



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 102012028234-8 B1



(22) Data do Depósito: 05/11/2012

(45) Data de Concessão: 21/01/2020

(54) Título: BIORREATOR DE ROTAÇÃO ANULAR PARA CULTIVO CELULAR

(51) Int.Cl.: C12M 1/06; C12M 3/00; C12N 1/00; C12N 5/02.

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP.

(72) Inventor(es): JOSÉ ROBERTO BOFFINO DE ALMEIDA MONTEIRO; PATRICIA APARECIDA SANTIAGO MONTEIRO.

(57) Resumo: BIORREATADOR DE ROTAÇÃO PARA CULTIVO CELULAR Biorreator de rotação anular para cultivo celular composto por um cilindro externo (2) estacionário; um cilindro interno (3) rotante; uma tampa superior (4) do cilindro externo (2) contendo múltiplos orifícios (5a) e (5b), que servem para a introdução de sensores diversos, para o encaixe de tubos que possibilitem a inserção e a extração do meio reacional e para a injeção e exaustão de gases; uma tampa inferior (6) e uma parede lateral (7); um tubo de injeção (8) que serve para injeção de um gás no interior do cilindro interno (3); um tubo exaustor (9) para a exaustão do gás do interior do cilindro externo (2) para o meio externo; um tubo alimentador (10) para a alimentação do meio reacional; um tubo condutor (11) para condução do gás das ranhuras (12) para porção superior interna deste cilindro; uma saída superior (13) que serve para coleta de amostras do meio reacional; uma saída inferior (14) para amostragem de meio reacional; um trocador de calor (15) externo para circulação de fluido para o controle da temperatura do meio reacional; uma saída lateral (16) do fluido utilizado para controle da temperatura do meio reacional; uma entrada lateral (17) do fluido utilizado para controle da temperatura do meio reacional; uma tampa superior (26) do cilindro interno (3) que (...).

Biorreator de rotação anular para cultivo celular**CAMPO DA INVENÇÃO**

[001] A invenção pertence aos campos da bioquímica, microbiologia e biotecnologia; especificamente ao campo dos aparelhos para cultura de tecidos, células, microrganismos ou vírus; e, mais especificamente a aparelhos com meios de introdução de gás.

ESTADO DA TÉCNICA

[002] O estado da técnica é farto em descrever modelos de biorreatores compostos por cilindros concêntricos do tipo rotação anular ou não. Os biorreatores do tipo rotação anular, também nomeados de biorreatores do tipo "Taylor-Couette", diferem fundamentalmente na escala, nas relações geométricas e nas geometrias do reator, além dos usos específicos a que se destinam alguns modelos.

[003] A literatura de patentes apresenta documentos importantes sobre biorreatores de rotação anular.

[004] O pedido de patente PI0803630-6 refere-se a um biorreator composto por dois cilindros concêntricos, sendo o interno rotante e o externo estacionário. No espaço anular entre os cilindros é formado o escoamento em vórtices de Taylor. Ao redor de todo o cilindro interno, encontra-se enrolada uma membrana tubular polimérica densa, altamente permeável aos gases, que possibilita o fornecimento, por difusão, dos gases no interior da membrana para o meio de cultura. O cilindro externo estacionário é composto, na parte inferior de um trocador de calor, fabricado em material inoxidável. Este biorreator possui ainda selo mecânico e mancal fixados na parte superior da tampa superior, sendo o mancal dotado de orifícios para entrada de gases. A patente US 7.648.831 descreve um processo para melhorar a proteção de biocatalisadores enzimáticos, constituído por um suporte primário e envolvido por uma matriz secundária. Nesta invenção é empregado como biorreator um modelo tipo Taylor-

Couette para possibilitar uma agitação eficiente, sem danificar o biocatalisador. Embora, tenha sido empregado este modelo de biorreator, o equipamento em questão possui uma configuração bastante distinta em relação ao biorreator descrito neste relatório. A rotação do cilindro interno na patente US 7.648.831 é realizada empregando-se um motor e a aeração é através da utilização de um aspersor localizado no fundo do reator.

[005] O documento JP 2003-000221 descreve o equipamento e o método empregado para regeneração de uma proteína. O equipamento é dotado de um reator composto por dois cilindros concêntricos sendo o interno rotante e o externo estacionário. O equipamento gira horizontalmente e entre os cilindros há um tubo fabricado com uma membrana porosa para possibilitar a passagem da proteína regenerada. No cilindro interno há placas de partição instaladas na direção vertical ao eixo de rotação e estas são dispostas de maneira a permitir a formação dos vórtices de Taylor no espaço anular entre o cilindro interno e a membrana.

[006] A patente JP 08-308560 refere-se a um procedimento para o cultivo de células animais aderentes. Nessa invenção, o objetivo é a obtenção de altas densidades celulares utilizando células imobilizadas em microcarregadores. Nos experimentos foi utilizado um biorreator do tipo vórtices de Taylor. Outro biorreator, do tipo tanque agitado, também foi empregado, mas com o intuito de fazer uma comparação de desempenho entre eles. Essa patente enfoca um procedimento para o cultivo de células, não fornecendo qualquer detalhe construtivo ou de concepção inovadora de um biorreator de escoamento em vórtices de Taylor.

[007] A patente US 6.099.730 apresenta a descrição de um equipamento empregado para a remoção de substâncias, como drogas e toxinas, do sangue. O instrumento emprega o

princípio de separação e reação simultâneas em um único equipamento para obter melhor eficiência nos processos de desintoxicação e/ou purificação sem comprometer as células sanguíneas. O equipamento é composto por cilindros concêntricos, sendo um cilindro interno rotante e outro estacionário. No espaço anular entre esses cilindros, o fluido escoia obedecendo ao regime de vórtices de Taylor. Nas paredes, interna do cilindro interno (rotante) e externa do cilindro interno estacionário, estão fixadas membranas semipermeáveis empregadas na remoção de substâncias do sangue consideradas tóxicas. Diferentemente da presente invenção, o equipamento não é utilizado para cultivos celulares. Além disso, na superfície externa do cilindro interno não existe os sulcos presentes no biorreator deste pedido, e a membrana, disposta de forma plana sobre os cilindros e fabricada de material poroso, possui compostos para efetuar reações que possibilitam a desintoxicação e/ou purificação do sangue.

[008] As patentes US 4.876.013 e 4.911.847 referem-se a métodos de filtração que utilizam membranas semipermeáveis. O equipamento empregado nestas patentes é composto por dois cilindros concêntricos, sendo o interno rotante através da utilização de um motor. O equipamento é operado no regime de vórtices de Taylor. A membrana plana semipermeável está localizada na parede do cilindro interno e o material a ser filtrado é transportado, axialmente, no espaço anular. O escoamento em vórtices é empregado para manter a superfície da membrana desobstruída durante processos contínuos de filtração, e para aumentar o fluxo de filtração com relação à filtração tangencial convencional. O equipamento em questão não é aplicado para cultivos celulares.

[009] A patente US 5.968.355 descreve uma aparato que possibilita a formação dos vórtices de Taylor de forma

asséptica. Este equipamento é empregado no processamento de materiais farmacêuticos ou biológicos, incluindo colágeno, géis e semi-sólidos. O equipamento tem a função de filtrar e concentrar esses materiais. O equipamento apresenta um sistema de rolamento instalado dentro de uma membrana e é composto por dois cilindros concêntricos, sendo que no espaço anular encontra-se uma membrana semipermeável responsável por separar substâncias.

[0010] A patente US 4.952.511 apresenta um equipamento composto por cilindros concêntricos, contudo, este não opera em regime para a formação dos vórtices de Taylor. Esta invenção pertence ao campo de fotobiorreatores empregados nos cultivos de microrganismos fotossintéticos.

[0011] A patente US 4.888.294 descreve o equipamento e o método para o cultivo submerso de microrganismos. O equipamento é constituído por dois cilindros concêntricos, sendo o interno rotante e empregado para separar células do meio reacional de cultura, sendo este meio inserido continuamente dentro do biorreator.

[0012] A patente US 5.153.133 refere-se ao método de cultivo de células e tecido em um biorreator composto por cilindros concêntricos, sendo que o cilindro interno é uma membrana semipermeável plana responsável pela oxigenação do meio. Neste equipamento, o meio reacional preenche todo o espaço anular dentro do biorreator operado horizontalmente. O foco desta patente é o cultivo celular e não a descrição do equipamento em si.

[0013] A patente US 6.752.529 trata de um equipamento composto por cilindros coaxiais que são rodados em relação um ao outro sobre um eixo comum. Os materiais a serem processados são alimentados no espaço anular presente entre eles. Neste processo, a formação dos vórtices é considerada uma desvantagem, pois não é possível obter uma micro-mistura

completa e uniforme do meio e o material é arrastado pelos vórtices tornando-se parcialmente segregado dele.

[0014] Os diversos equipamentos do tipo vórtices de Taylor descritos pelo estado da técnica, embora proponham inovações no que se refere ao modo de funcionamento e aplicações, apresentam limitações e, portanto, apesar dos progressos e propostas da técnica, não foi encontrado nenhum equipamento baseado no princípio de vórtices de Taylor-Couette com as características que serão descritas no presente pedido.

OBJETIVO DA INVENÇÃO

[0015] O objetivo desta invenção é um biorreator de rotação anular baseado no escoamento tipo rotação anular, que não necessita de selo mecânico externo e apresenta um dispositivo para promover transferência de massa; além disto, este biorreator de rotação anular pode ser construído com materiais de baixo custo, permitindo uma significativa redução nas despesas do processo de produção celular.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0016] A presente invenção refere-se a um biorreator de rotação anular que emprega o princípio de escoamento em vórtices de Taylor para a movimentação do fluido contido no espaço existente entre os dois cilindros concêntricos. A introdução de gás ocorre diretamente no interior do cilindro interno, e dispensa a presença de selo externo mecânico.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0017] Para se obter uma total e completa visualização do biorreator de rotação anular, ora em questão e objeto da patente de invenção, acompanham os desenhos aos quais se faz referências, conforme segue abaixo.

[0018] A figura 1 apresenta um corte transversal de uma modalidade do biorreator de rotação anular com todos os seus componentes.

[0019] A figura 2 apresenta uma perspectiva plana do cilindro interno.

[0020] A figura 3 apresenta uma vista em perspectiva do biorreator de rotação anular.

[0021] A figura 4 apresenta um corte transversal de uma modalidade alternativa do biorreator de rotação anular.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0022] A invenção refere-se a um biorreator de rotação anular (1), com regime de escoamento em vórtices de Taylor para cultivo celular consistido de um cilindro externo (2) estacionário, e um cilindro interno (3) rotante, no qual a injeção de gás ocorre diretamente no interior do cilindro interno, e que dispensa a presença de selo mecânico externo.

[0023] Para fins desta invenção, os termos: fluido, meio reacional e meio de cultura são sinônimos e podem ser usados de modo intercambiável. Ainda, de acordo com esta invenção, espaço anular é o espaço existente entre o cilindro externo (2) e o cilindro interno (3).

[0024] O cilindro externo (2) compreende uma tampa superior (4) contendo múltiplos orifícios (5a) e (5b), que servem para a introdução de sensores diversos, para o encaixe de tubos que possibilitem a inserção e a extração do meio reacional, para a injeção e exaustão de gases; concentração de oxigênio dissolvido (OD), pH e temperatura, são medidos por estes sensores, que são acoplados a controladores/transmissores comercialmente disponíveis. O número de orifícios não se restringe apenas a dois podendo haver uma pluralidade de orifícios conforme necessidade específica do processo.

[0025] Ainda analisando o cilindro externo (2), é possível verificar uma tampa inferior (6) e uma parede lateral (7), um tubo de injeção (8) que serve para injeção de um gás no interior do cilindro interno (3); um tubo exaustor (9) para a exaustão do gás do interior do cilindro

externo (2) para o meio externo; um tubo alimentador (10) para a alimentação do meio reacional; um tubo condutor (11) para condução do gás das ranhuras (12) para porção superior interna deste cilindro; uma saída superior (13) que serve para coleta de amostras do meio reacional; uma saída inferior (14) para amostragem de meio reacional; um trocador de calor (15) externo para circulação de fluido para o controle da temperatura do meio reacional; uma saída lateral (16) do fluido utilizado para controle da temperatura do meio reacional; e uma entrada lateral (17) do fluido utilizado para controle da temperatura do meio reacional.

[0026] O cilindro interno (3) compreende uma tampa superior (26) que apresenta orifícios para injeção e exaustão de gases; uma parede (18) apresentando ranhuras (12) para circulação dos gases em sua superfície; uma tampa inferior (19); tubo coletor (20) do gás do cilindro interno (3); as ranhuras (12) que apresentam formato em espiral ou a forma de anéis circulares; tubo condutor (21) para condução do gás do tubo coletor (20) de gás para os sulcos existentes na parede externa; membrana semipermeável (22) que reveste a parede externa do cilindro interno (3); ímãs (23) para acoplamento magnético à força motriz externa; tampa de fechamento (24) dos ímãs (23) que servem para evitar o contato com o meio reacional; mancal superior (25) localizado entre o tubo de injeção (8) e a tampa superior (26); suporte (27) entre o tubo de injeção (8) de gás e a tampa superior (26); retentor (28) entre o tubo de injeção de gás e a tampa superior (26); anel de vedação (29) entre o tubo de injeção de gás e a tampa superior (26).

[0027] A membrana semipermeável (22) é uma membrana produzida em qualquer material permeável a gases e impermeável a líquido, tais como, silicone e a borracha.

[0028] O espaço anular formado entre os cilindros contém uma porção inferior (30) e uma porção superior (31)

em relação ao nível volumétrico (32) do meio reacional. A porção inferior (30) é preenchida pelo meio reacional e a porção superior (31) é preenchida pelo gás injetado. O gás injetado percorre o caminho mostrado pelo tracejado (33), entrando pelo tubo de injeção (8) de gás até o espaço interno (34) do cilindro interno (3), passa pelo tubo coletor (20), entra no tubo condutor (21), percorre as ranhuras (12), atravessa o tubo condutor (11) para que ocorra a exaustão do gás, que se encaminhará a porção superior (31) do espaço anular do reator (1) e, finalmente, atinge o meio externo através do tubo exaustor (9) do cilindro externo (2), percorrendo, na saída, o caminho mostrado pelo tracejado (36).

[0029] A figura 1 ilustra uma modalidade preferencial da presente invenção, entretanto, é possível, para aqueles versados na arte, propor um número adicional de dutos para coleta de amostras do meio reacional além da saída lateral (13) e da entrada lateral (14). O mesmo pode ser dito em relação ao tubo alimentador (10) onde foi indicado como uma entrada, mas a presente invenção também permite outros orifícios e tubos que possibilitem a entrada do fluido ou meio de cultura, de acordo com as necessidades específicas de determinada aplicação.

[0030] A figura 2 ilustra as ranhuras (12), na forma de espiral, presentes na parede externa do cilindro interno (3). Estas ranhuras podem ser apresentadas em outros formatos e sua função é possibilitar que o gás percorra toda a superfície interna da membrana semipermeável (22) e, assim, aumentar a área de difusão dos gases para o meio reacional. Na figura 2, é possível visualizar os orifícios de entrada (37) e de saída do gás (38) para as ranhuras (12), sendo o gás conduzido para fora do cilindro interno (3) por meio do tubo condutor (11). Ainda nesta figura, pode ser observado

o tubo de injeção (8) do gás para o interior do cilindro interno (3).

[0031] A figura 3 ilustra outra vista em perspectiva da presente invenção, sendo possível observar os seguintes componentes do biorreator (1): tampa superior (4) e parede lateral (7), que compõem o cilindro externo (2); cilindro interno (3); saídas: superior (13) e inferior (14); tubo alimentador (10) que possibilita a entrada do meio reacional e outros reagentes; sensores (5a) e (5b); tubo de injeção (8) do gás para o interior do cilindro interno; tubo exaustor (9) de gás do cilindro externo para o meio externo e o trocador de calor (15).

[0032] A figura 4 ilustra outra concepção possível da presente invenção, dotada de todos os elementos anteriormente citados, onde a injeção e exaustão de gás estão confinadas dentro do cilindro interno (3). Nessa nova configuração, a topologia do cilindro interno (3) é modificada, desta forma, a entrada e saída de gás ocorrem por meios do tubo de injeção (8) de gás e do tubo exaustor (9) do gás, que passam a ser localizados dentro de um duto (39) que vai do meio externo até o interior do cilindro interno (3), que, por sua vez, é dividido em dois compartimentos: inferior (40) e superior (41). Na figura 4 são também apresentados: o orifício de escape (42) do gás das ranhuras (12) para a porção superior (41) do cilindro interno (3); porção inferior (40) do cilindro interno; anel de vedação (43) inferior entre o duto (39) para injeção e exaustão do gás e a divisão interna do cilindro interno; mancal superior (25) entre o cilindro interno (3) e o duto (39) para injeção e exaustão de gás; um mancal inferior (44) entre o cilindro interno e o duto (39) para injeção e exaustão de gás; e uma parede de divisão (45) interna.

[0033] O biorreator de rotação anular (1) pode ser construído com materiais de baixo custo, permitindo uma

significativa redução nas despesas do processo de produção celular. Os materiais de baixo custo utilizados são preferencialmente materiais poliméricos tais como: politetrafluoretileno, como por exemplo o Teflon; poliamidas como o Nylon; policloreto de vinila (PVC) entre outros.

[0034] O procedimento de utilização do biorreator de rotação anular (1) inicia-se pelo seu correto fechamento; onde a tampa superior (4) deve ser encaixada na extremidade do cilindro externo (2) para a acomodação dos anéis de vedação (não representados nas figuras) produzidos em material autoclavável.

[0035] Após essa etapa, meio de cultura, inóculo celular e soluções são, devidamente, introduzidos no biorreator, no espaço anular (30) existente entre os cilindros interno (3) e externo (2). A inserção destes ocorre por meio dos orifícios (5a) e (5b) presentes na tampa superior (4) do equipamento, através de bomba peristáltica.

[0036] A rotação do cilindro interno (3) ocorre por acoplamento magnético dos ímãs (23) dispostos na extremidade inferior desse cilindro. Há ímãs de polaridades opostas dispostos em um agitador mecânico externo, que, por sua vez, é montado logo abaixo do cilindro externo (2) estacionário. O agitador mecânico não é parte da invenção e, portanto, não se encontra representado nas figuras.

[0037] O processo de cultivo celular inicia-se quando o cilindro interno (3) é posto a girar, enquanto o cilindro externo (2) permanece estacionário. A velocidade de rotação do cilindro interno (3) deve exceder um determinado valor crítico para que se inicie a formação dos vórtices no espaço anular entre os cilindros. Esse escoamento secundário preenche todo o espaço anular (30). Além do formato toroidal, outras características deste escoamento são: o sentido alternado de rotação de cada par de vórtices, a estabilidade ao longo de todo o aparato e a fácil reprodutividade, sendo

possível produzi-los em pequenos sistemas fechados. Para a determinação do valor crítico de rotação é empregado o número de Reynolds rotacional crítico ($Re_{\theta c}$) (Esser, A., Grossmann, S. "Analytic Expression for Taylor-Couette Stability Boundary. *Physical Fluids*, v. 8, n. 7, 1996").

$$Re_{\theta c}(\eta) = \frac{1}{\alpha^2} \frac{(1+\eta)^2}{2\eta\sqrt{(1-\eta)(3+\eta)}} \quad \text{Equação 1}$$

onde, α corresponde ao valor de 0,1556 e η é a razão entre os raios ($\eta = \frac{r_{int}}{r_{ext}}$), sendo r_{ext} o raio do cilindro externo e r_{int} é o raio do cilindro interno.

[0038] Os biorreatores de rotação anular (1) podem ser construídos de modo a conter volumes variados, desde que sejam mantidas as relações geométricas. Estas relações podem modificar-se de tal forma que, a razão entre os raios (η) varie de 0,1 a 0,99 e a razão de aspecto (Γ) de 10 a 100, conforme Chandrasekhar (The stability of viscous flow between rotating cylinders, *Proceedings of Royal Society A* 246, 301-311, 1958); Donnelly, R.J.; Park, K.; Crawford, G. L. (Characteristic Lengths in the Wavy-Vortex State of Taylor-Couette Flow", *Phys. Rev. Lett.* 51: 1352-1354. 1983); Desmet et al., 1996; Raguin, L. G.; Georgiadis, J. (Kinematics of the stationary helical vortex mode in Taylor-Couette-Poiseuille Flow. *J. Fluid Mech.*, vol. 516, 125-154, 2004).

[0039] O biorreator da presente invenção, como os demais do tipo de rotação anular, permite uma diversidade de padrões de escoamento em vórtices que se baseiam no número de Taylor (Ta) ou de Reynolds rotacional (Re_{θ}).

$$Re_{\theta} = \frac{\omega r_{int} d}{\nu} \quad \text{(Equação 2)}$$

onde, ω é a velocidade de rotação do cilindro interno, d é o espaço anular entre os dois cilindros ($d = r_{ext} - r_{int}$) e ν

é a viscosidade cinemática do fluido em questão.

[0040] A relevante vantagem da presente invenção é a ausência de selo mecânico externo no projeto do equipamento como uma alternativa ao problema de esterilidade do meio de cultivo.

[0041] Isto é devido ao fato decorrente de que a qualidade mais importante de um biorreator é a sua capacidade em manter o interior do biorreator estéril do começo ao fim do cultivo. O principal problema, quando se quer manter o ambiente estéril, é a agitação, onde o eixo do motor transfere a sua rotação para o agitador. Assim, o ponto crítico é a passagem de contaminantes através da tampa tanto de fora como do interior do vaso. Para tentar solucionar este problema, diferentes tipos de vedações e selos mecânicos são usados para assegurar que este local permaneça vedado. Contudo, mesmo com todos estes cuidados, com o tempo, ocorrem contaminações.

[0042] Desta forma, o biorreator de rotação anular (1) da presente invenção possui vantagens em relação aos biorreatores cilíndricos do estado da técnica, pois, apresenta uma alternativa aos problemas de esterilidade e transferência de gases para o meio de cultura.

[0043] A compreensão das propriedades do escoamento de Taylor-Couette é necessária para o escalonamento e projeto dos reatores com escoamento em vórtices. Afinal, esse escoamento permite obter uma alta flexibilidade do biorreator no qual é empregado, em decorrência, principalmente, da manutenção das relações geométricas que permitem a formação dos vórtices.

[0044] Embora a invenção tenha sido amplamente descrita, é óbvio para aqueles versados na técnica que várias alterações e modificações podem ser feitas sem que as referidas alterações não estejam cobertas pelo escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1 - Biorreator para cultivo celular consistido de um cilindro externo (2) estacionário que apresenta uma tampa superior (4) contendo múltiplos orifícios (5a) e (5b), para a introdução de sensores diversos, para o encaixe de tubos que permitem a inserção e a extração do meio reacional e para a injeção e exaustão de gases; uma tampa inferior (6) e uma parede lateral (7); um tubo de injeção (8); uma saída superior (13) para coleta de amostras do meio reacional; uma saída inferior (14) para amostragem de meio reacional; um trocador de calor (15) externo para circulação de fluido para o controle da temperatura do meio reacional; uma saída lateral (16) do fluido utilizado para controle da temperatura do meio reacional; e uma entrada lateral (17) do fluido utilizado para controle da temperatura do meio reacional; um cilindro interno (3) rotante que compreende uma tampa superior (26) que apresenta orifícios para injeção e exaustão de gases, uma parede (18), uma tampa inferior (19); membrana (22); ímãs (23) para acoplamento magnético à força motriz externa; tampa de fechamento (24) dos ímãs (23); mancal superior (25) localizado entre o tubo de injeção (8) e a tampa superior (26); suporte (27) entre o tubo de injeção (8) de gás e a tampa superior (26); um tubo exaustor (9) para a exaustão do gás do interior do cilindro externo (2) para o meio externo; **caracterizado pelo** fato de o espaço anular do reator (1) conter uma porção inferior (30) e uma porção superior (31) em relação ao nível volumétrico (32) do meio reacional, a porção inferior (30) ser preenchida pelo meio reacional e a porção superior (31) ser preenchida pelo gás injetado, sendo a injeção de gás diretamente no interior do cilindro interno (3) pelo tubo de injeção (8); apresentar anel de vedação (29) entre o tubo de injeção de gás e a tampa superior (26); um tubo alimentador (10) para a alimentação do meio reacional; um tubo condutor (11) para condução do

gás das ranhuras (12) para porção superior interna deste cilindro (3); sendo que ditas ranhuras (12) são na forma de espiral e percorrem toda a superfície interna da membrana semipermeável (22) que reveste a parede externa do cilindro (3); tubo condutor (21) para condução do gás do tubo coletor (20) de gás para as ranhuras (12) existentes na parede externa do cilindro (3); retentor (28) entre o tubo de injeção de gás e a tampa superior (26); anel de vedação (29) entre o tubo de injeção de gás e a tampa superior (26).

2 - Biorreator de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** apresentar ao menos um orifício para a colocação de sensores diversos e sensores de medidas para o meio reacional ou para o gás na porção superior do cilindro externo (2).

3 - Biorreator de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo gás injetado entrar pelo tubo de injeção (8) de gás até o espaço interno (34) do cilindro interno (3), passar pelo tubo coletor (20), entrar no tubo condutor (21), percorrer as ranhuras (12), atravessar o tubo condutor (11) para que ocorra a exaustão do gás à porção superior (31) do espaço anular, atingindo o meio externo através do tubo exaustor (9) do cilindro externo (2).

4 - Biorreator de acordo com as reivindicações 1, 2 e 3, **caracterizado** pelas ranhuras (12) serem apresentadas na forma de anéis circulares que percorrem toda a superfície interna da membrana semipermeável (22).

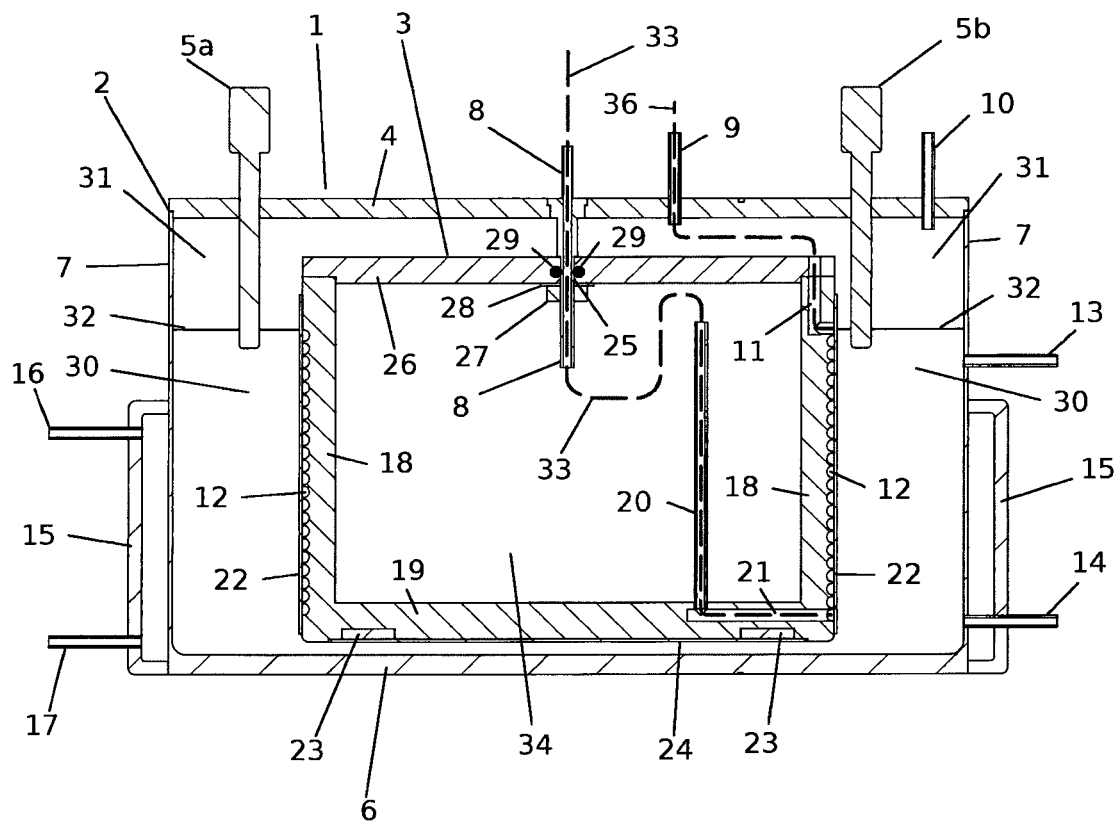
5 - Biorreator de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** compreender um duto (39) para injeção e exaustão de gás do cilindro interno (3); um tubo de injeção (8) de gás; um tubo exaustor (9) do gás; orifício de escape (42) do gás das ranhuras (12) para a porção superior (41) do cilindro interno (3); porção inferior (40) do cilindro interno; anel de vedação (29) entre o duto (39) para injeção e exaustão do gás e a divisão interna do cilindro interno;

mancal superior (25) entre o cilindro interno e o duto (39) para injeção e exaustão de gás; um mancal inferior (44) entre o cilindro interno e o duto (39) para injeção e exaustão de gás; e uma parede de divisão (45) interna.

6 - Biorreator de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ser confeccionado em materiais poliméricos tais como: politetrafluoretileno; poliamidas como policloreto de vinila (PVC) e outros.

5

FIGURA 1



5

FIGURA 2

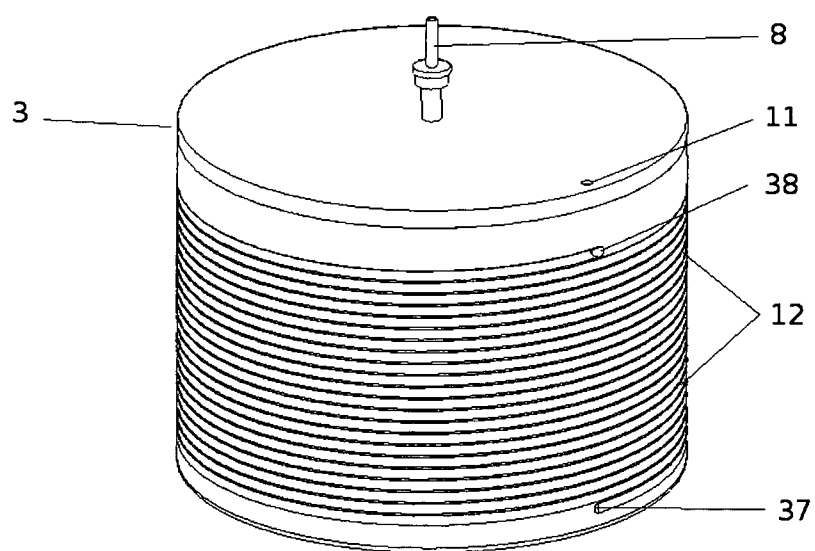


FIGURA 3

5

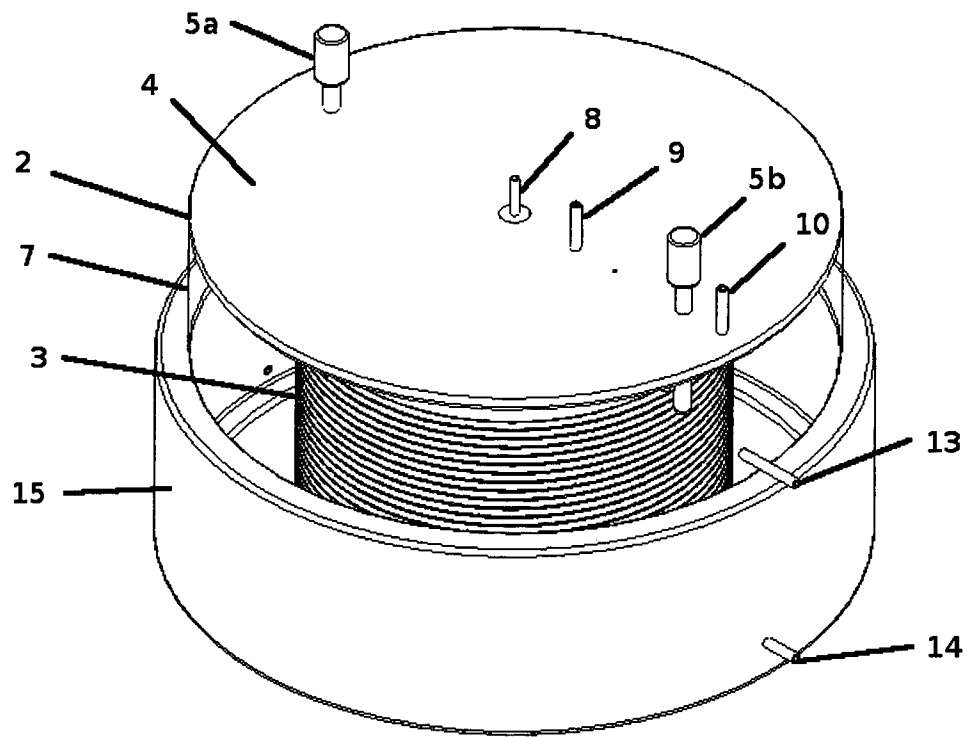


FIGURA 4

5

