Lösningsförslag.

TENTAMEN I BIOREAKTIONSTEKNIK (KKR090)

Torsdag 24/4, 2014 08:30-13:30 Väg- och vattensalar

Tentamenstid = 5 h

Carl Johan Franzén kommer att besöka tentamenslokalen ca kl 09:00 och ca kl 12:00.

Tentamensansvarig: Carl Johan Franzén, kan nås på 0730-556851

Examinator: Claes Niklasson

Lösningar kommer anslås på Kemitekniks anslagstavla, plan 2 forskarhus 2, vid tentamens sluttid.

Granskning av tentamensrättning kan ske torsdag 15/5 kl 11:00-12:30 i seminarierummet Industriell bioteknik / Systembiologi (plan 6 KB Forskarhus 1 över passagen till plan 3 i Fysikhuset).

Preliminära betygsgränser:

<30 p	betyg U
30-38 p	betyg 3
39-47 p	betyg 4
48-60 p	betyg 5

Tillåtna hjälpmedel: Chalmersgodkänd räknedosa

Uppgift 1 (8 poäng)

"Modes of operation"

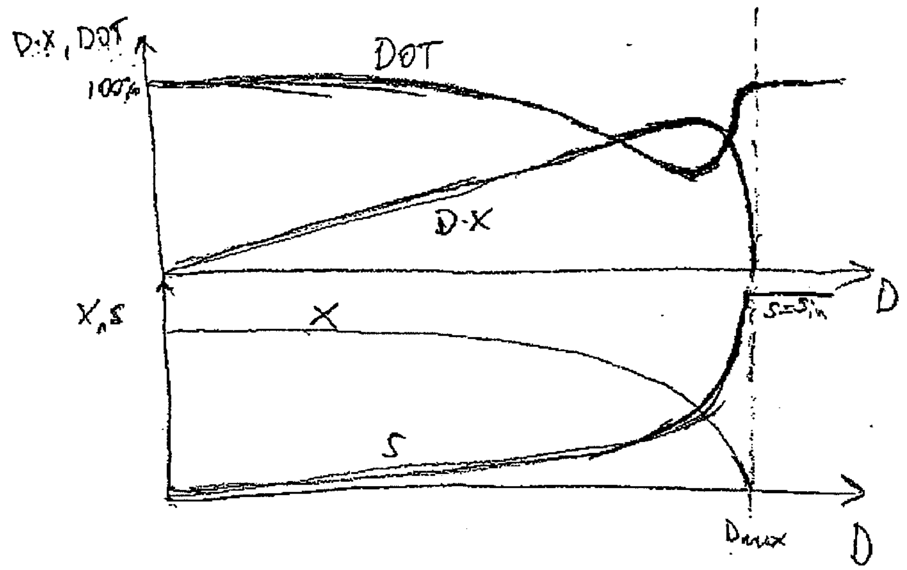
A: Skissa i ett diagram hur biomassakoncentrationen (X), substrathalt (S) och löst syrehalt (DOT) varierar med utspädningshastigheten i en aerob kemostat, där celltillväxten kan beskrivas med Monod-kinetik på substrat. Syresättningen kan antas vara tillräckligt stor för att aldrig vara begränsande för tillväxten. Skissa även biomassaproduktiviteten (D·X) i samma diagram.

B: Beskriv principerna för batch-, två varianter av fedbatch-, samt kontinuerlig odling. Ange typiska fördelar och nackdelar, och typiska fall när de olika odlingsmetodikerna är fördelaktiga jämfört med de andra.

C: Liknar odlingsförhållandena i de två varianterna av fed-batchodling mest batch-odling eller kontinuerlig odling? Varför? (Motivera dina svar!)

Lösningsförslag Uppg 1

a)



b) Batch:

Odlings-metod	Princip	Nackdelar	Fördelar
Batch	Alla substrat tillsätts från början Odling startar med en liten mängd förodlade celler	Mycket disk-tid Odlingsbetingelserna förändras hela tiden	Enkelt Kan genomföras i enkla reaktorer

	Cellerna får växa okontrollerat Konstant volym Hög substratkoncentration, låga produkthalter under lång tid av odlingen.	Låg produktivitet pga disktid och långa tider med låga halter biomassa Problem med substrat-inhibering	Enkelt att mäta maximal tillväxthastighet Kan uppnå fullständig omsättning av substratet
Fed-batch, konc feed	Startas som batch, därefter tillsätts en kontrollerad mängd substrat genom ett koncentrerat inflöde Volymen ändras endast långsamt Liknar batchodlingen (vid höga substrathalter)	Kan leda till substrat-inhibering Kräver lite mer avancerad utrustning	Högre produktivitet Kan kontrolleras
Fed-batch utspädd feed	Startas som batch, därefter tillsätts en kontrollerad mängd substrat genom ett utspätt inflöde Liknar den kontinuerliga odlingen	Perioder där endast en del av volymen utnyttjas Kräver lite mer avancerad utrustning	Enkelt att styra tillväxthastighet Undvika substratinhibering
Kontinuerlig	Substrat tillsätts kontinuerligt och cellsuspension tas ut ur bioreaktorn i samma mängd. Volymen är konstant, substrathalt generellt låg medan produkthalter är relativt höga.	Infektionsrisk! Kräver lite mer avancerad utrustning	Enkelt att styra tillväxthastighet Undvika substratinhibering Kan nå steady state (enkel provtagning, lätt att karakterisera metabolism) Hög produktivitet

c) Se ovan.

Uppgift 2 (10 poäng)
Masstransport, stationär metod

I en kontinuerlig odling, på glukos, av en stam av jästen *Saccharomyces cerevisiae* i en idealt omrörd kemostat, uppmättes följande resultat vid steady state:

	O_2	CO_2
Molbråk i ingående gas (-)	0.2090	0.0005
Molbråk i utgående gas (-)	0.1740	0.0620
Allmänna gaskonstanten, R	$8.314\ J\ mol^{-1}\ K^{-1}$	
Henry's konstant för syre	$790\ atm\ l\ mol^{-1}$	
Temperatur	303 K	
Jästhalt (torr och askfri)	$9.5\ g\ l^{-1}$	
Utspädningshastighet	$0.3\ h^{-1}$	
Gasflöde in (vid 303K, 1 atm)	$0.3\ m^3\ h^{-1}$	
Syrehalt i vätskebulken	$1.0 \cdot 10^{-4}$ M	
Tryck	101325 Pa	
Vätskevolym i reaktorn	5 liter	

a) Beräkna den specifika syreförbrukningshastigheten q_{O2}

b) Beräkna biomassautbytet på förbrukat syre

c) Beräkna massöverföringskoefficienten K_La (h^{-1}) för syre

d) Växer jästen respirativt, respirofermentativt eller fermentativt vid dessa förhållanden? Motivera ditt svar!

Lösning Uppg 2

a) Utgångspunkt tas från följande två materialbalanser:

Materialbalans med avseende på molbråket syre (y_{O_2}) i gasvolymen V_G i reaktorn:

$$\frac{d}{dt}\left(y_{O_2}\right)=\frac{Q_{in}}{V_G}\left(y_{O_2,in}-\frac{1-y_{O_2,in}-y_{CO_2,in}}{1-y_{O_2,out}-y_{CO_2,out}}y_{O_2,out}\right)-k_L a V_L\frac{R\cdot T}{V_G P_{tot}}\left(\frac{y_{O_2,out}P_{tot,He}}{He}-c_{O_2}\right) \quad (1)$$

(Obs: $P_{tot,He}$ = 1 atm och övriga variabler har enheter enligt givna data!)

Materialbalans med avseende på syre i en liter vätska (c_{O_2}) i reaktorn:

$$\frac{d}{dt}\left(c_{O_2}\right)=-q_{O_2}X+k_L a\left(\frac{y_{O_2}P_{tot}}{He}-c_{O_2}\right) \quad (2)$$

Vid steady state är alla derivator lika med noll. Genom att sätta samman de båda materialbalanserna erhålls:

$$0=\frac{Q_{in}}{V_G}\left(y_{O_2,in}-\frac{1-y_{O_2,in}-y_{CO_2,in}}{1-y_{O_2,out}-y_{CO_2,out}}y_{O_2,out}\right)-V_L\frac{R\cdot T}{V_G P_{tot}}q_{O_2}X$$

$$q_{O_2}=\frac{P_{tot}\cdot Q_{in}}{R\cdot T\cdot V_L\cdot X}\left(y_{O_2,in}-\frac{1-y_{O_2,in}-y_{CO_2,in}}{1-y_{O_2,out}-y_{CO_2,out}}y_{O_2,out}\right)\approx 7.4\,mmol\cdot g^{-1}$$

b) Utbytet av biomassa på förbrukat syre

$$Y_{X/O_2}=\frac{\mu}{q_{O_2}}=40.8\text{ g mol}^{-1}$$

c) Ur (2) erhålls

$$k_L a=\frac{q_{O_2}X}{\left(\frac{y_{O_2}P_{tot}}{He}-c_{O_2}\right)}=581\,\text{h}^{-1}$$

d) $$RQ=\frac{\left(\frac{1-y_{O_2,in}-y_{CO_2,in}}{1-y_{O_2,out}-y_{CO_2,out}}y_{CO_2,out}-y_{CO_2,in}\right)}{\left(y_{O_2,in}-\frac{1-y_{O_2,in}-y_{CO_2,in}}{1-y_{O_2,out}-y_{CO_2,out}}y_{O_2,out}\right)}=2.2$$

Eftersom RQ >1 och cellerna förbrukar syre växer jästen respirofermentativt, dvs genom både fermentation och respiration.

Uppgift 3 (10 poäng)

Ideal tubreaktor

Fosfin sönderfaller homogent i gasfas vid 650°C

$$4PH_3(g) \rightarrow P_4(g) + 6\,H_2$$

med första ordningens reaktion $r = k\,C_{PH_3}$

där $k = 2*10^{-3}$ s^{-1} vid 650°C. Hur stor tubreaktor krävs för att vid 4,0 bar och 650°C få omsättningsgraden 80% om inflödeshastigheten är 3 mol fosfin/h?

Lösning uppg 3

Låt fosfin betecknas A.

En materialbalans över ett skikt dV i tubreaktorn, vid steady state, ger:

$$0 = F_A^0 \cdot (1 - x_A) - F_A^0 \cdot (1 - x_A - dx_A) - r_A dV$$

$$dV = F_A^0 \frac{dx_A}{r_A} = F_A^0 \frac{dx_A}{k \cdot c_A} \Rightarrow V = \frac{F_A^0}{kP} \int_0^{x_A^{ut}} \frac{dx_A}{c_A} = \frac{F_A^0 RT}{kP} \int_0^{x_A^{ut}} \frac{(1+6x_A)}{(1-x_A)} dx_A =$$

$$= \frac{F_A^0 RT}{kP} \left\{ \int_0^{x_A^{ut}} \frac{1}{(1-x_A)} dx_A + 6 \int_0^{x_A^{ut}} \frac{x_A}{(1-x_A)} dx_A \right\} =$$

Med hjälp av integraler nr 27 och 30 i formelsamlingen fås:

$$V = \frac{F_A^0 RT}{kP} \left\{ [-\ln(1-x_A)]_0^{x_A^{ut}} + 6[-x_A - \ln(1-x_A)]_0^{x_A^{ut}} \right\} = \frac{F_A^0 RT}{kP} \left\{ -6x_A^{ut} - 7\ln(1-x_A^{ut}) \right\}$$

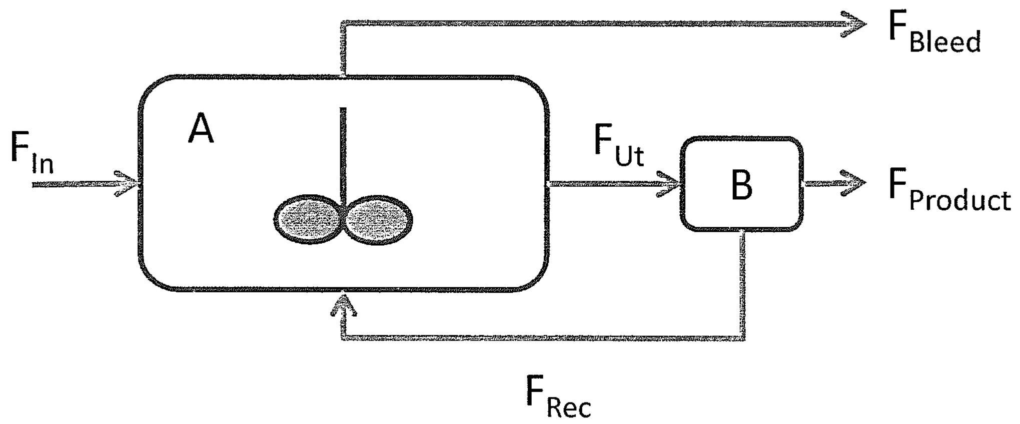
Med givna data erhålls

$$V = 0.0517 \text{ m}^3$$

Dvs volymen ska vara 51.7 liter.

Uppgift 4 (10 Poäng)

Recirkulering av celler i en kontinuerlig odling kan vara fördelaktigt i vissa fall, t.ex. om man vill uppnå mycket höga omsättningsgrader av substratet, eller ifall mediet innehåller inhiberande ämnen. Praktiskt kan detta utföras genom att man pumpar cellsuspensionen över ett filter (B).



Vid ett sådant försök var det färska inflödet 5 liter/timme. Halten S_{in} i inflödet F_{in} var 100 g/l. Den totala volymen cellsuspension i bioreaktorn (A), recirkulationsloopen och filterenheten (B) var 2.5 liter. För att hålla konstant volym togs ett flöde motsvarande 1% av det färska inflödet ut direkt från bioreaktorn genom en avtappning, en s.k. bleed (F_{Bleed}).

50% av flödet ut från reaktorn (Fut) recirkulerades efter filtreringen (F_{Rec}). Alla celler i utflödet från reaktorn recirkulerades tillbaka till reaktorn i recirkulerationsflödet (F_{Rec}). Resten av flödet togs ut som en cellfri produktström ($F_{Product}$).

Cellerna växte enligt Monodkinetik, med μ_{max} =0.10 h^{-1} och K_S = 0.1 g/l. Biomassautbytet på förbrukat substrat hade i ett annat försök visat sig vara $Y_{X/S}$ = 0.15 g/g.

Beräkna med denna bakgrund:

a) Den specifika tillväxthastigheten vid steady state.

b) Halterna av substrat och biomassa i reaktorn samt i det recirkulerande flödet F_{Rec}

c) Omsättningsgraden av glukos över hela systemet

d) Vad skulle tillväxthastigheten, biomassahalten, substrathalten och omsättningsgraden vara vid steady state ifall ingen recirkulation sker, dvs F_{Bleed}=F_{in}?

Lösningsförslag Uppg 2:

Notera att reaktorn, recirkulationsloopen och filterenheten kan ses som en enda omrörd reaktor, om recirkulationsflödet F_{Rec} är tilläckligt stor och volymen i slangarna är tillräckligt liten.

MB med avseende på biomassa över hela systemet, vid steady state:

$\mu = \mu_{max} S / (K_S + S)$

a) $0 = -F_{Bleed}\, c_X + \mu X = (\mu - 0.01 F_{In}/V) X \rightarrow \mu = 0.01\, F_{In}/V = 0.01*5/2.5 = 0.02\ h^{-1}$

b) $S = \mu_{max} K_S / (\mu_{max} + \mu) = 0.125$ g/l

$X = Yx/s *(100-0.125) = 14.98$ g/l

$F_{Bleed} = 0.01F_{In} = 0.05$ l/tim

$F_{Product} = F_{Rec} = 0.99F_{In} = 4.95$ l/tim

$F_{Ut} = F_{Rec} + F_{Product} = 2*4.95 = 9.9$ l/tim

$X*F_{Ut} = X_{rec}*F_{Rec} \rightarrow X_{rec} = X*F_{Ut}/F_{Rec} = 2*X = 29.96$ g/l

$S_{Rec} = S = 0.125$ g/l

c) Omsättningsgrad $x_S = 1 - c_S / c_{S,in} = 1 - 0.125/100 = 99.88\%$

d) 0, 0, 100, 0 – washout eftersom Fin >> μ_{max}

Uppgift 5 (10 poäng)

Icke-ideal tub, uppehållstidsfördelning

Till en kontinuerlig omrörd bioreaktor ska tillföras 1 m^3 medium per timme. Antalet celler i det osteriliserade mediet är $1 \cdot 10^8$ celler / m^3. Mediet steriliseras i en kontinuerlig tubreaktor, där det mycket snabbt kan hettas upp till max 125°C. För att undvika oönskade reaktioner vill man dock hålla temperaturen så låg som möjligt. I ett annat försök bestämdes aktiveringsenergin för avdödningen till 61 kJ mol^{-1} K^{-1}, och $K_{d,0}$ till 8600000 s^{-1}.

Tubreaktorn har volymen 60 liter. För att ta reda på uppehållstidsfördelningen i reaktorn genomfördes ett spårämnesförsök, vars resultat sammanfattas i tabellen nedan.

Tid (min)	Konc hos spårämne
0	0
1	0
2	8
3	38
4	25
5	3
6	0

a) Beräkna vilken steriliseringstemperatur som garanterar att halten kontaminerande celler i inflödet till bioreaktorn blir maximalt 1 cell per liter medium, dvs < 10^3 celler / m^3. Ange temperaturen i hela grader. Mediet kan anses bete sig som ett segregerat flöde.

b) Beskriv hur denna uppehållstidsfördelning kan uppstå i tubreaktorn!

Lösningsförslag Uppg 5:

a) Den temperatur söks, som ger **att medelkoncentrationen i utloppet från reaktorn, <c>, blir max 10^3 celler per m^3.** (<c> är den koncentration som kan mätas i utloppet från reaktorn.) Kd0= 8600000 s^{-1} och Ea= 61000 J/molK fås från Arrhenius-uttrycket och givna data

$k_d(T) = K_{d0} \cdot e$^$(-E_A/RT)$

T	$K_d(T)$ (s^{-1})	c vid <t>
105	3.22E-02	166048.36

110	4.15E-02	26259.40
115	5.31E-02	2615.43
120	6.76E-02	148.67
121	7.08E-02	77.56
122	7.42E-02	39.35
123	7.78E-02	19.39

$$\langle c_j \rangle = \int_0^\infty c_j(t)\, E(t)\, dt \qquad E(t) = \frac{c_s(t)}{\int_0^\infty c_s(t) dt} dt \qquad \langle t \rangle = \int_0^\infty t\, E(t)\, dt$$

Integralerna kan uppskattas med trapetsmetoden.

E(t)	t*E(t)		c(t)*E(t) T=115	c(t)*E(t) T=120	c(t)*E(t) T=121	c(t)*E(t) T=122	c(t)*E(t) T=123
0	0		0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00
0	0		0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00
0.078	0.156		1.84E+04	3.26E+03	2.20E+03	1.46E+03	9.53E+02
0.469	1.406		3.62E+03	2.69E+02	1.49E+02	8.07E+01	4.25E+01
0.391	1.563		9.83E+01	3.07E+00	1.40E+00	6.17E-01	2.62E-01
0.063	0.313		4.87E-01	6.41E-03	2.40E-03	8.61E-04	2.96E-04
0	0		0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00
0	0		0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00
<t> (min)=	3.438	<c>=	2.22E+04	3.53E+03	2.35E+03	1.54E+03	9.96E+02

Svar: Temperaturen behöver vara 123 °C. (Notera att <c> ≠ c(<t>) !)

b) <t> är lägre än τ (=V/F), trots att det är en tubreaktor. Detta innebär att den ”effektiva” volymen är lägre än 60 liter. Det finns alltså stagnanta zoner, och en del av flödet går alltså ”rakt” genom en mindre del av reaktorn. Dessutom är det en dispersion kring <t>, vilket innebär att det finns en viss omrörning i reaktorn, det är alltså inget idealt pluggflöde. Detta kan t.ex. bero på en dålig utformning av kopplingarna vid in- och utflödet, eller för låg flödeshastiget som kan leda till icke fullt utvecklat turbulent flöde (dvs inslag av laminart flöde).

Uppgift 6 (6 poäng)

Kol- och reduktionsgradsbalans

Citronsyra, $C_6H_8O_7$, produceras i stor skala från billiga sockerråvaror genom odling av svampen *Aspergillus niger* i stora aeroba omrörda tankreaktorer. I labskala kan *A. niger* odlas på glukos med ammoniumnitrat (NH_4NO_3) som kvävekälla. I en typisk sådan odling uppmättes ett utbyte av 68 g citronsyra per 100 g förbrukad glukos vid pH 2.5. *A. niger* kan anses ha elementar-sammansättningen $CH_{1.8}O_{0.5}N_{0.2}$.

Bestäm utbytesfaktorerna vid pH 2.5 i black-box-reaktionen

$$\text{Glukos} + Y_{O/S}\, O_2 + Y_{N/S}\, NH_4NO_3 \rightarrow Y_{X/S}\, \text{celler} + Y_{P/S}\, \text{citronsyra}$$

Använd c-mol för alla kolinnehållande komponenter.

Lösningsförslag Uppg 6:

C-molsammansättning citronsyra: $CH_{4/3}O_{7/6}$

$Y_{P/S} = (68/32) / (100/30) = 0.6375$ c-mol citronsyra (c-mol glukos)$^{-1}$.

$Y_{X/S} = 1 - Y_{P/S} = 1 - 0.6375 = 0.3625$ c-mol celler (c-mol glukos)$^{-1}$.

$Y_{N/S} = 0.5 \cdot Y_{X/S} \cdot 0.2 = 0.03625$ mol ammoniumnitrat (c-mol glukos)$^{-1}$.

En reduktionsgradsbalans ger följande:

$$-1 \cdot \kappa_S - Y_{O/S} \cdot \kappa_O - 0.03625 \cdot \kappa_N + 0.3625 \cdot \kappa_X + 0.6375 \cdot \kappa_P = 0$$

Med $\kappa_S = 4$, $\kappa_O = -4$, $\kappa_N = -8$, $\kappa_X = 4.20$, och $\kappa_P = 3$, erhålls:

$$Y_{O/S} = \frac{1}{4}\left(4 + Y_{N/S}\kappa_N - Y_{X/S}\kappa_X - Y_{P/S}\kappa_P\right) = 0.06875 \text{ mol } O_2 \text{ (c-mol glukos)}^{-1}.$$

Uppgift 7 (6 poäng)

Beräkna den specifika tillväxthastigheten, den specifika etanolproduktionshastigheten och den specifika glukosförbrukningshastigheten vid 2 timmar ur följande data för en fed-batch odling:

Vätskevolym i reaktorn vid $t = 0$ h: $V(0) = 1.1$ L

Konstant inflödeshastighet: $F = 0.1$ L h^{-1}

Koncentrationen av glukos i inflödet: 100 g L^{-1}

Time (h)	1	2	3
Glucose (g L^{-1})	59.3	61.5	63.1
Biomass (g L^{-1})	0.13	0.20	0.30
Ethanol (g L^{-1})	0.65	0.97	1.50

Lösningsförslag Uppg 7:

q_S = ((Fin/V)* (Sin-S) - dS/dt)X≈ (0.1 /1.3* (100-61.5) – (63.1 – 59.3)/2) / 0.2 = 5.31 g/gh

μ = (-Fin/V*X + dX/dt)/X = (-0.1/1.3 * 0.2 + (0.3-0.13)/2)/0.2 = 0.50 h^{-1}

q_P = ((Fin/V)* (Pin-P) + dP/dt)X≈ (-0.1 /1.3* (0.97) + (1.5-0.65)/2) / 0.2 = 2.50 g/gh

Formelsamling: Bioreaktionsteknik KKR090

Reaktionsomsättning

$n_j = n^\circ_j + \Sigma\, \nu_{ij} \xi_i\,,$ $\qquad$ $i = 1,2, \ldots\ldots\ldots\ldots R$

$F_j = F_j^\circ + \Sigma\, \nu_{ij} R_i$ $\qquad$ $R_i = \dfrac{d\,\xi_i}{dt}$

Omsättningsgrad

$F_j = F_j^\circ\,(1 - x_j)\,,$ $\qquad$ $x_j > 0 \quad då\ \nu_j < 0$

Reaktionsentalpi

$\Delta H = \Sigma\ \nu_j\ h_j\ =\ \Sigma\ \nu_j\,(\Delta H_f^\circ)_j$

Medelmolvärme

$$< c_p > = \left[1/(T_2 - T_1)\right] \int_{T_1}^{T_2} c_p\ dT$$

Reduceringsgrad $\qquad$ $\gamma_i = 4 + a_i - 2b_i - (c_i/c_4)*(4d_4 + a_4 - 2b_4)$

Uppehållstidfördelning

$$< t > = \int_0^1 t dF(t) \qquad < t > = \int_0^\infty t\ E(t)\,dt \qquad \sigma_t^2 = \int_0^\infty (t - < t >)^2\ E(t)\ dt$$

Pulsmetoden $\quad E(t) = \dfrac{c_s}{\int_0^\infty c_s dt}$ $\qquad$ **Stegmetoden** $\quad F(t) = \dfrac{c_s - c_{s0}}{c_{s1} - c_{s0}}$

Ideal tankreaktor

$E(t) = (1/\tau)\ \exp(-t/\tau)$

$F(t) = 1 - \exp(-t/\tau)$

Linjär process eller segregerat flöde

$$< c_j > = \int_0^\infty c_j(t)\,E(t)\,dt$$

Spårämnesförsök öppen mätsträcka

$< t > = (L/v)\ [\ 1 + 2(D_{ea}/\ vL)\ ]$ $\qquad$ och $\qquad$ $\sigma_t^2\ / < t >^2 = 2(D_{ea}\ /\ vL) + 8(D_{ea}\ /\ vL)^2$

Spårämnesförsök sluten mätsträcka

$< t > = L/v$ $\qquad$ och $\qquad$ $\sigma_t^2\ / < t >^2 = 2(D_{ea}\ /\ vL) - 2(D_{ea}\ /\ vL)^2\ [\ 1 - \exp(\ - vL/\ D_{ea}\ )]$

Jämförelse av ideal och reell reaktor för första ordningens förlopp

Vid given omsättningsgrad:

$(V_{reell}\ /\ V_{ideal}) = 1 + k_1\ \tau_{reell}\ \dfrac{D_{ea}}{v\ L_{reell}}$ $\qquad$ (tom tub)

Vid lika reaktorvolym:

$(1 - x)_{reell}\ /\ (1 - x)_{ideal} = 1 + (k_1\ \tau)^2\ (D_{ea}\ /\ vL)$ $\qquad$ (tom tub)

Tankseriemodellen $\qquad$ $< t > = \tau\,,$ $\qquad$ $N = \tau^2\ /\ \sigma_t^2$

INTEGRALS

ELEMENTARY FORMS

1. $\int a\,dx = ax$

2. $\int a\cdot f(x)\,dx = a\int f(x)\,dx$

3. $\int \phi(y)\,dx = \int \frac{\phi(y)}{y'}\,dy,\qquad \text{where } y' = \frac{dy}{dx}$

4. $\int (u+v)\,dx = \int u\,dx + \int v\,dx,\qquad$ where u and v are any functions of x

5. $\int u\,dv = u\int dv - \int v\,du = uv - \int v\,du$

6. $\int u\frac{dv}{dx}dx = uv - \int v\frac{du}{dx}dx$

7. $\int x^n\,dx = \frac{x^{n+1}}{n+1},\qquad \text{except } n = -1$

8. $\int \frac{f'(x)\,dx}{f(x)} = \log f(x),\qquad (df(x) = f'(x)\,dx)$

9. $\int \frac{dx}{x} = \log x$

10. $\int \frac{f'(x)\,dx}{2\sqrt{f(x)}} = \sqrt{f(x)},\qquad (df(x) = f'(x)\,dx)$

11. $\int e^x\,dx = e^x$

12. $\int e^{ax}\,dx = e^{ax}/a$

13. $\int b^{ax}\,dx = \frac{b^{ax}}{a\log b},\qquad (b > 0)$

14. $\int \log x\,dx = x\log x - x$

15. $\int a^x \log a\,dx = a^x,\qquad (a > 0)$

16. $\int \frac{dx}{a^2+x^2} = \frac{1}{a}\tan^{-1}\frac{x}{a}$

INTEGRALS (Continued)

17. $$\int \frac{dx}{a^2-x^2} = \begin{cases} \frac{1}{a}\tanh^{-1}\frac{x}{a} \\ \text{or} \\ \frac{1}{2a}\log\frac{a+x}{a-x}, \qquad (a^2 > x^2) \end{cases}$$

18. $$\int \frac{dx}{x^2-a^2} = \begin{cases} -\frac{1}{a}\coth^{-1}\frac{x}{a} \\ \text{or} \\ \frac{1}{2a}\log\frac{x-a}{x+a}, \qquad (x^2 > a^2) \end{cases}$$

19. $$\int \frac{dx}{\sqrt{a^2-x^2}} = \begin{cases} \sin^{-1}\frac{x}{|a|} \\ \text{or} \\ -\cos^{-1}\frac{x}{|a|}, \qquad (a^2 > x^2) \end{cases}$$

20. $\int \frac{dx}{\sqrt{x^2 \pm a^2}} = \log(x + \sqrt{x^2 \pm a^2})$

21. $\int \frac{dx}{x\sqrt{x^2-a^2}} = \frac{1}{|a|}\sec^{-1}\frac{x}{a}$

22. $\int \frac{dx}{x\sqrt{a^2 \pm x^2}} = -\frac{1}{a}\log\left(\frac{a+\sqrt{a^2 \pm x^2}}{x}\right)$

FORMS CONTAINING $(a + bx)$

For forms containing $a + bx$, but not listed in the table, the substitution $u = \frac{a+bx}{x}$ may prove helpful.

23. $\int (a+bx)^n\,dx = \frac{(a+bx)^{n+1}}{(n+1)b},\qquad (n \neq -1)$

24. $\int x(a+bx)^n\,dx$

$$= \frac{1}{b^2(n+2)}(a+bx)^{n+2} - \frac{a}{b^2(n+1)}(a+bx)^{n+1},\qquad (n \neq -1, -2)$$

25. $\int x^2(a+bx)^n\,dx = \frac{1}{b^3}\left[\frac{(a+bx)^{n+3}}{n+3} - 2a\frac{(a+bx)^{n+2}}{n+2} + a^2\frac{(a+bx)^{n+1}}{n+1}\right]$

INTEGRALS (Continued)

26. $$\int x^m(a+bx)^n\,dx = \begin{cases} \dfrac{x^{m+1}(a+bx)^n}{m+n+1} + \dfrac{an}{m+n+1}\displaystyle\int x^m(a+bx)^{n-1}\,dx \\ \text{or} \\ \dfrac{1}{a(n+1)}\left[-x^{m+1}(a+bx)^{n+1} + (m+n+2)\displaystyle\int x^m(a+bx)^{n+1}\,dx\right] \\ \text{or} \\ \dfrac{1}{b(m+n+1)}\left[x^m(a+bx)^{n+1} - ma\displaystyle\int x^{m-1}(a+bx)^n\,dx\right] \end{cases}$$

27. $$\int \frac{dx}{a+bx} = \frac{1}{b}\log(a+bx)$$

28. $$\int \frac{dx}{(a+bx)^2} = -\frac{1}{b(a+bx)}$$

29. $$\int \frac{dx}{(a+bx)^3} = -\frac{1}{2b(a+bx)^2}$$

30. $$\int \frac{x\,dx}{a+bx} = \begin{cases} \dfrac{1}{b^2}[a+bx-a\log(a+bx)] \\ \text{or} \\ \dfrac{x}{b} - \dfrac{a}{b^2}\log(a+bx) \end{cases}$$

31. $$\int \frac{x\,dx}{(a+bx)^2} = \frac{1}{b^2}\left[\log(a+bx) + \frac{a}{a+bx}\right]$$

32. $$\int \frac{x\,dx}{(a+bx)^n} = \frac{1}{b^2}\left[\frac{-1}{(n-2)(a+bx)^{n-2}} + \frac{a}{(n-1)(a+bx)^{n-1}}\right], \qquad n \neq 1, 2$$

33. $$\int \frac{x^2\,dx}{a+bx} = \frac{1}{b^3}\left[\frac{1}{2}(a+bx)^2 - 2a(a+bx) + a^2\log(a+bx)\right]$$

34. $$\int \frac{x^2\,dx}{(a+bx)^2} = \frac{1}{b^3}\left[a+bx - 2a\log(a+bx) - \frac{a^2}{a+bx}\right]$$

35. $$\int \frac{x^2\,dx}{(a+bx)^3} = \frac{1}{b^3}\left[\log(a+bx) + \frac{2a}{a+bx} - \frac{a^2}{2(a+bx)^2}\right]$$

36. $$\int \frac{x^2\,dx}{(a+bx)^n} = \frac{1}{b^3}\left[\frac{-1}{(n-3)(a+bx)^{n-3}} + \frac{2a}{(n-2)(a+bx)^{n-2}} - \frac{a^2}{(n-1)(a+bx)^{n-1}}\right], \qquad n \neq 1, 2, 3$$

INTEGRALS (Continued)

37. $$\int \frac{dx}{x(a+bx)} = -\frac{1}{a}\log\frac{a+bx}{x}$$

38. $$\int \frac{dx}{x(a+bx)^2} = \frac{1}{a(a+bx)} - \frac{1}{a^2}\log\frac{a+bx}{x}$$

39. $$\int \frac{dx}{x(a+bx)^3} = \frac{1}{a^3}\left[\frac{1}{2}\left(\frac{2a+bx}{a+bx}\right)^2 + \log\frac{x}{a+bx}\right]$$

40. $$\int \frac{dx}{x^2(a+bx)} = -\frac{1}{ax} + \frac{b}{a^2}\log\frac{a+bx}{x}$$

41. $$\int \frac{dx}{x^3(a+bx)} = \frac{2bx-a}{2a^2x^2} + \frac{b^2}{a^3}\log\frac{x}{a+bx}$$

42. $$\int \frac{dx}{x^2(a+bx)^2} = -\frac{a+2bx}{a^2x(a+bx)} + \frac{2b}{a^3}\log\frac{a+bx}{x}$$

FORMS CONTAINING $c^2 \pm x^2$, $x^2 - c^2$

43. $$\int \frac{dx}{c^2+x^2} = \frac{1}{c}\tan^{-1}\frac{x}{c}$$

44. $$\int \frac{dx}{c^2-x^2} = \frac{1}{2c}\log\frac{c+x}{c-x}, \qquad (c^2 > x^2)$$

45. $$\int \frac{dx}{x^2-c^2} = \frac{1}{2c}\log\frac{x-c}{x+c}, \qquad (x^2 > c^2)$$

46. $$\int \frac{x\,dx}{c^2 \pm x^2} = \pm\frac{1}{2}\log(c^2 \pm x^2)$$

47. $$\int \frac{x\,dx}{(c^2 \pm x^2)^{n+1}} = \mp\frac{1}{2n(c^2 \pm x^2)^n}$$

48. $$\int \frac{dx}{(c^2 \pm x^2)^n} = \frac{1}{2c^2(n-1)}\left[\frac{x}{(c^2 \pm x^2)^{n-1}} + (2n-3)\int \frac{dx}{(c^2 \pm x^2)^{n-1}}\right]$$

49. $$\int \frac{dx}{(x^2-c^2)^n} = \frac{1}{2c^2(n-1)}\left[-\frac{x}{(x^2-c^2)^{n-1}} - (2n-3)\int \frac{dx}{(x^2-c^2)^{n-1}}\right]$$

50. $$\int \frac{x\,dx}{x^2-c^2} = \frac{1}{2}\log(x^2-c^2)$$

51. $$\int \frac{x\,dx}{(x^2-c^2)^{n+1}} = -\frac{1}{2n(x^2-c^2)^n}$$