

Investigating the Effect of Holed Vibrating Disc Diameter in Creating Strong Mixing with Low Energy Dissipation Rate in a Novel Stirred Reactor

S. M. Hoseinalipour^{1*}S. Govara²M. Soleimani³

Iran University of Science and Technology

Tarbiat Modares University

(Received: 2024/05/16, Revised: 2024/09/14, Accepted: 2024/11/12, Published: 2024/12/01)

DOR: <https://dor.isc.ac/dor/20.1001.1.23223278.1403.13.2.4.2>

ABSTRACT

The use of stirred tanks is very common in various industries due to their efficiency, proper mixing, and low cost. Usually, the stirrers used in these devices are impeller-type, which perform the mixing with a rotary movement. One of the most important problems of the impeller stirrers is the application of high shear stress, which is destructive in biological and sensitive applications. In this research, a novel laboratory-scale stirred reactor has been introduced, which provides mixing at low shear stress levels by using a perforated vibrating disc. Experimental investigation and numerical simulation of the stirred reactor have been done focusing on the effect of disc diameter. In the experimental section, Raji cell, as one of the most sensitive living particles, has been cultured in this stirred reactor using discs with a diameter of 25 and 65 (mm). Experimental results show the decreasing effect of disc diameter on cell growth indices, including the natural logarithm of maximum cell concentration and productivity. These indicators when using a 25 (mm) disc are high and about 13.2 and 4685 (cells/hmL), respectively, which indicates the proper performance of this stirred reactor in cell culture. The results of the numerical simulation show a tenfold increase in the energy dissipation rate factor with an increase in the disc diameter from 25 to 65 (mm), which indicates the logical agreement of the numerical simulation results with the experimental data.

Keywords: Vibrating disc, Shear stress, Reactor, Numerical simulation, Cell culture

بررسی اثر قطر دیسک ارتعاشی حفره‌دار در ایجاد اختلاط قوی با نرخ

اضمحلال انرژی پایین در یک رآکتور همزن جدید

مسعود سلیمانی^۳سپهر گوارا^{۲*}سید مصطفی حسینعلی پور^۱

دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران.

(دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۲۷، بازنگری: ۱۴۰۳/۰۶/۲۴، پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۲۲، انتشار: ۱۴۰۳/۰۹/۱۱)

چکیده

کاربرد مخزن‌های همزن در صنایع مختلف به دلیل کارایی، اختلاط مناسب و هزینه کم بسیار گسترده است. به طور معمول همزن‌های استفاده شده در این دستگاه‌ها از نوع پروانه‌ای است که با حرکت چرخشی عمل اختلاط را انجام می‌دهند. یکی از مهم‌ترین مشکلات این نوع همزن‌ها اعمال تنش برشی بالا است که در کاربردهای زیست‌فناوری و حساس، مخرب است. در این پژوهش رآکتور همزن جدیدی در مقیاس آزمایشگاهی معرفی شده است که با استفاده از دیسک ارتعاشی حفره‌دار اختلاط را در سطوح تنش برشی پایین فراهم می‌آورد. بررسی آزمایشگاهی و شبیه‌سازی عددی این رآکتور همزن با محوریت بررسی اثر قطر دیسک انجام شده است. در بخش آزمایشگاهی، سلول راجی به‌عنوان یکی از حساس‌ترین ذرات زنده در این رآکتور همزن و با دیسک‌های به قطر (mm) ۲۵ و ۶۵ کشت داده شده است. نتایج آزمایشگاهی نشان‌دهنده اثر کاهش قطر دیسک بر شاخص‌های رشد سلول شامل لگاریتم طبیعی بیشینه غلظت سلول و بهره‌وری است. این شاخص‌ها، هنگام استفاده از دیسک (mm) ۲۵ بالا و به ترتیب ۱۳/۲ و (cells/hmL) ۴۶۸۵ است که عملکرد مناسب این رآکتور همزن را در کشت سلول نشان می‌دهد. نتایج حاصل از شبیه‌سازی عددی نشان‌دهنده افزایش ده برابری فاکتور نرخ اضمحلال انرژی با افزایش قطر دیسک از (mm) ۲۵ به ۶۵ است که تطابق منطقی نتایج حاصل از شبیه‌سازی عددی با نتایج آزمایشگاهی را نشان می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: دیسک ارتعاشی، تنش برشی، رآکتور، شبیه‌سازی عددی، کشت سلول

۱- استاد (نویسنده پاسخگو): Alipour@iust.ac.ir

۲- دانشجوی دکتری: S_govara@mecheng.iust.ac.ir

۳- استاد: Soleim_m@modares.ac.ir

فهرست علائم و اختصارات

f	فرکانس ارتعاش، Hz
K	انرژی جنبشی، J
r_b	بهره‌وری در سیستم بسته، cells/hmL
t	زمان، s
U	سرعت سیال، m/s
v	سرعت دیسک ارتعاشی، m/s
$[X]$	غلظت سلول، cells/mL
x	جابه‌جایی، m
y	دامنه قله به قله، m
علائم یونانی	
ε	نرخ اضمحلال انرژی آشفتگی، m^2/s^3
μ	گران‌روی، Pa.s
τ	تنش برشی، Pa

۱- مقدمه

امروزه مخزن‌های همزن در صنایع شیمیایی، رنگ، غذا، داروسازی و زیست‌فناوری کاربرد گسترده‌ای دارند. این رآکتورها در حجم‌های مختلف و در مقیاس آزمایشگاهی و صنعتی به دلیل سهولت استفاده، هزینه کم و اختلاط مناسب جایگاه ویژه‌ای دارند [۱-۴]. یکی از حوزه‌های مهم و حیاتی زیست‌فناوری، کشت سلول پستانداران است که حساسیت بالایی به میزان تنش برشی دارد. این سلول‌ها تحت تنش برشی بالا تخریب و یا از بین می‌روند. مخزن‌های همزن مورد استفاده در این حوزه باید علاوه بر ایجاد اختلاط قوی، تنش برشی را در سطوح پایین نگه دارند [۵-۱۲].

پروانه‌های مورداستفاده در رآکتورهای همزن باتوجه‌به کاربرد، اشکال متفاوتی دارند؛ اما حرکت آن‌ها چرخشی است. یکی از معایب پروانه‌های چرخشی در رآکتور حاوی محیط کشت سلول، ایجاد اختلاط مناسب در دور بالای پروانه است که افزایش دور پروانه منجر به اعمال تنش برشی بالا و ضربه‌زدن به سلول خواهد شد [۱۳-۱۴]. یکی از محرک‌های مکانیکی با قابلیت اختلاط قوی در سطوح تنشی کم، دیسک‌های ارتعاشی است. این دیسک‌ها حرکتی نوسانی و عمودی دارند که در دامنه‌های ارتعاشی میلیمتری، اختلاط مناسبی را ایجاد می‌کنند. الگوی جریان ایجاد شده با استفاده از این محرک کاملاً متفاوت از الگوی

ایجاد شده با پروانه‌های چرخشی است و از ایجاد گردابه مرکزی درون رآکتور جلوگیری می‌کند [۱۵-۱۸].

تحقیقات ارزشمندی عملکرد این نوع همزن را بصورت عددی و آزمایشگاهی و از جهات مختلف بررسی کرده‌اند. در سال ۲۰۰۰ عملکرد اختلاطی یک دیسک رفت‌وبرگشتی در مخزن استوانه‌ای بررسی شده و حداکثر نیروی بی‌بعد وارد بر دیسک در سه جریان خزشی، آرام و آشفتنه بصورت تجربی اندازه‌گیری شده است. مطابق این پژوهش در رژیم خزشی اختلاط کم است و با افزایش تولید گردابه، عملکرد اختلاطی افزایش می‌یابد. همچنین زمان اختلاط هنگام استفاده از این محرک در جریان آشفتنه به طور قابل ملاحظه‌ای کوچکتر از پروانه‌های چرخشی است [۱۹]. در سال ۲۰۰۳، بصورت تجربی پراکندگی دو مایع غیر قابل اختلاط در یک مخزن با تحریک یک دیسک ارتعاشی بدون حفره بررسی شده است. مطابق این پژوهش قطر دیسک و فاصله بین دیسک و دیواره‌های مخزن بیشترین تاثیر را بر اختلاط مناسب و پخش کامل دو مایع دارند. همچنین سه فاکتور دامنه، فرکانس و قطر دیسک بیشترین اثرگذاری را بر انرژی مصرفی دارند و اثر فاصله دیسک از کف مخزن قابل چشم‌پوشی است [۲۰]. در سال ۲۰۰۷ توان مصرفی، زمان اختلاط، انتقال حرارت و جرم برای محرک رفت-وبرگشتی با فرکانس پایین و دامنه ارتعاشی بالا و شامل یک تا پنج دیسک حفره‌دار مورد بررسی قرار گرفته است. معادلات بی‌بعد حاصل، پارامترهای فوق را در تمام رژیم‌های جریان به آسانی پیش‌بینی می‌کند [۲۱]. در سال ۲۰۱۴، عملکرد دیسک ارتعاشی از نظر مصرف انرژی با سایر پروانه‌های رایج در مخزن‌های حاوی ذرات جامد، بررسی شده است. مطابق این پژوهش با انتخاب مناسب اندازه و محل قرارگیری دیسک مرتعش، مقدار انرژی تا حدود دو برابر نسبت به سایر پروانه‌ها کم می‌شود. همچنین مکانیزم پخش ذرات جامد در همزن ارتعاشی موثرترین روش در ایجاد تعلیق ذرات جامد روشن است [۲۲]. در سال ۲۰۱۷، هیدرودینامیک جریان و مصرف انرژی یک همزن ارتعاشی با دیسک‌های ساده و حفره‌دار با قطرهای مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه نشان داده شده است که جریان سیال در یک مخزن با دیسک ارتعاشی کاملاً متفاوت از پروانه‌های چرخشی است. حرکت ارتعاشی دیسک منجر به ایجاد حرکت متقارن محوری و آشفتگی در کل مناطق

جدید مقیاس آزمایشگاهی در کاربردهای زیست‌فناورانه و حساس به تنش برشی نشان داده شده است.

۲- روش تحقیق

۲-۱- بخش آزمایشگاهی

۲-۱-۱- دستگاه آزمایش

باتوجه به برتری دیسک‌های ارتعاشی در تولید اختلاط مناسب در سطح تنش پایین، محرک مورد استفاده در این پژوهش، دیسک ارتعاشی حفره‌دار با فرکانس ثابت است. شیوه حرکتی این محرک، حرکت ارتعاشی با دامنه بسیار کم میلیمتری و به صورت بالا و پایین است. این حرکت نوسانی در راستای عمودی است و دیسک در راستاهای افقی حرکتی ندارد؛ بنابراین کلیه اختلاط محیط کشت در آزمایش‌های تجربی ناشی از این حرکت ارتعاشی عمودی است.

علاوه بر هندسه پروانه و نرخ تحریک در بیورآکتورهای همزن، هندسه رآکتور کشت و پره‌های دیواره^۳ بر کیفیت کشت تأثیر بالایی دارد [۳۰-۳۱]. رآکتور مناسب به منظور اختلاط بهتر باید کف کروی و غیر تخت داشته باشد که اختلاط همگن‌تری را ایجاد کند. کف گرد رآکتور منجر به از بین بردن جزیره‌های ایجاد شده در حین اختلاط در رآکتور کف تخت می‌شود. این مناطق با نرخ اختلاط پایین در گوشه‌های پایین کف تخت ایجاد می‌شود [۷، ۱۴]. همچنین پره‌های دیواره به منظور ایجاد اختلاط قوی‌تر در دیواره رآکتورها قرار داده می‌شوند در حالیکه علی‌رغم کمک به اختلاط بیشتر، منجر به ایجاد نواحی با تنش برشی بالا می‌شوند. بنابراین در این پژوهش، رآکتوری کاملاً کروی و بدون پره در دیواره، با حجم یک لیتر ساخته شده است. با تغییر هندسه رآکتور از استوانه‌ای به کروی و حذف پره‌ها، کاهش تنش برشی در رآکتور ضمن عدم کاهش اختلاط ایجاد شده است.

به منظور جلوگیری از ورود آلودگی به محیط درون رآکتور، درپوشی کاملاً آبد از جنس پلی‌اورتان با در نظرگیری سه دریچه به منظور ایجاد فضای مناسب برای نمونه‌برداری در نظر گرفته شده است. درپوش این دریچه‌ها از جنس تفلون است. نمایی از این بیورآکتور جدید در شکل (۱) نشان داده شده است.

جریان می‌شود و تنها منحصر به محدوده محرک نیست [۲۳]. در سال ۲۰۱۸، با استفاده از واکنش‌های شیمیایی موازی اثر همزمان هندسه پروانه شامل قطر دیسک و تعداد حفره‌ها و همچنین دامنه ارتعاشی به عنوان مشخصه عملیاتی همزن ارتعاشی بر شدت اختلاط بصورت تجربی بررسی شده است. همچنین در این پژوهش با استفاده از دینامیک سیالات محاسباتی، در شدت اختلاطی یکسان تنش‌های برشی ایجاد شده در همزن ارتعاشی و همزن‌های پروانه‌ای محاسبه و مقایسه شده است که نشان‌دهنده برتری همزن‌های ارتعاشی^۱ در تولید اختلاط مناسب با تنش برشی کمتر است [۲۴].

امروزه از محرک ارتعاشی باتوجه به ویژگی‌های برجسته آن شامل اختلاط قوی در سطوح پایین تنش برشی، مصرف انرژی کم، سهولت استفاده و تعمیر و نگهداری آسان، در کشت سلول در ابعاد بزرگ و صنعتی استفاده می‌شود. اما تاکنون بیورآکتوری به منظور استفاده از ویژگی‌های برتر این محرک در کشت سلول در مقیاس آزمایشگاهی و زیر یک لیتر معرفی نشده است [۲۵-۲۹].

در این پژوهش با اصلاحات هندسی رآکتور^۲ و همچنین استفاده از محرک ارتعاشی، بیورآکتور جدیدی در مقیاس آزمایشگاهی تولید شده است که عملکرد مطلوبی در کاربردهای زیست‌فناورانه و با حساسیت بالا دارد. ابتدا به منظور کاهش تنش برشی در دیواره‌های رآکتور و اختلاط همگن‌تر، هندسه رآکتور از استوانه‌ای تغییر داده شده است، سپس به منظور حفظ اختلاط کافی در سطح تنش پایین، یک دیسک ارتعاشی حفره‌دار با حرکت عمودی نوسانی جایگزین پروانه با حرکت چرخشی شده است. پس از طراحی رآکتور با الزامات موجود در زمینه بیورآکتورها، سلول انسانی به عنوان یکی از حساس‌ترین ذرات زنده در این بیورآکتور جدید کشت داده شده است. آزمایش‌های کشت سلولی به منظور بررسی اثر قطر دیسک ارتعاشی بر شاخص‌های رشد انجام شده است. علاوه بر این، به منظور کمی‌سازی شاخص‌های مکانیکی و تعیین نحوه اثرگذاری قطر دیسک، شبیه‌سازی عددی انجام شده است. علاوه بر اینکه نتایج حاصل از مطالعه عددی با نتایج آزمایشگاهی تطابق منطقی دارد، عملکرد مطلوب این رآکتور همزن

³ Baffle

¹ Vibrating mixer
² Reactor

جدول (۱): مشخصات هندسی دیسک‌های ارتعاشی

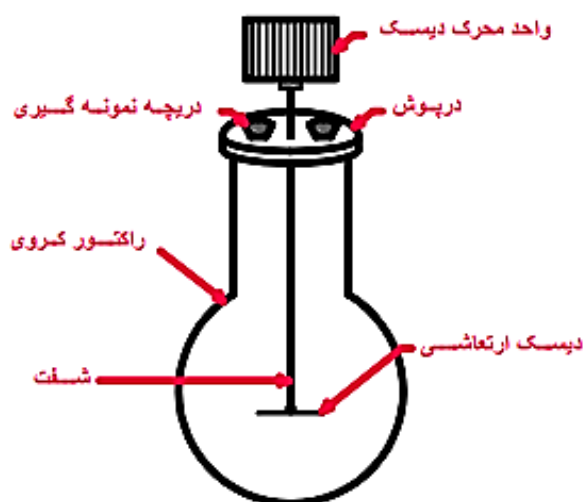
شماره آزمایش	قطر دیسک ارتعاشی (mm)	تعداد حفره‌های مخروطی	قطر کوچک حفره (mm)	قطر بزرگ حفره (mm)
۱	۲۵	۵	۰/۸۱	۳/۲
۲	۶۵	۲۱	۰/۹	۴/۶

به منظور کشت سلول، علاوه بر راکتور و همزن مناسب برای کشت، ایجاد دمای یکنواخت و ثابت در ۳۷ درجه سانتی‌گراد با تیرانس ۰/۵ درجه برای محیط کشت و حفظ اسیدیته آن در محدوده ۷ ضروری است. مطابق شکل (۳)، یکنواخت‌سازی دما در کل محیط کشت با استفاده از حمام آب گرم آزمایشگاهی با دقت ۰/۱ درجه در دمای ۳۷ درجه سلسیوس انجام شده است. همچنین تنظیم اسیدیته با استفاده از بافر هپس^۱ با غلظت ۱۲/۵ میلی‌مولار در محیط کشت انجام شده است. به منظور کنترل دما و اسیدیته، کشت سلول به طور معمول در انکوباتور انجام می‌شود. اما به دلیل حجم تکیه‌گاه همزن و محدودیت‌های دستگاه آزمایش، کشت در خارج از انکوباتور و با استفاده از این بافر انجام شده است.

۲-۱-۲- آزمایشات کشت سلول و شاخص‌های رشد

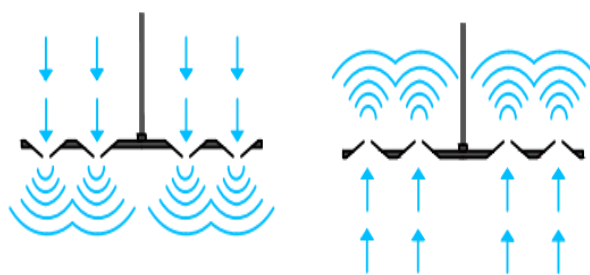
سلول کشت شده در آزمایش‌های سلول راجی^۲ از سلول‌های سرطان خون با غلظت اولیه (cells/mL) ۴۰۰۰۰ است. محیط کشت این سلول شامل ترکیبی از محلول آر. پی. ام. آی ۱۶۴۰ به میزان (mL) ۷۰۸، سرم جنین گاوی به میزان (mL) ۹۸ و جنتامایسین^۳ به میزان (mL) ۱ است. پس از کشت سلول در بیورآکتور، هر ۲۴ ساعت، نمونه‌ای یک میلی‌لیتری برداشت شده و با استفاده از لام هموسیتمتر و میکروسکوپ شمارش سلولی انجام شده است. نحوه شمارش سلولی به این صورت است که ابتدا نمونه (mL) ۱ درون یک ویال ریخته می‌شود. سپس به اندازه ۱۰ لانداز ویال برداشت و زیر لام تزریق می‌شود. این لام دارای ۴ مربع بزرگ یکسان است که هر کدام از این مربعات شامل ۱۶ مربع کوچکتر با ارتفاع یکسان است. در زیر میکروسکوپ تعداد سلول‌های چهار مربع به ترتیب شمرده شده و سپس از مجموع این اعداد، میانگین گرفته می‌شود. با ضرب این میانگین در عدد ۱۰۰۰۰، تعداد سلول در یک میلی‌لیتر نمونه حاصل می‌شود.

باتوجه به اینکه هدف از انجام این آزمایش‌ها، بررسی تأثیر قطر دیسک ارتعاشی بر شاخص‌های کشت سلول است، سایر فاکتورهای هندسی و مکانیکی مانند فرکانس، دامنه ارتعاش و ارتفاع قرارگیری دیسک از کف فلاسک ثابت و به ترتیب (Hz) ۱۰۰، (mm) ۲/۵ و (mm) ۶۰ در نظر گرفته شده است.



شکل (۱): شماتیکی از بیورآکتور و اجزای آن

همچنین خروج از مرکز محور سفر و دیسک در مرکز راکتور قرار داده شده است. مشخصات دو دیسک ارتعاشی مورد بررسی در جدول (۱) ارائه شده است. دیسک‌ها دارای حفره‌های مخروطی ناقص است که مطابق شکل (۲) به دو صورت قابل اتصال به محور همزن است. اگر سطح مقطع بزرگ‌تر حفره در سطح بالا قرار بگیرد، چرخش سیال درون راکتور از بالا به پایین است. در این صورت از ته‌نشینی ذرات در کف راکتور جلوگیری می‌شود؛ بنابراین به منظور جلوگیری از ته‌نشینی سلول‌ها، در آزمایش نحوه نصب دیسک به محور به صورتی است که سطح مقطع بزرگ‌تر حفره‌ها در سطح بالا باشد.



شکل (۲): نحوه حرکت سیال در حالت‌های مختلف نصب دیسک

^۱ HEPES buffer

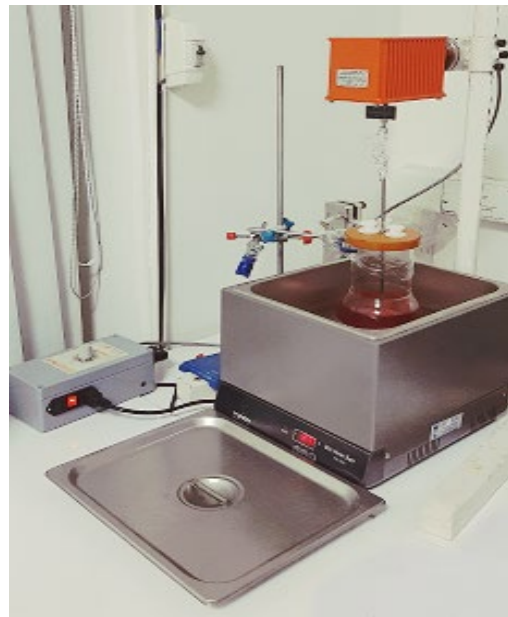
^۲ Raji

^۳ Gentamicin

فاز تاخیر که بلافاصله پس از تلقیح سلول‌های اولیه ($[X]_0$) رخ می‌دهد و تا زمانی که سلول‌ها با محیط جدید خود سازگار شوند ادامه می‌یابد. در فاز رشد نمایی، رشد سلول بصورت نمایی پیش می‌رود و بصورت یک خط مستقیم در نمودار لگاریتمی نشان داده می‌شود. در فاز کاهش، محیط کشت از مواد مغذی ضروری خالی می‌شود یا محصولات سمی شروع به تجمع می‌کنند. سپس در فاز ثابت، رشد خالص سلول‌ها تقریباً صفر می‌شود. در فاز ثابت افزایش سلولی مشاهده نمی‌شود و میزان تقسیم‌شدن و مرگ سلول‌ها تقریباً برابر است. پس از فاز ثابت سلول‌ها وارد فاز مرگ می‌شوند که در آن برخی از سلول‌ها قابلیت حیات خود را از دست می‌دهند و از بین می‌روند [۳۲]. یکی از مهمترین شاخص‌های کشت در بیوراکتورهای کشت سلول، لگاریتم طبیعی بیشینه غلظت سلول است. این شاخص از شمارش سلولی در انتهای فاز رشد و قبل از شروع فاز مرگ بدست می‌آید. این شاخص، بیانگر بیشینه غلظت سلول ($[X]_{max}$) قابل حصول از کشت در شرایط مکانیکی و هندسی بیوراکتور است. با در نظرگیری زمان حصول بیشینه غلظت سلول در این منحنی، شاخص بهره‌وری حاصل می‌شود که مطابق معادله (۱) محاسبه می‌شود. باتوجه به در نظرگیری زمان، این شاخص به عنوان فاکتوری مهم در صنعت در نظر گرفته می‌شود.

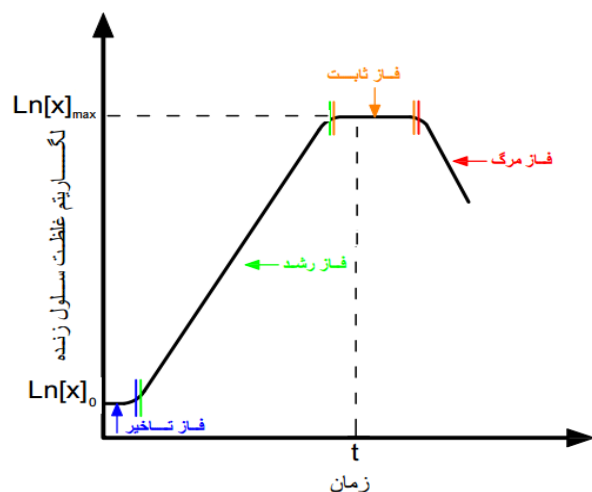
$$r_b = \frac{[X]_{max} - [X]_0}{t} \quad (1)$$

به منظور اطمینان از تکرار پذیری نتایج، یک آزمایش مجزا با شرایط و تنظیمات کاملاً یکسان سه بار تکرار شده است. میزان انحراف معیار لگاریتم طبیعی غلظت سلول در نمونه‌گیری‌های ۲۴ ساعته از لگاریتم طبیعی غلظت میانگین به صورت جدول (۲) است. علاوه بر این، میزان انحراف معیار شاخص لگاریتم طبیعی بیشینه غلظت سلول و بهره‌وری در این آزمایش به ترتیب ۰/۰۱۴۹ و ۲۷/۵۰۴۹ (cells/hmL) است که نسبت به محدوده این شاخص‌ها در بخش نتایج، بسیار ناچیز است؛ بنابراین اطمینان از دقت بسیار خوب شمارش سلولی و تکرارپذیری نتایج حاصل شده است.



شکل (۳): نمایی از دستگاه کشت سلول

به منظور کاهش خطای شمارش در هر نوبت، چهار بار شمارش مطابق روش گفته شده، انجام شده است و میانگین چهار داده به عنوان تعداد سلول در میلی‌لیتر در نظر گرفته شده است. همچنین قبل از هر بار برداشت، به منظور همگن‌سازی سلول‌ها در ویال ابتدا ۱۵ دفعه ویال به صورت افقی همگن و سپس نمونه برداشت و شمارش شده است. با انجام این دو عمل، خطای شمارش بسیار ناچیز و قابل صرف‌نظر است و نتایج شمارش سلولی تکرارپذیر شده است. به طور کلی کشت سلول در حالت بسته^۱ دارای منحنی رشدی مطابق شکل (۴) است که با لگاریتم گرفتن از تغییر غلظت سلولی، فازهای مجزا از نمودار رشد حاصل می‌شود.



شکل (۴): منحنی رشد سلول در حالت کشت بسته

^۱ Batch

جدول (۲): دقت اندازه‌گیری غلظت سلولی

انحراف معیار لگاریتم طبیعی غلظت سلول	زمان (h)
۰/۱۱۳۳	۲۴
۰/۱۳۱۴	۴۸
۰/۱۳۵۵	۷۲
۰/۰۶۵۴	۹۶
۰/۰۷۳۶	۱۲۰

۲-۲- شبیه‌سازی عددی

شبیه‌سازی عددی جریان سیال در این بیورآکتور به‌منظور تعیین شاخص‌های مکانیکی جریان با استفاده از نرم‌افزار تجاری فلوئنت انجام شده است. ابتدا هندسه دیسک، قسمتی از محور و رآکتور که درون دامنه حل قرار گرفته است، در این نرم‌افزار مدل شده است و سپس شبکه‌بندی دامنه حل مطابق شکل (۵) انجام شده است. به‌منظور بررسی استقلال نتایج از شبکه‌بندی مطابق جدول (۳)، در چهار مرحله شبکه متراکم‌تر شده است. سپس با عدم تغییر نتایج سرعت در نقطه‌ای تصادفی در حوالی دیسک در زمان (s) ۰/۰۱، میزان المان مناسب انتخاب شده است. تعداد المان برای دیسک (mm) ۲۵، ۱۰۵۹۲۳۸ و برای دیسک (mm) ۶۵، ۱۶۷۹۰۳۳ است.

جدول (۳): بررسی عدم وابستگی نتایج حل به شبکه‌بندی

دیسک (mm)	شبکه‌بندی	تعداد المان	سرعت در راستای حرکت دیسک (m/s)
۲۵	۱	۶۰۲۹۵۲	۰/۳۵۱۰
	۲	۷۷۷۴۳۶	۰/۳۱۳۷
	۳	۱۰۵۹۲۳۸	۰/۲۷۷۹
	۴	۱۲۷۵۴۸۱	۰/۲۷۷۷
۶۵	۱	۹۰۵۳۸۷	۱/۰۴۹۷
	۲	۱۴۳۱۲۳۸	۱/۰۳۴۹
	۳	۱۶۷۹۰۳۳	۱/۰۲۷۱
	۴	۱۹۵۱۰۱۵	۱/۰۲۷۳

جابه‌جایی دیسک تابعی از زمان، دامنه ارتعاش و فرکانس است که به‌صورت رابطه (۲) ارائه شده است. باتوجه‌به ماهیت سینوسی حرکت دیسک، سرعت آن با مشتق‌گیری از رابطه جابه‌جایی به‌صورت رابطه کسینوسی (۳) است.

$$x(t) = -0.5 y \sin(2\pi ft) \quad (۲)$$

$$v(t) = -\pi f y c o s(2\pi ft) \quad (۳)$$

به‌منظور مدل‌سازی حرکت دیسک ارتعاشی از رابطه (۳) استفاده شده است که در دستورات تعریف شده توسط کاربر^۱ در شبکه متحرک^۲ دیسک و قسمتی از محور که در دامنه حل است، برای نرم‌افزار تعریف^۳ شده است. همچنین شرط مرزی برای سطح سیال فشار ثابت محیط تعریف شده است و برای دیواره فلاسک، دیوار ثابت بدون لغزش در نظر گرفته شده است.

باتوجه‌به وابستگی زمانی حرکت، حل به‌صورت گذرا انجام شده است. برای مشخص کردن گام زمانی مناسب، حرکت سینوسی دیسک با استفاده از ۱۲ نقطه (تقسیم بندی یک دوره نوسان به یازده قسمت مساوی)، ۱۷ نقطه ۲۰، و ۲۵ نقطه مورد بررسی قرار گرفته است. از آنجاکه فرکانس ارتعاش (Hz) ۱۰۰ است، مدت زمان یک دوره کامل (s) ۰/۰۱ است. مطابق جدول (۴) با تقسیم این عدد بر تعداد تقسیمات مساوی، گام زمانی به‌ترتیب کوچک می‌شود. با توجه به عدم تغییر نتایج سرعت تا سه رقم اعشار در دو مرحله آخر در زمان (s) ۰/۰۰۵ برای یک نقطه تصادفی، گام زمانی (s) ۰/۰۰۰۵ انتخاب شده است.

جدول (۴): بررسی عدم وابستگی نتایج حل به گام زمانی

سرعت در راستای حرکت دیسک (m/s)	گام زمانی (s)	تعداد گام زمانی در یک سیکل	تعداد نقاط روی یک سیکل
-۰/۲۹۵۸	۰/۰۰۰۹۱	۱۱	۱۲
-۰/۳۳۷۶	۰/۰۰۰۶۳	۱۶	۱۷
-۰/۳۳۵۴	۰/۰۰۰۵۰	۲۰	۲۱
-۰/۳۳۵۲	۰/۰۰۰۴۰	۲۵	۲۶

باتوجه‌به اهمیت بررسی الگوی جریان دور از دیواره و شبیه‌سازی رفتار اغتشاشی گردابه‌های اختلاطی از مدل آشفتگی کی. اسیلون^۴ استفاده شده است. ویژگی‌های فیزیکی سیال شامل چگالی و گرانروی به ترتیب (kg/m^3) ۱۰۰۹/۶ و (kg/ms) ۰/۰۰۹۸۴۲ به نرم‌افزار معرفی شده است [۳۳].

به‌منظور اعتبارسنجی شبیه‌سازی انجام شده، سرعت در نقطه‌ای بسیار نزدیک به محیط دیسک در نظر گرفته شده است. سرعت در راستای عمودی برای نقطه‌ای چسبیده به

^۱ User defined function (UDF)

^۲ Dynamic mesh

^۳ Compile

^۴ k-ε

بطور گسترده‌ای برای توصیف شرایط مکانیکی-اختلاطی جریان عمل‌کننده بر سلول‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد. پژوهش‌ها نشان می‌دهد که با افزایش نرخ اضمحلال انرژی، تخریب و مرگ سلولی افزایش می‌یابد. پژوهشی که در سال ۲۰۰۰ انجام شده است، نشان می‌دهد که درصد تخریب سلولی تا زمانی که نرخ اضمحلال انرژی کمتر از $10 \text{ (m}^2/\text{s}^3)$ باشد، نرخ تخریب سلولی کمتر از ۱۰ درصد است درحالی‌که در مقادیر بالاتر از این فاکتور، این درصد افزایش می‌یابد. به نحوی که در نرخ اضمحلال $70000 \text{ (m}^2/\text{s}^3)$ ، بیش از ۸۰ درصد تخریب سلولی ایجاد می‌شود [۳۶]. پارامتر نرخ اضمحلال انرژی از طریق شبیه‌سازی عددی قابل دستیابی است و لازم است مدلی مناسب برای بیان فیزیک مساله و تحلیل جریان داخل بیورآکتور انتخاب شده باشد.

نرخ اتلاف انرژی که مقدار اسکالر با واحد توان بر واحد حجم است در واقع نرخ برگشت‌ناپذیر افزایش انرژی داخلی در واحد حجم یا تبدیل غیرقابل برگشت انرژی مکانیکی به گرما است.

اساساً ε ، با استفاده از معادله (۴) تعیین می‌شود که در آن τ تانسور تنش و ∇U تانسور گرادیان سرعت است. تانسور گرادیان سرعت به صورت معادله (۵) تعریف می‌شود.

$$\tau = \nabla U \quad (4)$$

$$\nabla U = \begin{bmatrix} \frac{\partial U_x}{\partial X} & \frac{\partial U_y}{\partial X} & \frac{\partial U_z}{\partial X} \\ \frac{\partial U_x}{\partial y} & \frac{\partial U_y}{\partial y} & \frac{\partial U_z}{\partial y} \\ \frac{\partial U_x}{\partial z} & \frac{\partial U_y}{\partial z} & \frac{\partial U_z}{\partial z} \end{bmatrix} \quad (5)$$

معادله (۵) را می‌توان با استفاده از مفاهیم پایه و قانون دوم ترمودینامیک استخراج کرد. در واقع این معادله از ترم اتلاف در معادله تعادل انرژی پدید می‌آید. این معادله همانند معادله ناویر-استوکس برای هر رژیم جریان، آرام، انتقالی و یا کاملاً آشفته معتبر است. برای یک سیال نیوتنی غیر قابل تراکم، این معادله بصورت معادله (۶) خواهد شد که در آن μ گرانروی و ∇U^T ترنسپوز ∇U است [۳۷-۴۰].

$$\varepsilon = \mu(\nabla U + \nabla U^T): \nabla U \quad (6)$$

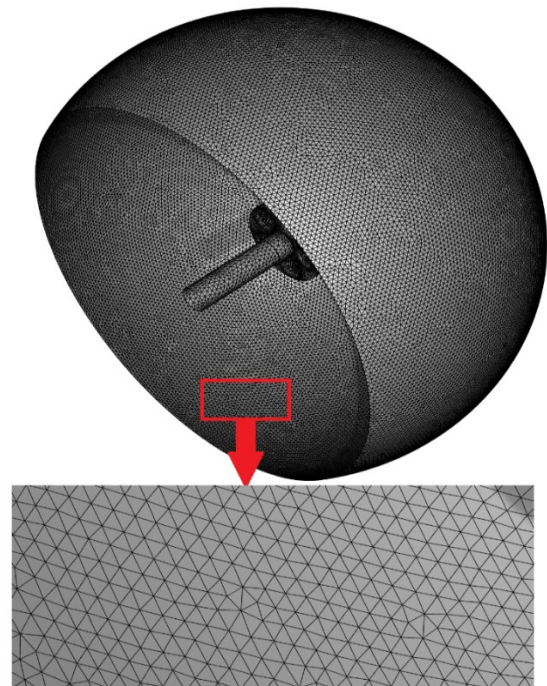
۳- نتایج و بحث

۳-۱- نتایج آزمایشگاهی

منحنی‌های رشد سلولی هنگام استفاده از دو دیسک با قطرهای (mm) ۲۵ و ۶۵ در شکل (۶) نشان داده شده

محیط دیسک از رابطه (۳) بصورت تحلیلی حاصل می‌شود. این سرعت در زمان (s) ۰/۰۱ با دامنه حرکت (mm) ۲۵ و فرکانس (Hz) ۱۰۰ با استفاده از رابطه تحلیلی و شبیه‌سازی به ترتیب $0/7854 \text{ (m/s)}$ و $0/7852$ است که نشان‌دهنده دقت خوب شبیه‌سازی انجام شده است.

تاکنون پارامترها و فاکتورهای مختلفی به منظور بررسی حساسیت سلول‌ها در برابر نیروهای هیدرودینامیکی بررسی شده است. این پارامترها مانند حداکثر سرعت لبه محرک، دور محرک، شکل رآکتور، شکل همزن، میانگین زمانی نرخ تنش، توان مصرفی و... منحصر به هر مورد آزمایشگاهی است و نمی‌توان مقایسه درستی با سایر موارد داشت [۳۴]. بنابراین باید پارامتری



شکل (۵): نمایی از شبکه‌بندی هندسه

انتخاب شود که ارتباط آن با میزان تخریب یا مرگ‌ومیر سلولی مستقل از هندسه و تجهیزات مورد استفاده باشد. این پارامتر باید معرف ویژگی طبیعت سیال باشد و در حالت‌های مختلف قابل دستیابی باشد؛ بنابراین فاکتور انتخابی باید دارای دو مشخصه اصلی باشد. اول اینکه منحصر به شکل و هندسه رآکتور نبوده و به‌عنوان یکی از پارامترهای طبیعی سیال باشد. دوم اینکه به طور محلی قابل محاسبه باشد و محدود به مقدار میانگین در کل

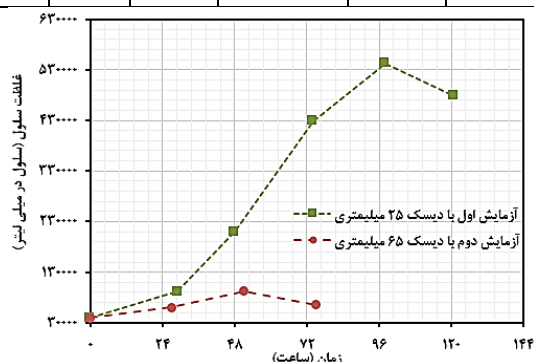
رآکتور نباشد [۳۵]. پارامتری که بدین منظور مورد توجه قرار گرفته است، نرخ اضمحلال انرژی آشفتگی^۱ است که

¹ Turbulence eddy dissipation

حاصل می‌شود که با افزایش قطر دیسک، نیروهای هیدرودینامیکی وارد به سلول به شدت افزایش یافته است. سلول‌ها تحت این شرایط دوام نیاورده و بدون تقسیم سلولی دچار مرگ شده‌اند؛ بنابراین تأثیر افزایش قطر دیسک بر شاخص‌های رشد منفی است و دیسک کوچک‌تر شرایط مطلوبی را برای سلول ایجاد کرده است.

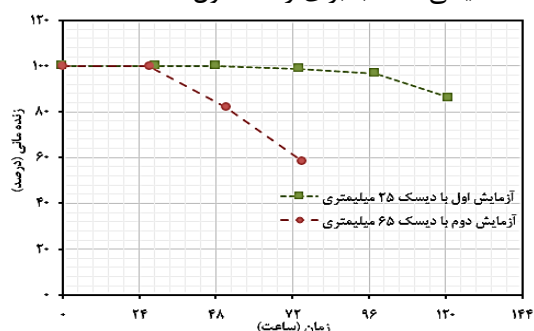
جدول (۵): آمار رشد سلول در آزمایش کشت سلولی

بهره‌وری (cells/hmL)	لگاریتم طبیعی	بیشینه غلظت سلول (cells/mL)	دوره کشت (h)	قطر دیسک (mm)	آزمایش
۴۶۸۵	۱۳/۲	۵۴۳۰۰۰	۹۶	۲۵	۱
۱۳۰۵	۱۱/۴	۹۲۵۰۰	۴۸	۶۵	۲



شکل (۶): منحنی رشد سلول در آزمایش کشت سلول

همان‌طور که ذکر شد، شاخص لگاریتم بیشینه غلظت سلول هنگام استفاده از دیسک (mm) ۲۵، ۱۳/۲ است که نشان‌دهنده عملکرد مطلوب این دیسک در تولید اختلاط و ایجاد محیطی مناسب برای رشد سلول است.



شکل (۷): منحنی زنده‌مانی در آزمایش کشت سلول

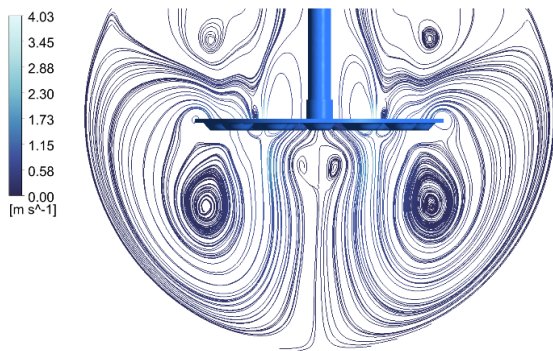
۲-۳- نتایج شبیه‌سازی عددی

نتایج حاصل از شبیه‌سازی عددی شامل الگوی جریان، سرعت، نرخ اضمحلال انرژی و تنش برشی در دو حالت ذکر شده در جدول (۱) مورد بررسی قرار گرفته است. کلیه شاخص‌ها پس از طی ۱۰ سیکل کامل حرکت دیسک، مورد مقایسه قرار گرفته است. به‌منظور بررسی الگوی جریان، صفحه‌ای عمودی تعریف شده است و الگوی سه‌بعدی

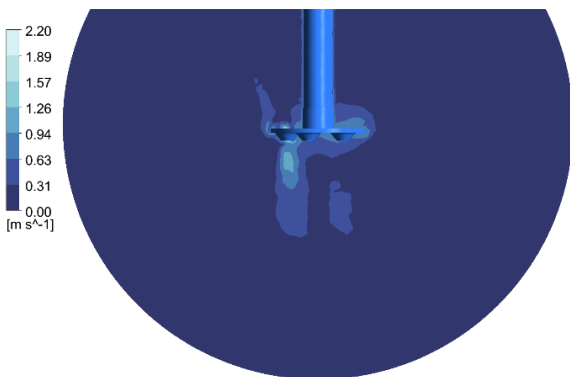
است. مطابق این شکل هنگام استفاده از دیسک (mm) ۲۵، سلول‌ها به مدت ۹۶ ساعت در فاز رشد بوده‌اند و پس از آن و در روز پنجم وارد فاز مرگ شده‌اند. در حالی‌که هنگام استفاده از دیسک (mm) ۶۵ پس از کمتر از ۴۸ ساعت سلول‌ها وارد فاز مرگ شده‌اند. نکته دیگری که از این منحنی‌ها حاصل می‌شود شیب رشد است. هنگام استفاده از دیسک (mm) ۲۵ شیب رشد و میزان تقسیم سلول‌ها بصورت قابل توجهی بیشتر از شیب رشد هنگام استفاده از دیسک (mm) ۶۵ است. پس از ۴۸ ساعت اول، غلظت سلول‌ها از میزان اولیه (cells/mL) ۴۰۰۰۰ به ۲۱۰۰۰۰ و ۹۲۵۰۰ به ترتیب هنگام استفاده از دیسک (mm) ۶۵ و ۲۵ رسیده است. همچنین بیشینه غلظت سلولی قابل برداشت پس از کشت هنگام استفاده از دیسک (mm) ۲۵ و ۶۵ به ترتیب (cells/mL) ۵۴۳۰۰۰ و ۹۲۵۰۰ است که این اختلاف قابل توجه در نتایج، نشان‌دهنده تأثیر زیاد قطر دیسک بر اعمال نیروهای هیدرودینامیکی است. این فاکتور اثری معکوس در رشد سلول دارد و با افزایش قطر دیسک به صورت چشم‌گیری شاخص‌های رشد کاهش یافته است. شاخص لگاریتم طبیعی بیشینه غلظت سلول قابل برداشت مطابق جدول (۵) در شرایط استفاده از دیسک (mm) ۲۵ بالا و ۱۳/۲ است. این شاخص در شرایط یکسان از سایر فاکتورها و با استفاده از دیسک (mm) ۶۵، ۱۱/۴ است. مقایسه فاکتور بهره‌وری در هر دو آزمایش دید وسیع‌تری نسبت به تأثیر قطر بر رشد سلول بدست می‌دهد. مقدار بهره‌وری برای آزمایش با دیسک (mm) ۲۵، (cells/hmL) ۴۶۸۵ و حدود ۳/۶ برابر این شاخص برای آزمایش با دیسک (mm) ۶۵ است که نشان‌دهنده تأثیر بالا و کاهش فاکتور قطر دیسک بر رشد سلول است.

پارامتر دیگری که از آزمایش کشت سلولی قابل برداشت است، زنده‌مانی سلولی است. این پارامتر با تقسیم تعداد سلول‌های زنده به کل سلول‌ها (سلول‌های زنده به‌اضافه سلول‌های مرده) در هر نمونه‌گیری روزانه حاصل می‌شود. این منحنی برای هر دو آزمایش ترسیم شده و در شکل (۷) نشان‌دهنده شده است. مطابق این نمودار، در کشت با استفاده از دیسک (mm) ۲۵ زنده‌مانی پس از ۹۶ ساعت همچنان بالای ۹۰ درصد است در حالی‌که این شاخص برای دیسک (mm) ۶۵ پس از ۲۴ ساعت به شدت افت کرده است که نشان‌دهنده روند شدید کاهش تقسیم و افزایش مرگ سلولی است. به‌طور کلی باتوجه به نمودارهای فوق این نتیجه

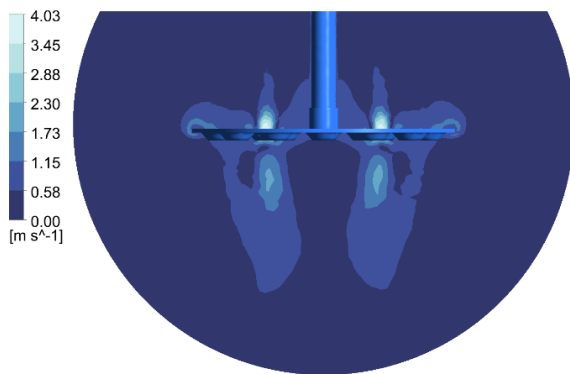
شکل (۸): تصویر الگوی جریان ایجاد شده با دیسک ۲۵ (mm)



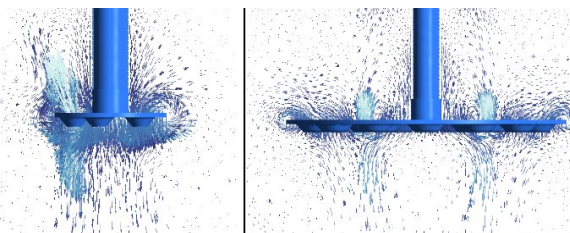
شکل (۹): تصویر الگوی جریان ایجاد شده با دیسک ۶۵ (mm)



شکل (۱۰): کانتور سرعت با دیسک ۲۵ (mm)



شکل (۱۱): کانتور سرعت با دیسک ۶۵ (mm)



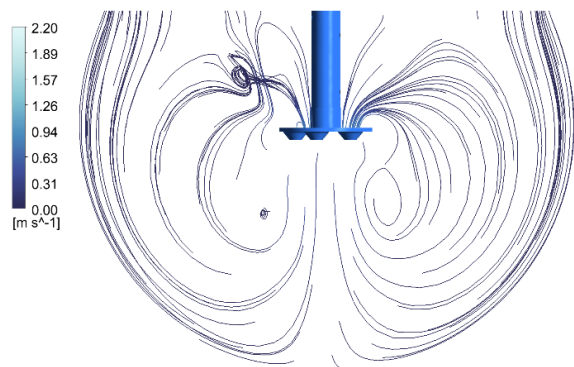
شکل (۱۲): نحوه حرکت سیال در عبور از دیسک (mm)

۲۵ و ۶۵ به ترتیب از چپ به راست

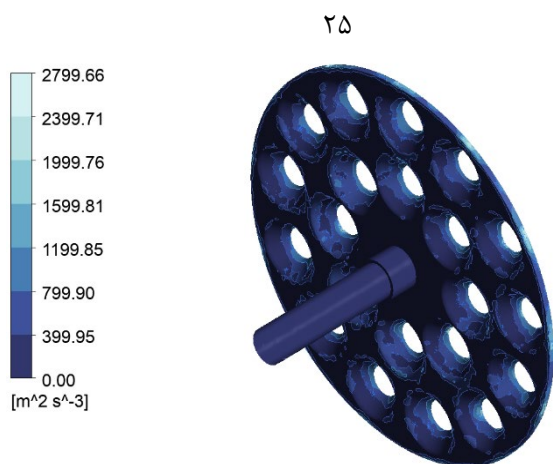
یکی از مهم‌ترین کانتورهای به‌دست‌آمده از این شبیه‌سازی، کانتور تنش برشی است که در شکل‌های (۱۳) و

جریان روی این صفحه تصویر شده است. با مقایسه الگوهای جریان دو دیسک ۲۵ و ۶۵ مطابق شکل‌های (۸) و (۹)، این نتیجه حاصل می‌شود که دیسک بزرگتر اختلاط بسیار قوی‌تری را ایجاد کرده است و نواحی بیشتری نسبت به دیسک کوچکتر، متأثر از حرکت دیسک واقع شده‌اند. در زمان یکسان، بیش از نیمی از فلاسک در راستای عمودی و نواحی بالای دیسک ۶۵ (mm) سرعتی حدود (m/s) ۰/۸ و بالاتر دارند در حالی که در دیسک ۲۵ (mm) تنها نواحی باریکی در بالای دیسک متأثر از حرکت دیسک است. الگوی جریان برای هر دو دیسک دایره‌ای است. برای دیسک ۶۵ (mm) کاملاً واضح و موازی نسبت به محور عمود شکل گرفته‌اند در حالی که شدت تغییر نواحی در دیسک ۲۵ (mm) بسیار ملایم‌تر است. همچنین میزان سرعت در دیسک ۶۵ (mm) مقادیر بالاتری نسبت به دیسک ۲۵ (mm) دارد. بطوریکه بیشینه سرعت در دیسک ۶۵ (mm) حدود (m/s) ۴ است در حالی که بیشینه سرعت در دیسک ۲۵ (mm) حدود (m/s) ۲/۸ است. الگوی جریان در هر دیسک از بالا به پایین و به شکل منحنی کروی راکتور درکل فضا ایجاد شده است.

با مقایسه تغییرات سرعت برای هر دو دیسک مطابق شکل‌های (۱۰) و (۱۱)، پس از طی ۱۰ سیکل کامل حرکت دیسک، میزان انتقال مومنتوم در دو دیسک ۲۵ و ۶۵ (mm) نشان‌دهنده عملکرد قوی اختلاطی دیسک ۶۵ (mm) است. مطابق این شکل‌ها، دیسک بزرگتر نسبت به دیسک کوچکتر به زمان بسیار کمتری برای اختلاط کامل نیاز دارد و نواحی زیادی را تحت تاثیر قرار داده است. طی این زمان، تنها نواحی مجاور دیسک ۲۵ (mm) از حالت سکون خارج شده‌اند. شکل (۱۲) نشان‌دهنده نحوه حرکت سیال از حفره‌های دیسک‌های ۲۵ و ۶۵ (mm) براساس بردار سرعت است. جریان در هر دو دیسک از بالا وارد حفره‌ها شده و از سطح مقطع کوچکتر حفره خارج شده است.



شکل (۱۵): کانتور نرخ اضمحلال انرژی با دیسک (mm)



شکل (۱۶): کانتور نرخ اضمحلال انرژی با دیسک (mm)

بررسی کانتورهای نرخ اضمحلال انرژی در کل بیورآکتور هنگام استفاده از دیسک (mm) و (mm) نشان می‌دهد که بیشینه اضمحلال انرژی در نزدیکی دیسک‌ها اتفاق می‌افتد. با مقایسه میزان این پارامتر در نزدیکی هر دو دیسک، مطابق شکل‌های (۱۵) و (۱۶)، این نتیجه حاصل می‌شود که نواحی درون حفره‌ها و محیط دیسک دارای هدررفت انرژی حدود $126 \text{ (m}^2/\text{s}^3)$ است و بیشینه این پارامتر در ناحیه بسیار کوچکی به میزان 336 است. به‌طور کلی برای دیسک (mm)، نرخ اضمحلال در محدوده 1000 است، در حالی که در نزدیکی دیسک (mm) در محدوده 10 برابر بیشتر است. این اختلاف قابل توجه منجر به مرگ سلولی بیشتر در دیسک (mm) نسبت به (mm) شده است به نحوی که شاخص‌های کشت به طور قابل ملاحظه‌ای با این دیسک کاهش یافته است.

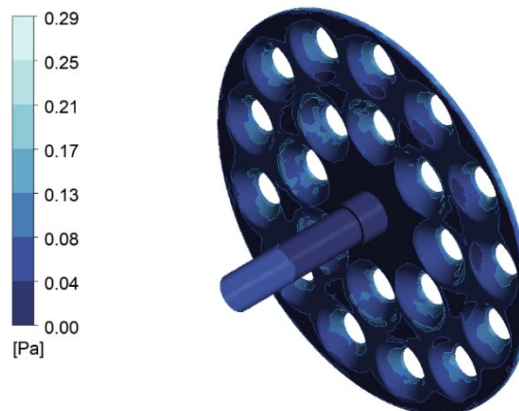
۴- نتیجه‌گیری

مخزن‌های همزن به‌منظور اختلاط سیالات به طور گسترده در صنایع مختلف استفاده می‌شود. در حوزه زیست‌فناوری علی‌رغم کاربرد وسیع انواع مختلف این مخزن‌ها با محرک پروانه‌ای، در حوزه کشت سلول و در مقیاس آزمایشگاهی به دلیل نحوه حرکت و هندسه پروانه، اتلاف انرژی بالا منجر به کاهش کیفیت کشت می‌شود. در این پژوهش بیورآکتور مقیاس آزمایشگاهی جدیدی برای

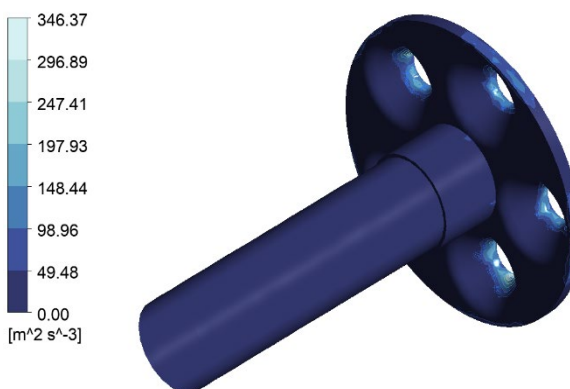
(۱۴) نمایش داده شده است. برای دیسک (mm) تقریباً تمام نواحی مجاور دیسک بطور یکنواخت دارای تنش برشی حدود $1/2 \text{ (Pa)}$ است در حالی که برای دیسک (mm) تغییرات تنش در نواحی مختلف دیسک بیشتر است. بیشترین مقدار تنش برشی حدود $0/28 \text{ (Pa)}$ است که نسبت به دیسک (mm) کمتر است. این نتیجه در ارتباط با دیسک بدون حفره در مقایسه با دیسک حفره‌دار نیز صادق است. به نحوی که اگر دیسک بدون حفره باشد، تنش برشی در مجاور دیسک بیشتر است [۲۳].



شکل (۱۳): کانتور تنش برشی با دیسک (mm)



شکل (۱۴): کانتور تنش برشی با دیسک (mm)



- single-use aerated stirred bioreactor in animal cell culture: applications of tomography, dynamic gas disengagement (DGD), and CFD”, *Bioprocess. Biosyst. Eng.* Vol. 41, pp. 679–95, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00449-018-1902-7>
7. Bulnes-Abundis, D., Carrillo-Cocom, L. M., Aráiz-Hernández, D., García-Ulloa, A., Granados-Pastor, M., Sánchez-Arreola, P. B., Murugappan, G., and Alvarez, M. M. “A simple eccentric stirred tank mini-bioreactor: Mixing characterization and mammalian cell culture experiments”, *Biotechnol. Bioeng.* Vol. 110, No. 4, pp. 1106–1118, 2013. Doi: <https://doi.org/10.1002/bit.24780>
 8. Lim, D., Renteria, E. S., Sime, D. S., Ju, Y. M., Kim, J. H., Criswell, T., Shupe, T. D., Atala, A., Marini, F. C., Gurcan, M. N., Soker, S., Hunsberger, J., and Yoo, J. J. “Bioreactor design and validation for manufacturing strategies in tissue engineering”, *Bio-design. Manuf.* Vol. 5, pp. 43–63, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1007/s42242-021-00154-3>
 9. Ismadi, M. Z., Hourigan, K., Fouras, A., “Experimental characterisation of fluid mechanics in a spinner flask bioreactor”, *Processes.* Vol. 2, No. 4, pp. 753–772, 2014. Doi: <https://doi.org/10.3390/pr2040753>
 10. Ismadi, M. Z., Gupta, P., Fouras, A., Verma, P., Jadhav, S., Bellare, J., and Hourigan, K. “Flow characterization of a spinner flask for induced pluripotent stem cell culture application”, *PLoS One.* Vol. 9, No. 10, e106493, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106493>
 11. Abbas Nejad, A., Norouzi, M., Talebi, Z. “Investigation of Pulsatile Blood Flow Interaction with a Viscoelastic Artery and Its Effect on Atherosclerosis”, *Fluid Mechanics and Aerodynamics.* Vol. 3, No. 4, pp. 1–16, 2015. (In Persian)
 12. Kadivar, E., Alizadeh, A. “Geometric Deformation of Red Cells in the Presence of a Magnetic Field”, *Fluid Mechanics and Aerodynamics.* Vol. 7, No. 1, pp. 65–72, 2018. (In Persian) <https://dor.isc.ac/dor/20.1001.1.2322327.8.1397.7.1.6.0>
 13. Qiu, F., Liu, Z., Liu, R., Quan, X., Tao, C., Wang, Y. “Gas-liquid mixing performance, power consumption, and local void fraction distribution in stirred tank reactors with a rigid-flexible impeller”, *Exp. Therm. Fluid. Sci.* Vol. 97, pp. 351–363, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.expthermflusci.2018.04.006>
 14. Cherry, R. S., Papoutsakis, E. T. “Hydrodynamic effects on cells in agitated tissue culture reactors”, *Bioprocess. Eng.* Vol. 1, pp. 29–41, 1986. Doi: <https://doi.org/10.1007/BF00369462>
 15. Blüml G. *Microcarrier cell culture technology.* Anim cell Biotechnol methods Protoc, Humana Press, New Jersey, United States, 2007. Doi: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-399-8_5
 16. Eichermueller M. C. “A Performance Study and Characterization of a Single Use Pharmaceutical Vibrational Mixer Using Computational Fluid Dynamics”, *Bioprocess. Eng.* Vol. 41, pp. 679–95, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00449-018-1902-7>
- کاربردهای حساس به نیروهای هیدرودینامیکی معرفی شده است که اختلاط مناسب را در نرخ پایین اضمحلال انرژی ایجاد می‌کند. همزن این بیورآکتور یک دیسک ارتعاشی حفره‌دار است که با استفاده از اثر برنولی گردش سیال را در تمام رآکتور ایجاد می‌کند. به‌منظور بررسی اثر قطر دیسک بر شاخص‌های رشد سلول به‌عنوان ذرات زنده بسیار حساس، با استفاده از دو دیسک با قطرهای (mm) ۲۵ و ۶۵، به‌صورت آزمایشگاهی کشت سلول انجام شده است. نتایج کشت سلولی نشان می‌دهد، دیسک با قطر کوچک‌تر عملکرد بهتری داشته و شاخص لگاریتم طبیعی بیشینه غلظت سلول و بهره‌وری در این حالت بالا است. بالابودن شاخص‌های رشد در این حالت نشان‌دهنده ایجاد اختلاط مناسب با نرخ اضمحلال انرژی کم است که محیطی مناسب برای رشد سلول ایجاد کرده است. همچنین به‌منظور تعیین شاخص‌های مکانیکی جریان درون رآکتور، شبیه‌سازی عددی با این دو دیسک مختلف انجام شده است که نشان‌دهنده افزایش اختلاط و نرخ اضمحلال انرژی با افزایش قطر دیسک است. نتایج حاصل از شبیه‌سازی عددی و آزمایشگاهی در توافق با هم و نشان‌دهنده عملکرد مطلوب این بیورآکتور با دیسک ۲۵ (mm) در کاربردهای زیست‌فناورانه و بسیار حساس در مقیاس آزمایشگاهی است.
- ## ۵- مراجع
1. Zlokarnik, M. “Stirring: Theory and practice”, John Wiley & Sons, New Jersey, United States, 2008.
 2. Cullen, P. J. “Food mixing: Principles and applications”, John Wiley & Sons, New Jersey, United States, 2009.
 3. Antolli, P. G., Liu, Z. “Bioreactors: design, properties, and applications”, Nova Science Publishers, New York, United States, 2012.
 4. Sharma, R., Harrison, S. T. L., Tai, S. L. “Advances in bioreactor systems for the production of biologicals in mammalian cells”, *Chem. Bio. Eng. Rev.* Vol.9, No. 1, pp. 42–62, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1002/cben.202100022>
 5. Keyhanpour, M., MirAbedini, F. S., Ghasemi, M. “Numerical Study of the Magnetic Field Effect on Blood Flow in a Stenotic Artery Using Fluid-Solid Interaction Analysis”, *Fluid Mechanics and Aerodynamics . J.* Vol. 9, No. 2, pp. 53–63, 2021. (In Persian) <https://dor.isc.ac/dor/20.1001.1.2322327.8.1399.9.2.5.5>
 6. Kazemzadeh, A., Elias, C., Tamer, M., Ein-Mozaffari, F. “Hydrodynamic performance of a

- and bioengineering”, Elsevier, Amsterdam, Netherlands, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815407-6.00011-3>
30. Prokop, A., Rosenberg, M. Z. “Bioreactor for mammalian cell culture”, *Vertebr. Cell. Cult. II Enzym. Technol.*, Springer, Berlin, Germany, 2006. Doi: <https://doi.org/10.1007/BFb0051951>
 31. Bilgen, B., Chang-Mateu, I. M., Barabino, G. A. “Characterization of mixing in a novel wavy-walled bioreactor for tissue engineering”, *Biotechnol. Bioeng.* Vol. 92, No. 7, pp. 907-919, 2005. Doi: <https://doi.org/10.1002/bit.20667>
 32. Stanbury, P. F., Whitaker, A., Hall, S. J. “Principles of fermentation technology”, Elsevier, Amsterdam, Netherlands, 2013.
 33. Poon, C. “Measuring the density and viscosity of culture media for optimized computational fluid dynamics analysis of in vitro devices”, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* Vol. 126, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.105024>
 34. Singh, H. “Modelling of shear sensitive cells in stirred tank reactor using computational fluid dynamics”, Master Thesis, University of Canterbury, Faculty of Chemical and Process Engineering, 2011;
 35. Trinh, K., Garcia-Briones, M., Chalmers, J. J., Hink, F. “Quantification of damage to suspended insect cells as a result of bubble rupture”, *Biotechnol. Bioeng.* Vol. 43, No. 1, pp. 37-45, 1994. Doi: <https://doi.org/10.1002/bit.260430106>
 36. Gregoriades, N., Clay, J., Ma, N., Koelling, K., Chalmers, J. J. “Cell damage of microcarrier cultures as a function of local energy dissipation created by a rapid extensional flow”, *Biotechnol. Bioeng.* Vol. 69, No. 2, pp. 171–182, 2000. Doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0290\(20000720\)69:2<171::AID-BIT6>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0290(20000720)69:2<171::AID-BIT6>3.0.CO;2-C)
 37. Mollet, M., Ma, N., Zhao, Y., Brodkey, R., Taticek, R., Chalmers, J. J. “Bioprocess equipment: characterization of energy dissipation rate and its potential to damage cells”, *Biotechnol. Prog.* Vol. 20, No. 5, pp.1437-1448, 2004. Doi: <https://doi.org/10.1021/bp0498488>
 38. Hu, W., Berdugo, C., Chalmers, J. J. “The potential of hydrodynamic damage to animal cells of industrial relevance: current understanding”, *Cytotechnology.* Vol. 63, pp. 445–460, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10616-011-9368-3>
 39. Johnson, C., Natarajan, V., Antoniou, C. “Verification of energy dissipation rate scalability in pilot and production scale bioreactors using computational fluid dynamics”, *Biotechnol. Prog.* Vol. 30, No. 3, pp. 760-764, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1002/btpr.1896>
 40. Petry, F., Salzig, D. “Impact of bioreactor geometry on mesenchymal stem cell production in stirred-tank bioreactors”, *Chemie. Ing. Tech.* Vol. 93, No. 10, pp. 1537-1554, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1002/cite.202100041>
 41. “Computational fluid dynamics”, Master Thesis, California Polytechnic State University, 2014.
 17. de Arcos González-Turmo, I. “FUNDAMIX® Vibromixer Characterization”, Master Thesis, KTH ROYAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY, 2014.
 18. Todaro, C. M., Vogel, H. C. “Fermentation and biochemical engineering handbook”, William Andrew, New York, United States, 2014.
 19. Komoda, Y., Inoue, Y., Hirata, Y. “Mixing performance by reciprocating disk in cylindrical vessel”, *J. Chem. Eng. Japan.* Vol. 33, No. 6, pp. 879–885, 2000. Doi: <https://doi.org/10.1252/jcej.33.879>
 20. Kamiński, J., Wójtowicz, R. “Dispersion of liquid–liquid systems in a mixer with a reciprocating agitator”, *Chem. Eng. Process. Process. Intensif.* Vol. 42, No.12, pp. 1007–1017, 2003. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0255-2701\(02\)00214-3](https://doi.org/10.1016/S0255-2701(02)00214-3)
 21. Masiuk, S., Rakoczy, R. “Power consumption, mixing time, heat and mass transfer measurements for liquid vessels that are mixed using reciprocating multiplates agitators”, *Chem. Eng. Process. Process. Intensif.* Vol. 46, No. 2, pp. 89–98, 2007. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cep.2006.05.002>
 22. Wójtowicz, R. “Choice of an optimal agitated vessel for the drawdown of floating solids”, *Ind. Eng. Chem. Res.* Vol. 53, No. 36, pp. 13989–4001, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1021/ie500604q>
 23. Wójtowicz, R. “Flow pattern and power consumption in a vibromixer”, *Chem. Eng. Sci.* Vol. 172, pp. 622–35, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ces.2017.07.0105>
 24. Orlewski, P. M., Wang, Y., Hosseinalipour, M. S., Kryscio, D., Igglund, M., Mazzotti, M. “Characterization of a vibromixer: Experimental and modelling study of mixing in a batch reactor”, *Chem. Eng. Res. Des.* Vol. 137, pp. 534–543, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2018.08.003>
 25. Ulrich, K., Moore, G. E. “A vibrating mixer for agitation of suspension cultures of mammalian cells”, *Biotechnol. Bioeng.* Vol. 7, No. 4, pp. 507–515, 1965. Doi: <https://doi.org/10.1002/bit.260070406>
 26. Malik, P., Mukherjee, T.K. “Large-Scale Culture of Mammalian Cells for Various Industrial Purposes. In: Practical Approach to Mammalian Cell and Organ Culture”, Springer, Singapore, 2023.
 27. Birch, J. R., Arathoon, R. “Suspension culture of mammalian cells. In: Large-Scale Mammalian Cell Culture Technology”, Taylor & Francis, London, England, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1201/9780203749166>
 28. Acton, R. T., Lynn, J. D. “Description and operation of a large-scale, mammalian cell, suspension culture facility. In: Advances in Biochemical Engineering”, Springer, Berlin, Germany, 2006.
 29. Gupta, S. K., Dangi, A. K., Smita, M., Dwivedi, S., Shukla, P. “Effectual bioprocess development for protein production. In: Applied microbiology