糖和多糖,特别是单糖和二糖))、氮源(例如硝酸盐、蛋白质或蛋白质片段、铵化合物、寡肽、氨基酸(特别是必需氨基酸,例如,色氨酸和/或谷氨酰胺))、核酸和核酸片段、脂类等。特别优选地,液体含有葡萄糖和添加的硝酸盐和矿物盐(例如,钾、钙、镁、钠、钼、铁、锌、硼、钴、锰和镍化合物),尤其是葡萄糖。优选地,液体含有一种或多种维生素,例如,叶酸、烟酰胺、核黄素B₁₂。该液体可含有胎牛血清(FBS),但优选液体含有一种或多种非离子三嵌段共聚物,例如,泊洛沙姆,其有助于促进细胞存活、生长、生产等。

[0071] 液体的各种组分的浓度可以是任何合适且期望的浓度,例如以适应使用该液体的应用。泊洛沙姆在液体中的浓度优选地在总体积的1%与20%之间、例如在2%与15%之间、例如为4%或14%。泊洛沙姆在液体中的浓度可能取决于正使用的细胞培养基的类型。

[0072] 细胞培养基可以包括任何合适且期望的细胞培养基,例如Eagle极限必需培养基(EMEM)。在优选实施例中,细胞培养基包含Dulbecco改良的Eagle培养基(DMEM),例如含有4%泊洛沙姆。

[0073] 所使用的细胞可以包括任何合适且期望的细胞,例如,用于在下游消耗装置例如生物反应器或发酵罐中培养的任何活生物体。优选地,细胞悬液中的或与细胞培养基一起使用的细胞包括昆虫细胞、厌氧和/或需氧细菌、大肠杆菌(E.coli)、真菌(例如,酵母)和动物细胞(哺乳动物细胞)中的一个或多个。

[0074] 在一个实施例中,该设备包括被布置为测量该设备中的液体的压力的压力传感器和/或被布置为测量液体中溶解氧气浓度的氧传感器和/或被布置为测量通过该设备的液体的流量的流量传感器(例如,流量计)、和/或被布置为测量该设备中的液体的温度的温度传感器。

[0075] 可以将各种传感器定位为在设备中的任何合适的点处测量它们相应的变量。例如,压力传感器优选地定位在进液口与文丘里管之间,例如,在提供此的实施例的混合室的下游。优选地,氧传感器定位于文丘里管的下游。优选地,在包括加热器的实施例中,温度传感器定位于加热器的下游。

[0076] 提供这些传感器中的一个或多个传感器、优选地所有传感器,允许测量相应的变量。这使得能够进行反馈以优化设备的性能和/或提供品质控制。因此,优选地,在提供这些传感器的实施例中,温度传感器被布置为向加热器提供反馈(例如,使得加热器可以基于该反馈来操作,以控制设备中的液体的温度,例如以将其维持在具体温度),和/或流量传感器被布置为向进液泵提供反馈(例如,使得可以基于该反馈来操作泵以控制通过该设备的液体的流量,例如将其维持在具体流量),和/或氧传感器被布置为向氧气供应源、进液泵和加热器中的一个或多个提供反馈(例如,使得可以基于该反馈来操作气体(例如氧气)供应源、进液泵和加热器中的一个或多个以控制它们的操作,例如将液体的气体(例如氧气)浓度维持在具体气体(例如氧气)浓度下)。

[0077] 优选地,该设备包括控制器,该控制器被布置为接收这些传感器中的一个或多个(且优选地所有)传感器的测量输出并将控制信号发送到传感器被布置为向其提供反馈的

各个部件。因此,例如,流量传感器的测量结果由控制器接收,该控制器然后将适当的控制信号发送到进液泵,例如通过改变该泵的输入电压,或者改变多个阀门的输入电压,例如,使得可以控制通过该设备的液体的流量,例如,以将其维持在特定的流量下。此反馈和控制提供对设备内的各种不同变量的调节。

[0078] 另外,例如在制造该设备过程中,可以选择通过该设备的流动路径的横截面积,以控制通过该设备的液体的流量。这可能与用于静脉内使用的设备的应用有关,例如,其中使用重力来驱动液体通过该设备。在这些实施例中,该设备可以包括流量传感器,例如,流量计,以提供反馈,例如以控制通过该设备的液体的流量。

[0079] 该设备可以用于供应例如充氧液体,用于任何合适和期望的用途。如上所述,一个特别优选的用途是向生物反应器供应例如充氧液体。另一个用途是供应例如用于静脉内使用的充氧液体,例如,用于治疗用途。在一个实施例中,该设备被布置为连续操作,例如,连续供应例如充氧液体流过生物反应器或通过静脉内插管。因此,优选地,该设备包括与出口流体连通并且在其下游的导管,该导管被布置为向外部设备(例如生物反应器)供应输出的例如充氧液体。

[0080] 因此,本发明扩展到一种包括根据在此描述的任何方面的设备及其任何或所有部件、和下游消耗装置(例如,生物反应器)的系统,其中,该设备的出口与该下游消耗装置流体连通,使得例如充氧液体可以供应到该下游消耗装置。

[0081] 尽管优选地下游消耗装置包括生物反应器,但液体输出到的下游消耗装置可以包括任何合适且期望的装置。例如,下游消耗装置可以包括发酵罐、高效液相色谱法(HPLC)装置或用于例如使用充氧或脱氧液体稳定流体的一种或多种组分的装置。

[0082] 供应例如供下游消耗使用的充氧液体的这类系统可以包括单个设备。然而,申请人已经设想到,例如,多个这类设备可以例如与例如从该多个设备输出的、供应到下游消耗设备的充氧液体串联和/或并联布置。这种布置可以增大系统的流量容量,即增大其中溶解有气体的液体的流量,例如,被充氧,并因此增大从该设备供应的充氧液体的流量。

[0083] 在优选实施例中,该设备和/或系统包括用于例如充氧液体的容纳容积,其中,该容纳容积与出口流体连通并且在其下游,并且优选地例如经由适当的导管还与该设备的进液口流体连通并且在其上游。这被认为本身是新颖的和创造性的,并因此当从另外一方面看时,本发明提供了一种用于向下游消耗装置供应液体的系统,该系统包括:

[0084] 将气体溶解在液体中的设备,其包括:

[0085] 用于将液体供应到该设备中的进液口;

[0086] 用于向该设备内的液体中供应气体的进气口,该进气口与该进液口流体连通并且在其下游;

[0087] 与该进液口和该进气口流体连通并且在其下游的文丘里管,其中,该文丘里管被布置为将该气体溶解到通过该文丘里管的液体中;以及

[0088] 与该文丘里管流体连通并在其下游的液体和溶解气体的出口;以及

[0089] 与该设备的出口流体连通并且在其下游的容纳容积。

[0090] 如本领域技术人员将领会的,当适当时,本发明的这个方面可以并且优选地确实包括在此所述的本发明的优选和任选特征中的任何一个或多个或全部特征。例如,优选地,该进液口的至少一部分、该进气口的至少一部分、该文丘里管的至少一部分和该出口的至

少一部分形成在一块整体形成的材料中。并且，优选地，该气体包括氧气，并且该进气口包括用于将氧气供应到该设备内的液体中的氧气进口。

[0091] 提供用于例如充氧液体的容纳容积允许该设备或系统保持一定量的、可供用于供应至例如下游消耗装置的例如充氧液体，使得可以在任何需要时，例如根据需要来提供液体，而不必例如通过文丘里管的液体的流量来约束。因此，容纳容积中的液体的氧气浓度(或其中的其它气体的浓度)优选地维持在合适的且期望的水平，例如，用于供应给作为系统的一部分提供的下游消耗装置。

[0092] 该容纳容积可以具有任何合适且期望的容积。在优选实施例中，该容纳容积具有在500ml与20l之间、例如在1l与10l之间、例如在2l与5l之间的内部容积。当将液体供应到下游消耗装置时，容纳容积的大小可以取决于下游消耗容积的大小。优选地，容纳容积的大小与下游消耗容积的大小成比例。

[0093] 优选地，容纳容积还例如经由适当的导管与(作为系统的一部分提供的)下游消耗装置的进口并且优选地还有出口流体连通。这允许例如充氧液体被提供给下游消耗装置，并且在需要时(例如根据需要)也被再循环。因此可以提供这类连接，代替(但也可以提供)设备与下游消费装置之间的上述直接连接，例如，该设备的充氧部分的出口和下游消耗装置可以经由该容纳容积连接。

[0094] 容纳容积可以包含设备所需要的自足体积的液体，该容纳容积可以包括用于供应到进液口的液体源，但优选地该容纳容积包括用于将液体供应到容纳容积中的进液口，例如，该进液口与液体源(例如给送罐)流体连通。如上所述，该设备和/或系统可以包括多个液体源，每个液体源与该容纳容积的进液口(或多个进液口)流体连通，以允许将不同类型的液体供应到该容纳容积。

[0095] 液体源(例如，给送罐)优选地与下游消耗装置(例如，通过一个或多个导管)流体连通，例如以将液体供应到下游消耗装置和/或将液体再循环回到液体源。这些连接可以在液体源与下游消耗装置之间是直接的，尽管优选地它们经由该容纳容积。

[0096] 如上所述，该设备和/或系统的各种部件之间的连接可以被布置成使得液体以任何合适且期望的方式流过该设备和/或系统，例如，使用重力来驱动液体通过该设备和/或系统。然而，优选地，该设备和/或系统优选地包括被布置为将液体泵送通过该设备和/或系统的一个或多个泵。与该设备的(充氧部分)进液口流体连通并在其上游的、被布置为将液体泵送通过该设备的上述进液泵优选地还与该容纳容积流体连通并在其下游并且被布置为将液体从该容纳容积泵送到该设备的进液口。

[0097] 当该设备的出口与该容纳容积流体连通时，优选地，该容纳容积与该设备的进液口之间的进液泵足以将液体泵送通过该设备和通过另外一个泵来泵送回到该容纳容积，该另外一个泵可以设置在例如该设备的出口与该容纳容积之间(如果必要的话)。

[0098] 当容纳容积与液体源流体连通时，优选地，该设备和/或系统包括与该液体源流体连通并且在其下游(并且因此与该容纳容积流体连通并且在其上游)的液体源泵，该液体源泵被布置为将液体从该液体源泵送到该容纳容积。

[0099] 当容纳容积与下游消耗装置流体连通时，优选地，该系统包括与该容纳容积流体连通并且在其下游(并且因此与下游消耗装置流体连通并且在其上游)的出液泵，该出液泵被布置为将液体从该容纳容积泵送到该下游消耗装置。当下游消耗装置被布置为将液体再

循环回到容纳容积(或系统的其它部分)时,优选地,该系统包括与下游消耗装置流体连通并且在其下游(并且因此与该容纳容积流体连通并且在其上游)的再循环泵,该再循环泵被布置为将液体从该下游消耗装置泵送到该液体源。当下游消耗装置被布置为经由液体源将液体再循环回到容纳容积时,这后者再循环泵可以与液体源与容纳容积之间的液体泵(如上所述)相同或者一样。

[0100] 所述各种泵可以各自包括任何合适且期望类型的泵,例如,磁驱动泵、容积式泵(例如,滚球泵或蠕动泵),但是如上所述,优选地,一个或多个(优选地所有)泵包括齿轮泵,例如外啮合齿轮泵。

[0101] 该容纳容积可以包括任何合适且期望的充氧流体容器,当必要时,该容器具有与该设备和下游消耗装置必要的连接。例如,容纳容积可以包括柔性聚合物袋(例如,类似于用于静脉内流体的那些),但优选地容纳容积包括刚性容器,例如,玻璃或刚性聚合物容器。刚性容器更适合于容纳该设备或系统中的压力积聚。

[0102] 在优选实施例中,该容纳容积包括与容纳容积外的大气流体连通的排气口。这有助于容纳容积控制容纳容积内的大气和压力,例如,因为容纳容积可以包括大于其中的液体的容积,并且因此还可以容纳一定体积的气体,例如,空气。排气口可以包括任何合适且期望类型的排气口。排气口可能是主动的,并因此能够主动地控制容纳容积内的大气的压力和组成,然而优选的是该排气口是被动的。优选地,该排气口包括过滤器,例如包括尼龙和/或其它聚合物,例如成容纳容积的壁上的扁圆盘的形式。

[0103] 在优选实施例中,该容纳容积包括用于搅拌该容纳容积中的液体的搅拌器。这保持了液体的均匀性,并因此保持了其氧气(或其他气体)浓度,特别是如果液体例如从液体源进入容纳容积,设备的液体出口和下游消耗装置在不同的位置(例如水平)将液体供应到容纳容积中。

[0104] 在优选实施例中,该容纳容积包括氧传感器,该氧传感器被布置为测量该容纳容积中的液体中溶解的氧气浓度,例如,代替设备中上述氧传感器或与其一样。如果检测到容纳容积中的液体中的氧气浓度已经下降到低于特定阈值(例如,50mg/l),这使得能够例如通过将液体通过该设备以对其(重新)充氧来控制容纳容积内的液体中溶解的氧气浓度。

[0105] 在优选实施例中,该下游消耗装置包括被布置为测量该下游消耗装置中的液体中溶解的氧气浓度的氧传感器,例如,代替该设备和/或容纳容积中的氧传感器或与其一样。如果检测到下游消耗装置中的液体中的氧气浓度已经下降到低于特定阈值,则这使得能够例如通过将更多液体从容纳体积或设备供应到下游消耗装置中、或增大从容纳容积或设备供给液体的速度来控制下游消耗装置内的液体中溶解的氧气浓度。

[0106] 当该系统在容纳容积和下游消耗装置两者中包括氧传感器时,优选地,该容纳容积中的氧传感器与该下游消耗装置中的氧传感器无关,并且反之亦然。

[0107] 在优选实施例中,该容纳容积包括液位传感器,例如,电容式近距离液位传感器,该液位传感器被布置为测量容纳容积中的液体的液位。这能够例如通过将来自液体源的更多液体供应到容纳容积来控制例如充氧液体的量,使得当需要时有足够的液体供应到下游消耗装置。

[0108] 在优选实施例中,该容纳容积包括电导率传感器,例如,连续性探针,用于测量容纳容积中的液体的电导率。这允许测量液体中的电解质的浓度,从而给出例如容纳容积中

的液体中的矿物质和/或盐的量的指示。如果检测到容纳容积中的液体的电导率已经降至低于特定阈值，则这然后允许例如通过将更多液体从液体源供应到容纳容积中和/或添加所需的电解质(例如，矿物质和/或盐)来控制容纳容积中的液体中的电解质的浓度。

[0109] 申请人已经观察到，当某些类型的液体(例如细胞培养基)(特别是当含有例如高于一定浓度的泊洛沙姆时)通过该设备、特别是通过文丘里管时，例如，在某些操作条件下，产生泡沫。这种情况的一个原因是由于当液体通过该设备和/或系统时，微气泡被释放到液体中，这可能在某些操作条件下发生。如果要将液体供应到下游消耗装置(例如，生物反应器)，则泡沫的产生可能是一个问题，因为泡沫可能对例如充氧液体的使用具有有害影响。例如，当将液体供应到生物反应器时，泡沫的存在可能干扰液体中存在的细胞或生物体，限制正在培养的细胞或生物体的产生，并且在一些情况下导致死亡。

[0110] 在优选实施例中，该设备和/或系统包括用于减少液体中的泡沫的装置。提供泡沫减少装置有助于防止泡沫的产生和/或减少(例如，分散)产生时的泡沫量。泡沫减少装置可以包括任何合适且期望的布置，并且可以设置在设备和/或系统内的任何合适且期望的位置。在优选实施例中，容纳容积包括泡沫减少装置。

[0111] 在优选实施例中，泡沫减少装置包括布置为例如向容纳容积中发射超声波的超声波发射器。使用超声波发射器有助于分散或阻止例如由通过该设备(例如文丘里管)的液体产生的并且因此例如当液体输出到容纳容积或下游消耗装置时可能的任何泡沫。优选地，可以控制超声波发射器被布置为发射超声波的频率和/或振幅，使得超声波发射器可以被调谐以适应条件，例如，存在和/或正在产生的泡沫的类型和/或量。

[0112] 在另一个实施例中，代替超声波发射器或者与其一样，泡沫减少装置包括用于例如通过降低一个或多个泵产生的流量或使一个或多个泵(例如，容纳容积和设备之间的进液泵)停止来减少或阻止液体流过该设备。申请人已经观察到，在减少或阻止液体流过设备之后，存在的任何泡沫分散。

[0113] 在另一个实施例中，代替或者与超声波发射器一样，泡沫减少装置包括用于例如通过降低或停止通过该设备的进气口的气体的流量、例如通过控制气体源和进气口之间的阀门来减少或阻止气体(例如，氧气)流入该设备的装置。申请人已经观察到，在减少或阻止气体流入该设备之后，存在的任何泡沫分散。

[0114] 在另一个实施例中，代替或与超音发射器和/或用于减少或阻止液体或气体流动的装置一样，泡沫减少装置包括用于增大设备和/或系统中的液体压力的装置。增大压力有助于例如通过抑制设备和/或系统中的微气泡的产生来减少正在产生或已经产生的泡沫。

[0115] 可以以任何合适且期望的方式在设备和/或系统的任何合适且期望的部分增大压力。在一个实施例中，例如通过增大由进液泵施加的压力来增大设备内的(例如所谓的“工艺”)压力，该进液泵被布置为将流体泵送通过该设备，例如，泵送进进液口中。还可以通过例如，使用与文丘里管流体连通的一个或多个阀门限制或停止液体在设备内流动来增大(例如，工艺)压力。(例如，工艺)压力还可以通过增大通过进气口的气体(例如，氧气)的流量来增大，例如，通过控制进气口处的阀门。

[0116] 在另一个实施例中，该系统包括在设备的出口的下游、例如在该设备的出口与容纳容积之间、例如在该设备的出口处、被布置为限制或停止液体流过其中的阀门。然后可以控制阀，例如，至少部分关闭，以增大设备内的(例如所谓的“背压”)压力。阀门可以包括任

何合适或期望类型的阀门,例如,针阀。

[0117] 增大设备内的压力(例如,工艺压力和背压压力中的任一者或两者(技术人员将领会到其彼此相关))的另一个益处是申请人已经发现其升高了溶解在设备中的液体中的气体(例如,氧气)的所得浓度。因此,可以调节设备和/或系统中的液体的压力以优化气体在液体中的吸收量和减少产生的泡沫量。优选地,设备内的例如由设备的出口与容纳容积之间的阀门产生的(例如,背压)压力(代替进液泵在设备中产生的压力或与其一样)大于0.5巴,例如于1巴,例如大于1.5巴,例如大于2巴,例如大于2.5巴。

[0118] 优选地,阀门被布置为操作使得阀门下游的输出液体的压力处于大气压力。因此,优选地,将输出液体供应到下游消耗装置,并且下游消耗装置被布置为操作使得不存在压力积聚,例如,下游消耗装置被布置为在大气压力下操作。

[0119] 在另一个实施例中,压力例如通过控制容纳容积中的排气口而在容纳容积内增大。因此,容纳容积中的排气口可以关闭或被限制以增大容纳容积内的压力,从而防止或减少任何泡沫。

[0120] 申请人还观察到设备中的过量(例如未溶解)气体有助于产生泡沫。因此,在优选实施例中,该设备和/或系统包括用于从该设备和/或系统中排出的过量气体的装置。该排气装置可以包括任何合适且期望的布置,例如,泄压阀。泄压阀可以被定位在设备和/或系统中的任何合适且期望的位置上,例如,在该设备内。在优选实施例中,该排出装置包括在设备的出口下游(并且优选地还在容纳容积的上游)的充气室,其中,该充气室包括用于排出设备中的过量气体的泄压阀。

[0121] 泄压阀可以包括任何合适且期望类型的阀门,例如,机械阀门(例如,包括弹簧释放装置)或机电阀门。泄压阀可以自动启动,例如,当超过具体压力时,或者可以使用由压力传感器测得的设备中的压力来控制,例如,上述压力传感器被布置为测量设备中的液体的压力,或者通过单独的压力传感器来测量设备中的过量气体的压力。

[0122] 在优选实施例中,容纳容积包括被布置为检测该容纳容积中存在泡沫与否的泡沫传感器。这使得能够检测泡沫,使得可以通过操作泡沫减少装置来减少和/或阻止泡沫。容纳容积中的液位传感器可以被布置为作为泡沫传感器来操作,例如,以及液位传感器,但是优选地提供单独的泡沫传感器。泡沫传感器可以包括用于检测泡沫存在与否的任何合适且期望的传感器。然而,优选地,泡沫传感器包括液位传感器,例如,除液位传感器外。泡沫液位传感器优选地包括电容式近距离传感器,其被布置为检测容纳容积中存在泡沫与否。

[0123] 因此,在特别优选的实施例中,容纳容积包括两个液位传感器,一个被布置为测量容纳容积中的液体的水平,另一个用于检测容纳容积中存在泡沫与否,例如,检测泡沫的过量产生,使得排气口(当提供时)不被阻塞。优选地,两个液位传感器布置在容纳容积中的不同高度处,例如,液位传感器在泡沫液位传感器上方。优选地,一个或两个液位传感器被布置为测量在它们所定位在的水平何时相应地存在液体和泡沫。

[0124] 如上所述,关于可在设备中提供以测量各种各样的相应变量的传感器,布置在设备和/或系统中的其它传感器可以被定位为在该设备和/或系统中的任何合适的点处测量它们相应的变量。提供这些传感器中的一个或多个传感器、优选地所有传感器允许测量相应的变量。这使得能够进行反馈以优化设备的性能和/或提供品质控制。

[0125] 当在容纳容积中提供氧传感器时,优选地,该容纳容积的氧传感器被布置为向在

容纳容积与设备的进液口之间的进液泵提供反馈(例如,使得可以基于该反馈操作进液泵泵送更多流体通过该设备以来控制容纳容积中的液体中的溶解气体浓度,例如控制在特定值)。

[0126] 当在下游消耗装置中提供氧传感器时,优选地,该下游消耗装置的氧传感器被布置为向容纳容积下游和下游消耗装置的上游的出液泵提供反馈(例如,可以基于该反馈操作出液泵将更多的液体从容纳容积泵送到下游消耗装置,以控制下游消耗装置中的液体中的溶解气体浓度,例如将其保持在特定值)。

[0127] 当提供液位传感器时,优选地,该液位传感器(例如,液位传感器)被布置为向液体源与容纳容积之间的液体源泵提供反馈(例如,使得可以基于反馈来操作该液体源泵,以控制容纳容积中的液体液位,例如将其保持在特定液位)。

[0128] 当提供电导率传感器时,优选地,该电导率传感器被布置为向液体源与容纳容积之间的液体源泵提供反馈(例如,使得可以基于反馈来操作该液体源泵,以控制容纳容积中的液体的电解质浓度,例如将其保持在特定值)。

[0129] 当提供压力传感器时,优选地,压力传感器被布置为向泄压阀提供反馈(例如,使得可以基于该反馈来致动该泄压阀排出设备中的过量气体以控制设备中的压力,例如将其保持在特定水平)。

[0130] 当提供泡沫传感器时,优选地,该泡沫传感器被布置为向泡沫减少装置提供反馈(例如,使得可以基于该反馈操作该泡沫减少装置以减少系统中的泡沫)。(当泡沫减少装置包括多个部件,例如超声波发射器、用于减少或阻止液体通过设备的装置、用于减少或停止气体流入设备中的装置、和/或用于增大设备和/或系统中的液体的压力的装置,泡沫传感器可以被布置为向超声波发射器、用于减少或阻止液体流过设备的装置、用于减少或停止气体流入设备中的装置、和/或用于增大设备和/或系统中的液体的压力的装置中的一个或多个提供反馈。)

[0131] 优选地,该设备和/或系统包括控制器,该控制器被布置为接收一个或多个(并且优选地所有)传感器的测量输出并将控制信号发送到传感器被布置为向其提供反馈的相应部件,例如,反馈经由该控制器从这些传感器提供给相应部件。这可以是与上述参照该设备所描述的不同、但优选相同的控制器。因此,例如,来自泡沫传感器的测量结果由控制器接收,然后该控制器将适当的控制信号发送到泡沫减少装置,例如,通过激活超声波发射器。此反馈和控制提供对设备内的各种不同变量的调节。

[0132] 现将仅以举例方式并且参考附图对本发明的实施例进行描述,在附图中:

[0133] 图1示出了包括根据本发明的一个实施例的设备的系统的示意图,该设备包括充氧装置;

[0134] 图2a和图2b示出了根据本发明的一个实施例的充氧装置的立体图;

[0135] 图2c示出了图2a和图2b所示的充氧装置的平面图;

[0136] 图3示出了图2a、图2b和图2c所示的充氧装置的立体图;

[0137] 图4a示出了根据本发明的另一个实施例的充氧装置的立体图;

[0138] 图4b示出了图4a所示的充氧装置的平面图;

[0139] 图5示出了通过图2a、图2b、图2c和图3所示的充氧装置的实施例实现的溶解氧气浓度的曲线图,并且;

[0140] 图6示出了包括根据本发明的另一个实施例的设备的系统的示意图,该设备包括充氧装置;并且

[0141] 图7显示了通过图2a、图2b、图2c和图3所示的充氧装置的实施例实现的溶解的和耗尽的氧气的浓度的曲线图。

[0142] 图1示出了包括根据本发明的一个实施例的设备1的系统的示意图。实线指示通过适当导管的流体流,即液体或氧气,虚线指示信息的传递,例如,控制信号。设备1包括具有进液口4和氧气进口6的充氧装置2。液体,例如细胞培养基,通过泵10(例如,齿轮泵)从液体源8(例如,给送罐)被泵送到进液口4中。氧气从氧气源14(例如,氧气的加压气体罐)供应到氧气进口6中。

[0143] 充氧装置2包括加热器16,该加热器被布置为加热经由进液口4供应到充氧装置2的液体和经由充氧液体的出口18供应的液体。出口18将充氧流体供应到生物反应器20。已经被生物反应器20使用的充氧流体经由再循环导管22和泵10返回到充氧装置2。

[0144] 氧传感器24被布置为测量从充氧装置2通过出口18输出的充氧液体中溶解的氧气浓度。溶解的氧气浓度测量结果通过导线28发送到控制器26。流量计25被布置为测量从充氧装置2通过出口18输出的充氧液体的流量。流量测量结果经由导线27发送到控制器26。温度传感器29被布置成测量流过充氧装置2的液体的温度,在加热器16下游。温度测量结果经由导线30发送到控制器26。压力传感器32被布置为测量流过充氧装置2的液体的压力。压力测量结果经由线34发送到控制器26。

[0145] 控制器通过相应的导线36、38、40连接到氧气源14、加热器16和泵10并且被布置为使用沿着导线36、38、40发送的控制信号与这些部件通信。

[0146] 图2a和图2b示出了根据本发明的一个实施例的充氧装置2的立体图,并且图2c示出了图2a和图2b所示的充氧装置2的平面图。充氧装置2由不锈钢块42制成,其使用CAD铣床将各种部件铣削到其面中。充氧装置2具有形成在不锈钢块42的与下游圆柱形扩散室44流体连通的一侧的进液口4。导管(未示出)连接到进液口4,以经由泵10从液体源将液体供应到充氧装置2中。氧气进口6形成为扩散室44的底部中的孔,即透过不锈钢块42的后部。导管(未示出)连接到氧气进口6,以从氧气源将氧气供应到扩散室44中。

[0147] 在扩散室44下游并且与其流体连通的是混合室46,该混合室包括一系列用于创造流过其中的液体和氧气的曲折路径的挡板48。导管50设置在混合室46下游并与其流体连通,以将液体和氧气供应到文丘里管52,该文丘里管形成为导管50的窄部。在文丘里管52下游并与其流体相通的是充氧液体的出口18,导管(未示出)连接到该出口,以将充氧流体供应到生物反应器。

[0148] 在导管50的支路54处,端口56形成在不锈钢块42中,压力传感器(未示出)连接到该端口上,以测量流过导管50的液体的压力。

[0149] 不锈钢块42具有透过其厚度钻出的一系列孔58,这些孔允许螺栓穿过以将扁平不锈钢盖(未示出)夹紧到不锈钢块42上,使得不锈钢块42的各种部件被封闭并形成通过其的流动路径。加热器(未示出)被布置为与不锈钢块42的后部良好热接触,以经由进液口4加热供应到充氧装置2的液体。

[0150] 图3示出了与图2a、图2b和图2c所示的充氧装置的背面的立体图。在图3中,示出了不锈钢块42,其使用多个螺栓62附接不锈钢盖60,这些螺栓穿过图2a、图2b和图2c所示的孔

58以将不锈钢盖60夹紧到不锈钢块42上,由此形成通过充氧装置的流动路径。

[0151] 导管64连接到进液口4(图2a、图2b和图2c所示)以经由泵10从液体源将液体供应到充氧装置中。导管66连接到氧气进口6(图2a、图2b和图2c所示)以从氧气源将氧气供应到扩散室44中。导管68连接到出口18(图2a、图2b和图2c所示)以将充氧液体供应给生物反应器。导管70连接到压力传感器(未示出)连接到的端口56,以测量流过充氧装置的导管50的液体的压力(如图2a、图2b和图2c所示)。

[0152] 现在将参考图1、图2a、图2b、图2c和图3来描述该装置的操作。

[0153] 为了将充氧流体供应到生物反应器20,操作泵10以经由导管64通过进液口4将液体从液体源8泵送到充氧装置2中,并且氧气源14的加压气体罐上的阀门打开以经由导管66向氧气进口6供应氧气。加热器16也被通电,以将经由进液口4供应到充氧装置2的液体在其到达文丘里管52之前加热至大致37摄氏度的温度。通过温度传感器29测量流过导管50的液体的温度,其中温度测量结果经由导线30发送到控制器26。基于温度测量结果,控制器26经由导线38向加热器16提供反馈控制信号,以控制加热器16的功率,使得液体的温度保持在大致37摄氏度不变。

[0154] 液体经由进液口4进入充氧装置2进入扩散室44,氧气经由氧气进口6喷入该扩散室。扩散室44的圆柱形体积鼓励氧气与液体混合并且鼓励氧气气泡分解成更小的气泡。所得液体和氧气混合物从扩散室44传到混合室46,在该混合室,一系列挡板48创造液体和氧气混合物的曲折路径,这进一步将氧气泡分解成甚至更小的气泡。

[0155] 在通过混合室46之后,液体和氧气混合物沿着导管50传递,并且流过支路54离开到达端口56,从该端口开始,经由导管68,可以通过压力传感器32测量导管50中的液体的压力。然后,压力测量结果经由导线34从压力传感器32发送到控制器26。基于压力测量结果,控制器26然后经由导线40向泵10提供反馈控制信号,以控制泵10的功率,即该泵产生的压力,使得压力可以保持在适当的水平,例如1巴,既用于对液体充氧又用于以期望的流量将充氧液体供应到生物反应器20。

[0156] 在导管50下游,液体和氧气混合物通过文丘里管52。文丘里管52在导管中产生的约束引起液体和氧气混合物加速并且然后减速,从而在液体和氧气混合物中产生冲击波,迫使氧气溶解在液体中,从而对液体充氧。

[0157] 充氧液体从充氧装置2通过出口18输出并供应到生物反应器20。当充氧液体从出口18传过生物反应器20时,氧传感器24测量充氧液体中溶解的氧气浓度,并且流量计25测量从充氧装置2输出的充氧液体的流量。溶解的氧气浓度和流量测量结果经由相应的导线28、27从氧传感器24和流量计25发送到控制器26。基于溶解的氧气浓度和流量测量结果,控制器26然后经由导线36、40将控制信号分别发送到氧气源14和/或泵10,使得供应到充氧装置2中的氧气量和/或通过充氧装置2的液体的流量可以改变,以便优化从充氧装置2输出的液体中溶解的氧气浓度。

[0158] 充氧流体流过生物反应器20,在该生物反应器,该充氧流体用于细胞培养,例如通过吸收液体中的氧气。在通过生物反应器20之后,液体经由再循环导管22和泵10返回到充氧装置2,在该充氧装置中,液体可以再次充氧并再循环回到生物反应器20。

[0159] 图4a示出了根据本发明的另一实施例的充氧装置102的立体图,并且图4c示出了图4a所示的充氧装置102的平面图。图4a和图4b所示的充氧装置102与图2a、图2b、图2c和图

3所示的充氧装置2非常相似,即它由不锈钢块142制成,该不锈钢块使用CAD铣床将各种部件铣削到其面中。充氧装置102具有形成在不锈钢块142的与下游圆柱形扩散室144流体连通的一侧的进液口104。导管(未示出)连接到进液口104,以经由泵从液体源将液体供应到充氧装置102中。氧气进口106形成为扩散室144的底部中的孔,即透过不锈钢块142的后部。导管(未示出)连接到氧气进口106,以从氧气源将氧气供应到扩散室144中。

[0160] 在扩散室144下游并且与其流体连通的是混合室146,该混合室包括一系列用于创造流过其中的液体和氧气的曲折路径的挡板148。

[0161] 根据图4a和图4b所示的实施例的充氧装置102的差异在于包括三个文丘里管152。导管150设置在混合室146下游并且与其流体连通,以经由从初始导管150分支的三个导管153将液体和氧气供应到三个文丘里管152。三个文丘里管152形成为它们相应导管153的窄部。

[0162] 在文丘里管152下游并与其流体相通的是相应的阀门155,这些阀门可以打开和关闭,以相应地允许或阻止氧气和流体通过相应的文丘里管152。在阀门155下游并与其流体连通的是充氧流体的相应出口118,导管(未示出)连接到这些出口以将充氧液体供应到生物反应器。

[0163] 在导管150的支路154处,端口56形成在不锈钢块142中,压力传感器(未示出)连接到该端口上,以测量流过导管150的液体的压力。

[0164] 不锈钢块142具有透过其厚度钻出的一系列孔158,这些孔允许螺栓穿过以将扁平不锈钢盖(未示出)夹紧到不锈钢块142上,使得不锈钢块142的各种部件被封闭并形成通过其的流动路径。加热器(未示出)被布置为与不锈钢块142的后部良好热接触,以经由进液口104加热供应到充氧装置102的液体。

[0165] 图4a和图4b所示的充氧装置102的操作与图2a、图2b、图2c和图3所示所示的充氧装置2的操作相同,例外的是在文丘里管152下游的阀门155可以打开或关闭,以允许或阻止液体和氧气流过相应的文丘里管152。因此,这可以允许控制充氧装置102产生的充氧液体的流量。

[0166] 图5示出了在从图2a、图2b、图2c和图3所示的充氧装置2输出的充氧液体中测量的溶解的氧气浓度的曲线图。充氧装置2在液体加热至37摄氏度的温度的情况下并且在流过充氧装置2的液体的四个不同压力下操作:0巴、0.25巴、0.5巴和1巴。

[0167] 在0分钟的时间点,图5的曲线图示出了在液体通过充氧装置2之前测量的溶解的氧气体基线浓度。在5分钟的时间点,泵10通电,并且液体流过充氧装置2以进行充氧。可以看出,一旦充氧装置2的操作在5分钟点开始,则迅速达到充氧装置2的稳态运行,其中从充氧装置2输出的液体中的溶解的氧气浓度为大致60mg/1。

[0168] 图6示出了根据本发明的另一个实施例的系统201的示意图,其类似于图1所示的系统,但添加了如将描述的多个另外的部件。实线指示通过适当导管的流体流,即液体或氧气,虚线指示信息的传递,例如,控制信号。

[0169] 系统201包括具有进液口204和氧气进口206的充氧装置202。充氧装置202可以包括任何合适且期望的充氧装置,例如,像在参考图2a、图2b、图3或、图4a和、图4b描述的实施例之一中。液体,例如细胞培养基,通过进液泵210(例如齿轮泵)经由中间容纳容积241(例如,玻璃容器)从液体源208(给送罐)被泵送到进液口204中,液体通过进液泵242(例如,齿

轮泵)从液体源208泵送到该容纳容积中。氧气从氧气源214(例如,氧气的加压气体罐)供应到氧气进口206中,其中质量流量控制阀215控制从氧气源214向氧气进口206的氧气供应。

[0170] 充氧装置202包括加热器216,该加热器被布置为加热经由进液口204供应到充氧装置202的液体和经由充氧液体的出口218供应的液体。出口218将充氧流体供应到充气室244,从该充气室,充氧流体经由流量控制阀247返回到容纳容积241。流过充氧装置202、充气室244并返回到容纳容积241的液体由容纳容积241与充氧装置202之间的泵210驱动,并由流量控制阀247控制,该流量控制阀经由导线249将流量控制测量结果发送到控制器226。充气室244包括泄压阀245和液位传感器243,该泄压阀被布置为排出积聚在系统201中过量气体压力。液位传感器243经由导线253将液位测量结果发送到控制器226,并且泄压阀245经由导线255从控制器226接收控制信号。

[0171] 容纳容积241经由出液泵246(例如,齿轮泵)连接至生物反应器220,使得充氧液体可以被供应到生物反应器220。已经被生物反应器220使用的充氧流体经由再循环导管222和再循环泵248(例如,齿轮泵)返回到容纳容积。容纳容积241包括超声波发射器250和搅拌器251,该超声波发射器被布置为将超声波发射到容纳容积241中,该搅拌器布置为搅拌容纳容积241中的液体。

[0172] 系统201包括氧传感器224,该氧传感器被布置为测量从充氧装置202通过出口218输出的充氧液体中溶解的氧气浓度。溶解的氧气浓度测量结果通过导线228发送到控制器226。系统201还包括流量计225,该流量计被布置为测量从充氧装置202通过出口218输出的充氧液体的流量。流量测量结果经由导线227发送到控制器226。系统201还包括温度传感器229,该温度传感器被设置为测量流过充氧装置202的液体的温度,在加热器216下游。温度测量结果经由导线230发送到控制器226。系统201还包括压力传感器232,该压力传感器被布置为测量流过充氧装置202的液体的压力。压力测量结果经由线234发送到控制器226。

[0173] 容纳容积241包括氧传感器252,该氧传感器被布置为测量容纳容积241中的液体中溶解的氧气浓度。溶解的氧气浓度测量结果通过导线254发送到控制器226。容纳容积241还包括泡沫传感器256,例如,电容式近距离传感器,该传感器被布置为检测容纳容积241中存在泡沫与否。泡沫测量结果经由导线258发送到控制器226。容纳容积241还包括例如液位传感器260,例如,电容式近距离传感器,该传感器被布置为检测容纳容积241中的液体的液位。液位测量结果经由导线262发送到控制器226。容纳容积241还包括电导率传感器264,例如,连续性探针,该电导率传感器被布置为测量容纳容积241中的液体的电导率。电导率测量结果经由导线266发送到控制器226。

[0174] 生物反应器220包括氧传感器267,其被布置为测量生物反应器220中的液体中溶解的氧气浓度。溶解的氧气浓度测量结果通过导线269发送到控制器226。

[0175] 控制器通过相应的导线236、238、240、268、270、272连接到用于氧气源214的流量控制阀215、加热器216、超声波发射器250和泵210、242、246并且被布置为使用沿着导线236、238、240、268、270、272发送的控制信号与这些部件通信。

[0176] 现在将参照图6描述系统201的操作。充氧装置202的操作与参照图2a、图2b、图3、图4a和图4b中的任何图描述的充氧装置相同。

[0177] 为了将充氧流体供应到生物反应器220,操作液体源208与容纳容积241之间的进液泵242以将液体从液体源208泵送到容纳容积241中。容纳容积241中的液体的液位由液位

传感器260测量，其中液位测量结果经由导线262发送到控制器226。当液位达到特定水平时，例如它达到液位传感器260的水平，控制器226经由导线270发出控制信号来使进液泵242停机。在系统201操作期间，操作搅拌器251搅拌容纳容积241中的液体以保持其均匀性。

[0178] 一旦容纳容积241容纳足够的液体储备，例如直到液位传感器260的水平，操作容纳容积241和充氧装置202之间的泵210以通过进液口204将液体从容纳容积241泵送到充氧装置202中，并且氧气源114的加压气体罐打开以向氧气进口206供应氧气。加热器216也被通电，将经由进液口204供应到充氧装置202的液体在其到充氧装置202内的达达文丘里管52(图2a、图2b)之前加热至大致37摄氏度的温度。流过充氧装置202的液体的温度由温度传感器229测量，其中温度测量结果经由导线230发送到控制器226。基于温度测量结果，控制器226经由导线238向加热器216提供反馈控制信号，以控制加热器216的功率，使得充氧装置202中的液体的温度保持在大致37摄氏度不变。

[0179] 液体通过充氧装置202充氧，如上文参照图2a、图2b、图3、图4a和图4b中的任何图所述的，其中充氧装置202中的液体的压力由压力传感器232测量。(然后，压力测量结果经由导线234从压力传感器232发送到控制器226。基于压力测量结果，控制器226然后经由导线240向泵210提供反馈控制信号，以控制泵210的功率，即，其产生的压力，使得压力可以保持在适当的水平(例如，1巴)，用于液体充氧)。

[0180] 充氧液体通过出口218从充氧装置202输出并供给至充气室244。当充氧液体从出口218传到充气室244时，氧传感器224测量充氧液体中溶解的氧气浓度，并且流量计225测量从充氧装置202输出的充氧液体的流量。

[0181] 溶解的氧气浓度和流量测量结果经由相应的导线228、227从氧传感器224和流量计225发送到控制器226。基于溶解氧气浓度和流量测量结果，控制器226然后经由导线236、240将控制信号分别发送到氧气源214的质量流量控制阀215和/或泵210，使得供给的氧气量可以改变充氧装置202和/或通过充氧装置202的液体的流量可以变化，以优化从充氧装置202输出的液体中溶解的氧气浓度。

[0182] 充氧液体流过充气室244，其中来自液位传感器243(经由导线253发送到控制器226)的液位测量结果由控制器226用来将控制信号经由导线255发送至泄压阀245以控制充气室244中的压力。作为故障保护备用，如果充气室244中的压力超过特定值，则泄压阀245打开以从充气室244排出过多气体。然后，充氧液体经由流量控制阀247流回到容纳容积241中。

[0183] 来自流量控制阀247(经由导线249发送到控制器226)的流量控制测量结果和来自容纳容积241中的液位传感器260(经由导线262发送到控制器226)的液位测量结果被控制器226用来将控制信号发送到流量控制阀247和泵210(经由相应的线路249、268)以控制容纳容积241中的液体的液位(与液体从液体源208供应到容纳容积241并且供应到生物反应器220相结合)。

[0184] 周期性地，容纳容积241中的氧传感器252测量容纳容积241中的液体中溶解的氧气浓度，其中溶解的氧气浓度测量结果经由导线254发送到控制器226。当测得容纳容积241中的液体的氧气浓度达到特定值(例如，70mg/l)时，控制器226经由导线268、238、236将控制信号分别发送到泵210、加热器216、和氧气源214的质量流量控制阀215，以停止充氧装置202的操作，因为容纳容积241中的液体现在适合于供应到生物反应器220。

[0185] 然后,充氧液体通过容纳容积241与生物反应器220之间的出液泵246从容纳容积241泵送到生物反应器220,其中充氧流体用于细胞培养,例如通过吸收液体中的氧气。周期性地,生物反应器220中的氧传感器267测量生物反应器220中的液体中溶解的氧气浓度,其中溶解的氧气浓度测量结果经由导线269发送到控制器226。当测得生物反应器220中的液体的氧气浓度已经降到低于特定阈值(例如,50mg/1),控制器226经由导线272将控制信号发送到出液泵246,以向生物反应器220提供更多的充氧液体。然后操作出液泵246将更多充氧流体从容纳容积241泵送到生物反应器220。

[0186] 同时,操作再循环泵248以将已经在生物反应器220中使用的液体经由再循环导管222返回到充氧装置202,其中液体可以再次充氧(例如,当测得容纳容积241中的液体的氧气浓度已经下降到低于具体浓度,例如,50mg/1,通过将该液体泵送通过充氧装置202,直到氧气浓度恢复到其期望值,例如70mg/1)并当另外需要充氧液体时再循环回到生物反应器220。

[0187] 在系统操作期间,液位传感器260周期性地测量容纳容积241中的液体的液位,以检测液位是否已经下降到低于特定水平。如果液位下降到低于特定水平,则控制器226经由导线270发出控制信号来操作泵242从液体源208将更多液体泵送到容纳容积241中,从而将容纳容积中241中的液位保持在足以能够满足生物反应器220对充氧流体的另外请求的水平(在通过使液体通过充氧装置202来使该液体充氧之后)。

[0188] 在通过充氧装置202对液体充氧过程中,可能在液体中产生泡沫,例如,当细胞培养基(特别是含有泊洛沙姆时)被充氧时。然而,这是不期望的,因为它可能破坏生物反应器220中细胞的培养。因此,检测和减少产生的任何泡沫是有益的。因此,容纳容积241中的泡沫传感器256周期性地检测容纳容积241中是否存在任何泡沫,其中泡沫传感器测量结果经由导线258发送到控制器226。当在容纳容积241中检测到泡沫时,例如,高于特定阈值,控制器226经由导线240将控制信号发送到超声波发射器250,以发射超声波。然后操作超声波发射器250将超声波发射到容纳容积241中以减少其中的泡沫,例如,直到泡沫传感器256测量到容纳容积中的泡沫已经减少,例如,低于特定阈值。

[0189] 同样在操作过程中,容纳容积241中的电导率传感器264周期性地测量其中的液体的电导率,其中电导率测量结果经由导线266发送到控制器226。当测得液体的电导率已经下降到低于特定阈值时,例如,指示液体中的电解质的浓度已经耗尽,例如,由于它们在生物反应器220中被消耗,控制器226经由导线270发送控制信号以操作进口泵242从液体源208将更多液体泵送到容纳容积241中,以便将容纳容积241中的液体中的电解质的浓度维持在足以在生物反应器220中用于细胞培养的水平(在通过使液体通过充氧装置202对该液体充氧之后)。

[0190] 从以上可以看出,在本发明的至少优选实施例中,提供了一种设备,该设备对通过该设备的液体充氧以供在下游装置(如生物反应器)中使用。在液体被供应到消耗装置(例如,生物反应器)之前在该设备中使用文丘里管将氧气溶解在该液体中、和使用超声波发射器减少在液体充氧过程中产生的任何泡沫提供了基本上不存在干扰例如生物反应器中的细胞的气泡的充氧流体,并且与常规喷射相比,使用本发明的设备与常规喷射相比可以实现更高的溶解气体浓度。

[0191] 在同一块整体形成的材料中设置该设备的这些主要部件允许提供一种紧凑型设

备,该设备不包含多个单独制造的部件,即这些部件需要与管连接在一起。因此,该设备可以简单地连接在液体源、氧气源与充氧液体供应到的装置之间,例如,以便提供内联系统。

[0192] 尽管以上参考图1至图6描述的实施例涉及液体充氧,但本领域技术人员将领会到,可以使用任何其它合适且期望的气体(例如,氮气)代替氧气,以便将相应的气体溶解到液体中并将含有溶解气体的液体供应到下游消耗装置(例如,生物反应器)。在这些实施例中,该系统和设备则与以上实施例中概述的系统和设备非常相似,例如,包括许多相同的部件,但将包括气体(例如,氮气)源代替氧气源,并且操作充氧装置将气体从气体源溶解到液体中。

[0193] 在这些实施例的一些中,其它气体(例如氮气)可用于使液体脱氧,例如,通过从液体中置换出氧气。因此,该系统可以包括一个或多个氧传感器,用于确定系统中各个相应点处的液体中的氧气浓度,使得这些测量结果可以用于以与以上概述的相似方式控制该系统。

[0194] 图7示出了当以不同模式操作时通过图2a、图2b、图2c和图3所示的充氧装置的实施例实现的溶解氧气浓度的曲线图。这显示当与作为其中具有不同泊洛沙姆浓度液体的DMEM一起使用时,使用氧气(O_2)或氮气(N_2)作为气体源进入该设备用于相应地对液体进行充氧或脱氧的影响。

[0195] 当与其中没有泊洛沙姆的DMEM细胞培养基一起使用并将氧气用作气体源时,实现的氧气浓度301为大致60mg/l。当与其中没有泊洛沙姆的DMEM一起使用并将氮气用作气体源时,氧气浓度302耗尽到约1mg/l。

[0196] 当与其中具有1%泊洛沙姆的DMEM一起使用并将氧气用作气体源时,实现的氧气浓度303为大致77mg/l。

[0197] 当与其中具有1%泊洛沙姆的DMEM一起使用并将氮气用作气体源时,实现的氧气浓度304小于1mg/l。

[0198] 当与其中具有2%泊洛沙姆的DMEM一起使用并将氧气用作气体源时,实现的氧气浓度305为大致66mg/l。

[0199] 当与其中具有2%泊洛沙姆的DMEM一起使用并将氮气用作气体源时,实现的氧气浓度306为大致1mg/l。

[0200] 当与其中具有3%泊洛沙姆的DMEM一起使用并将氧气用作气体源时,实现的氧气浓度307为大致59mg/l。

[0201] 当与其中具有3%泊洛沙姆的DMEM一起使用并将氮气用作气体源时,实现的氧气浓度308为大致2mg/l。

[0202] 当与其中具有4%泊洛沙姆的DMEM一起使用并将氧气用作气体源时,实现的氧气浓度309为大致58mg/l。当与其中具有4%泊洛沙姆的DMEM一起使用并将氮气用作气体源时,氧气浓度310被耗尽到小于1mg/l。

[0203] 因此,应当领会,使用该设备和/或系统将氮气溶解到液体中是对液体脱氧用于更青睐于含有低氧气浓度的液体的下游用途的有效方式。

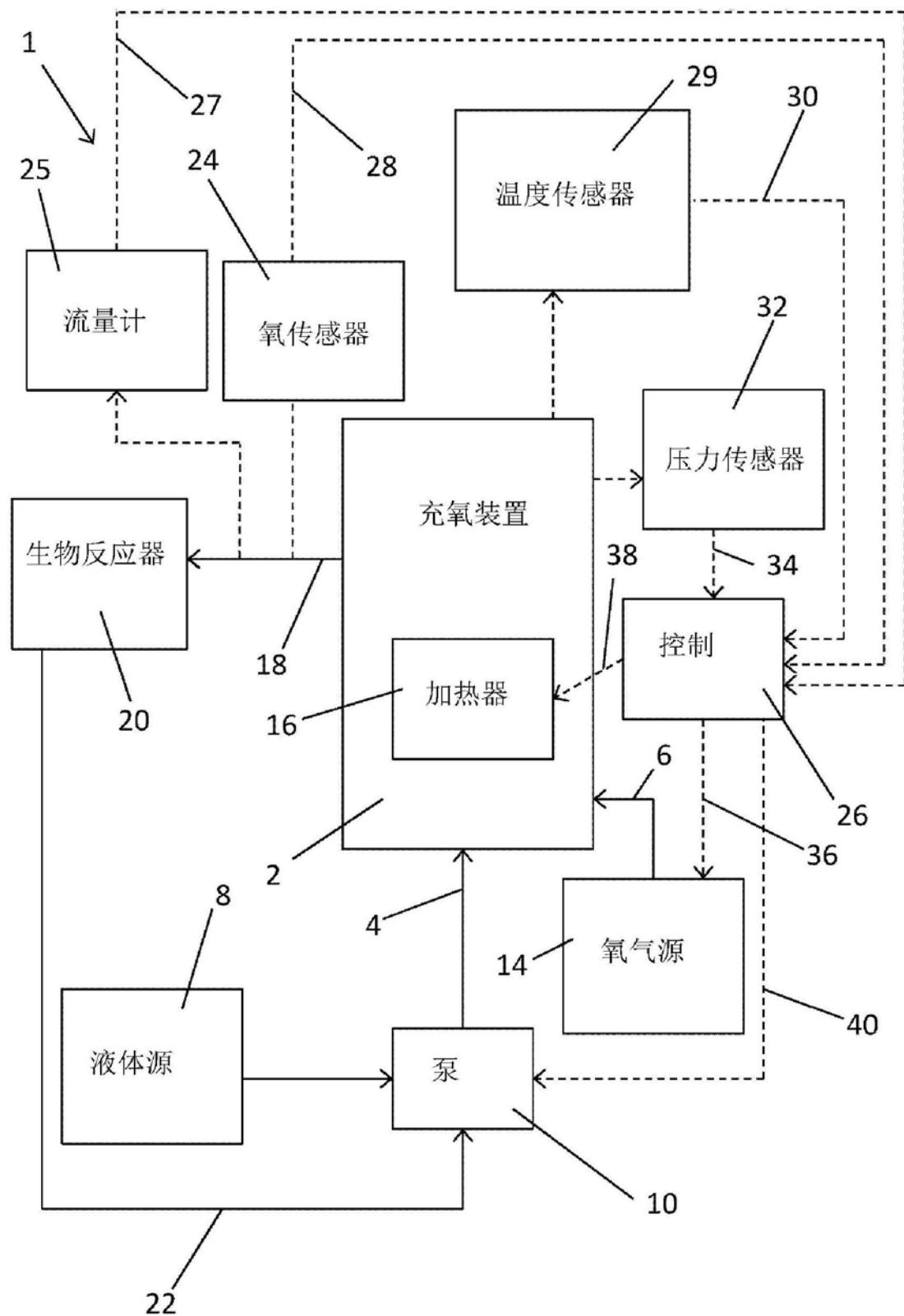


图1

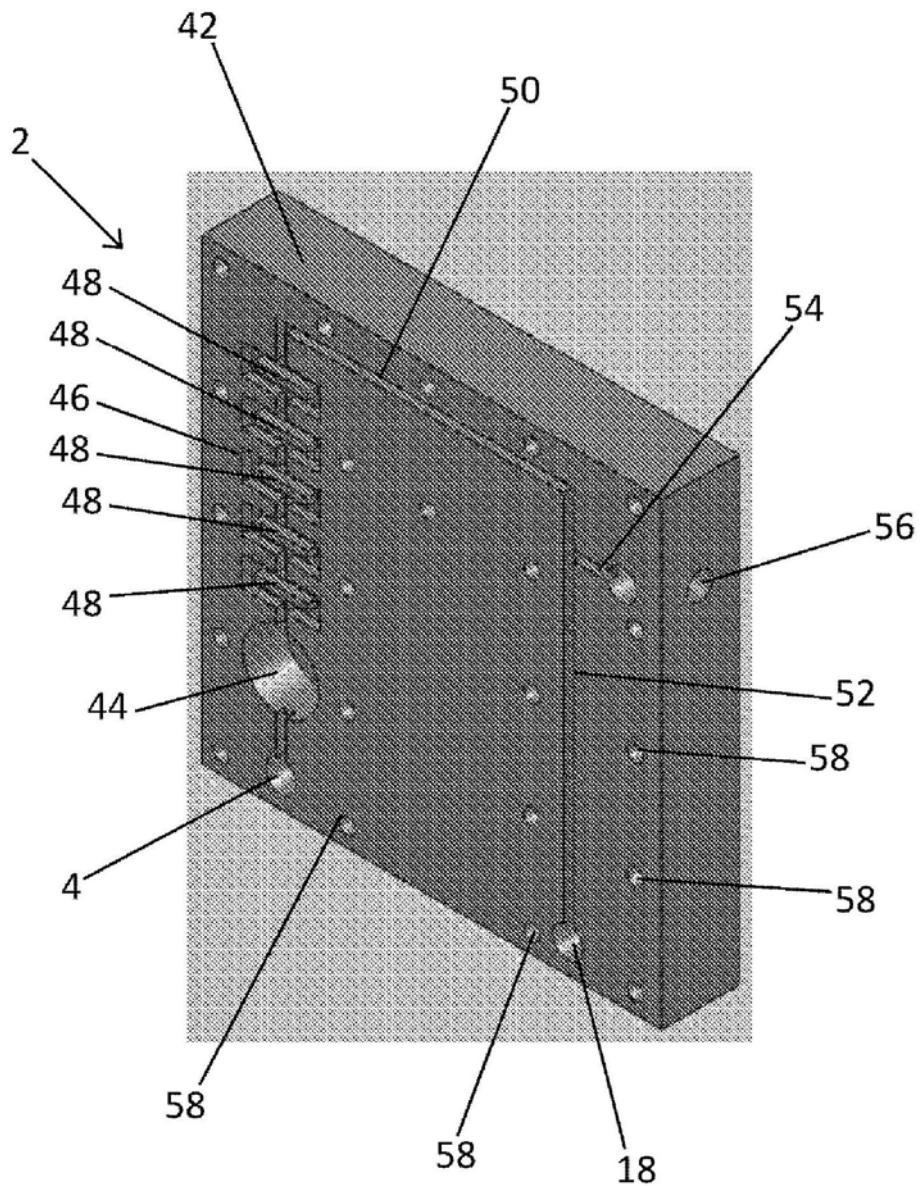


图2a

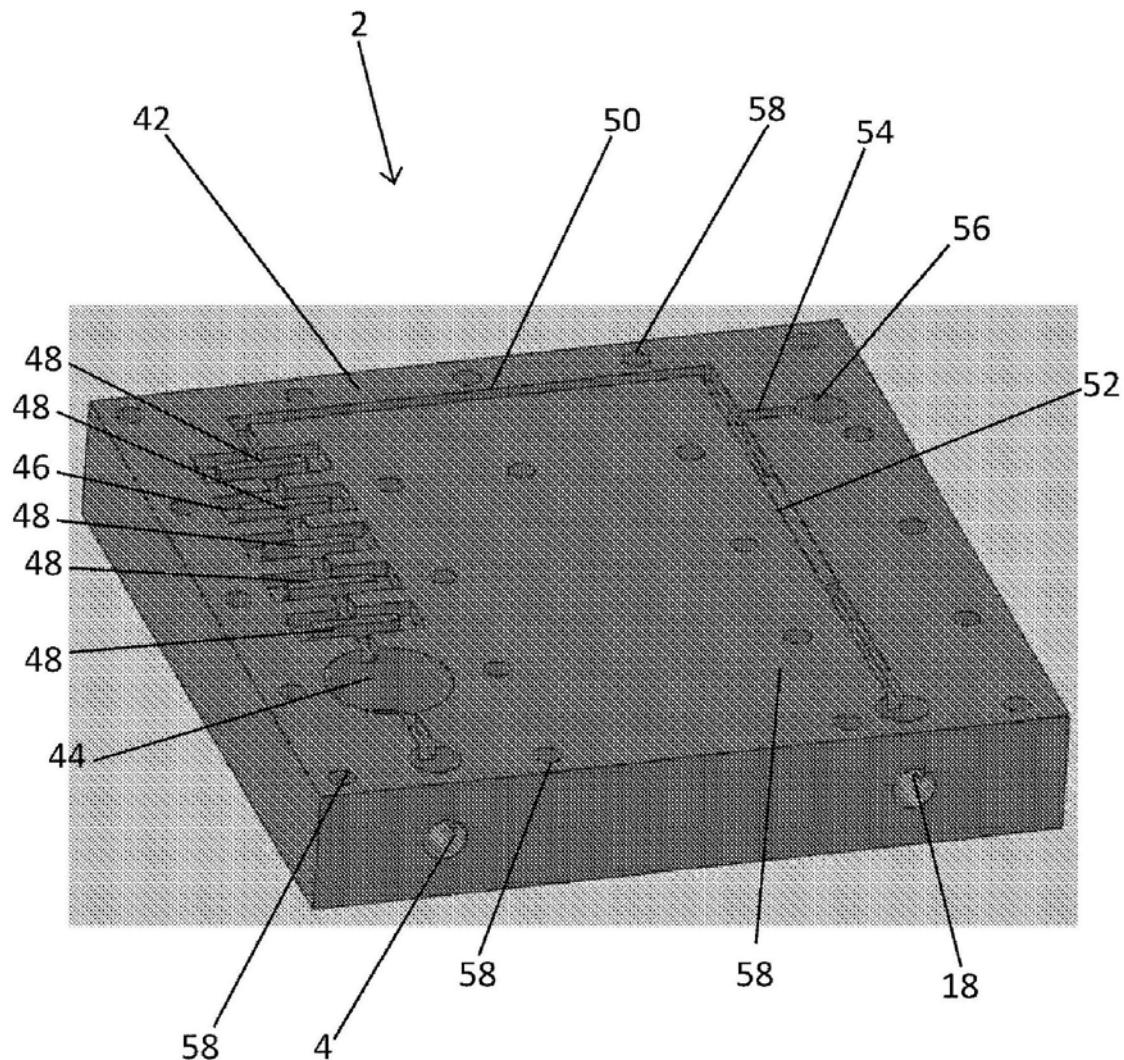


图2b

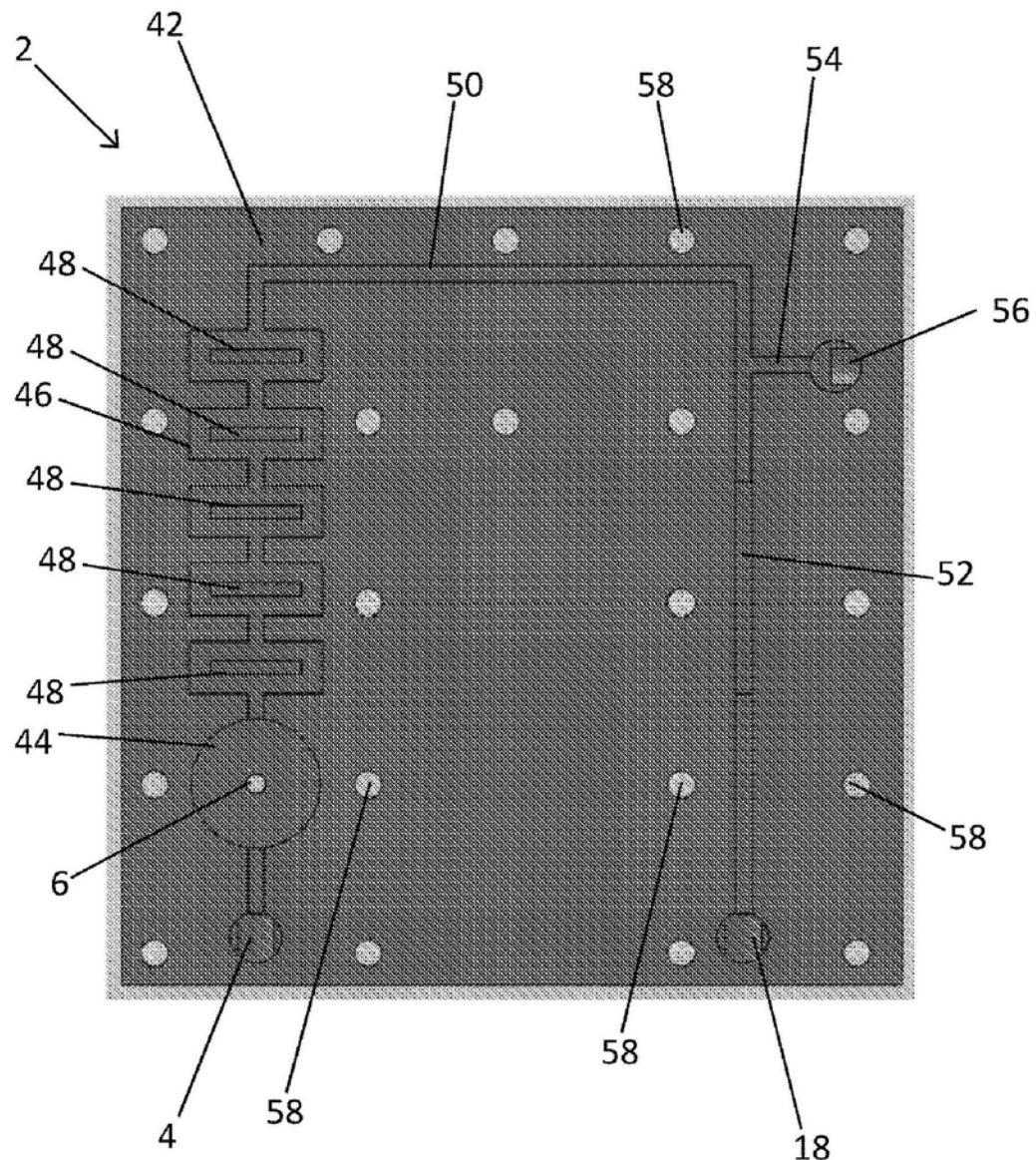


图2c

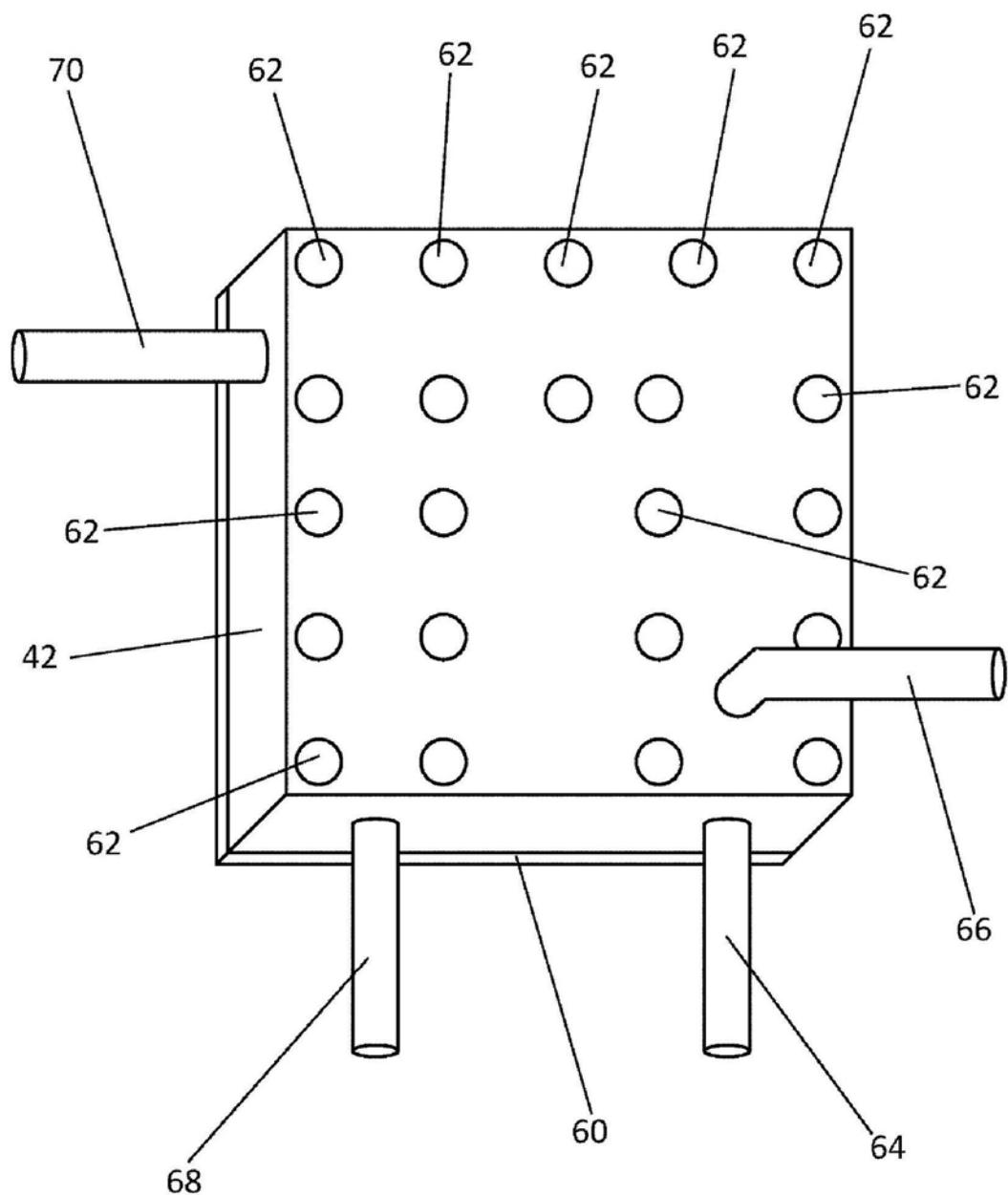


图3

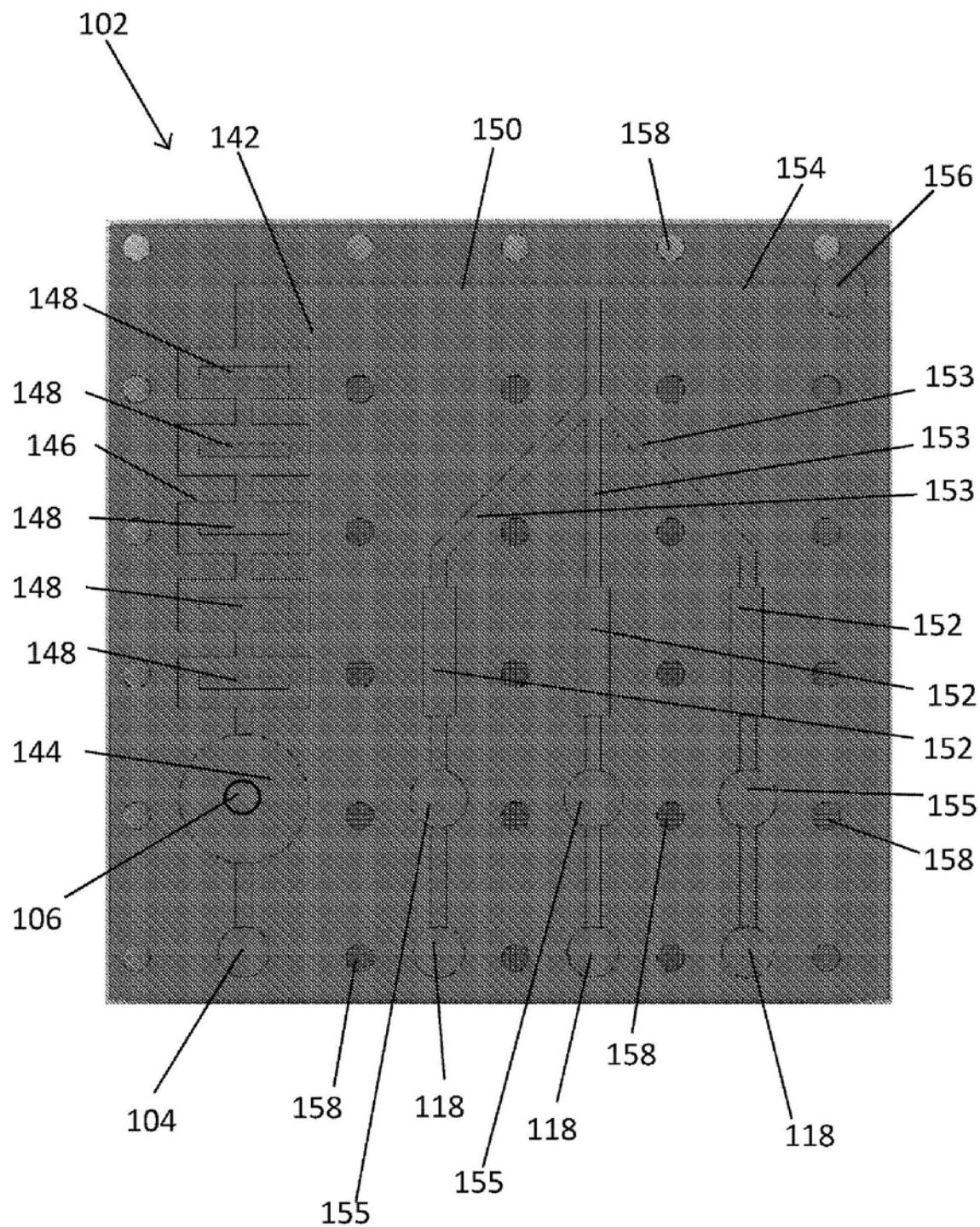


图4a

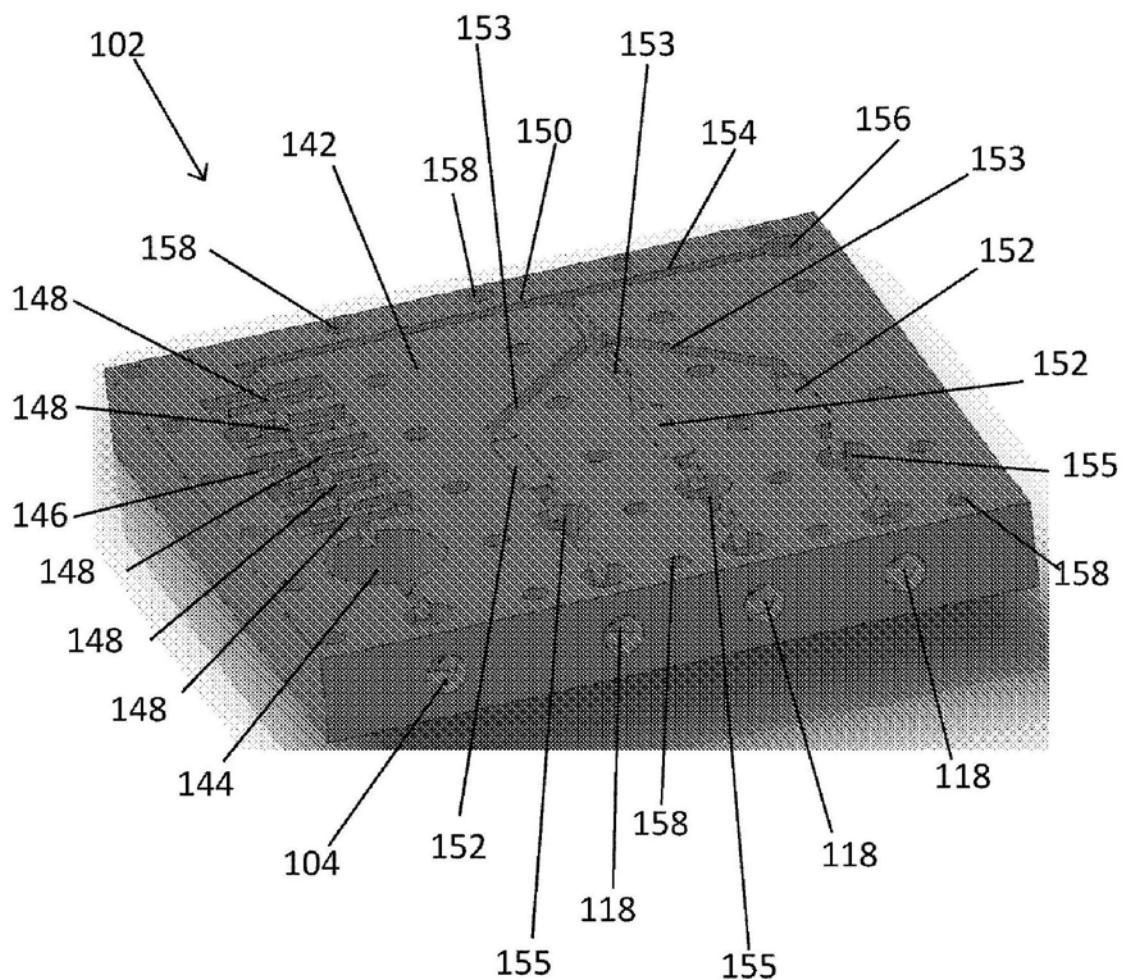


图4b

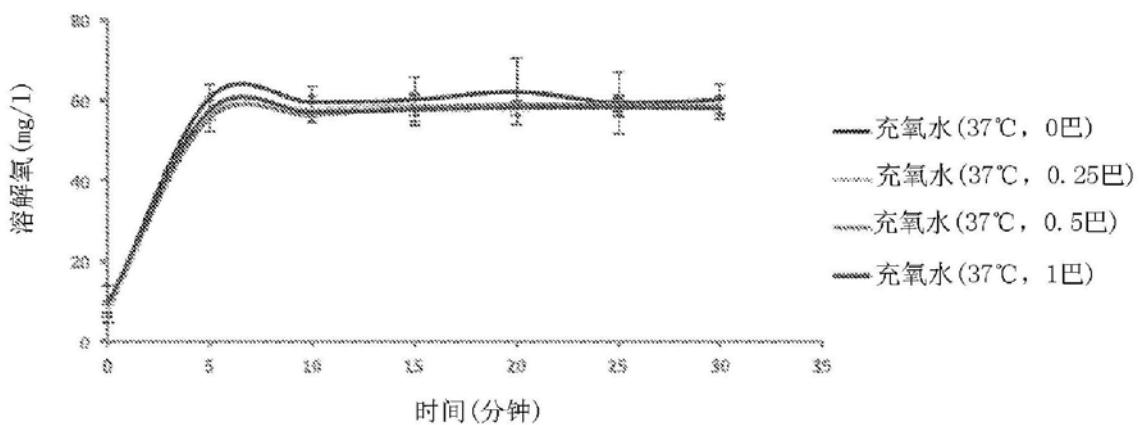


图5

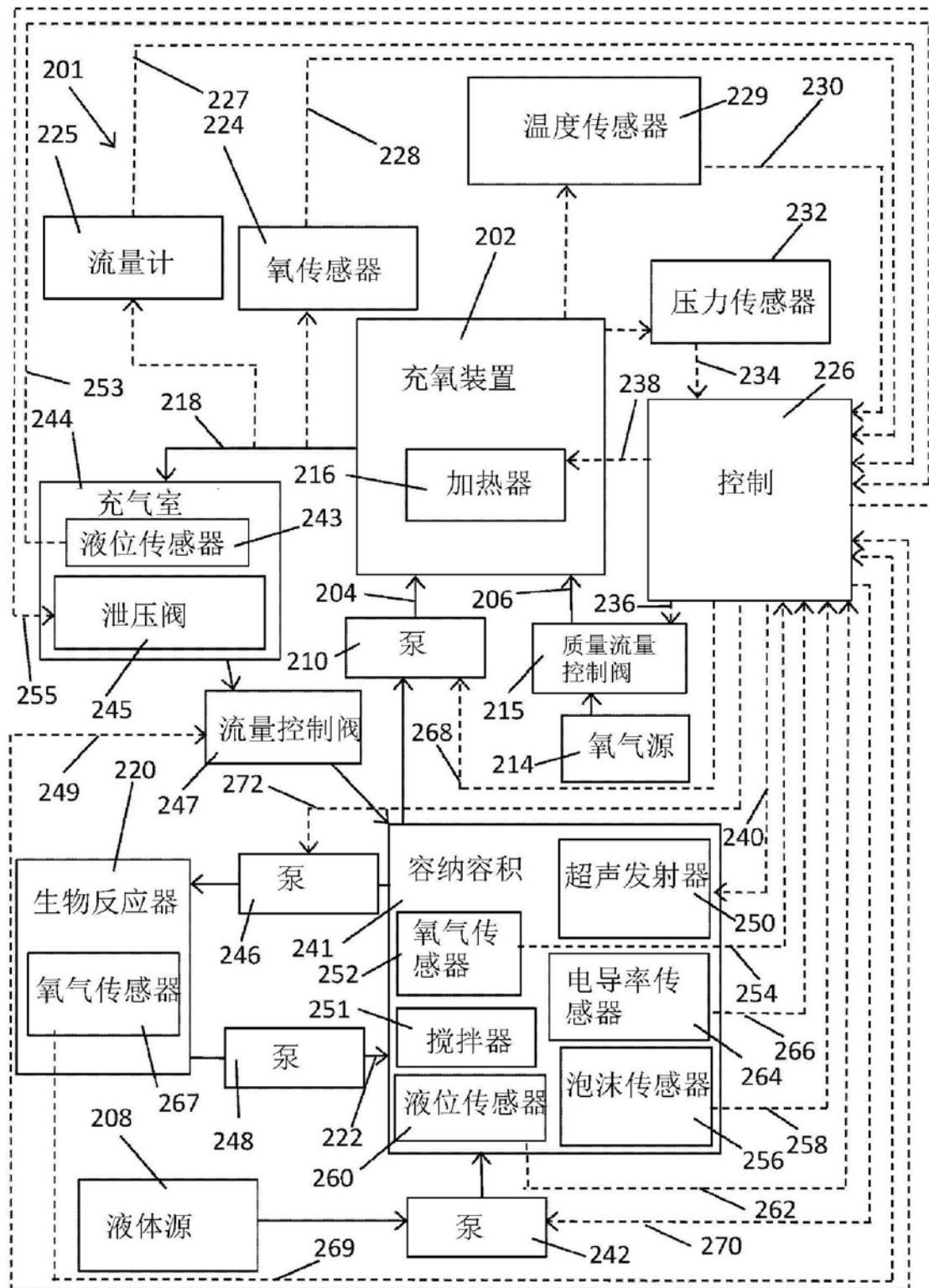


图6

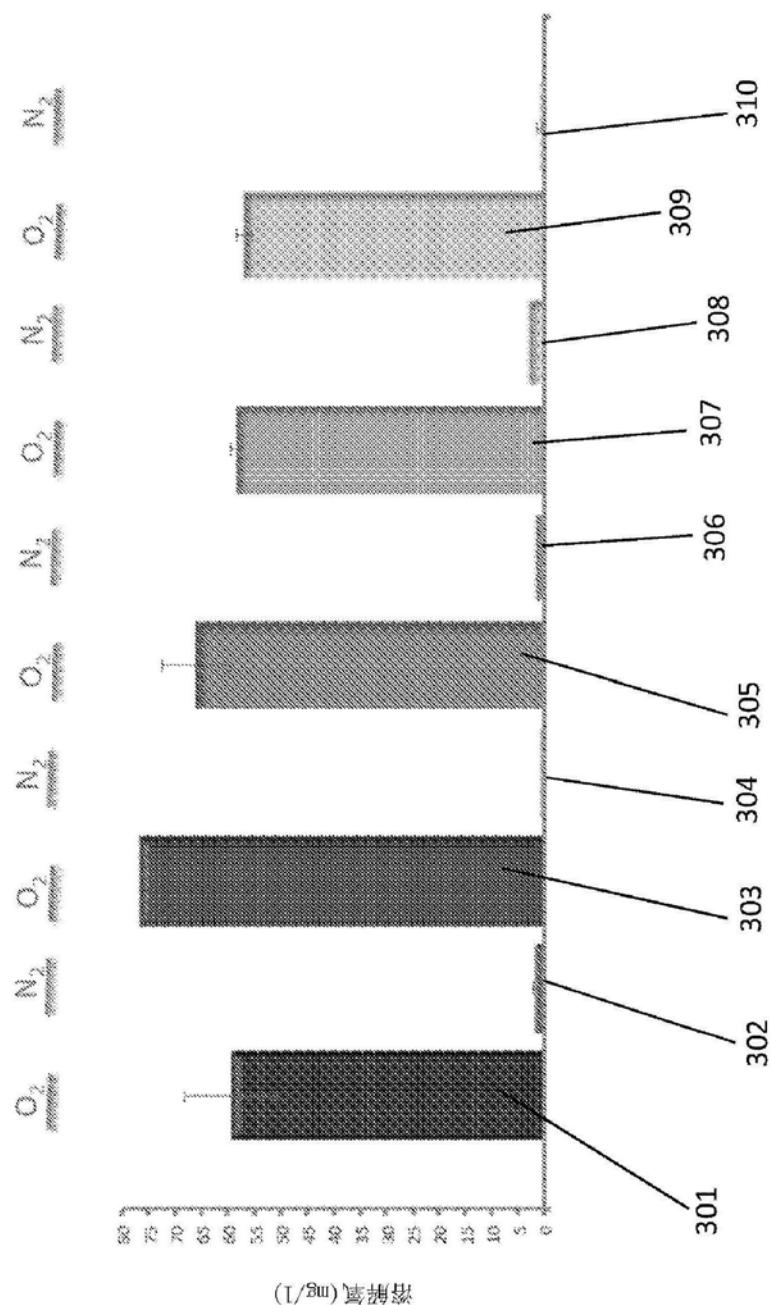


图7