

Winfried Storch

Angewandte Bioverfahrensentwicklung

Praxisbeispiele für Auslegung, Betrieb
und Kostenanalyse

WILEY-VCH
Verlag GmbH & Co. KGaA

Inhaltsverzeichnis

Vorwort *XI*

Formelzeichenerklärung *XV*

Indizes *XIX*

| | | |
|----------|--|----------|
| 1 | Ergänzende Theorien | 1 |
| 1.1 | Bedeutung des Leistungseintrags – Methoden zur Bestimmung | 1 |
| 1.1.1 | Standard und klassische Methoden | 1 |
| 1.1.2 | Wärmebilanz und Schnittpunktmethode aus Temperaturmessungen | 2 |
| 1.2 | Kritische Toträume aus Sicht der Sterilisation | 5 |
| 1.2.1 | Sterilkonstruktionen aus Sicht des Sterilisierens | 5 |
| 1.2.2 | Praktische Bedeutung realer Konstruktionsdetails | 7 |
| 1.3 | Auslegungsroutine eines Sterilisationsprozesses | 9 |
| 1.3.1 | Einleitung | 9 |
| 1.3.2 | Ermittlung des Sterilisationskriteriums | 11 |
| 1.3.3 | Ermittlung eines Mediumskriteriums | 14 |
| 1.3.4 | Sterilisationsarbeitsdiagramm | 17 |
| 1.3.5 | Umsetzung in kontinuierlich betriebene Sterilisationsanlagen | 21 |
| 1.4 | Spezielle Betrachtungen zum Sauerstoffsignal | 23 |
| 1.4.1 | Sauerstoffsignal (Partialdruck, Gelöstkonzentration) | 23 |
| 1.4.2 | Methode zur Bestimmung des Henry-Koeffizienten | 30 |
| 1.5 | Erweiterung der Zweifilmtheorie | 35 |
| 1.5.1 | Basis 1. Fick'sches Gesetz | 35 |
| 1.5.2 | Erweiterte Gedanken zur $k_L \cdot a$ -Bestimmung | 43 |
| 1.5.3 | Dynamische Methode | 45 |
| 1.6 | Auswahl eines Bioreaktors – Update | 48 |
| 1.6.1 | Kurzfassung der Auswahlroutine | 48 |
| 1.6.2 | Reaktorvolumen | 50 |
| 1.7 | Besonderheiten zur Gasbilanzierung | 50 |
| 1.7.1 | Einleitung | 50 |
| 1.7.2 | Angabe der Begasungsrate | 50 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 1.7.3 | Gasbilanzierung | 52 |
| 1.8 | Modellierung und Simulation von Betriebsweisen | 57 |
| 1.8.1 | Allgemeine Betrachtungen | 57 |
| 1.8.2 | Modellaufbau | 58 |
| 1.8.3 | Modellierungsgrundlagen | 59 |
| 1.9 | Modellierung der synchronisierten Parallelermentation für den Scale-up | 63 |
| 1.9.1 | Einleitung | 63 |
| 1.9.2 | Parameterblockbildung (Systematik, Probleme, Grenzen, Gegenläufigkeit, Bewertung, Zusammenstellung) | 64 |
| 1.9.3 | Synchronisierte Parallelermentationen | 65 |
| 1.9.4 | Symbiose von Simulation und synchronisierter Parallelermentation | 68 |
| 1.9.5 | Simulationsmodell in Berkeley-MADONNA® | 70 |
| 1.10 | Konzeption einer Anlagenplanung | 74 |
| 1.10.1 | Allgemeine Betrachtungen | 74 |
| 1.10.2 | SuperPro Designer® | 74 |
| 2 | Rechenaufgabenmanagement und Aufgabentypen | 77 |
| 2.1 | Beschreibung der Aufgabentypen | 77 |
| 2.1.1 | Bioreaktoren | 77 |
| 2.1.2 | Bioreaktions- und Bioverfahrenstechnik | 85 |
| 2.2 | Problemmanagement | 117 |
| 2.2.1 | Lösungsstrategien | 117 |
| 2.2.2 | Vorgehen bei der Formulierung einer Aufgabenstellung | 119 |
| 2.2.3 | Vorgehen bei der Lösung einer Aufgabenstellung | 119 |
| 2.3 | Vorgehensweise bei der Aufgabenbearbeitung | 120 |
| 2.3.1 | Isolation der gegebenen Größen | 120 |
| 2.3.2 | Herausarbeitung der gesuchten Größen | 121 |
| 2.3.3 | Lösungen und Interpretation der Ergebnisse | 121 |
| 3 | Aufgabenthemen | 123 |
| 3.1 | Bioreaktorauswahl und Konstruktionsdetails | 123 |
| 3.1.1 | Auswahl eines geeigneten Bioreaktors | 123 |
| 3.1.2 | Kritische Stellen im Sterilbereich | 124 |
| 3.1.3 | Dichtigkeit unter dem Aspekt der Steriltechnik | 126 |
| 3.1.4 | Beurteilung von Sterilkonstruktionen | 128 |
| 3.1.5 | Lösungsebene 1 zu Abschn. 3.1.1 bis 3.1.4 | 131 |
| 3.1.6 | Lösungsebene 2 zu Abschn. 3.1.1 bis 3.1.4 | 137 |
| 3.2 | Wärmetechnische Betrachtungen | 143 |
| 3.2.1 | Abgaskühlung (Wärmeaustausch allgemein) | 143 |
| 3.2.2 | Wärmeaustausch unter dem Aspekt des Scale-ups | 145 |
| 3.2.3 | Wärmetausch und Scale-up – Lösungsansätze | 146 |
| 3.2.4 | Lösungsebene 1 zu Abschn. 3.2.1 bis 3.2.3 | 147 |
| 3.2.5 | Lösungsebene 2 zu Abschn. 3.2.1 bis 3.2.3 | 152 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 3.3 | Wirbelschicht | 156 |
| 3.3.1 | Auslegung einer Wirbelschicht mit Carrier | 156 |
| 3.3.2 | Auslegung einer Wirbelschicht mit Fibra-Cel [®] -Disc | 157 |
| 3.3.3 | Auslegung einer Wirbelschicht mit dem Reh-Diagramm | 159 |
| 3.3.4 | Lösungsebene 1 zu Abschn. 3.3.1 bis 3.3.3 | 162 |
| 3.3.5 | Lösungsebene 2 zu Abschn. 3.3.1 bis 3.3.3 | 168 |
| 3.4 | Sterilisation | 174 |
| 3.4.1 | Beweisführung der Steigung | 174 |
| 3.4.2 | Sterilisation: Vergleich chemisch – Hitze | 176 |
| 3.4.3 | Sterilisation: Vergleich Batch und KONTI | 179 |
| 3.4.4 | KONTISTER: Rohr oder Wendel | 180 |
| 3.4.5 | Mediumsterilisation – Durchflussterilisation ideal und real | 182 |
| 3.4.6 | Titerreduktion von Viren | 183 |
| 3.4.7 | Sterilisation bei realem Temperaturverlauf | 184 |
| 3.4.8 | Lösungsebene 1 zu Abschn. 3.4.1 bis 3.4.7 | 187 |
| 3.4.9 | Lösungsebene 2 zu Abschn. 3.4.1 bis 3.4.7 | 201 |
| 3.5 | Messtechnische Effekte | 218 |
| 3.5.1 | Bewertung des Sauerstoffsignals und Bestimmung des Henry-Koeffizienten | 218 |
| 3.5.2 | Onlinebestimmung von Milchsäure | 220 |
| 3.5.3 | Bestimmung eines Limitierungszustandes für Sauerstoff | 223 |
| 3.5.4 | Leistungsberechnung | 225 |
| 3.5.5 | Lösungsebene 1 zu Abschn. 3.5.1 bis 3.5.4 | 227 |
| 3.5.6 | Lösungsebene 2 zu Abschn. 3.5.1 bis 3.5.4 | 234 |
| 3.6 | Fermentation | 246 |
| 3.6.1 | Auslegung einer Fermentation | 246 |
| 3.6.2 | Auslegung und Entsorgung | 248 |
| 3.6.3 | Stofftransport mit Begasungsrate | 250 |
| 3.6.4 | Fermentation und Biomassegewinnung | 251 |
| 3.6.5 | Stofftransport – OTR = OUR, Diffusionskoeffizient bestimmen | 252 |
| 3.6.6 | Wirkstoffherstellung mit einem Pilz in Blasensäule – Scherung | 254 |
| 3.6.7 | Fermentation im Spiegel des Scale-ups | 256 |
| 3.6.8 | Vom Schüttelkolben in die Produktion – Hilferuf aus dem Labor | 257 |
| 3.6.9 | Mischgüte und Scherung bei pH-Wert-Kontrolle | 259 |
| 3.6.10 | Lösungsebene 1 zu Abschn. 3.6.1 bis 3.6.9 | 261 |
| 3.6.11 | Lösungsebene 2 zu Abschn. 3.6.1 bis 3.6.9 | 276 |
| 3.7 | Aufarbeitung – Down-Stream-Processing | 289 |
| 3.7.1 | Reinigung durch Auswaschen | 289 |
| 3.7.2 | Abtrennung von Ethanol aus wässrigem Medium (Wasser) | 291 |
| 3.7.3 | Lösungsebene 1 zu Abschn. 3.7.1 und 3.7.2 | 294 |
| 3.7.4 | Lösungsebene 2 zu Abschn. 3.7.1 und 3.7.2 | 297 |
| 3.8 | Modellierung | 303 |
| 3.8.1 | Simulation von Batch – Fedbatch – KONTI | 303 |
| 3.8.2 | Symbiose von Simulation, SPF und Scale-up einer Fermentation | 314 |
| 3.8.3 | Lösungsebene 1 zu Abschn. 3.8.1 und 3.8.2 | 316 |

- 3.8.4 Lösungsebene 2 zu Abschn. 3.8.1 und 3.8.2 332
- 3.9 Anlagenplanung 343
- 3.9.1 Wirtschaftlichkeitsbetrachtung der β -Galactosidaseherstellung 343
- 3.9.2 Wirtschaftlichkeitsbetrachtung eines Vakuumprozesses
zur Ethanolherstellung 346
- 3.9.3 Lösungsebene 1 zu Abschn. 3.9.1 und 3.9.2 347
- 3.9.4 Lösungsebene 2 zu Abschn. 3.9.1 und 3.9.2 368
- 3.9.5 „Tierische“ Bioverfahrenstechnik – Der BioVT-Zoo 380

Anhang A Formelsammlung 385

- A.1 Leistungsberechnung, Mischzeitcharakteristik und Kräfte
(→ Einheiten siehe Formelzeichenerklärung am Anfang des
Buches) 385
- A.2 Volumen- und Flächenberechnungen
(Längen – Flächen – Volumen) 386
- A.3 Stofftransportvorgänge, -geschwindigkeit – Wärmetransport 389
- A.4 Reaktion, Kinetiken, Umsatz 391
- A.4.1 Volumen und Reaktionskinetiken 391
- A.4.2 Sterilisationskriterien, Mediumskriterium 393
- A.4.3 Monod-Kinetiken 393
- A.5 Bilanzgleichungen: Umsatz, Ausbeute, Selektivität 393
- A.6 Feuchte Luft und andere Stoffdaten 394
- A.7 Verweilzeitverteilung 395
- A.8 Wirbelschicht 396
- A.9 Enzymkinetik – Hemmtypen 398
- A.10 Dichtigkeit 398
- A.11 Übertragungsregeln – Scale-up-Regeln 399
- A.12 Allgemeine mathematische Regeln 399
- A.13 Kennzahlen und Sonstiges 399
- A.14 Kostenschätzung – Wirtschaftlichkeit 400
- A.15 Konstanten 401

Anhang B Hilfsmittel 403

- B.1 Nomogramm zur Ermittlung des Kontaminationsfaktors 403
- B.2 Unterteilung von Bioreaktoren 404
- B.2.1 Bioreaktorgruppe 1 – pneumatisch und hydraulisch betrieben 404
- B.2.2 Bioreaktoren 2 – hydraulisch und mechanisch betrieben 405
- B.3 Tabelle der Einsatzbereichsmöglichkeiten der zwölf Bioreaktoren 406
- B.4 Kritische Stellen 407
- B.5 Widerstandsbeiwert an einer umströmten Kugel 408
- B.6 Dampfdruckkurve 409
- B.7 Reh-Diagramm zur Auslegung einer Wirbelschicht 410
- B.8 Mollier-Diagramme 411
- B.9 Schüttelkolben – Becherglas 413

| | | |
|-------|--|------------|
| | Anhang C Ergänzende Hinweise | 415 |
| C.1 | Theorie (zu Kapitel 1) | 415 |
| C.2 | Sterilisation | 418 |
| C.3 | Modellierung und Simulation | 420 |
| C.3.1 | Simulation Batch | 420 |
| C.3.2 | Fed-Batch | 421 |
| C.3.3 | KONTI (A) | 426 |
| C.3.4 | KONTI (B) (CSTR Steady-State) | 427 |
| C.4 | Löslichkeit von Gasen in Wasser u. ä. | 429 |
| C.5 | Dampftabelle | 430 |
| C.6 | Faustwerte – Standardwerte – Erfahrungswerte | 430 |
| | Literatur | 433 |
| | Stichwortverzeichnis | 437 |