ОСОБЕННОСТИ МАССОПЕРЕНОСА В БИОРЕАКТОРАХ ПРИ ИНТЕНСИФИКАЦИИ И МАСШТАБИРОВАНИИ ПРОЦЕССОВ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

П.П. Лобода, Ю.В. Карлаш

Интенсификация процессов биосинтеза в больших масштабах требует создания и распределения значительных массовых потоков компонентов питания и реализации встречного потока продуктов метаболизма. Задача усложняется при малых движущих силах, когда остается единственный путь интенсификации – снижение сопротивлений массопереносу. Особую сложность представляют процессы переноса труднорастворимых газов (кислорода и диоксида углерода) при аэробном бисинтезе.

Сопротивления возникают как на уровне источников и стоков массы в виде межфазных сопротивлений, так и при распределении массы в объеме биореакторов, особенно крупномасштабной. Если сопротивления межфазных переходов (кроме уровня микрообъектов) изучены достаточно полно, то сопротивления распределения массы в объеме практически не исследовались или даже игнорировались, что было вполне допустимым при малых удельных потоках массы в аппаратах обычного масштаба.

Промышленная реализация ферментаторов объеме до 1000 м⇒ С использованием для интенсификации биосинтеза скорости диссипации 10-15 кВт/м³ энергии в единице объема около поставила задачи гидродинамики принципиально новые И массопереноса, которых требует учета пространственно-временных решение соотношений с использованием системного И ЭВОЛЮЦИОННОГО подходов.

На первом этапе решений этих задач заслуживает внимания предложенное эволюционным подходом в теории процессов и аппаратов химической технологии. выявление характерных времен и расщепление их по временным иерархическим уровням. Используя спектральные представления в теории турбулентности Колмогорова,

Розенцвейга, Корсина, Похорецкого [1-4], время перемешивания (гомогенизация), обычно определяемое и регламентированное в ферментаторах крупного масштаба наряду с объемным коэффициентом время крупномасштабного массопередачи, можно расщепить на перемешивания и время микроперемешивания [5,6]. Первое из них характеризует сопротивление распределению массы компонента в объеме и полностью определяется гидродинамикой в биореакторе, второе – связано с явлениями на уровне межфазных переходов и зависит как от интенсивности перемешивания в области высоких волновых чисел (микроперемешивание) так и от специфики межфазных переходов.

Дополнительная энергия, необходимая для интенсификации явлений переноса, вводится потоками фаз или сообщается среде с помощью специальных перемешивающих устройств. Однако независимо от способа ввода эта энергия распределяется в объеме биореактора или его ступени неравномерно. Это связано С тем, что она трансформируется в энергию турбулентных возмущений (вихрей) различного масштаба, обладающих различными свойствами.

Для интенсификации межфазного переноса необходимы вихри малого масштаба (c ВЫСОКИМИ ВОЛНОВЫМИ числами), создающими большие касательные напряжения и способные воздействовать на поверхность массопередачи. Возмущения крупного масштаба (С низкими волновыми числами) не обладают такими свойствами И, казалось бы, не нужны для интенсификации процессов переноса. Это определило переход к быстровращающимся устройствам небольшого масштаба, генерирующим в основном микровихри, которые обладают малой дальностью распределения и диссипируют в непосредственной близости ОТ места ввода энергии, образуя зону микроперемешивания (зону мешалки).

Связь зоны микроперемешивания с окружающей (периферийной) крупномасштабного перемешивания зоной осуществляется за счет вихрями большого масштаба, дальность распространения которых соизмерима с размерами аппарата. Важную роль при этом играют циркуляционные потоки, охватывающие весь аппарат, например потоки, вызванные аэрированием при аэробном среды

культивировании.

Таким образом, в современных биореакторах высокой интенсивности и большой единичной производительности можно выделить две зоны полного перемешивания, отличающихся уровнем сегрегации: 1 – зона микроперемешивания; 2 – зона крупномасштабного перемешивания, в которой среда перемешана на макроуровне [7].

При ступенчатом вводе потока целевого компонента в зону 1 изменение его концентраци в этой зоне и периферийной зоне 2 описывается уравнениями

$$dC_{1}/dt = \frac{M}{V_{1}} - Q(C_{1} - C_{2})/V_{1}$$
(1)
$$dC_{2}/dt = Q(C_{1} - C_{2})/V_{2}$$
(2)

В начальный период $dC_1/dt > dC_2/dt$, но затем, по мере возрастания разности концентраций в зонах вследствие переноса массы потоком Q крупномасштабных возмущений, скорости изменения концентраций (удельные потоки массы)стабилизируются на уровне $dC_1/dt=dC_2/dt=M/V=q_V$. При $C\ll C_p$ концентрационные кривые переходят практически в параллельные прямые, сдвинутые в соответствии с уравнением (2) по концентрации времени таким образом, что $\Delta C/\Delta t=Q(C_1-C_2)/V=(C_1-C_2)/\tau_{\kappa n 2}$.

По мере приближения C_1 и C_2 к C_p прямые искривляются dC_1/dt становится меньше, чем dC_2/dt , и вблизи точки равновесия для расчета времени крупномасштабного перемешивания необходимо пользоваться дифференциальным уравнением (2).

При создании потока массы абсорбцией из газовой фазы наряду с потоком в зоне микроперемешивания $M_1 = K_{\rm M} V_1 (C_p - C_1)$, образуется фоновый поток $M_{\phi} = K_{\phi} V_2 (C_p - C_2)$ в зоне 2, причем поток газа, переходящий из зоны 1 в окружающий объем значительно увеличивает крупномасштабное перемешивание.

Уравнения (1), (2) при вводе газового потока в зону 1, при полном перемешивании жидкой фазы в зонах и газовой фазы во всем объеме аппарата преобразуются к виду:

$$dC_1/dt = K_{M}(C_p - C_1) - Q(C_1 - C_2)/V_1 ; \qquad (la)$$

$$dC_2/dt = Q(C_1 - C_2)/V_2 + K_{\phi}(C_p - C_2)$$
(2a)

Представив скорости изменения концентрации растворенного газа в виде $dC_1/dt = K_{V1}(C_p - C_1)$, $dC_2/dt = K_{V2}(C_p - C_2)$, уравнения (1a), (2a) можно превратить в равенство

$$(K_{M}-K_{V1}) \ (C_{p}-C_{1}) \ V_{1}/V = (K_{V2}-K_{\phi}) \ (C_{p}-C_{2}) \ V_{2}/V = (C_{1}-C_{2}) \ Q/V, \tag{3}$$

которое после введения обозначений

$$(K_{M}-K_{V1})V_{1}/V = K_{MII} = 1/\tau_{MII}; = (K_{V2}-K_{\phi})V_{2}/V = (K_{V})_{o} = 1/\tau_{o};$$

 $Q/V = K_{\kappa\pi} = 1/\tau_{\kappa\pi}$ упростится:

$$K_{M\Pi}(C_p-C_1) = K_{K\Pi}(C_1-C_2) = (K_V)_o(C_p-C_2)$$
 (4)
или $(C_p-C_1)/\tau_{M\Pi} = (C_1-C_2)/\tau_{K\Pi} = (C_p-C_2)/\tau_o$ причем $\tau_o = \tau_{M\Pi} + \tau_{K\Pi}$ характеризует
общее сопротивление дополнительному потоку массы при
интенсификации на уровне микроперемешивания и крупномасштабного
переноса.

Отношение

$$\eta = \frac{(K_V)_o}{K_{\rm MII}} = \frac{C_{\rm p} - C_1}{C_{\rm p} - C_2} = \frac{\tau_{\rm MII}}{\tau_{\rm MII} + \tau_{\rm KII}} = 1 - \frac{\tau_{\rm KII}}{\tau_{\rm MII} + \tau_{\rm KII}} = 1 - \frac{(K_V)_o}{K_{\rm KII}}$$
(5)

аналогично известному в процессе ректификации коэффициенту полезного действия (эффективности) ступени и характеризует снижение эффекта интенсификации на микроуровне при недостаточном крупномасштабном переносе: при $\tau_{\kappa n}=0$ коэффициент полезного действия равен 1, т.е. ступень превращается в теоретическую.

На практике $\eta < 1$, так как сопротивление крупномасштабному переносу всегда существует, и снижение его требует долнительных затрат энергии.

Значения K_{V1} и K_{V2} определяются по экспериментальным кривым насыщения газом в зонах 1 и 2 соответственно, а K_{M} – по аналогичной кривой на модели объемом V_{1} , включающей основную зону перемешивания на микроуровне, фоновый объемный коэффициент массопередачи близок к таковому при барботаже. Значение $K_{KII} = Q/V$ может быть определено по уравнению (2) на основе измерения одновременно в обеих зонах концентрации индикатора (щелочи, кислоты, сопи) при ступенчатом возмущении в зоне 2, а также с помощью уравнения (3), преобразованного к виду

$$K_{\rm KII} = \left[\frac{V}{(K_{V2} - K_{\Phi})V_2} - \frac{V}{(K_{\rm M} - K_{V1})V_1}\right]^{-1} \tag{6}$$

∠ 0

Экспериментальную проверку предложенных зависимостей проводили в 0,5 вертикальном цилиндрическом аппарате диаметром М С виброперемешнвающим устройством в виде поперечной перфорированной отверстиями диаметром 4,9 мм пластины, секционирующей аппарат при общем свободном сечении 15 % (включая зазор по периферии) и совершающей колебания вдоль оси аппарата с амплитудой 5 мм. Исследовали процесс абсорбщии кислорода воздуха, подаваемого через барботер под пластину, водой при температуре 293 К. Экспериментальные данные, полученные при различных приведенных (к поперечному сечению аппарата) скоростях воздуха частотах колебаний виброперемещивающего устройства f и объемах $W_{\Pi O}$ жидкости в аппарате $V = V_1 + V_2$ приведены в табл. 1 (п. 1-4). Здесь же (п. 5) приведены аналогичные данные для ферментатора с вибрационной системой перемешивания [8,9], прошедшего производственную проверку на Ладыжинском заводе ферментных препаратов.

Сток массы за счет ее потребления биообъектами с удельной скоростью $J_V = q_V = dC_1/dt = dC_2/dt$ останавливает изменение концентрации во времени, превращая процесс в установившийся:

$$K_{M} (C_{p}-C_{1}) - (C_{1}-C_{2})Q/V_{1} - J_{V} = 0$$

$$K_{\Phi} (C_{p}-C_{2}) + (C_{1}-C_{2})Q/V_{2} - J_{V} = 0$$
(16)
(26)

Таблиця 1

№	W _{пр} x 10 ² , м/с	f, Гц	V	V_1	K _{V1}	K_{V2}	К _м	$K_{\!$	$K_{\kappa \tau \tau}$	~
			M ³			1				
1.	5,0	23,3	0,145	0,06	0,984	0,983	1,915	0,635	0,434	0,529
2.	5,0	23,3	0,315	0,06	0,640	0,637	1,915	0,535	0,125	0,340
3.	3,8	23,3	0,315	0,05	0,468	0,466	1,811	0 , 375	0,119	0,345
4.	1,0	16 , 7	0,315	0,05	0,156	0,146	0,703	0,108	0,057	0,395
5.	3,0	8,0	1,50	0,4	0,410	0,410	1,270	0,250	0,24	0,512

Уравнения (1б), (2б) приводятся к равенству

$$\left(K_{\rm M} - \frac{J_{\rm V}}{c_{\rm p} - c_{\rm 1}}\right) \frac{V_{\rm 1}}{V} \left(C_{\rm p} - C_{\rm 1}\right) = K_{\rm KII} \left(C_{\rm 1} - C_{\rm 2}\right) = \left(\frac{J_{\rm V}}{c_{\rm p} - c_{\rm 2}} - K_{\rm \varphi}\right) \frac{V_{\rm 2}}{V} \left(C_{\rm p} - C_{\rm 2}\right) \tag{3a}$$

которое затем упрощается до уравнения (4), где

$$K_{\rm MII} = \left(K_{\rm M} - \frac{J_V}{c_{\rm p} - c_1}\right) \frac{V_1}{V}$$
; $(K_V)_{\rm o} = \left(\frac{J_V}{c_{\rm p} - c_1} - K_{\rm \phi}\right) \frac{V_2}{V}$.

Представив удельную скорость потребления как $J_V = K_{\delta p} (C_2 - C_o)$, где C_o – концентрация в активном центре биообъекта; $K_{\delta p}$ – константа скорости биохимической реакции псевдопервого порядка, зависящая от концентрации C_2 и других параметров, уравнение (За) можно записать в виде:

$$\left(K_{\rm M} - K_{\rm 6p} \, \frac{c_2 - c_0}{c_p - c_1} \right) \frac{V_1}{V} \left(C_{\rm p} - C_1 \right) = K_{\rm KII} \left(C_1 - C_2 \right) = \left(K_{\rm 6p} - K_{\rm \phi} \, \frac{c_p - c_2}{c_2 - c_0} \right) \frac{V_2}{V} \left(C_2 - C_0 \right) = \left(K_V \right)_0 \left(C_{\rm p} - C_0 \right)$$

$$(36)$$

и обозначив

$$\left(K_{\rm M} - K_{\rm 6p} \, \frac{c_2 - c_0}{c_p - c_1}\right) \frac{v_1}{v} = K_{\rm MII} = \frac{1}{\tau_{\rm MII}} \; ; \; \left(K_{\rm 6p} - K_{\rm \phi} \, \frac{c_p - c_2}{c_2 - c_0}\right) \frac{v_2}{v} = \; K_{\rm c} = \frac{1}{\tau_{\rm c}}$$

получить

$$K_{\rm MII}(C_{\rm p}-C_{\rm 1})=K_{\rm KII}(C_{\rm 1}-C_{\rm 2})=K_{\rm c}(C_{\rm 2}-C_{\rm o})=(K_{\rm V})_{\rm p}(C_{\rm p}-C_{\rm o}), \tag{7}$$

где $(K_V)_p = 1/\tau_p = 1/(\tau_{MII} + \tau_{KII} + \tau_c)$ представляет собой результирующий объемный коэффициент массопередачи.

Наблюдаемое время релаксаций au_p представляет таким образом сумму времен релаксации на уровнях микроперемешивания au_{MII} крупномасштабного перемешивания au_{KII} и стока массы в биообъекты au_c .

Каждое из этих времен имеет свою специфику, отражая свойства различных пространственно – временных уровней, и изучается отдельно, причем по $\tau_{\rm km}$ информация чрезвычайно ограниченна, что затрудняет масштабирование. Значения $\tau_{\rm km}$ и $\tau_{\rm c}$ могут быть рассчитаны по имеющимся в литературе данным исследований гидродинамики, массопереноса и культивирования в лабораторных условиях [10,11].

При непрерывном гомогенном биосинтезе метаболитов, когда потребление компонента (например кислорода) связано в основном с ростом биомассы, применима зависимость $J_V = \mu \cdot X \cdot Y_{x/s} = D \cdot X \cdot Y_{x/s}$ и, учитывая дополнительное поступление массы компонента с протоком $\mu V =$ DV при начальной концентрации C_{μ} , уравнение (7) можно записать в виде:

$$\left[K_{\rm M} - \frac{\mu XY_{s_{/_{X}}}}{C_{\rm p} - C_{\rm 1}} + \frac{\mu V(C_{\rm H} - C_{\rm 1})}{V_{\rm 1}(C_{\rm p} - C_{\rm 1})}\right] \frac{V_{\rm 1}}{V} (C_{\rm p} - C_{\rm 1}) = K_{\rm KII}(C_{\rm 1} - C_{\rm 2}) = K_{\rm KII$$

учитывающем специфику гидродинамики, массопереноса и культуры микроорганизмов.

При равномерном потреблении компонента J_V в обеих зонах коэффициент полезного действия η имеет тот же смысл, что и в нестационарных условиях. Проток при непрерывном культивировании не вносит существенных изменений в расчеты ввиду небольших значений $D=\mu$ (в сравнении с объемным коэффициентом массопереноса).

Совместное решение уравнений (За) и (5)

$$J_V V = \left(K_{\phi} V_2 + \eta K_{\rm M} V_1 \right) / \left(C_{\rm p} - C_2 \right)$$

позволяет сделать вывод, что продуктивность $G=J_V \cdot V/Y_{s/x}$ биореактора (в случае лимитирования по переносимому компоненту) при постоянных значениях K_{ϕ} , $K_{\scriptscriptstyle M}$ и C_p возрастает с увеличением коэффициента полезного действия η , зависящего от $K_{\scriptscriptstyle K\Pi}$, и снижением концентрации C_2 .

При необходимости достижения заданной продуктивности уменьшение или неучет КПД приводит к снижению концентрации C₂ (по сравнению с расчетной), нарушению оптимальных условий проведения биосинтеза, «голоданию» культуры со всеми вытекающими последствиями.

Возможность и целесообразность учета рассмотренных особенностей массопереноса в производственных условиях показана на примере ферментаторов фирмы «Нордон» (Франция), установленных на Ладыжинском заводе ферментных препаратов.

Для определения объемных коэффициентов массопереноса K_V , K_M , K_{ϕ} использовали динамический метод, апробированный ранее в лабораторных условиях [5]. Значение $K_{\kappa\pi}$ определяли по уравнению (6). Объем зоны микроперемешивания V_1 принимали равным объему,

смещаемому мешалкой в течение одного оборота, $V_1 = W_c/n$.

Объемная производительность W_c для турбинных 6-лопастных открытых мешалок в аппаратах диаметром $D_a = (2-3) d_M$ находится [10] в пределах $W_c = (1, 2-2, 5) n d_M^3$. Принятая в расчетах производительность $W_c = 0, 2 \Pi^2 n d_M^3$ лежит в указанных пределах и представляет собой расход среды через боковую поверхность мешалки с обычной шириной $0, 2d_M$ при начальной скорости истечения ревяой окружной скорости лопаток на радиусе $0, 5d_M$. При этом $V_1=0, 2\Pi^2 n d_M^3$, что хорошо согласуется с расчетами [7].

Таблица 2

<i>V</i> , м ³	D _а , м	<i>d</i> м, м	<i>т</i> я, ОД.	<i>n</i> , c ⁻¹	Wпp	<i>N_V</i> , кВт/м ³	K	K _M	Kφ	K _{кп}	
					х10 ² , м/с			η			
1,5	1,1	0,44	1	4,2	3,5	1,59	2,46	1,53	1,66	1,40	0,49
3,0	1,4	0,60	1	4,8	1,9	5,88	1,78	4,25	1,21	0,58	0,15
40	2,9	1,00	3	1,9	4,2	1,05	2,16	1,28	1,70	0,52	0,26

В табл. 2 приведены данные для ферментаторов с различными объемами культурной среды $V=V_1+V_2$, диаметром мешалок d_{M} , частотами вращения n и числом ярусов m_{π} мешалок при различных средних удельных мощностях перемешивания N_V и приведенных скоростях воздуха W_{np} .

За счет увеличения числа яросов, корректировки частоты вращения мешалки и расхода воздуха в аппарате объемом 40 м³ достигается такой же уровень объемного коэффициента массопередачи K_V ,как в небольших аппаратах. В тоже время большой удельный расход энергии N_V при малых расходах воздуха даже в малом аппарате V = 3 м³ не обеспечил должный уровень массопередачи ввиду низкого коеффициента использования η дополнительной энергии.

Для проведения подобного сравнения и анализа работы существующих реакторов прежде всего необходимы данные по $K_{\kappa n}$.

Исследования крупномасштабного перемешивания по методике [5] в эмалированных реакторах с перемешивающими устройствами показали, что экспериментальные данные с погрешностью менее 10-15

JL

% обобщаются в виде зависимости $K_{\kappa n}/n$ от симплексов геометрического подобия и размеров аппарата [12], причем более точные данные дает ступенчатый ввод индикатора.

Характерно, что при $D_a > 2d_M$ КПД в процессе гомогенизации для всех конструкций эмалированных реакторов ниже 0,5, т.е. имеет место лимитирование по крупномасштабному перемешиванию, особенно в конструкциях с внутренними устройствами.

Представляется, что использование предложенных зависимостей позволит оптимизировать конструктивные и режимные параметры биреакторов для конкретных условий биосинтеза.

Обозначения:

Ср, С1, С2 - равновесная и текущие концентрации переносимого компонента в зонах 1 и 2 соответственно, кг/м³; t- текущее время, с; *n* – частота вращения мешалки, об/с; *d*_м – диаметр мешалки; *М,М*1, *М*2,*М*_ф – потоки массы целевого компонента: общий, в зонах 1,2 и фоновый, кг/с; Км , Кф – объемные коэффициенты массопередачи при абсорбции в зоне микроперемешивания и фоновый в зоне 2, с-1; К_{кл} - коэффициент крупномасштабного перемешивания, c^{-1} ; Q — поток крупномасштабных возмущений, м $^3/c$; V, V $_1$, V $_2$ – объем жидкости в биореакторе и в зонах 1, 2, M^3 ; $\tau = 1/K$ функциональное время, (время релаксации, и течение которого концентрация изменяется в е раз), с; η - коэффициент полезного действия перемешивания на макроуровне; $q_V = M/V$ - удельной поток массы переносимого компонента, кг/(м³·с); J_V - удельная скорость потребления переносимого компонента, кг/(м³· с); µ – удельная скорость роста микроорганизмов, c⁻¹; D - скорость разбавления, равная отношению потока среды через биореактор к его объему, с⁻¹; Y_{s/x} – экономический коеффициент потребления передаваемого компонента по биомассе,кг компонента/кг АСБ; индесы: мп,кп микроперемешивание и крупномасштабное перемешивание.

Литература

1. Колмогоров А. Н. Локальная структура турбулентности в несжимаемой вязкой жидкости при очень больших числах Рейнольдса // Докл. АН СССР. 1941- Т.30, № 4. С. 299-303.

2. Rosensweig K. E. Idealized theory for turbulent mixing in vessels // AtChE J, 196A. Vol, 10, SI. P. 91-97.

3. Corrsin S. The isotropic turbulent mixer. Part II. Arbitrary Schmidt number // AIChE J. 1964. Vol. 10» N 6. P.870-877.

4. Pohorecki R., Balduga I.New model of micromixing in chemical reactors. 2. Application to a stirread tank reactor // Ind. Eng. Chem. Fundam.1983. Vol.22, N 4. P.396-405.

5. Лобода П. П., Карлаш Ю.В. Влияние крупномасштабного перемешивания на скорость сорбции труднорастворимых газов // Изв. вузов СССР. Пищевая технология. 1984. № 4. С. 68-72.

6. Лобода П. П., Карлаш Ю. В. Оценка сопротивлений массопереносу в объеме аппарата при интенсификации и масштабировании химикотехнологических процессов // ЖПХ. 1986.№ 9. С. 2047-2051.

 Кафаров В.В., Винаров А. Ю., Гордеев Л, С. Моделирование биохимических реакторов. М.: Лесная промышленность, 1979. 344 с.
 А.с. 759586 СССР. Аппарат для выращивания микроорганизмов./ Стабников В.Н., Лобода П.П., Кузнецов А. М. и др. Открытия. Изобретения. 1980. № 32.

9. А.С. 755835 СССР. Аппарат для выращивания микроорганизмов. /Стабников В.Н., Лобода П.П., Поводзинский В.Н., Карлаш Ю.В.//Открытия. Изобретения. 1980, № 30.

10. Брагинский Л.Н.,Бегачев В.Н.,Барабаш В.М. Перемешивание в жидких средах: физические основы и инженерные методы расчета. Л.: Химия, 1984. 336 с.

11. Виестур У. Э. Кузнецов А. И., Савенков В. В. Системы ферментации. Рига: Зинатне, 1986. 174 с.

12. Лобода П.П., Черников А. В. Исследование гидродинамических характеристик эмалированных аппаратов с мешалками // Теория и практика перемешивания в жидких средах:Тез. докл. 5-й Всесоюз.конф. Л. 1986. С. 16–18.