## KEMITEKNIK

# Forsøgsdesign til dynamisk roterende filtrering optimeret med CFD

Eksperimentelle undersøgelser af dynamisk filtrering i produktionsskala viste en stor forskel i filteringskapaciteten mellem laboratorie- og produktionsskala – til produktionsskalaens fordel. Efterfølgende modellering med CFD gav spændende resultater.

Af Henrik S. Marke<sup>1</sup>, Ernst Broberg Hansen<sup>2</sup>, Martin P. Breil<sup>2</sup>, Manuel Pinelo<sup>1</sup> og Ulrich Krühne<sup>1</sup> <sup>1</sup> Institut for Kemiteknik, <sup>2</sup> Novo Nordisk A/S

Modelleringen med *Computational Fluid Dynamics* (CFD) afslørede nemlig en lokal ophobning af materiale, med en reduktion af membranens permeabilitet. Med baggrund i CFD-modellen blev laboratorieopstillingen ændret, således at den lokale ophobning af materiale blev undgået. Med det nye design modsvarer laboratorieforsøgene produktionsskalaen bedre.

#### Introduktion

Ved produktion af proteiner udtrykt ekstracellulært i mikroorganismer er det værdifulde produkt at finde i fermenteringsvæsken, derfor kan fjernelsen af celler være nødvenlig for den videre oprensningsproces. Forsøgsvist er separationen udført ved hjælp af en filtreringsproces. Udfordringen ved at filtrere mikroorganismer er deres dårlige filtreringsegenskaber; for eksempel kan cellerne komprimeres til en tæt kage på membranoverfladen. Dette besværliggør en kontinuerlig produktion, da filtrene hurtigt tilstoppes og skal rengøres. For at kunne anvende filtrering i produktionsskala er det nødvendigt at benytte teknologier, som minimerer tilstopning (eng: fouling) af membranen. Det kunne eksempelvis være tangentiel flow filtra-



Figur 1. Skitse af laboratorieudstyrets geometri. På tegningen er forsiden og bagsiden, samt ind- og udløb indikeret. Membranen og aksen udgør de roterende dele af udstyret. I figuren er membranen og aksen vist transparent for at vise, hvordan permeatetet forlader udstyret.



Figur 2. Gennemsnitligt tryk, flux samt permeabilitet for de tre undersøgte situationer. A) Data fra test i produktionsskala. B) Data fra laboratorieforsøg foretaget før testen i produktionsskala. C) Data fra laboratorieforsøg foretaget efter ombygning. Linjerne indikerer usikkerheder på værdierne. tion, hvor væskeflowet langs membranen genererer den forskydningsspænding (eng: Shear force), som er nødvendig for at holde overfladen ren.

Dynamisk filtrering er en alternativ teknologi til at kontrollere tilstopningen af membranen. I teknologien bevæges selve membranen for at generere forskydningsspændingen, som begrænser tilstopning af membranen. Roterende Dynamisk Filtrering (RDF) benytter cirkulære membraner, der roteres omkring en akse, se figur 1. I RDF er det kun membraner, der skal bevæges, derfor kan der genereres en højere forskydningsspænding, end der kan opretholdes ved tangentiel flow filtration, hvor al væsken skal holdes i kraftig bevægelse. Dermed muliggør RDF filtrering af mikrobiologisk materiale.

### Overraskelsen i produktionsskala

Før teknologien blev overført til produktionsskala, blev den grundigt testet i laboratoriet. Laboratorieopstillingen havde en enkelt membranskive med et filterareal på  $0.034 \text{ m}^2$ . For de testede produkter blev permeabiliteten bestemt til 25 L/(h m<sup>2</sup> bar) på baggrund af 17 forsøg.

På baggrund af de succesfulde laboratorieforsøg, blev udstyr til test i produktionsskala anskaffet. Udstyret er monteret med 128 overlappende membranskiver for et totalt filtreringsareal på 16,4 m<sup>2</sup>. Eksperimenterne i produktionsskala blev foretaget med samme organismer og procesbetingelser som i laboratoriet. Ved testen i produktionsskala blev der foretaget tre eksperimenter, der resulterede i en gennemsnitspermeabilitet på 89 L/(h m<sup>2</sup> bar), dvs. ca. tre gange højere end forventet med baggrund i laboratorieforsøgene. Dette var stærkt overraskende, særligt fordi producenten (Andritz) havde indikeret, at der skulle forventes en lavere kapacitet i produktionsskalaudstyret end i laboratorieudstyret.

Skaleringen af laboratorieforsøgene antager, at hele filterarealet har den samme permeabilitet, da der skaleres med det totale membranareal i udstyret. Hvis dele af membranen ikke har



Figur 3. CFD-simulation af de radiale og aksiale strømninger i filtreringsmodulet. Man kan se cirkulationszonerne på begge sider af membranen.



Figur 4. CFD-simulation af partikelkoncentration i filtreringsmodulet. Indløbskoncentrationen er sat til 0,2. De to adskilte områder, med forskellige koncentrationer, ses tydeligt.



Figur 5. Eksperimentel permeabilitet for kontrolforsøgene. Den eksperimentelle data viser en gennemsnitsværdi over to minutter, spredningen er indikeret som det farvede areal.

Grøn: Indløb på bagsiden, Rød: Indløb på forsiden. Orange: Fluxen, for begge eksperimenter.

optimale filtreringsbetingelser, vil det nedjustere forventningen til kapaciteten i produktionsskala.

#### Numerisk simulation

For at afdække forskellen i kapaciteten mellem produktions- og laboratorieskala, blev laboratorieudstyret modelleret ved hjælp af CFD. Geometrien blev genskabt digitalt i ANSYS CFX, se figur 1. På baggrund af de eksperimentelle forsøg blev problemet beskrevet matematisk, for eksempel blev ind- og udløbshastigheder defineret, så de var sammenfaldende med de udførte forsøg. Selve membranen blev modelleret som et porøst materiale, uigennemtrængeligt for partikler. Igennem CFD-modellen er det muligt at evaluere, hvordan partiklerne fordeler sig i filtreringsmodulet. Resultaterne af simulationerne ses i figur 3 og 4. Som det ses i figur 3, er der to tydeligt definerede cirkulationsområder i modulet. Begge er velomrørte, men der er ikke nævneværdig udveksling mellem cirkulationsområderne. I figur 4 ses fordelingen af partikler ved ligevægtstilstand, dvs. efter længere tids drift. Partikelkoncentrationen på forsiden af membranen er højere end på bagsiden.



Situationen opstår, fordi både indløbet og udløbet er placeret på bagsiden af membranen, hvilket betyder, at væsken på bagsiden kan strømme fra indløbet til udløbet uden at påvirke væsken på forsiden af membranen. Udvekslingen mellem de to områder er minimal, primært drevet af behovet for at erstatte det permeat, der forlader membranen gennem forsiden. Det minimale tilbageløb fra forside til bagside betyder, at partiklerne kan koncentreres på forsiden. En højere partikelkoncentration medfører en forøget opbygning af kage på membranen, hvilket giver en forhøjet modstand mod filtrering. Dermed leder højere partikelkoncentration til reduceret permeabilitet.

Permeabilitetsreduktionen på forsiden af membranen, som følge af forskellen i partikelkoncentration, er en rimelig forklaring på forskellen mellem de forskellige forsøgsopstillinger. Simulation af produktionsskalaudstyret blev fravalgt, da omkostningerne til beregning af fuldskalamodellen blev vurderet for høje. Til gengæld kunne effekten af indløbets placering let testes eksperimentelt. I laboratorieudstyret kunne muligheden for lokal koncentrationsforøgelse reduceres ved at flytte indløbet fra bagsiden til forsiden af membranen.

#### Ombygning af laboratorieopstilling

For at teste betydningen af indløbet blev laboratorieopstillingen ombygget; indløbet blev flyttet fra bagsiden til forsiden og placeret over skivens centrum, se figur 1, side 24. Herved skulle muligheden for lokale koncentrationsforøgelser være fjernet. For at undersøge effekten af placeringen blev der udført to forskellige forsøg.

Først blev effekten af indløbets placering undersøgt med et materiale, der var sammenligneligt med materialet fra de oprindelige laboratorieforsøg. Disse forsøg resulterede i en permeabilitet på 69 L/h(m<sup>2</sup> bar), som vist i figur 2, på side 24.

Dernæst blev der udført to kontrolforsøg, med ens materialer, hvor indløbet blev flyttet mellem for- og bagsiden. Her kunne udviklingen af permeabiliteten ved forskellige filtreringshastigheder undersøges. Udviklingen i filtreringshastigheden og permeabiliteten for de to kontrolforsøg er vist i figur 5. For lavere filtreringshastigheder er permeabiliteten identisk for begge indløbsplaceringer. Ved 28 L/(h m<sup>2</sup>) falder permeabiliteten tydeligt i forsøget med indløb på bagsiden. Dette skyldes sandsynligvis, at fluxen er større end udstyrets evne til at flytte materiale fra forside til bagside ved konvektion. Dette medfører forøget tilstopning af membranen på forsiden. Det underbygges af det videre forløb, hvor permeabiliten ikke kommer tilbage til samme niveau som i forsøget med frontindløb, til trods for at fluxen falder til 21 L/(h m<sup>2</sup>).

#### Konklusion

På baggrund af en afvigelse mellem laboratorieskala- og produktionsskalaforsøg er laboratoriemodulet blevet modelleret med CFD. Her er det blevet vist, at der sker en uhensigtsmæssig koncentrationsforøgelse på den ene side af membranen på grund af manglende udveksling mellem for- og bagsiden af membranen. Ud fra CFD-modellen blev der udarbejdet et muligt løsningsforslag: at flytte indløbet fra forsiden til bagsiden af membranen.

På baggrund af de efterfølgende kontrolforsøg er væskens vej gennem modulet blevet forbedret, således at der ikke længere sker en uhensigtsmæssig koncentration af materiale på forsiden af membranen. Ændringen af indløbsplaceringen forbedrer kapaciteten fra 25 til 69 L/(h m<sup>2</sup> bar), en klar forbedring. Ændringen af geometrien med baggrund i CFD-modellen, har dermed forbedret sammenhængen mellem resultaterne i laboratorieskala og forventningerne til produktionsskala.

E-mail: Ulrich Krühne: ulkr@kt.dtu.dk



Nyt om ...

## ... Kampen mod Gram-negative bakterier



Bakterier inddeles i Gram-positive og Gram-negative, opkaldt efter den danske patolog Christian Gram. Infektioner med Gram-negative bakterier er ofte svære at bekæmpe. Gram-negative bakterier er beskyttet af en ekstra membran, som antibiotika har svært ved at trænge igennem, og kommer de endelig igennem, bliver de verfet ud igen. En gruppe ved University of Notre Dame i USA har nu fundet en ny strategi. De kombinerer en siderophor (rød), en chelatiserende forbindelse, som bakterier bruger til at skaffe sig jern fra omgivelserne, med en oxazolidinon (blå), der normalt bruges mod Gram-positive bakterier. Disse to bindes sammen via en cephalosporin (sort). Siderophoren får nu bakterien til at optage denne kombination. Når den er kommet indenfor, nedbryder bakterien cephalosporinen med et lactamaseenzym, som er en del af bakteriens forsvar mod antibiotika; men i dette tilfælde frigøres oxazolidinonen, som nu er kommet ind i cellen og dræber bakterien. Forsvarsenzymet bliver på denne måde årsagen til bakteriens undergang.

Carl Th.

A Synthetic Dual Drug Sideromycin Induces Gram-Negative Bacteria To Commit Suicide with a Gram-Positive Antibiotic, *Journal of Medicinal Chemistry*, 61 2018) side 3845. DOI:10.1021/acs.jmedchem.8b00218.