



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8401558**

Nederland

⑲ NL

- 
- ⑤4 **Inrichting voor het nemen en onderzoeken van monsters van fluida tijdens bedrijf in gesloten reactorvaten.**
- ⑤1 Int.Cl.: G01N 1/10.
- ⑦1 Aanvrager: Gerrit Maarten Jansen te Tilburg.
- ⑦4 Gem.: Ir. A.M.E. Siemens  
Roskam 8  
4813 GZ Breda.

- 
- ②1 Aanvraag Nr. 8401558.
- ②2 Ingediend 15 mei 1984.
- ③2 --
- ③3 --
- ③1 --
- ⑥2 --

- 
- ④3 Ter inzage gelegd 2 december 1985.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

Kenmerk:84-26

Int.Class.:C 07 B

G 01 N

Inrichting voor het nemen en onderzoeken van monsters van fluïda tijdens bedrijf in gesloten reactorvaten.

Aanvrager:Gerrit Maarten Jansen, te Tilburg.

De uitvinding heeft betrekking op een inrichting voor het nemen en onderzoeken van monsters van fluïda tijdens bedrijf in gesloten reactoren. Zij dient in het bijzonder, doch niet uitsluitend, voor het bepalen van de eigenschappen van axenische oplossingen en suspensies tijdens omzetting-  
5 en in bioreactoren, zoals fermentaties en enzymatische reacties (on-line analyse).

Hierbij bestaat de behoefte continu of intermitterend op vastgestelde tijdstippen chemische en/of fysische bepalingen uit te voeren, om de voortgang van de reactie te kunnen controleren. Er zijn veelal steriele  
10 werkomstandigheden vereist, terwijl bepaalde parameters van druk en temperatuur in de reactor in stand moeten worden gehouden.

Microorganismen, die aan de reactie deelnemen, kunnen bij de analyse storend werken, evenals vaste metaboliëten. Vooral bij kleine reactoren is vereist, dat het totale volume van het reactiemengsel in zo gering  
15 mogelijke mate zal worden beïnvloed door de monstername.

Aangezien in de gesloten reactoren verschillende fasen, die bovendien door roeren of als gevolg van de omzetting in beweging zijn, optreden, en tijdens het verloop van de reactie met veranderende temperaturen en drukken rekening moet worden gehouden, levert het nemen van monsters op  
20 de bekende wijze problemen op.

De monsterruimte en de onderdelen, die voor de metingen dienen, moeten met name bij biochemische reacties steriel en aseptisch blijven en het nemen en onderzoeken van de monsters, dat in situ of extern geschiedt, mag geen invloed op de samenstelling en de parameters van de reactie-  
25 fluïda uitoefenen.

In Mi,P.E., "Design and Applications of Process Analyzer Systems" (Wiley-Interscience, New York, 1984) zijn monsternemingsapparaten beschreven, waarmede gedurende de reactie monsters voor analyses kunnen worden genomen, doch de positionering en constructie daarvan biedt geen garantie  
30 tegen sepsis, verontreiniging of teloorgaan van de homogeniteit.

In Seiyama, T., "Chemical Sensors", Analytical Chemistry Symposia Series,

8401558

Vol.17 (Elsevier, Amsterdam-New York, 1983) zijn diverse sensorsystemen beschreven, waarmede het kenmerkende signaal wordt omgezet in een grootheid, die meetbaar is en analoog of digitaal wordt weergegeven.

Deze kunnen echter veelal niet in reactoren als hier bedoeld worden gebruikt, aangezien dan een bij-pass-leiding moet worden toegepast, die een pompje vereist en waardoor de toestand van de reactanten kan worden verstoord.

Gezocht werd naar een inrichting, waarmede al deze nadelen kunnen worden ondervangen, en die voor zeer uiteenlopende omstandigheden geschikt is.

10 Niet-beïnvloeding van de reactanten en reproduceerbaarheid van de resultaten waren daarbij de voornaamste doelstellingen.

De inrichting, als in de aanhef bedoeld, is volgens de onderhavige uitvinding gekenmerkt door een korte stomp, die op de zijwand van het reactievat schuin naar boven is geplaatst, en waarin een tubus is vastgezet, waarvan 15 zich het onderste eind tot in de reactieruimte uitstrekt, welk onderste eind door een als een platte cirkelvormige klep gevormde bodem kan worden geopend en gesloten, doordat deze bodem door middel van een steel, die zich in de hartlijn van de tubus naar boven uitstrekt en aan een uitwendig scharnierende hefboom met cilindrische drukveer is bevestigd, op en 20 neer kan worden bewogen, terwijl zich evenwijdig met deze steel, doch acentrisch nabij de binnenwand, een verwisselbare staaf met een precisieboring van ca.0.2 mm diameter in zijn hartlijn door de gehele tubus uitstrekt, welke staaf aan zijn onderste eind een kleine holte bezit, die door een uitneembaar zeer fijn filtermateriaal is afgesloten.

25 Deze staaf met boring dient hetzij als sonde voor het nemen van het monster, dat door de boring opgezogen wordt en naar het analyse-apparaat geleid wordt, hetzij als sensor voor het uitvoeren van metingen en omzetten in een signaal.

De als sensor of sonde dienende holle staaf is uitwisselbaar.

30 Een identieke staaf kan elektroden voor pH-meting, redox-bepaling, of polarografie bevatten, of optische glasvezel voor colorimetrie of fluorescentie-analyse, waarbij de lichtstraal door de vezel naar het lensvormige uiteinde wordt geleid en de secundaire door een spiegellend prisma naar het meetinstrument gaat.

35 De gehele door de onderzijde van de tubus omsloten monsterruimte met klep en holle staaf kan worden gesteriliseerd door middel van stoom, ofwel, indien toelaatbaar, door middel van een sterilisatiemiddel, zoals methylbromide of ethyleenoxyde, waarbij het sterilisatiemiddel door een evenwijdig aan de steel van de klep en aan de holle staaf lopend toevoerbuiscje

wordt ingeleid en door een parallel afvoerbuisje wordt afgevoerd.

Het afvoerbuisje is voor stoomsterilisatie met een kleine condensomaat met thermodynamische regeling (bimetaal-element of ventiel) verbonden.

Met gesloten bodemklep kan intermitterend stoom voor sterilisatie van  
5 monsterruimte en filter worden ingeleid, doch er kan ook gezuiverde pers-  
lucht worden ingeleid, om door druk een klein monstervolume door het fil-  
ter en de boring van de als sonde dienende staaf naar boven in een extern  
analyseapparaat te transporteren.

Het bovenste deel van de inrichting heeft een grotere uitwendige diameter  
10 dan de tubus en het omvat de hefboom, de cilindrische drukveer, afdichtingen  
door O-ringen en de doorgangen voor de steel van de bodemklep, de sonde-  
of sensorstaaf en voor de toevoer van stoom of perslucht of steriliseer-  
middel en voor de afvoer daarvan, en het is door een sluitdeksel met  
wartelmoer afgesloten.

15 De sonde kan ook als toevoerleiding voor het monster naar een hogedruk-  
vloeistof-chromatograaf worden gebruikt.

Aangezien de uitrustingen voor de sonde of sensor uitwisselbaar zijn, kun-  
nen deze bij gesloten bodemklep verwisseld worden; zodat diverse analyse-  
methoden na elkaar kunnen worden toegepast.

20 De bodemklep kan volgens een programma automatisch door beweging van de  
hefboom in tijdsintervallen worden geopend en gesloten.

Tijdens de open fase treedt stroming van het fluidum in radiale richting  
in de monsterruimte op, die wordt versterkt door roerbeweging in de reac-  
tor. Hierdoor wordt het filterelement in de onderzijde van de holle staaf  
25 vrij gehouden van vaste deeltjes en bij voorbeeld van micro-organismen.  
Het filterelement bestaat uit de filterhouder met uitneembaar filter van  
microporeus materiaal, zoals bij voorbeeld sinterstaal, cellulose of  
kunststofvezel, dat hydrofiel of hydrofoob behandeld kan zijn, afhankelijk  
van de aard van het medium.

30 Eigenschappen, die van bijzonder belang zijn voor het bewaken en besturen  
van chemische en bioprocessen, zoals opgeloste zuurstof, zuurgraad (pH),  
redox-potentiaal, gehalte aan kationen en anionen, viscositeit enz.,  
kunnen door middel van de sonde of sensor aan het kleine volume, dat zich  
in de monsterruimte bevindt (ca. 20  $\mu$ l), zonder storing van de processen  
35 in de reactor periodiek worden bepaald.

De verkregen data kunnen op een aangesloten computer worden verwerkt.  
Door terugkoppeling kan de besturing van de parameters van het proces  
automatisch worden geregeld.

De onderdelen van de inrichting met uitzondering van het filter zijn bij

8401558

voorkeur in roestwerend staal uitgevoerd.

De uitvinding omvat tevens de toepassing van de werkwijze met behulp van de beschreven inrichting. Voorbeelden zijn gistprocessen, bereiding van streptomycine, gasscheiding, ontziltling enz.

5 De uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand van de bijgaande tekeningen.

Figuur 1 toont een aanzicht van de tubus, die in de stomp wordt gezet, van opzij gezien. (1) is de wand van de tubus, (2) is het bovenste deel met sluitdeksel (3), zijdelingse aansluiting (4) voor de buis voor stoom, 10 sterilisatiemiddel of perslucht; (5) is het aan de bovenzijde uitstekende deel van sensor of sonde, (6) is de scharnierende hefboom. Het onderste deel van de tubus is bevestigd in een stomp op de reactor (niet getekend) en strekt zich tot in de reactorruimte uit.

Figuur 2 toont een aanzicht vanuit een positie, die  $90^{\circ}$  verschilt van de 15 positie van figuur 1.

De buis voor toevoer van stoom, sterilisatiemiddel of perslucht is hier niet zichtbaar. De overige positienummers hebben dezelfde betekenis als in figuur 1 weergegeven.

Figuur 3 toont een doorsnede van de tubus zonder het bredere bovenste 20 deel.

In deze figuur is (1) de wand van de tubus en (5) het bovenste eind van sensor of sonde; (7) is de bodem van de monsterruimte, die als klep fungeert en aan de op-en neer beweegbare steel (8) is bevestigd.

(9) is de toevoer- en (10) de afvoerbuis voor sterilisatiemiddel of pers- 25 lucht, (11) is de boring in de staaf van sensor of sonde; voorts is (12) de kleine holte aan de onderzijde van deze staaf en (13) het fijne filtermateriaal.

(Conclusies).

8401558

Conclusies:

1. Inrichting voor het nemen en onderzoeken van monsters van fluïda tijdens bedrijf in een gesloten reactievat, met het kenmerk, dat in een korte stomp, die op de zijwand van het reactievat schuin naar boven is geplaatst, een tubus is vastgezet, waarvan zich het onderste eind tot in de reactieruimte uitstrekt, welk onderste eind door een als een platte cirkelvormige klep gevormde bodem kan worden geopend <sup>en gesloten</sup>, doordat deze bodem door middel van een steel, die zich in de hartlijn van de tubus naar boven uitstrekt en aan een uitwendig scharnierende hefboom met cilindrische drukveer is bevestigd, op en neer kan worden bewogen, terwijl zich evenwijdig met deze steel, doch acentrisch nabij de binnenwand, een verwisselbare staaf met een precisieboring van circa 0.2 mm diameter in zijn hartlijn door de gehele tubus uitstrekt, welke staaf aan zijn onderste eind een kleine holte bezit, die door een uitneembaar zeer fijn filtermateriaal is afgesloten.
2. Inrichting volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de staaf met boring als sonde voor het nemen van monsters dient, die door de boring naar een analyse-apparaat worden getransporteerd.
3. Inrichting volgens conclusies 1 of 2, met het kenmerk, dat de ruimte binnen de tubus verbonden is met een toevoer- en een afvoerbuis voor een steriliseermiddel, voor stoom of perslucht.
4. Inrichting volgens conclusies 1 en 3, met het kenmerk, dat de verwisselbare staaf met precisieboring als sensor voor analytische of evaluatiebepalingen in situ is uitgerust met elektrische of optische geleidingsmiddelen voor het geleiden van kenmerkende signalen.
5. Toestel voor het nemen van monsters en het onderzoeken daarvan in situ of extern, met het kenmerk, dat het toestel een tubus (1) met een bovendeel (2) met sluitdeksel (3), zijdelingse aansluitingen (4) voor sterilisatiemiddelen of perslucht, binnen de tubus een in de hartlijn geboorde staaf (5), en aan de bovenzijde een scharnierende hefboom (6) met een op-en neer beweegbare steel (8) aan een bodemvormige klep (7) omvat.
6. Inrichting volgens conclusies 1-5, met het kenmerk, dat de onderdelen

8401558

met uitzondering van het filter in roestwerend staal zijn uitgevoerd.

7. Werkwijze voor het bepalen van eigenschappen van fluïda in een gesloten reactievat, met het kenmerk, dat men een inrichting volgens een der conclusies 1-6 toepast.

(Figuren).

8401558

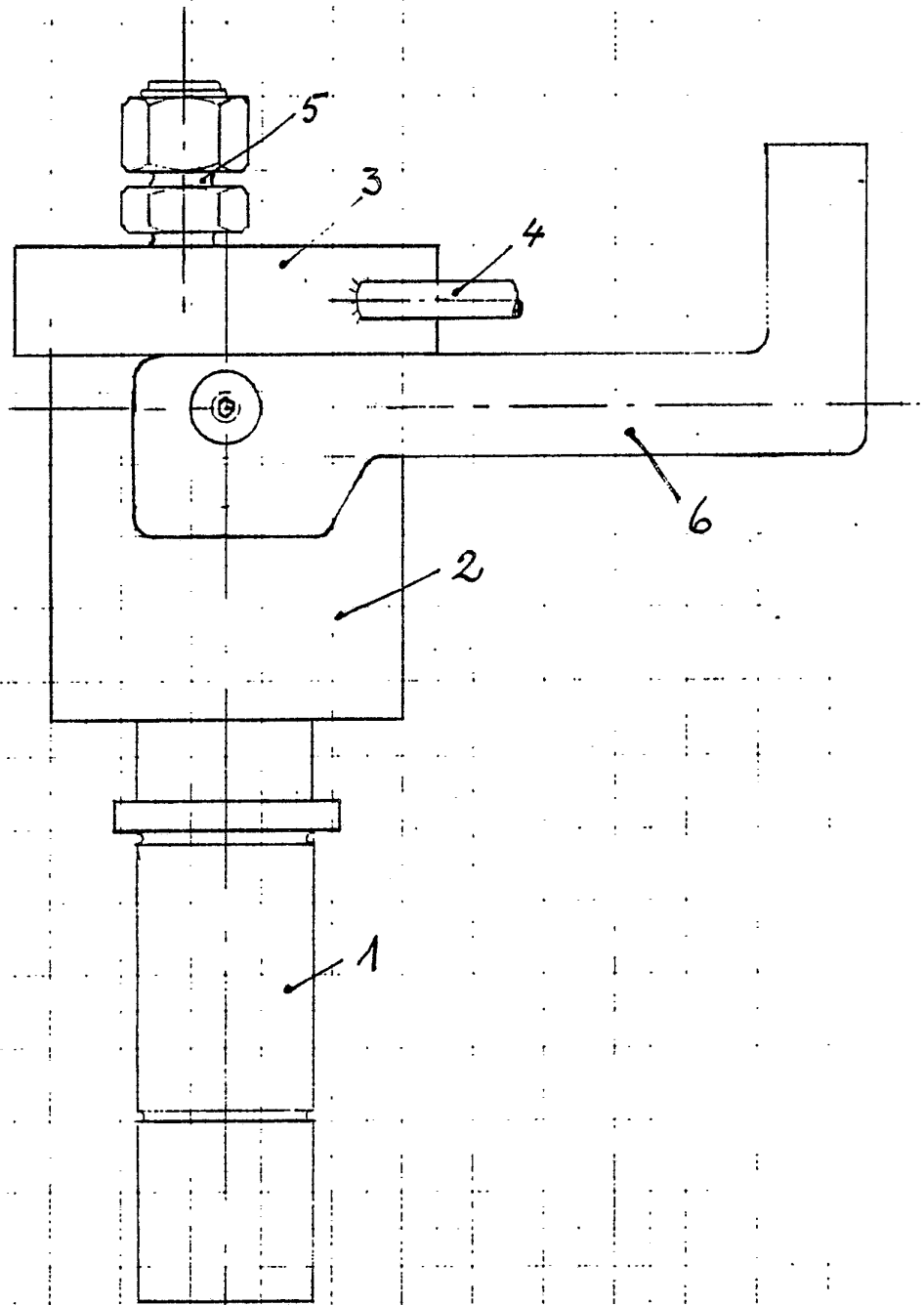


FIG. 1

8401558

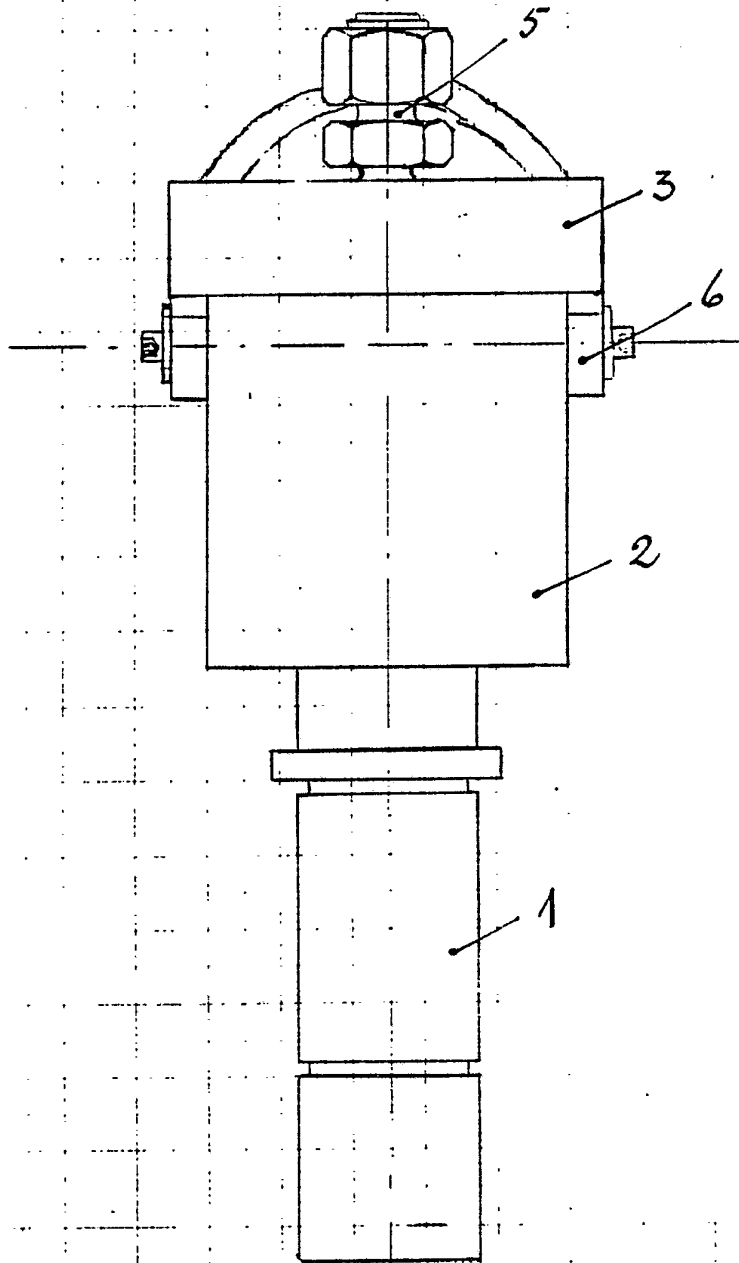


FIG. 2.

8401558

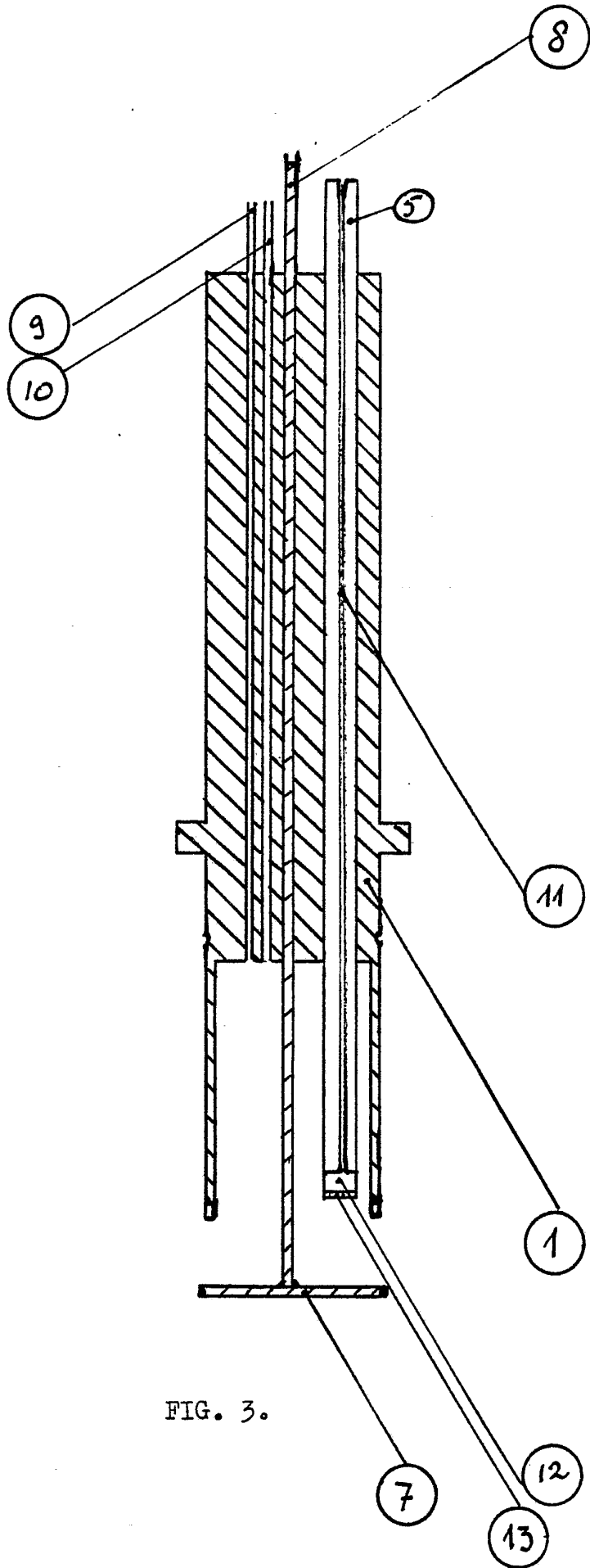


FIG. 3.

8401558

G.M. Jansen.