

Bioreaktorok tervezése, esettanulmány

Slezsák János – Dózsa Ákos



Bioreaktorok tervezése

Slezsák János

A tervezés filozófiája – a tervezés célja

- Gazdaságos, jól teljesítő, biztonságos rendszerek tervezése
- Léptékfüggő
 - Laboratórium: flexibilitás, változatos igények
 - Ipari alkalmazás: megbízhatóság, költség, jogszabályok
- Rendszer a rendszerben
- Általában a tervezett reaktornál kisebbre felírt adatokból, és összefüggésekből kell kiindulni

Elsősorban aerob fermentációkkal foglalkozunk.

A tervezés filozófiája – információforrások

- Gyakori tervezési és scale-up kritériumok, tévhitek: elméleti, egyparaméteres, kísérletes, alacsony léptéknövelésen alapuló, idealizált -> ezek a legtöbb esetben nem elegendőek a jó tervezéshez
- Valóban fontos, léptékfüggő/léptékfüggetlen kritériumok ismerete
- „Mágikus számok” – fenntartással kell kezelni őket
- Számos összefüggő tényező kölcsönhatása
- Egyensúlyt kell teremteni:
 - Elméleti megfontolások
 - Empirikus, tapasztalati adatok
 - Ökölszabályok
 - Józan ész :)
- Számos ismétlés és iteráció

Hő- és oxigéntranszfer – egy kis BIM ismétlés

OTR: *oxygen transfer rate*,
oxigénátadási sebesség [g/(m³*h)]

$$\text{OTR} = K_g a (P_{\text{O}_2} - P_{\text{O}_2}^*)_{\text{av}}$$

- $(P_{\text{O}_2} - P_{\text{O}_2}^*)_{\text{av}}$ – az átlagos nyomáskülönbségen alapuló hajtóerő [bar]
- $K_g a$ – oxigéntranszport együttható [g/(m³*h*bar)]

$$\text{OTR} = (\mu / Y_{x/O}) * x$$

- x – sejtkoncentráció [g/m³]
- μ - fajlagos növekedési sebesség [1/h]
- $Y_{x/O}$ -oxigén hozam [g/g]

$$\text{OTR} = K_L a (C^* - C)$$

- C^* – a telítési oxigénkoncentráció [g/m³]
- C – az aktuális oldott oxigénkoncentráció [g/m³]
- $K_L a$ – az eredő folyadékoldali térfogati oxigénabszorpciós együttható [1/h]

$$Q_{\text{tot}} = Q_{\text{met}} + Q_{\text{mech}}$$

- Q_{tot} – a teljes keletkező hőmennyiség
- Q_{met} – metabolizmus által termelt hő
- Q_{mech} – a mechanikai hőbevitel

Hő- és oxigéntranszfer – kölcsönhatások

- A két tényező összefügg, általában a hőátadás a limitáló tényező
- Amennyiben a jó oxigéntranszfer a cél - > nagy sejttömeg, gyors növekedés érhető el, de jó hőátadás szükséges -> intenzív keverés, mechanikai terhelés
- A legmagasabb oxigénigény általában a fermentáció végén fordul elő

túlméretezzük a rendszert a csúcsterhelésre

VAGY

csökkentjük a fermentáció sebességét

Hő- és oxigéntranszfer – a lépték hatása I.

Table 1.1 Oxygen- and Heat-Transfer Requirements: Effects of Scale

OTR mmol/L·h	Volume ^a m ³	Pressure psig	% Oxygen ^b	Power hp	Heat Load Btu/h x 10 ⁶	Coolant ^c °F
150	1	15	21	5.0	0.084	40
200	1	25	21	4.9	0.107	40
300	1	35	21	7.1	0.161	40
400	1	35	19	6.9	0.208	40
150	10	15	21	50.2	0.884	40
200	10	25	21	50.0	1.078	40
300	10	35	21	75.7	1.621	22 ^d
400	10	35	30	77.0	2.096	5 ^d

- Liquid volume.
- Mole percent of inlet oxygen.
- Coolant flow is 35 gal/min for the 1-m³ vessel and 100 gal/min for the 10-m³ vessel.
- If 40 °F coolant were used instead of 22 °F and 5 °F, 194 ft² and 748 ft² coils would be required, respectively.

Hő- és oxigéntranszfer – a lépték hatása II.

Nem lehet egy paramétert (pl. a sejtkoncentráció) kiragadni a rendszerből, lehetőleg mindent összefüggésekben kell vizsgálni.

Table 1.2 Fermentation Histories: Oxygen and Heat Transfer for Unlimited and Limited OTR

Time h	Cell Mass g/L		OTR mmol/L·h		μ h ⁻¹	
	I	II	I	II	I	II
0	1.0	2.0	19	38	0.6	0.6
1	1.8	3.6	34	68	0.6	0.6
2	3.3	6.6	62	124	0.6	0.6
3	5.9	11.8	111	222	0.6	0.6
4	10.5	20.0	197	350	0.6	0.56
5	18.3	29.8	344	350	0.6	0.38
6	31.0	39.0	582	350	0.6	0.29
7	50.0	47.8	938	350	0.6	0.23
7.25	–	50.0	–	350	–	0.22

Az OTR-rel kölcsönható paraméterek

- Habzás
 - Kevésbé hasznosul az oxigén, más műszaki problémákat is jelent
 - Mechanikai gátlás (habtörők – külön tengelyre erősítve) vagy kémiai módszerek (downstream műveletekben hátrányos– pl. szilikonolaj a membránszűrőket károsítja)
 - Kimenő levegő rendszere védett legyen, és könnyen tisztítható
- Gáz hold up (gázvisszatartás)
 - H_o = gáztérfogat/teljes térfogat
 - Az össztérfogat megnő a rendszerben lévő gáz miatt

A habzás nehezen jelezhető előre, a hold up pedig függ a levegőztetéstől, emiatt tervezni kell egy „freeboard”-ot (a reaktor azon része, melyet üresen hagyunk), térfogata általában 20-30%-a a reaktor teljes térfogatának.

Az OTR növelése és a következmények I.

$$\text{OTR} = K_g a (P_{\text{O}_2} - P_{\text{O}_2}^*)_{\text{av}}$$

Lehetőségek az OTR növelésére:

- $K_g a$ ($K_l a$) növelése – a gázzal bevitt teljesítmény, vagy a gázsebesség növelésével. Hatása ismert, de nem jelentős egy bizonyos határon túl.
- A nyomás növelése – mechanikai és fiziológiai problémák
- Oxigéndúsabb levegő betáplálása – költséges, robbanásveszélyes, főleg laborban alkalmazható



az OTR nem növelhető tetszőlegesen

Az OTR növelése és a következmények II.

- Gázsebesség – elvileg arányos az OTR-rel, de növelése
 - Csökkenti a gázzal bevitt teljesítményt – intenzívebb keverés szükséges
 - Növeli a habzást és a hold up-ot
 - Egyes organizmusoknak árthat (pl. emlős sejtek)
 - Léptékfüggő a hatása és a költsége
- Gázzal bevitt teljesítmény
 - A fermentlébe szállított energia: keveréssel vagy buborékokkal jut be
 - A jelentősége attól függ, hogy a keverő alakítja-e az áramlási viszonyokat vagy a gázáram (elárasztot reaktor) – a gázexpanzió általában a bevitt energia max. 10-15%-áért felelős
 - Számos empirikus összefüggés, de erősen összefügg a keveréssel

Keverés I. – alapvető megfontolások

- Hármaskör: homogenizálás, diszpergálás és energiabevitel - kompromisszum
- Mérete limitált – beépítés leszerelhető tetőn vagy szerelőnyíláson keresztül
 - 500-800 literes, vagy nagyobb fermentoroknál praktikusabb a szerelőnyílás használata, azonban ennek is limitált a mérete – a keverő a fermentorban is összeszerelhető
 - Átmérője általában a reaktor átmérőjének 35-45%-a
 - Nagyobb keverőkhöz vastagabb tengely, erősebb csapágyazás és hajtás kell (nyíróerők nagyobbak)
 - Fordulatszám növelése – vibrációs problémák
- Kompromisszum a teljesítményjellemzők, a keverési karakterisztika, a fermentlé mennyisége és a benne ható erők alapján
- Nagy kerületi sebesség és nyírás: sejtkárosító hatása lehet
 - Egysejtűek ellenállóak
 - Micéliumot képező organizmusok bizonyos határokig ellenállóak
 - Emlős sejtek rendkívül érzékenyek

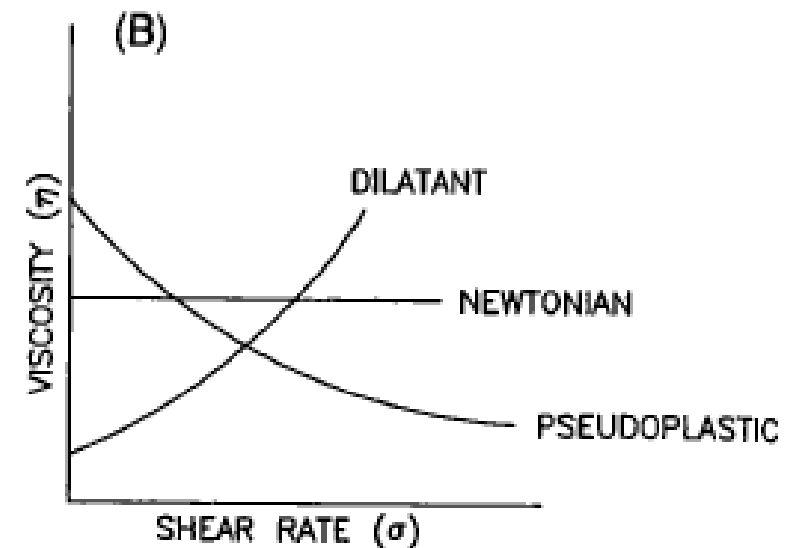
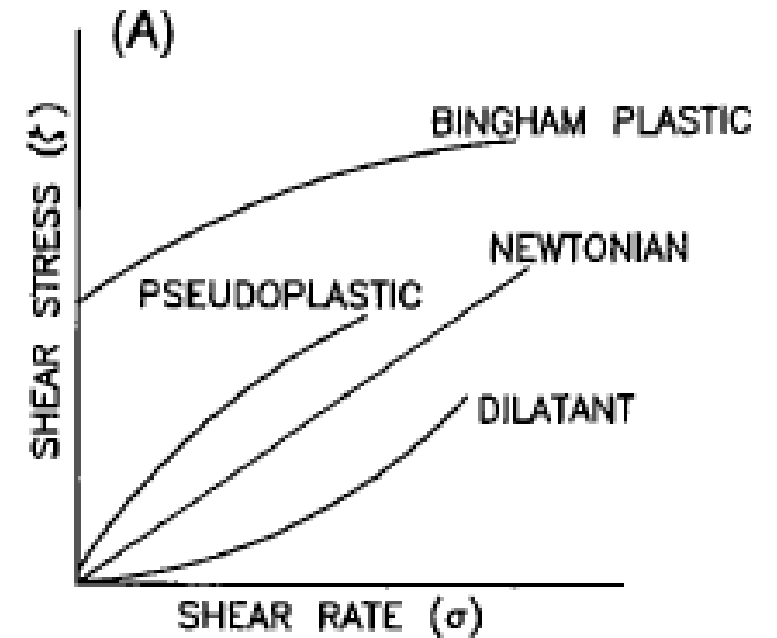
A hőátadás

- Hajtóerő: hőmérsékletgradiens – ΔT
- Legalább két mozgó közeg, és a reaktor fala – három különböző paraméter
- Léteznek empirikus összefüggések – vegyiparban alkalmazott összefüggések a fermentálásra nem mindig általánosíthatóak
- Függ a fermentálási reológiájától
- Aerob reaktorok hűtése
 - Alacsony hűtőfolyadék hőmérséklet
 - Csőkígyók – magasabb költség, szivárgás
- Recirkuláció – szennyeződésveszély megnő, áramoltatás költséges
- Fermentáció visszafogása eredményes lehet

Fermentlé reológia

A reológiai karakterisztika befolyásolja a keverést, a hő- és oxigéntranszfert.

- Egysejtűek: newtoni folyadék, viszkozitása független a nyíróerőtől és –feszültségtől, de függ a fizikai-kémiai paramétereiktől
- Kivétel: ha maga a médium nem-newtoni (pl. magas keményítő- vagy fehérjetartalom)
- Pszeudoplasztikus viselkedésűek a micéliumot képező organizmusokat (Streptomyces) vagy a poliszacharidokat (pl. xantán) tartalmazó fermentlevek
- Morfológiai jellemzők – rekombináns úton a viszkozitás változtatható
- Egyes micéliumok Bingham plasztikus viselkedést adhatnak a fermentlének



A keverés típusai

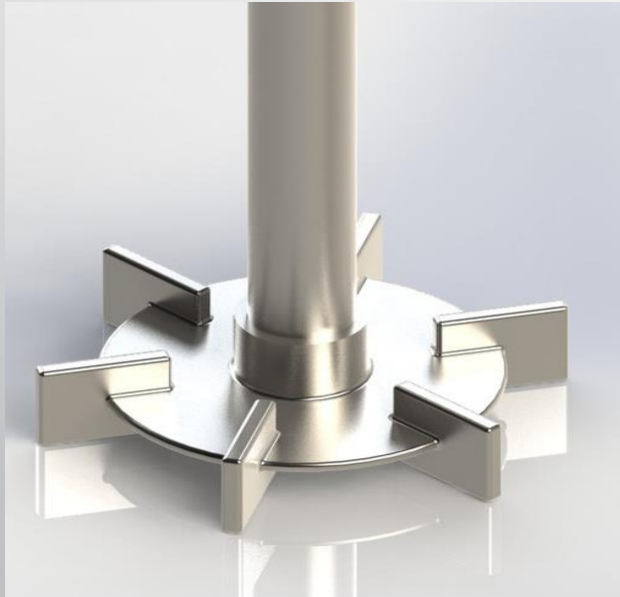
- Mikrokeverés: lokális keverés, a gáz diszpergálása
 - Magas oxigén- és hőátadáshoz intenzív turbulens keverés kell
 - Nagy befektetett teljesítményt igényel
 - A turbulencia miatt nagyok a folyadéokban ébredő erők - degradáció
- Makrokeverés (főtömeg keverés): homogenitás fenntartása („up-to-bottom” keverés)
 - Szükséges a megfelelő monitoring kivitelezéséhez
 - Számszerűsíthető a keverési idővel: egy kezdetben homogén fermentlé egy „zavar” (pl. sav adagolása) után mennyi idő múlva lesz ismét homogén
 - Tökéletes homogenitás nem érhető el
 - Örvényképződés: ferdén (15°) beépített keverővel csökkenthető

Nincs optimális keverőtípus, mely mindkettőt kielégítően végzi. Mindkettőt erősen befolyásolják a keverő paramétere, a reológiai tulajdonságok és a tartály geometriája.

Keverők

Rushton turbina – a leggyakoribb

- Előny: nagy energiafelvétel és –közvetítés, jól karakterizált viselkedés
- Hátrány: alacsony axiális áramlást okoz (up-to-bottom keverés gyenge), és a tengelytől távolodva jelentősen csökken a keverés hatékonysága, önmagában nem célszerű alkalmazni

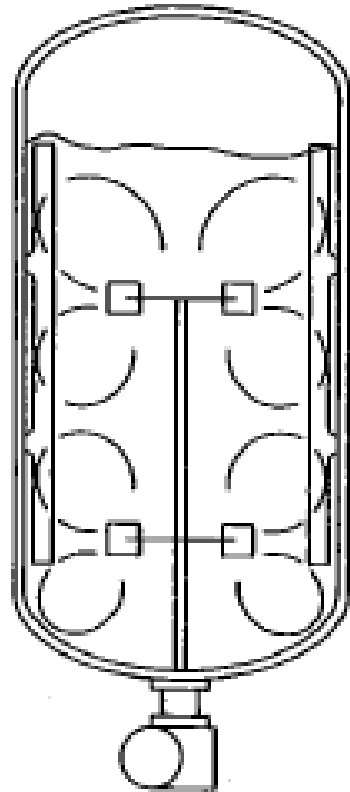


Marine propeller

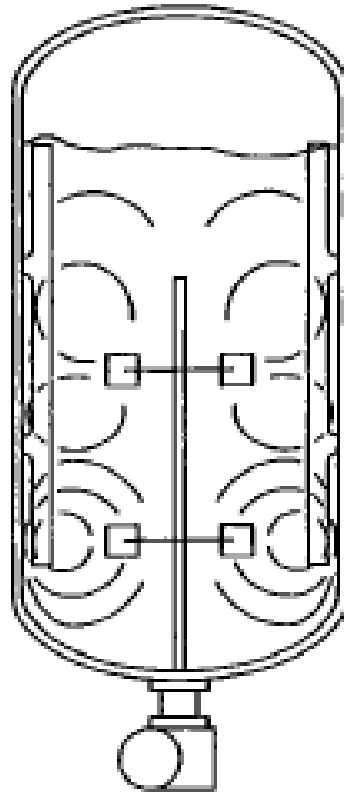
- Előny: jó tengelyirányú keveredést okoz
- Hátrány: alacsony a teljesítményfelvétele, ezért a gáz diszpergálásához kevésbé járul hozzá



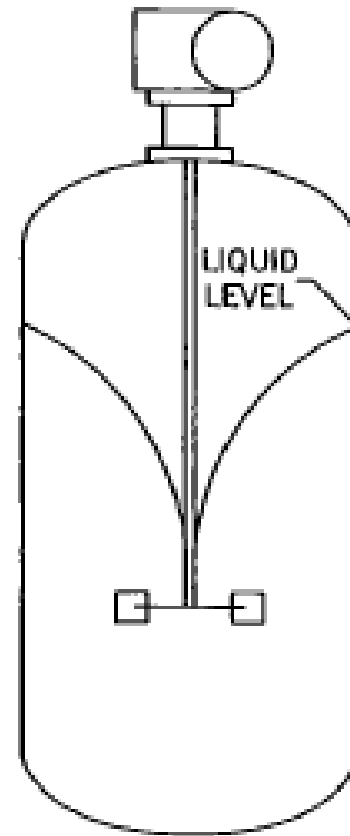
Törőlemezek



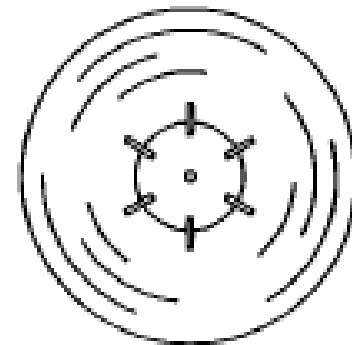
SEPARATE FLOW
PATTERNS



COMBINED FLOW
PATTERN

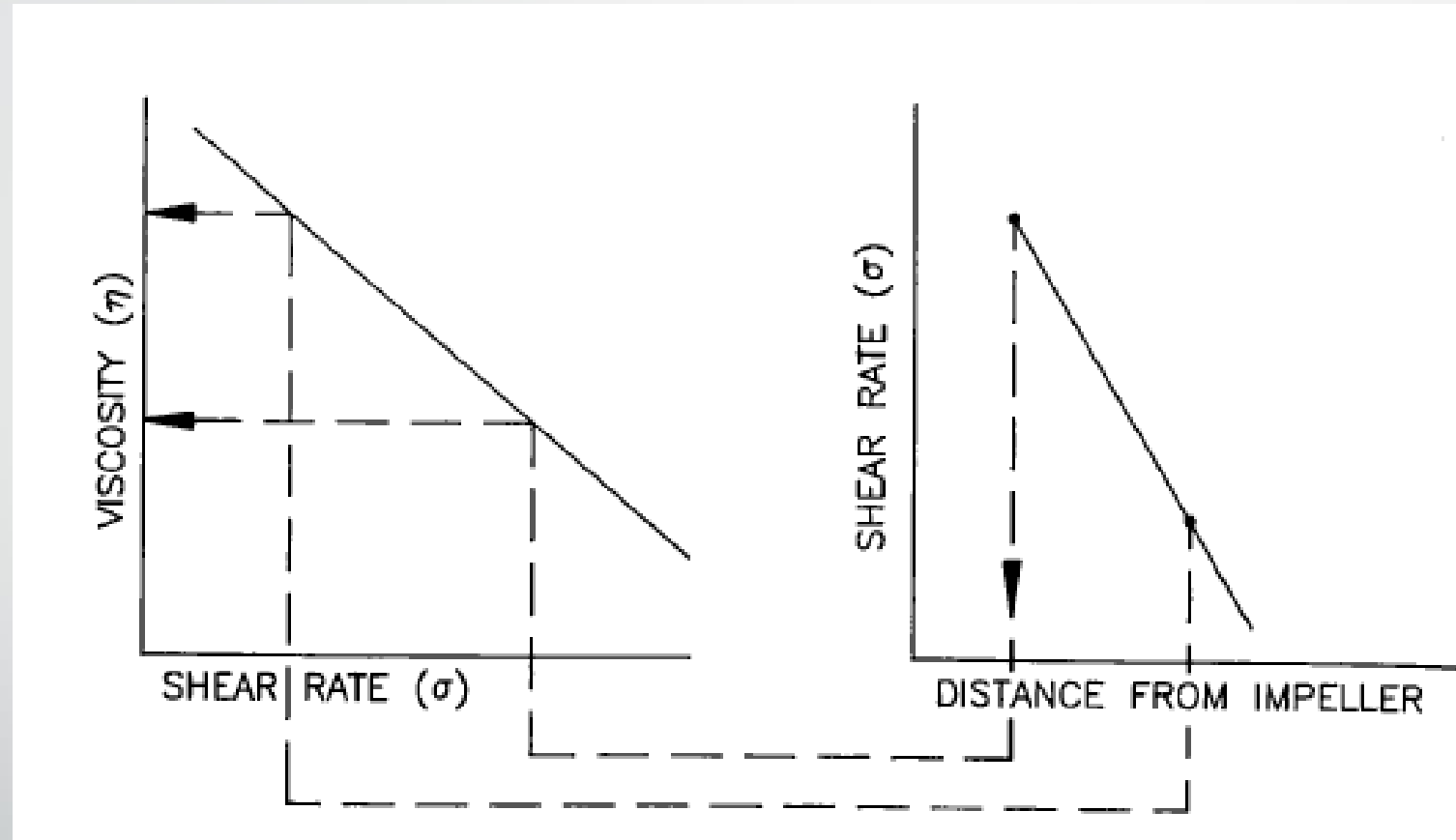


SIDE
VIEW



BOTTOM

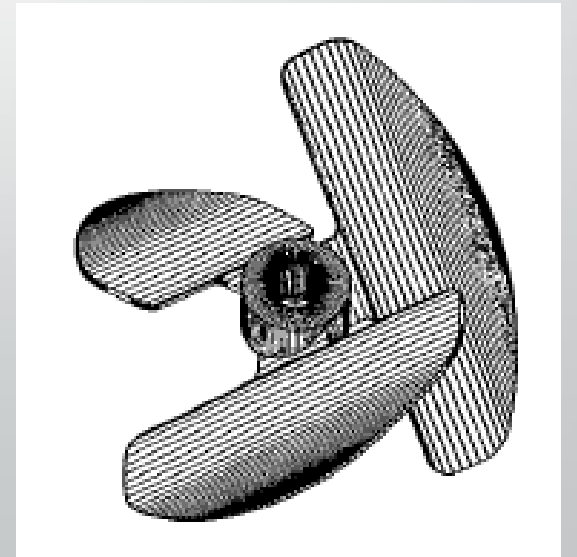
A reológia hatása



Nem-newtoni folyadékoknál a keverőtől távolodva a nyíróerő csökken, a viszkozitás pedig nő -> jó keverés csak közvetlenül a keverő mellett történik, hajlamos levegőcsatorna képződni a keverő tengelye körül

Emlős sejtek

- OTR szükséglet általában alacsonyabb, mint mikrobiális kultúráknál
- Degradáció sokkal könnyebben történik
- Megfelelő keverő: homogenitás fenntartása, de alacsony mechanikai erőhatás
- Törőlemezeket nem célszerű alkalmazni
- Egy lehetséges megoldás az „elefántfül-keverő”
 - Ipari alkalmazásokban gyakori
 - Scale-up jól karakterizálható
 - Jó OTR-t és up-to-bottom keverést biztosít
 - Szuszpendált és hordozóhoz kötött sejteknél is használható



Fermentor tartály tervezése I.

Alapvető megfontolások

- Helykövetelmény – korlátok, kiszolgáló egységek figyelembe vétele
- Szállítás és összeszerelés – kész tartályok általában jobbak és olcsóbbak, általában 4,5-4,6 méternél nagyobb átmérőnél a helyszínen építik egybe
- Eladói megfontolások – a lépték növelésével a kompetens forgalmazók száma csökken ->kompromisszumok
- Standard méretek használata – szabványos kiindulási anyagok
- Speciális részek – pl. félgömb alakú fenék „mítosza”
- Biztonsági előírások – a gyártó és a tervező felelőssége is!

Fermentor tartály tervezése II.

Anyagok

A felhasznált anyagokkal szembeni követelmények:

- Összeférhetőség az organizmussal
- Ellenállás a fermentlé/tisztítószeres korrozív hatásával szemben
- Gazdaságosság, jó élettartam
 - Rozsdamentes acél használata
 - Ötvözetek (pl. molibdén csökkenti a korróziót és segíti a varratok készítését)
 - Nem kell mindig a legjobb

A gyártó ritkán tesztel az adott körülmények között

Fermentor tartály tervezése III.

Varratok és felületek, tisztítás

- Hegesztések
 - Biztonsági előírások
 - Aszeptikus körülmények biztosítása
 - Simaság, korrózióvédelem
 - Oxidáció, és hibamentes varratok – inertgázos hegesztéssel
- Felületek
 - Simább felületet könnyű tisztítani, de drágább
 - A tartályt tekintve az egyik legnagyobb dilemma a tervezés során
 - Kompromisszum kell a teljes élettartamra vetítve
- Tisztíthatóság
 - CIP elvégezhető legyen
 - Sima felületek előnyösek, lehetőleg szabad kifolyás minden pontból
 - Szilárd anyag ne rakódjon le sehhol
 - Karbantartható, javítható legyen

Fermentor tartály tervezése IV.

Csőcsatlakozók és köpenytér

- Csatlakozók: megbízható, steril kapcsolat
 - Szabad kifolyás, egyszerű tisztítás – beépítés ferdén
 - Belső felszínekre ne kerüljön a hozzáadott folyadék
- Köpenytér
 - Alapvető funkción túl fizikailag erősíti a tartályt
 - Tervezzünk-e a tartály aljára?
 - 500 l alatt nem célszerű, kevésbé járul hozzá a hőátadáshoz, mint amennyire növeli a költségeket
 - Ha van csőkégyő a rendszerben, akkor célszerű inkább azt túlméretezni
 - A hold-up-ot is tervezni kell – magasabb folyadékszint
 - Karimás csatlakozók -> kisebb feszültségek



Fermentor tartály tervezése V.

Csőígyók, törőlemezek

- Csőígyók
 - Költségnövelő
 - Csövek közötti hely nagyon fontos – minimum 15 cm
 - Ellenáll a fermentációs körülményeknek
 - Szivárgásveszély
- Törőlemezek
 - Inkább hegesztett, mint csavarozott, de a bontható illesztés megkönnyíti a tisztítást
 - Általában 4-et használnak, szélességük a tartályátmérő kb. 10%-a

Fermentor tartály tervezése VI.

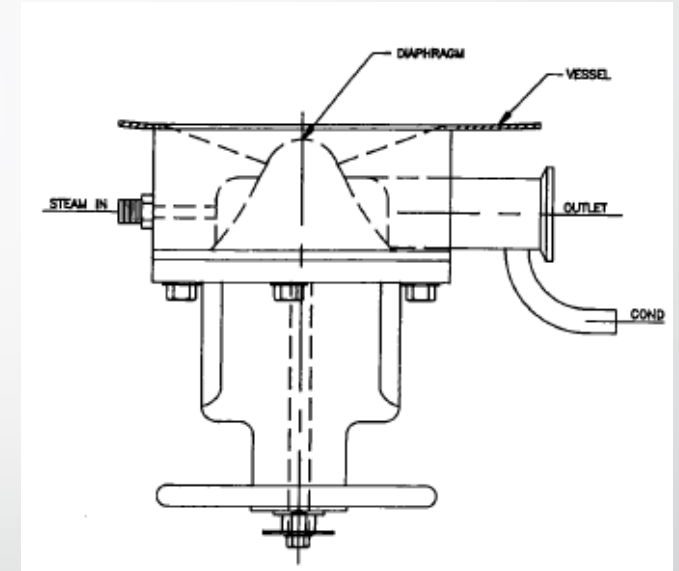
Gázelosztók, szerelőnyílások, látóüvegek

- Gázelosztók
 - Általában gyűrű alakú „cső”, a lyukak lefelé néznek
 - A lyukak a keverő belső élével egyvonalban legyenek
- Szerelőnyílások
 - Sterilebb körülményeket biztosít, mint a leszerelhető tető
 - 40-45 cm átmérő minimum, maximálisan 70-75 cm javasolt
 - Elhelyezés általában a tartály tetején – egyéb eszközök korlátozzák a teret
 - Lehető legrövidebb perem, jó tömítés
- Látóüvegek
 - Kör alakú a célszerű, a tömítés itt is fontos
 - Nem feltétlenül kell beépíteni

Fermentor tartály tervezése VII.

Leeresztő csonk, gőz zárás

- Leeresztő csonk
 - Süllyesztve szerelt diafragma szelep
 - Gőzzel sterilizhető legyen
 - Közvetlenül a tartályhoz kapcsolt nem használható aszeptikus fermentációkhoz
- Gőzrendszer
 - Lehetőleg rövid csőrendszerek
 - Holttereket kerülni kell
 - Minden felszín (ami a fermentlével érintkezik) közvetlenül sterilizhető legyen
 - A csőrendszer is sterilizhető legyen, összeszerelt állapotban is, valamint könnyen tisztítható



Fermentor tartály tervezése VIII.

Keverőrendszer

- Elhelyezés alul vagy felül?
 - Felső keverő: tömítés egyszerűbb, aszeptikus
 - Alsó keverő: rövidebb tengely kell, egyszerűbb mechanikai szerkezet, egyszerűbb karbantartás, csökkenti az összmagasságot, de fontos a jó tömítés
- Tömítés
 - Vegyipari alkalmazásokkal szemben itt nem csak a szivárgás elkerülése a cél, hanem az aszeptikusság is
- Tengely vibráció
 - Túlméretezés (a tervezett korlátok 70-80%-ával szabad üzemeltetni)
 - Nem newtoni fermentleveknél bonyolult számítások szükségesek
- Tengely irányultság
 - Mikrobiális fermentációknál célszerű függőlegesen elhelyezni
 - Emlős sejteknél: megdőntve (15°) -> örvényképződés miatt

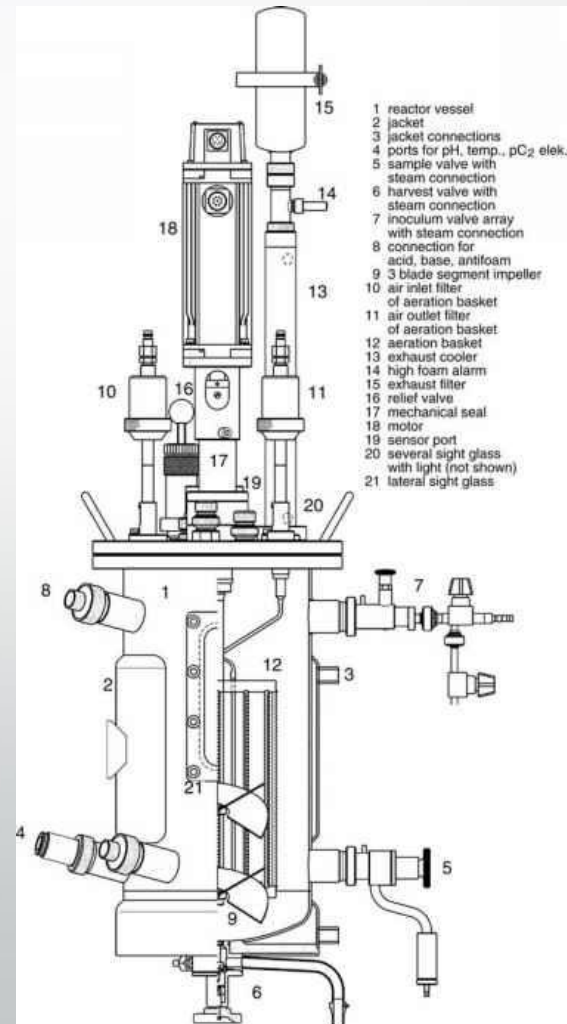


Esettanulmány

Dózsa Ákos

ESETTANULMÁNY – KIINDULÁSI PARAMÉTEREK

- Termék: intracelluláris, rekombináns organizmus
- Éves termelés: 30.000 kg/év tiszta, szárított anyag
- Tisztítás hatásfoka: 80%
- Biztonsági fokozat: BiosafetyLevel 2
- Validálás: készülék validálása, cGMP megfelelés
- Működési idő: 330 nap/év - 24h/nap – 7 nap/hét



ESETTANULMÁNY - ELVÁRÁSOK

FERMENTÁCIÓS JELLEMZŐK:

- Maximális hasznos térfogat: 20 l
- Maximálisan elérhető sejttömeg (szárany): 20 g/l
- Kívánt üzemi sejttömeg: 50 g/l
- Maximális termék expresszió: 0,05 g/g sejttömeg
- Glükóz eredő hozama ($Y_{x/s}$): 0,4
- Oxigén eredő hozama ($Y_{x/o}$): 1,0
- Fenntartható növekedési sebesség: 0,3 1/h ($T=30\text{ °C}$, $pH=6,5$)
- Táptalaj: sók, élesztő extrakt, tiamin, glükóz
- Üzem mód: glükóz limitáció, kezdeti sterilizáció minden komp. betáplálás esetén, kivéve tiamin (steril szűrőn keresztüli adagolás)
- $T=30\text{ °C}$, $pH=6,5$ (kénsav és ammónia gáz adagolás)
- Oldott oxigén: 30%
- Hűtés: 4°-os fermentlé a cél (30 perc, levegőztetés nélkül)

ESETTANULMÁNY - ANYAGMÉRLEGEK

Éves hozam (tisztított, száraz anyag)	30.000 kg
Tisztítás hatásfoka	80 %
Fermentor éves termelése	$30.000 \text{ kg} / 0,8 = 37.500 \text{ kg}$
Termék hozam (g/g sejt)	0,05
Éves sejttömeg termelés	$37.500 \text{ kg} / 0,05 = 750.000 \text{ kg}$
Kívánt sejttömeg koncentráció	50 g/l
Éves fermentációs térfogat	$750.000 \text{ kg} \times 1.000 \text{ g/kg} / 50 \text{ g/l} = 15.000.000 \text{ l}$
Ciklusidő	24 h
Fermentációs idő	16 h
Állási idő	8 h
Éves működtetett napok száma	330
Napi fermentációs térfogat	$15.000.000 \text{ l} / 330 = 45.450 \text{ l}$

$$\text{OTR} = (0.3) (50) (1000/32) = 469 \text{ mmol/L}\cdot\text{h.}$$

$$Q = (0.12) (469) (4) (22,725) = 5.12 \times 10^6 \text{ Btu/h.}$$

ESETTANULMÁNY - ELŐZETES MÉRETEZÉSI SZÁMÍTÁSOK

- FONTOS! Hosszú átfutási idejű berendezések (tartály) meretezésével kezdeni
- Fermentor mérete - standard tartály átmérő
- Fermentorban uralkodó nyomás: maximum 2,07 bar
- Nincs oxigénnel való dúsítás
- Gázsebesség: 0,033 m/s (adott p-T értéken)
- Teljesítmény felvétel: maximum 4,91 kW/m³
- di/dt arány ne haladja meg a 0,45-öt
- Hűtővíz ($T \geq 1,67$ °C)
- Bemerülő csőkígyót kerüljük, ha lehet

ESETTANULMÁNY – ELŐZETES MÉRETEZÉSI SZÁMÍTÁSOK

További észrevételek:

- Tartály magasság és térfogat standard táblázatból
- Turbinák száma: 12 lapát
- Számított tangenciális magasságot egész számra kerekítsük
- A teljesítmény egyenletes eloszlású a turbina keverőkön
- A köpeny nyúljon túl a tangenciális magasságon

ESETTANULMÁNY – MÉRETEZÉSI SZÁMÍTÁSOK

Total volume, m ³	32.50	32.50	32.50	32.50	32.50
Liquid volume, m ³	22.73	22.73	22.73	22.73	22.73
Tank OD, in	108	108	108	108	108
Adj. tan. ht., in	198	198	198	198	198
Unaer. liquid ht., in	162	162	162	162	162
Unaer. liq. ht./diam.	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51
Total ht./diam.	2.20	2.20	2.20	2.20	2.20
Adj. tot. vol., m ³	32.52	32.52	32.52	32.52	32.52
Percent fill	70	70	70	70	70
OTR, mmol/L·h	300	300	300	300	300
v _s , cm/min	180	180	180	180	180
Pressure, psig	35	40	15	30	30
O ₂ mole frac. in	21	21	37	40	30
O ₂ -transfer eff., %	33.2	30.3	30.4	19.2	25.7
Req'd. hp/100 gal	4.7	3.7	3.7	1.2	2.4
Tot. gassed hp req'd.	283	223	225	75	147
Total gas flow, std. m ³ /min	36.5	40.0	22.6	33.0	33.0
Oxygen flow, std. m ³ /min	0	0	4.6	7.9	3.8
Aerated liq. ht., in	221	212	212	192	204
No. of turbines	2	2	2	2	2
No. of axial impellers	1	1	1	1	1
Shaft speed, rpm	131	122	123	88	108
Turbine diam., in	46	46	46	46	46
Axial impeller diam, in	36	36	36	36	36
Turbine d _i /d _t ratio	0.43	0.43	0.43	0.43	0.43
Turbine tip speed, fpm	1578	1469	1481	1060	1301
Tot. ungassed hp	594	480	491	180	333
Gassed hp (turbine)	283	223	225	75	147
Heat load, Btu/h × 10 ⁶	3.968	3.812	3.819	3.425	3.624
U, Btu/h·ft ² ·°F	150	150	150	150	150
Coolant temp., °F	35	35	35	35	35
Coolant flow, gpm	200	200	200	200	200
Avail. jkt. area, ft ²	457	446	446	399	425
Coil area req'd., ft ²	568	489	493	354	415
Coil pipe diam., in	4	4	4	4	4
Pipe length, in	536	489	493	354	415
Coil spacing, in	4.5	5.5	5.5	8.0	6.5
Coil ht., in	220	211	212	191	198

- 5 vizsgálat paraméterei
- 5 különböző üzemelési kondícióval számítva
- 300 mmol/lh OTR fölé egyik esetben sem juthatunk
- Nem fogjuk tudni kielégíteni az összes fentebb felállított kritériumot
- Kompromisszumokat vagyunk kénytelenek kötni

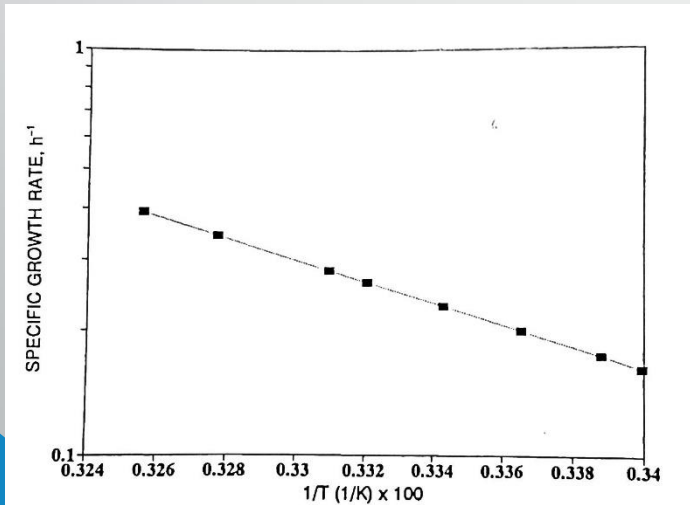
ESETTANULMÁNY – TERVEZETT FERMENTÁCIÓS MEGOLDÁSOK

- Az 50 g/l-es sejttömeg koncentráció 16 h alatt történő eléréséhez lassítani kell a fermentációt
 - Csökkenthető a hőm.
 - Médium összetételén változtathatunk
 - pH megváltoztatása
- $T=22\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on: (ezt választjuk, ugyanis a többi megoldás plusz kutatást igényel, ami a megrendelő plusz költsége lenne)
 - Nincs érzékelhető hatása a termékre
 - Nagyobb inokulum igény

ESETTANULMÁNY — TERVEZETT FERMENTÁCIÓS MEGOLDÁSOK

A további számítások elvégzéséhez különböző egyensúlyok és egyenletek kellene, amelyekkel leírhatóvá válik a növekedés kinetikája a hőmérséklet függvényében (ehhez azonban kiindulási feltételeket kell állítanunk):

- $t=0$ időpillanatban a tartály megtöltése a kezdeti térfogatnál kevesebb inokulummal
- Inokuláció $t=0$ időpillanatban történik, ekkor a térfogat V_0
- Fajlagos növekedési sebesség: μ – Arrhenius



$$\mu = a_3 \exp(-E_a / R T_{\text{abs}})$$

ESETTANULMÁNY – TERVEZETT FERMENTÁCIÓS MEGOLDÁSOK

Eredmény (22 ° C-on 300 mmol/lh-nál nagyobb koncentráció nem érhető el)

• Ragaszkodunk az 50 g/l koncentrációhoz 16 h alatt → új tartály méretezése

• Elvetjük az 50 g/l , 16 h fermentációt → fermentációs térfogatot növelni kell + tisztítási eljárást is léptéknövelni kell

• Egyéb megoldás a fermentáció lassítása céljából (marad az 50 g/l és 16 h) → több kutatás és nagyobb inokulum mennyiség

• Több tartály használata → komplex folyamat

Table 1.4 Projected Fermentation History for the Design Example

A. Overall characteristics

Specific growth rate, μ , h^{-1}	0.30	Max. OTR, mmol/L·h	300
Yield coeff., g/g	0.40	Time OTR max., h	12.7
Feed glucose, g/L	250	Cells at max. OTR, g	528,873
Broth glucose, g/L	5	Vol. at max. OTR, L	16,527
Final volume, L	22,725	Cells at max. OTR, g/L	32.0
Final cell conc., g/L	50	Inoc. cells, g	11,586
Initial cell conc., g/L	1.03	Inoc. volume, L	1,500
Initial volume, L	11,249	Inoc. conc., g/L	7.7
Glucose feed, L	11,476	Nutrient set vol., L	9,749
O ₂ yield coeff., g/g	1.0		

B. Detailed History

Time h	Volume L	Cells g/L	OTR mmol/L·h	μ h^{-1}	Temp. °F	Ht. load Btu/h × 10 ⁶
0.0	11,249	1.0	9.7	0.30	86.0	0.24
1.0	11,290	1.4	13.0	0.30	86.0	0.26
2.0	11,346	1.9	17.4	0.30	86.0	0.29
3.0	11,421	2.5	23.4	0.30	86.0	0.32
4.0	11,523	3.3	31.3	0.30	86.0	0.37
5.0	11,660	4.5	41.7	0.30	86.0	0.43
6.0	11,846	5.9	55.5	0.30	86.0	0.51
7.0	12,096	7.8	73.3	0.30	86.0	0.63
8.0	12,434	10.3	96.3	0.30	86.0	0.78
9.0	12,890	13.4	125.4	0.30	86.0	0.99
10.0	13,505	17.2	161.5	0.30	86.0	1.27
11.0	14,336	21.9	205.4	0.30	86.0	1.65
12.0	15,458	27.4	257.2	0.30	86.0	2.17
13.0	16,960	33.7	300.0	0.29	84.6	2.73
14.0	18,705	39.7	300.0	0.25	80.2	3.01
15.0	20,630	45.1	300.0	0.21	76.9	3.32
16.0	22,753	50.1	300.0	0.19	74.2	3.70

ESETTANULMÁNY – FERMENTLÉ HŰTÉS

- **Eredeti célkitűzés:** 30 perccel a fermentáció vége előtt 4 °C-ra való hűtés

- **Minimális hűtési idő:** 50 perc

- **Alternatív megoldás:**

Hőcserélő beiktatása a fermentor után!

- **Megoldási alternatívák:**

- Hűtővíz hőmérsékletének csökkentése
- Nagyobb hőcserélő felület
- Nagyobb hűtővíz áram

Time [min]	Temperature [° F]	Temperature [° C]
0	74,2	23,4
5	69,7	20,9
10	65,4	18,6
15	61,4	16,3
20	57,6	14,2
30	50,7	10,4
40	44,5	6,9
50	39,0	3,9

ESETTANULMÁNY – TARTÁLY TERVEZÉSE

- Méretek
- Nyomása: ~2,76 bar/ teljes vákuum
- Hőmérséklet: 300°F~148,9°C
- Felületi érdesség: 320 grit (belül), 180 grit (kívül)
- Törőlemezek: 4 db (90°); 184" ~ 467,36 cm magas; 9,6" ~ 24,38 cm széles (falhoz hegesztve) 2" ~ 5,08 cm vastag; 320 grit
- Köpeny: 198" magas, SS304, (~4,14 bar/ teljes vákuum), -20-300°F (-28,9-148,9°C)

ESETTANULMÁNY – TARTÁLY TERVEZÉSE

- Szerelőnyílás: 22"~55,88 cm átmérő, O-gyűrűs tömítés, 320 grit (belül), 180 grit (kívül)
- Statikus tömítés: összes O-gyűrű (EPDM=etilén-propilén-dién-monomer)
- Látóüveg: szerelőnyílásokra felszerelve
- Gázelosztó: gyűrűs, 36"~91,44 cm átmérő, 40 db lyuk 0,250"~0,635 cm lyukátmérővel

2 db aszeptikus mintavevő csomak

No. of turbines	2
No. of axial impellers	1
Shaft speed, rpm	108
Turbine diam., in	46
Axial impeller diam., in	36
Turbine d_i/d_t ratio	0.43
Turbine tip speed, ft/min	1301
Tot. ungassed hp	333
Gassed hp (turbine)	147

ESETTANULMÁNY – KEVERŐ RENDSZER TERVEZÉSE

- Alulról szerelt
- Motor: 200 hp, 1780 rpm, 480 V
- Sebességváltó: 144 kW
- Tengely: 4,5"~11,43 cm átmérő, 174"~441,96 cm magas, 320 grit
- Keverő: 2x46"~116,84 cm 12 pengés turbina és 1x36"~91,44 cm A-315 keverő, 320 grit
- Tömítés: kettős csúszógyűrűs tömítés wolfrám-karbidból

ESETTANULMÁNY - KONKLÚZIÓ

- A végleges tervezés egy sor kompromisszumon alapszik
- A végeredmény nem elégíti ki minden kezdeti igényt, de találkozik a kliens igényeivel
- Tervezési és üzemeltetési rutin szükséges a mérnöki döntésekhez
- Kiegyensúlyozott iteráció szükséges a sikeres tervezői munkához



Köszönjük a figyelmet!

Slezsák János – Dózsa Ákos

Bioreaktorok tervezése, esettanulmány - kérdések

1. Mi a legfőbb különbség a laboratóriumba és az ipari felhasználásra szánt készülékek között?
2. Mi az OTR, mi a mértékegysége és hogyan számítjuk ki az oxigénkoncentrációk és az oxigénadszorpciós együttható segítségével (képlet)?
3. Mi a gáz hold up, és hogyan kell figyelembe venni a tervezés során?
4. Mi a keverés három fő funkciója?
5. Hogyan kerülhető el az örvényképződés mikrobiális, illetve emlős sejteket tartalmazó fermentlevek esetén?
6. Hogyan befolyásolja a nem-newtoni folyadékok reológiai sajátossága a keverés hatékonyságát?
7. Hogyan függ a fajlagos szaporodási sebesség a hőmérséklettől?
8. Milyen megoldásokat használhatunk a fermentáció lassítására?
9. Mely alkatrészek méretezésével érdemes kezdeni a tervezési feladatot? Miért?
10. Milyen habzásgátlási megoldásokat ismer?