



(12) 实用新型专利

(10) 授权公告号 CN 220335191 U

(45) 授权公告日 2024. 01. 12

(21) 申请号 202321542111.6

(22) 申请日 2023.06.16

(30) 优先权数据

17/807,309 2022.06.16 US

(73) 专利权人 朗泽科技有限公司

地址 美国伊利诺斯州

(72) 发明人 P·A·西克里斯特

B·D·黑斯特拉 J·J·科诺利

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限

公司 11285

专利代理师 张拥 张广育

(51) Int. Cl.

C12M 1/24 (2006.01)

C12M 1/00 (2006.01)

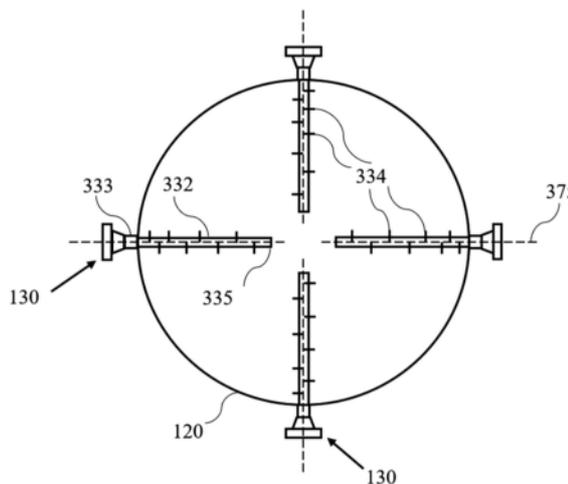
权利要求书2页 说明书12页 附图5页

(54) 实用新型名称

生物反应器系统和液体分配器

(57) 摘要

本公开提供一种生物反应器系统和液体分配器。生物反应器系统包括,立管区段,与立管区段流体连通的降液管区段,以及至少两个液体分配器。液体分配器各自包括圆形导管,圆形导管从降液管区段的壁纵向延伸,并且终止于接近降液管区段的中心竖直轴线的封闭端。圆形导管包括多个液体注射孔口,液体注射孔口被布置成使得连续孔口之间的间隔沿着圆形导管的长度从降液管区段的中心竖直轴线的近端到降液管区段的中心竖直轴线的远端不均匀地减小。生物反应器系统和液体分配器用于注射液体并将液体均匀地分配到生物反应器中的发酵液中以维持所述发酵液内的稳定状况。



1. 一种生物反应器系统,其特征是包括:
 - (i) 立管区段;
 - (ii) 与所述立管区段流体连通的降液管区段;
 - (iii) 至少两个液体分配器,其各自包括圆形导管,所述圆形导管从所述降液管区段的壁纵向延伸,并且终止于接近所述降液管区段的中心竖直轴线的封闭端;并且
 - (iv) 所述圆形导管包括:

多个液体注射孔口,所述多个液体注射孔口沿着所述圆形导管开始于所述中心竖直轴线的近端且终止于所述中心竖直轴线的远端;

所述液体注射孔口被布置成使得连续孔口之间的间隔沿着所述圆形导管的长度从所述降液管区段的所述中心竖直轴线的所述近端到所述降液管区段的所述中心竖直轴线的所述远端不均匀地减小。
2. 根据权利要求1所述的系统,其特征是所述液体注射孔口定位在垂直于所述降液管区段的所述中心竖直轴线的平面中。
3. 根据权利要求1所述的系统,其特征是所述降液管区段包括彼此以约180度径向间隔开的两个液体分配器。
4. 根据权利要求1所述的系统,其特征是所述降液管区段包括彼此以约90度径向间隔开的四个液体分配器。
5. 根据权利要求1所述的系统,其特征是液体注射孔口开口中的每一者从约3mm到约11mm变化。
6. 根据权利要求1所述的系统,其特征是孔口的数目从4到10个孔口变化。
7. 根据权利要求1所述的系统,其特征是所述液体注射孔口在所述圆形导管的顶表面与底表面之间交替且偏移。
8. 一种液体分配器,其特征是包括:

圆形导管,所述圆形导管包括多个液体注射孔口,所述导管包括封闭端和连接器端,其中所述液体注射孔口从所述圆形导管的所述封闭端布置到所述圆形导管的所述连接器端,连续孔口之间的间隔从所述圆形导管的所述封闭端到所述连接器端不均匀地减小。
9. 根据权利要求8所述的液体分配器,其特征是所述连接器端包括紧固到凸缘的连接器。
10. 根据权利要求8所述的液体分配器,其特征是液体注射孔口开口中的每一者从约3mm到约11mm变化。
11. 根据权利要求8所述的液体分配器,其特征是孔口的数目从4到10个孔口变化。
12. 根据权利要求8所述的液体分配器,其特征是所述液体注射孔口在所述圆形导管的顶表面与底表面之间交替且偏移。
13. 一种生物反应器系统,其特征是包括:
 - (i) 立管区段;
 - (ii) 与所述立管区段流体连通的降液管区段;以及
 - (iii) 液体分配器,所述液体分配器包括圆形导管,所述圆形导管附接到降液管区段壁,并且从所述降液管区段壁纵向延伸大体上跨越所述降液管的整个直径,并且终止于封闭端且紧固到支撑构件,所述支撑构件附接到邻近所述封闭端的所述降液管区段壁;

(iv) 所述圆形导管包括：

多个液体注射孔口，所述多个液体注射孔口沿着所述圆形导管开始于对应于所述降液管区段的中心竖直轴线的所述圆形导管的中点，所述液体注射孔口被布置成使得连续液体注射孔口之间的间隔沿着所述圆形导管的长度从所述圆形导管的所述中点到所述圆形导管的所述封闭端和所述导管附接到的所述降液管区段壁两者不均匀地减小。

14. 根据权利要求13所述的系统，其特征是所述液体注射孔口定位在垂直于所述降液管区段的所述中心竖直轴线的平面中。

15. 根据权利要求13所述的系统，其特征是所述液体注射孔口中的每一者具有约3mm到约11mm的开口。

16. 根据权利要求13所述的系统，其特征是所述液体注射孔口在所述圆形导管的顶表面与底表面之间交替且偏移。

生物反应器系统和液体分配器

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年6月16日提交的第17/807,309号美国非临时专利申请的权益,其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及一种用于将例如化学品和/或营养素的一种或多种液体分配到生物反应器的生物反应器系统和液体分配器。具体来说,本公开涉及用于将液体分配到生物反应器内所含的发酵液中的液体分配器。所述液体分配器允许液体均匀分配到发酵液中,并且最小化液体的局部高浓度。

背景技术

[0004] 二氧化碳(CO₂)占由人类活动引起的全球温室气体排放量的约76%,其中剩下的是甲烷(16%)、氧化亚氮(6%)和氟化气体(2%)(美国环境保护局)。大部分CO₂来自燃烧化石燃料以产生能源。减少温室气体排放,特别是CO₂排放,对于制止全球变暖的演变以及随之而来的气候和天气变化至关重要。

[0005] 长期以来已经认识到,催化方法,例如费-托方法(Fischer-Tropsch process),可用于将含有二氧化碳(CO₂)、一氧化碳(CO)和/或氢气(H₂)的气体,例如工业废气或合成气或其混合物,转化成各种化学品,例如乙醇、丙酮和异丙醇。合成气也可以通过Monsanto工艺转化为各种化学品,转化为甲醇作为第一步骤。费-托和甲醇合成单元两者都以非常高的能力进行优化。它们需要具有低杂质的明确的进料气体组合物和合成气进料以避免催化剂中毒。费-托工艺需要复杂且昂贵的纯化设备以生成高纯度工业化学品。

[0006] 气体发酵已成为在含有例如一氧化碳(CO)、二氧化碳(CO₂)和/或甲烷(CH₄)的单一碳原子的气体中生物固定碳的替代平台。具体来说,C1固定微生物充当生物催化剂,以将C1-碳底物或源转化为有价值的发酵产物,例如乙醇或其它C1-C4醇。“C1碳源或底物”是指作为微生物的部分或唯一碳源的一个碳分子。例如,C1碳底物或源可以包括CO、CO₂、CH₄、CH₃OH或CH₂O₂中的一种或多种。在一个实施例中,C1碳源或底物包括CO和CO₂中的一种或两种。

[0007] 生物工艺,例如气体发酵工艺,需要添加液体,例如营养素和化学品,以在整个生物反应器中维持稳定的操作条件。将此类液体添加或注射到大体积的发酵液中的一个挑战是将液体均匀分配并混合到培养液中。如果液体分布不良,则液体的高浓度区可能形成于生物反应器,即培养液的小区域中,其将花费时间分散并均匀分布。例如,如果要添加例如KOH的碱来调节培养液的pH值,则处于注射点的发酵液的pH值可能比发酵液的其余部分低得多,直到注射的碱有机会分散在整个培养液中。pH值的这一突然变化可能会影响此局部区域周围的微生物的活力。类似地,如果要注射含有营养素的液体,则距注射点更远的微生物接收营养素将需要更多的时间,从而使微生物承受压力。

[0008] 因此,仍然需要一种将液体注射到生物反应器中的系统,其提供该液体的大体上

均匀分布。

实用新型内容

[0009] 在本公开的一个实施例中,一种生物反应器系统包括:(i)立管区段;(ii)与所述立管区段流体连通的降液管区段;(iii)至少两个液体分配器,其各自包括圆形导管,所述圆形导管从所述降液管区段的壁纵向延伸到所述降液管区段的中心垂直轴线,并且终止于接近所述降液管区段的中心垂直轴线的封闭端;以及(iv)所述圆形导管,其包括多个液体注射孔口,所述多个液体注射孔口沿着所述圆形导管开始于所述中心垂直轴线的近端且终止于所述中心垂直轴线的远端,所述液体注射孔口被布置成使得连续孔口之间的间隔沿着所述圆形导管的长度从所述降液管区段的所述中心垂直轴线的所述近端到所述降液管区段的所述中心垂直轴线的所述远端不均匀地减小。所述液体注射孔口定位在垂直于所述降液管区段的所述中心垂直轴线的平面中。在一些实施例中,所述液体注射孔口中的每一者为约3mm到约11mm。在某一其它实施例中,所述圆形导管中的孔口的数目从4到10个孔口变化。在一个方面,所述降液管区段包括彼此以约180度径向间隔开的两个液体分配器。在另一方面,所述降液管区段包括彼此以约90度径向间隔开的四个液体分配器。

[0010] 在本公开的另一实施例中,一种液体分配器包括圆形导管,所述圆形导管包括多个液体注射孔口,所述导管包括封闭端和连接器端,其中所述液体注射孔口从所述圆形导管的所述封闭端布置到所述圆形导管的所述连接器端,连续孔口之间的间隔从所述圆形导管的所述封闭端到所述连接器端不均匀地减小。

[0011] 在本公开的又一实施例中,一种发酵方法包括:(a)在具有一种或多种C1固定微生物的培养物的生物反应器中发酵含C1气态底物,以产生包括至少一种发酵产物的发酵液;(b)使所述发酵液从所述生物反应器的立管区段循环且接着通过所述生物反应器的降液管区段;以及(c)经由至少两个液体分配器将至少一种液体注射到所述发酵液中,每个液体分配器包括:(i)圆形导管,所述圆形导管从所述降液管区段的壁纵向延伸到所述降液管区段的中心垂直轴线,并且终止于接近所述降液管区段的所述中心垂直轴线的封闭端;(ii)所述圆形导管包括多个液体注射孔口,所述多个液体注射孔口沿着所述圆形导管开始于所述中心垂直轴线的近端并且终止于所述中心垂直轴线的远端;(iii)所述液体注射孔口被布置成使得连续孔口之间的间隔沿着所述圆形导管从所述降液管区段的所述中心垂直轴线的所述近端到所述降液管区段的所述中心垂直轴线的所述远端不均匀地减小;并且(iv)所述液体注射孔口被布置成使得离开一个孔口的流覆盖的环形区域大体上等于由连续孔口覆盖的环形区域。在一些实施例中,所述液体注射孔口中的每一者以约0.5m/s到约1.2m/s范围内的射出速度注射所述液体。在某一其它实施例中,所述液体选自NH₄OH、KOH、营养素、磷酸或其任何组合。

[0012] 在本公开的又一实施例中,一种生物反应器系统包括:(i)立管区段;(ii)与所述立管区段流体连通的降液管区段;以及(iii)液体分配器,所述液体分配器包括圆形导管,所述圆形导管附接到降液管区段壁,并且从所述降液管区段壁纵向延伸大体上跨越所述降液管的整个直径,并且终止于封闭端且紧固到支撑构件,所述支撑构件附接到邻近所述封闭端的所述降液管区段壁;(iv)所述圆形导管,所述圆形导管包括多个液体注射孔口,所述多个液体注射孔口沿着所述圆形导管开始于对应于所述降液管区段的所述中心垂直轴线

的所述圆形导管的中点,所述液体注射孔口被布置成使得连续液体注射孔口之间的间隔沿着所述圆形导管的长度从所述圆形导管的所述中点到所述圆形导管的所述封闭端和所述导管附接到的所述降液管区段壁两者不均匀地减小。

附图说明

[0013] 图1A示出根据本公开的一个实施例的包括立管区段、降液管区段和液体分配器的生物反应器系统。

[0014] 图1B示出根据本公开的一个实施例的生物反应器系统降液管区段,其描绘生物反应器的降液管区段中的液体分配器的取向。

[0015] 图2示出根据本公开的另一实施例的包括四个液体分配器的生物反应器的降液管区段的横截面图。

[0016] 图3示出根据本公开的又一实施例的包括两个液体分配器的生物反应器的降液管区段的横截面图。

[0017] 图4示出根据本公开的又一实施例的生物反应器的降液管区段的横截面图,其进一步描绘示例性液体分配器布置中的液体分配器的细节。

[0018] 图5示出根据本公开的又一实施例的生物反应器的降液管区段的横截面图,其描绘单个液体分配器。

具体实施方式

[0019] 注射液体,使得其大体上均匀地分配到含有发酵液的生物反应器中会防止在生物反应器中形成此类液体的局部浓度区,并且因此增加存在于培养液内的微生物的活力,这又会提高发酵过程的效率。本公开涉及用于实现液体注射和液体在整个生物反应器中的均匀分布的各种系统的实施例。

[0020] 术语“生物反应器”包含由一个或多个容器和/或塔或管路布置组成的发酵装置,所述发酵装置包含连续搅拌釜反应器、固定细胞反应器、滴流床反应器、气泡柱、气升式发酵器、静态混合器、循环回路反应器、例如中空纤维膜生物反应器的隔膜反应器或适用于气液接触的其它容器或其它装置。生物反应器接收包括CO、CO₂、H₂或其任何混合物中的至少一种的气态底物。生物反应器还可以包括并联或串联的多个反应器(级)的系统。例如,生物反应器可以包括培养微生物的第一生长反应器和第二发酵反应器,来自生长反应器的输出物可以进料到第二发酵反应器,并且第二发酵反应器产生大部分发酵产物。在一些实施例中,将生物反应器系统中的多个生物反应器置于彼此之上以形成堆叠。生物反应器的堆叠提高了生物反应器系统的处理量,而不显著增加对土地面积的需求。在一些实施例中,生物反应器包含微泡生物反应器,其具有在不增加能量消耗的情况下显著提高气液质量转移速率的机构。

[0021] “包括C1的气态底物”意指用于本文所述的一种或多种微生物的碳和/或能量源。“包括C1”意指一碳化合物,例如CO、CO₂、CH₄、CH₃OH和CH₂O₂。在一个实施例中,包括C1的气态底物包括CO和CO₂中的一种或两种。除C1化合物以外,包括C1的气态底物可进一步包括其它非碳组分,例如H₂、N₂或电子。包括C1的气态底物可以是作为工业过程的副产物获得或来自另一来源的气体,例如内燃机废气、生物气、填埋气、直接空气捕获、燃烧或来自电解的废

气。包括C1的气态底物可以通过热解、焙烧或气化产生的合成气。换句话说,固体或液体材料中的碳可以通过热解、焙烧或气化来回收以产生合成气,所述合成气在气体发酵中用作包括C1的气态底物。包括C1的气态底物源可以是天然气。包括C1的气态底物可以是来自常规和非常规气体产生的二氧化碳。包括C1的气态底物可以是包括甲烷的气体。气体发酵方法是灵活的,并且可以采用这些包括C1的气态底物中的任一种。

[0022] 在某些实施例中,包括C1的气态底物的工业过程源选自例如钢铁制造等黑色金属产物制造、有色金属产物制造、石油精炼、电力生产、炭黑生产、纸和纸浆制造、胺生产、甲醇生产、焦炭制造、石化生产、碳水化合物发酵、水泥制造、需氧消化、厌氧消化、催化过程、天然气开采、纤维素发酵、油开采、地质储层的工业加工、加工天然气、煤、石油等化石资源或其任何组合。工业过程内的特定处理步骤的实例包含催化剂再生、流体催化剂裂化和催化剂再生。空气分离和直接空气捕获是其它合适的工业过程。钢铁和铁合金制造中的具体实例包含高炉煤气、碱性氧气炉煤气、焦炉煤气、铁炉炉顶煤气的直接还原和来自冶铁的残余气体。其它一般实例包含例如天然气、油或燃煤锅炉或加热器以及燃气轮机排气等来自燃烧锅炉和火力加热器的烟道气。另一实例是化合物的燃烧,例如在石油和天然气生产地点处。在这些实施例中,可以使用任何已知方法在包括C1的气态底物被排放到大气中之前从工业过程中捕获所述气态底物。

[0023] 包括C1的气态底物可以是被称为合成气的合成气体,其可以从重整、部分氧化、等离子体或气化过程中获得。气化过程的实例包含煤的气化、炼油厂残渣的气化、石油焦的气化、生物质的气化、木质纤维素材料的气化、废木材的气化、黑液的气化、城市固体废物的气化、城市液体废物的气化、工业固体废物的气化、工业液体废物的气化、垃圾衍生燃料的气化、污水的气化、污水污泥的气化、来自废水处理的污泥的气化、沼气的活化,如当添加沼气以增强另一种材料的气化时。重整过程的实例包含蒸汽甲烷重整、蒸汽石脑油重整、天然气重整、生物气重整、填埋气重整、焦炉气重整、热解废气重整、乙烯生产废气重整、石脑油重整和无水甲烷重整。部分氧化过程的实例包含热和催化部分氧化过程、天然气的催化部分氧化、烃的部分氧化、生物气的部分氧化、填埋气的部分氧化或热解废气的部分氧化。城市固体废物的实例包含轮胎、塑料、废弃物衍生燃料和例如地毯、鞋、服装和纺织品等中的纤维。

[0024] 合成气底物通常含有很大比例的CO,例如按体积计至少约15%至约75%的CO、按体积计约20%至约70%的CO、按体积计约20%至约65%的CO、按体积计约20%至约60%的CO、以及按体积计约20%至约55%的CO。在一些实施例中,合成气底物包括约25体积%的CO、或约30体积%的CO、或约35体积%的CO、或约40体积%的CO、或约45体积%的CO、或约50体积%的CO、或约55体积%的CO、或约60体积%的CO。

[0025] 根据本公开的C1固定微生物选自梭菌属、穆尔氏菌、火球菌属、真杆菌属、脱硫杆菌属、羧基嗜热菌、产醋菌属、醋杆菌属、醋厌氧菌属、丁酸杆菌属、消化链球菌和其混合物。生物反应器中的微生物可以是天然存在的或亲本微生物衍生的经改性微生物。“亲本微生物”是另一微生物可衍生于的微生物。亲本微生物和衍生微生物两者都是本公开的微生物。亲本微生物可以是天然产生的微生物(即,野生型微生物)或已经经过预先改性的微生物(即,优化、突变或重组微生物)。本公开的微生物可以改性成表达或过度表达在亲本微生物中未表达或过度表达的一种或多种酶。类似地,本公开的微生物可以被改性以含有亲本

微生物中不含的一种或多种基因。本公开的微生物还可以改性成不表达或表达较低量的在亲本微生物中表达的一种或多种酶。根据一个实施例,所述微生物选自或衍生自以下各物:伍氏醋酸杆菌、巴氏嗜碱菌、产生布劳特氏菌、食甲基丁酸杆菌、醋酸梭菌、自产醇梭菌、食一氧化碳梭菌、克氏梭菌、德氏梭菌、甲酸乙酸梭菌、扬氏梭菌、大梭菌、拉氏梭菌、粪味梭菌、粘液真杆菌、热自养穆尔氏菌、热醋穆尔氏菌、普氏产醋杆菌、卵形鼠孢菌、森林土壤醋酸鼠孢菌、球形鼠孢菌、钩虫贪铜菌、凯伍热厌氧菌和其任何组合。在一个实施例中,本实用新型的微生物选自或衍生自自产乙醇梭菌、扬氏梭菌或拉氏梭菌。在一个实施例中,亲本微生物是自产醇梭菌LZ1561,其根据《布达佩斯条约(Budapest Treaty)》的条款于2010年6月7日保藏在位于德国布伦瑞克省D-38124Inhoffenstraße 7B的Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH(DSMZ),并予以登录号DSM23693。该菌株在国际专利申请第PCT/NZ2011/000144号中有所描述,其公开号为WO 2012/015317。

[0026] “伍德-永达尔(Wood-Ljungdahl)”是指如由Ragsdale在《生物化学与生物物理学报(Biochim Biophys Acta)》,1784:1873-1898(2008年)所描述的碳固定Wood-Ljungdahl路径。“伍德-永达尔微生物”可预见地指代含有伍德-永达尔路径的微生物。通常,本实用新型的微生物含有天然伍德-永达尔路径。在本文中,伍德-永达尔路径可以是天然的未经改性的伍德-永达尔路径,或者它可以是有一定程度的基因改性(例如,过表达、异源表达、敲除等)的伍德-永达尔路径,只要所述伍德-永达尔路径仍然起作用以将CO、CO₂和/或H₂转化为乙酰-CoA即可。

[0027] “厌氧菌”是不需要氧气即可生长的微生物。如果氧气超过某一阈值存在,则厌氧菌可能会产生不良反应或甚至死亡。然而,一些厌氧生物能够耐受低水平的氧(例如,0.000001vol%-5vol%氧)。典型地,本实用新型的微生物为厌氧菌。

[0028] “产乙酸菌”是使用伍德-永达尔路径作为其能量保存和合成乙酰-CoA以及乙酰-CoA衍生产物如乙酸的主要机制的绝对厌氧细菌(Ragsdale,《生物化学与生物物理学报》,1784:1873-1898,2008)。具体来说,产乙酸菌使用伍德-永达尔路径作为(1)用于从CO₂还原合成乙酰-CoA的机制、(2)末端电子接受、能量保存过程、(3)用于在细胞碳的合成中固定(同化)CO₂的机制(Drake,产乙酸菌原核生物(Acetogenic Prokaryotes),见于《原核生物(The Prokaryotes)》,第3版,第354页,New York, NY, 2006)。所有天然存在的产乙酸菌都是C1固定型、厌氧型、自养型和非甲烷氧化型。典型地,本实用新型的微生物是产乙酸菌。

[0029] “产乙醇菌”是产生或能够产生乙醇的微生物。典型地,本实用新型的微生物是产乙醇菌。

[0030] “自养菌”是能够在不存在有机碳的情况下生长的微生物。相反,自养菌使用无机碳源,如CO和/或CO₂。典型地,本实用新型的微生物是自养生物。

[0031] “一氧化碳营养菌”是能够利用CO作为碳和能量的唯一来源的微生物。典型地,本实用新型的微生物是一氧化碳营养菌。

[0032] “营养素培养基(Nutrient media/Nutrient medium)”用于描述细菌生长培养基。通常,这个术语是指含有营养素和适合于微生物培养物生长的其它组分的培养基。术语“营养素”包含可在微生物的代谢路径中利用的任何物质。示例性营养素包含钾、维生素B、微量金属和氨基酸。

[0033] 术语“接种物”旨在涵盖最初在接种反应器中生长的发酵液,其然后传递到一个或

多个随后的生物反应器以播种一个或多个随后的生物反应器。优选地,一个或多个生物反应器利用接种物产生一种或多种发酵产物。

[0034] 术语“发酵液”或“培养液”旨在涵盖包含营养素培养基和培养物或一种或多种微生物的组分的混合物。应当注意,术语微生物与术语细菌在整个文件中可互换使用。

[0035] 除非上下文另外要求,否则如本文所用的短语“发酵”、“发酵工艺”或“发酵反应”等旨在涵盖气态底物的生长阶段和产物生物合成阶段两个。

[0036] 培养/发酵在生物反应器的用于生产某些目标发酵产物的适当环境条件下进行。通常,在厌氧条件下执行培养/发酵。用于在生物反应器中进行含C1的底物的发酵的反应条件包含但不限于温度、气体流速、发酵液流速、发酵液的pH值、接种物含量、最大气态底物浓度和营养素的充分供应,以确保发酵产物输出最大化。此类反应条件的稳定性对于成功进行气体发酵以产生发酵产物是重要的。微生物充当生物催化剂,其可以与用于气体发酵的底物一起培养以产生一种或多种发酵产物。例如,本公开的微生物还可以产生或还可以被工程改造以产生发酵产物,例如乙醇(WO 2007/117157)、乙酸酯(WO 2007/117157)、1-丁醇(WO 2008/115080、WO 2012/053905和WO 2017/066498)、丁酸酯(WO 2008/115080)、2,3-丁二醇(WO 2009/151342和WO 2016/094334)、乳酸酯(WO 2011/112103)、丁烯(WO 2012/024522)、丁二烯(WO 2012/024522)、甲基乙基酮(WO 2012/024522和WO 2013/185123)、乙烯(WO 2012/026833)、丙酮(WO 2012/115527)、异丙醇(WO 2012/115527)、脂质(WO 2013/036147)、3-羟基丙酸酯(WO 2013/180581)、萜烯(WO 2013/180584)、脂肪酸(WO 2013/191567)、2-丁醇(WO 2013/185123)、1,2-丙二醇(WO2014/036152)、1-丙醇(WO 2017/066498)、1-己醇(WO 2017/066498)、1-辛醇(WO 2017/066498)、分支酸酯衍生的产物(WO 2016/191625)、3-羟基丁酸酯(WO 2017/066498)、1,3-丁二醇(WO 2017/066498)、2-羟基异丁酸酯或2-羟基异丁酸(WO 2017/066498)、异丁烯(WO 2017/066498)、己二酸(WO 2017/066498)、1,3-己二醇(WO 2017/066498)、3-甲基-2-丁醇(WO 2017/066498)、2-丁烯-1-醇(WO 2017/066498)、异戊酸酯(WO 2017/066498)、异戊醇(WO 2017/066498)、单乙二醇(WO 2019/126400),和其混合物。

[0037] “天然产物”是由未经基因改性的微生物产生的产物。例如,乙醇、乙酸酯和2,3-丁二醇是自产乙醇梭菌、永达尔梭菌和拉氏梭菌的天然产物。“非天然产物”是由经基因改性的微生物产生的产物,而不是由衍生出经基因改性的微生物的未经基因改性的微生物产生的产物。

[0038] 在高压下操作生物反应器允许增加从气相到液相的气体质量传递的速率。因此,通常是优选的是,在高于大气压的压力下进行培养/发酵。同样,由于给定气体转化率部分地随底物保留时间而变并且保留时间决定了生物反应器的所需体积,所以使用加压系统可以大大减小所需生物反应器的体积,并且因此大大降低培养/发酵设备的资金成本。这反过来意味着当将生物反应器保持在高压而不是大气压下时,可以减少保留时间,所述保留时间被定义为生物反应器中的液体体积除以输入气体流速。最优反应条件将部分取决于所使用的特定微生物。然而,通常,优选的是,在高于大气压的压力下进行发酵。同样,由于给定气体转化率部分地随底物保留时间而变并且实现期望的保留时间又决定了生物反应器的所需体积,所以使用加压系统可以大大减小所需生物反应器的体积,并且因此大大降低发酵设备的资金成本。

[0039] 可以使用本领域已知的任何方法或方法组合从发酵液中分离或净化目标产物,所述方法包含例如分馏、蒸发、渗透蒸发、气提、相分离和萃取发酵(包含例如液-液萃取)。在某些实施例中,目标产物通过以下从发酵液中回收:从生物反应器中不断去除培养液的一部分、从培养液分离微生物细胞(宜通过过滤)以及从培养液中回收一种或多种目标产物。可例如通过蒸馏回收醇类和/或丙酮。可例如通过吸附于活性炭上而回收酸。分离的微生物细胞优选地返回到生物反应器中。去除目标产物之后残留的游离渗透物也优选地返回到生物反应器中。可以在游离渗透物返回到生物反应器中之前向其中添加另外的营养素(如维生素B)来补充培养基。

[0040] 图1A示出根据本公开的一个实施例的生物反应器系统。生物反应器系统100示出循环环状生物反应器,其包含其中液体和气体同时在向上方向180流动的立管区段110,以及其中液体和气体同时在向下方向170流动的降液管区段120。立管区段110和降液管区段120经由两个水平区段190、200流体连接。多个喷射器140将含C1的气态底物引入到生物反应器系统100中。定位于降液管区段120的底部部分处的至少一个循环泵160驱动具有气-液混合物的两相流。在气体顶部空间220中从发酵液150分离之后,将气态底物的一部分携带到降液管区段120中。因此,液体和气体混合物从立管区段110流动到降液管区段120,并向后形成回路。

[0041] 根据本公开,液体分配器130从降液管区段120的壁纵向延伸(参见图1B、2、3、4),且终止于接近降液管区段120的中心竖直轴线160的封闭端335处。每个液体分配器130包含圆形导管332,所述圆形导管包括沿着圆形导管的多个液体注射孔口334。所述液体注射孔口注射至少一种液体以用于分配到降液管区段的横截面积的至少一部分。如图1B中所示,圆形导管332和液体注射孔口334定位在垂直于降液管区段120的中心竖直轴线160的平面中。在图1所示的一些实施例中,降液管区段120包含两组液体分配器130,每组彼此径向间隔开。

[0042] 图2示出根据本公开的另一实施例的包括四个液体分配器的生物反应器的降液管区段120的横截面图。每个液体分配器130彼此以约90°径向间隔开。因此,每个液体分配器130分配液体以覆盖降液管区段120的横截面积的至少25%。图3示出根据本公开的又一实施例的包括两个液体分配器的降液管区段120的横截面图。每个液体分配器130彼此以约180°径向间隔开。因此,每个液体分配器130分配液体以覆盖降液管区段120的至少50%的横截面积。液体分配器的数目可为至少1、或至少2、或至少4、或至少6、或至少8、或至少10或至少12。在各种实施例中,每个液体分配器130分配液体以覆盖降液管区段120的一定百分比的横截面积。例如,至少100%、或至少50%、或至少25%、或至少16.7%、或至少12.5%、或至少10%、或至少8.4%。当使用多于一个液体分配器130时,它们以至少180°(2个液体分配器)或至少90°(4个液体分配器)或至少60°(6个液体分配器)或至少45°(8个液体分配器)或至少36°(10个液体分配器)或至少30°(12个液体分配器)径向间隔开。

[0043] 图4示出生物反应器的降液管区段120的横截面图,其进一步描绘液体分配器130的细节。尽管图4示出具有四(4)个液体分配器的实施例,但每个液体分配器130与所有其它液体分配器相同,而不管在任何实施例中使用的液体分配器的数目如何。圆形导管332始于降液管120的中心竖直轴线160的近端335处,且终止于中心竖直轴线160的远端333处(参见图4和图1B)。通常,每个液体分配器的圆形导管包含封闭端和连接器端。封闭端被密封,

并且允许经由液体分配器130上的液体注射孔口334排出液体。连接器端包含连接器365,以将具有凸缘370的圆形导管紧固到生物反应器的壁。在本公开的一个实施例中,液体分配器130的近端335对应于分配器的封闭端,并且液体分配器333的远端对应于分配器的连接器端。因此,液体注射孔口沿着圆形导管332从封闭端(近端)定位到连接器端(远端)。

[0044] 当液体注射孔口334定位在垂直于降液管区段120的中心竖直轴线160的平面中时,从液体注射孔口334排出的液体向竖直流动的发酵液赋予交叉流动动量。赋予发酵液的交叉流动动量有益于液体与发酵液在降液管区段120的交叉横截面积中的有效分布。在各种实施例中,液体包含但不限于 NH_4OH 、 KOH 、营养素、磷酸或其任何组合。

[0045] 液体注射孔口334从其以某一射出速度注射液体,以确保液体的均匀分布,其中发酵液竖直流动通过降液管区段120。射出速度取决于液体通过液体分配器130的流速、每个圆形导管332中的液体注射孔口334的数目、液体分配器的数目和液体注射孔口的总面积。在一些实施例中,液体的射出速度可为约0.5m/s至约1.2m/s。在各种实施例中,射出速度可以是例如约0.5m/s至约0.7m/s,或约0.7m/s至约0.9m/s,或约0.9m/s至约1.2m/s。通常,液体分配器的每个圆形导管中的孔口的数目从4到10个孔口变化。在各种实施例中,布置在导管332中的液体注射孔口334的数目可为至少4,或至少6,或至少8,或至少10。通常,液体注射孔口334是圆形的,但也可以具有其它形状,包含但不限于正方形、矩形。通常,每个液体注射孔口334具有3mm的最小开口以避免堵塞。在一些实施例中,每个液体注射孔口开口可以从约3mm至约11mm变化。在各种实施例中,每个液体注射孔口开口可以是例如约3mm至约5mm,或约5mm至约7mm,或约7mm至约9mm,或约9mm至约11mm。射出速度可计算为 $V_e = Q/A$,其中A(液体注射孔口的总面积) = $(\pi/4) * d^2 * n$; Q = 液体通过所有液体分配器130的流速, d = 每个液体注射孔口的开口尺寸, n = 液体注射孔口的总数, 即, 每个圆形导管中的液体注射孔口的数目乘以圆形导管(即液体分配器)的数目。液体注射孔口334a、334b、334c、334d偏移且交替地定位在圆形导管332的顶表面401和底表面402上。孔口的此类定位避免了从每个孔口注射的液体相互干扰。圆形导管的顶表面和底表面意指圆形导管的顶部半圆形(一半)和底部半圆形(一半)(如果其沿着其长度分两部分)。在图4的示例性实施例中,液体注射孔口334a定位在圆形导管的顶表面上,液体注射孔口334b定位在圆形导管的底表面上并且从液体注射孔口334a偏移,液体注射孔口334c定位在圆形导管的顶表面上,以此类推。

[0046] 通常,通过液体注射孔口334中的每一者时的均匀流速是通过与圆形导管332的总压降 ΔP 相比将跨越连续液体注射孔口的平均压降 ΔP_0 的相对变化维持为较低而得以实现。当与导管332的横截面积相比,液体注射孔口334的总面积较小时,最大限度地减少了跨液体注射孔口的流动的分布不均。通常,液体注射孔口334的总面积可以小于圆形导管332的横截面积的约10%。在各种实施例中,液体注射孔口的总面积可以小于圆形导管332的横截面积的约10%或小于所述横截面积的约8%或小于所述横截面积的约5%。

[0047] 液体注射孔口334被布置成使得连续孔口之间的间隔沿着圆形导管的长度从相对于降液管区段的中心竖直轴线的近端335(即,封闭端)到相对于降液管区段的中心竖直轴线的远端333(即,连接器端或降液管区段壁)不均匀地减小。此布置允许液体跨越降液管区段的横截面积的大体上相等的分布。每个液体注射孔口以限定降液管的圆形或环形区域的方式注射液体。此圆形或环形区域由半径为从孔口到竖直中心轴线的圆形和半径为从竖直中心轴线到定位于连续孔口之间的中点的第二圆形限定(参见图4和图1B)。

[0048] 参考图4,来自液体注射孔口334a的流覆盖由在257处穿过孔口334a的一个圆形(具有起自降液管中心303的半径 r_a)和第二圆形253(具有起自降液管中心303的半径 r_1)限定的圆形或环形区域。类似地,来自液体注射孔口334b的流覆盖由在256处穿过孔口334b的一个圆形(具有起自降液管中心303的半径 r_b)和第二圆形252(具有起自降液管中心的半径 r_2)限定的圆形或环形区域。同样,来自液体注射孔口334c的流覆盖由穿过孔口334c的一个圆形255(具有起自降液管中心303的半径 r_c)和第二圆形251(具有起自降液管中心的半径 r_3)限定的圆形或环形区域。理想地,来自液体注射孔口334d的流应覆盖具有半径 r_4 的圆形250,所述半径是降液管半径 r_{DC} 。然而,在实际操作条件下, r_4 ,即最远端孔口334d与降液管中心303的距离,不能维持成完全等于降液管半径(r_{DC}),以防止可能撞击降液管区段120壁上的液体的动量损失。这种动量损失可例如由撞击在降液管区段壁上的液体的边界层分离造成,这又会不利地影响液体在降液管120的整个横截面积上的分配效率。通常,在一些实施例中,最远端孔口334d定位在远离降液管壁约50mm的距离处。在各种实施例中,最远端孔口334d距降液管壁的距离可以是例如约50mm到约55mm、或约55mm到约60mm、或约60mm到约65mm、或约65mm到约70mm。因此,来自液体注射孔口334d的排放覆盖由穿过孔口334d的一个圆形254(具有起自降液管中心303的半径 r_d)和第二圆形250(具有起自降液管中心的半径 r_4)限定的圆形或环形区域。

[0049] 通常,为了确保大体上均匀的液体分布,与每个液体注射孔口相关联的两个圆形之间的每个环形区域大体上等于与后续注射孔口相关联的环形区域。以图4中的四个液体注射孔口为实例,与孔口334b相关联的圆形253(半径 r_1)和252(半径 r_2)和与孔口334c相关联的252(半径 r_2)和251(半径 r_3)以及与孔口334d相关联的251(半径 r_3)和250(半径 r_4)之间的环形区域与与孔口334a相关联的圆形253(半径 r_1)的面积大体上相等。因此, $\pi r_4^2 - \pi r_3^2 = \pi r_3^2 - \pi r_2^2 = \pi r_2^2 - \pi r_1^2 = \pi r_1^2$ 。求解先前等式得出 $r_3 = 0.866r_{DC}$, $r_2 = 0.707r_{DC}$, $r_1 = 0.5r_{DC}$ 。如本文所用,术语“大体上相等”意指圆形250与251之间的区域、圆形253与252之间的区域、圆形252与251之间的区域以及圆形253的面积为至少98%或至少99%或至少99.5%或至少99.8%相等。

[0050] 此外,环形区域被相等地划分以确定每个液体注射孔口的径向位置。例如,孔口334d(距降液管中心最远端的孔口)具有径向位置,其设置成使得圆形250与251之间的环形区域被分成两个相等的区域。因此, $\pi r_4^2 - \pi r_d^2 = \pi r_d^2 - \pi r_3^2$ 。类似地,孔口334c的径向位置由圆形251与252之间的环形区域的二等分设置。因此, $\pi r_3^2 - \pi r_c^2 = \pi r_c^2 - \pi r_2^2$ 。同样,孔口334b的径向位置由圆形253与252之间的环形区域的二等分设置。因此, $\pi r_2^2 - \pi r_b^2 = \pi r_b^2 - \pi r_1^2$ 。孔口334a的径向位置(距降液管中心的最近侧孔口)由 $\pi r_1^2 - \pi r_a^2 = \pi r_a^2$ 给出。由于 r_1 、 r_2 、 r_3 、 r_4 先前由上文所描述的等式计算,因此每个液体注射孔口与降液管中心之间的径向距离可以获得为 $r_a = 0.354r_{DC}$ 、 $r_b = 0.612r_{DC}$ 、 $r_c = 0.791r_{DC}$ 和 $r_d = 0.935r_{DC}$ 。

[0051] 图5示出生物反应器的降液管区段的横截面图,其描绘单个液体分配器130。液体分配器包括圆形导管332。圆形导管332附接到降液管区段壁258,并且包含连接器365以将导管与凸缘370紧固在一起。液体分配器大体上跨越降液管区段的直径321从降液管区段壁258纵向延伸,这意味着液体分配器延伸至少高达直径321的95%或至少97%或至少98%。液体分配器终止于封闭端360处。液体分配器紧固到支撑构件380,所述支撑构件附接到靠近封闭端360的降液管区段壁258。多个液体注射孔口334沿着圆形导管332定位,开始于其

对应于降液管区段的中心竖直轴线的中点304处。(参见图5和图1B)。液体注射孔口334被布置成使得连续液体注射孔口之间的间隔沿着圆形导管的长度从圆形导管332的中点304到圆形导管的封闭端360和降液管区段壁258两者不均匀地减小。在一些实施例中,圆形导管包含双管配置(未示出)以增强导管的机械刚度。

[0052] 如上所述,一个分配器中的液体注射孔口布置在垂直于降液管壁的中心轴线的平面中。同样如上所述,液体注射孔口交替地定位在圆形导管的顶部和底部上并且偏移。液体注射孔口以与上文所描述的相同方式沿着圆形导管从降液管的中心轴线到降液管壁和封闭端定位,以便获得液体分布的大体上相等的圆形或环形区域。

[0053] 具有根据所述布置而布置的多个液体注射孔口使得射出一个孔口的流覆盖的环形区域大体上等于由连续孔口覆盖的环形区域,会提供液体的均匀分布,其中发酵液流动通过降液管区段。这种均匀分布有利于最小化在降液管区段120横截面积中积聚的液体的不期望浓度区。

[0054] 除非另外指明,否则对本文中值范围的叙述仅旨在用作单独地提及落入所述范围内的每个单独数值的简写方法,并且将每个单独数值并入说明书中,如同在本文中单独地叙述一样。例如,除非另有说明,否则任何浓度范围、百分比范围、比率范围、整数范围、尺寸范围或厚度范围都应理解为包含所述范围内的任何整数的值,并且在适当时包含其分数(例如整数的十分之一和百分之一)。

[0055] 除非本文中另有指示或明显与上下文相矛盾,否则本文所描述的所有方法均可以以任何合适的顺序进行。除非另外声明,否则本文提供的任何和所有实例或示例性语言(即,“例如”)的使用仅旨在更好地说明本公开,而不对本公开的范围构成限制。本说明书中的任何语言都不应被解释为将任何未要求保护的元件指示为实践本公开所必须的。

[0056] 本文描述了本公开的实施例。本领域普通技术人员在阅读了前述描述后,这些实施例的变化将变得显而易见,并且此类变化的适当使用也在本实用新型的范围内,因为本公开可以以不同于本文具体描述的方式来实践。因此,本公开包含适用法律所允许的权利要求中所述主题的所有修改和等同物。此外,除非本文另有说明或与上下文明显矛盾,否则本公开涵盖在其所有可能变化中的上述元素的任何组合。

[0057] 本公开的实施例

[0058] 实施例1.一种生物反应器系统,其包括:

[0059] (i) 立管区段;

[0060] (ii) 与所述立管区段流体连通的降液管区段;

[0061] (iii) 至少两个液体分配器,其各自包括圆形导管,所述圆形导管从所述降液管区段的壁纵向延伸,并且终止于接近所述降液管区段的中心竖直轴线的封闭端;并且

[0062] (iv) 所述圆形导管包括:

[0063] 多个液体注射孔口,所述多个液体注射孔口沿着所述圆形导管开始于所述中心竖直轴线的近端且终止于所述中心竖直轴线的远端;

[0064] 所述液体注射孔口被布置成使得连续孔口之间的间隔沿着所述圆形导管的长度从所述降液管区段的所述中心竖直轴线的所述近端到所述降液管区段的所述中心竖直轴线的所述远端不均匀地减小。

[0065] 实施例2.根据实施例1所述的系统,其中所述液体注射孔口定位在垂直于所述降

液管区段的中心竖直轴线的平面中。

[0066] 实施例3.根据实施例1或2所述的系统,其中所述降液管区段包括彼此以约180度径向间隔开的两个液体分配器。

[0067] 实施例4.根据实施例1至3中任一项所述的系统,其中所述降液管区段包括彼此以约90度径向间隔开的四个液体分配器。

[0068] 实施例5.根据实施例1至4中任一项所述的系统,其中液体注射孔口开口中的每一者从约3mm至约11mm变化。

[0069] 实施例6.根据实施例1至5中任一项所述的系统,其中孔口的数目从4到10个孔口变化。

[0070] 实施例7.根据实施例1至6中任一项所述的系统,其中所述液体注射孔口在所述圆形导管的顶表面与底表面之间交替且偏移。

[0071] 实施例8.一种液体分配器,其包括:

[0072] 圆形导管,所述圆形导管包括多个液体注射孔口,所述导管包括封闭端和连接器端,其中所述液体注射孔口从所述圆形导管的所述封闭端布置到所述圆形导管的所述连接器端,连续孔口之间的间隔从所述圆形导管的所述封闭端到所述连接器端不均匀地减小。

[0073] 实施例9.根据实施例8所述的液体分配器,其中所述连接器端包括紧固到凸缘的连接器。

[0074] 实施例10.根据实施例8或9所述的液体分配器,其中液体注射孔口开口中的每一者从约3mm到约11mm变化。

[0075] 实施例11.根据实施例8至10中任一项所述的液体分配器,其中孔口的数目从4到10个孔口变化。

[0076] 实施例12.实施例8至11中任一项的液体分配器,其中所述液体注射孔口在所述圆形导管的顶表面与底表面之间交替且偏移。

[0077] 实施例13.一种发酵方法,其包括:

[0078] a.在具有一种或多种C1固定微生物的培养物的生物反应器中发酵含C1气态底物,以产生包括至少一种发酵产物的发酵液;

[0079] b.使所述发酵液从所述生物反应器的立管区段循环且接着通过所述生物反应器的降液管区段;以及

[0080] c.经由至少两个液体分配器将至少一种液体注射到所述发酵液中,每个液体分配器包括:

[0081] (i) 圆形导管,所述圆形导管从所述降液管区段的壁纵向延伸到所述降液管区段的中心竖直轴线,并且终止于接近所述降液管区段的所述中心竖直轴线的封闭端;

[0082] (ii) 所述圆形导管包括多个液体注射孔口,所述多个液体注射孔口沿着所述圆形导管开始于所述中心竖直轴线的近端并且终止于所述中心竖直轴线的远端;

[0083] (iii) 所述液体注射孔口被布置成使得连续孔口之间的间隔沿着所述圆形导管从所述降液管区段的所述中心竖直轴线的所述近端到所述降液管区段的所述中心竖直轴线的所述远端不均匀地减小;并且

[0084] (iv) 所述液体注射孔口被布置成使得离开一个孔口的流覆盖的环形区域大体上等于由连续孔口覆盖的环形区域。

[0085] 实施例14.根据实施例13所述的方法,其中所述液体注射孔口在所述圆形导管的顶表面与底表面之间交替且偏移。

[0086] 实施例15.根据实施例13或14所述的方法,其中所述液体注射孔口定位在垂直于所述降液管区段的所述中心竖直轴线的平面中。

[0087] 实施例16.根据实施例13至15中任一项所述的方法,其中所述液体注射孔口中的每一者以约0.5m/s至约1.2m/s范围内的射出速度注射所述液体。

[0088] 实施例17.根据实施例13至16中任一项所述的方法,其中所述液体选自 NH_4OH 、 KOH 、营养素、磷酸或其任何组合。

[0089] 实施例18.根据实施例13至17中任一项所述的方法,其中所述至少一种发酵产物选自乙醇、乙酸酯、1-丁醇、丁酸酯、2,3-丁二醇、乳酸酯、丁烯、丁二烯、甲基乙基酮、乙烯、丙酮、异丙醇、脂质、3-羟基丙酸酯、萜类、脂肪酸、2-丁醇、1,2-丙二醇、1-丙醇、1-己醇、1-辛醇、分支酸衍生产物、3-羟基丁酸酯、1,3-丁二醇、2-羟基异丁酸酯、异丁烯、己二酸、1,3-己二醇、3-甲基-2-丁醇、2-丁烯-1-醇、异戊酸酯、异戊醇、单乙二醇,和其任何混合物。

[0090] 实施例19.根据实施例13至18中任一项所述的方法,其中所述C1固定微生物选自或衍生自梭菌属、穆尔氏菌属、火球菌属、真杆菌属、脱硫杆菌属、羧基嗜热菌、产醋菌属、醋杆菌属、厌氧醋菌属、丁酸杆菌属、消化链球菌和其混合物。

[0091] 实施例20.根据实施例13至19中任一项所述的方法,其中所述C1固定微生物为选自或衍生自以下各者的微生物:伍氏醋酸杆菌、巴氏嗜碱菌、产生布劳特氏菌、食甲基丁酸杆菌、醋酸梭菌、自产醇梭菌、食一氧化碳梭菌、克氏梭菌、德氏梭菌、甲酸乙酸梭菌、扬氏梭菌、大梭菌、拉氏梭菌、粪味梭菌、粘液真杆菌、热自养穆尔氏菌、热醋穆尔氏菌、普氏产醋杆菌、卵形鼠孢菌、森林土壤醋酸鼠孢菌、球形鼠孢菌、钩虫贪铜菌和凯伍热厌氧菌。

[0092] 实施例21.一种生物反应器系统,其包括:

[0093] (i) 立管区段;

[0094] (ii) 与所述立管区段流体连通的降液管区段;以及

[0095] (iii) 液体分配器,所述液体分配器包括圆形导管,所述圆形导管附接到降液管区段壁,并且从所述降液管区段壁纵向延伸大体上跨越所述降液管的整个直径,并且终止于封闭端且紧固到支撑构件,所述支撑构件附接到邻近所述封闭端的所述降液管区段壁;

[0096] (iv) 所述圆形导管包括:

[0097] 多个液体注射孔口,所述多个液体注射孔口沿着所述圆形导管开始于对应于所述降液管区段的所述中心竖直轴线的所述圆形导管的中心,所述液体注射孔口被布置成使得连续液体注射孔口之间的间隔沿着所述圆形导管的长度从所述圆形导管的所述中点到所述圆形导管的所述封闭端和所述导管附接到的所述降液管区段壁两者不均匀地减小。

[0098] 实施例22.根据实施例21所述的系统,其中所述液体注射孔口定位在垂直于所述降液管区段的中心竖直轴线的平面中。

[0099] 实施例23.根据实施例21或22所述的系统,其中所述液体注射孔口中的每一者具有约3mm到约11mm的开口。

[0100] 实施例24.根据实施例21至23中任一项所述的系统,其中所述液体注射孔口在所述圆形导管的顶表面与底表面之间交替且偏移。

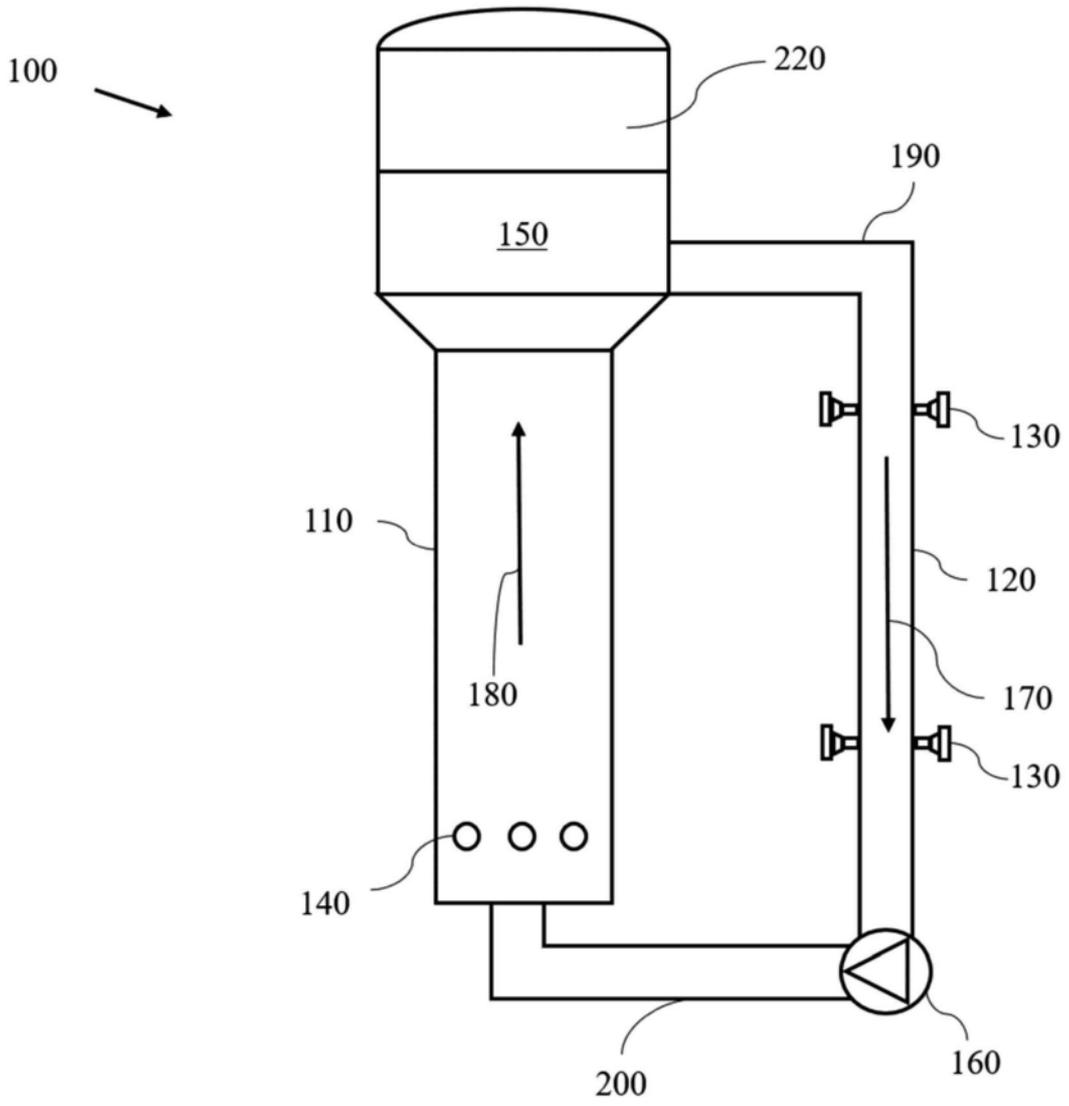


图1A

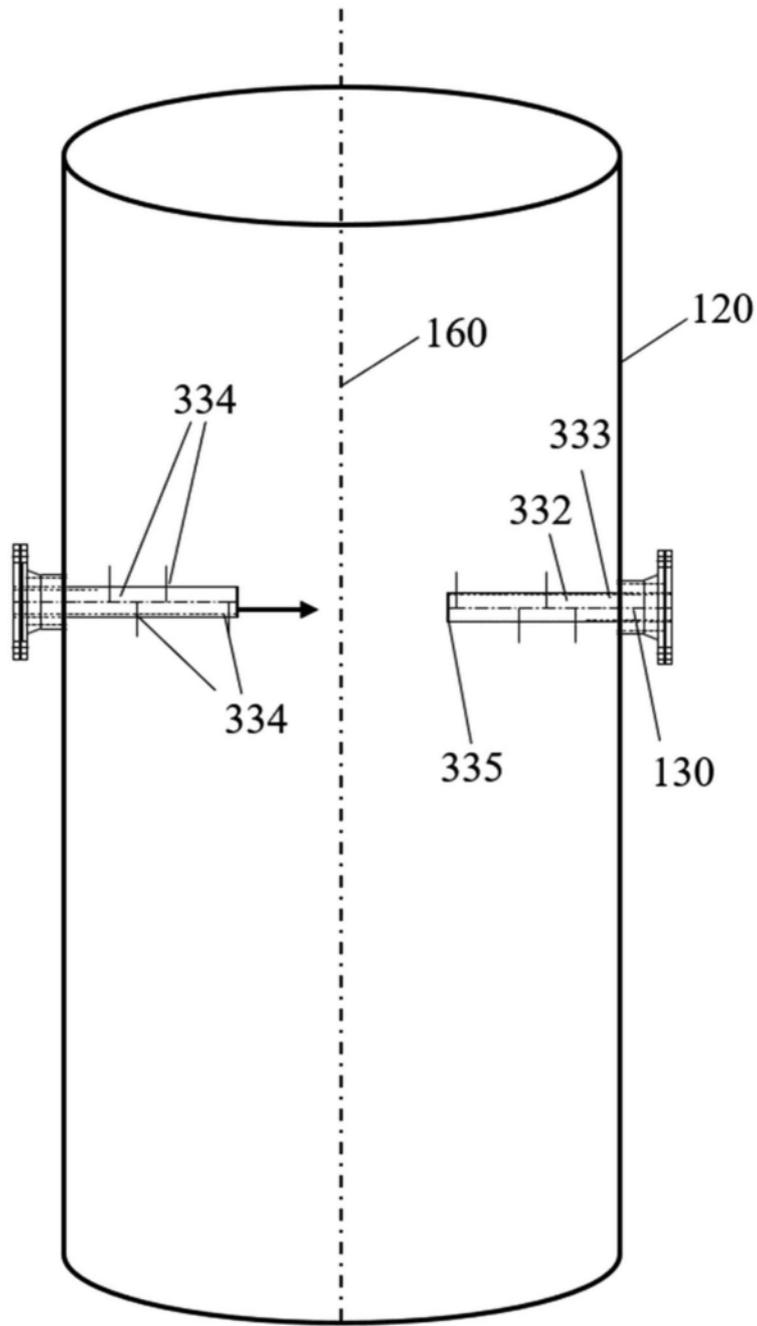


图1B

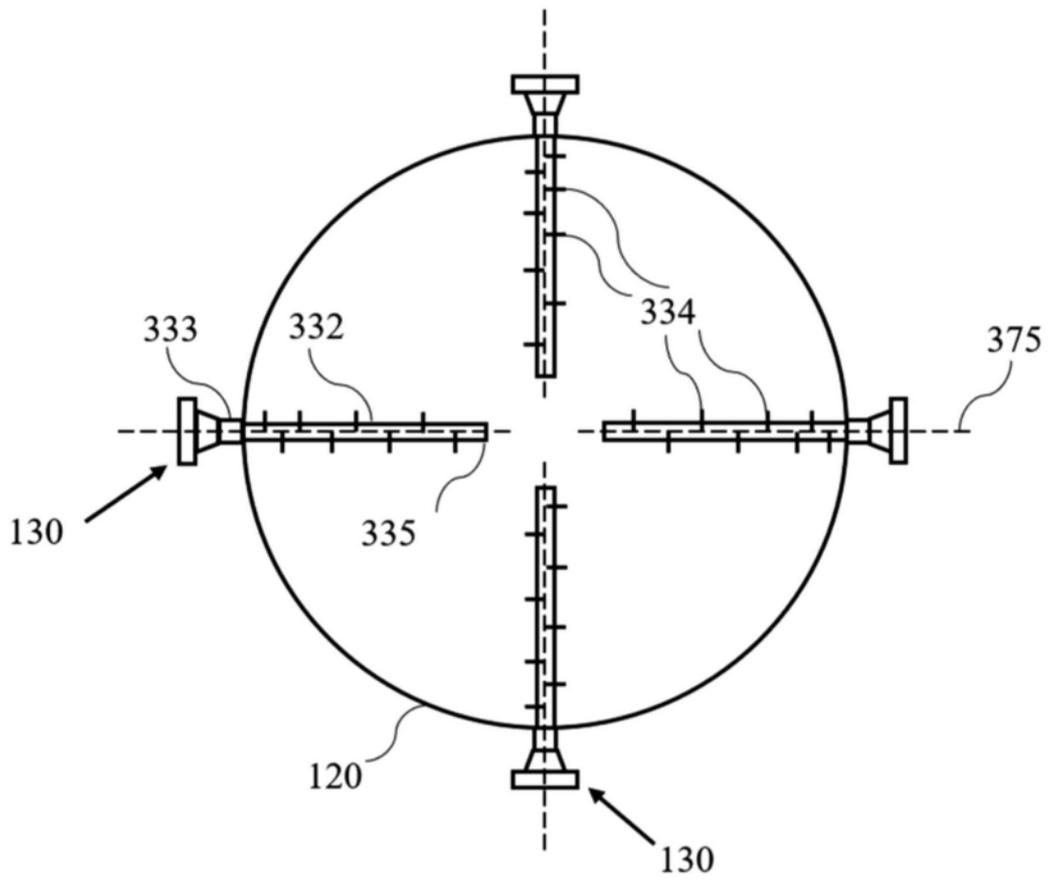


图2

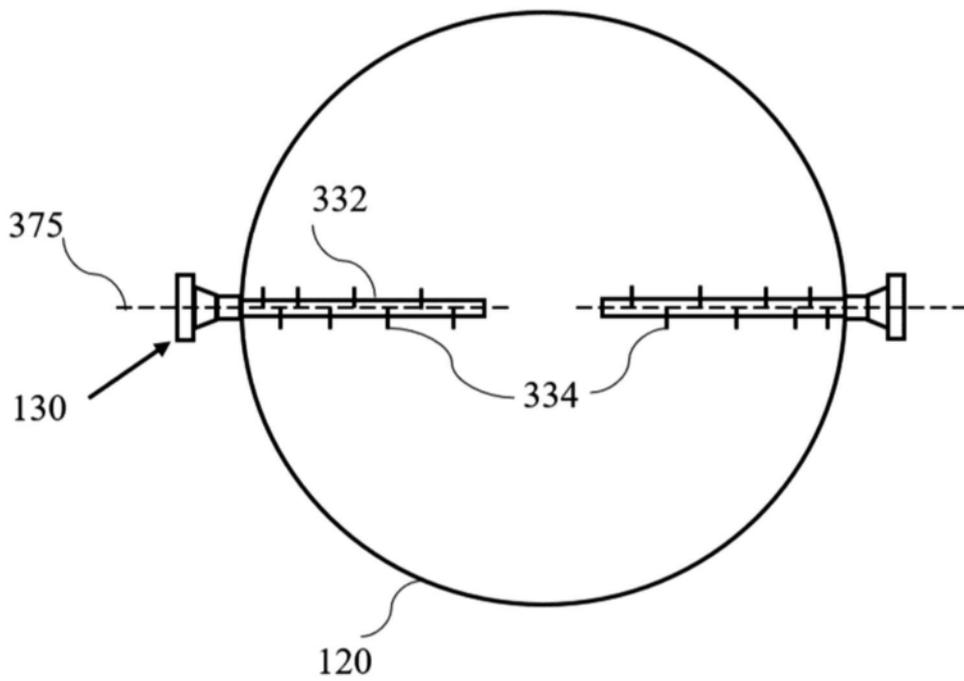


图3

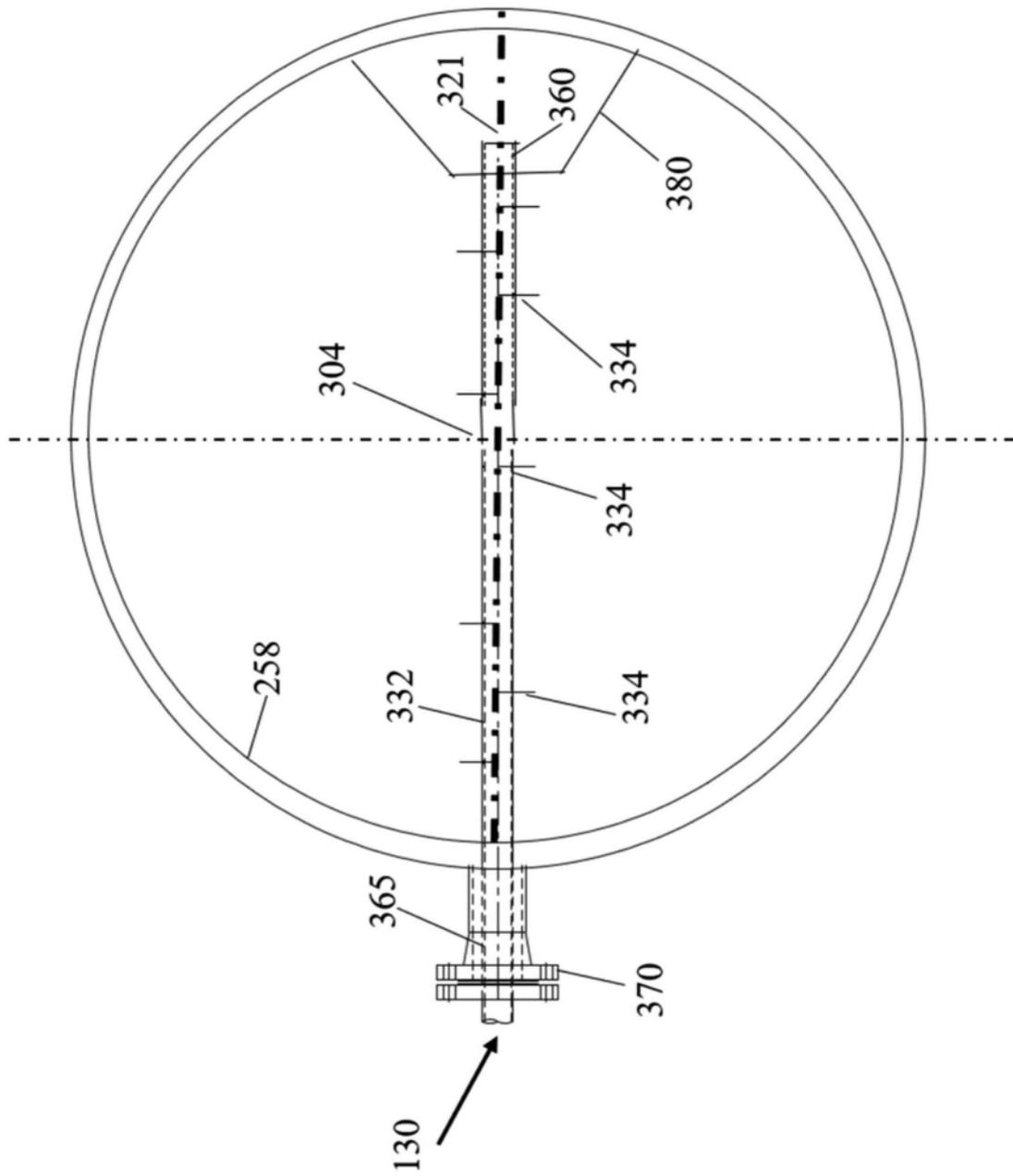


图5