



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2005141420/13, 25.05.2004**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.05.2004(30) Конвенционный приоритет:
30.05.2003 US 60/474,479(43) Дата публикации заявки: **27.05.2006**(45) Опубликовано: **10.11.2010 Бюл. № 31**(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **US 6492149 B1, 10.12.2002. US 5846816 A,
08.12.1998. US 3928142 A, 23.12.1975. SU
505405, 12.05.1976. SU 1664198 A1, 23.07.1991.
SU 1664836 A1, 23.07.1991.**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **30.12.2005**(86) Заявка РСТ:
US 2004/016437 (25.05.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/108881 (16.12.2004)Адрес для переписки:
**103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. Ю.В.Пинчуку,
рег.№ 656**

(72) Автор(ы):

**БРЕНСОН Р. Эдвард (US),
ЭВЕРЕТТ Кит (US),
ХЕСТЕР Боб (US),
ВИКЕРС Тимоти Б. (US)**

(73) Патентообладатель(и):

БИОЛЕКС ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)**(54) БИОРЕАКТОР ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РОСТА РАСТИТЕЛЬНОГО МАТЕРИАЛА И
СПОСОБ ЕГО ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ**

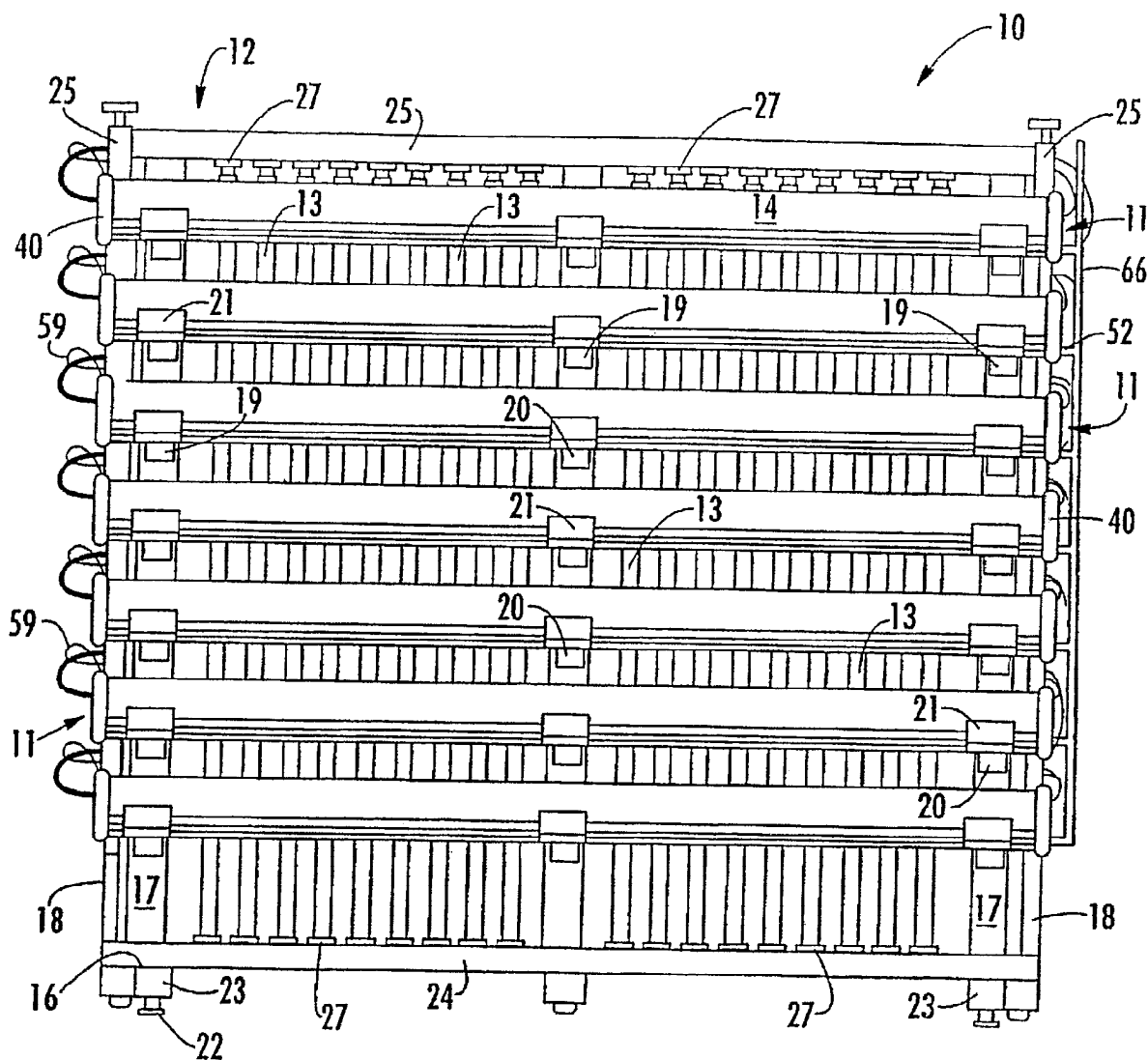
(57) Реферат:

Изобретение относится к области выращивания растительного материала, требующего свет для пролиферации, такого как водные растения. Биореактор включает стеллаж и множество удлиненных контейнеров со светопрозрачной стенкой. Контейнеры расположены на полках стеллажа с зазором между ними, ориентированы горизонтально и заполнены частично средой выращивания с образованием поверхности, на которой обеспечивается жизнедеятельность

биологического материала. Биореактор снабжен по меньшей мере одним источником света, установленным на стеллаже непосредственно на или между контейнерами для освещения последних. Способ выращивания растительного материала осуществляют в описанном биореакторе и в процессе пролиферации материала осуществляют автоматическое измерение и регулирование одного из параметров, такого как температура, pH среды, уровень среды, давление газа и концентрация газа.

Осуществляют кондиционирование воздуха вокруг контейнера для регулирования в нем температуры. После наполнения контейнера средой выращивания осуществляют ее дренирование. Изобретение обеспечивает

выращивание биологических материалов в относительно стерильной среде, повышение производительности при производстве биофармацевтических веществ. 2 н. и 13 з.п. ф-лы, 12 ил.



Фиг. 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C12M 1/00 (2006.01)*C12M* 3/00 (2006.01)*A01G* 33/00 (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005141420/13, 25.05.2004**(24) Effective date for property rights:
25.05.2004(30) Priority:
30.05.2003 US 60/474,479(43) Application published: **27.05.2006**(45) Date of publication: **10.11.2010 Bull. 31**(85) Commencement of national phase: **30.12.2005**(86) PCT application:
US 2004/016437 (25.05.2004)(87) PCT publication:
WO 2004/108881 (16.12.2004)

Mail address:
**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. Ju. V. Pinchuku, reg. № 656**

(72) Inventor(s):

**BRENSON R. Ehdvard (US),
EhVERETT Kit (US),
KhESTER Bob (US),
VIKERS Timoti B. (US)**

(73) Proprietor(s):

BIOLEKS TERAP'JuTIKS INK. (US)**(54) BIOREACTOR FOR GROWING PLANT MATERIAL AND METHOD TO THIS END**

(57) Abstract:

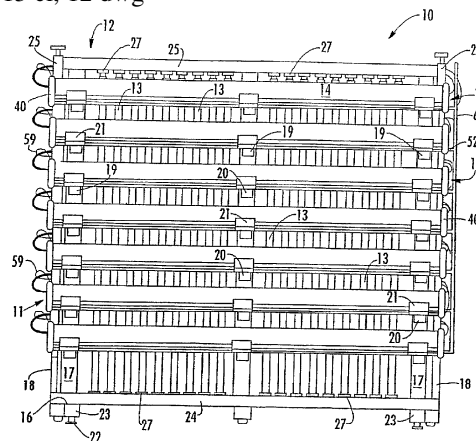
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to growing plant material which requires light for proliferation, such as aquatic plants. The bioreactor has a rack and several long containers with a translucent wall. The containers are placed horizontally on the shelves of the rack with spacing between them and are partially filled with growing medium with formation of a surface on which biological material grows. The bioreactor has at least one light source fitted on the rack directly on or between containers for illuminating the latter. The method of growing plant material is realised using the said bioreactor and during proliferation of the material, one parametre such as temperature, pH of the medium, level of the medium, gas pressure and gas concentration is automatically measured and controlled. The air around the container is conditioned in order to control temperature inside it. Growing medium is

drained after filling the container.

EFFECT: invention enables growing of biological materials in a relatively sterile medium, increasing output during production of biopharmaceutical substances.

15 cl, 12 dwg



Фиг. 1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к конструкции биореактора для обеспечения роста растительного материала и способу выращивания растительного материала, нуждающегося в источнике света, такого как водные растения.

Уровень техники

Фото-биореакторы являются устройствами, которые позволяют фотосинтетическим микроорганизмам расти в контролируемых условиях. Патент США No.5846816 раскрывает аппарат для выращивания биомассы, включающий прозрачную камеру 10, которая имеет треугольное сечение, как показано на фигуре 1 патента США. Через камеру проходит первый трубопровод 22, который вдоль его длины имеет множество перфораций, позволяющих вводить газы в камеру. Кроме того, через камеру проходят два теплообменных трубопровода 26, связанных с подводом тепла из теплообменной среды.

Прохождение воздуха, входящего через трубопровод, устанавливает характерные параметры потока, которые вызывают циркуляцию жидкости в камере через центральную область, через верхнюю часть камеры ниже крышки 16, и вниз вдоль боковых стенок 20 камеры к трубопроводу, как показано на фигуре 3 патента США. Крышка имеет два вентиля 28, через которые циркулирующие газы выходят из камеры. Очевидно, прохождение воздуха и циркуляция жидкости гарантирует, что биологическая материя, суспендированная, экспонируется на свету, а также предохраняет биологический материал, такой как водоросли, от прилипания к стенкам камеры.

Хотя биореактор, раскрытый в патенте США, содействует росту биологического материала, он в основном не отвечает требованиям обеспечения стерильных условий культивации. Вентиляционные отверстия открыты для наружного воздуха, в котором могут присутствовать различные загрязнения. Такие загрязнения создают проблемы, особенно для фармакологического применения, где необходимо придерживаться жестких указаний Food and Drug Administration, относительно того, что загрязнения должны быть удалены.

Кроме того, постоянная циркуляция жидкости, требуемая в патенте, создает препятствия для роста некоторых типов биологического материала. Например, полностью адаптированные водные растения, относящиеся к *lemnaceae* или ряске, являются пресноводными растениями, которые лучше растут на поверхности воды. Такие поверхностно растущие растения обычно предпочитают относительно спокойную воду, что необходимо для обеспечения и усиления оптимального роста.

Таким образом, было бы выгодно создать фото-биореакторную систему для выращивания растительных биологических материалов в относительно стерильной среде, изолированной от загрязнений. Далее было бы полезно, если бы система была способна облегчить рост водных растений, растущих на поверхности, таких как ряска.

Раскрытие изобретения

В биореакторе настоящего изобретения достигнуты упомянутые выше преимущества и предусмотрены другие потребности, обеспечивающие поддержание состава среды и рост множества растений.

Техническим результатом от использования предложенного изобретения является повышение производительности для производства биофармацевтических веществ из генетически модифицированных растений в регулируемых, стерильных и чистых условиях при использовании контейнеров, обеспечивающих относительно большую поверхность для массового производства выращиваемых на поверхности

биологических материалов, таких как ряска.

Согласно изобретению, биореактор для обеспечения роста растительного материала, требующего свет для пролиферации, включает стеллаж, множество удлинённых контейнеров со светопрозрачной стенкой, расположенных на полках стеллажа с зазором между ними, ориентированных горизонтально и заполненных частично средой выращивания с образованием поверхности, на которой обеспечивается жизнедеятельность биологического материала, при этом биореактор снабжен по меньшей мере одним источником света, установленным на стеллаже непосредственно на или между контейнерами для освещения последних.

Предпочтительно, каждый контейнер снабжен по меньшей мере одним зажимом для разделения его на части, которые прилегают одна к другой и удерживаются вместе при помощи зажима.

Целесообразно каждый контейнер выполнять по длине с постоянным по величине поперечным сечением.

Поперечное сечение контейнера может иметь форму прямоугольника или овала.

Стеллаж может содержать множество вертикальных опорных элементов, связанных с верхней и нижней перекладинами и служащих для крепления контейнеров.

Предпочтительно, стеллаж содержит множество расположенных по вертикали поддерживающих элементов для крепления на них множества источников света.

Источник света может содержать множество удлинённых флуоресцентных ламп, закрепленных на стеллаже.

Источник света может содержать множество электрических ламп, расположенных горизонтально в пространстве между контейнерами.

Целесообразно каждый контейнер снабжать форсунками для подвода и отвода газов, и/или датчиками их состава, и/или датчиком температуры воздуха и среды.

Предпочтительно, контейнер выполнен светопрозрачным.

Другим объектом изобретения является способ обеспечения роста растительного материала, требующего свет для пролиферации, который осуществляют в описанном выше биореакторе.

Предпочтительно, осуществляют дренирование жидкой среды из контейнера после его наполнения средой выращивания.

Также можно осуществлять автоматическое измерение и регулирование одного из параметров, такого как температура, pH среды, уровень среды, давление газа и концентрация газа.

Целесообразно осуществлять кондиционирование воздуха вокруг контейнера для регулирования в нем температуры, а также, если это необходимо, осуществлять нагревание среды.

Краткое описание чертежей

Далее изобретение будет описано со ссылками на чертежи, на которых:

Фигура 1 - вид сбоку биореактора согласно одному из вариантов воплощения настоящего изобретения;

Фигура 2 - вид спереди биореактора на Фигуре 1;

Фигура 3 - схематическое изображение биореактора согласно другому воплощению настоящего изобретения;

Фигура 4 - вид сбоку биореактора согласно еще одному воплощению настоящего изобретения;

Фигура 5 - вид сбоку биореактора, использующего контейнеры с относительно большим диаметром,

Фигура 6 - вид сверху боковой части биореактора, использующего контейнеры, имеющих в сечении овальную форму.

Фигура 7 - вертикальная проекция боковой части биореактора, использующего контейнеры с сечением прямоугольной формы,

Фигура 8 - поперечное сечение одного из контейнеров, изображенного на Фигурах 1 и 2;

Фигура 9 - зажимное устройство,

Фигура 10 - вид элементов зажимного устройства, изображенного на Фигуре 9,

Фигура 11 - вид сбоку биореактора варианта конструкции контейнера другого варианта воплощения настоящего изобретения,

Фигура 12 - вид сбоку реактора, показанного на Фигуре 11.

Раскрытие изобретения

Настоящее изобретение будет теперь описано более полно со ссылками на прилагаемые чертежи, на которых показаны некоторые, но не все, воплощения изобретения.

На Фигуре 1 одного из вариантов воплощения настоящего изобретения изображен биореактор 10. Биореактор имеет множество в основном горизонтально расположенных контейнеров 11, поддерживаемых полками в вертикальном стеллаже 12, рядом со множеством вертикально расположенных источников света 13. Каждый из контейнеров 11 имеет цилиндрическую стенку 14, пропускающую свет, что ограничивает контейнер для размещения среды до уровня частичной наполненности так, что обеспечивается поверхность для жизнедеятельности ряски, или другого биологического материала, которому для роста нужен свет.

Термин «среда» относится здесь к любым жидким, гелеобразным, частично твердым, частично жидким или другим текучим соединениям, химикатам или питательным веществам, которые используются для обеспечения роста, тестирования, модификаций или манипуляций с биологическим материалом, помещенным в контейнер. Средой, таким образом, может быть одна вода, комбинация воды с удобрениями, почвой, гелем из агара, илом или другое сочетание компонентов, с или без воды, до тех пор, пока для них характерна текучесть, и манипуляции с компонентами могут быть обеспечены с использованием устройств, описанных здесь.

Термин «биологические материалы» или «биологическая материя» или «растительный материал» в том виде, что используется здесь, описывает любой материал, который нуждается в свете и компонентах среды для того, чтобы обеспечивать пролиферацию и экспрессию. Предпочтительно, биологическими материалами являются растения, которые нуждаются в поверхностях жидкостей или бурно разрастаются на них, такие как ряска. Другие предпочтительные водные растения включают гигантскую сальвинию (*Giant Water-plantain*), карибская водоросль (*Kariba weed*), водяной мох (*Aquarium watermoss*), водяной папоротник (*Water Fern*), Каролинский москитный папоротник (*Carolina mosquito fern*), водный гиацинт, *jacinthe d'eau* (гиацинт), разнолистный рдест (*Variable-leaf Pondweed*), водонепроницаемый рдест (*Waterthread Pondweed*), *Hydrilla*, американский водяной подорожник (*American Water-Plantain*), болотный щитolistник (*Marsh Pennywort*) и ползучий тростник (*Creeping Rush*). Эти растения и другой биологический материал могут быть либо дикими, либо трансгенными растениями для производства вакцин, терапевтических белков и пептидов для лечения человека или животных, нутрицевтиками (*nutraceuticals*), небольшими фармакологическими молекулами, реагентами для исследований и промышленности (ростовые факторы среды,

необходимые для клеточных культур) или эксципиенты продуктов фармацевтической промышленности.

Стеллаж 12 биореактора 10 включает основание 16 стеллажа, как показано на Фигурах 1 и 2. В частности, основание 16 включает множество опор 22,
5 установленных на полу или другой поддерживающей поверхности в нижней части трех элементов ножек 23, расположенных по бокам и в центре основания. На ножках расположена поддерживающая перекладина 24, которая расположена в горизонтальном направлении вдоль длины контейнеров 11.

Три вертикальных опорных элемента 17 связаны и простираются вверх от каждой боковой стороны и центра горизонтальной опорной перекладины 24. Предпочтительно, вертикальные опорные элементы 17 располагаются ближе к задней кромке основания 16 так, чтобы обеспечивать дополнительную устойчивость для контейнеров 11, которые поддерживаются на консольных опорных элементах 19,
15 которые вытянуты по направлению к передней кромке основания.

Каждый из консольных опорных элементов 19 расположен под углом к передней кромке вертикального опорного элемента через постоянные интервалы. Кроме того, каждый из консольных опорных элементов включает пластинку 20, прикрепленную к
20 вертикальному опорному элементу 17 на его задней поверхности и удерживающем элементе 21 на его передней поверхности. Как показано на Фигуре 2, удерживающий элемент может иметь дугообразную верхнюю поверхность, по форме и размеру соответствующую наружной поверхности контейнера так, что обеспечивает относительно значительную опору для контейнера.

В воплощении, показанном на Фигурах 1 и 2, дополнительная пара вертикальных опорных элементов 25 расположена вертикально относительно горизонтальной опорной перекладины 24 основания. Пара угловых косынок 18 усиливает связи между удаленными концами вертикальных опорных элементов 25 с горизонтальной опорной
30 перекладиной 24. Каждая угловая косынка имеет треугольную форму с одной ножкой, прикрепленной к горизонтальной опорной перекладине 24 и другой ножкой, прикрепленной к вертикальным опорным элементам 25. Из-за расположения вертикальных опорных элементов сзади основная ножка передней части угловых косынок 18 длиннее, чем основная ножка возвышенной части угловых косынок.

Верхние концы каждого вертикального опорного элемента 17, 25 поддерживаются другой горизонтальной опорной перекладиной 26, которая равна по длине и расположена параллельно нижней опорной перекладине 24. Верхняя и нижняя горизонтальные опорные перекладины поддерживают множество патронов для
40 осветительных приборов 27. Осветительные приборы расположены соответственно парами, расположенными вдоль перекладин 24, 26 через постоянные пространственные интервалы. Таким образом, каждая пара патронов для осветителей может поддерживать вертикально расположенную одну из ламп 13.

Лампы 13 - предпочтительно электрические лампы искусственного света.

Например, свет может обеспечиваться светоиспускающими диодами,
45 флуоресцентными лампами, лампами накаливания, натриевыми вакуумными лампами, металло-галогенными лампами или различным сочетанием этих и других типов ламп. Альтернативно, лампы искусственного света могут быть добавлены или заменены прямым или непрямым солнечным светом. Однако лампы искусственного
50 света предпочтительны, что обусловлено возможностью их легкого контроля и расположения таким образом, что вся ряска или другой биологический материал, содержащиеся в контейнерах, обеспечиваются достаточным количеством света для

роста, электроэнергия для различных типов ламп может быть подведена через проволоку или другим способом, который традиционен и поэтому не описан здесь детально.

5 Как отмечалось выше, лампы 13, показанные на Фигуре 1, имеют вертикальное расположение, которое перпендикулярно в основном горизонтальному расположению контейнеров 11, удерживаемых на полках стеллажа 12. Лампы 13 расположены на одной стороне стеллажа контейнеров 11 и разнесены параллельно с постоянными интервалами вдоль стенки контейнера 14. Таким способом каждая
10 лампа обеспечивает освещение прилегающей секции каждого одного из контейнеров 11, из одного конца каждого из контейнеров к противоположному концу контейнера.

Возможны различающиеся конфигурации ламп 13, в зависимости от различных факторов, таких как интенсивность освещенности, необходимая для поддержания
15 роста, положения контейнеров 11 или желаемой температуры среды в каждом контейнере. Например, альтернативная конфигурация для ламп 13 показана на Фигуре 3. В этом воплощении свет проходит между контейнерами, размещенными параллельно в пространстве. Исключительно при таком размещении лампы могут
20 быть расположены между контейнерами в нескольких вертикальных контейнерных стеллажах спина-к-спине, подобно вертикальным стеллажам, показанным на Фигурах 1 и 2.

Другое расположение для ламп 13 схематично показано на Фигуре 4, где лампы расположены горизонтально парами по вертикали в пространстве между парами
25 контейнеров 11. В результате, каждая из лам расположена параллельно вдоль длины соответственно одного из контейнеров 11, бросая свет вниз вдоль всей верхней длины стенки 14 контейнера 11. Такое расположение может быть лучше приспособлено для биологических материалов, которые живут главным образом на верхней поверхности
30 среды.

Контейнеры 11 в воплощении, иллюстрируемом на Фигуре 4, расположены в прилегающих парах вертикальных полок стеллажей. Полка стеллажа 12 в этом воплощении включает вертикальные опорные элементы 17, но не обязательно нуждается в опорных перекладинах 24, 26 для поддержки ламп 13, пока нет
35 необходимости в дополнительной стабилизации вертикальных опорных элементов. Внутри от вертикальных опорных элементов вытянуты консольные опорные элементы 19 (которые не показаны на Фигуре 4 для ясности), которые могут быть связаны концы с концами консольных опорных элементов прилегающего
40 вертикального стеллажа контейнеров 11. Каждая пара ламп 13 прикреплена к нижней части удерживающего элемента 21 консольного опорного элемента выше соответствующего одного из контейнеров 11.

Относительное расположение контейнеров 11 на Фигуре 4 может быть также завершено размещением на передних концах двух биореакторов, показанных на
45 фигурах 1 и 2, в смежном расположении. Такое размещение комбинировало бы горизонтально расположенные лампы 13 на Фигуре 4 и вертикальные расположенные лампы на Фигурах 1 и 2. Преимущественно расположение бок-к-боку позволяет перекрыть освещение прилегающих вертикальных стеллажей контейнеров 11.

50 Другим преимуществом расположения вертикальных стеллажей контейнеров 11 бок-к-боку, показанным на Фигуре 4, является то, что плотность контейнеров увеличивается, позволяя в то же время контейнерам и лампам 13 одновременно быть легко доступными для обслуживания. Например, каждая пара вертикальных

стеллажей могла быть помещена так, чтобы обеспечить обслуживание прохода 28 между ними. Кроме того, плотность стеллажей еще достаточно низка, так что традиционные конструкции могут обеспечить опору для веса стеллажей. Как показано на Фигуре 4, это позволяет стеллажам, расположенным бок-к-боку, располагаться на

уровне антресоли 29, а также на первом этаже 30. Нужно отметить, что отдельные варианты выполнения полки стеллажа 12 здесь не описаны в деталях для остальных воплощений, поскольку основные стороны контейнера, проиллюстрированного на Фигурах 1 и 2, могут быть вытянуты к полкам для поддержания контейнеров 11 и ламп 13 в других воплощениях. Нужно также отметить, что, хотя предпочтительное воплощение полки стеллажа 12 показано на Фигурах 1 и 2, возможны различные альтернативные конфигурации полки стеллажа из различных материалов, размещения опорных элементов, и так далее, которые будут еще поддерживать контейнеры 11 и лампы 13. В другом примере, полка стеллажа 12 может быть сконструирована из взаимосвязанных переплетенных прутьев с цепями труб для поддержки контейнеров 11.

Следует отметить, что относительные позиции ламп 13 и контейнеров 11 так же, как и число ламп и контейнеров, могут быть изменены при различных способах использования. Например, большее количество ламп может быть использовано для ускорения роста биологического материала, или большое количество контейнеров, сложенных в плотно прилегающую стопку, может быть использованы для выращивания большого количества биологического материала. Таким образом, сочетания света и контейнеров не обязательно ограничены выше перечисленными конфигурациями и должны находиться в рамках настоящего изобретения.

Стенка 14 каждого контейнера 11 выполнена из пропускающего свет материала, который позволяет пропускать достаточное количество света для роста биологического материала, хранящегося в контейнере, определенном здесь.

Например, стенка 14 контейнера может быть выполнена из стекла, такого как боросиликатное или кремниевое стекло, или пластика, такого как поликарбонат, поливинилхлорид, полистерен, тефлон, силикон, нилон или полиэтилен. Эти материалы могут быть либо гибкими, либо относительно жесткими.

Предпочтительно, материал, пропускающий свет, не только позволяет пропускать некоторое количество света, но является полностью прозрачным, обеспечивая полное прохождение света, необходимое для поддержания роста. Однако полупрозрачный материал может быть использован для экранирования определенных длин волн или интенсивности света в зависимости от тех факторов, которые нужны для биологического материала или необходимы для снижения аккумуляции тепла в контейнере,

Контейнер, показанный на Фигурах 1 и 2, имеет цилиндрическую форму с постоянным округлым поперечным сечением вдоль всей его длины, которая в этом случае соответствует длине главного трубопровода, который выполнен из прозрачного материала. Предпочтительно, конструкция контейнера имеет диаметр от 2 до 12 дюймов (5,08 см и 30,48 см) и длину от 10 до 50 футов (305 см и 1525 см) для роста биологических материалов, т.е. ряски. Такие размеры обычно позволяют 4-8 контейнерам 11 быть сложенными в комнате с обычной высотой потолков. Однако следует отдавать себе отчет, что могут быть использованы любая длина или диаметр контейнера до тех пор, пока пропорционально большая поверхность среды может быть обеспечена для роста биологических материалов.

Могут быть также использованы другие формы контейнера, включая формы и без

постоянного поперечного сечения. Например, контейнер может иметь форму слезы, или некоторую произвольную или непостоянную форму, выполненную для того, чтобы соответствовать потребностям в свете или полезному пространству. Однако предпочтительно форма выбирается для того, чтобы максимизировать область поверхности поперечного сечения контейнера, которая перпендикулярна силе притяжения (то есть горизонтальная плоскость). Например, контейнер, имеющий 6-дюймовый (152,4 см) диаметр круглого цилиндрического поперечного сечения (воплощение, иллюстрированное на Фигуре 2) и длину 10 футов (305 см) в длину, должен иметь максимальную область поверхности (в средней точке между верхом и низом) в горизонтальной плоскости 35 квадратных дюймов (225,8 квадратных см).

Увеличение до 10 дюймов (305 см) диаметра поперечного сечения округлого цилиндрического поперечного сечения будет приводить к увеличению площади поверхности среды до 42 квадратных футов (4 квадратных метра), как показано в другом воплощении, иллюстрированном на Фигуре 5. Однако выбор, обусловленный увеличением высоты стенок 14 контейнера 11, заключается в том, что несколько контейнеров могут быть уложены в ограниченном вертикальном пространстве.

В другом воплощении, поперечное сечение контейнера выполнено овальным, имеющим главную ось (то есть самый большой диаметр) и меньшую ось (то есть самый маленький диаметр), как показано на Фигуре 6. Преимущественно контейнер должен иметь такую минимально допустимую высоту с таким расчетом, чтобы больше контейнеров 11 могло быть установлено по вертикали. Например, при иллюстрированном овальном поперечном сечении, имеющем 11,1 дюймов (282 см), ориентированном горизонтально, и длине 10 футов (305 см), максимум поверхности среды составляет 83 квадратных фута (7,7 квадратных метра). Кроме того, относительно небольшая высота помещения еще позволяет поместить большое количество контейнеров 11 в вертикальном стеллаже.

В еще одном воплощении, поперечное сечение контейнера имеет форму прямоугольника и каждый контейнер установлен на полке стеллажа наклонно, как показано на Фигуре 7. Горизонтальная область поперечного сечения контейнера в форме прямоугольника увеличена благодаря наклону контейнеров так, что два угла находятся в горизонтальном плане, и оставшиеся два противоположных угла удалены от горизонтальной плоскости. Например, при расстоянии от угла к углу 10 дюймов (254 см) в ширину и в длину 10 футов (305 см) обеспечивает поверхность среды около 98 квадратных футов (9 квадратных метров). Подобно контейнеру с сечением овальной формы, относительно большое количество контейнеров 11 в форме прямоугольника еще может быть использовано в ограниченном пространстве по вертикали. Альтернативно, контейнер должен быть расположен так, что его верх и низ были выровнены в горизонтальной плоскости.

Обращаясь вновь к Фигурам 1 и 2, можно видеть, что контейнер имеет пару торцов, где каждый из торцов закрыт зажимом 40 и колпачком 41 на торцах. Как показано в деталях на Фигуре 8, колпачок 41 является круглой пластиной из прозрачного материала, предпочтительно из того же материала, как тот, что использован для стенки 14 контейнера, который удерживается на противоположном открытом торце контейнера. Кроме того, колпачок 41 может ограничивать одно или более отверстий для доступа различных устройств, которые будут подробно описаны ниже. Альтернативно, колпачок 41 по желанию может быть выполнен из полупрозрачного или матового материала, особенно если стенка 14 контейнера является относительно прозрачной.

Зажим 40 выполнен в виде наружной полосы 42, как показано на Фигуре 9, которая разделена на две части, связанные шарниром 43. Напротив шарнира имеется закрывающее устройство, которое включает болт 44, расположенный на одной части, и нарезное отверстие, выполненное в закреплённом выступе 45 на другой части.

Наружная часть полосы 42 с обеими соединёнными частями имеет круглую форму с внутренним диаметром, соответствующим наружному диаметру цилиндрической стенки контейнера. Таким образом, наружная часть полосы 42 может быть открыта для охвата контейнера и затем затягивания болта 44 с помощью закреплённого выступа 45, как показано в другом воплощении настоящего изобретения на Фигуре 11. Размер и форма части наружной полосы может иметь различные размеры, зависящие от формы контейнеров, таких как те, что показаны на Фигурах 5, 6 и 7.

Зажим 40 включает также уплотнительный вкладыш 46, как показано на Фигуре 10. Уплотнительный вкладыш подходит для круглой цилиндрической формы контейнера, имеет форму круглого цилиндрического кольца, по размеру подходящему к внутреннему диаметру контейнера, как показано на Фигуре 8. В частности, уплотнительный вкладыш 46 включает пару скругленных фасок 47, которые расположены поперек уплотнительного вкладыша. Каждая скругленная фаска вытянута вокруг наружной периферии одного из торцов уплотнительного вкладыша и соответствует размеру и форме контейнера или торцевой части колпачка 41. Вкладыш может быть выполнен из металла, такого как нержавеющая сталь, которая стойка к коррозии, или одобренного FDA композитного материала, такого как сополимер ацетила, который достаточно негибкий для сдавливания торцевого колпачка 41 и торца контейнера при укупоривании.

Уплотнитель 48, представляющий собой О-образное кольцо, имеющее круглое поперечное сечение, утоплен в каждую скругленную фаску 47. Такое расположение уплотнителя 48 является преимущественным, поскольку он размещен и сжат между торцом контейнера или краем торцевого колпачка 41, когда наружная часть полосы 42 затянута так, как показано на Фигуре 11. Предпочтительно, уплотнитель выполнен из инертного материала, такого как силикон, для поддержания асептического окружения в контейнере и предотвращения частичных загрязнений. Однако могут быть использованы другие типы уплотнителей, которые образуют уплотнение, достаточное для поддержания асептических условий в контейнере. Например, для изготовления уплотнителей могут быть использованы одобренные FDA эластомерные материалы, такие как вышеупомянутые силикон, полиэтилен или каучук.

Различные конфигурации уплотнителя могут быть использованы для различных форм и материалов контейнера 11, торцевого колпачка 41 или зажима 40. Например, уплотнитель типа сальника, образующий пустоту, может быть использован между стенкой, имеющей плоский край, и торцевым колпачком, который выполнен в форме полосы, поддерживаемой на торце стенки контейнера с использованием зажима и рукоятки зажима. В таком случае уплотнитель 48 может быть выполнен из полимерного или металлического материала, который не нужно сжимать так сильно для образования газо- и жидко-стенопроницаемого уплотнения, обусловленного увеличением поверхностной области выше места, к которому приложена сила сжатия.

В другом воплощении настоящего изобретения, каждый контейнер 11 разделяется на отдельные части 31, соединённые вместе примыкающими торцами зажимов 40, как показано на Фигурах 11 и 12. Фигура 12 иллюстрирует использование отдельных частей 31, каждая из которых поддерживается своей парой соответствующих

консольных опорных элементов 19. Кроме того, лампы 13 вытянуты вертикально относительно передней и задней сторон контейнеров 11. Конечно, контейнер, состоящий из многих частей, как тот, что показан на Фигуре 12, может быть расположен в блоке контейнеров, как показано на Фигуре 3, или использоваться в 5 цельной конструкции контейнера. Однако контейнер, состоящий из множества частей, имеет преимущество легкой разборки для компактной транспортировки и изменения длины контейнеров 11.

Как показано на Фигуре 11, одна часть 31 имеет один торец, закрывающийся торцевым колпачком 41. В частности, торцевой колпачок удерживается на торце 10 контейнера зажимом 40. Облегчающим зажимание соединением является расширяющийся торец 32, который вытянут наружу в радиальном направлении в конце каждой части 31. Предпочтительно, расширяющийся торец закруглен так, что 15 точно соответствует скругленным фаскам 47 зажима 40. Кроме того, часть полосы 42 каждого зажима 40 может иметь пару направленных внутрь фланцев 49, расположенных отдельно от противоположных торцов части полосы.

Во время сборки скошенный торец части 31 располагают напротив уплотнителя 48, одетого на скошенный торец уплотнительного вкладыша 46. Затем направленную 20 внутрь часть полосы 42 вытягивают над направленным наружу расширяющимся торцом 32. Когда часть полосы 42 затягивают, направленный внутрь фланец 49 вытягивается вниз к наружной поверхности стенки 14 контейнера 11 на основании расширенного торца 32. Это держит расширенный торец, образуя внутренний диаметр 25 меньше, чем диаметр расширенного торца, ограничивая, таким образом, часть стенки от аксиального движения.

Для того чтобы облегчить обеспечение асептических условий, в то же время иметь возможность контролировать среду в пределах контейнера 11, делают множество 30 резьбовых отверстий в полосе 42 и/или в торцевом колпачке 41, что позволяет размещать измеряющие устройства и устройства для подачи компонентов среды. На Фигуре 11 видно, что через резьбовые отверстия 50 торцевого колпачка возможно размещение основным наполняющим и дренажным форсункам 51. Каждая из этих форсунок может получать или подавать среду, биологические материалы с 35 относительно высокой скоростью и таким образом иметь относительно большие диаметры.

Кроме того, форсунки 51 соединены с помощью угловых патрубков с основными 40 наполняющим и спускающим трубопроводами 52, которые тянутся вниз от торцевого колпачка 41. Как показано на Фигурах 1 и 2, основные наполняющие и спускающие трубопроводы 52 предпочтительно индивидуальны для каждого из контейнеров 11 так, что нет сообщения между биологическими материалами, производимыми в одном 45 контейнере, с другим контейнером. Итак, индивидуализация изолирует инциденты перекрестного загрязнения и позволяет использовать изготовленную по условиям заказчика среду для каждого контейнера. Форсунки 51 обеспечивают далее способность очистки на месте (CIP) по фармацевтическим стандартам. Выше 50 наполняющий трубопровод 52 может быть связан с центральным коллектором, от которого трубопровод разветвляется, причем каждая ветвь имеет один или более клапанов для контроля потока.

В другой альтернативе, биореактор 10 может, кроме того, включать сменный 50 контейнерный вкладыш, который выполнен в конфигурации, позволяющей простирается вдоль внутренней части каждого из контейнеров 11. Например, такой вкладыш мог бы быть надувным для того, чтобы избежать деление на части

контейнера, и полупрозрачным для того, чтобы свет проходил сквозь него, или мог бы быть полупрозрачным полимерным рукавом, который скользит в контейнере. Преимущественно контейнерный вкладыш должен облегчать процедуры чистки, будучи удаляемым и заменяемым, позволяя вставлять другой контейнерный вкладыш.

5 Чистка может быть также облегчена за счет использования специального торцевого колпачка 41, имеющего особенно большое количество отверстий, обеспечивающих присоединение форсунок, подающих большие количества среды. Прикрепление торцевого колпачка облегчает обеспечение вакуума в контейнере 11 при экстракции

10 среды.

Помимо обеспечения первичных запасов и удаления среды из последней могут быть взяты и измерены образцы с помощью других приспособлений. Например, отверстия 53, расположенные на части полосы 42, и отверстия 54 для уплотнительного вкладыша 46 каждого зажима 40 могут обеспечить и обезопасить отбор образцов с

15 помощью форсунки 55, а также использование многоуровневого температурного датчика 56 и рН датчика 57, как показано на Фигурах 8, 10 и 11. Как показано наиболее ясно на Фигуре 8 (где часть полосы 42 зажима 40 не показана для большей ясности), каждый из датчиков может включать головку болта 58, прикрепленную к

20 концу резьбового отверстия 54 для того, чтобы обезопасить его от зажима 40. Дренажная форсунка прикреплена подобным образом, как показано на Фигуре 11. Хотя отверстия и показаны с резьбой, тянущиеся в контейнер, могут использоваться относительно гладкие цилиндрические отверстия, имеющие серии О-образных колец или других уплотнений, вытянутых вдоль его длины для защиты от протекания.

25 Датчики, установленные в резьбовой части вкладыша, имеют контакт со средой. Для этих датчиков, выступающих из головки болта 58, подведены электрические провода 59, которые связывают обыкновенные электронные приборы и контролирующие системы 60. Дозирующая форсунка 55 имеет свой собственный

30 трубопровод 65, связанный с дозирующей и снабжающей сетью 66. Таким образом, может быть определен рН среды, ее температура (на многих уровнях среды) или проведены другие измерения без открывания контейнеров и риска загрязнения. Предпочтительно, все резьбовые отверстия, описанные здесь, имеют уплотнители от попадания загрязнений за счет использования полимерного крана, сростков,

35 комбинации мойки и заслонки, и так далее. В качестве иной альтернативы, как только резьбовая часть защищена в рамках резьбового отверстия, они могут быть заварены, заклеены или к ним надолго прикрепляется прочная заслонка. Преимущественно для таких постоянных крепежей резьба может и не понадобиться, так как устройства

40 могут быть подходящим образом расположены во время сварки или процесса прикрепления.

В дополнение к подаче, удалению или контролю среды в контейнере воздух или иные газы могут быть поданы, удалены и проконтролированы с использованием других приспособлений, прикрепленных так, как описано выше. Например, в

45 дополнительных резьбовых отверстиях 50, 54 размещают температурный датчик воздуха 61, форсунку для подачи газов 62 и форсунку для выхода газов 63. Каждое такое приспособление защищено в его соответствующем резьбовом отверстии с его собственной головкой болта 58 и резьбовой частью 64. Датчик температуры

50 воздуха 61 позволяет определять температуру воздуха. Форсунки подачи и выхода газа 62, 63 позволяют контролировать тип, температуру, скорость потока и другие характеристики газов в контейнере. Предпочтительно, форсунка для выхода газов является односторонней, так что позволяет проходить потоку только в одном

направлении, предотвращая, таким образом, инфильтрацию загрязнений. Предпочтительно, на одном конце форсунки для входа газа 62 находится разбрызгиватель 67, который распределяет входящий газ так, что он не взбалтывает чрезмерно среду и биологический материал в пределах контейнера 11. На другом

конце форсунки для входа газа находится линия 70 входа газа. Необходимо отметить, что другие измерения в пределах контейнера могут быть также проделаны с помощью других приспособлений, в зависимости от информации, которую желает получить пользователь. Например, датчик измерения газового

состава может быть использован для определения количества CO_2 , которое будет использоваться в системе обратной связи с тем, чтобы модифицировать состав газов, добавляемых или удаляемых форсунками 62, 63. Измеряющие, добавляющие и удаляющие определенные элементы приспособлений, описанные здесь, могут также

иметь различные размеры, конфигурацию и размещение в зависимости от желаемой частоты, точности, скорости и других качеств их действия.

Кроме того, приспособления могут быть установлены в контейнере в другие места и части контейнеров, в зависимости от различных нужд пользователя, такие как доступность, толерантность контейнерного материала к отверстиям, риск утечки и

загрязнения, и так далее. Например, приспособления могли бы проходить сквозь отверстия, выполненные в стенке 14 или в других элементах биореактора 10, в дополнение к торцевому колпачку 41 зажима 40. В качестве иной альтернативы отверстия для различных приспособлений может включать короткая секция

контейнера (то есть 4-6 дюймов в длину). Например, форсунки 62, 63 могли бы опираться и протягиваться через короткую секцию контейнера, и короткая секция контейнера могла бы защитить остающуюся часть контейнера зажимом

продовольственного типа. Короткая секция может быть удалена и вновь прикреплена для легкости содержания и очистки.

Форсунки для подачи и удаления газа 62, 63 могут быть также использованы с насосом, имеющим достаточную мощность для снижения давления газа в пределах контейнера 11 до сбора биологических материалов для того, чтобы увеличить содержание белка в биологическом материале. Альтернативно, во время фазы роста давление газа может быть увеличено для усиления роста биологического материала в

контейнере. Примечательно, что это особенно эффективно для среды поверхностно растущих растений, которые имеют большие части, выступающие наружу и доступные газам резервуара. Итак, заполненная воздухом конструкция контейнера настоящего изобретения облегчает манипуляции с давлением газа.

Далее следует осознать, что, хотя показанный зажим 40 является предпочтительным для конфигураций стенки 14 контейнера, здесь могут быть использованы другие типы зажимов для соединения различных частей устройства биореактора 10. По желанию, альтернативные конфигурации зажима могут быть

отвечать различным факторам, таким, например, как простота использования и снятия, прочное прикрепление (которое должно быть выгодным при использовании вышеупомянутого варианта типа рычага или устройства типа рычага и тянущей силы, которое позволяет обеспечить поступательное затягивание), дополнительная

конструкция уплотнения, которая гарантирует прочное закрывание от газа и жидкости для обеспечения гарантии асептической среды в пределах контейнера,

резистентность к коррозии, биосовместимость, использование приемлемых материалов в соответствии с правилами FDA для процессов фармакологического производства и способность поддерживать различные измерительные и дозировочные

приспособления, поддерживая в то же время асептическую среду в контейнере.

Нужно также отметить, что, хотя каждое из описанных выше воплощений имеет неизменный контейнер, вытянутый вдоль единственной основной оси (то есть длины в его самом длинном измерении) и имеющий постоянное поперечное сечение, настоящее изобретение не должно быть ограничено этими формами. Стенка 14, концевой колпачок 41 и другие части контейнера 11 могут иметь несколько изгибов, поворотов, разветвлений и отклонений, если среда в пределах контейнера может быть налита до уровня, определяющего относительно большую площадь поверхности для обеспечения жизнедеятельности растущего на ней биологического материала, такого как ряска.

В основном, этот контейнер будет иметь одну или более основных частей, каждая из которых имеет основную ось, где оси всех или большинства частей лежат в одной плоскости. Этим способом положение контейнера в пространстве можно изменять (путем ориентации контейнера), пока он не будет расположен главным образом горизонтально (то есть ортогонально по отношению к земному притяжению), так что текучая среда формирует относительно большую площадь поверхности. Термин «в основном горизонтально» используется здесь, поскольку желателен некоторый угол наклона основной оси или осей для стимуляции осуществления процесса. Например, контейнер 11, показанный на Фигуре 1, имеет 1 дюйм (25,4 см) понижения на 50 футов (1525 см) в направлении основных наполняющих и форсунок 51 для облегчения наполнения и дренажных операций. Более глубокий наклон может использоваться для дальнейшей подгонки в направлении понижения, но предпочтительно понижение не вызывает наполнения одного конца контейнера средой, или среда наполняет контейнер до высоты, до которой стенка 14 контейнера запрещает полный направленный вверх рост биологического материала на поверхности среды. Таким образом, большая длина контейнера обычно будет требовать меньшей степени понижения, пока контейнер является относительно высоким по сравнению с длиной.

При начальном использовании контейнеры 11 наполняются средой с использованием основной наполняющей форсунки 51 для добавления относительно больших объемов среды. Биологические материалы могут быть также добавлены с использованием основных форсунок 51, или могут быть добавлены, когда контейнеры 11 собираются первоначально. Предпочтительно, добавляется растущий на поверхности биологический материал, такой как ряска, или виды водных растений, описанные выше, которым нужен свет для пролиферации за счет фотосинтеза. Когда контейнер заполнен, он контролируется либо визуально, либо автоматически, для определения, в какой точке среда достигает уровня, при котором определена максимизированная площадь поверхности. В случае воплощения, иллюстрированного на Фигурах 1 и 2, это контейнер, заполненный примерно наполовину.

После того как добавлен биологический материал и среда, подается энергия к лампам 13 (или свет уже может быть подключен) так, что свет отбрасывается через прозрачную стенку 14 контейнера внутрь него. Через какое-то время биологический материал получает энергию из света и питательные вещества из среды и начинает пролиферировать. В случае биологических материалов, используемых с фармацевтическими целями, биологический материал начинает секретировать пептиды и белки в окружающую среду.

Еще через какое-то время различные датчики 56, 57, 61 используются для измерения параметров (температура, pH, CO₂, состав и так далее) газов и среды в контейнере. В свою очередь, эти данные собираются и используются для контроля интенсивности

света 13, температуры и конвекционных свойств окружающего воздуха вокруг контейнеров и температуры и количества газов и состава среды в контейнере через форсунку для входа газов 62 в наполняющий и отводящий трубопровод 52. Кроме того, дозирующая форсунка 65 может быть использована для взятия малых образцов для определения скорости протекания секреции. Такой прогресс реакции может быть также использован для определения различных вышеупомянутых условий в контейнере 11.

В определенной точке, например такой, когда среда исчерпана или желателен полный сбор биологического материала, все содержимое контейнера 11 может быть вылито, далее через систему с использованием тех же форсунок и трубопроводов могут быть введены чистящие соединения. Альтернативно, может установиться определенный тип стационарного состояния, где экспресс-продукты биологических материалов могут постоянно отбираться, или частично дренажироваться, а среда и газы обновляться, так что процесс роста и экспрессии продолжается почти бесконечно.

Настоящее изобретение имеет множество преимуществ. В целом, биореактор 10 позволяет производить в клинических и коммерческих количествах биофармакологические агенты из генетически модифицированных растений, заключенных в асептическую среду. Например, использование контейнеров 11 для частичного заполнения средой, обеспечивает относительно большую поверхность для крупномасштабной продукции растущих на поверхности биологических материалов, таких как растения ряски. Кроме того, использование зажимов 40, имеющих уплотнения для взаимной связи различных частей контейнера 11 и закрывающихся отверстий 50, 54 для введения различных измеряющих и подающих устройств, гарантирует чистую и асептическую среду для обеспечения роста биологических материалов для медицинского использования. Зажимная система позволяет также легко собирать и разбирать контейнеры для обеспечения их содержания и модификации. Устройства для подачи и измерений гарантируют, что среда в контейнере 11 четко контролируется для максимизации роста биологических материалов.

Формула изобретения

1. Биореактор для обеспечения роста растительного материала, требующего свет для пролиферации, включающий стеллаж, множество удлиненных контейнеров со светопрозрачной стенкой, расположенных на полках стеллажа с зазором между ними, ориентированных горизонтально и заполненных частично средой выращивания с образованием поверхности, на которой обеспечивается жизнедеятельность биологического материала, при этом биореактор снабжен по меньшей мере одним источником света, установленным на стеллаже непосредственно на или между контейнерами для освещения последних.

2. Биореактор по п.1, отличающийся тем, что каждый контейнер снабжен по меньшей мере одним зажимом для разделения его на части, которые прилегают одна к другой и удерживаются вместе при помощи зажима.

3. Биореактор по п.1, отличающийся тем, что каждый контейнер имеет по длине постоянное по величине поперечное сечение.

4. Биореактор по п.3, отличающийся тем, что поперечное сечение контейнера имеет форму прямоугольника или овала.

5. Биореактор по п.1, отличающийся тем, что стеллаж содержит множество вертикальных опорных элементов, связанных с верхней и нижней перекладинами и

служащих для крепления контейнеров.

6. Биореактор по п.1, отличающийся тем, что стеллаж содержит множество расположенных по вертикали поддерживающих элементов для крепления на них множества источников света.

5 7. Биореактор по п.1, отличающийся тем, что источник света содержит множество удлинённых флуоресцентных ламп, закреплённых на стеллаже.

8. Биореактор по п.1, отличающийся тем, что источник света содержит множество электрических ламп, расположенных горизонтально в пространстве между
10 контейнерами.

9. Биореактор по п.1, отличающийся тем, что каждый контейнер снабжен форсунками для подвода и отвода газов, и/или датчиками их состава, и/или датчиком температуры воздуха и среды.

10. Биореактор по п.1, отличающийся тем, что контейнер выполнен
15 светопрозрачным.

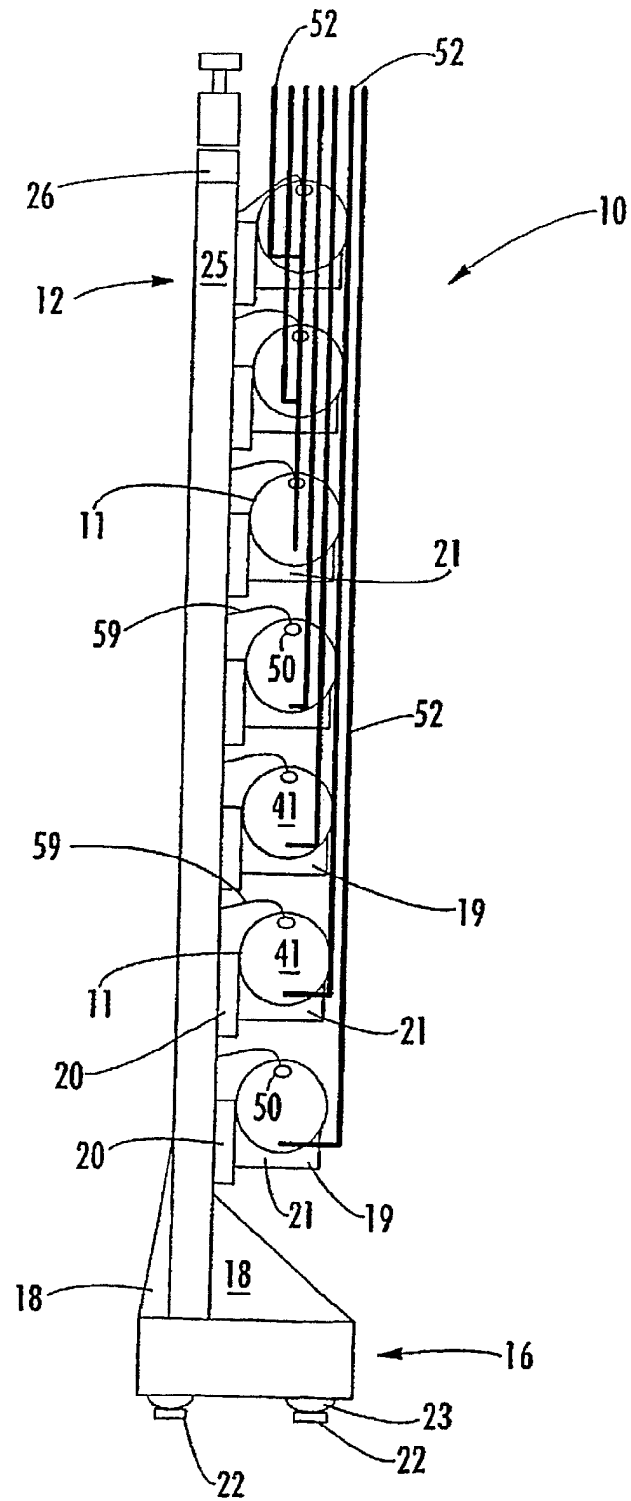
11. Способ обеспечения роста растительного материала, требующего свет для пролиферации, отличающийся тем, что его осуществляют в биореакторе по п.1.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что осуществляют дренирование жидкой
20 среды из контейнера после его наполнения средой выращивания.

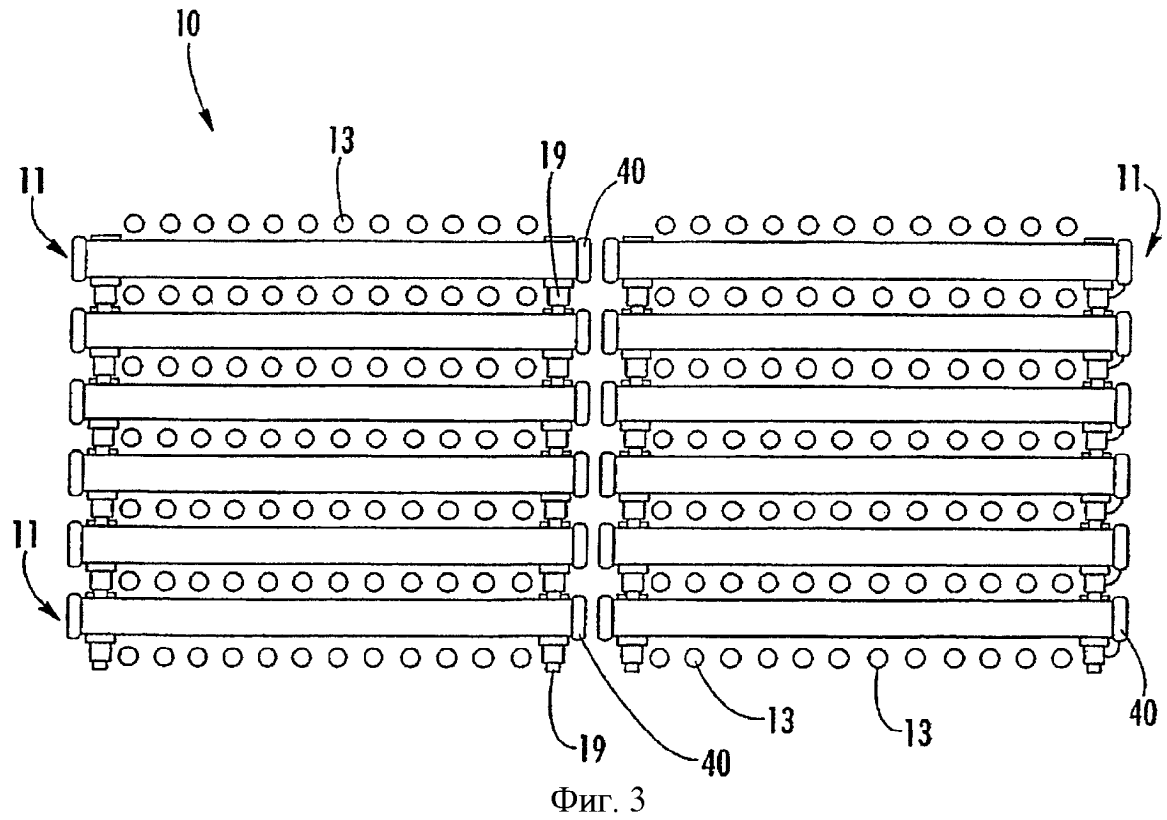
13. Способ по п.11, отличающийся тем, что осуществляют автоматическое измерение и регулирование одного из параметров, такого, как температура, pH среды, уровень среды, давление газа и концентрация газа.

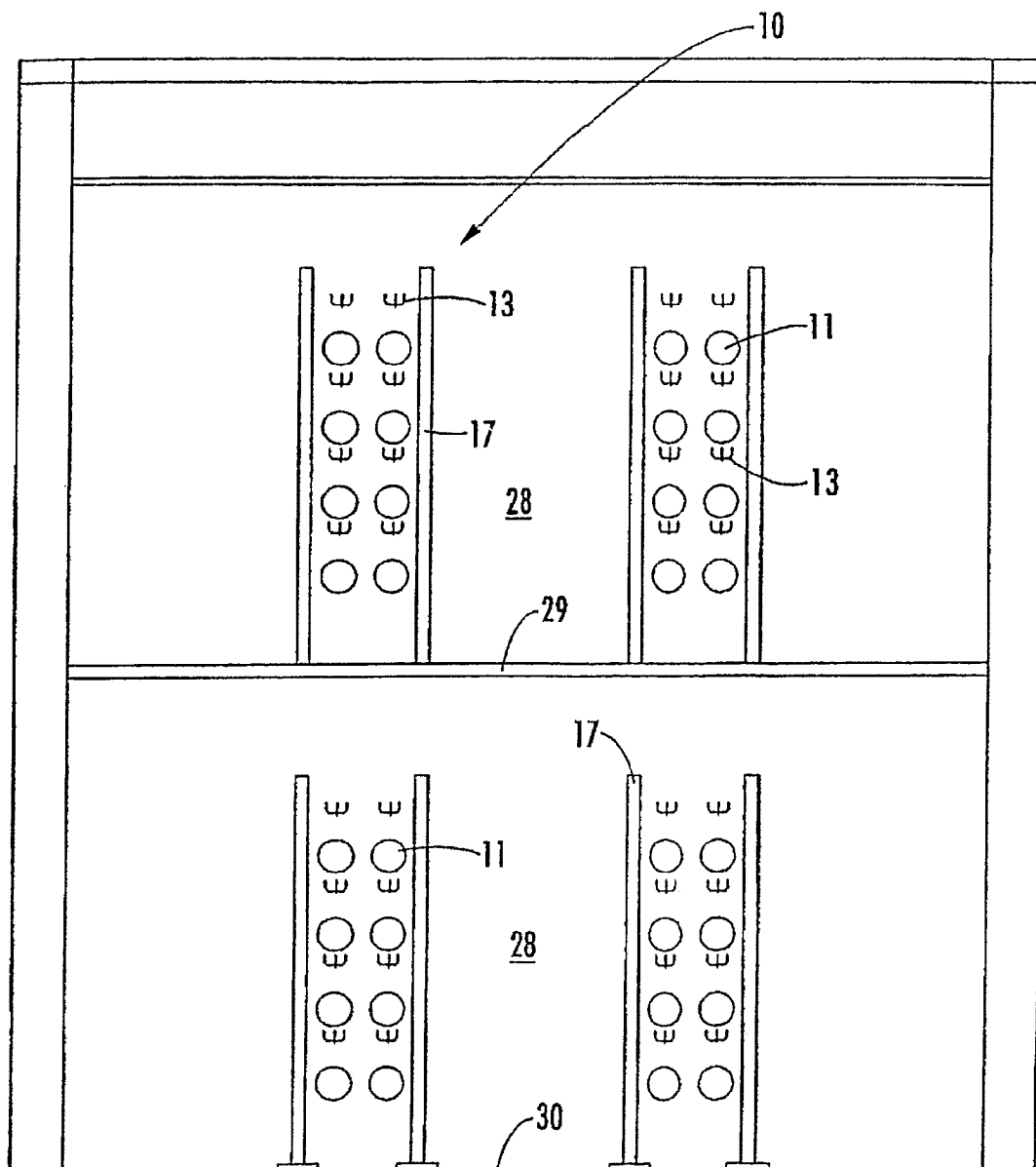
14. Способ по п.11, отличающийся тем, что осуществляют кондиционирование
25 воздуха вокруг контейнера для регулирования в нем температуры.

15. Способ по п.11, отличающийся тем, что осуществляют нагревание среды.

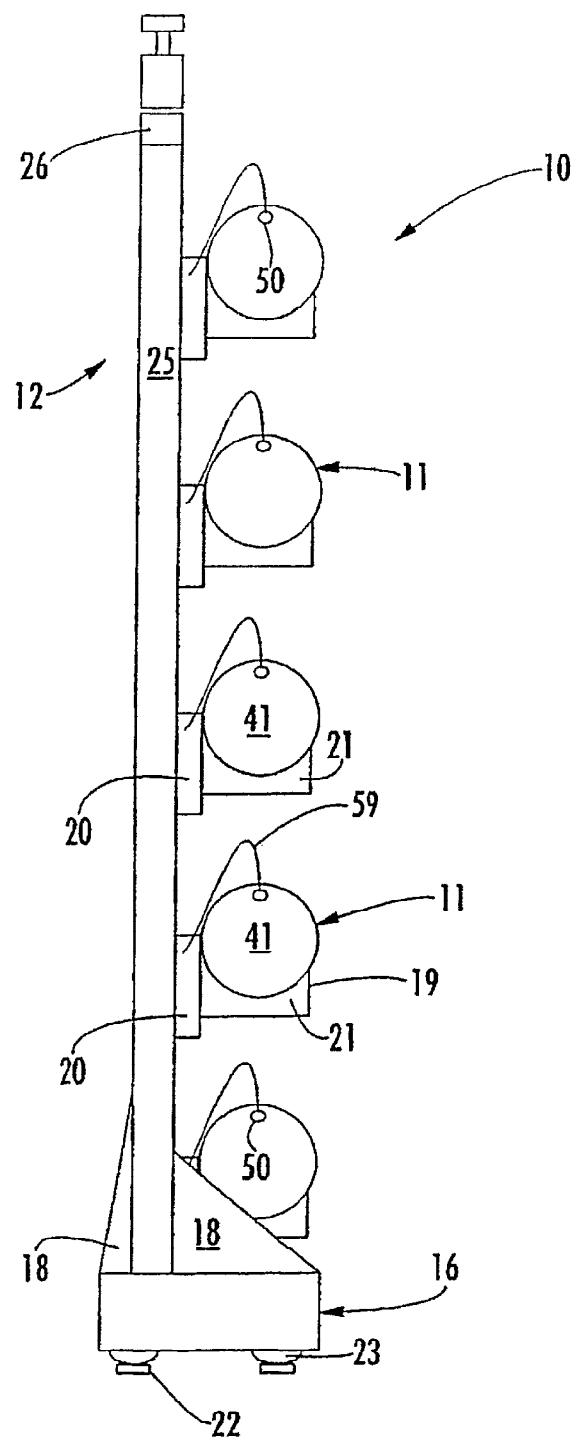


Фиг. 2

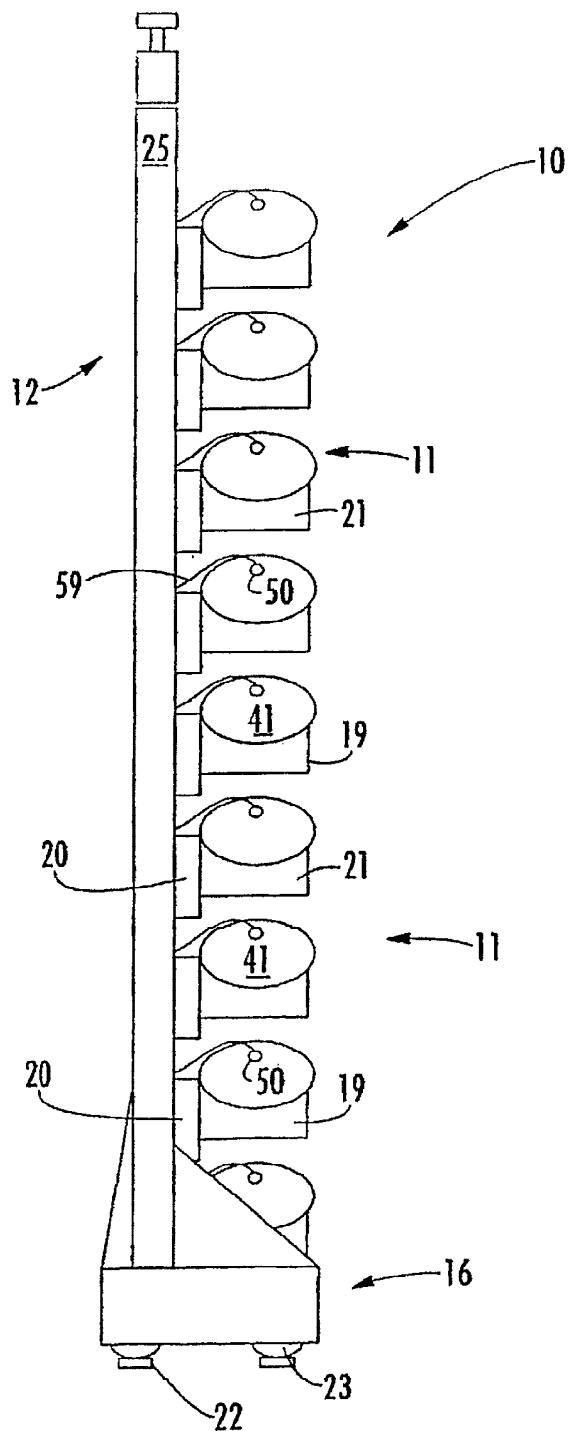




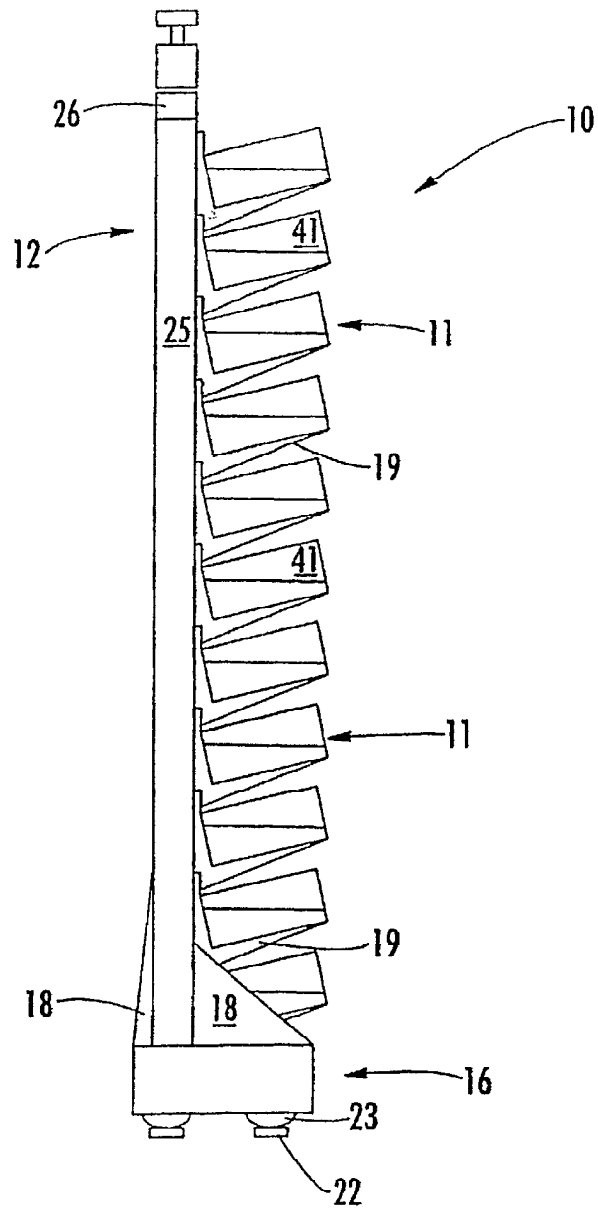
Фиг. 4



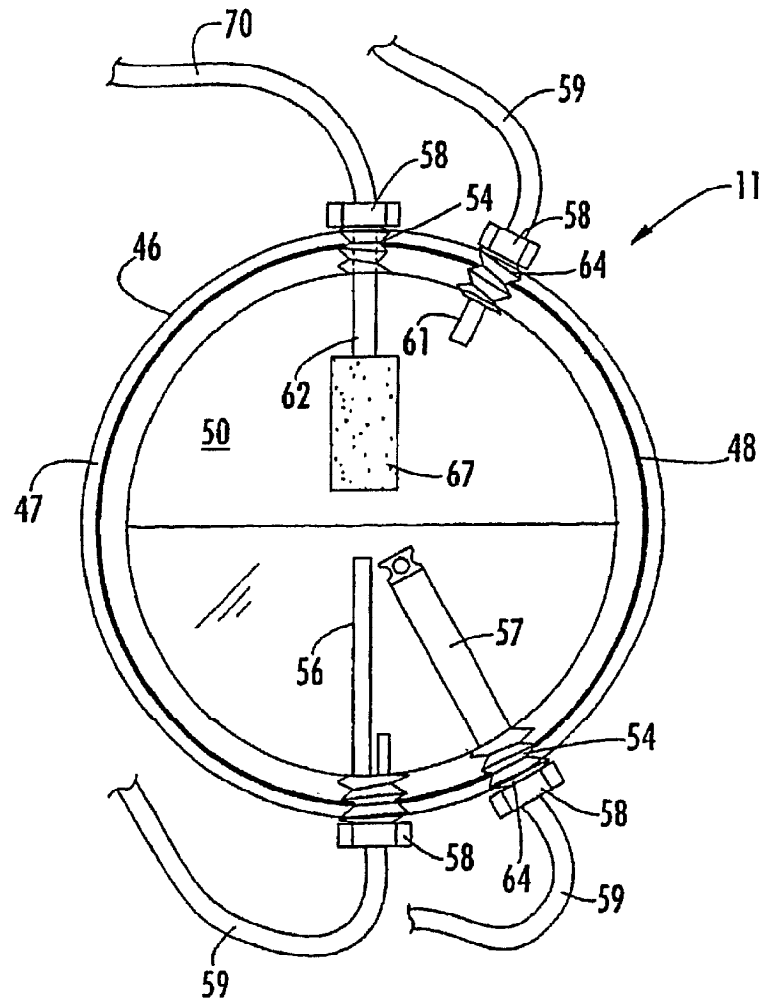
Фиг. 5



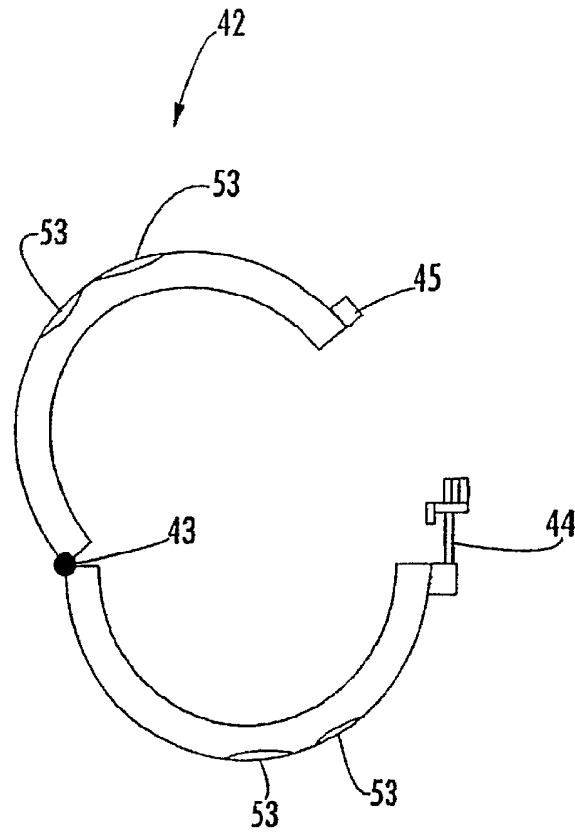
Фиг. 6



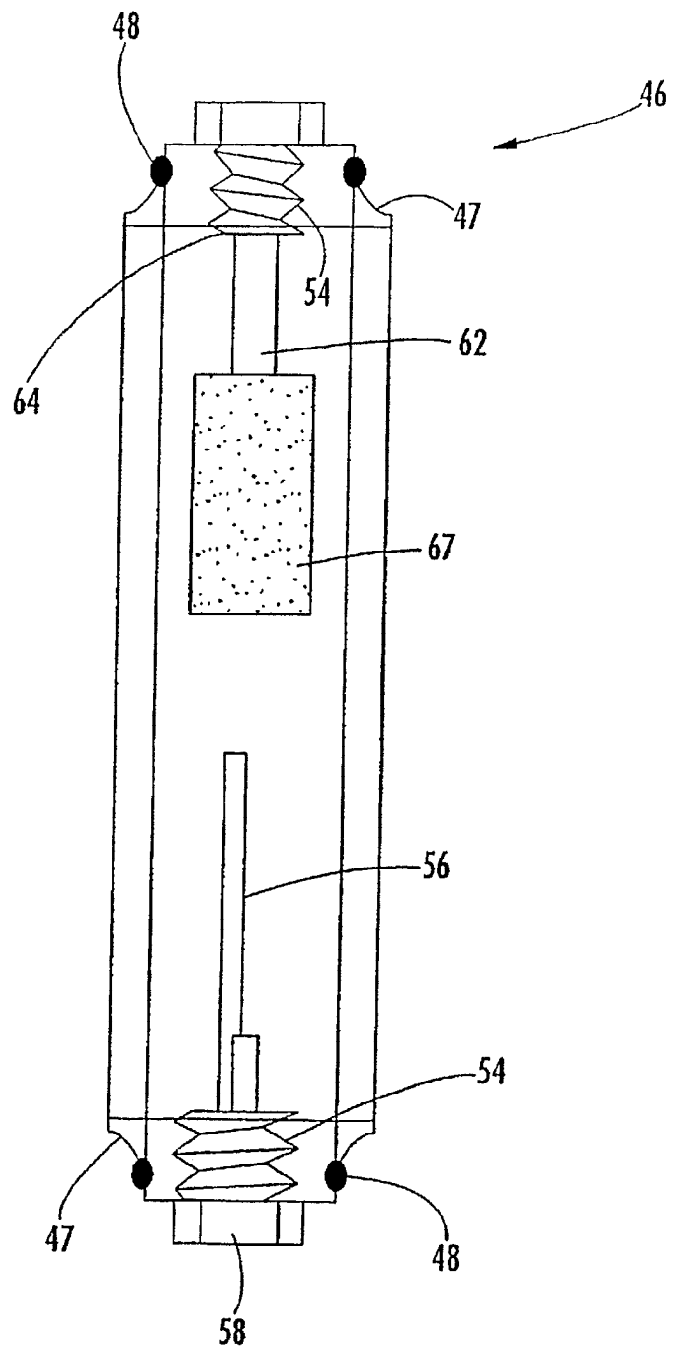
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

