

東海大學化學工程與材料工程研究所

碩士論文

指導教授:林大溱 博士

半批次甘油產琥珀酸生物反應器結合液態膜分離之動

態最佳化

Dynamic Optimization of Semi-Batch Glycerol to
Succinic Acid Bio-Reactors coupled with in-situ
Liquid Membrane Separation

研究生:彭志軒 撰

中華民國一百零四年一月

摘要

近年來，受到能源危機與環保法規的影響，有許多新的節能製程被提出，生物技術製造就是一種環保的新製程，因為可以減少石化的污染，對於環境也是有著種種的好處，例如較低的未燃碳氫化合物排放量。生物技術製備生質柴油 (biodiesel) 產生大量之副產物粗甘油 (crude glycerol)，且其供應量將超過當下市場需求，因此如何應用此多餘的副產物產生更有附加價值的產品，儼然成為未來生化能源發展性的重要課題。

本研究之生物技術系統主要參考文獻以粗甘油作為培養產琥珀酸厭氧螺旋菌(*Anaerobiospirillum succiniciproducens*)之基質並作為唯一碳源，並以批次發酵實驗數據作為非結構動力學模型建模識別的基礎。基於文獻中的實驗數據，將比生長速率與產物生產速率同時加入產物的抑制，透過最小方差法回歸分析之參數最佳化，將模擬曲線與實驗數據之比重方差由原模型之 10.15 降低為修正後模型之 2.8878。生化反應過程中微生物細胞將受到嚴重的基質與產物抑制效應；因此，本研究使用模型預測控制以動態隨機最佳化方法模擬半批次系統之基質進料流量，以達降低基質抑制效應與最大化產物生產目標。以批次模型文獻中初始基質濃度 31、66(g/L)的發酵為基準，從文獻中得知最終丁二酸濃度實驗數據分別為 26.7、11.2(g/L)；最佳半批次系統

使用與批次相等重量之基質作為進料，結果顯示之最終濃度分別為 30.527(g/L)、66.988(g/L)。

為了同時減少基質與產物抑制效應，將圖譜之參數以模擬退火演算法隨機最佳化方法模擬半批次系統結合液態膜以達降低兩種抑制效應與最大化產物生產目標。半批次結合液態膜分離系統所使用的基質重量與批次生物反應器中的重量相同，獲得的最佳化結果最終產物總轉換濃度-產物總質量(含槽內與分離總和)除以反應槽工作體積-分別為 31.1745、154.1924 (g/L)，所以優化基質進料流量且結合液態膜分離可以有效的提高模擬的最終丁二酸濃度。

Abstract

Recently, under the impact of energy crisis and environmental protection, many novel retrofits of energy saving processes have been proposed. The bio-technology is an environmentally friendly new processes because they can reduce petrochemical pollution and have a variety of benefits for the environment, such as lower emissions of unburned hydrocarbons. Biodiesel production creates large amounts of by-product crude glycerol, and its supply will exceed the current market demand, so how to apply this excess byproducts to generate more value-added products, has become the future important issue of biochemical energy development.

Modeling of glycerol utilization for the production of succinic acid, a top added value chemical, is considered in this research. The microorganism unstructured kinetics model employed here arising from *Actinobacillus succinogenes* in batch bioreactors where glycerol was used as the sole carbon source. Base on the experimental data in the literature, product inhibitions terms were added not only to specific growth rate but also to rate of production. Bio-kinetic parameters of the unstructured model were estimated by minimizing the non-linear weighted sum of squared difference between experimental and predicted state values, which shows significant improvement compared to the previous models in the literature. The minimum objective function value of the fitting modified model is 2.8878, which shows significant improvement compared to the weighted sum of squared error of the original models found to be 10.16.

However, its unstructured biological kinetics often involves the severe impact of the substrate and product inhibitions. A novel method in terms of stochastic dynamic optimization using Simulated Annealing incorporating direct search through a specialized model predictive controller is used to optimize substrate inhibitions. The maximum obtained experimental final concentration in the batch process with initial glycerol concentrations of 31 g-succinate/L and 66 g-succinate/L were found in the previous literature to be equal to 26.7 g-succinate/L and 11.2 g-succinate/L, respectively. The dynamic optimization of semi-batch bio-reactors results indicate that, with the same quantity of glycerol used in batch bioreactors, the optimized substrate feeding profile could improve the performance index of simulated final succinate concentration to be equal to 30.527 g-succinate/L and 66.988 g-succinate/L, respectively.

In order to reduce the substrates and products inhibitions in the meantime, we propose to use semi-batch bio-reactor coupled with in-situ liquid membrane separation. The dynamic optimization results of above-mentioned bio-system indicate that, with the same quantity of glycerol used in batch bioreactors, the optimized substrate feeding profile could improve the performance index of simulated final succinate could improve the performance index of simulated equivalent final succinate concentration, total mass of product (including amounts in reactor and separation) divided by reactor working volume, to be equal 31.1745 g g-succinate/L and 154.1924 g-succinate/L, respectively.

致謝

本篇論文之得以完成，首先要感謝的是我的指導教授林大溱博士，於東海化工所這兩年半時間內，在學業上和實驗上的指導與糾正，使我獲益良多，並得以順利完成學業，在此獻上個人最深的謝意。感謝張煖、陳錫仁、程學恆、楊怡寬、李思禹等口委老師，在我口試時糾正我並給予寶貴的意見以完善研究，在一次感謝老師們給予我的幫助。

感謝實驗室同學李亞勳、周尚宏於課業與實驗上的問題共同討論，也要感謝已畢業的同學石哲維、顏睿翔、陳炫峯在研究所期間，學業與實驗上的指導與協助，另外也要感謝學弟林哲瑋在電腦軟體上的協助，讓我深深體會到同窗情誼之可貴。

最後，僅以此文之研究成果獻給所有關愛我的師長、家人與一起經歷過這段研究生涯的好朋友，如果沒有他們的同行相伴與鼓勵，我將無法堅持走到最後，感謝他們在我生活與學習上給予協助與關心，願他們在未來的人生道路上一帆風順。

目錄

摘要.....	I
Abstract.....	III
致謝.....	V
目錄.....	VI
表目錄.....	VIII
圖目錄.....	I
符號說明.....	I
第一章 緒論.....	1
第二章 文獻回顧.....	3
第三章 琥珀酸發酵與液態薄膜模型識別.....	8
3-1 模擬退火演算法動態模型識別.....	8
3-2 批次琥珀酸發酵建模與修改.....	17
3-3 液態薄膜建模.....	39
3-4 批次琥珀酸發酵結合液態薄膜分離.....	50
第四章 動態最佳化建構與結果討論.....	56
4.1 六參數圖譜生成演算法.....	56
4-2 半批次琥珀酸發酵隨機最佳化.....	64
4-3 半批次結合液態膜最佳化.....	81

第五章 結果與建議.....	98
參考文獻.....	102
附錄.....	111
簡歷.....	112

表目錄

表 3-1、文獻與 CASEA 之非結構模型參數比較($S_0=31\text{G/L}$).....	22
表 3-2、最佳化之非結構模型參數(CASEA, $S_0=31\text{G/L}$)	25
表 3-3、文獻與 CASEB 之非結構模型參數比較($S_0=31\text{G/L}$).....	29
表 3-4、最佳化之非結構模型參數(CASEB, $S_0=31\text{G/L}$)	32
表 3-5、CASEC 之非結構模型參數比較($S_0=66\text{G/L}$)	37
表 3-6、最佳化之非結構模型參數(CASEC, $S_0=66\text{G/L}$)	38
表 3-7、液態薄膜模型參數.....	49
表 3-8、液態薄膜面積與分離產物之關係($S_0=66\text{G/L}$).....	53
表 4-1、半批次結合模擬退火演算法之六參數圖譜參數($S_0=31\text{G/L}$)	73
表 4-2、半批次發酵反應器之模擬結果($S_0=31\text{G/L}$).....	74
表 4-3、半批次發酵之六參數圖譜參數($S_0=66\text{G/L}$).....	76
表 4-4、半批次發酵反應器之模擬結果($S_0=66\text{G/L}$).....	77
表 4-5、半批次結合液態膜之六參數圖譜參數($S_0=31\text{G/L}$).....	84
表 4-6、半批次發酵反應器結合液態膜之模擬結果($S_0=31\text{G/L}$) ...	85
表 4-7、半批次結合液態膜之六參數圖譜參數($S_0=66\text{G/L}$).....	89
表 4-8、半批次結合液態膜之模擬結果($S_0=66\text{G/L}$).....	90
表 4-9、半批次結合液態膜之六參數圖譜參數($S_0=66\text{G/L}$).....	94

表 4-10、半批次結合液態膜之模擬結果(SO=66G/L)..... 95

圖目錄

圖 3-1、模擬退火法示意圖.....	10
圖 3-2、模擬退火法流程圖.....	13
圖 3-3、模擬退火演算法結合動態模型識別之電腦計算流程圖 ...	16
圖 3-4、批次發酵模擬流程圖.....	27
圖 3-5、批次原始模型模擬曲線圖與實驗數據點($S_0=31\text{g/L}$).....	27
圖 3-6、批次修正後模型的實驗數據點與模擬曲線圖($S_0=31\text{g/L}$) .	28
圖 3-7、批次修正後模型的實驗數據點與模擬曲線圖($S_0=31\text{g/L}$) .	28
圖 3-8、批次發酵模擬流程圖.....	34
圖 3-9、批次修正後模型的實驗數據點與模擬曲線圖($S_0=31\text{g/L}$) .	35
圖 3-10、批次原始模型模擬曲線圖與實驗數據點($S_0=66\text{g/L}$).....	35
圖 3-11、批次修正後模型的實驗數據點與模擬曲線圖($S_0=66\text{g/L}$)	36
圖 3-13、液態薄膜傳輸機制示意圖.....	41
圖 3-14、圓管膜萃取過程濃度分布圖.....	43
圖 3-15、平板薄膜萃取過程濃度分布圖.....	46
圖 3-16、批次濃度模擬曲線圖.....	49
圖 3-17、批次結合液態膜發酵模擬曲線圖($S_0=31\text{g/L}$).....	51
圖 3-18、批次結合液態膜發酵之分離琥珀酸重量模擬曲線圖 ($S_0=31\text{g/L}$).....	52

圖 3-19、液態薄膜面積與產物總克數關係圖($S_0=66\text{G/L}$).....	54
圖 3-20、批次結合液態膜發酵模擬曲線圖($S_0=66\text{G/L}$).....	54
圖 3-21、批次結合液態膜發酵之分離琥珀酸重量模擬曲線圖 ($S_0=66\text{G/L}$).....	55
圖 4-1、兩個基本圖譜.....	57
圖 4-2、TYPE 1+ TYPE 2 圖譜.....	58
圖 4-3、TYPE 2+ TYPE 1 圖譜.....	58
圖 4-4、結合圖譜來產生各種的曲線.....	59
圖 4-5、模擬退火法結合六參數圖譜演算法的流程圖.....	63
圖 4-6、模型預測控制器示意圖.....	64
圖 4-7、最佳單位消耗基質產量之半批次濃度模擬曲線圖($S_0=31\text{G/L}$)	68
圖 4-8、最佳單位消耗基質產量之半批次流量與體積模擬曲線圖 ($S_0=31\text{G/L}$).....	68
圖 4-9、最佳丁二酸濃度之半批次濃度模擬曲線圖($S_0=31\text{G/L}$)...	69
圖 4-10、最佳丁二酸濃度之半批次流量與體積模擬曲線圖($S_0=31\text{G/L}$)	69
圖 4-11、最佳生產率之半批次濃度模擬曲線圖($S_0=31\text{G/L}$).....	70
圖 4-12、最佳生產率之半批次流量與體積模擬曲線圖($S_0=31\text{G/L}$)	70

圖 4-13、最佳丁二酸濃度之半批次濃度模擬曲線圖($S_0=31\text{G/L}$)..	75
圖 4-14、最佳丁二酸濃度之半批次流量與體積模擬曲線圖($S_0=31\text{G/L}$)	75
圖 4-15、最佳丁二酸濃度之半批次濃度模擬曲線圖($S_0=66\text{G/L}$)..	80
圖 4-16、最佳丁二酸濃度之半批次流量與體積模擬曲線圖($S_0=66\text{G/L}$)	80
圖 4-17、最佳產物總量換算濃度之半批次結合.....	87
液態膜濃度模擬曲線圖($S_0=31\text{G/L}$)	87
圖 4-18、最佳產物總量換算濃度半批次結合液態膜.....	88
分離出槽外的克數模擬曲線圖($S_0=31\text{G/L}$)	88
圖 4-19、最佳產物總量換算濃度之半批次結合液態膜.....	88
流量與體積模擬曲線圖($S_0=31\text{G/L}$)	88
圖 4-20、最佳產物總量換算濃度之半批次結合液態膜之濃度模擬曲 線圖($S_0=66\text{G/L}$).....	92
圖 4-21、最佳產物總量換算濃度之半批次結合液態膜.....	93
分離出槽外的克數模擬曲線圖($S_0=66\text{G/L}$)	93
圖 4-22、最佳產物總量換算濃度之半批次結合液態膜.....	93
流量與體積模擬曲線圖($S_0=66\text{G/L}$)	93
圖 4-23、最佳產物總量換算濃度之半批次結合液態膜濃度模擬曲線	

圖(SO=66G/L).....	96
圖 4-24、最佳產物總量換算濃度之半批次結合液態膜分離.....	96
出槽外的克數模擬曲線圖(SO=66G/L)	96
圖 4-25、最佳產物總量換算濃度之半批次結合液態膜流量與體積模 擬曲線圖(SO=66G/L).....	97
圖 4-26、液態薄膜分離時間與最終產物濃度關係圖(SO=66G/L) ..	97

符號說明

符號

A ：液態膜有效面積(m^2)

A_1 ：在管外的質傳面積(m^2)

a_1 ：指數函數中的指數，值的大小關於控制曲線的凹度(Concavity)

A_2 ：在半徑為 r 的質傳面積(m^2)

a_2 ：指數函數中的指數，值的大小關於控制曲線的凸度(convexity)

A_3 ：在管內的質傳面積(m^2)

C_f ：液料相中的丁二酸濃度(g/L)

C_{iw} ：液料側與膜介面處的丁二酸濃度(g/L)

C_0 ：初始丁二酸濃度(g/L)

C_s ：萃取相中分子態丁二酸濃度(g/L)

C_s' ：萃取液側與膜介面處丁二酸濃度(g/L)

C_t ：丁二酸在 t 時刻的濃度(g/L)

D ：丁二酸在膜中的擴散係數(m^2/hr)

E ：化學反應對質傳的增加作用($J_{有化學反應}/J_{無化學反應}$)

e_{aa} ：修正係數

e_{fa} ：修正係數

e_{sa} ：修正係數

F：進料體積流率(L/hr)

F₂：質傳膜分離開關機制

J：膜通量($\text{g}/\text{m}^2\text{hr}^{-1}$)

K：分配係數

k_B：波茲曼常數(Boltzmann constant)

K_I：基質抑制常數(g/L)

K_{ov}：總質傳係數(m/hr)

K_s：丁二酸在萃取液中的質傳係數(m/hr)

k_S：基質飽和常數(g/L)

K_t：管程的質傳係數(m/hr)

L：膜管的長度(m)

m_S：特定的維修係數($\text{g-S}/\text{g-DCW hr}^{-1}$)

n_{aa}：乙酸抑制非線性常數

n_{fa}：甲酸抑制非線性常數

np_{aa}：乙酸抑制非線性常數

np_{fa}：甲酸抑制非線性常數

np_{sa}：丁二酸抑制非線性常數

n_{sa}：丁二酸抑制非線性常數

n_{saa}：基質抑制線性常數

n_{sfa} : 基質抑制線性常數

n_{ssa} : 基質抑制線性常數

P : 滲透係數(permeability, m^2/hr)

P_{aa}^{**} : 臨界乙酸濃度($g-P_{AA}/L$)

P_{aa}^* : 臨界乙酸濃度($g-P_{AA}/L$)

P_{fa}^{**} : 臨界甲酸濃度($g-P_{FA}/L$)

P_{fa}^* : 臨界甲酸濃度($g-P_{FA}/L$)

P_i : 產物(琥珀酸、甲酸、乙酸, g/L)

P_{sa}^{**} : 臨界丁二酸濃度($g-P_{SA}/L$)

P_{sa}^* : 臨界丁二酸濃度($g-P_{SA}/L$)

Q : 單位時間內傳遞的質量(g/hr)

r_i : 膜管內徑(m)

r_o : 膜管外徑(m)

S_{aa}^* : 臨界基質濃度($g-S/L$)

S_{fa}^* : 臨界基質濃度($g-S/L$)

S_o : 批次實驗初始甘油濃度(g/L)

S_1 : 進料基質濃度(g/L)

S_{sa}^* : 臨界基質濃度($g-S/L$)

tb_1 : 分率參數, t_{inter} 與總時間長度(t_{total})之比率

t_{inter} : 代表兩個曲線在時間相接的點(hr)

t_{total} : 圖譜的總距離或時間(hr)

u : 比生長速率(h^{-1})

u_{max} : 最大比生長速率(h^{-1})

V : 發酵槽內的液態體積(L)

X : 乾細胞濃度(dry cell weight , DCW , g/L)

X_F : 控制變量的最終值

X_{inter} : 控制變量在曲線相接相對應的值

X_o : 控制變量的初始值

y_{aa} : 修正係數

y_{fa} : 修正係數

$Y_{p_{aa}}$: 乙酸化學計量產量($g-P_{AA}/g-S$)

$Y_{p_{fa}}$: 甲酸化學計量產量($g-P_{FA}/g-S$)

$Y_{p_{sa}}$: 丁二酸化學計量產量($g-P_{SA}/g-S$)

y_{sa} : 修正係數

Y_X : 化學計量產量($g-DCW/g-S$)

希臘符號

α : 冷卻率

α_{aa} : 乙酸成長係數(g-P_{AA}/g-DCW)

α_{fa} : 甲酸成長係數(g-P_{FA}/g-DCW)

α_{sa} : 丁二酸成長係數(g-P_{SA}/g-DCW)

β_{aa} : 乙酸非成長係數(g-P_{AA}/g-DCW hr⁻¹)

β_{fa} : 甲酸非成長係數(g-P_{FA}/g-DCW hr⁻¹)

β_{sa} : 丁二酸非成長係數(g-P_{SA}/g-DCW hr⁻¹)

第一章 緒論

前言

開發利用生物質能源，對保障國家能源安全、實現節能減排戰略目標意義重大。生物質能的開發利用技術取得了許多優秀成果，但與發達國家相比，還存在不少差距。由於石油資源日漸匱乏以及環境問題日益嚴重，利用工業生物技術開發生物質資源，已成為生物質資源綜合利用領域的研發熱點^[3]。在生產生物質能源產品的同時，綜合開發利用生物質資源，將成為未來世界新的經濟增長點。

研究動機

琥珀酸又稱丁二酸，是一種重要的有機化合物，廣泛地用於醫藥、農藥、染料、香料、油漆、食品、塑膠和照相材料工業^[1]。因為丁二酸是合成 30 多種重要商業產品的關鍵化合物^[2]，所以它具有很高的商業價值。近年來，由於不斷開拓新的應用領域，琥珀酸國際市場需求量劇增。傳統工業通過化學合成法生產丁二酸，但會造成大量污染且化學合成法的原料是不可再生的石油化工產品。在石油資源日益枯竭的今天，發展綠色生物技術儼然已成為一種趨勢，所以運用發酵法生產琥珀酸越來越引起人們的興趣。以此過剩之粗甘油製造生質丁二酸，將為具有經濟潛力的發展的選擇。然而，此生化反應過程中微生物細胞將受到嚴重的基質與產物抑制效應，因此，本研究將探討利用動態

隨機最佳化方法模擬半批次系統結合液態膜之基質進料流量以達降低抑制效應與最大化產物生產目標。

論文組織與架構

本論文的內容主要分為五章，第一章為緒論部分，針對本研究之緣起作一說明；第二章則是對丁二酸生產方法與改善其發酵條件、液態薄膜、動態最佳化等作一概要性簡介；第三章則是介紹本研究使用模擬退火法進行批次生化動力學模型參數最佳化和結合薄膜分離模型識別之結果；第四章為介紹本研究將六參數圖譜生成演算法以模擬退火法演算法最佳化模擬半批次系統並結合液態薄膜以達到降低兩種抑制效應與最大化產物生產目標；第五章則為結果與建議，為本研究之總結以及針對未來值得探討的方向提出建議。

第二章 文獻回顧

琥珀酸的生產方法有化學合成法和發酵法。化學合成法主要有石蠟氧化法、氯乙酸甲酯氰化水解法和五氧化二釩催化加氫法等^[4]。發酵法是利用細菌及其它微生物以澱粉、糖或其它原料為底物生產琥珀酸及其衍生物。其中發酵法生產方式有補料批次^[10]、批次^{[5][11][6][12][15]}、連續式^[13]、半批式^{[14][16]}，而產琥珀酸菌的種類繁多，目前研究較多的有：產琥珀酸放線桿菌^[5]，產琥珀酸厭氧螺菌^[5]、*Mannheimia succiniciproducens*^{[5][6]}(曼海姆產琥珀酸菌)和*Escherichia coli*(大腸桿菌)^{[5][7][8]}。此外，有產琥珀酸的黴菌^[9]和乳酸菌。

甘油是一種對於生物發酵很好的碳源。因為它是可從可再生資源大量的生產，也可以被許多微生物利用^[17]。且作為一個生產過剩的副產品，在油脂化學工業中生產的肥皂、脂肪酸、蠟和表面活性劑。因此，微生物利用甘油發酵有幾個利於環保的過程已經被提出了。甘油發酵已經可以生產許多有用的化學物質：B-羥基丙醛(reuterin)^{[18][19]}，2,3-丁二醇^[20]，和1,3-丙二醇^[21]。它可用於製造合成樹脂、生物可降解的聚合物和作為中間體的化學合成^[22]。琥珀酸已經可以藉著化工程序商業化生產。運用發酵法生產琥珀酸越來越引起人們的興趣^[23]。其中，琥珀酸厭氧螺旋桿菌(*Anaerobiospirillum succiniciproducens*)一直被認為是最好的產琥珀酸菌之一，因為它可以藉由碳水化合物產生一定程

度的產物^{[24][25][26][27][30]}。使用基質葡萄糖發酵反應中所得副產物乙酸，其產量與琥珀酸的克數比為(1：4)，發酵所得到的乙酸會使琥珀酸產量減少而純化程序更加的困難且昂貴^[27]。從中我們知道，甘油作為替代葡萄糖為基質，對於生產和純化丁二酸有好幾個優點，主要是因為可以減少乙酸的產量，相對提高琥珀酸與醋酸的比例，對於琥珀酸的發酵產量和純化會有更好的發展。

生化反應過程中微生物細胞將受到嚴重的基質與產物抑制效應，因此，本研究將探討利用生化模型最佳化方法以動態模擬此生化製程結合液態膜(liquid membrane)分離技術，同步移除反應槽丁二酸以降低產物抑制。從發酵液中提取有機酸的方法是液-液萃取，這在化學工業中是一種效果良好、應用廣泛的方法^[28]。姚虎卿等^[29]以磷酸三丁酯(TBP)、三烷基胺為萃取劑，分別採用甲苯、異丙基甲酮、正辛醇、煤油作為稀釋劑對丁二酸稀溶液進行萃取，結果表明，混合型萃取劑對丁二酸稀溶液進行萃取，可取得滿意的分離效果。液態薄膜有兩種基本類型，乳化式液膜(Emulsion Liquid Membranes, ELM)和支撐式液體膜(Supported Liquid Membranes, SLM)，Lee S.C.發表文獻^[79]提到使用乳化式液膜萃取不同丁二酸初始濃度(20、40~220，mmole/dm³)以比較其萃取效率，最後結果以低初始濃度20(mmole/dm³)萃取效率較好。本研究所使用的液態薄膜是由三正辛胺(Trioctylamine, TOA)^[31]

等材料所組成，其原理為液態的膜相填充在多孔性固態薄膜的孔隙中，即形成支撐式液膜。此種膜可用於金屬萃取劑，對鈾、鈦等銅系元素以及有機酸的萃取回收和廢水處理。

近年來永續發展(sustainable development)引起了全球相當大的關注，永續發展意旨既能滿足我們現今的需求，又不損害子孫後代能滿足他們的需求的發展模式，因此促使生化產業研究人員和工程師極力尋求降低發展及製造的成本/利益比值。從程序工程的觀點看來，實現此目標的方法就是通過程序最佳化，控制一個生物程序在其最佳狀態，並到達其最低的成本與最高的生產率，在此同時也必須保持其品質。

動態最佳化(又稱為最佳化控制, optimal control)無論是在能源方面、化學工程、亦或是生化工程都有其重要性，常應用在許多工業當中，用以優化或改善需求目標，如在安全及環保規範下提高其收益性、產品質量、生產率等。其主要的挑戰便是開發演算法來有效地得到最佳解。用來描述生物或化學工程的數學模型通常都是非線性(nonlinear)、動態(dynamic)、分佈式(distributed)，可能會導致其動態最佳化問題成為一個非凸優化(nonconvex optimization)問題^[71]。此外，其數學模型還可能存在非平滑性和不連續性，因此許多動態最佳化問題都需要全域最佳化方法(global optimization methods)來解決

[65][68][69][70][72][73] 。

全域最佳化的方法大致可以分為確定性(deterministic) [63]和隨機性(stochastic) [64]，確定性演算法包含有回溯法(backtracking)[74]、分支限界法(Branch and Bound Method)[75]，隨機性演算法包含有模擬退火法(Simulated annealing algorithms)[46]、基因演算法(Genetic algorithms)[76]等，動態最佳化的全域確定性方法(global deterministic methods)在最近幾年的研究已有所進展 [65][66][67][68]，但仍然需要去解決一些關於函數的可微分性(differentiability)和路徑限制條件(path constraints)的問題，且大量的計算工作量仍然是這些方法在應用上的一大阻礙。其他的方法如藉由結合隨機性全域方法(global stochastic methods)與確定性的局部搜索來加速收斂以獲得其最佳解，同樣也表現出了非常好的結果

[69][70] 。

本研究將以模擬退火法為主要方法。模擬退火演算法最初是為了解決離散最佳化(Discrete optimization)問題；後來推廣到連續最佳化(Continuous optimization)問題，該演算法已經成功應用於穩態(steady state)設計與化學程序的合成 [33][34][35][36]。西元 2000 年 Hanke 和 Li 首先應用模擬退火法於連續批次蒸餾的微分代數方程(differential algebraic equation)最佳化問題 [37]，直至今日，工業界的許多動態模擬模型已在 MATLAB/Simulink 中開發出來 [38]。文獻 [38] 中的模型是基於

阿瑞尼斯(Arrhenius)方程式，離散控制圖譜(discretized control profiles) 為 $u(t)$ ，是將時間範圍 t 切割成 N_t 等分且時間點 (t_1, \dots, t_{N_t}) 對應 $u(t)$ 、 (u_1, \dots, u_{N_t}) ，而本研究去評估半批次發酵槽之進料流量所使用圖譜生成演算法(Profile Generator Algorithm, PGA)是連續性曲線，其相較之下本研究所需優化的參數較少，可以較為快速得到優化結果且可觀察其模擬曲線。

在日益激烈的競爭局面下，製程最佳化提供了一個的流程架構以減少生產成本，並能夠滿足安全需求和環保护法規，降低副產物以提高產品質量且易於製程放大^{[39][40]}。從工業界的觀點來看，製程的主要目標是以經濟性為主，例如投資的利潤和投資回收的時間^{[41][42][43]}。

第三章 琥珀酸發酵與液態薄膜模型識別

3-1 模擬退火演算法動態模型識別

模擬退火演算法原理

模擬退火法(simulated annealing, SA)是常用於解決最佳化問題中的一種隨機近似演算法，主要是根據統計熱力學的原理，模擬材料在進行退火的過程中，能自行達到最低溫狀態的完美結晶現象，所發展出的一種全域最佳化的方法。這個方法由於搜尋簡單，且具有跳離區域最小值的能力，因此已成功的解決了許多最佳化設計的問題；但在執行模擬退火時，參數與被最佳化問題本身有相當的關聯性，因此需針對不同的問題而選擇不同的模型參數，如應用在數位影像中，數位影像資料需要極大的壓縮比，才可以應用在網際網路、即時通訊及視聽環境中^[46]。目前模擬退火法已被廣泛應用在旅行銷售員的問題(traveling salesman problem, TSP)^{[48][49]}、路徑規劃問題、分派問題(allocation problem)^[50]、排程問題(scheduling problem)^[51]、彈性製造系統(flexible manufacturing system, FMS)^{[52][53]}、結構設計、尋找影像邊界、醫學影像處理等。

模擬退火法(simulated annealing, SA)最早的想法是由 N. Metropolis 等人,在1953年所提出的蒙地卡羅(Monte Carlo)演算法^[44],因為它的簡單性與實用性,而被廣泛應用在各種最佳化問題中。其主要的概念是把問題看成一個統計系統,而統計系統中的某一個溫度的狀態分佈,是滿足一個波茲曼(Boltzmann)分佈函數^[45], $N_i \cong e^{\frac{-E_i}{(k_B T)}}$, 其中 k_B 為波茲曼常數(Boltzmann constant)。因此, Kirkpatrick 等人在1983年提出模擬退火法,並應用在最佳化問題中,利用這個分佈函數來計算選取答案的機率。

模擬退火法源自於模擬物質世界中材料的冷卻與結晶過程,在固態物理中,「退火」這個名詞是 Kirkpatrick 等人用 N. Metropolis 等人提出的蒙地卡羅演算法所發明的。「退火」代表一種物理過程,意即將固體加熱至足夠的高溫時,會從固態開始轉成液態,這個時候所有的分子會在液態物質中隨機的自由排列;隨著溫度的緩慢下降,這些分子就會逐漸到較低能量程度的結晶狀態來重新排列。

模擬退火法建構在物理模型上,它具備了兩個條件:第一,當溫度夠高時,系統的組態能自由變化,可以在能量表面自由移動或稱為做無規則行走(random walk),也就是能夠自由選擇可行解;第二,當溫度變小時,系統的組態在能量表面移動將受到限制,並逐漸的向低能量的區域集中。在每一次的疊代過程中,都是以目前解做為中心然

後隨機產生新的鄰近解。當鄰近解的目標函數值比目前解的目標函數值較佳時，就以鄰近解取代目前解；如果產生的鄰近解比目前解差時，模擬退火法會利用機率函數和控制溫度參數來判斷是否接受新解。這也使得模擬退火法具有能力跳脫區域最佳解，透過降溫的動作來控制收斂的速度；隨著溫度的下降，接受較差解的機率也越來越小，當溫度降到低點時，僅接受較佳的解，進而達到收斂。

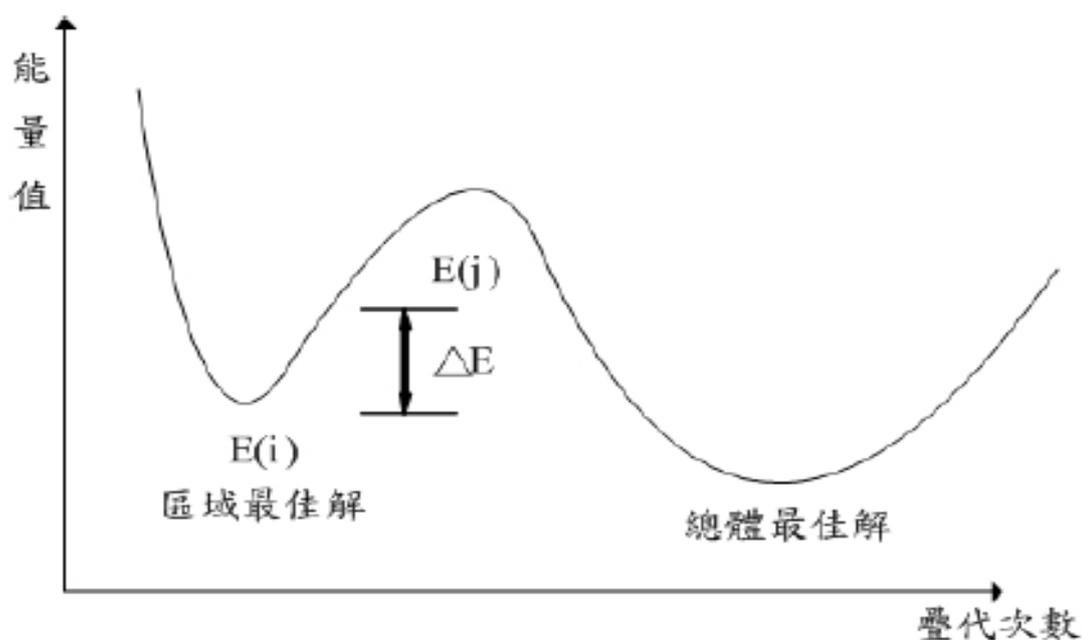


圖 3-1、模擬退火法示意圖^[46]

模擬退火法引入一個溫度，訂定一個退火程序(annealing schedule 或稱降溫程序)，包含的參數有起始溫度、降溫機制、冷卻率(或冷卻值)和終止條件。此一程序決定在每一個溫度所停留的時間，以及降溫的比例或是降溫的數值；而降溫的時機通常是在同一溫度，經過固定的疊代次數後就進行一次降溫，而能否成功的應用解決問題，關鍵

就在於如何選擇適當的退火程序。如圖 3-1，假設模擬退火法採用 Metroplis 接受法則，將根據下列的機率公式來決定是否接受鄰近解取代目前解：

$$P = \begin{cases} 1 & , \text{if } \Delta E < 0 \\ e^{-\frac{\Delta E}{T}} & , \text{if } \Delta E \geq 0 \end{cases} \quad , \text{ 其中 } \Delta E = E_{\text{new}} - E \quad (3.1)$$

，用來決定是否接受一個能量變動的改變。其中以最佳化問題的目標函數(Objective function)計算目前解的能量，以目前解為中心隨機產生新的鄰近解並計算能量， ΔE 為兩個解之間的能量差。

模擬退火法之的演算流程(圖 3-2)與步驟說明如下^{[46][47]}：

1. 針對問題選定目標函數(Objective function)作為能量函數(E_i)。
2. 決定初始參數，有起始溫度 T 、終止溫度、冷卻率(或冷卻值) α ，單一溫度疊代次數。
3. 產生初始目前解 \mathbf{X} 。
4. 以目前解為中心隨機產生新的鄰近解 \mathbf{X}_{new} 。
5. 採用Metropolis接受法則來決定是否接受鄰近解為目前解：

$$\Delta E = E_{\text{new}}(\mathbf{X}_{\text{new}}) - E(\mathbf{X})$$

若 $\Delta E < 0$ 則接受狀態，檢查是否到達降溫條件。

若 $\Delta E \geq 0$ ，則演算法將以隨機產生一 P_0 值(其值： $0 < P_0 < 1$)與 Metropolis 機率函數 $P(\Delta E, T) = \exp(-(\Delta E/T))$ 。若 $P_0 < P$ 則接受狀態，若 $P_0 > P$ 則拒絕狀態。→若接受，則 $\mathbf{X} = \mathbf{X}_{\text{new}}$ 。

6. 更新疊代次數 $t=t+1$ ，判斷是否達到設定之疊代次數。若是，則進行降溫同時將疊代次數歸零($t=0$)。而降溫的方式可設計為：

$$\mathbf{T} = \alpha \cdot \mathbf{T} \cdot \left(\frac{t}{t_{\text{max}}}\right) + \mathbf{T} \cdot (1 - \alpha), \alpha \in [0, 1]$$

7. 判斷溫度是否達到終止溫度，若否則回到步驟 3 重複執行。

8. 得到最後的最佳解(\mathbf{X}_{opt})。

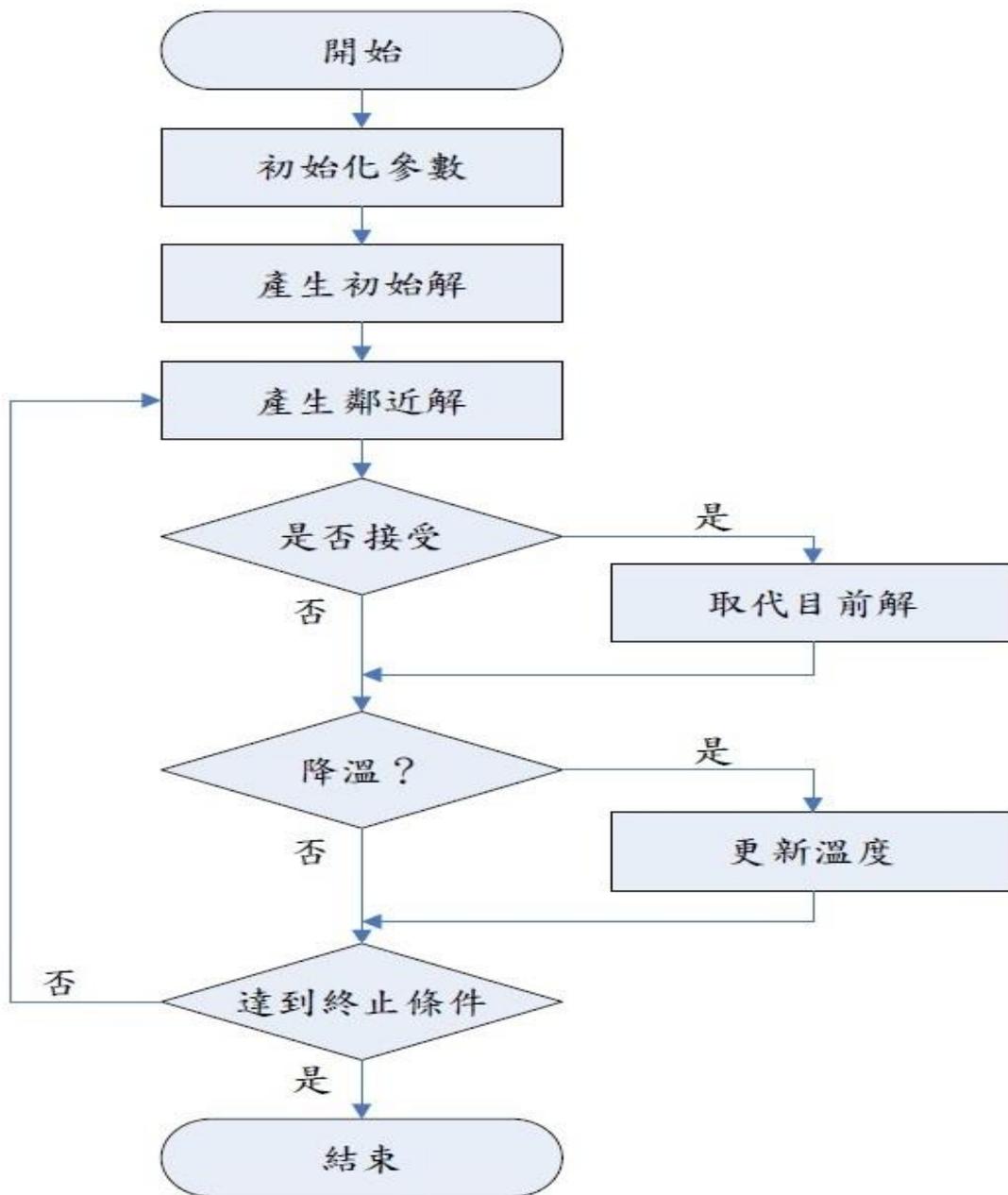


圖 3-2、模擬退火法流程圖^[46]

模擬退火演算法結合動態模型識別

本研究以 MATLAB 模擬軟體來進行最佳化，使用的版本為 R2010(a) 所以使用的最佳化工具(Optimization Tool)為模擬退火演算(simulated annealing algorithm, SA)，其指令程式為[X_sa,Obj_val,exitflag,output]=simulannealbnd(@ObjectiveFunction,x0,lb,ub,options)。其中 X_sa 為最佳化的參數值、Obj_val 為最佳的目標函數值、exitflag 為出口狀態旗(可由其輸出值判別最佳化終止的原因)、x0 為模擬參數之初始值、lb 為模擬參數之下限值、ub 為模擬參數之上限值。

使用模擬退火演算法執行動力學模型參數最小方差法回歸分析，以第 h 個實驗、第 i 個變量、第 k 個時間點之狀態函數(Z_{hik})之實驗值(Z_{hik}^{exp})與預測模擬值(Z_{hik}^{pred})之縮尺值的變異數總和作為模擬退火演算(simulated annealing algorithm)最佳化方法之目標函數 G：

$$\min G(kk) = \sum_{h=1}^{nh} \sum_{i=1}^{ni} \sum_{k=1}^{nk} (W_{hik} (Z_{hik}^{pred} - Z_{hik}^{exp}))^2 \quad (3.2)$$

其中 $W_{hik} = 1/Z_{hik}^{exp}$ ，nh: 實驗的數量、ni: 變量的數量、nk: 時間點的數量。

其中預測模擬值(Z_{hik}^{pred})為下列微分方程式中狀態變數 $Z(t)$ 之解：

$$\frac{dZ(t)}{dt} = f(Z(t), kk) \quad (3.3)$$

其中kk為上述微分方程式中之最佳化求解參數，亦即為最佳化方法之目標函數G的自變數或所求得最佳解。本研究使用 Matlab 的常微分方程求解程式 ode23s 進行計算系統預測模擬值。電腦計算流程圖之詳細步驟與模擬退火演算法結合動態模型識別之電腦計算流程圖如圖 3-3 所示：

1. 設定初始動力學參數X。
2. 隨機產生選定之動力學參數值 X_{new} 範圍在選定的上下限之間
3. 將隨機產生之動力學參數值帶入生化反應動力學系統模型。
4. 使用常微分方程解算器計算批次動態模擬系統變量
5. 計算目標函數(Objective function) :使用最小方差法計算模擬值與實驗值誤差，如(3.2)式。
6. 結合模擬退火演算法去計算目前解是否為最佳解，其解為最佳解則進入到下一步驟，不是則回到步驟一。
7. 得到最後的最佳解(X_{opt})。

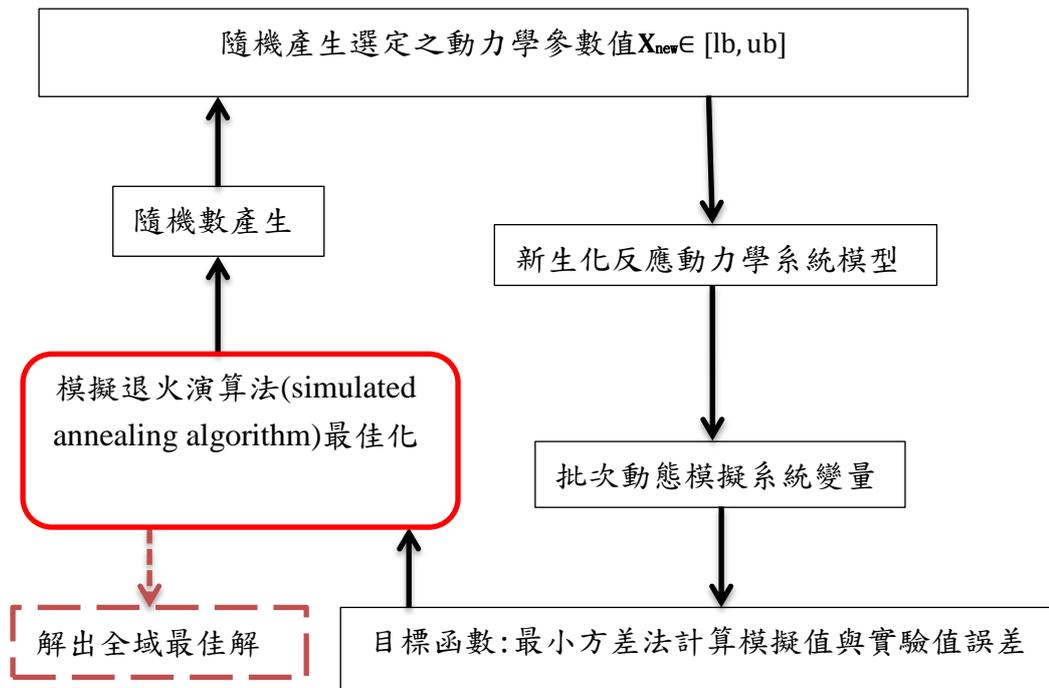


圖 3-3、模擬退火演算法結合動態模型識別之電腦計算流程圖

3-2 批次琥珀酸發酵建模與修改

批次琥珀酸發酵之生化反應動力學模型參考文獻^[54]發表之非結構動力模型 (unstructured kinetic models)，其主要修改 Monod kinetic 使此動力模型模擬微生物之比生長速率 (specific growth rate, h^{-1}) 時同時考慮代謝時附帶之基質與產物抑制 (substrate and product inhibition) 效應。其比生長速率如僅單一附加基質抑制效應之動力模型表示如下：

$$u = u_{max} \left(\frac{s}{s + k_s + (s^2/K_I)} \right) \quad (3.4)$$

若比生長速率同時附加基質與產物雙重抑制效應之動力模型表示如下：

$$u = u_{max} \left(\frac{s}{s + k_s + (s^2/K_I)} \right) \prod_{i=1}^m (1 - p_i/p_i^*)^{n_i}, i = 1, \dots, m \quad (3.5)$$

為了使模擬曲線更符合實驗值，本研究提出將(3.5)式修正如(3.6)式：

$$u = u_{max} \left(\frac{s}{s + k_s + (s^2/K_I)} \right) \prod_{i=1}^m (1 - y_i(p_i/p_i^*))^{n_i}, i = 1, \dots, m \quad (3.6)$$

其中 u 為比生長速率、 u_{max} 為最大比生長速率、 s 為基質濃度、 k_s 為基質飽和常數、 K_I 為基質抑制常數、 p_i 為產物濃度 (P_{SA} 、 P_{FA} 、 P_{AA})、 p_i^* 為臨界產物濃度、 y_i 為修正係數。系統中的三個產物分別為琥珀酸、甲酸、乙酸，而琥珀酸則是最主要的產品、甲酸和乙酸則是副產品。

該指數 n_i （無因次群）為產物抑制非線性常數，用於修正比生長速率和產物濃度之間的關係。

生物量(biomass)：

$$\frac{dX}{dt} = u \cdot X \quad (3.7)$$

其中 X 為乾細胞濃度(dry cell weight, DCW)。

產物（琥珀酸、甲酸、乙酸）：

$$\frac{dP_i}{dt} = \left(\alpha_i \frac{dX}{dt} + \beta_i X \right), i = 1, \dots, m \quad (3.8)$$

其由 Luedking-Piret 模型^[55]來描述產物濃度隨時間而改變，其中成長係數（ α_i ）與非成長係數（ β_i ）是和各個產物有關。為了使模擬曲線更符合實驗值，所以將產物同時考慮代謝時附帶之基質與產物抑制，並嘗試對關係式(3.8)式修改成(3.9)和(3.10)式：

產物（琥珀酸、甲酸、乙酸）：

$$\frac{dP_i}{dt} = \left(\alpha_i \frac{dX}{dt} + \beta_i X \right) \cdot (1 - p_i / (p_i^{**} + e_i p_i^2))^{n_{pi}}, i = 1, \dots, m \quad (3.9)$$

產物（琥珀酸、甲酸、乙酸）：

$$\frac{dP_i}{dt} = \alpha_i \frac{dX}{dt} + (\beta_i X) \cdot (1 - p_i / (p_i^{**}))^{n_{pi}} \cdot (1 - s / (s_i^*))^{n_{si}}, s_i^* > s_0, i = 1, \dots, m \quad (3.10)$$

其中 p_i^{**} 為臨界產物濃度、 e_i 為修正係數、 n_{pi} 為產物抑制線性常數、 s_i^* 為臨界基質濃度、 s_0 為初始基質濃度、 n_{si} 為基質抑制線性常數，用於修正基質和產物濃度之間的關係。

基質（粗甘油）：

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{1}{Y_x} \frac{dX}{dt} - m_s X - \sum_{i=1}^m \frac{1}{Y_{P_i}} \frac{dP_i}{dt} \quad (3.11)$$

上式(3.11)是利用一個簡單的總質量平衡^[56]來描述基質隨時間的濃度變化，其中 Y_x 為化學計量產量(g-succinic acid/g- glycerol)、 m_s 為特定的維修係數 g- glycerol /g- cell h、 Y_{P_i} 為化學計量產量(g-cell/g-glycerol)。

以此批次發酵系統來說，(3.3)式之狀態變數Z包含 5 個變數：

$$Z = \{X, S, P_{SA}, P_{FA}, P_{AA}\}^T \quad (3.12)$$

將動力學模型針對不同產物關係式(3.8)式、及其修改成之(3.9)式和(3.10)式結合方程式(3.3)式之表達方式，分別可將其中未知動力學參數集結為kk矩陣表示如下：

$$kk = \{u_{max}, K_S, K_I, P_i^*, n_i, \alpha_i, \beta_i, Y_X, m_s, Y_{P_i}\}^T \quad (3.13)$$

$$kk = \{u_{max}, K_S, K_I, P_i^*, n_i, \alpha_i, \beta_i, Y_X, m_s, Y_{P_i}, P_i^{**}, e_i, n_{pi}, y_i\}^T \quad (3.14)$$

$$kk = \{u_{max}, K_S, K_I, P_i^*, n_i, \alpha_i, \beta_i, Y_X, m_s, Y_{P_i}, P_i^{**}, s_i^*, n_{si}, n_{pi}\}^T \quad (3.15)$$

本研究以批次反應實驗數據作為非結構動力學模型建模識別的基礎。進一步修改動力學模型，將比生長速率與產物生產速率同時加入產物的抑制，透過最小方差法回歸分析之參數最佳化。為了使模擬值更加符合實驗值，以文獻中基質起始濃度 31(g/L)的批次發酵實驗數據為參考針對兩種修改後的動力學模型進行參數優化，原模型及修改後模型分別為下列 case。

將原模型之動態方程式(3.5)、(3.7)、(3.8)、(3.11)式，以文獻^[55]中提出的動力學參數模擬最佳結果經由吾人撰寫之 MATLAB 程式計算其目標函數，以不同最佳化起始點得到其詳細數據如表 3-1 所示，目標函數值為 10.1531 之濃度模擬曲線圖如圖 3-5。

CaseA：將修改後的動態方程式(3.6)、(3.7)、(3.9)、(3.11)式，經由吾人撰寫之 MATLAB 程式計算其目標函數以及最佳化的參數，以不同最佳化起始點得到其詳細數據如表 3-1 所示，最佳參數值於表 3-2 所示，最佳目標函數值為 2.6316 之濃度模擬曲線圖如圖 3-6 所示，但圖中乾細胞濃度(DCW)之模擬曲線較不符合其數據點，因此本研究所選取的目標函數值為 3.8012 之濃度模擬曲線圖如圖 3-7 所示，詳細的電腦計算流程圖如圖 3-4 所示。

CaseB：將修改後的動態方程式(3.5)、(3.7)、(3.10)、(3.11)式，經由吾人撰寫之 MATLAB 程式計算其目標函數以及最佳化的參數，以不同最佳化起始點得到其詳細數據於表 3-3 所示，最佳參數值於表 3-4 所示，最佳目標函數值為 2.8878 之濃度模擬曲線圖如圖 3-9 所示，詳細的電腦計算流程圖如圖 3-8 所示。

CaseC：將原模型之動態方程式(3.5)、(3.7)、(3.8)、(3.11)式，以文獻^[55]中基質起始濃度 66(g/L)的動力學參數模擬結果經由吾人撰寫之 MATLAB 程式計算其目標函數，目標函數值為 14.2479 之濃度模

擬曲線圖如圖 3-10，將修改後的動態方程式(3.5)、(3.7)、(3.10)、(3.11)式，經由吾人撰寫之 MATLAB 程式計算其目標函數以及最佳化的參數，以不同最佳化起始點得到其詳細數據於表 3-5 所示，最佳參數值於表 3-6 所示，最佳目標函數值為 0.5269 之濃度模擬曲線圖如圖 3-11 所示

表 3-1、文獻與 CaseA 之非結構模型參數比較($S_0=31\text{g/L}$)

目標函數	原始 model	u_{max}	k_s	K_I	n_{sa}	α_{sa}	β_{sa}	α_{fa}	β_{fa}	α_{aa}	β_{aa}
10.1531		0.12	2.896	15.36	1.074	9.864	0.001	0.428	0.002	0.753	0.001
目標函數	修改後 model	u_{max}	k_s	K_I	p_{sa}^*	p_{sa}^{**}	p_{fa}^*	p_{fa}^{**}	p_{aa}^*	p_{aa}^{**}	n_{sa}
4.2464	1	0.2157	5.0988	79.28	40.4427	46.3222	38.6108	42.729	44.1323	44.8807	8.1249
7.2242	2	0.1517	6.6685	80.0062	40.2418	42.7193	44.1127	46.0511	45.4909	44.3715	7.0847
6.1314	3	0.1517	6.6685	80.0062	40.2418	42.7193	44.1127	46.0511	45.4909	44.3715	7.0847
3.9168	4	0.1681	5.6882	79.4024	39.8759	43.8999	43.8313	46.5741	46.8988	45.575	7.5969
4.9928	5	0.0763	6.9687	75.4502	35.7549	43.2776	45.863	49.3799	43.1201	44.8055	4.6964
5.9397	6	0.1104	7.2005	83.6629	47.5356	45.4467	45.8241	43.9545	50.0887	42.7329	3.9149
4.0687	7	0.1691	1.489	54.4259	26.394	50.8392	54	59.858	35.6687	28.2774	8.3591
2.9658	8	0.1277	6.4564	82.3358	34.6429	45.5483	49.863	37.3748	44.7813	45.3312	3.9636
3.8012	9	0.1142	4.705	105.479	46.1711	49.1008	49.0284	37.3386	32.471	57.231	8.5802
2.6316	10	0.1824	3.6833	117.52	24.944	35.5459	32.7205	58.4869	27.2376	50.2125	5.4629

*初始基質濃度 31(g/L)

表 3-1(續一)、文獻與 CaseA 之非結構模型參數比較($S_0=31\text{g/L}$)

原始 model	Y_x	$Y_{p_{sa}}$	m_s	p_{sa}^*							
	0.13	2.79	0.001	45.6							
修改後 model	n_{psa}	n_{fa}	n_{pfa}	n_{aa}	n_{paa}	α_{sa}	β_{sa}	α_{fa}	β_{fa}	α_{aa}	β_{aa}
1	3.0028	1.5467	1.0691	0.3364	1.1763	7.9151	0.0029	0.3905	0.001	0.632	0.001
2	2.4837	0.653	0.3483	0.4398	1.2398	9.6001	0.0621	0.2695	0.0034	0.5473	0.001
3	2.4837	0.653	0.3483	0.4398	1.2398	9.6001	0.0621	0.2695	0.0034	0.5473	0.001
4	0.5176	0.7002	0.3626	0.3953	1.397	8.2488	0.0069	0.1635	0.0068	0.8266	0.001
5	1.9966	0.7428	1.043	0.7268	1.4791	6.6101	0.1303	0.5246	0.001	0.3161	0.0077
6	1.4733	1.118	0.9629	0.9842	1.3926	5.4754	0.0555	0.1863	0.0022	0.4114	0.001
7	0.8413	1.4764	1.463	0.6735	0.3604	1.933	0.2013	0.1917	0.0077	0.1913	0.0105
8	4.7129	0.5459	1.4799	0.5053	1.3609	10.2573	0.0229	0.2656	0.0028	0.2212	0.0063
9	2.049	0.6459	0.5871	0.852	0.8093	9.3612	0.0254	0.162	0.0068	0.3421	0.0058
10	1.0778	1.2266	0.9505	1.5928	1.125	5.1269	0.1025	0.1507	0.0075	0.1101	0.01

*初始基質濃度 31(g/L)

表 3-1(續一)、文獻與 CaseA 之非結構模型參數比較($S_0=31\text{g/L}$)

修改後 model	Y_x	$Y_{P_{sa}}$	m_s	$Y_{P_{fa}}$	$Y_{P_{aa}}$	y_{sa}	y_{fa}	y_{aa}	e_{sa}	e_{fa}	e_{aa}
1	0.7304	3.2092	0.1	2.7812	4.0022	0.9708	0.3317	0.3473	8.9355	5.1924	2.1658
2	0.5224	4.0671	0.0967	2.3515	2.6842	0.8013	0.5229	0.5229	2	2	2
3	0.5224	4.0671	0.0967	2.3515	2.6842	0.8013	0.5229	0.5229	1.2	1.2	1.2
4	0.5287	4.5968	0.0981	2.8183	2.0739	0.8723	0.8865	0.1231	0.1558	13.1469	10.5501
5	0.5572	3.2034	0.0953	4.2553	1.1975	0.3975	0.3281	0.7752	1.9337	29.6243	16.7453
6	0.5528	6.2438	0.0964	1.3493	1.4153	0.8794	0.2856	0.2856	4.5629	2.735	2.5449
7	0.3413	1.508	0.0618	2.4684	7.3083	0.7586	0.85	0.7476	2.2329	16.6305	26.8061
8	0.2322	4.3189	0.0373	1.8557	0.6313	0.9261	0.947	0.8838	2.714	19.346	31.6577
9	0.4113	5.4726	0.1	3.2734	1.202	0.5709	0.841	0.649	33.8255	2.815	26.3791
10	0.2496	6.2219	0.0955	0.2883	1.9724	0.932	0.6587	0.9047	52.0028	12.9618	14.0049

*初始基質濃度 31(g/L)

表 3-2、最佳化之非結構模型參數(CaseA, $S_0=31\text{g/L}$)

參數	單位	最佳值	物理意義	範圍
u_{max}	h^{-1}	0.1142	最大比生長速率	0.06-0.2
k_s	g/L	4.705	基質飽和常數	0.5-8
K_I	g/L	105.4788	基質抑制常數	10-120
p_{sa}^*	$\text{g-P}_{SA}/\text{L}$	46.1711	臨界丁二酸濃度	20-60
p_{sa}^{**}	$\text{g-P}_{SA}/\text{L}$	49.1008	臨界丁二酸濃度	20-60
p_{fa}^*	$\text{g-P}_{FA}/\text{L}$	49.0284	臨界甲酸濃度	20-60
p_{fa}^{**}	$\text{g-P}_{FA}/\text{L}$	37.3386	臨界甲酸濃度	20-60
p_{aa}^*	$\text{g-P}_{AA}/\text{L}$	32.471	臨界乙酸濃度	20-60
p_{aa}^{**}	$\text{g-P}_{AA}/\text{L}$	57.231	臨界乙酸濃度	20-60
n_{sa}	-	8.5802	丁二酸抑制非線性常數	2-8.6
n_{psa}	-	2.049	丁二酸抑制非線性常數	1-5.6
n_{fa}	-	0.6459	甲酸抑制非線性常數	0.3-1.6
n_{pfa}	-	0.5871	甲酸抑制非線性常數	0.3-1.6
n_{aa}	-	0.852	乙酸抑制非線性常數	0.3-1.6
n_{paa}	-	0.8093	乙酸抑制非線性常數	0.3-1.6
α_{sa}	$\text{g-P}_{SA}/\text{g-DCW}$	9.3612	丁二酸成長係數	1.2-10.4
β_{sa}	$\text{g-P}_{SA}/\text{g-DCW h}$	0.0254	丁二酸非成長係數	0.001-0.13
α_{fa}	$\text{g-P}_{FA}/\text{g-DCW}$	0.162	甲酸成長係數	0.1-1.5
β_{fa}	$\text{g-P}_{FA}/\text{g-DCW h}$	0.0068	甲酸非成長係數	0.001-0.01
α_{aa}	$\text{g-P}_{AA}/\text{g-DCW}$	0.3421	乙酸成長係數	0.1-1.5
β_{aa}	$\text{g-P}_{AA}/\text{g-DCW h}$	0.0058	乙酸非成長係數	0.001-0.01
Y_x	$\text{g-DCW}/\text{g-S}$	0.4113	化學計量產量	0.01-0.8
$Y_{P_{sa}}$	$\text{g-P}_{SA}/\text{g-S}$	5.4726	丁二酸化學計量產量	0.1-7
m_s	$\text{g-S}/\text{g-DCW h}$	0.1	特定的維修係數	0.001-0.1
$Y_{P_{fa}}$	$\text{g-P}_{FA}/\text{g-S}$	3.2734	甲酸化學計量產量	0.1-5
$Y_{P_{aa}}$	$\text{g-P}_{AA}/\text{g-S}$	1.202	乙酸化學計量產量	0.1-5
y_{sa}	-	0.5709	修正係數	0.1-1
y_{fa}	-	0.841	修正係數	0.1-1
y_{aa}	-	0.649	修正係數	0.1-1
e_{sa}	-	33.8255	修正係數	2-70
e_{fa}	-	2.815	修正係數	0-70
e_{aa}	-	26.3791	修正係數	0-70

電腦計算流程圖如圖 3-4 所示，之詳細步驟說明如下：

1. 設定初始動力學參數 $X(u_{max}, K_S, K_I, P_i^*, n_i, \alpha_i, \beta_i, Y_X, m_S, Y_{P_i}, P_i^{**}, e_i, n_{pi})$ 。
2. 隨機產生選定之動力學參數值 X_{new} 範圍在選定的上下限之間。
3. 將隨機產生之動力學參數值帶入生化反應動力學系統模型。
4. 使用常微分方程解算器 ode23s 計算批次動態模擬系統變量。
5. 計算目標函數(Objective function): 使用最小方差法計算模擬值與實驗值誤差，如(3.2)式。
6. 結合模擬退火演算法去計算目前解是否為最佳解，其解為最佳解則進入到下一步驟，不是則回到步驟一。
7. 得到最後的最佳參數解(\mathbf{X}_{opt})。

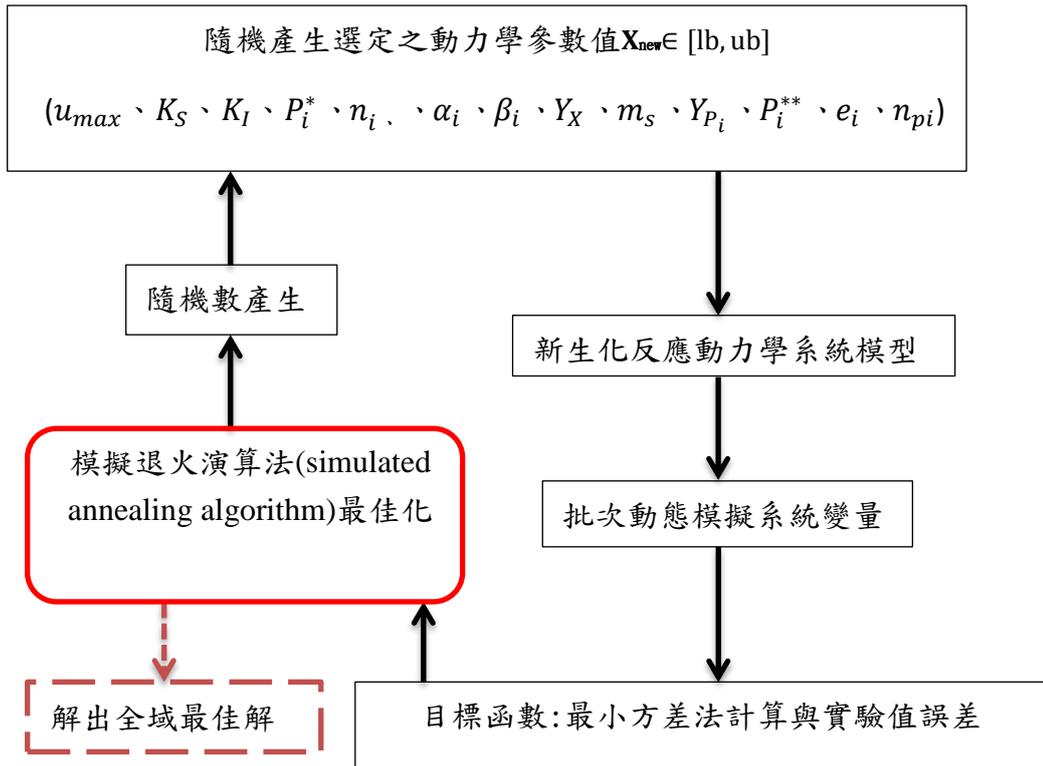


圖 3-4、批次發酵模擬流程圖

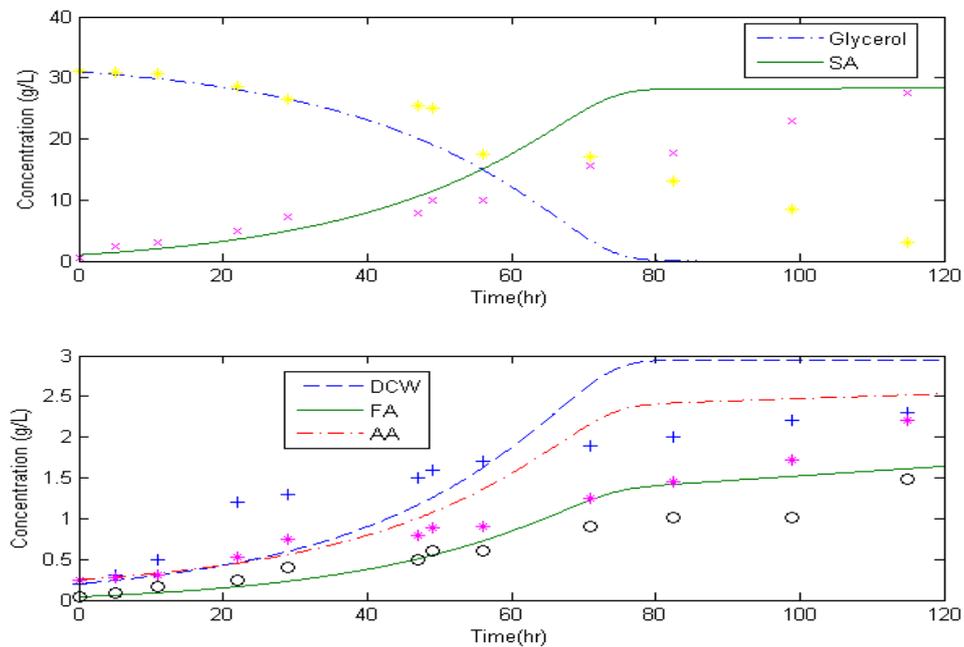


圖 3-5、批次原始模型模擬曲線圖與實驗數據點($S_0=31\text{g/L}$)

* =Glycerol(exp)、x=SA(exp)、+=DCW(exp)、*=FA(exp)、o=AA(exp)

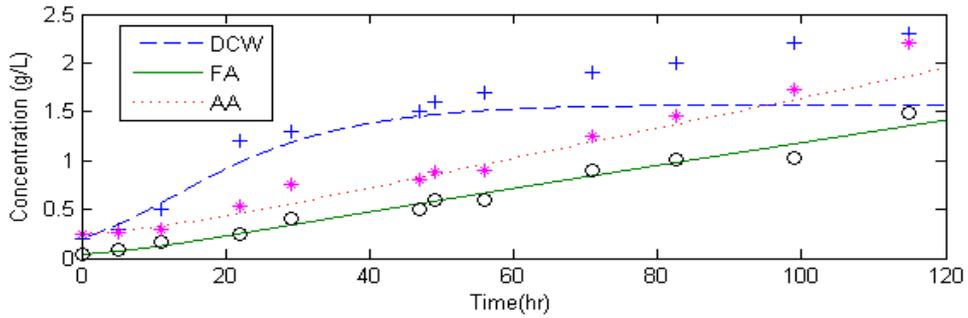
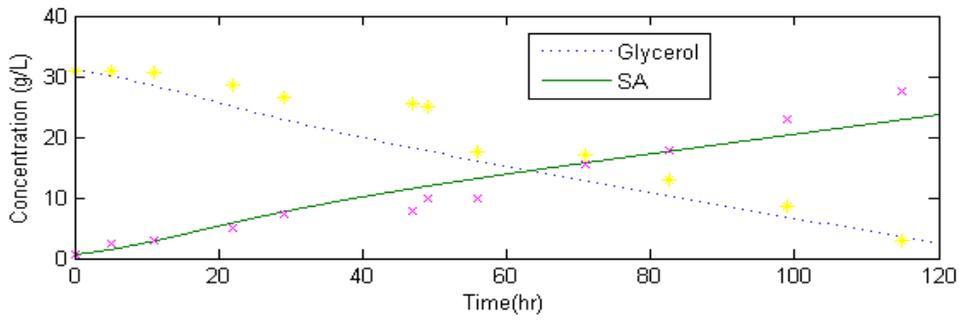


圖 3-6、批次修正後模型的實驗數據點與模擬曲線圖($S_0=31\text{g/L}$)

* =Glycerol(exp)、x=SA(exp)、+=DCW(exp)、*=FA(exp)、o=AA(exp)

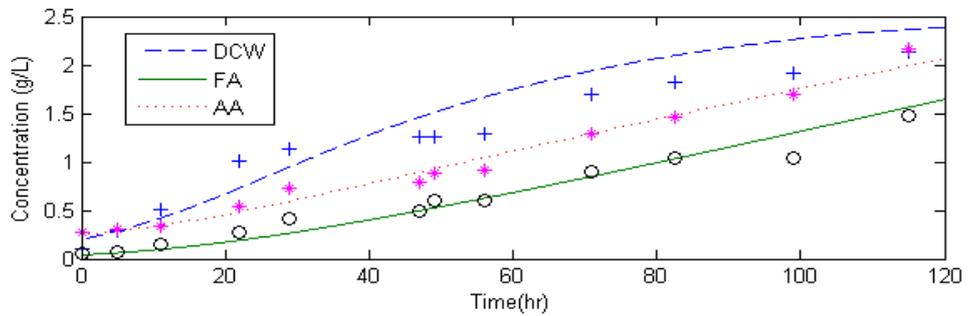
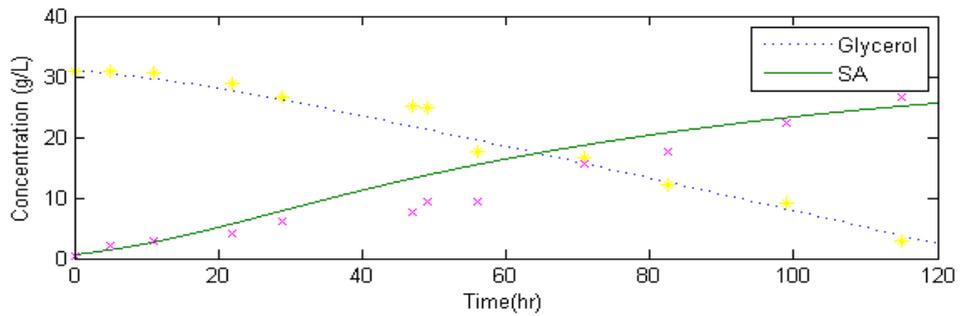


圖 3-7、批次修正後模型的實驗數據點與模擬曲線圖($S_0=31\text{g/L}$)

* =Glycerol(exp)、x=SA(exp)、+=DCW(exp)、*=FA(exp)、o=AA(exp)

表 3-3、文獻與 CaseB 之非結構模型參數比較($S_0=31\text{g/L}$)

目標函數值	原始 model	u_{max}	k_s	K_I	n_{sa}	α_{sa}	β_{sa}	α_{fa}	β_{fa}	α_{aa}	β_{aa}
10.1531		0.12	2.896	15.36	1.074	9.864	0.001	0.428	0.002	0.753	0.001
目標函數	修改後 model	u_{max}	k_s	K_I	p_{sa}^*	p_{sa}^{**}	p_{fa}^*	p_{fa}^{**}	p_{aa}^*	p_{aa}^{**}	n_{sa}
2.8878	1	0.1338	2.2287	170.7278	56.2897	120.3606	1.5774	14.3011	7.4053	14.6185	1.68
3.2512	2	0.1196	9.4702	91.7374	33.8422	66.2367	6.6599	5.1569	2.367	13.1767	1.8317
3.7306	3	0.0985	14.1656	175.935	31.8589	163.354	3.8021	12.3943	17.1471	18.9599	1.0216
3.4293	4	0.0691	1.8435	146.398	63.8279	119.469	9.4962	12.7145	4.2634	3.4938	1.8468
3.1317	5	0.0776	10.5699	112.749	87.1783	88.9069	1.5981	3.8132	14.658	14.712	1.9189
3.8217	6	0.0817	14.0638	193.89	45.2659	58.6298	11.9328	14.7359	4.7599	15.5944	2.3344
3.8246	7	0.1106	7.5805	134.906	39.6458	194.146	2.1615	7.2705	4.5938	11.8349	0.1504
2.9322	8	0.1055	29.0496	145.261	30.3449	175.701	12.7381	6.7587	19.9123	4.2807	1.1042
3.5616	9	0.156	13.4625	130.356	70.4869	167.413	1.5389	9.7206	4.9762	12.0567	1.0299
3.7855	10	0.1507	12.9507	155.038	103.788	68.0599	5.1412	3.9676	2.2764	5.8048	2.4721

*初始基質濃度 31(g/L)

表 3-3(續一)、文獻與 CaseB 之非結構模型參數比較($S_0=31\text{g/L}$)

原始 model	Y_x	$Y_{p_{sa}}$	m_s	p_{sa}^*							
	0.13	2.79	0.001	45.6							
修改後 model	n_{psa}	n_{fa}	n_{pfa}	n_{aa}	n_{paa}	α_{sa}	β_{sa}	α_{fa}	β_{fa}	α_{aa}	β_{aa}
1	0.2463	2.8433	1.9931	0.867	0.6411	3.7674	0.1286	0.397	0.0065	0.375	0.0079
2	0.1834	2.0029	1.2011	0.8242	0.9741	6.0478	0.1295	0.2139	0.009	0.523	0.0034
3	0.1197	2.9113	2.1273	2.1834	2.3374	5.7941	0.1139	0.6042	0.001	0.5531	0.0063
4	0.5649	1.3843	2.1431	2.2246	1.4757	8.8897	0.0738	0.5634	0.0019	0.5724	0.0093
5	0.2926	0.6346	1.6839	2.1287	1.3071	6.3174	0.0914	0.582	0.0011	0.7219	0.001
6	0.1302	0.4301	2.1033	0.7788	2.1686	8.4966	0.093	0.6025	0.0011	0.3897	0.01
7	0.4078	2.4325	1.1816	2.7857	0.1132	5.0435	0.1253	0.4104	0.0085	0.728	0.001
8	1.1746	2.7542	1.307	2.3703	0.9183	8.3336	0.1234	0.4669	0.0061	0.7556	0.001
9	1.1472	2.6324	0.1965	2.111	1.9279	3.5898	0.1015	0.3059	0.0068	0.5098	0.01
10	0.9865	2.0769	2.1169	2.2409	1.1452	5.6023	0.1133	0.3906	0.0069	0.7384	0.001

* 初始基質濃度 31(g/L)

表 3-3(續一)、文獻與 CaseB 之非結構模型參數比較($S_0=31\text{g/L}$)

修改後 model	Y_x	$Y_{p_{sa}}$	m_s	$Y_{p_{fa}}$	$Y_{p_{aa}}$	S_{sa}^*	S_{fa}^*	S_{aa}^*	n_{ssa}	n_{sfa}	n_{saa}
1	0.5482	3.9158	0.09	3.4513	0.7106	108.028	45.9069	76.6383	1.942	2.4242	1.4542
2	0.2784	3.9242	0.0619	4.989	0.878	95.577	82.2303	88.9099	2.8934	1.2408	2.6932
3	0.1508	6.463	0.0784	4.848	4.9332	203.913	120.622	115.411	0.6489	2.6644	1.9589
4	0.1667	5.7592	0.0579	4.7639	0.689	177.734	53.2276	91.0073	0.3444	0.8649	1.2181
5	0.5628	2.457	0.0847	4.556	3.3189	101.175	63.543	73.7286	1.4216	1.8236	2.8068
6	0.2559	4.3608	0.0672	2.0877	0.3775	123.521	47.9285	125.275	2.9464	2.1533	1.6686
7	0.3745	1.8802	0.0436	4.3449	0.7911	89.1683	38.3767	50.1675	0.2428	2.4886	0.422
8	0.2944	2.8836	0.0824	1.1605	2.9366	44.7036	50.4411	76.3329	1.2396	0.9035	1.0923
9	0.7354	5.6212	0.0636	0.1202	1.6426	54.337	111.879	43.1108	0.2431	2.8796	2.939
10	0.7636	1.105	0.0645	4.7523	2.7459	125.372	72.0958	103.675	2.8928	0.3391	2.1404

*初始基質濃度 31(g/L)

表 3-4、最佳化之非結構模型參數(CaseB, $S_0=31\text{g/L}$)

參數	單位	最佳值	物理意義	範圍
u_{max}	h^{-1}	0.1338	最大比生長速率	0.06-0.23
k_s	g/L	2.2287	基質飽和常數	0.5-15.5
K_I	g/L	170.7278	基質抑制常數	12-961
p_{sa}^*	$\text{g-P}_{SA}/\text{L}$	56.2897	臨界丁二酸濃度	28-280
p_{sa}^{**}	$\text{g-P}_{SA}/\text{L}$	120.3606	臨界丁二酸濃度	28-280
p_{fa}^*	$\text{g-P}_{FA}/\text{L}$	1.5774	臨界甲酸濃度	1.5-15
p_{fa}^{**}	$\text{g-P}_{FA}/\text{L}$	14.3011	臨界甲酸濃度	1.5-15
p_{aa}^*	$\text{g-P}_{AA}/\text{L}$	7.4053	臨界乙酸濃度	2-20
p_{aa}^{**}	$\text{g-P}_{AA}/\text{L}$	14.6185	臨界乙酸濃度	2-20
n_{sa}	-	1.68	丁二酸抑制非線性常數	0.1-3
n_{psa}	-	0.2463	丁二酸抑制非線性常數	0.1-3
n_{fa}	-	2.8433	甲酸抑制非線性常數	0.1-3
n_{pfa}	-	1.9931	甲酸抑制非線性常數	0.1-3
n_{aa}	-	0.867	乙酸抑制非線性常數	0.1-3
n_{paa}	-	0.6411	乙酸抑制非線性常數	0.1-3
α_{sa}	$\text{g-P}_{SA}/\text{g-DCW}$	3.7674	丁二酸成長係數	1.2-10.4
β_{sa}	$\text{g-P}_{SA}/\text{g-DCW h}$	0.1286	丁二酸非成長係數	0.001-0.13
α_{fa}	$\text{g-P}_{FA}/\text{g-DCW}$	0.397	甲酸成長係數	0.1-1.3
β_{fa}	$\text{g-P}_{FA}/\text{g-DCW h}$	0.0065	甲酸非成長係數	0.001-0.01
α_{aa}	$\text{g-P}_{AA}/\text{g-DCW}$	0.375	乙酸成長係數	0.1-1.3
β_{aa}	$\text{g-P}_{AA}/\text{g-DCW h}$	0.0079	乙酸非成長係數	0.001-0.01
Y_x	$\text{g-DCW}/\text{g-S}$	0.5482	化學計量產量	0.01-0.8
$Y_{P_{sa}}$	$\text{g-P}_{SA}/\text{g-S}$	3.9158	丁二酸化學計量產量	0.1-7
m_s	$\text{g-S}/\text{g-DCW h}$	0.09	修正係數	0.01-0.09
$Y_{P_{fa}}$	$\text{g-P}_{FA}/\text{g-S}$	3.4513	甲酸化學計量產量	0.1-5
$Y_{P_{aa}}$	$\text{g-P}_{AA}/\text{g-S}$	0.7106	乙酸化學計量產量	0.1-5
S_{sa}^*	$\text{g-S}/\text{L}$	108.028	臨界基質濃度	31-310
S_{fa}^*	$\text{g-S}/\text{L}$	45.9069	臨界基質濃度	31-310
S_{aa}^*	$\text{g-S}/\text{L}$	76.6383	臨界基質濃度	31-310
n_{ssa}	-	1.942	基質抑制線性常數	0.1-3
n_{sfa}	-	2.4242	基質抑制線性常數	0.1-3
n_{saa}	-	1.4542	基質抑制線性常數	0.1-3

*初始基質濃度 31(g/L)

電腦計算流程圖如圖 3-8 所示，之詳細步驟說明如下：

1. 設定初始動力學參數 $X(u_{max}、K_S、K_I、P_i^*、n_i、\alpha_i、\beta_i、Y_X、m_S、Y_{P_i}、P_i^{**}、s_i^*、n_{si}、n_{pi})$ 。
2. 隨機產生選定之動力學參數值 X_{new} 範圍在選定的上下限之間
3. 將隨機產生之動力學參數值帶入生化反應動力學系統模型。
4. 使用常微分方程解算器 ode23s 計算批次動態模擬系統變量
5. 計算目標函數(Objective function) : 使用最小方差法計算模擬值與實驗值誤差，如(3.2)式。
6. 結合模擬退火演算法去計算目前解是否為最佳解，其解為最佳解則進入到下一步驟，不是則回到步驟一。
7. 得到最後的最佳參數解(\mathbf{X}_{opt})。

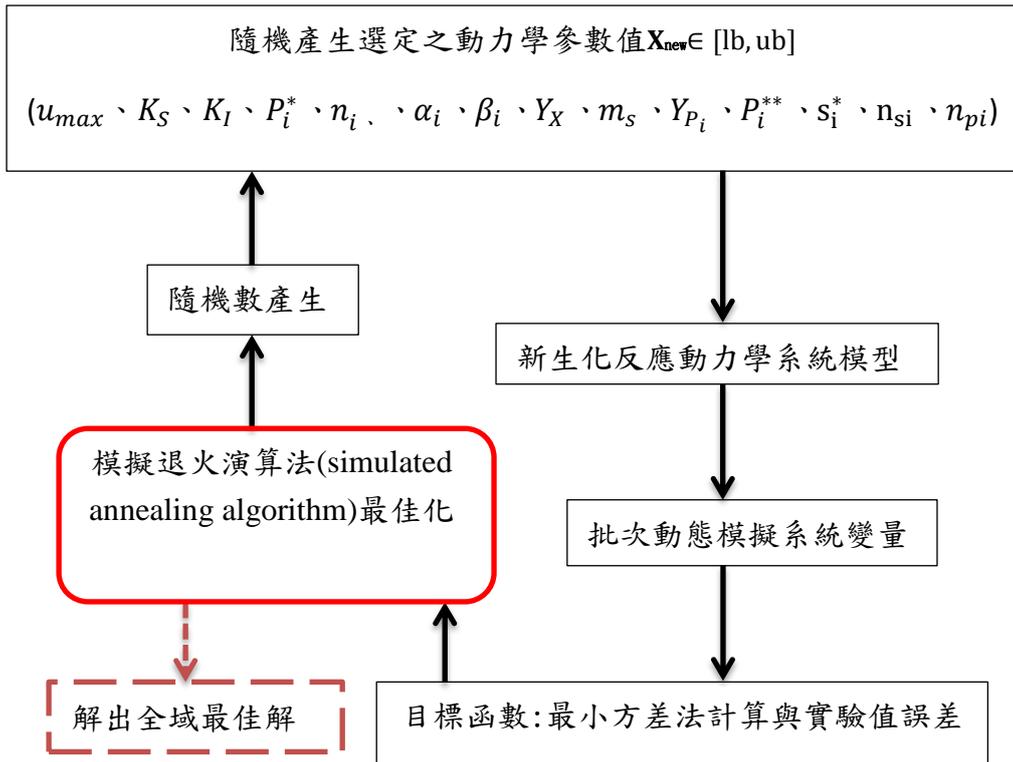


圖 3-8、批次發酵模擬流程圖

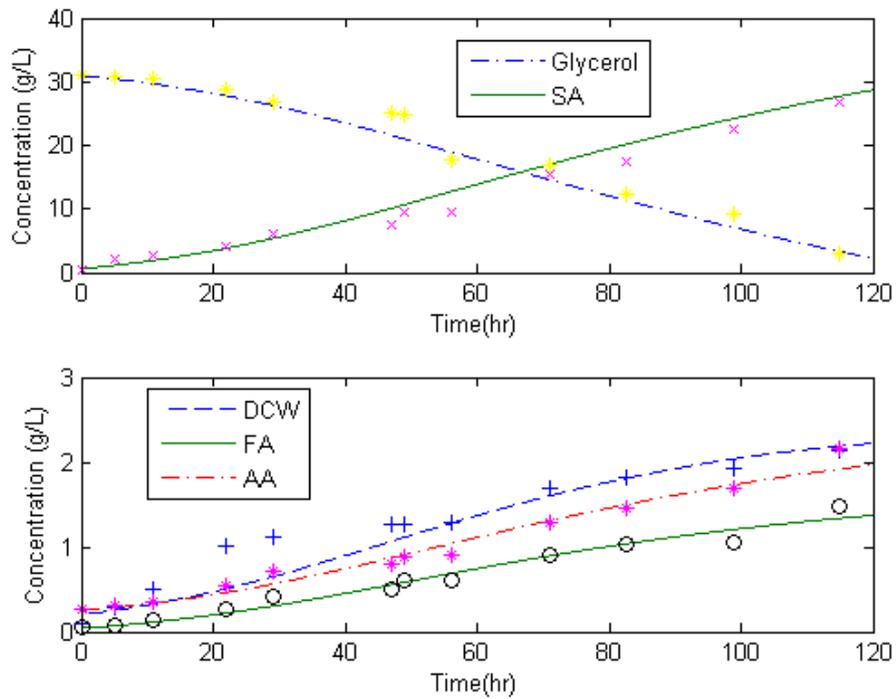


圖 3-9、批次修正後模型的實驗數據點與模擬曲線圖($S_0=31\text{g/L}$)

* =Glycerol(exp)、x=SA(exp)、+=DCW(exp)、*=FA(exp)、o=AA(exp)

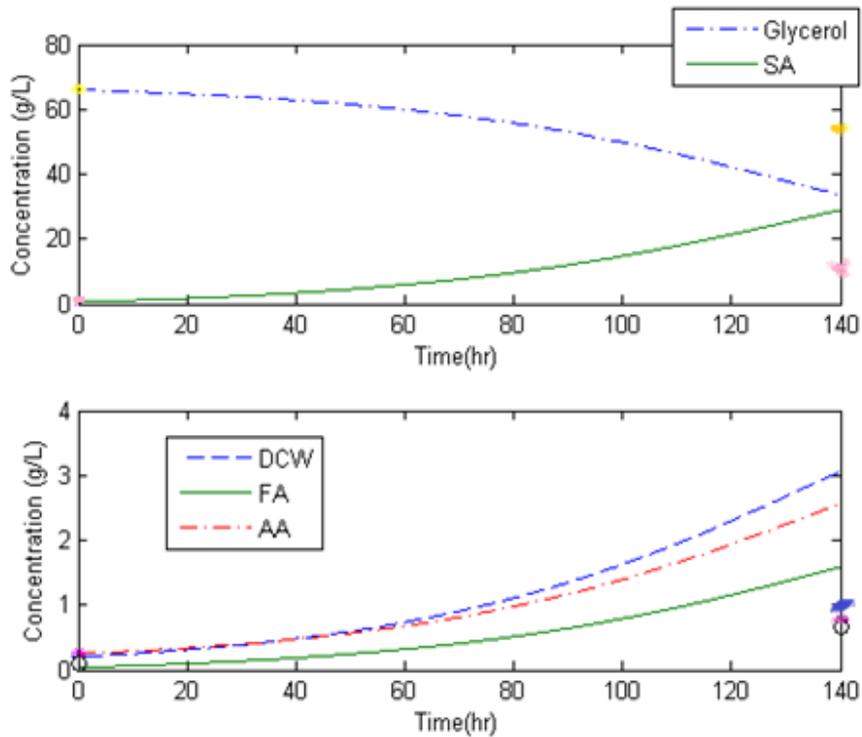


圖 3-10、批次原始模型模擬曲線圖與實驗數據點($S_0=66\text{g/L}$)

* =Glycerol(exp)、x=SA(exp)、+=DCW(exp)、*=FA(exp)、o=AA(exp)

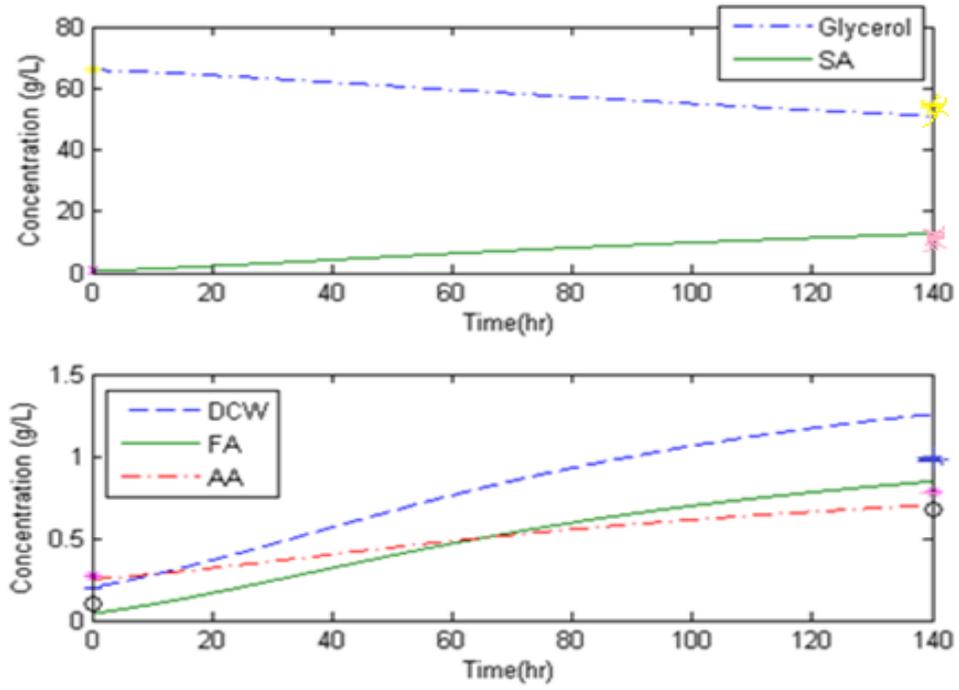


圖 3-11、批次修正後模型的實驗數據點與模擬曲線圖($S_0=66\text{g/L}$)

* =Glycerol(exp) 、 x=SA(exp) 、 +=DCW(exp) 、 *=FA(exp) 、 o=AA(exp)

表 3-5、CaseC 之非結構模型參數比較($S_0=66\text{g/L}$)

目標函數	修改後 model	u_{max}	k_s	K_I	p_{sa}^*	p_{sa}^{**}	p_{fa}^*	p_{fa}^{**}	p_{aa}^*	p_{aa}^{**}	n_{sa}
0.6846	1	0.06	12.6304	197.157	67.2927	114.078	1.5359	8.409	12.4739	9.0448	0.9877
0.5624	2	0.0601	24.6009	276.783	78.6207	114.464	1.5002	14.2708	17.227	7.2049	0.2283
0.5269	3	0.0602	14.6443	195.447	92.6968	103.266	1.5092	5.4739	14.357	6.0259	0.1195

修改後 model	n_{psa}	n_{fa}	n_{pfa}	n_{aa}	n_{paa}	α_{sa}	β_{sa}	α_{fa}	β_{fa}	α_{aa}	β_{aa}
1	0.942	2.8253	1.4099	1.9484	0.1417	6.1995	0.0833	0.6684	0.0031	0.3741	0.0018
2	0.6043	2.972	0.4287	2.1838	0.1848	2.3934	0.1205	0.7853	0.0067	0.5795	0.001
3	1.4416	2.9018	2.8239	2.6285	0.9249	9.2835	0.126	0.7617	0.0012	0.4153	0.0061

修改後 model	Y_x	Y_{psa}	m_s	Y_{pfa}	Y_{paa}	S_{sa}^*	S_{fa}^*	S_{aa}^*	n_{ssa}	n_{sfa}	n_{saa}
1	0.3108	6.5937	0.0143	1.2695	1.1583	116.974	69.6879	93.7807	0.1094	0.3538	0.1237
2	0.4262	3.4708	0.0898	2.0291	0.5115	109.667	70.5625	102.639	0.144	1.406	2.6625
3	0.1428	6.8542	0.0452	1.2892	2.9242	129.244	74.2355	68.1469	2.8885	2.8771	2.201

*初始基質濃度 66(g/L)

表 3-6、最佳化之非結構模型參數(CaseC， $S_0=66\text{g/L}$)

參數	單位	最佳值	物理意義	範圍
u_{max}	h^{-1}	0.0602	最大比生長速率	0.06-0.23
k_s	g/L	14.6443	基質飽和常數	0.5-33
K_I	g/L	195.447	基質抑制常數	12-4356
p_{sa}^*	$\text{g-P}_{SA}/\text{L}$	92.6968	臨界丁二酸濃度	28-600
p_{sa}^{**}	$\text{g-P}_{SA}/\text{L}$	103.266	臨界丁二酸濃度	28-600
p_{fa}^*	$\text{g-P}_{FA}/\text{L}$	1.5092	臨界甲酸濃度	1.5-15
p_{fa}^{**}	$\text{g-P}_{FA}/\text{L}$	5.4739	臨界甲酸濃度	1.5-15
p_{aa}^*	$\text{g-P}_{AA}/\text{L}$	14.357	臨界乙酸濃度	2-20
p_{aa}^{**}	$\text{g-P}_{AA}/\text{L}$	6.0259	臨界乙酸濃度	2-20
n_{sa}	-	0.1195	丁二酸抑制非線性常數	0.1-3
n_{psa}	-	1.4416	丁二酸抑制非線性常數	0.1-3
n_{fa}	-	2.9018	甲酸抑制非線性常數	0.1-3
n_{pfa}	-	2.8239	甲酸抑制非線性常數	0.1-3
n_{aa}	-	2.6285	乙酸抑制非線性常數	0.1-3
n_{paa}	-	0.9249	乙酸抑制非線性常數	0.1-3
α_{sa}	$\text{g-P}_{SA}/\text{g-DCW}$	9.2835	丁二酸成長係數	1.2-10.4
β_{sa}	$\text{g-P}_{SA}/\text{g-DCW h}$	0.126	丁二酸非成長係數	0.001-0.13
α_{fa}	$\text{g-P}_{FA}/\text{g-DCW}$	0.7617	甲酸成長係數	0.1-1.3
β_{fa}	$\text{g-P}_{FA}/\text{g-DCW h}$	0.0012	甲酸非成長係數	0.001-0.01
α_{aa}	$\text{g-P}_{AA}/\text{g-DCW}$	0.4153	乙酸成長係數	0.1-1.3
β_{aa}	$\text{g-P}_{AA}/\text{g-DCW h}$	0.0061	乙酸非成長係數	0.001-0.01
Y_x	$\text{g-DCW}/\text{g-S}$	0.1428	化學計量產量	0.01-0.8
$Y_{P_{sa}}$	$\text{g-P}_{SA}/\text{g-S}$	6.8542	丁二酸化學計量產量	0.1-7
m_s	$\text{g-S}/\text{g-DCW h}$	0.0452	修正係數	0.01-0.09
$Y_{P_{fa}}$	$\text{g-P}_{FA}/\text{g-S}$	1.2892	甲酸化學計量產量	0.1-5
$Y_{P_{aa}}$	$\text{g-P}_{AA}/\text{g-S}$	2.9242	乙酸化學計量產量	0.1-5
S_{sa}^*	$\text{g-S}/\text{L}$	129.244	臨界基質濃度	31-660
S_{fa}^*	$\text{g-S}/\text{L}$	74.2355	臨界基質濃度	31-660
S_{aa}^*	$\text{g-S}/\text{L}$	68.1469	臨界基質濃度	31-660
n_{ssa}	-	2.8885	基質抑制線性常數	0.1-3
n_{sfa}	-	2.8771	基質抑制線性常數	0.1-3
n_{saa}	-	2.201	基質抑制線性常數	0.1-3

*初始基質濃度 66(g/L)

3-3 液態薄膜建模

固態支撐膜介紹

液態膜最早是由Nernst及Riesefeld等學者於1902年提出^[80]，其優點在於萃取及反萃取程序同時發生，不需要大量的萃取劑即可獲得極佳的萃取效率，所以能使用高選擇性但較昂貴的萃取劑，以獲得純度較高的產品。而液膜分離程序主要是利用化學反應篩選待分離物質，並不需要提供額外能量，而是利用化學反應來提高對目標物的專一性，所以在操作過程中耗能較低。

支撐式液膜（Supported Liquid Membrane，SLM）^[80]是由液膜相及支撐體所組成，膜相包含稀釋劑、萃取劑，而支撐體可為多孔性的固體薄膜。利用聚丙烯和聚四氟乙烯等高分子所製成的微孔薄膜為目前較常用的支撐體；其原理為液態的膜相填充在多孔性固態薄膜的孔隙中，即形成支撐式液膜。這種膜優點包括如下^[80]：

1. 設備簡單。
2. 操作容易。
3. 無相分離問題。
4. 萃取劑用量少，使用較昂貴萃取劑時比較經濟。

乳化液態膜(Emulsion Liquid Membranes)介紹

西元 1968 年，美籍華人黎念之博士^{[77][78]}成功地應用界面活性劑形成水膜分離碳氫混和物後，並大力鼓吹人工液膜的功能，認為液膜是一種高效率及節省能源的分離/純化技術。乳狀液液膜是由兩種不混溶相形成乳狀液，然後將乳狀液分散在第三相（連續相）中而形成。兩種不混溶相形成的乳狀液既可以是油包水型，也可以是水包油型。目前應用最廣泛的還是油包水型乳狀液液膜^[78]。Becher 並指出在系統中加入界面活性劑可使乳液粒子分散的更好^[77]。這種膜優點包括如下^[78]：

1. 膜很薄、接觸面積大、傳質速度很快。
2. 與固膜相比有非常好的選擇性。
3. 沒有膜老化的缺點。
4. 製造容易：只要具備適當的膜相物質及界面活性劑，即可製備。

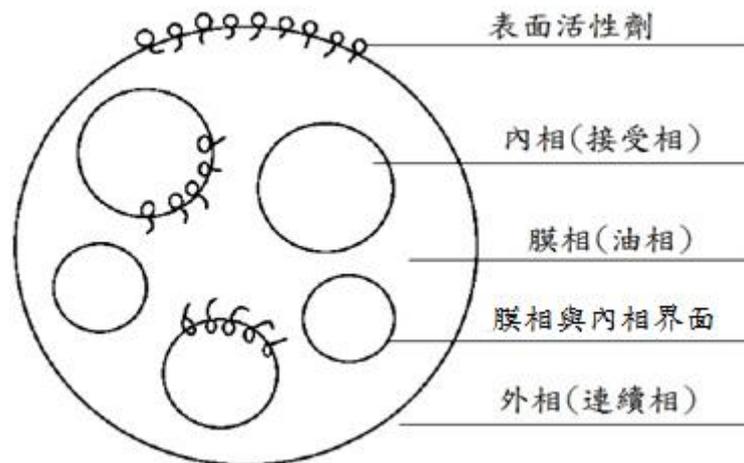


圖 3-12、乳狀液態膜示意圖^[78]

液態薄膜傳輸機制

圖 3-13 中由左至右分別進料相(Feed Phase)、膜液相(Membrane Phase)、剝離相(Strip Phase)。進料相裡有需要的產品，以 A 代表；在膜液相中有萃取的載體，以 B 做表示。

當 A 通過介面一(Interface I)和 B 結合，AB 經擴散達到介面二(Interface II)時又會再分解，B 會留在膜液相中，而 A 則到達剝離相，完成一次的循環。

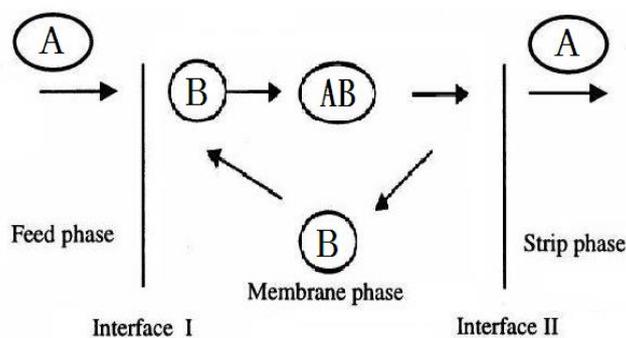


圖 3-13、液態薄膜傳輸機制示意圖^[57]

液態薄膜參數理論分析^[58]

為了求得總質傳系數(K_{ov})，我們可以將傳輸機制可以用溶解、擴散模型理論來解釋，過程可分為：

- (1)產物在膜表面有選擇性的吸附並溶解；
- (2)在膜內擴散；
- (3)在膜的透過側與萃取液反應離子態鹽，與膜分離。

因此，膜的總質傳阻力由三部分組成：膜兩側液體中的對流質傳阻力和膜內的擴散質傳阻力。其質傳動力學方程式可表示如下：

$$J = \frac{Q}{A} = K_{ov}(C_f - C_s) \quad (3.16)$$

本研究是由圓管模型推導去延伸推導平板模型，其中 J 、 Q 、 C_f 、 C_s 為總質傳系數(K_{ov})因質傳結構形狀而異，將圓管與平板之總質傳系數推導如後文。

圓管的總質傳系數(K_{ov})模型推導

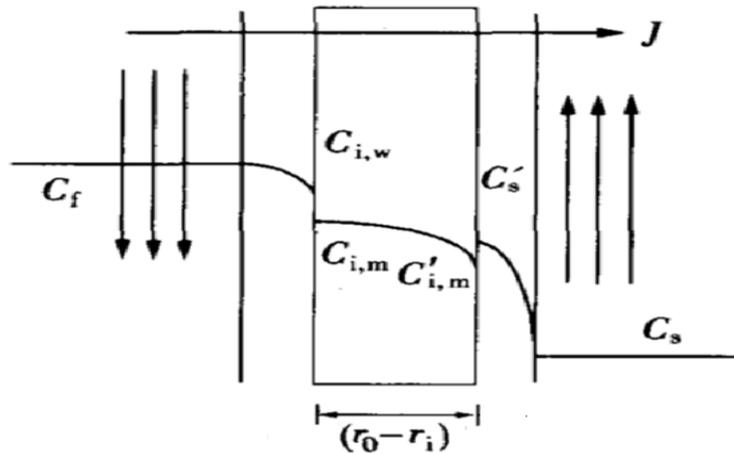


圖 3-14、圓管膜萃取過程濃度分布圖^[58]

當使用圓管在分離的過程中，如圖 3-14，料液走管程，萃取液走殼程，產物在膜中的擴散符合 Fick 第一定律，基於液-膜的串聯質傳阻力模型，以料液和管內表面積為基準的總質傳系數 K_{ov} 可以從下面的推導所得到：

(1)在膜表面上有選擇性吸入並溶解以(3.17)式所示，整理後可得(3.18)、

(3.19)式：

$$J_1 = \frac{Q}{A_1} = K_t(C_f - C_{iw}) \quad (3.17)$$

$$Q = K_t \cdot A_1(C_f - C_{iw}) \quad (3.18)$$

$$\frac{Q}{A_1 \cdot K_t} = (C_f - C_{iw}) \quad (3.19)$$

(2)膜內的擴散以(3.21)式所示：

$$P = D \cdot K \quad (3.20)$$

$$J_2 = \frac{Q}{A_2} = P \frac{dc}{dr} \quad (3.21)$$

其中為 Q (單位時間內傳遞的質量)相等，圓管面積 $A = 2\pi rL$ ， P 為滲

透係數(permeability)指薄膜或多孔性介質，允許物質通過的能力、D為產物在膜中擴散係數、K為分配係數。因膜-液雙介面質傳平衡，所以引入膜液相分配係數K，即為產物在膜中的濃度與其液料中濃度之比，表示如下：

$$K = (C_{im}/C_{iw}) \quad (3.22)$$

$$Q = D \cdot K \cdot A \frac{dc}{dr} \quad (3.23)$$

將(3.20)式帶入(3.21)式可得(3.23)式，而圓管面積帶入(3.23)式，即可得到(3.24)式：

$$Q = D \cdot K(2\pi \cdot r \cdot L) \frac{dc}{dr} \quad (3.24)$$

將上式作變數分離後，由膜管外徑(r_0)至膜管內徑(r_i)作積分：

$$Q \int_{r_i}^{r_0} \frac{dr}{r} = D \cdot K(2\pi \cdot L) \int_{C_s'}^{C_{iw}} dC \quad (3.25)$$

$$Q \ln \frac{r_0}{r_i} = D \cdot K(2\pi \cdot L)(C_{iw} - C_s') \quad (3.26)$$

$$Q = \frac{D \cdot K(2\pi \cdot L)}{\ln \frac{r_0}{r_i}} (C_{iw} - C_s') \quad (3.27)$$

將式子(3.25)~(3.27)積分整合後可得到(3.28)式：

$$Q \frac{\ln \frac{r_0}{r_i}}{D \cdot K(2\pi \cdot L)} = (C_{iw} - C_s') \quad (3.28)$$

(3)在膜的透過側與萃取液反應形成離子態鹽類，與膜分離，以(3.29)

式所示，整理後可得(3.30)、(3.31)式：

E - 化學反應對質傳的增強作用， $J_{有化學反應}/J_{無化學反應}$

$$J_3 = \frac{Q}{A_3} = E \cdot K_s(C_s' - C_s) \quad (3.29)$$

$$Q = E \cdot K_s \cdot A_3(C_s' - C_s) \quad (3.30)$$

$$\frac{Q}{E \cdot K_S \cdot A_3} = (C'_S - C_S) \quad (3.31)$$

將三個濃度差(3.19)、(3.28)、(3.31)式相加整合可得到(3.32)式:

$$(C_f - C_S) = Q \left(\frac{1}{A_1 \cdot K_t} + \frac{r_0 \ln \frac{r_0}{r_i}}{D \cdot K \cdot A_1} + \frac{1}{E \cdot K_S \cdot A_3} \right) \quad (3.32)$$

再將(3.32)式整合可得(3.33)式:

$$(C_f - C_S) = \frac{Q}{A_1} \left(\frac{1}{K_t} + \frac{r_0 \ln \frac{r_0}{r_i}}{D \cdot K} + \frac{A_1}{E \cdot K_S \cdot A_3} \right) \quad (3.33)$$

$$A_1 : A_3 = r_0 : r_i \quad (3.34)$$

其中 A_1 為在管外的質傳面積(m^2)、 A_3 為在管內的質傳面積(m^2)、

r_0 為膜管外徑(m)、 r_i 為膜管內徑(m)。

將(3.34)式帶入(3.33)整合可得(3.35)式:

$$(C_f - C_S) = \frac{Q}{A_1} \left(\frac{1}{K_t} + \frac{r_0 \ln \frac{r_0}{r_i}}{D \cdot K} + \frac{r_0}{E \cdot K_S \cdot r_i} \right) \quad (3.35)$$

將上式表示為總質傳動力學方程式，(3.16)式為總質傳動力學方程式

，移項整理可得(3.36)式:

$$\frac{Q}{A} \cdot \frac{1}{K_{ov}} = (C_f - C_S) \quad (3.36)$$

比較後即可求得總質傳系數(3.37)式:

$$\frac{1}{K_{ov}} = \left(\frac{1}{K_t} + \frac{r_0 \ln \frac{r_0}{r_i}}{D \cdot K} + \frac{r_0}{E \cdot K_S \cdot r_i} \right) \quad (3.37)$$

平板的總質傳系數(K_{ov})模型推導

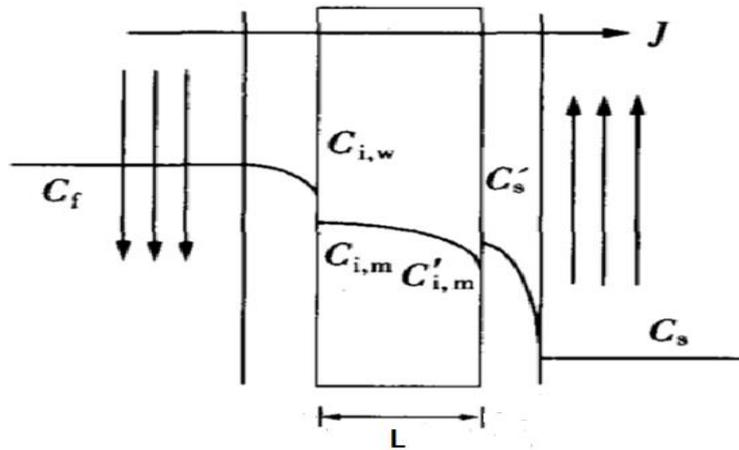


圖 3-15、平板薄膜萃取過程濃度分布圖

當使用平板薄膜在分離的過程中，如圖 3-15，總質傳系數 K_{ov} 可以從下面的推導所得到：

(1)在膜表面上有選擇性吸入並溶解，以(3.38)式所示，整理可得(3.39)

式：

$$J_1 = \frac{Q}{A_1} = K_t(C_f - C_{iw}) \quad (3.38)$$

$$(C_f - C_{iw}) = J_1 \frac{1}{K_t} \quad (3.39)$$

(2)膜內的擴散以(3.41)式所示：

P 為滲透係數(*permeability*)，指薄膜或多孔性介質，允許物質通過的能力

$$P = D \cdot K \quad (3.40)$$

$$J_2 = \frac{Q}{A_1} = P \frac{dc}{dz} \quad (3.41)$$

因膜-液雙介面質傳平衡，所以引入膜液相分配係數 K —分配係數， $\frac{C_{im}}{C_{iw}}$ ，

即為產物在膜中的濃度與其液料中濃度之比。

將(3.40)式帶入(3.41)式並且移項整理可得到(3.42)式：

$$\frac{Q}{A_1} \int_0^L dz = D \cdot K \int_{C'_S}^{C_{iw}} dC \quad (3.42)$$

$$\frac{Q}{A_1} L = D \cdot K (C_{iw} - C'_S) \quad (3.43)$$

$$\frac{Q}{A_1} = \frac{D \cdot K}{L} (C_{iw} - C'_S) \quad (3.44)$$

將式子(3.42)~(3.44)積分整合後可得到(3.45)式：

$$(C_{iw} - C'_S) = J_2 \frac{L}{D \cdot K} \quad (3.45)$$

(3)在膜的透過側與萃取液反應形成離子態鹽類，與膜分離，以(3.46)

式所示，整理後可得(3.47)式：

$$J_3 = \frac{Q}{A_1} = E \cdot K_S (C'_S - C_S) \quad (3.46)$$

$$(C'_S - C_S) = J_3 \frac{1}{E \cdot K_S} \quad (3.47)$$

Q ， A 都相等所以通量相等

$$J = J_1 = J_2 = J_3 = \frac{Q}{A_1} \quad (3.48)$$

三個濃度差(3.39)、(3.45)、(3.47)式相加可得(3.49)式

$$(C_f - C_S) = J \left(\frac{1}{K_t} + \frac{L}{D \cdot K} + \frac{1}{E \cdot K_S} \right) \quad (3.49)$$

將上式表示為總質傳動力學方程式，(3.16)式為總質傳動力學方程式

，移項整理可得(3.50)式：

$$J \frac{1}{K_{ov}} = (C_f - C_S) \quad (3.50)$$

比較後即可求得總質傳系數(3.51)式：

$$\frac{1}{K_{ov}} = \left(\frac{1}{K_t} + \frac{L}{D \cdot K} + \frac{1}{E \cdot K_S} \right) \quad (3.51)$$

下列為單位時間濃度變化的推導，利用質傳動力學方程式(3.16)式，

將其整理可得(3.52)式：

下列方程式為單位時間內傳遞的質量：

$$Q = \frac{d(v \cdot C_f)}{dt} \quad (3.52)$$

將(3.52)式帶入(3.16)式可得(3.53)式：

$$J = \frac{d(v \cdot C_f)}{A \cdot dt} = K_{ov}(C_f - C_s) \quad (3.53)$$

因體積 V 變化量很少，所以可將(3.53)式中的體積視為常數並整理成

(3.54)式，再移項整合為(3.55)式：

$$\frac{v dC_f}{dt} = K_{ov} \cdot A(C_f - C_s) \quad (3.54)$$

$$\frac{dC_f}{dt} = \frac{K_{ov} \cdot A}{v} (C_f - C_s) \quad (3.55)$$

將上式(3.55)式表示為總質傳動力學方程式，而總通量可表示為(3.56)

式：

$$J = \frac{v \cdot dC_f}{A \cdot dt} \quad (3.56)$$

而單位濃度時間的變化與總通量的關係，可由(3.56)式整合成(3.57)

式， V 為液料相體積(L)。

$$\frac{dC_f}{dt} = J \frac{A}{v} \quad (3.57)$$

本研究參考三正辛胺(Triooctylamine, TOA)液態膜實驗數據^[59]，以相同隨機模型識別方法最佳化液態薄膜模型參數(K_{ov} 、 C_s)，所使用的動態方程式為(3.55)式，其中 C_f 為琥珀酸濃度、 A 為膜面積、 V 為發酵總體積、 C_s 為剝離相琥珀酸濃度從參考文獻^[58]分離出之產物會以離子態形態存在，故視 C_s 為最佳化之常數，經由吾人撰寫之 MATLAB 程式計算，以最小平方差法分析獲得優化的參數，其詳細參數數據於表 3-7 所示，最佳目標函數值之濃度模擬曲線圖如圖 3-16 所示。

表 3-7、液態薄膜模型參數

目標函數	模擬參數		K_{ov}	C_s
	模擬次數			
0.00010659	1		-1.4994	12.8289
0.000106	2		-1.3115	8.108
0.00010573	3		-1.197	4.6575
0.00010544	4		-1.1081	0.936
0.00010537	5		-1.0982	0.7476

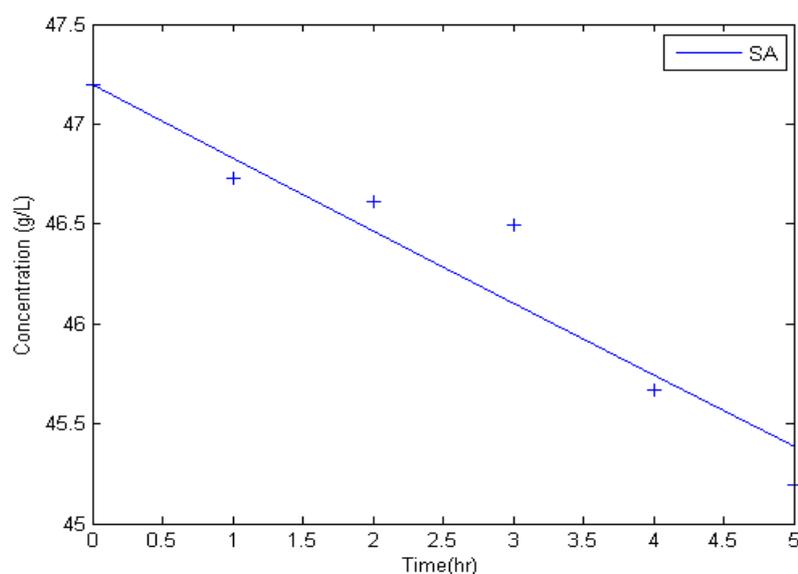


圖 3-16、批次濃度模擬曲線圖

3-4 批次琥珀酸發酵結合液態薄膜分離

生化反應過程中微生物細胞將受到嚴重的基質與產物抑制效應；因此，本研究以批次模型文獻中基質初始濃度為 31、66(g/L)的發酵為基準，再以動態隨機最佳化方法模擬批次系統結合液態膜以達降低抑制效應與最大化產物生產目標。

下列為產物隨時間變化結合液態膜(琥珀酸)：

$$\frac{dP_i}{dt} = \alpha_i \frac{dX}{dt} + (\beta_i X) \cdot (1 - p_i / (p_i^{**}))^{n_{pi}} \cdot (1 - s / (s_i^*))^{n_{si}} + K_{ov} \cdot A \cdot (P_i - C_s) \cdot F2 / V_{max} \quad (3.58)$$

下列為液態膜分離之產物克數(琥珀酸 P_{sa_out})：

$$\frac{dP_{sa_out}}{dt} = -K_{ov} \cdot A \cdot (P_{sa} - C_s) \cdot F2 \quad (3.59)$$

其中 p_i^{**} 為臨界產物濃度、 n_{pi} 為產物抑制線性常數、 s_i^* 為臨界基質濃度、 n_{si} 為基質抑制線性常數，用於修正基質和產物濃度之間的關係、 $F2$ 為質傳膜分離開關機制，用於修正模型以避免產物分離減少、 K_{ov} 為質傳總係數、 C_s 為分離相丁二酸濃度。

質傳膜分離開關機制如下：

$$\begin{cases} P_{sa} > C_s , & F2 = 1 \\ P_{sa} < C_s , & F2 = 0 \end{cases} \quad (3.60)$$

將基質初始濃度為 31(g/L)結合液態膜分離之動態方程式為(3.5)、(3.7)、(3.10)、(3.11)、(3.58)、(3.59)式，經由本人撰寫之 MATLAB 程式計算，最佳目標函數值之濃度模擬曲線圖如圖 3-17、圖 3-18 所示。

為了要找尋較有效率的液態膜分離面積，本研究以基質初始濃度為 66(g/L)之批次反應器結合液態薄膜分離來模擬最佳化膜面積。經由本人撰寫之 MATLAB 程式計算，其詳細數據於表 3-8 所示，產物總克數與膜面積關係圖如圖 3-19 所示，而最終濃度之最佳化其濃度模擬曲線圖如圖 3-20、圖 3-21 所示。

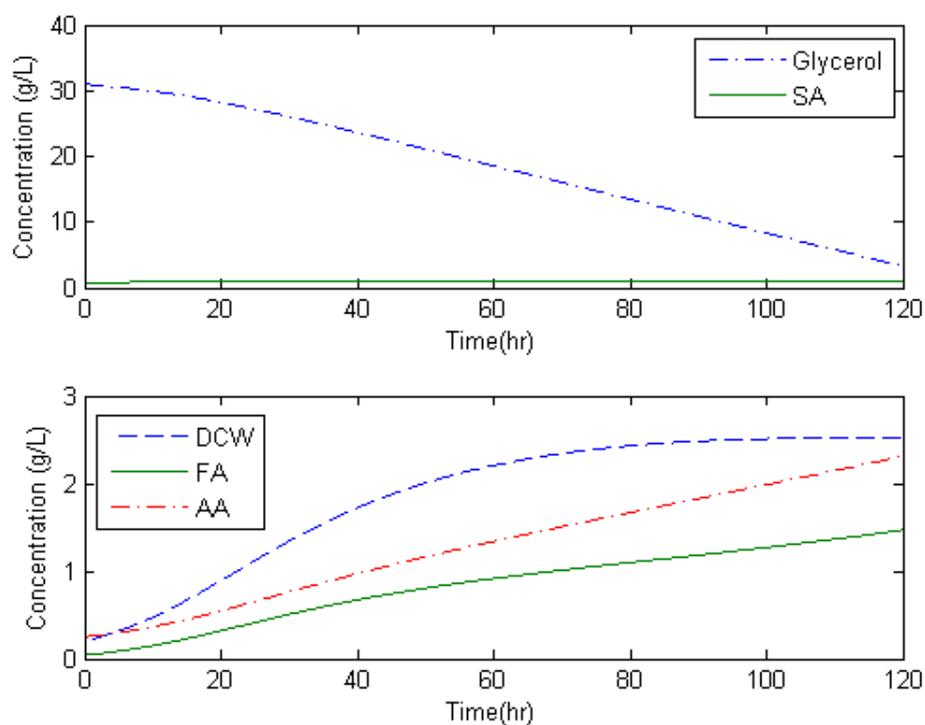


圖 3-17、批次結合液態膜發酵模擬曲線圖($S_0=31\text{g/L}$)

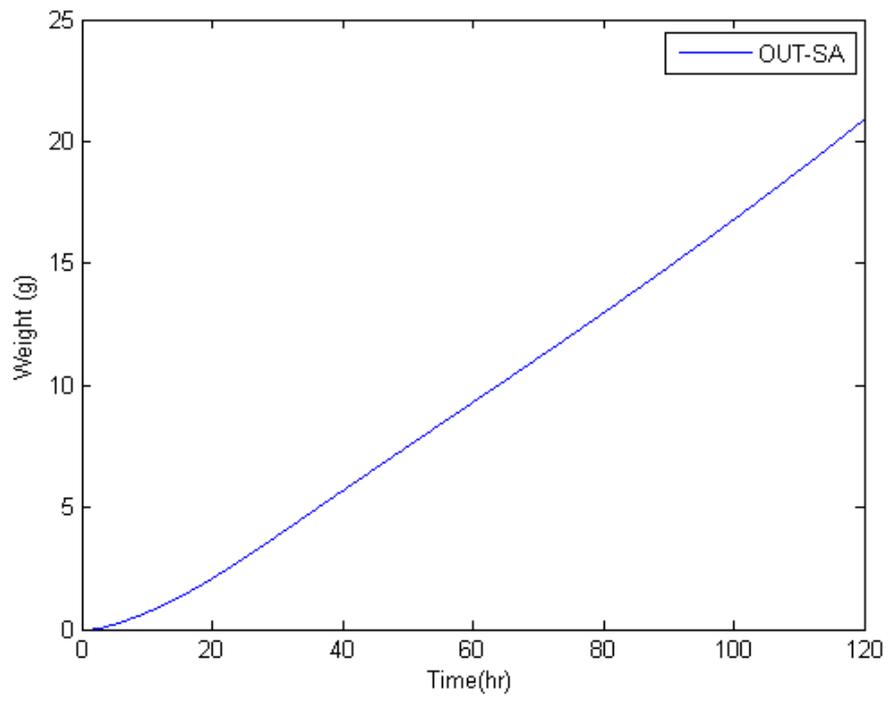


圖 3-18、批次結合液態膜發酵之分離琥珀酸重量模擬曲線圖
($S_0=31\text{g/L}$)

表 3-8、液態薄膜面積與分離產物之關係($S_0=66\text{g/L}$)

膜面積(m ²)	槽內剩餘產物(g/l)	槽內剩餘產物(g)	分離之產物(g)	總產物(g)
0.006	16.2127	11.34889	43.7962	55.14509
0.008	13.339	9.3373	47.5825	56.9198
0.0085	12.7818	8.94726	48.3199	57.26716
0.009	12.2724	8.59068	48.9923	57.58298
0.015	8.4056	5.88392	54.1176	60.00152
0.025	5.667	3.9669	57.759	61.7259
0.035	4.3733	3.06131	59.4834	62.54471
0.04	3.9522	2.76654	60.044	62.81054
0.05	3.3479	2.34353	60.8514	63.19493
0.055	3.1242	2.18694	61.1496	63.33654
0.08	2.409	1.6863	62.1045	63.7908
0.09	2.2306	1.56142	62.3416	63.90302
0.1	2.0867	1.46069	62.535	63.99569
0.2	1.4275	0.99925	63.4147	64.41395
0.4	1.0902	0.76314	63.8623	64.62544
0.5	1.0219	0.71533	63.951	64.66633
0.65	0.959	0.6713	64.0337	64.705
0.72	0.9385	0.65695	64.0449	64.70185
0.8	0.9195	0.64365	64.0825	64.72615

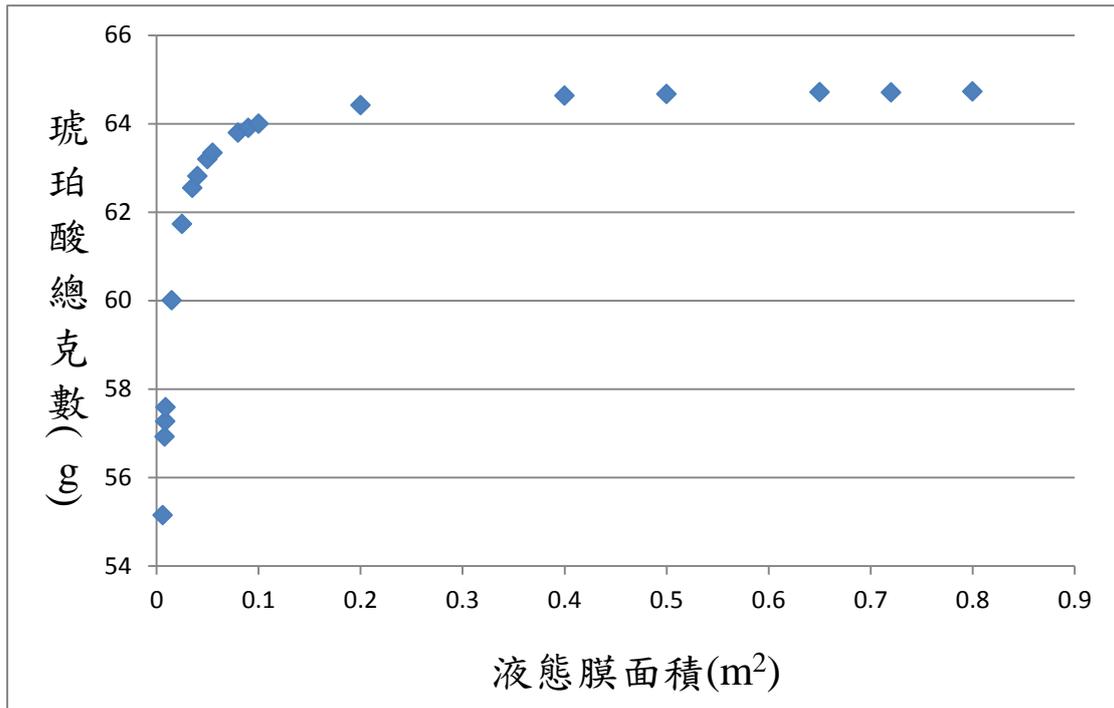


圖 3-19、液態薄膜面積與產物總克數關係圖($S_0=66\text{g/L}$)

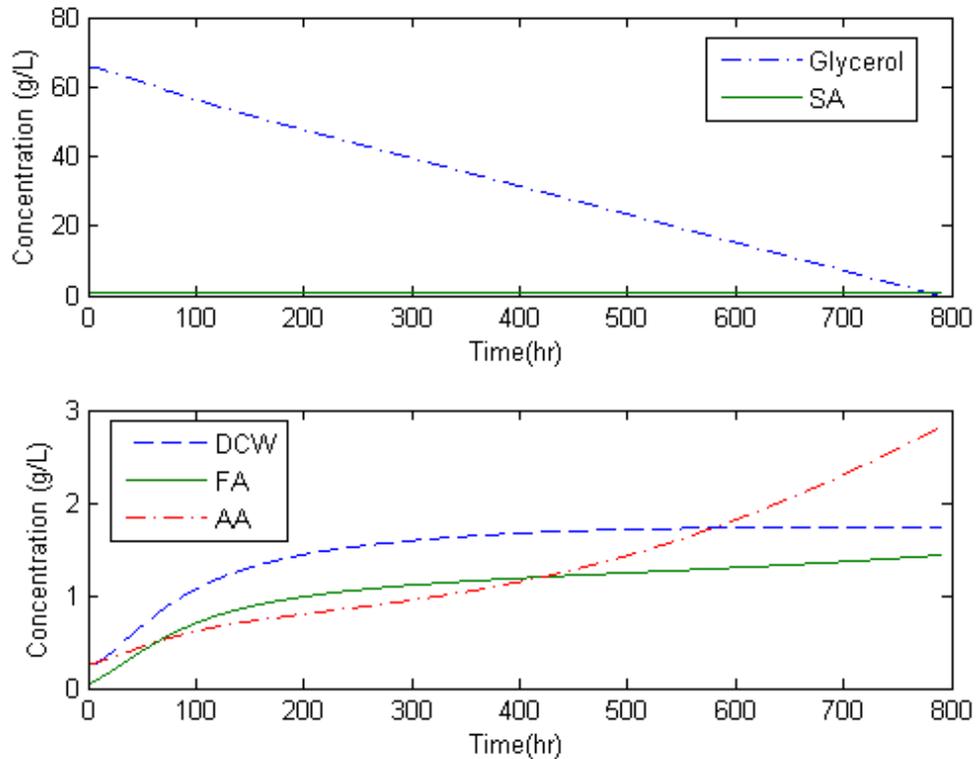


圖 3-20、批次結合液態膜發酵模擬曲線圖($S_0=66\text{g/L}$)

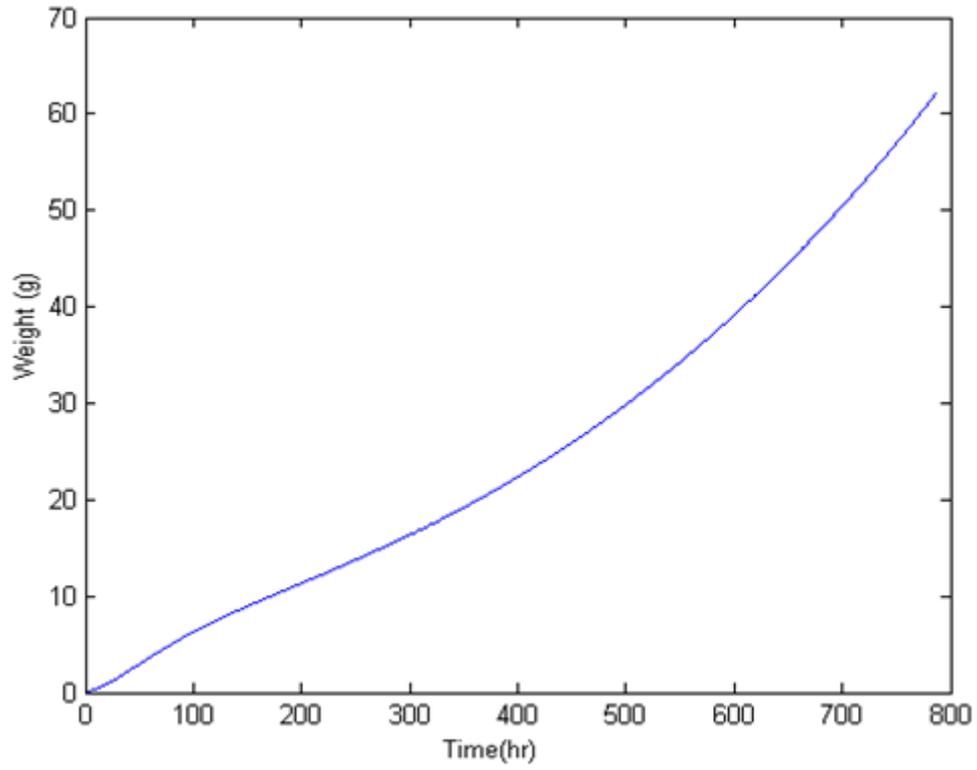


圖 3-21、批次結合液態膜發酵之分離琥珀酸重量模擬曲線圖
($S_0=66\text{g/L}$)

第四章 動態最佳化建構與結果討論

4.1 六參數圖譜生成演算法

為了成功地應用模擬退火演算法於半連續式生物程序中的動態最佳化，需要有能夠反映出生物動力學細微性質的圖譜控制結構，一個適合的方法必須符合不連續性和非線性曲線。

Choong (2002)^[62]提出圖譜生成演算法(Profile Generator Algorithm, PGA)，使用六個參數來表現不同曲線的特徵，包括凹度(Concavity)、凸度(convexity)和線性度(Linearity)，可用來生產空間或時間中多樣的連續方程式曲線系統。其提出六參數圖譜的數學公式，由兩種不同類型的指數函數組成如下：

Type 1 :

$$X(t) = X_F - (X_F - X_0) \cdot \left[1 - \frac{t}{t_{total}}\right]^{a_1} \quad (4.1)$$

Type 2 :

$$X(t) = X_0 - (X_0 - X_F) \cdot \left[\frac{t}{t_{total}}\right]^{a_2} \quad (4.2)$$

其中 X 是任意控制變量在任意空間或時間 t 的瞬時值， X_0 和 X_F 分別為控制變量的初始值和最終值，原則上， X 可以是任何控制變量，例如溫度、反應物進料速率、蒸發速率、熱移除或供給等。 t_{total} 是圖譜的總距離或時間，指數函數中的指數 a_1 和 a_2 皆為大於等於 1 的正數，其值的大小關於控制曲線的凸度和凹度。其中 Type 1 與 Type 2 曲線

的典型圖形分別如圖 4-1 (a)和(b)。

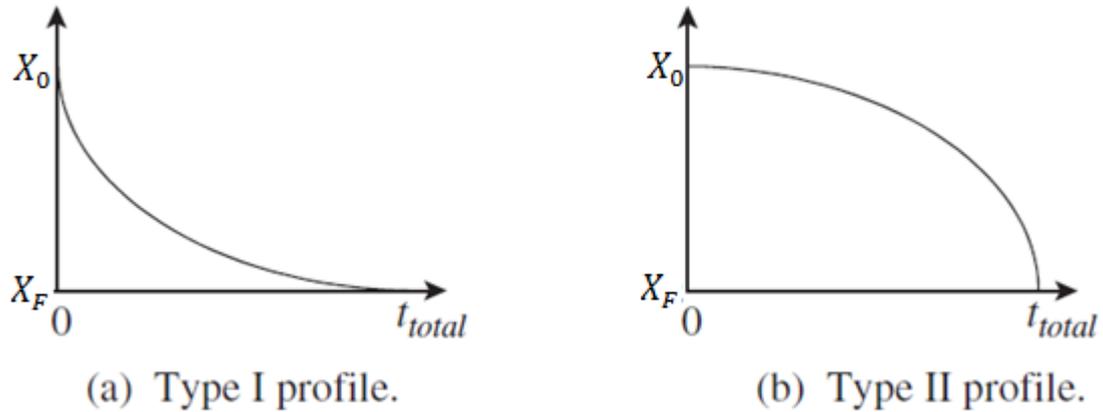


圖 4-1、兩個基本圖譜^[60]

組合這兩個圖譜以空間或時間作為自變數，以模擬產生實際設計執行之各式類型的連續曲線。演算法中除了 Type 2 與 Type 1 個別曲線之四個參數外，當兩個圖譜結合時，須由另外兩個曲線的接聯參數進行控制； t_{inter} 的值代表兩個曲線在空間或時間相接的點， X_{inter} 表示控制變量在曲線相接相對應的值。假設新的中間位置分率參數(tb_1) 定義為 t_{inter} 與總時間長度(t_{total}) 之比率，因此其值範圍 $tb_1 \in [-1,1]$ 。圖譜的組合可以有兩種情況，分別為 Type 1+Type 2 及 Type 2+Type 1，其組合圖形如圖 4-2、圖 4-3 所示，每個單元的六參數圖譜可以由數學改寫如下：

(1) Type 1+Type 2：

Type 1：

$$X(t) = X_{inter} - (X_{inter} - X_0) \cdot \left[\frac{t_{inter} - t}{t_{inter}} \right]^{a_1}, 0 < t \leq t_{inter} \quad (4.3)$$

Type 2 :

$$X(t) = X_{inter} - (X_{inter} - X_F) \cdot \left[\frac{t - t_{inter}}{t_{total} - t_{inter}} \right]^{a_2}, t_{inter} < t \leq t_{total} \quad (4.4)$$

(2) Type 2+Type 1 :

Type 2 :

$$X(t) = X_F - (X_F - X_{inter}) \cdot \left[\frac{t_{total} - t}{t_{total} - t_{inter}} \right]^{a_2}, t_{inter} < t \leq t_{total} \quad (4.5)$$

Type 1 :

$$X(t) = X_0 - (X_0 - X_{inter}) \cdot \left[\frac{t}{t_{inter}} \right]^{a_1}, 0 < t \leq t_{inter} \quad (4.6)$$

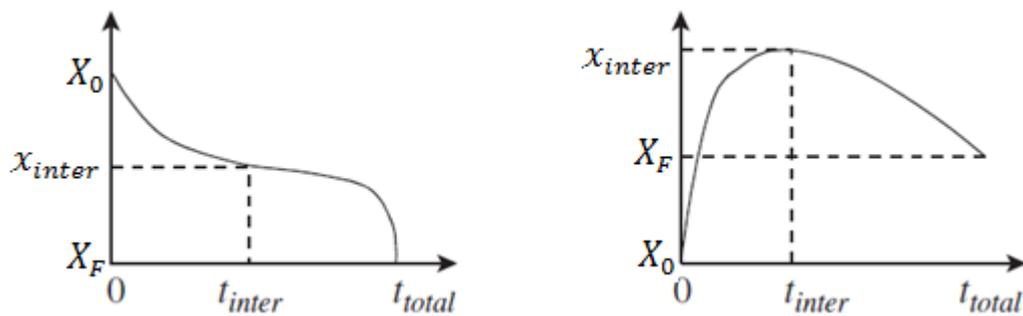


圖 4-2、Type 1+ Type 2 圖譜^[60]

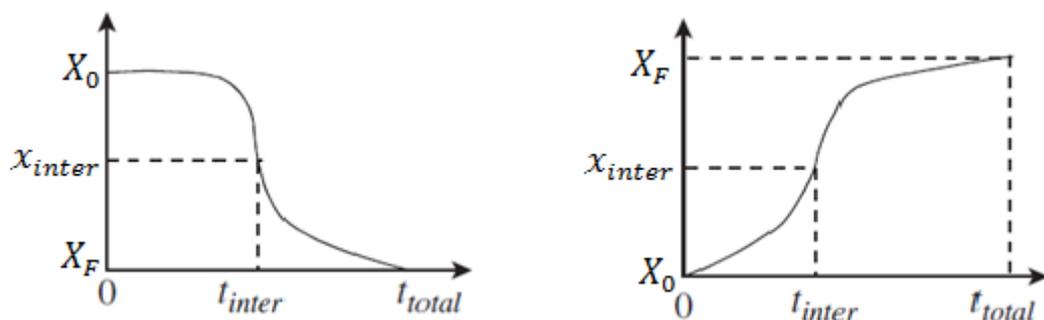


圖 4-3、Type 2+ Type 1 圖譜^[60]

圖 4-4 顯示出了通過將兩種類型的曲線結合以不同的順序和操作六個變量來製造的形狀範圍。在少數情況下， tb_1 的絕對值等於 0 或 1 時，只有一種類型的圖譜被使用。

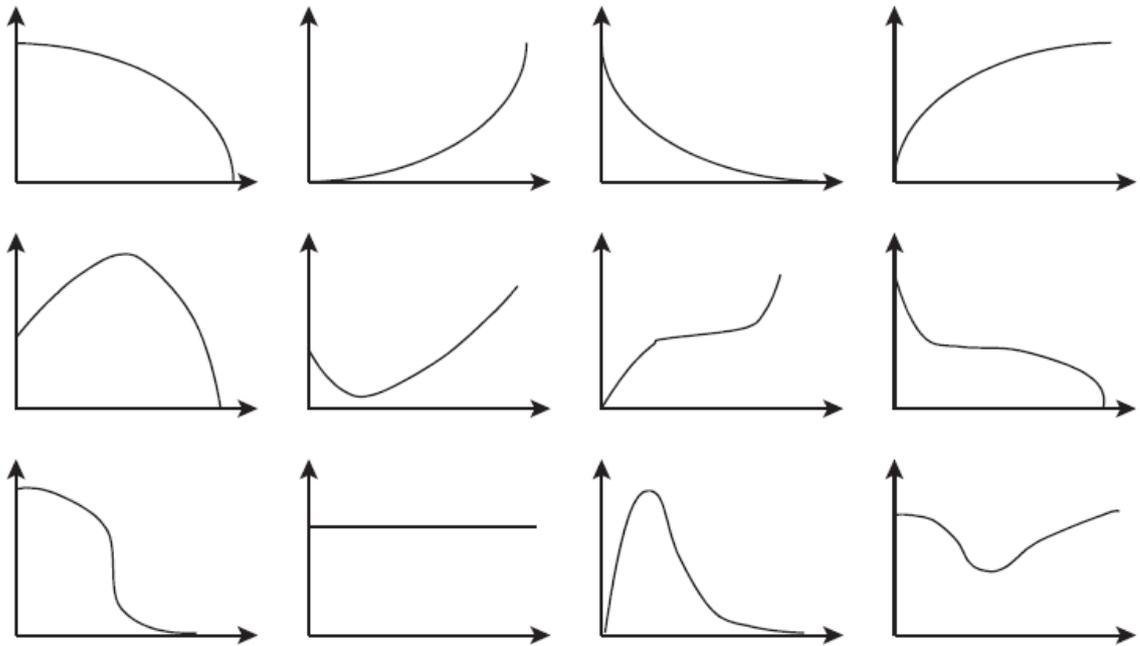


圖 4-4、結合圖譜來產生各種的曲線^[60]

在設計圖譜時，重點應該放在連續且可以很容易在現實中應用的曲線，因此，具有複雜和不可能實現的嚴重不連續性曲線應避免。從上述方程曲線的組合如 Type 1+ Type 2 或 Type 2+ Type 1 中，中間點若有顯著的不連續性則不被考慮。圖譜生成器可以在整個空間或時間範圍內很容易地擴展到合併兩個、三個或更多的曲線。然而，對於大多數的問題而言，實際上很少有採用多於兩個不同的曲線。

六參數圖譜的一階導數

為了表現出更複雜的圖譜，六參數圖譜的一階導數也可以被利用作為一種替代的函數公式，六參數圖譜的一階導數是基於兩種類型的指數函數(4.1)和(4.2)的導數如下^[61]：

Type 1 :

$$\frac{dX}{dt} = \frac{a_1 \cdot (X_F - X_0)}{t_{total}} \cdot \left[\frac{t_{total} - t}{t_{total}} \right]^{a_1 - 1} \quad (4.7)$$

Type 2 :

$$\frac{dX}{dt} = \frac{a_2 \cdot (X_0 - X_F)}{t_{total}} \cdot \left[\frac{t}{t_{total}} \right]^{a_2 - 1} \quad (4.8)$$

其中的結果表明，一階導數的大小正比於曲率 a_1 和 a_2 ，這意味著當一階導數的形式被應用到特定動態制約的最佳化問題時，對自由度有一定的限制。例如，動態制約往往存在於生物程序最佳化問題中的控制和狀態變量，如果六參數圖譜被用來將總進料加入反應器中，一階導數形式涉及的進料速率項，其限制可能也需要考慮。

六參數圖譜的積分

同理，六參數圖譜公式(4.1)和(4.2)積分整合的公式分析分別如下

^[61] :

Type 1 :

$$\int_0^t X(t) dt = X_F \cdot t - (X_F - X_0) \cdot \left\{ \frac{-t_{total}}{a_1 + 1} \right\} \cdot \left\{ \left[1 - \frac{t}{t_{total}} \right]^{a_1 + 1} - 1 \right\} \quad (4.9)$$

Type 2 :

$$\int_0^t X(t) dt = X_0 \cdot t - (X_0 - X_F) \cdot \left\{ \frac{t_{total}}{a_2+1} \right\} \cdot \left\{ \left[\frac{t}{t_{total}} \right]^{a_2+1} \right\} \quad (4.10)$$

其中兩個積分的初始條件假設為零，公式(4.9)的積分常數解可被導出，如果由一個六參數圖譜來描述進料速率，加入生物反應器內總體積的限制將涉及到六參數圖譜的整合。由於控制和狀態變量的限制可能產生可行性的問題，所以不能明確地應用，且問題解只可藉由決策參數的估計可行範圍所直接控制。

除了六個變量控制圖譜的形狀， t_{total} 也可以最佳化，因為批次程序的批次循環時間最佳化在批次程序中是很重要的。這種方法很容易擴展到涉及多個圖譜的問題，例如，在批次結晶程序中，溫度分佈和蒸發圖譜可以同時優化；每個圖譜最佳化使用上述涉及六個參數變量的圖譜方程式。

動態最佳化的模擬部分由給定的控制變量起始猜測值經由圖譜生成演算法隨機生成來執行，如圖 4-5 顯示模擬退火演算法最佳化結合圖譜生成演算法的架構。在每次迭代中，給定的目標函數同時涉及控制和狀態變量，因此可進行最佳化，其執行步驟如下所示：

1. 設定初始控制圖譜參數 $X(X_0, X_F, X_{inter}, tb_1, a_1, a_2)$ 。
2. 隨機產生選定之控制圖譜參數值 X_{new} 範圍在選定的上下限之間。

$X_0, X_F, X_{inter} \geq 0$ 用來控制流量的範圍； $tb_1 = \frac{t_{inter}}{t_{total}}$ ； $tb_1 \in$

$[-1,1]$ ； $a_1, a_2 \geq 1$ 。

3. 將隨機產生之控制圖譜參數值代入半批次生化反應動力學系統模型。
4. 使用模型預測控制器(Model Predictive Control, MPC)判別體積限制條件，以控制進料流量。其中根據圖譜生成演算法同步預測該時刻之進料體積，當總工作體積超出最大反應槽體積時，將停止該時刻以後之進料流量。
5. 使用常微分方程解算器 ode23s 計算半批次動態模擬系統變量。
6. 計算目標函數(Objective function)限制條件修正目標函數規避極值：

$$\begin{aligned}
 & \text{mimimize } f(x_1, x_2, \dots, x_n) \\
 & \text{subject to } g_i(x_1, x_2, \dots, x_n) \geq 0, (i = 1)
 \end{aligned}
 \tag{4.11}$$

如果 g_i 在限制外，亦即如 $g_i < 0$ ，則令目標函數 f 為一個極大值。

7. 結合模擬退火演算法去計算目前解是否為最佳解，其解為最佳解則進入到下一步驟，不是則回到步驟一。
8. 得到全域最佳解(X_{opt})。

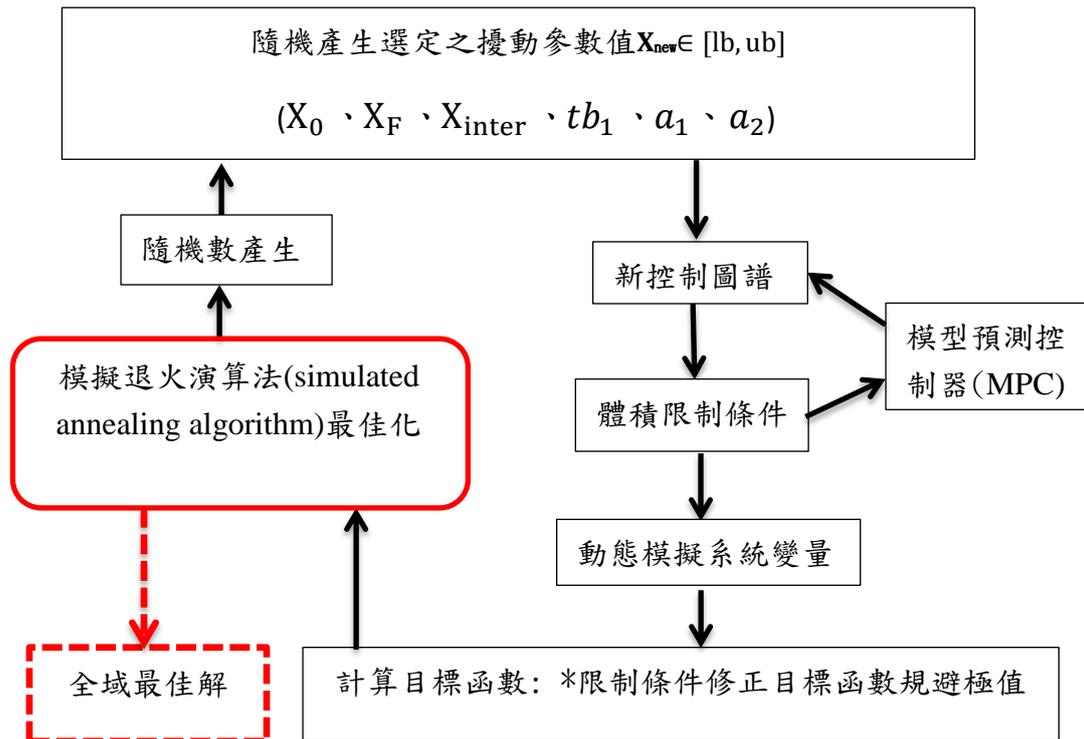


圖 4-5、模擬退火法結合六參數圖譜演算法的流程圖

通過整合修改的圖譜生成器演算法，可生成由非線性和受限制的半連續式生物程序形成的各種複雜的不連續性動態控制圖譜，將其導入模擬退火架構內，得以執行進料速率圖譜隨時間的動態最佳化。

圖 4-6 為預測控制方法的兩個縱向座標：(1)模擬退火法的迭代座標 (Iteration axis, i)、(2)控制(control moves)與預測狀態變數(predicted state)的模擬值；橫向為時間座標，從該初始位置開始， t_k 為當前的時刻，當預測之狀態變數超出其設定點(X_{sp})，控制器會相對修正該時刻或未來的控制變數的離散值，並且移動到下一個採樣時刻，完成每一時間點的預測狀態與控制變量修正。本研究模型預測控制器結合六

參數圖譜演算法以積分方式計算該時刻工作體積，且該控制器為了避免輸出工作體積（即狀態軌跡）超出設定點，於預測體積達最大體積設定點時，將此時刻後之進料流量調整為零。

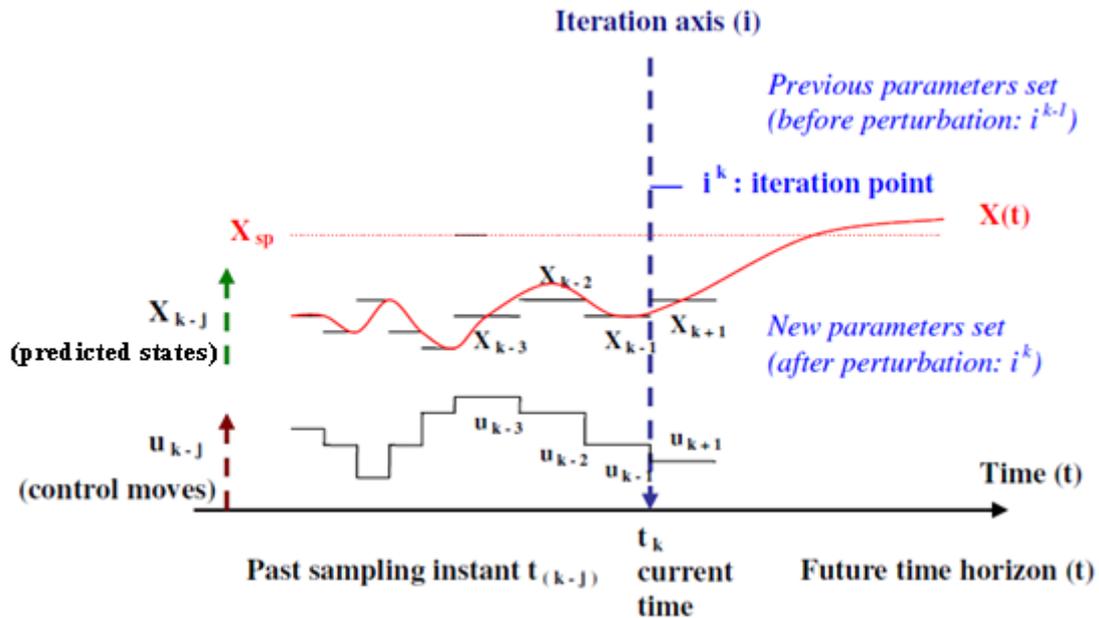


圖 4-6、模型預測控制器示意圖^[61]

4-2 半批次琥珀酸發酵隨機最佳化

此生化反應過程中微生物細胞將受到嚴重的基質與產物抑制效應；因此，本研究以動態隨機最佳化方法模擬半批次系統之基質進料流量，以達降低基質抑制效應與最大化產物生產目標。

以結合動態隨機最佳化方法-動態模擬退火演算法^[46]，估計半批式生物反應器最適之基質進料流量曲線，藉以提升產品單位消耗基質產量(yield)、最終丁二酸濃度和生產率(productivity)等目標。下列為半批次動態模擬方程式：

生物量(biomass):

$$\frac{dX}{dt} = uX - FX/V \quad (4.12)$$

其中X為乾細胞濃度，F為進料流率、V為工作體積。

產物（琥珀酸、甲酸、乙酸）：

$$\frac{dP_i}{dt} = \left(\alpha_i \frac{dX}{dt} + \beta_i X \right) \cdot (1 - p_i / (p_i^{**} + e_i p_i^2))^{n_{pi}} - FP_i/V, i = 1, \dots, m \quad (4.13)$$

產物（琥珀酸、甲酸、乙酸）：

$$\frac{dP_i}{dt} = \alpha_i \frac{dX}{dt} + (\beta_i X) \cdot (1 - p_i / (p_i^{**}))^{n_{pi}} \cdot (1 - s / (s_i^*))^{n_{si}} - FP_i/V, i = 1, \dots, m, s_i^* > s_0, i = 1, \dots, m \quad (4.14)$$

上述(4.13)、(4.14)式是由 Luedking-Piret 模型來描述產物濃度隨時間而改變，其中成長係數（ α_i ）與非成長係數（ β_i ）是和各個產物有關， p_i^{**} 為臨界產物濃度、 e_i 為修正係數、 n_{pi} 為產物抑制線性常數、 s_i^* 為臨界基質濃度、 n_{si} 為基質抑制線性常數，用於修正基質和產物濃度之間的關係。

基質（粗甘油）：

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{1}{Y_x} \frac{dX}{dt} - m_s X - \sum_{i=1}^m \frac{1}{Y_{P_i}} \frac{dP_i}{dt} + F(S_1 - S)/V, i = 1, \dots, m \quad (4.15)$$

上式(4.15)是利用一個簡單的總質量平衡來描述基質隨時間的濃度變化，其中 Y_x 為化學計量產量(g-succinic acid/g- glycerol)、 m_s 為修正係數 g- glycerol /g- cell h、 Y_{P_i} 為化學計量產量(g-cell/g- glycerol)、 S_1

為進料基質濃度。

體積流量速率(基質)：

$$\frac{dV}{dt} = F \quad (4.16)$$

本研究為了要驗證半批次的模型優勢，所以參考文獻中批次實驗數據，以其初始基質濃度 31(g/L)之相同質量基質作為模擬半批次之進料，從文獻中得知其單位消耗基質產量(yield)、最終丁二酸濃度和生產率(productivity)實驗數據分別為：0.96g-succinate/g-glycerol、26.7 g-succinate/L 和 0.23 g succinate/L/h。

根據動態方程式(4.12)、(4.13)、(4.15)、(4.16)式模擬，再藉由動態隨機最佳化方法-模擬退火演算法結合六參數時間函數模型，估計半批式生物反應器最適之反應時間與基質進料流量隨時間變化曲線，藉以提升產品單位消耗基質產量、最終丁二酸濃度和生產率。動態最佳化的結果如圖 4-7 至圖 4-12 表示，詳細的電腦計算流程圖如圖 4-5 所示。電腦計算流程圖如圖 4-5 所示，之詳細步驟說明如下：

1. 設定初始控制圖譜參數 $X(X_0, X_F, X_{inter}, tb_1, a_1, a_2, t_{total})$ 。
2. 隨機產生選定之控制圖譜參數值 X_{new} 範圍在選定的上下限之間。

$$X_0, X_F, X_{inter} \geq 0 \text{ 用來控制流量的範圍； } tb_1 = \frac{t_{inter}}{t_{total}} ; tb_1 \in$$

$$[-1,1] ; a_1, a_2 \geq 1 ; t_{total} \in [0,150] \text{。}$$

3. 將隨機產生之控制圖譜參數值代入半批式生化反應動力學系統模

型。

4. 使用模型預測控制器(Model Predictive Control, MPC)判別體積限制條件，以控制進料流量。其中根據圖譜生成演算法同步預測該時刻之進料體積，當總工作體積超出最大反應槽體積時，將停止該時刻以後之進料流量。
5. 使用常微分方程解算器 ode23s 計算半批次動態模擬系統變量。
6. 目標函數(Objective function):分別為最終產物濃度、產率、單位消耗基質產量乘上一個負號。

其中針對限制條件修正目標函數規避極值如下：

最大工作體積 $\leq 0.7L$ ，目標函數則如第 5 步驟所敘述。由於 MATLAB 模擬退火法是尋找目標函數之最小值，而本研究為求解最終產物濃度、產率、單位消耗基質產量之最大值，因此目標函數分別為上述三個物理量乘上一個負號；當工作體積在限制條件以外時(工作體積 $>0.7L$)，則令目標函數為一個極大值，以避免取代掉當前的最佳值。

7. 結合模擬退火演算法去計算目前解是否為最佳解，其解為最佳解則進入到下一步驟，不是則回到步驟一。
8. 得到全域最佳解(X_{opt})。

1) 目標函數為單位消耗基質產量(yield):

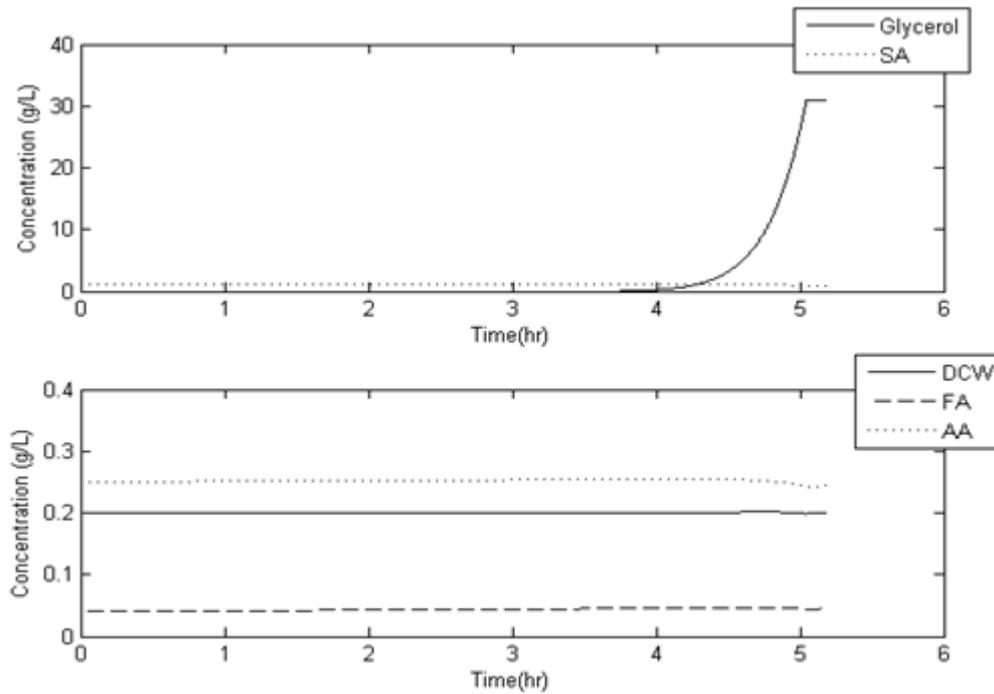


圖 4-7、最佳單位消耗基質產量之半批次濃度模擬曲線圖($S_0=31\text{g/L}$)

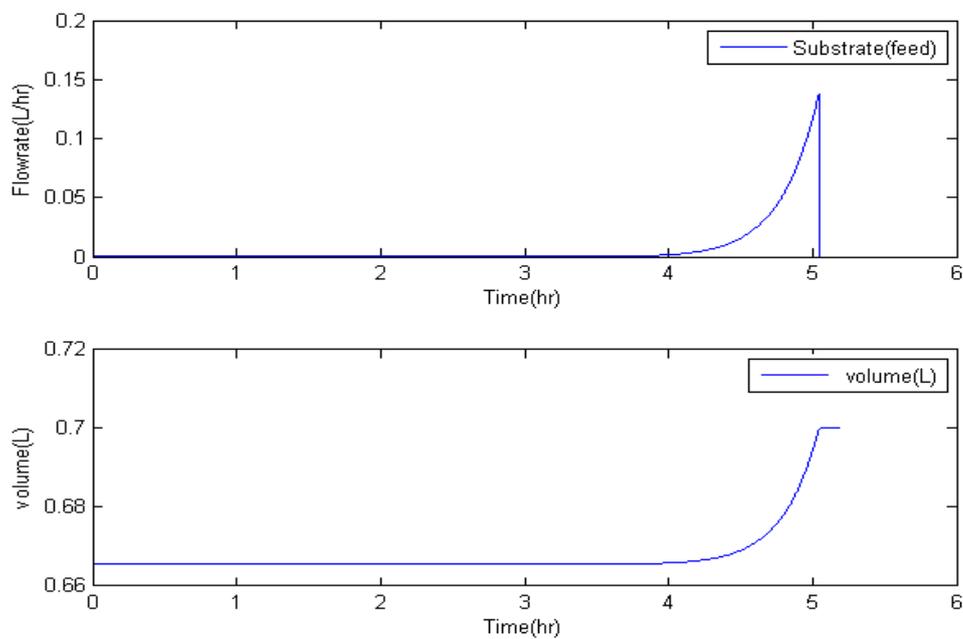


圖 4-8、最佳單位消耗基質產量之半批次流量與體積模擬曲線圖

($S_0=31\text{g/L}$)

2) 目標函數為丁二酸濃度:

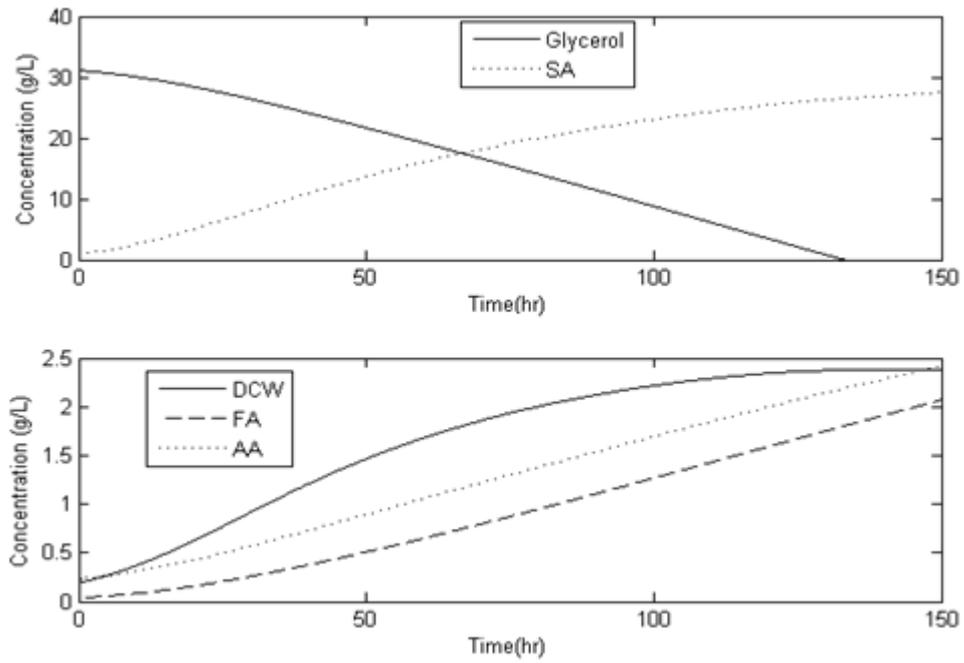


圖 4-9、最佳丁二酸濃度之半批次濃度模擬曲線圖($S_0=31\text{g/L}$)

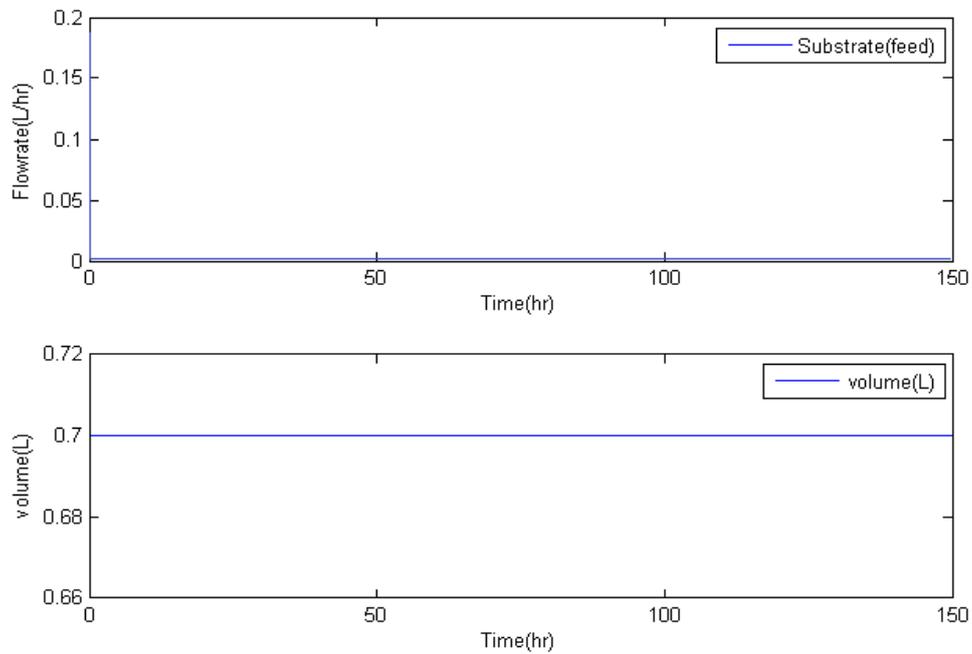


圖 4-10、最佳丁二酸濃度之半批次流量與體積模擬曲線圖($S_0=31\text{g/L}$)

3) 目標函數為生產率(productivity):

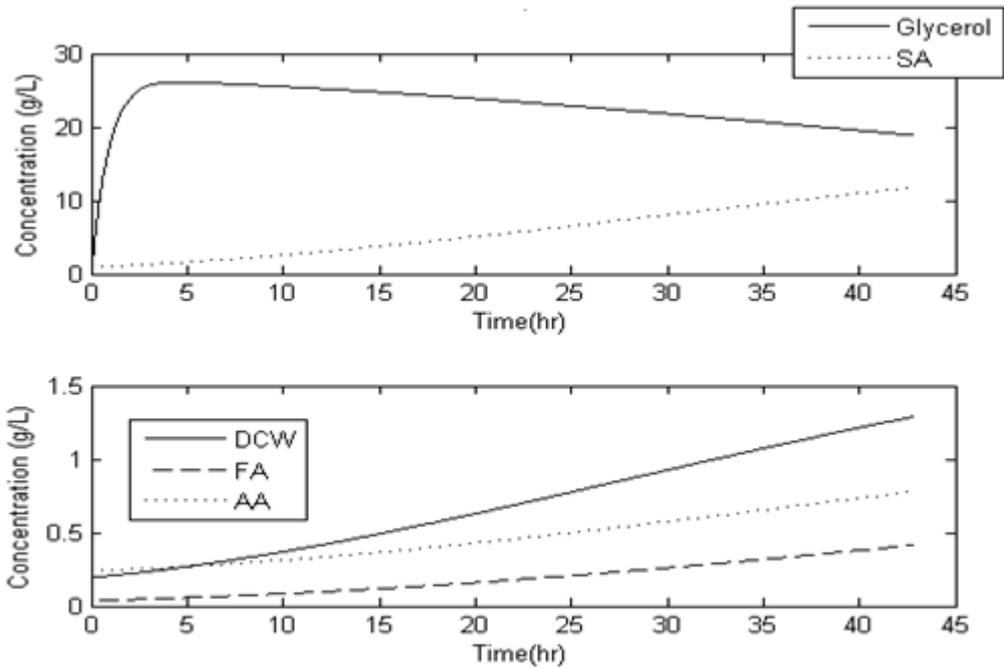


圖 4-11、最佳生產率之半批次濃度模擬曲線圖($S_0=31\text{g/L}$)

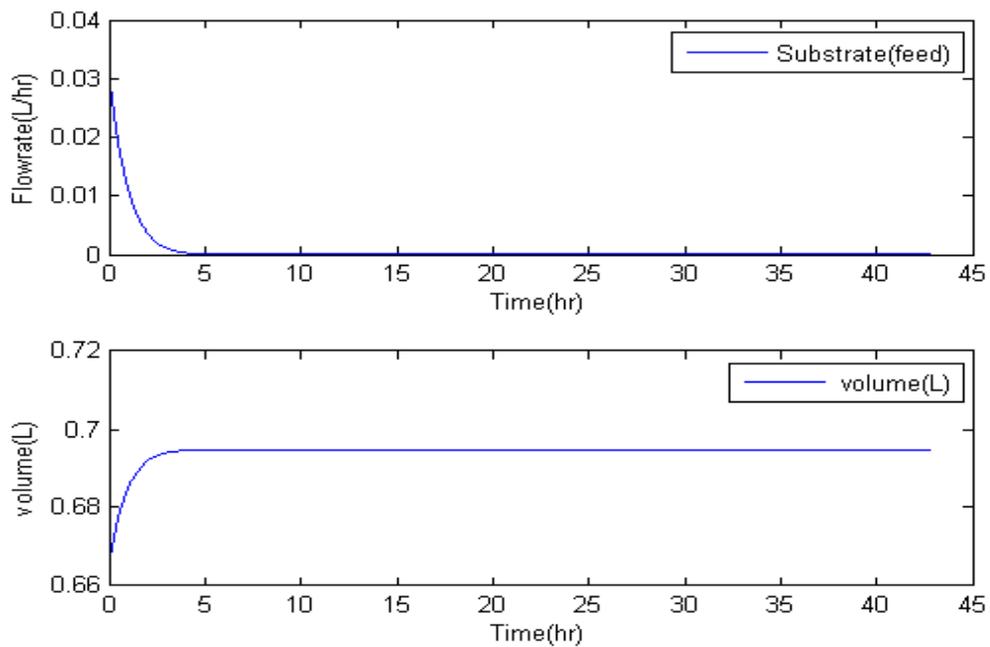


圖 4-12、最佳生產率之半批次流量與體積模擬曲線圖($S_0=31\text{g/L}$)

本研究為了要驗證半批次的模型優勢，所以參考文獻中批次實驗數據，以其初始基質濃度 31、66(g/L)之相同質量基質作為模擬半批次之進料，設定的基質進料濃度為 630(g/L)，初始體積可由最大工作體積減去進料總基質體積來求得，而基質進料體積是藉由初始基質濃度之相同質量除上基質密度來獲得，例：以初始基質濃度 31(g/L)乘上最大工作體積 0.7(L)可算出基質質量等於 21.7(g)，再將質量 21.7(g)除上基質密度 1260(g/L)可獲得基質體積為 0.0172(L)，再由最大工作體積 0.7(L)減去基質體積 0.0172(L)即可求得初始體積為 0.6828(L)。根據動態方程式(4.12)~(4.16)式模擬，再藉由動態隨機最佳化方法-模擬退火演算法結合六參數時間函數模型，估計半批式生物反應器最適之反應時間與基質進料流量隨時間變化曲線，藉以提升最終丁二酸濃度。

批次初始基質濃度為 31 (g/L)之相同質量基質作為模擬半批次之進料，以半批次發酵之動態方程式(4.12)、(4.14)、(4.15)、(4.16)式，經由吾人撰寫之 MATLAB 程式計算，可以得到所優化的六參數圖譜參數，以不同參數初始點進行模擬優化可以跳脫區域最佳解以得到全域最佳解，其詳細數據於表 4-1 所示，模擬結果於表 4-2 所示，濃度模擬曲線圖如圖 4-13、圖 4-14 所示，電腦計算流程圖如圖 4-5 所示。

批次初始基質濃度為 66 (g/L)之相同質量基質作為模擬半批次之

進料，以半批次發酵之動態方程式(4.12)、(4.14)、(4.15)、(4.16)式，經由吾人撰寫之 MATLAB 程式計算，可以得到所優化的六參數圖譜參數，以不同參數初始點進行模擬優化可以跳脫區域最佳解以得到全域最佳解，其詳細數據於表 4-3 所示，模擬結果於表 4-4 所示，濃度模擬曲線圖如圖 4-15、圖 4-16 所示，電腦計算流程圖如圖 4-5 所示。

表 4-1、半批次結合模擬退火演算法之六參數圖譜參數($S_0=31\text{g/L}$)

模擬參數 模擬次數	X_0	X_{inter}	X_F	tb_1	a_1	a_2	$t_{\text{total}}(\text{hr})$
1	0.0007	0.0007	0.0001	0.0298	7.1671	12.5081	124.9396
2	0.00079999	0.0004	0.0001	-0.2027	13.156	19.364	124.8543
3	0.001	0.00099991	0.00099919	0.558	4.48	14.0826	121.7852
4	0.000015651	0.0088	7.0396E-05	0.0213	7.1614	19.7638	129.9939
5	0.00049598	0.00041425	0.00014102	-0.3716	16.116	8.4485	123.7545
6	0.0004	5.1409E-05	0.00017653	-0.4898	7.1182	14.6096	129.5714
7	0.000073522	0.00039071	0.00039071	0.6957	13.593	17.2548	118.6606
8	0.00059468	0.00089442	0.0006198	0.0598	22.197	4.3315	124.7873
9	0.00059986	0.00094906	0.00057075	0.0093	3.5903	6.1634	129.9989
10	5.2449E-06	0.00094702	0.00095	0.000636	13.46	14.7688	125.9998
範圍	0~0.001	0~0.001	0~0.001	-1~1	1~25	1~25	1~150

* S_0 :批次實驗初始甘油濃度 31(g-GLR/L)

表 4-2、半批次發酵反應器之模擬結果($S_0=31\text{g/L}$)

參考文獻 數據 ^[54]	Final SA(g-SA/L)	Yield(g-SA/g-GLR)	Productivity(g-SA/L/h)	FA/SA	AA/SA	
		26.7	0.96	0.23	0.05	0.07
模擬結果 模擬次數	Final SA(g-SA/L)	Yield(g-SA/g-GLR)	Productivity(g-SA/L/h)	FA/SA	AA/SA	
	1	26.7815	0.8983	0.2144	0.0496	0.0763
	2	26.8246	0.9183	0.2148	0.0511	0.0757
	3	26.9815	0.8923	0.2215	0.0497	0.0764
	4	30.527	0.9847	0.2348	0.0493	0.0747
	5	25.218	0.9298	0.2038	0.0513	0.0764
	6	25.615	0.9423	0.1977	0.0516	0.0758
	7	21.9234	0.9338	0.1848	0.0522	0.0786
	8	27.4664	0.8942	0.2201	0.0496	0.0761
	9	28.9959	0.9354	0.223	0.0493	0.0752
	10	27.97	0.9023	0.222	0.0495	0.0758

* S_0 :批次實驗初始甘油濃度 31(g-GLR/L);SA:琥珀酸;FA:甲酸;AA:乙酸;GLR:甘油

1) 目標函數為丁二酸濃度:

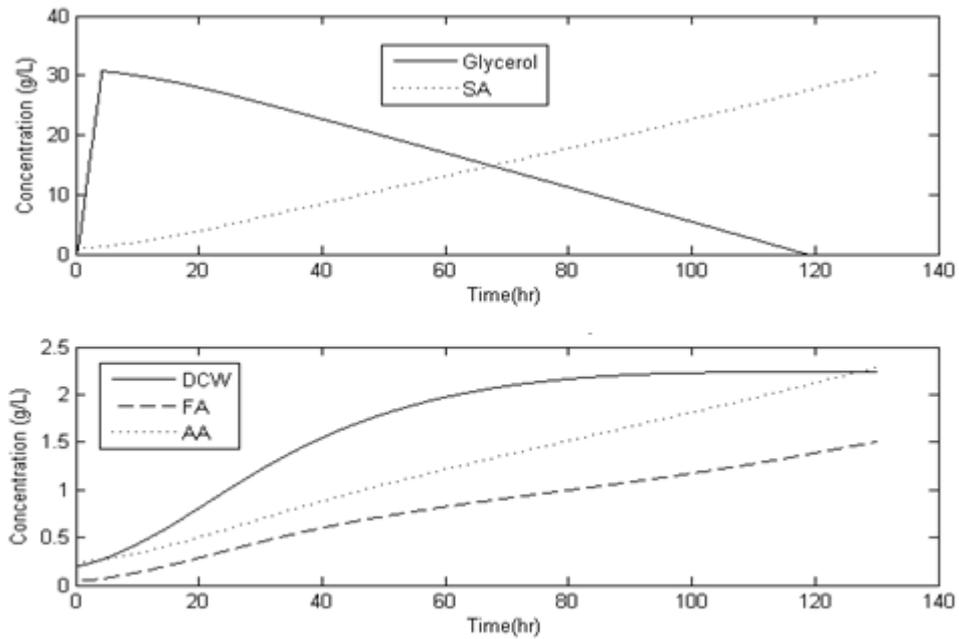


圖 4-13、最佳丁二酸濃度之半批次濃度模擬曲線圖($S_0=31\text{g/L}$)

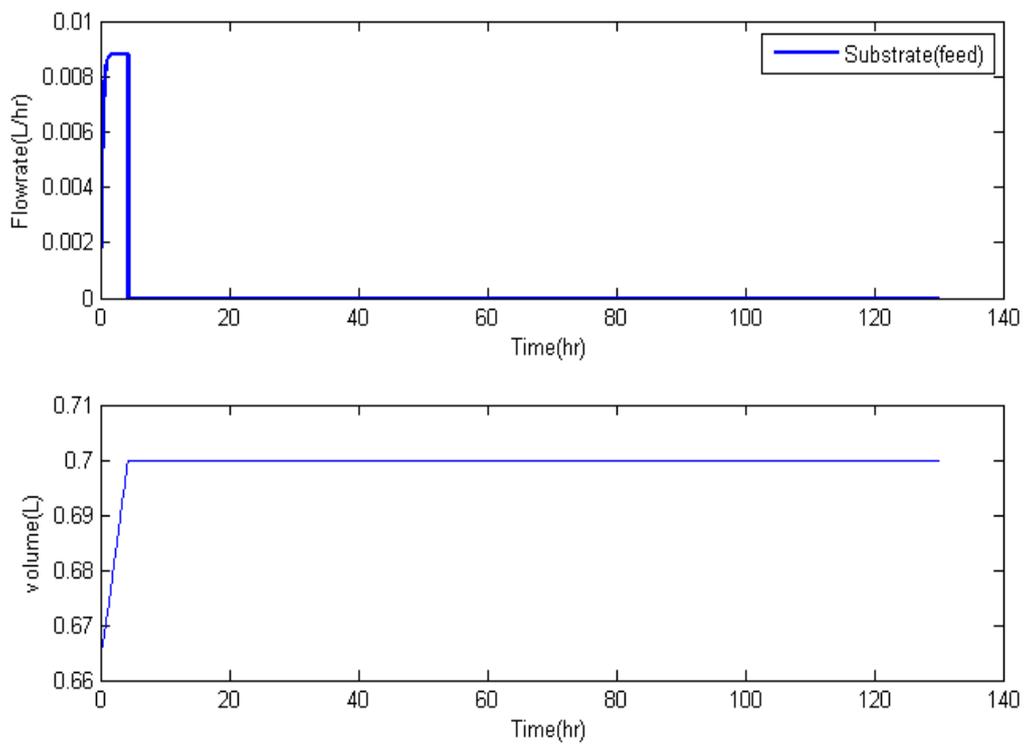


圖 4-14、最佳丁二酸濃度之半批次流量與體積模擬曲線圖($S_0=31\text{g/L}$)

表 4-3、半批次發酵之六參數圖譜參數($S_0=66\text{g/L}$)

模擬參數 模擬次數	X_0	X_{inter}	X_F	tb_1	a_1	a_2	$t_{total}(\text{hr})$
1	0.0035	6.09E-10	0.0016	0.0482	2.0606	6.5051	876.4149
2	0.0001	0.0001	0.0001	-0.2025	6.3314	5.2256	899.4481
3	1.99E-04	2.38E-05	4.75E-05	-0.2065	18.1384	14.8184	968.3229
4	2.00E-04	8.26E-05	5.58E-05	-0.2025	6.23	3.14	910
5	1.46E-04	1.76E-04	5.78E-05	-0.1177	7.3201	15.2544	905.6976
6	1.36E-04	3.11E-10	8.89E-05	-0.406	2.3346	6.8508	859.8107
7	2.00E-04	6.24E-05	1.23E-04	0.3418	3.3262	15.4215	968.7134
8	1.20E-04	1.67E-04	5.32E-05	-0.2363	19.0387	17.4014	990.7483
9	1.94E-04	5.22E-05	1.99E-04	0.5153	4.0638	18.7553	1.05E+03
10	1.79E-04	5.15E-05	1.06E-04	0.8153	3.9758	19.1083	1.01E+03
範圍	0~0.004	0~0.004	0~0.004	-1~1	1~20	1~20	1~1200

* S_0 : 批次實驗初始甘油濃度 66(g-GLR/L)

表 4-4、半批次發酵反應器之模擬結果($S_0=66\text{g/L}$)

參考文獻 數據 ^[54]	Final SA(g-SA/L)	Yield(g-SA/g-GLR)	Productivity(g-SA/L/h)	FA/SA	AA/SA	
		11.2	0.93	0.08	0.06	0.07
模擬結果 模擬次數	Final SA(g-SA/L)	Yield(g-SA/g-GLR)	Productivity(g-SA/L/h)	FA/SA	AA/SA	
	1	66.2856	1.0043	0.0756	0.0224	0.0596
	2	62.4931	0.9469	0.0695	0.0215	0.0594
	3	66.9442	1.0143	0.0691	0.0217	0.0602
	4	63.6736	0.9648	0.07	0.0217	0.0588
	5	62.1866	0.9654	0.0687	0.0216	0.0585
	6	60.0152	0.9968	0.0698	0.0217	0.0583
	7	63.4518	1.0103	0.0655	0.0207	0.0605
	8	65.2049	0.9596	0.0658	0.0213	0.06
	9	66.988	0.9781	0.0639	0.0207	0.0617
	10	66.4375	0.9583	0.066	0.0211	0.0607

* S_0 : 批次實驗初始甘油濃度 66(g-GLR/L); SA: 琥珀酸; FA: 甲酸; AA: 乙酸; GLR: 甘油

電腦計算流程圖如圖 4-5 所示，之詳細步驟說明如下：

1. 設定初始控制圖譜參數 $X(X_0, X_F, X_{inter}, tb_1, a_1, a_2, t_{total})$ 。
2. 隨機產生選定之控制圖譜參數值 X_{new} 範圍在選定的上下限之間。
 $X_0, X_F, X_{inter} \geq 0$ 用來控制流量的範圍； $tb_1 = \frac{t_{inter}}{t_{total}}$ ； $tb_1 \in [-1,1]$ ； $a_1, a_2 \geq 1$ ； $t_{total} \in [0,1200]$ 。
3. 將隨機產生之控制圖譜參數值代入半批次生化反應動力學系統模型。
4. 使用模型預測控制器(Model Predictive Control, MPC)判別體積限制條件，以控制進料流量。其中根據圖譜生成演算法同步預測該時刻之進料體積，當總工作體積超出最大反應槽體積時，將停止該時刻以後之進料流量。
5. 使用常微分方程解算器 ode23s 計算半批次動態模擬系統變量。
6. 目標函數(Objective function):以最終產物濃度乘上一個負號。

其中針對限制條件修正目標函數規避極值如下：

最大工作體積 $\leq 0.7L$ ，目標函數則如第 5 步驟所敘述。

由於 MATLAB 模擬退火法是尋找目標函數之最小值，而本研究為求解最終產物濃度之最大值，因此目標函數為上述物理量乘上一個負號；當工作體積在限制條件以外時(工作體積 $>0.7L$)，則令目標函數為一個極大值，以避免取代掉當前的最佳值。

7. 結合模擬退火演算法去計算目前解是否為最佳解，其解為最佳解則進入到下一步驟，不是則回到步驟一。
8. 得到全域最佳解(X_{opt})。

1) 目標函數為丁二酸濃度：

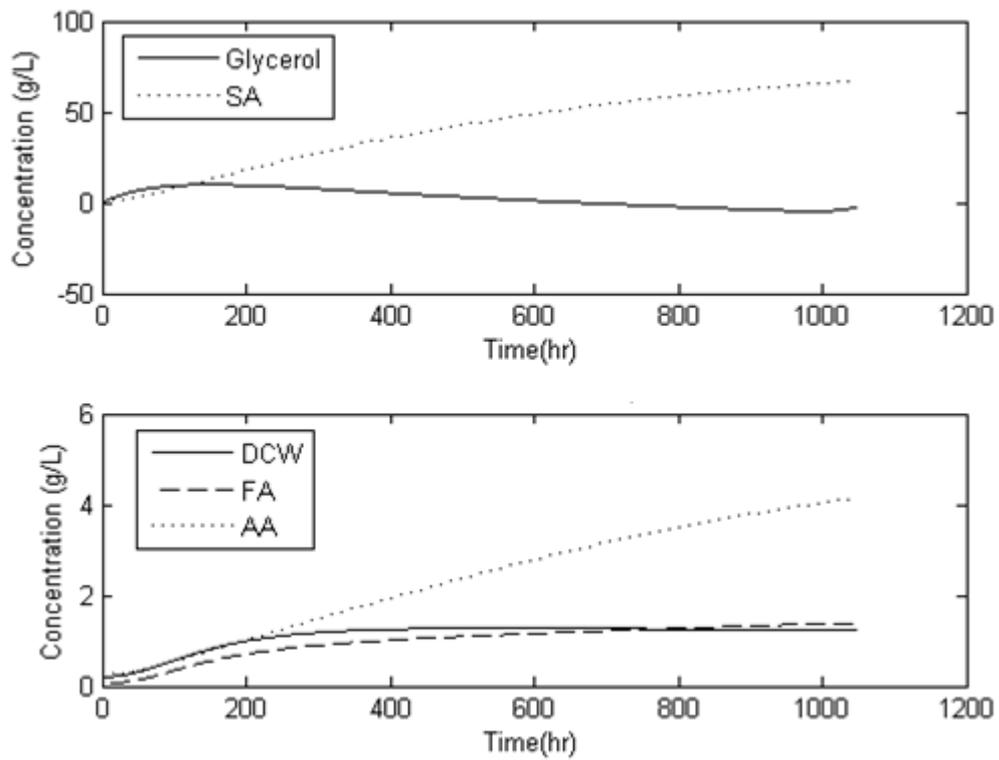


圖 4-15、最佳丁二酸濃度之半批次濃度模擬曲線圖($S_0=66\text{g/L}$)

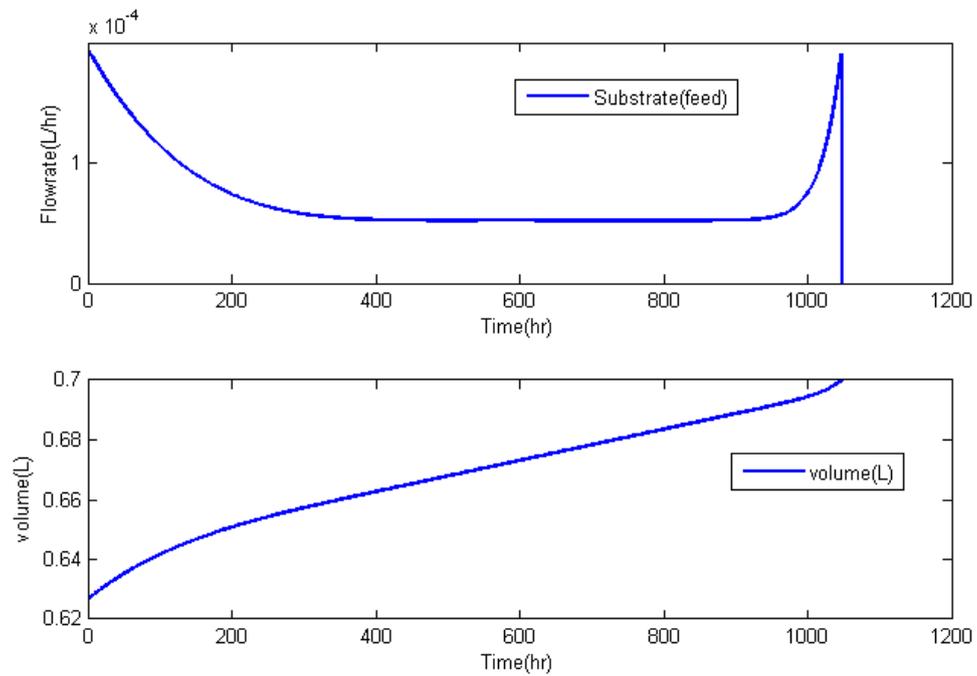


圖 4-16、最佳丁二酸濃度之半批次流量與體積模擬曲線圖($S_0=66\text{g/L}$)

4-3 半批次結合液態膜最佳化

生化反應過程中微生物細胞將受到嚴重的基質與產物抑制效應；因此，本研究以批次模型文獻中初始基質濃度為 31、66(g/L)的發酵為基準，再動態隨機最佳化方法以選定之非線性圖譜產生演算法 (profile generator algorithm) 模擬基質進料流量隨時間變化曲線，將圖譜之參數以模擬退火演算法隨機最佳化方法模擬批次系統結合液態膜以達降低抑制效應與最大化產物生產目標。下列為產物隨時間變化結合液態膜(琥珀酸)：

$$\frac{dP_{sa}}{dt} = \alpha_{sa} \frac{dX}{dt} + (\beta_{sa} X) \cdot (1 - p_{sa}/(p_{sa}^{**}))^{n_{pi}} \cdot (1 - s/(s_{sa}^*))^{n_{ssa}} - FP_{sa}/V + K_{ov} \cdot A \cdot (P_{sa} - C_s) \cdot F2/V_{max} \quad (4.17)$$

下列為液態膜分離之產物濃度(琥珀酸)：

$$\frac{dP_{sa,out}}{dt} = -K_{ov} \cdot A \cdot (P_{sa} - C_s) \cdot F2 \quad (4.18)$$

其中 p_i^{**} 為臨界產物濃度、 n_{pi} 為產物抑制線性常數、 s_i^* 為臨界基質濃度、 n_{si} 為基質抑制線性常數，用於修正基質和產物濃度之間的關係、 $F2$ 為質傳膜分離開關機制，用於修正模型以避免產物分離減少、 K_{ov} 為質傳總係數、 C_s 為分離相丁二酸濃度。

質傳膜分離開關機制如下：

$$\begin{cases} P_{sa} > C_s , & F2 = 1 \\ P_{sa} < C_s , & F2 = 0 \end{cases} \quad (4.19)$$

本研究參考文獻中批次實驗數據，以其初始基質濃度 31、66(g/L) 之相同質量基質作為模擬半批次之進料，設定的基質進料濃度為

630(g/L)，初始體積可由最大工作體積減去進料總基質體積來求得，而基質進料體積是藉由初始基質濃度之相同質量除上基質密度來獲得，根據動態方程式(4.12)、(4.14)、(4.15)~(4.18)式模擬，再藉由動態隨機最佳化方法-模擬退火演算法結合六參數時間函數模型，估計半批式生物反應器最適之反應時間與基質進料流量隨時間變化曲線，藉以提升最終丁二酸濃度。

批次初始基質濃度為 31 (g/L)之相同質量基質作為模擬半批次之進料，以半批次結合液態膜發酵之動態方程式(4.12)、(4.14)、(4.15)~(4.18)式，經由吾人撰寫之 MATLAB 程式計算其優化的六參數圖譜參數，以不同參數初始點進行模擬優化可以跳脫區域最佳解以得到全域最佳解，其詳細數據於表 4-5 所示，模擬結果於表 4-6 所示，濃度模擬曲線圖如圖 4-17 至圖 4-19 所示，電腦計算流程圖如圖 4-5 所示。

批次初始基質濃度為 66 (g/L) 之相同質量基質作為模擬半批次之進料，以半批次結合液態膜發酵之動態方程式(4.12)、(4.14)、(4.15)~(4.18)式，經由吾人撰寫之 MATLAB 程式計算其優化的六參數圖譜參數，以不同參數初始點進行模擬優化可以跳脫區域最佳解以得到全域最佳解，其詳細數據於表 4-7 所示，模擬結果於表 4-8 所示，濃度模擬曲線圖如圖 4-20 至圖 4-22 所示，電腦計算流程圖如圖 4-5

所示。

然而，本研究為了要探討結合液態薄膜分離時間對於丁二酸最終濃度的影響，以批次初始基質濃度為 66 (g/L) 之相同質量基質作為模擬半批次之進料設置了開關膜時間用於控制膜分離時間，以不同參數初始點進行模擬優化可以跳脫區域最佳解以得到全域最佳解，其詳細數據於表 4-9 所示，模擬結果於表 4-10 所示，濃度模擬曲線圖如圖 4-23 至圖 4-25 所示，薄膜分離時間與最終產物濃度關係圖如圖 4-26 所示，電腦計算流程圖如圖 4-5 所示。

表 4-5、半批次結合液態膜之六參數圖譜參數($S_0=31\text{g/L}$)

模擬參數 模擬次數	X_0	X_{inter}	X_F	tb_1	a_1	a_2	$t_{total}(\text{hr})$
1	0.003	0.003	0.0017	0.99	21.2797	1.5468	119.9994
2	0.003	0.0023	1.58E-04	-0.9121	17.0696	4.2801	119.9996
3	0.003	1.61E-05	0.0014	0.5759	7.8453	24.2243	118.3114
4	0.002	0.0015	0.0011	-0.5878	21.6799	10.6764	119.9402
5	0.004	0.0034	3.50E-05	-0.015	21.0085	23.3412	119.9855
6	0.0039	0.004	5.16E-05	0.2779	21.0492	15.5509	119.1742
7	0.004	0.004	0.004	0.8746	2.7599	1.358	119.9997
8	0.004	0.0037	0.0038	-0.3098	20.7684	5.3504	119.8987
9	0.004	7.26E-05	4.82E-05	0.6978	14.5179	11.6593	119.9758
10	0.004	0.004	3.53E-06	-0.4801	8.673	24.116	119.9987
範圍	0~0.004	0~0.004	0~0.004	-1~1	1~20	1~20	1~150

* S_0 : 批次實驗初始甘油濃度 31(g-GLR/L)

表 4-6、半批次發酵反應器結合液態膜之模擬結果($S_0=31\text{g/L}$)

模擬結果 模擬次數	Final SA(g-SA/L)	Yield(g-SA/g-GLR)	Productivity(g-SA/L/h)	FA/SA	AA/SA
1	30.6941	1.1279	0.25578	1.4887	2.3344
2	30.69	1.1275	0.25575	1.4675	2.3009
3	30.7411	1.002	0.2598	1.6171	2.3247
4	30.4569	1.1301	0.2539	1.4595	2.2898
5	31.1745	1.0325	0.2598	1.5561	2.3226
6	30.5343	1.1269	0.2562	1.4626	2.2936
7	30.7886	1.1267	0.2566	1.4706	2.3057
8	30.7572	1.1271	0.2565	1.4696	2.3042
9	30.7986	1.0464	0.2567	1.5609	2.3118
10	30.7876	1.1271	0.2566	1.4706	2.3057

* S_0 :批次實驗初始甘油濃度 31(g-GLR/L); SA:琥珀酸;FA:甲酸;AA:乙酸;GLR:甘油;

Final SA:(反應槽內 SA 質量+液態膜分離出之 SA 質量)/反應槽工作體積

電腦計算流程圖如圖 4-5 所示，之詳細步驟說明如下：

1. 設定初始控制圖譜參數 $X(X_0, X_F, X_{inter}, tb_1, a_1, a_2, t_{total})$ 。
2. 隨機產生選定之控制圖譜參數值 X_{new} 範圍在選定的上下限之間。
 $X_0, X_F, X_{inter} \geq 0$ 用來控制流量的範圍； $tb_1 = \frac{t_{inter}}{t_{total}}$ ； $tb_1 \in [-1,1]$ ； $a_1, a_2 \geq 1$ ； $t_{total} \in [0,150]$ 。
3. 將隨機產生之控制圖譜參數值代入半批次生化反應動力學系統模型。
4. 使用模型預測控制器(Model Predictive Control, MPC)判別體積限制條件，以控制進料流量。其中根據圖譜生成演算法同步預測該時刻之進料體積，當總工作體積超出最大反應槽體積時，將停止該時刻以後之進料流量。
5. 使用常微分方程解算器 ode23s 計算半批次動態模擬系統變量。
6. 目標函數(Objective function)：以最終產物總轉換濃度，產物總質量(含槽內與分離總和)除以反應槽工作體積，乘上一個負號。其中針對限制條件修正目標函數規避極值如下：最大工作體積 $\leq 0.7L$ ，目標函數則如第 5 步驟所敘述。

由於 MATLAB 模擬退火法是尋找目標函數之最小值，而本研究為求解最終產物濃度之最大值，因此目標函數為上述物理量乘上一個負號；當工作體積在限制條件以外時(工作體積 $>0.7L$)，則令目標函數

為一個極大值，以避免取代掉當前的最佳值。

7. 結合模擬退火演算法去計算目前解是否為最佳解，其解為最佳解

則進入到下一步驟，不是則回到步驟一。

8. 得到全域最佳解(X_{opt})。

目標函數為最終產物總量換算濃度(槽內中的產物加上分離出之產物產物總質量除以反應槽工作體積):

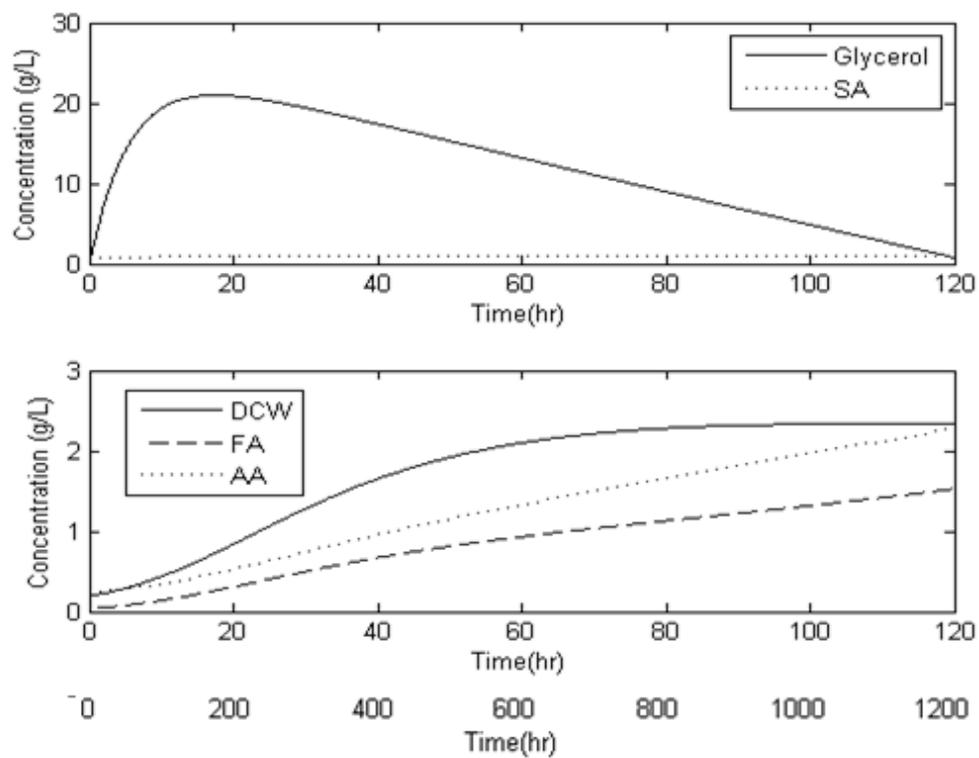


圖 4-17、最佳產物總量換算濃度之半批次結合

液態膜濃度模擬曲線圖($S_0=31\text{g/L}$)

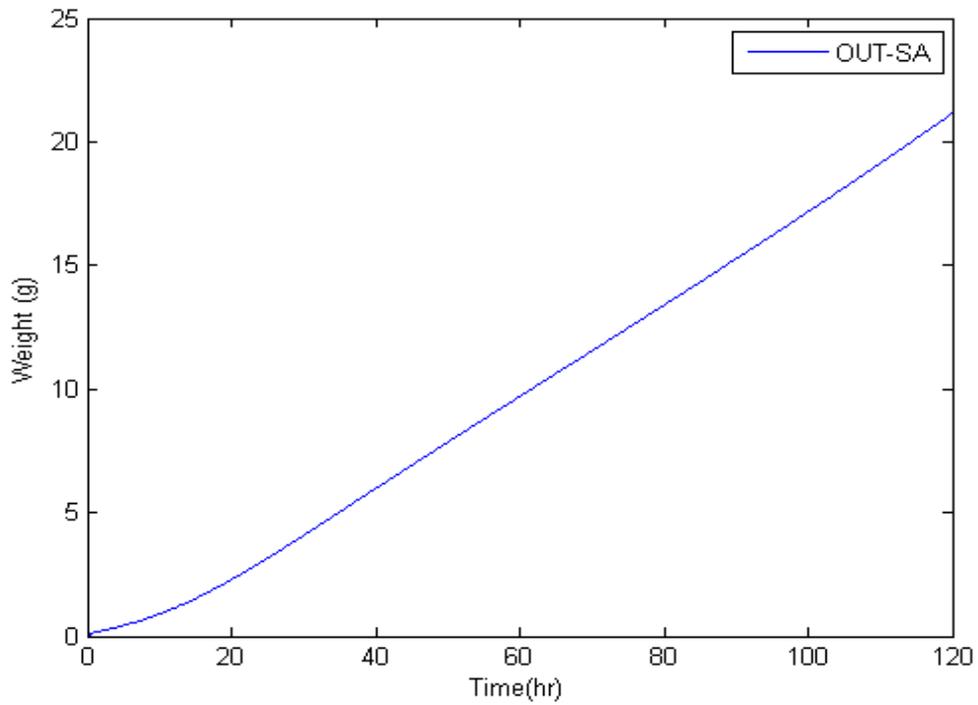


圖 4-18、最佳產物總量換算濃度之半批次結合液態膜

分離出槽外的克數模擬曲線圖($S_0=31\text{g/L}$)

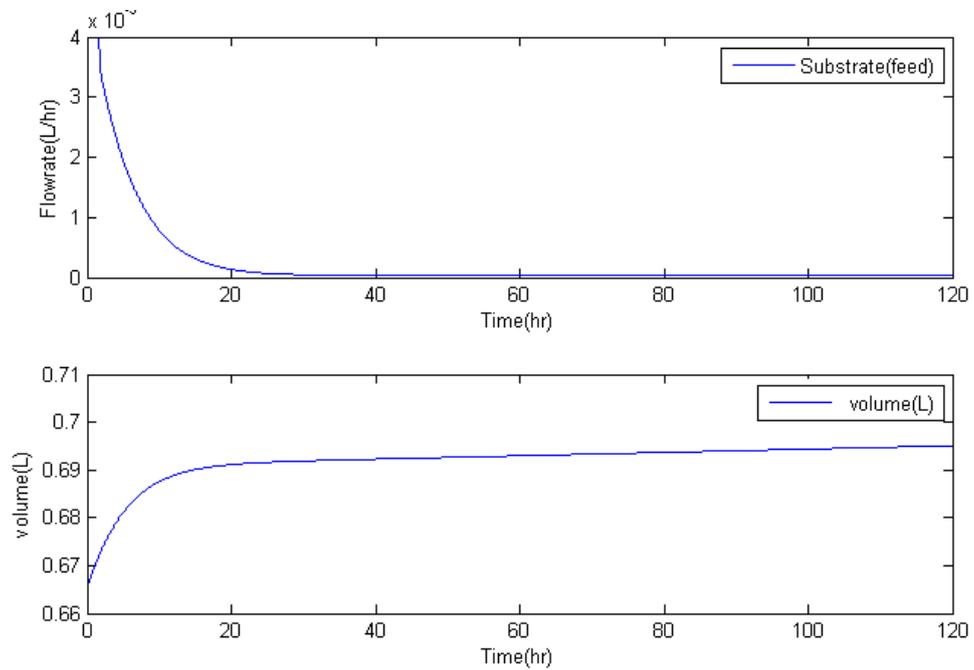


圖 4-19、最佳產物總量換算濃度之半批次結合液態膜

流量與體積模擬曲線圖($S_0=31\text{g/L}$)

表 4-7、半批次結合液態膜之六參數圖譜參數($S_0=66\text{g/L}$)

模擬參數 模擬次數	X_0	X_{inter}	X_F	tb_1	a_1	a_2	$t_{total}(\text{hr})$
1	9.98E-04	3.90E-07	5.96E-04	0.1685	3.1439	10.6145	942.1275
2	0.0018	1.51E-06	1.43E-04	0.3381	14.3235	1.5896	934.0946
3	0.004	3.32E-13	7.78E-04	0.1568	14.9002	15.828	938.7748
4	0.0037	1.37E-06	0.001	0.0314	2.5031	22.2424	972.3202
5	4.95E-04	8.27E-09	1.78E-04	0.5231	4.6662	1.7092	904.9815
6	0.0038	2.98E-06	1.25E-04	0.1489	15.0572	1.8299	924.9371
7	3.46E-04	4.77E-05	5.07E-04	0.9753	10.248	17.7012	947.658
8	0.003	1.18E-07	7.46E-04	0.0977	5.8955	17.9581	874.853
9	0.0015	1.31E-06	0.0016	0.5193	18.3172	17.2502	940.7621
10	0.0014	2.17E-08	0.004	0.7993	24.3444	19.134	927.5677
範圍	0~0.004	0~0.004	0~0.004	-1~1	1~25	1~25	1~1200

* S_0 : 批次實驗初始甘油濃度 66(g-GLR/L);

表 4-8、半批次結合液態膜之模擬結果($S_0=66\text{g/L}$)

模擬結果 模擬次數	Final SA(g-SA/L)	Yield(g-SA/g-GLR)	Productivity(g-SA/L/h)	FA/SA	AA/SA
1	148.775	2.2556	0.1579	0.6968	1.9479
2	147.1599	2.2305	0.1575	0.6978	1.9529
3	149.9285	2.2726	0.1597	0.7249	2.0341
4	154.1924	2.3506	0.1586	0.7403	2.1277
5	138.1821	2.0961	0.1527	0.6818	1.8662
6	144.7653	2.1944	0.1565	0.7009	1.984
7	132.8637	2.0132	0.1402	0.6652	1.8103
8	138.3462	2.0963	0.1581	0.7077	1.9399
9	149.4017	2.264	0.1588	0.726	2.0315
10	147.1562	2.2312	0.1586	0.7874	2.1794

* S_0 : 批次實驗初始甘油濃度 66(g-GLR/L); SA: 琥珀酸; FA: 甲酸; AA: 乙酸; GLR: 甘油;

Final SA: (反應槽內 SA 質量+液態膜分離出之 SA 質量)/反應槽工作體積

電腦計算流程圖如圖 4-5 所示，之詳細步驟說明如下：

1. 設定初始控制圖譜參數 $X(X_0, X_F, X_{inter}, tb_1, a_1, a_2, t_{total})$ 。
2. 隨機產生選定之控制圖譜參數值 X_{new} 範圍在選定的上下限之間。
 $X_0, X_F, X_{inter} \geq 0$ 用來控制流量的範圍； $tb_1 = \frac{t_{inter}}{t_{total}}$ ； $tb_1 \in [-1,1]$ ； $a_1, a_2 \geq 1$ ； $t_{total} \in [0,1200]$ 。
3. 將隨機產生之控制圖譜參數值代入半批次生化反應動力學系統模型。
4. 使用模型預測控制器(Model Predictive Control, MPC)判別體積限制條件，以控制進料流量。其中根據圖譜生成演算法同步預測該時刻之進料體積，當總工作體積超出最大反應槽體積時，將停止該時刻以後之進料流量。
5. 使用常微分方程解算器 ode23s 計算半批次動態模擬系統變量。
6. 目標函數(Objective function)：以最終產物總轉換濃度，產物總質量(含槽內與分離總和)除以反應槽工作體積，乘上一個負號。其中針對限制條件修正目標函數規避極值如下：最大工作體積 $\leq 0.7L$ ，目標函數則如第 5 步驟所敘述。

由於 MATLAB 模擬退火法是尋找目標函數之最小值，而本研究為求解最終產物濃度之最大值，因此目標函數為上述物理量乘上一個負號；當工作體積在限制條件以外時(工作體積 $>0.7L$)，則令目標函數為一

個極大值，以避免取代掉當前的最佳值。

7. 結合模擬退火演算法去計算目前解是否為最佳解，其解為最佳解

則進入到下一步驟，不是則回到步驟一。

8. 得到全域最佳解(X_{opt})。

目標函數為最終產物總量換算濃度(槽內中的產物加上分離出之產物

產物總質量除以反應槽工作體積):

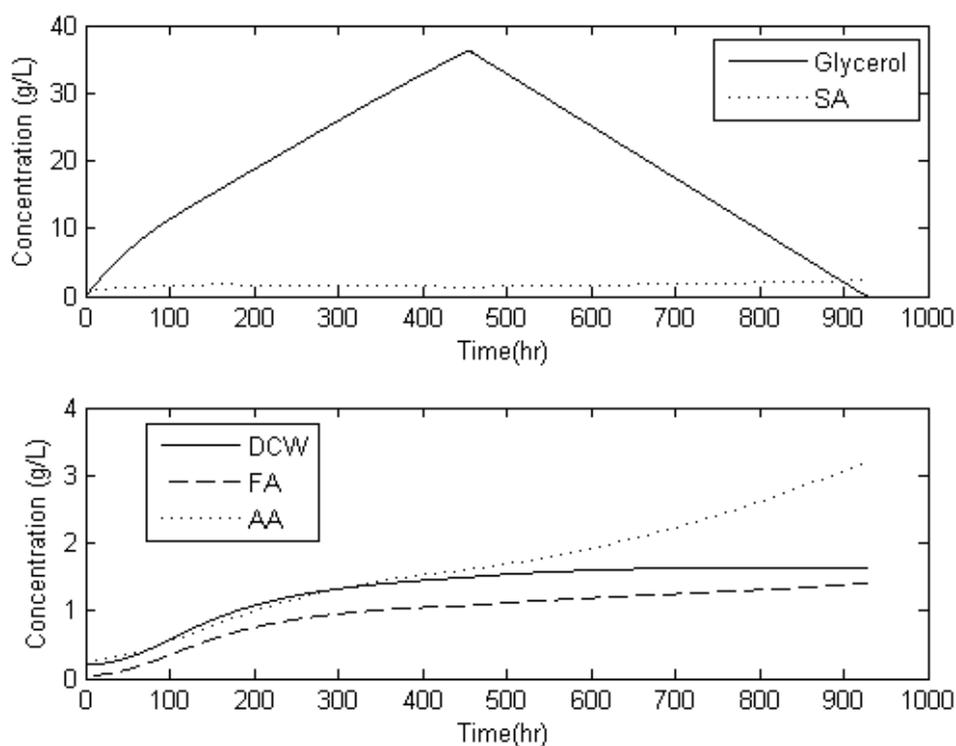


圖 4-20、最佳產物總量換算濃度之半批次結合液態膜之濃度模擬曲線圖($S_0=66\text{g/L}$)

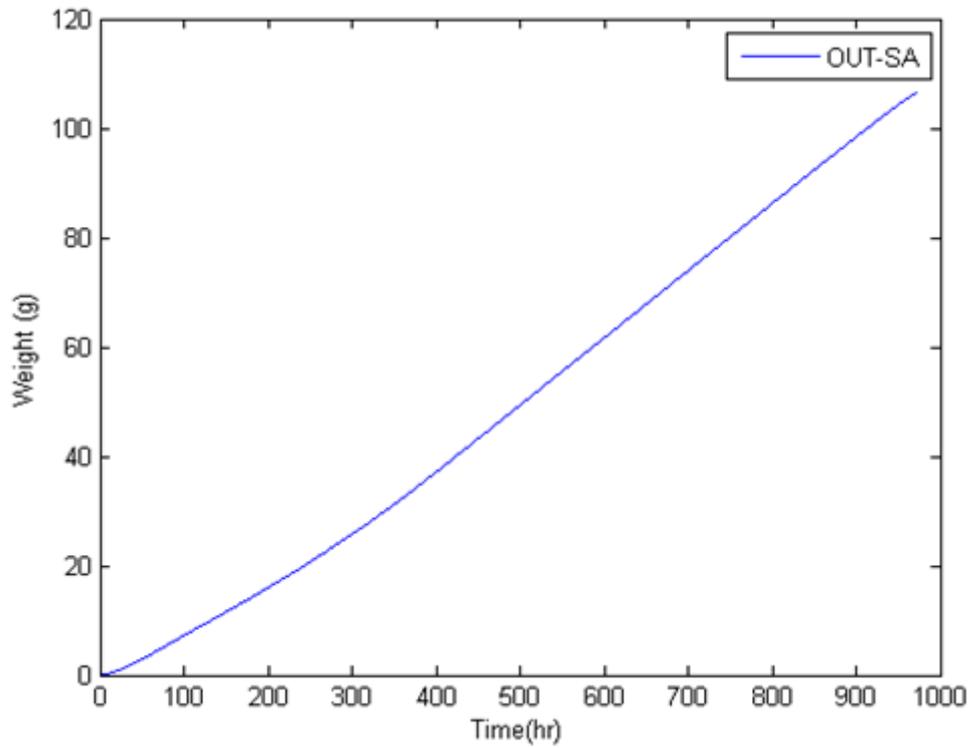


圖 4-21、最佳產物總量換算濃度之半批次結合液態膜

分離出槽外的克數模擬曲線圖($S_0=66\text{g/L}$)

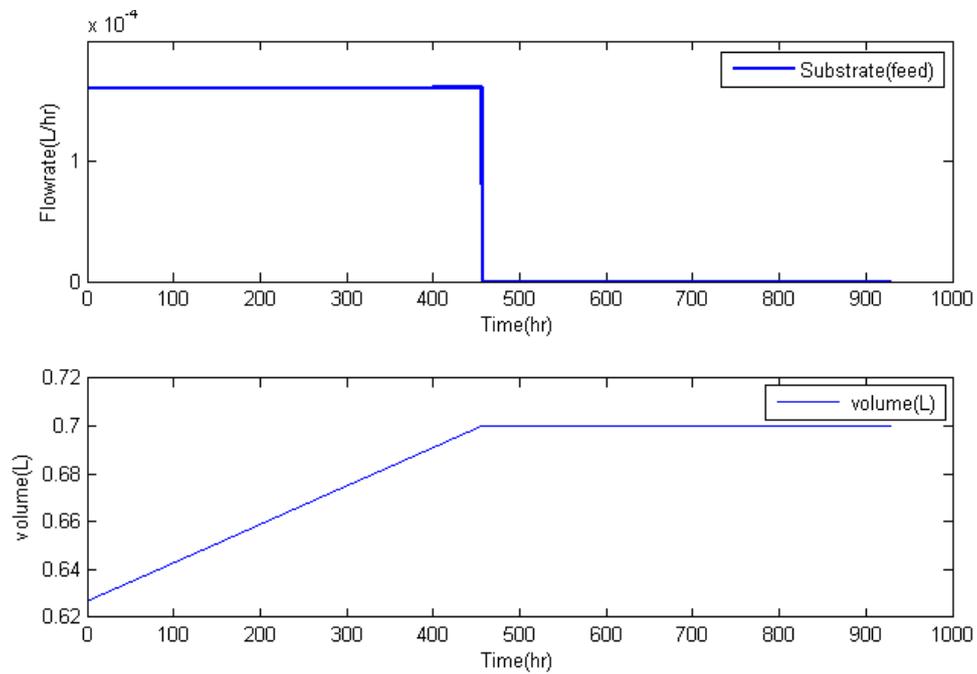


圖 4-22、最佳產物總量換算濃度之半批次結合液態膜

流量與體積模擬曲線圖($S_0=66\text{g/L}$)

表 4-9、半批次結合液態膜之六參數圖譜參數($S_0=66\text{g/L}$)

模擬參數 模擬次數	X_0	X_{inter}	X_F	tb_1	a_1	a_2	開膜時間(h)	關膜時間(h)	t_{total} (hr)
1	0.001	2.78E-05	4.17E-05	-0.0412	18.5497	20.9247	793.1752	897.9311	911.0466
2	2.11E-04	4.63E-05	0.0025	-0.5151	11.2874	1.2333	696.1308	913.6168	932.9732
3	1.72E-04	0.0034	7.17E-04	-0.9462	4.1314	9.0789	598.8343	908.8586	927.1854
4	1.71E-04	4.05E-05	0.0019	0.9695	3.067	19.3082	198.9678	728.2479	919.2425
5	0.0019	7.19E-07	5.85E-04	0.2438	10.5735	6.8332	285.134	647.6015	904.1685
6	5.74E-04	1.16E-07	7.13E-04	0.5218	4.9144	11.0654	504.2484	917.837	929.2566
7	3.21E-04	5.00E-11	0.0029	0.9242	4.8711	7.69	400.4757	908.9395	933.0942
8	7.99E-04	3.26E-07	5.87E-04	0.2044	3.073	9.9498	104.5973	817.4153	925.1509
9	4.26E-04	7.10E-06	0.0012	0.4322	3.1294	13.0667	7.8	915.1501	934.5072
10	8.48E-04	9.24E-07	4.52E-04	0.3835	6.7631	6.7333	71.8753	916.8345	935.8187
範圍	0~0.004	0~0.004	0~0.004	-1~1	1~25	1~25	0~1000	0~1000	0~1200

* S_0 :批次實驗初始甘油濃度 66(g-GLR/L);

表 4-10、半批次結合液態膜之模擬結果($S_0=66\text{g/L}$)

模擬結果 模擬次數	Final SA(g-SA/L)	Yield(g-SA/g-GLR)	Productivity(g-SA/L/h)	FA/SA	AA/SA
1	81.6014	1.2367	0.0896	0.3271	0.8771
2	86.791	1.3153	0.093	0.2423	0.5852
3	90.935	1.38227	0.09808	0.2459	0.5684
4	112.109	1.6987	0.12195	0.05	0.1331
5	122.666	1.8593	0.13567	0.0419	0.1182
6	122.823	1.8611	0.13217	0.3701	1.0134
7	125.8664	1.9264	0.1349	0.2482	0.6804
8	141.558	2.1454	0.153	0.0808	0.2261
9	141.7213	2.1615	0.1517	0.2731	0.7488
10	146.491	2.2196	0.1565	0.2814	0.7826

* S_0 : 批次實驗初始甘油濃度 66(g-GLR/L); SA: 琥珀酸; FA: 甲酸; AA: 乙酸; GLR: 甘油;

Final SA: (反應槽內 SA 質量+液態膜分離出之 SA 質量)/反應槽工作體積

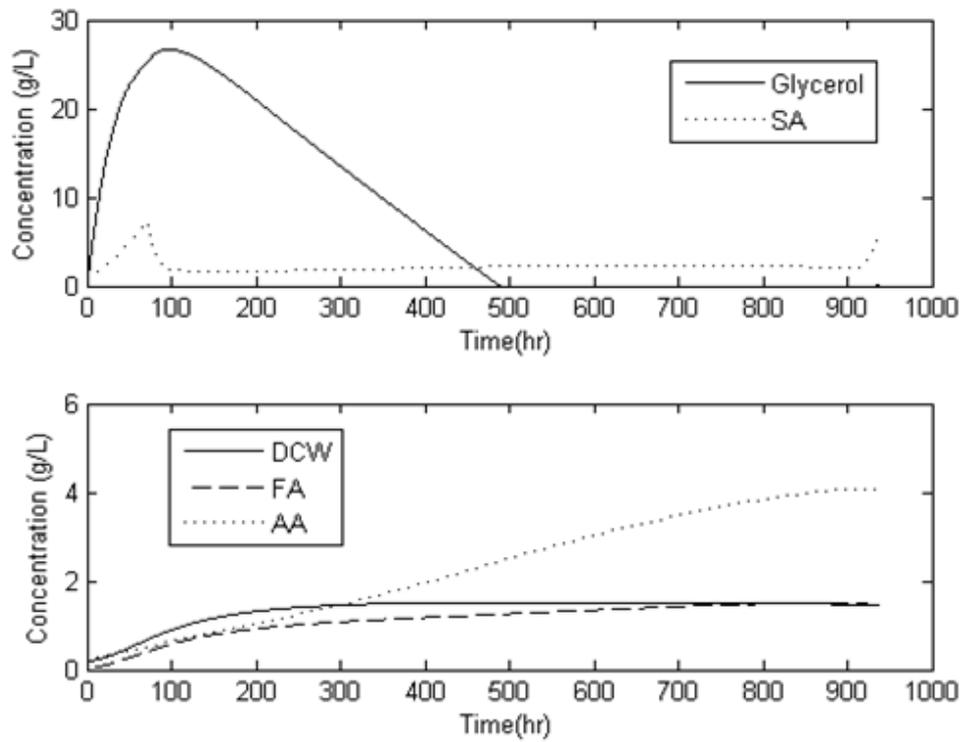


圖 4-23、最佳產物總量換算濃度之半批次結合液態膜濃度模擬曲線圖($S_0=66\text{g/L}$)

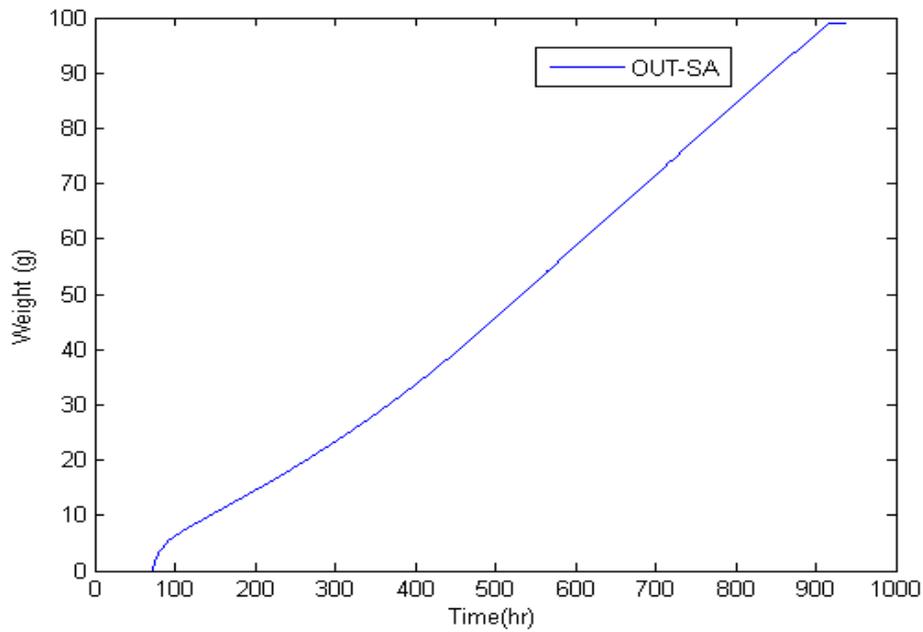


圖 4-24、最佳產物總量換算濃度之半批次結合液態膜分離

出槽外的克數模擬曲線圖($S_0=66\text{g/L}$)

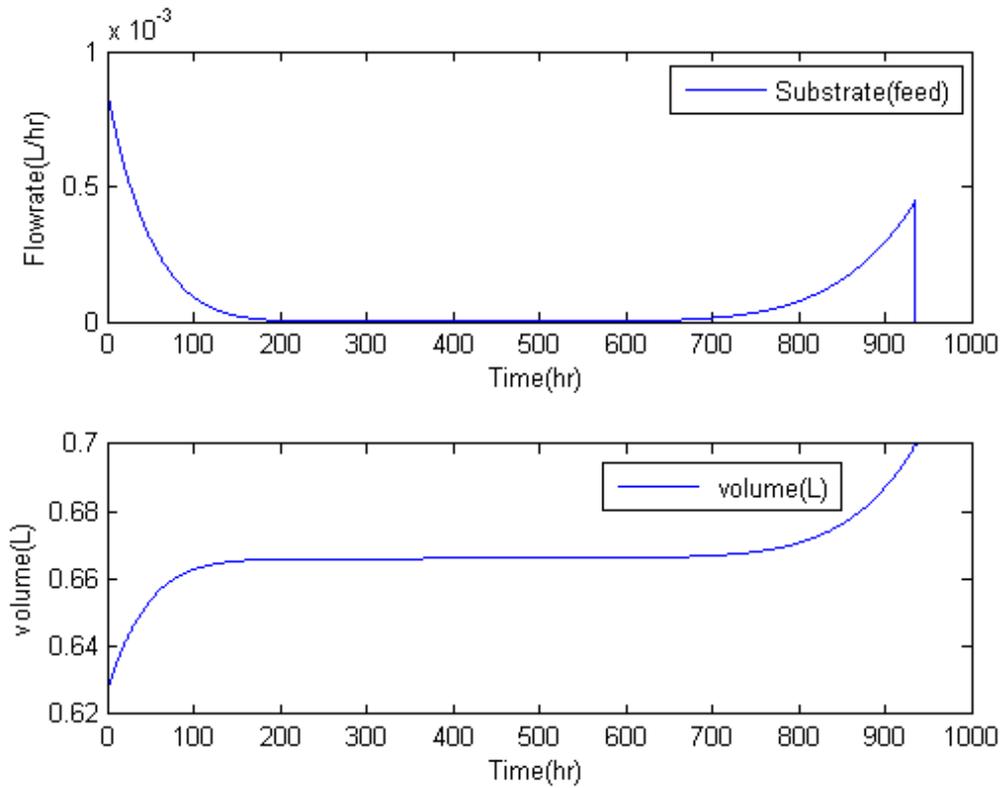


圖 4-25、最佳產物總量換算濃度之半批次結合液態膜流量與體積模擬曲線圖($S_0=66\text{g/L}$)

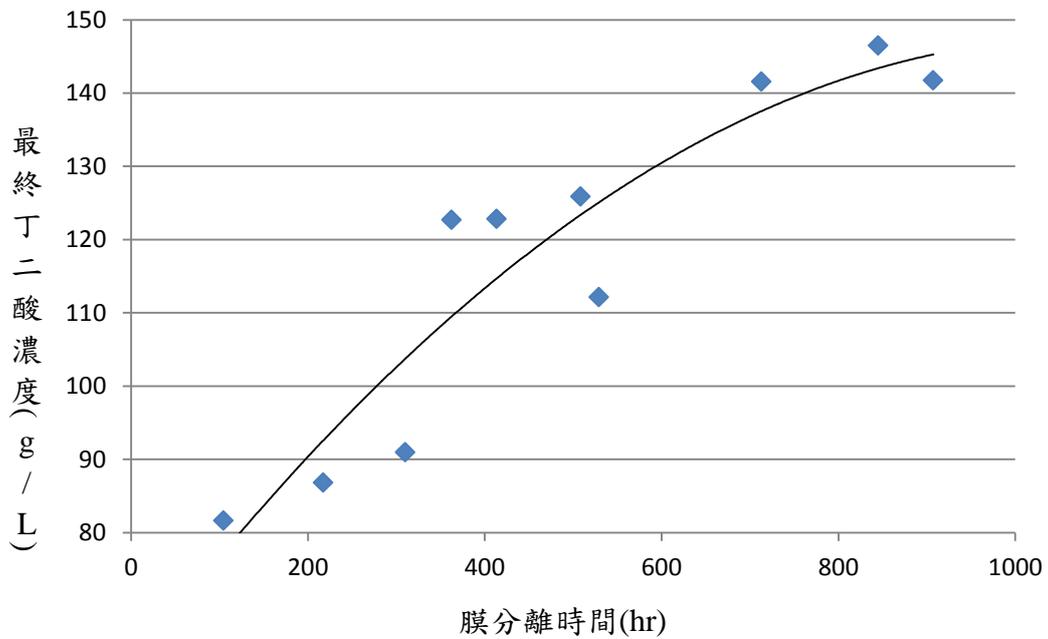


圖 4-26、液態薄膜分離時間與最終產物濃度關係圖($S_0=66\text{g/L}$)

第五章 結果與建議

本研究之生物技術系統主要參考其批次反應實驗數據與非結構動力學模型作為建模識別的基礎。本研究提出新的修改動力學模型，將比生長速率與產物生產速率同時加入產物的抑制，再透過隨機模擬退火演算法以最小方差法回歸分析動力學參數，使得模擬曲線更加符合實驗數據。半批次系統以動態隨機最佳化方法選定之非線性圖譜產生演算法(profile generator algorithm)模擬基質進料流量隨時間變化曲線，將圖譜之參數以模擬退火演算法隨機最佳化。另參考批次液態薄膜分離動態模型^[58]與三正辛胺(Trioctylamine, TOA)液態膜實驗數據^[59]，以相同隨機模型識別方法最佳化液態薄膜模型參數。最佳模擬結果顯示如下：

本研究參考非結構動力學模型將其修改並進行參數最佳化，第一次修正可由圖 3-5、圖 3-7 觀察到修正後的模型曲線圖比原始模型的模型曲線圖更加符合實驗值，以最小平方差法分析，原始模型的目標函數(G)從 10.15 優化成修正後的 3.8012。為了要讓模擬曲線更加符合實驗數據，所以再次修正模型去進行參數最佳化，由圖 3-9 可觀察到最終產物濃度從文獻中的 26.7 (g/L)增加至 28.9(g/L)且目標函數(G)優化至 2.8878。

然而，生化反應過程中微生物細胞受到嚴重的基質與產物抑制效

應，因此，本研究將探討利用生化模型最佳化方法以動態模擬此生化製程結合液態膜 (liquid membrane) 分離技術，參考三正辛胺 (Trioctylamine, TOA) 液態膜實驗數據^[59]，以相同隨機模型識別方法最佳化液態薄膜模型參數 (K_{ov} 、 C_s)，結合於批次發酵同步移除槽內丁二酸以降低產物抑制，以初始基質濃度 31(g/L) 進行批次發酵結合液態膜分離，其模擬圖如圖 3-17、圖 3-18 所示，將槽內分離之最終丁二酸產物總質量相加除以反應槽工作體積，所計算之換算總濃度可增至 30.77(g/L)。

生化反應過程中微生物細胞將受到嚴重的基質與產物抑制效應；因此，本研究以動態隨機最佳化方法模擬半批次系統之基質進料流量，以達降低基質抑制效應與最大化產物生產目標。以批次模型文獻中初始基質為濃度 31(g/L) 的發酵為基準，從文獻中得知單位消耗基質產量 (yield)、最終丁二酸濃度和生產率 (productivity) 實驗數據分別為：0.96g-succinate/g-glycerol、26.7 g-succinate/L 和 0.23 g succinate/L/h。半批式生物反應器所使用的基質重量與批次生物反應器中的重量相同，獲得的結果分別為 16.1433 g-succinate/g-glycerol、27.5294 g-succinate/L 和 0.2750 g succinate/L/h，動態最佳化的結果如圖 4-7 至圖 4-12 表示，其中目標函數為 yield 是意指單位消耗基質所產生之產物，可從其模擬曲線圖 4-7 發酵最佳 yield 值在發酵 5 小時所獲得，

在相互比較實驗數據與模擬結果後可以從中得知優化基質進料流量可以有效的提高模擬的產品單位消耗基質產量、最終丁二酸濃度和生產率。

為了要以半批次模型進一步的提升最終丁二酸濃度，以批次模型文獻中基質初始濃度 31、66 (g/L)的發酵為基準，再藉由動態隨機最佳化方法模擬退火演算法結合六參數時間函數模型，估計半批式生物反應器最適之反應時間與基質進料流量隨時間變化曲線。最佳模擬結果顯示，以初始基質濃度 31、66(g/L)之相同質量基質作為模擬半批次之進料，最終丁二酸濃度可能增加至 30.527 (g/L)，模擬曲線圖如圖 4-13、圖 4-14 所示。而基質初始濃度為 66 (g/L)也以半批次系統總質量與此批次系統相同之基質作為進料，最終丁二酸濃度可能增加至 66.988(g/L)，模擬曲線圖如圖 4-15、圖 4-16 所示。

為了同時減少基質與產物抑制效應，以初始基質濃度 31、66(g/L)的發酵為基準，以動態隨機最佳化方法以選定之非線性圖譜產生演算法(profile generator algorithm)模擬基質進料流量隨時間變化曲線，將圖譜之參數以模擬退火演算法隨機最佳化方法模擬批次系統結合液態膜以達降低抑制效應與最大化產物生產目標。半批次結合液態膜分離系統所使用的基質重量與批次生物反應器中的重量相同，最終所獲得的槽內與分離之最終丁二酸產物總質量相加除以反應槽工作體積，

所計算之換算總濃度為 31.1745、154.1924 (g/L)，所以優化基質進料
流量且結合液態膜分離可以有效的提高模擬的最終丁二酸濃度。

參考文獻

- [1]勞秀榮，現代草坪營養與施肥，北京，中國農業出版社(2004)。
- [2]劉建秀，草坪坪用價值綜合評價體系的探討-Ⅱ，評價體系的應用，中國草地，(2000)。
- [3]萬屹東、華文松、芮新生，四碳有機酸的研究進展及工業化生產，工業生物技術發展報告(2009)。
- [4]王金主、袁建國、王元秀、李 峰，發酵法生產琥珀酸的研究進展，食品與藥品，第十二卷，第一期(2010)。
- [5]Song H, Lee S Y. Production of succinic acid by bacterial fermentation. *Enzyme Microb Technol*, 39: 352-361(2006).
- [6]Lee P C, Lee S Y, Hong S H, et al. Isolation and characterization of a new succinic acid-producing bacterium, *Mannheimia succiniciproducens* MBEL55E, from bovine rumen. *Appl Microb Biotechnol*, 58: 663-668(2002).
- [7]Vemuri G N, Eiteman M A, Altman E. Effects of growth mode and pyruvate carboxylase on succinic acid production by metabolically engineered strains of *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol*, 2002, 68(4): 1715-1727.
- [8]Lin H, Bennett G N, San K Y. Metabolic engineering of aerobic succinate production systems in *Escherichia coli* to improve process productivity and achieve the maximum theoretical succinate yield[J]. *Metab Eng*, 2005, 7: 116-127.
- [9]孫瑩、林劍、劉曉豔等，琥珀酸產生菌SH-24菌株的初步鑒定，食品與生物技術學報，26(5)：88-91(2007)。

- [10] Urbance S E, Pometto A L, DiSpirito A A, *et al.* Evaluation of succinic acid continuous and repeat-batch biofilm fermentation by *Actinobacillus succinogenes* using plastic composite support bioreactors. *Appl Microbiol Biotechnol*, 65: 664-670(2004).
- [11]Guettler M V, Jain M K, Rumler D. Method for making succinic acid,bacterial variants for use in the process, and methods for obtaining variants: US, Patent 5573931(1996).
- [12]Lee P C, Lee S Y, Hong S H, *et al.* Batch and continuous cultres of *Mannheimia succiniciproducens* MBEL55E for the production of succinic acid from whey and corn steep liquor. *Bioprocess Biosyst Eng*, 26: 63-67(2003).
- [13]Samuelov N S, Datta R, Jain M K, *et al.* Whey fermentation by *Anaerobiospirillum succiniciproducens* for production of a succinatebased animal feed additive. *Appl Environ Microbiol*, 65: 2260-2263(1999).
- [14]Lee P C, Lee W G, Lee S Y, *et al.* Succinic acid production with reduced by-product formation in the fermentation of *Anaerobiospirillum succiniciproducens* using glycerol as a carbon source. *Biotechnol Bioeng*, 72(1): 41-48(2001).
- [15]Nghiem N P, Davison B H, Suttle B E, *et al.* Production of succinicacid by *Anaerobiospirillum succiniciproducens*. *Appl Biochem Biotechnol*, 63: 565-576(1997).
- [16] Lin H, Bennett G N, San K Y. Fed-batch culture of a metabolically engineered *Escherichia coli* strain designed for high-level succinate production and yield under aerobic conditions. *Biotechnol Bioeng*, 90: 775-779(2005).
- [17]Lin ECC., Glycerol dissimilation and its regulation in bacteria. *Annu Rev Microbiol* 30:535–578 (1976).

- [18]EI-Ziney MG, Arneborg N, Uyttendaele M, Debevere J, Jakobsen M. ,Characterization of growth and metabolite production of *Lactobacillus reuteri* during glucose/glycerol cofermentation in batch and continuouscultures. *Biotechnol Lett* 20:913–916(1998).
- [19]Talarico TL, Casas IA, Chung TC, Dobrogosz WJ. Production and isolation of reuterin, a growth inhibitor produced by *Lactobacillus reuteri*. *Antimicrob Agents Chemother* 32:1854–1858 (1988).
- [20]Biebl H, Zeng AP, Menzel K, Deckwer WD., Fermentation of glycerol to 1,3-propanediol and 2,3-butanediol by *Klebsiella pneumoniae*.*Appl Microbiol Biotechnol* 50:24–29 (1998).
- [21]Menzel K, Zeng AP, Deckwer WD., High concentration and productivity of 1,3-propanediol from continuous fermentation of glycerol by *Klebsiella pneumoniae*. *Enzyme Microb Technol* 20:82–86(1997).
- [22]Zeikus JG., Chemical and fuel production by anaerobic bacteria. *Annu Rev Microbiol* 34:423–464 (1980).
- [23]Landucci R, Goodman B,Wyman C., Methodology for evaluating the economics of biologically producing chemicals and materials from alternative feedstocks. *Appl Biochem Biotechnol* 45–46:678–696 (1994).
- [24]Datta R.,Process for the production of succinic acid by anaerobic fermentation. U.S. patent 5,143,833(1992).
- [25]Davis CP, Cleven D, Brown J, Balish E. ,*Anaerobiospirillum*, a new species of spiral-shaped bacteria. *Int J Syst Bacteriol* 26:498–504(1976).
- [26]Glassner DA, Datta R. ,Process for the production and purification of succinic acid. U.S. patent 5,143,834(1992).
- [27]Lee.P.C., W.G. Lee.,S. Kwon., S.Y. Lee., H.N. Chang., Succinic acid production by *Anaerobiospirillum succiniciproducens*: effects of theH₂/CO₂ supply and glucose concentration. *Enzyme Microb Technol* 24:549–554(1999a).

[28]費維揚，面向 21 世紀的溶劑萃取技術，化工進展，19(1):11 -13 (2000)。

[29]姚虎卿、陸嘉昂、馬曉龍，丁二酸稀溶液的絡合萃取，南京化工大學學報，第二十三卷，第四期:33 -37(2001)。

[30]Lee.P.C., W.G. Lee.,S. Kwon., S.Y. Lee., H.N. Chang.,Batch and continuous fermentation of succinic acid from whey by *Anaerobiospirillum succiniciproducens*. Appl Microbiol Biotechnol 54:23–27(2000).

[31]Juang R.S., R.H. Huang, R.T. Wu,Separation of citric and lactic acids in aqueous solutions by solvent extraction and liquid membrane processes, Journal of Membrane Science,136, 89-99(1997).

[32] Biegler L. T., I. E. Grossmann, Retrospective in optimization, Computers and Chemical Engineering, 28(10), 1169–1192(2004).

[33]Cardoso, M. F., S. Salsedo Feyo de Azevedo, D. Barbosa, A simulated annealing approach to the solution of MINLP problems, Computers and Chemical Engineering, 21, 1349–1364 (1997).

[34]Dolan,W. B., P. T.Cummings, and M. D. Levan, Process optimization via simulated annealing, AIChE Journal, 35, 725–736(1989).

[35]Floquet, P., L. Pibouleau, and S. Domenech, Separation sequence synthesis: how to use the simulated annealing procedure? Computers and Chemical Engineering, 18, 1141–1148(1994).

[36]Hong-ming, K., and I. Karimi, An evaluation of simulated annealing for batch process scheduling, Industrial and Engineering Chemistry Research, 30, 163–169(1991).

[37]Hanke, M., and P. Li, Simulated annealing for the optimization of batch distillation processes, *Computers and Chemical Engineering*, 24, 1–8(2000).

[38]Faber Richard, Tobias Jockenhövel, George Tsatsaronis, Dynamic optimization with simulated annealing, *Computers and Chemical Engineering*, 29, 273–290(2005).

[39]Mehta, G. A.,The benefits of batch process control. *Chemical Engineering Progress* 79 (10), 47- 52(1983).

[40] Bonvin, D.,Optimal operation of batch reactors - a personal view. *Journal of Process Control* 8 (5-6), 355- 368(1998).

[41]Lahtemaki, E., Jutila, E., & Paasila, M.,Profitability as a criterion of batch process control design. *Computers and Chemical Engineering* 3 (1-4), 197(1979).

[42]Barrera, M. D., & Evans, L. B.,Optimal design and operation of batch processes. *Chemical Engineering Communication* 82, 45-66(1989).

[43]Friedrich, M., & Perne, R.,Design and control of batch reactors: an industrial viewpoint. *Computers and Chemical Engineering* 19, 357-368(1995).

[44]N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller and E. Teller, “Equations of state calculations by fast computing machines,” *Journal of Chemical Physics* 21, 1087-1092(1953).

[45]http://en.wikipedia.org/wiki/Boltzmann_distribution, Boltzmann distribution, 17/5/2013.

[46] <http://jjcommons.csie.isu.edu.tw/research/download/SA.pdf>，模擬退火法(Simulated Annealing) ， 16/5/2013 。

[47]孫懷谷、鄧世剛、賴志強、王震宇，機械組件之公差配置最佳化

分析研究-以渦輪引擎零組件為例，中正嶺學報第三十九卷，第一期，

第 7 頁。

[48]Twohig, Susan N. Aletan and Samuel O, “Traveling Salesman Problem,” *Annual Computer Science Conference Proceedings, Washington, DC*, 437(1990).

[49]Gao and Shang, “Solving TSP with simulated annealing algorithm,” *Journal of East China Shipbuilding Institute*, vol. 17, no. 3, 13, June (2003).

[50]Stella Sofianopoulou, “Simulated annealing applied to the process allocation problem,” *European Journal of Operational Research*, vol. 60, no. 3, 327-334, Aug(1992).

[51]Catoni and Olivier, “Solving scheduling problems by simulated annealing,” *SIAM Journal on Control and Optimization*, vol. 36, no. 5, 1539-1575, Sep(1998).

[52]Hutchinson George K. Wynne, Bayard E. “Flexible manufacturing system,” *Industrial Engineering*, vol. 5, no. 12, 10-17, Dec(1973).

[53]Carrie, A. S. Adhami, E. Stephens, A. Murdoch, I. C. “Introducing a flexible manufacturing system,” *International Journal of Production Research*, vol. 22, no. 6, 907-916, Nov-Dec(1984).

[54]Vlysidis. A., M. Binns, C. Webb. and C. Theodoropoulos, Glycerolutilisation for the production of chemicals: Conversion to succinic acid, a combined experimental and computational study, *Biochemical Engineering Journal*, 58–59, 1–11 (2011).

[55]Luedeking ,R., E.L. Piret, A kinetic study of the lactic acid fermentation—batch process at controlled pH, *J. Biochem. Microbiol. Technol. Eng.* 1,393–412(1959).

[56]Song ,H., S.H. Jang, J.M. Park, S.Y. Lee, Modeling of batch fermentation kinetics for succinic acid production by *Mannheimia succiniciproducens*, *Biochem. Eng.J.* 40,107–115 (2008).

[57]Hong ,Y. K., W. H. Hong, and D. H. Han, Application of Reactive Extraction to Recovery of Carboxylic Acids, *Biotechnol. Bioprocess Eng.* 6: 386-394(2001).

[58]肖敏、周集體、張愛麗、殷國監，均質硅橡膠膜用於含酚水溶液膜萃取質傳過程，*膜科學與技術*，第二十八卷，第五期(2008)。

[59]洪育誠、楊怡寬，*東海大學專題討論*(2012)。

[60]Smith, R., *Chemical Process Design and Integration* 1st ed, John Wiley & Sons(2005)

[61]Lin, T.C., *Dynamic Optimization of Semi-Batch Biochemical Reactors*. PhD Thesis. U.K.:University of Manchester. 1- 228, Mar(2009).

[62]Choong, K. L.,*Optimisation of batch and semi-batch crystallization processes*. Department of Process Integration. Manchester, UK, University of Manchester Institute of Science and Technology. PhD(2002).

[63]Grossmann, I. E., *Global Optimization in Engineering Design*; Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA(1996).

[64]Guus, C., E. Boender, H. E. Romeijn, *Stochastic Methods*. In *Handbook of Global Optimization*; Horst, R., P. M. Pardalos, Eds.; Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA, 829-869(1995).

- [65]Esposito, W. R., C. A. Floudas, Deterministic global optimization in nonlinear optimal control problems. *J. Global Optim.*, 17, 97–126(2000).
- [66]Singer, A. B., J. K. Bok, P. I. Barton, Convex underestimators for variational and optimal control problems. *Comput.-Aided Chem. Eng.*, 9, 767–772(2001).
- [67]Papamichail, I., C. S. Adjiman , A rigorous global optimization algorithm for problems with ordinary differential equations. *J. Global Optim.*, 24, 1–33(2002).
- [68]Chachuat, B., A. B. Singer; Barton, P. I., Global methods for dynamic optimization and mixed-integer dynamic optimization. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 45, 8373–8392(2006).
- [69]Banga, J. R., E. Balsa-Canto, C. G. Moles, A. A. Alonso , Dynamic optimization of bioprocesses: Efficient and robust numerical strategies. *J. Biotechnol.*, 117, 407–419(2005).
- [70]Balsa-Canto, E., V. S. Vassiliadis, J. R. Banga, Dynamic optimization of single- and multi-stage systems using a hybrid stochasticdeterministic method. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 44, 1514–1523(2005).
- [71]Jose A. Egea, Eva Balsa-Canto, Mari´a-Sonia G. Garcı´a, and Julio R. Banga, Dynamic Optimization of Nonlinear Processes with an Enhanced Scatter Search Method, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 48, 4388–4401(2009).
- [72]Papamichail, I., C. S. Adjiman , Global optimization of dynamic systems. *Comput. Chem. Eng.* 28, 403–415(2004).
- [73]Banga, J. R., C. G. Moles, A. A. Alonso, Global optimization of bioprocesses using stochastic and hybrid methods. In *Frontiers In Global Optimization*; Floudas, C. A., Pardalos, P. M., Eds.; Kluwer Academic Publishers: Hingham, MA, Vol. 74, 45-70(2003).
- [74]Matthew L.Ginsberg,Dynamic backtracking,*Journal of Artificial Intelligence Research*,1,25-46(1993).

[75]Vladimir I. Norikin,Georg Ch. Pflug,Andrzej Ruszczyliski, A branch and bound method for stochastic global optimization, Mathematical Programming 83,425-450(1998).

[76]賴元隆、洪瑞斌，創新排列與基因演算法於電腦輔助自動排版系統之研究，科學與工程技術期刊，第四卷，第四期，pp. 57-70(2008)。

[77]陳世閔、詹志潔，反應型界面活性劑對乳化液膜包覆效率的影響，逢甲大學，台中(2002)。

[78]嚴忠、孫文東，乳液液膜分離原理及應用，化學工業出版社，北京(2005)。

[79]Lee S. C., Extraction of succinic acid from simulated media by emulsion liquid membranes,Journal of Membrane Science,381,237– 243 (2011).

[80]謝子陽，劉玉玲，王大，謝學真，黃靖軒，陳昱璋，結合支撐式液膜及離子交換樹脂於多成分金屬離子廢液處理技術開發，行政院環境保護署(2012)。

附錄

三正辛胺(Trioctylamine, TOA)液態膜分離琥珀酸實驗步驟:

藥品配置:

0.4M 琥珀酸溶液: 11.8 g / 250mL water

8%膜液: 9.2 g 辛醇 / 0.8 g TOA

PVDF 薄膜規格

直徑: 4.8cm; 厚度: 0.0105cm;

秤量重量: 0.118 g; 密度: 1.75cm³

以磁石攪拌, 每隔 1 小時於進料相與剝離相各取 5mL, 再以 0.1M

NaOH 溶液滴定。由洪洵誠同學提供的實驗結果如下:

	(Feed Phase) [0.4M 琥珀酸溶液]		兩項相加濃度		(Strip Phase) [純水]	
	第 1 小時	0.396M	0.394M	0.401M	0.408M	0.005M
	<u>-0.001</u>	<u>-0.009</u>			<u>+0.004</u>	<u>+0.009</u>
第 2 小時	0.395M	0.385M	0.404M	0.408M	0.009M	0.023M
	<u>-0.001</u>	<u>-0.013</u>			<u>+0.007</u>	<u>+0.009</u>
第 3 小時	0.394M	0.372M	0.410M	0.404M	0.016M	0.032M
	<u>-0.007</u>	<u>-0.008</u>			<u>+0.016</u>	<u>+0.009</u>
第 4 小時	0.387M	0.364M	0.419M	0.405M	0.032M	0.041M
	<u>-0.004</u>	<u>-0.008</u>			<u>+0.010</u>	<u>+0.009</u>
第 5 小時	0.383M	0.356M	0.425M	0.406M	0.042M	0.050M