



Determination of Oxygen Transfer Rate in an Neonatal Artificial Lung by Sulfite System Method

H. Eghbali

Assistant Professor of Chemical Engineering, Vali-e-Asr University of Rafsanjan

Email: h.eghbali@vru.ac.ir

Abstract

The most important parameter in the design and fabrication of an artificial lung consisting of hollow membranes is the oxygen transfer rate (OTR). OTR determination methods in the artificial lung are complex and require highly accurate sensors and instruments. The fluids used to determine OTR in the artificial lung are blood, water, and a mixture of water and glycerol, each of which has multiple drawbacks and problems. In this paper, the sulfite system (SS) is considered as a fluid that can replace blood in determining OTR and does not have blood problems and the need for special relationships and tools. For this purpose, the OTR conditions in the artificial lung are first optimized by determining the appropriate concentration of catalyst (cobalt) in SS (flow (gas and sulfite solution) 2000 mL/min). The results of SS at a flow rate (500-2000 mL/min) are then compared with blood data in an artificial lung. The results show that the mean OTR of SS is less than 10% different from the mean OTR of blood at 2000 mL/min flow.

Received: 27 February 2022

Accepted: 9 April 2022

Page Number: 82-95

Keywords:

Artificial Lung,
Sulfite System,
Oxygen Transfer Rate,
Hollow Fiber Membrane

Please Cite this Article Using:

Eghbali, H., "Determination of Oxygen Transfer Rate in an Neonatal Artificial Lung by Sulfite system Method", Iranian Chemical Engineering Journal, Vol. 22, No. 126, pp. 82-95, In Persian, (2023).



تعیین نرخ انتقال اکسیژن در ریه مصنوعی نوزاد به روش سامانه سولفیت

حدیث اقبالی

استادیار مهندسی شیمی، دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان

پیام نگار: h.eghbali@vru.ac.ir

چکیده

مهم‌ترین شاخص در طراحی و ساخت ریه مصنوعی متشکل از غشاهای توخالی^۱، نرخ انتقال اکسیژن^۲ (OTR) است. روش‌های تعیین OTR در ریه مصنوعی پیچیده هستند و نیاز به حسگرها و ابزار بسیار دقیقی دارند. سیال‌هایی که برای تعیین OTR در ریه مصنوعی استفاده شده‌اند شامل خون، آب و مخلوط آب و گلیسرول هستند که هر یک نقص‌ها و مشکلات به کارگیری متعددی دارند. در این مقاله سامانه سولفیت^۳ (SS) به عنوان سیالی که می‌تواند جای‌گزین خون در تعیین OTR باشد و مشکلات خون و نیاز به روابط و ابزار خاص نداشته باشد، در نظر گرفته می‌شود. به این منظور ابتدا شرایط OTR در ریه مصنوعی با تعیین غلظت مناسب کاتالیزور (کبالت) در SS (دبی ۲۰۰۰ mL/min (گاز و محلول سولفیت)) بهینه می‌شود، سپس نتایج حاصل از SS در دبی‌های (۲۰۰۰ - ۵۰۰ mL/min) با داده‌های خون در ریه مصنوعی، مقایسه می‌شود. نتایج نشان می‌دهد که OTR متوسط SS با OTR متوسط خون در دبی ۲۰۰۰ mL/min کمتر از ۱۰٪ اختلاف دارد.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۰۸
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۱/۲۰
شماره صفحات: ۸۲ تا ۹۵

کلیدواژه‌ها:

ریه مصنوعی،
سامانه سولفیت،
سرعت انتقال اکسیژن،
غشای توخالی

* رفسنجان، دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان، گروه مهندسی شیمی

استناد به مقاله:

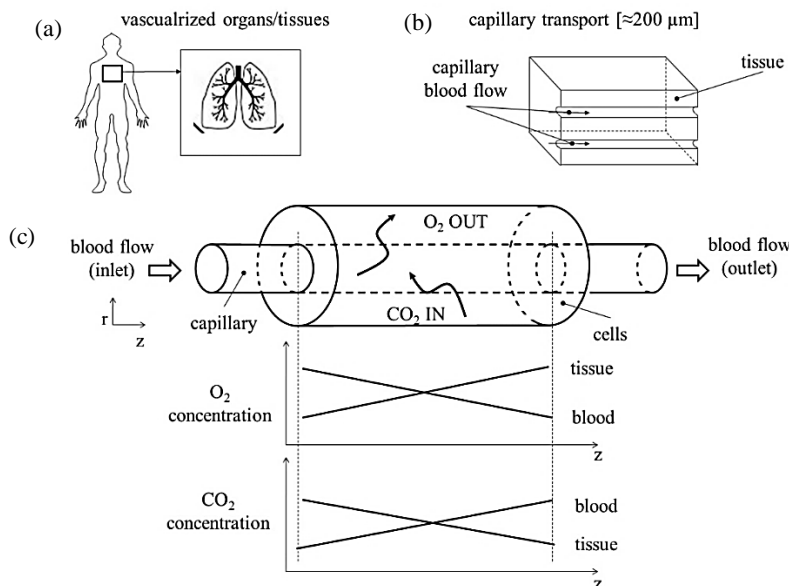
اقبالی، ح.، "تعیین نرخ انتقال اکسیژن در ریه مصنوعی نوزاد به روش سامانه سولفیت"، نشریه مهندسی شیمی ایران، سال بیست و دوم، شماره ۱۲۶، صص. ۹۵-۸۲، (۱۴۰۲).

1. Hollow Fiber Membrane
2. Oxygen Transfer Rate (OTR)
3. Sulfit System (SS)

۱. مقدمه

غشای فیبری توخالی^۱ از دهه ۱۹۸۰ مورد توجه قرار گرفت و از جدیدترین و پرکاربردترین فناوری‌های موجود در صنایع مختلف از جمله صنایع شیمیایی، پزشکی، غذایی و دارویی است [۱]. مهم‌ترین نکته در این فناوری نحوه انتقال جرم از غشاست که به علت قطر بسیار کوچک فیبرها (در حدود میکرومتر) روابط معمولی دینامیکی برای آن‌ها قابل انطباق نیست و نیاز به استفاده از روابط میکرو دینامیکی دارند [۲،۳]. تعیین دقیق این شاخص‌ها به خصوص در کاربردهای پزشکی بسیار حیاتی است. از جمله موارد استفاده این غشاها، در ریه مصنوعی یا اکسیژن‌رسان^۲ است [۴،۵]. ریه مصنوعی برای جای‌گزینی در وظیفه اصلی سامانه تنفسی (اکسیژن‌رسانی به خون و زدودن دی‌اکسیدکربن از خون) که همان تبادل گازی است، استفاده می‌شود. وظایف دیگر ریه از اهمیت کمتری برخوردارند و می‌توانند با راه‌های دیگر جبران شوند [۶-۸ و ۱]. خون از راه مویرگ در بافت ریه جریان می‌یابد و اکسیژن در حالی که دی‌اکسیدکربن از بافت خارج می‌شود، به بافت می‌رسد (شکل (۱)).

در ریه مصنوعی نیز انتقال گاز اکسیژن از داخل غشا به خون و انتقال گاز دی‌اکسید کربن از خون به غشا انجام می‌گیرد. مهم‌ترین نکته در این سامانه، تعیین «نرخ انتقال اکسیژن» و در کنار آن شاخص‌هایی از قبیل افت فشار در سیال، افت فشار در گاز و «نرخ انتقال دی‌اکسید کربن»^۳ است [۹-۱۲]. برای تعیین هریک از این شاخص‌ها بر اساس نوع کاربرد این سامانه‌ها، محدودیت‌ها و شرایط اولیه متفاوتی باید در نظر گرفت. از سوی دیگر شرایط هندسی، جنس فیبرهای مورد استفاده، وجود یا نبود میکرومنافذ در غشاها، زمان ماندگاری سیال در غشای توخالی، چینش غشاها، تخلخل، دما، نرخ تنش و غیره، از عوامل مؤثر بر پدیده‌های انتقال جرم در این سامانه‌ها هستند [۱۳-۱۵]. با پیشرفت فناوری، انواع جدیدی از «ریه مصنوعی با قابلیت قرارگرفتن در داخل بدن»^۴ در حال آزمایش بر روی حیوانات است که شرایط عملیاتی جدیدی را در بر می‌گیرد و شاخص‌های به‌دست‌آمده از سامانه‌های ریه مصنوعی «خارج از بدن»^۵ قابل انطباق بر روی آن‌ها نیست [۱۶-۱۹].



شکل ۱. طرح عروق بافت ریه. (a) ریه / شبکه‌ای از مویرگ‌ها. (b) مشاهده قسمتی از شبکه خون مویرگی درون بافت. (c) مویرگ خونی: خون از راه مویرگ جریان می‌یابد و اکسیژن در حالی که دی‌اکسید کربن از بافت خارج می‌شود، به بافت می‌رسد. نمودارها تغییرات غلظت اکسیژن و دی‌اکسید کربن در مویرگ و بافت ریه را نشان می‌دهد.

Figure 1. Lung tissue artery design. (a) Lungs / network of capillaries. (b) Observation of part of the capillary blood network within the tissue. (c) Blood capillaries: Blood flows through the capillaries and O_2 reaches the tissue as CO_2 is expelled from the tissue. Graphs show changes in the concentration of O_2 and CO_2 in capillaries and lung tissue.

1. Hollow Fiber Membrane
4. Implantable Oxygenator

2. Artificial Lung or Oxygenator
5. In Vitro

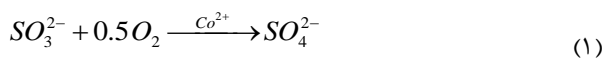
3. Carbon Dioxide Transfer Rate (CTR)

پدیده‌های انتقال (جرم، حرارت، سیالات)، آنالیز ابعادی، داشتن ابعاد هندسی دقیق ریه مصنوعی، آزمایش‌های بسیار زیاد و استفاده از روابط ریاضی پیچیده و تطبیق‌پذیری داده‌ها داشته‌اند [۲۸-۳۳]. در این مطالعه با بهینه‌کردن شاخص‌های شیمیایی SS محلولی ارائه می‌شود که با آن می‌توان شاخص‌های انتقال جرم ریه مصنوعی را بدون استفاده از سنسور به دست آورد. در آزمایش‌های این تحقیق، از محلول SS برای به‌دست‌آوردن شاخص‌های انتقال جرم اکسیژن ریه مصنوعی، استفاده شده است.

۲. روش SS برای اندازه‌گیری شاخص‌های انتقال جرم اکسیژن

۲-۱ تعریف SS

روش SS بر پایه اکسایش سولفیت سدیم با اکسیژن و تبدیل شدن به سولفات است. کاتالیزور واکنش می‌تواند یکی از یون‌های فلزی مانند Mn^+ ، Fe^+ ، Cu^+ ، Co^{2+} باشد. معمولاً مقادیرهای معینی از مس یا نمک کبالت به محلول سولفیت اضافه می‌شود. واکنش اکسایش سولفیت در رابطه (۱) آورده شده است [۲۱].



SS محلولی است که اکسیژن موجود در آن ابتدا صفر می‌شود و مقدار سرعت حجمی انتقال اکسیژن (OTR)، با کمک ابزارهای چشمی به دست می‌آید. سرعت انتقال اکسیژن با تقسیم مصرف کلی اکسیژن طی واکنش اکسایش بر بازه زمانی آن به دست می‌آید. سرعت‌های انتقال جرم کمتر، منجر به مدت زمان واکنش بیشتر در غلظت یکسان سولفیت می‌شود؛ به عبارت دیگر، در این روش سرعت انتقال اکسیژن با زمان ثابت است و با افت pH در پایان واکنش، یکباره کاهش پیدا می‌کند که این افت pH با تغییر رنگ محلول سولفیت از آبی به زرد قابل مشاهده است و مدت زمان ثابت بودن رنگ به‌عنوان بازه زمانی در نظر گرفته می‌شود. ضرایب استوکیومتری واکنش تبدیل سولفیت به سولفات و مصرف اکسیژن با رابطه (۱) تعیین می‌شود. اگر مدت زمان واکنش اکسایش سولفیت (با کمک ابزارهای چشمی) تعیین شود، سرعت ثابت انتقال اکسیژن می‌تواند با رابطه (۲) حساب شود [۲۷].

آب، مخلوط آب و گلیسرول و خون سیال‌هایی هستند که برای اندازه‌گیری شاخص‌های مهندسی و به‌خصوص برای تعیین شاخص‌های انتقال جرم در ریه مصنوعی به کار رفته‌اند. دلیل استفاده از آب در مطالعات، راحتی به کارگیری و همین‌طور قابلیت تقریبی ارتباط دادن روابط به‌دست‌آمده از آن برای خون بیان شده است. هم‌چنین دلیل استفاده از گلیسرول به‌عنوان ماده‌ای که به مقدارهای متفاوت به آب اضافه می‌شود، تغییر گران‌روی و بررسی اثر گران‌روی، عنوان شده است [۲۵-۲۰]. آب سیالی است که از نظر شاخص‌های انتقال گاز و علم جریان‌شناسی^۱ با خون بسیار متفاوت است و از این رو، سیال مناسبی برای جای‌گزینی آب به‌شمار نمی‌آید. اکسیژن در خون به دو روش حمل می‌شود: حمل شیمیایی و حمل فیزیکی. حمل شیمیایی اکسیژن در خون، برعهده هموگلوبین است و حمل فیزیکی برابر با حلالیت اکسیژن در آب و پلاسمای خون است، به طوری که حمل فیزیکی در مقابل حمل شیمیایی خون بسیار ناچیز است؛ بنابراین آب سیال مناسبی برای اندازه‌گیری شاخص‌های انتقال جرم اکسیژن به حساب نمی‌آید [۲۶]. بدیهی است که استفاده از خون بهترین گزینه برای تعیین شاخص‌های انتقال جرم در ریه مصنوعی است [۲۱]. با این وجود، استفاده از خون دارای مشکلات بسیار از جمله تهیه، حمل و نقل، نگهداری، بهداشت، هزینه، مدت زمان ماندگاری کم و غیره است. در تحقیق حاضر از SS استفاده شده است، که احتمال می‌رود از لحاظ شاخص‌های مهندسی انتقال جرم و علم جریان‌شناسی قابلیت یکسان‌سازی با خون را دارا باشد. این سیال مشکلات استفاده مستقیم از خون را ندارد و از سویی، برتری حمل شیمیایی اکسیژن را نسبت به آب داراست. SS دارای جنبه‌های نوآورانه در زمینه تعیین شاخص‌های مهندسی (سیالات و انتقال جرم) است. رنگ این سیال در ابتدا آبی پررنگ است و اکسیژن محلول در آن صفر است، در طی انتقال اکسیژن به آن، رنگ، ثابت و نرخ انتقال اکسیژن نیز ثابت باقی می‌ماند، در یک لحظه تغییر رنگ از آبی سرمه‌ای به زرد و افت شدید pH مشاهده می‌شود که با داشتن مدت زمان فرایند اکسیژن‌رسانی تا نقطه زرد شدن می‌توان نرخ انتقال اکسیژن و به تبع آن ضریب انتقال جرم اکسیژن ($K_{L,a}$) را به دست آورد [۲۷]. در حالی که در روش‌هایی که اغلب برای اندازه‌گیری $K_{L,a}$ در ریه مصنوعی استفاده شده است احتیاج به استفاده از روابط بین

1. Rheology

$$Ha < 0.3 \quad (5)$$

اگر سرعت واکنش به طور واضح از سرعت انتقال جرم بزرگ تر باشد، غلظت اکسیژن حل شده در توده مایع را می توان ناچیز فرض کرد. این موضوع را با عدد R بیان می کنند [۲۷].

$$R = \frac{k_n \cdot C_{O_2}^{*n-1}}{k_L a} > 10 \quad (6)$$

با تغییر غلظت کاتالیست می توان سرعت واکنش را افزایش داد به طوری که عدد $R > 10$ شود تا بتوان اکسیژن محلول در مایع را صفر در نظر گرفت و برای سرعت انتقال اکسیژن در نظر گرفته شده غلظت بهینه کاتالیست کبالت را به دست آورد [۲۷].

۲-۲ بهینه کردن غلظت کاتالیست

برای به دست آوردن بهترین غلظت کاتالیست کبالت در سامانه سولفیت، سرعت انتقال اکسیژن در یک دبی ثابت برای غلظت های مختلف کاتالیست اندازه گیری می شود. مقدار غلظت کاتالیستی را که در آن، سرعت انتقال اکسیژن از حالت ثابت ناگهان افزایش یابد، غلظت بهینه کبالت انتخاب می کنند [۲۷]. برای مثال در بیوراکتورهای مینیاتوری سرعت انتقال اکسیژن حدود 10^{-7} mol/L.hr است و غلظت بهینه کاتالیست کبالت 10^{-7} به دست آمده است (شکل (۲) [۲۷].

سرعت واکنش سولفیت سدیم و تبدیل آن به سولفات طبق رابطه (۱) و رابطه سرعت واکنش مصرف آن طبق رابطه (۷) انجام می شود، در رابطه (۷) غلظت کاتالیست نه تنها بر روی ثابت سرعت واکنش تأثیر دارد، بلکه درجه واکنش را نیز ممکن است تغییر دهد [۲۷].

$$-r = K_n C_A^n \quad (7)$$

در رابطه (۷) K_n ثابت سرعت واکنش، n درجه واکنش و C_A غلظت سولفیت سدیم است.

$$OTR = \frac{C_{Na_2S_2O_3} \cdot v_{O_2}}{t_{ox}} \quad (2)$$

که در آن OTR سرعت حجمی انتقال اکسیژن، $C_{Na_2S_2O_3}$ غلظت مولار سولفیت سدیم هستند. v_{O_2} ضریب استوکیومتری است که با توجه به رابطه (۱) برابر با ۰/۵ است. t_{ox} مدت زمان واکنش برای کامل شدن اکسایش است [۲۷]. سپس با استفاده از رابطه (۳) می توان ضریب حجمی انتقال جرم را به دست آورد [۲۲]:

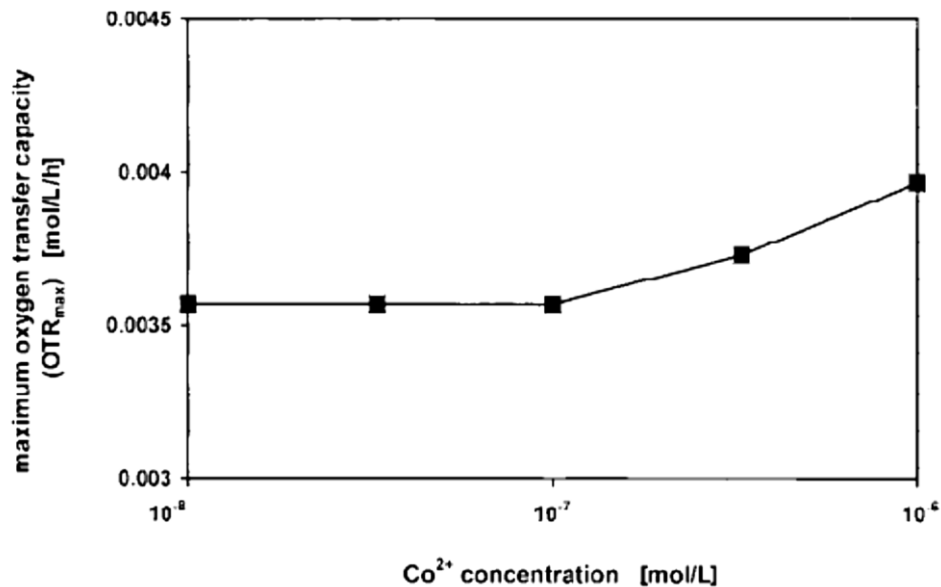
$$OTR = k_{La} L_{O_2} (P_{O_2 gas} - P_{O_2 liquid}) \quad (3)$$

$P_{O_2 gas}$ فشار جزئی اکسیژن در فاز گاز بر حسب $[Po_{2,liquid} + bar]$ فشار جزئی اکسیژن در فاز مایع بر حسب $[Lo_2, bar]$ حلالیت اکسیژن در سامانه سولفیت $[mol/L/bar] \times 10^{-4} \times 8/35$ و در دمای $25^\circ C$ هستند. در رابطه (۳) اکسیژن حل شده در محلول صفر است؛ به این ترتیب، با داشتن OTR $[mol/L.hr]$ و فشار اکسیژن در فاز گاز می توان $k_{La} [1/hr]$ ضریب حجمی انتقال جرم را به دست آورد [۲۶]. سرعت انتقال اکسیژن در ریه مصنوعی با تغییر در دبی سیال تغییر می کند. به طوری که این سرعت از دبی 500 mL/min مقادیری بزرگ تر از $0/04 \text{ mol/L.hr}$ است که در این حالت باید از روش SS بیوراکتورهای مینیاتوری (که سرعت انتقال اکسیژن در آن ها بیشتر از $0/04 \text{ mol/L.hr}$ است) استفاده کرد [۲۷].

از طرف دیگر در روش SS باید عدد هاتا (Ha) از رابطه (۴) و (۵) و عدد واکنش (R) از رابطه (۶) برقرار باشد تا بتوان از رابطه (۲) برای محاسبه سرعت انتقال اکسیژن در ریه مصنوعی استفاده کرد [۲۷]. عدد هاتا برابر است با:

$$Ha = \frac{\text{reaction rate}}{\text{mass transfer rate}} = \frac{\sqrt{\frac{2}{n+1} k_n \cdot C_{O_2}^{*n-1} \cdot D_{O_2}}}{k_L} \quad (4)$$

n درجه واکنش نسبت به اکسیژن است، k_n ثابت واکنش درجه nm است، C_{O_2} غلظت تعادلی اکسیژن در سطح تبادل گاز- مایع است، D_{O_2} ضریب نفوذ اکسیژن در محلول و k_L ضریب انتقال جرم است [۲۷].



شکل ۲. بهینه‌کردن غلظت کاتالیزور کبالت SS در بیوراکتورهای مینیاتوری [۲۷].

Figure 2. Optimization of cobalt catalyst concentration of SS in small scale bioreactors [27].

سولفات کبالت (II) آبدار ($\text{CoSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$) از شرکت Fluka خریداری و از آب مقطر یون‌زدایی شده برای همه آزمایش‌ها استفاده شد.

۲-۳ طرز تهیه سامانه سولفیت

محلول سولفیت شامل سولفیت سدیم Na_2SO_3 به‌عنوان عامل جذب اکسیژن، محلول بافر فسفات به‌عنوان یک بازدارنده برای افت ناگهانی pH و کاتالیزور کبالت به‌عنوان یک تسریع‌کننده برای جذب اکسیژن است. به‌منظور تهیه محلول بافر سولفیت ۳/۵۶ (گرم) Na_2HPO_4 را به ۱۰۰ میلی‌لیتر آب و ۳/۱۲ (گرم) NaH_2PO_4 به‌صورت جداگانه در ۱۰۰ میلی‌لیتر آب مخلوط شد. [۳۴، ۳۵]. برای تنظیم سطح pH روی ۸، به‌عنوان سطح اولیه، محلول‌های Na_2HPO_4 و NaH_2PO_4 باید به‌ترتیب با نسبت (mL) ۴/۷ به (mL) ۹۵/۳ با هم مخلوط شوند. از آنجایی که بافر فسفات حاصل (M) ۰/۲ است، ۶ (mL) از این محلول با استفاده از آب تا حجم (mL) ۱۰۰ رقیق می‌شود تا به مولاریته نهایی ۰/۰۱۲ برسد. پس از آن، ۹۰ میلی‌لیتر از بافر فسفات M ۰/۰۱۲ را با وارد کردن مستقیم گاز نیتروژن، نیتروژنه می‌کنیم تا مولکول‌های احتمالی اکسیژن در محلول حذف شود. به‌منظور دستیابی به (mL) ۱۰۰ محلول

۲-۳ تعیین pH مناسب

به‌منظور ثابت نگه‌داشتن سرعت انتقال اکسیژن طی واکنش اکسایش، باید pH روی یک مقدار تقریباً ثابت نگه داشته شود. برای رسیدن به این هدف با استفاده از خواص بافری سولفیت سدیم می‌توان مقدار pH را در ریه حدود هشت نگه داشت. بنابراین، pH اولیه به‌وسیله اسید سولفوریک روی ۸ تنظیم می‌شود تا از K_a بالای سرعت واکنش، در مقدارهای pH بالای ۷ جلوگیری شود. نتیجه بهینه‌سازی غلظت کاتالیست و pH واکنش سبب می‌شود که ظرفیت انتقال اکسیژن در طول زمان واکنش ثابت باقی‌ماند و هنگامی که تمامی سولفیت سدیم اکسید شد، به‌سرعت کاهش یابد [۲۷].

۳. مواد و روش‌ها

۳-۱ مواد

مواد لازم: مواد SS، گاز نیتروژن و گاز اکسیژن
 مواد لازم SS: دی‌سدیم هیدروژن فسفات آبدار ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$)، سدیم هیدروژن فسفات - آبدار ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$)، سدیم سولفیت (Na_2SO_3)، همه این مواد از شرکت Roth، سولفوریک اسید (H_2SO_4) و برومومتی‌مول‌بلو (BTB) از شرکت Merck، و

سولفیت (M) ۰/۵ به عنوان محلول مرجع، ۶/۳۰۲ (گرم) Na_2SO_3 به محلول بافر نیتروژنه شده، اضافه می‌شود. قراردادن سولفیت سدیم به محلول بافر باعث تغییراتی در سطح pH می‌شود؛ بنابراین pH محلول نهایی با افزودن محلول ۳۰٪ وزنی H_2SO_4 روی ۸ تنظیم می‌شود و آب اضافه می‌شود تا محلول به (mL) ۱۰۰ برسد [۳۵]. از CoSO_4 به عنوان کاتالیزور در این مطالعه استفاده شد [۲۷]. غلظت کاتالیزور تأثیر مستقیمی بر سرعت واکنش دارد. طیفی از غلظت کاتالیزور با مجموعه‌ای از آزمایش‌هایی که در ادامه خواهد آمد، بررسی شد.

۳-۳ سخت‌افزار و برپایی سامانه

۳-۳-۱ ریه مصنوعی

مهم‌ترین قسمت آزمایش‌ها ریه مصنوعی است. در ریه مصنوعی گاز در داخل غشاهای توخالی جریان پیدا می‌کند و خون یا سیال مورد استفاده در قسمت بیرونی غشاهای توخالی جریان دارد. در شکل (۳) محل عبور گاز اکسیژن و خون در ریه مشخص شده است. در آزمایش‌ها از ریه مصنوعی مخصوص نوزادان از شرکت مدوس^۱ و هایلایت^۲ ۲۸۰۰ استفاده شد که دبی سیال در آن از صفر تا ۲۸۰۰ mL/min می‌تواند تغییر داده شود. این ریه از سه قسمت تبادل گازی، قسمت مبدل حرارتی و ناحیه مربوط به ورود و خروج سیالات تشکیل شده است.

۳-۳-۲ حباب گیر

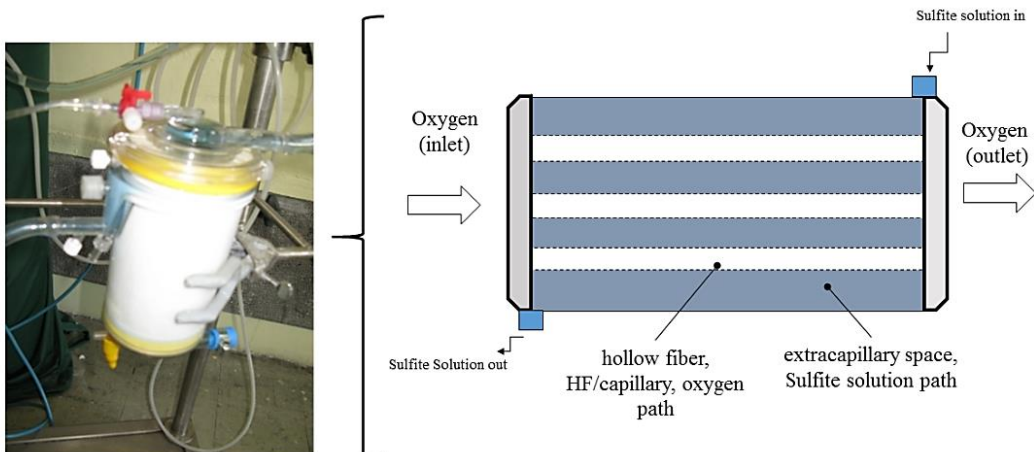
وجود حباب در سامانه ریه مصنوعی باعث تأثیر در تعیین شاخص‌های انتقال جرم می‌شود؛ بنابراین باید حباب‌ها از سامانه زدوده شوند. در این تحقیق، از حباب‌گیر ساخته شده شرکت کاپیوکس Capiox استفاده شد.

۳-۳-۳ پمپ پرستالتیک^۳

این پمپ را شرکت اکروم تک^۴ ساخته و قابل تنظیم بر روی دبی‌های ۱۰۰۰۰-۰ mL/min است. دبی سیال (خون یا SS) شاخص اصلی در آزمایش تعیین شاخص‌های انتقال جرم در ریه مصنوعی است.

۳-۳-۴ مخزن خون یا سیال

از مخزن با حجم دو لیتر استفاده شد که سیال در آن جمع‌آوری می‌شود و از آنجا خون به کمک پمپ و شلنگ‌ها به قسمت‌های دیگر دستگاه جریان می‌یابد.



شکل ۳. ریه مصنوعی و مسیرهای عبور اکسیژن و SS.

Figure 3. the Artificial lung and oxygen and SS path ways .

1. MedosMedizintechnik AG

2. Hilite 2800

3. Peristaltic Pump

4. Echrom Tech

۳-۳-۵ فلومتر گاز

برای تنظیم دبی گاز ورودی به ریه مصنوعی از دو فلومتر ساخت شرکت دایر^۱، یکی با دبی ۱۰۰۰-۰ mL/min و دیگری ۵۰۰۰-۰ mL/min استفاده شد. فلومترها برای اکسیژن کالیبره شدند.

۳-۳-۶ شلنگ‌های سیلیکونی

مجاری عبور سیال از قسمت‌های مختلف دستگاه ریه مصنوعی هستند و در هر قسمت با توجه به گذرگاه‌های مربوط به ریه مصنوعی، حباب‌گیر، فلومتر، مخزن و غیره از شلنگی با قطر مربوط به آن گذرگاه استفاده شد.

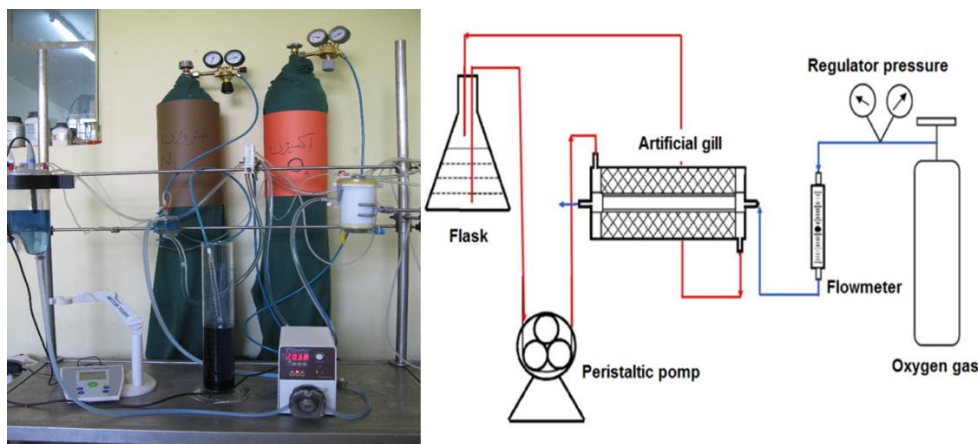
وسایل دیگر شامل پمپ هوا برای خشک کردن سامانه، رگلاتور یا تنظیم کننده فشار، شاسی، فلاسک، کامپیوتر و سنسور اکسیژن «ماکس ۲۵۰»^۲ ساخت شرکت «ماکس تک»^۳ هستند.

با استفاده از شلنگ‌ها، بسط و رابط‌ها، دستگاه (مخزن، پمپ، حباب‌گیر، ریه مصنوعی، فلومتر، کپسول اکسیژن یا نیتروژن) را مانند شکل (۴) می‌بندیم و pH متر را داخل مخزن قرار می‌دهیم. مسیر جریان سیال از قسمت زیرین مخزن، آغاز و به قسمت بالایی مخزن ختم می‌شود. مسیر مایع شامل ۱- مخزن، ۲- پمپ پریستالتیک، ۳- حباب‌گیر، ۴- ریه مصنوعی (قسمت بیرونی غشاهای توخالی)، ۵- مخزن؛ و مسیر گاز شامل ۱- کپسول نیتروژن یا اکسیژن، ۲- فلومتر، ۳- ریه مصنوعی (قسمت داخلی غشاهای توخالی) و ۴- محیط بیرون است. همه اجزای اصلی سامانه شامل ریه

مصنوعی، حباب‌گیر، پمپ، مخزن باید هم‌تراز و در یک خط افقی واقع شوند. هم‌چنین، در قسمت بالایی هر یک از ریه مصنوعی و حباب‌گیر به‌طور جداگانه شیری متصل است که به‌وسیله یک شلنگ به مخزن ارتباط دارند و با باز و بسته کردن آن‌ها عمل حباب‌گیری از سیال سولفیت انجام می‌شود. برای اندازه‌گیری دقیق شاخص‌های انتقال اکسیژن در شروع آزمایش باید دستگاه عاری از اکسیژن باشد. بنابراین باید هرگونه منفذی را که باعث ورود هوا به سامانه شود، بست. به این منظور در ابتدا فلومتر را به کپسول نیتروژن، وصل و بعد از اضافه کردن سیال به مخزن، پمپ را روشن و در حدود سه الی چهار دقیقه نیتروژن را وارد سامانه می‌کنیم تا اکسیژن و هوای مانده در سامانه از راه ریه مصنوعی خارج شود. دستگاه ریه مصنوعی در پایش مستقیم اکسیژن مانند قسمت‌های قبل بسته می‌شود، با این تفاوت که اکسیژن قبل و بعد از ریه مصنوعی در فاز گاز باید در هر لحظه اندازه‌گیری شود. برای این کار از ۲ فلاسک استفاده می‌شود، یکی از آن‌ها بعد از فلومتر در ورودی و دیگری بعد از ریه مصنوعی قرار می‌گیرد و در هر یک، سنسور مربوط به اندازه‌گیری فشار جزئی اکسیژن قرار داده می‌شود. سنسورها به پورتابل وصل و از آنجا به کامپیوتر متصل می‌شود و تغییرات اکسیژن با زمان اندازه‌گیری می‌شود.

۳-۳-۷ شرایط عملیاتی مورد آزمایش

دبی مایع و گاز برابر در نظر گرفته شد و دبی ۲۰۰۰ mL/min - ۰ آزمایش شد. فشار ورودی به فلومتر ۱ bar در نظر گرفته شد.



شکل ۴. برپایی ریه مصنوعی و ارتباط اجزا با یکدیگر.

Figure 4. Artificial lung set up and Relation of components to each other.

1. Dwyer

2. MAX 250

3. MAXTEC

۳-۴ آزمایش‌های مربوط به بهینه‌کردن غلظت کبالت

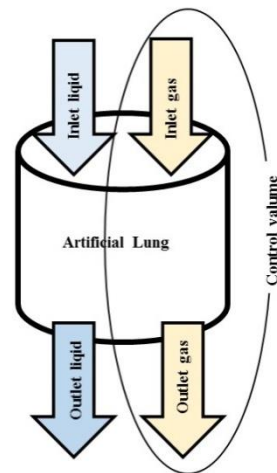
دبی گاز و مایع در همه آزمایش‌ها ثابت و برابر با ۲۰۰۰ mL/min در نظر گرفته و تأثیر غلظت کبالت از 10^{-4} تا 10^{-6} طی ۵ آزمایش در فشار یک اتمسفر و دمای ثابت ۲۹۸ K بررسی شد. برای محاسبه OTR از رابطه (۲) استفاده شد. تغییرات OTR و pH نسبت به غلظت کبالت اندازه‌گیری شد.

۳-۵ آزمایش‌های پایش مستقیم

دما و فشار ثابت، به ترتیب در ۲۹۸ K و یک اتمسفر تنظیم شد. دبی جریان‌های گاز و مایع با هم برابر و از ۲۰۰۰-۵۰۰ mL/min تغییر داده شد و تغییرات pH نسبت به زمان در هر آزمایش، ثبت شد. نمودارهای OTR نسبت به زمان و تغییرات فشار جزئی نسبت به زمان ترسیم شد.

۳-۶ مدل ریاضی پایش مستقیم ریه مصنوعی

ریه مصنوعی به‌عنوان حجم کنترل در نظر گرفته شد. چون در فاز مایع (SS) غلظت اکسیژن طی فرایند صفر است، مطابق با شکل (۵) موازنه انتقال جرم برای گاز نوشته شد.



شکل ۵. حجم کنترل موازنه جرم در فاز گاز.

Figure 5. Control volume and mass balance in the gas phase.

۳-۶-۱ موازنه جرم در فاز گاز

انباشتگی = تولید یا مصرف \pm خروجی - ورودی

در فاز گاز انباشتگی نداریم. تولید یا مصرف اکسیژن برابر با انتقال اکسیژن به فاز مایع یا همان OTR است. با توجه به قانون گازها؛ ورودی اکسیژن برابر با $\frac{PQ_{gin}}{RT}$ مول اکسیژن بر زمان و خروجی اکسیژن برابر با $\frac{PQ_{gout}}{RT}$ مول اکسیژن بر زمان است.

T دمای اکسیژن و ثابت است و برابر با ۲۹۸K در نظر گرفته می‌شود. R ثابت گازهاست و برابر با $8/314 \text{ [N.m.mol}^{-1}.K^{-1}]$ ، Q_{gout} و Q_{gin} به ترتیب دبی حجمی گاز $[m^3.s^{-1}]$ ورودی و خروجی به ریه مصنوعی هستند. بنابراین می‌توان OTR را در هر لحظه از رابطه (۸) به دست آورد.

$$OTR = \frac{Q_g}{RT} (P_{Gin} - P_{Gout}) \quad (8)$$

در رابطه (۸) $(P_{Gin} - P_{Gout})$ اختلاف فشار جزئی اکسیژن ورودی و خروجی به ریه مصنوعی بر حسب [Pa] است. OTR بر حسب $[mol.S^{-1}]$ است.

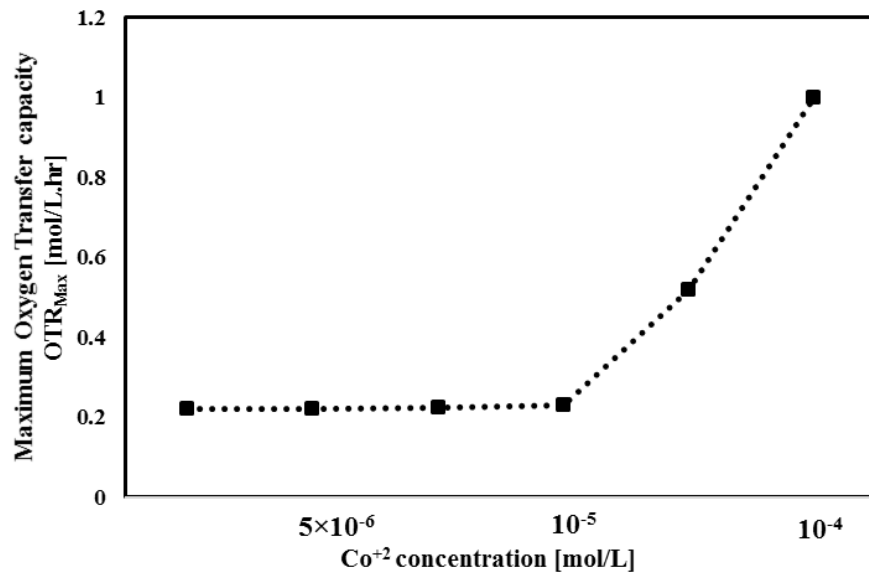
۴. نتایج

۴-۱ نتایج آزمایش بهینه‌کردن غلظت کبالت

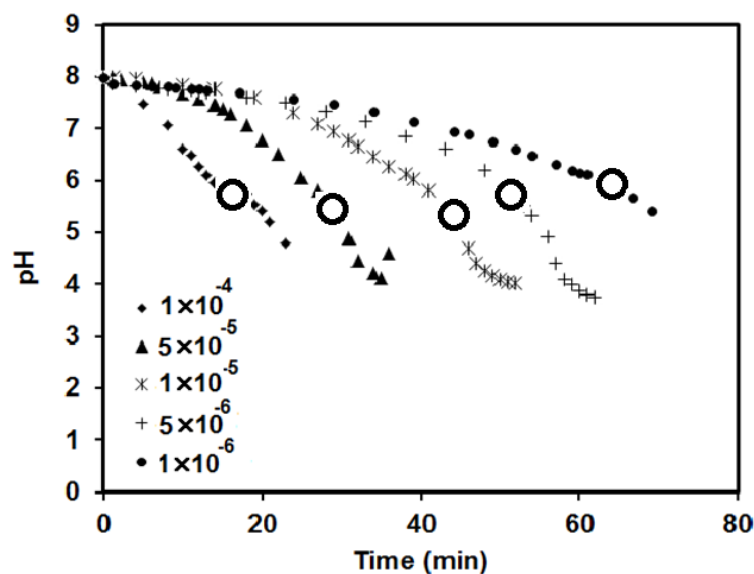
شکل (۶) اثر غلظت کبالت را بر سرعت حجمی انتقال اکسیژن نشان می‌دهد. برای به دست آوردن OTR در این نمودار، از رابطه (۲) استفاده شده است. کمترین غلظتی که OTR ثابت می‌ماند، غلظت بهینه کبالت در SS در نظر گرفته می‌شود [۲۷]. غلظت بهینه کبالت 10^{-5} مولار انتخاب می‌شود؛ زیرا قبل از این غلظت OTR تقریباً ثابت است و بعد از آن روند صعودی دارد.

۴-۲ pH

در شکل (۷)، تغییرات pH با زمان در غلظت‌های مختلف کاتالیست کبالت، در دبی ۲۰۰۰ mL/min مشاهده می‌شود. نقاطی که با دایره‌های توخالی بزرگ مشخص شده‌اند، نقاط زرد شدن محلول SS هستند که با نقاط افت ناگهانی pH مطابقت می‌کنند. نقطه زرد شدن برای کلیه غلظت‌های کبالت در pH بین ۵ تا ۶ اتفاق می‌افتد. در این نمودار مشاهده می‌شود که با کاهش غلظت کبالت، سرعت افت pH نیز کاهش می‌یابد.



شکل ۶. نمودار OTR در غلظت‌های مختلف کبالت در دبی ۲۰۰۰ mL/min سیال سولفیت در ریه مصنوعی.
 Figure 6. OTR diagram at different concentrations of cobalt in 2000 mL/min sulfite fluid in artificial lung.



شکل ۷. نمودار pH در SS با غلظت‌های مختلف کبالت نسبت به زمان (نقطه زرد شدن به صورت دایره توخالی مشخص شده است).
 Figure 7. pH diagram in SS with different concentrations of cobalt catalyst over time (yellowing point is marked as a hollow circle).

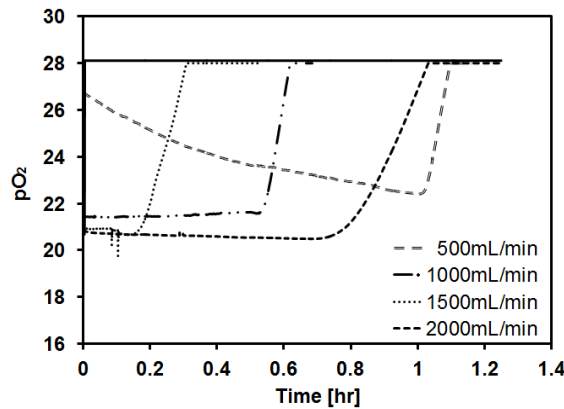
به دست آمده است؛ به عبارت دیگر در هر لحظه فشار اکسیژن ورودی و خروجی سامانه ثبت شده است. برای دبی ۲۰۰۰ mL/min مقدار درصد جزئی اکسیژن ورودی ثابت می‌ماند و مقدار درصد جزئی اکسیژن در زمان ۰/۷۳۶ ساعت از حالت تقریباً ثابت، به یکباره صعود می‌کند و با درصد اکسیژن ورودی برابر می‌شود. این زمان دقیقاً برابر با نقطه زرد شدن محلول SS در دبی ۲۰۰۰ mL/min است.

۳-۴ درصد جزئی اکسیژن در آزمایش‌های پایش مستقیم در دبی‌های مختلف روند تغییرات درصد جزئی اکسیژن ورودی و خروجی به ریه مصنوعی، نسبت به زمان، در دبی‌های ۲۰۰۰-۵۰۰ mL/min در شکل (۸) نمایش داده شده است. این نمودار با استفاده از داده‌های حاصل از سنسورهای فاز گاز در سامانه ریه مصنوعی

زردشدن SS در این دبی (۰/۸۵) اختلاف قابل توجهی دارد. شیب نمودار 2×10^{-5} است. تغییرات OTR نسبت به زمان در پایش مستقیم داده‌ها در دبی ۱۰۰۰ mL/min نشان می‌دهد که OTR تا ۰/۵۲ ساعت تقریباً ثابت باقی می‌ماند که با نقطه زردشدن SS در این دبی (۰/۹۶ ساعت) اختلاف قابل توجهی دارد. شیب نمودار در این دبی برابر با 3×10^{-6} است. تغییرات OTR نسبت به زمان، در پایش مستقیم داده‌ها برای دبی ۵۰۰ mL/min نشان می‌دهد که تا قبل از یک ساعت OTR تقریباً ثابت باقی می‌ماند و با نقطه زردشدن SS در این دبی (۱/۹۱ ساعت) اختلاف قابل توجهی دارد. شیب نمودار 1×10^{-5} است که نسبت به نمودارهای قبلی بیشترین انحراف را از حالت ثابت دارد.

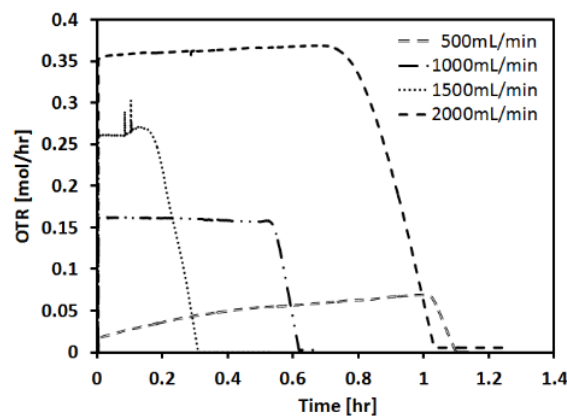
همچنین این نمودار با مبنای روش سولفیت یعنی ثابت ماندن OTR تا نقطه زردشدن (شکل ۸) مطابقت می‌کند.

تغییرات OTR نسبت به زمان در پایش مستقیم داده‌ها برای دبی ۵۰۰-۲۰۰۰ mL/min با مدل ریاضی در شکل (۹) مشاهده می‌شود که OTR برای دبی ۲۰۰۰ mL/min نسبت به زمان تقریباً ثابت می‌ماند (شیب 5×10^{-6}) و در حدود ۰/۶۷۳ ساعت، ناگهان افت می‌کند. این نقطه اکسایش کامل SS و نقطه زردشدن محلول نیز است. روند تغییرات درصد جزئی اکسیژن ورودی و خروجی به ریة مصنوعی نسبت به زمان در دبی ۱۵۰۰ mL/min (شکل ۸) و تغییرات OTR نسبت به زمان در پایش مستقیم داده‌ها در این دبی (شکل ۹) نشان می‌دهد که درصد جزئی اکسیژن و OTR تا حدود ۰/۱۶۴ ساعت، تقریباً ثابت باقی می‌مانند که با نقطه



شکل ۸. روند تغییرات درصد جزئی اکسیژن ورودی و خروجی ریة مصنوعی، نسبت به زمان در دبی‌های مختلف.

Figure 8. The trend of changes in the oxygen partial pressure entering and leaving the artificial lung over time in different flow rates of fluids.



شکل ۹. تغییرات OTR نسبت به زمان در پایش مستقیم داده‌ها در دبی‌های مختلف.

Figure 9. OTR changes over time in online monitoring of data at different flow rates.

با زمان) و مقایسه آن‌ها با نتایج OTR متوسط خون، بیانگر تشابه خون و SS در جذب اکسیژن است. هم‌چنین با مقایسه نتایج OTR حاصل از پایش مستقیم SS با خون، اختلاف اندکی در همه دبی‌ها مشاهده می‌شود که می‌توان با بهینه‌سازی شرایط SS در شرایط عملیاتی مختلف ادعای کاربرد SS را به‌عنوان جای‌گزینی برای خون در به‌دست‌آوردن نرخ انتقال اکسیژن و به‌تبع آن به‌دست‌آوردن شاخص‌های مهندسی طراحی و ساخت ریه مصنوعی از قبیل $K_{L,a}$ قوت بخشید. هم‌چنین می‌توان از آن به‌عنوان روشی بسیار ساده و کم‌هزینه برای دستیابی به شاخص‌های مهندسی ریه مصنوعی و سایر دستگاه‌هایی که به اندازه‌گیری نرخ انتقال اکسیژن و $K_{L,a}$ احتیاج دارند، استفاده کرد.

مراجع

- [1] Eghbali, H., Nava, M. M., Mohebbi-Kalhari, D., Raimondi, M. T., "Hollow fiber bioreactor technology for tissue engineering applications", The International journal of artificial organs, 39: pp. 1-15, (2016).
- [2] Hexamer, M., Werner, J., "A mathematical model for the gas transfer in an oxygenator". IFAC Proceedings Volumes, 36(15): pp. 409-414, (2003).
- [3] Kashefi, A., Mottaghy, K., "Fluid dynamic and gas exchange performance of a new capillary membrane oxygenator (CMO)", Artificial Organs, 23(7), (1999).
- [4] Lim, M., "The history of extracorporeal oxygenators", Anaesthesia, 61(10): pp. 984-995, (2006).

۴- مقایسه بین نتایج OTR پایش مستقیم با خون

متوسط پایش مستقیم OTR از میانگین گرفتن داده‌های اندازه‌گیری‌شده با سنسورها در هر لحظه، در بازه تقریباً ثابت نمودار OTR نسبت به زمان، به دست آمده است. با مقایسه نتایج OTR حاصل از پایش مستقیم SS با خون (داده‌های موجود در سایت شرکت سازنده ریه مصنوعی (شرکت مدوس و هایلایت (۲۸۰۰))، اختلاف اندکی در دبی‌های ۱۵۰۰ mL/min و ۲۰۰۰ مشاهده می‌شود؛ به طوری که برای دبی ۲۰۰۰ mL/min این اختلاف حدود ۶٪ است که می‌توان دلیل آن را بهینه‌کردن سامانه سولفیت برای این دبی دانست. چنان‌که با کاهش دبی این اختلاف افزایش می‌یابد؛ زیرا غلظت بهینه کاتالیست کبالت در دبی‌های پایین‌تر مقادیر کمتری خواهد داشت.

۵. نتیجه‌گیری

با توجه به این‌که غلظت بهینه کاتالیست کبالت، برای دبی ۲۰۰۰ mL/min به دست آمده بود، مبنای SS یعنی ثابت‌بودن OTR نسبت به زمان تا نقطه زردشدن محلول، فقط برای این دبی به دست آمد و در این دبی کمترین انحراف را از حالت ثابت (شیب 5×10^{-6}) نسبت به دبی‌های دیگر داشت. روند تغییرات pH و تطابق نقطه افت آن همراه با زردشدن محلول سولفیت در همه آزمایش‌ها دیده شد. از طرفی نتایج حاصل از پایش مستقیم، OTR متوسط به‌دست‌آمده از محلول SS در همه دبی‌ها، تا مرحله‌ای که محلول هنوز به‌طور کامل اکسید نشده است (بازه تقریباً ثابت تغییرات OTR

جدول ۱. مقایسه بین نتایج OTR.

Table 1. Comparison between OTR results.

Flow rate	Blood OTR mol/hr	Complete removal of sulfite, yellowing point (minutes))	OTR SS mol/L.hr	Average of oxygen sensor data, OTR mol/hr	Percentage difference between SS with Blood
500	0.0745	115	0.130	0.050	160%
1000	0.174	58	0.258	0.160	61%
1500	0.241	61	0.294	0.264	11%
2000	0.335	44	0.341	0.363	6%

- [5] Park, A., Song, Y., Yi, E., Duy Nguyen, B. T., Han, D., Sohn, E., Park, Y., Jung, J., Lee, Y.M., Cho, Y. H., Kim, J. F., "Blood oxygenation using fluoropolymer-based artificial lung membranes", *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 6(11): pp. 6424-6434, (2020).
- [6] Pflaum, M., Peredo, A. S., Dipresa, D., De, A., Korossis, S., "Membrane bioreactors for (bio-) artificial lung, in *Current Trends and Future Developments on (Bio-) Membranes*", Elsevier, pp. 45-75, (2020).
- [7] Federspiel, W. J., Henchir, K. A., "Lung, artificial: basic principles and current applications", *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*, 9: p. 910, (2004).
- [8] Popel, A. S., "Theory of oxygen transport to tissue", *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 17(3): p. 257, (1989).
- [9] Gage, K. L., Gartner, M. J., Burgreen, G. W., Wagner, W. R., "Predicting membrane oxygenator pressure drop using computational fluid dynamics", *Artificial organs*, 26(7): pp. 600-607, (2002).
- [10] Vaslef, S. N., Cook, K. E., Leonard, R. J., Mockros, L. F., Anderson, R. W., "Design and evaluation of a new, low pressure loss, implantable artificial lung", *ASAIO Journal American Society for Artificial Internal Organs*, 40(3): pp. M522-6, (1994).
- [11] Zwischenberger, J. B., Anderson, C. M., Cook, K. E., Lick, S. D., Mockros, L. F., Bartlett, R. H., "Development of an implantable artificial lung: challenges and progress", *ASAIO journal*, 47(4): pp. 316-320, (2001).
- [12] Orizondo, R. A., Gino, G., Sultzbach, G., Madhani, S. P., Frankowski, B. J., Federspiel, W. J., "Effects of hollow fiber membrane oscillation on an artificial lung", *Annals of biomedical engineering*, 46(5): pp. 762-771, (2018).
- [13] Mallabiabarrena, I., H. E. Albino. , L. K. von Segesser., "A novel automated in-vitro system for evaluating hollow fiber oxygenators", *ASAIO Journal*, 46(2): 189, (2000).
- [14] Salimi, S., Henseler, A., Mottaghy, K., "Non equilibrium O₂-dissociation curves (ne-ODC): effect of PCO₂, shear rate and hematocrit O 075", *Artificial Organs*, 29(9): pp. 733-734, (2005).
- [15] Madhani, S. P., Frankowski, B. J., Federspiel, W. J., "Fiber bundle design for an integrated wearable artificial lung", *American Society for Artificial Internal Organs*, 63(5): p. 631, (2017).
- [16] Rakhorst, G., Erasmus, M. E., Kashefi, A., Gu, Y. J., Elstrodt, J. M., Oedekoven, B., Mottaghy, K., "Initial animal experiments for an implantable oxygenator", *The International Journal of Artificial Organs*, 29(5): pp. 517-517, (2006).
- [17] Alghanem, F., Davis, R. P., Bryner, B. S., Hoffman, H. R., Trahanas, J., Cornell, M., Rojas-Peña, A., Bartlett, R. H., Hirschl, R. B., "The implantable pediatric artificial lung: Interim report on the development of an end-stage lung failure model", *American Society for Artificial Internal Organs*, 61(4): p. 453, (2015).
- [18] Nolan, H., Wang, D., Zwischenberger, J. B., "Artificial lung basics: fundamental challenges, alternative designs and future innovations", *Organogenesis*, 7(1): pp. 23-27, (2011).
- [19] Swol, J., Shigemura, N., Ichiba, S., Steinseifer, U., Anraku, M. Lorusso, R., "Artificial lungs—Where are we going with the lung replacement therapy?" *Artificial Organs*, 44(11): pp. 1135-1149, (2020).
- [20] Wickramasinghe, S. Han, B., "Mass and momentum transfer in commercial blood oxygenators", *Desalination*, 148(1-3): pp. 227-233, (2002).
- [21] Wickramasinghe, S. R., Kahr, C. M., Han, B., "Mass transfer in blood oxygenators using blood analogue fluids", *Biotechnology progress*, 18(4): pp. 867-873, (2002).
- [22] Wickramasinghe, S., Garcia, J., Han, B., "Mass and momentum transfer in hollow fibre blood oxygenators", *Journal of membrane science*, 208(1-2): pp. 247-256, (2002).
- [23] Nagase, K., Kohori, F., Sakai, K., "Oxygen transfer performance of a membrane oxygenator composed of crossed and parallel hollow fibers", *Biochemical engineering journal*,. 24(2): pp. 105-113, (2005).
- [24] Nagase, K., Kohori, F., Sakai, K., Nishide, H., "Rearrangement of hollow fibers for enhancing oxygen transfer in an artificial gill using oxygen carrier solution", *Journal of membrane science*, 254(1-2): pp. 207-217, (2005).
- [25] Goerke, A., Leung, J., Wickramasinghe, S., "Mass and momentum transfer in blood oxygenators", *Chemical Engineering Science*, 57(11): pp. 2035-2046, (2002).
- [26] Kim, G. B., Kim, S. J., Kim, M. H., Hong, C. U., Kang, H. S., "Development of a hollow fiber membrane module for using implantable artificial lung", *Journal of Membrane Science*, 326(1): pp. 130-136, (2009).
- [27] Hermann, R., Walther, N., Maier, U., Büchs, J., "Optical method for the determination of the oxygen-transfer capacity of small bioreactors based on sulfite oxidation", *Biotechnology and Bioengineering*, 74(5): pp. 355-363, (2001).
- [28] Wickramasinghe, S., Garcia, J., Han, B. J. J. O. M. S., "Mass and momentum transfer in hollow fibre blood oxygenators", *Journal of membrane science*, 208(1-2): pp. 247-256, (2002).
- [29] Wickramasinghe, S., Han, B. J. D., "Mass and momentum transfer in commercial blood oxygenators", 148(1-3): pp. 227-233, (2002).

- [30] Wickramasinghe, S. R., Kahr, C. M., Han, B. J. B. P., "Mass transfer in blood oxygenators using blood analogue fluids", *Biotechnology progress*, 18(4): pp. 867-873, (2002).
- [31] Nagase, K., Kohori, F., Sakai, K., Nishide, H., "Rearrangement of hollow fibers for enhancing oxygen transfer in an artificial gill using oxygen carrier solution" *Journal of membrane science*, 254(1-2): pp. 207-217, (2005).
- [32] Nagase, K., Kohori, F., Sakai, K. J. B. E. J., "Oxygen transfer performance of a membrane oxygenator composed of crossed and parallel hollow fibers", *Biochemical engineering journal*, 24(2): pp. 105-113, (2005).
- [33] Goerke, A., Leung, J., Wickramasinghe, S. J. C. E. S., "Mass and momentum transfer in blood oxygenators", *Chemical Engineering Science*, 57(11): pp. 2035-2046, (2002).
- [34] Kensity, F., Zimmermann, H. F., Knabben, I., Anderlei, T., Trauthwein, H., Dingerdissen, U., Büchs, J., "Oxygen transfer phenomena in 48- well microtiter plates: Determination by optical monitoring of sulfite oxidation and verification by real-time measurement during microbial growth", *Biotechnology and bioengineering*, 89(6): pp. 698-708, (2005).
- [35] Hermann, R., Lehmann, M., Büchs, J., "Characterization of gas-liquid mass transfer phenomena in microtiter plates", *Biotechnology and bioengineering*, 81(2): pp. 178-186, (2003).