- به نام آنکه هستی نام از او یافت
- موضوع: پروژه درس مهندسی بیوشیمی
- استاد: دکتر عمو عابدینی
- نام دانشجو: مسعود جهاندار لاشکی
- شماره دانشجویی:
- ۸۱۰۴۸۳۱۸۰
- دانشکده مهندسی شیمی پردیس دانشکده های فنی دانشگاه تهران
- نیم سال دوم: ۸۶-۸۷

# تاریخچه

•شاید معروفترین اکتشاف تصادفی مهم، کشف پنی سیلین به دست سر الکساندر فلمینگ باشد .

•در سال ۱۸۸۱ در آیر شایر اسکاتلند دیده به جهان گشود.

•در سال ۱۹۲۲ به اولین کشف تصادفی خود دست یافت که حاصل آن یک میکروب کش بود.

# کشف پنی سیلین

- در تابستان سال ۱۹۲۸ فلمینگ مشغول تحقیق درباره آنفلوانزا بود. متوجه شد که در یکی از ظرف ها ناحیه شفافی به وجود آمده است.

- ناحیه شفاف در اطراف نقطه ای بود که ظاهراً وقتی سرپوش ظرف گذاشته نشده بود، تکه ای کپک به درون آن افتاده بود.

- فلمینگ با به خاطر آوردن تجربیاتش در زمینه لیزوزیم، نتیجه گرفت که کپک چیزی تولید می کند که باعث مرگ باکتری های استافیلوکوک در ظرف کشت شده بود.

# پنی سیلین

- فلمینگ کپک را جدا کرد و آن را به عنوان یکی از اعضای جنس پنی سیلیوم شناخت، و ماده آنتی بیوتیکی را که تولید می کرد پنی سیلین نامید.

- گرچه پنی سیلین برای باکتریهای متعددی، ازجمله استافیلوکوک، مرگبار است، اما بر برخی از انواع دیگر باکتری ها اثری ندارد.

# پنی سیلین

- لویی پاستور و همکارش ژ. ف. ژوبر در سال ۱۸۷۷ نشان داده بودند که گاه میکروبی از رشد میکروبی دیگر جلوگیری می کند.

- فلمینگ در ادامه نشان داد که پنی سیلین برای جانوران سمی نیست و به یاخته های بدن آسیبی نمی رساند

# پنی سیلین

- وقتی پنی سیلین خام در خون انسان آزمایش می شد، رشد استافیلوکوکها را در رقت ۱ در ۱۰۰۰ کاملاً مهار کرد، اما اثر سمی آن بر گویچه های سفید چیزی بیش از محیط کشت اولیه نبود.

- چند آزمایش ابتدایی [ بربیماران] نتایج مطلوبی داد اما اتفاق معجزه آسایی نیفتاد، و فهمید که باید آن را غلیظ می کرد .

# پنی سیلین

- همکاری هرولد ریستریک و فلمینگ برای جدا سازی و تغلیظ پنی سیلین با شکست مواجه شد، و تا چندین سال بعد دیگر کار مهمی درباره پنی سیلین انجام نگرفت.

- در اواخر دهه ۱۹۳۰ هاوارد و. فلوری استاد آسیب شناسی دانشگاه آکسفورد همکاری پژوهشی خود را با ارنست بوریس چین آغاز کرد.

# پنی سیلین

- گروه آکسفورد با بهره گیری از روشهای پیچیده شیمیایی برای جداسازی و موفق شدند پنی سیلین تغلیظ و تصفیه کنند.

- خواص درمانی آن را ابتدا در مقابله با عفونت های تجربی در موش و بعداً در افراد بیماری که از عفونت های استافیلوکوکی و دیگر آلودگی های خطرناک رنج می بردند، به اثبات رسانند

- نخستین پنی سیلین را که در انسان استفاده می شد، در لگن های بیمارستانی رشد می دادند؛ با آنکه پنی سیلین را از ادرار بیماران جدا می کردند و مجدداً مورد استفاده قرار می دادند، اما برخی آزمایش های بالینی به دلیل کمیاب بودن این دارو ناتمام ماندند.

# پنی سیلین

- به سبب ضرورت بهره گیری سریع از توانایی پنی سیلین در مقابله با بیماری ها و درمان زخمهای نظامیان جنگ جهانی دوم، تولید آن در مقیاس گسترده، هم در انگلستان و هم در ایالات متحده، از اولویت های اول بود.

- این مولکول پیچیده و ناپایدار برای نخستین بار سالها پس از پایان جنگ به طور صنعتی تهیه شد، اما پیشرفت در گسترش تولید آن از راه تخمیر در مدت جنگ به نحوی استثنایی سریع بود.

# مشخصات

- پنی‌سیلین به خانوادهٔ آبگریزهای B- لاکتام تعلق دارد و هنوز در زمرهٔ مهمترین آنتی بیوتیک‌ها قرار دارد که بوسیله پنی‌سیلین کریزوژنوم تولید می‌شود.
- بر آورد تولید در سال ۲۰۰۱:در حدود ۶۵۰۰۰ تن متریک
- در جمع ۱۰۰ داروی برتر تجویز شده در آمریکا قرار دارد.
- در کنار پنی‌سیلین G، پنی‌سیلین V (متوکسی متیل پنی‌سیلین) نیز در زمرهٔ مهمترین پنی‌سیلین‌های تجارتی قرار دارد.

# مدل تخمیری

- پنی‌سیلین V، یک محصول ثانویه متابولیستی است که در سرعت‌های رشد پایین تولید می‌شود.

- تشکیل پنی سیلین از سه اسید آمینو فعال شروع شده و شامل آنزیم‌های گوناگون ایزوپنی‌سیلین N به عنوان حد واسط غالب است.
- محیط کشتی شامل:گلوکز–خیس دهنده ی نمک–نمکهای معدنی– متوکسی استیک اسید به عنوان پیشبر که به طور مداوم به محیط کشت اضافه میشود.

# مدل تخمیری

- . دو جنبه بیوواکنشی (رشد و تولید) فرض شده‌اند.
-
- مرحلهٔ اول حدود ۵۰ ساعت طول می‌کشد و در طول این زمان جرم بنیادی در یک محیط کشت ناپیوسته تولید می‌شود.
- پس از اینکه سرعت تولید جرم کم شد، پنی‌سیلین V در مدت ۱۰۶ ساعت در مرحلهٔ دوم تولید خواهد شد.
- گلوکز در طول مرحله دوم به طور پیوسته به عنوان خوراک وارد می‌شود.

# مقادير پارامترهاي يك مدل بيو واكنشي

جدول 1-10

| پارامتر | مقدار | ضريب بازده | مقدار |
|---|---|---|---|
| $t_{exp}$ (زمان رشد نمايي) (h) | 50 | $Y_x$/pharmamedia (g/g) | 2.14 |
| $t_{prod}$ (زمان توليد) (h) | 106 | $Y_x$/gluc (g/g) | 0.45 |
| $X_f$ ($t_{exp}$ غلظت جرم بنيادي) (g/l) | 30 | $Y_{pen}$/gluc (g/g) | 0.81 |
| $X_{nl}$(غلظت جرم بنيادي نهايي) (g/l) | 45 | $Y_{pen}$/phenoxyacetic acid (g/g) | 2.00 |
| $V_{in}$ (حجم اوليه) (l) | 55000 | $Y_x/O_2$ (g/g) | 1.56 |
| $V_{final}$ (حجم نهايي) (l) | 75000 | $m_{gluc}$ (ضريب حفاظت) g glucose/g dcw h | 0.022 |
| $P_{final}$ (غلظت نهايي فرآورده) (g/l) | 63.3 | $m_{O_2}$ (ضريب حفاظت) g/g dcw h | 0.023 |

# نمودار جریان فرآیند

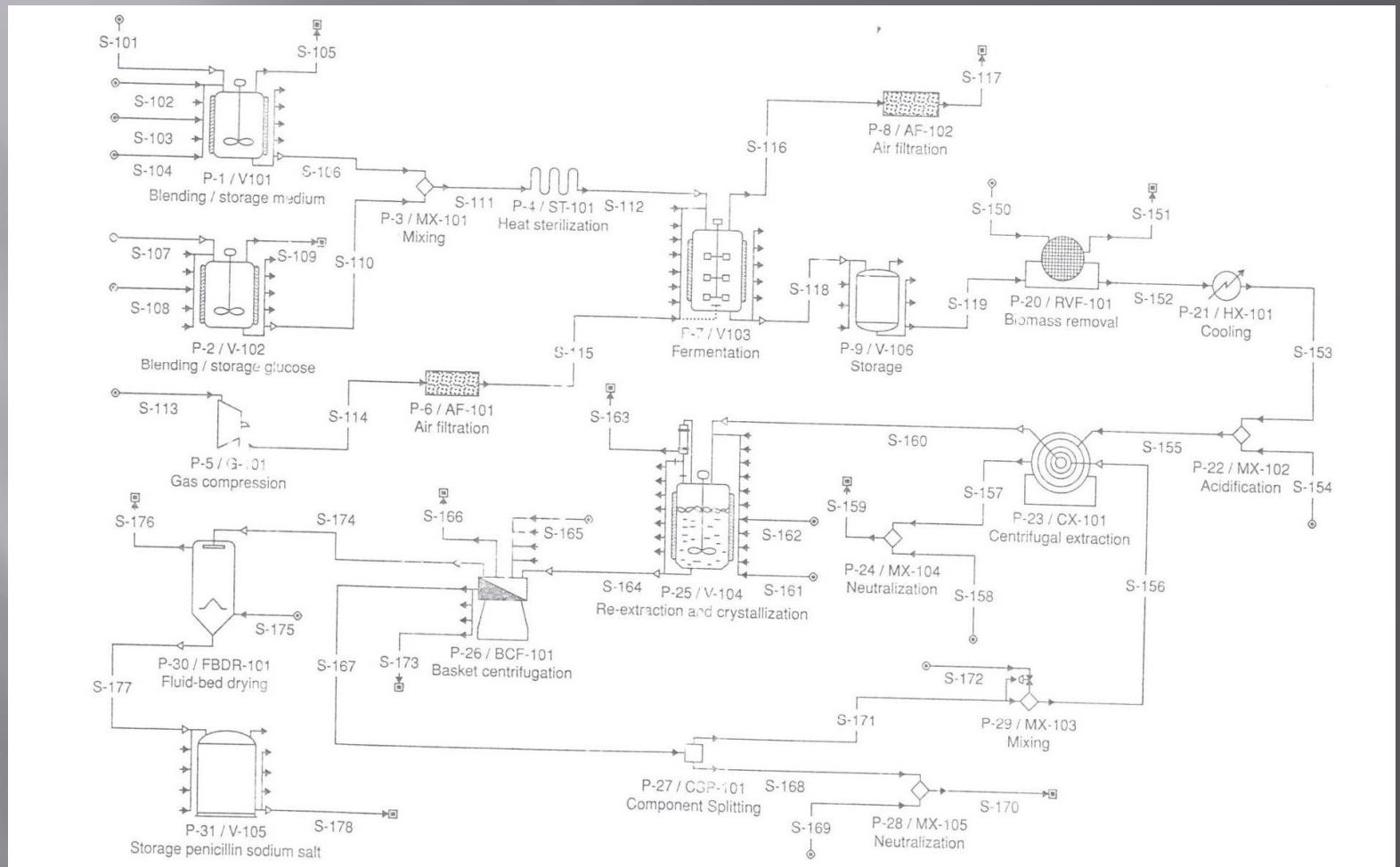



*Figure 10.1* Process flow diagram of the penicillin V production model. Reproduced by permission of John Wiley & Sons Inc.

# آنالیز دارایی

- میانگین تولید از امکانات در حدود ۲۶۳ kg / hr از نمک سدیم پنی‌سیلین V تخمین زده می‌شود که منجر به تولید سالانه ۲۰۹۰ تن با احتساب ۳۳۰ روز کاری خواهد شد

- . بازده کلی مخمر ۰/۲۱ می‌باشد.

- بازده در سرتاسر بازیابی جریان پایین ۹۰٪ می‌باشد.

- موازنه حول کربن نشان می‌دهد که ۲۵٪ کربن به پنی‌سیلین ۱۷٪ به جرم بنیادی و ٦٪ به دی اکسید کربن تبدیل شده است.

# آنالیز دارایی

- نهایتا ۳۰ kg مواد خام به ازای هر kg از محصول نیاز می‌باشد.
- ورودی شامل تعدادی از مواد می‌باشند که مخصوص فرآیند تخمیر است.
- مقدار زیادی آب، گلوکز به عنوان منبع کربن، اکسیژن، محیط کشت و مقدار ناچیز فلزات بخصوص برای تولید پنی‌سیلین مطالبهٔ متوکسی استیک اسید نیاز داریم.
- مقادیر مناسب حلال، بوتیل استات و استون برای استخراج لازم است. ضمنا مقادیر کمتری از سدیم استات نیز مورد نیاز است تا محصول نهایی را با پنی‌سیلین در مرحلهٔ کریستالیزاسیون تشکیل دهد.

# موازنة مواد توليد پني‌سيلين V

| جز | ورودی | خروجی |
|---|---|---|
| اسيد استيک | | 0.17 |
| استون | 0.12 | 0.12 |
| زيست توده | | 0.88 |
| بوتيل استات | 0.32 | 0.32 |
| دی اکسيد کربن | | 5.47 |
| گلوکز | 5.10 | 0.10 |
| اکسيژن | 2.56 | |
| هدر رفت پنی سيلين | | 0.10 |
| نمک سديم پنی سيلين | | 1.00 |
| فارما مديا | 0.47 | 0.06 |
| اسيدفنوکسی استيک | 0.60 | 0.01 |
| سديم استات | 0.23 | 0.01 |
| اسيد سولفوريک | 0.01 | 0.01 |
| مقدار ناچيز فلزات | 0.77 | 0.01 |
| سود | 0.12 | 0.12 |
| آب | 19.2 | 21.1 |
| مجموع | 29.8 | 29.8 |

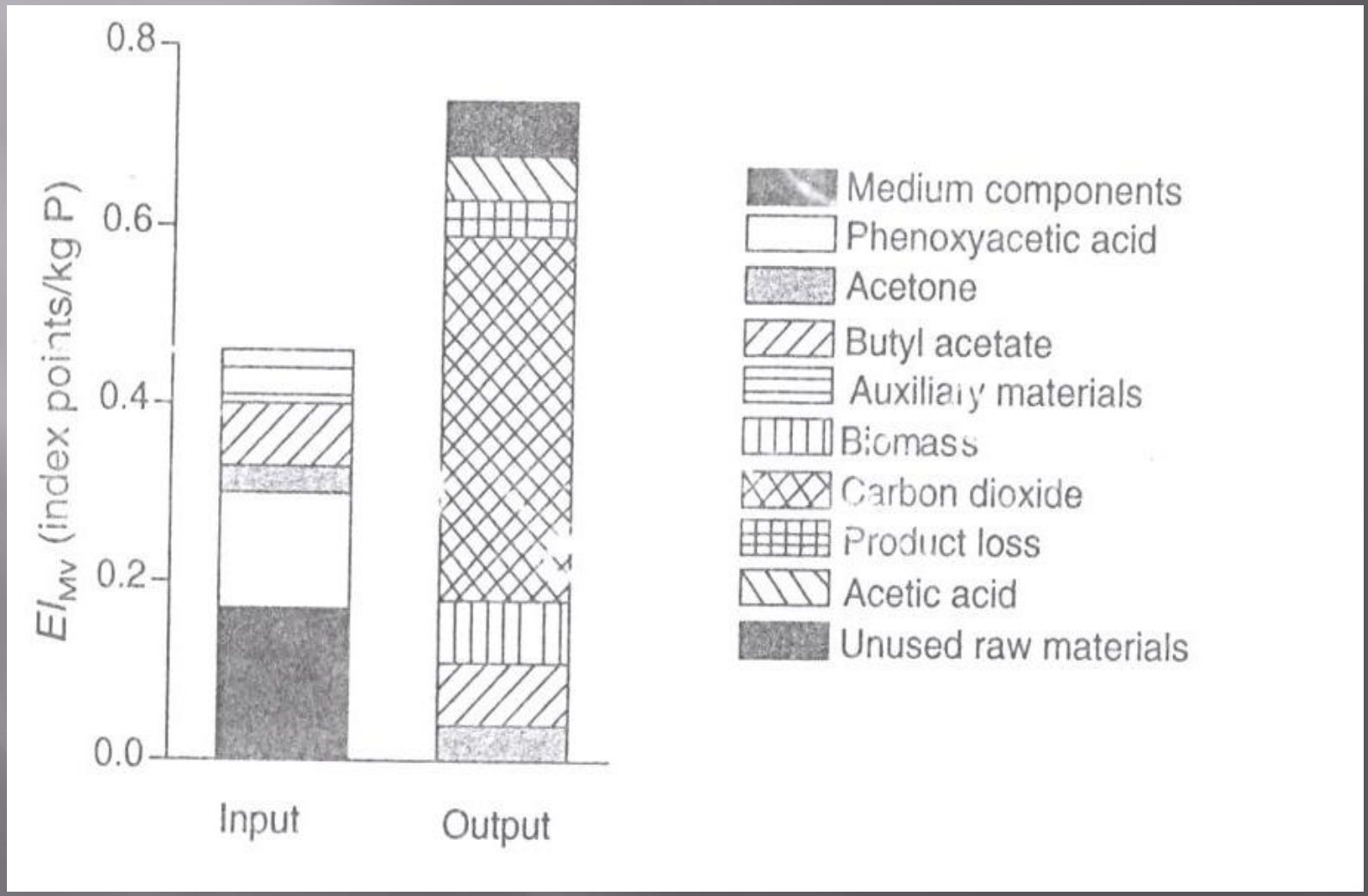
# ارزیابی زیست محیطی

- بیشتر فاضلاب تولید شده از مرحلهٔ استخراج تخلیه شده (S-158) (ماده باقی مانده پس از جابجایی پنی سیلین) و پس از جداسازی کریستال‌ها در P-26 (S-168 و S-173 مخلوط بوتیل استات، استون، آب و مقداری ناخالصی) تخلیه می‌شود.
- بوتیل استات (P-27) و استون به طور جزئی برگشت داده می‌شوند.
- باقیمانده جریان‌ها به سوی یک واحد تصفیهٔ فاضلاب هدایت می‌شوند.
- تنها هوای خروجی از مخمر که شامل مقادیر زیادی از دی‌اکسید کربن است (S-117) منتشر می‌شود.

# سرمایه گذاری

- . تخمین هزینهٔ خریداری تجهیزات در حدود ۹ میلیون دلار است که منتهی به سرمایه‌گذاری ثابت ۴۴ میلیون دلاری و سرمایه‌گذاری کل (TCI) ۵۱ میلیون دلاری می‌شود.

# شاخص زيست محيطي ( EImv) براي ورودي و خروجي اجزاي مدل توليد پني‌سيلين V



# هزینه های عملیاتی

- هزینه‌های عملیاتی سالانه ۳۱/۵ میلیون دلار می‌باشد.
- بزرگترین هزینه مربوط به مواد خام است (٤٠٪) که اساسا از گلوکز متوکسی استیک اسید و بوتیل استات (با در نظر گرفتن هزینه بازیابی) تشکیل شده است
- پس از آن هزینه‌های تجهیزات عملیاتی (۲۹٪) که شامل حفاظت و نگهداری است قرار دارد.
- نیروی کار (۱۵٪) و هزینه‌های مصرفی (۱۲٪) (اساسا برق) نقش اساسی بازی می‌کنند.

# هزینه های سالانه

- هزینه‌های گلوکز، بیوراکتور ٦٨٪ متوکسی استیک اسید ١٣/٩٪، برق بیوراکتور ٢٢٪، کمپرسور ٣/٢٪، ٢٦٪ از هزینه‌های سالانه را شامل می‌شوند.
- علاوه بر این، نیروی کار ١٢/٣٪ ، بوتیل استات ٩/٩٪ (با احتساب هزینهٔ بازیابی) و آب مصرفی ٣/٣٪ بخش عمدهٔ هزینهٔ سالانه می‌باشند.

- این نشان می‌دهد که قیمت گلوکز و محاسبهٔ ساعت کار نقش مهمی را بازی می‌کند.

# نتایج اقتصادی

- . با محاسبات سالانه تولید و هزینه‌های عملیاتی، معلوم می‌شود که هزینهٔ عملیاتی واحد برابر ۵ برای محصول نهایی می‌باشد.
- پایهٔ قیمت فروش ۱۷/۳ فرض شده است.
- بازیابی سرمایه سالانه ۳۶ میلیون دلار است که منجر به بازگشت سرمایه (ROI) ۱۴٪ می‌شود.
- عدد (ROI)،با ۳۵٪ مالیات و بدون اعتبارات مالی برای پروژه فرض است (به طور مثال بدون پرداخت ناخواسته).

# پارامترهاي فني

- پارامترهای فنی به تمامی پارامترهای فرآیند که بر روی نحوه عمل فرآیند اثر می‌گذارد، اطلاق می‌شود.

- فرض می‌کنیم که مقدار واقعی هر پارامتر معلوم نیست ولی به وسیلهٔ یک توزیع شرح داده می‌شود که به ما اجازه می‌دهد تا پارامترهای اقتصادی مانند UPCرا محاسبه کنیم .

با تشکر از حسن توجه شما

# به نام خدا

موضوع تحقيق : پني سيلين

گردآورنده : ياسر شيرازي

استاد راهنما : دكتر عمو عابديني

# نتايج

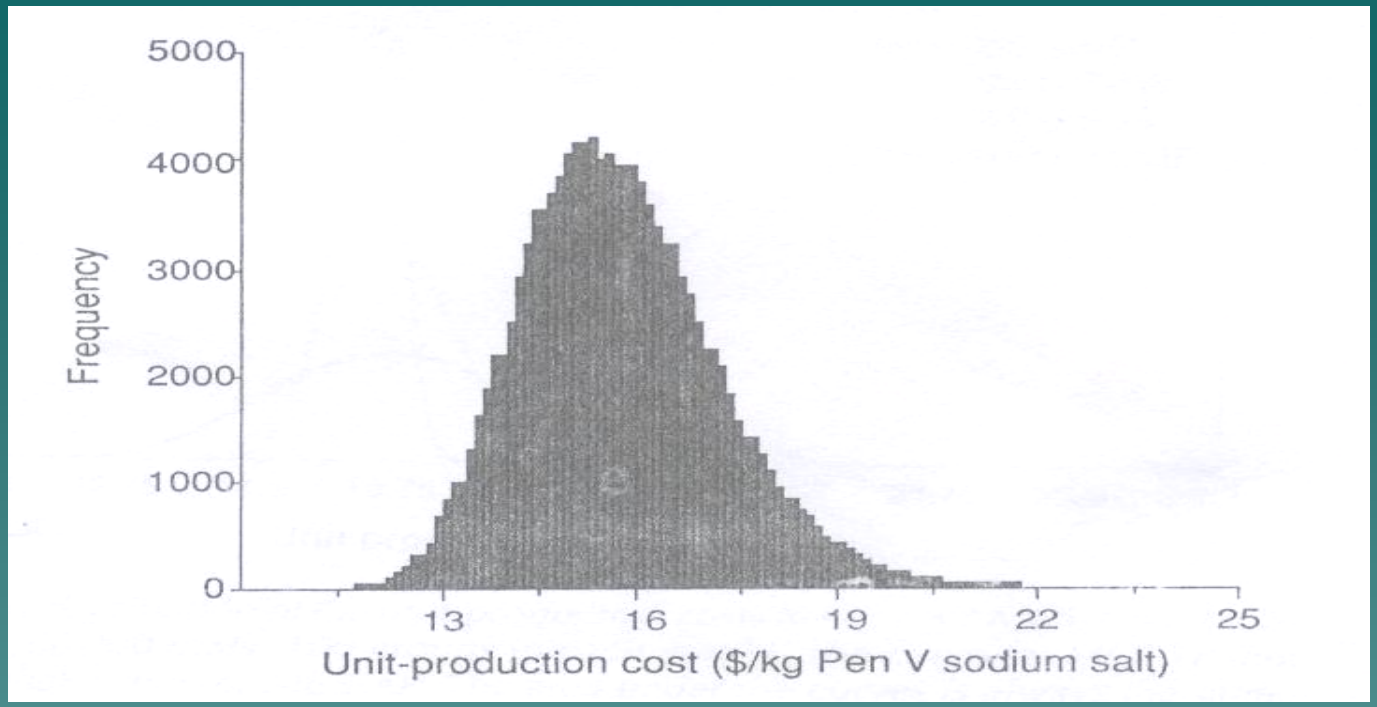
- مدل سازي هاي **Monte Carlo** انجام شده است.
- از تابع **COM** سوپر پرو استفاده نشد.
- مدل از **Superpro Designer** به **MS Excel** منتقل شد

# پارامترهاي تكنيكي مهمي:

- غلظت نهايي پني سيلين
- غلظت نهايي بيومس

# تغييرپارامتر هاي تكنيكي

- پارامترهاي تكنيكي غير از غلظت نهايي پني سيلين را تغيير مي دهيم **(MCS-TPW)**
- غلظت نهايي پني سيلين را تغيير مي دهيم **(MCS-PEM)**
- براي كليه **Set** هاي پارامتر، ۱۰۰۰۰۰ آزمايش انجام شد.




# توزيع احتمالاتي هزينه واحد توليدي در مدل با استفاده از پارامترهاي تكنيكي

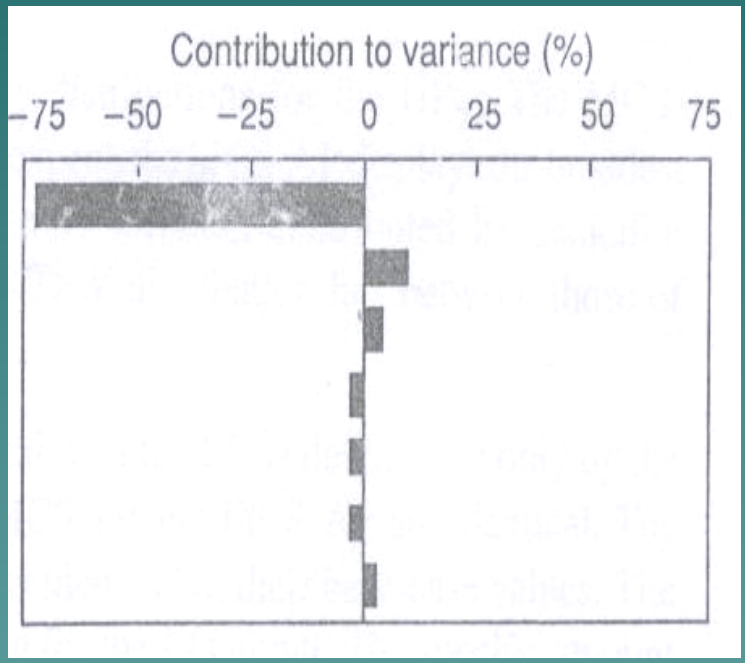
هزينه هاي واحد توليدي براي MCS- PEN, TPW
MCS-MCS-TP بالاست.

- ميانگين **UPC** اغلب بيشتر از **15.6 $/kg** است.

- مقدار ميانگين اين پارامترها در **MCS** نسبت به مقادير بدست آمده براي حالت بنيادي كمتر است.
- مقدار **UPC** با احتمال **90%** كمتر از **17.7 $/kg** با احتمال **70%** كمتر از **16.3 $/ kg** است.

# پارامترهاي مهم در تغيير هزينه هاي واحد عملياتي در MCS-AP.

غلظت نهايي Pen V
غلظت نهايي زيست توده
قيمت گلوكز
بازده كريستاليزاسيون
بازده زيست توده برداشتي
بازده ماده مفيد جديد.
قيمت فنكسي استيك اسيد

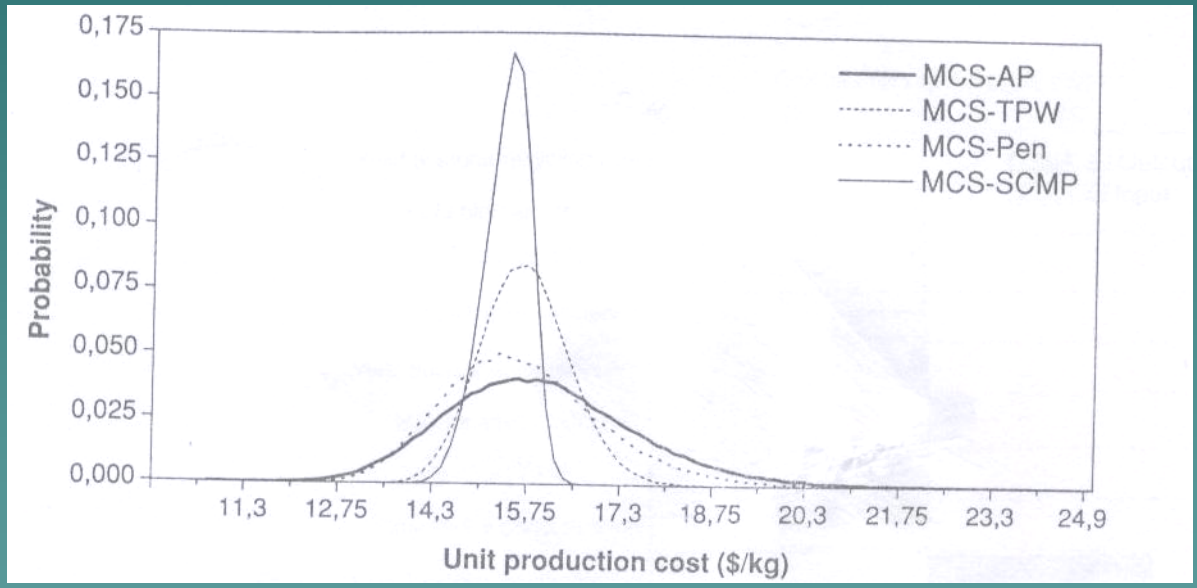


- مقادير منفي بيانگر **Correlation** هاي منفي هستند.

- هزينه بوتيل استات لازم در مراحل استخراج با افزايش غلظت محصول كاهش مي يابد.

- غلظت نهايي پني سيلين تغييرات در **MCS-TP** و همچنين غلظت مقدار نهايي محصول را به ازاي هر **batch** مشخص مي كند.

# توزيع احتمالاتي هزينه هاي واحد توليدي در MCS-Pen ،MCS-TPW ،MCS- AP MCS-SCMP

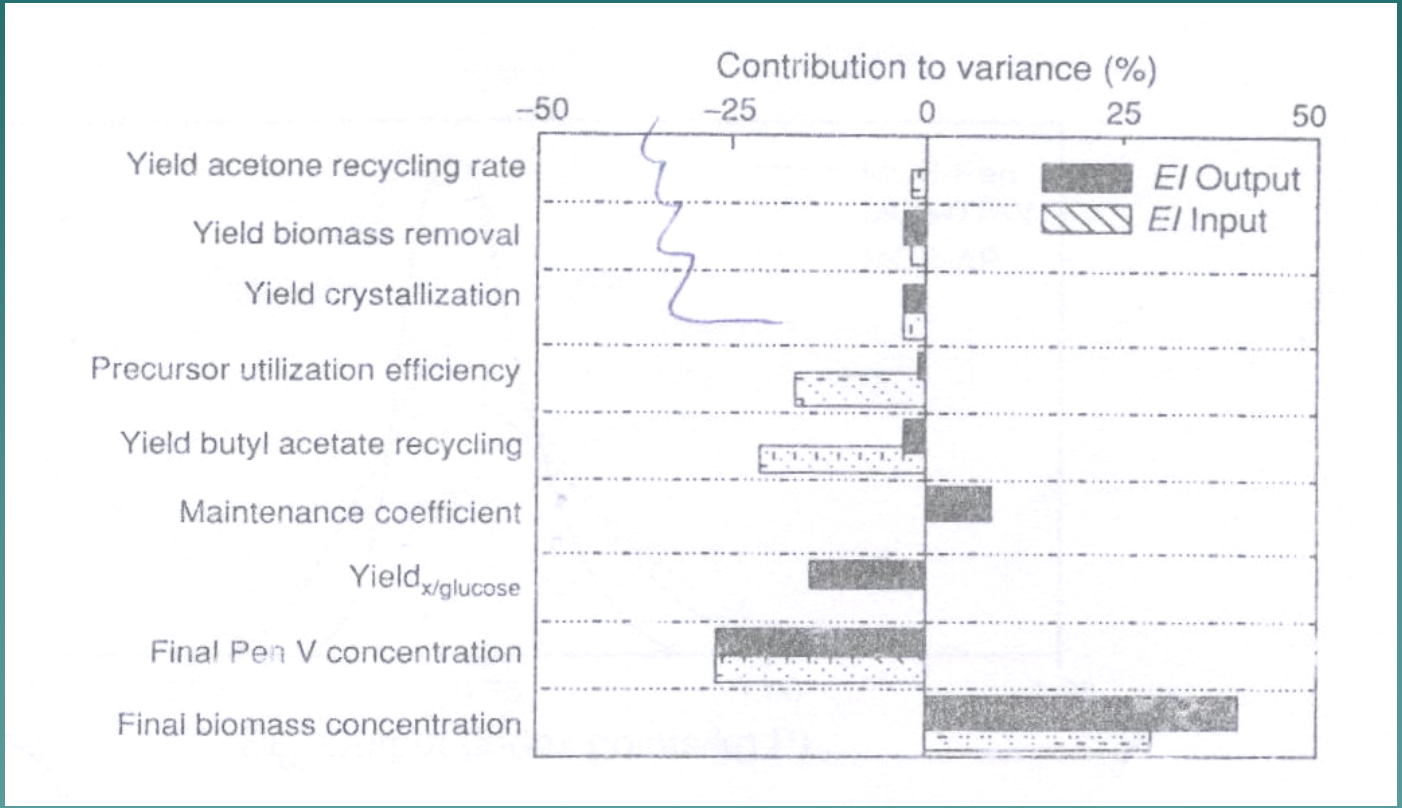



مساحت هاي زير منحني ها، يكسان است
MCS-AP بيشترين تغييرات را نشان مي دهد

# غلظت نهايي بيومس

- مقادير بالاي غلظت بيومس تبديل اتمهاي كربن به رشد سلول و تنفس (يعني **co2**) را افزايش مي دهد.
- باعث افزايش نياز مواد خام براي توليد پني سيلين مي شود.
- كليه ي پارامترهاي تكنيكي **(MCS-TPN)** داراي تغييري به بزرگي ۴/۵ % = **V** هستند.

# پارامترهاي تكنيكي در تغييرات EI



- تغيير **EI** ورودي به طورمعمول كمتر از تغييرات **EI** خروجي است.
- مقدار ويژه دي اكسيد كربن به صورت محيطي وابسته به اجزاء خروجي است.
- مقدار ويژه فنوكسي استيك اسيد بيشتر وابسته به اجزاء ورودي است.
- تغييرات **EIS** تنها بوسيله ي پارامترهاي تكنيكي تعيين مي شود.
- **MCS-AP, MCS-TP** با هم مساوي هستند.

- الكون و فنوكسي استيك اسيد بيشترين **EFs** و **EIs** ورودي را دارند.

- غلظت نهايي بيومس مقدار مديومي كه بايد به بيوراكتور اضافه شود را مشخص مي كند.

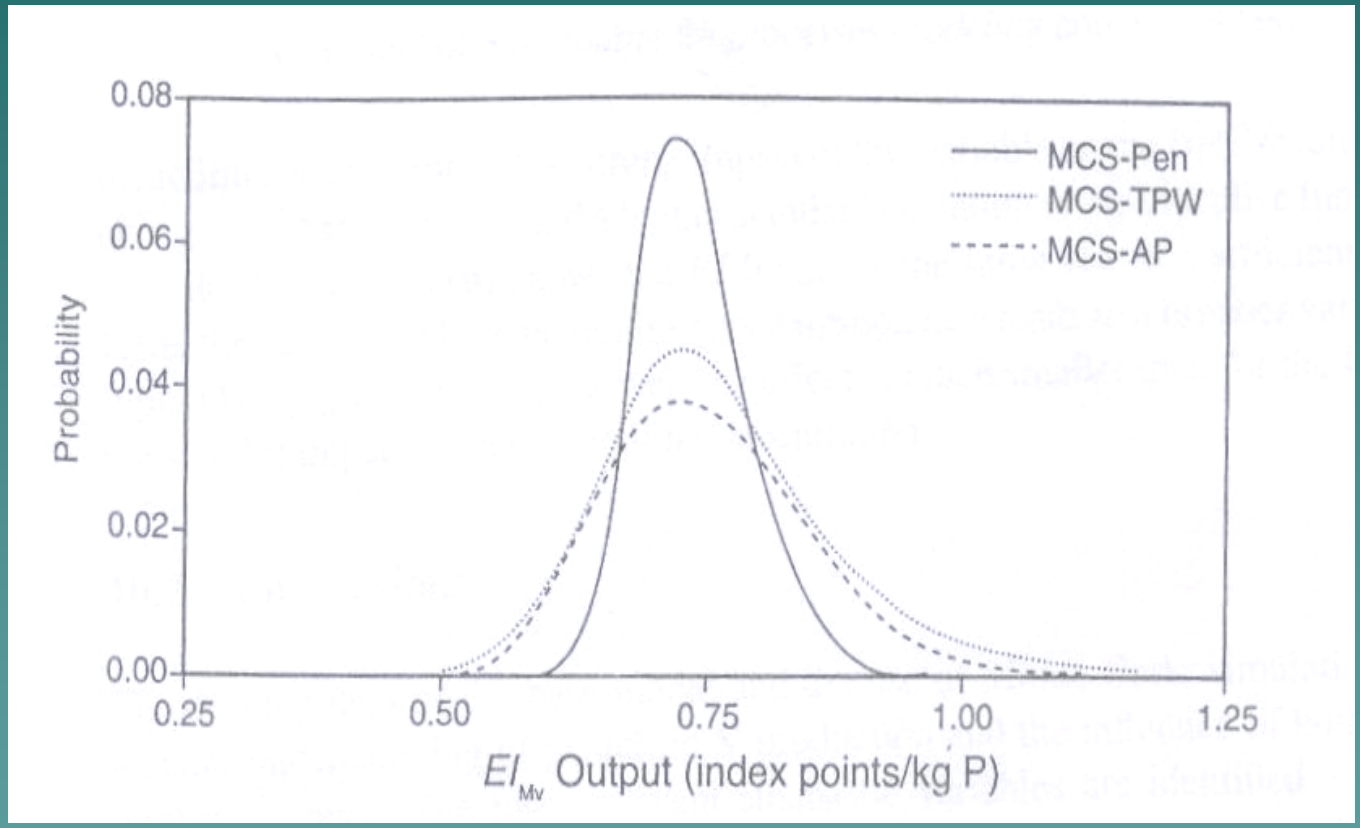
- دي اكسيد كربن، بيومس، و بوتيل استات داراي بالاترين **EIs** خروجي هستند.

# بررسي Senitinvity غلظت پني سيلين

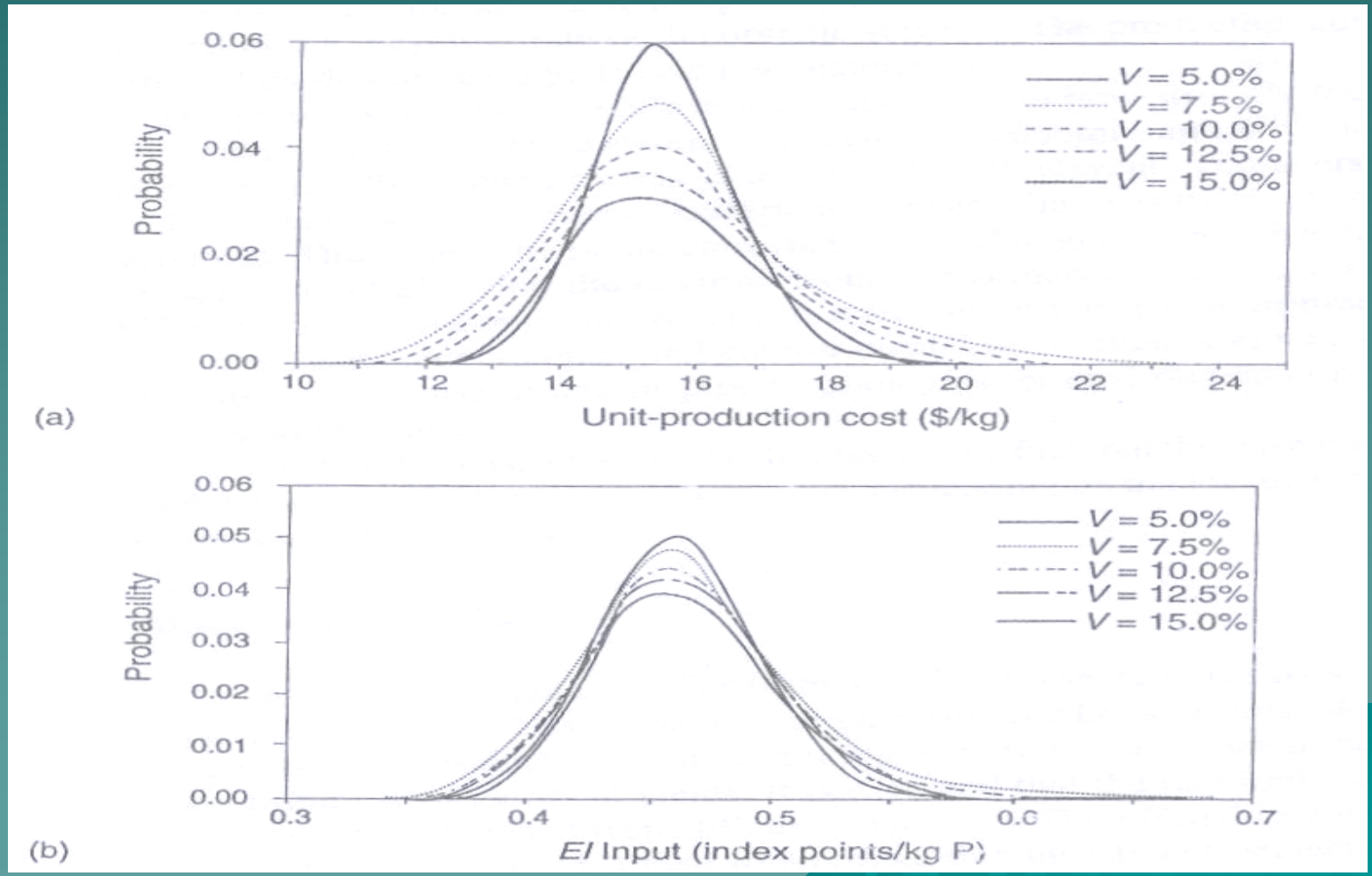
- غلظت نهايي پني سيلين مهمترين پارامتر موجود در مدل

- با افزايش ضريب تغيير غلظت پني سيلين، تغيير تابع **objective** نيز افزايش مي يابد.

# توزيع احتمالاتي EI خروجي



# توزيع احتمالاتي براي UPC (a) و EI ورودي (b) در ضرايب تغيير متفاوت (v) غلظت نهايي پني سيلين



- در ضرايب تغيير متفاوت (V) غلظت نهايي پني سيلين، مساحت هاي زير منحني يكسان مي باشند.

- تغيير غلظت پني سيلين باعث تغيير بزرگتري در EI ورودي مي شود .

# نتيجه گيري:

- غلظت نهايي بيومس و پني سيلين باعث تغييردر هزينه هاي واحد توليدي مي گردد.
- دو نكته مهم در مدل سازي اقتصاد فرايند و سازگاري مدل با شرايط زيست محيطي است.
- غلظت پني سيلين مقدار كل محصول و ميزان مصرف مواد خام و حلال ها رامشخص مي كند.

با تشکر از توجه شما