

طراحی و افزایش مقیاس راکتورهای زیستی همزن دار با استفاده از شبیه سازی کامپیوتری

محمدامین قرنجیک، حسین امانی*

گروه بیوتکنولوژی، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل، بابل، ایران

چکیده: یکی از مشکل‌های موجود در صنایع زیست فناوری نبود تطابق بین نتیجه‌های آزمایشگاهی و نتیجه‌های نیمه صنعتی می‌باشد. در این پژوهش به موضوع افزایش مقیاس راکتورهای زیستی به عنوان یکی از مسئله‌های مهم و اصلی در صنعتی نمودن پژوهش‌های آزمایشگاهی پرداخته می‌شود. در این پژوهش محاسبات افزایش مقیاس بر اساس عدد رینولدز (Re) و فاکتورهای مومنتوم، سرعت چرخش پره (N و ND_i) و ضریب ثابت انتقال جرم حجمی (K_{La}) یکسان مورد بررسی قرار می‌گیرد. از آنجائی که محاسبه همزمان این معیارها به صورت دستی فرایندی زمان بر و پیچیده می‌باشد، بنابراین شبیه سازی کامپیوتری امری ضروری به نظر می‌رسد. بنابراین در این پژوهش، افزایش مقیاس راکتورهای زیستی در محیط نرم افزار اکسل شبیه سازی شد. نتیجه‌های این شبیه سازی برای بزرگ سازی راکتورهای زیستی ۱۰۰ لیتری به بزرگ ۱۲۵۰۰ لیتری و همچنین ۸۰ لیتری به ۱۰۰۰۰ لیتری با پژوهش‌های سایر پژوهشگران مقایسه و مورد تأیید قرار گرفت. با استفاده از این نرم افزار می‌توان فرایند بهینه سازی در مقیاس بالاتر را به طور دلخواه و در کمترین زمان انجام داد که این موضوع باعث کاهش هزینه ها مانند هزینه های بهینه سازی، کارگری می‌شود. همچنین استفاده از این نرم افزار می‌تواند کمک شایانی به مهندسان برای پیش بینی‌های لازم در تولید در مقیاس بالاتر نماید.

واژه کلیدی: افزایش مقیاس، راکتور زیستی، شبیه سازی، مقیاس آزمایشگاهی، مقیاس صنعتی، نرم افزار.

KEYWORDS: Scale-up, Bioreactor, Simulation, Laboratory Scale, Industrial Scale, Software.

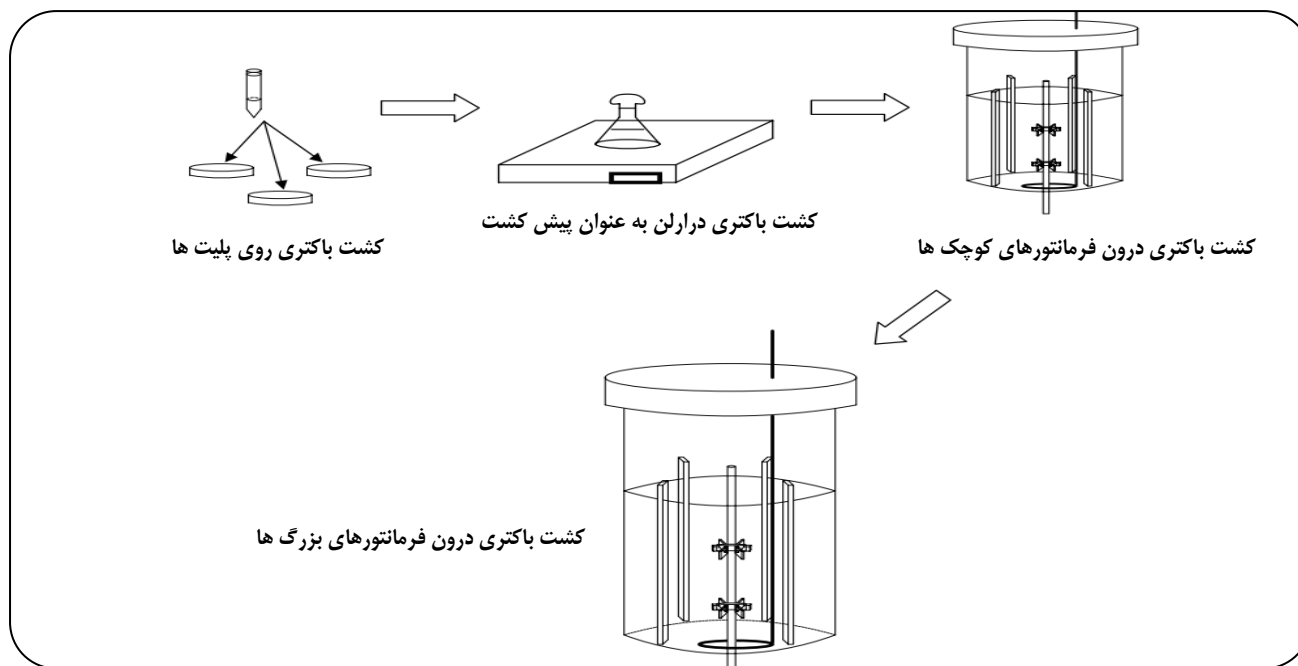
مقدمه

این موضوع باعث کاهش هزینه ها و از جمله جلوگیری از هدر رفت دیگر هزینه‌های می‌شود. افزایش مقیاس فرایندهای تخمیری به عنوان یکی از مشکل‌های اصلی در زیست فناوری برای اولین بار برای تولید صنعتی پنی سیلین در ابتدای سال ۱۹۴۰ میلادی گزارش شده است. چندین پژوهش و پروژه در این رابطه انجام شده است [۲]. به تازگی، مشخص شده است که فروش فرآورده‌های فناوری زیستی (بدون در نظر گرفتن فرآورده‌های دارویی) در سال ۲۰۰۷ میلادی

فرایندهای میکروبی به روش‌های گوناگونی توسعه می‌یابند و به کار گرفته می‌شوند. این فرایندها به طور معمول در مقیاس آزمایشگاهی، نیمه صنعتی و صنعتی انجام می‌گیرد. همواره اختلاف بین نتیجه‌ها در مقیاس آزمایشگاهی و صنعتی وجود دارد [۱]. بهینه‌سازی در مقیاس‌های بالا هزینه‌های زیادی را به صنایع تحمیل می‌کند بنابراین انجام آزمایش‌ها و بهینه سازی در مقیاس کوچک‌تر صورت گرفته و با فرمول‌های مربوطه نقطه بهینه در مقیاس بالاتر محاسبه می‌شود.

*E-mail: hamani@nit.ac.ir

* عهده دار مکاتبات



شکل ۱ - روند افزایش مقیاس در فرایندهای تخمیری

پارامترهای بکار رفته در صنایع تخمیری شامل: ثابت توان ویژه ورودی P/V (۳۰٪ استفاده شده)، ضریب انتقال حجمی ثابت K_{La} (۳۰٪)، ثابت سرعت نوک تیغه همزن (۲۰٪) و ثابت غلظت اکسیژن محلول CO_2 (۲۰٪) است.

روش های افزایش مقیاس

هنگامی که یک فرایند بیوزیستی خاص با موفقیت در آزمون های آزمایشگاهی انجام می شود، مقادیر متغیرهای عملیاتی و ویژگی های فیزیکی مشخص یا قابل اندازه گیری وجود دارد. سپس فرایند زیستی به طور معمول در تعدادی از راکتورهای زیستی با افزایش مقیاس انجام می شود، بهینه سازی فرایند پایانی که در مقیاس آزمایشی (۵۰ تا ۳۰۰ لیتر از حجم) انجام می شود به طوری که شرایط عملیاتی و هیدرودینامیکی و اختلاط بسیار شبیه به موارد استفاده شده در مقیاس تولید است. نسبت افزایش مقیاس به طور معمول در حدود ۱ تا ۱۰ برابر فرایندهای زیستی است، ولی نسبت های پایین تر، خط عملکرد غیرمنتظره ای در مقیاس را کاهش می دهد. افزایش مقیاس را می توان به چهار روش گوناگون شناخته شده: روش های بنیادی، روش های نیمه بنیادی، تجزیه و تحلیل ابعادی و قانون های سرانگشتی انجام داد. روش های بنیادی بر اساس کاربرد مدل های ریاضی برای توصیف تاثیر شرایط عملیاتی و طراحی هندسی راکتور زیستی بر روی الگوی جریان در راکتور زیستی است. برای حل موازنه میکروسکوپی

در حدود ۴۸ میلیارد دلار و در سال ۲۰۱۲ میلادی در حدود ۱۳۵ میلیارد دلار و پیش بینی می شود در سال ۲۰۱۷ میلادی در حدود ۳۴۰ میلیارد دلار انجام شود [۳]. که در حدود ۱۵ درصد کل فروش فرآورده های شیمیایی در سراسر جهان مربوط به فرآورده های فناوری زیستی است [۴]. توسعه فرآورده های فناوری زیستی یکی از روش های مؤثر برای افزایش موفقیت فروش این فرآورده های در بازار است. بیش تر فرایندهایی که در مقیاس آزمایشگاهی انجام می شود در صورت افزایش مقیاس در حالت صنعتی قابلیت ورود این فرآورده ها به بازار را دارد [۵، ۴]. به طور کلی، در فرایندهای تخمیری، افزایش مقیاس مطابق شکل ۱ صورت می گیرد. تغییر اندازه راکتور زیستی باید از قانون های ویژه ای به منظور دست یابی به معیارهای مشخصی تبعیت کند. بیش ترین طراحان فرایندهای زیستی تنها به همانند اندازه های راکتور زیستی و برخی عددهای بدون بعد بسنده می کنند. گرچه ممکن است تنها افزایش حجم و اندازه ها با ثابت نگه داشتن عددهای بی بعد برای طراحی فرایند زیستی کافی نباشد [۱]. در این پژوهش سعی می شود با ارایه یک الگوریتم نرم افزار بومی تهیه شود تا با استفاده از آن تجزیه و تحلیل فرایند های بزرگ سازی راکتورهای زیستی با سرعت بیش تری انجام گیرد. برای تهیه نرم افزار نخست لازم است که روش های افزایش مقیاس راکتورهای زیستی مورد بررسی قرار گیرند که در ادامه مورد بررسی قرار می گیرد.

بر طبق گزارش های انجام شده در مقاله های علمی بیش ترین معیار استفاده شده برای افزایش مقیاس و درصد سهم هر یک از

F_v نیروی گرانی و $\frac{du}{dy}$ گرادیان سرعت و A سطحی است که نیروی ویسکوز بر آن اعمال می کند. برای یک سامانه همزن دار محاسبه دینامیک سیال و گرادیان سرعت پیچیدگی زیادی دارد. با این حال می توان فرض کرد که گرادیان سرعت متناسب با سرعت همزن (N) و سطح مقطع A متناسب با D_i^2 باشد.

$$\pi D_i N = \text{سرعت نوک همزن} \quad (۲)$$

$$F_v \propto \mu N D_i^2 \quad (۳)$$

برای نیروی وزن می توان متناسب با وزن در شتاب جاذبه در نظر گرفت:

$$F_g \propto \rho D_i^3 g \quad (۴)$$

برای نیروی درگ F_D می توان بصورت زیر در نظر گرفت:

$$F_D \propto \frac{P}{D_i N} \quad (۵)$$

که P توان موتور همزن است.

مجموع همه نیروها را می توان به عنوان نیروی اینرسی در نظر گرفت:

$$F_I = \sum F = (F_v + F_D + F_g) \propto \rho D_i^4 N^2 \quad (۶)$$

زمانی می توان همانندی دینامیکی بین دو سامانه کوچک تر و بزرگ تر را برقرار دانست که شرایط زیر برقرار باشد:

$$\frac{(F_v)_m}{(F_v)_p} = \frac{(F_D)_m}{(F_D)_p} = \frac{(F_g)_m}{(F_g)_p} = \frac{(F_I)_m}{(F_I)_p} \quad (۷)$$

شکل بدون بعد رابطه بالا را می توان بصورت زیر نوشت:

$$\left(\frac{F_I}{F_v}\right)_p = \left(\frac{F_I}{F_v}\right)_m \quad (۸)$$

$$\left(\frac{F_I}{F_D}\right)_p = \left(\frac{F_I}{F_D}\right)_m \quad (۹)$$

$$\left(\frac{F_I}{F_g}\right)_p = \left(\frac{F_I}{F_g}\right)_m \quad (۱۰)$$

نسبت نیروی اینرسی به نیروی گرانی

$$\frac{F_I}{F_v} = \frac{\rho D_i^4 N^2}{\mu N D_i^2} = \frac{\rho D_i^2 N}{\mu} = Re \quad (۱۱)$$

(۱) Small

مومنتم و انتقال جرم مورد نیاز است. در سال های اخیر، دینامیک سیالات محاسباتی به عنوان یک ابزار مؤثر برای مطالعه هیدرودینامیک راکتورها و افزایش مقیاس فرایندهای زیستی به کار رفته است [۸-۶]. این روش ها بسیار پیچیده هستند و بیش تر لازم است که بسیاری از ساده سازی ها انجام شود. با این وجود، توسعه مدل های اساسی که قادر به توصیف ویژگی های کلیدی سامانه می باشد، شاید ابزار مفید برای افزایش موفقیت آمیز و تعیین شرایط بهینه در مقیاس تولید باشد [۶]. در روش های نیمه بنیادی که معادله های ساده سازی شده برای به دست آوردن تقریب عملی از فرایندهای بیوزیستی استفاده می شود. پارامترهای به دست آمده وابسته به افزایش مقیاس هستند و بنابراین تأثیر افزایش مقیاس در فرایند را می توان با شبیه سازی مدل مورد بررسی قرار داد. با این وجود، علیرغم ساده سازی مسئله ها در هنگام تغییر از مدل های بنیادی به نیمه بنیادی، پیچیدگی روش هنوز قابل توجه است [۶]. تجزیه و تحلیل اندازه ها بر پایه محفوظ نگه داشتن مقادیرهای تعدادی از پارامترهای ثابت بدون بعد در طول افزایش مقیاس است. پارامترهای بدون بعد نسبت شدت یا ثابت های زمان هستند که برای مکانیسم های گوناگونی در فرایند زیستی وجود دارد. سپس، اگر همه پارامترهای بدون بعد ثابت نگه داشته شوند، اهمیت نسبی مکانیسم ها یا پدیده ها که در فرایند وجود دارند در طول افزایش مقیاس تغییر نخواهد کرد. بیش تر غیرممکن است که همه پارامترهای بدون بعد را در طول افزایش مقیاس، ثابت نگه دارید، بنابراین باید مهم ترین پارامترها را تعیین کنید و سپس نسبت به افزایش مقیاس اقدام نمایند [۶]. روش انگشتی هم کاربردی ترین روش عمومی است. به طور معمول از داده های سامانه با مقیاس کوچک تر^۱ برای طراحی سامانه با مقیاس بزرگ تر^۲ استفاده می کنند. بر طبق مقاله های پژوهشی معیارهای زیر برای تبدیل دو مقیاس عملیاتی همواره مورد استفاده واقع شده اند [۱]:

۱. عدد رینولدز یکسان (یا فاکتورهای موتوم) بین دو مقیاس (Re)

۲. سرعت چرخش پره (N و ND_i) یکسان در دو مقیاس

۳. ضریب ثابت انتقال جرم حجمی ($K_L a$) یکسان در دو مقیاس

به عنوان نمونه اگر در یک فرماتور همزن دار F_v نیروی گرانی،

F_D نیروی درگ و F_g نیروی گرانشی باشد هر کدام از این ها را می توان

با مقدارهای مشخصه یک سامانه هوادهی شده بیان کرد.

طبق قانون نیوتن:

$$F_v = \mu \left(\frac{du}{dy}\right) A \quad (۱)$$

(۲) Large

عدد رینولدز را می توان برای ضریب تناسب استفاده شده برای افزایش مقیاس ساده سازی کرد:

$$Re \propto ND_i^2 \quad (17)$$

افزایش مقیاس بر اساس سرعت چرخش پره یکسان (N و ND_i)

به منظور افزایش مقیاس راکتور زیستی که در آن هوادهی و هم زدن انجام می شود، تخمیر مشخصی در مقیاس آزمایشگاهی انجام می شود. برای تخمیر در مقیاس بزرگ از همان طراحی هندسی استفاده می شود. مشکلی که مقیاس بزرگ با آن روبه رو است. محدودیت در انتقال جرم است که برای رفع آن هوادهی مناسب لازم است. به منظور ایجاد اختلاط کافی، تخمین ضریب انتقال جرم لازم است. فرض می شود که در راکتور زیستی در هیچ کدام از مقیاس ها تغییرهای چشمگیری در ویژگی های فیزیکی محیط کشت وجود نداشته باشد. افزون بر این، به منظور حذف هر گونه تاثیر جانبی، فرض می شود که راکتورهای زیستی در مقیاس کوچک و بزرگ باید از نظر هندسی همانند باشند [۱].

$$\frac{(K_L a)_{Small}}{(K_L a)_{Large}} = \left(\frac{F}{V}\right)_1 \left(\frac{H_{L1}}{H_{L2}}\right) \left(\frac{d_{B2}}{d_{B1}}\right)^{\frac{2}{3}} \left(\frac{Y_{B2}}{Y_{B1}}\right)^{\frac{1}{2}} \quad (18)$$

در معادله بالا F/V بیانگر میزان گاز وارد شده به ازای هر واحد حجم مایع در هر دقیقه (vvm) یا سرعت هوادهی است. همچنین H_L سطح مایع، d_B قطر حباب و $\gamma = \rho/\mu$ گرانیوی سینماتیک سیال است (زیرنویس ۱ و ۲ بیانگر سامانه های کوچک و بزرگ است). فرض کنید اندازه حباب و گرانیوی سینماتیک محیط کشت در هر دو سامانه با هم برابر باشد (البته تفاوت چشمگیری نیز دیده نشده است). بدین صورت معادله بالا به صورت زیر ساده می شود:

$$\left(\frac{F}{V}\right)_1 = \left(\frac{H_{L2}}{H_{L1}}\right) \left(\frac{F}{V}\right)_2 \quad (19)$$

ضریب های تناسب در قالب توان، هوادهی و بسیاری از قالب های دیگر که برای افزایش مقیاس مفید هستند در زیر ذکر شده است:

$$P \propto N^3 D_i^5 \quad (20)$$

که در این رابطه P بیانگر توان، N سرعت زاویه ای و D_i قطره پره می باشند. هم چنین توان در حالت همراه با هوادهی (P_g) و بدون هوادهی (P) را می توان به صورت تابعی از عدد هوادهی نوشت:

$$\frac{P_g}{P} = f(N_a) \quad (21)$$

به همین ترتیب می توان نوشت:

$$\frac{F_I}{F_V} = \frac{\rho D_i^4 N^2}{\left(\frac{P}{D_i N}\right)} = \frac{\rho D_i^5 N^3}{P} = \frac{1}{P_0} \quad (12)$$

که P توان و P_0 عدد توان است. در جریان آرام:

$$P \propto N^3 D^5 \quad \text{و} \quad P_0 \propto \frac{1}{Re} \quad (13)$$

در جریان درهم ثابت $P_0 =$ و همچنین داریم:

$$\frac{F_I}{F_g} = \frac{\rho D_i^4 N^2}{\rho D_i^3 g} = \frac{D_i N^2}{Pg} \quad (14)$$

زمانی مشابهت دینامیکی ایجاد می شود که

$$(P_0)_m = (P_0)_p \quad \text{و} \quad (Re)_p = (Re)_m$$

از آنجا که برقراری همه شرایط تشابه به طور همزمان با مشکل هایی همراه است بنابراین برای کاهش دادن تعداد عددهای بی بعد باید مهم ترین عامل ها شناسایی شوند و معیار افزایش مقیاس مشخص شود که بر اساس کدام ویژگی افزایش مقیاس انجام می گیرد [۹]. می توان حجم را با D_i^3 متناسب دانست:

$$\frac{P}{V} \propto \begin{cases} N_i^2 & \text{جریان آرام} \\ N_i^3 D_i^2 & \text{جریان توربلنت} \end{cases} \quad (15)$$

که N_i دور همزن راکتور زیستی است.

افزایش مقیاس بر اساس عدد رینولدز یکسان

در راکتور زیستی همزن دار، اختلاط با همزن باعث افزایش انتقال مواد مغذی به ویژه اکسیژن به محیط کشت مایع می شود. در جریان آشفته، دو مولکول مایع در ارتباط با یکدیگر حرکت می کنند. سرعت نسبی بین مواد مغذی محلول و دیگر سلول ها بایستی در حدود 0.5 m/s باشد [۵]. انواع جریان را می توان توسط عدد رینولدز (Re) مشخص نمود.

عدد رینولدز برای مخزن های همزن دار به صورت زیر تعریف می شود [۱]:

$$Re = \frac{\rho N D_i^2}{\mu} \quad (16)$$

عدد رینولدز، نوع جریان را تنها در بازه همزن مشخص می کند. برای توزیع آشفته همگن در کل راکتور، باید یک پروانه همزن از شکل و قطر مناسب استفاده شود.

از محدودیت‌های این نرم افزار می باشد. از دیگر محدودیت های این نرم افزار میتوان به استفاده از همزن توربینی دیسک دار اشاره کرد که باید استفاده از همزن های نوع دیگر نیز به قابلیت های آن افزوده شود. بر طبق این مفهوم، تنها پارامترهای فیزیکی فرایند در محاسبه های افزایش مقیاس لحاظ می شوند. برای توان مصرفی در یک راکتور همزن دار، رابطه های ثابتی بین سرعت پروانه (N) و قطر پروانه (Di) وجود دارد [۱].

نتیجه ها و بحث

به طور معمول یک روش عمومی برای شبیه سازی افزایش مقیاس راکتور زیستی برای همه فرایندهای زیست فناوری قابل اجرا نیست و تنها می توان برای هر فرآیندی یک روش خاص برای افزایش مقیاس راکتور زیستی مطرح کرد. روشی که می توان برای افزایش مقیاس یک راکتور زیستی مطرح کرد شامل ویژگی ها و پارامترهای کلیدی برای کنترل مناسب و طراحی فرآیند برای اطمینان از شرایط دلخواه اختلاط در راکتور زیستی و مدل های ارایه شده در این زمینه می باشد [۱۳، ۱۲، ۲]. باید توجه داشت که هر رویکرد و هر مدلی همیشه تقریبی خواهد بود و روش های شناخته شده روابط ریاضی نمی تواند شرایط فیزیکی حاکم بر روند تخمیر را به طور کامل منافع و تعامل های بسیار پیچیده را منعکس نماید [۱۴]. در این پژوهش محاسبه های انجام شده با نرم افزار با نتیجه های افزایش مقیاس راکتور زیستی در منابع معتبر مورد سنجش و مقایسه قرار گرفت. به عنوان نمونه در افزایش مقیاس حجمی ۱۲۵ برابر، به طوری که حجم راکتور کوچک ۱۰۰ لیتر و حجم راکتور زیستی بزرگ ۱۲۵۰۰ لیتر و میزان هوادهی در راکتور کوچک برابر با $vvm=1$ است، اطلاعات ورودی به نرم افزار تهیه شده، وارد شد که نتیجه های یاد شده توسط نجف پور و همکاران [۱] مطابقت داشت. نتیجه های این بخش در جدول (۱) و فایل محاسبه های اکسل در شکل (۳) نشان داده شده است.

همچنین کارکرد این نرم افزار با نتیجه های به دست آمده توسط بایلی و همکاران [۱۵] مورد ارزیابی قرار گرفت. در کار آن ها افزایش مقیاس حجمی ۱۲۵ برابری (حجم راکتور کوچک ۸۰ لیتر و حجم راکتور زیستی بزرگ ۱۰۰۰۰ لیتر) مورد بررسی قرار گرفته است. برای مقایسه بین نتیجه های این پژوهشگران و نرم افزار تهیه شده در این پژوهش، اطلاعات این مثال وارد نرم افزار گردید و نتیجه های خروجی آن ثبت شد. همان گونه که در جدول (۲) و شکل (۴) دیده می شود، نتیجه های به دست آمده از این نرم افزار همخوانی کاملی با نتیجه های بایلی و همکاران هماهنگی خوبی دارد.

در این رابطه N_a عدد هوادهی است، ضریب تناسب به صورت زیر است:

$$N_a = \frac{F_g}{ND_i^3} \quad (22)$$

دیگر روابطی که برقرار است:

$$F_g \propto ND_i^3 \quad (23)$$

$$\frac{P}{V} \propto N^3 D_i^2 \quad (24)$$

$$V \propto D_i^3 \quad (25)$$

$$\frac{F_g}{V} \propto N \quad (26)$$

در رابطه بالا $\frac{F_g}{V}$ سرعت گردش مایع درون فرماتور است. هم چنین سرعت نوک پره، بیانگر سرعت نیروهای برشی است:

$$U \propto ND_i \quad (27)$$

افزایش مقیاس برای K_{La} ثابت

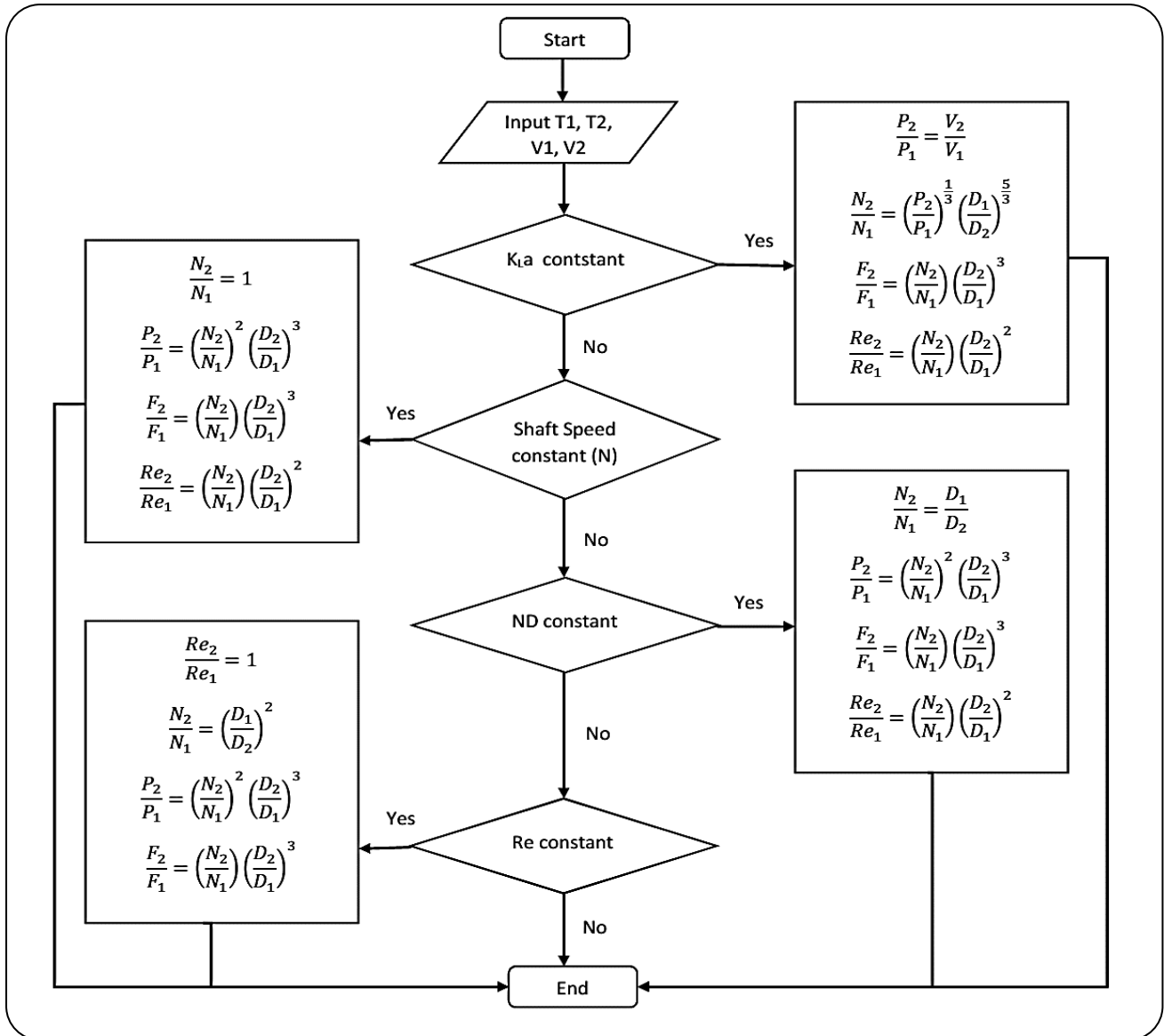
ضریب انتقال جرم K_{La} ثابت و برابر است با نسبت توان به ازای واحد حجم به توان ثابت در سرعت ظاهری گاز به توان ثابت که به صورت زیر نمایش داده می شود [۱۰، ۱۱]:

$$K_{La} = \alpha \left[\left(\frac{P_g}{V_L} \right)^a (V_s)^b \right] \quad (28)$$

باید رابطه ای بین K_{La} با شدت هوادهی و سرعت هم زدن وجود داشته باشد و فاکتور افزایش مقیاس باید مشخص شود. به منظور حذف تاثیر نیروهای ویسکوز، رئولوژی محیط کشت در راکتور بزرگ فرض می شود مشابه با راکتور آزمایشگاهی باشد.

نرم افزار افزایش مقیاس راکتور زیستی

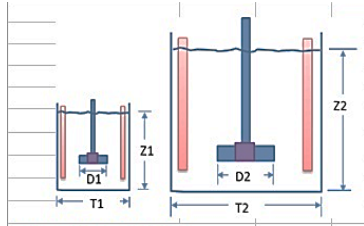
برای انجام محاسبه های دقیق و امکان انجام محاسبه های بهینه در زمینه افزایش مقیاس راکتور زیستی از حالت آزمایشگاهی به صنعتی نرم افزاری در محیط مایکروسافت اکسل با استفاده از امکانات ماکرو برنامه نویسی، نرم افزار افزایش مقیاس راکتور زیستی طراحی و تهیه شد که فلوچارت تهیه این نرم افزار به صورت شکل ۲ است. ولی به طور معمول در بیش تر فرایندهای تخمیری برای تولید الکل و اسید آلی از ملاک همانندی اندازه ها و توان به ازای واحد حجم ثابت برای افزایش مقیاس استفاده می کنند بنابراین استفاده از این معیارها



شکل ۲ - نمودار جریان نرم افزار افزایش مقیاس راکتور زیستی

جدول (۱) - نتیجه‌های محاسبه‌های افزایش مقیاس از ۱۰۰ لیتر به ۱۲۵۰۰ لیتر [۱]

پارامترها	مقیاس کوچک ۱۰۰ لیتر	مقیاس بزرگ ۱۲/۵ مترمکعب					
		۰/۱	۰/۳۴	۰/۵	۰/۶۷	۱/۰	۲
N	۱/۰	۰/۱	۰/۳۴	۰/۵	۰/۶۷	۱/۰	۲
P	۱/۰	۳/۱۲۵	۱۲۵	۳۹۰	۹۴۰	۳۱۲۵	۲۵۰۰۰
P/V	۱/۰	۰/۰۲۵	۱/۰	۳/۱۲۵	۷/۵	۲۵	۲۰۰
D _i	۱/۰	۵/۰	۵/۰	۵/۰	۵/۰	۵/۰	۵/۰
F	۱/۰	۱۲/۵	۴۲/۵	۶۲/۵	۸۳/۷۵	۱۲۵	۲۵۰
F/V	۱/۰	۰/۱	۰/۳۴	۰/۵	۰/۶۷	۱/۰	۲
ND _i	۱/۰	۰/۵	۱/۷	۲/۵	۳/۳۵	۵/۰	۱۰
Re	۱/۰	۲/۵	۸/۵	۱۲/۵	۱۶/۷۵	۲۵	۵۰



Sacle-up for Equal	$\frac{P_2}{P_1}$	$\frac{(\frac{P}{V})_2}{(\frac{P}{V})_1}$	$\frac{N_2}{N_1}$	$\frac{D_2}{D_1}$	$\frac{F_2}{F_1}$	$\frac{(\frac{F}{V})_2}{(\frac{F}{V})_1}$	$\frac{Re_2}{Re_1}$	$\frac{(ND)_2}{(ND)_1}$
kLa constant	125	1	0.34	5	42.75	0.34	8.55	1.71
Shaft Speed constant (N)	3125	25	1	5	125	1	25	5
ND constant	25	0.2	0.2	5	25	0.2	5	1
Re constant	0.2	0.0016	0.04	5	5	0.04	1	0.2

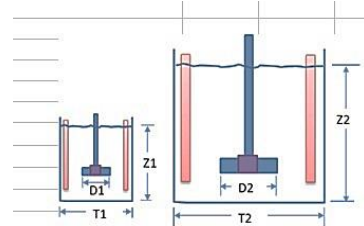
Small Scale Bioreactor	
Diameter (T1)	m
Liquid Level (Z1)	m
Shaft Speed (N1)	rpm
Volume(V1)	100 Lit
Agitator Diameter(D1)	50 mm

Large Scale Bioreactor	
Diameter (T2)	m
Liquid Level (Z2)	m
Shaft Speed (N2)	rpm
Volume(V2)	12500 Lit
Agitator Diameter(D2)	250 mm

شکل ۳ - نتیجه‌های به‌دست آمده از نرم افزار

جدول (۲) - نتیجه‌های محاسبه‌های افزایش مقیاس از ۸۰ لیتر به ۱۰۰۰۰ لیتر

پارامتر	مقیاس کوچک ۸۰ لیتر	مقیاس بزرگ ۱۰۰۰۰ لیتر			
		۱/۰	۱۲۵	۳۱۲۵	۲۵
P	۱/۰	۱۲۵	۳۱۲۵	۲۵	۰/۲
P/V	۱/۰	۱/۰	۲۵	۰/۲	۰/۰۰۱۶
N _i	۱/۰	۰/۳۴	۱/۰	۰/۲	۰/۰۴
D _i	۱/۰	۵/۰	۵/۰	۵/۰	۵/۰
F _i	۱/۰	۴۲/۵	۱۲۵	۲۵	۵/۰
F _i /V	۱/۰	۰/۳۴	۱/۰	۰/۲	۰/۰۴
N _i D _i	۱/۰	۱/۷	۵/۰	۱/۰	۰/۲
Re _i	۱/۰	۸/۵	۲۵	۵/۰	۱/۰



Sacle-up for Equal	$\frac{P_2}{P_1}$	$\frac{(\frac{P}{V})_2}{(\frac{P}{V})_1}$	$\frac{N_2}{N_1}$	$\frac{D_2}{D_1}$	$\frac{F_2}{F_1}$	$\frac{(\frac{F}{V})_2}{(\frac{F}{V})_1}$	$\frac{Re_2}{Re_1}$	$\frac{(ND)_2}{(ND)_1}$
kLa constant	125	1	0.34	5	42.75	0.34	8.55	1.71
Shaft Speed constant (N)	3125	25	1	5	125	1	25	5
ND constant	25	0.2	0.2	5	25	0.2	5	1
Re constant	0.2	0.0016	0.04	5	5	0.04	1	0.2

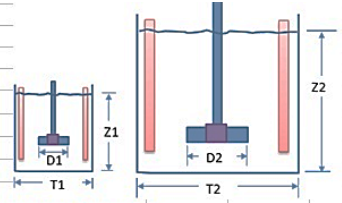
Small Scale Bioreactor	
Diameter (T1)	m
Liquid Level (Z1)	m
Shaft Speed (N1)	rpm
Volume(V1)	80 Lit
Agitator Diameter(D1)	50 mm

Large Scale Bioreactor	
Diameter (T2)	m
Liquid Level (Z2)	m
Shaft Speed (N2)	rpm
Volume(V2)	10000 Lit
Agitator Diameter(D2)	250 mm

شکل ۴ - نتیجه‌های به‌دست آمده از نرم افزار

جدول (۳) - نتیجه‌های محاسبه‌های افزایش مقیاس از ۲ لیتر به ۲۰ لیتر

پارامتر	مقیاس کوچک ۲ لیتر	مقیاس بزرگ (۲۰ لیتر)			
		پارامترهای افزایش مقیاس			
		P/V = C	$\pi NT = C$	Re = C	$k_L a = C$
T	۱/۰	۲/۱۴	۲/۱۴	۲/۱۴	۲/۱۴
P	۱/۰	۱۰/۰	۴/۶۰	۰/۴۷	۱۰/۰
P/V	۱/۰	۱/۰	۰/۴۶	۰/۰۵	۱/۰
N	۱/۰	۰/۶۰	۰/۴۷	۰/۲۲	۰/۶۱
NT	۱/۰	۱/۲۸	۱/۰	۰/۴۷	۱/۳۰
Re	۱/۰	۲/۷۵	۲/۱۵	۱/۰	۲/۷۸
$k_L a$	۱/۰	۰/۷۷	۰/۵۵	۰/۱۹	۱/۰



Sacle-up for Equal	$\frac{P_2}{P_1}$	$\frac{(\frac{P}{V})_2}{(\frac{P}{V})_1}$	$\frac{N_2}{N_1}$	$\frac{D_2}{D_1}$	$\frac{F_2}{F_1}$	$\frac{(\frac{F}{V})_2}{(\frac{F}{V})_1}$	$\frac{Re_2}{Re_1}$	$\frac{(ND)_2}{(ND)_1}$
$k_L a$ constant	10	1	0.61	2.14	5.94	0.59	2.78	1.30
Shaft Speed constant (N)	44.88166	4.488165538	1	2.14	9.800344	0.980034	4.5796	2.14
ND constant	4.5796	0.45796	0.46729	2.14	4.5796	0.45796	2.14	1
Re constant	0.46729	0.046728972	0.21836	2.14	2.14	0.214	1	0.46729

Small Scale Bioreactor		
Diameter (T1)		m
Liquid Level (Z1)		m
Shaft Speed (N1)		rpm
Volume(V1)	2	Lit
Agitator Diameter(D1)	30	mm

Large Scale Bioreactor		
Diameter (T2)		m
Liquid Level (Z2)		m
Shaft Speed (N2)		rpm
Volume(V2)	20	Lit
Agitator Diameter(D2)	64.2	mm

شکل ۵- نتیجه‌های به دست آمده از نرم افزار

که منجر به رشد بهینه توده زیستی و در نهایت تولید دلخواه فراورده می‌شود بنابراین با استفاده از این مدل نرم افزار شبیه‌سازی شده برای افزایش مقیاس راکتور زیستی براساس مقادارها و نتیجه‌های محاسبه‌ها در مورد پارامتر $k_L a$ ، قادر به پیش بینی اثر قطر راکتور زیستی در میزان اکسیژن محلول در محیط کشت داخل راکتور زیستی نیز است. این نرم افزار برای راکتورهای زیستی همزن دار مورد طراحی قرار گرفت که پیشنهاد می‌شود برای دیگر انواع راکتورهای زیستی نیز مورد بررسی قرار گیرد.

شایان ذکر است که برای افزایش مقیاس در فرایندهای تخمیری از همانندی ابعادی و توان به ازای واحد حجم ثابت نیز استفاده می‌شود که در نرم افزار تهیه شده در این پژوهش قابلیت انجام این روش‌ها وجود ندارد که باید در پژوهش‌های آینده مد نظر قرار گیرد.

همچنین گارسیا و همکاران [۶] محاسبه‌هایی بر طبق معیارهای افزایش مقیاس برای افزایش مقیاس ۱۰ برابری برای یک راکتور همزن دار به حجم ۲ لیتر به راکتور بزرگ‌تر به حجم ۲۰ لیتر مورد بررسی قرار دادند که نتیجه‌های این محاسبه‌ها در جدول ۳ نشان داده شده است. نتیجه‌های شبیه سازی در کار حاضر نیز در شکل ۵ نشان داده شده است. همان گونه که در این شکل دیده می‌شود، نتیجه‌های به دست آمده از این نرم افزار همخوانی خوبی با نتیجه‌های داده شده توسط گارسیا و همکاران دارد.

معیارهای گوناگون افزایش مقیاس به طور معمول در شرایط گوناگون فرایندی منجر به ایجاد مقیاس تولیدی می‌شود. به طور معمول، برقراری نسبت یکسان بین تمامی پارامترها غیرممکن است. طراحی مکانیکی مناسب راکتور زیستی امکان کنترل سامانه برای ایجاد غلظت یکنواخت اکسیژن در محیط کشت فراهم می‌آورد

نتیجه گیری

به طور معمول در فرایندهای میکروبی همواره اختلاف بین نتیجه‌ها در مقیاس آزمایشگاهی و صنعتی وجود دارد. بنابراین بهینه سازی در مقیاس‌های بالا هزینه‌های زیادی را به صنایع تحمیل می‌کند. بنابراین باید نخست انجام آزمایش‌ها و بهینه سازی در مقیاس کوچک‌تر صورت گرفته و با فرمول‌های مربوطه نقطه بهینه در مقیاس بالاتر محاسبه می‌شود. این موضوع باعث کاهش هزینه‌ها و از جمله جلوگیری از هدر رفت دیگر هزینه‌ها می‌شود. در این پژوهش برای رسیدن به نقطه بهینه یک نرافزار نوشته شد که قادر به این پیش‌بینی‌ها بود. کارایی این نرم افزار با نتیجه‌های داده شده در سایر مقاله‌ها بررسی شد. نتیجه‌ها نشان داد که خروجی‌های این نرم افزار از قابلیت اعتماد چشمگیری برخوردار است. بنابراین نرافزار تهیه شده می‌تواند مورد استفاده پژوهشگران و مهندسان این صنعت قرار گیرد.

قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب قدردانی خود را از حمایت دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل با اعتبار پژوهشی شماره BNUT/۳۷۰۳۴۲/۹۷ اعلام می‌دارند

جدول فهرست نمادها

N	سرعت همزن (s^{-1})
P	توان همزن بدون هوادهی (W)
$\frac{F_g}{V}$	سرعت گردش مایع درون فرماتور
ND_i	سرعت نوک پره (m/s)
D_i	قطر پره همزن (m)
P_g	توان همزن همراه با هوادهی (W)
N_a	عدد هوادهی
vvm	میزان گاز وارد شده به ازای هر واحد حجم مایع در هر دقیقه
H_L	سطح مایع (m)
d_B	قطر حباب (m)
γ	گرانروی سینماتیک سیال (m^2/s)
ρ	چگالی سیال (kg/m^3)
μ	گرانروی (Pa.s)
Re	عدد رینولدز
A	سطح مقطع راکتور زیستی (m^2)
K_{La}	ضریب ثابت انتقال جرم حجمی (h^{-1})
U	سرعت نیروی برشی (N/m^2)

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۳/۲۵؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۶/۱۹

مراجع

- [1] Najafpour G.D., "Bioprocess Scale-up in Biochemical Engineering and Biotechnology", Elsevier (2015).
- [2] Schmidt F.R., Optimization and Scale Up of Industrial Fermentation Processes. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **68**(4): 425-35 (2005).
- [3] Festel G., Industrial Biotechnology: Market Size, Company Types, Business Models, and Growth Strategies. *Industrial Biotechnology*, **6**(2): 88-94 (2010).
- [4] Takors R., Scale-Up of Microbial Processes: Impacts, Tools and Open Questions. *J Biotechnol*, **160**: 3-9 (2012).
- [5] Xu S., Hoshan L., Jiang R., Gupta B., Brodean E., O'Neill K., Seamans T.C., Bowers J., Chen H., A Practical Approach in Bioreactor Scale-Up and Process Transfer Using a Combination of Constant P/V and VVM as the Criterion, *Biotechnology Progress*, **33**(4): 1146-1152 (2017).
- [6] Garcia-Ochoa F., Gomez E., Bioreactor Scale-Up and Oxygen Transfer Rate in Microbial Processes: An Overview. *Biotechnology Advances*, **27**(2): 153-176 (2009).

- [7] Dhanasekharan K.M., Sanyal J., Jain A., Haidati A., A Generalized Approach to Model Oxygen Transfer in Bioreactors Using Population Balances and Computational Fluid Dynamics. *Chemical Engineering Science*. **60**(1): 213-218 (2005).
- [8] Vasconcelos, J.M.T., Alves S.S., Bujalski W., Scale-up of Mixing in Gassed Multi-Turbine Agitated Vessels, *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, **76**(3): 398-404 (1998).
- [9] Znad H., Bálaš V., Kawase Y., Modeling and Scale Up of Airlift Bioreactor, *Computers and Chemical Engineering*, **28**(12): 2765-2777(2004).
- [10] Scragg A.H., "Bioreactors in Biotechnology: A Practical Approach", Ellis Horwood Books in the Biological Sciences (1991).
- [11] Ringpfeil M., "Fermentation & Enzyme Technology". John Wiley & Sons Inc. New York, (1979).
- [12] Berkholz R., Guthke R., Model Based Sequential Experimental Design for Bioprocess Optimisation, *Engineering and Manufacturing for Biotechnology*, **4**(3): 129-141(2001).
- [13] Berkholz R., Röhlig D., Guthke R., Data and Knowledge Based Experimental Design for Fermentation Process Optimization. *Enzyme and Microbial Technology*, **27**(10): 784-788 (2000).
- [14] Lidén G., Understanding the Bioreactor. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, **24**(5): 273-279 (2002).
- [15] Bailey J.E., Ollis D.F., "Biochemical Engineering Fundamentals" McGraw-Hill Book Company (1944).