

发酵补料控制浅析

邹呈思

科伦集团 - 伊犁川宁生物技术股份有限公司

摘要:传统抗生素企业面临着市场需求持续增长、技术创新和产业升级的压力,同时也面临着环保政策的影响和市场竞争的挑战。面对如此众多的挑战,精准自动化控制技术通过精确控制生产过程中的温度、压力、速度等参数,可以有效减少废品率,提高生产效率和产品质量。本文从发酵的补料以及自动化的控制方向浅析未来的发展方向,助力企业实现对生产过程的高精度控制,确保产品质量的稳定性和生产效率的提升。

关键词:发酵补料;自动化控制;质量控制

1 精准的补料控制系统助力生产水平提高

发酵补料的控制主要经历了从简单的间歇流加和恒速流加到更复杂的补料策略的发展历程。补料分批发酵也称为半连续发酵或流加发酵,是一种介于分批发酵和连续发酵之间的发酵技术。该技术向发酵系统中补加一定物料,但不连续地向外放出发酵液。研究补料分批发酵技术,是因为分批发酵以及连续发酵各自存在缺点:分批发酵虽然操作简单但生产效率不高,而连续发酵虽然效率高但可能导致菌种变异等问题。补料分批发酵技术通过在微生物分批发酵过程中以某种方式向系统中补加营养物质或全培养基,有效地解决了上述问题。应用该技术,企业不仅可以提高产量和质量,延长发酵周期,还可以避免高浓度营养物质对代谢产物合成的抑制作用。

在补料分批发酵技术的早期研究阶段,补料方式相对简单,主要采用间歇流加方法(计量杯+开关阀DO量的控制方式)。早期的补料设备工作流程分上料、计量、下料3个步骤。上料气动阀开启后向计量杯内进料,当计量杯上电极或浮子检测到信号后,上料阀关闭,系统认为一杯定量物料已满,然后开启下料气动阀,间歇性将物流补入发酵罐

中,系统根据工艺人员设定的SP值,按每小时平均量分配,间歇性地执行以上操作,如图1所示。这种早期使用的控制方式的设备结构繁多,无菌风险较大,计量杯上料受上游物料储罐的液位、压力等参数影响,无法完全确定每次上



图1 传统补料设备计量杯



图2 早期由开关来控制的补料设备

料的精准性,因此只能作为初期自动化补料的开启阶段,无法达到精准要求。

随着一代又一代发酵行业的专业人才在工艺技术进步上不断深耕,行业对补料精准度的要求也越来越高。为此,自动化控制技术人员设计出了一种较之以往更加精准的计量办法(流量计+开关阀DO量的控制方式),如图2所示。该方式的补料设备工作流程是:补料过程仅需1条管线,同时依次安装流量计和开关量控制阀,然后系统根据工艺人员设定的SP值,按每次定量每小时平均分配补料次数,通过流量计计量每次的补料量。这种方式虽然计量精准,但是仍会受到上游物料储罐液位及压力参数的影响,每次都会出现补料速度和间隔时间上的差异,这种不均匀的补料对发酵代谢的营养汲取并不友好。

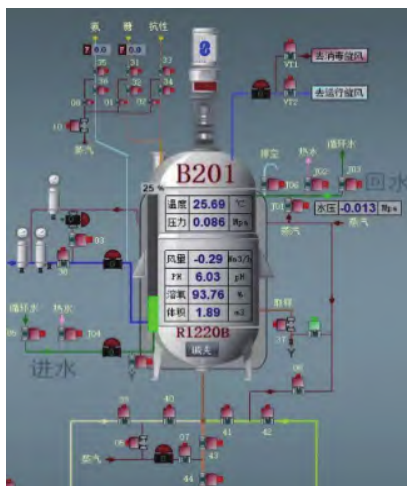
随着研究的深入,补料策略逐渐丰富,包括根据微生物的生长阶段(如生长阶段、稳定期等)和发酵过程中的主要参数(如pH值、溶氧值等)进行补料。这些补料策略的提出和应用,使得补料分批发酵技术能够更加精准地控制发酵过程,提高了产品的产量和质量。在精益求精的驱动下,自动化控制技术人员在方案上又实现了进步,研发出了目前结构较为简单,但计量精准且均匀



图3 目前较为先进的流量计+调节阀的补料设备

性极佳的恒速流加补料设备(流量计+自控调节阀 AO 量的控制方式),如图3所示。这一补料设备的工作流程是:系统按照工艺人员设定的 SP 值,通过控制补料调节阀的开度,保证物料每小时不间断且均匀准确地补入。这种结构设计非常简单,管线布局合理,无菌风险点也大大降低,对生物发酵代谢的营养均匀汲取有了很大的帮助,提升了发酵的单位和指数。

先进的补料工艺对控制阀门的精度及过程分析仪器的要求非常高,例如,该工艺对在线 pH 电极的灵敏度以及可靠程度的要求较为苛刻。为了满足工艺要求,伊犁川宁生物技术股份有限公司(以下简称伊犁川宁)采用了梅特勒托利多的 InPro325x 系类电极+M400、M300ISM 变送器的配置来对补料参数进行控制。ISM 技术的植入保证了信号传输过程不受干扰,而且 DLI 动态寿命指示功能,为伊犁川宁在校准频次及预诊断电极寿



命上提供了友好提示,该在线 pH 检测系统为伊犁川宁先进的补料系统的稳定运行提供了帮助,如图4和图5所示。

总的来说,发酵补料的控制历程是从简单的补料方式开始,逐渐发展成根据微生物生长阶段和发酵过程参数进行精准控制的复杂策略,这一过程不仅提高了发酵产物的产量和质量,也推动了补料分批发酵技术的广泛应用和发展。

高精度补料对发酵代谢的好处主要体现在以下几个方面:

- 解除底物抑制和产物反馈抑制: 高精度的补料可以有效地控制基质的浓度,避免因基质浓度过高导致的抑制作用,从而保证微生物的正常生长和产物的合成;
- 避免有毒代谢物的积累: 通过精确控制补料的量和时间,可以减少培养基中有毒代谢物的积累,避免对微生物产生毒性影响,保证发酵过程的顺利进行;

- 优化传质状况: 高精度的补料有助于维持较低的基质浓度,改善传质状况,减少非生产性能量的消耗,有利于产物的合成;

- 控制细胞质量: 补料可以作为控制细胞质量的手段,通过调整补料的成分和量,影响细胞的代谢途径,进而控制目标产物的质量和产量;

- 提高产物产量和质量: 通过精确控制补料的速度和量,可以解除或减弱分解代谢物的阻遏作用,提高产物的产量和质量。例如,通过控制葡萄糖的浓度,可以提高纤维素酶、赤霉素等产物的产量;

- 优化发酵过程: 高精度的补料策略可以使发酵过程最大程度地优化,通过代谢参数的指导,如二氧化碳生成速率(CER),进一步提升糖化酶等酶的发酵水平,提高酶活性。

综上所述,高精度补料对发酵代谢的好处是多方面的,它不仅能够优化发酵过程,提高产物的产量和质量,还能有效避免有毒代谢物的积累,保证发酵过程的顺利进行。

2 DCS 控制系统的升级优化对发酵生产的积极促进

DCS(分布式控制系统)通过精准控制发酵过程中的关键参数,对发酵产品的质量、效率和稳定性的提升具有显著影响。DCS 系统通过集成多个控制回路,实现对整个发酵过程的集中管理和分散控制。这种系统特别适用于发酵这种具有大惯性、时滞和非线性特点的过程控制,因为它能够根据预设的工艺曲线进行精确的温度、压力等参数调节,确保发酵过程严格按照预定的工艺曲线进行,从而保证产品的质量。此外,DCS 系统的应用还可以减轻劳动强度,减小后续工序的压力,降低生产成本,提高经济效益。

在抗生素发酵生产过程中,DCS 系统通过监测和控制菌种代谢过程中的



图4 伊犁川宁生物技术股份有限公司



图5 梅特勒托利多 pH 测量系统

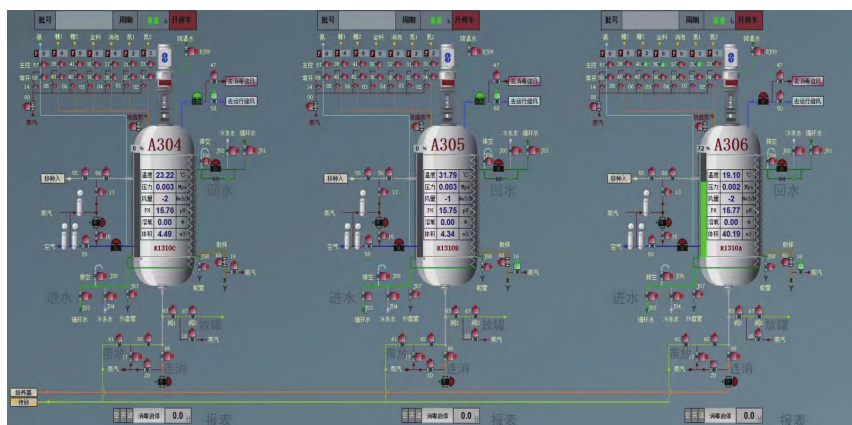


图 6 制药行业 DCS 精准控制界面

温度和湿度，确保发酵液在适宜的条件下进行激活和繁殖，从而提高生产效率和产品质量，确保优质的代谢状态，获得优秀的活度细胞，有利于提高产率。在后续的提炼生产中，DCS 系统通过自动控制系统，使提取、萃取过程严格

按照工艺曲线执行，对保证产品质量、减轻劳动强度、减小后续工序压力、降低生产成本、提高经济效益具有重要作用，如图 6 所示。

综上所述，DCS 系统的精准控制对发酵过程的影响主要体现在提高产品质

量、效率以及降低成本等方面，通过实现对发酵过程中关键参数的精确控制，确保发酵过程的一致性和稳定性，从而提升最终产品的质量和经济效益。

3 发酵行业自动化控制的发展趋势

未来，发酵行业自动化控制的趋势主要体现在自动化和智能化技术的应用上。随着自动化技术和人工智能的发展，未来的发酵过程将更加智能化和自动化。通过使用传感器、自动调控系统和数据分析算法，可以实时监测和优化发酵过程，从而提高生产效率和产品质量。这种趋势不仅提高了生产过程的可控性和效率，还有助于减少能源和原料的消耗，降低废弃物的产生，从而实现可持续发展和环境友好型发酵技术。



防爆射灯

德国制造 · 享誉全球
视镜·刮板·射灯 三合一解决方案

适用于 气体防爆 一区和二区 粉体防爆 二一区和二二区



上海威勒机电设备有限公司

地址：上海市松江区九新公路877号1号楼515室

联系人：张 竞 电话：13381813522

邮箱：zhangjing@shweser.com

广告