



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102905784 B

(45)授权公告日 2016.10.05

(21)申请号 201180009257.8

(22)申请日 2011.02.11

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 102905784 A

(43)申请公布日 2013.01.30

(30)优先权数据

61/337,915 2010.02.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2012.08.10

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/052050 2011.02.11

(87)PCT国际申请的公布数据

W02011/098570 EN 2011.08.18

(73)专利权人 斯宾化学公司

地址 瑞典于默奥市

(72)发明人 乔纳斯·佩尔松 谢尔·奥伯尔

弗雷德里克·阿尔姆奎斯特

克努特·伊尔加姆

(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

72003

代理人 聂慧荃 郑特强

(51)Int.Cl.

B01J 19/18(2006.01)

B01J 8/10(2006.01)

B01F 13/08(2006.01)

B01F 11/00(2006.01)

B01F 7/00(2006.01)

B01F 7/16(2006.01)

(56)对比文件

US 4683062 A, 1987.07.28,

US 1678778 A, 1928.07.31,

审查员 周荣振

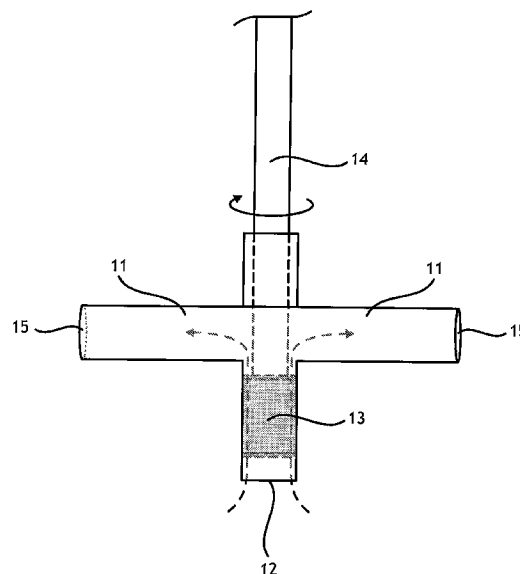
权利要求书1页 说明书12页 附图12页

(54)发明名称

用于在流体介质中进行化学转化的设备和方法

(57)摘要

本发明提供了用于在流体中进行化学转化的设备,具有流动分配器(11),所述流动分配器具有至少一个流体介质入口(11)、至少一个流体介质出口(15)和至少一个约束区(13),在所述约束区中进行所述化学转化,以及用于旋转、摇晃、摇摆或振动所述设备的装置。至少一个约束区可以装备有用于提供热量、冷却、声音、光或其他类型辐射的提供器,这样的提供器通过致动器轴(14)与外部的源接触。所述流动分配器(11)可以具有与中央安置的流体介质入口(12)和指定的外周流体介质出口(15)连接的扇区。用于旋转、摇晃、摇摆或振动所述设备的装置可以是产生磁场的元件,或机械地连接到外部的致动装置的轴(14)。



1. 一种用于在流体介质中进行生物学或化学转化、或物理或化学捕获的设备,所述设备包括:

具有本体、盖子和插入物的流动分配器,所述本体具有圆柱形壁并呈冰球形且横截面是环形;以及

用于旋转所述设备的装置;

其中,所述流动分配器具有至少一个中央的流体介质入口、多个位于外周的流体介质出口、以及由所述本体和所述盖子限定的旋转的约束区,所述多个位于外周的流体介质出口被实现为在所述本体的圆柱形壁上钻出的多个孔洞;

其中,所述约束区通过所述插入物而被分隔成多个扇区,所述插入物是可互换的且以放射排布的独立元件来构建,每个扇区连接到所述至少一个中央的流体介质入口和指定的所述位于外周的流体介质出口;

其中,在所述约束区中进行转化或捕获,所述约束区被安置的方式使得流体介质在分散到所述位于外周的流体介质出口之前流动通过所述约束区,所述流动分配器呈冰球形状且横截面是环形;并且

其中,扇区化的所述约束区适合于包含一个或多个柱体,所述一个或多个柱体容纳一种或多种固体反应成分,以容许至少一种试剂随流动分布以在所述约束区中进行化学转化。

2. 根据权利要求1所述的设备,其中,所述流动分配器适合于通过直接机械耦合到轴来旋转,所述轴连接到穿过盖子的中心轴。

3. 一种具有本体、盖子和插入物的流动分配器,所述本体具有圆柱形壁并呈冰球形且横截面是环形,其中:

所述流动分配器具有至少一个中央的流体介质入口、多个位于外周的流体介质出口、以及由所述本体和所述盖子限定旋转的约束区,所述多个位于外周的流体介质出口被实现为在所述本体的圆柱形壁上钻出的多个孔洞;

其中,所述约束区通过插入物而被分隔成多个扇区,所述插入物是可互换的且以放射排布的独立元件来构建,每个扇区连接到所述至少一个中央的流体介质入口和指定的所述位于外周的流体介质出口;

转化或捕获是在所述约束区中进行的,而且所述约束区被安置的方式使得流体介质在分散到所述位于外周的流体介质出口之前流动通过所述约束区;并且

扇区化的所述约束区适合于包含一个或多个柱体,所述一个或多个柱体容纳一种或多种固体反应成分,以容许至少一种试剂随流动分布以在所述约束区中进行化学转化。

用于在流体介质中进行化学转化的设备和方法

发明领域

[0001] 本发明涉及用于进行生物学或化学转化或进行物理或化学捕获的设备,包括一个或多个约束区,其中通过旋转、摇晃、摇摆或振动所述设备产生经过所述约束区的所想要的流体流。

[0002] 发明背景

[0003] 化学和生物技术中的异质的过程包括固体成分(包括但不限于,固定化的化学试剂、催化剂、清除剂、反应支持物、或捕获吸附剂、或固定化的生物材料,例如,细胞或其片段)接触流体介质,所述介质带有反应物或其他试剂、样品溶质、和/或流体运送的试剂与固体成分交互式处理的产物,这样的过程关键地依赖于对流流体以实现两个相之间必需的物质传递。因而这样的系统常常以连续流通方式操作,在这种情况下,具有适合的设计的常规装填柱常常是优选的形式,用于密封会被反应介质穿过或渗透的固体成分。然而,许多过程不适合连续处理。尤其是必需连续添加试剂和/或脱除副产品或所期望的产物的过程,或在固体成分处理的过程期间必需改变物理或化学条件的过程也是这样。在这些情况中,分批的处理方式常常是优选的。这样的分批的异质过程可以通过在搅动下将固体成分作为颗粒材料直接悬浮在流体介质中进行,在该过程结束后将通常要求过滤或沉降步骤以分离各个相。做为选择,通过特别设计的、包含泵和/或阀门等的流动系统的方式,流体介质可以从分批反应器循环通过含有固体成分的装填的储存器,以实现发生反应所需的对流传质。这样的反应器通常是相当复杂的,常常必需为了特定目的来构建。

[0004] 例如,通过将固体成分作为旋转设备外表面上的包被[E.Baltussen, et al, J. Microcolumn Separations, 11(1999)737-747; US Pat. 6,815,216],以及在包被有固体成分的狭窄管道的内侧面上,用常规的泵使流体介质通过[R.Eisert, J. Pawlischyn, Anal. Chem., 69(1997)3140-3147; US Pat. 5,691,206],已经解决了建立固体和液体相之间高效的对流传质的挑战。虽然这些产品可以适合于它们为之设计的分析采样目的,可以被包括的固体成分的数量在系统中是严重受限的,其中仅外部或内部表面被修饰以作为固体成分。进一步的,固体成分仅沉积在表面上,由于表面积不随着反应器的体积线性地提高,这样的系统也不适合于规模扩大。

[0005] US 2007/0189115公开了空心的磁性搅拌器,被设计以在旋转时产生内部流动。搅拌子未被设计成容纳任何固体用于进行生物或化学转化,或物理或化学捕获。

[0006] 美国专利6,857,774B2代表了最接近的现有技术,公开了用于空穴混合和泵送的设备。这份现有技术中描述的设备的性能部分地基于与本发明的设备相同的原理,即,使用向心力场产生流动。然而,根据US 6,857,774B2的设备不包含约束区,所述约束区可以容纳固体成分用于进行转化和/或捕获作用,这是在此公开的本发明的范围,在所述现有技术中描述的设备的目的是不同的,即,促进空穴化以建立匀质溶液中的声化学反应条件。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明涉及的基本原理用于设计适合于各种大小的容器中的分批或连续式异质过程的设备,包括在内部约束区中含有一种或多种固体成分的实体,通过所述实体,当被包

埋在流体介质中时,通过旋转、摇晃、摇摆或振动所述设备简单地建立穿过内部含有的固体成分产生 流体介质对流流体的挑战。由于固体成分被包含在内部约束区中,固体成分的体积将随着总体反应器体积线性地扩大,因此与固体成分仅包被在表面上的,现有技术已知的主动旋转采样设备[E.Baltussen,et al,J.Microcolumn Separations,11(1999)737-747;美国专利6,815,216]相比提供了实质上更好的可扩大性。通过设备中的固体成分的约束区,本发明还提供了重要的设计优点,这有效地消除了不含有固体成分的设备所固有的问题,例如,由沉积在外表面上的包被物的磨损所引起的出口和滤器的堵塞。

[0009] 因而,本发明提供了用于在流体介质中进行生物学或化学转化、或物理或化学捕获的设备,包括:流动分配器,具有至少一个流体介质入口、至少一个流体介质出口、以及与所述入口和出口连接的至少一个约束区,在其中进行所述转化或捕获;以及旋转、摇晃、摇摆或振动所述设备的装置。

[0010] 所述约束区空间地布置在所述设备内,从而通过旋转、摇晃、摇摆或振动所述设备建立离心力、流动诱导的压力差、和/或惯性力,从而迫使浸没所述设备的流体介质流动通过所述流动分配器的所述约束区。

[0011] 优选地,所述流动分配器具有一个或多个中央的流体介质进口。

[0012] 优选地,所述流动分配器具有一个或多个外周的流体介质出口。

[0013] 优选地,所述流动分配器的约束区容纳一种或多种固体成分,其参与或促进涉及随流体分布的至少一种试剂的生物学或化学转化,作为选择,引起所述试剂被固体成分捕获。

[0014] 术语“化学转化”和“化学反应”在此可互换地使用,意图包括化学和生物学转化作用,以及化学和物理的捕获。

[0015] 根据本发明的一个实施方式,所述约束区以所述流动分配器的中心轴对称地放置。

[0016] 根据本发明的另一个实施方式,所述一个或多个约束区外周地位于所述流动分配器中。

[0017] 根据本发明的一个实施方式,所述流动分配器具有一个流体介质入口,以及位于一平面中的一个或多个流体介质出口,所述平面高于所述流体介质入口的平面。

[0018] 根据本发明的一个优选的实施方式,所述流动分配器具有安置的约束区,从而流体介质在流向流体出口之前流动通过所述约束区。

[0019] 根据本发明的另一个实施方式,所述流动分配器具有从中央的流体介质入口到外周的出口基本上呈螺旋形的流体通道排布的约束区。

[0020] 根据本发明的一个实施方式,所述流动分配器由材料制成或包被,所述材料能够催化至少一种试剂经历化学反应。

[0021] 根据本发明的另一个实施方式,所述流动分配器具有作为包被物掺入的固体成分,其能够化学地转化被导入所述流体通道的至少一种试剂。

[0022] 根据本发明的又一个实施方式,所述流动分配器的横截面基本上是环形的,并具有多个扇区,每个扇区与中央安置的流体介质入口和指定的外周流体介质出口连接。

[0023] 优选地,所述流动分配器具有外部的或外周的静止部分以及内部的中心部分,所述静止部分具有多个扇区,所述中心部分适合于围绕用于搅动的装置来旋转。

[0024] 优选地,所述扇区具有相同的或不同的固体成分,所述固体成分 由一材料制成,所述材料能够生物学或化学地转化、或捕获被导入所述扇区的至少一种试剂。

[0025] 根据本发明的一个实施方式,用于旋转、摇晃、摇摆或振动所述设备的装置是产生磁场的元件。

[0026] 根据本发明的另一个实施方式,用于旋转、摇晃、摇摆或振动所述设备的装置是机械地连接到外部致动设备的实心或空心的轴。

[0027] 优选地,至少一个约束区进一步具有用于提供物质或能量的交换的装置,例如,添加试剂或脱除产物和副产物、加热或冷却、或应用声能、紫外光或可见光或其他类型的电磁辐射,所述提供器是用于通过致动器轴与外部源接触的物质或能量的交换。

[0028] 优选地,用于电磁能交换的提供器被用于提供微波辐射、紫外光或可见光和/或声能,以帮助反应在流动分配器中进行。

[0029] 优选地,用于物质交换的提供器被用于提供气体,所述气体可以与流体介质中包含的至少一种试剂反应,和/或与位于流动分配器中的至少一种试剂反应,所述气体通过所述致动器轴提供。

[0030] 根据本发明的一个实施方式,所述约束区含有固体成分,所述固体成分是催化剂。

[0031] 根据本发明的另一个实施方式,所述约束区含有固体成分,所述固体成分含有物理地捕获的或化学地结合的试剂,所述试剂能够进入与流体流转运的试剂的化学反应。

[0032] 根据本发明的又一个实施方式,所述约束区含有固体成分,所述固体成分是能够转化由流体流提供的试剂的、固定的生物学实体。

[0033] 根据本发明的又一个实施方式,所述约束区含有固体成分,所述 固体成分是适合于进行固相合成的支持材料。

[0034] 根据本发明的又一个实施方式,所述约束区含有固体成分,所述固体成分是能够从流体流捕获物质的固体吸附剂。

[0035] 根据本发明的又一个实施方式,所述约束区含有固体成分,所述固体成分是适合于色谱分离的固定相。

[0036] 根据本发明的一个优选的实施方式,两个或多个约束区串联连接,并且填充不同的固体成分。

[0037] 根据本发明的另一个优选的实施方式,两个或多个约束区并联连接,并且填充不同的固体成分。

[0038] 优选地,根据本发明的设备包含串联和并联连接的约束区的组合。

[0039] 优选地,所述固体成分提供在一个或多个柱体中,所述柱体被置于所述约束区内。优选地,所述柱体是可替换的,以易于操作。

[0040] 根据本发明的另一个实施方式,所述流动分配器的内部通道被排列,从而主要通过惯性作用建立内部流动。

[0041] 根据本发明的另一个实施方式,所述设备进一步包含位于流动分配器的入口到出口之间的流操作阀门,其中通过改变速度来摇晃所述设备或旋转所述设备引起液体从所述入口流向所述出口。

[0042] 本发明的另一个方面提供了用于在流体介质中进行生物学或化学转化、或物理或化学捕获的方法,所述方法包括通过旋转、摇晃、摇摆或振动设备来产生通过设备的流体介

质的对流,其中所述设备包含流动分配器,所述流动分配器具有至少一个流体介质入口、至少一个流体介质出口和连接到所述入口和出口的至少一个约束区,在所述约束区中进行所述转化或捕获。

[0043] 附图简要描述

[0044] 图1描绘了由轴致动并包括固体成分的最简单形式的根据本发明的设备的实施例的图画。

[0045] 图2显示了基于离心力以及可能的伯努利效应、根据本发明的主要原理构建的本发明的磁性致动的管状设备的立体和横剖面图。

[0046] 图3说明了带有不同功能团的两对相同形状的固体成分A和B可以以串联和并联的方式来包括。

[0047] 图4显示了形成空心冰球形状的本发明的设备,其中常规的实心磁旋棒被用于致动和将内部空间分隔为两个独立的区室。

[0048] 图5显示了形成具有固定的扇区的空心冰球状的本发明的设备,其可以适合于机械地或磁性地耦合的致动。

[0049] 图6显示了本发明的设备,被设计为具有可替换的插入物的空心冰球状。

[0050] 图7显示了本发明的机械致动的设备,其被设计以主要根据伯努利原理来运行。

[0051] 图8显示了被设计成最小化旋涡形成的、具有旋转的内部部分和静态的外部部分而构建的本发明的设备。

[0052] 图9显示了主要基于惯性原理,具有外周排布的流体出口的本发明的设备。

[0053] 图10显示了主要基于惯性原理,具有中央排布的流体出口、适合于堆叠的本发明的设备。

[0054] 图11显示了主要基于惯性原理的本发明的设备,其具有按照多个平行的阿基米德螺线走线的内部流动通道。

[0055] 图12显示了主要基于惯性原理的本发明的设备,其具有按照多个平行的阿基米德螺线走线的内部流动通道、并且其中所述出口走线回到中心轴。

[0056] 发明详细说明

[0057] 本发明利用了有限量的基本物理原理来实现了一组紧密相关的新设备的设计。全部基于一组相同的基本原理的根据本发明的设备,当在尺寸改变的容器中运行时,在其约束区内,可以用来进行生物过程、化学反应、或物理或化学的捕获。一般而言,本发明涉及包含流动分配器的设备,在其内部管道中特意地排列有至少一个流体介质入口、至少一个流体出口和至少一个约束区,结合通过旋转、摇晃、摇摆或振动(下文称为“可应用的搅动方式”)来搅动设备的装置,从而与旋转参照系相关的假想的离心力(此后简称为“离心力”)、由主要通过外周出口的流体流动所引起的压力下降产生的伯努利原理作用、和/或通过摇晃、摇摆或振动动作产生的惯性,单独地或组合地提供了驱动力,当所述设备浸入流体介质、并以适合于特定的设备设计变体的搅动模式来搅动时,用于建立通过所述流动分配器以及所述流动分配器的约束区的从流体入口到流体出口的流体介质的流动。在建立设备中的内部流体流动时,提到几种根本上不同的物理原理起作用的原因在于,在根据在此公开的一般原理构建和操作的设备中,在任何给定时刻这些原理中的超过一种在起作用。实际上,如在以下的大部分设计实施例中所公开的,将难以根据一般原理产生一种功能性设备,

在其中当通过稳定的、非振动的致动来操作时,对于建立经过所述设备的流体介质的流动,至少离心力和伯努利原理不起任何作用。这样构建的流动分配器适合于容许至少一种试剂通过流体流动来 传送,或通过其他方式提供给流动分配器,以经历生物过程或化学反应、和/或被物理或化学地捕获。通过与沉积在流动分配器的约束区内部的固体反应成分的相互作用,所述固体反应成分作为空隙填充颗粒或独立包装,或仅在其内表面之上,和/或通过机械致动器元件向流动分配器的约束区内导入电磁辐射,例如(但不限于)紫外光或微波、或声能,可以在其上实现或由此促成了在流动分配器的约束区中发生的这样的过程、反应和/或捕获。本发明不包括利用填充在或包被在容器内壁上的简单固体成分本身,这是现有技术的许多领域中公知的;在此传达的发明点是设备的组合,通过所述设备本身以及由于其入口、内部通道和出口的布置,当以一种或多种上述可应用的搅动方式致动时,能够建立流体介质的内部流动,带有被包含在所述设备内部的一种或多种固体反应或捕获成分。

[0058] 设备内部发生的反应的产物可以通过所述出口转运出来,或容许在固体反应成分上积累,例如在生物技术中广泛使用的基于固定化细胞的异质反应方案,以及化学中的固相合成。此外,在以下描述的几个实施方式中,根据所公开的原理制造的设备可以被设计以容纳超过一种固体反应成分,或者在单个约束区中混合,或在超过一个内部约束区中空间上分离,其中含有独立的成分的所述约束区可以串联或并联地或其任何组合地连接。从而在同一设备中可能同时地使用固定的生物材料、化学试剂载体、反应支持物或催化剂、层析分离介质或捕获吸附剂的任何组合。多约束区设备的特别重要的预想的用途是与在线捕获结合的生物学或化学转化,或与两种或多种试剂的次序反应,除非被固定在固体载体上,所述试剂是拮抗的,后一种在现有技术中很好地描述了[C.V.Pittman,L.R.Smith,J.Am.Chem.Soc.1975,97,1749-54;B.J.Cohen,M.A.Kraus,A.Patchornik,J.Am.Chem.Soc.1977,99,4165-7;B.J.Cohen,M.A. Kraus,A.Patchornik,J.Am.Chem.Soc.1981,103,7620-9;T.H.Maugh,Science,1982,217,719-20]。倾向于产生减量调节的分批式生物反应器、或者催化剂被产物毒害的催化化学反应也是根据本发明的设备的完全可行的实例,具有利用在此描述的技术对产生的材料的在线捕获。

[0059] 设备的形状可以是圆柱形、球形、立方形、或任何其他形状,通过压力差、通过离心力和/或通过惯性,完全由旋转、摇晃、摇摆或振动设备本身产生的力的作用,有可能建立通过所述容器的内部流体转运。

[0060] 在本发明的一个实施方式中,所述设备以恒定的或变化的角速度旋转,包含适合于进行生物学或化学反应、或物理或化学捕获的至少一个约束区。流体介质流动通过或渗透的所述约束区优选地以流动分配器的转动轴对称放置,从而流体介质流动通过所述约束区,之后分散到流体出口中。做为选择,一个或多个约束区外周地位于流动分配器,在使用多个约束区的情况下,在此它们被从单个流体介质入口分流的流体介质的流体穿过或渗透。优选地,根据该实施方式,所述流动分配器具有位于动量轴线附近或之处的一个流体介质入口,以及位于靠近圆环周界的两个或多个流体介质出口,所述圆环由围绕所述中心轴或其质量中心搅动设备时所描述。优选地,根据本发明的设备的流动分配器包括一个或多个约束区,所述约束区可以是空的或填有固体成分。这些约束区容纳的固体成分可以包括固定的生物学活性物质,例如细胞或其片段,能够促进化学反应的催化剂,可以根据色谱原理进行分离的固定相,可以进行对流动流体转运的一种或多种试剂实行选择性捕获的吸附

剂,多孔的或无孔的固体试剂载体,或多孔的或无孔的固体反应支持物,其中所述试剂载体或反应支持物可以含有共价或非共价结合的试剂,捕获的液体或气体,或可以与流体介质中包含的至少一种试剂反应、或者通过在此建立的流体输送与位于流动分配器中的一种或多种试剂反应的任何其他材料。在这种实施方式的优选地替代中,反应约束区位于流动分配器中央,满足来自流动分配器的中央入口的介质流动,所述流动分配器具有两个或多个外周的出口。

[0061] 在所述设备的又一个实施方式中,所述流动分配器的横截面基本上是环形的,并具有多个封闭的扇区,每个扇区与中央安置的流体介质入口和指定的外周流体介质出口连接。由此扇区化的区室可以任意地保留为空,它们的表面包被有、或填充有由流体可渗透材料制成的相同或不同的固体成分,所述材料能够捕获被流体介质导入所述扇区的或以可选择方式提供到所述扇区的至少一种试剂,或进入所述试剂的生物学或化学转化。在一种有益的可选项中,流动分配器具有非旋转的外部(外周)静止部分和内部中央部分,所述外部静止部分具有多个扇区,所述内部中央部分适合于旋转装置。有益地,如同以下描述的惯性设备,具有旋转的核心元件和静止的外周元件的这种设计对抗了大量的流体介质随旋转装置移动的倾向,通过支持从中央的入口到位于设备外周部的出口的高速内部流动而不引起旋转涡旋的形成,这支持了所述设备作为反应器的效果。

[0062] 在这样描述的实施方式中,旋转、摇晃、摇摆或振动所述设备的装置是现有技术中很好地描述的,可以直接机械连接到外部致动器,或间接耦合到外部力场,注意的是,但不限于,设备中含有的强磁性元件与波动的外部磁场的耦合,通过在设备附近适当地放置由机械方式致动的强磁性或电磁场源,或由电子电路以特定搅动方式所需的适当顺序致动的多个固定电磁铁(其实质上根据Zipperer[美国专利3,554,497]所公开的现有技术原理来构建)来产生所述波动的场,通过其内部的强磁性元件,其有效地将设备转变为电动机的转子。使用电磁耦合方案的特别的优点是,通过在各种空间构型中正确地放置和连续地启动电磁体,在本发明中用于建立穿过流动分配器的内部流体流动公开的所有可能的搅动形式(旋转、摇晃、摇摆或振动)可以通过纯粹的电磁装置来实现,而不需要活动部分。当有爆炸风险时,以及在机械轴遭遇渗漏问题的密封反应器中,通过电磁耦合原理来旋转、摇晃、摇摆或振动所述设备的装置此外也是有益的。

[0063] 所述流动分配器可以任选地填有流体渗透性材料,所述材料能够催化流体介质中的至少一种试剂经历化学反应。在另一个可选项中,通道被成形为螺旋形,其表面包被能够化学地转化被导入流体通道的至少一种试剂的材料。当与中央入口中的止回阀组合时,这样的螺旋形约束区满足了惯性设备的通道方向指标,如在以下优选的实施方式中所展示的。

[0064] 在所描述的实施方式中,直接连接到机械致动器的流动分配器可以进一步通过与用于提供物质或能量交换的装置偶联的致动器来装备,例如,添加试剂和/或脱除产物或副产物,加热或冷却,导入声能,或施加电磁辐射,例如不同波长的光(紫外的、可见的、或红外的)的整合的源或波导,或微波辐射,所述装置被设计以与流动分配器的一个或多个反应约束区连接。在此确定的用于物质或能量交换的提供器一般是预期来提供,用于特定的期望的生物学或化学反应,或控制、加速或延迟生物学或化学反应的物理条件的适合的装置。在一种可选项中,用于物质或能量交换的提供器优选地通过致动器轴连接到外部的源。这样

的设备引入到反应容器中可以产生容器内的局部反应器,具有用于上述物质或能量的交换的装置,以及用于从位于流动分配器内的任何传感器通过所述致动器轴传送信号的装置。

[0065] 根据在此公开的一般原理构建的设备可用于各种生物学或化学 反应或过程,包括但不限于细胞培养、生物催化、酶工程、离子交换过程、通过固相支持物清除剂的选择性去除、异质催化剂的催化作用、格利雅反应或任何形式的金属试剂、接头、寡核苷酸或肽合成、以及有机合成。

[0066] 一般而言列出的是本发明的重要的特征,以使其详细说明被更好地理解,以及使得当前对技术的贡献被更好地理解。本发明的附加特征将在下文本发明的详细说明中描述。

[0067] 就此来说,在详细地解释根据本发明的至少一种实施方式之前,要理解的是本发明在它的应用中不被限制于在下文的说明中阐述的、或在附图中例举的结构细节和元件的布置。本发明能够是其他实施方式,和以各种方式实践和进行。并且,要理解的是,在此采用的措辞和术语是用于描述的目的,而不应认为是限制性的。

[0068] 一旦已经验证了一般原理,可以设想各种设备设计来满足运行的一般原理,如在本说明书的前面部分所说明的。下文是实施例设计的概述。要理解的是,这些仅仅作为通过反应器设备的运动建立经过反应器设备的内部流动的一般原理的实例。本发明的范围因而将不限于根据这些实例得到的设计。

[0069] 在图1中描绘的实施方式中,化学反应器设备是在流体介质中通过轴由机械力旋转的一般的空心管道实体,其也可以作为整合的装置用于提供物质和能量的交换。图1中的箭头分别表明流体流动(点线)和旋转(实线)。设备的流动分配器(11)在剖面图上一般是T字形的。流体进口(12)轴向地放置,反应约束区(13)也一样,致动轴(14)朝向它们延伸。这个轴可以是空心的,以容许用于转移辅助反应物、产物或副产品、热量、声能或电磁辐射,例如(但不限于)紫外光或微波的装置的并入。当这样的设备旋转时,由于作用在出口孔 上的伯努利效应,建立了从轴向入口(12)到外周布置的出口(15)的压力差。这些压力差通过离心力被加强,这帮助迫使流体从旋转的空心设备的轴向入口,通过其本体(一般为管状的),从位于旋转的流动分配器(11)的远端的出口流出。因而产生了从中央入口到每个旋转外周末端的开口、穿过设备的流体介质流动。图1中的设备描述的实施方式显示了两个横向的出口,以及一般的T形横截面。然而明显的是,任何数量的旋转元件可以连接到这种实施方式中布置的中央入口,来建立通过这种一般原理运行的设备。

[0070] 图2显示了作为管状磁性致动的实体构建的本发明的实施方式的侧面和轴向立体以及横剖面图,其中运行的原理是离心力和伯努利效应的组合,如在根据图1构建的实施方式中所说明的。图2中的设备包括管状本体(21),其具有两个内部的圆柱形磁铁(22)、作为入口的四个中心孔洞(23),以及附带滤器或滤板的两个外周的出口(24)。固体成分可以容纳在设备的两个约束区(25)内。

[0071] 图3是根据本发明实现的设备怎样以两个或多个固体成分以串联或并联方式运行的原理说明,如基本上根据图2构建的管状双室磁性致动设备所展现的。通过旋转图3中描绘的设备,流体介质通过位于旋转轴上的四个入口孔洞(30)吸入,并从中转移到位于设备的两个旋转臂的每一个中的两个约束区(31)内,在此通过作用于流体的离心力和压力差的组合,它们被推向外周的出口(32)。间接的磁性致动在这个实施例中由两个整合的管状永

磁体(33)来说明,所述永磁体被设置以与外部的旋转磁场相互作用。在这个特定的实施方式中,设备的旋转臂的每一个被构建为容纳不同功能性的两种固体成分,固体成分A(34)和固体成分B(35),都以具有整合的滤器/滤板的相同形状的可互换柱体来实现,它们可以在设备的内部堆叠。为了清楚起见,图3a显示了空的设备,在图3b中其装有固体成分A(34)的四个柱体,形成具有单个功能性的反应器。图3c显示了以串联相互作用方式运行的设备,在每个臂中固体成分A(34)和固体成分B(35)的每一个堆叠为一个柱体;固体成分A(34)靠近入口,固体成分B(35)靠近外周的出口。从入口转移进入每个室的流体首先被迫使穿过固体成分A(34),此后直接穿过固体成分B(35)。图3d显示了被配置以并联方式操作的设备,左臂具有两个含固体成分A(34)的柱体,右臂具有两个含固体成分B(35)的柱体。需要与固体成分A、随后与固体成分B顺序地相互作用,而没有介于期间的液相反应的反应方案(例如,固体成分A中产生的产物或副产物被固体成分B直接串联捕获)将受益于串联结构,而,例如在用固体成分A和B顺序处理之间应在流体相中发生进一步的反应的反应方案将受益于并联结构。明显地,可以实现的不同处理步骤的数量在这个实施例中不限于两个;例如,根据图5构建的设备具有四个固体成分并行处理的能力,而图6的单独的元件(63)和(64)可以分别容纳并联的六种和三种固体成分。还明显的是,柱体的厚度可以调节,以容许超过两种固体成分柱体节连在连续配置的处理方案中,同样明显的是,可以按希望设计每个固体成分层的厚度以优化特定的反应方案,此时实现了几个层而不一定要柱体的形式。

[0072] 图4显示了本发明的实施方式,表现为空心冰球形设备,具有常规的实心磁性旋棒(41),其被压入拟合到圆筒的内壁(43)中机械加工的两个纵沟(42)中,当磁铁被完全的限制在圆柱体的底部(44)和盖子(45)之间的圆柱体内部时,有效地建立内部的两个独立的区室。对每个由此形成的区室,在外壁中钻有两个孔洞(46);一个作为入口,另一个作为出口,其取决于设备的旋转方向。具有整合的滤板的中央入口轴向地位于设备的底部,在图4中被壁遮挡了。

[0073] 另一个冰球形的实施方式在图5中显示,入口孔洞(51)位于可移动的盖子(52)的中心,多个小的出口孔洞(53)位于本体(54)的侧面。四个壁(55)将内体积分成四个独立的约束区。被设计以拟合到扇区化的约束区中的固体成分可以容易地互换,不同功能性的固体成分可以用于每个区室,用于流体流动所转运的试剂的并行处理,如上文所详细描述。与图3中的管形设备相比,冰球形设备具有提高的包装纵横比(高宽比)(垂直于流动方向的面积除以包装深度),得到了通过固体成分的更高的流动。在约束区的外周部分中受到更高离心力影响的介质的相对体积也被提高,因而更大质量的流体将促进自入口的流体流动的抽吸,将其从中央的入口分布到由四个分隔壁(55)定义的独立的约束区中,最终去往外周的出口(53)。如在图5中画出的,这种特定的实施方式适合于通过包埋在底部壁中的永磁体的方式磁性地致动,永磁体的磁力线径直排列(未显示)。这种实施方式的可选择的构型将附着机械致动轴,其可能为空心的以包括如上所述用于物质或能量交换的装置,当相同形状的孔口轴向地位于设备的底部壁中时,代替入口孔洞(51)并代替实现所述入口。

[0074] 图6显示了又一个实施方式,其中流动分配器被构建为具有一套可互换的插入物(62、63和64)的空心冰球,它们以放射排布的独立元件来构建,被设计以将由本体(65)和它的盖子(61)限定的旋转的约束区分隔成多个扇区。每个扇区连接到位于设备的底部壁(66)中轴向的流体介质入口[在图中被本体(65)的壁遮挡],外周的流体介质出口被实现为在空

心的冰球形本体的圆柱形壁(65)上钻出的多个孔洞(67)。致动可以通过(a)包埋在旋转的分隔元件(部件64说明了分隔元件,用于容纳三个包埋的磁体)中、或空心冰球的本体中的磁体,或作为选择通过直接机械耦合到轴来实现,所述轴连接到穿过盖子(61)的中心轴。

[0075] 在又一个实施方式中,在图7中显示的,呈现了具有与图1中的设备一定相似性的设备,以来自伯努利原理的增大的贡献来运行。流体被抽入中央入口(71),其任选地可以被设计为含有固体成分,并适配按照图1的设备所显示方式通过机械的致动器轴(72)用于物质或能量交换的装置。在穿过所述入口扇区后,此后流体流动转入空心的旋转元件,所述旋转元件形成垂直于轴线旋转的相等长度的两个臂,每个臂适合于容纳串联或并联的固体成分,如在图3中所解释的构型。每个旋转臂的末端连接到短的文杜里管(74),其本身是根据现有技术中公知的原理构建的。这对文杜里管将以相反的方向安装,垂直于每个臂的外周的出口(75),它们的通路轴线与臂(73)的圆周运动所描述的平面对齐。当如图7中的箭头显示的开动时,旋转引起流体流动通过所述文杜里管(74),从而根据伯努利原理,穿过出口(75)的更快速移动的液体将导致压力的降低。中央的入口(其更少受到伯努利效应的影响)与连接到文杜里管的外周出口之间的压力差引起流体从入口流向出口。设备通过空心轴(72)机械地致动,它的腔非常适合作为管道,用于热能、电磁辐射的转移,或用于添加化学试剂和产物/副产物脱除。图8显示了本发明的四部分设备的分解图,包括顺时针方向旋转的内部元件(81),所有其他部分保持静态。如图8中的箭头指示的旋转内部元件(81)产生了进入静态元件(82)的流动,在静态元件中有多个外周的出口(83)。固体成分可以包括在所画出的实施例中的几个约束区内;与中央入口(84)整合,在内部旋转元件(81)中,和/或在静态元件(82)的流体通道(85)中。设备由与静态元件(82)连接的盖子(86)覆盖,所述盖子具有通路用于容许机械轴(87)致动内部旋转元件(81),致动器轴任选地是空心的,并装备有用于物质或能量交换的装置。根据这种原理构建的设备具有的优点是,建立强的流动,而不引起巨量的流体介质中旋转的涡旋。

[0076] 在图9中说明的设备的又一个实施方式中,排布了流动分配器的一个或多个流体通道,其外周路径的部分对齐于并且靠近于旋转面的圆周,所述旋转面由所述设备围绕其轴线旋转时描述;流动路径的所述部分的方向因此显著地偏离至此参考的附图显示的实施方式中设计的主要辐射方向。带有按照这样排布的流体通道的流动分配器优选地与流动操纵的止回阀(本身根据现有技术中公知的原理设计)组合,位于中央的流体介质入口中,其被设计以容许流体介质自由地流入这种入口,但是阻止它流出。外周的出口可以保持开放。当根据这些标准来排布时,设备被设计以主要根据惯性的原理运行,其中连续旋转模式的角速度的上下改变,或作为选择通过振动旋转运动来往复摇动所述设备,所述振动旋转运动在时间上整合为零净旋转,将引起流体流过流动分配器的约束区,其由与旋转方向对齐的流体通道外周部分中流体的角加速度/减速度的惯性作用来介导。因而,在图9中显示的设备变体中,流动分配器具有冰球形本体(90),在底部具有入口(91),其相对于转动轴位于中央。这个入口包括小的圆柱形区室,其持有松动地拟合的弹性材料的圆盘(97),所述圆盘具有平的底部以及上表面上放射方向的脊的图案,以形成整合的止回阀,其原理本身是现有技术中公知的。阀膜的平的底部表面将阻挡流体通过入口流出所述设备,而膜的上表面上脊的放射图案容许流体流动经过松动拟合的膜进入所述设备。因此阀门容许流体介质被抽入适应于容纳固体成分的约束区(92),(如有必要)其由适当的网筛或滤板保持就位。固

体成分约束区(92)相对于旋转轴是放射方向的,在图9的画面A-A中其垂直于绘画平面的中心点。约束区(92)随后连接到惯性通道(94),其方向沿着冰球形本体(90)的圆周,靠近本体的圆柱形的壁。这种环形的方向确保了惯性力将作用于惯性通道(94)中的流体介质,来产生从入口(91)到出口(95)的完全的泵吸作用,在设备的角速度经历加速/减速循环时,而不是在它以稳定速度旋转时。建立惯性泵送所需的角加速度/减速度可以通过在时间上没有净旋转地往复摇晃 所述设备,或通过持续旋转的角速度的上下来产生。这种实施方式的特别地优点是,通过流动分配器的内部流动以及巨量流体介质的搅动可以单独地协调,而不引起旋涡的形成。认识到的是,穿过如图9公开的、具有两个外周放置的出口的设备的流体流动将处在惯性、离心力和伯努利力的影响下。在图10中显示了出口通道的交替排布以形成几乎完全在惯性基础上运行的设备,它的更多好处是流体流动出口位于设备的中央。在这个实施方式中,它可以被看作图9显示的设备的选择的出口变体,不像图9中显示的设备,流体流动不被容许经过一对外周设置的出口(95)流出流动分配器,而是从惯性通道(104)导向位于旋转轴上的单个出口(105)。这通过一对内部的短垂直通道(108)的方式实现,其使得独立的径向通道(109)位于约束区(102)和惯性通道(104)的顶部。因而,在惯性通道(104)中作用于流体的角动量所建立的流体流动被导回设备的旋转轴(对抗离心力),并通过单个出口(105)导出,所述单个出口被设计以精确地拟合到设备的中央入口(101)中。这种结构不仅具有容许几个设备堆叠来串联操作的明显优点,它还具有额外的优点是,内部的流体流动将实际上仅由惯性力调节,因为i)通过将流体导回旋转轴,离心力被归零了;以及ii)由于入口和出口都位于旋转轴上,伯努利效应是可忽略的。因此,通过以逐步的方式施加一定序列的角加速度和减速度,流体流动可以被快速改变。因而可能在单个固体成分中进行停止流动的反应,或在由堆叠串联的两个或多个固体成分之间分步的转移。虽然图9和10中显示的设备实施例都装备有磁体(分别为96和106)用于(电)磁性耦合的致动,明显的是,该原理同样可以通过轴的机械耦合来精致地实现,所述轴优选地附着并与中央入口整合,而在这样情况下,轴也可以提供用于与包围的固体成分进行物质和能量交换的手段。做为选择,如果根据图10构建的设备与通过经过中央的出口的空心的致动器轴的机械耦合来组合,被泵出反应器的流体可以通过致动器轴的方式被输送出反应容器。

[0077] 主要根据惯性原理运行的设备也可以通过将内部流动通道按照单个或多个平行的阿基米德螺线走线来实现,如图11中实现的,其中四个阿基米德螺线并列排布。在这种结构中,螺旋形的通道组合了容纳固体成分的约束区的功能,以及惯性通道的功能(因为阿基米德螺线很大程度上按照图9显示的实施方式中内部通道的惯性节段所规定的来定向)。由于螺旋形排布的通道的有益的表面体积比,当固体成分要作为流动分配器表面上的包被物来实现时,这种实施方式是特别有用的。该工作原理非常类似于图9显示的实施方式,不再需要说明;主要的区别是图11的设备缺少用于容纳固体成分的独立的区室。不同的是,阿基米德螺线兼作区室和惯性通道。

[0078] 最后公开的实施方式在图12中显示,代表了基于图11的阿基米德螺线的惯性设备的变体,其中出口被导回中心轴。在上文图10公开的设备中讨论了这种出口导流变体的原理和优点,在此不再需要重复。

[0079] 对于本发明的利用和操作的方式的进一步的讨论,根据上文的描述同样是明显的。因此,将不再提供关于使用和操作方式的进一步的讨论。

[0080] 对于上文的描述,要了解的是,本发明的部分的最佳的空间关系,包括大小、材料、形状、形式、功能和操作、组装和使用的方式中的改变,对于本领域技术人员是很容易明白和显而易见的。

[0081] 因而,上述的仅被认为是本发明的原理的说明。进一步的,由于许多修改和变化是本领域技术人员容易想到的,不希望将本发明限于所显示和描述的确切构架和操作,诉求所有适合的修改和等同物都落入本发明的范围。

[0082] 实施例1

[0083] 从内径和外径分别为6.3和6.5mm、长度46mm的聚(四氟乙烯)[PTFE]部件上,基本上根据图2制备了三个相同的圆柱形设备。2mm直径的钻孔被用于制备在每个小管中部彼此垂直的两对孔洞,此后,两个环形的稀土永磁体从每个末端插入,并压合到小管中,尽可能不阻塞中央的入口孔洞。聚合筛网滤器的冲孔的小片插入到两个末端内,随后每个壁填充500mg氢氧离子形式的Dowex Monosphere 550A LC NG强阴离子交换树脂,外周的末端安装有聚合筛网滤器来保持离子交换树脂就位。三种设备此后置入独立的E-烧瓶中,每个烧瓶含有100ml制备的溶液,所述溶液含有1升水、~10mg溴酚蓝作为pH指示剂,1g氯化钠以及0.08mL 37%(w/w)盐酸。两个设备以300rpm磁性地旋转(实验1.1和1.2),而第三个设备保持不旋转(实验1.3)。实验1.2中使用的设备的入口孔洞用胶带封闭,因而没有液体能进入或留在其中。在实验1.1和1.3中入口孔洞保持不封闭。通过指示物可见地变蓝的时间来估计设备中液体内溶液和离子交换树脂之间物质传递的效力。实验的结果在表1中统计。表1:通过旋转管状反应器设

[0084] 备的物质传递效力增强

实验	旋转 (rpm)	中央孔洞	颜色改变的时间 (s)
1.1	300	开	20
1.2	300	封闭	300
1.3	不旋转	开	900

[0085]

[0086] 在本设置中,作为对抗离子结合到阴离子交换剂的氢氧化物离子对盐酸的简单中和充当了反应实例。发生反应的要求是,作为酸性测试介质的部分的水合氢离子被转运到设备内的离子交换剂中,在此它们与作为对抗离子附着的氢氧化物离子反应;或来自溶液中添加的氯化钠的氯离子被转运到设备内含有的固体试剂中,在此它们交换作为对抗离子附着于离子交换剂的氢氧化物离子。这些随后必需转运回溶液与酸性巨量介质中过量的水合氢离子反应。这两种反应共同的是,它们需要反应物通过流体测试介质的方式转运到离子交换剂(固体成分),所述流体测试介质在这种情况下是基于水的。这种机构因此充当了简单但是高度说明性的、对通过旋转穿过设备建立的增强的物质传递的示范,清楚地显示了,设备的旋转产生了物质传递,其与相同反应容器中未搅动的相同设备相比至少更高效45倍。实施例1.3进一步验证了,这种物质传递增强作用的小于7%可以由通过位于外周出口的网筛的湍流转运来解释。中央孔洞未阻塞的旋转设备显示的这种物质传递增强作用提

高只能解释为建立了通过设备的流体流动,这是由它的设计和它的旋转的组合所实现的。因此,这成为了建立设备内部(介质,固体,等等)以及与其中旋转的流体介质之间的流体转移的一般原理的展示。

[0087] 实施例2

[0088] 基本上根据图9描述的设备制备的设备用0.75g离子交换剂Dowex Monosphere A550 LCNG OH填充,浸没在具有溶解的酚酞、0.33g NaCl的3mL盐酸(0.16M)中,用MilliQ水稀释到250mL。连接12VDC雨刷电动机,以55扫/分钟进行振荡动作。如指示物的颜色改变所指示的,在16分钟后完成反应。

[0089] 作为对照实验,设备在相同条件下使用,但是不施加振动动作,此时超过1小时也没有反应发生。

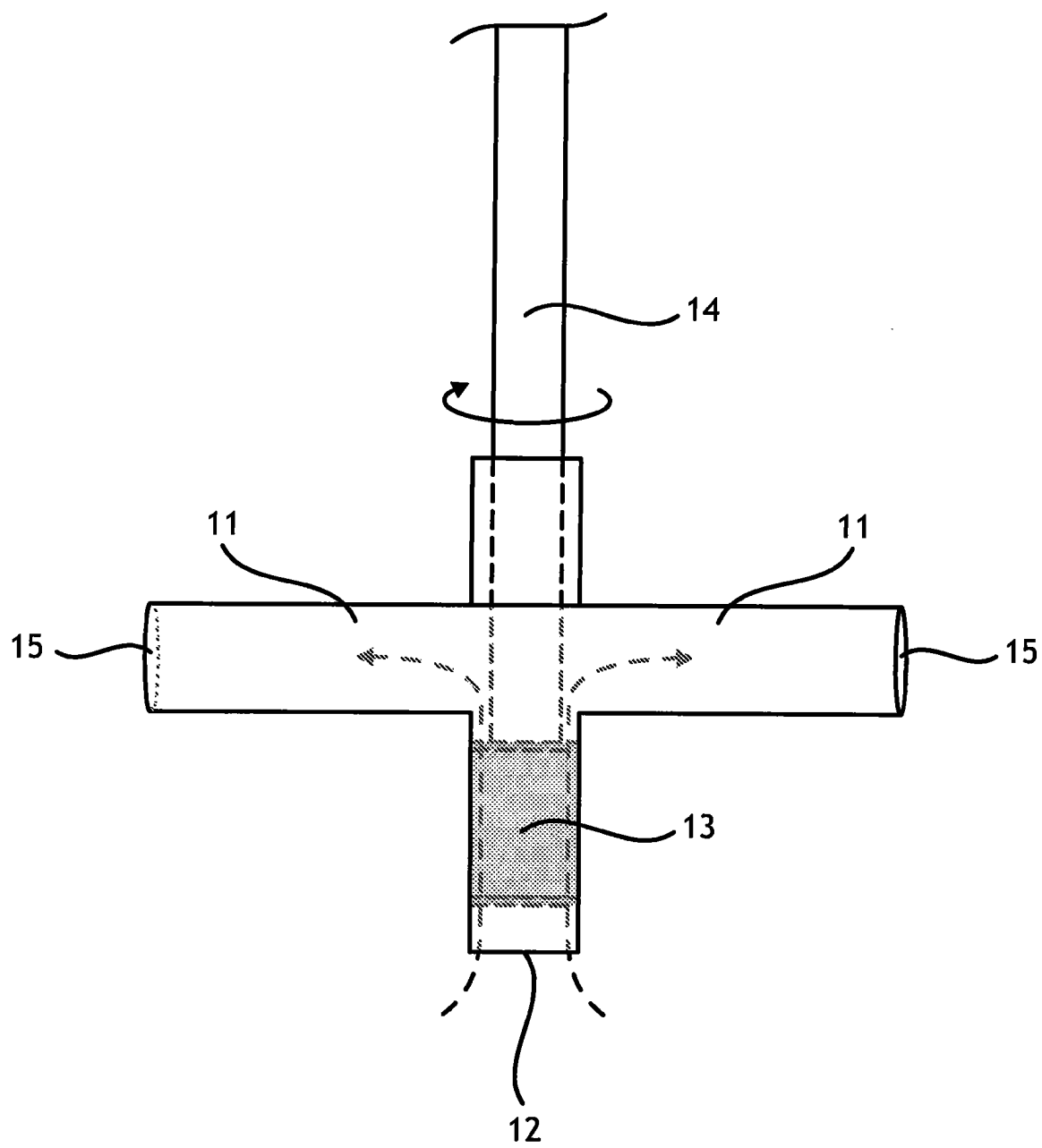


图1

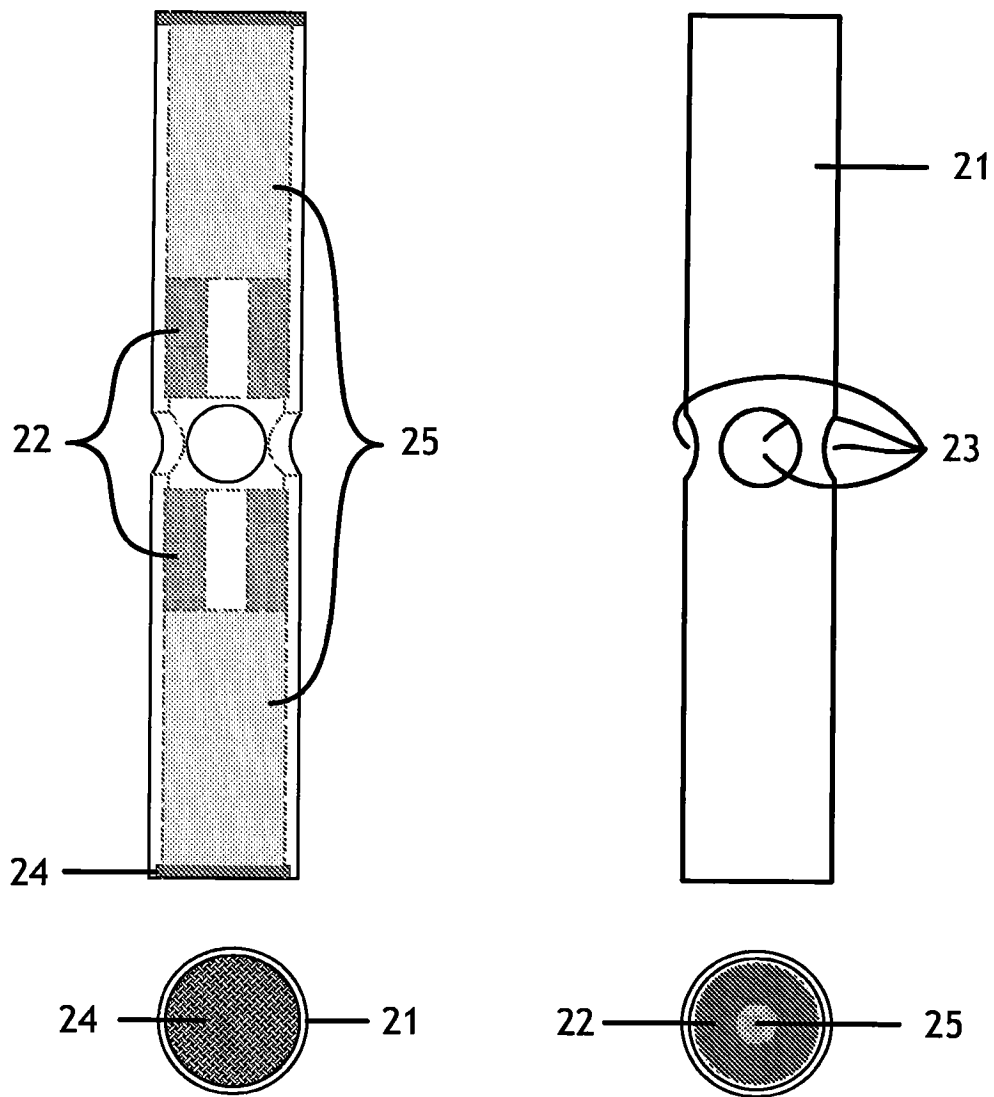


图2

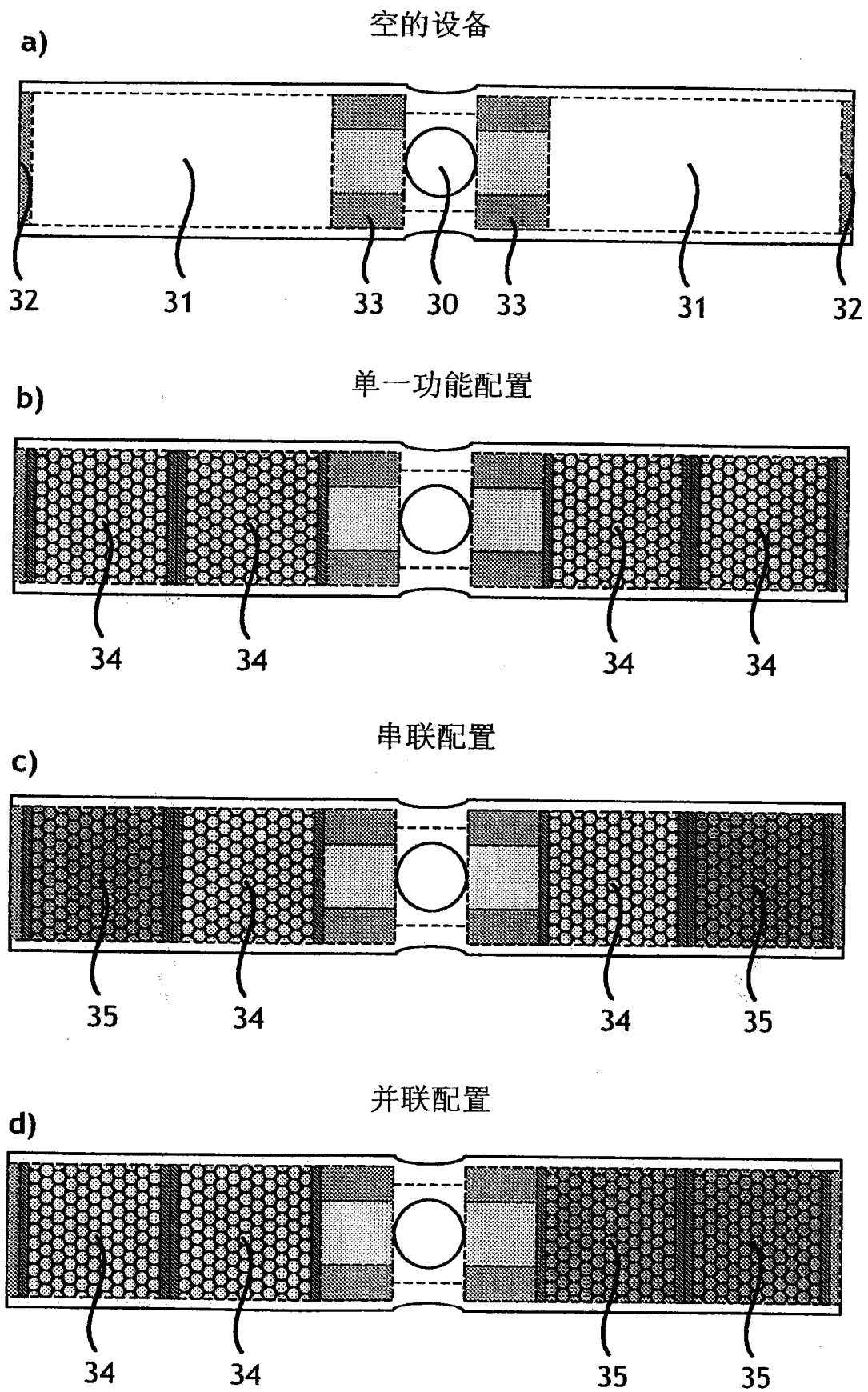


图3

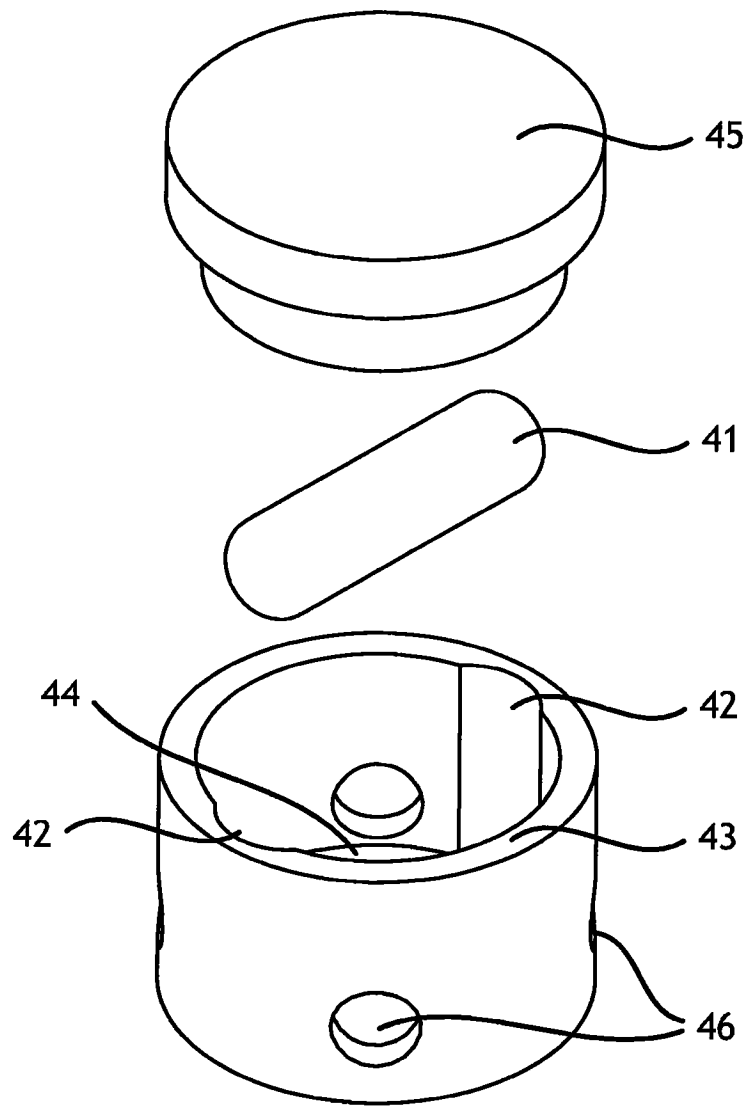


图4

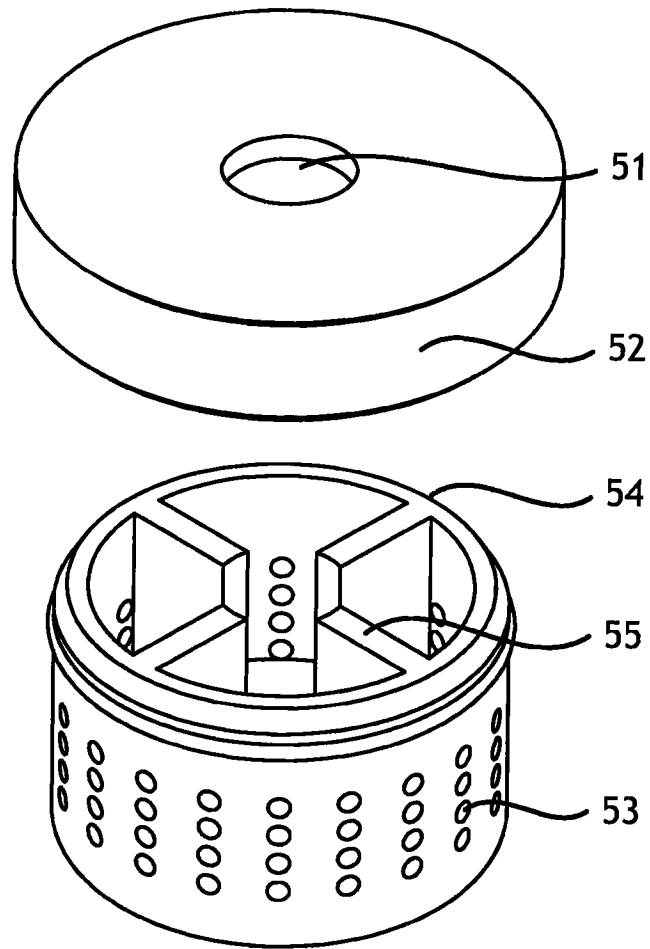


图5

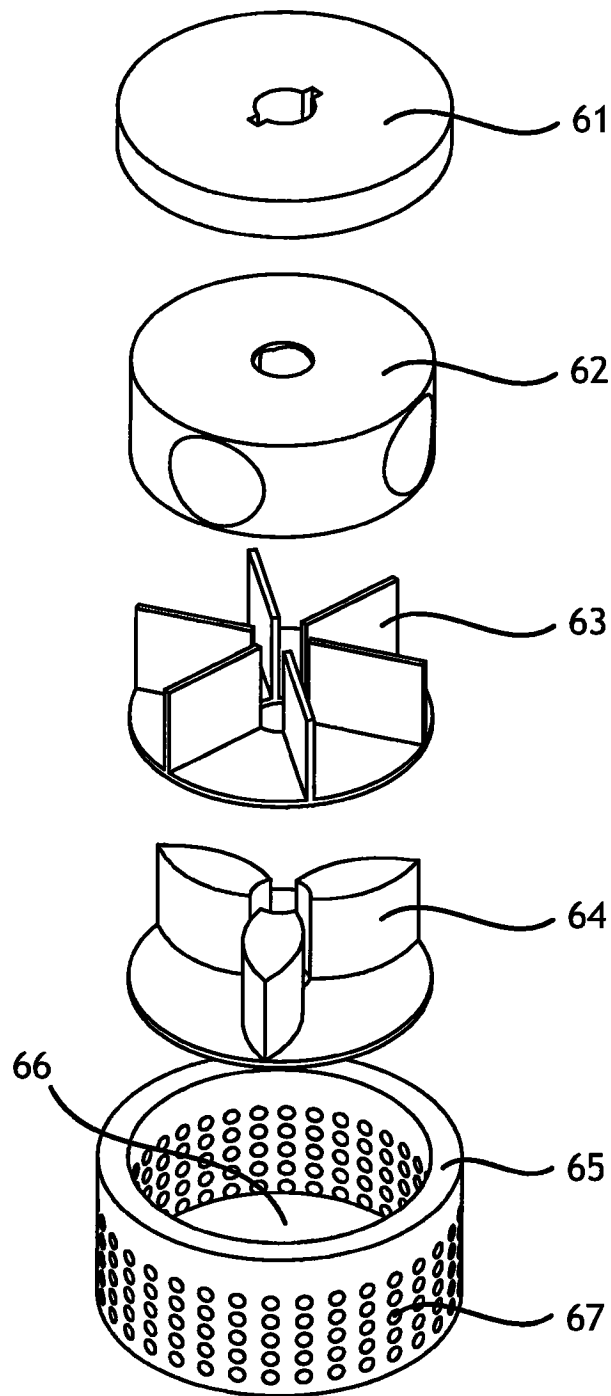
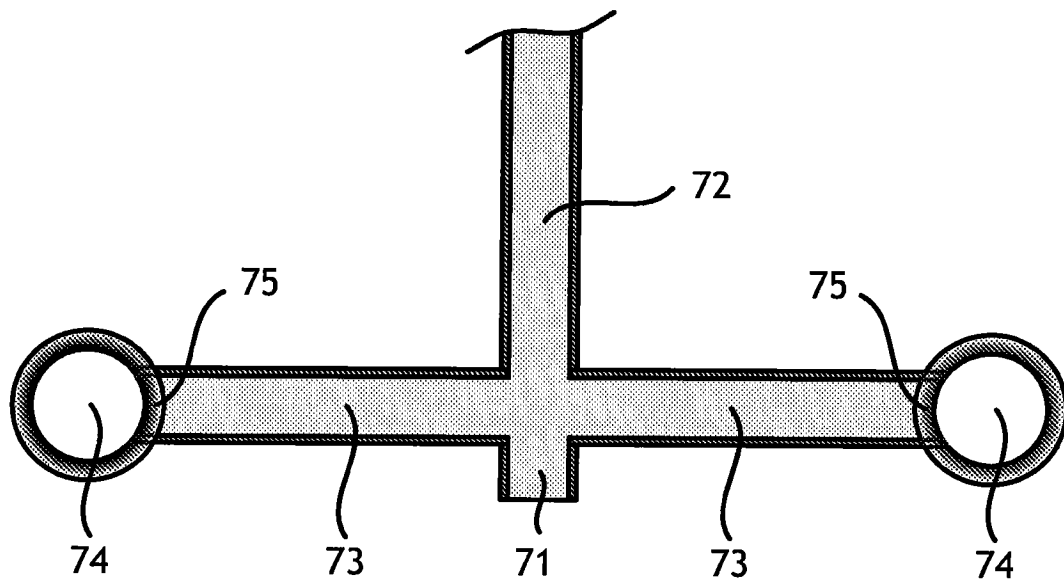
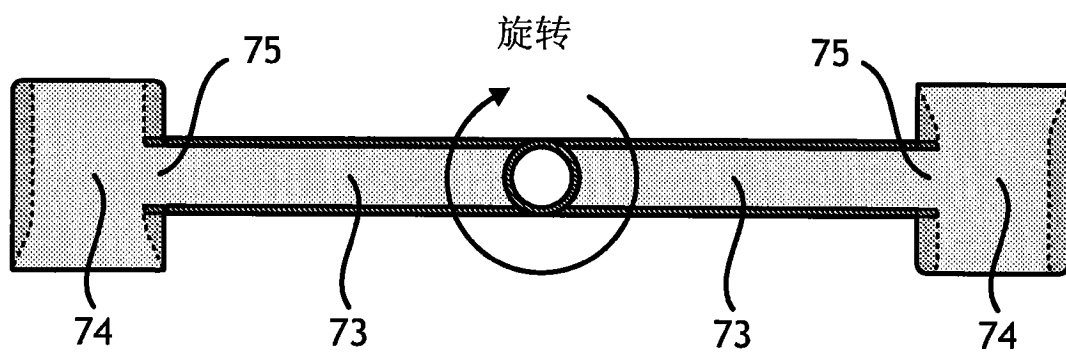


图6



侧视图



顶视图

图7

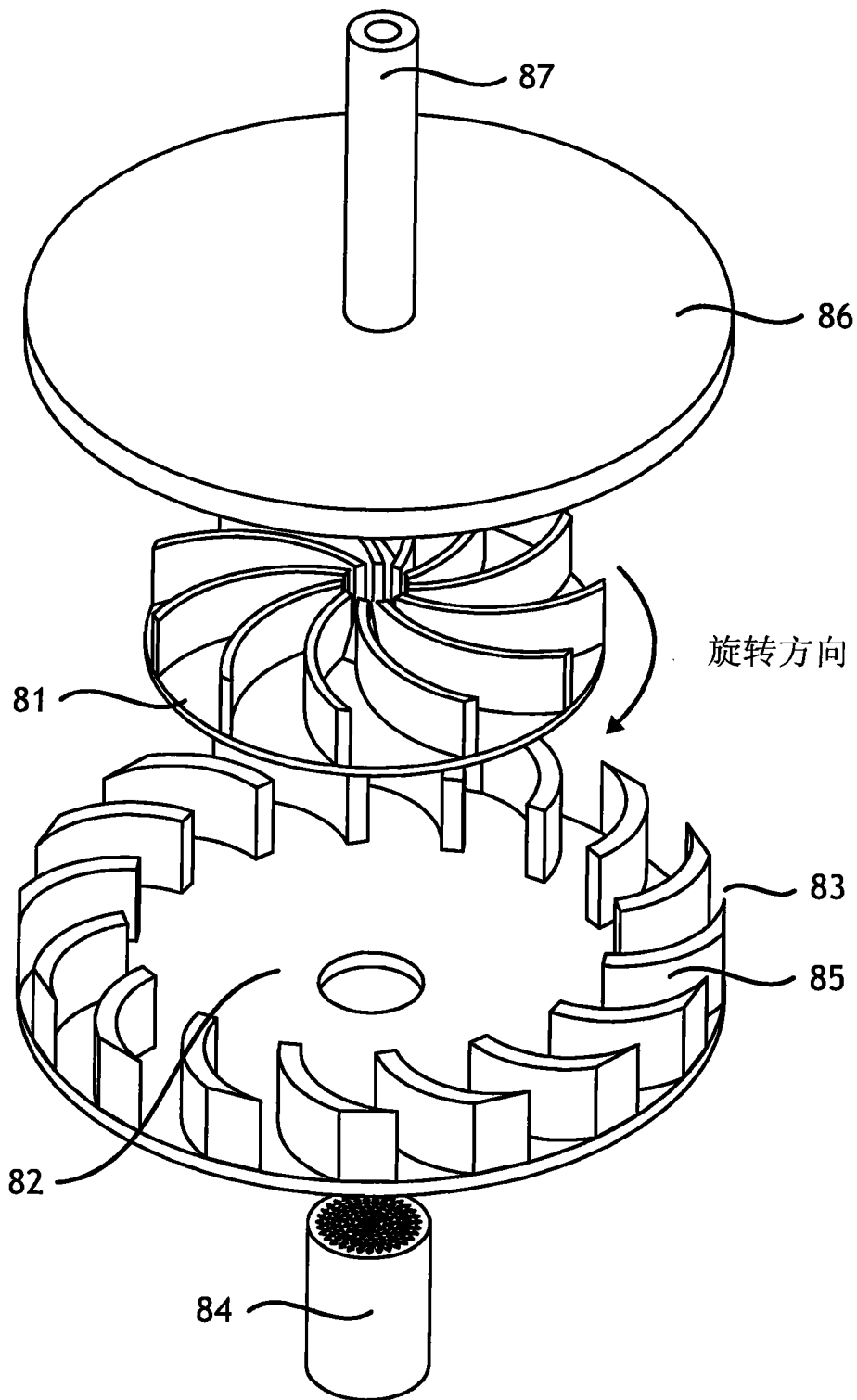


图8

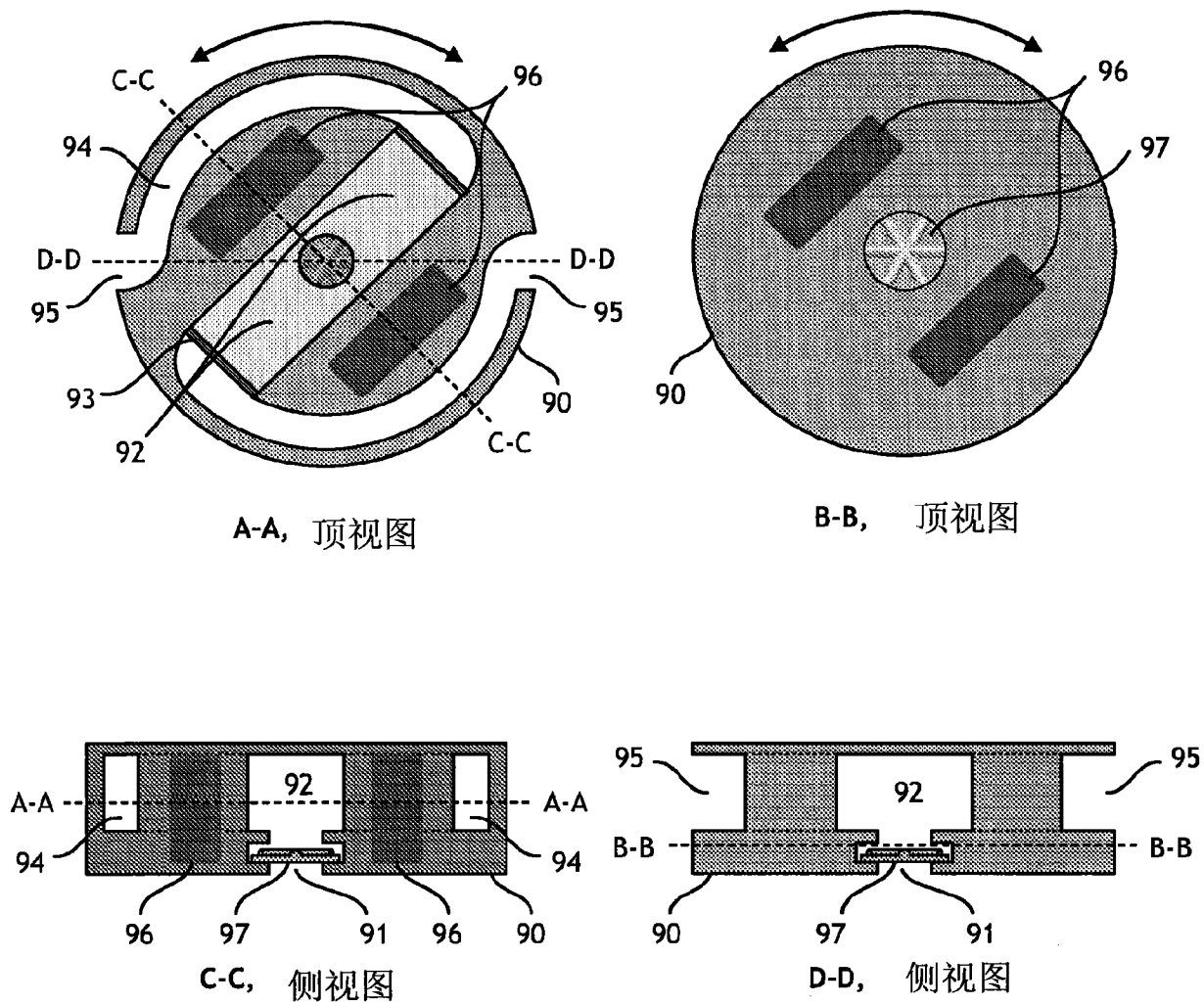


图9

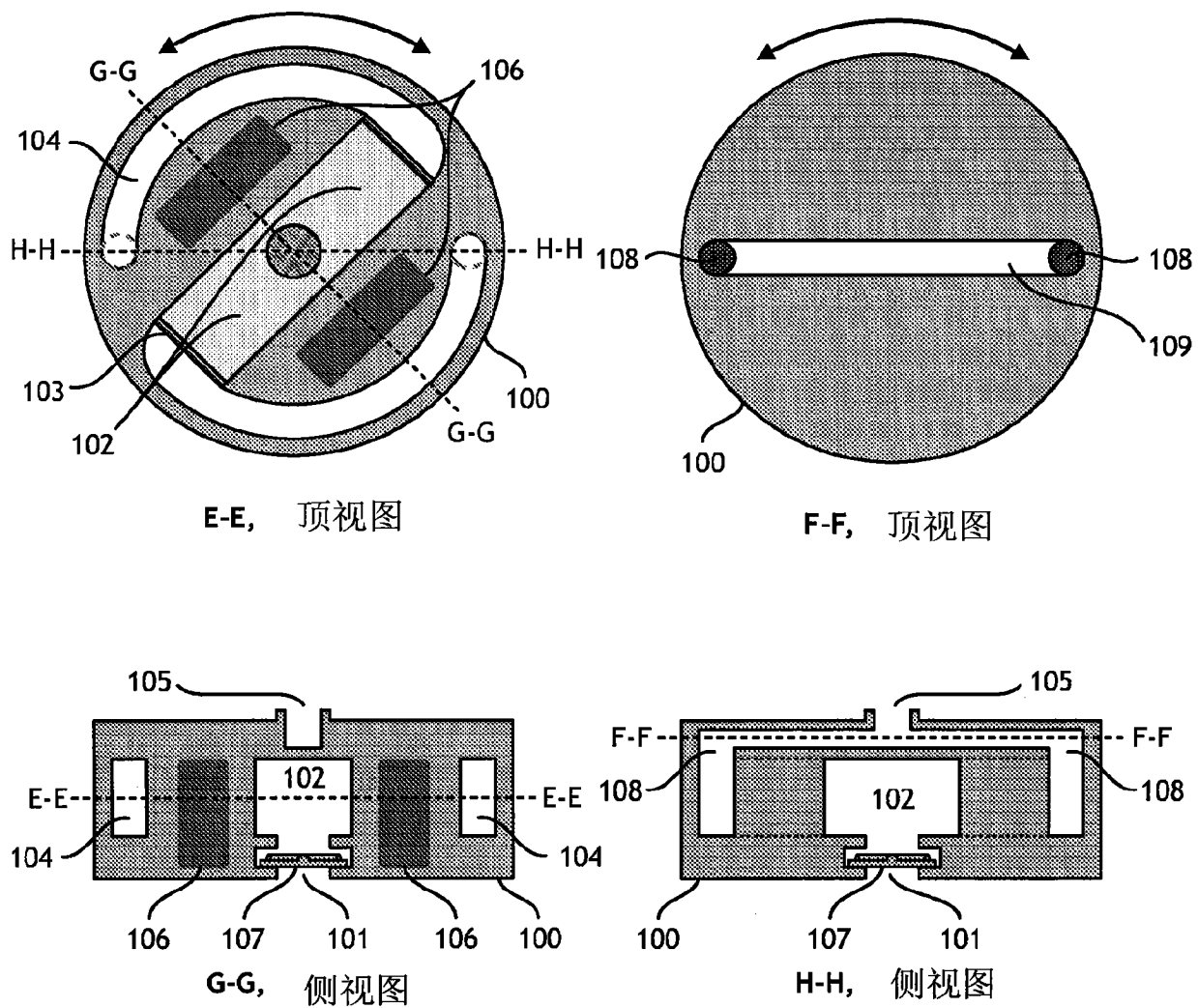


图10

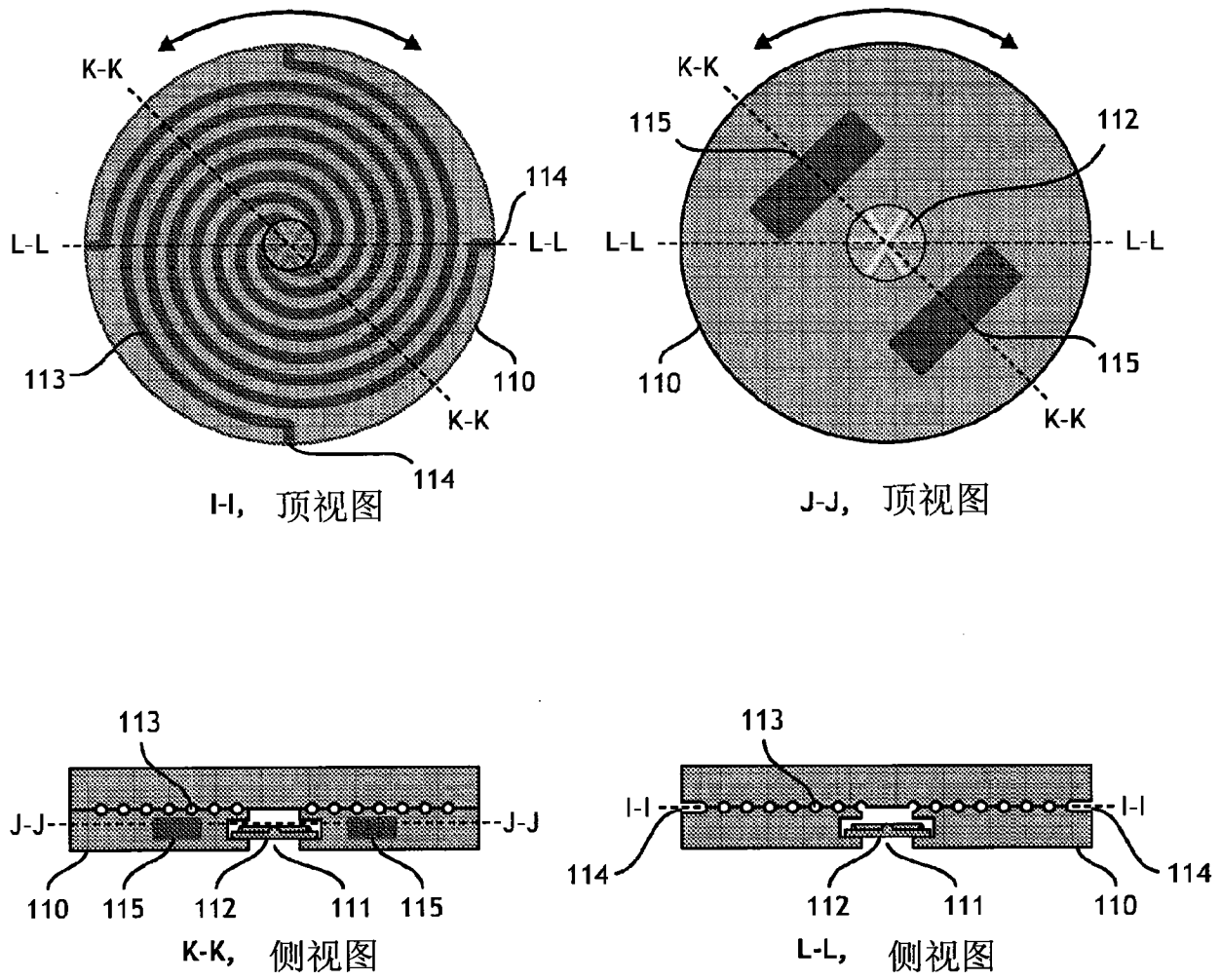


图11

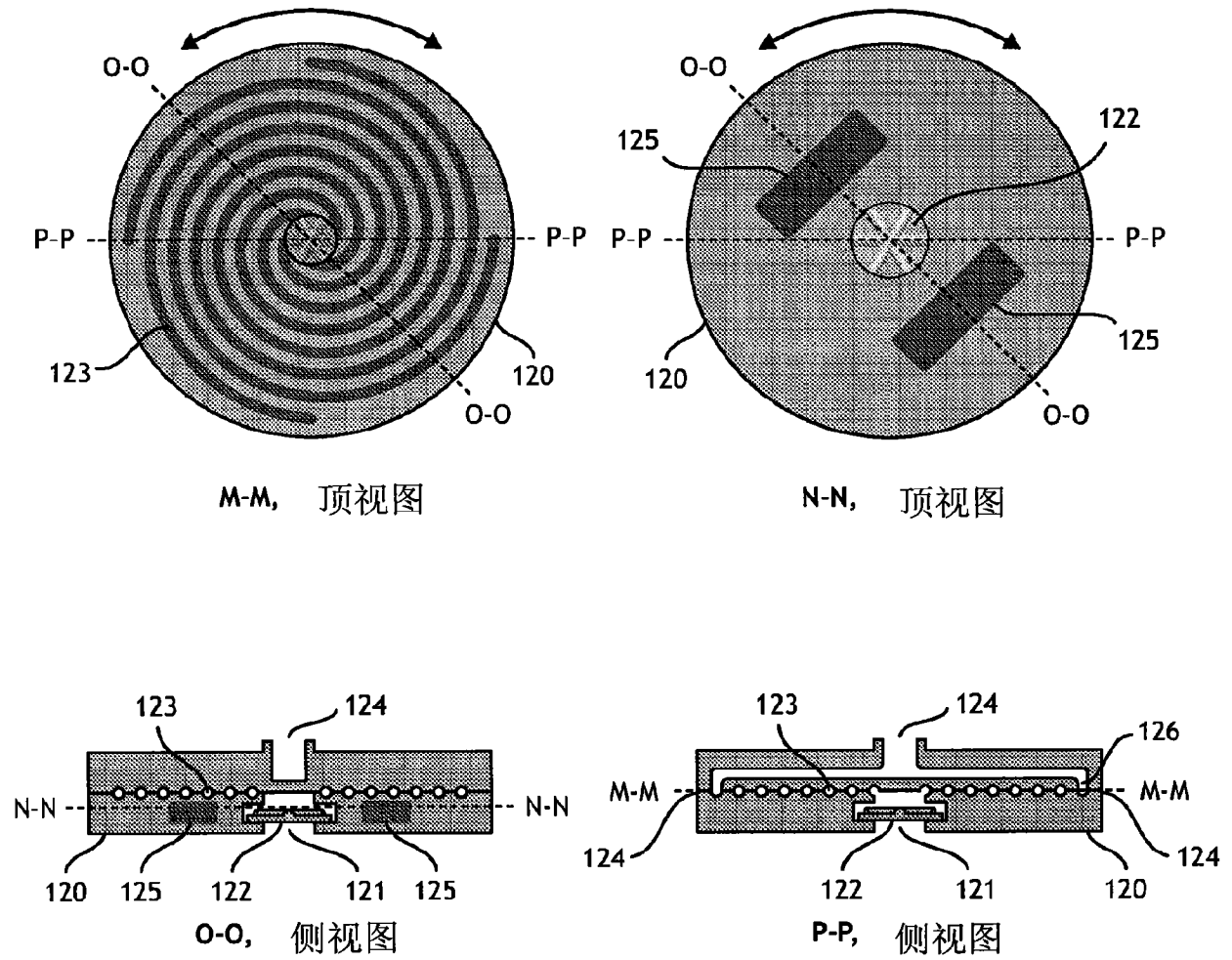


图12