

Max-Buchner-Forschungstiftung Kennziffer: 2808

**Entwicklung eines Simulationstools zur Prozessauslegung und
-führung biotechnologischer Aufgabenstellungen im Festbettreaktor**

Abschlussbericht

Stipendiat: Dipl.-Ing. Matthias Leipold
Technische Universität Hamburg-Harburg
Institut für Prozess- und Anlagentechnik

Abstract:

Enzymkatalytische Synthesen bieten hinsichtlich vieler Aspekte eine gute Alternative zu etablierten chemischen Synthesewegen. Als Unterstützung bei der Prozesssynthese wurde das Simulationstool STEP entwickelt und gegen experimentelle Daten validiert. Mit STEP ist eine einfache und benutzerfreundliche Simulation im Bereich der enzymatisch katalysierten Festbettsynthese möglich. Das Programmkonzept erlaubt somit eine effiziente simulationsgestützte Prozessauslegung.

1. Forschungsziel

In den letzten 20 Jahren hat die Biotechnologie eine Entwicklung von ersten Laborversuchen bis hin zu kommerziell genutzten Industrieanlagen durchlebt. In vielen dieser Prozesse werden immobilisierte Enzyme als Katalysator verwendet. Typische Anwendungen finden sich z.B. in der Kosmetik-, Pharma- oder Lebensmittelbranche bei der Herstellung geringer Produktionsmengen mit hohem Wertschöpfungspotential. Im Gegensatz zu chemischen Katalysatoren erlauben Enzyme die Synthese bereits bei moderaten Prozessbedingungen. Durch gleichzeitig hohe Selektivitäten kann zudem die Bildung von Nebenprodukten stark eingeschränkt werden und es kann der Anfall von Abfallmengen reduziert werden. Darüber hinaus werden einige Synthesen erst durch die Verwendung von Enzymen als Katalysator ermöglicht.

Viele enzymatische Prozesse werden zurzeit diskontinuierlich betrieben. Üblich sind dabei apparative Ausführungen als Rührkesselreaktoren oder Kreislauffestbettreaktoren [1]. Letztgenannte gewinnen zunehmend aufgrund hoher realisierbarer Standzeiten des Katalysators bei einer gleichzeitig sehr einfachen Handhabbarkeit an Bedeutung. Weitere wirtschaftliche Vorteile ergeben sich, da auf eine gesonderte Abtrennung des Katalysators vom Reaktionsprodukt verzichtet wird. Des Weiteren können notwendige Trenn- und / oder Dosierschritte nach jedem Durchlauf des Reaktors räumlich getrennt vom Katalysator durchgeführt werden. Dies ermöglicht zum Beispiel bei der Abtrennung von Reaktionsnebenprodukten zur gezielten Beeinflussung des Reaktionsgleichgewichtes eine erhöhte Flexibilität.

Die Entwicklung neuer Produktionsprozesse in der Enzymkatalyse ist charakterisiert durch einen hohen experimentellen Aufwand in allen Bereichen der Verfahrensentwicklung. Nur wenige Autoren in der freien Literatur haben sich bis jetzt umfassend mit Engineering-Aspekten von Kreislauffestbettreaktoren sowie deren Potentialen beschäftigt. Jacobmeier et al. [2] schlugen einen Kreislauffestbettreaktor für die Veresterung von Fettsäuren und Fettalkoholen vor. Watanabe et al. [3] beschrieben die Synthese von Diacylglycerin aus Fettsäure und Glycerin und Berendsen [4] nutzte einen Kreislauffestbettreaktor für die Herstellung chiraler Glykolether. Trotz dieser Arbeiten ist die technische Wissensbasis bezüglich dieses Prozesses zurzeit noch lückenhaft. Insbesondere besteht noch keine effiziente Möglichkeit der (dynamischen) Simulation derartiger Prozesse. Beides führt zu einem hohen Zeit- und Kostenaufwand bei der Entwicklung neuer Prozesse. Zudem wird das Feld der enzymatisch katalysierten Synthese weitgehend von kleinen und mittelständischen Unternehmen abgedeckt. Für diese stellen derart aufwendige Entwicklungsprozesse eine besonders hohe Belastung dar, so dass Entwicklungen nur mit moderatem Tempo vorangetrieben werden können.

Ziel des Projektes ist deshalb die Entwicklung eines Simulationswerkzeugs, welches industrielle Anwender auf Grundlage einer belastbaren, ganzheitlichen Wissensbasis bei der Prozessauslegung und -führung von enzymatisch katalysierten Festbettreaktionssystemen unterstützt. Für das Projekt wird exemplarisch die Veresterungsreaktion zwischen Decanol und Ölsäure als praxisrelevantes Referenzsystem experimentell und theoretisch untersucht.

2. STEP – Ein Simulationswerkzeug für Reaktionssysteme auf Basis enzymatischer Katalyse

Um bestehende Lücken bei der Entwicklung neuer enzymkatalytischer Syntheseprozesse zu schließen wurde das Simulationswerkzeug STEP (Simulation Tool for Enzymatic Processes) zur dynamischen Simulation von Reaktionssystemen auf Basis enzymatischer Katalyse entwickelt [5]. Hierbei wurden

sowohl Aspekte der Hydrodynamik und Kinetik sowie des effizienten Betriebes intensiv analysiert und in der späteren Modellierung berücksichtigt. Das Werkzeug ist prinzipiell auf die Simulation von beliebigen enzymatisch katalysierten Reaktionssystemen ausgerichtet. Ein spezieller Fokus wurde jedoch auf diskontinuierliche Systeme bzw. insbesondere auf Kreislauffestbettreaktoren gelegt.

Grundlegend arbeitet STEP dabei mit Modellbibliotheken in Anlehnung an einen Fließbildsimulator, um beliebige Reaktionsanlagen abbilden zu können. Für die Berechnung wird ein sequentiell-modularer Ansatz verwendet. Dieser bietet neben einer hohen Flexibilität in Bezug auf notwendige mathematische Lösungsverfahren auch den Vorteil einer sehr einfachen Erweiterbarkeit des Werkzeuges. Die einzelnen Modelle werden hierfür in separaten Modulen erstellt und in einer Modellbibliothek zusammengefasst. Die Kommunikation der einzelnen Modelle ist über eine gemeinsame Eingangs- / Ausgangsschnittstelle verwirklicht.

Als grundlegende Modelle sind in *STEP* ein Festbettreaktormodell, ein Rührkesselmodell und eine Flashkammer sowie ein Pumpenmodell realisiert. Druck verändernde Einbauten wie z.B. Ventile, Rohrstrecken und -krümmer u.ä. werden in einem gemeinsamen Modell zusammengefasst. Die in den Modellen benötigten thermodynamischen Eigenschaften werden mit dem externen Programm ProSim Simulis[®] Thermodynamics berechnet. Dieses ist vollständig in die Simulationsumgebung von *STEP* eingebettet. Simulis[®] Thermodynamics selbst beruht auf der DIPPR-Datenbank und stellt für die thermodynamischen Berechnungen gängige Berechnungsansätze zur Verfügung. Die kinetischen und hydrodynamischen Modelle werden über direkt in *STEP* realisierte und den einzelnen Modellen zur Verfügung gestellte mathematische Algorithmen gelöst. Entsprechend der Ausrichtung von *STEP* geschieht die Berechnung dabei grundsätzlich dynamisch zeitlich und örtlich aufgelöst.

Für eine effiziente Einbindung in vorhandene Strukturen wurde *STEP* als Plug-in für Microsoft[®] Excel umgesetzt. Hierdurch wird eine einfache Einarbeitung sowie effiziente Nutzung in vorhandenen Arbeitsabläufen garantiert. Die einzelnen Funktionen bzw. Bibliotheken werden in einer intuitiv nutzbaren grafischen Benutzeroberfläche gebündelt, die neben händischer Eingabe auch den Zugriff auf vorhandene Daten ermöglicht. Darüber hinaus besteht über entsprechende in Excel vorhandene Schnittstellen die Möglichkeit der effizienten Verknüpfung von *STEP* mit anderen Softwarepaketen beispielsweise zur Prozessoptimierung. Erste Erfahrungen in diese Richtung bestehen durch die Anbindung an die von Leipold et al. entwickelte Optimierungsumgebung zur mehrkriteriellen Optimierung mittels evolutionärer Algorithmen [6, 7].

3. Modellierung

Für alle Einzelkomponenten der Modellbibliothek wurden instationäre, mathematische Modelle erstellt. Exemplarisch soll hier das Modell des Festbettreaktors genauer vorgestellt werden.

Das Festbettreaktormodell beruht auf der Annahme eines eindimensionalen axialen Dispersionsmodells. Unter dieser Annahme ergibt sich die Komponentenbilanz für eine Komponente *i* in einem finiten Element wie folgt:

$$\varepsilon \frac{\partial c_i}{\partial t} = -w_L \frac{\partial c_i}{\partial z} + D_{ax} \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2} + \psi_i \quad (1)$$

Für den Reaktorein- und -auslass werden die Danckwerts-Randbedingungen angenommen [8]:

$$c_{iz=0} = -\frac{D_{ax}}{w_L} \cdot \frac{\partial c_i}{\partial z} + c_{i0} \quad (2)$$

$$\left. \frac{\partial c_i}{\partial z} \right|_{z=L} = 0 \quad (3)$$

Die Änderung der Konzentration mit der Zeit $\frac{\partial c_i}{\partial t}$ ergibt sich somit aus einem Konvektionsterm $-w_L \frac{\partial c_i}{\partial z}$, der axialen Dispersion $D_{ax} \frac{\partial^2 c_i}{\partial z^2}$ und dem Senkenterm ψ_i . Als Senkenterm geht dabei die Reaktion auf der Katalysatoroberfläche ein. Hierfür stehen verschiedene Kinetikansätze zur Verfügung. Mit einem speziellen Fokus auf eine einfache, industrielle Anwendbarkeit sind hierfür vor allem der Potenzansatz

$$r = k \cdot \prod_{i=0}^{N_R} c_i^{m_i} \quad (4)$$

sowie der Ansatz einer Michaelis-Menten Kinetik geeignet.

$$r = r_{max} \frac{c_i}{K_m + c_i} \quad (5)$$

Diese Ansätze können neben der hier gezeigten Form für eine irreversible Reaktion auch für reversible und / oder Reaktionen mit Inhibition erweitert werden. Für eine Beschreibung aller Elementarschritte der Reaktion steht zudem der Ansatz einer Mehrsubstratkinetik, für die betrachtete Referenzreaktion der Ping-Pong Bi-Bi-Ansatz zur Verfügung.

$$r = \frac{[E_0]k_1k_2k_3k_4[A][B] - [E_0]k_{-1}k_{-2}k_{-3}k_{-4}[P][Q]}{(k_1k_2k_{-3} + k_1k_2k_4)[A] + (k_{-1}k_3k_4 + k_2k_3k_4)[B] + (k_{-1}k_{-2}k_4 + k_{-1}k_{-2}k_{-3})[P]} \quad (6)$$

$$\frac{+ (k_{-1}k_{-3}k_{-4} + k_2k_{-3}k_{-4})[Q] + (k_1k_3k_4 + k_1k_2k_3)[A][B] + (k_1k_{-2}k_{-3} + k_1k_{-2}k_4)[A][P]}{+ (k_2k_3k_{-4} + k_{-1}k_3k_{-4})[B][Q] + (k_{-2}k_{-3}k_{-4} + k_{-1}k_{-2}k_{-4})[P][Q]}$$

Zusätzlich zu der stofflichen Bilanzierung wird eine Berechnung des Druckverlustes über das Festbett durchgeführt. Hierfür wird ein Modellansatz nach Molerus [9] zur Verfügung gestellt, der auf der Umströmung von Einzelpartikeln basiert.

$$\frac{\Delta P}{\Delta L} = \frac{3}{4} \cdot Eu \cdot \rho \cdot w_L^2 \cdot \frac{1}{d_p} \cdot \frac{(1-\varepsilon)}{\varepsilon^2}$$

$$Eu = \frac{24}{Re} \cdot \left[1 + K_1 \cdot \left(\frac{r_0}{\delta} + 0,5 \cdot \left(\frac{r_0}{\delta} \right)^2 \right) \right] + \frac{K_4}{\sqrt{Re}} \cdot \left[1 + K_2 \cdot \left(\frac{r_0}{\delta} \right)^{1,5} \right] + \left[0,4 + K_3 \cdot \left(\frac{r_0}{\delta} \right) \cdot Re^{-K_5} \right] \quad (7)$$

$$\frac{r_0}{\delta} = \left(\frac{0,95}{\sqrt[3]{1-\varepsilon}} - 1 \right)^{-1} ; Re = \frac{w_L \cdot d_p}{\varepsilon \cdot \nu} ; K_1 = 0,777, K_2 = 0,511, K_3 = 0,891, K_4 = 4 \text{ und } K_5 = 0$$

4. Versuchsanlage

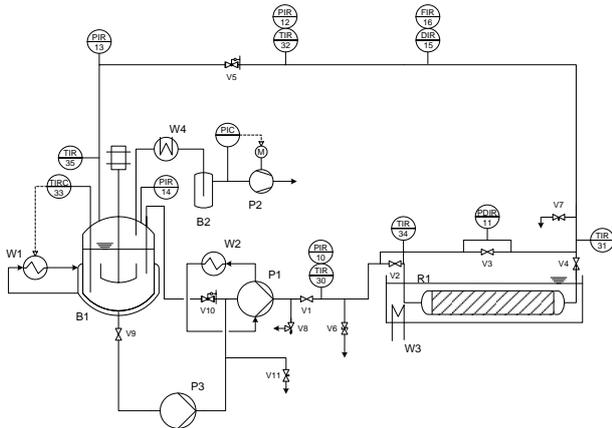


Abbildung 1: Fließbild der Versuchsanlage

Membranvakuumumpenstand (Vacuubrand PC 3001 VARIO) der Druck eingestellt werden. Zudem können durch eine umfangreiche Mess-, Steuer- und Regeltechnik nach industriellem Standard Druck, Temperatur, Dichte und Massenstrom aufgenommen werden. Für die Bestimmung des Reaktionsfortschrittes sind entsprechende Probenahmen vor und hinter dem Reaktor vorgesehen. Die Proben werden gaschromatographisch (Perkin-Elmer Clarus 500) analysiert.

Als Referenzreaktion dient die Veresterungsreaktion zwischen 1-Decanol und Ölsäure – beides technisch rein – zu Decyloleat und Wasser. Das Wasser ist hierbei ein Nebenprodukt und wird in der Flashkammer kontinuierlich aus dem Prozess entfernt. Die Reaktion wurde als Referenzversuch mit einem Vorlagevolumen von ca. 1,5 l und äquimolarer Vorlage durchgeführt.

5. Anwendungsstudie

Zur Validierung des Simulationswerkzeugs wurden verschiedene experimentelle Untersuchungen mit Simulationsstudien, die mit STEP durchgeführt wurden, verglichen. Grundlage war hierbei der in Abbildung 1 dargestellte Kreislauffestbettreaktor. Das Ergebnis eines dieser Versuche ist in Abbildung 2 in Form der Messpunkte dargestellt. Der durchgeführte Referenzversuch wurde im Simulationswerkzeug anhand zuvor ermittelter Daten zu Kinetik und Hydrodynamik nachgerechnet. Als Kinetik wurde hierbei von einem Ansatz pseudoerster Ordnung ausgegangen. Die Ergebnisse der Simulation sind für den Festbettreaktor in Abbildung 2.a sowie für den Rührkessel in Abbildung 2.b als durchgezogene Kurven dargestellt.

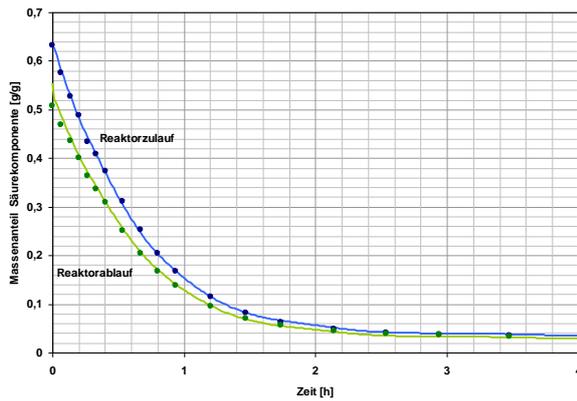
Anhand der erhaltenen Verläufe ist eindeutig eine sehr gute Wiedergabe der gemessenen Versuchsergebnisse durch das Simulationswerkzeug zu sehen. Zusammenfassend ist somit durch die erarbeitete Modelltiefe die Abbildung enzymkatalytischer Reaktionen im Kreislauffestbettreaktor möglich und somit eine geeignete Methode für die Auslegung derartiger Prozesse geschaffen worden.

Für die weiteren Ausführungen wird im Folgenden die für die durchgeführten Versuche verwendete Versuchsanlage, ein Kreislauffestbettreaktor (Abbildung 1) kurz umrissen. Dieser besteht aus einem Mischbehälter, der gleichzeitig als Flashkammer eingesetzt wird, einer Umlaufpumpe (Knauer Präparative HPLC-Pumpe 1800) mit vorgeschalteter Vordruckpumpe (Ismatec MCP-Z Process) sowie einem Edelstahl-Festbettreaktor mit einem Volumen von ca. 100 ml. Zur Einstellung geeigneter Prozessbedingungen kann die gesamte Anlage über Heizbäder temperiert werden und in der Flashkammer über einen

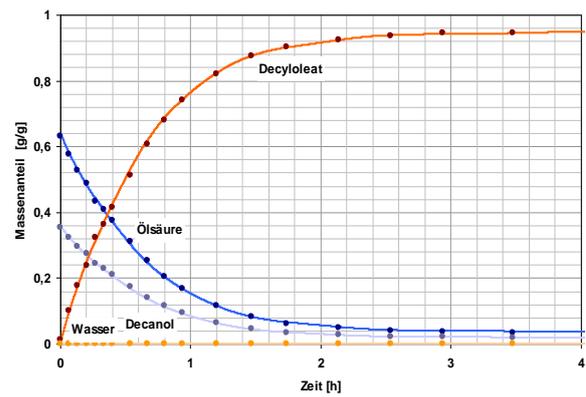
Membranvakuumumpenstand (Vacuubrand PC 3001 VARIO) der Druck eingestellt werden.

Zudem können durch eine umfangreiche Mess-, Steuer- und Regeltechnik nach industriellem Standard Druck, Temperatur, Dichte und Massenstrom aufgenommen werden. Für die Bestimmung des Reaktionsfortschrittes sind entsprechende Probenahmen vor und hinter dem Reaktor vorgesehen. Die Proben werden gaschromatographisch (Perkin-Elmer Clarus 500) analysiert.

Als Referenzreaktion dient die Veresterungsreaktion zwischen 1-Decanol und Ölsäure – beides technisch rein – zu Decyloleat und Wasser. Das Wasser ist hierbei ein Nebenprodukt und wird in der Flashkammer kontinuierlich aus dem Prozess entfernt. Die Reaktion wurde als Referenzversuch mit einem Vorlagevolumen von ca. 1,5 l und äquimolarer Vorlage durchgeführt.



a)



b)

Abbildung 2: Simulierter (—) und gemessener (●) Verlauf der Massenanteile
a) am Reaktorein- und -austritt und b) im Rührkessel

6. Zusammenfassung

Enzymatische Prozesse finden seit einigen Jahren zunehmend Verwendung in industriellen Anwendungen. Sie bieten dabei hinsichtlich vieler Aspekte eine gute Alternative zu etablierten chemischen Synthesewegen. Die Entwicklung neuer Prozesse verläuft allerdings noch recht langsam, da nach wie vor keine ausreichende Wissensbasis und auch keine geeigneten Simulationsprogramme existieren.

Aus diesem Grund wurde das Simulationswerkzeug STEP entwickelt. Mit diesem ist eine einfache und benutzerfreundliche Simulation verschiedener enzymatisch katalysierter Reaktionssysteme möglich. Die hierfür in einer Modellbibliothek zu Verfügung gestellten Apparatemodelle berücksichtigen das örtlich wie zeitlich instationäre Verhalten bezüglich Stofftransport und -umwandlung (Kinetik) sowie das hydrodynamische Verhalten aller Apparate und Maschinen. Für die Reaktionskinetik stehen verschiedene industriell interessante Ansätze zur Verfügung.

Das Programmkonzept erlaubt somit, wie in ersten Anwendungsstudien gezeigt werden konnte, eine effiziente simulationsgestützte Prozessauslegung im Bereich der enzymatisch katalysierten Festbettsynthese. Hierdurch wird eine zeit- und kostensparende Entwicklung neuer Prozesse und hierdurch eine beschleunigte Einführung neuer Synthesewege ermöglicht.

7. Danksagung

Unser Dank für die Förderung des Forschungsvorhabens (Nr. 14996) gilt dem Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie (BMWi) vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen „Otto von Guericke“ e.V. (AiF).

Symbolverzeichnis

Lateinische Buchstaben

A	Konzentration von Edukt A
B	Konzentration von Edukt B
c	Konzentration
d_p	Sauterdurchmesser
D_{ax}	axialer Dispersionskoeffizient
E	Enzymkonzentration
Eu	Eulerzahl
F	Enzymkonzentration
k	Reaktionsgeschwindigkeitskonstante
K	Gleichgewichtskonstante
K_M	Michaelis-Konstante
l	Länge
L	Länge der Katalysatorpackung
m	Masse
n	Stoffmenge
N	Anzahl
t	Zeit
T	Temperatur
p	Druck
P	Konzentration von Produkt P
Q	Konzentration von Produkt Q
r	Reaktionsgeschwindigkeit
Re	Reynoldszahl
w	Massenanteil
w_L	Geschwindigkeit

x	Molenanteil in der Flüssigphase
y	Molenanteil in der Gasphase
z	Ortskoordinate

Griechische Buchstaben

ε	Porosität
η	Dynamische Viskosität
ν	Kinematische Viskosität
ξ	Widerstandbeiwert
ρ	Massendichte
ψ	Senkenterm

Index

0	Eingangswert
EQ	Gleichgewicht
i	Komponente
in	Einlass
L	Flüssigphase
max	Maximum
out	Auslass
PC	Produkt C
PD	Produkt D
R	Edukt
RA	Edukt A
RB	Edukt B
V	Gasphase

Literaturverzeichnis

- [1] A. Liese, *Industrial biotransformations*, 2., completely rev. and extended ed. ed. Wiley-VCH: Weinheim, 2006.
- [2] O. Jacobmeier, *et al.*, "Dynamic simulation of steam distillation in a fatty acid esterification," *Lipid / Fett*, vol. 101, pp. 370-378, 1999.
- [3] T. Watanabe, *et al.*, "Diacylglycerol production in a packed bed bioreactor," *Process Biochemistry*, vol. 40, pp. 637-643, 2005.
- [4] W. R. Berendsen, "Model Based Development of Continuous Processes for Production of Chiral Glycol Ethers by Biocatalysis," Dissertation am Institut für Bioverfahrenstechnik, Universität Stuttgart, Stuttgart, 2008.
- [5] M. Leipold and G. Fieg, "STEP - A simulation tool for enzymatic reaction processes," in *8th World Congress of Chemical Engineering*, Montreal, Canada, 2009.
- [6] M. Leipold, *et al.*, "An evolutionary approach for multi-objective dynamic optimization applied to middle vessel batch distillation," *Computers & Chemical Engineering*, vol. 33, pp. 857-870, 2009.
- [7] M. Leipold, *et al.*, "Development of a sophisticated framework for complex single-and multi-objective optimization tasks," in *Computer Aided Chemical Engineering*. vol. Volume 25, B. Bertrand and J. Xavier, Eds.: Elsevier, 2008, pp. 695-700.
- [8] P. V. Danckwerts, "Continuous flow systems : Distribution of residence times," *Chemical Engineering Science*, vol. 2, pp. 1-13, 1953.
- [9] O. Molerus, *Fluid-Feststoff-Strömungen : Strömungsverhalten feststoffbeladener Fluide und kohäsiver Schüttgüter*. Berlin u.a.: Springer, 1982.