



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH 702 475 B1**

(51) Int. Cl.: **C12M 1/26** (2006.01)

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer: 01988/09

(22) Anmeldedatum: 23.12.2009

(43) Anmeldung veröffentlicht: 30.06.2011

(24) Patent erteilt: 30.04.2014

(45) Patentschrift veröffentlicht: 30.04.2014

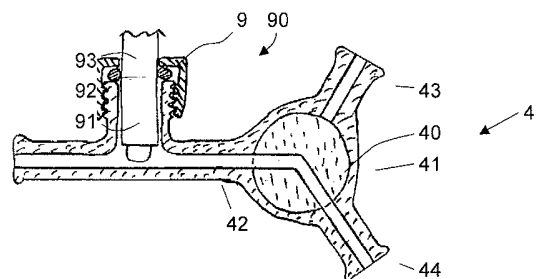
(73) Inhaber:  
Technische Universität Graz, Rechbauerstrasse 12  
8010 Graz (AT)

(72) Erfinder:  
KUTSCHERA, Christoph, 8010 Graz (AT)  
MUHR, Alexander, 8010 Graz (AT)  
KHINAST, Johannes, 8010 Graz (AT)

(74) Vertreter:  
Rentsch Partner AG, Fraumünsterstrasse 9 Postfach 2441  
8022 Zürich (CH)

(54) **Vorrichtung zur Entnahme von Proben aus einem Reaktor- oder Kesselsystem, insbesondere Bioreaktoren oder Rührkessel.**

(57) Zur Entnahme von Proben aus einem externen Kreislauf eines Reaktor- oder Kesselsystems, insbesondere Bioreaktors oder Rührkessels, dient ein Ventil (4) mit einem Ventilgehäuse mit zumindest drei Anschlüssen (42, 43, 44). Zwei der Anschlüsse (43, 44) der Vorrichtung sind mit dem Kreislauf verbunden und dienen als Zulauf bzw. Ablauf, während ein dritter Anschluss (42) mit einer Probeneinheit verbindbar ist. Ein in das Ventilgehäuse eingesetzter, konischer oder zylindrischer Absperrkörper (41) ist mithilfe eines Griffstücks um eine Ventilachse drehbar und weist einen Kanal (40) auf, welcher in einer ersten Stellung des Absperrkörpers den ersten und den zweiten der Anschlüsse verbindet und in einer zweiten Stellung des Absperrkörpers den ersten und den dritten der Anschlüsse verbindet. Einer der Anschlüsse (42), z.B. der dem Zulauf korrespondierende, kann eine Aufnahme (90) für einen Temperatursensor (9) aufweisen.



## Beschreibung

### Technisches Gebiet

[0001] Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Probennahme insbesondere für geschlossene, sterile Versuchsaufbauten. Genauer gesagt betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zur Entnahme von Proben aus einem Reaktor- oder Kesselsystem, insbesondere Bioreaktor oder Rührkessel.

### Stand der Technik

[0002] Eine Einrichtung zur Entnahme von Proben aus einem Bioreaktor ist in WO 2007/121 887 A2 beschrieben, nämlich ein Probennahmeventil zur sterilen Entnahme von Proben aus einem Bioreaktor, mit einer Probenkammer, einem vorderen Dichtelement und einem hinteren Dichtelement, wobei das vordere Dichtelement direkten Kontakt mit dem Volumen des Bioreaktors hat. Da sich dieses Probennahmeventil direkt in der Reaktorwand befindet, ist der Einbau und Ausbau (insbesondere bei Wartung oder Reparatur) des Ventils sehr aufwendig und geht unweigerlich mit einer Ausserbetriebnahme des gesamten Reaktors einher. Ausserdem kommt es beim Öffnen des Ventils bei laufendem Betrieb zu einer Änderung des Strömungsverhaltens des Mediums im Reaktor, ebenso wie zu einer Erhöhung der Scherkräfte im System und damit zur Zerstörung von Zellen.

[0003] Herkömmliche Probennahmesysteme sind in den Bioreaktor integriert und ermöglichen keine oftmalige Probenahme unter Sterilbedingungen. Zusätzlich sind diese Systeme auf eher grosse Probenmengen, jedoch nicht für die Entnahme kleiner Proben, d.h. im Bereich von wenigen Millilitern (ml) oder darunter (insbesondere Zehntelmillilitern), ausgelegt. Dies führt jedoch zu einer Verarmung an den zu messenden Zellprodukten der gesamten Biomasse im Reaktor, sowie an Medium mit Substraten und Zusätzen (z.B. Antibiotika). Dies ist besonders bei Bioreaktoren der Labor-Grösse problematisch, wegen des ungünstigen Mengenverhältnisses zwischen Probe und restlicher Reaktormenge. Die Probenahme kann daher zu einer beträchtlichen Abnahme der Menge des Mediums im Reaktor führen, wenn eine regelmässige oder gar kontinuierliche Entnahme von Proben durchgeführt wird. Beispielsweise führt die Entnahme einer Probe von 10 ml alle zwei Stunden über 48 h hinweg zu einer entnommenen Gesamtmenge von 240 ml, was ein beträchtlicher Anteil der Menge eines Labor-Bioreaktors mit einem typischen Inhalt von 1 l ist.

[0004] Ein anderer bekannter Ansatz besteht darin, eine kleine Menge mittels einer sterilen Spritze zu ziehen, die durch eine selbstheilende Membran eingestochen wird. Diese Art der Probennahme beschädigt aber die Membran, zwar geringfügig, aber kumulativ, sodass nach einer gewissen Anzahl von Entnahmen die Sterilität oder Leckfreiheit der Membran nicht mehr gegeben ist; zudem kann von einer Sterilität der nach aussen gewendeten Membranoberfläche grundsätzlich nicht ausgegangen werden. Das Auswechseln der Membran ist naturgemäss aufwendig, mit beträchtlichen Verschmutzungen verbunden und kaum steril durchführbar.

[0005] Darüber hinaus ist bei den meisten Probennahmesystemen eine Erhöhung des Reaktorinnendrucks nötig. Dies wird meist durch Absperrung der Abluftleitung erreicht, was wiederum zu einer Milieuveränderung im Reaktor führt.

### Aufgabe der Erfindung

[0006] Es ist daher Aufgabe der Erfindung, diese Nachteile des Stands der Technik zu überwinden und einen Weg zur Probennahme aufzuzeigen, der die regelmässige wiederholte Entnahme von Proben auch über lange Zeiträume hinweg gestattet, ohne dass hierbei Kontaminationen zu befürchten sind. Des Weiteren können Proben ohne Änderung des Reaktorinnendrucks gewonnen werden.

### Darstellung der Erfindung

[0007] Diese Aufgabe wird von einer Vorrichtung zur Entnahme von Proben der eingangs genannten Art gelöst, wobei ein in einen externen Kreislauf des Reaktorsystems einsetzbares Ventil mit einem Ventilgehäuse mit zumindest drei Anschlüssen sowie mit einem in das Ventilgehäuse eingesetzten, konischen oder zylindrischen Absperrkörper eingesetzt wird; der Absperrkörper ist dabei mithilfe eines Griffstücks um eine Ventilachse drehbar und weist einen Kanal auf, welcher in einer ersten Stellung des Absperrkörpers einen ersten und einen zweiten der Anschlüsse verbindet und in einer zweiten Stellung des Absperrkörpers den ersten und einen dritten der Anschlüsse verbindet.

[0008] Diese Lösung ermöglicht nicht nur die Entnahme geringfügiger steriler Proben, z.B. in Mengen zu 1 ml, 0,5 ml oder 0,1 ml, während eines ablaufenden Experiments oder bei kontinuierlichen Prozessen, z.B. einer Fermentation, die über lange Zeiträume erfolgt, sondern verringert auch die Gefahr von Kontaminationen über den Entnahmeweg. Dadurch können Proben wiederholt und in grosser Zahl über eine lange Zeit hinweg entnommen werden, ohne die Sterilität an der Entnahmestelle zu beeinträchtigen, was über herkömmliche Lösungen zur Probennahme hinausgeht. Zudem kann die Vorrichtung ohne Weiteres für sich oder in Verbindung mit dem externen Kreislauf autoklaviert werden und ist somit für verschiedenartige Experimente wiederverwendbar.

[0009] Die erfindungsgemässe Probennahmeverrichtung kann in sterile und nicht-sterile externe Kreisläufe zur Anwendung kommen. Der Kreislauf führt eine verhältnismässig kleine Menge des Mediums aus einem Bioreaktor durch die Vorrichtung und wieder zu dem Bioreaktor zurück, angetrieben durch eine Prozesspumpe. Zentraler Teil der Vorrichtung ist ein

vorzugsweise glasgeschliffener Hahn mit einer Bohrung, die als Kanal dient. Mithilfe dieses Kanals wird je nach Stellung des Hahns der Zufluss mit einem der Abflüsse verbunden. Auf diese Weise kann zwischen zumindest zwei Abflüssen gewählt werden, wovon der eine zu dem Reaktorgefäss, der andere zu einer Probeneinheit führt, an der Proben gezogen werden können.

**[0010]** Die erfindungsgemässe Vorrichtung zur Probenentnahme wurde in erster Linie zur Verwendung in einem Reaktorsystem oder jeglicher Art von Rührkessel mit einem an den Reaktor (insbesondere Bioreaktor) angeschlossenen Kreislauf entworfen, durch den ein Reaktormedium aus dem Reaktor und wieder in diesen zurück leitbar ist und in den Kreislauf die Vorrichtung geschaltet ist, wobei zwei der Anschlüsse der Vorrichtung als Zulauf bzw. Ablauf mit dem Kreislauf verbunden werden und zumindest ein dritter Anschluss mit einer Probeneinheit verbunden werden kann.

**[0011]** In einer Weiterbildung der Erfindung ermöglicht die Vorrichtung zudem eine Temperaturmessung, vorzugsweise digitale Temperaturmessung, des durch den Kreislauf strömenden Reaktormediums. Die Verwendung eines Temperatursensors gestattet die Messung der Temperatur des Mediums am Ort der Probenentnahme unter sterilen Bedingungen. Zu diesem Zweck kann eine Halterung für einen (digitalen oder analogen) Temperatursensor in die erfindungsgemässe Vorrichtung integriert werden. Hierzu ist es günstig, wenn zumindest einer der Anschlüsse eine Aufnahme für einen Temperatursensor aufweist, dessen Spitze in eingesetztem Zustand in den Leitungskanal des Anschlusses hineinragt. Hierbei kann die Aufnahme für den Temperatursensor vorzugsweise in dem als Zulauf ausgelegten Anschluss des Ventils angeordnet sein.

**[0012]** In einer besonders effektiven und einfach zu handhabenden Ausgestaltung des Ventils mit Absperrkörper kann der Kanal gewinkelt und die Anschlüsse um die Ventilachse herum jeweils um den Winkel des Kanals zueinander versetzt angeordnet sein. Der Winkel kann beispielsweise bei drei Anschlüssen  $120^\circ$  betragen, und bei mehr Anschlüssen  $360^\circ/n$ , wobei  $n$  für die Anzahl der Anschlüsse steht. Je nach Anwendung und Anzahl der Anschlüsse können die Winkel abgeändert werden.

**[0013]** In einer vorteilhaften Realisierung der Erfindung sind die Leitungen des externen Kreislaufs mit flexiblen Schläuchen ausgeführt, was besonders im Falle experimenteller Anlagen den Zugang und die Handhabung erleichtert. In diesem Fall können die Anschlüsse als Anschlussstüben für je ein Ende eines flexiblen Schlauchs ausgebildet sein. Als Schläuche können sämtliche Schlaucharten verwendet werden, die zur Verwendung mit integrierten bzw. externen Schlauchquetschpumpen bzw. Membranpumpen geeignet sind.

### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

**[0014]** Die Erfindung wird im Folgenden anhand eines nicht einschränkenden Ausführungsbeispiels näher erläutert, welches in den beigelegten Zeichnungen dargestellt ist. Die Zeichnungen zeigen:

Fig. 1 ein Schaltungsschema eines externen Kreislaufs eines Reaktorsystems;

Fig. 2 eine Ansicht einer Probennahmeverrichtung gemäss dem Ausführungsbeispiel mit angeschlossener Probeneinheit.

Fig. 3 eine Schnittansicht durch die Probennahmeverrichtung der Fig. 2.

### Ausführung der Erfindung

**[0015]** In Fig. 1 ist ein geschlossener Versuchsaufbau gezeigt, der auf einem Bioreaktor 1 beruht, der in ein (nicht gezeigtes) Reaktionsbeet führt. Der Bioreaktor umfasst nach an sich bekannter Art einen Kessel, der mit einer Rührereinrichtung ausgerüstet, mit einer Temperatursteuerung beheizbar/kühlbar ist und eine Begasung und Substratzuführung einschliesslich Zu- und Ableitungen aufweist (nicht gezeigt); die Erfindung bezieht sich auf sämtliche Reaktorsysteme, die einen Kessel mit allen oder einigen dieser genannten Einrichtungen enthalten. Im Besonderen dient ein externer Kreislauf 2 der Kontrolle und Messung des im Kessel befindlichen Reaktormediums. Um nur ein Beispiel zu nennen, kann der Bioreaktor mit externem Kreislauf Säugetierzellkulturen enthalten, die von einer als Nährmedium dienenden Flüssigkeit umspült werden. Das ganze System kann auch für Standard-Labor-Fermentationen verwendet werden. Eine Pumpe 3, vorzugsweise eine Schlauchquetschpumpe, sorgt für einen gleichmässigen Flüssigkeitsstrom des Mediums im Kreislauf 2. Bei herkömmlichen Lösungen war in einem Abschnitt des Kreislaufs ein Schlauchstück vorgesehen, durch das zur Entnahme einer Probe eine sterile Spitze eingestochen wurde. Die dadurch entstehende Verletzung der Schlauchmembran war im Einzelfall zumeist vernachlässigbar, jedoch kumulieren sich die Beschädigungen im Laufe eines Experiments derart, dass die notwendige Sterilität nicht mehr gewährleistet ist.

**[0016]** Die Erfindung sieht daher ein Probeentnahmesystem vor, das ein Ventil 4 mit (zumindest) drei Anschlüssen enthält. Zwei der Anschlüsse entsprechen dem Zu- und Ablauf 5, 6 des Kreislaufs 2, während mit einem dritten Anschluss eine Leitung 7 verbunden ist, an die z.B. eine Probeneinheit 8 angeschlossen ist.

**[0017]** Die Länge des Kreislaufs 2, d.h. die Summe der Länge der Leitungen des Zulaufs 5 und Ablaufs 6 ausserhalb des Reaktors, hängt naturgemäss vom verwendeten Aufbau ab; im hier gezeigten Aufbau beträgt sie typischerweise 2,5 m. Der Bioreaktor 1 kontrolliert auch die Temperierung des Nährmediums, da Zellkulturen allgemein empfindlich gegenüber Tem-

peraturschwankungen sind. Da in dem externen Kreislauf Temperaturschwankungen durch thermischen Kontakt mit der Umgebung auftreten können, ist es günstig, eine mögliche Abkühlung (oder seltener Erwärmung) mit einem zusätzlichen Temperatursensor 9 ausserhalb des Rührkessels zu erfassen. Im Falle einer Standard-Labor-Fermentationen muss kein externes Reaktionsbeet versorgt werden, der Temperatursensor ist in diesem Fall lediglich ein optionaler Teil für eventuell angeschlossene externe Systeme.

**[0018]** Daher wurde in einer Weiterbildung der Erfindung das Probennahmesystem mit einer digitalen Temperaturmessung kombiniert. In einen der Anschlüsse des Ventils 4, vorzugsweise in den dem Zulauf 5 korrespondierenden Anschluss, ist eine Halterung für einen Temperatursensor 9 integriert, wobei die Spitze des Sensors in den Kanal des Anschlusses hineinführt und der Sensor somit mit dem dort durchströmenden Medium in direktem Kontakt ist.

**[0019]** Auf diese Weise ist zum einen sowohl die sterile Abnahme kleiner Probenmengen als auch die oftmalige Wiederholbarkeit der Stichprobenentnahme ermöglicht, zum anderen besteht die Möglichkeit des Einbaus eines Temperatursensors mit einer direkten Messung der Temperatur des Mediums am Ort der Probennahme.

**[0020]** Die hier gezeigte Lösung ist in erster Linie für Probengrößen von 0,1 bis 5 ml ausgelegt, kann jedoch ohne Weiteres für Probengrößen bis zu 50 ml angepasst werden.

**[0021]** Fig. 2 zeigt eine Ansicht des Probeentnahmebereichs des Kreislaufs 2. Fig. 3 zeigt einen Schnitt durch das Ventil einschliesslich der Halterung des Temperatursensors, wobei die Schnittebene in der Ebene der Kanäle des Ventils 4, senkrecht zur Drehachse des Absperrkörpers des Ventils verläuft.

**[0022]** Bezugnehmend auf Fig. 2 und 3 enthält das Ventil 4 einen als Absperrkörper dienenden Schliffstopfen 41, der einen Kanal 40 aufweist und in das Gehäuse des Ventils eingesetzt ist. Das Gehäuse weist drei Anschlüsse 42, 43, 44 auf, die jeweils einen Kanal aufweisen, der zum Zentrum des Ventils fluchtet und in Anschlussstüben enden. Von den Anschlüssen werden zwei 42, 43 mit Zu- und Abfluss 5, 6 des Kreislaufs verbunden; der dritte Anschluss 44 ist zur Entnahme von Proben vorgesehen.

**[0023]** Der Schliffstopfen ist am hinteren Ende mit einer Dichtung verschlossen, die eine Drehung des Hahns am vorderen Ende ermöglicht und damit den Wechsel zwischen den Abflüssen. Dadurch wird verhindert, dass Nährmedium bei der Drehung am hinteren Ende des Stopfens austreten kann.

**[0024]** Durch Drehen des Absperrkörpers wird der Kanal entsprechend gedreht, und auf diese Weise kann wahlweise der Zufluss 5 aus dem angeschlossenen Kreislauf entweder mit dem Abfluss 6 in den Kreislauf oder mit dem Anschluss 7 zur Probennahme verbunden werden. In einer Variante kann das Ventil auch derart angeschlossen sein, dass der Abfluss 6 entweder mit dem Zufluss 5 oder dem Anschluss 7 verbunden ist; letztere Lösung ist dann vorteilhaft, wenn – ausgehend von der in Fig. 1 gezeigten Kreislaufkonfiguration – es bei der Entnahme von Proben unerwünscht ist, dass das Medium unter der Pumpwirkung der Pumpe 3 unter gegebenenfalls grossem und/oder pulsierendem Druck steht. Zur Kenntlichmachung der Einstellung kann auf dem Hahn eine (z.B. mit Farbe verdeutlichte) Line, die dem Kanal im Schliffstopfen entspricht, aufgebracht sein.

**[0025]** Wie insbesondere aus Fig. 3 ersichtlich, ist in einen der Anschlüsse, vorzugsweise in den für den Zulauf verwendeten Anschluss 42, eine Halterung 90 für einen Sensor integriert, in welche der bereits erwähnte Temperatursensor 9 eingebaut werden kann. Die Halterung ist als seitliche, in eine von aussen zugängliche Öffnung mündende Erweiterung des Kanals realisiert, die in einem kurzen zylindrischen Sockel 91 mit einem Aussengewinde endet. In diese Öffnung des Sockels 91 wird die Messspitze des Sensors 9 eingesteckt und mithilfe eines Dichtrings 92 und aufgeschraubten Überwurfkappe 93 (mit Innengewinde) fixiert und zugleich abgedichtet

**[0026]** Wieder bezugnehmend auf Fig. 2 ist an der Tülle des Abflusses 42 zur Probennahme ein kurzer Schlauch (um möglichst wenig Volumen zu verbrauchen) angebracht. Dieser verläuft in eine Probeneinheit mit einem Sterilfilter 10, der eine Kontamination des ganzen Systems verhindert. An diesen Filter kann mittels eines Luer-Anschlusses 11 eine Einmal-Mikroliterspritze angesteckt werden, mit der eine Probe entnommen wird. Auf diese Weise wird eine sterile Probeneinheit zum Entnehmen von Proben realisiert, die ohne Verschleissstelle wie etwa eine Membran oder dergleichen auskommt. Dieser Filter ist für extrazelluläre Produkte bzw. die Analyse von Medienkomponenten angebracht; für die Messung intrazellulärer Produkte (dafür müssen dem System ganze Zellen entnommen werden) kann der Filter innerhalb einer sterilen Werkbank durch einen Anschlussadapter (z.B. für Luer) ersetzt werden, welcher zwischen den Probenahmen z.B. in ein sterilisierendes Agens getaucht wird.

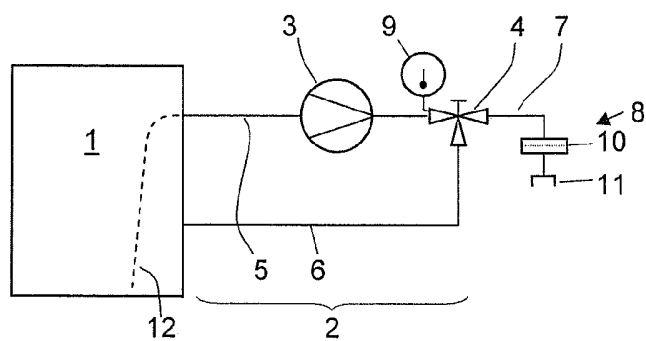
**[0027]** Die Erfindung eignet sich auch zur Anwendung gemeinsam mit einem Ernterohr. Wie in Fig. 1 angedeutet, ist ein Ernterohr 12 ein in den (Bio-)Reaktor 1 (bzw. Rührkessel) hineinführendes Rohr, dessen innere Öffnung in dem Reaktor bis nahe zum Boden hinabreicht; die äussere Öffnung dient zum Entnehmen (Ernten) von Reaktorinhalten. Der die erfindungsgemässe Probennahmeverrichtung 4 speisende Kreislauf, genauer der Zulauf 5, kann bei Reaktoren mit einem Ernterohr an Letzteres angeschlossen werden. Zum «Ernten» (z.B. bei einer Standardfermentation) wird die Probennahmeverrichtung auf den entsprechenden Anschluss gestellt, bevor der Kesselinhalt abgepumpt werden kann; der genannte Anschluss für das Ernten ist beispielsweise ein vierter Anschluss einer erfindungsgemässen Vorrichtung mit vier Anschlüssen, oder es wird zusätzlich zu der Vorrichtung der in Fig. 2 gezeigten Art in den Kreislauf eine zweite, gleichartige Vorrichtung eingefügt, deren dritter Anschluss dann als «Ernteanschluss» verwendet wird. Das Ernterohr kann somit – ausser zum Zeitpunkt einer Probennahme – jederzeit eingesetzt werden, wobei aufgrund der erfindungsgemässen Pro-

bennahmenvorrichtung die Sterilität gewährleistet bleibt. Dies ist ein Vorteil zu herkömmlichen Probennahmesystemen, die ebenfalls an ein Ernterohr angeschlossen werden, aber das Ernterohr nur über einfache Y-Verzweigungen oder Abnahme des Probennahmesystems verwendet werden kann, wodurch die Sicherheit der Sterilität beeinträchtigt wäre.

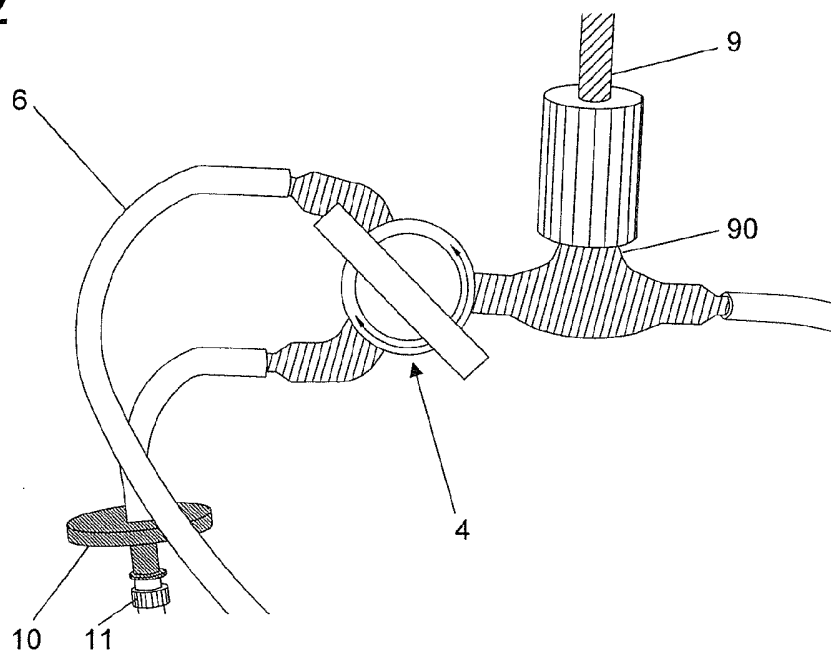
#### Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Entnahme von Proben aus einem Reaktor- oder Kesselsystem, insbesondere Bioreaktor oder Rührkessel, gekennzeichnet durch ein in einen externen Kreislauf (2) des Reaktor/Kesselsystems einsetzbares Ventil (4) mit einem Ventilgehäuse mit zumindest drei Anschlüssen (42, 43, 44) sowie mit einem in das Ventilgehäuse eingesetzten, konischen oder zylindrischen Absperrkörper (41), der mithilfe eines Griffstücks um eine Ventilachse drehbar ist und einen Kanal (40) aufweist, welcher in einer ersten Stellung des Absperrkörpers einen ersten und einen zweiten der Anschlüsse verbindet und in einer zweiten Stellung des Absperrkörpers den ersten und einen dritten der Anschlüsse verbindet.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest einer der Anschlüsse (42) eine Aufnahme (90) für einen Temperatursensor (9) aufweist, dessen Spitze in eingesetztem Zustand in den Leitungskanal des Anschlusses hineinragt.
3. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Aufnahme für den Temperatursensor in dem als Zulauf ausgelegten Anschluss des Ventils angeordnet ist.
4. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Kanal (40) gewinkelt ist und die Anschlüsse um die Ventilachse herum jeweils um den Winkel des Kanals zueinander versetzt angeordnet sind.
5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Winkel  $360^\circ/n$  beträgt, wobei n die Anzahl der Anschlüsse ist.
6. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass drei Anschlüsse vorgesehen sind und der Winkel  $120^\circ$  beträgt.
7. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Anschlüsse jeweils Anschlussstülsen für je ein Ende eines flexiblen Schlauchs aufweisen,
8. System zur Entnahme von Proben aus einem Reaktor oder Rührkessel (1), insbesondere Bioreaktor, mit einem an den Reaktor angeschlossenen Kreislauf (2), durch den ein Reaktormedium aus dem Reaktor und wieder in diesen zurück leitbar ist sowie mit einer in den Kreislauf geschalteten Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei zwei der Anschlüsse der Vorrichtung als Zulauf bzw. Ablauf mit dem Kreislauf verbunden sind und ein dritter Anschluss mit einer Probeneinheit (8) verbindbar ist.
9. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 in einem Verfahren zur Entnahme von Proben aus einem externen Kreislauf (2) eines Reaktor- oder Kesselsystems (1), insbesondere Bioreaktors oder Rührkessels, wobei zwei Anschlüsse der Vorrichtung als Zulauf bzw. Ablauf mit dem Kreislauf verbunden werden und ein dritter Anschluss mit einer Probeneinheit (8) verbunden wird.

**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig. 3**

