



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101397538 B

(45) 授权公告日 2012. 07. 18

(21) 申请号 200810218648. 0

CN 101255446 A, 2008. 09. 03,

(22) 申请日 2008. 10. 27

CN 201313899 Y, 2009. 09. 23,

(73) 专利权人 东莞市英芝堂生物工程有限公司
地址 523142 广东省东莞市麻涌镇东太管理区

审查员 王璟

(72) 发明人 宋秋兰

(74) 专利代理机构 广州三环专利代理有限公司
44202

代理人 张艳美 郝传鑫

(51) Int. Cl.

C12M 1/34 (2006. 01)

C12M 1/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1840646 A, 2006. 10. 04,

CN 1528909 A, 2004. 09. 15,

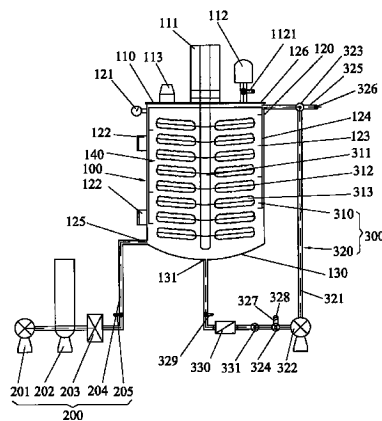
权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 10 页

(54) 发明名称

一种新型循环式填充床反应器

(57) 摘要

一种循环式填充床反应器,包括发酵罐和通过通气管道与所述发酵罐连通的通气系统,所述发酵罐包括上管道接口和下管道接口,所述反应器还包括一循环系统,所述循环系统包括管道装置和细胞固定化装置,所述管道装置包括发酵罐外的循环管道及安装于所述循环管道上的循环液泵,所述循环管道上端与所述发酵罐之上管道接口连通,下端与所述发酵罐之下管道接口连通,所述细胞固定化装置位于发酵罐内。在发酵罐内增加了细胞固定化装置,细胞处于固定状态下,进行液体深层发酵,增加了细胞密度和耐受毒害能力,提高了细胞分泌物的产量和含量,而且固定化细胞可反复利用。



1. 一种循环式填充床反应器,包括发酵罐和通过通气管道与所述发酵罐连通的通气系统,所述发酵罐包括上管道接口和下管道接口,其特征在于:所述反应器还包括一循环系统,所述循环系统包括管道装置和细胞固定化装置,所述管道装置包括发酵罐外的循环管道及安装于所述循环管道上的循环液泵,所述循环管道上端与所述发酵罐之上管道接口连通,下端与所述发酵罐之下管道接口连通,所述细胞固定化装置位于发酵罐内;所述细胞固定化装置包括一中轴,所述中轴上安装至少一层以中轴为中心呈辐射状朝向外的辐条,所述辐条上安装有细胞固定化载体;所述发酵罐包括顶盖和侧壁;所述顶盖外侧面上安装一调速电机,所述细胞固定化装置之中轴顶端穿过所述发酵罐之顶盖,并安装于所述发酵罐顶盖之调速电机,使整个细胞固定化装置在发酵罐中悬空;侧壁内侧安装有至少一根流通管,与穿过发酵罐之上管道接口的循环管道连通,在所述流通管上安装有至少一个雾化喷雾头并与所述雾化喷雾头连通;所述循环管道内液体经所述流通管并通过所述雾化喷雾头向所述细胞固定化装置喷射。

2. 如权利要求1所述的循环式填充床反应器,其特征在于:所述循环管道还包括成品液管道,所述成品液管道一端与所述循环管道连通,另一端为成品液出口,所述成品液管道与所述循环管道的连接处设有第一换向阀门。

3. 如权利要求1所述的循环式填充床反应器,其特征在于:所述循环管道还包括补充液管道,所述补充液管道一端与所述循环管道连通,另一端为补充液接口,所述补充液管道与所述循环管道的连接处设有第二换向阀门。

4. 如权利要求1所述的循环式填充床反应器,其特征在于:所述循环管道上还安装有一第二阀门、一细胞截留器和一取样口,所述第二阀门、细胞截留器和取样口依次位于所述发酵罐之下管道接口和循环液泵之间。

5. 如权利要求1所述的循环式填充床反应器,其特征在于:所述细胞固定化载体是多孔介质。

6. 如权利要求1-5任一项所述的循环式填充床反应器,其特征在于:还包括与所述发酵罐、所述循环系统、所述通气系统分别连通的一灭菌罐;所述灭菌罐包括外壁、夹层、内壁和内腔;所述外壁和所述内壁分别在所述灭菌罐顶部和底部连接,顶部连接处设有一通道,所述灭菌罐通过该通道与所述发酵罐之下管道接口连通,使所述发酵罐和所述灭菌罐内腔连通;所述夹层内装有水;所述灭菌罐底部设有一出口,该出口连通所述循环管道下端;所述灭菌罐内腔安装有一文丘里管,所述文丘里管开口朝向所述灭菌罐底部,并穿过所述灭菌罐内壁和外壁与所述通气系统连通;所述通道上安装一第四阀门,该第四阀门的开关控制所述发酵罐和所述灭菌罐内腔的连通和隔绝,该通道在所述发酵罐下管道接口和第四阀门之间设有一通道管道接口,所述通道管道接口连通所述循环管道,并在所述通道管道接口与所述循环管道连接处设有第三换向阀门;所述发酵罐和所述灭菌罐内腔之间还设有一通气管道,通气管道上设有第六阀门和第七阀门,一压力检测装置分别连通所述灭菌罐夹层和通气管道之上两个阀门之间。

一种新型循环式填充床反应器

技术领域

[0001] 本发明涉及发酵工程领域,具体地,涉及一种新型循环式填充床反应器。

背景技术

[0002] 在微生物工程中,利用真菌菌丝体发酵产生蛋白、多糖、抗生素、氨基酸等多种药物或保健品。常用的液体深层发酵方法,采用游离的细胞培养液进行发酵,其不足之处在于液态发酵细胞密度低、反应速度慢、耐受毒害能力差、细胞产物含量和产量低、细胞不能反复利用。另一方面,液体发酵时,发酵液无法充分和均匀的接触新鲜空气,导致发酵液整体溶氧效果不佳,而且,细胞发酵产生的热量无法迅速排出,导致细胞自溶,发酵效果不理想。

发明内容

[0003] 为了解决上述问题,本发明的目的之一是提供一种新型循环式填充床反应器,使细胞在发酵罐内处于固定状态,提高细胞密度和耐受毒害能力,同时提高了细胞分泌物的产量和含量,而且细胞可反复利用。

[0004] 本发明的另一目的是提供一种新型循环式填充床反应器,具有内、外双循环系统,使发酵液处于循环状态,使发酵液能充分而均匀的与新鲜空气接触,提高整体溶氧效果,从而提高产物含量和产量。

[0005] 本发明的又一目的是提供一种新型循环式填充床反应器,可多次重复发酵,直到发酵液中目的产物达到理想含量。

[0006] 本发明的再一目的是提供一种新型循环式填充床反应器,具有节省能耗,成本低廉,操作方便等优点。

[0007] 本发明是通过如下技术方案实现的:一种循环式填充床反应器,包括发酵罐和通过通气管道与所述发酵罐连通的通气系统,所述发酵罐包括上管道接口和下管道接口,其特征在于:所述反应器还包括一循环系统,所述循环系统包括管道装置和细胞固定化装置,所述管道装置包括发酵罐外的循环管道及安装于所述循环管道上的循环液泵,所述循环管道上端与所述发酵罐之上管道接口连通,下端与所述发酵罐之下管道接口连通,所述细胞固定化装置位于发酵罐内。

[0008] 所述循环管道还包括成品液管道,所述成品液管道一端与所述循环管道连通,另一端为成品液出口,所述成品液管道与所述循环管道的连接处设有第一换向阀门。

[0009] 所述循环管道还包括补充液管道,所述补充液管道一端与所述循环管道连通,另一端为补充液接口,所述补充液管道与所述循环管道的连接处设有第二换向阀门。

[0010] 所述循环管道上还安装有一第二阀门、一细胞截留器和一取样口,所述第二阀门、细胞截留器和取样口依次位于所述发酵罐之下管道接口和循环液泵之间。

[0011] 所述细胞固定化装置包括一中轴,所述中轴上安装至少一层以中轴为中心呈辐射状朝向外的辐条,所述辐条上安装有细胞固定化载体。

[0012] 所述细胞固定化载体是多孔介质。

[0013] 所述发酵罐包括顶盖和侧壁；所述顶盖外侧面上安装一调速电机，所述细胞固定化装置之中轴顶端穿过所述发酵罐之顶盖，并安装于所述发酵罐顶盖之调速电机，使整个细胞固定化装置在发酵罐中悬空；侧壁内侧安装有至少一根流通管，与穿过发酵罐之上管道接口的循环管道连通，在所述流通管上安装有至少一个雾化喷雾头并与所述雾化喷雾头连通；所述循环管道内液体经所述流通管并通过所述雾化喷雾头向所述细胞固定化装置喷射。

[0014] 较佳地，所述的循环式填充床反应器，还包括与所述发酵罐、所述循环系统、所述通气系统分别连通的一灭菌罐；所述灭菌罐包括外壁、夹层、内壁和内腔；所述外壁和所述内壁分别在所述灭菌罐顶部和底部连接，顶部连接处设有一通道，所述灭菌罐通过该通道与所述发酵罐之下管道接口连通，使所述发酵罐和所述灭菌罐内腔连通；所述夹层内装有水；所述灭菌罐底部设有一出口，该出口连通所述循环管道下端；所述灭菌罐内腔安装有一文丘里管，所述文丘里管开口朝向所述灭菌罐底部，并穿过所述灭菌罐内壁和外壁与所述通气系统连通。

[0015] 所述通道上安装一第四阀门，该第四阀门的开关控制所述发酵罐和所述灭菌罐内腔的连通和隔绝，该通道在所述发酵罐下管道接口和第四阀门之间设有一通道管道接口，所述通道管道接口连通所述循环管道，并在所述通道管道接口与所述循环管道连接处设有第三换向阀门。

[0016] 所述发酵罐和所述灭菌罐内腔之间还设有一通气管道，通气管道上设有第六阀门和第七阀门，一压力检测装置分别连通所述灭菌罐夹层和通气管道之上两个阀门之间。

[0017] 本发明的有益效果为：(1) 在发酵罐内增加了一细胞固定化装置，使细胞处于固定状态下，进行液体深层发酵，增加了发酵的细胞密度和耐受毒害能力，同时提高了细胞分泌物的产量和含量，而且固定化细胞可反复利用。(2) 本发明增加了一个循环流：即输出的一部分发酵液不断用于产品开发，另一部分再与输入反应器的细胞培养液混合后再以恒定的速度输入反应器。这样，不但可以连续化生产产品，更重要的是提高了发酵液中产物的浓度。同时，依赖输入反应器的培养液，使固定化细胞处于流化状态，提高了床内热、质传递和氧容量，有利于细胞的生长繁殖和产物的生物合成。

附图说明

[0018] 图 1 为本发明一种新型循环式填充床反应器第一实施例的组成示意图。

[0019] 图 2 为本发明一种新型循环式填充床反应器之细胞固定化装置除去发酵罐顶盖的俯视图。

[0020] 图 3 为本发明一种新型循环式填充床反应器的第二实施例的组成示意图。

[0021] 图 4 为本发明一种新型循环式填充床反应器中第一实施例中的细胞原液的循环流向示意图。

[0022] 图 5 为本发明一种新型循环式填充床反应器第一实施例中的培养液或发酵液与培养液的混合液的循环流向示意图。

[0023] 图 6 为本发明一种新型循环式填充床反应器第一实施例中的成品的流向示意图。

[0024] 图 7 为本发明一种新型循环式填充床反应器第二实施例培养液的流向示意图。

[0025] 图 8 为本发明一种新型循环式填充床反应器第二实施例细胞原液的循环流向示

意图。

[0026] 图 9 为本发明一种新型循环式填充床反应器第二实施例发酵液或发酵液与培养液的混合液的循环流向示意图。

[0027] 图 10 为本发明一种新型循环式填充床反应器第二实施例成品的流向示意图。

具体实施方式

[0028] 为了详细说明本发明的技术内容、构造特征,以下结合实施方式开配合附图作进一步说明。

[0029] 如图 1 所示,图 1 展示了本发明循环式填充床反应器第一实施例的组成示意图,包括发酵罐 100、通气系统 200 以及循环系统 300。

[0030] 所述发酵罐 100 包括发酵罐顶盖 110、侧壁 120、底部 130 和内腔 140。所述发酵罐顶盖 110 外侧面上安装有一调速电机 111、呼吸阀 112 和视镜灯 113。呼吸阀 112 上安装一第一阀门 1121 控制呼吸阀 112 的开关。所述发酵罐侧壁 120 外侧安装有一压力检测装置 121 和两个观察镜 122,侧壁 120 内侧安装有数根流通管 123,在所述流通管 123 上安装有数个雾化喷雾头 124,侧壁 120 设有通气接口 125,连通所述通气系统 200。所述发酵罐上部还设有一上管道接口 126,连通所述循环系统 300,所述发酵罐底部 130 设有一下管道接口 131,也连通所述循环系统 300。所述循环系统 300 包括细胞固定化装置 310 和管道装置 320。请配合参阅图 2,所述细胞固定化装置 310 包括中轴 311 和固定于中轴 311 并以中轴为中心向外呈辐射状排列的数排辐条 312,辐条 312 上安装有细胞固定化载体 313,细胞固定化载体 313 为多孔介质,所述中轴 311 穿过所述发酵罐顶盖 110,与所述调速电机 111 连接,使整个细胞固定化装置 310 在发酵罐中悬空,调速电机 111 控制所述细胞固定化装置 310 在发酵罐内旋转速率,所述雾化喷雾头 124 对安装于顶盖的细胞固定化装置 310 喷射培养液或发酵液。

[0031] 所述管道装置 320 包括循环管道 321 和循环管道 321 上的循环液泵 322,所述循环管道 321 上端与发酵罐上管道接口 126 连通,循环管道 321 下端与发酵罐下管道接口 131 连通。

[0032] 所述循环管道 321 还包括成品液管道 325,所述成品液管道 325 一端与所述循环管道 321 连通,另一端为成品液出口 326,所述成品液管道 326 与所述循环管道的连接处设有第一换向阀门 323。

[0033] 所述循环管道 321 还包括补充液管道 327,所述补充液管道 327 一端与所述循环管道 321 连通,另一端为补充液接口 328,所述补充液管道 327 与所述循环管道 321 的连接处设有第二换向阀门 324。

[0034] 当然,也可把补充液接口 328 直接设在发酵罐上部,成品液出口 326 直接设在发酵罐下部,或将补充液接口 328 设在发酵罐上部,成品液出 326 通过成品液管道 325 与所述循环管道 321 连通,并在连接处设有换向阀门 323,或将成品液出口 326 设在发酵罐下部,补充液接口 328 通过补充液管道 327 与所述循环管道 321 连通,并在连接处设有换向阀门 324。

[0035] 所述循环管道 321 上还安装有一第二阀门 329、一细胞截留器 330 和一取样口 331,所述第二阀门 329、细胞截留器 330 和取样口 331 依次位于发酵罐 100 底部之下管道接口 131 和第二换向阀门 324 之间。

[0036] 所述通气系统 200 包括螺茨风机 201、空气过滤系统 202、空气冷却系统 203、通气管道 204 和通气管道 204 上的第三阀门 205,所述螺茨风机 201、空气过滤系统 202 和空气冷却系统 203 依次通过管道连通,所述通气管道 204 与所述发酵罐 100 侧壁之通气接口 125 连通,并通过通气管道 204 向发酵罐内输送空气。

[0037] 图 3 展示了本发明循环式填充床反应器第二实施例的组成示意图。所述反应器还包括与所述发酵罐 100、所述通气系统 200、所述循环系统 300 分别连通的一灭菌罐 400。所述灭菌罐 400 包括外壁 410、夹层 420、内壁 430 和内腔 440;外壁 410 和内壁 430 在灭菌罐 400 顶部和底部连接一体,所述灭菌罐 400 顶部内外壁连接处设有一通道 411,并通过通道 411 与所述发酵罐 100 之底部 130 下管道接口 131 连通,使发酵罐 100 内腔 140 和灭菌罐内腔 440 连通,所述通道 411 上安装一第四阀门 412,第四阀门 412 的开关控制发酵罐 100 内腔 140 和灭菌罐内腔 440 的连通和隔绝;所述通道 411 在所述发酵罐 100 下管道接口 131 和第四阀门 412 之间设有一通道管道接口 413,所述通道管道接口 413 通过循环管道 321 经第二换向阀门 332 连通补充液管道 327。灭菌罐 400 底部设有一出口 414,出口 414 连通所述循环管道 321 下端;所述灭菌罐 400 内壁 430 上安装一文丘里管 431,所述文丘里管 431 开口朝向所述灭菌罐 400 底部,并穿过所述灭菌罐内、外壁与通气系统 200 之另一通气管道 206 连通,所述灭菌罐 400 内壁 430 上还安装一压力检测装置 432,检测灭菌罐 400 内腔 440 的压力。

[0038] 通气管道 206 上设有第五阀门 207,控制通气系统 200 是否向灭菌罐内腔 440 通气,所述通气管道 206 在空气冷却系统 203 和第三阀门 205 之间连通通气管道 204。

[0039] 夹层 420 通过一通气管道 421 与所述发酵罐内腔 140 连通,通气管道 421 上安装有第六和第七阀门 423 和 424,一压力检测装置 425 分别与灭菌罐夹层 420 和通气管道 421 之第六和第七阀门 423 和 424 之间连通,检测灭菌罐夹层 420 的气压。所述灭菌罐 400 还安装有电力装置 433,所述夹层 420 内装有水,所述电力装置 433 加热所述夹层 420 内水,对灭菌腔 440 进行灭菌,当通气管道 421 上的第六和第七阀门 423、424 打开时,所述发酵罐 100 的发酵腔 140 也被灭菌,当第六阀门 423 关闭,第七阀门 424 打开时,仅灭菌腔 440 被灭菌。所述灭菌罐 400 还安装有压力检测装置 432、温度检测装置 434、pH 检测装置 435 和溶解氧检测装置 436,检测所述灭菌腔 440 内发酵液参数。

[0040] 以下对本发明循环式填充床反应器的工作方式做进一步说明。

[0041] 第一实施例之循环式填充床反应器的工作过程:

[0042] 一、灭菌:

[0043] 打开发酵管 100 之顶盖 110,向细胞固定化装置 310 之辐条 312 上安装上预处理好的细胞固定化载体 313,关上顶盖 110,对反应器进行灭菌。

[0044] 二、接种:参照图 4,箭头所示为细胞原液的流向图。

[0045] 反应器冷却到室温,将制备好的细胞原液通过补充液接口 328 注入补充液管道 327,旋转第二换向阀门 324,使细胞原液经过第二换向阀门 324 流向循环液泵 322,并利用循环液泵 322 提供的动力,经循环管道流向第一换向阀门 323,旋转第一换向阀门 323,使细胞原液通过管道流向发酵罐 100 内的流通管 123,通过流通管 123 经雾化喷雾头 124,向所述细胞固定化载体 313 喷射细胞原液,细胞在细胞固定化载体 313 上被固定。细胞原液在发酵罐底部 130 聚集,并经发酵罐底部之下管道接口 131 再次进入循环管道 321,依次经第二

阀门 329、细胞截留器 330、取样口 331 和第二换向阀门 324, 进入下一个循环。细胞原液往复循环流动, 使大量细胞固定到细胞固定化载体 313 上, 当接种量达到预定值, 停止循环。

[0046] 此进程中细胞原液的流向: 补充液接口 328- 补充液管道 327- 第二换向阀门 324- 循环液泵 322- 第一换向阀门 323- 流通管 123- 雾化喷雾头 124- 细胞固定化载体 313- 发酵罐底部 130 下管道接口 131- 第二阀门 329- 细胞截留器 330- 取样口 331- 第二换向阀门 324- 循环液泵 322。

[0047] 三、第一次发酵培养: 参照图 5, 箭头所示为培养液的流向图。

[0048] 培养液灭菌后, 通过补充液接口 328 注入补充液管道 327, 旋转第二换向阀门 324, 使培养液经过第二换向阀门 324 流向循环液泵 322, 并利用循环液泵 322 提供的动力, 经循环管道流向第一换向阀门 323, 旋转第一换向阀门 323, 使培养液通过管道流向发酵罐 100 内的流通管 123, 通过流通管 123 经雾化喷雾头 124, 向所述细胞固定化载体 313 喷射培养液, 细胞在细胞固定化载体 313 上被固定。培养液在发酵罐底部 130 聚集, 并经发酵罐底部之下管道接口 131 再次进入循环管道 321, 依次经第二阀门 329、细胞截留器 330、取样口 331 和第二换向阀门 324, 进入下一个循环。

[0049] 培养液流向: 补充液接口 328- 补充液管道 327- 第二换向阀门 324- 循环液泵 322- 第一换向阀门 323- 流通管 123- 雾化喷雾头 124- 细胞固定化载体 313- 发酵罐底部 130 管道接口 131- 第二阀门 329- 细胞截留器 330- 取样口 331- 第二换向阀门 324。

[0050] 四、循环发酵培养并同时收集部分成品: 参照图 6, 箭头所示为成品液的流向图。

[0051] 收集成品: 当细胞发酵到一定时间, 从取样口 331 取样, 检测发酵液所含成份达到目的值, 停止第一轮发酵。旋转第一换向阀门 323, 使发酵液流向成品液出口 326, 收集成品。

[0052] 成品流向: 成品一下管道接口 131- 第二阀门 329- 细胞截留器 330- 取样口 331- 第二换向阀门 324- 循环液泵 322- 第一换向阀门 323- 成品液管道 325- 成品液出口 326。

[0053] 循环发酵: 也请参照图 5, 箭头所示也代表混合液的流向图。在收集成品中仍保留部分发酵液在发酵罐 100 中。向发酵罐中补充新鲜培养液。培养液灭菌后, 通过补充液接口 328 注入补充液管道 327, 旋转第二换向阀门 324, 使培养液经过第二换向阀门 324 流向循环液泵 322, 并利用循环液泵 322 提供的动力, 经循环管道流向第一换向阀门 323, 旋转第一换向阀门 323, 使培养液通过管道流向发酵罐 100 内的流通管 123, 通过流通管 123 经雾化喷雾头 124, 向所述细胞固定化载体 313 喷射培养液。培养液在发酵罐底部 130 聚集, 并与聚集在那里的剩余发酵液混合, 混合液并经发酵罐底部之下管道接口 131 再次进入循环管道 321, 依次经第二阀门 329、细胞截留器 330、取样口 331 和第二换向阀门 324, 进入下一个循环。

[0054] 混合液流向: 培养液 - 补充液接口 328- 补充液管道 327- 第二换向阀门 324- 循环液泵 322- 第一换向阀门 323- 流通管 123- 雾化喷雾头 124- 细胞固定化载体 313- 发酵罐底部 130 下管道接口 131 处, 培养液与发酵罐内剩余发酵液混合 - 出口 414- 第二阀门 329- 细胞截留器 330- 取样口 331- 第二换向阀门 324。

[0055] 重复上述第三和第四步, 直到检测发酵液中目的成份到达目的值。

[0056] 五、收集成品: 收集成品, 停止发酵。

[0057] 值得提出的是, 在整个细胞生长和发酵的过程中, 通气系统一直通过管道向发酵

罐提供细胞生长繁殖所需要的气体,并通过呼吸阀排出废气。

[0058] 第二实施例之循环式填充床反应器的工作过程:

[0059] 一、灭菌:参照图 7,箭头所示为培养液的流向图。

[0060] 打开发酵管 100 之顶盖 110,向细胞固定化装置 310 之辐条 312 上安装上预处理好的细胞固定化载体 313,关上顶盖 110。打开通气管道 421 上的阀门 423,424,使灭菌罐夹层 420 和发酵罐内腔 140,保持气流畅通。将配置好的培养液通过补充液接口 328 注入补充液管道 327,旋转第三换向阀门 332 和第二换向阀门 324,并打开第二阀门 329,使培养液经过第三换向阀门 332,流入循环管道,再经第二换向阀门 324 流向取样口 331,并通过取样口 331 和细胞截留器 330 到达灭菌罐底部之出口 414,经出口 414 进入灭菌罐内腔 440,打开电力装置 450,对发酵罐 100 内腔 140 和灭菌罐内腔 340 及其内腔内细胞载体 313 和培养液进行灭菌。

[0061] 培养液的流向为:补充液接口 328-补充液管道 327-第三换向阀门 332-第二换向阀门 324-取样口 331-细胞截留器 330-第二阀门 329-灭菌罐底部之出口 414-灭菌罐内腔 440。

[0062] 二、接种:参照图 8,箭头所示为细胞原液的流向图。

[0063] 冷却到室温,关闭通气管道 421 上的阀门 423 和通道 411 上的阀门 412,使发酵罐内腔 140 和灭菌罐夹层 430、内腔 440 隔绝,将制备好的细胞原液通过补充液接口 328 注入补充液管道 327,旋转第三换向阀门 332 和第二换向阀门 324,使细胞原液经过第三换向阀门 332 和第二换向阀门 324 流向循环液泵 322,并利用循环液泵 322 提供的动力,经循环管道流向第一换向阀门 323,旋转第一换向阀门 323,使细胞原液通过管道流向发酵罐 100 内的流通管 123,通过流通管 123 经雾化喷雾头 124,向所述细胞固定化载体 313 喷射细胞原液,细胞在细胞固定化载体 313 上被固定。细胞原液在发酵罐底部 130 聚集,并通过通道 411 流向第三换向阀门 332,进入下一个循环。细胞原液往复循环流动,使大量细胞固定到细胞固定化载体上。当接种量达到预定值,停止循环。

[0064] 细胞原液的流向:补充液接口 328-补充液管道 327-第三换向阀门 332-第二换向阀门 324-循环液泵 322-第一换向阀门 32-流通管 123-雾化喷雾头 124-细胞固定化载体 313-发酵罐底部 130-通道 411-第三换向阀门 332。三、第一次发酵培养:参照图 9,箭头所示为发酵液的流向图。

[0065] 培养液冷却到室温,开始发酵。打开第二阀门 329 和通道 411 上的阀门 412,培养液经灭菌罐底部之出口之 414,依次经过第二阀门 329、细胞截留器 330、取样口 331 到第二换向阀门 324,旋转第二换向阀门 324,使培养液通过管道流向循环液泵 322,并利用循环液泵 322 提供的动力,经循环管道流向第一换向阀门 323,旋转第一换向阀门 323,使培养液通过管道流向发酵罐 100 内的流通管 123,通过流通管 123 经雾化喷雾头 124,向所述细胞固定化载体 313 喷射培养液,培养液在发酵罐底部 130 聚集,并通过通道 411 流入灭菌罐 100 内腔 140,然后再经过灭菌罐底部出口 414,进入下一个循环。为了避免循环中可能存在的细胞堵塞出口 414,打开阀门 207,通过通气管道 206 向文丘里管 332 通气,使灭菌罐 300 内的液体处以翻滚状态,从而避免出口 414 堵塞。

[0066] 发酵液流向:培养液-出口之 414-第二阀门 329-细胞截留器 330-取样口 331-第二换向阀门 324-循环液泵 322-第一换向阀门 323-流通管 123-雾化喷雾头 124-细胞固

定化载体 313- 发酵罐底部 130 聚集 - 通道 411- 灭菌罐 100 内腔 140- 出口 414。

[0067] 四、第二次循环发酵培养:参照图 10,箭头所示为成品的流向图。

[0068] 收集成品:当细胞发酵到一定时间,从取样口 331 取样,检测发酵液所含成份达到目的值,停止第一轮发酵。关闭通道 411 阀门 412,使发酵罐内腔 140 和灭菌罐内腔 440 隔绝。旋转第一换向阀门 323,使发酵液流向成品出口 326,收集成品。

[0069] 成品流向:成品一出口 414- 第二阀门 329- 细胞截留器 330- 取样口 331- 第二换向阀门 324- 循环液泵 322- 第一换向阀门 323- 成品液管道 325- 成品液出口 326。

[0070] 循环发酵:也请参照图 9,箭头所示也代表混合液的流向图。保留部分发酵液,旋转第一换向阀门 323,使发酵液流向发酵罐 100 并保存在发酵罐 100 中。待灭菌罐内腔 340 发酵液全部流出后,旋转第三换向阀门 332 和第二换向阀门 324,向补充液接口 328 注入配置好的培养液,使培养液经过三换向阀门 332 和第二换向阀门 324,流向细胞截留器 501,进入灭菌罐内腔 340 进行灭菌。待培养液冷却到室温,打开通道 411 阀门 412,剩余发酵液和培养液混合。旋转第二换向阀门 324 和第一换向阀门 323,混合液依次经过灭菌罐出口 414、细胞截留器 330、取样口 331、第二换向阀门 324、循环液泵 322 和第一换向阀门 323,进入发酵罐侧壁之流通管 123,通过流通管 123 经雾化喷雾头 124,向所述细胞固定化载体 313 喷射培养液,进入下一个发酵循环。

[0071] 混合液流向:在灭菌罐中,发酵罐内剩余发酵液与灭菌罐内培养液混合一出口之 414- 第二阀门 329- 细胞截留器 330- 取样口 331- 第二换向阀门 324- 循环液泵 322- 第一换向阀门 323- 流通管 123- 雾化喷雾头 124- 细胞固定化载体 313- 发酵罐底部 130 聚集 - 通道 411- 灭菌罐 100 内腔 140- 出口 414。

[0072] 重复上述三,四步骤,直到检测发酵液中目的成份到达目的值。五、收集成品:收集成品,停止发酵。

[0073] 值得提出的是,在整个细胞生长和发酵的过程中,通气系统,一直通过管道向发酵罐提供细胞生长繁殖所需要的气体,并通过呼吸阀,排出废气。

[0074] 上述实施例,只是本发明的较佳实施例,并非用来限制本发明实施范围,故凡以本发明权利要求所述的构造、特征及原理所做的等效变化或修饰,均应包括在本发明权利要求范围之内。

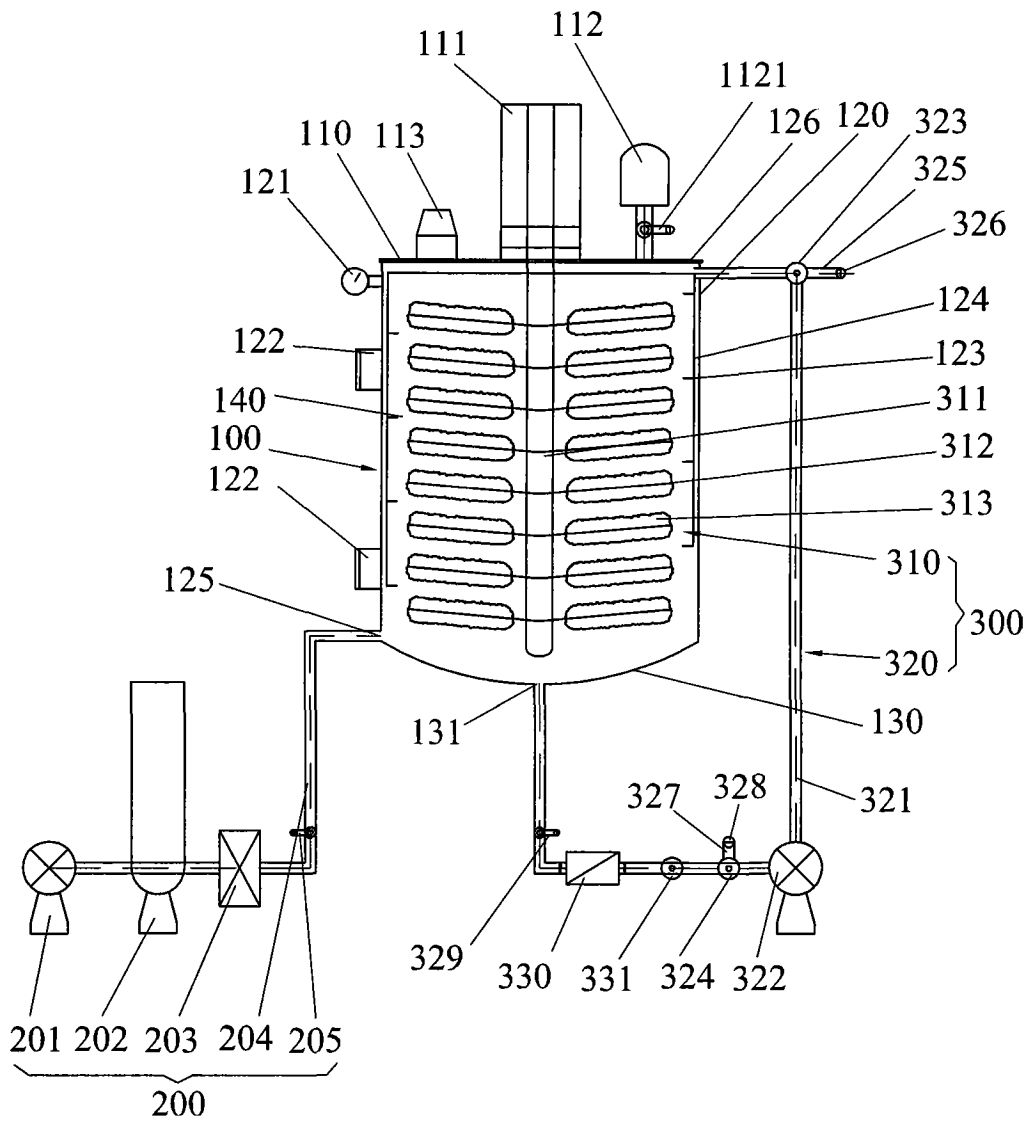


图 1

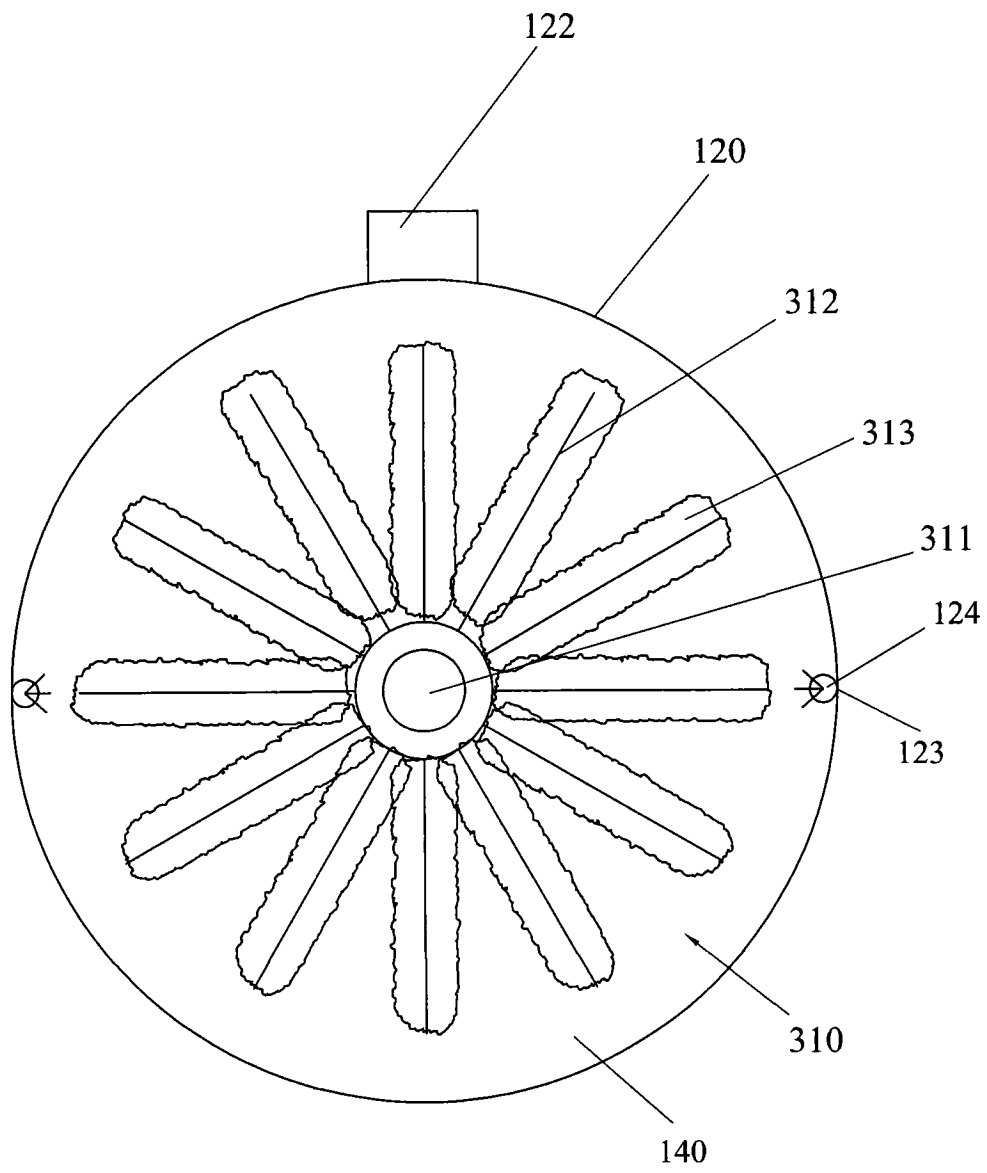


图 2

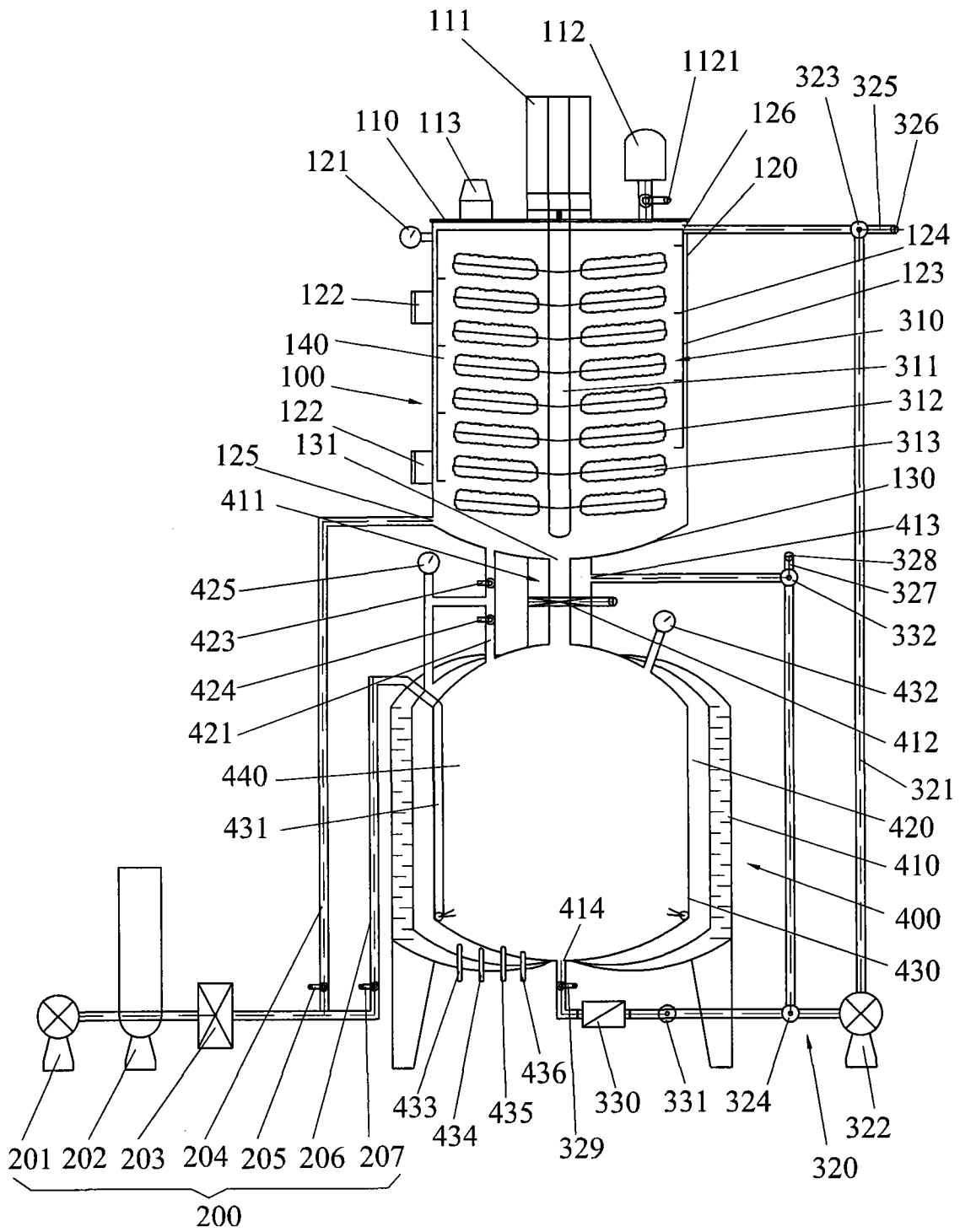


图 3

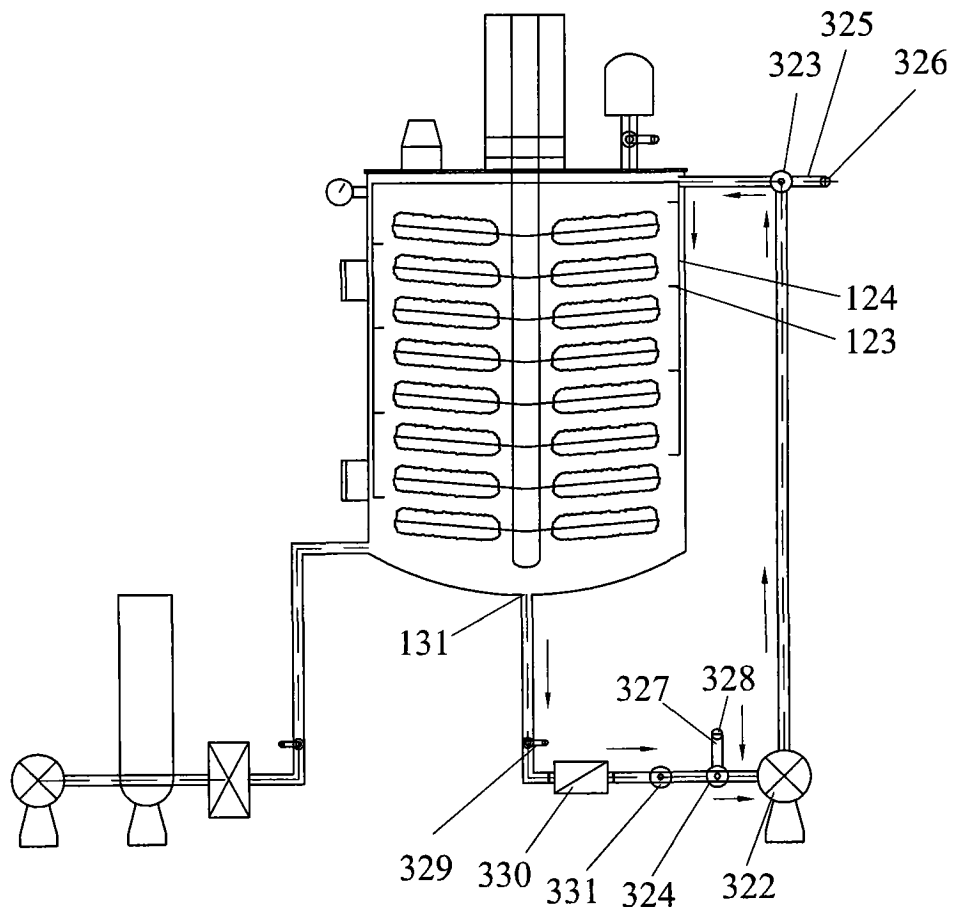


图 4

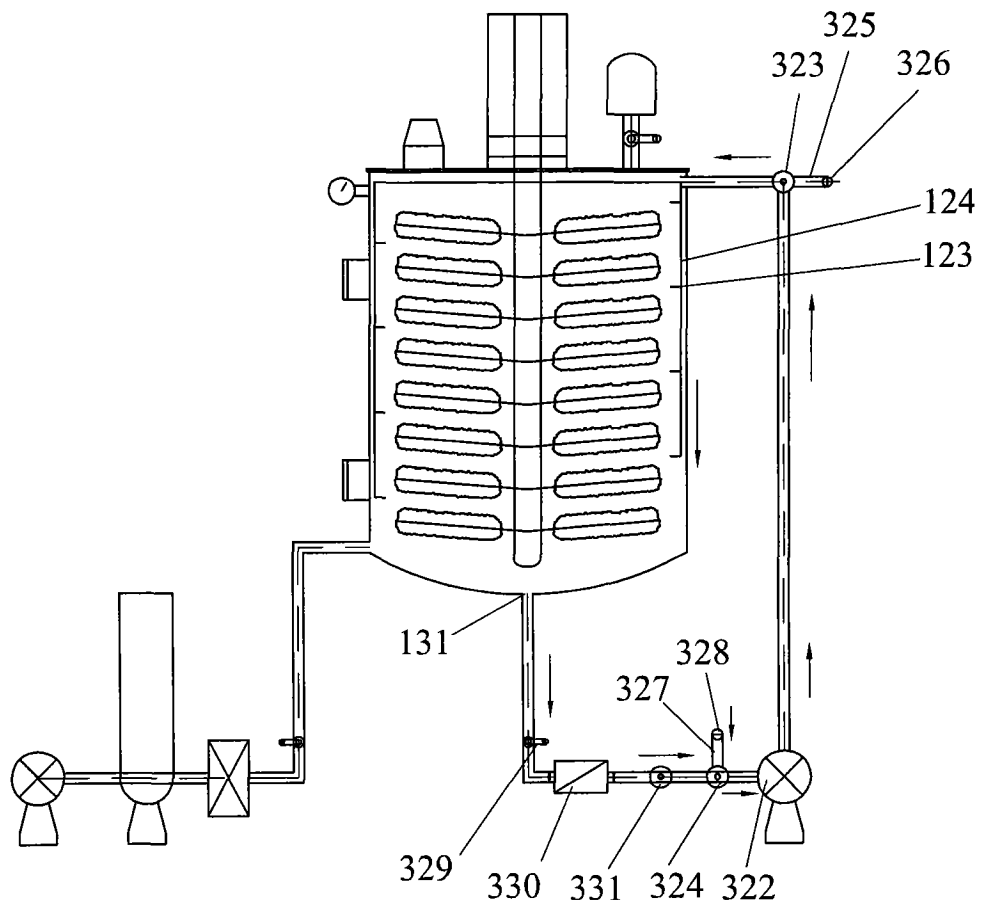


图 5

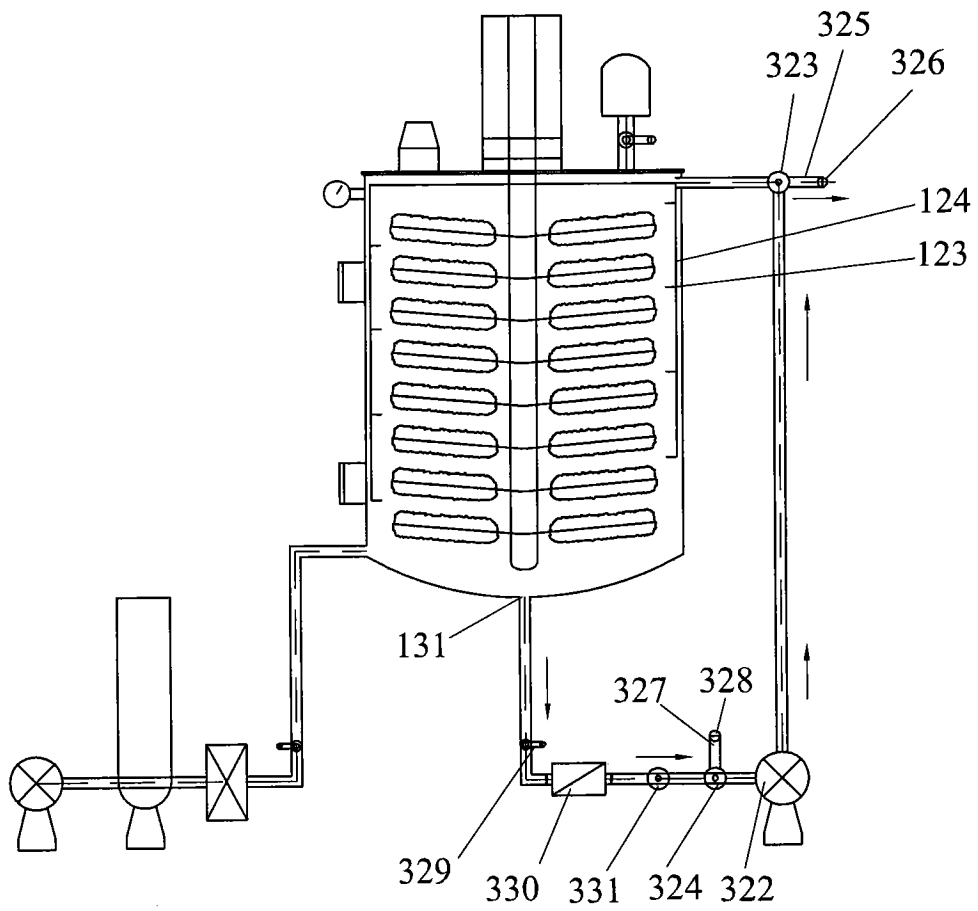


图 6

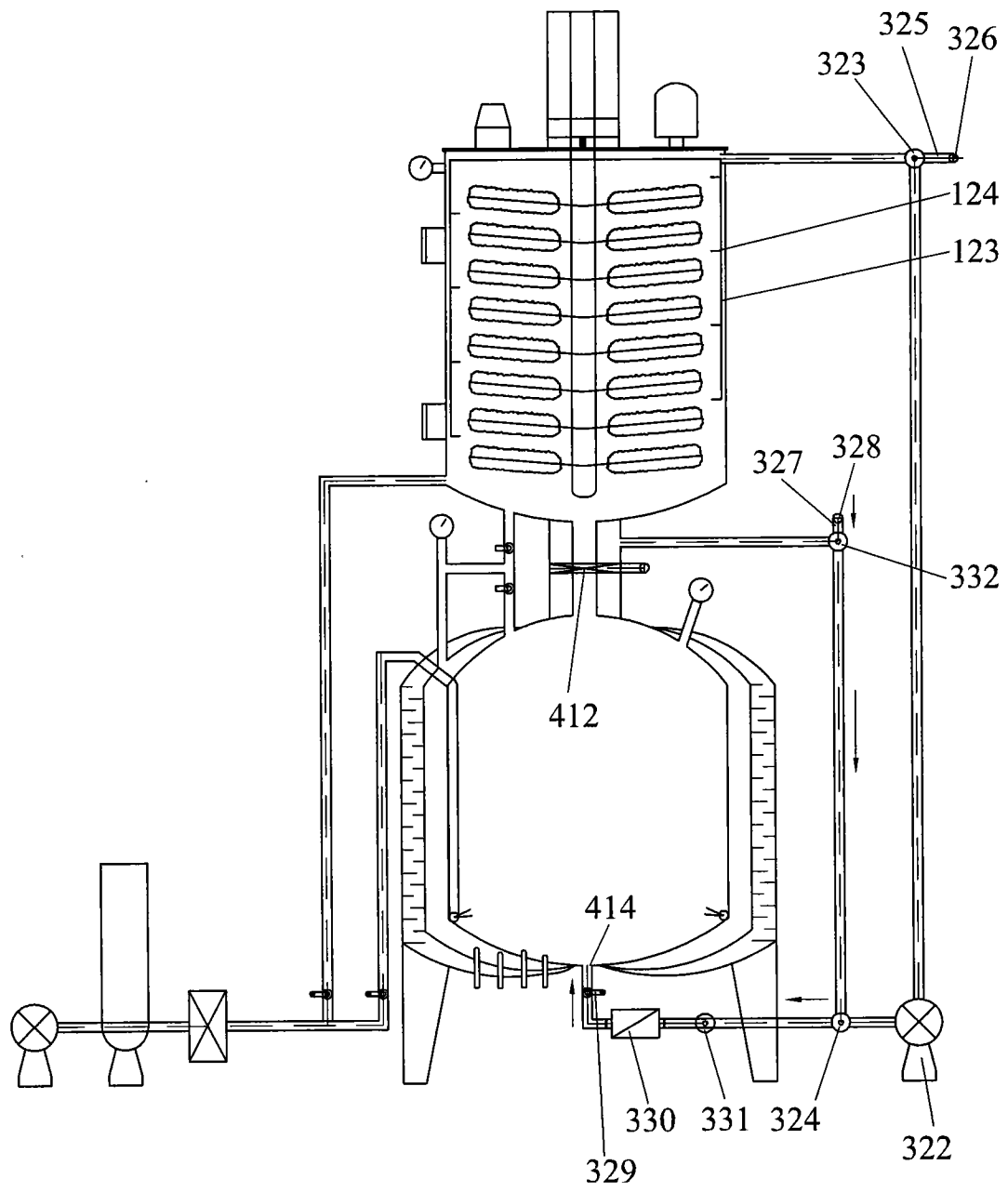


图 7

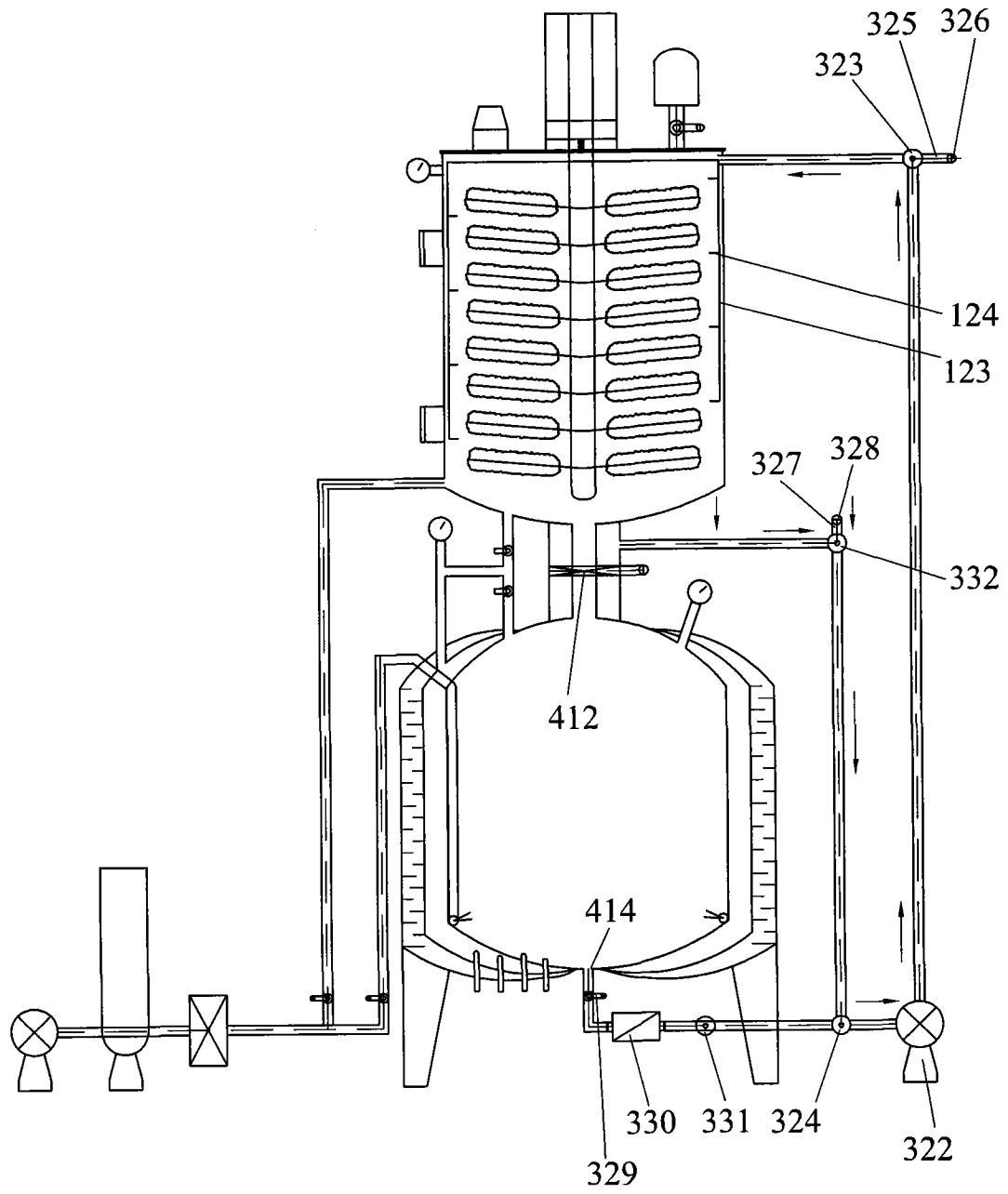


图 8

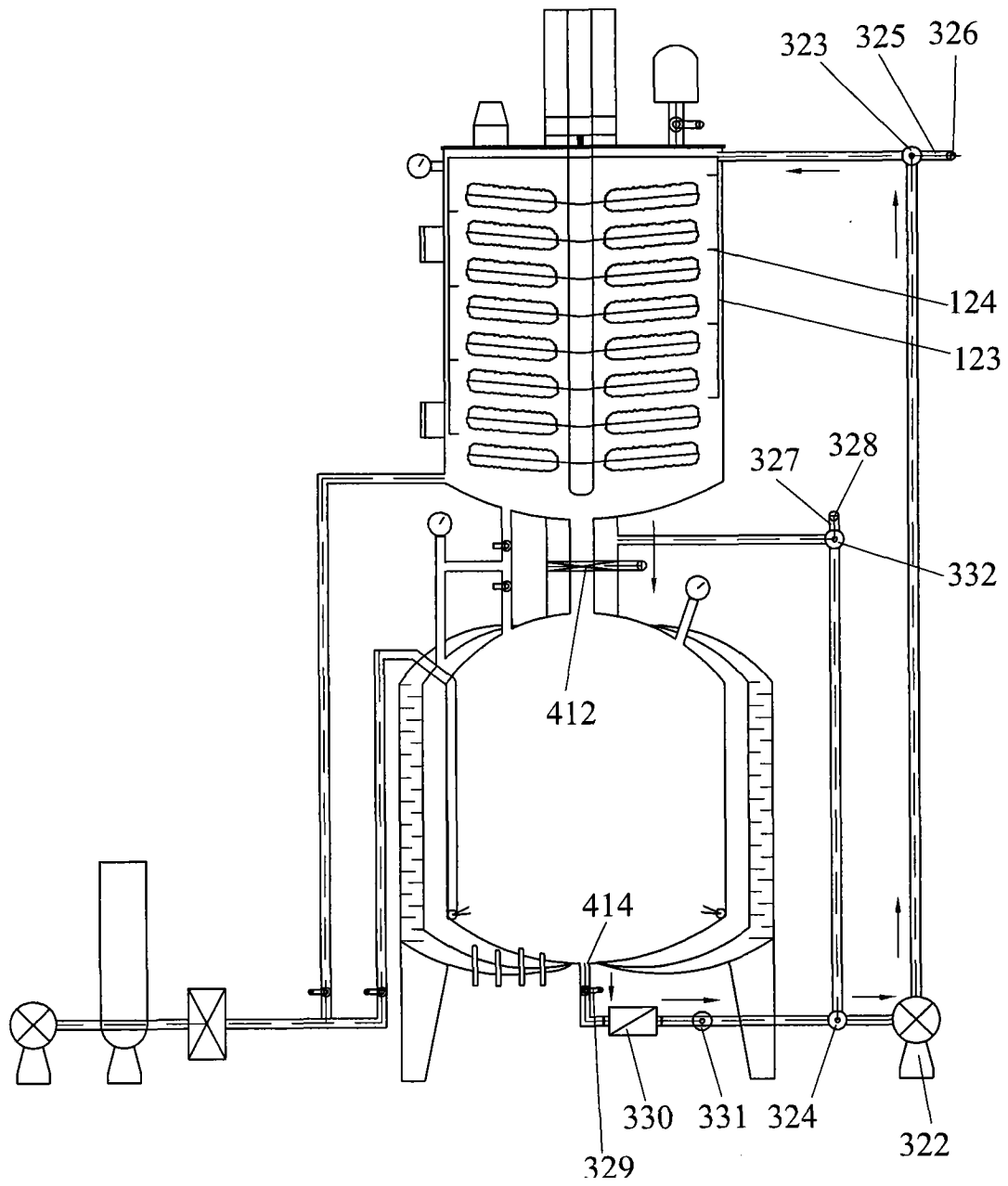


图 9

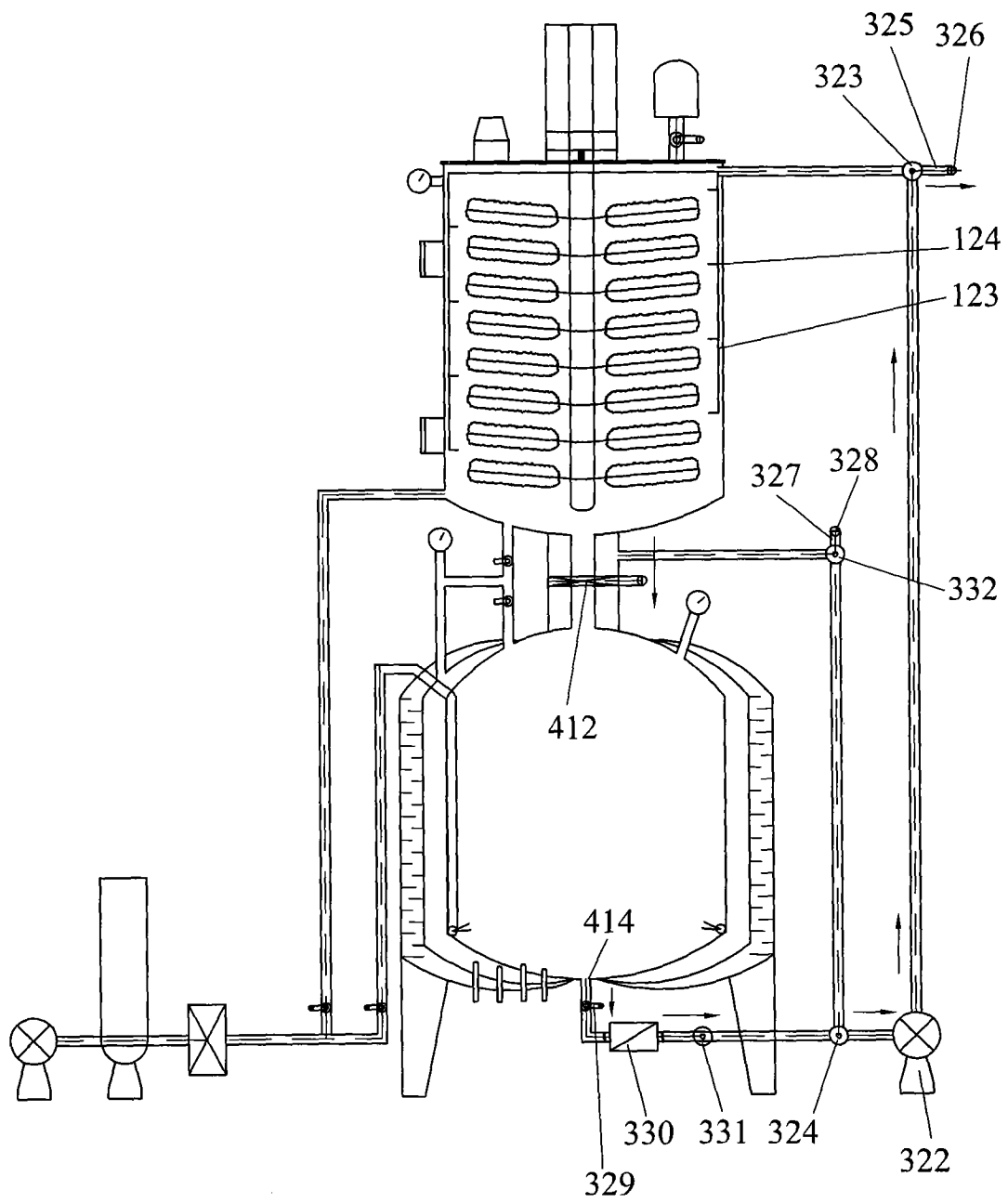


图 10