



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102149448 B

(45) 授权公告日 2014. 08. 13

(21) 申请号 200980134817. 5

(22) 申请日 2009. 09. 04

(30) 优先权数据

08163856. 1 2008. 09. 08 EP

61/095, 123 2008. 09. 08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 03. 08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2009/006438 2009. 09. 04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/025933 EN 2010. 03. 11

(73) 专利权人 嘉士伯有限公司

地址 丹麦哥本哈根

(72) 发明人 A·加德 J-U·瑞普

(74) 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司

公司 72003

代理人 张福根 吴小瑛

(51) Int. Cl.

B01D 61/44 (2006. 01)

B01D 61/52 (2006. 01)

B01D 61/42 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 20070215474 A1, 2007. 09. 20, 第 4 页左
栏第 5-41 行, 说明书第 5 页左栏第 4-13 行, 第 6
页右栏第 32-37 行, 第 7 页左栏第 36-39 行.

GB 1037725 A, 1966. 08. 03, 全文.

GB 2104550 A, 1983. 03. 09, 全文.

WO 0248044 A2, 2002. 06. 20, 说明书第 9 页
第 16-29 行, 第 12 页第 29 行至第 13 页第 7 行, 第
13 页第 15-30 行, 第 20 页第 10 行至第 21 页第 2
行, 实施例 4-7, 说明书附图 1、9-15.

审查员 曹发

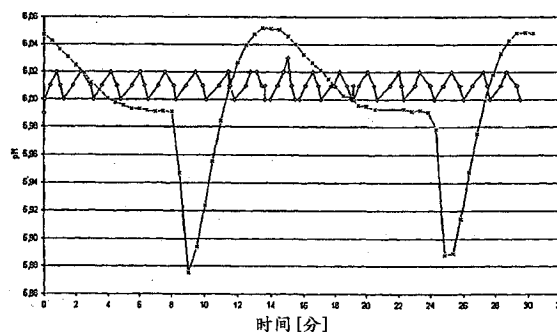
权利要求书2页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称

用于反向电增强透析 (REED) 系统中液态组
合物经改善的过程参数控制的方法和系统

(57) 摘要

本发明涉及用于在反向电增强透析 (REED)
系统中进行液态组合物的过程参数控制的方法和
系统, 其包含至少两个反向电增强透析 (REED) 膜
堆, 其中任一膜堆中的电场方向以相对任意其它
膜堆电流反转不同步的时间间隔进行反转。



-x- pH [1个单堆]; -o- pH [4个并联REED堆]

1. 在生物反应器或活发酵过程中用于液态组合物的过程参数控制的方法,其通过萃取抑制剂来改善细胞生长的生产能力和寿命和 / 或调节代谢物产生,该方法包括将所述液体组合物通过第一反向电增强透析 (REED) 膜堆和第二 REED 膜堆的至少一个步骤,各 REED 膜堆具有:

- i) 至少两张离子交换膜,其间限定用于第一液体的第一室;
- ii) 至少两个用于第二液体的其它室,各其它室相邻于至少一个第一室;
- iii) 一组终端膜;
- iv) 通过至少两个电极在各 REED 膜堆上施加电场的装置;
- v) 反转所述第一和第二 REED 膜堆中电场方向的装置;

其中所述第一 REED 膜堆中的电场方向以相对所述第二 REED 膜堆中的电场反转不同步的时间间隔进行反转,并且其中并联操作所述第一和第二 REED 膜堆。

2. 根据权利要求 1 的方法,其中所述抑制剂是有机酸离子。

3. 根据权利要求 1 的方法,其中所述过程参数选自所述液态组合物的 pH、靶标离子浓度和 / 或电导率。

4. 根据权利要求 1 的方法,其中将所述液态组合物通过至少一个其它 REED 膜堆。

5. 根据权利要求 1-3 中任一项的方法,其中所述第一和第二 REED 膜堆是阴离子交换反向电增强透析 (AX-REED) 膜堆。

6. 根据权利要求 4 的方法,其中所述第一、第二和至少一个其它 REED 膜堆是阴离子交换反向电增强透析 (AX-REED) 膜堆。

7. 根据权利要求 1-3 中任一项的方法,其中所述第一和第二 REED 膜堆是阳离子交换反向电增强透析 (CX-REED) 膜堆。

8. 根据权利要求 4 的方法,其中所述第一、第二和至少一个其它 REED 膜堆是阳离子交换反向电增强透析 (CX-REED) 膜堆。

9. 根据权利要求 1-3 中任一项的方法,其中所述第一 REED 膜堆中的电场方向以相对所述第二 REED 膜堆的反转基本上规律的分散间隔进行反转。

10. 根据权利要求 4 的方法,其中所述第一 REED 膜堆中的电场方向以相对所述第二或其它 REED 膜堆的反转基本上规律的分散间隔进行反转。

11. 根据权利要求 9 的方法,其中所述第一 REED 膜堆中的电场方向以相对所述第二 REED 膜堆反转基本上均匀长度的分散间隔进行反转。

12. 根据权利要求 4 的方法,其中所述第一 REED 膜堆中的电场方向以相对所述第二或其它 REED 膜堆反转基本上均匀长度的分散间隔进行反转。

13. 根据权利要求 1 的方法,其中对应所述液态组合物的 pH、靶标离子浓度和 / 或电导率调节所加电场的强度。

14. 根据权利要求 1 的方法,还包括根据所加电场强度调节所述第二液体的浓度和 / 或流量的步骤。

15. 根据权利要求 1 的方法,其中所述液态组合物是包含固定化或悬浮的微生物培养物的发酵混合物或者是含酶混合物。

16. 根据权利要求 15 的方法,其中所述微生物培养物包含细菌、酵母、真菌或哺乳动物细胞的生长的或静息的培养物。

17. 在生物反应器或活发酵过程中用于液态组合物的过程参数控制的系统,其通过萃取抑制剂来改善细胞生长的生产能力和寿命和 / 或调节代谢物产生,所述系统包含至少两个反向电增强透析 (REED) 膜堆,各 REED 膜堆具有:

- i) 至少两张离子交换膜,其间限定用于第一液体的第一室;
 - ii) 至少两个用于第二液体的其它室,各其它室相邻于至少一个第一室;
 - iii) 一组终端膜;和
 - iv) 通过至少两个电极在各 REED 膜堆上施加电场的装置;
 - v) 反转任一 REED 膜堆中的电场方向的装置,
- 其中并联操作所述至少两个 REED 膜堆。

18. 根据权利要求 17 的系统,其中所述抑制剂是有机酸离子。

19. 根据权利要求 17 的系统在生物反应器或活发酵过程中用于液态组合物的过程参数控制的用途,其通过萃取抑制剂来改善细胞生长的生产能力和寿命和 / 或调节代谢物产生来进行。

20. 根据权利要求 19 的用途,其中所述抑制剂是有机酸离子。

用于反向电增强透析 (REED) 系统中液态组合物经改善的过程参数控制的方法和系统

发明领域

[0001] 本发明涉及用于反向电增强透析 (REED) 系统中液态组合物经改善的过程参数控制的方法和系统,该系统包括至少两个反向电增强透析 (REED) 膜堆,其中任一膜堆中的电场方向以相对任意其它膜堆电场反转不同步的时间间隔进行反转。另外,本发明涉及用于反向电增强透析 (REED) 系统中液态组合物经改善的过程参数控制的方法和系统,其中通过结合 DC 电流调节和调节透析液组合物诱导参数控制机制。

[0002] 发明背景

[0003] 控制液态组合物的 pH、电导率和 / 或靶标离子水平是在广泛技术领域比如金属精制和自发酵液体纯化有机物质中所运用的重要工业方法。

[0004] 已引入许多过程以控制液态组合物的靶标离子水平或 pH。在所述方法中尤其提及微量过滤法和超滤法,离子交换法和电透析法。

[0005] 比如说,生物反应器在工业中广泛地用于制备宽范围的有机化学品,药物蛋白,氨基酸,引子培养物,生物燃料等,或用于生物降解目的。最通常地,生物反应器含有需要一定 pH 水平以维持最佳功能性的微生物。

[0006] 在生物反应器 pH 调节的标准手段包括将碱性或酸性中和剂直接滴定入生物反应器,从而中和微生物所产生的酸性或碱性代谢物。然而,当达到一定浓度时这些代谢物的盐则常常抑制生长。

[0007] 某些盐和代谢物比如生物学反应的抑制剂的积累限制了生物反应器在一般批量处理中的生产能力。最小化抑制的可能方案包括灌注系统,其中通过过滤方法(例如超滤或微量过滤)连续萃取含抑制剂的发酵肉汤,在此期间保留微生物并将新鲜底物溶液加入发酵器。在灌注系统中,仍然必需通过滴定中和剂来调节生物反应器 pH 而有价值底物组分也与透过物一起丢失。

[0008] 与超滤和微量过滤中一般所用的膜相比,电透析也即所谓的 Donnan 透析法中所用的离子交换膜使得可以更有选择性地萃取小带电物质。然而,当与生物反应器直接组合时常规电透析会遭受膜污染,因而仍必需中和剂滴定来进行 pH 控制。

[0009] EP 专利 1 237 823 公开用于在包含阳离子交换膜或阴离子交换膜的电增强透析池中自第一液体转移离子物质至第二液体的设备和方法。

[0010] US 专利 5,114,554 公开自阴极电涂浴除去酸的方法,其中用阳离子树脂包覆导电性基材,涂覆浴的至少一部分经过超滤,而超滤液的至少一部分在包含阴离子交换膜的直流型电透析池中经过特定的电透析处理。

发明概要

[0011] 需要用于液态组合物经改善的过程参数控制的方法和系统,该过程允许控制所述液态组合物的 pH、靶标离子浓度和 / 或电导率并且减少由电场反转("电流反转")引起的浓度波动。尤其是,pH 波动能对微生物系统产生负面效果,因此必须加以避免。另外,某

些生物学系统,例如蛋白质表达系统,对靶标离子浓度波动是敏感的。

[0012] 因此,在第一方面本发明涉及用于液态组合物的过程参数控制的方法,包括将所述液体通过第一反向电增强透析 (REED) 膜堆和第二 REED 膜堆的至少一个步骤,各堆具有:

[0013] i) 至少两张离子交换膜,其间限定用于第一液体的第一室;

[0014] ii) 至少两个用于第二液体的其它室,各其它室相邻于至少一个第一室;

[0015] iii) 一组终端膜;

[0016] iv) 通过至少两个电极在各膜堆上施加电场的装置;

[0017] v) 反转所述膜堆中电场方向的装置;

[0018] 其中所述第一膜堆中的电场方向以相对所述第二膜堆中的电场反转不同步的时间间隔进行反转。

[0019] 本发明的第二方面是用于液态组合物的过程参数控制的系统,所述系统至少包括第一反向电增强透析 (REED) 膜堆和第二 REED 膜堆,各堆具有:

[0020] i) 至少两张离子交换膜,其间限定用于第一液体的第一室;

[0021] ii) 至少两个用于第二液体的其它室,各其它室相邻于至少一个第一室;

[0022] iii) 一组终端膜;和

[0023] iv) 通过至少两个电极在各膜堆上施加电场的装置;

[0024] v) 反转任一膜堆中的电场方向的装置。

[0025] 本发明的第三方面是根据本发明的系统用于液态组合物的过程参数控制的用途。

[0026] 本发明的其它方面对本领域技术人员将由下述详述和实施例变得明显。

[0027] 定义

[0028] 在本发明的上下文中术语“靶标离子”意在涵盖不希望的离子例如发酵过程中的抑制剂,以及构成自液态组合物除去并希望产品的离子。作为靶标离子的非限制性实例可以提及乳酸根离子。乳酸是乳酸细菌 (LAB) 培养物的已知抑制剂,并且因此对于含活 LAB 培养物的生物反应器,乳酸可以是 REED 方法的靶标离子。术语“靶标离子”不涵盖氢离子。

[0029] 在本发明的上下文中术语“反向电增强透析”或“REED”涵盖 AX-REED 和 CX-REED。

[0030] 在本发明的上下文中术语“AX-REED”意指这样的 REED 设置,其中阴离子交换膜用作在料液与透析液之间的屏障并且使得便于在两种液体间交换阴离子。

[0031] 在本发明的上下文中术语“CX-REED”意指这样的 REED 设置,其中阳离子交换膜用作在料液与透析液之间的屏障并且使得便于在两种液体间交换阳离子。

[0032] 在本发明的上下文中术语“电场反转”或“电流反转”意指 REED 电极的极性变化,引起 DC 电流方向反转,这使得便于离子通过离子交换膜的迁移。

[0033] 在本发明的上下文中术语“电流反转间隔”意指任一给定 REED 堆的各次电流反转之间的时间。

[0034] 在本发明的上下文中术语“分散间隔”意指在具有不同步电流反转间隔的多个 REED 堆的 REED 系统中第一 REED 堆的电流反转与第二或其它 REED 堆的后继电流反转之间的时间。

[0035] 在本发明的上下文中术语“堆”意指 REED 系统的单元,其包含至少两张离子交换膜、一组终端膜和围绕所述膜的至少两个电极的组合的一个或多个重复套组。

[0036] 在本发明的上下文中术语“多 REED 膜堆”意指膜和间隔物的两个或多个堆,各堆置于一对电极之间。

[0037] 在本发明的上下文中术语“控制”或“调控”意指用 REED 手动或自动调节所希望的参数例如 pH、靶标离子浓度、电导率的能力。

附图说明

[0038] 本发明随附图进行公开,其中

[0039] 图 1 显示相似生物反应器系统的两条 pH 曲线,其中参照系统由单个 REED 堆控制而根据本发明的系统由 4 个并联 REED 堆控制。

[0040] 发明详述

[0041] REED 原理

[0042] 反向电增强透析 (REED) 法在类似所谓的 Donnan 透析设置的板框式 (plate-and-frame) 膜设置中运用离子交换膜。Donnan 透析设置运用由化学势差异作驱动力引起的扩散,而在 REED 法中由跨膜 DC 电流设置来推进和调控离子交换。REED 法期望用于将会导致过大而无法穿透膜的倾向于聚集在离子交换膜表面 (该效果称为膜污染) 的组分 (例如蛋白) 的工作液。通过运用 REED 法的对称设置,能够间歇反转电流方向而不显著干扰分离过程。

[0043] 一般地,工作液 (料液) 流经 REED 系统,其中带负电的离子 (阴离子) 与其它阴离子交换,从而称为阴离子交换 REED 设置 (AX-REED),或者在阳离子交换 REED 设置 (CX-REED) 中带正电的离子 (阳离子) 与其它阳离子交换。透析液携带与料液离子交换的离子。在板框式设置中,堆叠数张分别被流间隔物分开的膜以使得便于交替设置料液和透析液。

[0044] 在分离期间,两张膜围绕各进料间隔物室,这使得便于将离子从料液运出或自透析液运入料液。

[0045] 所述至少两个电极的极性间歇地变化。

[0046] 电场方向 / 电流的各次反转引起受影响的离子极化特征在膜表面和在膜内的短期重建,而围绕各进料室的两张膜相互交换功能。这导致分离过程的短期反转,而之前被除去的离子被推回料液直至重建膜特征。有利的是,在膜污染积累所允许的情况下保持任一 REED 堆中电流反转间的间隔尽量长,原因是各次反转引入短暂分离中止并且引入轻度的过程不稳定性。

[0047] 在本发明的实施方式,待控制的过程参数选自所述液态组合物的 pH、靶标离子浓度和 / 或电导率。对于 REED 系统用于离子 (例如无机盐、氨基酸、有机酸、铵离子) 脱盐或盐度调节的过程物流,则电导率一般是主要的控制过程参数。另外,对于调节靶标离子浓度来说,某些物质或系统可以是困难或无法在线测量的,因此电导率测量值能够用作过程控制参数。

[0048] 在本发明的实施方式中,将所述液态组合物通过至少一个其它 REED 膜堆。

[0049] 电膜 (Electro-membrane) 过程例如电透析和 REED 运用板框式膜设置。该板框式

膜设置允许膜面积简易且密实的堆叠,其中膜片相互重叠地堆叠(一般被膜间隔物分开)直至实现充足的膜分离面积。出于可行性处理、操作和维护意图,板框式系统一般在数个分离的、尺寸实用的膜堆中操作,各膜堆具有自己的流连接和电极套组但也具有相同的分离功能。这些堆作为相同分离系统的一部分并联或串联或以其某种组合一起操作。对于密实的系统,有利的是使得分离的板框式堆数低,也即各堆具有技术上可行的尽可能大的膜面积。但是对于 REED 系统的经优化过程控制,其中各分离的堆引入总过程参数控制中的波动,有利的则是当采用多于一组电极时用多个 REED 堆或多个 REED 堆部分进行。因此,取决于有关过程堆数可以自 2 变至数百,但是一般为 2-50,更一般为 4-20 个堆。

[0050] REED 法可以用于自生物反应器/活发酵过程萃取抑制剂如有机酸离子以改善细胞生长(连续发酵)的生产能力和寿命和/或调节代谢物产生(例如重组蛋白质)。REED 法可以例如用于生物学、生物转化或催化系统中的 pH 控制,其中连续产生小酸性或碱性组分(例如乳酸盐,乙酸盐,氨水,硝酸盐)。通过将所产生的有机酸离子与自碱性透析液的氢氧根离子交换,然后该碱性透析液中和伴随的氢离子,总的结果是恒定的 pH 和显著降低的有机酸蓄积水平。对于成碱系统情况相似,其中碱性离子与自酸性透析液的氢离子交换,酸性透析液又中和料液中的氢氧根离子。在所产生的酸或碱充当生长抑制剂的生物学系统中,REED 系统的 pH 控制较直接滴定入生物学系统的标准 pH 控制更为优选,后者仅维持 pH 水平但本身无法抑制经中和的酸性或碱性代谢物的积累。

[0051] 在本发明的实施方式中,并联操作所述至少第一和第二 REED 堆。这种设置使得例如在生物反应器中对微生物的影响最小化,原因是与串联操作相比在生物反应器外的停留时间以及自设定点的 pH 偏离都有所减少。

[0052] 在本发明的又一实施方式中,串联或级联操作所述至少第一和第二 REED 堆。这种设置使得每次通过可以有更高的离子除去率并且更适合连续下游操作。

[0053] 随各次电流反转之后的上述短期效果通过引入短期负面效果直至膜的离子特征重建来影响 REED 系统的 pH 控制。在 AX-REED 的情况下,通过各进料室中的一张阴离子交换膜萃取酸性离子,而氢氧根离子通过对侧阴离子交换膜进入。当电流方向反转时,在首先提及的膜内萃取的酸性离子被推回料液,随后氢氧根离子开始进入料液。从而,在此短时间段内直至氢氧根特征经之前用来萃取酸性离子的膜重建,未观察到 pH 控制。在各次电流反转之后直至 pH 控制再生的时间相长度取决于各种过程条件和膜特性;一般地,在过程再次以最佳过程参数控制操作之前需要 10-90 秒。该被记录为过程参数例如 pH 的突然变化,然后必须将其调节返回所希望的设定点。为了分散多于一个膜堆的电流反转的不稳定性效果并降低其总影响,不同步在各分离的堆上进行电流反转。尽管各堆的电流反转间隔一般长度相似,将反转时机分散以获得最佳的过程稳定性效果。

[0054] 在本发明的实施方式中,任意第一膜堆中的电场方向以相对任意第二或其它膜堆反转基本上规律的分散间隔进行反转。

[0055] 一般按照膜污染积累来选择堆电流反转的间隔长度。一般地,在任一 REED 堆中的所述间隔可以是 5-6000 秒,优选 8-3000 秒,更优选 10-2000 秒和甚至更优选 100-1500 秒。在具有单 REED 堆的现有技术系统中,通过 REED 系统控制的连接的生物反应器将经受每次反转 pH 波动(也即在各电流反转间隔结束时)的充分影响。然而,对于在所述电流反转之间具有基本上规律的分散间隔的多个堆,所经受的波动将减小。

[0056] 在本发明的又一实施方式中,任意第一膜堆内的电场方向相对任意第二或其它膜堆反转以基本上均匀长度的分散间隔进行反转以便最大化相同过程中任意第一 REED 堆电流反转与任意第二或其它 REED 堆电流反转之间的时间。在电流反转之间分散间隔长度相同的情况下,也即其中这些反转均匀地分散,则所连接的生物反应器将经受减小的影响,但是影响频率更高。因此,具有例如电流反转间隔为 12 分钟的四个并联 REED 堆的系统,所连接的过程参数-控制的生物反应器会每 3 分钟经受过程参数波动,但是与以相等电流反转间隔长度(12 分钟)操作(但具有单 REED 堆(或具有同步电流反转间隔的四个堆))的系统相比,偏离仅来自 REED 系统的 1/4 并且其自控制设定点的偏差为 1/4 或更小。

[0057] 在本发明的实施方式中,对应所述液态组合物的 pH、靶标离子浓度或电导率来调节所施加电场的强度。通过增加电场强度,REED 系统中的离子交换增加,反之亦然。需调节的过程参数的在线、半在线(例如延时)或次级(例如用在线电导率或浊度测量以估计靶标离子浓度)测量值被输入控制调节机构例如 PID- 控制软件,其又调节电源向 REED 电极的输出。

[0058] 一般(但是并不总是)操作 REED 系统来控制与调节与其相连接的过程的一个特定过程参数。通过控制在 REED 系统内发生的离子交换来进行控制调节。以该方式控制的过程参数包括但不限于;pH、电导率和靶标离子浓度。将分离的 REED 系统组合至相同过程(例如 AX-REED 和 CX-REED)允许控制多个过程参数,其中通过根据本发明的方法可以控制各个所述 REED 系统。

[0059] 在根据本发明方法的实施方式中,所述方法还包括用所施加的电场强度调节所述第二液体的浓度和/或流量的步骤。

[0060] 电流反转并不是能够在过程控制中引入偏差的唯一效果。为了过程参数的最优控制,有必要控制透析液浓度和流量以及温度和操作模式。REED 中的离子交换速率(其控制过程参数)取决于电流和被动扩散的组合。扩散速率取决于待自透析液转移入反应器中的离子的浓度。如果透析液具有高浓度的 pH 调节离子,例如当通过 AX-REED 操作则为氢氧根,无论电流如何都会存在氢氧根进入反应器回路的实质性扩散。因此,关键是能够控制透析液浓度使得 REED 系统中的扩散速率本身绝不超过过程参数控制所需要的离子交换。这通过将透析液的浓度和/或流速与向 REED 堆的电流输出关联使得电流增加将导致透析液浓度增加来实现。能够例如通过在透析液流进入 REED 系统之前调节水和浓缩透析液的加入进行透析液浓度的控制。能够例如通过调节透析液流动泵或用流量调节阀进行透析液流量的控制。

[0061] 取决于生物反应器中的生产速率,可能以单通过模式、批量模式或其组合操作 REED 系统的透析液流。如果需要低容量,例如在发酵过程开始时细胞密度低,则将透析液在罐中循环是有利的。随着生物反应器的生产能力增加,则离开 REED 堆的透析液的弃去百分比增加。当过程满负荷运行时,在单次通过堆之后弃去全部透析液并将新鲜透析液泵入堆中。以所述方式操作透析液流的优势包括经改善的透析液利用有关 xx 水和浓缩的透析液和改善的过程参数控制,特别是 for 生物反应器系统, which 发生显著变化 in 分离需要在 xx 期间 a 典型的过程。

[0062] 如果使用多个堆,则可能以并联或串联模式设置透析液流,堆间设或不设增压泵,工作液也以相似方式准备。

[0063] 在本发明的实施方式中所述液态组合物是包含固定化或悬浮微生物培养物的发酵混合物或者是含酶混合物。

[0064] 在本发明的实施方式中所述微生物培养物包含细菌、酵母、真菌或哺乳动物细胞的生长的或静息的培养物。

[0065] 本发明的又一实施方式是用于液态组合物的过程参数控制的系统,所述系统至少包含第一反向电增强透析 (REED) 膜堆和第二 REED 膜堆,各堆具有:

[0066] i) 至少两张离子交换膜,其间限定用于第一液体的第一室;

[0067] ii) 至少两个用于第二液体的其它室,各其它室相邻于至少一个第一室;

[0068] iii) 一组终端膜;和

[0069] iv) 通过至少两个电极在各膜堆上施加电场的装置;

[0070] v) 反转任一膜堆中的电场方向的装置。

[0071] 在所述系统的实施方式中,用于所加电场方向反转的所述装置包含经调整以反转所述电场极性的调压器。电场方向反转的装置尤其包含一种或多种继电器功能或一个或多个稳压电源。

[0072] 本发明的又一实施方式是上述系统用于液态组合物的过程参数控制的用途。

[0073] 对于通过受有机酸抑制的细胞株发酵的生物反应器,阴离子交换 REED (AX-REED) 用氢氧根离子替换所产生的有机酸,并从而抵消酸形成导致的 pH 降低。通过调节 AX-REED,氢氧根交换能够保持生物反应器 pH 而无需加入中和剂。

[0074] 类似地,对于通过产碱细胞株发酵的生物反应器,阳离子交换 REED (CX-REED) 有助于将所产生的碱与氢离子交换,这抵消由于形成碱而导致的 pH 增加。与 AX-REED 类似,通过 CX-REED 调节,氢交换能够保持生物反应器 pH 而不需加入中和剂。

[0075] 在本发明的实施方式中,使用多个 AX-REED 堆和 CX-REED 堆的组合,其中进行根据本发明的方法,其中在任意第一和第二 AX-REED 或 CX-REED 堆中进行不同步的电场方向反转。AX-REED 和 CX-REED 组合的用途更详细地公开于申请人在相同日期的共同未决的专利申请,题为 "Process for controlling the pH and level of target ions of a liquid composition",通过援引将该书专利申请并入本文。所述设置使得可以进行 pH 和靶标离子水平的最优控制。

[0076] 下述非限制性具体实施例中进一步详细说明本发明。

实施例

[0077] 实施例 1.

[0078] 用于经改善的 pH 稳定性的具有不同步电流反转间隔的多个堆

[0079] 在通过管连接至 AX-REED 系统的生物反应器中进行乳酸菌 (LAB) 发酵。将发酵肉汤在生物反应器与 AX-REED 系统之间连续循环。通过将乳酸根离子 (在生物反应器中产生自乳酸) 与氢氧根离子交换把 AX-REED 用于控制生物反应器的 pH 过程参数,这将 pH 保持为接近最佳生长条件;pH 6.0。反过来通过 PID 控制单元调节离子交换,该控制单元调节 REED 电极间的 DC 电流输出以匹配增长乳酸产生速度,电流输出在试验期间增加而 LAB 培养物数目同时增长。

[0080] 在第一试验中,将含 7 升活肉汤 (living broth) 的进料批 LAB 发酵物连接至

AX-REED 系统中的单膜堆 (EUR6, 修改为 REED, Eurodia SA, 法国)。该堆包括 7 个池对; 各池对构成由阴离子交换膜 (NeoseptaAXE-01, Tokuyama 公司, 日本) 分开的用于发酵肉汤的室 (薄层流间隔物, Eurodia) 和用于碱性透析液的室 (薄层流间隔物, Eurodia)。各池对具有的活性膜面积为 560cm^2 , 整个堆总共 0.392m^2 活性膜面积 (560cm^2 每升肉汤)。

[0081] 将 0.5M NaOH 溶液用于透析液。

[0082] 电流反转间隔设为 16 分钟, 也即每到第 16 分钟变化各电极极性。

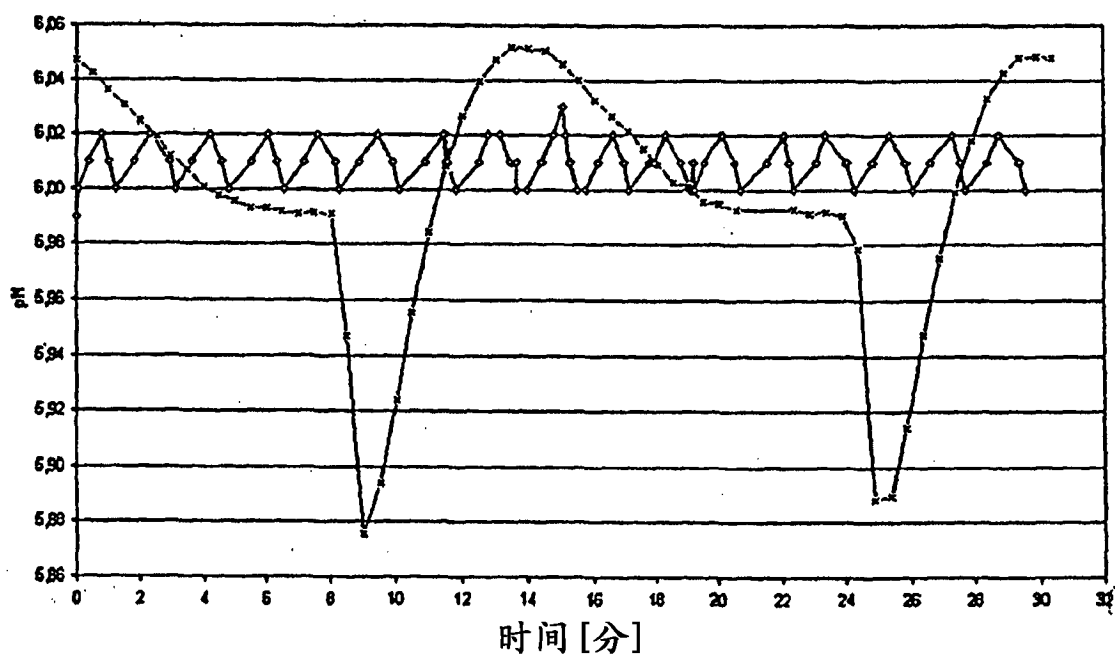
[0083] 在 LAB 培养物的初始生长时间段之后, 激活 REED 系统并接管生物反应器 pH 的控制, 通过在搅拌中的生物反应器内的 pH 探针测量 pH。每当发生电流反转, 随后的短时间段内 REED 堆重建离子交换过程, 并且在该时间段中, 生物反应器中的 pH 降低直至 REED 系统再次完成控制过程参数并将生物反应器 pH 调节返回其最佳值。在该试验中 30 分钟间隔的生物反应器 pH 变化示于图 1 (单堆)。

[0084] 在第二试验中, 将含 200 升活肉汤的进料批 LAB 发酵液连接至 AX-REED 系统中的四个并联膜堆。使用与先前试验相同类型的堆 (EUR6, 修改为 REED, Eurodia SA, 法国) 并且具有相同设置, 但是各堆包括 50 个池对。AX-REED 系统包括总共 11.2m^2 的活性膜面积 (560cm^2 每升肉汤)。

[0085] 用相同的一般实验条件进行试验, 但是将各堆的电流反转间隔设为 400 秒。以相等长度的规律的分散间隔 100 秒进一步不同步地分散电流反转, 以便减少对控制过程参数亦即生物反应器 pH 的影响。

[0086] 因为两个试验都在相似条件下进行, 所述条件涉及相对膜面积每酵素肉汤体积、乳酸产生、分离能力等, 所以在图 1 中比较过程参数也即生物反应器 pH 的变化。

[0087] 图 1 展示 REED 过程参数控制的典型波动, 其与电流反转关联发生。与具有分散的不同步电流反转间隔的相似多堆操作设置相比, 单堆试验的波动显著更远地偏离设定点。对于单堆, 不存在帮助稳定 pH 波动直至通过电流反转过渡阶段的其它效果而是重新评价过程参数控制以便使 pH 返回设定点。对于多堆, 操作中的堆立即响应一个进入电流反转阶段的堆的影响并且增强其效果而单堆进行恢复。尽管多堆提供显著较高频率的过程参数波动, 但其偏差显著较低, 这是优选效果, 特别是当操作微生物过程液体或连续工作液时。



-x- pH[1个单堆]; -o- pH[4个并联REED堆]

图 1