

Scaling up pada Proses Bioengineering

Oleh : Dra. Sri Kadarwati MSc.

Dr.Ir. Noegroho Hadi HS.

SARI

Scale up pada proses bioengineering perlu dipelajari dengan baik, terutama sehubungan dengan perkembangan industri/pabrik-pabrik bioengineering.

Scale up dapat dihitung atas dasar data studi laboratorium dengan perhatian pada pemilihan skala operasi, batasan fisik, penggunaan unsur hara dan sebagainya. Selain pengolahan data teknik tersebut, perlu juga pengujian pada skala unit pilot sebelum mencapai skala komersial.

ABSTRACT

'Scale up' in bioengineering processes should be studied well, especially in relation to the development of the bioengineering industry. 'Scale up' is way of calculating from a smaller scale in the laboratory unit moving into an industrial application.

'Scale up' can be measured on the basis of data from laboratory studies emphasising scale operations, physical limitations and use of nutrient. In addition to the processing of technical data, testing at pilot project level is important prior to commercial exploitation.

I. PENDAHULUAN

Meskipun telah banyak perhatian ditujukan pada proses bioengineering, namun belum banyak yang memikirkan *scaling up* dari proses tersebut.

Pada prinsipnya *scale up* dapat dimaksudkan sebagai kemampuan untuk merencanakan operasi dari proses yang diinginkan pada tingkat produksi berdasarkan atas teori dan data yang diperoleh dari hasil penelitian laboratorium.

Pada kenyataannya, bila menghadapi proses bioengineering, peneliti perlu mendapatkan data dan pengalaman dari operasi yang menggunakan fermenter dengan skala yang bervariasi. Dari percobaan ini akan diperoleh faktor-faktor yang menentukan efisiensi dalam disain.

Dalam skala kecil, pertama sekali yang harus ditentukan adalah faktor-faktor yang mengontrol kecepatan proses. Kecepatan metabolisme dalam sel merupakan langkah-langkah yang paling lambat, karena semua proses mikrobiologis adalah heterogen

dan unsur hara tidak mudah untuk ditransfer dengan baik. Pemilihan bentuk proses biasanya didasari atas faktor tersebut di atas.

Proses teknik mempunyai dua permasalahan dalam menentukan disain produksi, satu pihak adalah cara untuk mendapatkan metode proses guna mendapatkan kapasitas yang optimal tetapi di lain pihak dituntut untuk merencanakan dan membangun proses baru yang lebih efektif.

II. BATASAN - BATASAN FISIK

Kebanyakan proses-proses bioengineering pada tingkat komersial berjalan dalam kondisi operasi dan unsur hara yang kurang optimal. Pendekatan secara sistematis perlu dilakukan.

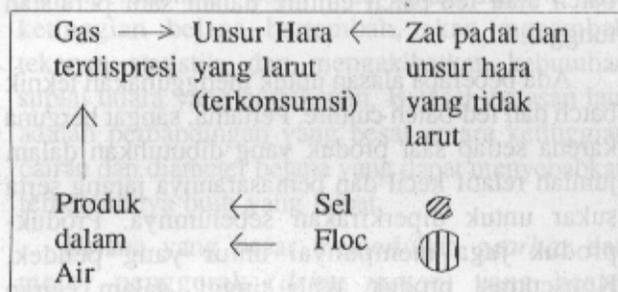
Sistem kultur mikrobia selalu dalam keadaan heterogen sehingga transfer massa akan membatasi kecepatan reaksi biologis. Hal tersebut perlu mendapat perhatian, terutama ditujukan pada transfer untuk unsur-unsur hara (Gambar 1).

Sel-sel dapat terpecah bebas atau terkumpul

bersama dalam gel, membentuk lapisan tipis melekat pada permukaan. Unsur hara akan berubah dari keadaan terlarut dalam fase cair, langsung menjadi sel.

Pemasukan unsur hara ke dalam sel melalui proses difusi, tetapi dalam banyak hal harus dibantu oleh enzim dan dengan tenaga intensif, karena merupakan suatu proses yang kompleks. Unsur hara dalam banyak hal tidak larut dalam fase cair sehingga masalah kecepatan pelarutan akan menjadi penting. Hidrokarbon melarut sedikit demi sedikit, sedangkan pati (karbohidrat) dan protein harus dihidrolisa secara enzimatik. Unsur hara lainnya khususnya O_2 diperoleh dalam fase gas. Hasil dari fermentasi akan berupa sel-sel dalam bentuk padat, cairan dan fase gas seperti O_2 , metan dan sebagainya.

Gambar 1. Transfer material



Pada keadaan normal keterbatasan unsur hara timbul bila konsentrasi dari unsur-unsur tertentu yang penting sudah menurun sampai pada batas kebutuhan untuk terbentuknya sel mikrobial. Bila hal ini terjadi, maka akan berakibat penurunan laju pertumbuhan.

Kekurangan unsur hara tertentu dapat berakibat pada perubahan metabolisme dan mungkin dapat menghasilkan suatu senyawa yang masih bermanfaat. Contoh umum dari efek ini adalah perubahan metabolisme yang terjadi bila yeast (ragi) kekurangan O_2 akan menghasilkan etanol. Biasanya bila terjadi keterbatasan unsur hara langkah yang diambil dan paling menguntungkan adalah mengurangi metabolisme karbohidrat. Pada tingkat produksi komersial, akan diperoleh hasil yang baik bila sel-sel berada dalam keadaan metabolisme rendah.

Penggunaan laktosa sebagai pengganti glukosa merupakan langkah penting dalam proses pembentukan penisilin. Banyak proses pembentuk enzim memakai bahan karbohidrat (pati), namun

hal ini tergantung pada degradasi dari polimer untuk melepaskan glukosa atau maltosa pada kecepatan yang dapat mengontrol metabolisme.

Suplai unsur hara yang dapat mudah terawasi dengan baik adalah pada proses fermentasi batch.

Tingkat pengawasan yang biasa dicoba pada unsur hara sebagai umpan adalah tergantung pada kecepatan penambahan, waktu mencampurkan dan skala di mana dispersi menjadi homogen.

III. PERMASALAHAN UNSUR HARA

Keterbatasan unsur hara yang dipakai dalam proses fermentasi akan berakibat timbulnya masalah-masalah yang lebih serius, misalnya kekurangan *precursors*, (asam fenilasetat untuk memproduksi penisilin G, atau *inducers*).

Permasalahan lain dapat timbul dengan melarutnya unsur hara baik pada fase padat maupun pada fase gas. Perpindahan oksigen dari udara yang terdispersi dapat menjadi faktor pembatas, baik yang bertalian dengan pembentukan produk pada fase pertumbuhan maupun selama pembentukan sel pada kecepatan metabolisme yang rendah. Suplai CO_2 dapat menjadi faktor pengontrol dalam produksi/pembiakan algae.

Variasi random dari konsentrasi unsur hara dapat menyebabkan sel-sel berpindah dari metabolic pathway yang satu ke yang lain, yang mungkin menguntungkan atau tidak bagi pembentukan produk yang diinginkan.

Morfologi dan ukuran daripada biomass mikrobial sangat mempengaruhi sifat-sifat rheologi dari pada cairan. Transfer momentum dipengaruhi dan transfer dari gas ke fase padat serta pencampuran fase cair dapat mengakibatkan gradien konsentrasi yang besar, sehingga perpindahan melalui gel merupakan pengontrol kecepatan. Gradien unsur hara melalui floc menghasilkan produk beberapa macam material, sebab setiap lapisan memberikan reaksi kepada kecepatan suplai lokal.

Identifikasi dari tahap transfer material yang terbatas membutuhkan percobaan-percobaan yang rumit yang dilakukan dengan kondisi-kondisi yang merubah dinamika fluida dari sistem tersebut. Perubahan-perubahan dari ukuran partikel unsur hara atau gelembung-gelembung gas pada daerah

interface dapat menimbulkan efek-efek yang besar. Perbedaan konfigurasi dari sel-sel yang mengapung dan film/lapisan tipis akan menunjukkan ada atau tidaknya perpindahan yang terbatas dalam gel material. Suhu mempengaruhi koefisien difusi sehingga menjadi kecil.

Percobaan perlu dilakukan sebanyak mungkin untuk menentukan faktor pengontrol dalam suatu proses fermentasi dengan skala/dimensi 5 - 10 liter. Pembatasan harus tetap terjaga dan pembatasan yang lain tidak menolak sistem yang memerlukan percobaan-percobaan pada skala menengah. Khususnya, percobaan-percobaan tersebut harus membentuk hubungan antara kecepatan proses, geometri dan skala equipment, transfer momentum, sifat fluida serta dinamikanya, waktu pencampuran, dan sebagainya. Prosedur disain untuk unit dengan skala komersial akan tergantung pada penting dan relevansinya dari sistem transfer limiting.

Perpindahan dari satu skala operasi ke yang lain harus memperhitungkan fakta bahwa parameter-parameter tertentu akan berubah.

Hal-hal yang konstan selama scala-up meliputi: disain dari fermenter dan pengaturan pekerjaan pipa; jumlah personel yang dibutuhkan untuk mengoperasikan fermenter; species dan strain dari mikrobia; komponen-komponen medium dan limitasi unsur hara yang spesifik; sterilisasi dan pengopersian temperatur; sifat-sifat rheologi dari kultur; ukuran gelembung dalam range diameter tertentu (0,005 - 0,02m).

Walaupun faktor-faktor ini penting, tetapi tidak ada hubungan yang tepat dengan parameter-parameter yang berubah lainnya sebagai akibat dari perubahan skala, yaitu: Dimensi Fermenter akan bertambah besar; massa material dan equipment akan bertambah kuantitas material yang dikelola sebelum dan sesudah proses akan bertambah; jumlah bejana untuk memproses suatu kuantitas tertentu menjadi berkurang; biaya dan kegagalan lain dalam operasi akan bertambah; semua siklus sterilisasi akan berubah karena adanya kenaikan panas dan waktu-waktu pendinginan; ratio volume akan menurun dan efek dinding (*wall effects*) akan hilang; aerasi pada permukaan akan menurun banyak sekali.

Beberapa hal masih dalam kontrol proses bioengineering untuk merubah dan menyesuaikan transfer material limitasi kontrol, yaitu: komponen-komponen diubah konsentrasinya dan juga diperoleh

dalam bentuk kasar pada tingkat lebih komersial tekanan di fermenter sering bertambah di atas tekanan atmosfer; energi masukan per unit massa akan berkurang jika memungkinkan; kecepatan impeller akan berkurang, tetapi untuk impeller yang lebih besar mengakibatkan aliran fluida dan kecepatan bertambah, tetapi turbulensinya berkurang; waktu sirkulasi dan waktu pencampuran harus disesuaikan untuk menjaga blending yang cukup dari penambahan kultur.

Beberapa peneliti mencoba fermenter dengan disain baru, di antaranya *bubbling colum*, menara dan menara dengan draft tubes, tangki yang diaduk secara kontinyu untuk dipakai secara luas dalam fermentasi komersial. Fermentasi tersebut tidak cocok untuk aplikasi secara besar-besaran dari single products, seperti biomass, etanol, tanaman yang menghasilkan beberapa aproduk dan dalam kondisi batch atau fed-batch culture dalam satu peralatan tunggal.

Ada beberapa alasan untuk menggunakan teknik batch dan fed-batch culture. Pertama, sangat berguna karena setiap saat produk yang dibutuhkan dalam jumlah relatif kecil dan pemasarannya jarang serta sukar untuk diperkirakan sebelumnya. Produk-produk juga mempunyai umur yang pendek. Konsentrasi produk akhir tinggi, dalam cairan fermentasi yang memberikan down line recovery dan banyak produk dihasilkan sebagai metabolit kedua dalam fase stationer atau kecepatan rendah. Juga, strains yang menghasilkan yield tinggi tidak stabil dan memerlukan pembaharuan yang berkala. Akhirnya, pengetahuan tentang detail proses, khususnya substrat yang kompleks, tidak cukup untuk mendisain proses kontinue.

Langkah-langkah dalam operasi fermentasi batch adalah;

- Siapkan unsur hara;
- Larutkan zat-zat padat ke dalam air;
- Pertahankan suspensi yang homogen dari bahan dasar yang tidak larut, terutama selama sterilisasi;
- Pemanasan dan pendinginan medium selama sterilisasi;
- Kontak antara gas dan cairan, pencampuran dan transfer panas selama fermentasi;
- Penanganan dan perlakuan sebelum pemisahan.

Ukuran fermenter tidak terbatas pada

kemampuan mendisain, seperti yang pernah didemonstrasikan oleh Imperial Chemical Industries (ICI). Akan tetapi, bila akan mendisain kapasitas yang baru, ada batasan-batasan yang harus dipertimbangkan. Volume fermenter harus disesuaikan dengan rencana produksi, pemisahan dan peralatan untuk recovery.

Muatan fondasi mempunyai batas maksimum, dan diameter bejana dapat disesuaikan dengan bangunan pabrik yang ada. Perbandingan luas dan volume akan menurun jika diameter bejana bertambah. Permukaan pendinginan yang proportional dengan luas permukaan akan menjadi terbatas pada diameter sekitar 4,5 m, walaupun pendinginan bagian dalam dapat ditambah.

Bejana yang lebih tinggi akan membutuhkan impeller ganda, bantalan poros dan poros penggerak yang berdiameter besar atau kedua-duanya. Bila ketinggian bejana bertambah, akan menambah tekanan statistik, dan mengakibatkan kebutuhan suplai udara yang bertekanan. Batasan-batasan lain adalah perbandingan yang besar antara ketinggian cairan dan diameter bejana yang dapat menyebabkan terbentuknya buih yang hebat.

Bejana yang besar memerlukan *gearbox* dan motor penggerak (*drive motor*) yang besar. Keduanya dipasang di puncak bejana untuk mempermudah penyambungan dan memperkecil getaran dinding bejana yang tebal yang lebih bersifat sebagai penopang drive unit dari pada sebagai tempat cairan. Bila sistem fluida adalah viscous non Newtonian liquor, volume menjadi terlalu besar, terutama pada waktu pencampuran selanjutnya.

Aplikasi batasan-batasan tersebut di atas, biasanya untuk fermenter dengan ukuran 124 m³ (diameter 4 m, tinggi 10 m). Batas terbesar biasanya berukuran kurang lebih 210 m³ (diameter 4,5 m tinggi 14 m).

Kecepatan perpindahan panas pada permukaan pendingin perlu sekali dijaga, selama terjadi pencampuran. Sifat fluida yang optimum dari suatu proses akan berbeda satu dengan yang lain. Khususnya, dispersi gas yang baik membutuhkan turbulensi yang tinggi di dekat pisau impeller. Sifat fluida yang dipakai harus diatur, bila proses dilakukan dalam satu bejana. Selanjutnya, jika skala operasi diubah, perlu sekali untuk menjaga persesuaian yang tepat dari sifat fluida tersebut.

Efek dari perbedaan sifat fluida dapat diteliti

dari skala yang relatif kecil dengan jalan mengukur kecepatan proses sebagai fungsi dari perbandingan impeller dan diameter tangki pada input energi tertentu per unit massa.

Hubungan antara aliran dan turbulensi dalam arus fluida yang timbul karena gerakan impeller dapat dihitung. Waktu sirkulasi terutama merupakan parameter yang berguna untuk membantu menentukan karakterisasi type dari sistem fluida. Waktu pencampuran sering dipilih yang merupakan kelipatan dari empat kali waktu sirkulasi.

IV. ANALISIS DIMENSI DAN TEORI MODEL

Bila ada pengertian yang mendetail dari suatu fenomena, perlu sekali melakukan suatu analisis empiris yang melibatkan beberapa parameter yang dapat mempengaruhi sistem. Persamaan-persamaan yang dihasilkan merupakan hubungan beberapa parameter dengan perbandingan yang tidak berdimensi yang kemudian disebut dengan grup tak berdimensi. Nilai-nilainya ditentukan secara empiris dengan percobaan-percobaan. Grup tak berdimensi relevan dengan pengadukan, meliputi:

$$\text{Power number } N_p = \frac{P}{\rho_c N^3 D^5}$$

$$\text{Reynolds number } R_e = \frac{\rho_c N D^2}{\mu c}$$

$$\text{Froude number } F_r = \frac{N^2 D}{g}$$

$$\text{Weber number } We = \frac{\rho_c N^2 D^3}{\sigma}$$

Masing-masing persamaan dapat diinterpretasikan dalam hubungannya dengan interaksi sifat-sifat fluida yang spesifik. *Power number* mewakili *inertial forces* yang dialihkan ke fluida. *Reynold number* menunjukkan keseimbangan antara *inertial forces* dan *viscous forces* serta data hasil percobaan yang memberikan indikasi apakah aliran bersifat laminer atau turbulen. *Froude number* menunjukkan keseimbangan antara *inertial forces* dan gaya gravitasi, sedangkan *Weber number*

mengukur keseimbangan antara inertial forces dengan tekanan permukaan.

Pada scale-up, sifat fluida perlu dipelajari kembali, pada suatu keadaan yang diperkirakan atau ditentukan dengan jalan menjaga nilai-nilai yang tak berdimensi agar tetap konstan.

Bila geometri dan ukuran dari sistem akan diubah, maka analisis dimensi perlu untuk mengidentifikasi variabel-variabel yang tepat, seperti halnya perbandingan D/L. Pengaruhnya dalam sistem perlu diselidiki dengan percobaan-percobaan.

Pendekatan yang lebih ekonomis, dengan menggunakan simulasi, di mana pembentukan dengan kondisi-kondisi yang identik pada skala yang berbeda, dibantu dengan menggunakan persamaan yang prinsip. Bila persamaan geometrik dijaga pada skala operasi, maka akan membentuk suatu persamaan kinematik (perbandingan kecepatan yang konstan) dan persamaan dinamik (perbandingan gaya yang konstan) pada skala besar.

Dalam kerangka kerja ini, scale-up dapat dilakukan untuk kecepatan proses yang membutuhkan kecepatan tertentu atau kecepatan transfer momentum melalui fluida.

Einsele menunjukkan bahwa dalam industri akan bervariasi dari satu proses ke proses yang lain.

Proses fermentasi mempunyai transfer oksigen yang terbatas dan input energi per unit massa digunakan untuk scale-up. Berikut ini beberapa hubungan yang relevan untuk scale-up fermentasi.

$$\text{Power input } P = K_1 N^3 D^5$$

$$\text{Head } H = k_2 N^2 D^2$$

$$\text{Circulation Capacity } Q_c = k_3 ND^5$$

$$\text{Circulation time } t_c = K_4 L^3/Q_c$$

$$\text{Mixing time } t_m = K_5 t_c$$

$$\text{Tip speed } = \psi = k_6 ND$$

Batasan-batasan aerasi.

Fermentasi aerob banyak dibatasi oleh suplai oksigen dari fase gas ke cair. Disain unit fermentasi untuk sistem semacam ini mempunyai banyak aspek

yang berinteraksi.

Langkah pertama untuk mendisain adalah mengumpamakan beberapa harga koefisien absorpsi ($K_1 a$) dengan pertimbangan feasible pada skala operasi yang diharapkan. Harga dapat diperhitungkan untuk konsentrasi sel maksimum dari:

$$x_m = \frac{0.2095P_o - T_m}{(QMII'/K_1 a) + (QVP_o/G_m)}$$

Persamaan ini memerlukan harga kecepatan O_2 uptake yang spesifik (Q), yang akan ditentukan oleh kecepatan pertumbuhan spesifik (μ).

Kecepatan pertumbuhan spesifik sebaliknya ditentukan dari percobaan-percobaan dengan skala kecil. Oxygen tension minimum (T_m) dan kecepatan aliran gas dalam molar (G_m) juga harus ditentukan spesifikasinya.

Pemilihan ukuran fermenter dipengaruhi oleh input (W) dan batasan-batasan yang berkaitan dengan faktor ekonomi. Disain yang mendetail dari fermenter memerlukan pengetahuan tentang hubungan antara k_a dalam kultur pertumbuhan, geometri dari unit, energi input, kecepatan gas dan sebagainya.

Adanya sel-sel akan mempengaruhi harga k_a , khususnya jika kultur membentuk non Newtonian liquor yang sangat viscous. Perhitungan dari disain harus dibuat dalam hubungannya dengan kecepatan serasi dalam air atau larutan garam. Harga k_a yang digunakan perlu disesuaikan dengan harga ekuivalennya dalam air yang telah ditentukan.

Banyak korelasi dari k_a untuk pengadukan dalam bejana fermenter telah diperoleh, tetapi sedikit yang mencakup ukuran bejana dengan range yang besar atau data yang ada dari fermentasi yang sebenarnya.

Richards melaporkan hasil *plant scale* untuk mencocokkan dengan rumus:

$$k_1 a = \text{const} \left(\frac{P_g}{V} \right)^{0.4} (V_S)^{0.5} (N)^{0.5}$$

Efek dari sel-sel jamur pada harga $k_1 a$ juga telah dimasukkan sebagai viskositas yang nyata dan mempunyai korelasi yang sama.

$$k_1 a = \text{const} \left(\frac{P}{V} \right)^y (V_s)^x (\mu a)^{-0.86}$$

Beberapa peneliti menyarankan bahwa penggunaan input total energi merupakan jumlah dari gaya impeller dan tekanan gas sparging.

Pemilihan suatu persamaan yang akan digunakan oleh pembuat disain harus dipilih dengan hati-hati dan diharapkan hasilnya relevan dengan kondisi, skala, sifat-sifat fluida, dan lain lain.

V. KESIMPULAN

Disain dan perkembangan proses fermentasi dan peralatan adalah kompleks. Aspek-aspek dari reaksi mikrobiologi dan transfer material mula-mula diteliti pada skala yang relatif kecil.

Dalam usaha untuk scale-up proses, ada beberapa constraints dan batasan-batasan yang tidak ada hubungannya dengan aspek-aspek teknik. Untuk berbagai skema proses operasi batch, memberi indikasi tentang kebutuhan pengadukan fermenter.

Pemilihan skala operasi sering dibatasi oleh faktor-faktor lokal, misalnya ukuran dan fasilitas-fasilitas yang ada, sistem pengisian dan problema-problema fabrikasi.

Modifikasi-modifikasi pada fluida, aturan konsumsi cairan dalam bejana yang diaduk dapat dibuat dengan jalan mengubah aliran dan sifat-sifat turbulensi dengan mengubah impeller geometris. Meskipun persamaan geometris merupakan dasar yang berguna bagi scale-up, mungkin juga diperlukan untuk mendeviasikan dari dasar tersebut pada waktu menaikkan skala untuk menunjang kebutuhan yang kompleks dari proses fermentasi.

Adalah mungkin untuk mempertimbangkan berbagai langkah interaksi fermentasi di mana transfer O_2 merupakan faktor pembatas.

Data yang lebih kompleks seperti detail-detail dari pengontrolan pembatas perlu ditentukan/diketahui/diidentifikasi.

KEPUSTAKAAN

1. Einsele, A, 1978, *Process Biochem.*, 13, 18.
2. Hines, D.A., 1978, "Biotechnology", *Dechema Monographs* No. 82.
3. Richards, J.W. 1961, *Prog. Ind. Microbiol.*, 3, 141.
4. Rushton, J.H., Oldshue, J.Y., 1953, *Chem. Eng. Prog.*, 49, 161, 267.
5. Schugerl, K., Lucke, J., Lehmann, J., Wagner, F., 1978, *Adv. Biochem. Eng.*, 8, 63.
6. Shore, D.T., Royston, M.G., 1968, *Chem. Eng.*, May.
7. Steel, R., Maxon, W.D., 1962, *Biotechnol. Bioeng.*, 4, 4231.

