

第 7 章 生物反应器的比拟放大

桑庆亮

泉州师范学院

2018 年 6 月 6 日

7.1 生物反应器比拟放大的特点

一、生物反应器比拟放大及要解决的问题

- 将小型生物反应设备中的科学实验及其优化结果，在大型的工业设备中予以重现.
- 问题：大型设备的尺寸、功率、空气流量、搅拌转数等参数该如何调整才能再现小型设备中的优化结果.

每一种生物技术产品的工业化生产都离不开放大环节，即生物反应器的比拟放大是生物工程技术开发过程中的关键环节。

二、生物反应器放大的实质内容

生物反应器放大过程涉及生物细胞反应环境与细胞形态学、细胞生理学和过程动力学之间的关系。

细胞反应环境又与生物反应器中流体力学的传递现象（热量传递和质量传递）和反应液的理化性质有密切关系。

因此，生物反应环境的放大设计是生物反应器放大的主体内容，生物反应器放大的关键在于能把实验室反应器的优化环境成功地放大到工业反应器中。

三、如何放大？

由于影响因素众多，又有相互关联，在现在科学水平上，对所有因素的影响进行全面考虑和综合分析是不太现实的，而只能选择其中最关键、最重要的参数进行考虑。

常被用来进行放大估计的参数有：功率消耗、溶氧系数、桨尖速度、液体循环速度等。

一般反应器涉及气、液、固三相反应，因而即使是只对其中某些参数进行参考，比拟放大也是非常困难的。

四、生物反应器放大设计的理想过程

研究生物反应器放大设计的一般规律，对设计过程用数学方法进行描述，建立数学方程和数学模型，然后通过对方程和模型求解或数值计算进行生物反应器的放大设计。

由于生物反应过程的复杂性，这种以数学解析为基础的放大设计方法还没有取得显著成效。

到目前为止，生物反应器的放大技术还处于经验和半经验状态。

7.2 生物反应器比拟放大的一般方法

一、相似的放大方法

相似性是生物反应器放大的最基本原则。

按照变量的性质，相似性可分为五类：(1) 几何相似性；(2) 流体动力学相似性；(3) 热相似性；(4) 质量/浓度相似性；(5) 生物化学相似性。

生物反应器的相似放大，一般要求必须满足**几何相似**、**运动相似**和**液体动力学相似**。

7.1 生物反应器比拟放大的特点

几何相似：要求两系统的对应尺寸比和对应角相等。

运动相似：在几何相似前提下，满足两系统的各对应点的速度比相等。

实际上，满足总体相似，即以上各种条件相似都予以满足是不可能的。

流体动力学相似：要求流体中存在的各有关作用力之比为常数，这些作用力之比组成了不同的无量纲准数。例如，在**无漩涡**的均相搅拌系统中，流体只受到惯性力和粘性力的作用，因此，如果**雷诺数相等**，即认为达到了流体动力学相似；而在**有漩涡**的搅拌系统中，重力对搅拌过程产生了影响，流体动力学相似还要求**弗劳德数相等**。

7.2 生物反应器比拟放大的一般方法

如果是**非均相**物料搅拌系统，界面张力影响分散相的行为，要求**韦伯数相等**。

两系统几何相似且被搅拌物料的性质相同时，如果要求三个量纲相等，则按这三个量的定义，两系统必须满足以下关系：

$$N_1 D_1^2 = N_2 D_2^2 \quad N_1^2 D_1 = N_2^2 D_2 \quad N_1^2 D_1^3 = N_2^2 D_2^3$$

N_1 、 N_2 —— 模型罐和放大罐的搅拌转速，r/min

D_1 、 D_2 —— 模型罐和放大罐的搅拌直径，m

很显然，这样的要求实际上是相互矛盾的，即在流体惯性力、粘性力、重力和界面张力同时影响流体运动的状态下，达到流体动力学严格相似是不可能的。

7.2 生物反应器比拟放大的一般方法

二、量纲分析法：是在放大过程中保持生物反应体系中系统参数构成的无量纲群（称为准数）恒定不变，即把生物反应系统中的动量、质量、热量衡算以及有关的边界条件、初始条件以无量纲的形式写出应用于放大过程。

尽管无量纲分析法的应用有严格的限制，但对某些放大过程来说是十分有用的。

从原理上讲，准数一经获得，进行生物反应器的放大就简单了，只要对小型试验设备及大型生产设备的同一准数取相等数值就可以了——但实际上并不是这样简单。

7.2 生物反应器比拟放大的一般方法

一个生物反应系统进行量纲分析放大，要考虑：

- 该系统由哪些机理模式控制，涉及的准数有哪些？
- 起关键作用的是哪种机理模式？
- 反应器系统改为时起关键作用的机理模式如何变化？

选定有关模式后，就可以组成模式表达的准数，进而进行量纲分析法的放大。

三、数学模型法：是利用数学方法描述生物反应体系中的动量、质量和能量平衡，建立数学方程，并通过数学方程的求解来进行生物反应器的放大。

根据其数学模型的类型不同分为基础模型法和计算流体力学法

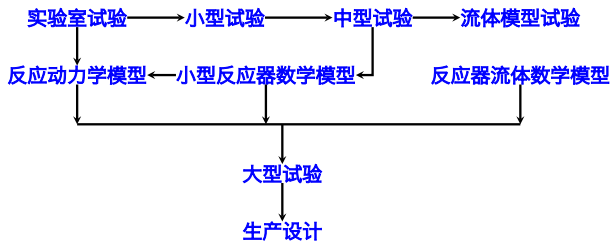
基础模型法：由描述生物反应体系的传递现象（流动、扩散、传导等）方程和生化反应动力学方程所组成。

计算流体力学法：是在深入研究流体力学基础上，对生物反应器进行放大设计的方法。它是利用计算流体力学和离散化的数值方法对流体力学问题进行数学模拟和分析的一个流体力学分支。

7.2 生物反应器比拟放大的一般方法

作为一种比较理想的反应器放大方法，建立合理的数学模型包括以下步骤：

- 实验室试验
- 小型试验
- 中型试验
- 大型试验
- 生产设计



7.2 生物反应器比拟放大的一般方法

经验准则放大: 由于生物反应过程的复杂性, 准确定量很难, 因而数学模型建立困难. 因此, 目前生物反应器的放大还多依赖于经验的相似放大, 从而达到不同规模反应系统的总体相似. 经验的相似放大是建立在小型试验设备或模拟中型试验实测数据和操作经验基础上的放大方法.

一般生物反应器的放大倍数为 10.

7.3 机械搅拌式反应器的比拟放大

目前普遍使用的好氧生物反应器是通风搅拌式反应器，包括机械搅拌装置和通风装置。

放大时能否保证充足的氧气深入，以及能否保证反应体系的均匀度是主要的限制因素。因此，在外形尺寸放大后，如何进行通风和搅拌系统的放大是最重要的。

好氧生物反应器的放大一般要考虑到以下的经验准则：(1) 单位体积培养液的功率消耗 (P/V) 相等；(2) 搅拌雷诺数相等；(3) 氧的传递和溶氧速度 ($K_L a$ 和 $[DO]$) 相等；(4) 混合时间相等；(5) 搅拌器尖端线速度 (N_d) 相等。

一般来说，细菌和酵母的生物反应器放大相对容易，而放线菌和霉菌的生物反应器放大相对较难。

7.3 机械搅拌式反应器的比拟放大

一、几何尺寸的放大：保持几何相似。实际上，使用的是反应器体积的增加倍数（ m ）。

$$\frac{H_1}{T_1} = \frac{H_2}{T_2} = A(\text{常数})$$

$$\frac{V_2}{V_1} = \left(\frac{T_2}{T_1}\right)^3 = \left(\frac{H_2}{H_1}\right)^3 = m(\text{放大倍数})$$

$$\frac{T_2}{T_1} = \frac{H_2}{H_1} = m^{1/3}$$

二、空气流量的放大：

空气流量的大小与氧传递速度和搅拌强度有关。

空气流量的两种表示方法：一是以单位培养液体积在单位时间内通往的空气量来表示，即 **VVM** ($\text{m}^3/(\text{m}^3 \cdot \text{min})$)；二是以操作状态下的空气直线速度 V_s 表示 (m/min)。这两种表示方式可以通过公式换算：

$$\text{VVM} \propto \frac{V_s P T^2}{V_L} \propto \frac{P}{T} V_s$$

7.3 机械搅拌式反应器的比拟放大

1. 以单位培养液体积空气流量相同的原理放大 (**VVM** 为常数)

$$\text{VVM} \propto \frac{V_s P T^2}{V_L} \propto \frac{P}{T} V_s \Rightarrow V_s \propto \frac{\text{VVM} \cdot V_L}{P T^2} \propto \frac{T}{P} \text{VVM}$$

由于 **VVM** 放大前后不变, 因此

$$\frac{V_{s2}}{V_{s1}} = \frac{T_2 P_1}{T_1 P_2} \rightarrow V_{s2} = \frac{T_2 P_1}{T_1 P_2} V_{s1}$$

可以求出放大后的空气直线速率 V_{s2} . 放大后通常具有较高的空气利用率, 放大后一般 **VVM** 小于小型设备 **VVM** 即可达相同的效果. 因此, **VVM** 相等的基准通常作为参考值.

7.3 机械搅拌式反应器的比拟放大

2. 以空气直线流速相同的原理放大 (V_s 为常数)

反应器中空气直线流速 V_s 的大小表征了反应液的通风强度, 它与通风搅拌的强弱密切相关, 因此 V_s 作为空气流量放大的基准有其实际意义.

$$\because \text{VVM} \propto \frac{P}{T} V_s \& V_{s1} = V_{s2} \quad \therefore \frac{(\text{VVM})_2}{(\text{VVM})_1} = \frac{P_2}{P_1} \cdot \frac{T_1}{T_2}$$

由此可求出放大后的空气流量 $(\text{VVM})_2$. 此时, 若放大前后 $K_L a$ 不变, 由于大型反应器液体高度高, 空气中氧利用率高, 上层反应液中因氧气消耗而使气相中氧分压减小, 从而导至溶氧速率降低, 尤其是当氧利用率高 ($>30\%$) 的情况下. 因此, 放大后反应器的 V_s 值应适当增大.

7.3 机械搅拌式反应器的比拟放大

3. 以 $K_L a$ 值相同的原则放大 ($K_L a$ 为常数)

最常用的反应器 $K_L a$ 与设备参数和操作参数之间的关系式为福田公式:

$$K_d = (2.36 + 3.3N_i) \left(\frac{P_g}{V_L} \right)^{0.56} V_s^{0.7} N^{0.7} \times 10^{-9}$$

由于式中 P_g 、 N 等参数未定, 因此较为复杂, 可按下面的经验公式计算 $K_L a$:

$$K_L a \propto \frac{Q_g}{V_L} H_L^{2/3}$$

7.3 机械搅拌式反应器的比拟放大

因此，可进行如下推导：

$$\frac{(K_L a)_2}{(K_L a)_1} = \frac{\left(\frac{Q_g}{V_L}\right)_2 H_{L_2}^{2/3}}{\left(\frac{Q_g}{V_L}\right)_1 H_{L_1}^{2/3}} = 1 \quad \rightarrow \quad \left(\frac{Q_g}{V_L}\right)_2 H_{L_2}^{2/3} = \left(\frac{Q_g}{V_L}\right)_1 H_{L_1}^{2/3}$$
$$\therefore Q_g \propto V_s T^2, V_L \propto T^3, H_L \propto T$$
$$\therefore \frac{V_{s2}}{V_{s1}} = \left(\frac{T_2}{T_1}\right)^{1/3} \quad \therefore VVM \propto \frac{P}{T} V_s \quad \therefore \frac{(VVM)_2}{(VVM)_1} = \left(\frac{T_1}{T_2}\right)^{2/3} \frac{P_2}{P_1}$$

7.3 机械搅拌式反应器的比拟放大

将一个生物反应器体积放大 125 倍，则有

$$\frac{V_2}{V_1} = 125, \quad \frac{T_2}{T_1} = 5, \quad \frac{P_2}{P_1} = 1.5$$

用上述三种空气流量放大方法计算出来的空气流量：

放大依据	放大后 VVM	放大后 V_s 值
VVM 相同	1	3.33
V_s 相同	0.3	1
$K_L a$ 相同	0.513	1.71

三、搅拌转速和搅拌功率的放大

通过搅拌和通风供给生物反应器的功率会直接影响发酵液的流体力学行为和质量传递特征.

一方面：搅拌功率决定搅拌雷诺数 (Re_m) → 搅拌雷诺数影响发酵液的湍流程度 → 影响质量传递系数

另一方面：搅拌器的尖端线速度 (N_d) 决定体系中的最大剪切力 → 影响到细胞的损伤程度 → 影响到气泡和凝聚颗粒的稳定尺寸

7.3 机械搅拌式反应器的比拟放大

1. 以不通气时单位体积反应液所消耗的搅拌功率相同的原则放大 (P_0/V_L 为常数)

已知, 当雷诺数 $Re_m = 10^4 \sim 10^6$ 时, 功率准数 N_p 保持不变, 即 $N_p = \frac{P_0}{\rho N^3 D^5}$ 为常数. $\therefore P_0 \propto N^3 D^5$ $V_L = T^3 \propto D^3$ 因此有:

$$\frac{P_0}{V_L} \propto N^3 D^2 \quad \frac{N_2}{N_1} = \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^{2/3} \quad \frac{P_{02}}{P_{01}} = \left(\frac{N_2}{N_1} \right)^3 \left(\frac{D_2}{D_1} \right)^5$$

7.3 机械搅拌式反应器的比拟放大

2. 以单位培养液体积所消耗的通气功率相同的原则放大 (P_g/V_L 为常数)

已知, 当雷诺数 $Re_m = 10^4 \sim 10^6$ 时, 功率准数 N_p 保持不变, 即 $N_p = \frac{P_0}{\rho N^3 D^5}$ 为常数. 根据 Michel 计算 P_g 的公式

$$P_g = C \left(\frac{P_0^2 N D^3}{Q_{0.56}} \right)^{0.45} \therefore P_g \propto \left[\frac{(N^3 D^5)^2 N D^3}{(D^2 V_s)^{0.56}} \right]^{0.45} \propto \frac{N^{3.15} D^{5.346}}{V_s^{0.252}}$$

7.3 机械搅拌式反应器的比拟放大

所以

$$\frac{N_2}{N_1} = \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^{0.745} \left(\frac{V_{s2}}{V_{s1}} \right)^{0.08}$$

$$\frac{P_{g2}}{P_{g1}} = \left(\frac{N_2}{N_1} \right)^3 \left(\frac{D_2}{D_1} \right)^5 = \left(\frac{D_2}{D_1} \right)^{2.765} \left(\frac{V_{s2}}{V_{s1}} \right)^{0.24}$$

7.3 机械搅拌式反应器的比拟放大

3. 以气液接触中体积传氧系数 $K_L a$ 相等的原则放大

由于气液接触过程中，传质系数的关联式较多，以福田秀雄公

式为放大基准 $K_d = (2.36 + 3.30N_i) \left(\frac{P_g}{V_L} \right)^{0.56} V_s^{0.7} N^{0.7} \times 10^{-9}$

此关联式是以水为介质，采用亚硫酸钠氧化法测定 $K_L a$ 而推导

总结出来的，所用的发酵罐容积为 100 ~ 42000L，罐内装有

1 ~ 3 层弯叶涡轮搅拌器， N_i 代表搅拌器层数，因此

$$K_L a \propto \left(\frac{P_g}{V_L} \right)^{0.56} V_s^{0.7} N^{0.7}$$

7.3 机械搅拌式反应器的比拟放大

$$\therefore \frac{P_g}{V_L} \propto \frac{N^{3.15} D^{2.346}}{V_s^{0.252}} \rightarrow K_L a \propto N^{2.45} V_s^{0.56} D^{1.32}$$

根据 $(K_L a)_2 = (K_L a)_1$ 的原则，可以导出下列关系式：

$$\frac{N_2}{N_1} = \left(\frac{V_{s1}}{V_{s2}} \right)^{0.23} \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^{0.533} \quad \frac{P_{02}}{P_{01}} = \left(\frac{V_{s1}}{V_{s2}} \right)^{0.681} \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^{3.40}$$

$$\frac{P_{g2}}{P_{g1}} = \left(\frac{V_{s1}}{V_{s2}} \right)^{0.067} \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^{3.667}$$

7.3 机械搅拌式反应器的比拟放大

4. 以恒定的叶轮尖端线速度作为放大原则 (ND 为常数)

丝状菌发酵受剪切率，特别是搅拌叶轮尖端线速度的影响较为明显，如果仅仅保持 $K_L a$ 相等或者 P_0/V_L 相等，可能导致严重失误。

因此，在许多情况下还需要以恒定搅拌叶轮尖端线速度作为放大原则，或者校正原则。目的是保护菌体生长。

一般认为搅拌桨叶端速度的合各大军区润为 $250 \sim 500 \text{ cm/s}$

7.3 机械搅拌式反应器的比拟放大

采用恒定的叶轮尖端线速度，有 $N_1 D_1 = N_2 D_2$ ，即 $\frac{N_2}{N_1} = \frac{D_2}{D_1}$

放大后功率参数变化为：

$$\frac{P_{02}/V_2}{P_{01}/V_1} = \frac{N_2(N_2 D_2)^2}{N_1(N_1 D_1)^2} = \frac{N_2}{N_1} = \frac{D_1}{D_2}$$

在放大倍数不大的情况下，这种方法是比较可行的。

7.3 机械搅拌式反应器的比拟放大

5. 以搅拌雷诺数 Re_m 相等的原则进行放大

搅拌雷诺数的大小表征了反应器内流体的流动状况，对体积溶氧系数 $K_L a$ 的大小起着决定性的作用。

利用搅拌雷诺数作为放大原则，可以保证放大后的反应器在运行时反应体系的流体力学相似，这在某些情况下是合适的。

$$\text{由于 } Re_m = \frac{ND^2\rho}{\mu} \propto ND^2$$

7.3 机械搅拌式反应器的比拟放大

当保持放大后 R_{em} 不变, 则搅拌器转速变化为
 $\frac{N_2}{N_1} \left(\frac{D_1}{D_2} \right)^2 = \left(\frac{T_1}{T_2} \right)^2$ 又 $\because P_0 \propto N^3 D^5$, 则功率参数变化为:

$$\frac{P_{02}}{P_{01}} = \frac{N_2^3 D_2^5}{N_1^3 D_1^5} \quad \text{又} \because P_0 \propto N^3 D^5$$

$$\therefore \frac{P_{02}}{P_{01}} = \frac{N_2^3 D_2^5}{N_1^3 D_1^5} = \left(\frac{D_2}{D_1} \right)^3 = \left(\frac{T_2}{T_1} \right)^3$$

7.3 机械搅拌式反应器的比拟放大

6. 以恒定的混合时间作为放大原则对于有流加物料的生物反应器的放大，还要以恒定混合时间作为放大或者校正基准.

混合时间：是把少许具有与搅拌罐内的液体相同物性的液体注入搅拌罐内，两者达到分子水平的均匀混合所需的时间.

低粘度的发酵液在小搅拌罐内的混合时间很短，罐越大混合时间越长.

实际上按等混合时间放大是很难做到的，因为要做到这一点放大罐的涡轮转速要比小罐的提高很多. 但可以作为一个校正指标.

5.3 微生物连续培养及动力学

Fox 等用量纲分析法对机械搅拌式生物反应器内流体混合时间进行了研究，得出以下关系式，即当 $Re_m > 10^5$ 时，

$$f_t = \frac{t_M (ND^2)^{2/3} g^{1/6} D^{1/2}}{H_L^{1/2} T^{3/3}} = \text{常数}$$

因此，当 $Re_m > 10^5$ 时有

$$\frac{t_{M2}}{t_{M1}} = \left(\frac{N_1^4 D_2}{N_2^4 D_1} \right)^{\frac{1}{6}} \quad \text{当} \frac{P_{O1}}{V_{L1}} = \frac{P_{O2}}{V_{L2}} \text{时, 有} \quad \frac{t_{M2}}{t_{M1}} = \left(\frac{D_2}{D_1} \right)^{\frac{11}{18}}$$

因此，反应器放大倍数越大，则放大后的混合时间越长。放大后，可以采用多进样口方式解决混合时间过长的问題。

四、搅拌液流速度 H 、搅拌液流循环流量 Q_L 、 Q_L/V_L 以及 Q_L/H 对生物反应器放大设计的影响

搅拌器的性能可以用搅拌液流速度压头 H 和搅拌液循环流量 Q_L 两个指标来评价。

搅拌液流速度压头 H 与搅拌器叶轮尖端线速度的平方成正比关系，即 $H \propto (ND)^2$ 。

搅拌液循环流量 Q_L 对机械搅拌式生物反应器来说是指其泵送能力，它与搅拌器转动横截面积及叶轮尖端线速度成正比关系，即 $Q_L \propto (\pi ND)(\pi D^2/4) \propto ND^3$ 。

在几何尺寸相似的放大过程中，反应器内反应液体积 V_L 与 D^3 成正比，因此，单位体积搅拌循环流量可以表示为 $Q_L/V_L \propto N$ 。若放大时以 P_0/V_L 为放大基准，则有

$$\frac{(Q_L/V_L)_2}{(Q_L/V_L)_1} = \frac{N_2}{N_1} = \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^{\frac{2}{3}} = \left(\frac{D_2}{D_1}\right)^{-\frac{2}{3}}$$

很明显， $(Q_L/V_L)_2 < (Q_L/V_L)_1$ ，放大后反应器的混合效果下降，混合时间延长，会使放大后各参数均高于小型设备，这是不合

适的。