



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103667056 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 26

(21) 申请号 201310727708. 2

(22) 申请日 2013. 12. 26

(71) 申请人 南京比瑞生物科技有限公司

地址 211100 江苏省南京市江宁区城北路
68 号

(72) 发明人 朱学仁

(74) 专利代理机构 南京汇盛专利商标事务所

32238

代理人 张立荣

(51) Int. Cl.

C12M 3/00 (2006. 01)

C12M 1/00 (2006. 01)

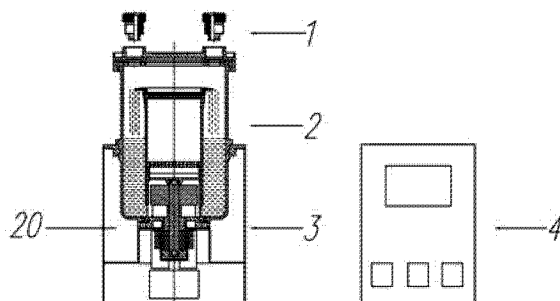
权利要求书1页 说明书4页 附图3页

(54) 发明名称

烛式生物反应器

(57) 摘要

本发明提供一种烛式生物反应器,该反应器结构合理,设计巧妙,可用于动物细胞培养和微生物培养。该烛式生物反应器包括电极、烛式充填反应罐、机座和控制器;烛式充填反应罐包括上盖、烛型充填床、叶轮组合件、外壳和下轴承座,烛式充填反应罐顶部设有上盖,该上盖设有多个接口并安装有所述电极;所述烛型充填床由上至下依次设置有雨淋分布板、上分液板、载体腔、下分液板,载体置于载体腔中;叶轮组合件包括桨叶、转轴和内磁环;机座包括恒温水浴槽和电机,电机装在恒温水浴槽底部,电机轴上装有外磁环座,外磁环座套装在所述下轴承座上,外磁环座内嵌有外磁环,外磁环与内磁环的位置相对应,形成内、外磁环耦合并彼此被下轴承座隔离的结构。



1. 一种烛式生物反应器,其特征在于:该烛式生物反应器包括电极、烛式充填反应罐、机座和控制器;

烛式充填反应罐包括上盖、烛型充填床、叶轮组合件、外壳和下轴承座,烛式充填反应罐顶部设有上盖,该上盖设有多个接口并安装有所述电极;

所述烛型充填床由上至下依次设置有雨淋分布板、上分液板、载体腔、下分液板,载体置于载体腔中;

所述外壳顶部安装上盖,外壳中设有导流环,导流环底部与外壳连接,导流环的轴向和径向均设有便于培养基通过的导流孔,烛型充填床安装在导流环上部,导流环顶部设有上轴承座,外壳底部连接下轴承座,下轴承置于下轴承座内;

所述叶轮组合件包括桨叶、转轴和内磁环;叶轮组合件设于上、下轴承座之间,所述桨叶位于转轴上端,转轴下端套装有内磁环,该内磁环置于下轴承座中;

所述机座包括恒温水浴槽和电机,电机装在恒温水浴槽底部,电机轴上装有外磁环座,外磁环座套装在所述下轴承座上,外磁环座内嵌有外磁环,外磁环与内磁环的位置相对应,形成内、外磁环耦合并彼此被下轴承座隔离的结构。

2. 根据权利要求1所述的烛式生物反应器,其特征是:烛式生物反应器为圆柱形,其烛型充填床是实心的圆柱体。

3. 根据权利要求1所述的烛式生物反应器,其特征是:所述烛式生物反应器上盖接口包括四个传感器接口和八个端口。

4. 根据权利要求1、2或3所述的烛式生物反应器,其特征是:所述雨淋分布板设于烛型充填床的顶部,并位于烛型充填床的外圈。

5. 根据权利要求4所述的烛式生物反应器,其特征是:所述叶轮的叶片采用轴流或离心式桨叶。

6. 根据权利要求1所述的烛式生物反应器,其特征是:导流环与外壳采用超声波熔接方式连接。

烛式生物反应器

[0001] 技术领域：

本发明涉及一种搅拌槽式生物反应器，具体讲为一种烛式生物反应器，用于动物细胞制备生物制品，属生物制品制备设备技术领域。

[0002] 背景技术：

目前，生物反应器的形式比较多，根据动物细胞培养的特点，适于进行动物细胞大规模培养的生物反应器主要有搅拌槽式反应器、中空纤维反应器、气升式反应器和流化床反应器等。

[0003] 搅拌槽式生物反应器在细胞培养中是应用最多的一种，它既适用于动物细胞的悬浮培养，也适用于动物细胞的微载体培养及动物细胞固定床的培养。动物细胞固定床的培养具有高细胞密度，培养基更换简单，分离容易，细胞培养是静止的，细胞具有三维的生长空间等众多特点。目前，以美国 NBS 篮式搅拌桨，片状载体固定床为主流。

[0004] 发明内容：

本发明提供一种烛式生物反应器，该反应器结构合理，设计巧妙，可用于动物细胞培养和微生物培养。

[0005] 本发明的目的是通过以下措施实现的：

一种烛式生物反应器，包括电极、烛式充填反应罐、机座和控制器；

烛式充填反应罐包括上盖、烛型充填床、叶轮组合件、外壳和下轴承座，烛式充填反应罐顶部设有上盖，该上盖设有多个接口并安装有所述电极；

所述烛型充填床由上至下依次设置有雨淋分布板、上分液板、载体腔、下分液板，载体置于载体腔中；

所述外壳顶部安装上盖，外壳中设有导流环，导流环底部与外壳连接，导流环的轴向和径向均设有便于培养基通过的导流孔，烛型充填床安装在导流环上部(用螺纹连接)，导流环顶部设有上轴承座，外壳底部连接下轴承座，下轴承置于下轴承座内；

所述叶轮组合件包括桨叶、转轴和内磁环；叶轮组合件设于上、下轴承座之间，所述桨叶位于转轴上端，转轴下端套装有内磁环，该内磁环置于下轴承座中；

所述机座包括恒温水浴槽和电机，电机装在恒温水浴槽底部，电机轴上装有外磁环座，外磁环座套装在所述下轴承座上，外磁环座内嵌有外磁环，外磁环与内磁环的位置相对应，形成内、外磁环耦合并彼此被下轴承座隔离结构。

[0006] 所述烛式生物反应器上盖接口包括四个传感器接口和八个端口。

[0007] 所述控制器可以安装有四气体供气系统、蠕动泵、彩色触摸屏和控制软件。

[0008] 所述烛式生物反应器为圆柱形，其烛型充填床是实心的圆柱体。

[0009] 本发明的进一步设计在于：

所述雨淋分布板设于烛型充填床的顶部，并位于烛型充填床的外圈。培养基从烛型充填床上部溢出通过雨淋分布板形成雨淋状流体与罐内气体进行平衡式交换，交换面积大，可以有效地增加培养基中的 DO，排出浊气，无需深层进气。

[0010] 所述叶轮的桨叶为 2-8 片，采用轴流或离心式桨叶。

[0011] 本发明相比现有技术具有如下优点：

1. 本发明烛式生物反应器的烛型充填床是实心的圆柱体，不同于美国 NBS 的固定床采用的是环型固定床结构形式。

[0012] 2. 本发明烛式生物反应器培养基流动方向是由底部向上流动，在向上的流动中经分液板的作用可以形成很稳定的层流，整个烛型充填床流速分布均匀，同时使载体有一个向上的推力，载体不受压，载体之间不易粘结成团，有利于细胞均匀的生长，同时容易将细胞代谢物带出，改善并使细胞有一个好的生长环境，从而提高细胞培养质量，避免了其他充填床由于培养基向下流动给予载体向下的压力，随着培养时间的延长，载体易结块、结团，造成细胞代谢物集结，导致细胞生长不均匀，影响培养质量。

[0013] 3. 本发明烛式生物反应器培养基流动方向是由下向上流过烛型充填床，烛型充填床上部设有雨淋分布板，培养基从烛型充填床上部溢出通过雨淋分布板形成雨淋状流体与罐内气体进行平衡式交换，交换面积大，可以有效地增加培养基中的 DO，排出浊气，无需深层进气。而美国 NBS 固定床培养基是从上部流向充填床下部，需要深层进气。

[0014] 4. 本发明烛型充填床上装置有上下两个分液器，使培养基在充填床中形成稳定的层流，提供了极其均匀的培养基分布和极低的剪切力。

[0015] 5. 本发明采用内置磁力耦合式搅拌桨，搅拌桨与外部隔绝，不会因搅拌器而造成污染。而美国的 NBS 固定床采用的是机械密封搅拌桨，易泄漏。

[0016] 6. 本发明烛型充填床，床层高度从 20~600mm 可调整，可以形成不同的固定床体积。

[0017] 7. 本发明烛型充填床可充填适合于细胞培养的由各种材料组成的片状载体、球型载体、微载体等适应性强。

[0018] 8. 本发明烛式充填反应罐可设计成一次性或多次性使用的，形式多种。

[0019] 9. 本发明烛式生物反应器外径从 100~1000mm 可形成多种规格，Φ100 烛式生物反应器用于实验室，Φ200-1000 烛式生物反应器用于中试及大规模生产。

[0020] 10. 本发明烛式生物反应器罐体放在恒温水浴槽中，温度控制精准。

[0021] 11. 本发明恒温水浴槽与搅拌电机融为一体，体积小，安装使用方便。

[0022] 附图说明：

图 1 为本发明烛式生物反应器的结构示意图。

[0023] 图 2 为烛式充填反应罐的结构示意图。

[0024] 图 3 为上盖的结构示意图。

[0025] 图 4 为烛式充填反应罐的分解图。

[0026] 图 5 为烛型充填床的结构示意图。

[0027] 图 6 为叶轮组合件的分解图。

[0028] 图 7 为机座的结构示意图。

[0029] 图中：1- 电极；2- 烛式充填反应罐；3- 机座；4- 控制器；5- 上盖；6- 烛型充填床；7- 叶轮组合件；8- 外壳；9- 下轴承座；901- 下轴承；10- 导流环；1001- 导流孔；11- 上轴承座；12- 雨淋分布板；13- 上分液板；14- 载体腔；15- 下分液板；16- 转轴；17- 桨叶；18- 内磁环；19- 外磁环；20- 恒温水浴槽；21- 电机；22- 外磁环座；23- 气液交换腔。

[0030] 具体实施方式：

下面结合附图对本发明作进一步的描述：

如图 1 所示，本发明烛式生物反应器包括电极 1、烛式充填反应罐 2、机座 3 和控制器 4，烛式充填反应罐 2 设置在机座上的恒温水浴槽 20 内。控制器 4 可以安装控制软件，四气体供气系统、蠕动泵、和彩色触摸屏，进而实现自动控制。

[0031] 如图 2 所示；烛式充填反应罐 2 包括上盖 5、烛型充填床 6、叶轮组合件 7、外壳 8 和下轴承座 9，外壳 8 与烛型充填床 6 之间设有气液交换腔 23，烛式充填反应罐 2 可以采用一次性的硬质塑料制成；或多次使用的不锈钢材料制成。

[0032] 如图 3 所示，该烛式充填反应罐的上盖 5 设有多个接口 F1、F2、F3、F4，可分别安装 pH、DO、温度、糖电极；还设有八个端口，可分别用于 A 培养基添加，B 排气，C 除泡，D 加酸碱，E 接种，F 取样，G 沉降分离，H 进气。

[0033] 如图 4 所示，外壳 8 顶部安装上盖 5，外壳 8 底部安装下轴承座 9，形成一个密封容器，外壳 8 中间设有导流环 10，导流环 10 与外壳 8 超声波熔接，导流环 10 的轴向和径向均设有便于培养基通过的导流孔 1001，烛型充填床 6 与导流环 10 用螺纹连接，导流环 10 顶部还设有上轴承座 11，外壳 8 底部连接下轴承座 9，下轴承 901 置于下轴承座 9 内。

[0034] 如图 5 所示，烛型充填床 6 由上至下依次设置有雨淋分布板 12、上分液板 13、载体腔 14、下分液板 15，载体置于载体腔 14 中，烛型充填床 6 为实心圆柱体。

[0035] 如图 6 所示，叶轮组合件包括转轴 16、桨叶 17、和内磁环 18；桨叶 17 采用轴流或离心式桨叶，桨叶设置 2-8 片。桨叶 17 安装在转轴 16，转轴 16 下部装有内磁环 18，叶轮组合件 7 装在上、下轴承座之间。该下轴承座中设下轴承和内磁环。

[0036] 如图 7 所示，机座 3 设有恒温水浴槽 20 和电机 21，电机 21 装在恒温水浴槽 20 底部，电机轴装有外磁环座 22，外磁环 19 嵌装在外磁环座 22 内。该外磁环 19 与内磁环 18 的位置相对应，形成耦合并彼此被下轴承座 9 隔离。这样就可以实现外磁环 19 带动叶轮组合件 7 转动，推动培养基在罐内循环。避免出现培养液污染渗漏现象。

[0037] 恒温水浴槽 20 控温范围 -5°C ~ 100°C ，常温 $\sim 95^{\circ}\text{C}$ 可供选择，烛式充填反应罐 2 放入机座 3 上的恒温水浴槽 20 中，可以精确控制培养温度，温度可调可控，控温精度 $\pm 0.01^{\circ}\text{C}$ 。

[0038] 本发明的工作原理：

在控制器上开动机座上的电机，电机轴上的外磁环带动叶轮组合件上的内磁环使叶轮组合件旋转，叶轮组合件推动培养基，培养基经下分液板沿着烛型充填床从下向上均匀的（层流）流过载体给贴附在载体上的细胞供应养分，并将代谢物带出，经烛型充填床上部的雨淋分布板在烛型充填床外围气液交换腔内形成雨淋状，与罐内气体进行平衡交换，以此来提供 O_2 排出浊气，最后落入罐底，进行培养基罐内循环。控制器通过电极检测进行有关参数控制，进行细胞培养。

[0039] 本发明具有如下特点：

1、本发明的烛式生物反应器有别于现今所有的生物反应器，它的培养基流向是由底部向上流动，在向上的流动中经分液板的作用可以形成很稳定的层流，整个烛型充填床流速分布均匀，同时使载体有一个向上的推力，载体不受压，载体之间不易粘结成团，有利于细胞均匀的生长，同时容易将细胞代谢物带出，改善并使细胞有一个好的生长环境，从而提高细胞培养质量，避免了其他充填床由于培养基向下流动给予载体向下的压力，随着培养时间的延长，载体易结块、结团，造成细胞代谢物集结，导致细胞生长不均匀，影响培养质量。

[0040] 2、培养基从下向上流动出烛型充填床后经烛型充填床上部雨淋分布板流向罐底，此时培养基在容器内形成雨淋状分布流，这时培养基可以充分地在气液交换腔内与罐内气体（四气体或单气体）进行气液交换， O_2 进入培养基，浊气排出培养基，可有效地增加培养基中的 DO，一般不需要进行深层进气。

[0041] 3、由于装置有上下分液板，使培养基在充填床中形成稳定的层流，提供了极其均匀的培养基分布和极低的剪切力。

[0042] 4、全密闭式生物反应器从预培养到终产品的培养过程简单。该反应器可以达到很高的细胞密度，比相同体积的传统搅拌罐式培养有明显的优势。

[0043] 5、该烛式生物反应器从 25ML~100L 可形成多种规格，操作简单，省时可降低生产和研发成本。便于快速批次间更换。且该烛式生物反应器可实现线性放大。

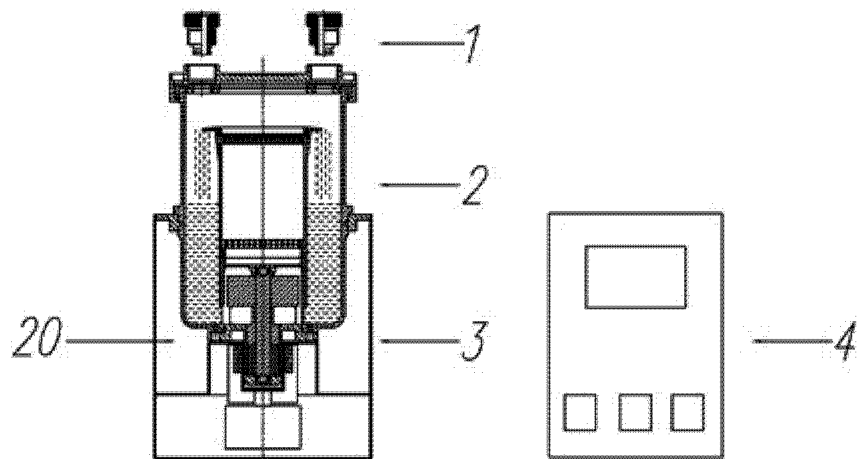


图 1

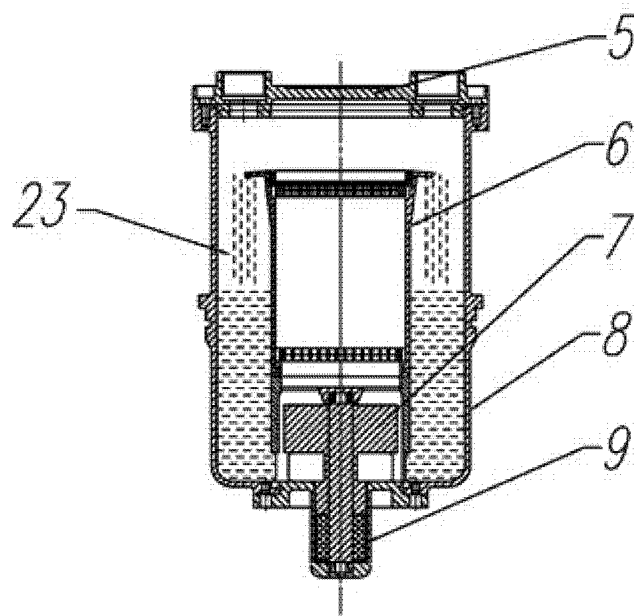


图 2

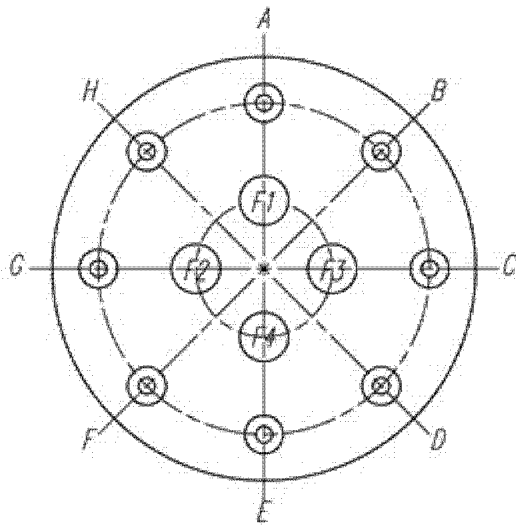


图 3

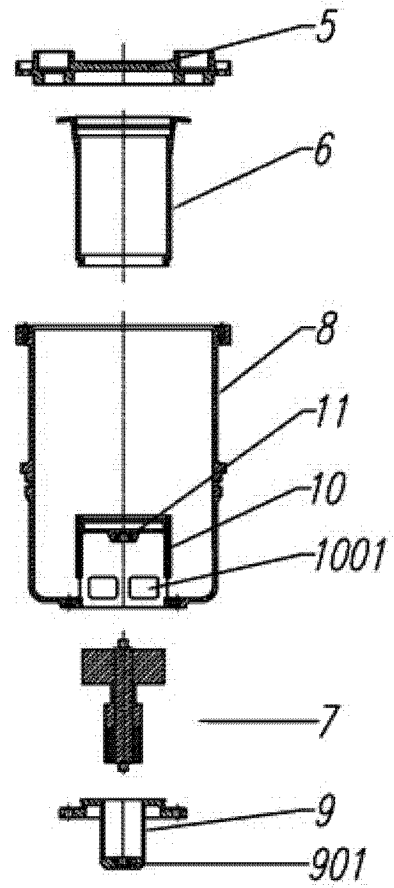


图 4

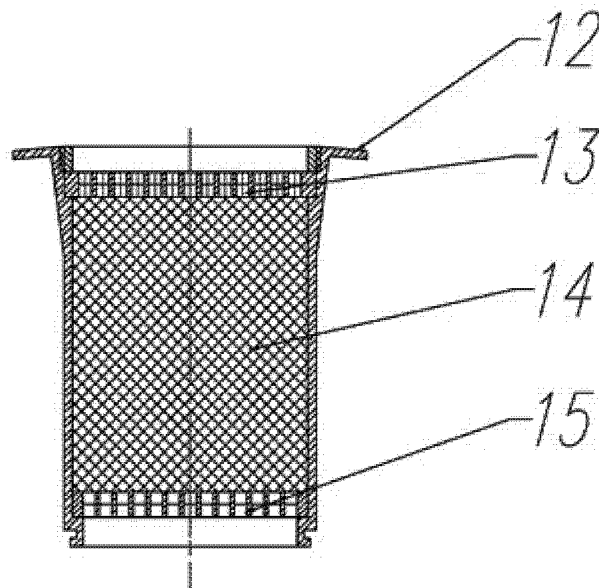


图 5

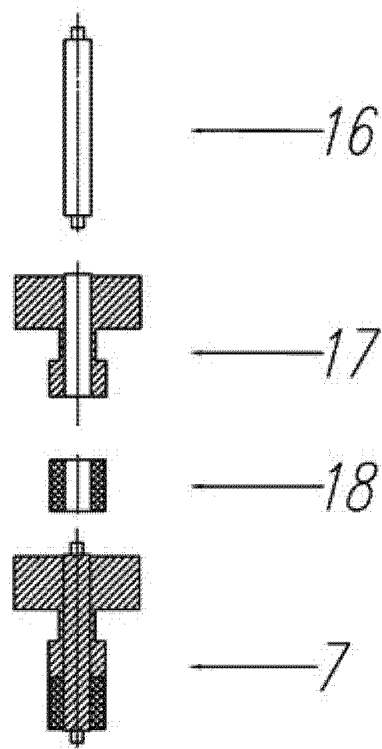


图 6

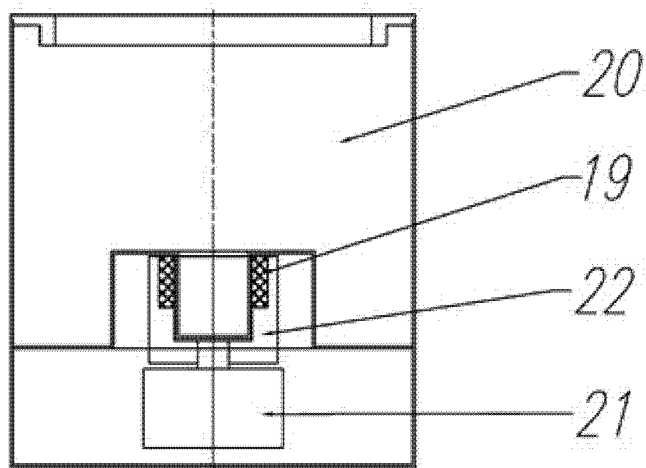


图 7