

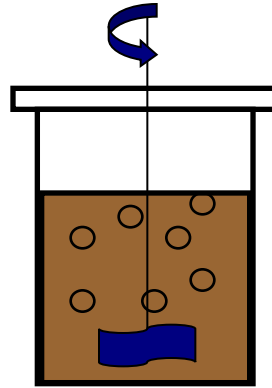
Reattori ideali

- E' difficile ottenere informazioni cinetiche su popolazioni cellulari utilizzando reattori caratterizzati da condizioni spaziali non uniformi.
- Risulta quindi desiderabile studiare fenomeni cinetici in reattori che siano ben miscelati.
- Di seguito vengono trattate alcune delle configurazioni reattoristiche più comuni.

Reattori ideali

- Reattore discontinuo (Batch)
- Reattore in continuo (CSTR)
- Reattore fed-batch
- Reattore tubolare (Plug-flow)

Reattore discontinuo 1



- La maggior parte dei processi biotecnologici attualmente utilizzati in ambito produttivo vengono effettuati in reattori discontinui o batch.
- Dopo la fase di semina di un inoculo di cellule vive in un terreno liquido di coltura, niente (eccetto gas tipo ossigeno in alcuni casi) viene aggiunto alla coltura o rimosso da essa mentre la crescita procede.

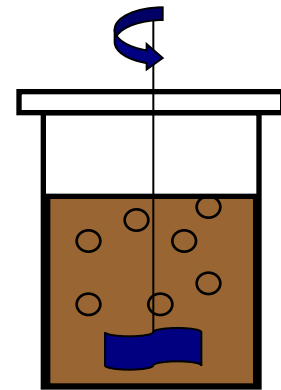
Reattore discontinuo 2

- Il bilancio materiale sulle moli del componente i -esimo mostra che la velocità di accumulo del componente (data dalla derivata nel tempo della quantità totale di componente i nel reattore) è uguale alla velocità netta di formazione del componente i -esimo dovuta alle reazioni nel reattore.

Velocità accumulo

$$\frac{d}{dt}(V_R \cdot c_i) = V_R \cdot r_{fi}$$

Velocità netta formazione



dove V_R è il volume dentro il reattore, c_i è la concentrazione in moli/L del componente i , e r_{fi} è la velocità di formazione espressa come moli di i per unità di tempo e unità di volume.

Reattore discontinuo 3

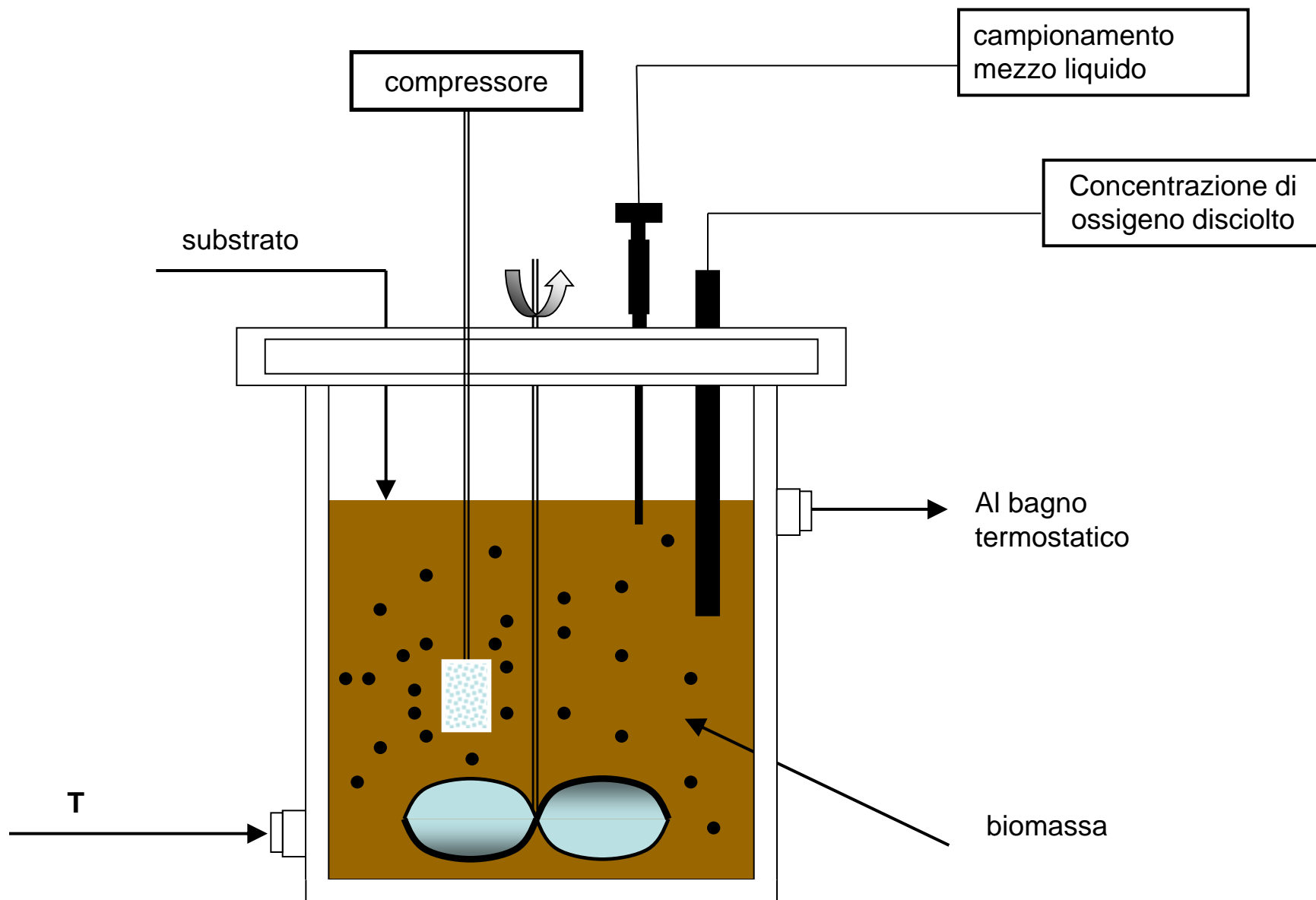
- Se non viene aggiunto o rimosso liquido dal reattore e la quantità di liquido perso per effetto di stripping nella corrente gassosa è trascurabile, il volume di coltura nel reattore è costante e ne segue

$$\frac{d}{dt} (V_R \cdot c_i) = V_R \cdot r_{fi}$$

$$\frac{dc_i}{dt} = r_{fi}$$

- La misura della velocità temporale di cambiamento della concentrazione del componente *i*-esimo permette la determinazione diretta della velocità globale di formazione di *i* dovuta a tutte le reazioni (incluse quelle cellulari) che avvengono nel reattore batch.

Esempio di reattore batch da laboratorio



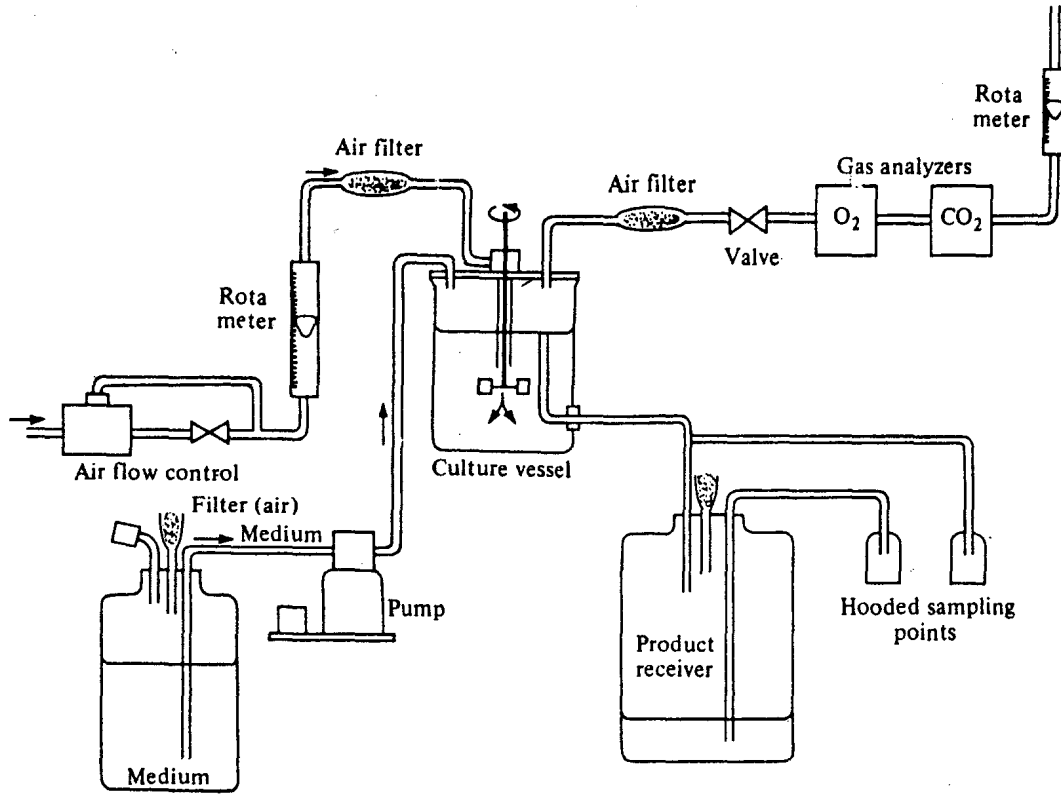
Esempio di reattore batch industriale



Reattore in continuo 1

- Un reattore che lavora in continuo (**chemostato** o **CSTR**, Continuous Stirred Tank Reactor) è caratterizzato da una corrente di alimentazione in ingresso e una corrente in uscita con la stessa portata volumetrica (F) in modo tale che il volume all'interno del reattore rimane costante.
- In condizioni di **mescolamento perfetto** la corrente in uscita presenta le stesse caratteristiche di composizione e temperatura presenti in ogni punto all'interno del reattore.

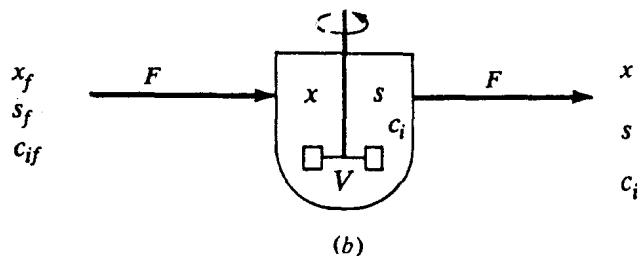
Reattore in continuo 2



(a)

CSTR per coltivazioni cellulari in continuo:

- a) *componenti principali di un CSTR da laboratorio;*
- b) *schematizzazione utilizzata per la modellazione e l'analisi di questi reattori.*



(b)

Reattore in continuo 3

- Dopo un transiente caratteristico della fase di avviamento del chemostato, il sistema si porta allo stato stazionario in cui tutte le concentrazioni all'interno del reattore sono indipendenti dal tempo.
- Allo stato stazionario il bilancio di materia per il componente i -esimo diventa:

$$F(c_{i_0} - c_{i_f}) + V_R r_{fi} = 0$$

dove c_{i_0} è la concentrazione di i nell'alimentazione e c_{i_f} è la concentrazione in uscita e nel reattore, F è la portata volumetrica, V_R è il volume dentro il reattore, e r_{fi} è la velocità di formazione espressa come moli di i per unità di tempo e unità di volume.

Reattore in continuo 4

- Riarrangiando l'equazione precedente si ottiene che la velocità di formazione può essere valutata semplicemente dalla misura delle concentrazioni in ingresso e in uscita allo stato stazionario:

$$F(c_{i_0} - c_{i_f}) = -V_R r_{fi}$$

$$r_{fi} = \frac{F}{V_R} (c_{i_f} - c_{i_0}) = D(c_{i_f} - c_{i_0})$$

dove D è la velocità di diluizione del sistema, inversamente proporzionale al tempo di permanenza medio nel reattore.

$$r_{fi} = D(c_{i_f} - c_{i_0})$$

con $D = \frac{1}{\theta} = \frac{F}{V_R}$

Confronto batch – CSTR 1

Batch

$$\frac{dc_i}{dt} = r_{fi}$$

CSTR

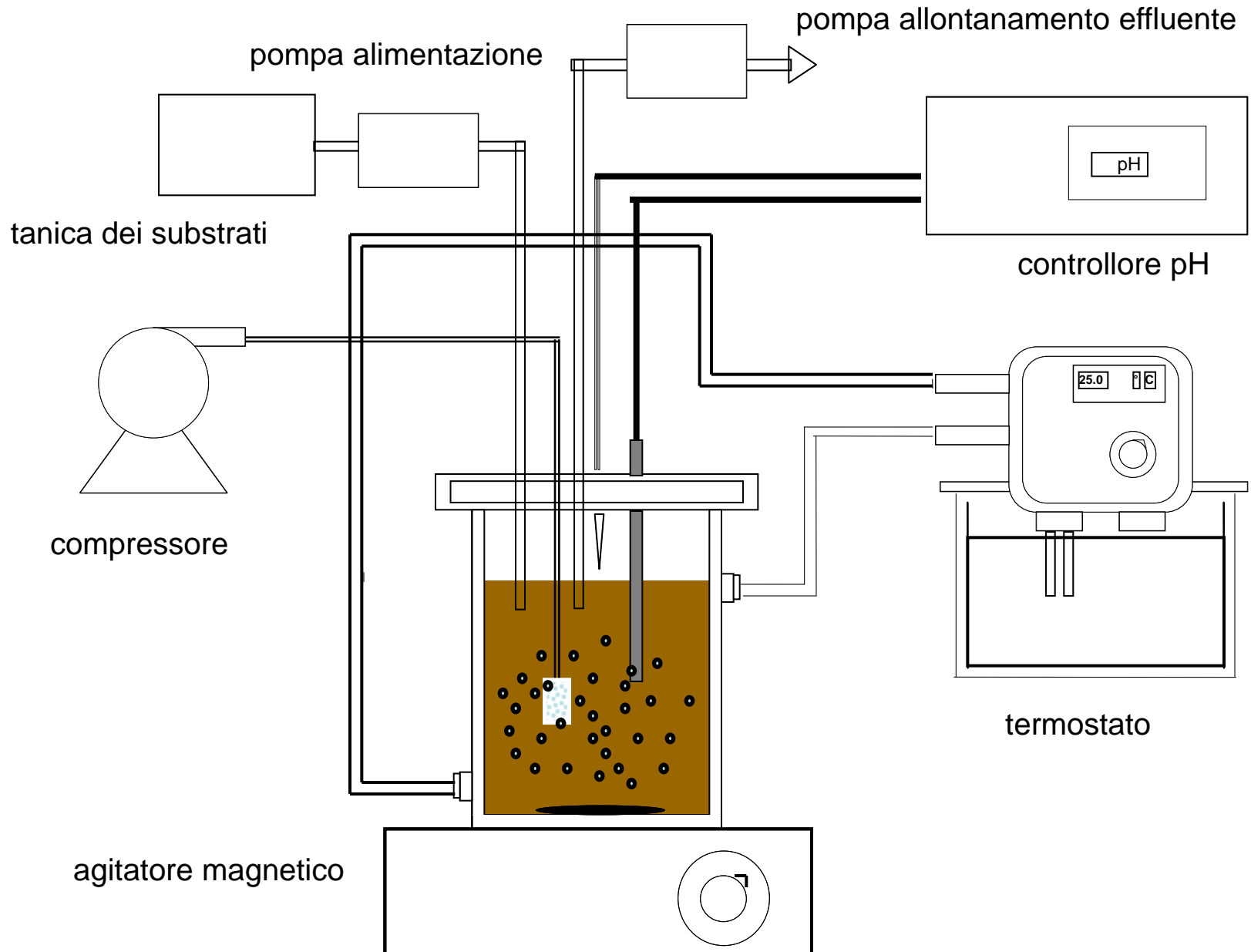
$$r_{fi} = D(c_{i_f} - c_{i_0})$$

- Confrontando l'espressione per r_{fi} ottenute per reattore batch e CSTR, si conclude che le determinazioni cinetiche possono essere effettuate più agevolmente in un reattore CSTR in cui non è necessario determinare l'andamento temporale e fare la derivata dei dati con tutti gli inconvenienti connessi con gli errori sperimentali associati a tali determinazioni.
- In aggiunta, le determinazioni cinetiche effettuate su un CSTR si riferiscono a condizioni di stato stazionario in cui le cellule crescono e si moltiplicano in condizioni ben definite, riproducibili e ben approssimabili con condizioni di crescita bilanciata.

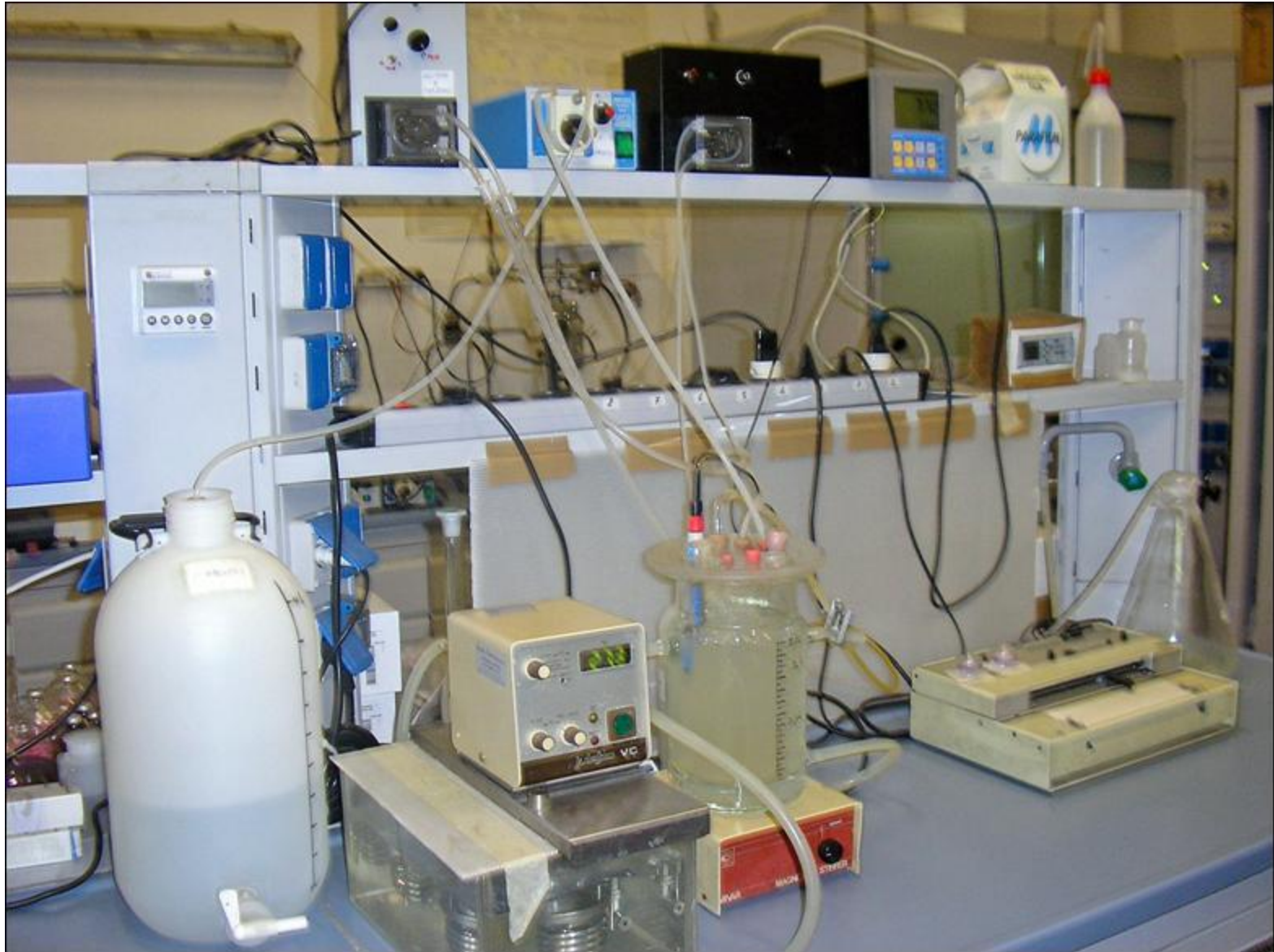
Confronto batch – CSTR 2

- Di contro le apparecchiature richieste per un CSTR sono più costose e complicate richiedendo controlli di portate e agitazione.
- In aggiunta raggiungere condizioni stazionarie in un CSTR può richiedere ore o giorni aumentando la probabilità di contaminazione delle colture studiate.

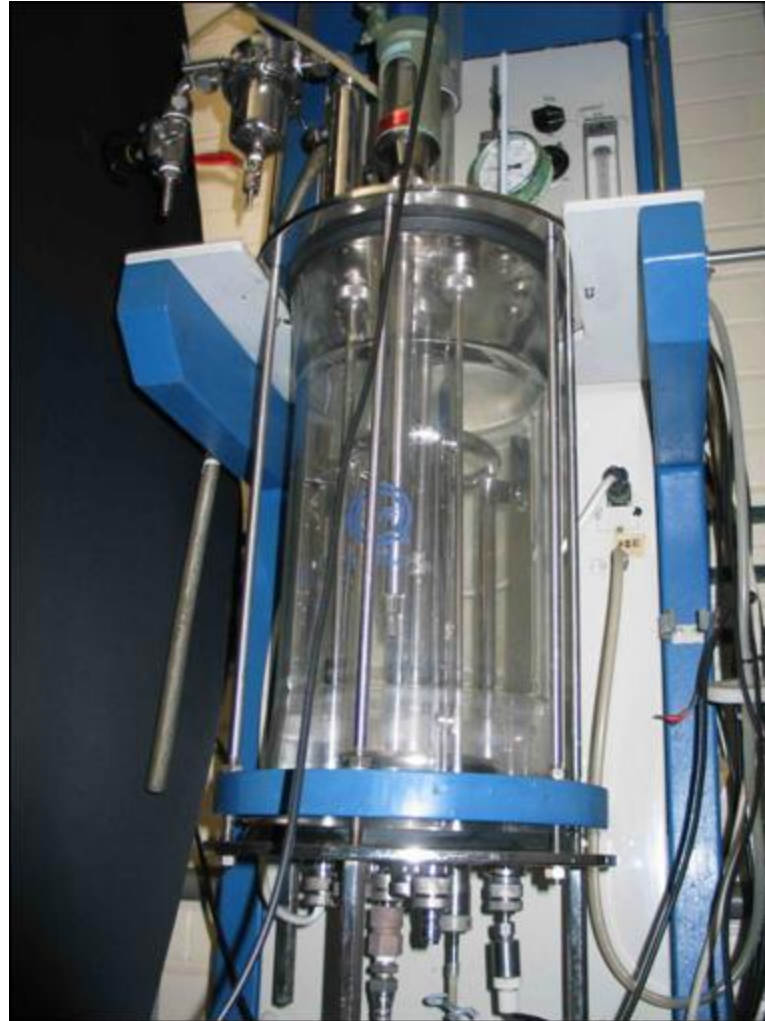
Esempio di Reattore continuo da laboratorio



Esempio di Reattore continuo da laboratorio



Reattore CSTR pilota



Esempio di CSTR industriale



Reattore fed-batch 1

- Nei processi biotecnologici è spesso necessario aggiungere delle correnti liquide mentre la crescita batch è in corso (reattore fed-batch).
- Le motivazioni possono essere varie:
 - 1) aggiungere precursori dei prodotti desiderati;
 - 2) aggiungere composti regolatori come induttori in una determinata fase della crescita;
 - 3) mantenere un basso livello di nutrienti per evitare l'inibizione da substrato garantendo al contempo alte produttività;
 - 4) estendere la fase di crescita stazionaria aggiungendo substrato sempre per incrementare la produttività finale del processo; diluire l'effetto dei prodotti metabolici tossici accumulati.

Reattore fed-batch 2

- Quando una corrente liquida viene aggiunta ad un reattore batch dopo la fase di avviamento si verifica un cambiamento del volume all'interno del reattore. Considerando una portata in ingresso dipendente dal tempo ($F(t)$) il bilancio di materia per il componente i -esimo in un reattore fed-batch è il seguente

$$\frac{d}{dt} (V_R \cdot c_{i_f}) = V_R \cdot r_{fi} + F(t) \cdot c_{i_0}$$

dove c_{i_0} è la concentrazione di i nell'alimentazione e c_{i_f} è la concentrazione in uscita e nel reattore, F è la portata volumetrica, V_R è il volume dentro il reattore, e r_{fi} è la velocità di formazione espressa come moli di i per unità di tempo e unità di volume.

Reattore fed-batch 3

- Assumendo che la densità della corrente in ingresso e della fase fluida nel reattore sia la stessa, il **bilancio di massa totale** si può esprimere come

$$\frac{d}{dt}(\rho \cdot V_R) = \rho \cdot F(t)$$

- Da cui per densità costanti si ricava la relazione tra la portata $F(t)$ e la variazione temporale del volume del reattore

$$\frac{dV_R}{dt} = F(t)$$

Reattore fed-batch 4

$$\frac{d}{dt} (V_R \cdot c_{if}) = V_R \cdot r_{fi} + F(t) \cdot c_{i_0} \quad \text{con} \quad \frac{dV_R}{dt} = F(t)$$

- Effettuando la differenziazione a membro sinistro del bilancio di materia del componente i -esimo e tenendo conto della variazione temporale del volume si ottiene

$$\frac{dc_i}{dt} = \frac{F(t)}{V_R} (c_{i_0} - c_{if}) + r_{fi} \quad * \text{ Vedi slide seguente per passaggi matematici}$$

- Conoscendo l'espressione cinetica di r_{fi} si possono simulare gli effetti di differenti alimentazioni sulla cinetica di produzione di i .

$$\frac{d}{dt} (V_R \cdot c_{i_f}) = V_R \cdot r_{fi} + F(t) \cdot c_{i_0} \quad \text{con} \quad \frac{dV_R}{dt} = F(t)$$

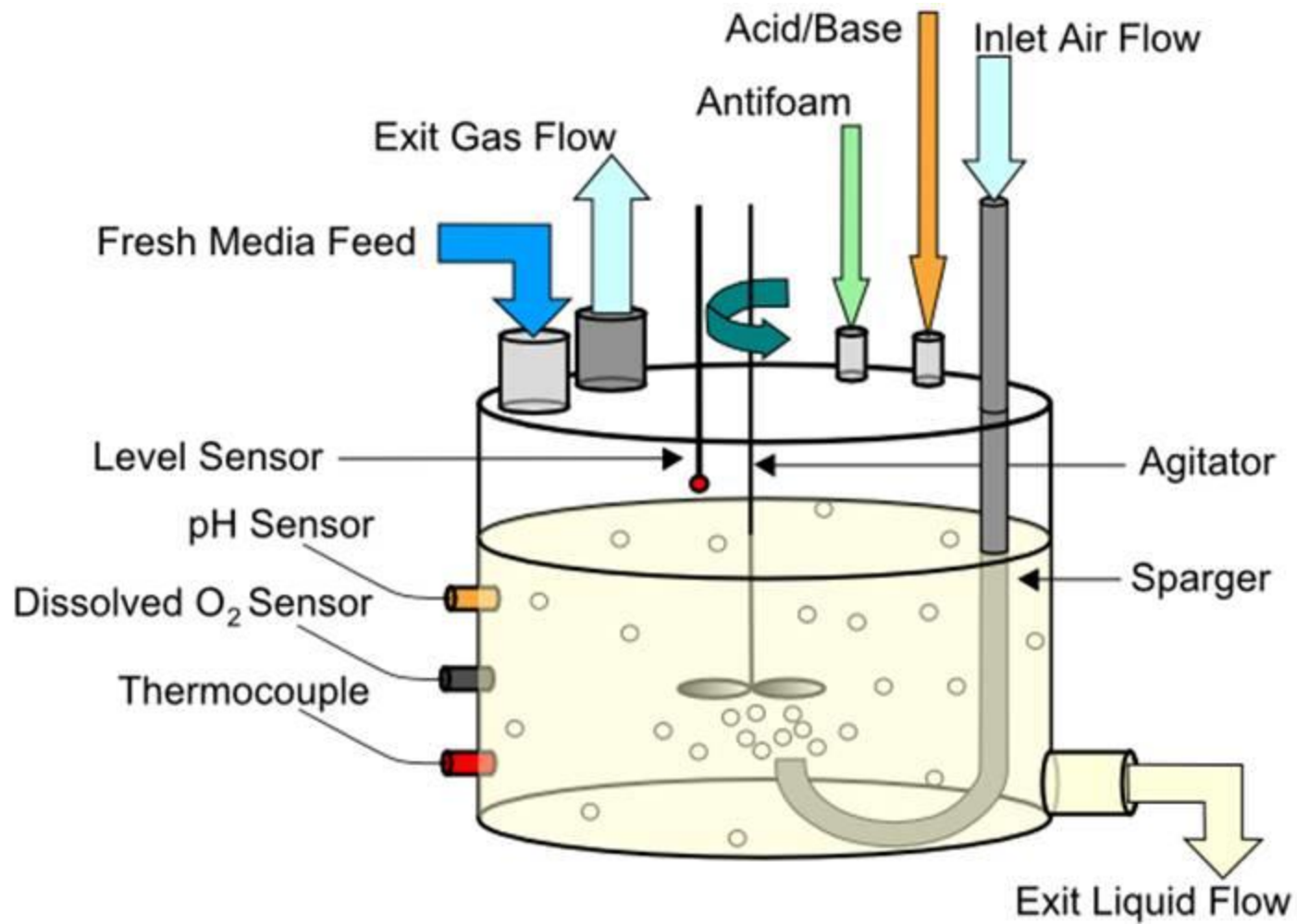
$$\frac{dV_R}{dt} \cdot c_{i_f} + V_R \cdot \frac{dc_{i_f}}{dt} = V_R \cdot r_{fi} + F(t) \cdot c_{i_0}$$

$$F(t) \cdot c_{i_f} + V_R \cdot \frac{dc_{i_f}}{dt} = V_R \cdot r_{fi} + F(t) \cdot c_{i_0}$$

$$V_R \cdot \frac{dc_{i_f}}{dt} = V_R \cdot r_{fi} + F(t) \cdot (c_{i_0} - c_{i_f})$$

$$\frac{dc_{i_f}}{dt} = r_{fi} + \frac{F(t)}{V_R} \cdot (c_{i_0} - c_{i_f})$$

Esempio di reattore fed-batch

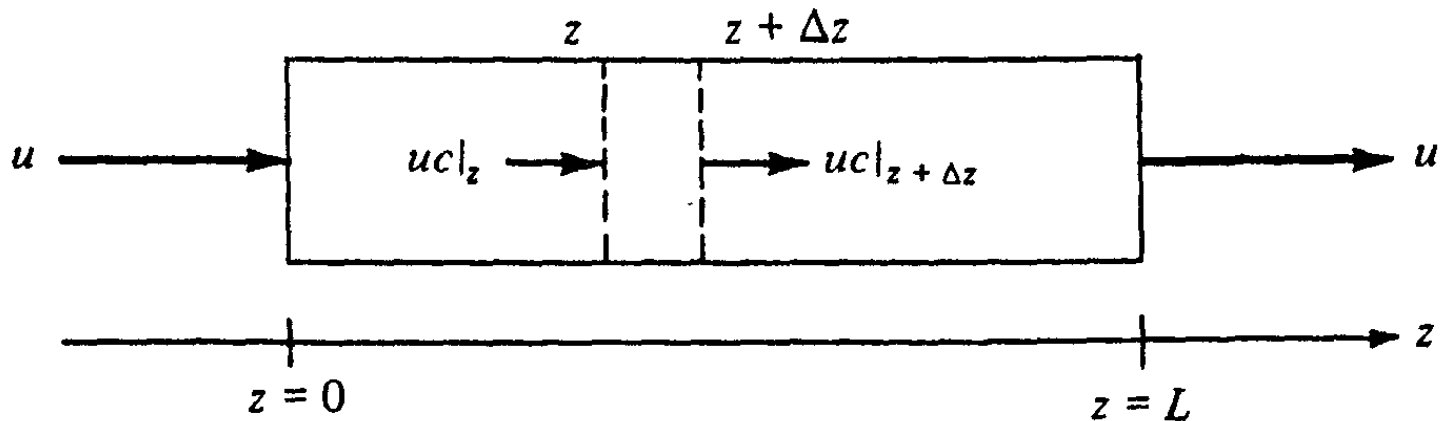


Esempio di reattore fed-batch



Reattore tubolare

- Un fluido che si muove in un tubo con numeri di Reynolds sufficientemente alti ($Re > 2100$) approssima un flusso a pistone (PFTR, Plug Flow Tubular Reactor) caratterizzato da assenza di profilo radiale della velocità.



Numero di Reynolds 1

- Il **numero di Reynolds (Re)** è un gruppo adimensionale usato in fluidodinamica, proporzionale al rapporto tra le forze d'inerzia e le forze viscosse.
- Nel caso più generale il numero di Reynolds è scritto come:

$$Re = \rho UL/\mu$$

dove U è la velocità media del fluido, μ è la viscosità dinamica, ρ è la densità del fluido e L è la lunghezza caratteristica del corpo.

- Fu il fisico ed ingegnere inglese Osborne Reynolds, nel 1883, ad eseguire per la prima volta in modo sistematico esperimenti sul flusso all'interno di tubi a sezione circolare.
- L'esperimento consisteva in un tubo trasparente ad asse rettilineo nel quale circolava un flusso a portata costante, nel quale, per mezzo di un ago, veniva iniettato un colorante.

Numero di Reynolds 2

- Al variare del fattore, Reynolds individuò così tre differenti tipologie di flusso:

1) per valori $Re \leq 2000$ il flusso si manteneva stazionario e si comportava come se fosse formato da delle lamine sottili che interagivano solo mediante sforzi tangenziali, chiamato per l'appunto **flusso laminare**. Il colorante cioè si muoveva in una sottile linea che rimaneva parallela alla direzione del tubo.

2) per valori $2000 \leq Re \leq 3000$ la linea perdeva la sua stazionarietà formando piccole ondulazioni che dipendevano dal tempo, rimanendo tuttavia sottile. Questo regime è detto di **transizione**.

3) per valori $Re \geq 3000$, dopo un piccolo tratto iniziale dove le oscillazioni crescevano, il colorante tendeva a diffondersi nel flusso. Questo regime è detto **turbolento**, ovvero caratterizzato da un moto disordinato, non stazionario e tridimensionale.

Reattore tubolare 1

- Assumendo valida l'ipotesi di flusso a pistone si può formulare il **bilancio di materia per un reattore tubolare con flusso a pistone**, applicando la conservazione di materia allo stazionario in una sottile fettina del reattore tubolare tagliata perpendicolarmente rispetto alla direzione assiale del reattore

$$Auc_i \Big|_z - Auc_i \Big|_{z+\Delta z} + A\Delta z r_{fi} \Big|_z = 0$$

dove A è la sezione trasversale del tubo, u è la velocità assiale, c_i è la concentrazione in uscita e nel reattore, e r_{fi} è la velocità di formazione espressa come moli di i per unità di tempo e unità di volume.

Reattore tubolare 2

$$Auc_i|_z - Auc_i|_{z+\Delta z} + A\Delta z r_{fi}|_z = 0$$

Riarrangiando l'equazione precedente e dividendo per l'unità di volume $A\Delta z$ si ottiene

$$\frac{uc_i|_{z+\Delta z} - uc_i|_z}{\Delta z} = r_{fi}$$

Il limite per Δz che tende a zero di questa espressione diventa

$$\frac{d}{dz}(uc_i) = r_{fi}$$

Reattore tubolare 3

$$\frac{d}{dz}(uc_i) = r_{fi}$$

- Sotto l'ipotesi che le reazioni in corso non cambino la densità, la velocità assiale rimane costante e si ottiene

$$u \frac{dc_i}{dz} = r_{fi}$$

- La quantità z/u è uguale al tempo richiesto da una fettina di fluido per muoversi dall'ingresso del tubo alla posizione assiale z . Se si effettua un cambio di variabili introducendo il tempo di passaggio $t=z/u$ come nuova variabile indipendente il bilancio di massa nel reattore tubolare in condizioni di densità costante diventa

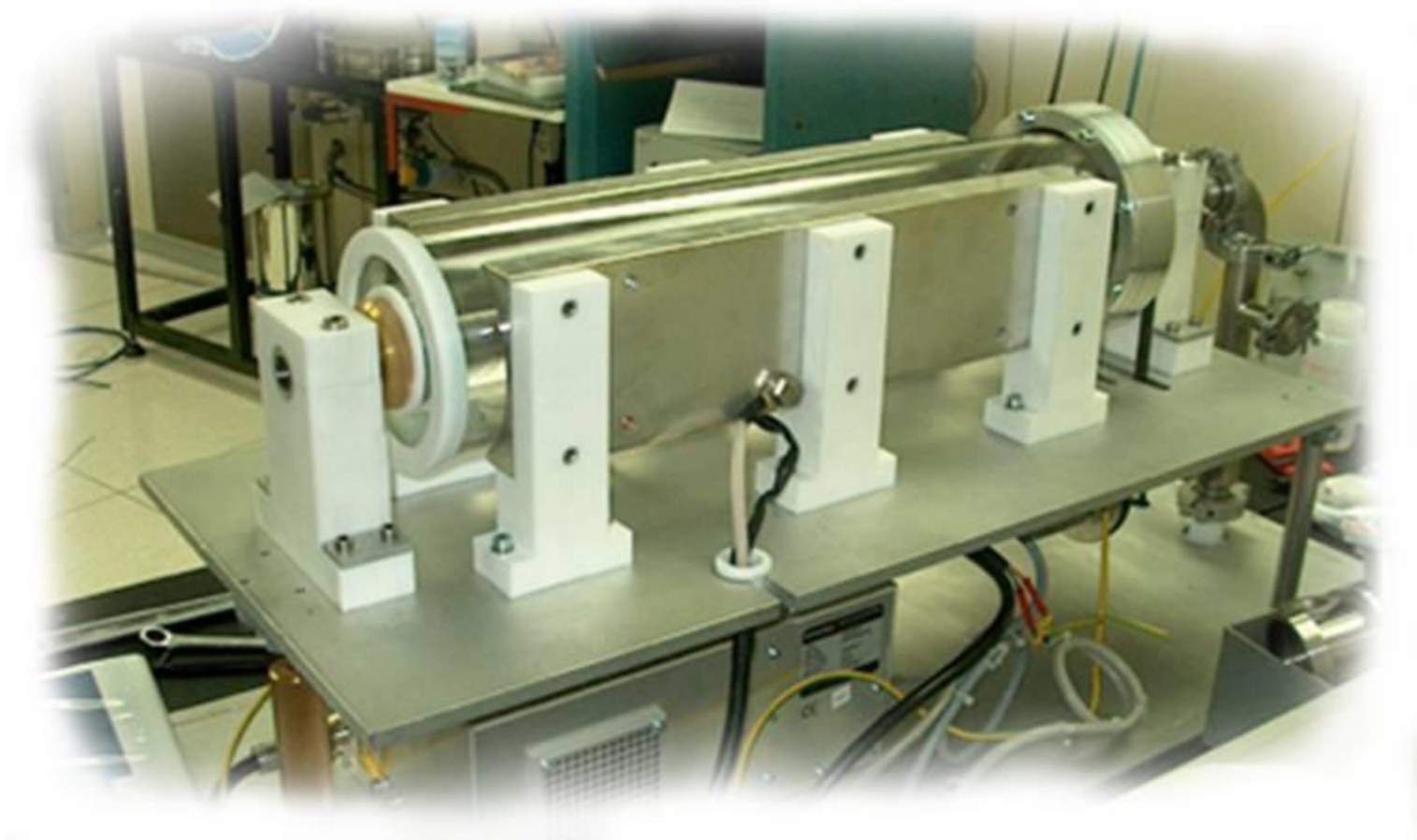
$$\frac{dc_i}{dt} = r_{fi}$$

che è esattamente lo stesso del reattore batch.

Reattore tubolare 4

- In un plug-flow con velocità costante ogni sottile fettina di fluido si muove lungo il reattore tubolare senza alcuna interazione con le fettine circostanti.
- Il sistema è completamente segregato e ogni sottile fettina si comporta come un reattore batch.
- Conseguentemente se la carica iniziale in un reattore batch ha la stessa composizione dell'alimentazione del plug-flow, e se il tempo medio di residenza nel reattore tubolare (L/u) è lo stesso che nel reattore batch, la corrente in uscita dal reattore tubolare è identica a quella del reattore batch nel tempo.

Esempio di Reattore tubolare



Esempio di Reattore tubolare

