

$$\frac{dS_i}{dt} = \sum_{j=1}^I n_{ij} v_j$$

生物工程基础

第五章 生物反应器的物理过程特性

主要内容

- 1、反应介质的流变学特性
- 2、影响流变学性质的因素
- 3、机械搅拌的剪切力
 - 3.1 积分剪切因子ISF
 - 3.2 时均切变率
 - 3.3 最小湍流漩涡长度
- 4、气体搅拌的剪切力
- 5、气液传质过程特性
 - 5.1 气液氧传递模型
 - 5.2 氧传递速率的影响因素
 - 5.3 体积氧传递系数的计算

5.4 氧的供需关系分析

5.5 最低溶解氧浓度问题

6 混合的概念

7 宏观混合模型

7.1 理想流动与非理想流动

7.2 多釜串联模型

7.3 轴向分散模型

8 混合过程的机制分析

8.1 机械搅拌反应器

8.1.1 主体流动流型

8.1.2 混合时间

8.2 鼓泡塔反应器

8.3 气升式反应器

8.4 填充床反应器

8.5 与混合性能有关的工业反应器选型

9 生物反应器的放大

9.1 放大原理

9.1.1 放大原则

9.1.2 常用的放大方法与放大准则

9.1.3 放大中的关键问题

9.2 基于过程机制分析的放大研究

9.2.1 特征时间与速率控制的概念

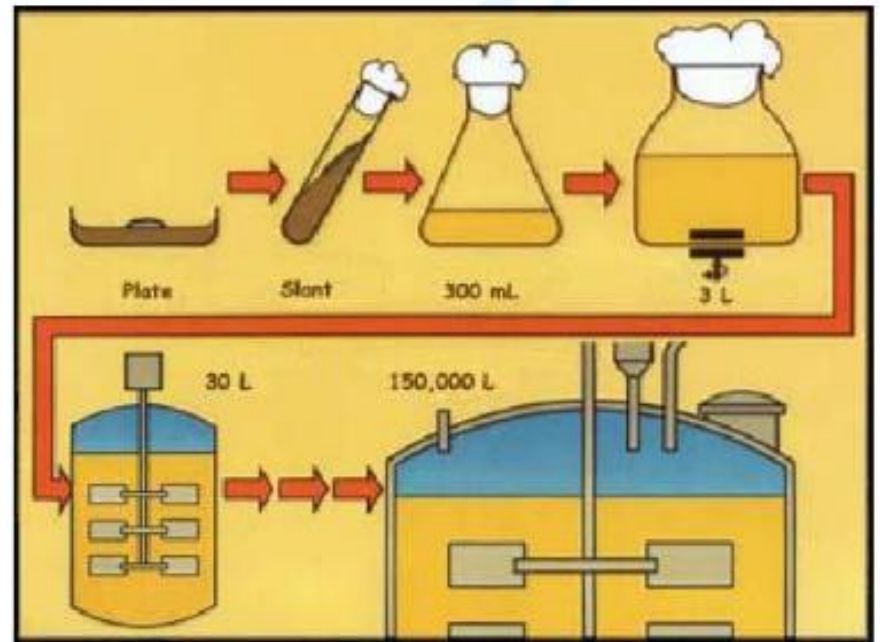
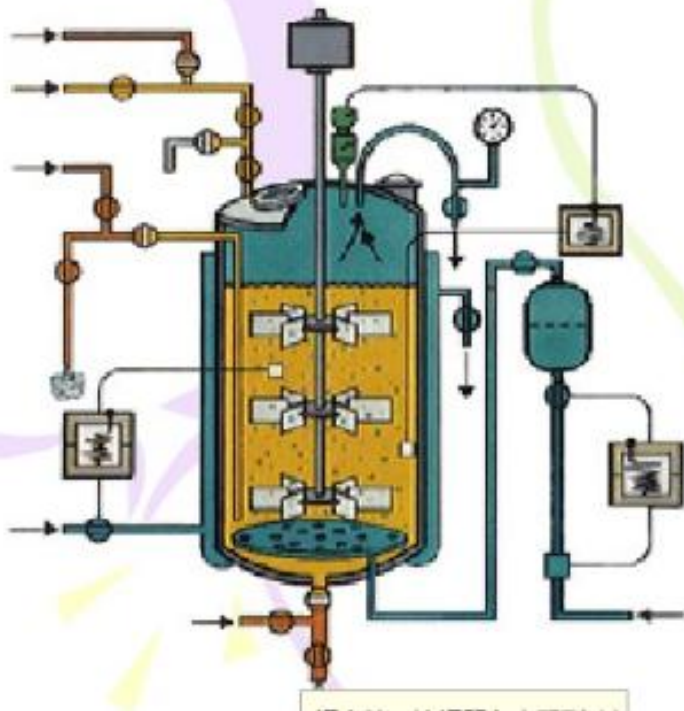
9.2.2 碳底物消耗过程的特征时间分析

9.3 缩小-放大法



大锅盛宴，大众狂欢

生物反应器的放大过程



生物冶金反应器的放大过程



实验室小试 (2L)



中试实验装置 (10m³)

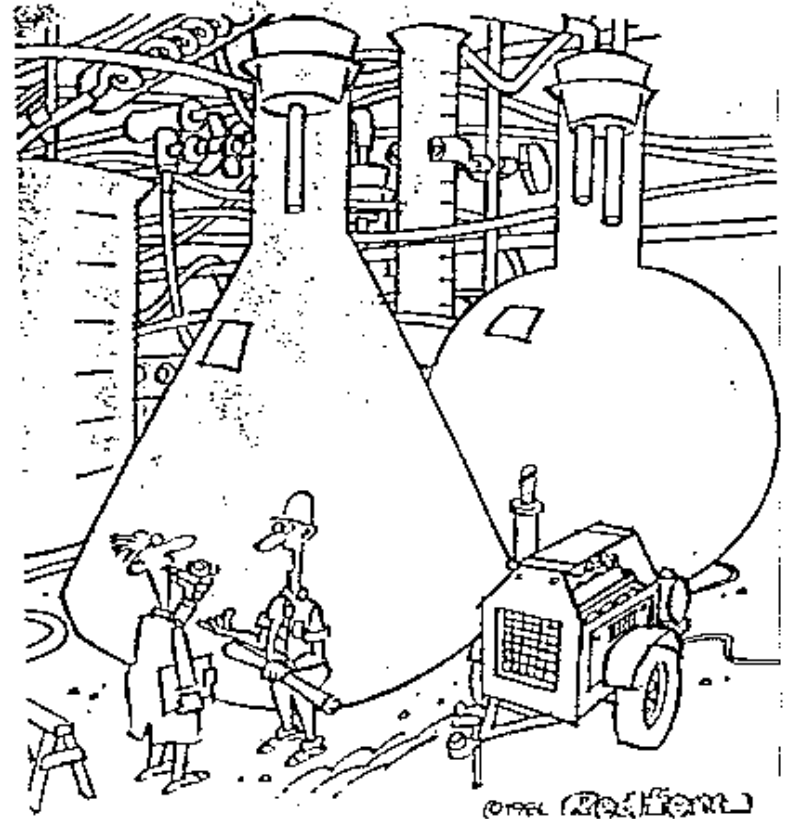


大型工业化装置
(700m³)

生物反应器的放大

- 定义:生物反应器放大是指将实验室研究设备中的优化培养或发酵结果转移到工业规模的生物反应器中加以重演的技术。
- 生物反应器的优化实质上是环境的优化，生物反应器放大的关键在于能够把实验室反应器的优化环境成功地转移到工业反应器中。
- 解决生物反应器放大问题的本质在于弄清反应器的几何尺度、操作条件和环境因素的确切关系，以使实验室的优化环境能够在工业中重演。

生物反应器的放大

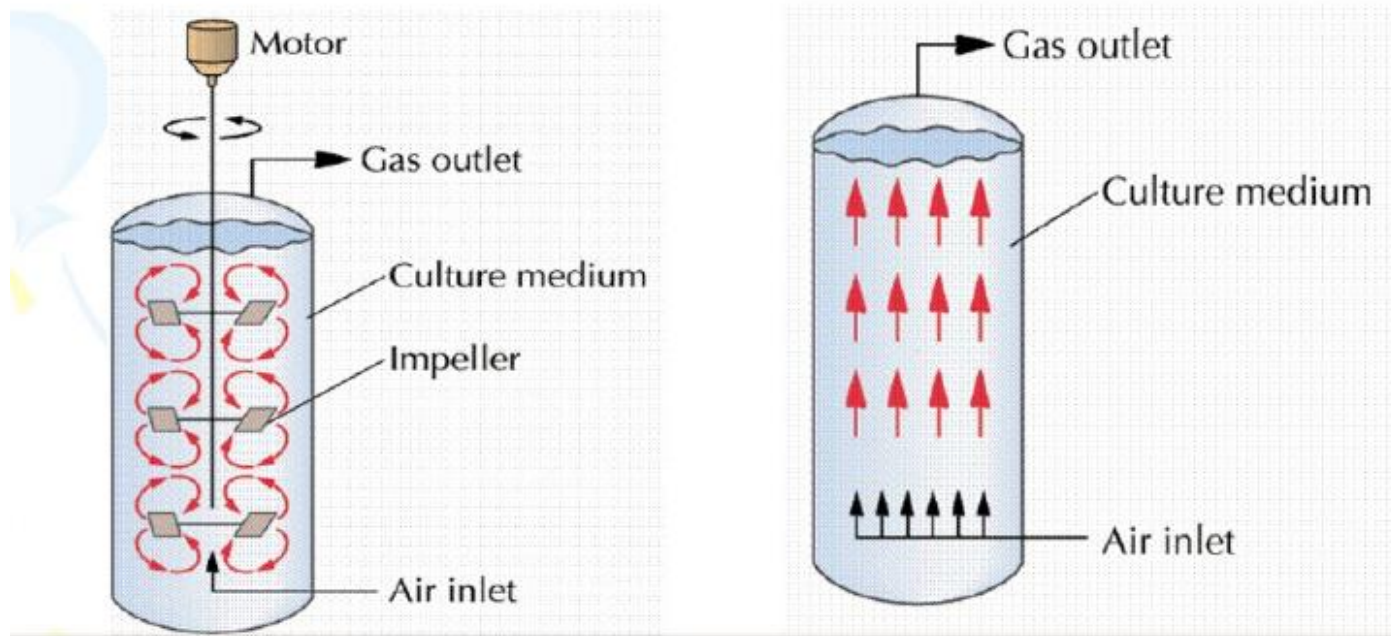


"Got a few problems going from lab scale up to full-scale commercial."

生物反应器的基本类型

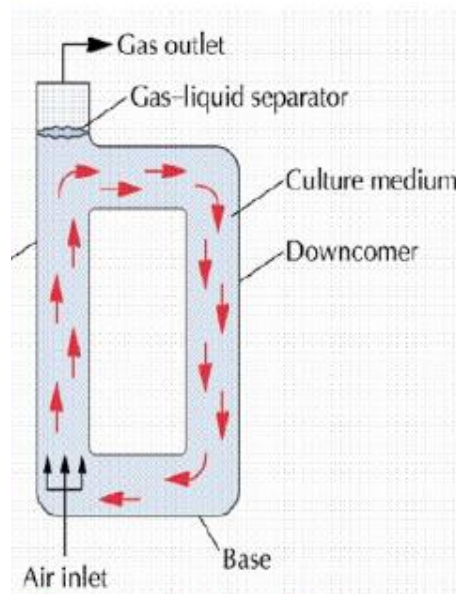
机械搅拌罐，依靠搅拌和通气使流体混合与循环

鼓泡塔，依靠气体的喷射搅动液体

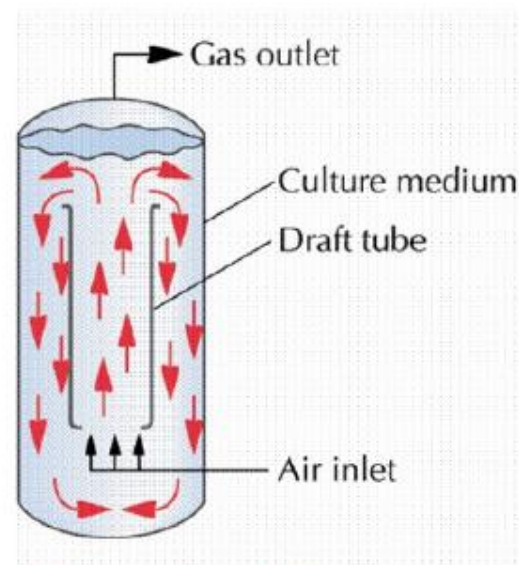


生物反应器的基本类型

气升式反应器 液体的混合和循环是通过气体的喷射、搅拌桨或两者兼之而进行的。



External Loop Tank



Internal Loop Tank

生物反应器的放大

为什么生物反应器的放大比较困难？

单位体积的表面积减少

- 发酵罐的高径比一般为2: 1-3: 1，如果保持这个比例不变，那么在放大过程中，**表面积和体积之比**会急剧下降，而这个变化会使氧气的传递趋于困难。

物理条件发生改变

- 放大反应器中的物理环境与几何相似的小反应器中的**物理环境**会有所差异。
- 放大规模的改变会导致生物反应器中物理环境的改变，这种改变往往会影响到**细胞的生长和代谢**过程。
- 当反应器放大过程中引起的物理化学环境变化对**细胞造成损伤或破坏**，细胞对在不同放大规模下、不同培养环境的**代谢响应**会有所差异。

生物反应器的放大原则

微生物反应过程放大主要解决两个基本问题：

- 细胞反应过程动力学研究；
- 选择和设计满足过程条件的反应器，确定操作条件、操作方式和反应器型式；

放大的原则：

保持实验反应器和工业反应器的相似性。满足相似原则的本质是使微生物所处环境保持不变，特别是使质量或浓度的分布或梯度相似。

生物反应器的放大原则

生物反应器放大的原则是相似性，放大方法的理论基础是相似原理。

理想的放大应达到的相似条件：

- 几何相似性；
- 流体力学相似性；
- 热相似性；
- 质量（浓度）相似性；
- 生物化学相似性。

生物反应器的放大方法

- 经验规则放大法;
- 量纲分析法;
- 基础模型法;
- 半理论半经验方法。
- 缩小-放大法及机理分析—时间常数分析法;

生物反应器的放大方法

经验规则放大法：

首先满足几何相似的前提是计算出工业反应器的几何尺寸（这引起了关键问题）

选择影响发酵过程的主要参数，如**体积氧传质系数**、**单位液体的功率消耗**等参数，将其中一个**参数**作为放大过程中**不变的准则**，计算出工业反应器的主要设计参数。

生物反应器的主要放大准则

主要需要保持不变的是**混合和质量传递过程**特性参数，在放大过程中，需保持恒定的过程特性包括如下准则：

- 反应器的几何特征；
- 体积氧传递系数， $K_L a$ ；
- 最大剪切力；
- 单位体积液体的功率输入 P_R/V_R ；
- 单位体积液体的气体体积流量 Q/V_R ；
- 表观气速 u_s ；

每一种方法都有成功的例子，但不是普适的，各有优缺点，更多的是结合起来应用。

生物反应器的经验放大方法

经验放大法是以相似原理为理论依据，特点是对生物反应过程的机理仅作简单的分析，依赖对已有装置的操作与设计经验进行反应器的放大。其关键是对放大准则的选择。

常规方法：

- 以 P/V 相等作为放大原则（ P 是功率）。
- 以 $K_L a$ 相等作为放大原则。

生物反应器的经验放大方法

放大中的关键问题

按照经验规则法，实际不可能全面满足放大原则的要求；

放大前后作性能比较：

各项物理过程参数的分布或梯度的差别较大。这些参数包括关键的限制性底物浓度、溶氧浓度、pH等。

传递过程特性变化的原因：

由放大时首先满足几何相似条件引起的，而之后仅仅满足少数关键参数不变，并不能解决放大效应问题。

生物反应器的放大举例

例:某厂在100 L机械搅拌罐中进行淀粉酶生产试验,所用的菌种为枯草杆菌,获得良好的发酵效果,拟放大至20 m³ 生产罐,粘度 $\mu = 2.25 \times 10^{-3}$ Pa·S, 密度 $\rho_L = 1020$ kg/m³。试验罐的尺寸为:直径D=375 mm, 搅拌叶轮d=125 mm (D/d=3.0), 高径比H/D = 2.4, 液深 $H_L = 1.5D$, 4块档板的W/D=0.1, 装液量为60 L, 通气速率1.0 vvm, 使用2档圆盘六直角叶涡轮搅拌器, 转速n=350 r/min。

通过实验, 证明此发酵为高耗氧的生物反应, 故可按体积溶氧系数 K_La 相等的原则进行放大。

搅拌式生物反应器的主要设计参数



优质文档

筒身高度 H

罐径 D

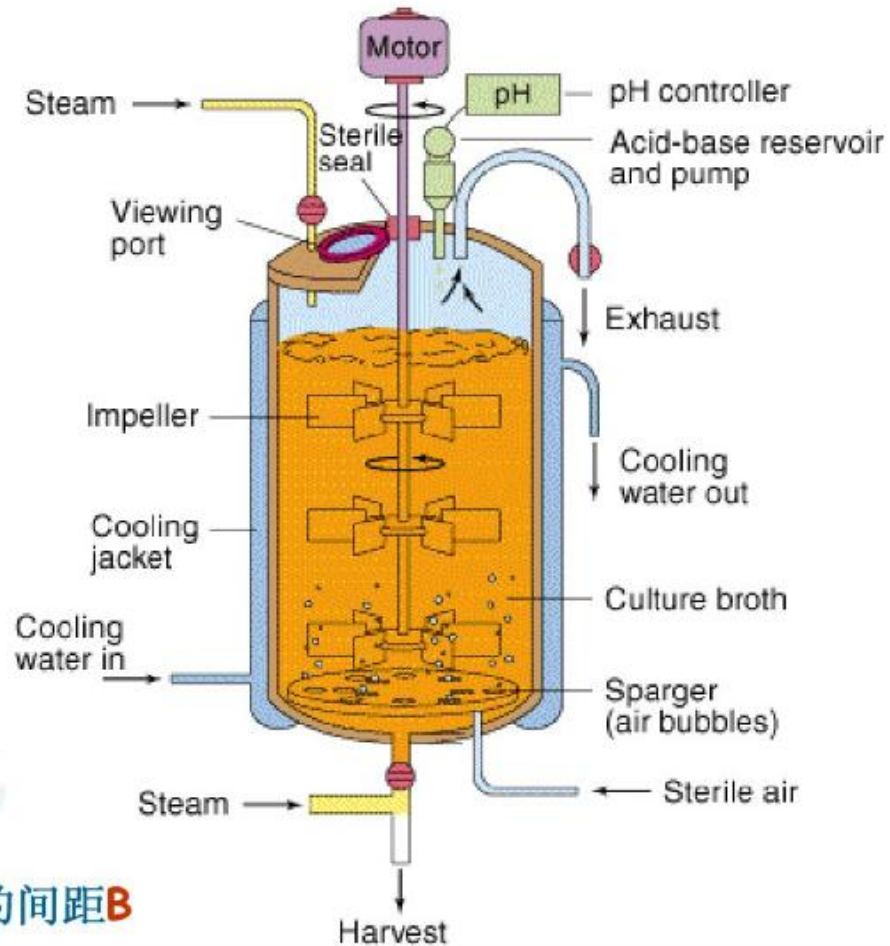
挡板宽度 W

液位高度 H_L

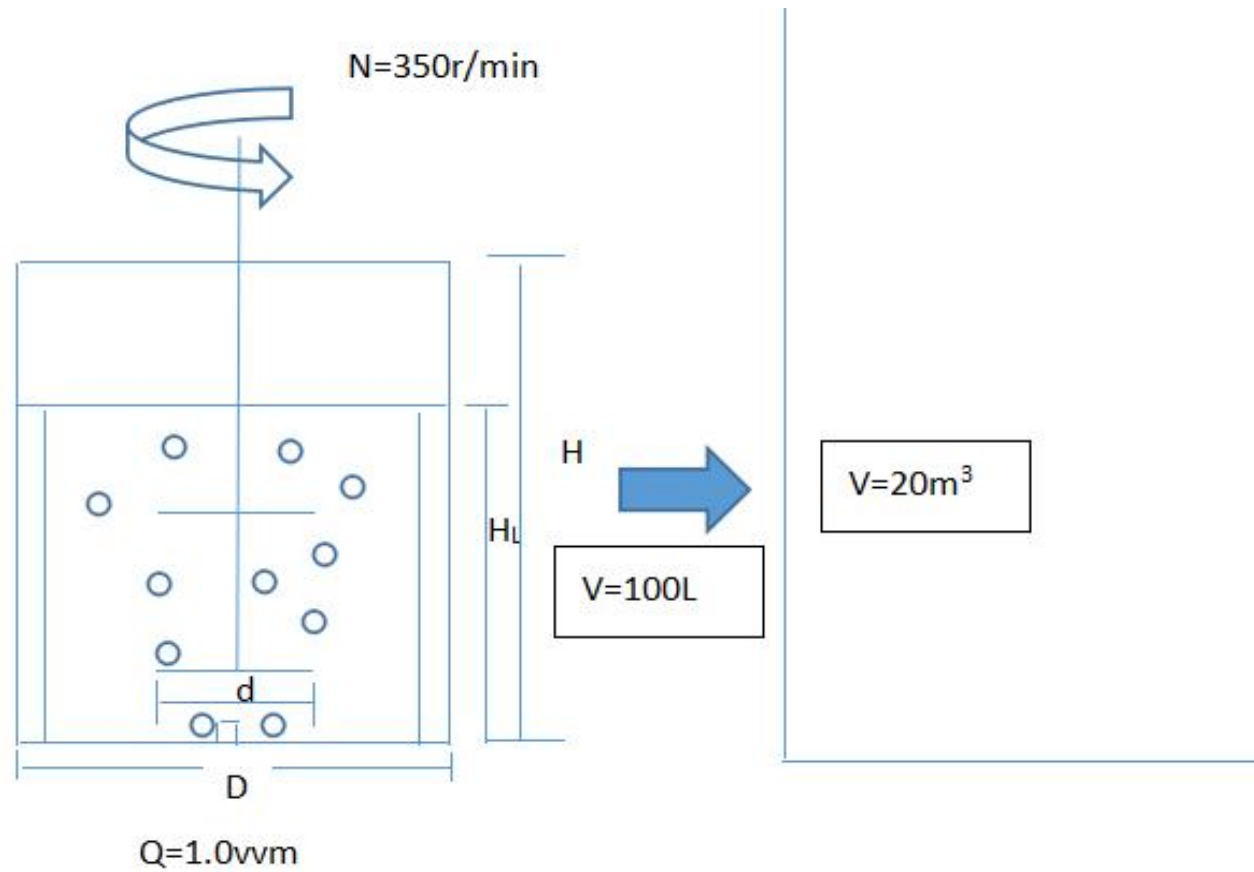
搅拌器直径 d

两搅拌器间距 s

下搅拌器距底部的间距 B



生物反应器的放大举例



以 $k_L a$ 相等作为放大原则

利用实验关联式可以获得许多表示 $K_L a$ 与不同变量（发酵罐、叶轮、培养基组分、微生物等）之间的关联式，如：

$$k_L a p = a_1 \left(\frac{P_g}{V_R} \right)^{0.95} u_s^{0.67}$$

这里 p 是压力， a_1 是 u_s 的函数（如 $u_s = 1 \text{ m/min}$ 时， $a_1 = 100$ ）。

或者：

$$k_L a p = 0.6 \left(\frac{P_g}{V_R} \right)^{0.4} u_s N^{0.5}$$

或者：

$$k_L a p = 0.18(2.0 + 2.8N) \left(\frac{P_g}{V_R} \right)^{0.77} u_s^{0.67}$$

这里 P_g 表示通气系统液体搅拌所消耗的功率，通常条件下，它的值是非通气系统的2/5-3/5。

体积氧传递系数相等

(1) 计算试验罐的 $K_L a$

先求搅拌雷诺准数 Re_M

$$Re_M = \frac{nd^2\rho_L}{\mu} = \frac{(350/60)(0.125)^2 \times 1020}{2.25 \times 10^{-3}} = 4.13 \times 10^4$$

由功率系数

$$N_p = \frac{P}{\rho n^3 d^5}$$

N_p 视搅拌强度及叶轮形式而定，当发酵系统充分湍流时，即 $Re_M \geq 10^4$ 时，对圆盘六直叶涡轮， $N_p=6.0$ ；对圆盘六弯叶涡轮， $N_p=4.7$ ；而对圆盘六箭叶涡轮， $N_p=3.7$ 。由于此处 $Re_M > 10^4$ ，为圆盘六直叶涡轮，因此 N_p 取为6.0。

所以2档叶轮的不通气时的搅拌功率为：

$$P = 2N_p n^3 \rho_L d^5 = 2 \times 6.0 \times \left(\frac{350}{60}\right)^3 \times 1020 \times 0.125^5 = 74.1W = 0.074 kW$$

相应地，通气搅拌功率为：（下式中 Q_g 的单位是 ml/min）

$$P_g = 2.25 \times 10^{-3} \left(\frac{P^2 n d^3}{Q_g^{0.08}} \right)^{0.39} = 2.25 \times 10^{-3} \left(\frac{0.0741^2 \times 350 \times 12.5^3}{60000^{0.08}} \right)^{0.39} = 0.0395 kW$$

从而可以算出体积溶氧系数：

$$\begin{aligned} k_L a &= (2.36 + 3.3 \times m) \left(\frac{P_g}{V_L} \right)^{0.56} u_s^{0.7} n^{0.7} \times 10^{-9} \\ &= (2.36 + 3.3 \times 2) \left(\frac{0.0395}{0.06} \right)^{0.56} \times 54.3^{0.7} \times 350^{0.7} \times 10^{-9} \\ &= 7.01 \times 10^{-6} \end{aligned}$$

其中空截面气速为： $u_s = 60 \times 1000 / \left(\frac{\pi}{4} \times 37.5^2 \right) = 54.3 \text{ cm/min}$

(2)按几何相似原则确定20 m³ 生产罐的尺寸：

据题设几何尺寸比例，放大罐与小罐相同，则有 $H/D = 2.4$, $D/d = 3.0$, $H_L/D = 1.5$, 而有效装料体积仍取60%，由此可得：

$$V_L = 20 \times 60\% = \frac{\pi}{4} D^2 \times 1.5D$$

可得 $D = 2.17 \text{ m}$, $H = 2.4D = 5.20 \text{ m}$,
 $d = D/3 = 0.72 \text{ m}$, $H_L = 1.5D = 3.26 \text{ m}$

此为按几何相似原则计算求得的20 m³ 生产罐的尺寸。仍采用两组圆盘六直叶涡轮搅拌器。

(3)决定大罐的通气流率 Q_g : 按几何相似原则放大设备, 放大倍数越高, 其单位体积液体占有的发酵罐横截面越小, 若维持通气强度 vvm 不变, 则放大后, 空截面气速则随罐容增大而迅速提高。因:

$$V_L = \frac{\pi}{4} \times 1.5D^3 \propto D^3$$

通气量 Q_g 在维持通气强度 vvm 不变时, 就有 $Q_g \propto V_L \propto D^3$, 而空截面气速为:

$$u_s = \frac{Q_g}{\frac{\pi}{4} D^2} \propto D$$

由此可见, 随着发酵规模的增大, 空截面气速 u_s 的增大与发酵罐直径的增大成正比, 即与罐体积的立方根成正比。所以经放大的倍数较大时, 则其空截面气速 u_s 有较大的增加。过大的 u_s 会造成太多的泡沫产生甚至跑料, 而且消耗的通气功率也将太高。因此在发酵反应器放大时, 必须全面考虑以确定通气流率。

若按通气强度不变, 即取大罐的通气速率为 1.0 vvm, 可算出通气量及相应的空截面气速为:

$$Q_g = 20 \times 60\% \times 1.0 = 12 \text{ m}^3/\text{min}$$

$$u_s = \frac{Q_g}{\frac{\pi}{4} D^2} = \frac{12}{\pi \times 2.17^2 / 4} = 3.24 \text{ m/min} = 324 \text{ cm/min}$$

对比小罐的空截面气速($u_s=54.3$ cm/min),可见,若按通气强度不变,则大罐的通气截面气速约相当于小罐的6倍。经验表明,这种气速太高。故可折中取大罐的 $u_s=150$ cm/min,由此可计算出大罐的通气速率为:

$$Q_g = \frac{\pi}{4} D^2 u_s = \frac{\pi}{4} \times 2.17^2 \times (150/60/100) = 0.0925(\text{m}^3/\text{s}) = 5.55(\text{m}^3/\text{min})$$

通气强度为: $5.55/12 = 0.462$ vvm

(4)按 $K_L a$ 相等原则计算放大罐的搅拌转速和搅拌功率

$$\begin{aligned} \text{因} \quad k_L a &= (2.36 + 3.3 \times 2) \left(\frac{P_g}{V_L} \right)^{0.56} u_s^{0.7} n^{0.7} \times 10^{-9} \\ &= 8.96 \left(\frac{P_g}{12} \right)^{0.56} \times 150^{0.7} \times n^{0.7} \times 10^{-9} \\ &= 7.434 \times 10^{-8} P_g^{0.56} \times n^{0.7} \end{aligned}$$

$$\text{所以, } 7.01 \times 10^{-6} = 7.434 \times 10^{-8} P_g^{0.56} n^{0.7} \quad P_g = 3356 n^{-1.25}$$

又根据 P_g 的另一表达式:

$$P_g = 2.25 \times 10^{-3} \left(\frac{P^2 n d^3}{Q_g^{0.08}} \right)^{0.39}$$

$$P_g = 2.25 \times 10^{-3} \left(\frac{P^2 n d^3}{Q_g^{0.08}} \right)^{0.39} = 2.25 \times 10^{-3} \left(\frac{P^2 n 72^3}{(5.55 \times 10^6)^{0.08}} \right)^{0.39} = 0.206 P^{0.78} n^{0.39}$$

比较两个不同的 P_g 表达式可得:

$$P = 2.51 \times 10^5 n^{-2.1} \text{ (kW)}$$

由搅拌轴功率公式可计算得到:

$$\begin{aligned} P &= N_p \rho n^3 d^5 = 6.0 \times 1020 \times (n / 60)^3 \times 0.72^5 \\ &= 5.48 \times 10^{-6} n^3 \text{ (kW)} \end{aligned}$$

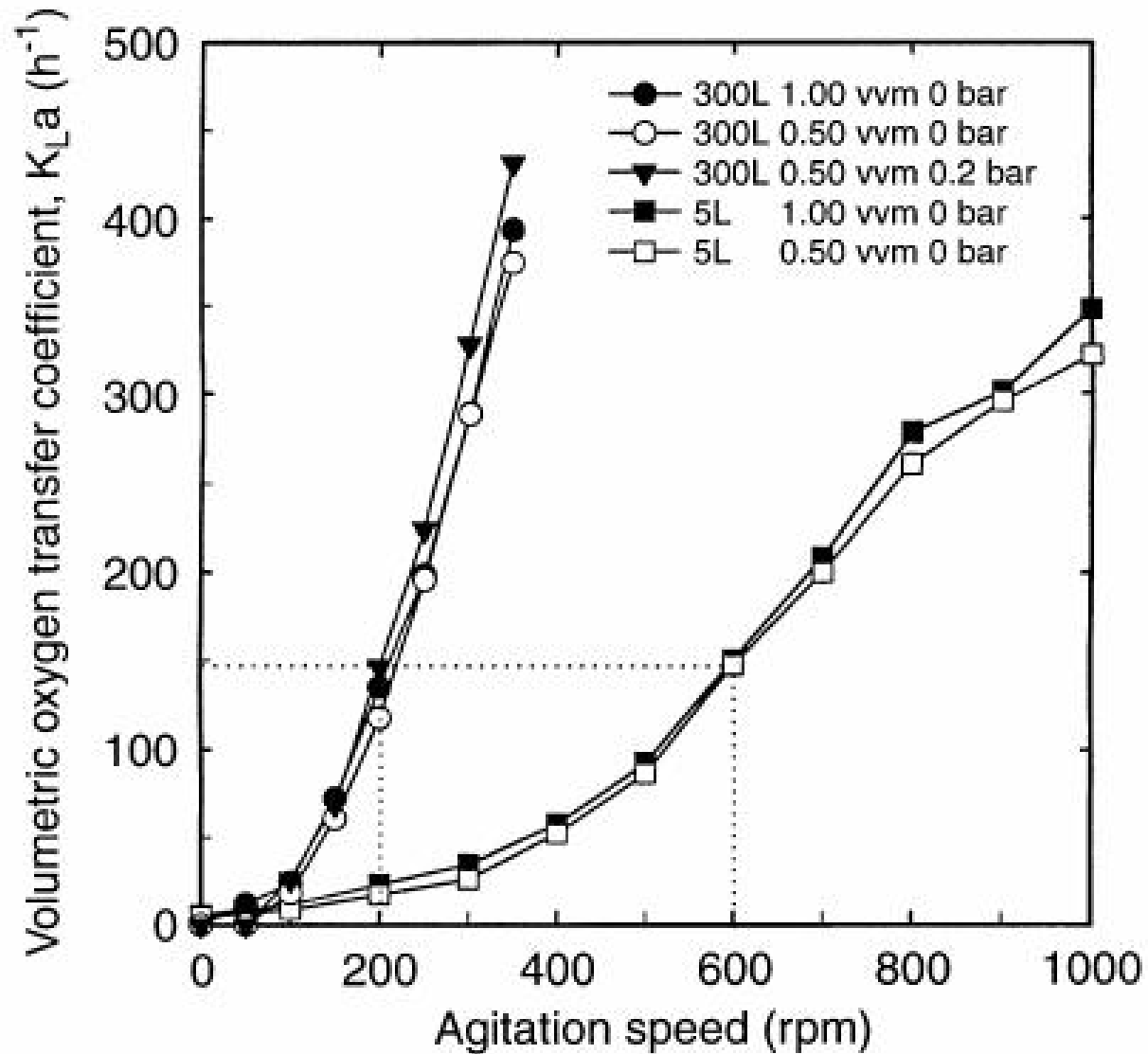
联立上面二式可计算得到: $n=123 \text{ r/min}$

$$P=10.2 \text{ kW}$$

$$P_g=8.19 \text{ kW}$$

实验反应器与放大反应器比较

项目	试验罐	放大罐
公称体积 $V(\text{m}^3)$	0.1	20
有效体积 $V_L(\text{m}^3)$	0.06	12
放大倍数	1	200
直径 $D(\text{m})$	0.375	2.193
高径比 H/D	2.4	2.4
液柱高 H_L/D	1.5	1.5
搅拌叶轮 d/D	1/3	1/3
通气强度(vvm)	1.0	0.462
$P/V_L(\text{kW}/\text{m}^3)$	1.24	0.789
$P_g/V_L(\text{kW}/\text{m}^3)$	0.658	0.704
搅拌转速 $n(\text{r}/\text{min})$	350	120
叶尖线速度 $n_{pd}(\text{m}/\text{s})$	2.291	4.593
K_La	7.01×10^{-6}	7.01×10^{-6}



Volumetric oxygen transfer coefficient (K_La) in 5 L and 300 L fermenter

以 P/V_L 相等为基准的生物反应器放大

- 利用经验公式求解 $K_L a$ 往往会有较大的误差，因此对某些发酵系统并不理想。而单位体积发酵液的搅拌功率 P/V_L 与 $K_L a$ 有密切的关系且容易测量和计算。实践表明，对于溶氧速率控制发酵反应的非牛顿发酵液，把 P/V_L 相等作为放大准则效果较好。

以 P/V_L 相等为基准的生物反应器放大

当反应器中的流体处于完全湍流状态时，功率值是一个定值，即 $P/V_R \propto N^3 d^5$ ，由于 $V \propto d^3$ ，所以上式可变为 $P/V_R \propto N^3 D_i^2$

放大前后反应器的 P/V_R 值相等，故由上式可得：

$$N_2^3 D_{i2}^2 = N_1^3 D_{i1}^2$$

$$N_1 = N_2 \left(\frac{D_{i2}}{D_{i1}} \right)^{2/3}$$

在青霉素发酵厂的放大中，首先采用了此法，发酵罐几何相似，功率输入为 2 kW/m³，根据上述方程计算搅拌转速。

仍以上一例的数据为依据，以 P/V_L 相等为基准进行放大计算。

对试验罐，有：

$$\left(\frac{P}{V_L}\right)_1 \propto \frac{2N_p \rho n_1^3 d_1^5}{d_1^3}$$

同理对放大罐，有：

$$\left(\frac{P}{V_L}\right)_2 \propto \frac{2N_p \rho n_2^3 d_2^5}{d_2^3}$$

根据 P/V_L 相等原则，令 $(P/V_L)_1 = (P/V_L)_2$

可以得到：

$$\frac{n_2}{n_1} \propto \left(\frac{d_1}{d_2}\right)^{2/3}$$

由题设，知 $n_1 = 350 \text{ r/min}$, $d_1 = 0.125 \text{ m}$

按几何相似原则放大，放大罐的 $d_2 = 0.72 \text{ m}$

用 d_1 和 d_2 的值代入上面关系式，可求解出放大罐的搅拌转速：

$$n_2 = n_1 \left(\frac{d_1}{d_2}\right)^{2/3} = 350 \left(\frac{0.125}{0.72}\right)^{2/3} = 109 \text{ r/min}$$

因此，放大罐的搅拌功率 P 为：

$$P = 2N_p \rho n^3 d^5 = 2 \times 6 \times 1020 \times \left(\frac{109}{60}\right)^3 (0.72)^5 = 14.2 \text{ (kW)}$$

因此，放大罐的通气搅拌功率 P_g 为：
$$P_g = 2.25 \times 10^{-3} \left(\frac{P^2 n d^3}{Q_g^{0.08}} \right)^{0.39}$$

取放大罐的通气强度为0.462 vvm,(与上一例相同)，则

$$Q_g = 0.462 \times 12 = 5.55 \text{ m}^3/\text{min} = 5.55 \times 10^6 \text{ ml/min}$$

代入上式得：
$$P_g = 2.25 \times 10^{-3} \left(\frac{14.2^2 \times 109 \times 72^3}{(5.55 \times 10^6)^{0.08}} \right)^{0.39} = 10.2 \text{ kW}$$

在上述条件下，相应的体积溶氧系数为：

$$\begin{aligned} K_L a &= (2.36 + 3.3 \times 2) \left(\frac{P_g}{V_L} \right)^{0.56} u_s^{0.7} n^{0.7} \times 10^{-9} \\ &= 8.96 \left(\frac{10.2}{12} \right)^{0.56} \times 150^{0.7} \times 109^{0.7} \times 10^{-9} = 7.28 \times 10^{-6} \end{aligned}$$

试验反应器与放大计算比较

项目	试验罐	放大罐
公称体积 $V(\text{m}^3)$	0.1	20
有效体积 $V_L(\text{m}^3)$	0.06	12
放大倍数	1	200
直径 $D(\text{m})$	0.375	2.193
高径比 H/D	2.4	2.4
液柱高 H_L/D	1.5	1.5
搅拌叶轮 d/D	1/3	1/3
通气强度(vvm)	1.0	0.462
$P/V_L(\text{kW}/\text{m}^3)$	1.24	1.24
$P_g/V_L(\text{kW}/\text{m}^3)$	0.658	0.85
搅拌转速 $n(\text{r}/\text{min})$	350	109
叶尖线速度 $n_p d(\text{m}/\text{s})$	2.291	4.172
$K_L a$	7.01×10^{-6}	7.28×10^{-6}

以搅拌叶尖线速度相等为基准

- 应用丝状菌进行发酵，因这类微生物细胞受搅拌剪切的影响较明显，而**搅拌叶尖线速度** πdn 是决定搅拌剪切强度的关键。若仅考虑维持 $K_L a$ 或 P/V_L 相等而不考虑搅拌剪切的影响，可能导致放大设计失误。
- 在 P/V_L 相等的条件下， d/D 越小，搅拌剪切越强烈，这有利于菌丝体的分散和气泡的破裂细碎，有利于溶氧传质。
- 但是若搅拌叶轮**直径**(d/D)**过小**，则搅拌泵送能力下降，**混合时间加长**，这会影响反应溶液混合的**均匀性**。
- 通常对大多数生物发酵，搅拌叶尖线速度宜取 $2.5 \sim 5.0 \text{ m/s}$ 。

剪切作用对生物过程的影响

● 对微生物的影响

细菌一般是1~2 mm，对剪切不敏感的。具有坚硬的细胞壁，受剪切力影响**较小**。

酵母一般为5 mm，细胞壁厚，但出芽点和疤点是细胞壁的弱处。有报道证明酵母**出芽繁殖**受到机械搅拌的**影响**。

霉菌和放线菌(菌团形式和自由丝状形式)

- 不同形式对发酵液的粘度及氧传质的影响是不同的。
- 剪切会**打破**菌团和菌丝体，对菌丝形态、生长、和产物合成造成**影响**，还可能导致胞**内物质的释放**。

机械搅拌式生物反应器放大过程

测定试验罐的 Q_g 、 N 、发酵速率及几何尺寸



测定发酵液的特性： ρ 、 μ



计算试验罐的 v_{vm} 、 $Q_g/(nd^3)$ 、 πdn 及 Re_M 等



预算 N_p 、 P 、 P_g 和 K_La 等



根据生产量和产率选择发酵罐的体积和个数



按几何相似原则计算放大罐的尺寸



确定放大准则，通常对高耗氧生物反应用 K_La 相等原则



计算 Q 和 N



根据 v_{vm} 相等原则、 $Q/(nd^3)$ 相等原则、 u_s 相等原则确定 Q

估算搅拌功率



根据 P_g 与 K_La 关系计算 N



量纲分析法

- 量纲分析法依据相似性原理，以保持**无量纲特征数相等**的原则进行放大，该法又称为**相似模拟法**。相关无因次准数如：

$$Pe - Peclet \text{数}, Pe = \frac{uL}{D_z} = \frac{1}{t_f} t_D$$

$$Da - Damkohler \text{数}, Da = \frac{kL^2}{D_z} = \frac{1}{t_r} t_D$$

式中， t_f —对流时间常数； t_D —轴向扩散时间常数； t_r —反应时间常数

基础模型法

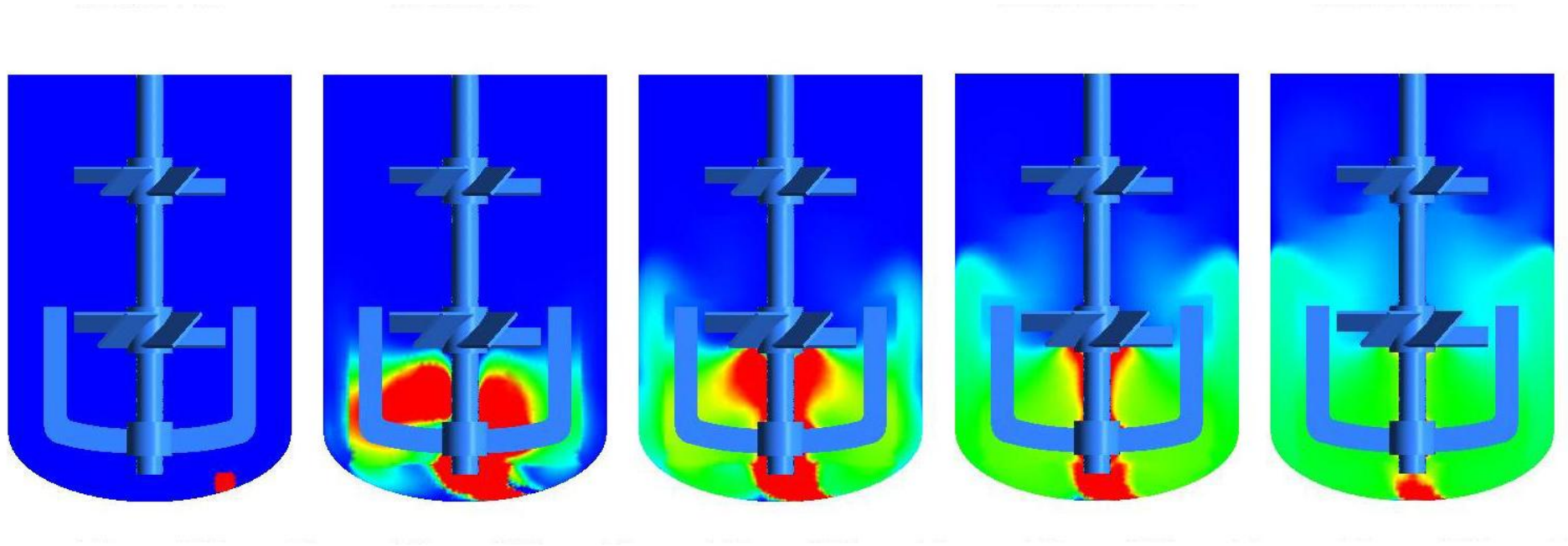
- 生物反应器设计方法及优化的最终目标是确定反应器结构尺寸、最优操作条件及反应器内的速度场、温度场及浓度场。描述这些问题的数学模型，可分为基础模型法和计算流体力学法。
- 基础模型法：基础模型是由描述反应器内的传递现象（流动、扩散和传导等）方程和生化反应动力学方程组成。

计算流体力学

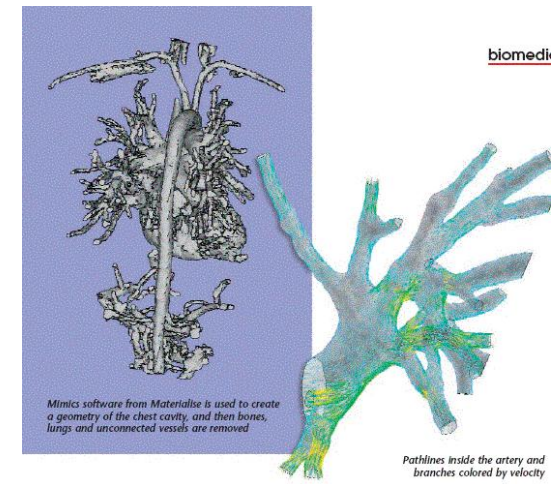
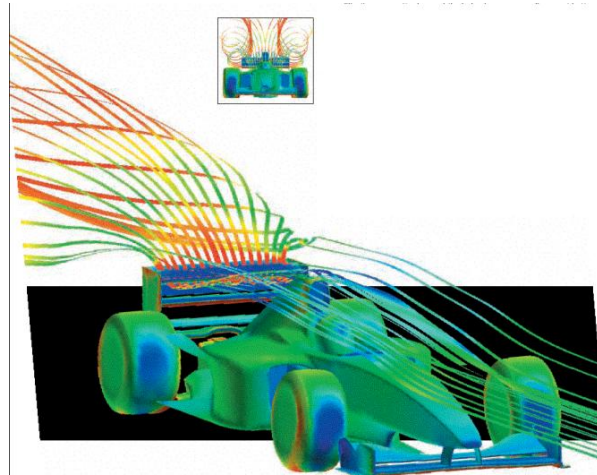
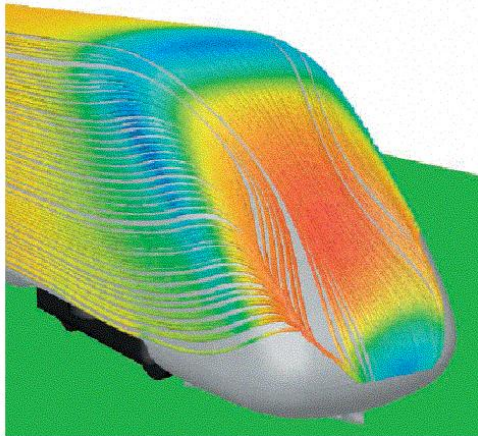
- 计算流体力学（CFD）就是用计算机和离散化的数值方法，对流体力学问题进行数值模拟和分析。该方法具有与反应器规模及几何尺寸无关的潜在优点，并克服了经验关联及流体结构模型所固有的缺点。
- 主要特点：是在对反应器的流体力学作用机理上的理论分析而得出机理模型及其计算，克服了利用经验关联式或基础模型以及因次分析放大法的固有缺点，因此该方法具有与反应器规模及几何尺寸无关的优点。
- 常用的计算流体力学软件主要有：Phoenics、Fluent、STAR-CD、CFX、FIDAP等。

- 用计算流体力学对生物反应器进行模型化，关键问题是如何处理生物反应体系流动的三维性、随机性、非线性以及边界条件的不确定性和时变性，以及气液固多相流动与生物反应的相互作用。
- 采用“多尺度”的方法可以有效结合计算流体力学方法模拟生物反应器。通过对物理对象建立分区模型以整合化学反应和质量传递。
- CFD研究结果的可靠性主要取决于模型的正确建立和参数的合理选择，也依赖试验验证。
- 计算流体力学在研究生物反应器中的应用是目前生物反应工程的前沿领域之一，表现出良好的应用前景，已经获得了国内外的重点关注。

发酵罐的CFD技术模拟



Oil-flow path lines, colored by pressure, show the flow patterns on the end car surface



基于过程机制分析的放大研究

特征时间与速率控制的概念

混合过程的速率是否是整个生物反应速率的限制步骤，可由**特征时间的分析**来判别。

特征时间法是把各种速率等价表示为特征时间。

这种方法认为：生物反应的各子过程的特征时间的数值均有不同的数量级范围，对整个过程而言，**特征时间最大的过程是动力学速率的限制步骤，速率较高的过程，特征时间较小。**各个过程均以它们的速率和特征时间大小对整个过程的速率作控制机制上的影响。

对特定的过程，与其它过程作特征时间对比研究时，特征时间的概念用**限制性的临界时间**概念表示。

基于过程机制分析的放大研究

- **特征时间 (characteristic time)** 表示特定过程发生速率的时间参数。如碳底物消耗、氧传递和热量生成过程等。
- **临界时间 (critical time)** 对某个生物反应过程，例如温度、氧浓度和碳底物浓度的变化过程，若其它某个过程的特征时间超过它的数值时，会对这个**过程的速率造成限制**，生物反应会发生问题，它是这个**生物反应过程特征时间在限制性条件下的数值**。

特征时间的一般计算方法按照式 $J=L \times X$ 的计算方法。

底物消耗的特征时间是将液体中的实际底物浓度除以底物消耗速率。

$$\tau_s = \frac{C_s}{r_s}$$

由于

$$r_s = q_{s,max} \frac{C_s}{K_s + C_s} C_x$$

所以

$$\tau_s = \frac{1}{q_{s,max}} \frac{K_s + C_s}{C_x} \approx \frac{1}{q_{s,max}} \frac{C_s}{C_x}$$

对于细胞生长过程的特征时间，由于

$$r_x = \mu_{max} \frac{C_s}{K_s + C_s} C_x$$
$$\tau_x = \frac{1}{\mu_{max}} \frac{K_s + C_s}{C_x} \approx \frac{1}{\mu_{max}}$$

由此过程，**生长过程的特征时间可以为常数**，而**底物消耗的特征时间**却可随着底物浓度的下降和细胞浓度的升高而**减小**，**底物消耗的速率随时间而增大**。

对于氧传递过程，根据OTR的表达式显然有

$$\tau_{OT} = \frac{1}{K_L a}$$

基于过程机制分析的放大研究

重要过程的特征时间数据

特征时间的数量级范围（单位：s）

过程	小规模 (0.1 m ³)	大规模 (100 m ³)
混合时间	10	100
氧耗尽	10	10
氧传递	20	20
热量生成	3600	3600
底物1 ($K_s=0.1$ mg/L)	<1	<1
底物2 ($K_s=10$ mg/L)	20	20

特征时间常数的计算公式

混合时间: $t_m = V_R / (2.6ND_i^3)(\text{Re} > 5000, \text{涡轮桨叶});$

转化时间: $t_m = C / r(r \text{ 为转化速率});$

扩散时间: $t_D = L^2 / D_{eff};$

液体停留时间: $\tau = V_R / F;$

气体停留时间: $\tau_G = \varepsilon V_R / F$ (F为持气量) ;

质量传递时间: $t_{mt} = 1 / k_L a;$

氧消耗: $(c_{\text{CO}_2} > K_{\text{O}_2}) \quad t_{oc} = c_{\text{O}_2} / r_{\text{O}_2}^{\max};$

糖消耗: $(c_S > K_S) \quad t_{sc} = c_{S_0} / r_S^{\max};$

细胞生长: $t_g = 1 / \mu_{\max};$

热量传递: $t_{ht} = V \rho c_p / h_b A (h_b \text{ 为总传热系数, } A \text{ 为传热面积});$

热量产生: $t_{hp} = \rho c_p \Delta T / (r_{HM} + r_{HS}) (r_{HM} \text{ 为微生物产热速率, } r_{HS} \text{ 为搅拌产热速率}).$

黑曲霉发酵的时间常数

时间常数	小规模	大规模
细胞生长	5h	5h
糖消耗	5h	5h
氧传递	10s	18s
混合时间	10s	100s

碳底物消耗过程的特征时间分析

葡萄糖消耗过程的特征时间法研究

据经验，对符合Monod 动力学的微生物生长过程，为避免对代谢过程不利的碳分解代谢产物的生成，葡萄糖浓度应控制在 $C_s \approx K_s$ 的数值。但是，一般而言， $K_s < 1-10 \text{ g/m}^3$ ，若底物葡萄糖的消耗速率 $r_s = 1.0 \text{ kg/ (m}^3 \cdot \text{h)}$ ，则此过程的临界时间 $t_{GC} = 1-10 \text{ s}$ 。假定葡萄糖消耗的临界时间定义在其浓度的变化对微生物生理活动有很小影响的范围内，则这个过程的临界时间 $t_{GC, \text{crit}}$ 比 t_{GC} 更小。由此推断，**这个葡萄糖消耗临界时间比混合时间小一定的数量级。**

另一方面，由于工业反应器的混合时间较大，并且在整个反应器中存在葡萄糖浓度梯度与分布，因此对实验室反应器，某些微生物的代谢途径会发生迁移，有害代谢副产物会产生和积累，这会导致产物得率下降。

解决问题的途径

- 合理设置底物的加料位置，或设计多点加料；
- 使用脉冲加料的补料分批培养操作方式；
- 反应器的高径比设置较小。

一些重要的研究成果：

- 将酶诱导和分解代谢物阻遏过程的时间常数与混合时间作比较，发现反应器的混合强度对两者都有影响。
- Emsele等实验发现，在葡萄糖利用方面，生物细胞的响应时间似乎总是相同的4.3 s，而当混合时间大于4.3 s时，主体混合就很重要。
- Schiling 等研究发现，在赖氨酸生产过程的大型反应器中，对产物合成起核心作用的有关酶的合成受反应器中亮氨酸浓度梯度和浓度水平的影响；
- Nienow对机械搅拌反应器的微观混合性能研究发现，底物最佳的加料位置不在液面，而在搅拌桨尾部涡流附近；
- Bhargava等在研究由重组米曲霉发酵生产葡萄糖化酶的过程时，曾建立了一种脉冲式加入限制性碳源的操作方式，在确定其最佳加料周期和加料时间的条件下，使该过程操作性能得到大幅度的优化。

缩小-放大法原理

缩小-放大法是一种着眼于过程机制研究的一种放大研究方法。由于在对过程控制机制作特征时间分析，因此也称此方法为特征时间或时间常数法。

基于特征时间分析的**过程机制分析** (regime analysis) , 目的是确定反应系统是反应控制，还是传质控制或流体的混合控制。

主要解决的问题：

- 系统是否由单个机制控制；
- 起关键作用的控制机制为何？
- 反应规模变化时，系统的控制机制如何变化？

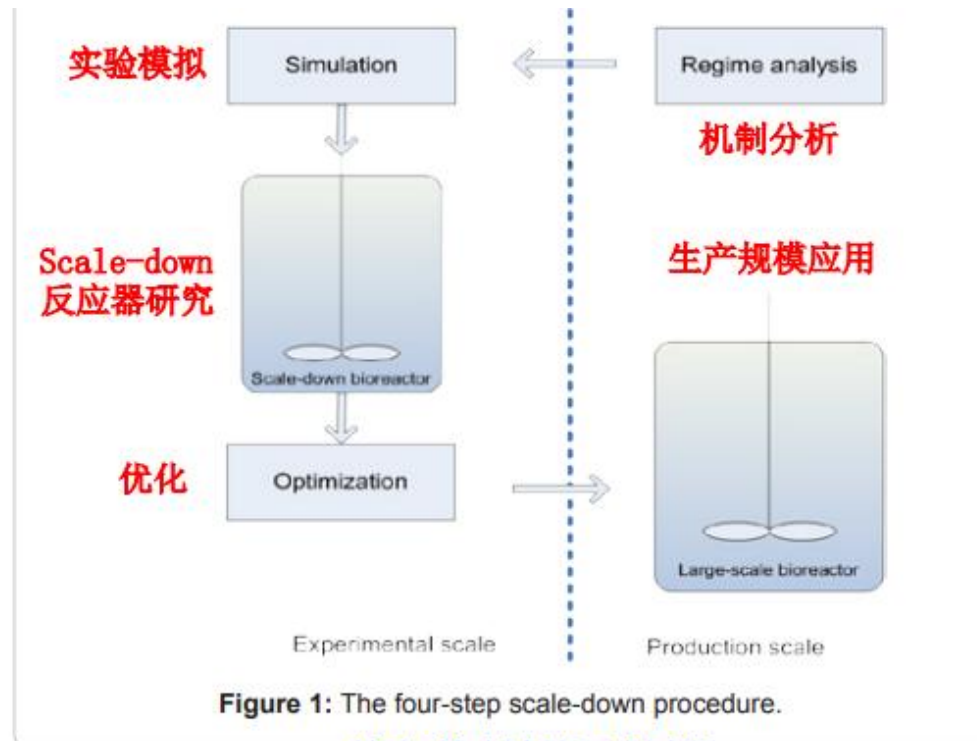
缩小-放大法原理

机制分析的步骤

- 确定与定义主要的过程变量。
- 通过充分的测量对过程变量作量化。
- 推导与计算时间常数。
- 比较各特征，找出整个过程的限速步骤。

缩小-放大法原理

- 运用机制分析的方法，进行小规模试验装置和操作条件的设计，用小规模试验模拟大规模装置的条件。



缩小-放大法的四步过程

机制分析

机制分析是缩小-放大法的关键步骤，由此确定反应系统是反应控制，还是传质控制或流体的混合控制。

机制分析包括：

- **实验方法：**通过研究过程参数对系统行为的影响以明确过程的机理。
- **理论方法：**
 - **解析法：**通过比较时间常数、分析传递过程步骤和各种作用力，或比较各种无量纲特征数等进行过程分析。
 - **数值法：**通过微观衡算方程的数值解进行参数辨识和灵敏度分析。

机制分析

重要的过程变量的确定及量化；

对所推得的特征常数（如特征时间）进行比较；

确定过程的控制步骤。

机制分析法包含三个最基本的问题：是否存在速率控制机制？它是什么？放大时机理分析是否发生变化？

在处理质量传递和转化过程时，计算不同过程的特征时间是解决上述问题的最好方法。特征时间与速率成反比关系。通过比较转化、混合、流动、扩散、质量传递以及停留时间的时间常数，可以更好地了解速率控制机制。

小规模Scale-down 反应器的实验模拟

对工业反应器作**机制分析**，在测定和计算并比较过程的特征时间后，做出判断，然后在**小规模反应器**中模拟大型反应器过程特性的Scale-down 反应器上作**实验模拟**，分析大型反应器实际条件下的**过程动力学性能**，最终做出对工业反应器中所存在问题的**解决方案**。

小规模Scale-down 反应器的实验模拟

缩小-放大法完成了计算时间常数的机理分析，在确定了反应器放大的瓶颈问题后，一般建立模拟大型反应器过程特性的模型反应器，以检验大型反应器在实际条件下的过程动力学特性。

需要对如下内容进行研究，以获得反应器尺度放大的效应

- 细胞的生长与代谢；
- 流动与混合；
- 通气和其他分散过程。

小规模Scale-down 反应器的实验模拟

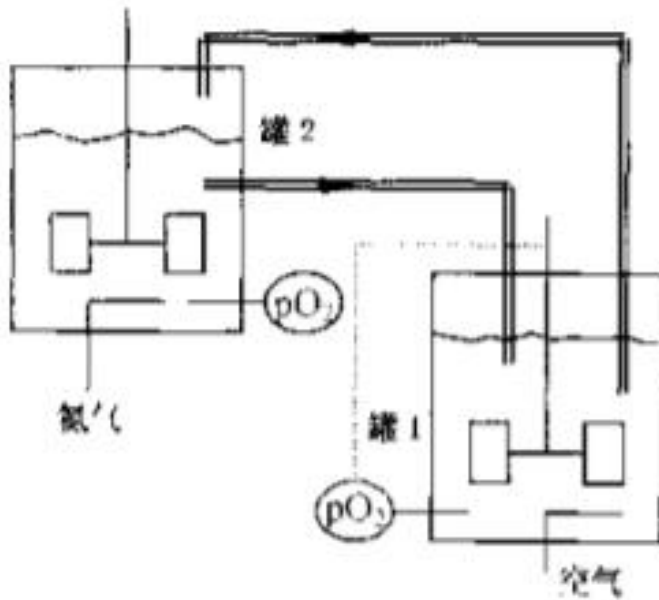


图 11-3 两个相互连接的 CSTR 系统

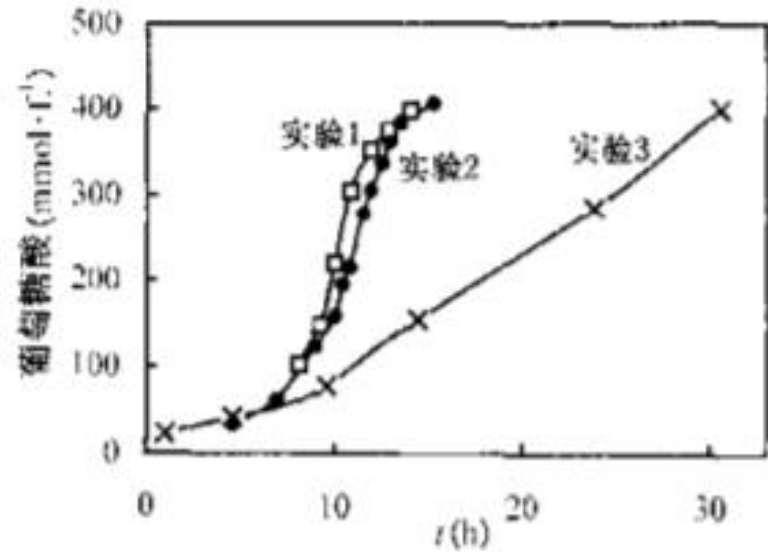
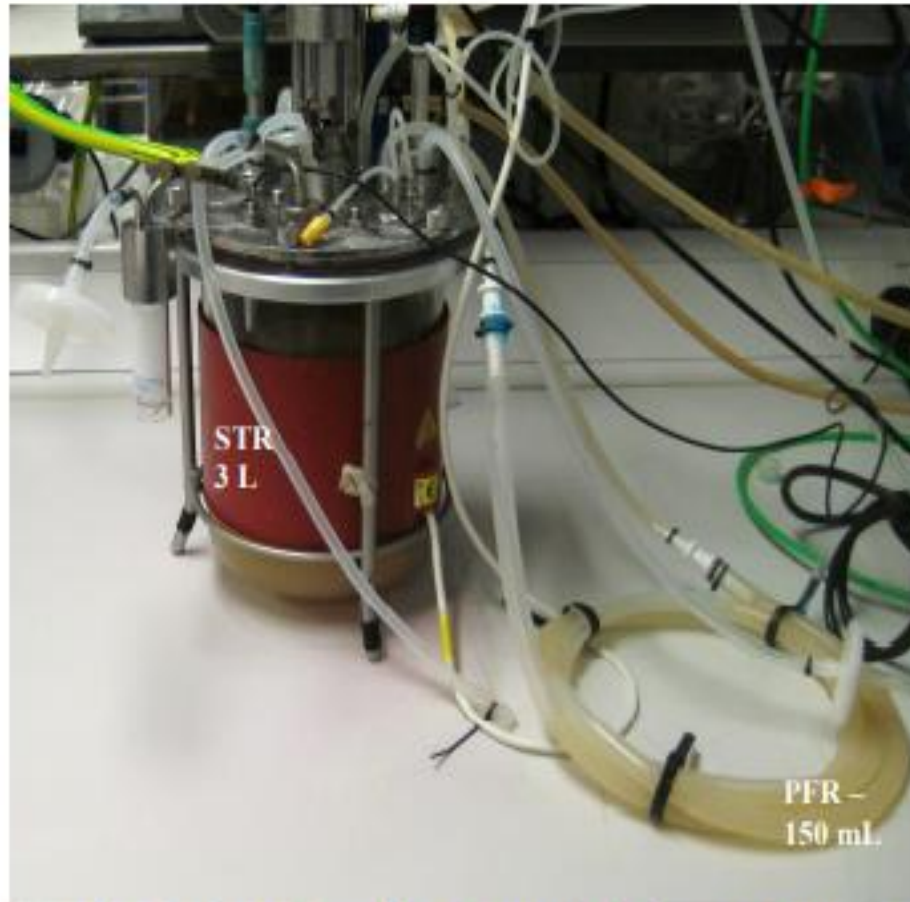


图 11-4 在不同实验中葡萄糖酸的生产

一些模拟反应器的设计

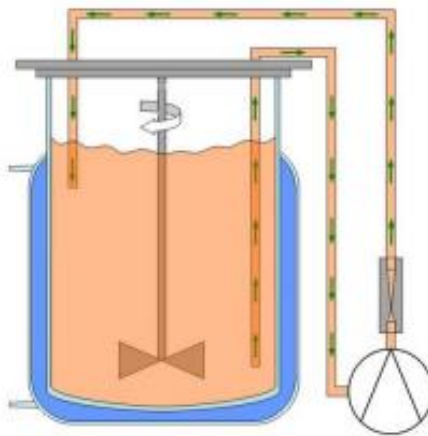


Scale-down, showing the 5 L (3 L working volume) stirred tank reactor (STR) connected to the 150 mL plug flow reactor (PFR), referred to as STR+PFR; thus the PFR (and attendant connective tubing, after the point of feed addition) had 5% of the STR working volume. The PFR was made using a platinum cured silicone with following dimensions: 1.98 m length, internal diameter 9.8 mm, external diameter 11.4 mm

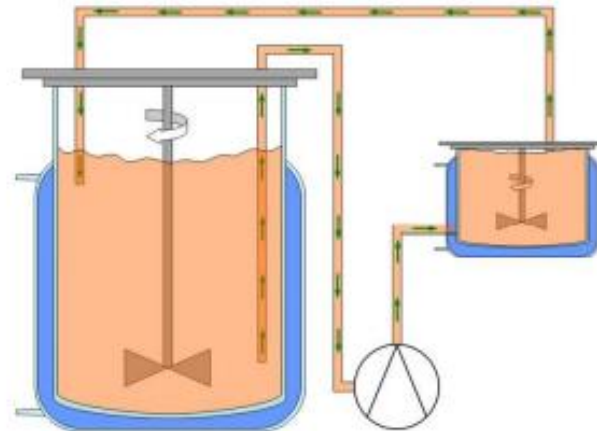
一些模拟反应器的设计

Downscale devices for heterogeneity simulation

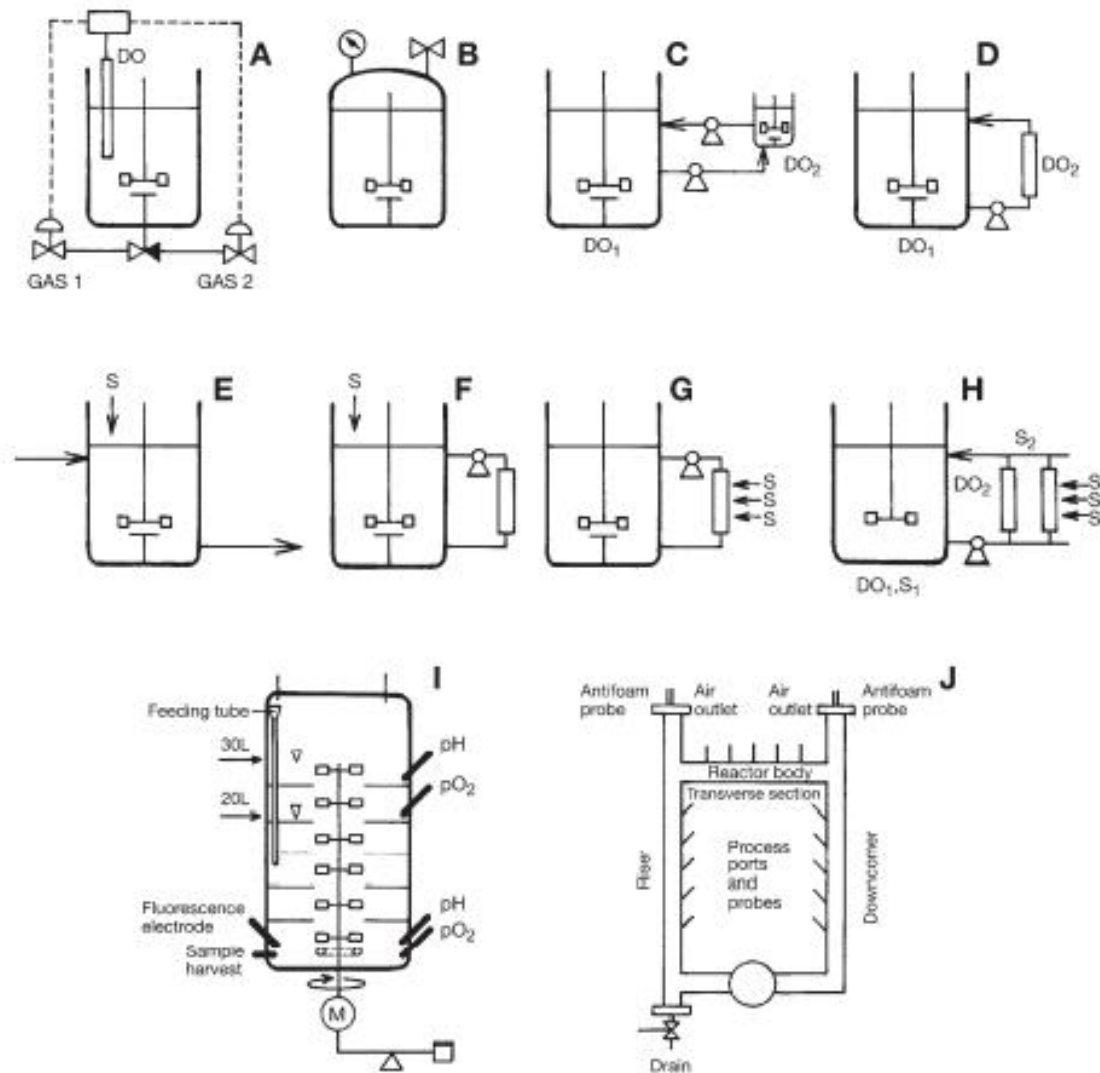
Oscillating shear through a pump / nozzle combination within a loop



Oscillation between two conditions, obtained via two interconnected bioreactors. Simulation of gas and pH heterogeneity possible



一些模拟反应器的设计



反应器的热量衡算

热量的产生

- 代谢热：代谢热的大小取决于有机物质代谢途径，也取决于贮能物质（如ATP）与细胞生长过程的能量耦合。
- 搅拌热：搅拌桨的机械做功所致。

小型生物反应器的热量控制很简单，但随着反应器体积越来越大，热量移去和温度控制逐渐成为反应器涉及和操作的限制因素。

微生物放热量的测定很复杂，不常检测。一般利用代谢放热速率与细胞生长的耗氧速率的关联表达式进行估算（对好氧培养过程）。

微生物放热量的估算

- 在耗氧过程中，热释放可直接与氧的利用相关联。1 mol 氧对应于4 mol 电子，即：

$$q_h = 4Q_0q_{O_2}$$

其中， q_h 是单位质量细胞的放热速率； Q_0 是每1 mol 电子转移到 O_2 所释放的热量； q_{O_2} 是比耗氧速率=OUR/ C_X

- 细胞代谢放热速率：

$$Q_h = q_h C_X$$

热量的移去

➤ 因通气带走显热和蒸发热

特别是当通入的空气在压缩过程中经过干燥时，空气通过发酵罐时，被水饱和而携带移去热量。

➤ 热交换器移出热量

要求所设计的发酵罐，移去热量的能力应大于可能的产热量。

生物反应器的热量平衡式

$$Q_E = Q_h + Q_A + Q_S + Q_R$$

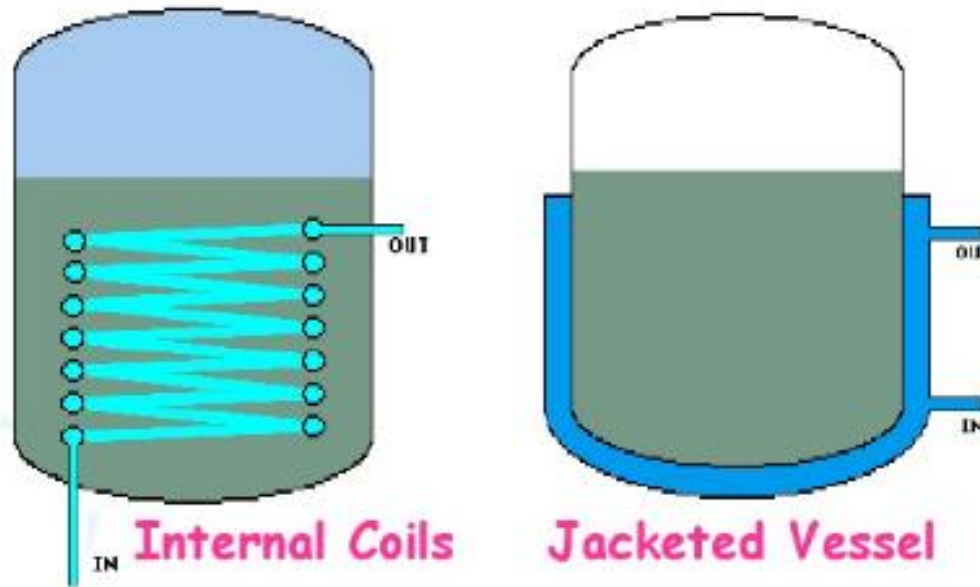
当体系达到平衡时, $Q_E=0$

- Q_E : 单位体积培养基中除去热量速率;
- Q_h : 单位体积培养基中因代谢反应的放热速率;
- Q_A : 单位体积培养基中因搅拌造成的放热速率, 可以根据搅拌时的功率消耗换算而来。
- Q_S : 单位体积培养基中因通气带走的显热和蒸发热速率;
- Q_R : 单位体积培养基中向周围环境散失热量速率 (器壁和热交换器等)。

反应器的热量传递

热量的传递

换热装置（夹套、蛇管、打循环到外部热交换器等）



热量传递的经验公式

工程中热量传递计算的基础是假定过程为定态，此时热通量 Q 为：

$$Q = k \cdot A_m \cdot \Delta T_m$$

k 为总传热系数，由下式定义：

$$\frac{1}{k \cdot A_m} = \frac{1}{A_i \alpha_i} + \frac{\delta}{A_w \lambda_w} + \frac{1}{A_o \alpha_o}$$

式中， $A_m = \frac{A_o - A_i}{\ln(A_o/A_i)}$

$$\Delta T_m = \frac{\Delta T_1 - \Delta T_2}{\ln(\frac{\Delta T_1}{\Delta T_2})}$$

α_i 和 α_o 为器壁内表面 A_i 和外表面 A_o 上的传热系数， δ 为器壁的厚度， λ_w 为器壁材料的导热系数。平均壁面积和温度差如左式所示。

小结

- 生物反应器的放大原理与方法
- 基于过程机制分析的放大研究
 - 特征时间与速率控制的概念
 - 碳底物消耗过程的特征时间分析
- 缩小-放大法
- 反应器的热量衡算

思考题

1. 用特征时间法和 p215 的表 6-7 的数据，说明反应器放大时混合性能和氧传递效率的变化。在混合和传质性能两方面，放大效应对哪个性能影响最大？
2. 用特征时间的算法分别计算米氏反应、符合 Monod 方程的细胞生长和氧传递过程的特征时间。
3. 说明特征时间和临界时间的概念和它们的计算方法。

谢谢!