

Bioréacteurs

A. Garnier
GCH-2103
A-2010



Plan

- Bioréacteurs
- Contraintes hydrodynamiques
- Mise à l'échelle
- Transfert de masse
- Transfert thermique
- Systèmes

Types de bioréacteurs

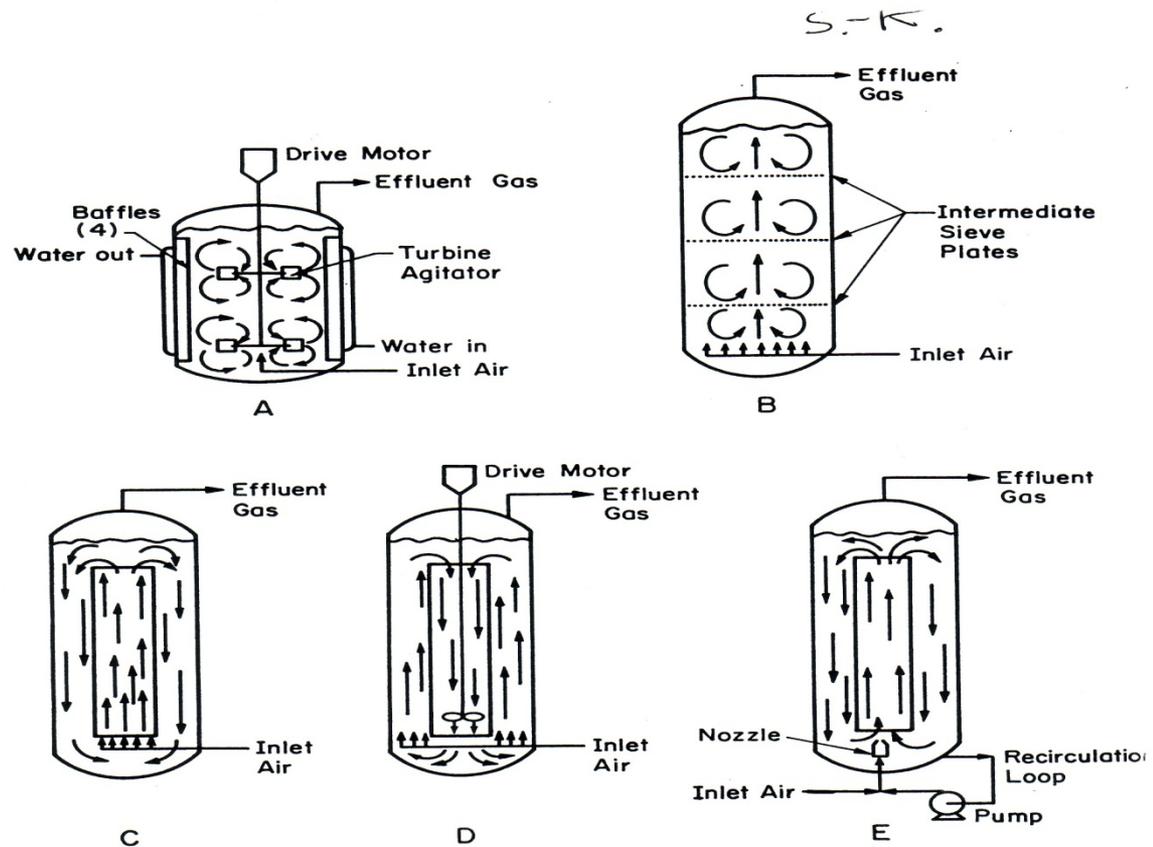
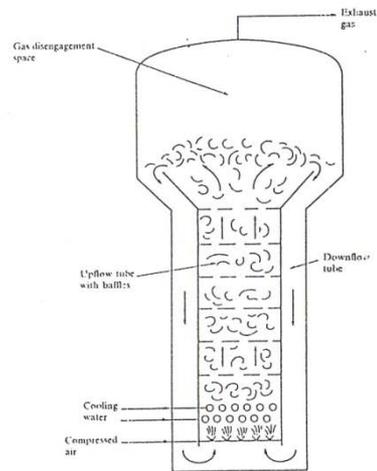


Figure 10.1. Bioreactor types. (a) Stirred-tank reactor, (b) bubble column reactor, (c) airlift loop reactor with central draft tube, (d) propeller loop reactor, and (e) jet loop reactor. Arrows indicate fluid circulation patterns. (With permission, from D. N. Bull, R. W. Thoma, and T. E. Stinnett, *Adv. Biotechnol. Processes 1*, 1, 1985 and Alan R. Liss, Inc., New York.)

Gazo-syphon « deep-shaft »



Imperial Chemical Industries' pressure cycle fermenter (Hiners (1970))



Installation of a 1500-m³ pressure cycle fermenter (courtesy Imperial Chemical Industries)

46.
FIGURES 21 ET 22

Réacteurs agités

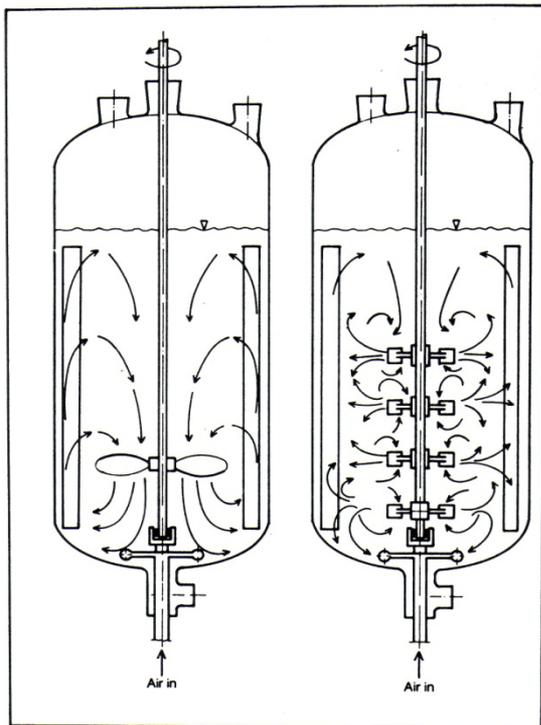
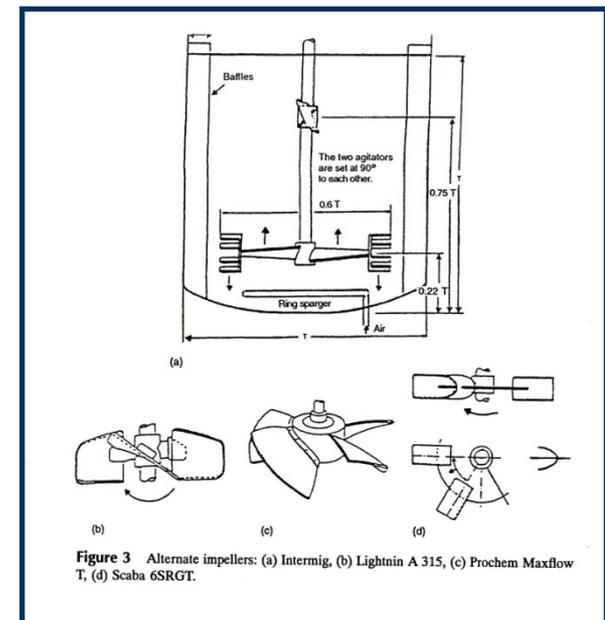
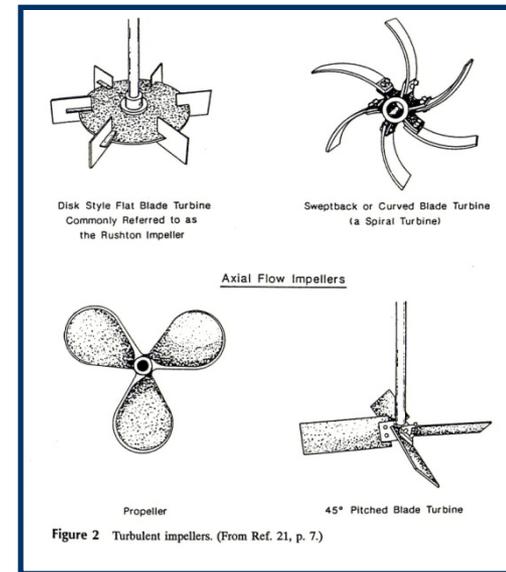


Figure 10.3. Liquid flow in baffled tanks in the case of an axially conveying marine propeller stirrer and a radially conveying flat-blade disk stirrer; adapted from M. Zlokarnik, in *Ullmanns Encyklopedie der Technischen Chemie*, Vol. 2, 4th ed., Verlag Chemie, Weinheim, 1972. (With permission, from P. Prave and others, eds., *Fundamentals of Biotechnology*, Verlag Chemie, Weinheim, Germany, 1987, p. 198.)



Contraintes hydrodynamiques

- Vitesse de bout de pale:

$$u_{MAX} (m / \text{min}) = N(\text{rpm}) \cdot \pi \cdot D_i(m)$$

- Gradient de vitesse:

$$\left(\frac{\Delta u}{\Delta r} \right)_{MAX} (\text{min}^{-1}) = \frac{N(\text{rpm}) \cdot \pi \cdot D(m) \cdot 2}{(D_T - D_i)(m)}$$

Contraintes hydrodynamiques– dissipation visqueuse en système turbulent - modèle de Kolmogoroff

- Modèle

$$d_{\text{tourbillon},\text{min}} = \frac{\mu_L^{3/4}}{\rho_L^{1/2}} \cdot \left(\frac{P}{V_L} \right)^{-1/4}$$

- Effet des tourbillons

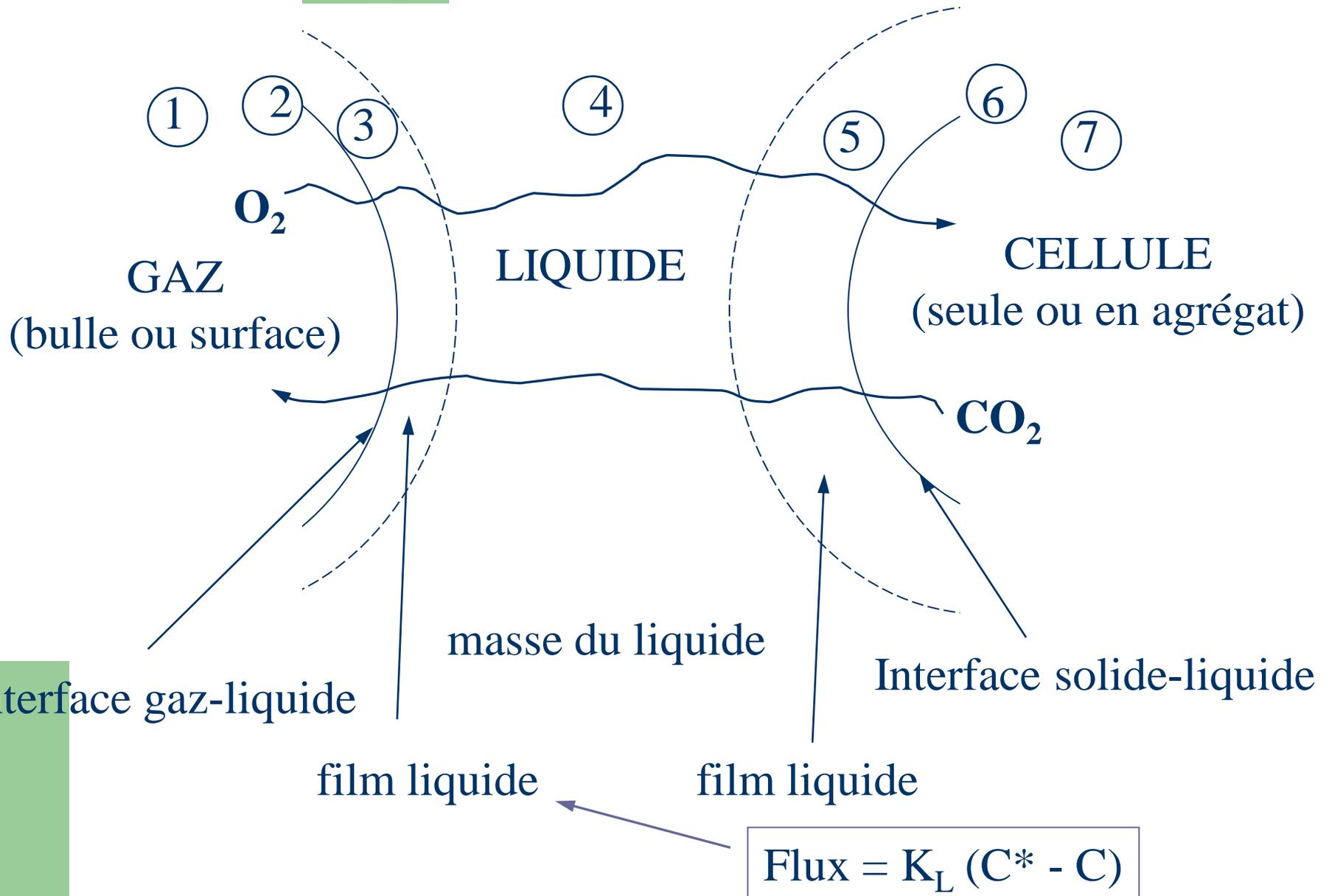
Mise à l'échelle

TABLE 10.2 Interdependence of Scale-up Parameters

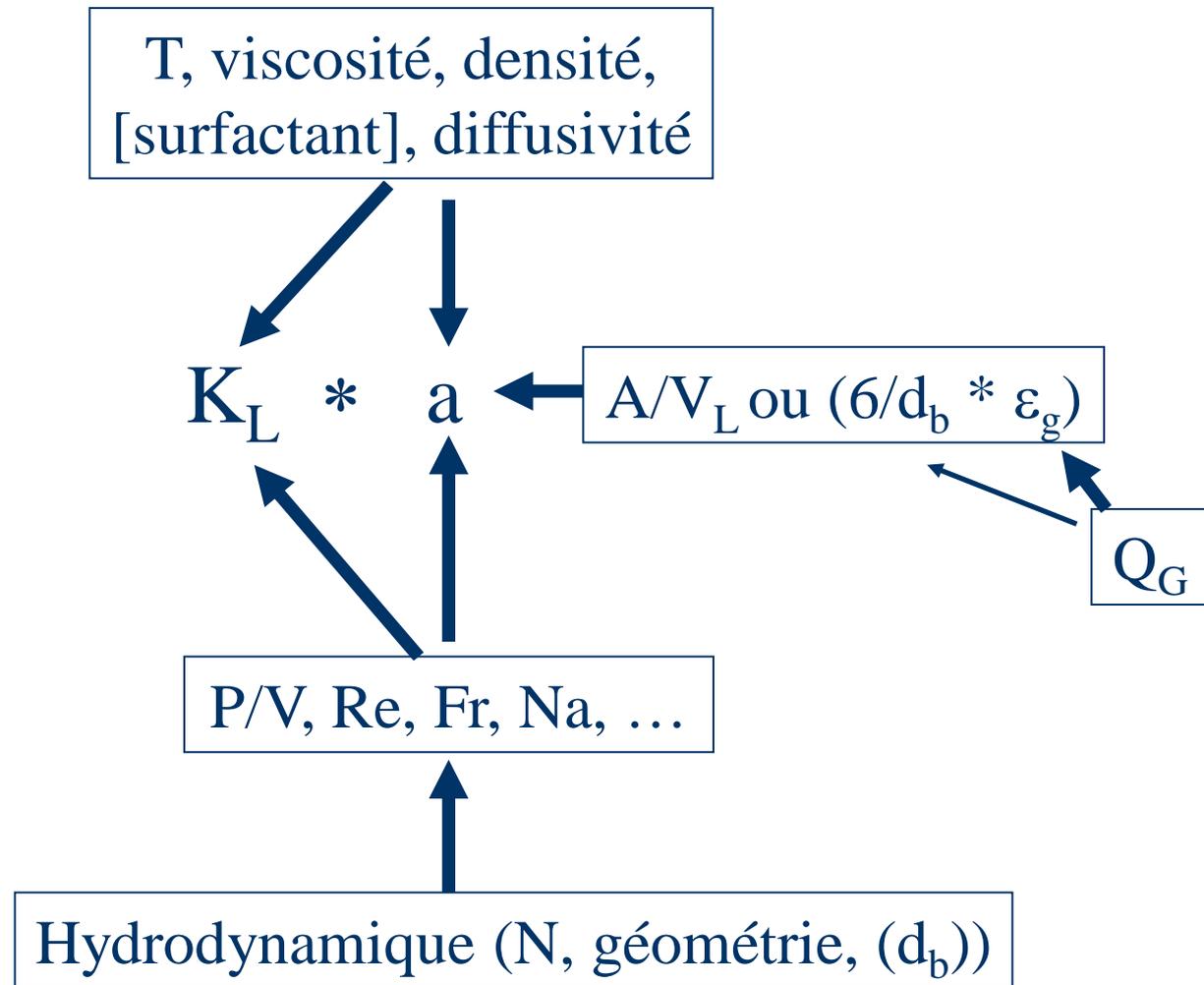
Scale-up criterion	Designation	Small fermenter 80 l	Production fermenter 10,000 l			
			Constant, P_0/V	Constant, N	Constant, $N \cdot D_i$	Constant, Re
Energy input	P_0	1.0	125	3125	25	0.2
Energy input/volume	P_0/V	1.0	1.0	25	0.2	0.0016
Impeller rotation number	N	1.0	0.34	1.0	0.2	0.04
Impeller diameter	D_i	1.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Pump rate of impeller	Q	1.0	42.5	125	25	5.0
Pump rate of impeller/volume	Q/V	1.0	0.34	1.0	0.2	0.04
Maximum impeller speed (max. shearing rate)	$N \cdot D_i$	1.0	1.7	5.0	1.0	0.2
Reynolds number	$ND_i^2\rho/\mu$	1.0	8.5	25.0	5.0	1.0

With permission, from J. Y. Oldshue, *Biotechnol. Bioeng.* 8:3 (1966).

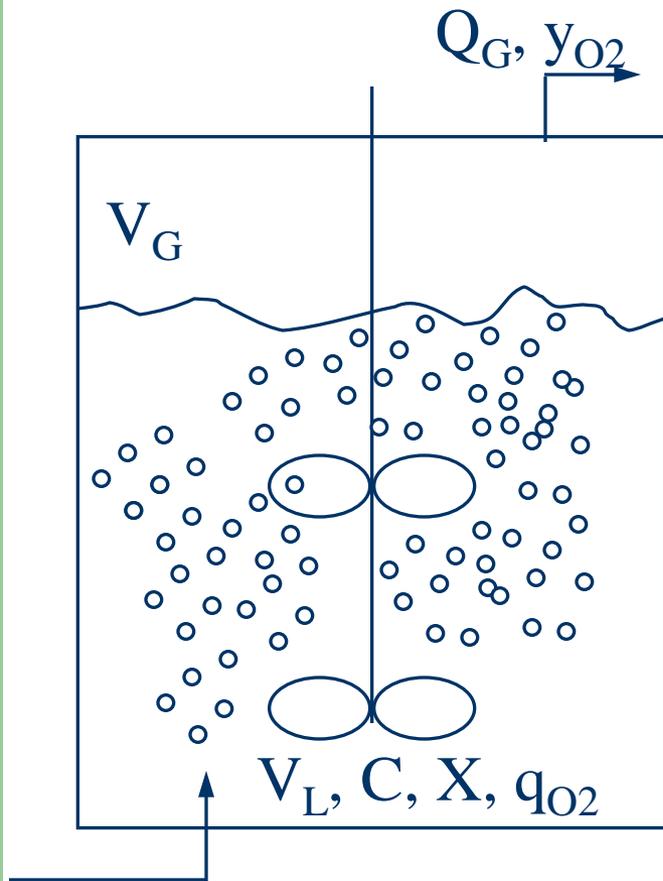
ÉTAPES DU TRANSFERT DE MASSE



LES EFFETS SUR $K_L a$



LE MODÈLE SIMPLE DE TRANSFERT DE MASSE DANS UN BIORÉACTEUR



Bilan général:

$$\frac{dC}{dt} = k_L a \cdot (C^* - C) - q_{O_2} X$$

En absence de biomasse:

$$\frac{dC}{dt} = k_L a \cdot (C^* - C)$$

À l'équilibre:

$$k_L a \cdot (C^* - C_e) = q_{O_2} \cdot X$$

Où:

$$C^* = H \cdot y_{O_2} \cdot p$$

p = pression

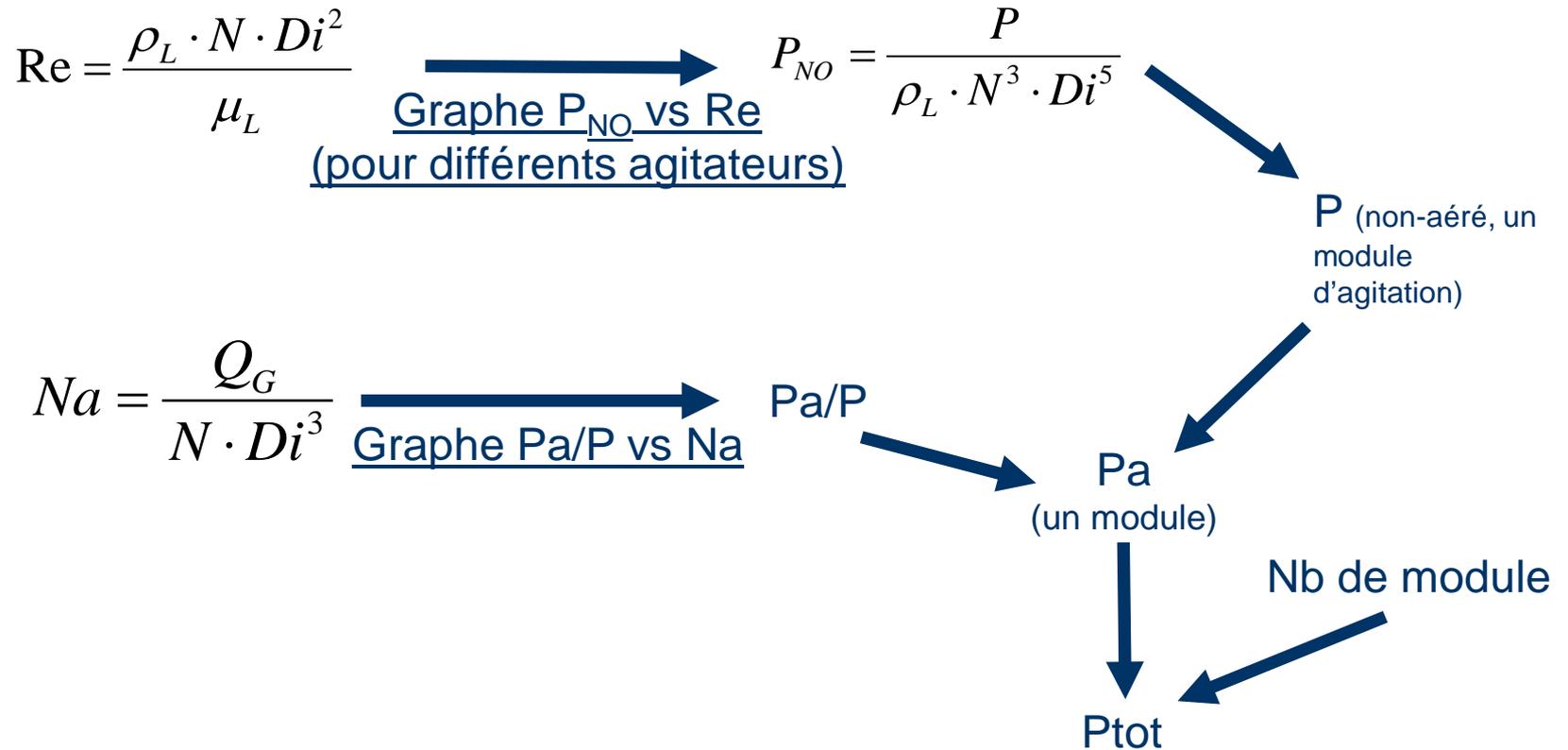
$$q_{O_2} = (\text{mole d'O}_2 / (\text{g de cellules} \cdot \text{s}))$$

$Q_G, y_{O_2 \text{ in}}$

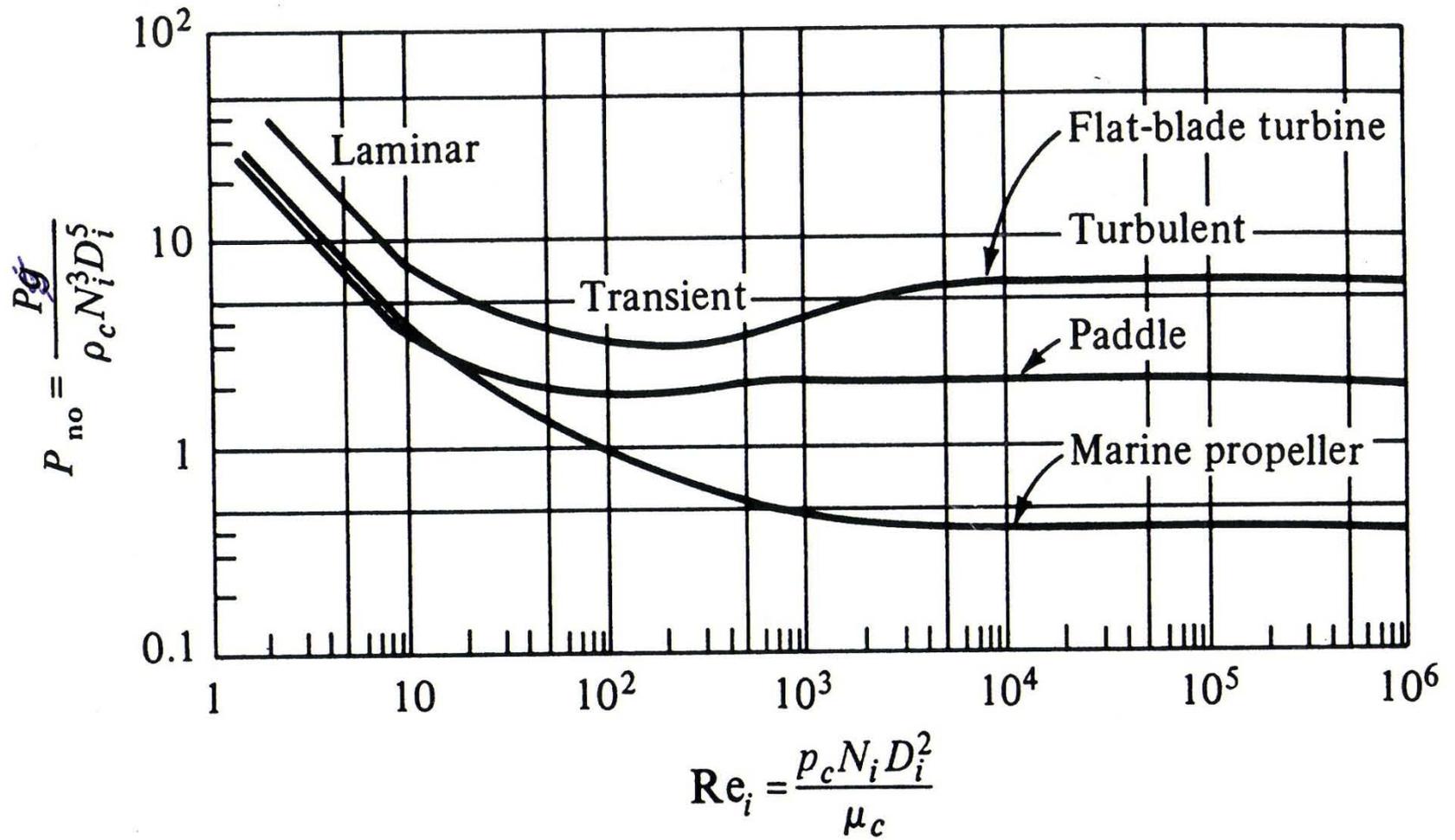
LES HYPOTHÈSES

- Les propriétés sont constantes
- Les 2 phases sont parfaitement mélangées
- Dans le cas de la mesure dynamique:
 - le temps de résidence de la phase gaz est court par rapport au temps caractéristique de transfert de masse
 - en bullage: la contribution de la surface est négligeable
 - le temps de réponse de la sonde est court

Prédiction de $k_L a$ – détermination de la puissance dissipée



PORT PHENOMENA IN BIOPROCESS SYSTEMS



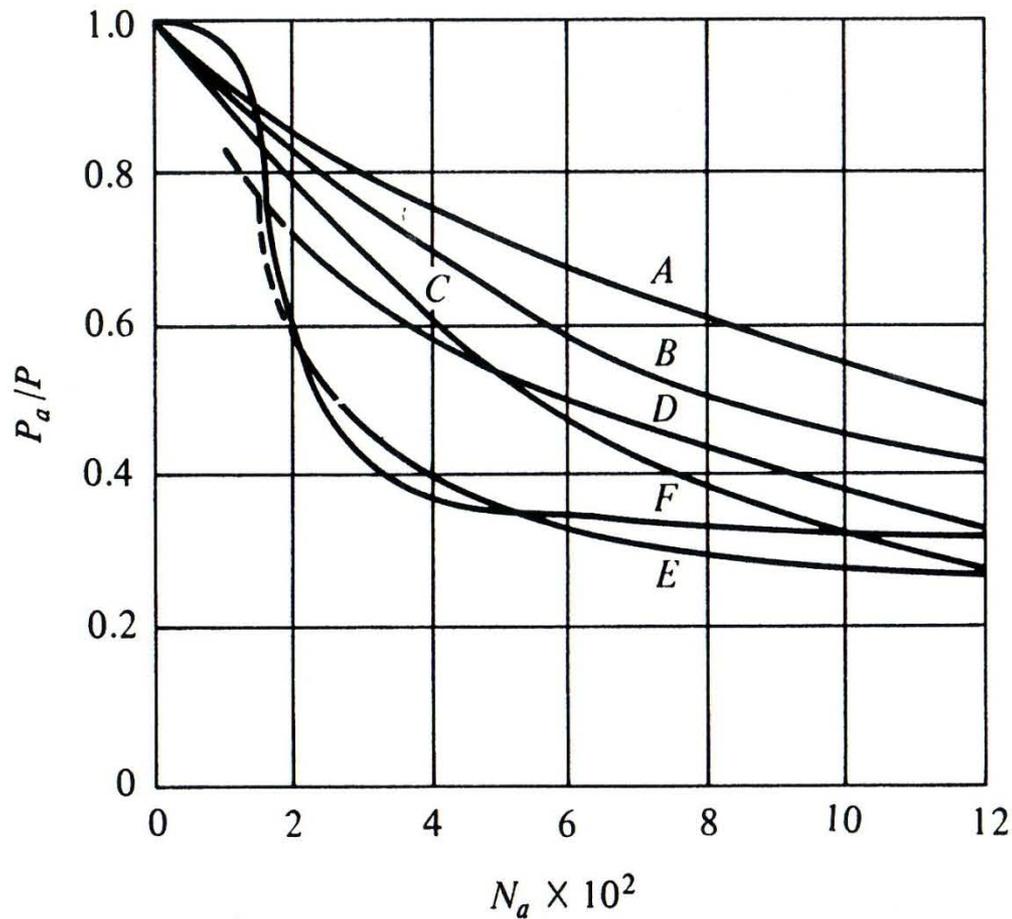


Figure 8.9 Ratio of power requirement for aerated vs. nonaerated systems as a function of N_a (see text): A, flat blade turbine (8 blades); B, vaned disc (8 vanes); C, vaned disc (6 vanes); D, vaned disc (16 vanes); E, vaned disc (4 vanes); F, paddle. (Reprinted by permission from Y. Ohyama and K. Endoh, "Power Characteristics of Gas-Liquid Contacting Mixers," *Chem. Eng., Japan*, vol. 19, p. 2, 1955.)

Prédiction de $k_L a$ – corrélations

- Vaisseau agité, Van't Riet (1983) (+/- 20-40%)

- Non-coalescent ($2 < V_L < 4400$ L, $500 < P/V < 10000$ W/m³)

$$k_L a = 2 \cdot 10^{-3} (P/V)^{0,7} (U_{gs})^{0,2} \quad (\text{s}^{-1})$$

- Coalescent ($V_L < 2600$ L, $500 < P/V < 10000$ W/m³)

$$k_L a = 2,6 \cdot 10^{-2} (P/V)^{0,4} (U_{gs})^{0,5} \quad (\text{s}^{-1})$$

- Colonne à bulle, eau, coalescent:

$$k_L a = 0,32 (U_{gs})^{0,7} \quad (\text{s}^{-1})$$

- Airlift (Bello et al., 1981)

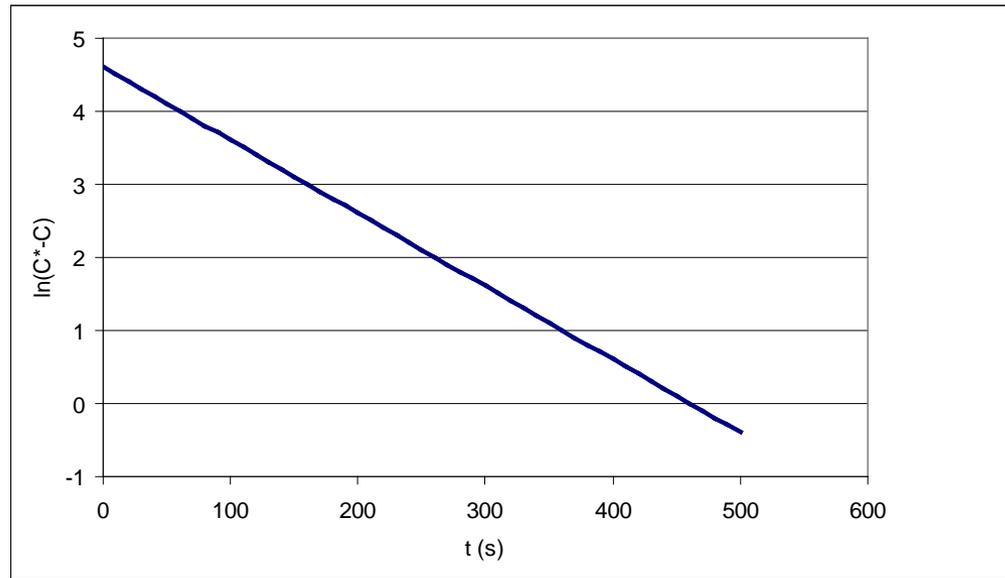
$$k_L a = \frac{5 \times 10^{-4} (P/V)^{0,8}}{(1 + Ad/Ar)} \quad (\text{s}^{-1})$$

Méthodes de détermination expérimentale du $k_L a$

- Régime stationnaire vs dynamique
- Avec/sans micro-organisme

Dynamique sans u-org.: stimulation échelon

$$\frac{dC}{dt} = k_L a \cdot (C^* - C) \quad \longrightarrow \quad \ln(C^* - C) = -k_L a \cdot t + \ln(C^* - C_0)$$



- Simple
- Rapide
- Dépendance aux hypothèses
- Difficile à réaliser à grande échelle

Stationnaire sans u-org.: sulfite

- Sulfite + O₂ = sulfate

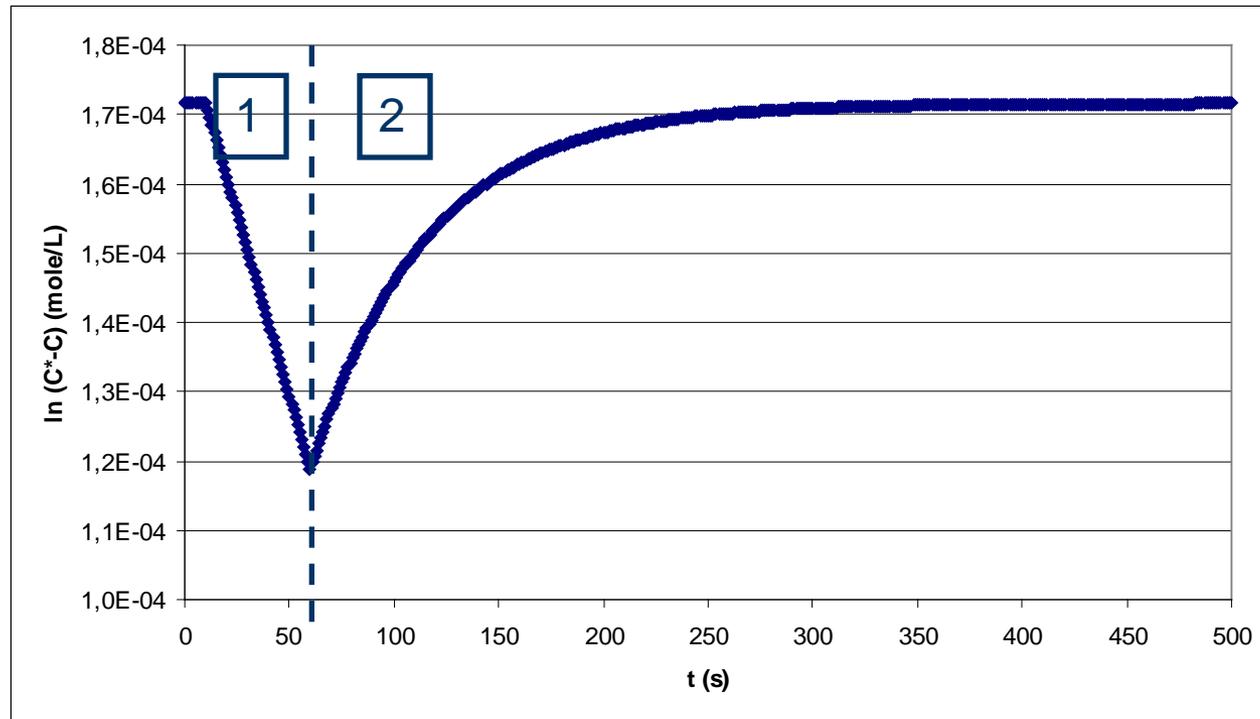


- Réaction d'ordre 0, assez rapide
- On dose le sulfate en fonction du temps avec du permanganate de potassium (KMnO₄)
- $r_{\text{O}_2} = k_L a \cdot C^* = \frac{1}{2} d(\text{SO}_4^{--})/dt$

Stationnaire avec u-org.

- Mesure de O_2 dans la phase gaz à l'entrée et à la sortie et mesure de OD
- Exemple:
 - culture de 1m^3 de u-org (10 g/L)
 - $Q_G = 0,2$ VVM
 - $p_{O_2, in} = 0,21$ atm, $p_{O_2, out} = 0,105$ atm, OD=0%
 - $T=30\text{C}$, $R=8,205\text{E-}5$ $\text{m}^3.\text{atm.gmole } O_2^{-1} . \text{K}^{-1}$
 - $H= 1$ $\text{mole.m}^{-3}.\text{atm}^{-1}$
 - Trouver $k_L a$ et q_{O_2}

Dynamique avec u-org.



- 1- bullage interrompu
- 2- bullage réactif

$$\frac{dC}{dt} = k_L a \cdot (C^* - C) - q_{O_2} X$$

Dynamique avec u-org. (suite)

1. Arrêt du bullage (et parfois réduction de N)
 - Le T de M n'est pas absolument nul
 - Le système n'est plus nécessairement homogène
 - Nécessite bonne connaissance de C^* en unités physique réelles
 - Hypothèse de cinétique d'ordre 0
 - Permet d'obtenir $q_{O_2}X$
 - Avec $q_{O_2}X$, on peut déterminer $k_L a$ avec les données du régime permanent:
 - $C_{\text{éq}} = C^* - q_{O_2}X/k_L a$

Dynamique avec u-org. (suite)

2. Réactivation de l'aération (et de N)

- Méthode archaïque:
tracer $dC/dt + q_{O_2}X = k_L a (C^* - C)$
- Méthode alternative: soustraire la relation à l'équilibre:
 $dC/dt = k_L a (C_{\text{éq}} - C)$
- Détermination de $k_L a$ simple et précise
- Doit correspondre avec données à l'équilibre
- Variante: petite perturbation échelon de p_{O_2}
- Toutes les hypothèses nécessaires pour la détermination de $k_L a$ en régime transitoire sans micro-organisme doivent également être respectées

Dynamique avec u-org. -exemple

- Les données suivantes ont été recueillies par une expérience de détermination du transfert de masse dynamique durant une culture de E. coli à 5 g/L.
- Calculez q_{O_2}
- Calculez $k_L a$
- Confirmez ces valeurs à partir des données à l'équilibre

t (s)	C x10 ⁴ (M)
0	1,74
25	1,54
50	1,26
75	0,98
100	0,7
120	0,48
150	0,95
200	1,37
250	1,58
300	1,67
350	1,72

Transfert thermique

- Sources:
 - Q_{met} : Chaleur générée par culture
 - Q_{ag} : chaleur générée par agitation mécanique
 - Q_{gaz} : chaleur générée par puissance d'aération
- Puits:
 - $Q_{évap}$: chaleur évacuée par évaporation
 - Q_{exch} : chaleur éliminée par l'échangeur
 - Q_{sen} : différence d'enthalpie des écoulements
- Accumulation: Q_{acc}

Moyens d'évacuation de la chaleur

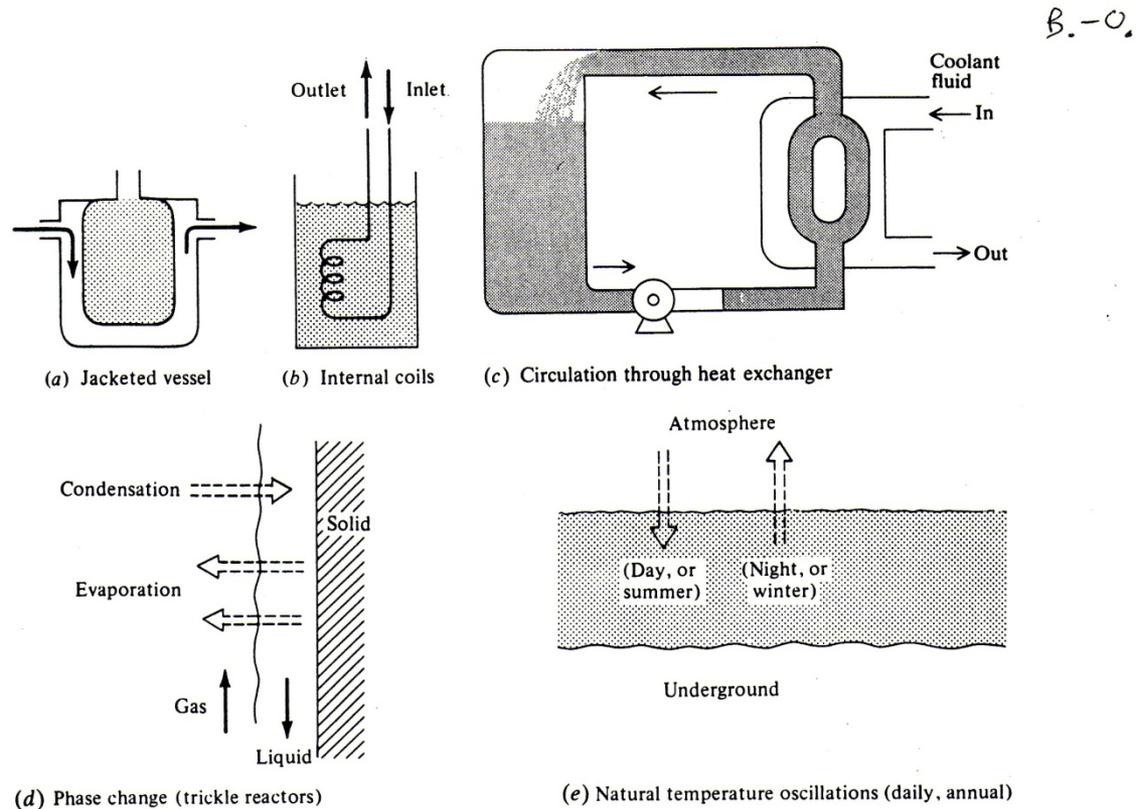


Figure 8.16 Examples of heat-transfer configurations: (a) jacketed vessel, (b) internal coils, (c) heat exchanger, (d) phase change of mass, and (e) natural temperature oscillations.

Bilan thermique

- $Q_{acc} = Q_{met} + Q_{ag} + Q_{gaz} - Q_{exch} - Q_{évap} - Q_{sen}$
 - On peut utiliser Q_{acc} pour mesurer Q_{met} en système isolé
 - En général, on peut négliger $Q_{évap}$, Q_{sen}
 - En régime permanent, $Q_{acc} = 0$

