



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102575212 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 11

(21) 申请号 201080041414. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 09. 04

C12M 1/08 (2006. 01)

(30) 优先权数据

B01F 5/04 (2006. 01)

102009042200. 5 2009. 09. 18 DE

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 03. 16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/005442 2010. 09. 04

(87) PCT申请的公布数据

W02011/032652 DE 2011. 03. 24

(71) 申请人 拜尔技术服务有限责任公司

地址 德国莱沃库森

(72) 发明人 J. 塞勒茨基 J. 考林 B. 弗拉姆

H. 布罗德 M. 延内 F. 施密特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 石克虎 林森

权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 9 页

(54) 发明名称

液体曝气器

(57) 摘要

本发明涉及用于将气体或者气体混合物引入到液体中的曝气器和使液体曝气的方法。本发明的曝气器包含空腔,用于将气体引入该空腔中的气体入口和两个或者更多个面,其是或者能够以形状锁合的方式彼此叠压,以使得通过该气体入口压入到空腔中的气体通过该压到一起的面之间所存在的间隙逸出。

1. 液体曝气器,其至少包含空腔,用于将气体引入该空腔中的气体入口和两个或者更多个面,所述面是或者能够以形状锁合的方式彼此叠压,其中该液体曝气器如此配置:使得通过该气体入口压入到该空腔中的气体通过压到一起的所述面之间所存在的间隙逸出。
2. 根据权利要求1的液体曝气器,特征在于所述面是通过螺旋弹簧绕组来提供的。
3. 根据权利要求1的液体曝气器,特征在于所述面是通过环形圆盘来提供的。
4. 根据权利要求1-3之一的液体曝气器,特征在于出于清洁的目的,能够将所述的彼此叠压的面通过外力以脉冲方式彼此分开。
5. 根据权利要求1-4之一的液体曝气器,特征在于它被设计为一次性制品。
6. 根据权利要求1-5之一的液体曝气器用于使培养基曝气的用途。
7. 使液体曝气的方法,特征在于气体或者气体混合物在以形状锁合的方式彼此叠压的两个或者更多个面之间输送,并且经由这些板之间的间隙引入到液体中。
8. 根据权利要求7的方法,特征在于气泡的直径小于1mm,优选小于200 μm 。
9. 根据权利要求8的方法,特征在于该气泡的直径是10 μm -80 μm ,优选20 μm -60 μm 。

液体曝气器

[0001] 本发明涉及用于优选以微气泡的形式,将气体或者气体混合物引入到液体中的曝气器,和涉及使液体曝气的方法。

[0002] 使用气体或者气体混合物来使液体曝气在多种技术应用中起着非常重要的作用。将氧气提供给在液体培养基中的细胞或者生物体可以示例性但非限制性地提及。

[0003] 取决于所述的应用,对于曝气系统存在着非常不同的要求。因此,在培养基中培养人类,动物或者植物细胞是非常有挑战性的,因为不同于微生物,所述的细胞对于机械剪切应力以及不充足的氧气和营养物供给是非常敏感的(参见例如H.-J. Henzler:“Particle Stress in Bioreactors”Adv. Biochem. Eng./ Biotechnol. 67(2000),第35-82页)。

[0004] 不同于营养物(其在培养基中以一定的浓度存在,不需要持续的补充),培养基中的氧气溶解性经常是如此的低,以至于在不连续供给氧气时,所述细胞将快速地达到氧气短缺。除了足够的氧气供给之外,除去二氧化碳是同样重要的。

[0005] 已知的是(参见例如EP0422149B1)强的剪切力在气泡产生和破裂过程中起作用,并且它们会导致细胞损坏。这降低了产率。此外,破坏的细胞的成分导致了产品污染和使得后处理(清洁)变得困难。

[0006] 此外,气泡导致形成了泡沫。但是,应当避免形成泡沫,因为细胞倾向于漂浮在泡沫中。它们在泡沫层中不能获得充分的培养条件。使用消泡剂会导致细胞损坏或者后处理过程中的产率损失或者导致增加后处理的耗费。此外,在大气泡曝气法和剪切敏感性细胞的情况中,足够的氧气供给仅仅能够保证至多相对低的细胞密度。(H.-J. Henzler:“Verfahrenstechnische Auslegungsunterlagen für Rührbehälter als Fermenter”Chem. Ing. Tech. 54(1982)第5期,第461-476页)。

[0007] 无泡曝气通过在浸入的隔膜面上进行气体交换而避免了这个问题。这里,曝气是用封闭的或者开孔的隔膜来进行的。作为例子,它们布置在通过搅拌器搅动的液体中。作为例子,该隔膜可以作为管卷绕到圆柱形笼式定子上(EP0172478B1, EP0240560B1)。该管以尽可能小的间隙紧密地相邻放置,来安置大的物质交换表面。相对于多孔聚合物,硅酮本身已经被确立用作管材料。但是,已经发现在所述管之间以及定子与管之间的死区(在其中能够容易地形成沉积物)是有问题的。物质在硅酮管本身上的沉积物增多导致了越来越差的气体转移,例如将氧气供给到细胞或者除去二氧化碳的转移。

[0008] 此外,上述隔膜曝气中相当低的物质传输系数是不利的(H.-J. Henzler, J. Kauling:“Oxygenation of cell cultures”Bioprocess Engineering9(1993),第61-75页)。为了实现高的物质传输速率,必需在生物反应器中安装相应大量的隔膜面。但是,这在设计和处理(组装,灭菌,清洁,不充分混合区的产生等)方面是复杂的,并且导致了死区的增大。可考虑的是提高功率输入。因为物质传输系数取决于功率输入,因此这会带来物质传输速率的提高。但是,该潜力受限于所形成的施加到细胞上的剪切负荷,该负荷是较高的功率输入所产生的。清洁该隔膜管是困难的,并且因此通常在生产中在每个培养之后完全更换全部的隔膜管。为此目的,需要从生物反应器中拆卸隔膜定子,这在反应器体积大于大约100L的情况中因此会需要使用起重机,滑车组或者相应的装置。

[0009] 另外一个可能方式是通过微气泡曝气来提供的,在其中气体可以以细微气泡的形式引入到液体中和/或可以从液体中除去气体。这里“细微气泡”被理解为表示具有小的直径,例如小于1mm直径的气泡。此外,该气泡应当具有低的在所用的培养基中聚结的倾向。这样的小气泡是通过将气体压送通过例如由金属或者陶瓷材料制成的特定烧结体,过滤器板或者激光穿孔板(其具有直径通常小于100 μm 的孔或者洞)来产生的。隔膜表面优选是中空体,例如管道,气体能够流过其(参见例如D. Nehring, P. Czermak, J. Vorlop, H. Lübken: “*Experimental study of a ceramic micro sparging aeration system in a pilot scale animal cell culture*” Biotechnology Progress 20(2004),第1710-1717页)。但是,烧结体具有死区,在其中会存在着沉积物/腐蚀和结垢等。在长期运行过程中,沉积/腐蚀和结垢等经常不仅发生在死区,而且通常还发生在曝气器表面上。取决于操作条件和所用的培养基,或者其内容物,这例如会仅仅在大约10天后发生。烧结体易于倾向于堵塞,即,曝气质量会随着时间流逝而降低,并且这对于培养细胞来说会具有严重的后果。烧结体不能以可重现的方式来生产,即,它们在例如氧气转移系数或者气泡尺寸分布方面具有可变的性能。烧结体的清洁仅仅能够以很大的难度来进行。此外,在给定的烧结体的情况中,曝气性能仅仅能够依靠气体压力来调节。在给定的烧结体的情况中,无法彼此独立地设定气泡尺寸和气体引入量。

[0010] 来自于上述的现有技术,因此一个目标是提供曝气系统,其不具有上述缺点。一个目标是提供曝气系统,其独立于体积流量或者预压力(Vordruck)产生期望尺寸的气泡。特别地,所寻求的曝气系统应当能够产生微气泡。在该过程中,应当易于和简单的处置,在生产和使用中成本有利,在需要时能够简单地清洁。它应当能够作为用于单次使用(一次性制品)的优选的实施方案生产。它应当具有可忽略的死区,这样如果所寻求的曝气系统用于发酵时不会发生结垢。所寻求的曝气系统应当确保在整个持续过程内恒定的曝气。所寻求的曝气系统应当能够用于培养剪切敏感的细胞。

[0011] 令人惊讶地发现能够如下在液体中产生气泡(特别是微气泡):将气体压过以形状锁合的方式(formschlüssig)彼此叠压的面之间的间隙。

[0012] 因此,本发明的第一目标是液体曝气器,其至少包含空腔,用于将气体引入该空腔中的气体入口和两个或者更多个面,其是或者能够以形状锁合的方式彼此叠压,以使得通过该气体入口压入到空腔中的气体通过压到一起的面之间所存在的间隙逸出。

[0013] 本发明的液体曝气器包含至少两个面,其可以以形状锁合的方式接触和可以彼此叠压。所述面可以是平坦的或者弯曲的或者波状的或者锯齿状的,或者具有任何其他可想到的形状。该形状锁合地接触提供了在分别的两个面之间产生一致(均匀)的间隙的可能性,气体或者气体混合物能够受压通过该间隙。

[0014] 每两个面之间的形状锁合接触防止了在彼此叠压的面之间存在着孤立的通道,其会导致不可控的曝气条件例如诸如短路流动。这样孤立的通道使得气体主要经该通道引入到液体中。但是,目标是将气体或者气体混合物一致地分配到在所述的以形状锁合的方式接触的面之间的一个或者多个精确界定的均匀的间隙之上,所述的气体或者气体混合物是经由气体入口压入到本发明曝气器的中空体中的。如果将本发明的曝气器浸入到液体中,并且将气体压入到中空体中,所述的气体从曝气器中沿着所述间隙均匀地进入液体中,并且在液体中形成气泡。

[0015] 在优选的实施方案中,所述的处于接触中的面是平坦的。该平坦的实施方案可以以特别简单的方式来进行,并且将该平坦面彼此叠压在所述面之间形成均匀的,精确界定的间隙。

[0016] 在一种优选的实施方案中,所述面通过环形圆盘来提供。两个或者更多个环形圆盘彼此堆叠,以使得该环形圆盘中心的孔口形成连续的空腔(参见例如图1)。如果将该堆叠的环形圆盘在顶端和低端封闭,并且与导入到空腔中的气体入口相连,则气体可以压入该空腔中,并且通过该环形圆盘之间的间隙逸出。

[0017] 在另外一种优选的实施方案中,所述面是通过螺旋弹簧绕组来提供的。在这种情况下,所述的有待进行形状锁合接触的面不是通过分别的物体来提供的(如同堆叠的环形圆盘的情况那样),而是它们属于单个物体,其成形来使得其一部分表面能够以形状锁合的方式与其另一部分表面接触。螺旋弹簧作为本发明板式曝气器的表面元件的优点在于单个面(绕组)已经相对于彼此排列,以使得可以通过向该螺旋弹簧上施加外力来将它们容易地彼此接触,和能够以形状锁合的方式将它们彼此叠压。在该方法中,螺旋弹簧在该外力(其将弹簧压到一起)上施加了反作用力,并且因此所述面(绕组)之间的间隙宽度可以通过该外力以受控方式来设定。这允许可变的气泡尺寸设置。

[0018] 在一种优选的实施方案中,所述的体(其提供以形状锁合的方式彼此叠压的面)是至少可部分变形的,以使得作为外接触压力的结果,所述的体彼此“紧贴”,并且形成形状锁合接触。

[0019] 本发明的曝气器优选如此设计,即将气体(其从本发明的曝气器内部向外穿过所述面之间的间隙逸出,所述面是以形状锁合的方式彼此叠压的)以均匀的方式在整体向外方向的间隙圆周引入到液体中。为此目的,在环形圆盘的情况中,所述面优选是对称设计的。在下文中,支撑所述的有待以形状锁合的方式彼此叠压的面的体也称作载面体,或者为了简短称作板。因此,环形圆盘和螺旋弹簧是板的一种具体的实施方案,该板具有面,其能够与另外一个板的面(如环形圆盘的情况)或者与同一个板的另外的面(如螺旋弹簧的情况)形状锁合接触,并且彼此叠压。

[0020] 板可以是实心的或者多孔的;优选使用实心板。作为例子,该板可以由金属,塑料,玻璃,陶瓷或者复合材料组成。优选使用的材料是不锈钢(例如VA钢)或者塑料(例如特氟隆,PMMA)。

[0021] 可考虑的是在曝气器中使用由不同材料制成的板。作为例子,可考虑的是在环形圆盘堆叠中交替使用两种不同的材料制成的板。

[0022] 本发明的曝气器易于清洁。作为例子,为此目的,它可以分离,并且所述面可以通过机械负荷来清洁。优选的平坦面易于清洁;这里没有难以清洁的死区。

[0023] 但是,还可考虑的是将本发明的曝气器实施为这样,即,可以在运行过程中进行清洁。作为例子,可考虑的是将彼此叠压的面相对于彼此暂时移位,或者升起这些零件,并因此对间隙进行清洁。所述面的这种移位或者升起导致除去了沉积的物质,并且任选地通过暂时提高出现的气体体积流量(“吹扫(Freiblasen)”)来辅助。

[0024] 图5表示了本发明曝气器的一种优选的实施方案,在其中清洁是在运行过程中依靠压力脉冲来进行的,在其过程中所述面暂时的彼此抬起(参见下面的说明)。

[0025] 作为本发明曝气器简单的和成本有利的生产的结果,它还可以将其设计为一次性

制品。该曝气器在一种优选的实施方案中设计为一次性制品。

[0026] 相对于现有技术已知的曝气系统,本发明的曝气器集合了许多的优点。它能够产生微气泡,并因此它能够用于培养剪切敏感性细胞。在该方法中,它易于安装和操作。它易于清洁,或者能够实现为一次性制品。这里,它的生产和使用是成本有利的。本发明的曝气器进行均匀的和在操作过程中恒定的曝气;不发生堵塞或者结垢。

[0027] 本发明的曝气器可以具有多种用途。特别地,它适于向细胞和生物体提供气态营养物(例如氧气)和处置气态代谢产物(例如二氧化碳)。所以本发明的主题还在于本发明的曝气器的用途,其用于使培养基曝气(在优选含水悬浮液中的细胞和/或生物体)。

[0028] 本发明的主题此外在于用气体或者气体混合物使液体曝气的方法。该本发明的方法特征在于气体或者气体混合物是在以形状锁合的方式叠压的两个或者更多个面之间输送,并且经由所述面之间的间隙引入到液体中。

[0029] 作为本领域技术人员公知的,所述面的主动彼此叠压(面压)可以通过以相反方向施加到所述载面体的力来进行。作为例子,该力可以通过弹簧和/或螺纹杆产生。这样一种方法的优点在于,用于叠压的力是可以调节的,并因此该力构成了调节气泡尺寸的可控变量(参见下面)。

[0030] 另一可能方式在于在本发明曝气器生产过程中单次加压所述的板。这产生了固定设定、持久作用的力。在构造技术中,这可以例如依靠这样的事实来进行,即,在空腔中固定销钉,以使得所施加的压力能够持久保持(参见图 7,8 和 9)。另外的可能方式在于将圆锥部件彼此压到一起。在生产过程中单次加压所述板和由其所形成的固定设定的、持久产生的力的优点在于简单的构造方式,其优选在单次使用(一次性)板式曝气器的情况中能够降低生产成本。另一优点在于低的安装高度。在生产之后不再能设定所述力的缺点可以如下来解决:使用以不同强烈程度压制的板来生产许多一次性变体。因此,例如,可以将一定范围的单次使用(一次性)板式曝气器(具有以不同强烈程度压制的板)保持在库存中,用于不同的气泡尺寸/用途。

[0031] 本发明曝气器的曝气性能,即,气泡尺寸和引入到液体中的气体量,可以以通用的方式,经由参数例如板数,板的材料组合,表面性能(形状,粗糙度),所述面的接触压力,间隙长度和间隙宽度,以及气体预压力来设定。

[0032] 优选对所述参数进行选择,以使得当气体压过面间隙时产生微气泡。微气泡被理解为表示直径小于 1mm 的气泡。微气泡优选的直径小于 500 μm ,特别优选小于 200 μm 和非常特别优选小于 100 μm 。与较大的气泡相比,微气泡的气泡表面与其体积之间的比率更大。与较大的气泡相比,微气泡因此允许从气相到液相更好的物质传输,和因此例如在发酵的情况中,因此允许更高的细胞浓度或者生产率或者时空产率。

[0033] 用于产生微气泡的参数取决于各自的应用,并且能够使用常规试验来容易的经验确定(参见下面)。该参数特别优选设定为这样,即,使得所产生的微气泡的直径小于 100 μm 。在本发明方法的一种特别优选的实施方案中,所产生的微气泡的直径是 10 μm –80 μm ,优选 20 μm –60 μm 。在下面列出了产生微气泡的参数组合的例子。作为例子,所产生的气泡尺寸可以依靠激光散射来光学测量。

实施例

[0034] 本发明将在下面基于附图和实施例来更详细地解释,但是不局限于其中。

[0035] 在实施例中表示和描述的实施方案及其特征还可以彼此组合。

[0036] 附图标记:

- 1 面载体 / 板
- 1a 面载体 / 板
- 1b 面载体 / 板
- 1c 环形圆盘
- 1d 中间圆盘
- 2 以形状锁合的方式彼此叠压的两个面之间的均匀间隙
- 3 气泡
- 5 空腔
- 10 用于曝气的气体入口
- 15 螺纹杆 (Gewindestange)
- 16 螺母
- 17 夹具
- 18 密封
- 20 基体
- 21 盘形弹簧
- 30 清洁单元
- 31 盘形弹簧
- 40 用于清洁单元的控制空气
- 50 下面的体
- 51 平坦面
- 52 空腔
- 54 气体入口
- 57 通孔
- 60 中间圆盘
- 61a 平坦面
- 61b 平坦面
- 62 开口
- 66 凹进
- 67 通孔
- 70 盖子
- 71 平坦面
- 77 内螺纹
- 80 下部板
- 81 平坦面 (环形)
- 82 斜面
- 90 连接螺栓

92	通道
93	通道
94	环形延伸的通道
95	环形间隙
100	上部板
101	平坦面（环形）
102	斜面
105	中间圆盘
110	O 型环密封件
120	加压工具
200	浸入管
300	连接件。

[0037] 图 1 示例性表示了三个环形圆盘 (1c)，其依靠反方向（虚线表示）上的力彼此叠压。该环形圆盘具有平坦设计，以使得它们的平坦面能够以形状锁合的方式接触，而在以形状锁合的方式彼此叠压的面之间没有出现孤立的通道，通过该通道，气体会以不受控的方式逸出。在该环形圆盘中有空腔 5，当该环形圆盘堆叠体在顶部和底部适当密封时（参见例如图 3），则气体可以依靠相应的气体入口施加到所述的空腔 5 中。压入空腔 5 中的气体是在全部间隙上均匀分布的，并且在整个间隙长度上均匀离开。当将本发明的曝气器插入到液体中时，这提供了在液体中产生微气泡的可能性，因此提供了有效和温和的曝气。

[0038] 图 2 示意性地表示了彼此叠压的面 (1a, 1b) 的放大的侧视横截面。所述板之间的间隙 2 在整个区域上是一致的，并因此能够在朝向液体的间隙周围将气体均匀地引入到液体中，所述的气体在该液体中形成气泡 3。

[0039] 图 3 示意性地表示了本发明曝气器的一种优选的实施方案。它包含平坦环形圆盘 1，其依靠螺纹杆 15 和螺母 16 夹持在夹具 17 中。该环形圆盘的接触压力可以经由螺母 16 上的扭矩来设定。该环形圆盘堆叠体是依靠密封件 18 对夹具密封的。气体经由气体入口 10 压入到该曝气器中，并且它可以优选以微气泡的形式，经由环形圆盘之间的间隙 2 逸出到液体中。图 3(a) 表示了所述的本发明曝气器的侧视图，图 3(b) 表示了点 A 和 A' 之间的横截面。

[0040] 图 4 示意性地表示了图 3 的一种优选的实施方案，其特征在于内部的中心螺纹杆。从构造的观点来说，这种实施方案比图 3 所示的实施方案更简单，并且它还可以更容易的清洁。此外，为了夹持仅需一个螺母。但是，这样的结果是，不能像在图 3 中那样单独地通过四个不同的螺母在环形圆盘的周围进行夹持，如果通过中心螺母夹持导致气体在周围不均匀的流出。

[0041] 图 5 示意性地表示了本发明曝气器的另外一种优选的实施方案。在这种实施方案中，本发明的曝气器包含一种整合的清洁机制。该曝气器包含交替的环形圆盘 (1c) 和中间圆盘 (1d)。当该环形圆盘和中间圆盘以规定的面压力叠压，并且气体压过该方法中在环形和中间圆盘之间产生的间隙时，产生了微气泡。

[0042] 借助于扭矩扳手，将这些圆盘彼此叠压是通过位于基体下部的螺母来设定的，并且经由盘形弹簧 31 传递到圆盘。在这里重要的是位于环形和中间圆盘之间的盘形弹簧 21

作为它们定位于环形圆盘凹陷中的结果,没有像处于曝气器上部中的弹簧那样张紧。因此下面的盘形弹簧仅仅负责将环形和中间圆盘彼此完全叠压。因此,下面的六个盘形弹簧因此仅仅对上面的六个盘形弹簧施加小的反作用力。

[0043] 在曝气过程中,曝气空气仅仅在环形圆盘的外环上传输,在其过程中产生了微气泡。

[0044] 该曝气器具有整合的清洁机构。在该方法中,将 6 bar 的控制空气脉冲经由入口 (40) 施用到曝气元件的冲头 (Stampel) 上。结果,该冲头向下降落。不是通过拉紧螺母,而是通过冲头的向下运动来压缩曝气器上部中的盘形弹簧 31。现在上上面的论述,也即上面的弹簧“胜过”环形圆盘凹陷中的下面的弹簧,不再适用。位于环形圆盘凹陷中的盘形弹簧负荷降低,并且所施加的圆盘压力降低。结果,下面的盘形弹簧 21 均匀地压开该环形和中间圆盘。这产生了间隙,其作为现在增加的空气体积流量的结果,能够清洁所述的结构。

[0045] 作为例子,该环形和中间圆盘可以由不锈钢、特氟隆、PMMA 和 / 或玻璃构成。

[0046] 图 6(a) 和 (b) 示意性地表示了本发明曝气器的另外一种优选的实施方案。图 6(a) 以透视图形式表示了曝气器。图 6(b) 表示了图 6(a) 的曝气器的零件。

[0047] 该曝气器包含下部体 50,中间圆盘 60 和盖子 70。下部体 50 具有空腔 52 和气体入口 54。气体或者气体混合物可以通过气体入口 54 压入到空腔 52 中。气体入口 54 经由连接件 300 连接到管 200 上。管 200 连接到气体供给装置 (图中未示出)。本发明的曝气器这样设计,即,它能够浸入到液体中,并且所述管的上部通常位置高于液位。

[0048] 此外,该曝气器的下部体具有平坦面 51,其可以与中间圆盘 60 的平坦面 61a 形状锁合接触。该中间圆盘是对称的,并因此它包含另外的平坦面 61b,其可以与盖子 70 的平坦面 71 形状锁合接触。作为图 6(b) 的零件的透视图的结果,面 61a 和 71 不可见;它们分别位于背朝观察者的零件侧。它们因此用箭头表示。

[0049] 下部体 50,中间圆盘 60 和盖子 70 是依靠螺丝 (图中未示出) 互连的。该螺丝从下面穿过下部体 50 的通孔 57 和穿过中间圆盘 60 的通孔 67。盖子 70 具有带有内螺纹的开口 77,螺丝可以旋进其中。开口 77 位于盖子 70 背朝观察者的一侧,因此它是不可见的。它用虚线圆标出。

[0050] 该螺丝连接使得可以将平坦面 51 和 61a,以及 61b 和 71,彼此叠压。中间圆盘 60 包含凹进区 66,开口 62 已经引入到其中。作为其的结果,通过气体入口 54 压入空腔 52 中的气体还到达了该曝气器的上部区域。如果通过螺丝将上述面压到一起,并且将气体通过气体入口压入曝气器中,则所述的气体在所述面之间的间隙均匀分布。如果将该曝气器浸入到液体中,则在该液体中沿着间隙在曝气器圆周上产生了气泡,优选微气泡。

[0051] 图 7(a) 和 (b) 表示了本发明曝气器的另外一种优选的实施方案,使用透视横截面示意。这种实施方案优选设计为一次性制品。该曝气器包含下部板 80 和上部板 100,其每个具有环形平坦面 (81 和 101)。图 7(a) 表示以平坦和形状缩合地彼此叠压之前的上部板和下部板。图 7(b) 表示了最终的曝气器。上部和下部板是借助于加压工具 120 来加压的。下部板具有凹进;上部板具有通孔。连接螺栓 90 已经引入到该凹进和通孔中。通过加压工具施压到连接螺栓上使得后者变形。结果,上部板,下部板和连接螺栓彼此夹紧,并因此持久连接。在以形状锁合的方式彼此叠压的面 81 和 101 之间产生了均匀的间隙 95。气体可以通过其引入到液体中。上部 and 下部板具有环形延伸的斜面 82 和 102。当该上部 and 下部板

彼此叠压时,在所述斜面之间产生环形延伸的通道 94。气体可以经由互连的通道 92 和 93 压入到该通道 94(空腔)中。通道 94 将气体分配到环形延伸的间隙 95 的整个间隙长度上。连接螺栓(其也充当了气体入口)具有外螺纹 98,并因此合适的气体供给可以连接到该曝气器上。气体供给和空腔是依靠 O 型环密封件与周围环境密封的。

[0052] 图 8(a)-(e) 从不同的观察角度、以透视横截面图表示了图 7(a) 和 (b) 的本发明的曝气器。

[0053] 图 9 表示了图 7 和 8 所示的曝气器的一种变体。这里中间圆盘 105 已经引入到上部和下部板之间。在中间圆盘的上和下侧上,它们具有平坦的环形面,其是以形状锁合的方式彼此叠压的。因此这种实施方案不具有单个的环形间隙(如图 7 和 8 的情况),而是具有 5 个间隙,并因此能够引入到液体中的气体量比图 7 和 8 的实施方案高。

[0054] 用于设定最佳运行点的参数选择

下面的试验是使用图 5 所示的曝气器来进行。具有外部隆起的不同的环形圆盘和不同的中间圆盘材料是市售的。该环形圆盘由不锈钢(VA 1.4571)组成,并且表面粗糙度 $Ra=0.4 \mu m$ 。所测试的环形圆盘的环形宽度是 2mm, 5mm-10mm。将由特氟隆, PMMA, 玻璃和抛光的 VA 制成的圆盘($Ra=0.08 \mu m$)用作中间圆盘。

[0055] 该曝气系统的质量是如下来确定的:确定体积-比物质传输系数,作为从气相进入液相的物质传输速度的量度,其在下面称作 $k_L a$ 值。

[0056] 溶解在液体中的气体的浓度 c 随着时间 t 的变化可以借助于下面的关系式来描述:

$$\frac{dc}{dt} = k_L a \cdot (c^* - c) \quad (1)$$

在用边界 c_0 和 c , 和 0 和 t 解出了微分方程之后,获得了下面:

$$\ln\left(\frac{c^* - c}{c^* - c_0}\right) = -k_L a \cdot t \quad (2)$$

这里 c^* 对应于最大值, c 对应于目前的溶解的气体浓度。在测量开始时的气体浓度描述为 c_0 。

[0057] 如果现在将商 $(c^* - c)/(c^* - c_0)$ 的对数对时间 t 作图,则这产生了直线,其斜率的负数对应于 $k_L a$ 值。

[0058] 通过使用 Judat 式 (3) 将全部的 $k_L a$ 值转换成 20°C 的温度,来计算体积-比物质传输系数的温度相关性:

$$k_L a_{293K} = k_L a_T \cdot 1.024^{(293K - T)} \quad (3)$$

这里,温度 T 对应于测量过程中盛行的温度 (K)。

[0059] 还将体积流量转换成 1bar 的绝对压力:

$$\dot{V}_{1bar} = \dot{V}_{\text{转子流量计}} \cdot \sqrt{1 + \frac{\Delta p}{p_0}} \quad (4)$$

$\dot{V}_{\text{转子流量计}}$ 对应于在转子流量计上所读出的体积流量。将气体管线上的过压表示为 Δp , p_0 对应于 1 bar。

[0060] 选择 2.8L 液体容量的容器用于该测量。曝气器借助于螺纹杆定位到高出该容器底部大约 2cm 的位置上。

[0061] 在曝气器上方有 6 叶盘式搅拌器。所述的盘式搅拌器是以 250 转每分的旋转速率运行的,其对应于 78 W/m^3 的体积 - 比功率输入。这个功率输入大于大多数情况下培养细胞系所用的功率输入。但是,这个功率输入是必需的,因为作为强的流入的结果,仅仅从所选择的转速往上,才能够防止气泡附着到倾斜位于其上方的氧气电极上。此外,这里没有形成堵塞 (Thrombenbildung)。

[0062] 用于使液体曝气的气体的压力或者体积流量可以依靠针式阀来设定,和依靠适当的压力计 / 转子流量计来测量。这里,上游减压阀确保了过压不超过 2.5 bar。

[0063] 将用于清洁机制的 6bar 过压的控制空气直接引导到曝气器。

[0064] 将氧气用作使液体曝气的气体。记录液体介质中氧气浓度的增加,直到达到恒定值。该测量是借助于氧气电极 (Cell10x 325, WTW 公司) 和便携式测氧仪 (Oxid 197i, WTW 公司) 来进行的。使用 Almemo 2290-8 V5 (AMR 公司) 记录数据 (每秒或者每 5 秒)。

[0065] 该试验是在含水介质中进行的,其总结如下:

-9g/L	NaCl	SIGMA-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, 德国
-2g/L	NaHCO ₃	KMF Laborchemie Handels GmbH, Lohmar, 德国
-1g/L	Pluronic F68	SIGMA-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, 德国
-10ppm	Antifoam C	SIGMA Chemical Company, St. Louis, MO, 美国。

[0066] 为了设定最佳的操作点,首先设定扭矩,在该扭矩时产生了目视小气泡。然后在不同的过压进行测量。然后改变 VA- 环形圆盘宽度,最后还改变中间圆盘材料。

[0067] 在试验过程中,可以确定需要设定 7Nm 的扭矩,以便能够使用曝气器产生微气泡。在该方法中,当使用不同的中间圆盘材料时,气泡性质的差异已经能够通过完全目视确定。因此如果使用特氟隆圆盘,则可以观察到在圆周上形成了不均匀的气泡。同时,所产生的气泡还具有很大的尺寸变化。但是,如果将该特氟隆圆盘替代为一侧抛光的 VA 圆盘,则可以证实在圆周上形成了均匀的气泡。此外,该气泡它们的直径变化不明显。这些差异 (通过纯目视就能够察觉) 也反映在所测量的 $k_L a$ 值中 (参见表 1)。

[0068] 表 1 和 2 提供了在不同的材料组合情况中所测量的 $k_L a$ 值 ([1/h]) 的总括。将它们借助于 Judat 式 (3) 转换成 20°C 的温度,并且在 2.5bar 的过压测量。在每种情况中在测量过程中所读出的,并且转换为 1bar 的体积流量 ([1/h]) 可以在相应的 $k_L a$ 值之后找到。

[0069]

环形圆盘 VA 的环 的宽度 [mm]	扭矩 [Nm]	由特氟隆制成的中间 圆盘的 $k_L a$ 值 [1/h](体积流量[1/h])	由特氟隆(中间), 一 侧抛光的 VA(外侧) 制成的中间圆盘的 $k_L a$ 值 [1/h](体积流量 [1/h])	由特氟隆(中间), 玻璃(外侧)制成的 中间圆盘的 $k_L a$ 值 [1/h](体积流量[1/h])
2	7	12(26.4)–14(6)	54(30.7)–56(30.7)	
	10	15(0.6)–18(24.3)	42(16.3)–61(30.7)	
5	7	3(3.9)–20(16.1)	29(11.6)–40(17.2)	65(30.7)–69(30.7)
	10	2(4.7)–11(4.9)	20(9.0)–24(10.3)	37(9.7)
	15	2(4.1)–3(5.2)	17(8.6)–18(6.0)	
10	7	3(2.6; 4.9)	35(15.2)–39(15.2)	
	10	2(4.5; 5.2)	18(5.8)–29(12.0)	

[0070] 表 1:在不同的材料组合情况中所测量的 $k_L a$ 值 ([1/h]) 的总括。该 $k_L a$ 值已经转换成 20℃ 的温度,并且在 2.5bar 过压 (bar, 表压) 测量。括号中的体积流量 ([1/h]) 已经转换成绝对压力 1bar。

[0071]

环形圆盘 VA 的环宽度[mm]	扭矩[Nm]	在 1bar 过压测量	在 2.5bar 过压测量
5	7	51(63.1)–52(23.7)	69(218.1)–72(187.5)
	10	48(47.4)–53(24.3)	66(109.3)–68(57.1)
10	7	32(12.6)–38(11.9)	73(44.7)–80(59.7)
	10	28(8.2)–36(9.3)	51(35)–66(39.8)

[0072] 表 2:在两面抛光的 VA 中间圆盘的情况中所测量的 $k_L a$ 值 ([1/h]) 的总括。该 $k_L a$ 值已经转换成 20℃ 的温度;括号中的体积流量 ([1/h]) 已经转换成绝对压力 1bar。

[0073] $k_L a$ 值受下面的参数的影响:

- 设定扭矩
- 气体压力或者体积流量
- 中间圆盘材料和表面性能
- 环宽度。

[0074] 在测量过程中能够导出不同的另外的规则。例如,可以确定在 2.5bar 的过压进行的测量提供了比在 1bar 的试验更大的 $k_L a$ 值。这可以归因于与较高的预压力相关联的更大的体积流量。此外,可以观察到随着环形圆盘宽度和扭矩的增加, $k_L a$ 值和体积流量降低。在两种情况中,需要较大的预压力来将曝气空气压过该加宽的环面或者更牢固地彼此叠置的环面。但是,如果现在保持了恒定的预压力,则该 $k_L a$ 值和体积流量必须降低。总之,可以确定用两面抛光的 VA 中间圆盘所建立的 $k_L a$ 值 (至多 $80h^{-1}$) 是非常高的。

[0075] 此外,确定了曝气器所产生的气泡的直径。为了依靠激光散射来测量气泡尺寸,使用了 Lasentec 探针 (型号 FBRM D600 L-HC-K, Laser Sensor Technology, Redmond, WA, 美国,具有相关软件 Lasentec FBRM Acquisition 500–600 和 Lasentec FBRM Data Review)。

[0076] 取决于操作点和搅拌器转速,在两面抛光的 VA 中间圆盘的情况中,可以确定 21 μm 和 55 μm 气泡直径之间的中值 (至少 15 个测量点的算术平均值)。总之,能够观察到下面的趋势:

- 该中值随着搅拌器转速的升高而增加

- 气泡直径在 2.5 bar 过压的情况中大于 1 bar 过压的情况
- 在更高的扭矩 (10Nm) 时获得了更小的中值
- 用 10mm 环形圆盘所测量的中值小于用 5mm 圆盘所确定的值。

[0077] 可以证实更高的体积流量（在用 2.5bar 过压, 7 Nm 扭矩或者 5mm 的环形圆盘测量的情况中）与更大的气泡直径有关。

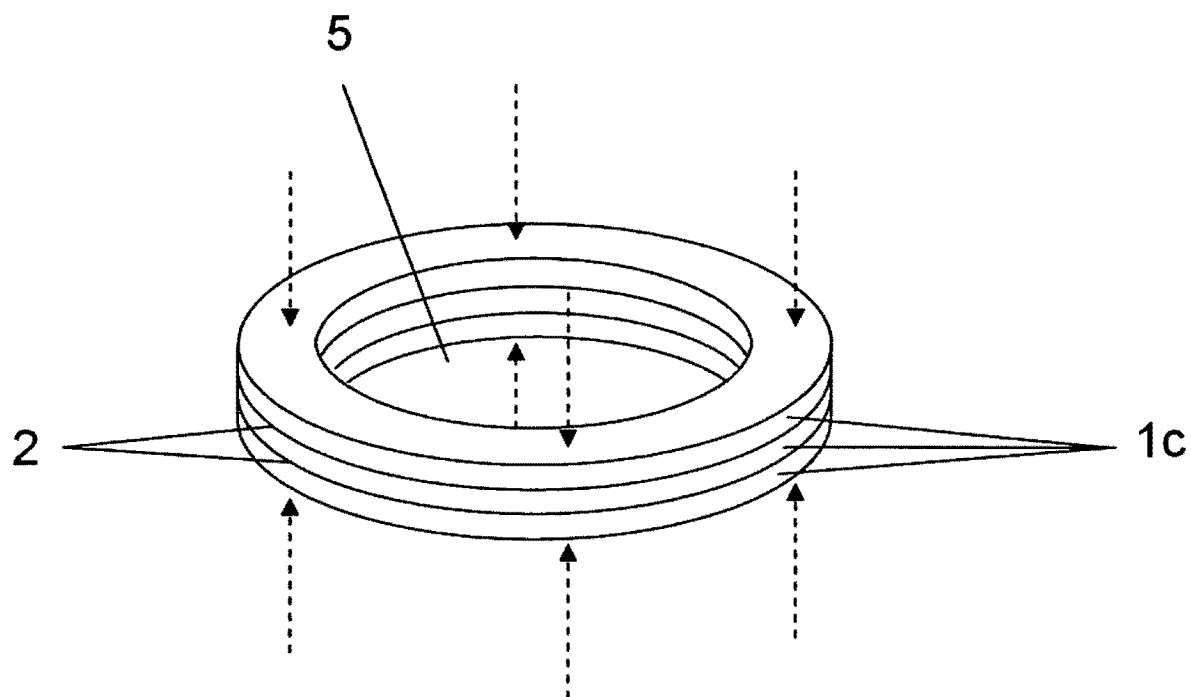


图 1

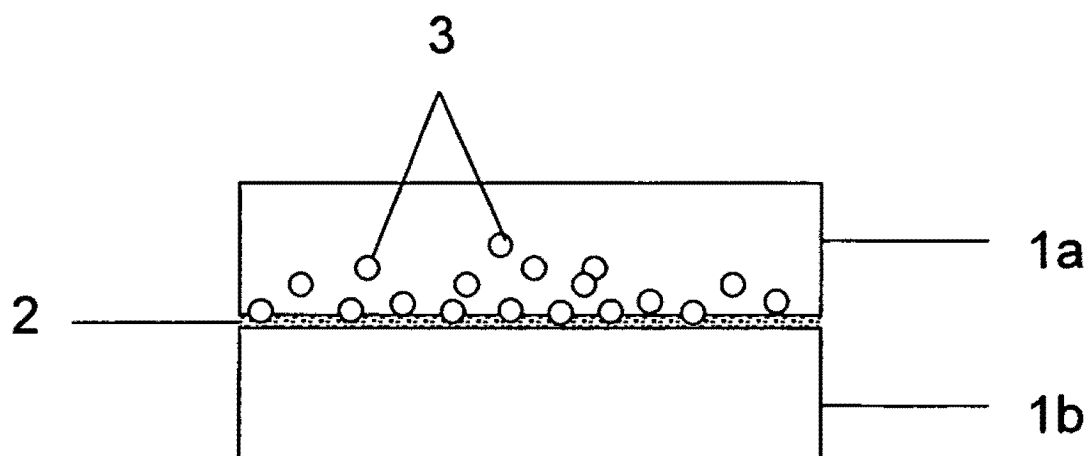


图 2

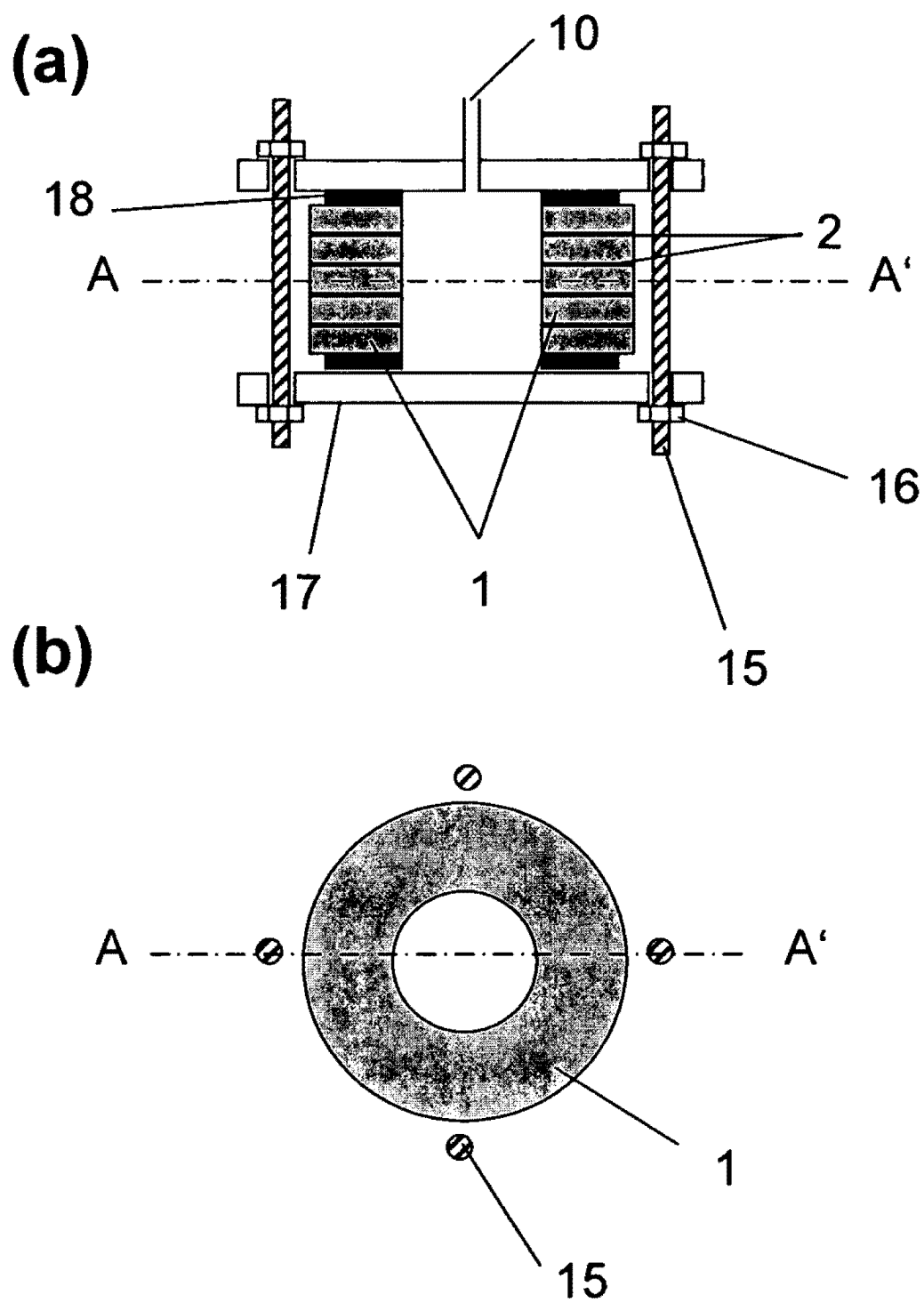


图 3

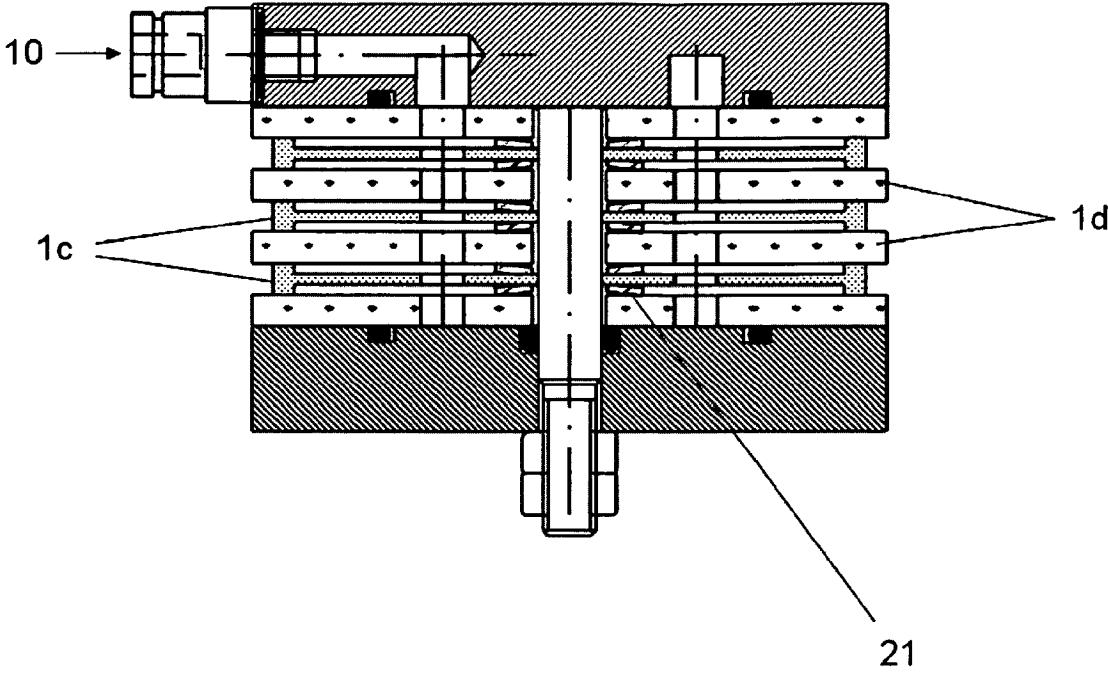


图 4

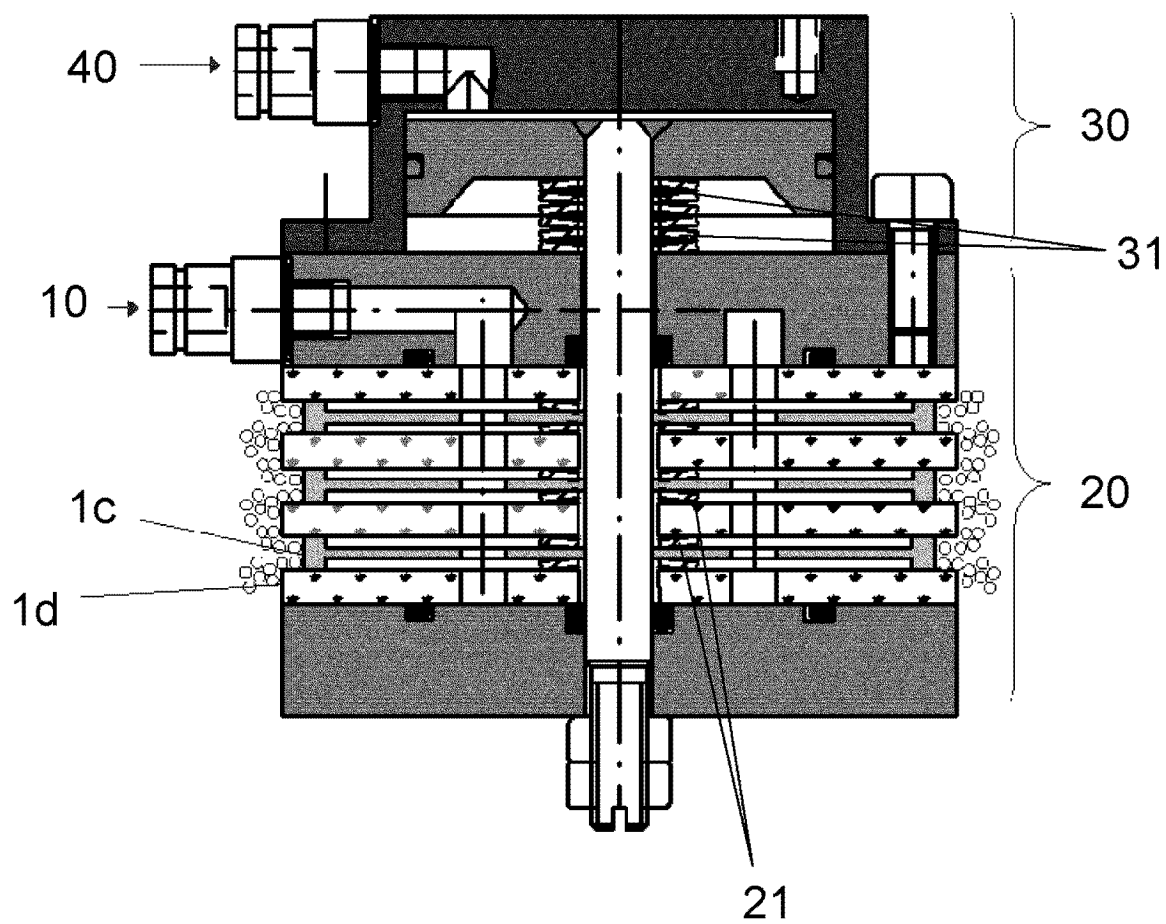


图 5

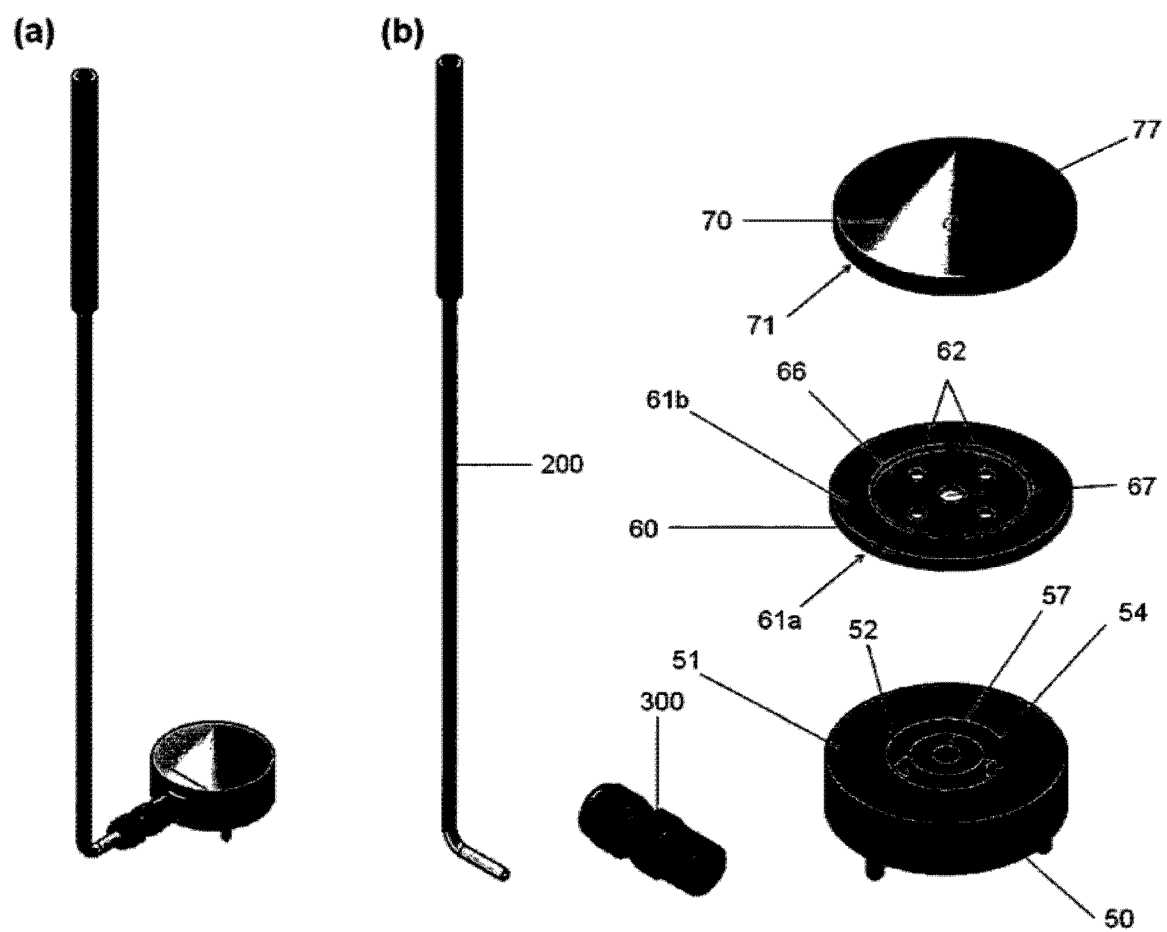


图 6

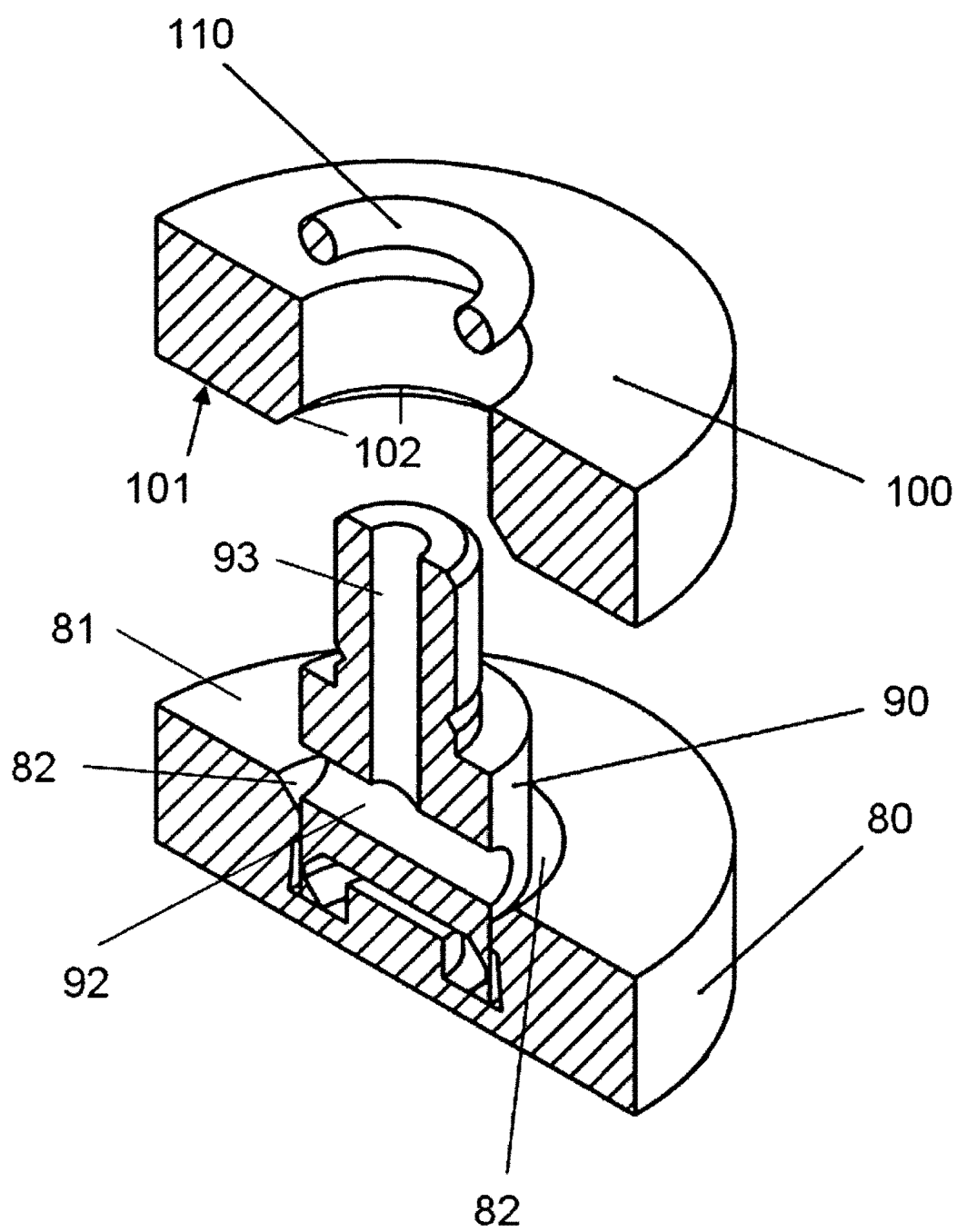


图 7 (a)

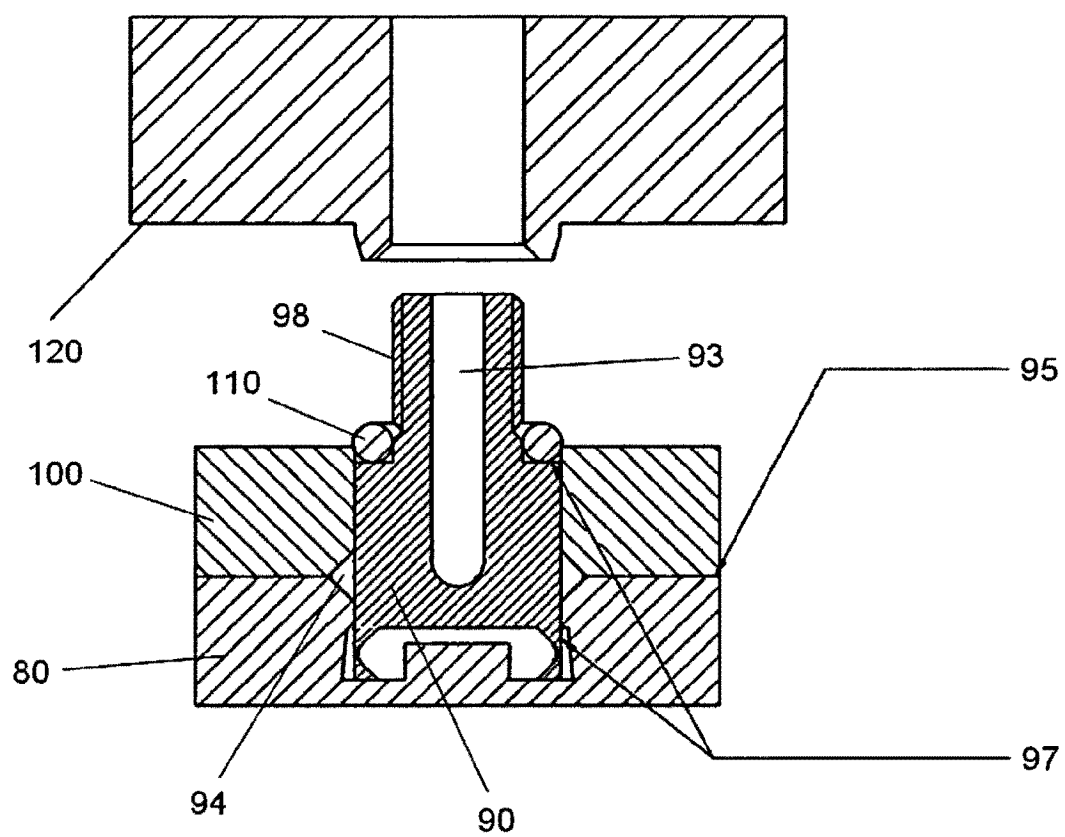


图 7(b)

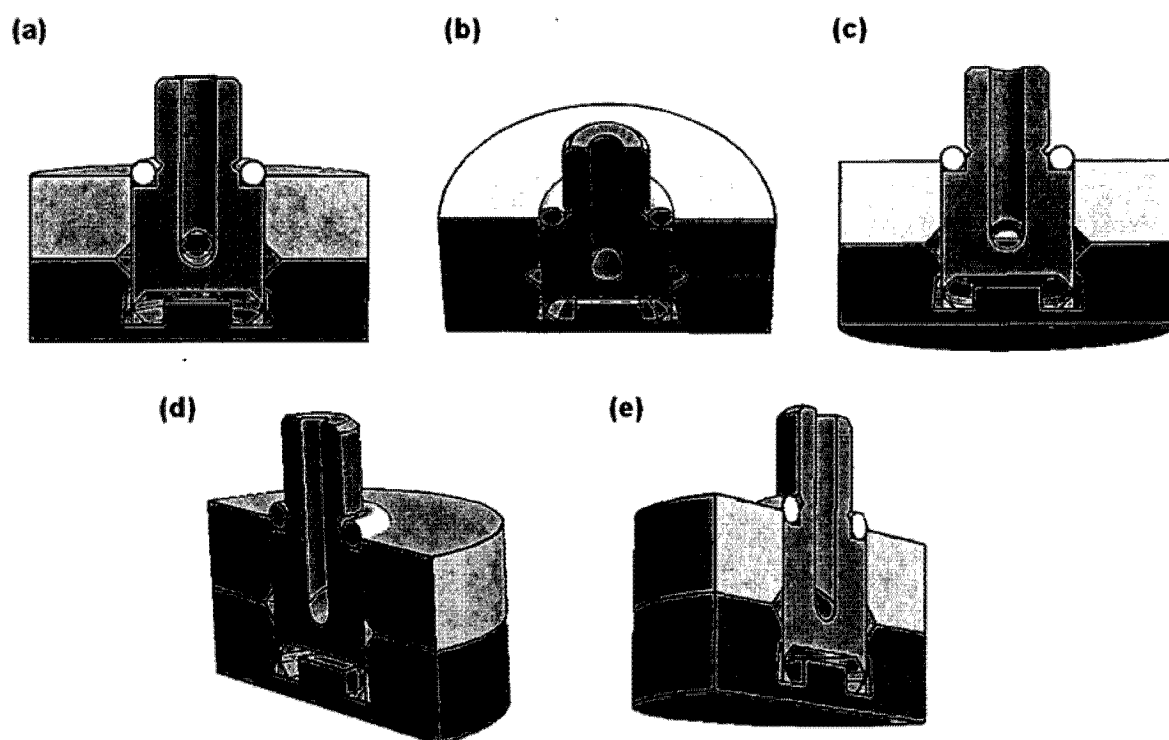


图 8

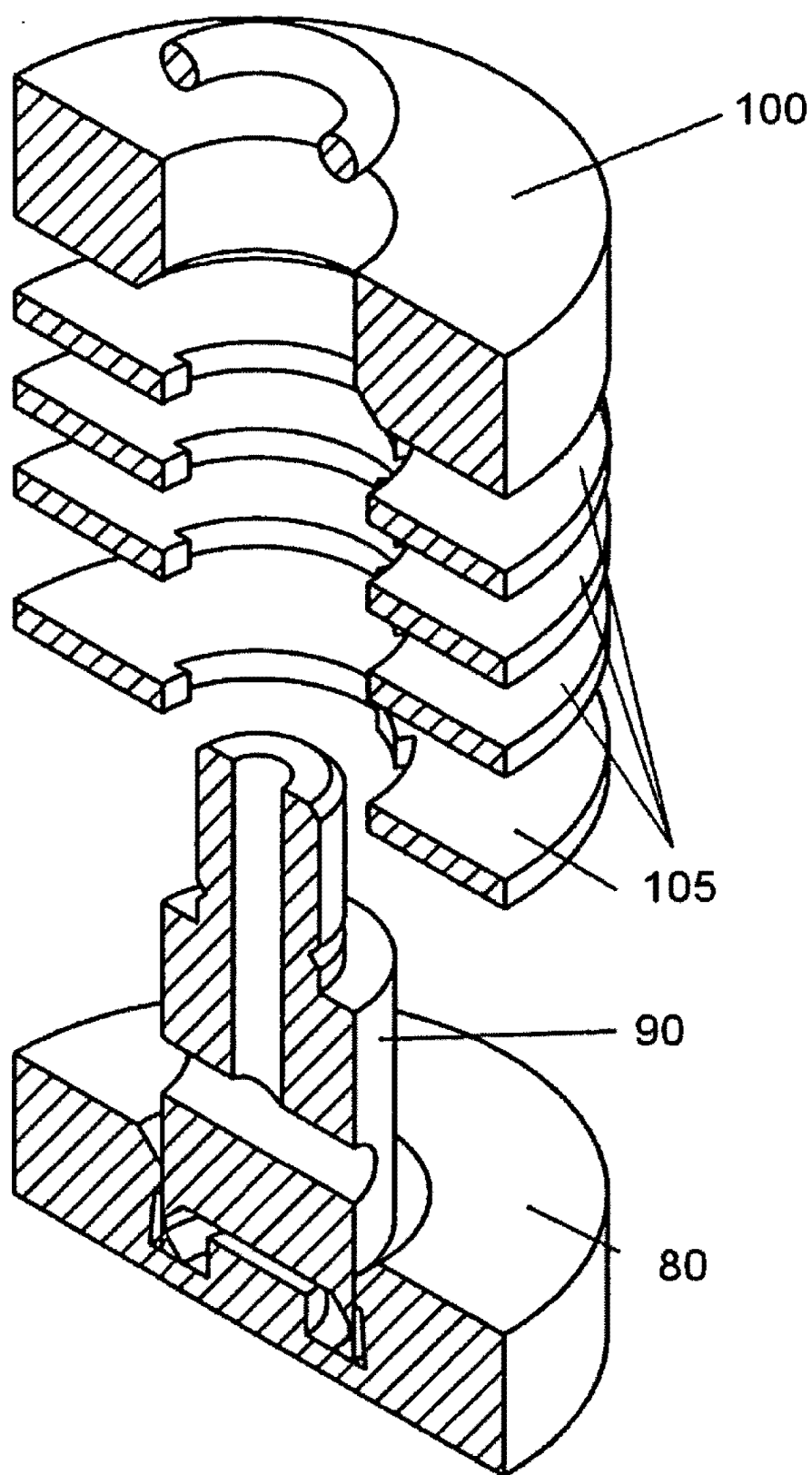


图 9