

(10) **DE 10 2009 019 697 A1** 2010.11.18

(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2009 019 697.8**

(22) Anmeldetag: **05.05.2009**

(43) Offenlegungstag: **18.11.2010**

(51) Int Cl.⁸: **C12M 1/00** (2006.01)

C12M 1/24 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

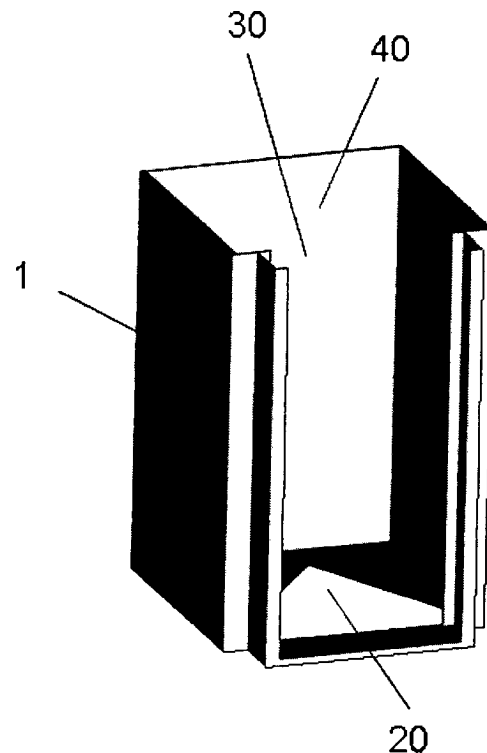
G01N 33/48 (2006.01)

(71) Anmelder:
**Bayer Technology Services GmbH, 51373
Leverkusen, DE**

(72) Erfinder:
**Kauling, Joerg, 51069 Köln, DE; Meuser,
Bernhard, 50829 Köln, DE; Braun, Arndt, 42859
Remscheid, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Container**



(57) Zusammenfassung: Gegenstand der Erfindung ist ein Container für einen verformbaren Einwegreaktor, eine Vorrichtung, umfassend den erfindungsgemäßen Container und einen verformbaren Einwegreaktor, eine Vorrichtung, umfassend den erfindungsgemäßen Container und eine Antriebseinheit, sowie die Verwendung einer Vorrichtung, umfassend einen Container, einen Einwegreaktor und eine Antriebseinheit, zur Kultivierung von Zellen und/oder Mikroorganismen.

Beschreibung

[0001] Gegenstand der Erfindung ist ein Container für einen verformbaren Einwegreaktor, eine Vorrichtung umfassend den erfindungsgemäßen Container und einen verformbaren Einwegreaktor, eine Vorrichtung umfassend den erfindungsgemäßen Container und eine Antriebseinheit, sowie die Verwendung einer Vorrichtung umfassend einen Container, einen Einwegreaktor und eine Antriebseinheit zur Kultivierung von Zellen und/oder Mikroorganismen.

[0002] Bei der stark regulierten pharmazeutischen Produktion entfällt ein großer zeitlicher, technischer und personeller Aufwand auf die Bereitstellung gereinigter und sterilisierter Bioreaktoren. Um Kreuzkontaminationen bei einem Produktwechsel in einer Multi-Purpose-Anlage oder zwischen zwei Produktchargen sicher zu vermeiden, wird außer der Reinigung eine sehr aufwändige Reinigungsvalidierung benötigt, welche bei einer Prozessadaption ggf. wiederholt werden muss.

[0003] Dies gilt sowohl für das Upstream-Processing USP, d. h. die Herstellung biologischer Produkte in Fermentern als auch für das Downstream-Processing DSP, d. h. die Aufreinigung der Fermentationsprodukte.

[0004] Im USP und DSP kommen dabei häufig Kessel als Rühr- und Reaktionssysteme zum Einsatz. Gerade bei der Fermentation ist eine keimfreie Umgebung für eine erfolgreiche Kultivierung essentiell. Zur Sterilisation von Batch- oder Fed-Batch-Fermentern kommt in der Regel die SIP-Technik zum Einsatz (SIP = sterilizable-in-place). Um bei kontinuierlicher Prozessführung eine ausreichende Langzeitsterilität zu gewährleisten wird auch die Autoklavier-Technik genutzt, die allerdings einen umständlichen Transport der Reaktoren zum Autoklaven erfordert und nur in vergleichsweise kleinen Reaktormaßstäben anwendbar ist. Die Gefahr der Kontamination während der Fermentation ist besonders kritisch bei der Probenahme und an bewegten Rührerwellen. Letztere sind in der Regel mit aufwändigen Dichtungssystemen (z. B.: Gleitringdichtungen) ausgestattet. Technologien, die ohne solche Durchdringungen der Fermentationshülle auskommen, werden wegen ihrer größeren Prozessrobustheit bevorzugt.

[0005] Der durch die Bereitstellungsprozeduren bedingte Nutzungsausfall der Reaktoren kann insbesondere bei kurzen Nutzungsperioden und häufigem Produktwechsel in der Größenordnung der Reaktorverfügbarkeit liegen. Betroffen sind im USP der biotechnologischen Produktion z. B. die Prozessschritte der Medienherstellung und Fermentation und im DSP das Solubilisieren, Einfrieren, Auftauen, pH-Adjustieren, Fällern, Kristallisieren, das Umpuffern und die Virusinaktivierung.

[0006] Um der Forderung an ein schnelles und flexibles Neubeschicken der Produktionsanlage unter Wahrung maximaler Sauberkeit und Sterilität gerecht zu werden, erfreuen sich auf dem Markt Konzepte für Einwegreaktoren eines ständig wachsenden Interesses.

[0007] In WO 2007/121958 A1 ist ein solcher Einwegreaktor für die Kultivierung von Zellen und Mikroorganismen beschrieben. Er besteht in einer bevorzugten Ausführungsform aus einem stabilen, vorzugsweise mehrlagigen Polymerwerkstoff. Der verformbare Einwegreaktor wird von einem Behälter aufgenommen, der ihn stützt. Dabei wird er bevorzugt von oben in den Behälter eingeführt. Der Behälter ist mit einer Antriebseinheit verbunden. Durch die Antriebseinheit wird der Behälter inklusive des Einwegreaktors in eine oszillatorisch rotierende Bewegung um eine ortsfeste, vorzugsweise vertikale Achse des Behälters versetzt. Durch eine eckige Ausführungsform des Einwegreaktors und/oder Einbauten im Einwegreaktor kann bei der oszillatorisch rotierenden Bewegung ein hoher Leistungseintrag in den Reaktorinhalt erreicht werden, so dass der Einwegreaktor als oberflächenbegaster Fermenter zur Kultivierung von Zellen und Mikroorganismen eingesetzt werden kann.

[0008] Der in WO 2007/121958 A1 beschriebene Einwegreaktor weist bevorzugt einen nach außen gewölbten pyramidalen Boden mit zentralem Ablauf auf. Dadurch wird erreicht, dass nach Öffnung eines Ventils im Ablauf eine vollständige Entnahme des Reaktorinhalts über eine Schlauchleitung möglich ist.

[0009] Nachteilig an dem in WO 2007/121958 A1 beschriebenen System ist, dass bei zunehmender Größe des Einwegreaktors Probleme auftreten, die bei einem Reaktorvolumen von 10 L bis 100 L eine untergeordnete Rolle spielen. So wird es mit zunehmender Größe des Einwegreaktors zunehmend schwieriger, diesen von oben in einen Behälter einzuführen. Weiterhin wird es zunehmend schwieriger, eine Schlauchleitung von außen an dem zentralen Ablauf des pyramidal nach außen gewölbten Bodens des Einwegreaktors anzubringen. Darüber hinaus stellt eine nach unten geführte Schlauchleitung ein Sicherheitsrisiko dar: bei einer undichten Verbindung oder einem Platzen der Schlauchleitung läuft der gesamte Reaktorinhalt ungehindert aus.

[0010] Es stellt sich ausgehend vom Stand der Technik die Aufgabe, ein System zur Durchführung von Prozessen mit hohen Anforderungen an Reinheit und Sterilität bereitzustellen, das den zeitlichen, technischen und personellen Aufwand auf die Bereitstellung gereinigter und sterilisierter Komponenten reduziert. Das System soll insbesondere auch für Prozessvolumina von 100 L bis 200 L und größer verwendbar sein. Es soll den hohen Anforderungen der

pharmazeutischen Industrie gerecht werden, einfach und intuitiv zu handhaben und kostengünstig sein. Es soll Sicherheitsrisiken durch das Austreten von Stoffen aus dem Prozessraum auf ein Minimum reduzieren. Es soll eine ausreichende Durchmischung des Prozessinhalts ermöglichen. Es soll für die Kultivierung von Mikroorganismen und Zellkulturen geeignet sein und hierbei für eine ausreichende Ver- und Entsorgung des Kulturmediums mit insbesondere gasförmigen Stoffen sorgen.

[0011] Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch einen Container zur Aufnahme eines verformbaren Einwegreaktors nach Anspruch 1 gelöst.

[0012] Der erfindungsgemäße Container umfasst mindestens

- einen Innenraum zur Aufnahme eines verformbaren Einwegreaktors,
- eine Öffnung zur frontalen Einführung eines verformbaren Einwegreaktors in den Container, wobei die Öffnung schließbar und im geschlossenen Zustand flüssigkeitsdicht ausgeführt ist,
- einen nach innen in den Innenraum des Containers gewölbten Boden,
- einen Seitenkanal, über den Schläuche und Kanäle an den Einwegreaktor herangeführt werden können.

[0013] Unter Container wird ein Behälter verstanden, der einen Innenraum einschließt und im geschlossenen Zustand den Innenraum durch Wände von der Außenwelt abgrenzt. Der erfindungsgemäße Container ist bevorzugt flüssigkeitsdicht ausgeführt, d. h. er kann gegenüber der Außenwelt so abgedichtet werden kann, dass keine Flüssigkeit ungewollt aus dem Inneren des Containers in die Außenwelt gelangt.

[0014] Der Container kann zylinderförmig, z. B. in Form einer Säule, oder als Quader ausgeführt sein. Der Container ist bevorzugt quaderförmig ausgeführt. Breite und Tiefe des Containers sind bezogen auf den Innenraum ohne Seitenkanal besonders bevorzugt gleich groß oder weichen maximal um 200% voneinander ab. Das Verhältnis von Höhe zur maximalen Breite beträgt 0,2 bis 3, bevorzugt 0,5 bis 2 und besonders bevorzugt 0,7 bis 1,5. Die zum Teil vergleichsweise kleinen Verhältnisse von Höhe zu Breite erlauben die Unterbringung großer Volumina in niedrigen Räumen, z. B. in Laboratorien, und verbessern den Stofftransport bei Oberflächenbegasung infolge der vergleichsweise hohen spezifischen Oberfläche der Flüssigkeit pro Reaktorvolumen.

[0015] In den Innenraum des Containers kann ein verformbarer Einwegreaktor eingebracht werden. Der verformbare Einwegreaktor stützt sich an den Innenwänden des Containers ab. Die Deckelplatte des Containers kann je nach Anforderungen an den

Druck im Kopfraum des Einwegreaktors so ausgeführt sein, dass Kräfte vom Reaktor auf den Container übertragen werden können. In diesem Fall ist für einen weitestgehenden Kraftschluss zwischen Reaktor und Container Sorge zu tragen.

[0016] Der erfindungsgemäße Container verfügt weiterhin über einen nach innen in den Innenraum des Containers gewölbten Boden. Der Boden kann beispielsweise kegelförmig, kugelsegmentartig, glockenförmig, parabolisch oder polyederförmig ausgeführt sein. Bevorzugt ist der Boden pyramidal ausgeführt.

[0017] Die Höhe h der Wölbung liegt im Bereich des 0,01-fachen bis 1-fachen des kreisäquivalenten Durchmessers d des Bodenquerschnitts. Ist der Bodenquerschnitt beispielsweise quadratisch mit einer Seitenlänge a , wie dies bei einem pyramidal gewölbten Boden der Fall sein kann, so beträgt die Querschnittsfläche $A = a^2$. Der kreisäquivalente Durchmesser d beträgt dann nach Formel 1:

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

[0018] Bevorzugt liegt die Höhe h der Wölbung zum kreisäquivalenten Durchmesser d im Bereich von 3% bis 100%, besonders bevorzugt im Bereich von 5% bis 30% und ganz besonders bevorzugt im Bereich von 10% bis 20%.

[0019] Da ein in den Container eingebrachter Einwegreaktor verformbar ausgeführt ist, nimmt er zumindest im Bodenbereich die Form des Containers an, d. h. der Innenraum des Einwegreaktors ist ebenfalls durch einen nach innen gewölbten Boden gekennzeichnet.

[0020] Die Innenwölbung hat den Vorteil, dass die Stabilität des Containers erhöht wird. Dadurch können die Containerwandstärken reduziert und eine Gewichts- und damit Kosteneinsparung erreicht werden. Weitere Vorteile des nach innen gewölbten Bodens ergeben sich insbesondere bei der Verwendung des erfindungsgemäßen Containers als bewegter Fermentercontainer zur Kultivierung von Zellen und/oder Mikroorganismen. Auf diese Vorteile wird weiter unten näher eingegangen.

[0021] Um durch Längenänderung verursachte Spannungen in den Ecken eines verformbaren Einwegreaktors zu verhindern, sind die Ecken des Containers im Bodenbereich mit entsprechend breiten Anphasungen mit einem Winkel von vorzugsweise 45° versehen. Der Container ist so dimensioniert, dass möglichst keine unzulässigen Spannungen auf die Wände des Einwegreaktors ausgeübt werden.

[0022] Der Container verfügt über mindestens eine

an einer Seite des Containers angebrachte Öffnung, über die ein verformbarer Einwegreaktor frontal in den Container eingebracht werden kann. Im Unterschied zu dem in WO 2007/121958 A1 beschriebenen System wird der Einwegreaktor nicht von oben sondern frontal in den Container einbracht. Bei Reaktoren mit Volumina von 100 L bis 200 L und größer erreicht der Container eine solche Höhe, dass ein Einbringen des Reaktors von oben zum einen eine entsprechende Raumhöhe und zum anderen Hilfsmittel zum Erreichen einer oberen Containeröffnung (Leiter, Kran) erfordert. Eine frontal gerichtete Öffnung ist aufgrund der einfacheren Handhabung vorteilhaft.

[0023] Die Öffnung ist schließbar ausgeführt, d. h. es ist eine Tür oder dergleichen vorhanden, um den Container flüssigkeitsdicht schließen zu können.

[0024] Der erfindungsgemäße Container verfügt weiterhin über einen Seitenkanal, über den Schläuche und andere Verbindungen wie beispielsweise Sensoren bzw. Sensorleitungen an den Einwegreaktor herangeführt werden können. Der Kanal ist nach außen abgedichtet, so dass im Falle einer Leckage keine Medien, insbesondere keine biologischen Medien mit gentechnisch veränderten Organismen, aus dem Container entweichen können.

[0025] In einer bevorzugten Ausführungsform wird der Kanal durch zwei beabstandete, vorzugsweise transparente Wände gebildet, die bis in den Bodenbereich des Einwegreaktors verlaufen. Die innere zum Einwegreaktor gerichtete Wand dient der Stützung des Einwegreaktors. Die äußere Wand dient der Abdichtung des Containers nach außen. Beide Wände lassen sich zur frontalen Einführung des Einwegreaktors in den Container entfernen. Die Schlauchleitungen und anderen Verbindungen werden durch den Kanal nach oben und oberhalb des Einwegreaktors zur Drehachse des Containers geführt und über die Vertikalachse aus der Anlage herausgeführt. Ein vollständiges Auslaufen des Einwegreaktors infolge einer Leckage in einer Verbindung wird somit sicher vermieden. Eine zusätzliche Absicherung der Leitungen gegen die Umgebung ist somit nicht erforderlich.

[0026] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform befindet sich vorzugsweise im Bodenbereich der inneren Wand des Seitenkanals eine Anschlussplatte, die im Bereich der Anschlussleitungen eine Halterung des Einwegreaktors und ein Hindurchführen der Anschlussleitungen in den Seitenkanal ermöglicht.

[0027] In einer bevorzugten Ausführungsform besitzt diese Anschlussplatte Durchführungen für das Hindurchtreten der Anschlussleitungen. Sie wird bei der Montage mit dem Einwegreaktor verbunden. In dieser Ausführungsform ist die Anschlussplatte vor-

zugsweise ebenfalls ein Einwegelement.

[0028] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die Anschlussplatte seitlich geöffnet und wird zur Fixierung des Einwegreaktors im Container seitlich über die Anschlüsse des Einwegreaktors geschoben. In diesem Fall kann die Anschlussplatte wiederverwendet werden und ist Teil des Containers.

[0029] Der erfindungsgemäße Container verfügt vorzugsweise über Mittel zur Temperierung des Containers und des in dem Container befindlichen Einwegreaktors. Vorzugsweise sind Heiz- und/oder Kühlelemente in oder an Wände des Containers ein-/angebracht, die eine Temperierung ermöglichen.

[0030] Der erfindungsgemäße Container ist drehbar um eine vertikale Achse gelagert und mit einer Antriebseinheit verbunden. Eine Vorrichtung mindestens umfassend einen erfindungsgemäßen Container und eine Antriebseinheit sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0031] Durch die Antriebseinheit kann der Container um die ortsfeste, vertikale Achse oszillatorisch rotierend in Bewegung versetzt werden, so dass eine direkte Koppelung der Antriebseinheit mit dem Einwegreaktor selbst nicht erforderlich ist. Dadurch können die meisten Bauelemente wiederverwendet werden, so dass lediglich der ggf speziell ausgeformte Einwegreaktor entsorgt werden muss, der prinzipiell keine zusätzlichen Mischelemente benötigt, um eine scherarme Mischung zu erreichen. Durch die Zwangskopplung kann auch die Freisetzung von elektromagnetischen Strahlen, die z. B. Störungen von Sensoren verursachen können, drastisch reduziert werden.

[0032] Vorzugsweise wird für die Realisierung der oszillatorischen Reaktorbewegung ein Pendelgetriebe verwendet, dass über ein geeignetes Kopplungsmittel (z. B. über einen Zahnriemen) mit dem Container verbunden ist. Vorzugsweise erfolgt die Kopplung von Pendelgetriebe und Container unterhalb des Containerbodens. Eine solche Anordnung besitzt die Vorteile sehr geräuscharm zu sein und einen niedrigen Containerschwerpunkt zu ermöglichen. Letzteres ist insbesondere bei großen Apparatevolumina und begrenzter Gebäudehöhe (z. B. bei Aufstellung in Laboratorien) relevant.

[0033] Der Container kann beispielsweise von oben mit Hilfe eines Krans in eine Halterung oder ein Axiallager eingesetzt werden, so dass für verschiedene Container-Typen dieselbe Antriebseinheit und/oder dieselbe Messtechnik verwendet werden kann.

[0034] Vorzugsweise ist der Einwegreaktor derart mit der Antriebseinheit zwangsgekoppelt, dass das Beschleunigen und Abbremsen der Reaktorrotation mit einer im Wesentlichen konstanten Winkelbe-

schleunigung bzw. -verzögerung erfolgt. Dadurch werden in jeder Phase der oszillatorisch rotierenden Reaktorbewegung momentane Spitzenwerte der hydrodynamischen Scherkräfte auf suspendierte Partikel (z. B. tierische Zellen) vergleichsweise geringer gehalten als bei anderen Bewegungsformen des Reaktors. Weiche Übergänge zwischen Beschleunigen und Abbremsen bis zum Extremfall eines sinusförmigen Beschleunigungs- und Verzögerungsverlaufes sind dabei durchaus erwünscht, um die Betriebsdauer der Antriebselemente zu erhöhen. Durch die permanente Wirkung einer Beschleunigung oder Verzögerung ändert sich die Drehgeschwindigkeit des Reaktors in jeder Bewegungsphase der rotatorischen Oszillation mit der Zeit. Zwischengeschaltete Steuermodule sind bei dieser einfachen Reaktorbewegung nicht erforderlich.

[0035] Überraschend wurde gefunden, dass ein nach Innen gewölbter Boden, insbesondere wenn er polyederförmig (z. B. pyramidal) ausgeführt ist und damit über in das Reaktorinnere gerichtete Kanten verfügt, die Mischwirkung des oszillatorisch rotierenden Reaktors gegenüber einem flach ausgeführten Boden erheblich verbessert. Insbesondere bewirkt eine Bodenform mit nach innen gerichteten Kanten eine Re-Suspendierung von Partikeln, die im Reaktorinnern zu Boden sinken. Durch die oszillatorische Bewegung entstehen an den Kanten Wirbel, die Partikel wieder zurück in den oberen Bereich des Reaktors fördern.

[0036] Durch den nach innen gewölbten Boden und die bevorzugt quaderförmige Ausführungsform des Containers können in Kombination mit der oszillatorisch rotierenden Bewegung Verteilungsprozesse und/oder Mischreaktionen auf einfache Weise und mit gleicher Intensität wie in einem konventionellen Rührbehälter durchgeführt werden. Auf eine Wellendurchführung kann bei dem erfindungsgemäßen Konzept hingegen völlig verzichtet werden.

[0037] Die Innenwölbung verhindert damit einerseits die Sedimentation von Partikeln im bewegten Zustand durch einen zusätzlichen Leistungseintrag im Bodenbereich. Andererseits reduziert sie das Restvolumen bei einer Entnahme des Einwegreaktorinhalts über seitliche Anschlüsse oberhalb der Bodenkante des Einwegreaktors. Auf diese Weise lassen sich in den Boden hineinreichende Drainage-Anschlüsse vermeiden.

[0038] Durch das Konzept der nach innen gewölbten Mantelflächen lässt sich, wie bereits oben angesprochen, zudem deren Stabilität erheblich vergrößern. Dadurch können die Wandstärken der Mantelflächen und somit deren Tragkräfte und letztlich die Antriebsleistung für den Container erheblich reduziert werden.

[0039] Die erfindungsgemäße Vorrichtung mindestens umfassend einen Container und eine Antriebseinheit weist in einer bevorzugten Ausführungsform ein Gestell auf, das den im Betrieb oszillatorisch rotierenden Container umgibt. In einer bevorzugten Ausführungsform weist das Gestell eine Tür auf, die bei Betrieb des Containers unter Verwendung eines kodierten, fälschungssicheren Schlüsselsystems verriegelt ist. Dieses wird bevorzugt unter Wahrung maximaler Sicherheitsanforderungen an den Arbeitsschutz ohne Stromzufuhr und damit ohne kostenaufwändige elektronische Sensorüberwachung in Gestell und Steuerung eingesetzt. Die Gestellmontage wird dadurch erheblich vereinfacht. Das Gestell weist eine Tür auf, die dem Bedienungspersonal nur bei gesichertem Betriebsstillstand den Zutritt zu Container und Reaktor gewährt. Die Tür und Antriebseinheit sind durch das Schließsystem derart abgesichert, dass eine Inbetriebnahme des Containers nur bei geschlossener Tür möglich ist. Bevorzugt wird dazu ein stromloses Sicherungssystem, dem Fachmann auch als Fortis-System bekannt, verwendet. Ein einziger verfügbarer, dedizierter Anlagenschlüssel dient dem Verschließen der Tür und der Steuerung der Antriebseinheit. Nur bei geschlossener Tür kann die Antriebseinheit gestartet werden. Beim Entfernen des Schlüssels aus der Steuereinheit der Antriebseinheit wird die Antriebseinheit abgeschaltet. Der Vorteil dieser kodierten Einschlüsselverriegelung liegt in einer mechanischen Eigensicherheit ohne elektronische Überwachung. Eine Kabelverlegung durch die Hohlröhre des Gestells ist nicht notwendig. Dadurch ergeben sich Vorteile bei Reinigung, Abdichtung, Montage und Kosten.

[0040] Der Container eignet sich zur Aufnahme einer Vielzahl an erdenklichen verformbaren Einwegreaktoren. Dabei wird unter einem verformbaren Reaktor ein hohler Körper verstanden, dessen Wände flexibel, d. h. biegsam sind, und dessen Form sich zumindest im ungefüllten Zustand des Reaktors durch eine äußere Kraft verändern lässt. Verformbare Einwegreaktoren sind beispielhaft in WO 2007/121958 A1 beschrieben. Sie bestehen vorzugsweise aus einem stabilen, mehrlagigen Polymerwerkstoff.

[0041] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist damit auch die Verwendung des erfindungsgemäßen Containers zur Aufnahme eines verformbaren Einwegreaktors. Daneben ist auch eine Vorrichtung mindestens umfassend einen Container und einen verformbaren Einwegreaktor Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Der verformbare Einwegreaktor ist in den Container eingebracht. Über Schlauchleitungen, die bevorzugt über eine Anschlussplatte mit dem Einwegreaktor verbunden sind, kann der Reaktor mit Medien versorgt werden. Bevorzugt weist die erfindungsgemäße Vorrichtung weiterhin eine Antriebseinheit auf, die den Container inklusive Einwegreaktor in eine bevorzugt oszillatorisch rotierende Bewe-

gung versetzt.

[0042] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Kultivierung von Zellen und/oder Mikroorganismen.

[0043] Hierzu wird ein verformbarer Einwegreaktor zunächst in den Container eingebracht. Vorzugsweise wird der verformbare Einwegreaktor mittels eines Gases expandiert und im halb gefüllten Zustand durch die Öffnung in den Reaktor eingeführt. Nachdem der verformbare Einwegreaktor positioniert und durch die Öffnung arretiert wurde, erfolgt die Füllung mit Medium unter Verdrängung des Gases.

[0044] Über die Anschlussplatte wird der Einwegreaktor mit Schlauchleitungen für z. B. Nährmittelversorgung, ggf. eine Gaszufuhr für die Blasenbegasung, die Drainage und weiteren Verbindungen z. B. für Temperatursensor, pH-Sensor und dergleichen verbunden. Die Gasabfuhr aus dem Kopfraum sowie die Gaszufuhr für die Oberflächenbegasung erfolgen bevorzugt am Kopf des Einwegreaktors.

[0045] Im Einwegreaktor liegt ein Verhältnis von Flüssigkeitsspiegel zur Reaktorbreite von bevorzugt 0,2 bis 2 und besonders bevorzugt 0,5 bis 1 vor. Außerdem wird der Reaktor unter Wahrung seiner bevorzugten hydrodynamischen und prozesstechnischen Eigenschaften mit ausreichendem Kopfraum zwischen Reaktorkopf und Flüssigkeitsspiegel von mindestens 5% bis 50% Flüssigkeitshöhe bevorzugt mindestens 25% Flüssigkeitshöhe betrieben.

[0046] Die mit dem Container verbundene Antriebseinheit sorgt durch eine oszillatorisch rotierende Bewegung für eine gute Durchmischung des Reaktorinhalts.

[0047] Es hat sich überraschend herausgestellt, dass eine vergleichsweise kleine Winkelamplitude für die oszillatorisch rotierende Bewegung des Reaktors ausreicht, um eine gute Durchmischung und/oder eine hinreichende Intensivierung von Transportprozessen zu erreichen. Insbesondere ist es kaum erforderlich 3600°-Umdrehungen (das entspricht 10 Umdrehungen) des Reaktors zu realisieren, so dass konstruktiv aufwändige Lösungen für die Anbindung des oszillatorisch rotierenden Reaktors an die ruhende Umgebung (z. B. zur Zu- und Abfuhr von Medien und Gasen, von elektrischer Energie und von elektrischen Signalen) nicht erforderlich sind.

[0048] Bei der erfindungsgemäßen Verwendung wird der Container inklusive des Einwegreaktors mit einer Winkelamplitude α im Bereich von $2^\circ \leq |\alpha| \leq 3600^\circ$, bevorzugt $20^\circ \leq |\alpha| \leq 180^\circ$, besonders bevorzugt $45^\circ \leq |\alpha| \leq 90^\circ$ rotatorisch oszillierend bewegt, wobei Abweichungen von $\pm 5^\circ$ vorhanden sein kön-

nen. Insbesondere gilt $|\alpha| = 60^\circ$ als ganz besonders bevorzugt bei der Verwendung von besonders scherarmen oberflächenbegasten Bioreaktoren. In Summe überstreicht damit die oszillierende Bewegung einen Winkel von $2 |\alpha|$.

[0049] Versuche haben gezeigt, dass sich bei Erhöhung des Leistungseintrags Bewegungszustände in dem Reaktor einstellen können, bei denen Gasblasen in das Reaktormedium eingetragen werden. Für Zellen und/oder Mikroorganismen, die durch eine Blasenbegasung nicht geschädigt werden, kann auf diese Weise eine sehr einfache Gasversorgung realisiert werden.

[0050] Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass eine unerwünschte Schaumentwicklung zunächst wie erwartet mit zunehmender Reaktorbewegung ansteigt, um dann aber nach Durchschreiten einer maximalen Schaumhöhe wieder auf gut beherrschbare Schaumhöhen von wenigen Zentimetern abzufallen. Die Ursache für dieses sehr erstaunliche Phänomen dieser Schaumzerstörung besteht darin, dass bei diesen Bewegungszuständen der Flüssigkeit nicht nur das im Kopfraum befindliche Gas, sondern auch der Schaum selbst von der Oberfläche eingesogen wird. Der Schaum wird durch das Wiedereinsaugen unter die Flüssigkeitsoberfläche ohne Aufbringung von Scherkräften schonend, d. h. unter strikter Vermeidung des Gasblasenzerplatzens, wieder aufgelöst. Insbesondere kann sich eine Wellenströmung einstellen, durch die ein Teil des an der Oberfläche befindlichen Reaktorinhalts in das Innere des Reaktorinhalts gefördert wird. In diesem bevorzugten Reaktortyp kann somit eine Schaumbildung weitgehend unterdrückt werden und es kann gleichzeitig eine besonders schonende und effektive Oberflächenbegasung realisiert werden. Die Anwendung des oszillierenden Schaumzerstörers ist jedoch keineswegs auf oberflächenbegaste Reaktoren begrenzt, sondern lässt sich allgemein in blasenbegasten Reaktoren vorteilhaft zum Einsatz bringen.

[0051] Mit zunehmendem Reaktorvolumen wird es zunehmend schwieriger, über eine Oberflächenbegasung eine ausreichende Ver- und Entsorgung von Zellen und/oder Mikroorganismen mit/von gasförmigen Stoffen zu erreichen. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform erfolgt daher eine Begasung des Einwegreaktors über einen oder mehrere seitlich im Bodenbereich angebrachte Gasverteiler. Erfolgt der Einfachheit halber eine punktförmige Gaszufuhr über einen einzigen Gasverteiler, so steigen Gasblasen infolge der rotatorisch oszillierenden Bewegung des Reaktors und der der äußeren Bewegung des Reaktors nachhinkenden Bewegung des Reaktormediums in Form von zickzackförmigen Linien auf. Durch die rotatorisch oszillierende Bewegung wird also auch bei einer punktförmigen Einleitung eine Verteilung der Gasblasen entlang der Wand, in

der der Gasverteiler angebracht ist, bewirkt. Gleichzeitig sorgt eine Zirkularströmung infolge des Dichteunterschieds zwischen dem Bereich des Reaktormediums, in dem Gasblasen aufsteigen, und dem von der Gasverteilerstelle entfernten Bereich für eine Umwälzung des Reaktorinhalts.

[0052] Die Mischwirkung der rotatorisch oszillierenden Bewegung wird durch die eckige Form des Containers einerseits und den pyramidal nach innen gewölbten Reaktor andererseits noch unterstützt.

[0053] Ein oder mehrere Gasverteiler werden bevorzugt über die Anschlussplatte im Bodenbereich in den Einwegreaktor eingebracht. Eine Gasverteiler kann für eine grobblasige Begasung als eine Öffnung mit einem Durchmesser von 0,5 mm bis 10 mm oder als kurzes perforiertes Schlauch- oder Rohrstück mit einem mittleren Porendurchmesser von 0,5 mm bis 1 mm ausgeführt sein. Bevorzugt wird eine feinblasige Begasung z. B. mittels einer Sinterkerze mit Sinterkorngrößen von 0,2 µm bis 50 µm verwendet. Begasungseinrichtungen können als kurze Rohrstücke rechtwinklig zu Behälterwand oder als längere Rohrstücke parallel zur Behälterwand ausgeführt sein, wobei letztere an einer Stelle mit Gas versorgt und je nach Länge an einer weiteren Stelle gehalten werden müssen.

[0054] Die Erfindung wird nachstehend anhand von Figuren näher erläutert, ohne sie jedoch auf die gezeigten Ausführungsformen zu beschränken.

[0055] Es zeigen:

[0056] Fig. 1(a), (b) Perspektivische Darstellung des erfindungsgemäßen Containers

[0057] Fig. 2(a) Schematische Darstellung des erfindungsgemäßen Containers im Querschnitt von oben

[0058] Fig. 2(b) Schematische Darstellung des erfindungsgemäßen Containers im Querschnitt durch die in Fig. 2(a) gezeigte Linie zwischen den Punkten A und B

[0059] Fig. 3(a), (b) Perspektivische Darstellung des erfindungsgemäßen Containers mit einer Anschlussplatte

[0060] Fig. 4(a), (b) Verschiedene Ausführungsformen einer Anschlussplatte

[0061] Fig. 5(a), (b) Schematische Darstellung der Gasblasenverteilung in einem rotatorisch oszillierenden Einwegreaktor

[0062] Fig. 6 Perspektivische Darstellung einer begasten Kombination aus Container und Einwegreak-

tor

[0063] Fig. 7(a), (b) Perspektivische Darstellung einer Kombination aus Container und Antriebseinheit

[0064] Fig. 8 Schematische Darstellung eines oberflächenbegasten Containers und Einwegreaktors

[0065] Fig. 1 zeigt eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Containers 1 in einer perspektivischen Darstellung von vorne (a) und schräg von oben (b). Der Container verfügt über einen pyramidal in den Innenraum 40 gewölbten Boden 20. Der Container weist einen Innenraum 40 zur Aufnahme eines verformbaren Einwegreaktors und einen Seitenkanal 30 zur Führung von Anschlussleitungen auf.

[0066] Fig. 2(a) zeigt den Container 1 aus Fig. 1 im Querschnitt von oben. Fig. 2(b) zeigt den Container 1 im Querschnitt entlang der in Fig. 2(a) gezeigten gestrichelten Linie zwischen den Punkten A und B.

[0067] Fig. 3(a) zeigt eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Containers 1 in einer perspektivischen Darstellung. Im Bodenbereich des Containers ist eine Anschlussplatte 50 angebracht. Der Bereich des Containers 1, der die Anschlussplatte 50 umfasst, ist in Fig. 3(b) vergrößert dargestellt. Die Anschlussplatte 50 umfasst in der gezeigten Ausführungsform Anschlussstellen 52, die auf einer Seite mit einem Einwegreaktor verbunden werden. Auf der anderen, dem Einwegreaktor abgewandten Seite können z. B. Schlauchleitungen zur Medienversorgung angebracht werden. Ebenso kann die Anschlussplatte Anschlüsse für Sonden (z. B. pH-Sonde, Temperatursonde) aufweisen. In der gezeigten Ausführungsform sind Gasverteiler 55 in die Anschlussplatte integriert.

[0068] Fig. 4(a) und (b) zeigen verschiedene Ausführungsformen einer Anschlussplatte 50, die im Bodenbereich eines Containers 1 angebracht sind. Die Anschlussplatte 50 in Fig. 4(a) ist seitlich geöffnet und wird zur Fixierung des Einwegreaktors im Container seitlich über die Anschlüsse 52 des Einwegreaktors geschoben. Die Anschlussplatte kann wiederverwendet werden und ist Teil des Containers. Die Anschlussplatte 50 in Fig. 4(b) verfügt über Durchführungen für das Hindurchführen der Anschlussleitungen. Sie wird bei der Montage mit dem Einwegreaktor verbunden. In dieser Ausführungsform ist die Anschlussplatte selbst ebenfalls ein Einwegelement.

[0069] Fig. 5(a) und 5(b) zeigen in einer schematischen Darstellung die Begasung eines Einwegreaktors über eine Anschlussplatte 50. In Fig. 5(a) ist die Anschlussplatte auf den Betrachter gerichtet, in Fig. 5(b) ist die Anschlussplatte 50 von der Seite gezeigt. Über einen Anschluss wird Gas 90 punktförmig in den Reaktor geführt. Hierfür wird vorzugsweise

eine kurze Sinterkerze **95** verwendet, um eine feinblasige Begasung zu gewährleisten. Die oszillatorisch rotierende Bewegung (angedeutet durch den Doppelpfeil) verhindert zur Erzeugung kleiner Gasblasen infolge des Anströmens der Begaser mit dem trägen Fluid die Blasenkoaleszenz an der Begaseroberfläche und bewirkt eine zickzackförmige Blasenauflage, d. h. die Gasblasen **80** steigen in Form einer Zickzack-Linie auf und werden somit über die gesamte Reaktorbreite verteilt. Die Begasung über die Reaktorwand führt zudem zu einer Zirkulationsströmung (dargestellt durch die gestrichelten Pfeile).

[0070] In [Fig. 6](#) ist die Begasung des Einwegreaktors **100** in einem oszillatorisch bewegten Container **1** in einer perspektivischen Darstellung gezeigt. In dieser Ausführungsform wird über ein Gas zwei Gasverteiler **55** in den Einwegreaktor gegeben. Die oszillatorisch rotierende Bewegung (dargestellt durch den Doppelpfeil) bewirkt eine Verteilung der Gasblasen **80**. Die Zirkulationsströmung (dargestellt durch die dicken Pfeile), sorgt dafür, dass die Gasblasen auch in die Bereiche des Einwegreaktors gelangen, die fern der Eintrittsstellen des Gases in den Reaktor liegen. Im Falle der Kultivierung von Zellen oder Mikroorganismen sorgt die Zirkulationsströmung dafür, dass die Zellen oder Mikroorganismen im Reaktor in der Schwebe gehalten werden. Durch den nach innen gewölbten Boden **20**, der im vorliegenden Beispiel pyramidal ausgeführt ist, werden Wirbel erzeugt, die absinkende Zellen oder Mikroorganismen aufwirbeln und re-suspendieren.

[0071] [Fig. 6](#) zeigt auch eine bevorzugte Ausführungsform des Seitenkanals **30**. Er verläuft zwischen den zwei beabstandeten, vorzugsweise transparent ausgeführten Wänden **34**, **35** bis in den Bodenbereich des Einwegreaktors. Die innere zum Einwegreaktor gerichtete Wand **34** dient der Stützung des Einwegreaktors. Die äußere Wand **35** dient der Abdichtung des Containers nach außen. Beide Wände lassen sich zur frontalen Einführung des Einwegreaktors in den Container entfernen.

[0072] [Fig. 7](#) zeigt beispielhaft einen erfindungsgemäßen Container **1**, der zusammen mit einer Antriebseinheit **2** auf einer gemeinsamen Bodenplatte **3** angebracht ist. Der Container **1** ist bezüglich einer vertikal stehenden Achse drehbar gelagert auf der Bodenplatte **3** angebracht. Die Antriebseinheit umfasst im vorliegenden Beispiel ein Pendelgetriebe, das über einen Zahnriemen mit dem Container verbunden ist und diesen in eine oszillatorisch rotierende Bewegung versetzen kann.

[0073] In einer bevorzugten Ausführungsform ist der rotierende Container von einem Gestell **210** umgeben, das den Zugriff des Bedienungspersonal im laufenden Betrieb bei ordnungsgemäßer Verwendung sicher verhindert. Das Gestell **210** weist min-

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

[0074] [Fig. 8](#) zeigt beispielhaft die Gaszufuhr in einen oberflächenbegasteten Einwegreaktor. Um eine Kurzschlussströmung zwischen Gaszufuhr **300** und Gasabfuhr **320** zu verhindern, wird der Gasstrom mittels eines oder mehrerer Gasverteiler in horizontale Richtung umgelenkt und durch entsprechende Öffnungen unter Inkaufnahme von Druckverlusten auf höhere Geschwindigkeiten beschleunigt. Bevorzugte Druckverluste liegen zwischen 1 mbar und 5000 mbar. Besonders bevorzugt liegen die Druckverluste zwischen 10 mbar und 500 mbar. Mittels der auf diese Weise erzeugten horizontalen Gasstrahlen **301** wird eine einfache, kostengünstige und effiziente Vermischung des gesamten Gases im Kopfraum **305** des Reaktors ermöglicht.

Bezugszeichenliste

1	Container
2	Antriebseinheit
3	Bodenplatte
5	Containerwand
20	nach innen gewölbter Boden
30	Seitenkanal
34	Kanalwand
35	Kanalwand
40	Innenraum
50	Anschlussplatte
52	Anschlüsse
55	Gasverteiler
80	Gasblasen
90	Gaszufuhr
100	Einwegreaktor
200	Schließvorrichtung
201	Steuereinheit
205	Tür
210	Gestell
300	Gaszufuhr

301 Gasstrahl
305 Kopfraum
310 Flüssigkeitsspiegel
320 Gasabfuhr

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- WO 2007/121958 A1 [[0007](#), [0008](#), [0009](#), [0022](#), [0040](#)]

Patentansprüche

1. Container zur Aufnahme eines verformbaren Einwegreaktors, mindestens umfassend

- einen Innenraum zur Aufnahme eines verformbaren Einwegreaktors,
- eine Öffnung zur frontalen Einführung eines Einwegreaktors in den Container, wobei die Öffnung schließbar und im geschlossenen Zustand flüssigkeitsdicht ausgeführt ist,
- einen nach innen in den Innenraum des Containers gewölbten Boden,
- einen Seitenkanal, über den Schläuche und Kanäle an den Einwegreaktor herangeführt werden können.

2. Container nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der nach innen gewölbte Boden kegelförmig, kugelsegmentartig oder polyederförmig, vorzugsweise pyramidal ausgeführt ist.

3. Container nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Seitenkanal zwischen zwei beabstandeten Wänden verläuft, wobei die Wände bis in den Bodenbereich des Einwegreaktors reichen und wobei sich die Wände zur frontalen Einführung des Einwegreaktors in den Container entfernen lassen.

4. Container nach einem der Ansprüche 1 bis 3, weiterhin umfassend eine Anschlussplatte, die im Bereich des gewölbten Bodens seitlich angeordnet ist und zur Fixierung und/oder Führung von Verbindungen und/oder Schläuchen dient, die mit dem Einwegreaktor verbunden werden können.

5. Container nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Anschlussplatte Durchführungen für die Verbindungen und/oder Schläuche umfasst.

6. Container nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Anschlussplatte seitlich geöffnet ist und zur Fixierung des Einwegreaktors im Container seitlich über die Anschlüsse des Einwegreaktors geschoben werden kann.

7. Container einem der Ansprüche 1 bis 6, weiterhin umfassend Heiz- und/oder Kühlelemente, die in und/oder an Wänden des Container angebracht sind.

8. Vorrichtung mindestens umfassend einen Container nach einem der Ansprüche 1 bis 7 sowie einen verformbaren Einwegreaktor.

9. Vorrichtung mindestens umfassend einen Container nach einem der Ansprüche 1 bis 7 sowie eine Antriebseinheit, die mit dem Container verbunden ist und die so ausgeführt ist, dass sie den Container in eine oszillatorisch rotierende Bewegung versetzen kann.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Antriebseinheit ein Pendelgetriebe umfasst, das über ein Kopplungsmittel mit dem Container verbunden ist.

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 oder 10, weiterhin umfassend ein Gestell und ein Schließsystem, die dem Bedienungspersonal den Zugang ausschließlich bei Betriebsstillstand gestattet.

12. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 11 zur Kultivierung von Zellen und/oder Mikroorganismen.

13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass Gas über einen oder mehrere Gasverteiler seitlich im Bodenbereich in den oszillatorisch rotierenden Einwegreaktor eingebracht wird.

14. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass Gas über einen oder mehrere Gasverteiler in den Kopfraum des Einwegreaktors eingeleitet wird, wobei die Gasverteiler eine horizontale Verteilung des Gases im Kopfraum ermöglichen.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

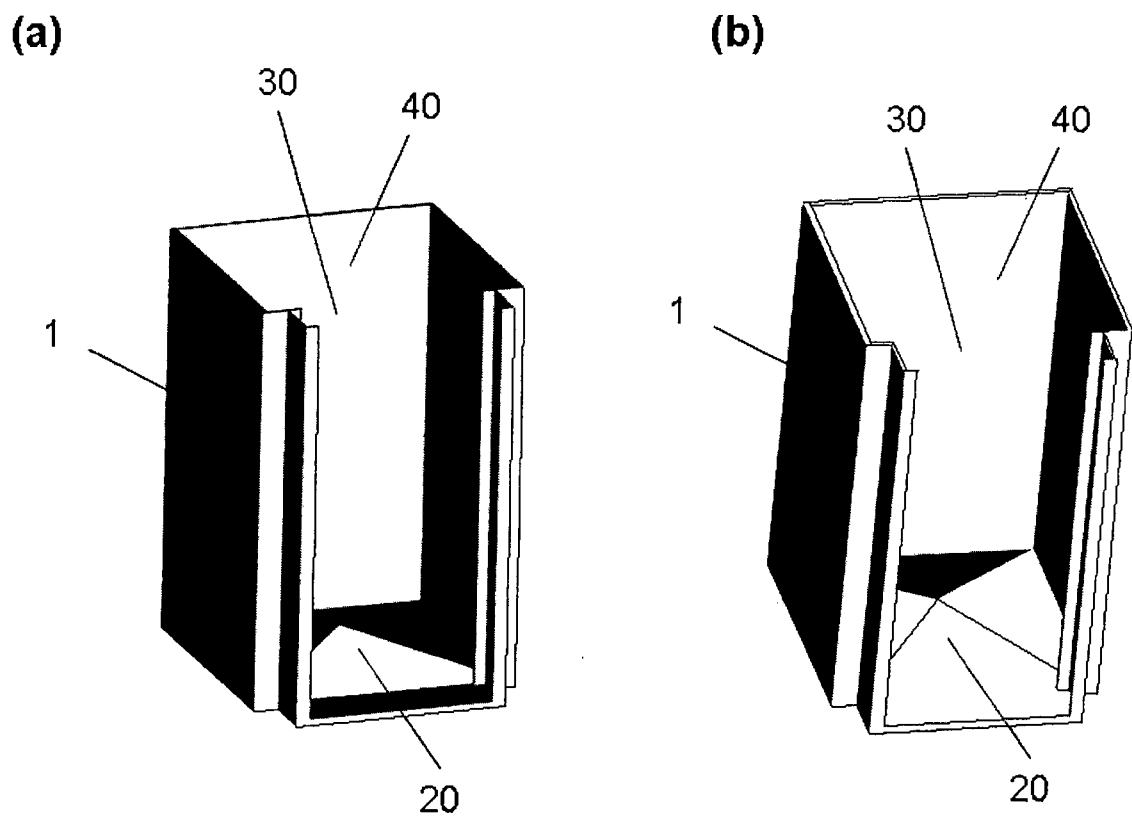


Fig. 1

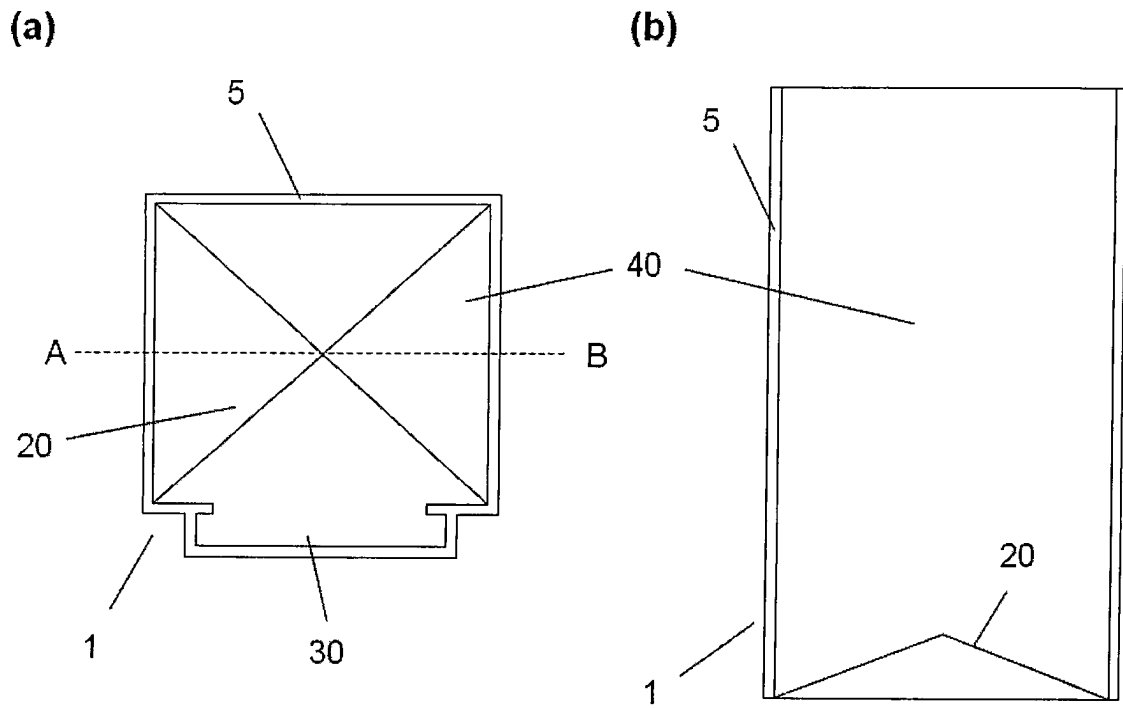


Fig. 2

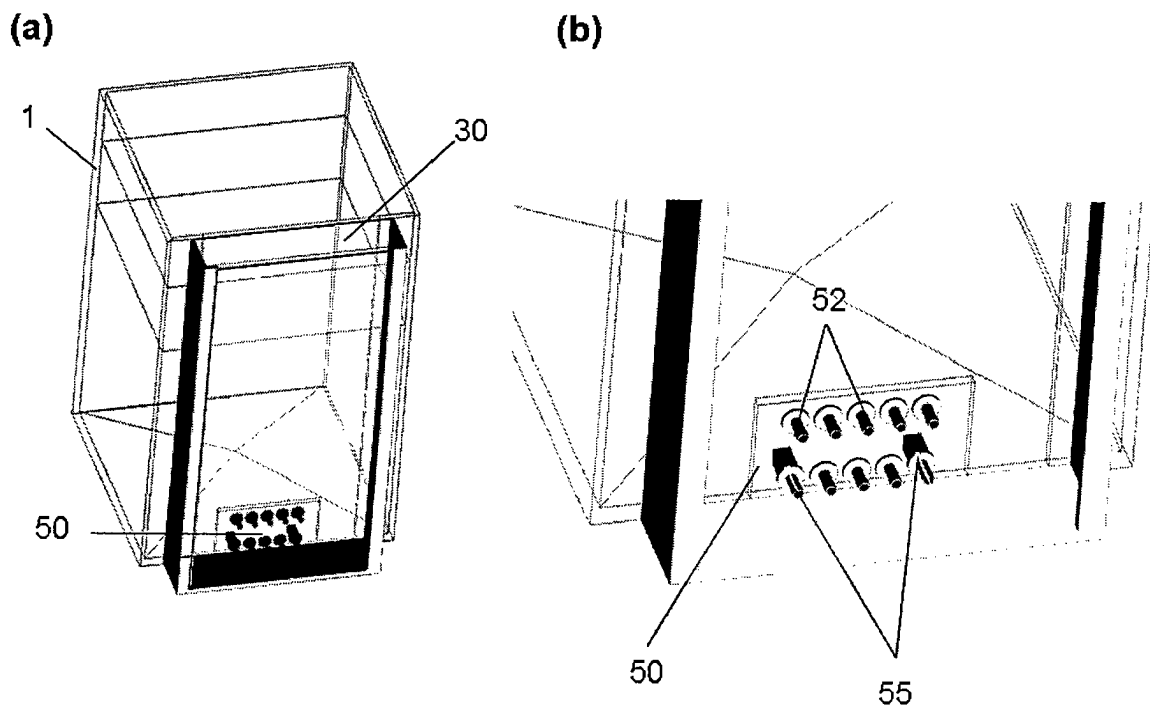


Fig. 3

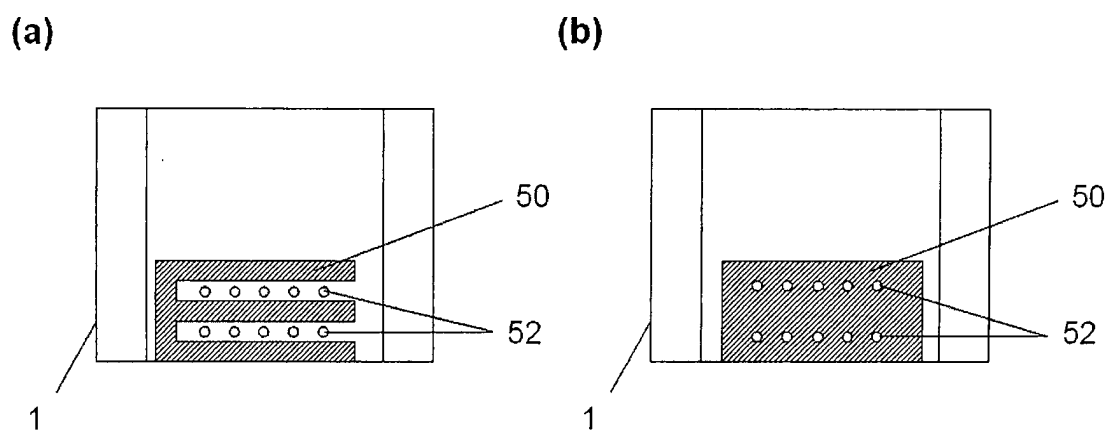


Fig. 4

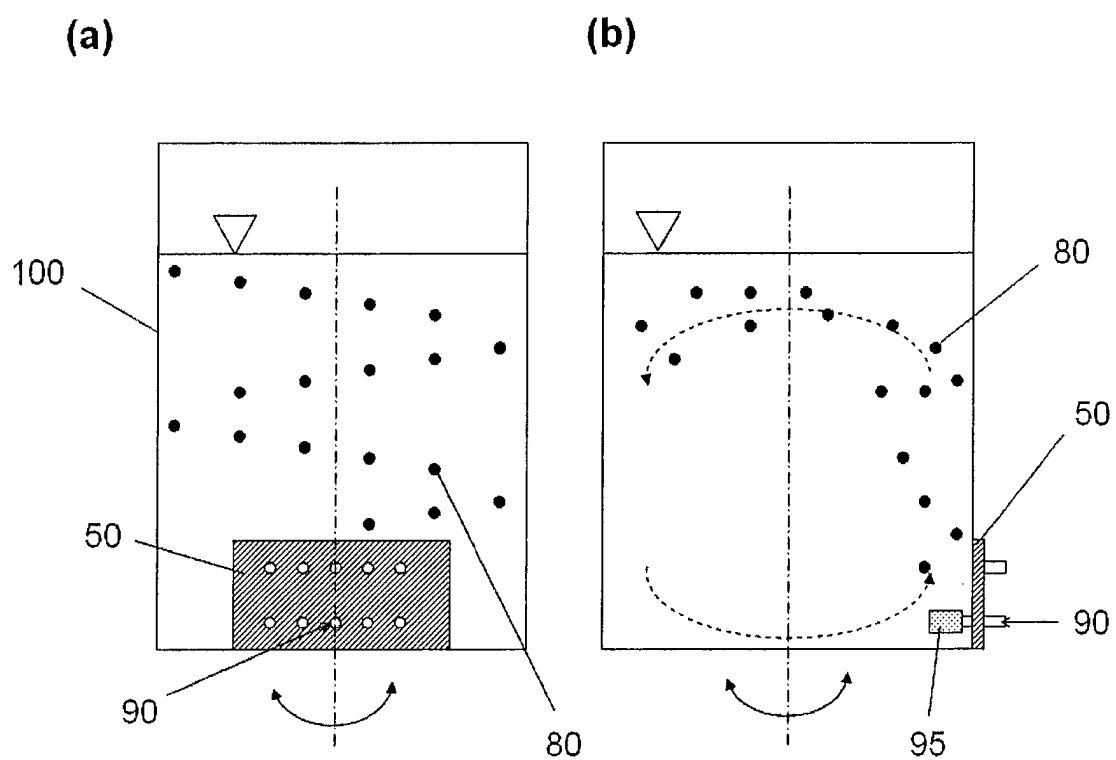


Fig. 5

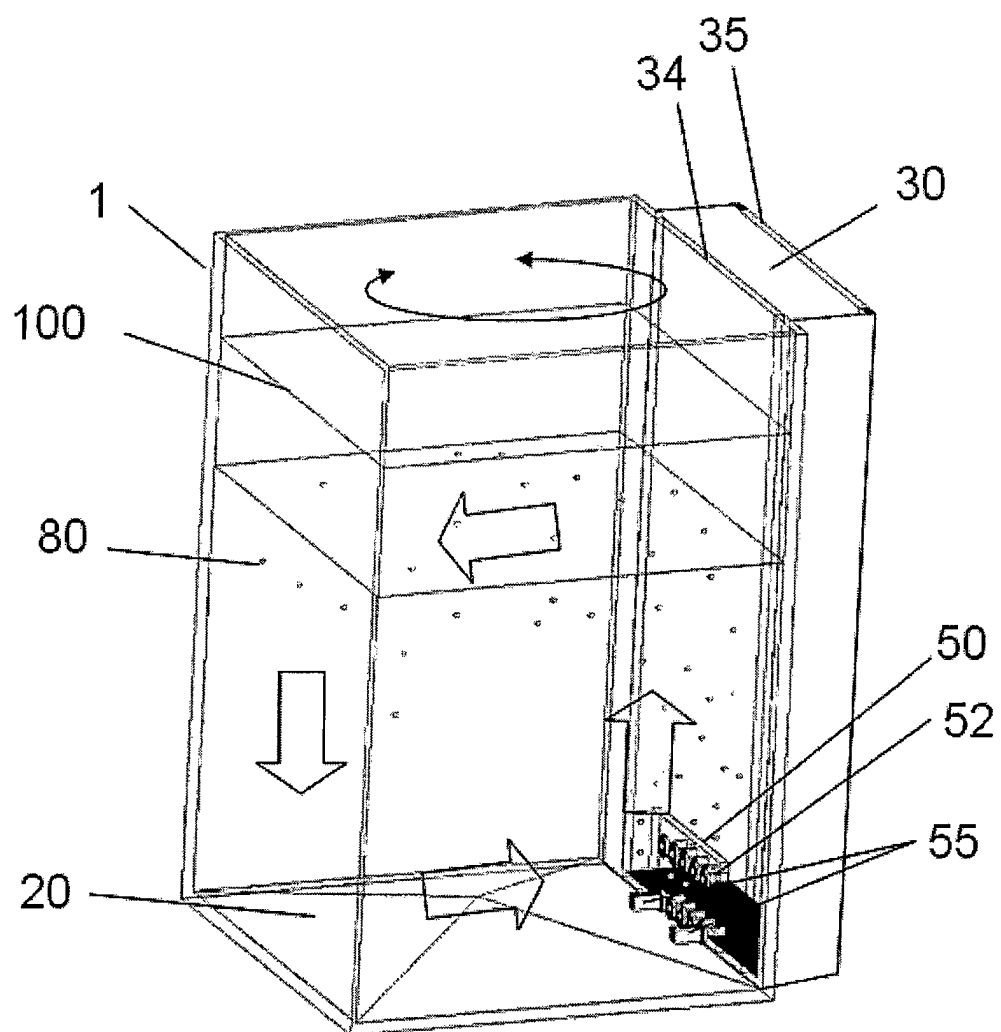


Fig. 6

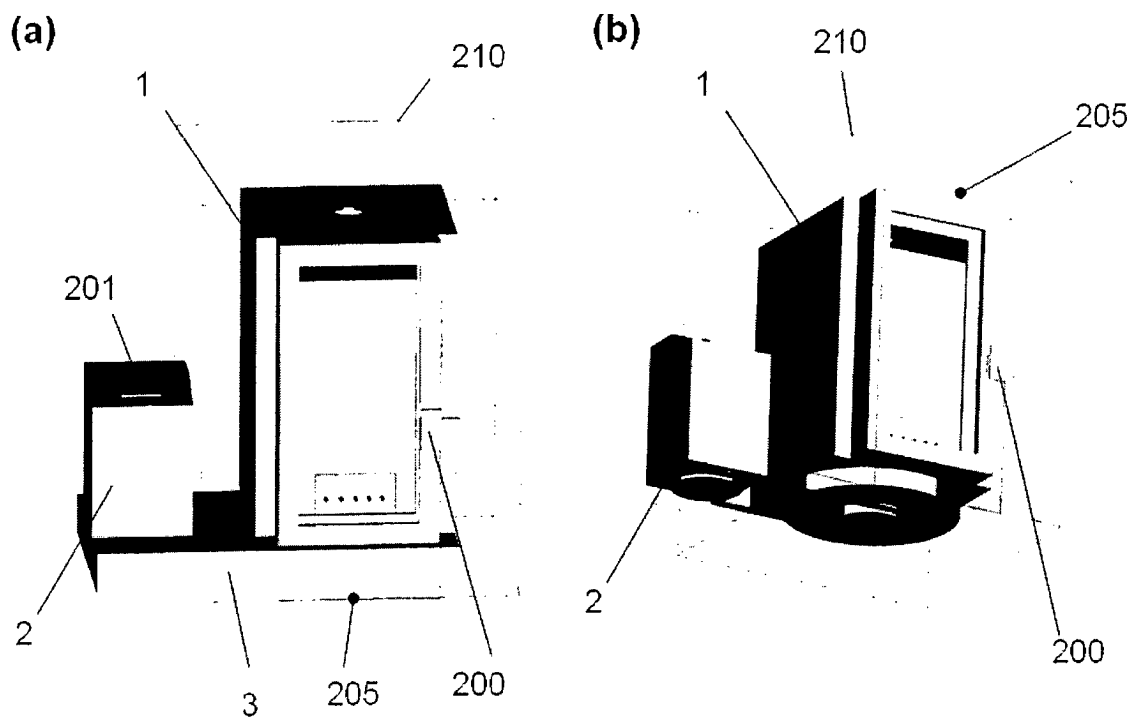


Fig. 7

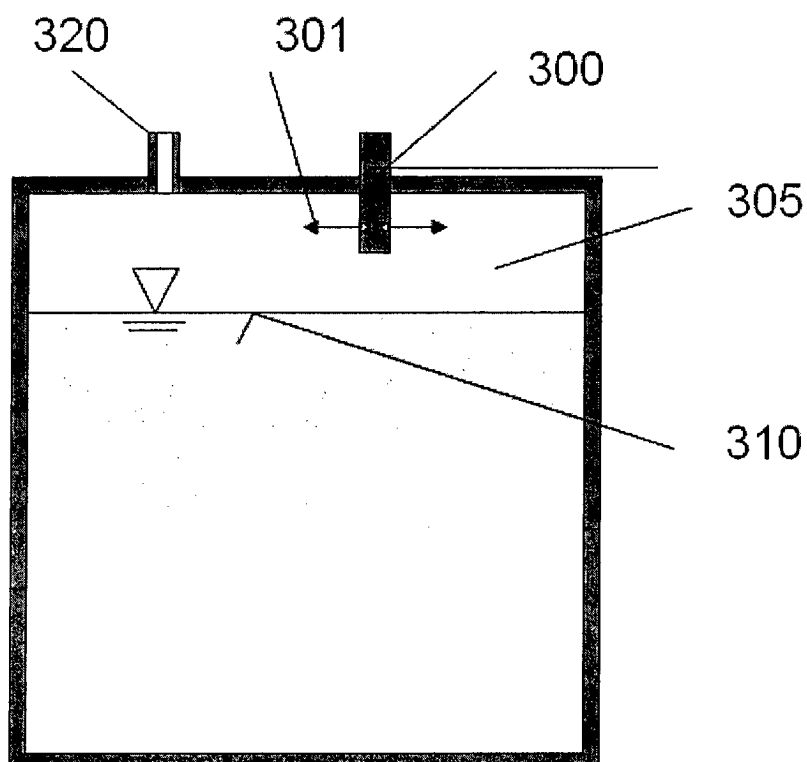


Fig. 8