

1

Ergänzende Theorien

1.1

Bedeutung des Leistungseintrags – Methoden zur Bestimmung

Alles was geschehen oder bewegt werden soll erfordert einen Aufwand in Form von Energie. Im täglichen Leben spricht man dabei von Arbeit. Im Grunde genommen ist aber die zu leistende Arbeit nur die eine Seite der Medaille, denn wie man sich gut vorstellen kann, soll diese Arbeit in einer gewissen Zeit erledigt sein! Bezieht man nun die zu leistende Arbeit auf die erforderliche Zeit, so kommt man zum Begriff Leistung. Es ist also die Leistung, die für Abläufe im Leben zählt, so auch in technischen Apparaten und Einrichtungen.

Damit gelangt der Leistungseintrag zu einer herausragenden Bedeutung. Um aber zu erfahren, wie der Status der „Leistung“ in einem technischen System aussieht, muss man Möglichkeiten zur Messung, zur Berechnung oder zur Abschätzung haben. Um maßstabsunabhängig zu sein, ist der spezifische Leistungseintrag wertvoller, denn dieser wird als eine der wichtigen Übertragungsregeln in allen Maßstäben konstant gehalten (oft auch „idem = gleichwertig“ genannt). Voraussetzung ist aber, dass man im Labormaßstab (Modellmaßstab) Leistungsdichten einstellt, die auch im Produktionsmaßstab technisch realisierbar sind (vgl. [2]).

Die Leistungsdichte ist eine intensive, spezifische Größe, die den Gesamtleistungseintrag auf ein Volumen, oder oft günstiger auf eine Masse bezogen wird. Im Reaktor auf die Reaktionsmasse. Meist kann man aber nur etwas über den Gesamtleistungseintrag und damit zu einer auf das Gesamtvolumen (-masse) bezogenen mittleren Leistungsdichte aussagen. Bezüglich der örtlichen Leistungsdichten fehlt aber häufig jegliche Information oder auch jegliches Wissen.

1.1.1

Standard und klassische Methoden

Einer der gängigsten Methoden ist die Aufnahme eines Drehmoments, das man entweder an der Primärquelle (Motor) abnimmt und über Winkelgeschwindigkeit in die abgegebene Leistung umrechnet. Noch besser ist die Aufnahme des Drehmoments direkt im technischen System (Apparat), weil man dann Kenntnis vom wirklichen Leistungseintrag in das interessierende System erfährt. Zur tech-

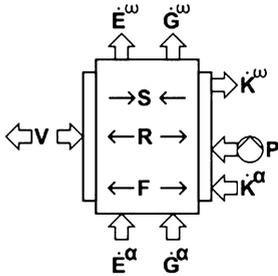


Abb. 1.1 Bilanzrahmen „BIOREAKTOR“ mit einer Vielzahl an Wärmequellen, die entweder eine Wärmezu- oder eine Wärmeabfuhr sowie eine Wärmequelle oder -senke darstellen. Es bedeuten: F – Reaktionswärme (Fermentation) [W]; R – Leistungseintrag (z. B. Rührwerk) [W]; P – Pumpleistung (Temperierkreis) [W]; E – Stoffströme ((α) ein – (ω) aus) [W]; V – Wärmeaustausch mit der Umgebung [W]; K – Kühlleistung ((α) ein – (ω) aus) [W]; G – Gasströme ((α) ein – (ω) aus) [W]; S – Speicherterm [W].

nischen Lösung dieser Aufgabe bedient man sich der DMS-Technik (Dehnungsmessstreifen), die entweder direkt auf eine Welle (vorzugsweise einer Hohlwelle) aufgebracht werden oder aber in Drehmomentaufnehmer eingebaut sind [1]. Die Kosten für eine solche technische Lösung sind nahezu maßstabsunabhängig beträchtlich und belaufen sich schnell mal auf einige Tausend Euro (5000 bis 15 000). Das könnte auch der Grund sein, warum man eine solche technische Lösung in der Praxis selten findet, zumal nicht allorts der Nutzen richtig eingeordnet wird. Deshalb sind einfachere Lösungen gesucht, die insbesondere mit den ohnehin vorhandenen, weil anderweitig erforderlichen Messtechniken durchgeführt werden können.

Im Falle älterer Anlagen, wo diese Technik von vornherein nicht berücksichtigt wurde und nicht nachgerüstet werden kann/soll, ist ohnehin eine Lösung zu suchen.

1.1.2

Wärmebilanz und Schnittpunktmethode aus Temperaturmessungen

Mit dem Wissen, dass die eingetragene Leistung letztendlich im System als Wärme registriert werden kann, lässt sich über eine exakte Wärmebilanz der Leistungseintrag bestimmen. Dabei ist festzustellen, je mehr Quellen und Senken im System verbleiben, desto komplizierter gestaltet sich diese Methode und umso höher ist die Fehlerbelastung.

Da der Bioreaktor in der Bioverfahrenstechnik in gewisser Weise doch den Mittelpunkt darstellt, sollen die folgenden Betrachtungen auf diesen Apparat bezogen und von Fall zu Fall angepasst werden.

Eine mögliche komplette Wärmebilanz rund um einen Bioreaktor ist in Abb. 1.1 dargestellt.

Die dazugehörige Bilanzgleichung für n Ströme lautet (vgl. Gl. (A.102) und (A.103))

$$\sum_{i=1}^n \dot{Q}_i = 0 \quad (1.1)$$

Das bedeutet, dass die Summe der zugeführten und abgeführten Wärmeströme unter Berücksichtigung deren Vorzeichen null sein muss. Für die Zielsetzung der

Leistungsbestimmung ist anzustreben, möglichst wenig Wärmeströme vorliegen zu haben, um Fehlerquellen zu minimieren.

Die Wärmebilanz gemäß Abb. 1.1 lautet

$$\dot{Q}_F + \dot{Q}_R + \dot{Q}_P + \dot{Q}_E^\alpha - \dot{Q}_E^\omega \pm \dot{Q}_V + \dot{Q}_K^\alpha - \dot{Q}_K^\omega + \dot{Q}_G^\alpha - \dot{Q}_G^\omega + \dot{Q}_S = 0 \quad (1.2)$$

In Gl. 1.2 stehen die Indizes für

F	Reaktionswärme (Fermentation) [W]
R	Leistungseintrag (Rührwerk) [W]
P	Pumpleistung (Temperierkreis) [W]
E	Stoffströme ((α) ein – (ω) aus) [W]
V	Wärmeaustausch mit der Umgebung (Verlust, Aufnahme) [W]
K	Kühlleistung ((α) ein – (ω) aus) [W]
G	Gasströme ((α) ein – (ω) aus) [W]
S	Speicherterm [W]

Um den Fehlerbereich möglichst klein zu halten, muss es das Ziel sein, für die Untersuchungen zur Leistungsbestimmung die Einflusskomponenten zu reduzieren. Eliminiert man jegliche Zu- als auch Ableitung, koppelt (schaltet) den Temperierkreis ab, also führt weder Dampf noch Kühlmittel zu, schaltet auch noch die Umwälzpumpe ab und lässt keine Reaktion zu, so bleiben nur noch die Wärmeströme „Verlust“, „Leistungseintrag“ und „Speicherung“ übrig. Da die Verlustströme durch die Temperaturdifferenz beschrieben werden (vgl. Gl. (A.68)), können auch diese ausgeschlossen werden, wenn diese Differenz null ist, also die Untersuchung bei Umgebungstemperatur durchgeführt werden, es liegt in diesem Punkt ein quasiadiabates System vor. Daraus resultiert die Betrachtung in folgende Bilanzgleichung

$$\dot{Q}_R + \dot{Q}_S = 0 \quad (1.3)$$

Eine schwer zu greifende Wärmequelle wäre noch die Reibungswärme, die sich bei Rührern am Eintritt in den Reaktionsraum in der Gleitringdichtung und Lagerung entwickelt. Wollte man diese erfassen, müssten Versuche ohne Röhrelement, also nur mit der „nackten,“ Welle, durchgeführt werden. Da dies nur bei sehr kleinen Reaktoren ($V < 50$ [L]) von Bedeutung ist, kann dieser Aufwand in Kauf genommen werden.

Die eingetragene Wärmemenge ist identisch mit dem Leistungseintrag. Also lässt sich schreiben

$$P = \frac{dT}{dt} \cdot \sum_{i=1}^n c_{pi} \cdot m_i \quad [W] \quad (1.4)$$

Gleichung 1.3 drückt aus, dass die eingetragene Leistung gleich der im System gespeicherten Wärme ist. Dabei müssen alle Massen mit der entsprechenden Wärmekapazität berücksichtigt werden. In wässrigen Flüssigkeiten ist der Anteil der anderen Materialien meist vernachlässigbar. Nicht so einfach ist das allerdings

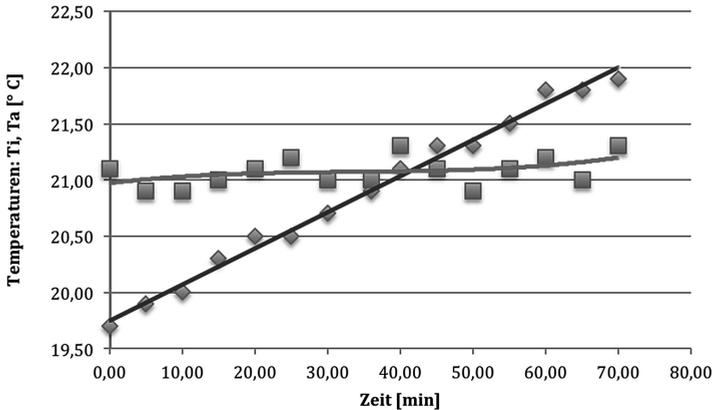


Abb. 1.2 Bei der Schnittpunktmethode müssen sich die Funktion für die Innentemperatur (Raute) und die Funktion für die Außentemperatur (Rechteck) schneiden, entscheidend ist hier die Steigung der Funktion der Innentemperatur im Punkt S.

mit der Verlustleistung, weil es in der Natur des Prinzips liegt, dass die Temperaturdifferenz nicht null sein kann. Die Schnittpunktmethode [5] schafft Abhilfe.

Dazu muss die Steigung dT/dt im Schnittpunkt (Abb. 1.2) der beiden Temperaturkurven berechnet werden. In diesem Punkt liegt ein adiabates System vor. Dieser Wert wird dann in Gl. (1.4) eingesetzt, um die Leistung zu berechnen.

Im Schnittpunkt S der beiden Kurven sind Reaktortemperatur und Umgebungstemperatur gleich. Das bedeutet, zu diesem Zeitpunkt findet kein Energieaustausch mit der Umgebung statt, das hat wiederum zur Folge, dass der Temperaturanstieg pro Zeit im Punkt S ausschließlich auf den Leistungseintrag zurückzuführen ist. Damit entspricht die Steigung der Systemtemperatur im Schnittpunkt S der Steigung.

Nachdem der Schnittpunkt der beiden Kurven bestimmt wurde, muss nur noch die erste Ableitung der Funktion der Innentemperatur gebildet und in diese der Schnittpunkt S eingesetzt werden, man erhält die Steigung dT/dt des adiabatischen Systems.

Diese Methode verlangt zwei Gleichungen für die gemessenen Temperaturkurven, die leicht aus einem Kalkulationsprogramm, z. B. Excel, in Form eines Polynoms gewonnen werden können. Folgendes Beispiel soll das verdeutlichen (vgl. Abb. 1.3).

Die gemessenen Temperaturpunkte werden in Excel eingetragen (Abb. 1.3) und man lässt sich eine Gleichung für die Ausgleichskurve ausgeben. Im vorliegenden Beispiel sind das folgende Polynome 2. bzw. 3. Grades

$$T_i \text{ [}^\circ\text{C]} = -2 \cdot 10^{-5} \cdot t^2 + 0,0222 \cdot t + 23,94 \quad (1.5)$$

$$T_a \text{ [}^\circ\text{C]} = -9 \cdot 10^{-8} \cdot t^3 + 4 \cdot 10^{-5} \cdot t^2 - 0,0005 \cdot t + 25,787 \quad (1.6)$$

Der Schnittpunkt kann bei 106,6 [min] z. B. mittels der Newton'schen Iterationsregel (vgl. Gl. (A.171)) ausgemacht werden und die Ableitung für Gl. (1.5) in

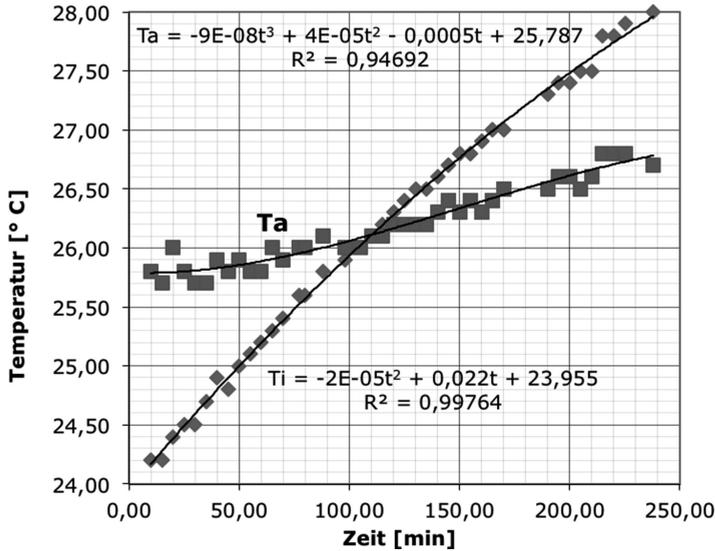


Abb. 1.3 Temperaturverlaufskurve für einen Versuch einem Laborrührwerksreaktor mit 5 [kg] Reaktionsmasse.

diesem Punkt ergibt

$$\frac{dT_i}{dt} = 3,31 \cdot 10^{-4} \left[\frac{K}{s} \right] \quad (1.7)$$

Mit Gl. (1.4) kann nun die eingetragene Leistung berechnet werden. Die Methode kann bei sorgfältiger Handhabung Genauigkeiten von ± 10 [%] erreichen [5].

Mit dieser Methode kann bei angemessener Sorgfalt in allen Maßstäben und Systemen der Leistungseintrag bestimmt und damit auch die Newton-Zahl berechnet werden, sogar in *Wave*-Reaktoren [6].

1.2

Kritische Toträume aus Sicht der Sterilisation

1.2.1

Sterilkonstruktionen aus Sicht des Sterilisierens

Der Vorgang des Sterilisierens verlangt die geeignete *Sterilkonstruktion*, woraus sich die Regeln für geeignetes „steriles Konstruieren“ ableiten lassen [1]. Dazu lässt sich folgende Definition formulieren:

Sterilkonstruktionen müssen die konstruktiven Merkmale tragen, die *augenscheinlich* dem Prozess des *Sterilisierens* entgegenkommen. Die Gestaltung der Konstruktion muss so ausgeführt sein, dass die angestrebten Sterilisa-

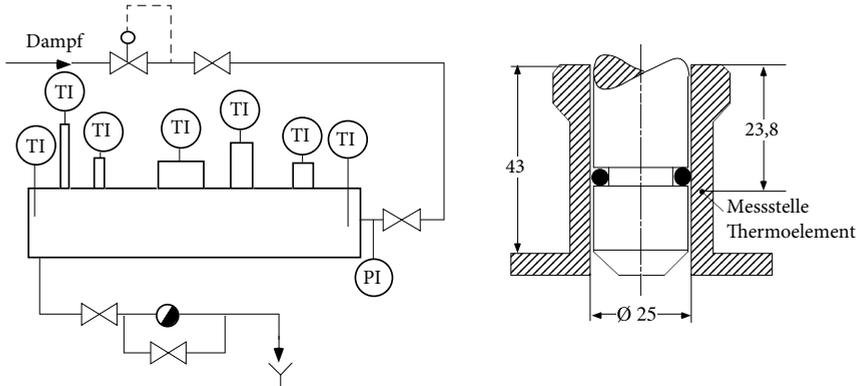


Abb. 1.4 Teststrecke für Toträume und ein Normstutzen (DN 25, rechtes Bild) mit Verdrängerkörper. Am Beginn und am Ende der Teststrecke wird die Solltemperatur gemessen.

Die Temperatur in den Stutzen wird am oberen Ende gemessen. TI – Temperaturanzeige; PI – Druckanzeige [1].

tionsbedingungen in allen Teilen des zum Sterilbereich gehörigen Raumes erreicht und über die notwendige Zeit eingehalten werden können.

Im Falle einer *feuchten Hitzesterilisation* bedeutet das, dass in allen Teilen des Sterilraumes die Bedingungen *REINE Dampfatmosfera*, die zugeordnete Temperatur und die vorgeschriebene Zeit erreicht werden. Theoretisch ist dieser Zustand messbar, indem man in möglichst schwierig erreichbaren Punkten die Temperatur und den Druck misst. Wenn die Temperaturanzeige mit dem dazugehörigen Dampfdruck übereinstimmt, dann ist das vorgegebene Ziel erreicht. Ist der Druck höher, so sind noch Fremdgase (Luft) im System und es liegt keine reine Dampfatmosfera vor. Ist der Druck niedriger, dann bestellt man eine neue Messtechnik!

In der Praxis sieht dieses Unterfangen weit problematischer aus, denn es wird nicht gelingen, absolut „totraumfrei“ zu konstruieren. Das bedeutet, im hintersten Punkt einer Sterilkonstruktion können die zu erreichenden Bedingungen (siehe Abb. 1.4), insbesondere der Druck, nicht gemessen werden.

Deshalb muss man in der Praxis möglichst Konstruktionen schaffen, die dem Unterfangen augenscheinlich gerecht werden [1].

Um dies zu verdeutlichen, wurden „kritische Stellen“ in Konstruktionen hinsichtlich der erreichbaren Temperatur untersucht (Referenz 5 in [1]). Die daraus resultierenden Diagramme zur Abschätzung der Situation findet man in Anhang B „Hilfsmittel“ und die Anwendung der Diagramme befindet sich in den Kapiteln 2 und 3 (vgl. Abschn. 2.1.1 und 3.1.2). Damit ist ein Werkzeug gegeben, mit dessen Hilfe eine Abschätzung der Situation möglich wird.

1.2.2

Praktische Bedeutung realer Konstruktionsdetails**1.2.2.1 Versuchstechnik und Versuchsvorbereitung**

Weitere Untersuchungen richteten sich darauf herauszufinden, inwieweit *nicht* erfolgreiche Sterilisationen überhaupt den steril zu führenden Fermentationsprozess „beeindrucken“ [8].

Dazu wurden an einem 400 L-Reaktor Versuche durchgeführt, bei denen neben der Standardtemperaturmessung mit einem Pt100 in der Reaktionsflüssigkeit auch ein Temperatur-Druck-Datenlogger im Gasraum eingebracht war.

Vor der Sterilisation wurden Sporen von einer vollständig sporulierten *Bacillus subtilis*-Kultur auf FP-Agar entnommen. Die Sporen waren in Saline gelöst, und es wurde mit dem Spektralphotometer bei 600 [nm] die Extinktion der Lösung bestimmt. Mithilfe der Kalibriergeraden kann die Sporenzahl bestimmt werden. 50 [µL] der Saline-Sporen-Lösung wird mit einer 100 [µL] Gilson-Pipette entnommen und tropfenweise auf den Blindstopfen aufgetragen. Nach jedem Auftrag wird über der offenen Flamme des Bunsenbrenners die Flüssigkeit auf dem Stopfen verdunstet, und es bleiben Sporen und Salz zurück.

Die so präparierten Blindstopfen wurden dann in den Reaktorstutzen unter Beachtung spezieller Vorsichtsmaßnahmen eingeführt. Danach wurde der Reaktorinnenraum auf 121 [°C] hochgeheizt und die Sterilisation durchgeführt. Anschließend wurden Medium und Peripherie – insbesondere die bewusst kontaminierten Stutzen – auf Sterilität untersucht. Die Ergebnisse sind in Tab. 1.1 zusammengestellt [8].

1.2.2.2 Ergebnisse

Für die Untersuchungen wurde der Stamm *Bacillus subtilis* DSM 347 verwendet. Die Aktivierungsenergie für Sporen dieses Mikroorganismus kann mit $E_a = 315\,000$ [J/(mol · K)] und die Arrhenius-Konstante mit $k_0 = 2,35 \cdot 10^{50}$ [1/s] angenommen werden (vgl. Tab. 1.2 [1, 2]).

Mit diesen kinetischen Daten lässt sich für den Fall der Standardbedingungen ein sehr hohes Sterilisationskriterium (siehe Gl. (1.15) sowie in der Formelsammlung (A.91)) ermitteln

$$S = 4,6 \cdot 10^{40} \cdot \exp\left(-\frac{315\,000}{8,314 \cdot 394}\right) \cdot 20 \cdot 60 = 95 \quad (1.8)$$

Für die Berechnung wurden die in den Versuchen angewendeten Sterilisationsbedingungen mit einer Temperatur $T = 121$ [°C] und einer Sterilisationszeit von 20 [min] verwendet, wobei nur die reine Sterilisationszeit t_S in die Berechnung einging. Berücksichtigt man hingegen auch die Aufheiz- und Abkühlphase, dann würde das Sterilisationskriterium noch größer ausfallen.

Weichen aber die erreichten Temperaturen in den kritischen Stellen (Toträume) aber von den Standardbedingungen ab, z. B. um 12–15 [°C], wie sie in Spalten von Blindstutzen gemessen wurden [1, Diagramm Abb. B.4 und B.5], so gestaltet sich

Tab. 1.1 Sterilisationsversuche zur Ermittlung eines Sterilisationsergebnisses.

Versuch	Entlüftet	Sterilität	Kolonien	N_{Sp}	T_{max} [°C]	p_{max} [mbar]
1	Ja	Nein	>30	6,00E+06	120,9	2004,1
2	Ja	Nein	20	4,00E+06	121,4	3497,3
3	Ja	Nein	2	2,99E+06	122,1	2064,4
7	Ja	Nein	1	4,00E+06	120,5	1970
8	Ja	Ja	0	3,24E+06	122,1	2068,4
9	Ja	Nein	4	3,07E+06	120,9	2002,1
10	Ja	Nein	3	3,31E+06	121,8	2060,4
11	Ja	Nein	1	2,64E+06	122,1	2074,5
12	Nein	Ja	0	2,64E+06	122,2	2971,1
13	Nein	Nein	>100	2,64E+06	122,1	3156,9
14	Nein	Nein	3	2,64E+06	122,6	3033,6
15	Nein	Nein	4	2,64E+06	121,7	2813,7
17	Nein	Nein	>200	3,10E+06	121,7	2858,1
18	Nein	Nein	27	2,60E+06	121,5	3264,1
19	Nein	Nein	15	2,78E+06	121,5	2630,1
20	Ja	Ja	0	2,78E+06	121,3	3454

die Situation kritisch. Es ergibt sich ein Sterilisationskriterium von

$$S = 4,6 \cdot 10^{40} \cdot \exp\left(-\frac{315\,000}{8,314 \cdot 379}\right) \cdot 20 \cdot 60 = 2,1 \quad (1.9)$$

Mit dem berechneten Wert des Sterilisationskriteriums ist die Berechnung der theoretischen Endsporenzahl N nach der Sterilisation mit der Gleichung $N = N_0/e^S$ möglich. Mit einer Anfangssporenzahl in einem einzigen Stutzen von $N_0 = 7 \cdot 10^6$ Keimen erhält man im Falle der Idealbedingungen eine theoretische Endsporenzahl von

$$N = 7 \cdot 10^6 \cdot e^{-95} = 3,86 \cdot 10^{-35} \text{ Sporen} \quad (1.10)$$

und damit eine gegen null divergierende Wahrscheinlichkeit des Überlebens einer Spore, während man unter den ungünstigeren Bedingungen eine Endkeimzahl von

$$N = 7 \cdot 10^6 \cdot e^{-2,1} = 8 \cdot 10^5 \text{ Sporen} \quad (1.11)$$

und damit ein definitiv unsteriles Ergebnis erreicht, die Wahrscheinlichkeit des Überlebens, also mindestens einer Spore, 1,0 ist (vgl. Abschn. 1.3 und [1]).

Diesen theoretischen Überlegungen sollten praktische Untersuchungen zur Seite gestellt werden [8].

Wie in Tab. 1.1 zu sehen ist, können die Drücke mit einer minimalen Abweichung immer der entsprechenden Dampftemperatur zugeordnet werden. Der

Dampfdruck kann mit folgender empirischen Gleichung bestimmt werden

$$p(T) = 0,0355 \cdot \exp(0,0334 \cdot T \text{ [}^\circ\text{C]}) \cdot 10^3 \quad \text{[mbar]} \quad (1.12)$$

Dennoch muss man davon ausgehen, dass die Zuordnung des Dampfdruckes zur Temperatur und des Entlüftungsgrades nur im Fall einer sehr mangelhaften Entlüftung des Kopfraumes möglich ist. Die kleinen Fremdgaspolster in den Toträumen kann man sicherlich nicht erkennen.

Geht man nun von einem Überleben der Kontaminanten aus, so wären laut Tab. 1.1 etwa 85 [%] aller Fermentationen unsteril durchgeführt. Diese Anzahl an Kontaminationen bei einer industriellen Fermentation in einem Bioreaktor muss aufgrund von Unwirtschaftlichkeit ausgeschlossen werden. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass Sporen, aufgrund ihrer nicht vegetativen Form, sehr resistent sind und im sterilen Bereich des Bioreaktors längere Zeit überleben können. Hierzu benötigen sie kein Medium, sind aber weiter lebensfähig und können bei Änderung der Lebensbedingungen wieder in die vegetative Form überführt werden. Somit wird keine Kontamination wahrgenommen, solange die Sporen in den kritischen Stellen verbleiben und nicht in das Fermentationsmedium gelangen. Das Medium ist somit nicht kontaminiert und es wird bei der Produktion keine Kontamination festgestellt. Geht man allerdings von den Versuchsergebnissen aus, sind in den meisten Fällen Kontaminanten vorhanden.

Aus Tab. 1.1 kann erkannt werden, dass von 20 Versuchen drei, also 15 [%], darunter waren, die nicht das „erwartete“ unsterile Ergebnis brachten. Die Fehlerquote ist noch als sehr gering einzustufen, wenn man davon ausgeht, dass das Implementieren eines In-situ-Sterilisationstestsystems sich als sehr komplexe Aufgabe erwies, welche nur teilweise gelöst werden konnte [8].

Die Untersuchungen zeigten aber dennoch, dass es häufig zu nicht als erfolgreich anzusehenden Ergebnissen kommt, da sie den *Bacillus*-Sporen zu überleben erlauben. Bei diesen Ergebnissen kann davon ausgegangen werden, dass viele Sterilisationen unsteril beendet werden, jedoch verbleibt der Kontaminant überwiegend in den Toträumen in der spezifischen Dauerform (z. B. einer Spore). Nur wenn er in ein Medium gelangt und Nahrungsstoffe aufnehmen kann, geht er aus der spezifischen Dauerform wieder in die vegetative Form über und es kommt zu einer detektier- und spürbaren Kontamination.

1.3

Auslegungsroutine eines Sterilisationsprozesses

1.3.1

Einleitung

Die nachfolgenden Ausführungen zu einer Auslegungsroutine für Sterilisationsprozesse sind in der Praxis nicht sehr verbreitet, weil sie für viele Betreiber von bio-

technologischen/sterilen Prozessen zu aufwendig erscheinen und dem vermeintlich zu erreichenden Nutzen nicht gerecht werden. Man setzt vielmehr auf die scheinbar lang „bewährten“ Standardparameter $T_S = 121$ [°C] und $t_S = 20$ [min], quasi auf das „Naturgesetz der Konstanz der Sterilisationsbedingungen“, wie es sonst im Universum nur der Lichtgeschwindigkeit seit Einsteins Relativitätstheorie zugestanden wird! Einzig in der Lebensmittelindustrie, wo das sterilisierte Gut dem Endprodukt entspricht, z. B. UHT-Milch [9], wird dieser Prozess seit mehr als 40 Jahren optimiert. Es lohnt sich für jeden Betreiber eines Sterilprozesses, einen Blick in dieses Erfahrungsfeld zu riskieren, und in den meisten Fällen wird erkannt werden, dass der Aufwand dem Nutzen gerecht werden kann. Bei Anwendung des Sterilisationsarbeitsdiagrammes (SAD; vgl. Abb. 1.8 und 1.9) kann erkannt werden, dass die günstigsten Bedingungen für eine Sterilisation die höchste zulässige Temperatur bei einer noch einstellbaren Zeit sind. Das gilt auch im umgekehrten Falle. Eine einstellbare Mindestzeit bei einer noch machbaren Temperatur.

Zur Inaktivierung von Keimen wird überwiegend die Hitzesterilisation angewandt. Aufgrund der höheren Effektivität bevorzugt man dabei die feuchte Hitzesterilisation, d. h., es muss neben den Zielparametern Temperatur und Zeit im Gasraum zusätzlich streng auf das Erreichen einer reinen Dampfatmosfera geachtet werden. Für diesen Fall schlagen verschiedene Institutionen eine Standardprozedur vor, z. B. die WHO empfiehlt für die feuchte Hitzesterilisation 15 [min] bei einer Temperatur von 121 [°C], wobei für die trockene Hitzesterilisation allerdings 120 [min] bei 170 [°C] angegeben werden. Die folgenden Betrachtungen beziehen sich ausschließlich auf die feuchte Hitzesterilisation.

Am Rande sei noch bemerkt, dass seit dem 21. September 2007 der Sauna-Weltrekord bei 130 [°C] für 12 [min] und 26 [s] liegt und von dem Finnen (!) Timo Kaukonen gehalten wird. Natürlich lag dabei eine relativ trockene Luft vor, auch wenn alle 30 [s] mit 500 [mL] Wasser aufgegossen wurde. Dennoch zeigt dieses weniger technische Ereignis die große Bedeutung der *reinen* Dampfatmosfera für die feuchte Hitzesterilisation.

Ist dies gewährleistet, so richtet sich die Frage nach den beiden, die Inaktivierung bestimmenden Führungsgrößen Temperatur und Zeit. Bei der Vireninaktivierung in Pharmamedien und auch in der Lebensmitteltechnologie strebt man nicht gezwungenermaßen ein steriles Ergebnis an, es genügt oft eine Titerreduktion von sieben bis acht Zehnerpotenzen. Neben der Inaktivierung von Keimen bzw. Viren treten auch Schädigungen von Inhaltsstoffen, wie Mediumsbestandteilen und/oder Produkten, auf, die minimal gehalten werden müssen (vgl. Aufgabe 3.6.4).

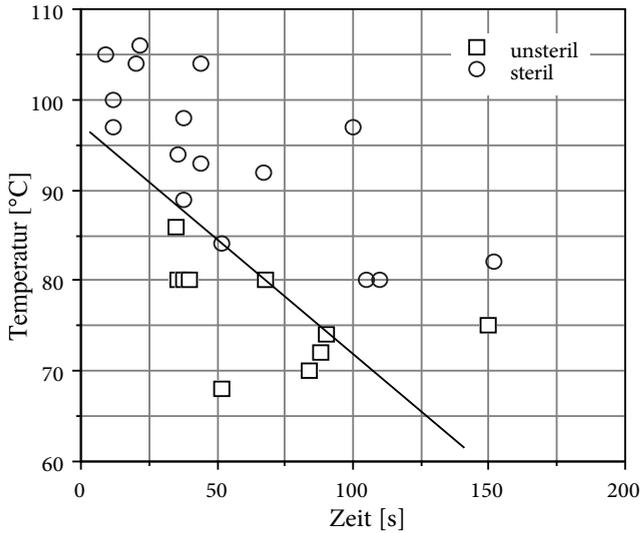


Abb. 1.5 Grenzgeraden zur Ermittlung des Sterilbereiches am Beispiel der natürlichen Population in einem Hefeextrakt. Da für die Erstellung einer Sterilisationskinetik zählbare Keime überleben müssen ($N > 1$), wird zunächst der Grenzbereich zwischen steril und unsteril ermittelt. Daraus kann dann die Ver-

suchsmatrix für die Kinetikversuche erstellt werden. Die Abbildung zeigt, dass ein steriles Ergebnis in manchen Medien mit wesentlich niedrigeren Temperaturen und kürzeren Zeiten als die Standardbedingungen erreicht werden kann.

Diese beiden gegenläufigen Vorgänge bei der Hitzesterilisation gilt es in Einklang zu bringen und den optimalen Betriebspunkt auszuwählen. Es wird sich in der Praxis zeigen, dass nur ein einziger Auslegungspunkt für den Prozess optimal ist und dieser lässt sich durch die vorgestellte Auslegungsroutine ermitteln.

1.3.2

Ermittlung des Sterilisationskriteriums

Zunächst ist es ratsam, mit einfachen Mitteln einen *Grenzbereich* zu finden, indem die eigentlichen Inaktivierungsversuche letztendlich durchgeführt werden. Dieser Grenzbereich ist dadurch gekennzeichnet, dass er zwischen den Bereichen „steril“ und „unsteril“ liegt (vgl. Abb. 1.5 und [1]). Damit kann man für die Versuche im unsterilen Bereich Parameterpunkte (T_S und t_S) auswählen, die mit höchster Wahrscheinlichkeit ein unsteriles Ergebnis liefern, denn nur damit können die kinetischen Parameter berechnet werden, weil „steril“ für die Endkeimzahl null bedeutet und damit mathematisch nicht verarbeitet werden kann.

Nun werden die *Inaktivierungsgeraden* bestimmt (Abb. 1.6). In der Literatur findet man einheitlich, dass Inaktivierungskinetiken (Abtötungskurven, Absterbevorgänge, Zerfallsprozesse) mit einer Gleichung 1. Ordnung beschrieben werden können. Daraus folgernd kann mit einer Reaktion 1. Ordnung ausreichend

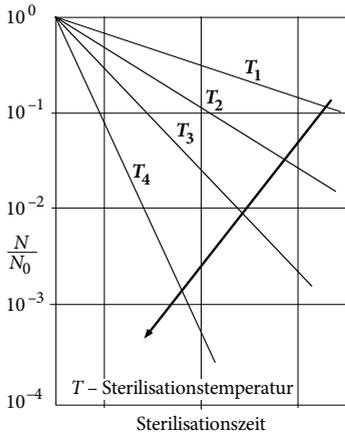


Abb. 1.6 Darstellungsform der Inaktivierungskurven bei vier verschiedenen Sterilisationstemperaturen. Da man von einer Reaktion 1. Ordnung ausgeht, müssen die „Kurven“ im halblogarithmischen Diagramm eine Gerade ergeben. Um eine Kinetik bestimmen zu

können, muss das Experiment bei mindestens zwei verschiedenen Temperaturen durchgeführt werden. Eine Wiederholung des Experiments bei verschiedenen Temperaturen bietet zudem die Möglichkeit, die Genauigkeit zu verbessern.

genau in der Praxis gearbeitet werden. Damit erhält man den Ansatz

$$\frac{dN}{dt} = -k \cdot N \quad (1.13)$$

Die Abhängigkeit der Inaktivierungsgeschwindigkeitskonstanten $k(T)$ von der Temperatur ist nach einer von Arrhenius empirisch gefundenen Beziehung darstellbar. Aus mindestens bei zwei verschiedenen Temperaturen ermittelten Inaktivierungsgeraden wird nun für eine bestimmte Zeit jeweils der Wert für N/N_0 abgelesen, und damit ist man in der Lage, die Arrhenius-Konstante k_0 (Formelsammlung Gl. (A.83b) mit Hilfe von Gl. (A.90)) und die Aktivierungsenergie E_a (Formelsammlung Gl. (A.91)) zu bestimmen, um die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante bei Prozessbedingungen zu berechnen (Gl. (1.14))

$$k = k_0 \cdot \exp\left(-\frac{E_a}{R \cdot T}\right) \quad (1.14)$$

Die Lösung von Gl. (1.13) ist gleichzeitig Basis für die Definition des Sterilisationskriteriums S [1], man verwendet den Kehrwert, um positive Zahlenwerte zu erlangen

$$S \equiv \ln\left(\frac{N_0}{N}\right) = k \cdot t \quad (1.15)$$

Das Sterilisationskriterium lässt sich also einfach ermitteln. Man bestimmt zunächst messtechnisch die Ausgangskeimzahl und legt eine noch vertretbare Endkeimzahl fest. Diese muss bei sterilen Anforderungen kleiner eins sein, z. B. 10^{-4} ,

Tab. 1.2 Zusammenstellung einiger kinetischer Daten für Inaktivierungskinetiken von Mikroorganismen, Sporen und Viren [2].

Quelle	Typ/ Ordnung	E_a [J/mol]	k_0 [s^{-1}]	Mikroorganismus/Spore/Virus S-Sterilisationskriterium; M-Mediumskriterium/Reaktions- ordnung
[10]	S/1	> 84 000	$1,21 \cdot 10^{21}$	Vegetative Zellen allgemein
[10]	S/1	283 416	$4,93 \cdot 10^{37}$	<i>Bacillus stearothermophilus</i> (FS 1518)
[10]	S/1	288 540	$9,5 \cdot 10^{37}$	<i>Bacillus subtilis</i> (FS 5230)
[10]	S/1	288 540	$1,66 \cdot 10^{38}$	<i>Clostridium sporogenes</i> (PA 3679)
[11]	S/1	315 000	$4,6 \cdot 10^{40}$	<i>Bacillus subtilis</i>
[11]	S/1	125 888	$5,6 \cdot 10^{19}$	<i>Escherichia coli</i> (DSM 613)
[10]	S/1	282 400	$4,93 \cdot 10^{37}$	<i>Bacillus stearothermophilus</i>
[10]	S/1	100 400	$4,93 \cdot 10^{37}$	<i>Bacillus stearothermophilus</i> (trockensteril)
[12]	S/1	417 060	$4,57 \cdot 10^{56}$	<i>Bacillus subtilis</i>
[10]	S/1	84 000	$2 \cdot 10^{19}$	Vegetative Zellen maximal
[13]	M%/2	101 400	$1 \cdot 10^{10}$	Thiamin (Vitamin B2) in Milch
[14]	M%/2	101 000	$8,57 \cdot 10^9$	Thiamin
[12]	S/1	417 060	$4,57 \cdot 10^{56}$	<i>Bacillus subtilis</i> -Sporen
[15]	S/1	286 000	$4,31 \cdot 10^{38}$	<i>Bacillus cereus</i> -Sporen; in Wasser
[15]	S/1	367 000	$1,46 \cdot 10^{50}$	<i>Bacillus cereus</i> -Sporen; in Luft $\varphi = 1,0$
[15]	S/1	413 100	$2,63 \cdot 10^{50}$	<i>Bacillus cereus</i> -Sporen; in Luft $\varphi = 0,2$
[15]	S/1	375 130	$4,2 \cdot 10^{49}$	<i>Bacillus licheniformis</i> ; Konz., pH 6,68
[15]	S/1	362 830	$2,6 \cdot 10^{48}$	<i>Bacillus licheniformis</i> ; Magermilch, pH 6,68
[15]		289 000	$1,9 \cdot 10^{37}$	Thermophile Sporen
[15]		240 000	$4,46 \cdot 10^{30}$	Mesophile Sporen
[15]	M%/–	50 000	–	Allgemein
[15]	S/–	300 000	–	Allgemein
[15]	S/1	500 180	$1,92 \cdot 10^{69}$	Gattung <i>Alicyclobazillus</i>
[STO]	S/1	139 390	$5,1 \cdot 10^{20}$	<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equismilis</i> (Sdse – ATCC 12449)
[14]	S/1	336 000	$2,99 \cdot 10^{48}$	Minute virus of mice (MVM)
[14]	S/1	167 000	$1,34 \cdot 10^{27}$	Human immunodeficiency virus (HIV)
[14]	S/1	202 000	$2,89 \cdot 10^{31}$	Simian-Virus (SV40)
[14]	M%/1	54 000	$1,81 \cdot 10^6$	β -Lactoglobulin

strebt man eine gewisse Titerreduktion an, z. B. 10^8 , dann ist gemäß Gl. (1.15) für das zu bestimmende Sterilisationskriterium der natürliche Logarithmus dieses Wertes zu nehmen ($S = 18,42$).

Eine Reihe von kinetischen Daten für die Inaktivierung von Mikroorganismen, Sporen und Viren sind in Tab. 1.2 zusammengestellt [2]. Daneben findet man

dort auch kinetische Daten für Mediumsbestandteile, wie sie in Abschn. 1.3.3 beschrieben sind.

Alle bisherigen Betrachtungen bezogen sich auf Monokulturen. In der Praxis werden aber häufig komplexe Nährmedien verwendet und dort befinden sich eine unbekannte Viel- und Artenzahl, z. B. Maisquellwasser (MQW), wo die Keime sowohl als hitzelabile vegetative Zellen als auch als hitzeresistente Sporen vorkommen können. Das zeigt sich sofort auch in der Darstellung $\ln(N/N_0)$ über t , wo es kaum möglich wird, eine Gerade zu erkennen.

Jede einzelne Art zu beschreiben wäre ein unüberschaubarer Aufwand. Deshalb ist eine Vereinfachung möglich, indem man nur zwei Gruppen bildet: die hitzelablen Keime (LABIS, mit $''$ gekennzeichnet) und die hitzeresistenten Keime (RESIS, mit $'$ gekennzeichnet) [1].

Geht man davon aus, dass zu Beginn die LABIS wesentlich schneller absterben als die RESIS, dann kann vom Ursprung eine Gerade für die LABIS gezogen werden. Auf der anderen Seite verbleiben bei längeren Zeiten nur noch RESIS übrig, und alle Punkte von der größten Zeit in Richtung kleinerer Zeit ergeben eine Gerade für die Inaktivierungskinetik der hitzeresistenten Mikroorganismen. Die Geraden schneiden die Ordinate nicht im Nullpunkt, sondern bei $\ln(N/N_0) = \ln(N/N'_0) < 0$ (Abb. 1.7).

Annahme: LABIS überleben nur, wenn das Verhältnis der beiden Anfangskeimzahlen (N''_0/N'_0) viel größer als 1 ist und ausreichend lange sterilisiert werden muss.

Für die Gesamtkeimzahl gilt

$$N = N' + N'' \quad (1.16)$$

aber auch für die Anfangskeimzahlen

$$N_0 = N'_0 + N''_0 \quad (1.17)$$

Damit kann die Anfangskeimzahl der RESIS aus dem Diagramm Abb. 1.7 bestimmt werden:

$$N'_0 = N_0 e^{-SP} \quad (1.18)$$

SP ist dabei der Wert des Ordinatenschnittpunktes.

1.3.3

Ermittlung eines Mediumskriteriums

1.3.3.1 Definition eines geeigneten Kriteriums

Um dem gegenläufigen Prozess der Mediumsschädigung Rechnung zu tragen, wurde das Mediumskriterium $M\%$ vorgeschlagen [1, 2, 8]

$$M\% = 100(1 - C) \quad (1.19)$$

wobei C das Verhältnis der Konzentrationen c , die nach der Sterilisation verblieben sind, und der Anfangskonzentration einer ausgewählten Komponente c_0 darstellt. Man tut sich wesentlich leichter, wenn die ausgewählte Komponente eine sogenannte Schlüsselkomponente darstellt, die bei der Sterilisation geschädigt

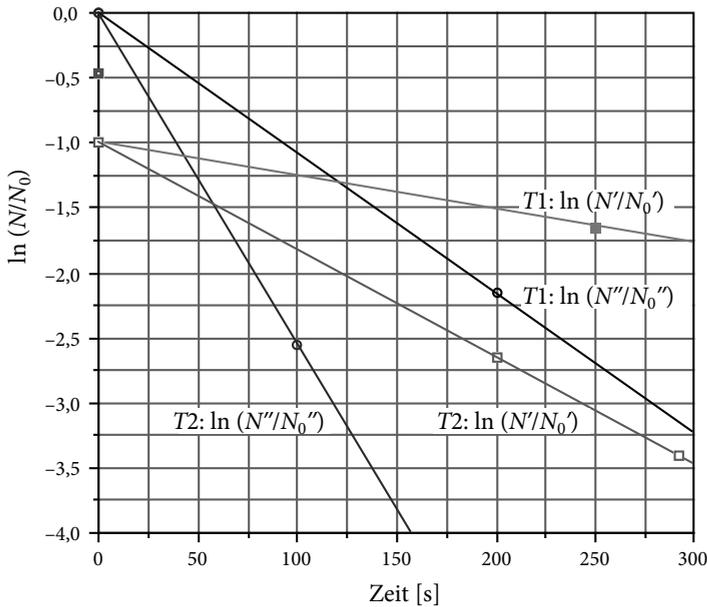


Abb. 1.7 Sterilisationskinetik einer Mischkultur. Resistente ('), labile (") Keime.

wird und auf das spätere Fermentationsgeschehen und/oder auf die Wirtschaftlichkeit einen merklichen Einfluss hat.

Noch einfacher gestaltet sich die Situation, wenn nach einem Fermentationsprozess die Produktionskeime (GenTSV) oder die Produktlösung im Beisein des Produktes als Gesamtes sterilisiert werden müssen. In diesem Fall ist der Produktionsstamm der zu inaktivierende Mikroorganismus bzw. Virus.

Ist dies alles nicht vielversprechend, dann wird der Aufwand tatsächlich höher, denn es bleibt nichts anderes übrig, als das Endprodukt selbst als die Komponente auszuwählen. Dabei wird ein sinnvoller Wert für die im günstigsten Fall zu erreichende scheinbare Endkonzentration als „Anfangskonzentration“ gewählt und zur erreichten Konzentration ins Verhältnis gesetzt und in Gl. (1.19) verwendet. Das bedeutet aber auch, dass erst die Sterilisationsuntersuchungen durchgeführt werden und anschließend in einer Fermentation die Auswirkungen überprüft werden. Die getroffene Annahme darf aber keinen zu unrealistisch hohen Wert der maximal zu erwarteten Produktkonzentration haben, sonst wird stets ein hoher Verlust ausgewiesen.

Das Mediumskriterium $M\%$ (Gl. (1.19)) soll direkt den während des Sterilisationsprozesses erlittenen Verlust einer essenziellen Komponente in Prozent zum Ausdruck bringen. Der optimale Prozess erreicht eine noch vertretbare Mediumsschädigung bei ausreichender Inaktivierung [1]. Empfindliche Inhaltsstoffe des Mediums, wie z. B. Vitamine, Wachstumsstoffe, Aminosäuren u. v. m. werden der Gefahr der Zerstörung ausgesetzt.

Der einzige Weg, der jetzt noch bleibt, ist die Optimierung des Sterilisationsprozesses, der die erforderliche Inaktivierungswirkung verspricht, aber nur ein vertretbares Mindestmaß an Mediumsschädigung bringt.

Als mögliche Komponenten für die Definition des Mediumskriteriums kommen Vitamine (wie Thiamin) oder Aminosäuren (wie Lysin) oder auch Proteine (wie β -Lactoglobulin) oder eben im Notfall wie oben erwähnt eine fiktive maximale Produktkonzentration in Betracht. Im Falle einer Virusinaktivierung ist die Wahl der Komponente für das Mediumskriterium meist sehr einfach, denn das ist ein Beispiel, bei dem sowohl Kontaminant (Virus) als auch Wertstoff (z. B. Thiamin bzw. β -Lactoglobulin) im Medium vorliegen.

1.3.3.2 Reaktionsordnung von Mediumsschädigungsreaktionen

Im Gegensatz zu den Inaktivierungskinetiken, die man ausreichend gut mit einer Reaktion 1. Ordnung beschreiben kann, müssen bei Mediumsschädigungsreaktionen die Ordnung und die reaktionskinetischen Parameter bestimmt werden. Da es sich bei der Mediumsschädigung im Gegensatz zur Inaktivierung nur um niedrige „Umsätze“ handelt, weil ja so wenig wie möglich verloren gehen soll, reicht in der Praxis eine grobe Zuordnung der Reaktionsordnung in 0., 1., 2. oder 3. Ordnung aus [9]. Die dazugehörigen Reaktionsgleichungen für die entsprechenden Abbaureaktionen lassen sich damit wie folgt formulieren [1, 2]

$$(0. \text{ Ordnung}) \quad - \frac{dc}{dt} = k_0(T) \quad (1.20)$$

$$(1. \text{ Ordnung}) \quad - \frac{dc}{dt} = k_1(T) \cdot c \quad (1.21)$$

$$(2. \text{ Ordnung}) \quad - \frac{dc}{dt} = k_2(T) \cdot c_1 \cdot c_2 \quad (1.22)$$

$$(3. \text{ Ordnung}) \quad - \frac{dc}{dt} = k_3(T) \cdot c_1 \cdot c_2 \cdot c_3 \quad (1.23)$$

Bei stöchiometrisch gegebenen Zusammenhängen lassen sich alle anderen Konzentrationen durch eine Komponente darstellen. Somit können für die 2. und 3. Reaktionsordnung die Substitutionen

$$c_2 = \frac{\nu_2}{\nu_1} \cdot c_1 \quad (1.24)$$

bzw.

$$c_3 = \frac{\nu_3}{\nu_1} \cdot c_1 \quad (1.25)$$

verwendet werden.

Setzt man die Gln. (1.24) und (1.25) in die Gln. (1.22) sowie (1.23) ein und integriert diese Gleichungen zwischen einer Anfangskonzentration c_0 und einer verbliebenen Konzentration c sowie zwischen der Zeit $t = 0$ und der Sterilisationszeit $t = t_s$, so erhält man für die einzelnen Ordnungen folgende Gleichungen:

$$C \equiv \left(\frac{c}{c_0} \right) = 1 - \frac{k_0(T)}{c_0} \cdot t \quad (1.26)$$

$$\ln C = -k_1(T) \cdot t \quad (1.27)$$

$$\frac{1}{C} \equiv 1 + k_2(T) \cdot c_0 \frac{v_2}{v_1} \cdot t \quad (1.28)$$

$$\frac{1}{C^2} = 1 + 2 \cdot k_3(T) \cdot c_0^2 \frac{v_2 \cdot v_3}{v_1^2} \cdot t, \quad (1.29)$$

Alle Gleichungen von (1.26) bis (1.29) entsprechen alle einer Geradengleichung des Typs

$$y = a + m \cdot t \quad (1.30)$$

wobei die Steigung m die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante der jeweiligen Reaktionsordnung mit den dazugehörigen Konstanten E_a und k_0 darstellt [9].

Führt man nun die Versuche zur Bestimmung der kinetischen Reaktionsparameter durch, so wird C als Funktion der eingestellten Sterilisationstemperatur und der Sterilisationszeit bestimmt. Die gewonnenen Werte für C werden nun in $\ln C$, $1/C$ und $1/C^2$ umgerechnet. Damit lassen sich die Versuchsergebnisse in allen vier Darstellungen über t auftragen und in dem Diagramm, in dem die Ausgleichsgerade den höchsten Regressionskoeffizienten besitzt, lässt sich die Reaktionsordnung ausmachen. Dabei ist zu beachten, dass bei höheren Temperaturen die Unterschiede deutlicher werden. Sollte es bei einer Temperatur schwierig sein, eine Reaktionsordnung ausfindig zu machen, so muss das Experiment bei höherer Temperatur wiederholt werden.

Mit der gefundenen Reaktionsordnung besitzt man nun gleichzeitig die Ausgangssituation für die Bestimmung der reaktionskinetischen Parameter, Arrhenius-Konstante k_0 und Aktivierungsenergie E_a . In dem ausgewählten Diagrammtyp bei mindestens zwei Temperaturen lässt sich aus der Steigung der gefundenen Geraden die Arrhenius-Konstante und die Aktivierungsenergie gemäß den folgenden Gleichungen gewinnen

$$E_a = \frac{R \cdot \ln(k(T_1)/k(T_2))}{1/T_2 - 1/T_1} \quad (1.31)$$

bzw.

$$k_0 = \frac{k(T_i)}{\exp(-E_a/(R \cdot T_i))} \quad (1.32)$$

Sind die reaktionskinetischen Parameter gefunden, so kann man mit ihnen in die entsprechenden Gl. (1.23) bis (1.26) gehen, um die Mediumsschädigung zu berechnen, oder in die Gln. (1.17) bis (1.20), um die Reaktionsgeschwindigkeit der Abbauraten zu ermitteln.

1.3.4

Sterilisationsarbeitsdiagramm

1.3.4.1 Gewinnung der Berechnungsgleichungen

Zur Optimierung eines Sterilisationsprozesses geht man vorzugsweise mit beiden Kriterien in das sogenannte Sterilisationsarbeitsdiagramm (SAD). Dort trägt

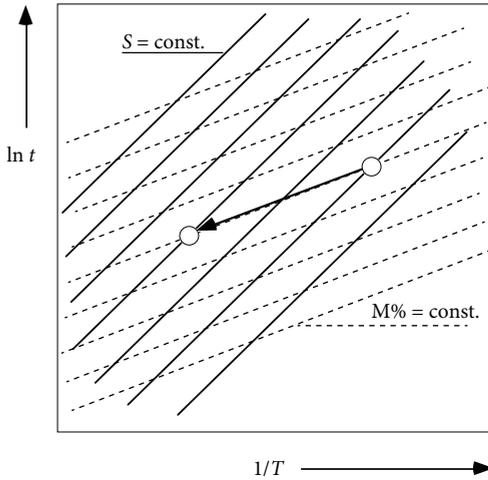


Abb. 1.8 Sterilisationsarbeitsdiagramm (SAD). In dieses Diagramm werden Linien des konstanten Sterilisationskriteriums ($S = \text{const.}$) und Linien des konstanten Mediumskriteriums ($M\% = \text{const.}$) eingetragen. Der Schnittpunkt des geforderten Sterilisationskriteriums (S) und der noch zulässigen Mediumsschädigung (M) ergibt den Arbeitspunkt (T, t). Da

bei der Sterilisation für jeden Maßstab die Abso-
lutkeimzahl maßgebend ist, wird im Groß-
maßstab das Sterilisationskriterium größer.
Im Falle eines Scale-up bedeutet das, dass bei
gleichem Mediumskriterium im Großmaßstab
das notwendige höhere Sterilisationskriterium
einzustellen ist.

man die Linien des konstanten Sterilisationskriteriums und Linien des konstanten Mediumskriteriums auf (siehe Abb. 1.8). Während aufgrund der Festlegung, dass die Inaktivierungsreaktion nur 1. Ordnung ist, für die Abbaureaktionen allerdings vier Reaktionsordnungen zugelassen werden, ergeben sich unterschiedliche Gleichungen. Die Gleichungen dazu lauten [9]

$$S: \quad \ln t = \ln \left(\frac{S}{k_0} \right) + \frac{E_a}{R} \frac{1}{T} \quad (1.33)$$

$$M\%, 0. O: \quad \ln t = \ln \left(\frac{M\%}{100k_0} \right) + \frac{E_a}{R} \frac{1}{T} \quad (1.34)$$

$$M\%, 1. O: \quad \ln t = \ln \left\{ \frac{\ln[1 - (M\%/100)]}{k_0} \right\} + \frac{E_a}{R} \frac{1}{T} \quad (1.35)$$

$$M\%, 2. O: \quad \ln t = \ln \left[\frac{M\%/100}{(1 - M\%/100)k_0} \right] + \frac{E_a}{R} \frac{1}{T} \quad (1.36)$$

$$M\%, 3. O: \quad \ln t = \ln \left\{ \frac{1 - [1 - (M\%/100)]^2}{[1 - (M\%/100)]^2 k_0} \right\} + \frac{E_a}{R} \frac{1}{T} \quad (1.37)$$

Je nach Reaktionsordnung lassen sich dann die entsprechenden Geraden in das SAD, wie in Abb. 1.8 beispielhaft geschehen, eintragen.

Aufgrund dessen, dass die Aktivierungsenergien für die Inaktivierung größer sind als für die Mediumsschädigung, verlaufen die $S = \text{const.}$ -Linien steiler als

die $M\%$ -Linien und somit kann aus dem SAD deutlich erkannt werden, dass die günstigsten Bedingungen für einen Sterilisationsprozess bei der höchst möglichen Temperatur liegen.

Die höchst mögliche Temperatur ist entweder materialbedingt (Dichtungen, Sonden etc.) oder verfahrensbedingt, indem die dazugehörige Zeit noch eingestellt werden kann (Mindestzeiten im Bereich von 10 bis 30 [s]) [2].

Mit den Gln. (1.33) bis (1.37) kann man sehr einfach das „grafische SAD“ in ein „kalkulatorisches SAD“ umwandeln und kommt so wohl der „modernen Denkweise“ nahe, auch wenn die Anschaulichkeit verloren geht. Dazu wird für die jeweilige Ordnung die Gl. (1.33) mit der entsprechenden Gleichung (Gln. (1.34) bis (1.37)) gleichgesetzt und nach der Sterilisationstemperatur umgestellt. Mit den Eingabeparametern Anfangskeimzahl N_0 , Endkeimzahl N und Mediumskriterium $M\%$ erhält man die erforderliche Sterilisationstemperatur für jede Reaktionsordnung. Es ist eine kleine Abweichung festzustellen, weil mit höherer Ordnung der Aufwand geringer wird. Das ist leicht einzusehen, weil höhere Ordnungen auch langsamere Reaktionsgeschwindigkeiten nach sich ziehen.

Allerdings ist es auch möglich, statt dem Mediumskriterium die maximale Sterilisationstemperatur vorzugeben, und man erhält dann die Mediumsschädigungen für jede Ordnung.

1.3.4.2 Ermittlung der Arbeitspunkte

Zunächst muss das erforderliche Sterilisationskriterium sowie das noch zulässige Mediumskriterium (Mediumsschädigung) ermittelt werden, damit die Auslegung des Sterilisationsprozesses durchgeführt werden kann.

Bei dieser Betrachtung fällt ganz besonders auf, dass Bedingungen, die im Labormaßstab spielend eingestellt werden können, im Großmaßstab (im Folgenden mit * gekennzeichnet) nicht mehr möglich sind. Deshalb ist es sehr empfehlenswert, immer an die Produktionsmaßstäbe zu denken, damit im Labor nicht suboptimale Bedingungen gewählt werden, die nicht übertragen werden können. Somit kann unnütze Arbeit vermieden werden.

Für die Vorgehensweise zur Auslegungsroutine eines Sterilisationsprozesses werden folgende Schritte vorgeschlagen:

- Ermittlung des erforderlichen Sterilisationskriteriums S bzw. S^* ,
- Festlegung der praktischen Randbedingungen (z. B. T_{\max} bzw. t_{\min}),
- Eintragen von S , S^* , T_{\max}^* bzw. t_{\min}^* in das SAD,
- Gewinnung der Sterilisationsparameter.

Aus den sich ergebenden Schnittpunkten im SAD lassen sich die Betriebsparameter für die entsprechenden Maßstäbe ablesen (vgl. Abb. 1.9). Ist die für den Produktionsmaßstab maximal mögliche Temperatur sowie das erforderliche Sterilisationskriterium S^* gefunden, so hat man bereits im Schnittpunkt dieser beiden Geraden den Auslegungspunkt $A^*(T, t)$ für diese Prozessgröße ermittelt. Da im Modellmaßstab (Labormaßstab) keine besseren Bedingungen als in den Produktionsmaßstab übertragbar herrschen sollten, geht man auf der $M\% = \text{const.}$ -Linie

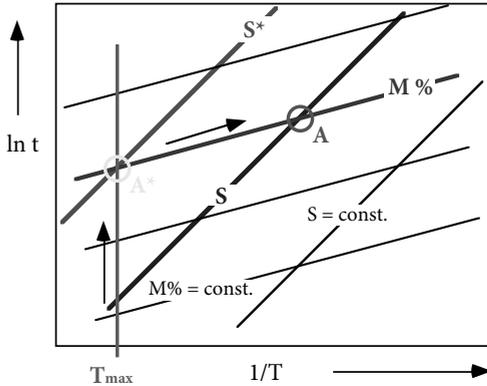


Abb. 1.9 Nutzung des SADs zur Ermittlung der Arbeitspunkte im Produktions- und Modellmaßstab. Ausgehend von einer maximal möglichen Temperatur im Produktionsmaßstab T_{\max} findet man im Schnittpunkt mit $S^*A^*(T^*, t^*)$ und bei gleichem $M\%$ auch $A(T, t)$.

bis zum Schnittpunkt mit dem Sterilisationskriterium S im Modellmaßstab und findet dort den Arbeitspunkt des Labormaßstabes A [2].

Die Ausgangskeimdichte X_0 sollte bei Nutzung identischer Einsatzstoffe im Falle der Mediumsterilisation, und bei der Inaktivierung nach einer Fermentation sowieso, gleich sein. Da die anzustrebende theoretische Endkeimzahl von $N < 1,0$ in allen Maßstäben ebenfalls gleich sein muss, um die Wahrscheinlichkeit einer nicht gelungenen Sterilisation gleich zu halten, berechnen sich die Sterilisationskriterien wie folgt

$$S^* = \ln \left(\frac{X_0 \cdot V^*}{N} \right) \quad (1.38)$$

bzw.

$$S = \ln \left(\frac{X \cdot V^*}{N} \right) . \quad (1.39)$$

Löst man die Gln. (1.38) und (1.39) nach der Endkeimzahl N auf und setzt sie gleich, so findet man für die beiden Sterilisationskriterien folgenden Zusammenhang

$$S^* = S + \ln \left(\frac{V^*}{V} \right) . \quad (1.40)$$

Um die Sterilisationskriterien berechnen zu können, muss die entsprechende Keimdichte im Medium ermittelt und eine „zulässige Endkeimzahl“ festgelegt werden. Die Keimdichte erhält man über die klassische, aufwendige Verdünnungsreihe, die Endkeimzahl legt man über wirtschaftliche Betrachtungen fest, indem eine noch vertretbare Verlustquote von Chargen durch ungenügende Sterilisationen festgelegt wird, z. B. $N = 10^{-2}$ bedeutet 1 [%] Verluste, oder es ist durch

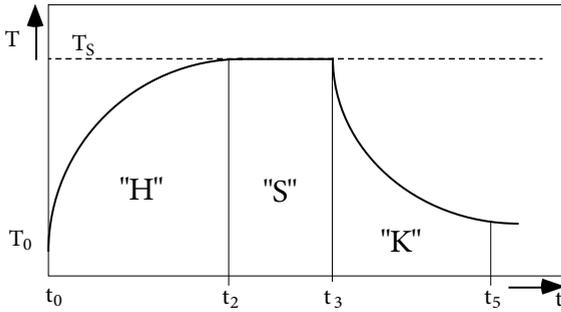


Abb. 1.10 Eine ideale Temperatur-Zeit-Kurve lässt sich zwischen t_2 und t_3 vorstellen („S“), ist aber in der Praxis nicht erreichbar. Vielmehr sind dabei auch noch der Heizvorgang „H“ und der Abkühlvorgang „K“ zu berücksichtigen.

das Gentechnik-Gesetz mit $N = 10^{-6}$ vorgegeben. Zu niedrige Wahrscheinlichkeiten und damit N -Werte festzulegen geht wiederum auf Kosten der Mediumsgüte, sodass $N \ll 10^{-6}$ in der Regel wenig Sinn macht [2].

1.3.5

Umsetzung in kontinuierlich betriebene Sterilisationsanlagen

Die einmal gefundenen optimalen Sterilisationsbedingungen müssen nun in den technischen Maßstab übertragen werden. Da die Parameter allein für die Sterilisationszeit t_S bei $T_S = \text{const.}$ ermittelt wurden und im Labor hinsichtlich eines idealen Temperatur-Zeit-Profiles noch ausgerichtet werden können, d. h. es sind nahezu keine Aufheiz- und Abkühlzeiten zu verzeichnen, wird diese Situation mit zunehmendem Maßstab zusehends ein Problem.

In der Praxis muss für die beiden Kriterien der gesamte Temperaturverlauf berücksichtigt werden (Abb. 1.10), d. h. es muss der Einfluss der Heiz- und Kühlphase zur eigentlichen Sterilisationsphase hinzuaddiert werden. Es gilt somit [2]

$$S_{\Sigma} = S_H + S + S_K, \quad (1.41)$$

bzw.

$$M\%_{\Sigma} = M\%_H + M\% + M\%_K, \quad (1.42)$$

Für die einzelnen Phasen können folgende Gleichungen angegeben werden:

$$S_H = k_0 \int_{t_0}^{t_2} \exp\left(-\frac{E_a}{R \cdot T(t)_H}\right) dt, \quad (1.43)$$

$$S = k_0 \exp\left(-\frac{E_a}{R \cdot T_S}\right), \quad (1.44)$$

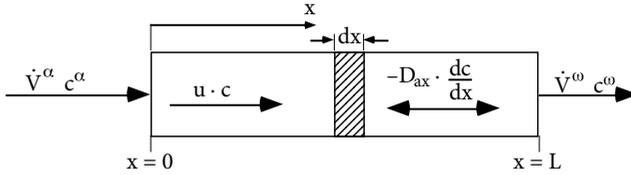


Abb. 1.11 Darstellung des axialen Dispersionsmodells zur Beschreibung der Verweilzeitverteilung in einem Rohrreaktor.

$$S_K = k_0 \int_{t_3}^{t_5} \exp\left(-\frac{E_a}{R \cdot T(t)_K}\right) dt. \quad (1.45)$$

Verbessert kann diese Situation nur werden, indem nicht mehr batchweise, sondern im Durchflusssterilisateur inaktiviert wird. Im Durchflusssterilisateur wird allerdings der konvektiven Strömung eine axiale Diffusion (Dispersion) überlagert (Abb. 1.11). Hierbei tritt dann das Phänomen auf, dass nicht mehr alle Teilchen (hier Viren) dieselbe Verweilzeit haben und damit unterschiedlich an der Inaktivierung partizipieren. Wird die Sterilisation nicht batchweise, sondern in einem Durchflussreaktor durchgeführt, so ist das Sterilisationsergebnis und das Mediumskriterium aus diesem Grund von der Verweilzeitverteilung abhängig. Während im Batchprozess bei rechteckigem Temperatur-Zeit-Profil (Abb. 1.10) und vollkommener Durchmischung sowie für hohe Bodenstein-Zahlen das Sterilisationskriterium identisch mit der Damköhler-Zahl ist, verringert sich der Sterilisationseffekt mit abnehmender Bodenstein-Zahl [2].

Diese Situation kann u. a. durch das „axiale Dispersionsmodell“ beschrieben werden. Dieses Modell geht davon aus, dass einem konvektiven Transport ($u \cdot c$) der Teilchen eine axiale Diffusion (Dispersion, $-D_{ax} \cdot dc/dx$) überlagert ist (Abb. 1.11) [2].

Die zeitliche Veränderung der Menge einer bestimmten Substanz innerhalb eines betrachteten Volumenelementes ($A \cdot dx$) lässt sich dann wie folgt beschreiben

$$A \cdot dx \cdot \frac{dc}{dt} = -\frac{d}{dx} \left(u \cdot c - D_{ax} \cdot \frac{dc}{dx} \right) A \cdot dx - k \cdot c \cdot A \cdot dx \quad (1.46)$$

Mit den Randbedingungen stationär, konstante Geschwindigkeit, Reaktion 1. Ordnung und der Normierung $\chi \equiv x/L$; $C \equiv c/c^\alpha$ sowie Einführung der beiden dimensionslosen Kennzahlen

$$\text{Bodenstein-Zahl: } Bo \equiv \frac{u \cdot L}{D_{ax}} \quad (1.47)$$

$$\text{Damköhler-Zahl: } Da_1 \equiv \frac{k(T) \cdot L}{u} = k(T) \cdot \tau \quad (1.48)$$

erhält man schließlich

$$0 = -\frac{dC}{d\chi} + \frac{1}{Bo} \frac{d^2C}{d\chi^2} - Da_1 \cdot C \quad (1.49)$$

Mit den Randbedingungen [8] $C^\alpha = c - (1/\text{Bo})(d^2 C/dc^2)$ bei $\chi = 0$ sowie $dC/dc = 0$ bei $\chi = 1$ ergibt es für Gl. (1.49) die Lösung [7]

$$C = \frac{4 \cdot \beta}{(1 + \beta)^2 \cdot \exp\left(-\frac{\text{Bo}}{2} \cdot (1 - \beta)\right) - (1 - \beta)^2 \cdot \exp\left(-\frac{\text{Bo}}{2} \cdot (1 + \beta)\right)} \quad (1.50)$$

mit der Substitution

$$\beta = \sqrt{1 + \frac{4\text{Da}_I}{\text{Bo}}} \quad (1.51)$$

Die eigentliche Verweilzeitverteilung muss letztendlich empirisch bestimmt werden [2]. Das geschieht dadurch, dass der durchströmte Bilanzraum mit Aufgabefunktionen beschickt wird. Man kennt dazu die Impulsfunktion und die Sprungfunktion. Bei der Impulsfunktion wird am Eingang eines Bilanzraumes mit einer schnellen Zugabe eines Tracers ein sogenannter Dirac-Impuls erzeugt und am Ausgang die Verteilung detektiert. Bei der Sprungfunktion wird eine Tracerkonzentration am Eingang spontan erhöht und ebenfalls am Ausgang die Antwortfunktion detektiert [2].

Aus der Impulsfunktion resultiert die Dichtefunktion und aus der Sprungfunktion die Summenfunktion am Ausgang. Die Definitionen und die resultierenden Gleichungen sind in der Formelsammlung im Block A.7 „Verweilzeitverteilung“ zusammengefasst.

1.4

Spezielle Betrachtungen zum Sauerstoffsignal

1.4.1

Sauerstoffsignal (Partialdruck, Gelöstkonzentration)

Das Lösungsverhalten (vgl. Anhang Tab. C.3 und C.4) von Sauerstoff in wässrigen Lösungen ist ein wichtiges Phänomen bei der Bearbeitung biotechnologischer Prozesse. Deshalb sollen zu diesem Thema einige Betrachtungen vorangestellt werden. Insbesondere folgende Fragen stehen immer wieder im Raum (G. Wehnert: persönliche Mitteilung, Labor Makromolekulare Chemie und Kunststofftechnik Technische Hochschule Nürnberg Georg Simon Ohm, 2016):

- Wie lässt sich die Aufnahmekapazität erklären?
- Warum ist diese bei CO_2 30-fach und bei NH_3 1500-fach gegenüber O_2 ?
- Wie werden die Gasmoleküle in die Wassermatrix eingeordnet?
- Was bewirkt, dass das „Fass“ überläuft?
- Und wie ist es zu erklären, dass das Beisein von z. B. Salzmolekülen sowie erhöhte Temperatur die Aufnahmekapazität erniedrigt?

Unter einer Lösung versteht man eine homogene, molekular-disperse Mischphase. Phänomenologisch wird die Löslichkeit durch das Henry'sche Gesetz beschrieben (vgl. Gl. (A.63)). Eine Vielzahl von Henry-Koeffizienten für die Lösung von Gasen in Wasser findet man in der Literatur [16].

Wasser ist ein polar-protisches Solvens. Sauerstoff ist elektronegativer als Wasserstoff, sodass die Sauerstoff-Wasserstoff-Bindung polar ist. Zudem können die Wasserstoffatome im Wasser zu Sauerstoffatomen in benachbarten Wassermolekülen Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden (siehe Abb. 1.12).

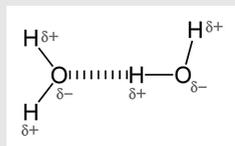


Abb. 1.12 Ein Wasserstoffatom bildet über eine Wasserstoffbrücke (gestrichelt) eine lineare Bindung zu einem weiteren Sauerstoffatom aus (Quelle: Wikipedia, 2016).

Durch die Wasserstoffbrückenbindungen entstehen Verbände (Cluster) von Wassermolekülen. Das erklärt u. a. den ungewöhnlich hohen Schmelz- und Siedepunkt von Wasser.

Für die Löslichkeit eines Gases in Wasser ist entscheidend, ob und in welcher Weise das Gas intermolekulare Wechselwirkungen zu Wasser ausbilden kann.

- | | |
|-------------------|---|
| Gut löslich: | polar-protische Gase (Halogenwasserstoffe) Gase, die Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können (Ammoniak), |
| Mäßig löslich: | polare Gase (Kohlendioxid, Distickstoffoxid, Schwefelwasserstoff), |
| Schlecht löslich: | unpolare Gase (Edelgase, Stickstoff, Kohlenmonoxid, Sauerstoff, Wasserstoff). |

Bei den unpolaren Gasen hängt die Löslichkeit ebenfalls davon ab, inwieweit Nebenvalenzkräfte zu Wasser ausgebildet werden können. Bei den Edelgasen steigt die Löslichkeit in Wasser von Helium zu Radon an, da die Edelgasatome immer größer werden und damit die Polarisierbarkeit der Elektronenhülle steigt.

Stickstoff ist durch seine Dreifachbindung schwerer polarisierbar als Sauerstoff. Sauerstoff ist daher in Wasser besser löslich.

In biotechnologischen Prozessen ist zur Messung der „Gelöstsauerstoffkonzentration“ das Clark-Prinzip die Methode der Wahl [1]. Der Elektrolyt wird zum Medium hin mit einer sterilisierbaren Membran abgeschirmt. Das Signal der Sonde hängt direkt mit dem Sauerstoffstrom, der aus dem Medium durch die laminare Grenzschicht aber auch durch die Membran diffundiert, zusammen. Kommt pro Zeit weniger Sauerstoff an, ist das Signal X % niedriger, kommt mehr an, ist das Signal X % höher (vgl. Abb. 1.13 und 1.14) [2].

Das bedeutet, dass man sich genau darüber Gedanken machen muss, unter welchen Bedingungen die Kalibrierung durchzuführen ist und wie sich während des Betriebes diese Bedingungen für die Sauerstoffmessung ändern. Dazu gehört

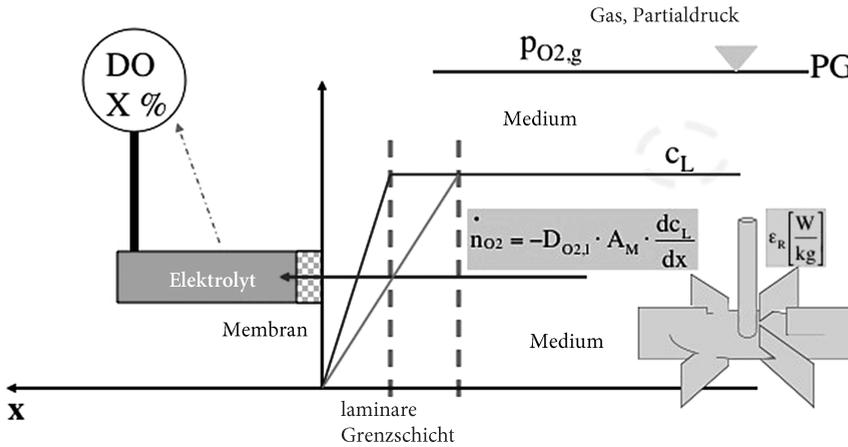


Abb. 1.13 Die DO-Anzeige ist abhängig von der laminaren Grenzschicht (dc_L/dx) und damit auch von den Anströmbedingungen, also dem Leistungseintrag (Drehzahl). Bei dicker laminarer Grenzschicht, also schwacher Anströmung, wird die Anzeige für DO geringer und umgekehrt.

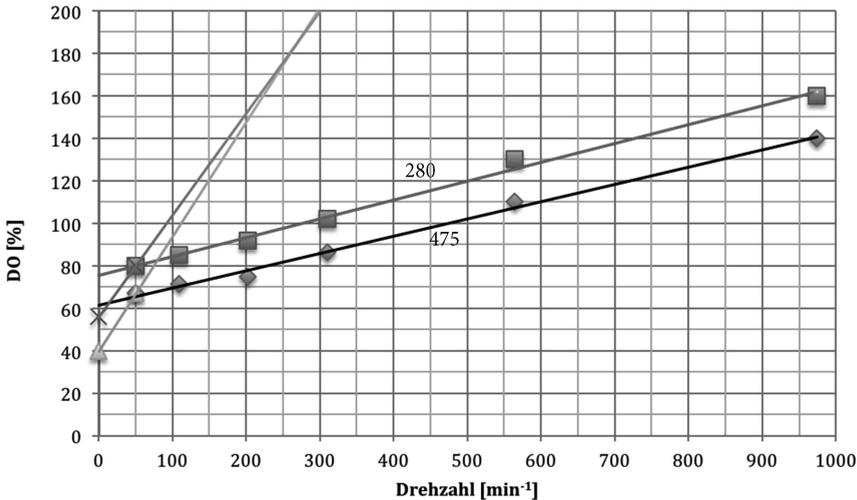


Abb. 1.14 Zwei getrennte Untersuchungen zur DO-Anzeige mit einer WTW-Sonde in Abhängigkeit der Rührwerksdrehzahl in einem 1 L-Rührwerksreaktor bei Raumtemperatur, Raumluftbedingungen und mit Luft-sauerstoff komplett gesättigtem Wasser. Die Kalibrierung wurde einmal bei 280 [min^{-1}] (Quadrate obere Gerade) und zum anderen bei 475 [min^{-1}] (Raute untere Gerade) durchgeführt. Die beiden Ursprungsgeraden beziehen jeweils nur die beiden ersten Messpunkte ein, um den undefinierten Zustand bei $n = 0$ [upm] hervorzuheben.

neben dem Leistungseintrag aber auch die Rheologie des Mediums, weil insbesondere die Viskosität ebenfalls die Dicke der laminaren Grenzschicht beeinflusst (vgl. Gl. (A.10)).

Wie sich aus Abb. 1.14 erkennen lässt, kann die DO-Anzeige (Dissolved Oxygen) einer WTW-Sonde in einem 1 L-Rührwerkskessel in Abhängigkeit der Rührerdrehzahl als lineare Funktion dargestellt werden, was durch zwei getrennte Versuche bestätigt ist. Der Zusammenhang ist aber erst deutlich, wenn sich eine laminare Grenzschicht auszubilden scheint. Bei Stillstand des Rührwerks, also bei völlig undefinierten Verhältnissen was die laminare Grenzschicht betrifft, ist die Anzeige deutlich niedriger und passt so noch nicht auf die Geradenfunktion (die beiden Punkte bei $n = 0$). In einem der beiden Versuche wurde die Sonde bei 280 $[\text{min}^{-1}]$ und in einem anderen bei 475 $[\text{min}^{-1}]$ kalibriert.

Die Funktion der oberen Geraden (Kalibrierung bei $n = 280 [\text{min}^{-1}]$) entspricht einer Leistungsdichte von etwa 0,07 $[\text{W}/\text{kg}]$ und lässt sich mit

$$\text{DO}_1 [\%] = 0,089 \cdot n [\text{min}^{-1}] + 75,46 \quad (1.52)$$

angeben, während die untere Gerade (Kalibrierung bei $n = 475 [\text{min}^{-1}]$) entspricht einer Leistungsdichte von etwa 0,3 $[\text{W}/\text{kg}]$ durch

$$\text{DO}_2 [\%] = 0,081 \cdot n [\text{min}^{-1}] + 61,81 \quad (1.53)$$

beschrieben wird.

Die Steigung beider Geraden ist sehr ähnlich mit $d\text{DO}/dn = 0,089 [\% \text{ min}]$ für die obere und $d\text{DO}/dn = 0,081 [\% \text{ min}]$ für die untere Gerade. Zunächst mag es erstaunlich erscheinen, dass Werte von bis zu 160 bzw. 140 $[\%]$ bei hohen Drehzahlen sowie etwa 75 $[\%]$ resp. etwa 62 $[\%]$ bei sehr niedrigen Drehzahlen gemessen werden, doch die angestellten Überlegungen belegen diese Werte!

Die bisher gemachten Darstellungen entstammen einer „Momentaufnahme“ einer einzelnen Sonde (Typ, Hersteller, Seriennummer, Alter, geometrische Verhältnisse im Reaktor). Führt man weitere Untersuchungen mit einer anderen Sonde (andere Seriennummer), einem anderen Alter, in einem anderen Reaktor und von einem anderen Hersteller durch, so findet man ein u. U. anderes Bild.

Das bestätigt ein zweites Beispiel. Diesmal mit einer anderen WTW-Sonde und zusätzlich einer Ingold-Sonde in einem 10 L-Bioreaktor (NFL-Bioengineering). Das Ergebnis ist in den Abb. 1.15 bis 1.18 dargestellt.

Im direkten Vergleich war am Bioreaktor eine Ingold-Sonde seitlich am 25-mm-Stutzen eingebracht und eine WTW-Sonde von oben an einem Stromstörer befestigt. Beide Sonden wurden gut angeströmt. Das Medium, vollentsalztes Wasser, wurde vorab bei einer Belüftungsrate von 0,5 $[\text{vvm}]$ und einer Drehzahl von 750 $[\text{rpm}]$ entsprechend einer Leistungsdichte von etwa 0,8 $[\text{W}/\text{kg}]$ gesättigt sowie die Sonden kalibriert. Diese Kalibrierungseinstellung gilt in diesem Fall für beide Versuchsreihen. Der Unterschied der Kurven spiegelt lediglich die Anzeigeschwankungen wider.

Die eigentlichen Versuche wurden gestartet, nachdem bei ausgeschaltetem Rührwerk die Anzeige beider Sonden einen stationären Wert annahmen (etwa

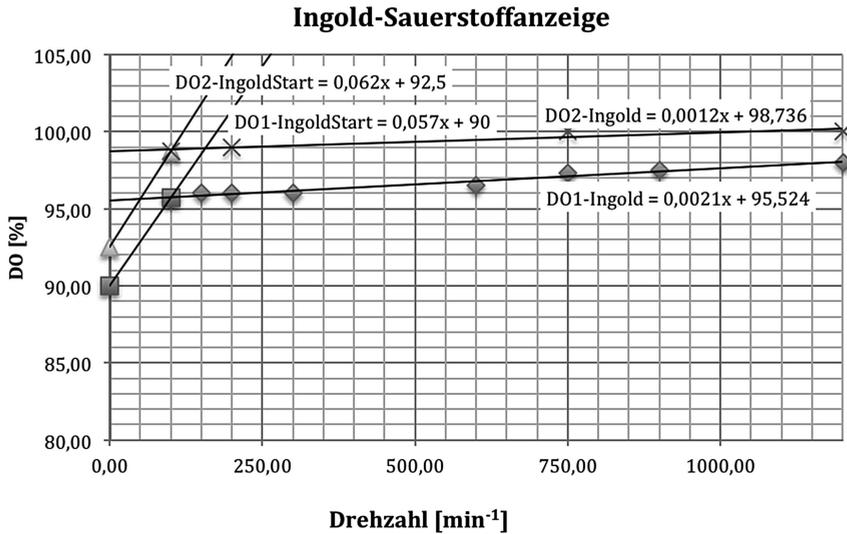


Abb. 1.15 Abhängigkeit der DO-Anzeige einer Ingold-Sonde von der Drehzahl. Lediglich, wenn die Drehzahl gegen null geht ($n = 0$ [upm]) ist eine merklich geringere DO-Anzeige zu erkennen (10 [%] weniger). Ab einer Drehzahl von 250 [upm] ist die Abweichung weniger als 5 [%].

nach 30 [min]). Danach wurden auf- und absteigend verschiedene Drehzahlen eingestellt und jeweils das Gleichgewicht abgewartet (wenige Minuten). Der dann ausgegebene Wert der DO-Sonde wurde dann notiert und in den Abb. 1.15 bis 1.18 grafisch dargestellt.

Die Ingold-Sonde zeigt hinsichtlich der laminaren Grenzschicht einen undefinierten Zustand und bei $n = 0$ [upm] eine um 6 bis 10 [%] niedrigere Anzeige. Aber bei einer Leistungsdichte von 0,8 [W/kg] nähert sich die Anzeige auf 98 [%] an den Erwartungswert an. Danach steigt um sie weitere 2 bis 3 [%] an, wobei der Leistungseintrag dann schon 3,5 [W/kg] beträgt (vgl. Abb. 1.15 und 1.17).

Wenn also die Anströmgeschwindigkeit ausreichend groß ist, dann zeigt die Anzeige eine Abweichung von maximal ± 3 [%]. Damit kann man gut arbeiten, weil die Anzeigestabilität und -genauigkeit schon in diesem Bereich angesiedelt werden kann.

Etwas abweichend von dem Verhalten der sterilisierbaren Ingold-Sonde zeigt sich die nicht sterilisierbare WTW-Sonde (andere Seriennummer als in Abb. 1.14).

In Abb. 1.16 und 1.18 kann man erkennen, dass bei ruhendem Medium ($n = 0$ [upm] also $\epsilon_R = 0$ [W/kg]) die Anzeige bis zu 45 [%] unter dem Erwartungswert liegt. Bei einer Leistungsdichte von 0,2 [W/kg] (etwa 450 [upm]) beträgt die Abweichung schon nur noch 2 bis 3 [%]. Und bei hoher Leistungsdichte, z. B. bei 3,5 [W/kg], wird die Zielgröße um denselben Betrag überschritten (vgl. Abb. 1.16 und 1.18).

Um weitere Einsichten in den Vorgang der Sauerstoffmessung zu erlangen, sollen die gewonnenen Gln. (1.52) und (1.53) noch genauer analysiert werden. Zu-

WTW-Sauerstoffanzeige

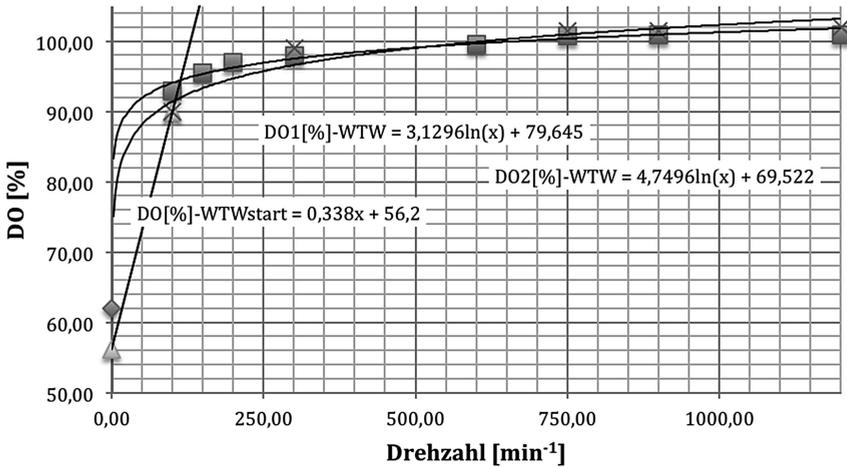


Abb. 1.16 Abhängigkeit der DO-Anzeige einer WTW-Sonde von der Drehzahl. Lediglich, wenn die Drehzahl gegen null geht ($n = 0$ [upm]) ist eine merklich

geringere DO-Anzeige zu erkennen (bis 45 [%] weniger). Ab einer Drehzahl von 250 [upm] ist die Abweichung weniger als 5 [%].

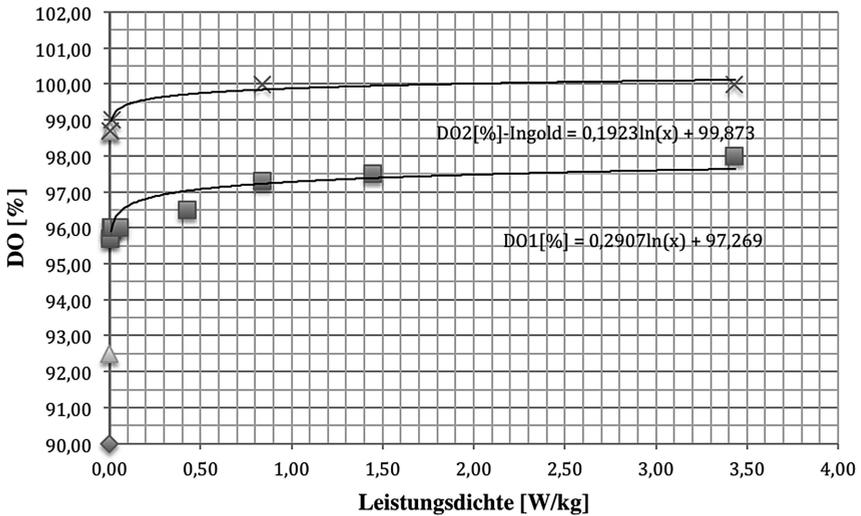


Abb. 1.17 Abhängigkeit der DO-Anzeige einer Ingold-Sonde von der Leistungsdichte in [W/kg]. Lediglich, wenn die Drehzahl gegen null geht ($\epsilon_R = 0$ [W/kg]) ist eine merk-

lich geringere DO-Anzeige zu erkennen (bis 10 [%] weniger). Ab einer Leistungsdichte von 0,75 [W/kg] ist die Abweichung weniger als 5 [%].

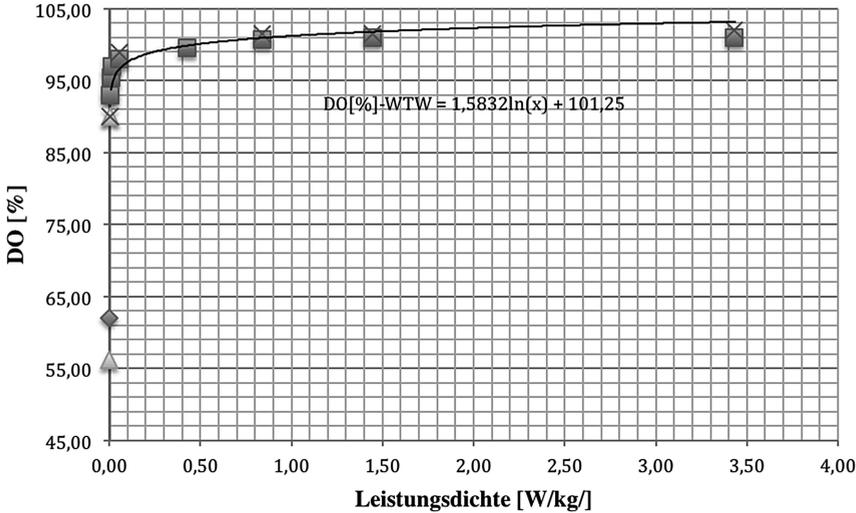


Abb. 1.18 Abhängigkeit der DO-Anzeige einer WTW-Sonde von der Leistungsdichte. Lediglich, wenn die Drehzahl gegen null geht ($\epsilon_R = 0$ [W/kg]) ist eine merklich geringere DO-Anzeige zu erkennen (bis 45 [%] weniger). Ab einer Leistungsdichte von 0,35 [W/kg] ist die Abweichung weniger als 5 [%].

nächst wird die allgemeine Formulierung für diese Gleichungen eingeführt. Man erhält

$$DO_1 = m_1 \cdot n + a_1 \quad (\text{KAL bei 280 upm}) \quad (1.54)$$

$$DO_2 = m_2 \cdot n + a_2 \quad (\text{KAL bei 475 upm}) \quad (1.55)$$

Es kann davon ausgegangen werden, dass der von der Sonde generierte DO-Wert zunächst gleichbedeutend mit einem bestimmten elektrischen Stromfluss (Elektronenstrom). Dieser Stromverbrauch für die Reduktionsreaktion an der Kathode steht mit dem Sauerstofftransport zum Elektrolyten im Gleichgewicht und entspricht deshalb der Sauerstofftransferate (OTR in mol/s).

Da die DO-Anzeige proportional zur Sauerstofftransferate ist, kann mit der Proportionalitätskonstante fDO_i [mol/s/%] der Zusammenhang

$$DO_i \cdot fDO_i = \frac{D_{O_2,L}}{\delta_{L,i}} \cdot A_M \cdot c_L^* \quad [\text{mol/s}] \quad (1.56)$$

formuliert werden. Allerdings ist die Proportionalitätskonstante fDO_i von den Kalibrierungsbedingungen abhängig, weil ein einmal erreichter konstanter Wert zu $DO = 100$ [%] gesetzt und mit einem Potentiometer einjustiert wird. Im Grunde genommen geschieht das willkürlich, weil die gewählte Kalibrierungsdrehzahl nirgends festgelegt ist. Die Proportionalitätskonstante wird durch den Index „i“ unterschieden. Das bedeutet, dass für die beiden Messreihen auch zwei unterschiedliche Konstanten resultieren. Da in Gl. (1.56) der Diffusionskoeffizient (z. B.

Sauerstoff in Wasser bei 25 [°C]: $D_{O_2,L} = 2,1 \cdot 10^{-9}$ [m²/s]), die Membranfläche der Sonde (z. B. bei $d_M = 12$ [mm]: $A_M = 115$ [mm²]) und die Sättigungskonzentration (z. B. bei 1013 [mbar] und 25 [°C]: $c_L^* = 0,28$ [mol/m³]) konstant sind, bleibt lediglich die Proportionalitätskonstante und die laminare Grenzschicht unbekannt.

Dennoch muss festgehalten werden, dass die Darstellung der in Abb. 1.14 gezeigten Effekte in ihrer Tendenz richtig ist, aber, wie die weiteren Messungen (Abb. 1.15 bis 1.18) darlegen, doch nur einzelne systembezogene Sondersituationen sind. Für die Praxis bedeutet das, dass man neu in Betrieb zu nehmende Sauerstoffmessungen diesbezüglich validiert und dies von Zeit zu Zeit wiederholt, um solche Effekte ausschließen zu können.

1.4.2

Methode zur Bestimmung des Henry-Koeffizienten

Um das DO-Signal richtig deuten zu können, muss man eigentlich Kenntnis über die Löslichkeit, ausgedrückt durch den Henry-Koeffizienten (Gl. (A.63)), haben, da die Sonde nur eine Aussage über den herrschenden Partialdruck in der Gasphase zur Situation bei der Kalibrierung liefert. Wenn die Angabe in Prozent erfolgt, ist der Bezug auf die Sättigung bei Kalibrierungsbedingungen gerichtet. Die Sonde erkennt also nicht die Gelöstkonzentration, sondern nur die Abweichung zur Sättigung. DO = 100 [%] bedeutet Sättigung (nach erfolgter Kalibrierung) unabhängig vom c_L -Wert [mg/L bzw. mol/L]. Die Verknüpfung bietet der Henry-Koeffizient.

Eine relativ einfache Möglichkeit den Henry-Koeffizienten zu bestimmen ist nachfolgend vorgestellt [17, 18]. Dazu benötigt man einen Versuchsaufbau, wie er in Abb. 1.19 dargestellt ist.

Aus zwei Versuchen mit VE-Wasser (bekannter Henry-Koeffizient) und eines Fermentationsmediums (vgl. Tab. 1.3 – gesuchter Koeffizient) wird zweimal ein DO-Wert (DO₁ und DO₂) bestimmt. Aus der Kombination können die Löslichkeit und der unbekannte Henry-Koeffizient bestimmt werden. Dazu wird zunächst das Medium sauerstofffrei vorgelegt und danach das Wasser sauerstoffgesättigt untergemischt und danach in umgekehrter Reihenfolge, d. h., in das vorgelegte sauerstofffreie Wasser wird das sauerstoffgesättigte Medium untergemischt. Die Bestimmung des Löslichkeitskoeffizienten erfolgt dann gemäß folgendem Zusammenhang

$$L_L = \frac{DO_2}{DO_1} \cdot L_W \quad [\text{mg/L}] \quad (1.57)$$

bzw. der in diesem Zusammenhang meist verwendete Henry-Koeffizient

$$H_{O_2} = \frac{32 \cdot 0,21 \cdot 1000}{L_L} \quad [\text{bar} \cdot \text{L/mol}] \quad (1.58)$$

Aus Tab. 1.4 ist ersichtlich, dass die Methode sehr gut funktioniert (man beachte die geringen Unterschiede in den Spalten L_W für Wasser und L_L für das

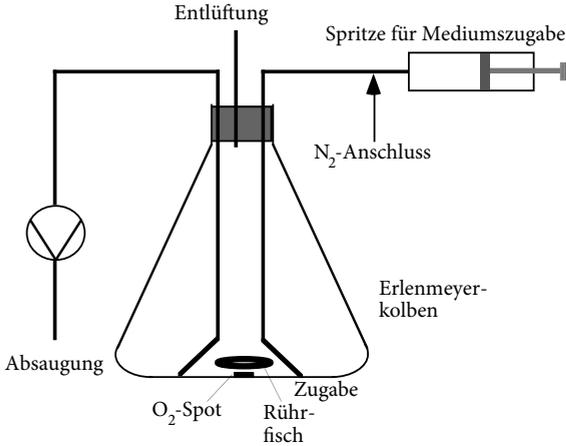


Abb. 1.19 Versuchsaufbau zur Bestimmung des Henry-Koeffizienten [17]. Ein Erlenmeyerkolben zur Aufnahme der Medien, eine Spritze zur Zugabe der sauerstoffgesättigten Lösung und eine Messsonde, z. B. vom Typ Presens, für die Erfassung des Analogsignals der Messsonde zur Bestimmung des Sauerstoffpartialdruckes.

Tab. 1.3 Bestandteile des untersuchten FB-Mediums [17].

Bestandteil	Menge [g/L]	Bestandteil	Menge [g/L]
Glucose	100	$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	12,0
Lactose	200	KH_2PO_4	2,0
K_2SO_4	0,1	$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0,5
$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0,1	$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0,05

Tab. 1.4 Ergebnisse der Untersuchungen zum FB-Medium [17].

Druck [mbar]	Temperatur [°C]	DO_1 [%]	DO_2 [%]	L_w [mg/L]	L_L [mg/L]	H_{O_2} [bar · L/mol]
1001	29,0	40,39	37,57	8,00	7,44	903,2
1001	28,0	42,20	38,60	8,12	7,43	904,4
1001	28,0	41,63	37,94	8,12	7,40	908,1
1002	29,5	40,77	38,31	7,94	7,46	900,8
1001	30	40,43	38,90	7,88	7,60	884,2

Medium), sofern die aufgrund der Versuchsanordnung herrührenden Unzulänglichkeiten berücksichtigt werden, d. h., dass nach der Einstellung auf $\text{DO} = 0$ [%] der vorgelegten Lösung im Messbehälter dieser im Kopfraum komplett mit Stickstoff ausgefüllt ist. Demzufolge findet während der Messung noch ein Stoffaus-

tausch zwischen dem Flüssigkeitsgemisch und der Gasphase statt und zudem ist auch eine Sondendynamik zu berücksichtigen. Umgangen werden kann dies natürlich durch eine günstigere Konstruktion, z. B. einer Saug-Pump-Konstruktion (Spritze), die keinen Gasraum aufweist. Dort taucht dann aber das Problem der Durchmischung beider Medien auf. Dies kann technisch durch Vibration oder anderer mechanischer Mischsysteme gelöst werden.

Gemäß dem Messverlauf ist zu Beginn der Sauerstoffspot mit einer sauerstofffreien Lösung umgeben, die Anzeige ist (zumindest nahezu) null. Wird dann die gesättigte Lösung hinzugegeben, dann herrscht in der Mischung der gesuchte DO-Wert, die Anzeige hinkt aber aufgrund der Ansprechzeit diesem Wert hinterher und steigt entsprechend der Stofftransportbedingungen an, während der eigentliche Wert aufgrund des Stoffaustausches mit der Stickstoffphase über der Mischung schon wieder sinkt. Man wird über das SONDENSIGNAL also nie erfahren, welcher Wert herrschte, sondern nur den Wert erhalten, der im „Schnittpunkt“ zwischen Messwert und dem wirklichen Wert liegt. Der gesamte Verlauf wird im Wesentlichen durch die Stofftransportvorgänge bestimmt. Die verantwortlichen Parameter sind der Diffusionskoeffizient (Medium, Temperatur) und die lamina-re Grenzschicht (Stoffdaten, Temperatur, Strömungsbedingungen (Leistungseintrag)). Beschreibt man nun die Abläufe bei der Sauerstoffmessung mithilfe der Zweifilmtheorie, so kann man drei Austauschzone ausmachen.

Zum einen der Transport aus dem Medium zum Spot, ausgedrückt durch den DO-Wert im Spot DO_S ($dDO_S/dt = k_{LS} \cdot a_S \cdot (DO - DO_S)$). Die spezifische Sonden-austauschfläche a_S ist dabei die auf das Mediumvolumen bezogene Spotoberfläche $[A_S/V_{R,L}]$ und das treibende Konzentrationsgefälle wird durch die Differenz zwischen der gesuchten Gelöstkonzentration und dem Stand des Sauerstofflevels im Spot (im Gleichgewicht sind beide gleich) repräsentiert.

Die zweite Austauschzone ist die Oberfläche zwischen dem Medium und dem Gasraum darüber (Kopfraum), in dem zu Beginn eine reine Stickstoffatmosphäre vorliegt. Beschrieben wird der Stoffaustausch durch den eigentlichen DO-Wert im Medium, also der gesuchten Größe ($dDO/dt = k_L \cdot a \cdot (100 \cdot Y_{O_2}^\omega / Y_{O_2}^\alpha - DO)$).

Die dritte Zone ist das Entlüftungsröhrchen über die per „Langstreckendiffusion“ mit dem Raum Stoff ausgetauscht wird und dadurch das Molverhältnis im Gasraum beeinträchtigt wird ($dY_{O_2}^\omega/dt = k_L \cdot a \cdot (Y_{O_2}^\alpha \cdot DO/100 - Y_{O_2}^\omega) \cdot V_L/V_G + A_R/(L \cdot V_G) \cdot D \cdot (Y_{O_2}^\alpha - Y_{O_2}^\omega)$). Mit den angeführten Bilanzgleichungen kann aus der Messgröße der eigentliche DO-Wert bestimmt und – zurückgerechnet auf den Startpunkt – die gesuchte Größe DO_1 oder DO_2 angegeben werden (vgl. Abb. 1.20 und 1.21).

Programm 1.1 Modell zur Simulation der DO-Werte (angewandt in Berkeley MADONNA®).

```
{Hilfsprogramm zur Ermittlung der Korrekturdaten für die Sauerstoff-
messung mit einer optischen Sonde (PreSens)}

{Systemparameter}
```

```

METHOD RK4 Runge-Kutta 4 numerische Integrationsmethode
STARTTIME = 0 ; min
STOPTIME = 5 ; min
dt = 0.02 ; min

{Stoffbilanzen}
d/dt(DO) = kL*a*(100*(Yo2w/Yo2a) - DO) ; 1/min
d/dt(DOo) = kLs*aS*(DO - DOo) ; 1/min
d/dt(Yo2w) = kL*a*(Yo2a*(DO/100) - Yo2w)*fV + FG*D*(Yo2a - Yo2w) ; 1/min

{Kinetiken/Rechnungen}
a = Apg/VL*10-6 ; m-1
aS = Aso/VL*10-6 ; m-1
Aso = dS2*3.14/4*10-6 ; m2
Apg = dK2*3.14/4*10-6 ; m2
kL = 0.0016 ; m/s
kLs = 9 ; m/s

{Konstanten}
dK = 80 ; mm - Kolbendurchmesser an der Oberfläche von VL
dS = 4 ; mm - Spotdurchmesser
fV = VL/VG*10-6 ; Volumenverhältnis Liquid/Gas
VL = 100 ; mL
;=====
{das Entlüftungsröhrchen als Sauerstofflieferant}
D = 2.8*10-5 ; m2/s
L = 0.09 ; m - 90 mm Länge
VG = 0.26/1000 ; m3 - 200 mL Gasraum
FG = AR/(L*VG) ; m-2
AR = dR2*3.14/4*10-6 ; m2 - Röhrchenquerschnitt
dR = 4 ; mm - Röhrchendurchmesser
;=====
{Konstanten}
Yo2a = 0.21
Yo2wo = 0
DO1 = 70 ; %
DOo = 3.7 ; wird für jeden Versuch eingestellt

{Anfangsbedingungen}
init DO = DO1 ; das ist die gesuchte Größe
init DOo = DOo ; sollte eigentlich null sein
init Yo2w = Yo2wo

```

Benutzt man ein Softwaretool, wie z. B. Berkeley MADONNA[®], so kann das Gleichungssystem in die in Programm 1.1 dargestellte Konzeption überführt werden. Die Simulation liefert dann neben der unbekannt, aber gesuchten Größe DO zur Zeit null zusätzlich noch Werte zum Stofftransport. Daraus lässt sich auch ablesen, dass es zwingend notwendig ist, die Untersuchungen bei genau bekannten und konstanten Rahmenbedingungen wie Volumina, Rührfischdrehzahl, Temperatur und Raumdruck durchzuführen.

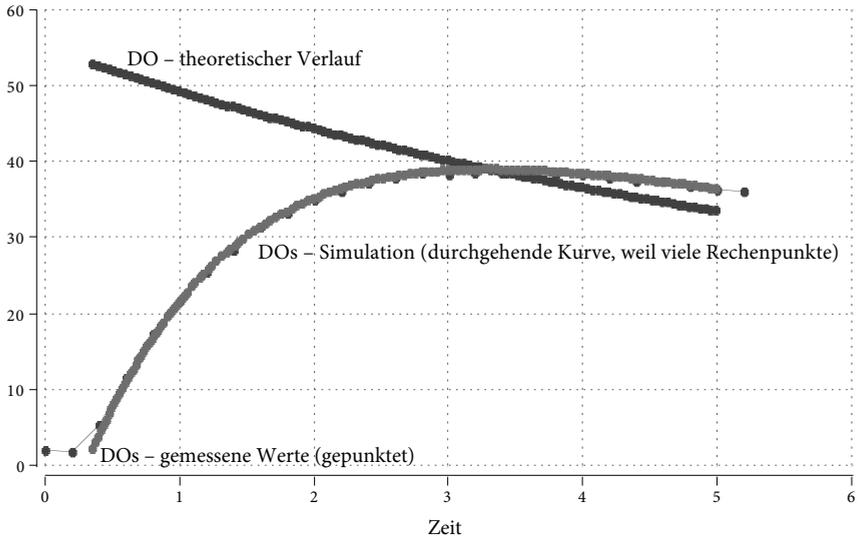


Abb. 1.20 Verlauf des von der Sonde ausgewiesenen DO_2 -Wertes (bei null beginnend).

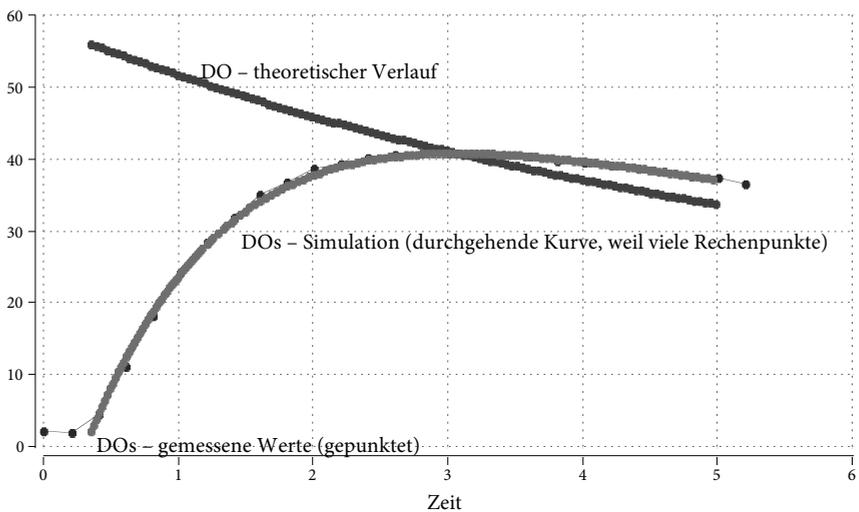


Abb. 1.21 Verlauf des von der Sonde ausgewiesenen DO_1 -Wertes (bei null beginnend).

Folgende Randbedingungen sind für das Modell berücksichtigt worden:

- Alle Stoffübergänge lassen sich mit der Zweifilmtheorie darstellen.
- Nach dem Untermischen der zweiten Lösung liegt spontan Homogenität vor.
- Der Gasraum über der Lösung ist ebenfalls vollkommen durchmischt.
- Während des einzelnen Messvorgangs bleibt die Temperatur und der Druck konstant (Umgebung).

- Da sich je nach Mediumszusammensetzung nicht nur die Löslichkeitssituation ändert, sondern auch die Stofftransportkoeffizienten, so muss diesem Umstand in der jeweiligen Simulation Rechnung getragen werden.
- Für die Berechnung des Löslichkeitskoeffizienten bzw. des Henry-Koeffizienten benötigt man die Werte für DO_1 und DO_2 . Keiner der beiden Werte kann das Signal liefern, also liegt es nahe, aus der Simulation eventuell ein geeignetes Auswerteschema zu entwickeln. Beim Vergleich des Verhältnisses DO_1/DO_2 mit dem Verhältnis $DO_{Smax,1}/DO_{Smax,2}$ findet man, dass beide denselben Zahlenwert ergeben. Den Zahlenwert findet man genau im Schnittpunkt der theoretischen aber wirklichen Kurve mit der Simulation. Rechnerisch kann dieser Punkt sehr einfach mit der ersten Ableitung aus dem mit Excel gewonnenen Polynom für die aufgenommene DO_S -Kurve gefunden werden. Dabei wird die Ableitung null gesetzt ($y'(x) = 0$) und man bestimmt so den gesuchten DO -Wert.

Am Ende stellt sich wieder einmal die Frage: Was soll denn dieser Aufwand, wenn man die geringen Abweichungen der Löslichkeit zwischen Wasser und dem Medium sieht? Die Antwort ist sehr einfach: Erst das Verständnis zum gesamten Zusammenhang verleiht ein „sanftes Ruhekitzen“, wenn man an die Vereinfachungen physikalischer Abläufe herangeht.

1.5

Erweiterung der Zweifilmtheorie

1.5.1

Basis 1. Fick'sches Gesetz

Um physikalische Zusammenhänge gemachter Beobachtungen mit den vermuteten eigentlichen Abläufen möglichst deckungsgleich zu gestalten, bemüht man in der Regel Modellvorstellungen. So auch für den Ablauf von Transportvorgängen der Wärme, des Stoffs und des Impulses. In der Literatur wird zur Darstellung des Stofftransportes zwischen zwei Phasen unterschiedlichen Aggregatzustandes sehr häufig, ja fast immer, die Zweifilmtheorie verwendet. Diese geht davon aus, dass auf beiden Seiten der Phasengrenze, also dort, wo die beiden Phasen aufeinandertreffen, eine laminare Grenzschicht gedacht wird. Durch diese Schichten verläuft der Transport ausschließlich via Diffusion, repräsentiert durch den Diffusionskoeffizienten [m^2/s]. Vor der laminaren Grenzschicht wird der Stoff konvektiv bewegt, was extrem schnell erfolgt, damit kein Konzentrationsgradient auftritt. Die Transportgleichung wird demnach im einfachsten Fall gemäß dem 1. Fick'schen Gesetz [2] wie folgt formuliert

$$\dot{n}_i = -D_{i,j} \cdot \frac{dc_i}{dx} \quad \left[\frac{\text{mol}}{\text{m}^2 \cdot \text{s}} \right] \quad (1.59)$$

Die Indizes sind erforderlich, weil gekennzeichnet werden muss, welcher Stoff „i“ sich in welchem Medium „j“ bewegt. Für das System Sauerstoff in Luft als Gas (g) und im flüssigen Medium (Liquid, l) gilt mit der Konzentrationsveränderung dc entlang des Weges x als treibendes Gefälle

$$\dot{n}_{\text{O}_2} = -D_{\text{O}_2, \text{l}} \cdot \frac{dc_{\text{O}_2}}{dx} \quad \left[\frac{\text{mol}}{\text{m}^2 \cdot \text{s}} \right] \quad \text{bzw.} \quad (1.60)$$

$$\dot{n}_{\text{O}_2} = -D_{\text{O}_2, \text{g}} \cdot \frac{dc_{\text{O}_2}}{dx} \quad \left[\frac{\text{mol}}{\text{m}^2 \cdot \text{s}} \right] \quad (1.61)$$

Mit der Phasengrenzfläche A_{PG} [m^2] kann man den Absolutstrom [mol/s] bestimmen. Bezieht man noch den Stoffstrom auf das Reaktionsvolumen (Flüssigreaktionsvolumen) $V_{\text{R,L}}$ [m^3] erhält man den für die Reaktion zur Verfügung stehenden volumenbezogenen Strom [$\text{mol}/(\text{m}^3 \cdot \text{s})$]. Geht man noch davon aus, dass innerhalb der Grenzschichten keine Reaktion stattfindet, also Stoff weder entstehen noch verschwinden kann, so ist der Stoffstrom der die eine Phase verlässt (Gas) gleich groß wie der Strom, der in der anderen Phase (Flüssigkeit) erscheint. So gesehen ist in den laminaren Grenzschichten der Konzentrations- bzw. der Partialdruckabfall konstant. Damit kann man aus dem Differenzialausdruck dc/dx einen Differenzenausdruck $\Delta c/\Delta x$ herstellen. Sei nun noch die Teilstrecke Δx gleich der Dicke der laminaren Grenzschicht, so erhält man

$$\dot{n}_{\text{O}_2} = \frac{D_{\text{O}_2, \text{g}}}{\delta_{\text{g}}} \cdot a \cdot (c_{\text{g}} - c_{\text{g}}^*) = \frac{D_{\text{O}_2, \text{l}}}{\delta_{\text{l}}} \cdot a \cdot (c_{\text{l}}^* - c_{\text{l}}) \quad (1.62)$$

In der Praxis ist es üblich, die laminare Grenzschichtdicke und den Diffusionskoeffizienten zu einem Stofftransportkoeffizienten „ k “ zu vereinen sowie die Konzentrationen in der Gasphase durch den Partialdruck auszudrücken. Damit wird aus Gl. (1.62)

$$\text{OTR} = \frac{k_{\text{g}}}{R \cdot T} \cdot a \cdot (p_{\text{O}_2} - p_{\text{O}_2}^*) = k_{\text{L}} \cdot a \cdot (c_{\text{L}}^* - c_{\text{L}}) \quad (1.63)$$

Sieht man sich Gl. (1.63) genauer an, so sind die Konzentration bzw. der Partialdruck an der Phasengrenze messtechnisch nicht erfassbar. Deshalb bietet es sich an, wie man es aus dem Wärmedurchgang kennt, einen Stoffdurchgangskoeffizienten zu verwenden

$$k = \frac{1}{R \cdot T/k_{\text{g}} + H_{\text{O}_2}/k_{\text{L}}} \quad \left[\frac{\text{mol}}{\text{bar} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{s}} \right] \quad (1.64)$$

oder auch mit Gl. (1.62)

$$k = \frac{1}{R \cdot T \cdot \delta_{\text{g}}/D_{\text{O}_2, \text{g}} + H_{\text{O}_2} \cdot \delta_{\text{l}}/D_{\text{O}_2, \text{l}}} \quad \left[\frac{\text{mol}}{\text{bar} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{s}} \right] \quad (1.65)$$

Letztendlich in Gl. (1.63) eingeführt erhält man

$$\text{OTR} = k \cdot a \cdot (p \cdot Y_{\text{O}_2} - H_{\text{O}_2} \cdot c_{\text{L}}) \quad \left[\frac{\text{mol}}{\text{m}^3 \cdot \text{s}} \right] \quad (1.66)$$

mit den beiden, in den Phasenkernen vorliegenden, messbaren Parametern Y_{O_2} ((Ab-)Gasanalysator) und c_L (indirekt über das Signal der Sauerstoffsonde).

Auf einen Unterschied zwischen Wärme- und Stofftransportmodell muss doch noch hingewiesen werden. Im Gegensatz zum Wärmedurchgang wird beim Stoffdurchgang kein Übergangsverhalten angenommen, sondern aufgrund des wesentlich schnelleren konvektiven Transportes im Phasenkern bis zur laminaren Grenzschicht ein „Knick“ des Konzentrationsverlaufes.

Der Diffusionskoeffizient von Sauerstoff in Gas ist etwa um den Faktor 10^4 höher als in Flüssigkeit. Für das Stoffsystem Luft–Sauerstoff gilt z. B. bei $0\text{ [}^\circ\text{C]}$ $D_{\text{O}_2,\text{Luft}} = 1,76 \cdot 10^{-5}\text{ [m}^2/\text{s]}$ und das Stoffsystem Wasser–Sauerstoff bei $25\text{ [}^\circ\text{C]}$ $D_{\text{O}_2,\text{H}_2\text{O}} = 2,1 \cdot 10^{-9}\text{ [m}^2/\text{s]}$ [19]. Die laminaren Grenzschichten unterscheiden sich hingegen lediglich um den Faktor 10 ($\delta_g > \delta_L$) [1], so kann man in guter Näherung den Widerstand in der Gasphase vernachlässigen. Für den Partialdruck in der Gasphase gilt $p_{\text{O}_2,\text{g}} \approx p_{\text{O}_2,\text{g}}^*$, die laminare Grenzschicht in der Gasphase kann also vernachlässigt werden. Somit findet man in der Literatur meist den Zusammenhang

$$\text{OTR} = k_L \cdot a \cdot (c_L^* - c_L) \quad (1.67)$$

und berechnet die Konzentration an der Phasengrenze flüssigkeitsseitig mit dem Partialdruck des Sauerstoffs im Gasphasenkern. Man kann schreiben

$$c_L^* = \frac{p_{\text{O}_2,\text{g}}^*}{H_{\text{O}_2}} \approx \frac{p_{\text{O}_2,\text{g}}}{H_{\text{O}_2}} \quad (1.68)$$

Treten in einem System (Reaktor) Schaumphänomene auf, dann muss die Betrachtung erweitert werden. Schaum besteht aus einem in Flüssigkeitslamellen eingeschlossenen Gas [1]. Da aber Schaum nur auf der Oberfläche der Flüssigkeit existiert, beeinträchtigt er den Stofftransport zur Flüssigkeit (Medium).

Da das Schaumgebilde sehr komplex ist, soll mit einem einfachen Modell ein Einblick gewonnen werden. Dieses geht von folgenden Annahmen aus:

- Der Schaum wird in eine flüssige Lamellenschicht sowie einer anschließenden Gasschicht zerlegt. Beide Schichten zusammen ergeben in der Summe das Gebilde „Schaum“.
- Ein Flüssigkeitsanteil φ_L , der die Menge an Flüssigkeit angibt (Werte: 0,0 bis 1,0). Dabei bedeutet 0,0 absolut kein Schaum und 1,0 nur Flüssigkeit, also auch kein Schaum.
- Der Bedeckungsgrad Θ soll angeben, wie viel der Oberfläche mit Schaum belegt ist (Werte: 0,0 bis 1,0). Hier bedeuten 0,0 keine Schaumbelegung und 1,0 die komplette Oberfläche ist gleichmäßig mit Schaum bedeckt
- Die Schaumhöhe H_S ist ein Maß für das Schaumvolumen [mm] im Reaktor
- Das in den Schaumblasen gefangene Gas hat dieselbe Zusammensetzung wie das Gas im Headspace, also auch im Abgas, was bei vollkommener Durchmischung aller Phasen gilt.

Die Betrachtung kann auch angewandt werden, um die Situation bei Zugabe von Antischaummittel zu beschreiben. Dabei wird der Entschäumer (E) im Medium

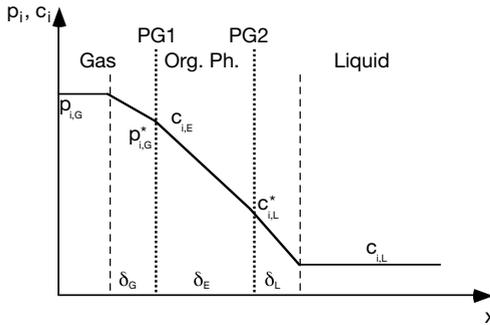


Abb. 1.22 Weg des Sauerstoffs vom Phasenkern der Gasphase (Blase) über eine organische Phase, wie z. B. PPG, bis in den Phasenkern des Mediums (Liquid). In diesem Fall ist angenommen, dass in allen Phasen dieselbe Löslichkeit vorliegt.

(L) sich um die Blase (G) legen, eine laminare Schicht darstellen und den Schäumen verdrängen.

Aus Sicht des Sauerstofftransportes ergibt sich nun folgender mathematischer Zusammenhang, der in Abb. 1.22 erklärt ist

$$\text{OTR} = \frac{1}{1/k_{\text{O}_2,\text{G}} + 1/k_{\text{O}_2,\text{E}} + 1/k_{\text{O}_2,\text{L}}} \cdot \left(\frac{p \cdot Y_{\text{O}_2}}{H_{\text{O}_2}} - c_{\text{L}} \right) \quad (1.69)$$

Auch hier gelten wieder nach Gl. (1.62) die Zusammenhänge

$$k_{\text{G}} = \frac{D_{\text{O}_2,\text{G}}}{\delta_{\text{G}}} \quad (1.70\text{a})$$

$$k_{\text{E}} = \frac{D_{\text{O}_2,\text{E}}}{\delta_{\text{E}}} \quad (1.70\text{b})$$

$$k_{\text{L}} = \frac{D_{\text{O}_2,\text{L}}}{\delta_{\text{L}}} \quad (1.70\text{c})$$

Realistischer ist die Situation in einer Verfeinerung des Modells, wie es in Abb. 1.23 dargestellt ist, wiedergegeben. Denn in diesem verbesserten Modell wurden die unterschiedlichen Lösungspotenziale der Komponente „i“ berücksichtigt.

Mit dem Henry-Koeffizienten $H_{i,\text{GE}}$ [bar · L/mol] zwischen der Gasphase und organischer Phase sowie dem Verteilungskoeffizienten $H_{i,\text{EL}}$ [mol/mol] zwischen der organischen Phase und der Liquidphase erhält man das Gleichungssystem

$$\dot{n}_i = \frac{D_{i,\text{G}}}{\delta_{\text{G}} \cdot R \cdot T} \cdot a \cdot (p_{\text{G}} - p_{\text{G}}^*) \quad (1.71)$$

$$\dot{n}_i = \frac{D_{i,\text{E}}}{\delta_{\text{E}}} \cdot a \cdot (c_{\text{EG}} - c_{\text{EL}}) \quad (1.72)$$

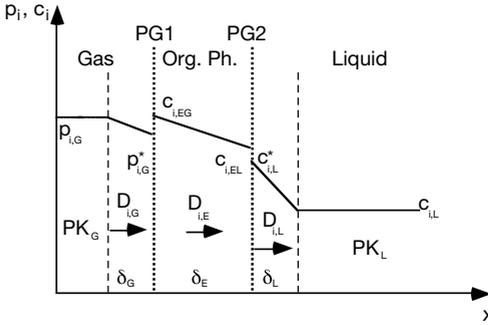


Abb. 1.23 Berücksichtigung der unterschiedlichen Löslichkeiten der Komponente „i“ in der Dreifilmtheorie. Das geschieht mathematisch mittels der Henry-Koeffizienten $H_{i,GE}$ bzw. $H_{i,EL}$.

$$\dot{n}_i = \frac{D_{i,L}}{\delta_L} \cdot a \cdot (c_L^* - c_L) \quad (1.73)$$

das die drei Stufen einzeln behandelt und deshalb auch die unzugänglichen Größen p_G^* , c_{EG} , c_{EL} und c_L^* beinhaltet. Mit den Definitionen der Henry-Koeffizienten $H_{i,GE}$ bzw. des Verteilungskoeffizienten $H_{i,EL}$

$$H_{i,GE} = \frac{p_G^*}{c_{EG}} \rightarrow p_G^* = c_{EG} \cdot H_{i,GE} \quad (1.74)$$

$$H_{i,EL} = \frac{c_{EL}}{c_L^*} \rightarrow c_L^* = \frac{c_{EG}}{H_{i,EL}} \quad (1.75)$$

benutzt man zunächst Gl. (1.74) um in Gl. (1.72) c_{EG} durch Erweiterung mit $H_{i,GE}/H_{i,GE}$ in p_G^* zu überführen (vgl. Gl. (1.74) rechter Term)

$$\dot{n}_i = \frac{D_{i,E}}{\delta_E \cdot H_{i,GE}} \cdot a \cdot (c_{EG} \cdot H_{i,GE} - c_{EL} \cdot H_{i,GE}) = \frac{D_{i,E}}{\delta_E \cdot H_{i,GE}} \cdot a \cdot (p_G^* - c_{EL} \cdot H_{i,GE}) \quad (1.76)$$

Nun muss noch in Gl. (1.76) die Anpassung zu Gl. (1.73) erfolgen. Das geschieht indem man die Konzentration c_L^* mithilfe des rechten Terms in Gl. (1.75) bildet. Dazu muss mit $(H_{i,EL} \cdot H_{i,GE})/(H_{i,EL} \cdot H_{i,GE})$ erweitert werden

$$\dot{n}_i = \frac{a \cdot H_{i,GE} \cdot H_{i,EL}}{R \cdot T \cdot \delta_G/D_{i,G} + H_{i,GE} \cdot \delta_E/D_{i,E}} \cdot \left(\frac{p_G}{H_{i,GE} \cdot H_{i,EL}} - \frac{c_{EL}}{H_{i,GE} \cdot H_{i,EL}} \cdot H_{i,GE} \right) \quad (1.77)$$

Führt man jetzt noch Gl. (1.77) mit Gl. (1.73) zusammen, dann erhält man die brauchbare Gl. (1.78)

$$\dot{n}_i = \frac{a \cdot H_{i,GE} \cdot H_{i,EL}}{R \cdot T \cdot \delta_G/D_{i,G} + H_{i,GE} \cdot \delta_E/D_{i,E} + \delta_L/D_{i,L}} \cdot \left(\frac{p_G}{H_{i,GE} \cdot H_{i,EL}} - c_L \right) \quad (1.78)$$

Brauchbar deshalb, weil in der Klammer jetzt nur noch mess- und bestimmbare Parameter stehen.

Folgt man dem Weg des Sauerstoffs noch weiter, nämlich bis zum eigentlichen Ziel dem Zellinneren, so addiert sich ein weiterer Widerstand hinzu. Der Übergang des Sauerstoffs zur Zelle lässt sich unter der Annahme, dass Sauerstofftransporter auf der Zelle für einen sehr schnellen Abtransport der Sauerstoffmoleküle von der äußeren Zellmembran zum Zellinnern sorgen und damit die Konzentration an der äußeren Zellmembran „quasi“ null ist, wie folgt formulieren

$$\text{OTR} = \frac{D_{\text{O}_2, Z}}{\delta_Z} \cdot a_Z \cdot (c_L - 0) \quad (1.79)$$

Der Diffusionskoeffizient $D_{\text{O}_2, Z}$ innerhalb der laminaren Grenzschicht vor der Zelle sollte derselbe wie der in der Mediumsphase (L) sein, also $D_{\text{O}_2, Z} = D_{\text{O}_2, L}$, weil diese aus dem Medium besteht. Doch wie gestaltet sich die *Dicke der laminaren Grenzschicht um die Zelle*? Ist sie, wie bei den Blasen dann auch, von der Größe der Zellen (Durchmesser) abhängig oder nicht?

In [20] wird die Behauptung aufgestellt, dass die *laminare Grenzschicht um die Zellen nicht existiert*, weil die Zellen im Vergleich zu den Blasen so klein sind, kann sich keine laminare Grenzschicht ausbilden. Wenn dem so wäre, dann müsste der Sauerstoff aus dem Phasenkern der Flüssigkeit direkt per Konvektion in die Zelle schwappen! Das hieße aber auch, dass es keine Relativbewegung zwischen Zellen und Flüssigkeit gibt.

Um diese These zu stützen oder zu widerlegen, sollen folgende Überlegungen angestellt werden: Befindet sich ein Bioreaktor im Steady State, so muss $\text{OTR} = \text{OUR}$ gelten. Führt man eine gesonderte Betrachtung für OUR (Oxygen Uptake Rate) und OTR (Oxygen Transfer Rate) durch, dann lassen sich folgende Zusammenhänge formulieren

$$\text{OUR} = k_{L, \text{MO}} \cdot \frac{A_{S, \text{MO}}}{V_{R, L}} \cdot (c_L - c_Z) \quad (1.80)$$

$$\text{OTR} = k_{L, B} \cdot a \cdot (c_L^* - c_L) \quad (1.81)$$

Benutzt man wieder Gl. (1.62), dann können die Zusammenhänge

$$k_{L, \text{MO}} = \frac{D_{\text{O}_2, L}}{\delta_{L, \text{MO}}} \quad (1.82)$$

sowie

$$k_{L, B} = \frac{D_{\text{O}_2, L}}{\delta_{L, B}} \quad (1.83)$$

für die Stofftransportgeschwindigkeiten festgestellt werden. Diese sind dann identisch, wenn die laminaren Grenzschichten gleich wären.

Nimmt man nun aber den Hinweis aus [20] auf, so ergibt sich folgende Situation: Aufgrund der geringen Abmessungen im Mikrometerbereich (1 bis 50 [μm]) und auch des relativ geringen Dichteunterschieds zwischen Medium und Zellmasse lässt sich sehr leicht vorstellen, dass diese geringen Massen nahezu keine Trägheit aufweisen und so Geschwindigkeitsschwankungen problemlos folgen, also „treu“ im Stromfaden verweilen. Damit erfahren sie kaum eine Relativbewegung zur Umgebung und dadurch kann sich auch keine laminare Grenzschicht ausbilden. Der Transport der Sauerstoffmoleküle kann somit nur per Diffusion durch eine mehr oder weniger undefinierte Wegstrecke erfolgen. Da sich aber die Stromfäden im konvektiven Strömungsgebiet dennoch kräftig vermischen, ist der Nachschub gesichert. Der Widerstand der OUR liegt somit allein in der Zelle.

Dazu lässt sich eine Bilanz aufstellen, die besagt, dass der limitierende Schritt des Stofftransportes in der Zelle liegt. Unter der Annahme einer kugelförmigen Zelle ergibt sich innerhalb einer Segmentschale dV für den Sauerstoff die Bilanz

$$\begin{aligned} dV \cdot \frac{dc_{\text{O}_2}}{dt} = & -D_{\text{O}_2}^e \cdot dA_x \cdot \frac{dc_{\text{O}_2,x}}{dx} + D_{\text{O}_2}^e \cdot dA_{x+dx} \\ & \cdot \left(\frac{dc_{\text{O}_2,x}}{dx} + \frac{d^2c_{\text{O}_2}}{dx^2} \cdot dx \right) - q_{\text{O}_2,\text{max}} \cdot X \cdot \frac{c_{\text{O}_2}}{K_S + c_{\text{O}_2}} \cdot dV \end{aligned} \quad (1.84)$$

Durch Einfügen der Berechnungsgleichungen für das Volumenelement und die beiden Flächenelemente

$$dV = (2 \cdot x)^2 \cdot \pi \cdot dx \quad (1.85)$$

sowie

$$dA_x = (2 \cdot x)^2 \cdot \pi \quad (1.86)$$

und

$$dA_{x+dx} = (2 \cdot (x + dx))^2 \cdot \pi \quad (1.87)$$

das Herauskürzen von „ π “ und Ausmultiplizieren erhält man den Gleichungsblock

$$\begin{aligned} 0 = & -D_{\text{O}_2}^e \cdot (2 \cdot x)^2 \cdot \pi \cdot \frac{dc_{\text{O}_2,x}}{dx} + D_{\text{O}_2}^e \cdot (2 \cdot (x + dx))^2 \cdot \pi \\ & \cdot \left(\frac{dc_{\text{O}_2,x}}{dx} + \frac{d^2c_{\text{O}_2}}{dx^2} \cdot dx \right) - q_{\text{O}_2,\text{max}} \cdot X \cdot \frac{c_{\text{O}_2}}{K_S + c_{\text{O}_2}} \cdot (2 \cdot x)^2 \cdot \pi \cdot dx \end{aligned} \quad (1.88)$$

$$\begin{aligned}
0 = & -D_{\text{O}_2}^e \cdot 4 \cdot x^2 \cdot \frac{dc_{\text{O}_2,x}}{dx} \\
& + D_{\text{O}_2}^e \cdot 4 \cdot x^2 \cdot \frac{dc_{\text{O}_2,x}}{dx} + D_{\text{O}_2}^e \cdot 4 \cdot x^2 \cdot \frac{d^2c_{\text{O}_2}}{dx^2} \cdot dx \\
& + D_{\text{O}_2}^e \cdot 8 \cdot x \cdot dx \cdot \frac{dc_{\text{O}_2,x}}{dx} + D_{\text{O}_2}^e \cdot 8 \cdot x \cdot dx \cdot \frac{d^2c_{\text{O}_2}}{dx^2} \cdot dx \\
& + D_{\text{O}_2}^e \cdot 4 \cdot dx^2 \cdot \frac{dc_{\text{O}_2,x}}{dx} + D_{\text{O}_2}^e \cdot 4 \cdot dx^2 \cdot \frac{d^2c_{\text{O}_2}}{dx^2} \cdot dx \\
& - q_{\text{O}_2,\text{max}} \cdot X \cdot \frac{c_{\text{O}_2}}{K_{\text{O}} + c_{\text{O}_2}} \cdot (2 \cdot x)^2 \cdot \pi \cdot dx
\end{aligned} \tag{1.89}$$

Gleichung 1.89 erhält man durch Ausmultiplizieren von Gl. (1.88). Nun lassen sich einige Summanden herauskürzen, der erste und der zweite Term eliminieren sich und alle Terme mit $dx^{>1}$ (also dx^2 und dx^3) sind nahezu null und können somit vernachlässigt werden.

Es bleibt der Rest:

$$0 = \frac{d^2c_{\text{O}_2}}{dx^2} + \frac{2}{x} \cdot \frac{dc_{\text{O}_2,x}}{dx} - \frac{q_{\text{O}_2,\text{max}}}{D_{\text{O}_2}^e} \cdot X \cdot \frac{c_{\text{O}_2}}{K_{\text{O}} + c_{\text{O}_2}} \tag{1.90}$$

Erweitert man Gl. (1.89) mit $r_p^2/c_{\text{O}_2,L}$ und führt die Definitionen für

- den dimensionslosen Radius

$$\chi \equiv \frac{x}{r_p} \tag{1.91}$$

- die dimensionslose Konzentration

$$C \equiv \frac{c_{\text{O}_2}}{c_{\text{O}_2,L}} \tag{1.92}$$

- und einer modifizierten Sättigungskonstanten

$$K_{\text{O}}^* \equiv \frac{K_{\text{O}}}{c_{\text{O}_2}} \tag{1.93}$$

ein, so ergibt das die resultierende Gleichung

$$\frac{d^2C}{d\chi^2} + \frac{2}{\chi} \cdot \frac{dC}{d\chi} = \frac{q_{\text{O}_2,\text{max}} \cdot X \cdot r_p^2}{D_{\text{O}_2}^e \cdot c_{\text{O}_2,L}} \cdot \frac{C}{K_{\text{O}}^* + C} \equiv \phi^2 \tag{1.94}$$

wobei der Term

$$\phi \equiv \sqrt{\frac{q_{\text{O}_2,\text{max}} \cdot X \cdot r_p^2}{D_{\text{O}_2}^e \cdot c_{\text{O}_2,L}} \cdot \frac{C}{K_{\text{O}}^* + C}}$$

den Thiele-Modul darstellt [2].

Für den Fall einer quasistationären Biomassekonzentration X und $K_S \gg C$ findet man die Lösung [2]

$$\text{OUR} = \frac{3}{\phi} \cdot q_{\text{O}_2, \text{max}} \cdot X \cdot C \cdot \left(\frac{1}{\tanh \phi} + \frac{1}{\phi} \right) \quad (1.95)$$

Gleichung 1.95 steht nun also anstelle von Gl. (1.80).

1.5.2

Erweiterte Gedanken zur $k_L \cdot a$ -Bestimmung

Der Sauerstofftransport bzw. die Sauerstofftransferrate (OTR) ist eines der wesentlichen Kennzeichen eines Bioreaktors. Um den OTR zu bestimmen, muss der $k_L \cdot a$ -Wert ermittelt werden. Dazu bedient man sich im Originalmedium vorzugsweise zweier Methoden: der statischen und der dynamischen Methode. Des Weiteren kennt man die Sulfit-Methode, die auch zu den statischen wie auch zu den dynamischen Methoden gezählt werden kann, aber hier nicht näher darauf eingegangen wird, weil sie nicht im Originalmedium arbeiten kann oder zumindest das Medium verändert und so höhere $k_L \cdot a$ -Werte vortäuscht.

1.5.2.1 Verschiedene Modellvorstellungen für die dynamische Methode

Modell A: Vereinfachtes dynamisches Modell

Grundsätzlich ist der Reaktorraum in drei Phasen unterteilt, in die Liquidphase $V_{R,L}$, in eine Gasphase über der Liquidphase V_G und eine Gasphase in der Liquidphase $V_{G,h}$. Es wird eine vollkommene Durchmischung aller Phasen, also der Liquidphase, der Gasphase in der Liquidphase sowie der Gasphase über der Liquidphase und darüber hinaus eine vollkommene Verknüpfung beider Gasphasen angenommen. Des Weiteren wird die stark vereinfachende Annahme getroffen, dass von Beginn an der Abgasmolenbruch $Y_{\text{O}_2}^\omega$ gleich dem Wert in der Zuluft $Y_{\text{O}_2}^\alpha$ entspricht. Es gelten für dieses Modell somit die in Abb. 1.24 dargestellten Randbedingungen und die Gleichung

$$Y_{\text{O}_2}^\omega \neq f(t) = Y_{\text{O}_2}^\alpha = Y_{\text{O}_2}^\omega \quad (1.96)$$

Da ja bis zum Abbruch des Versuches oder bis zur Sättigung Sauerstoff transferiert wird, muss $Y_{\text{O}_2}^\omega < Y_{\text{O}_2}^\alpha$ sein, zumal zu Beginn die Liquidphase hinsichtlich Stickstoff übersättigt ist und dieser in Richtung der Gasphase wandert. Deshalb muss dieses vereinfachte Modell modifiziert werden.

Modell B: Dynamisches Modell mit eingeschränkter Dynamik

Neben der Liquidphasenbilanz wird in diesem Modell auch eine Gasphasenbilanz und eine Sondendynamik betrachtet. Allerdings wird weiterhin die Annahme getroffen, dass von Beginn an der Abgasmolenbruch $Y_{\text{O}_2}^\omega$ gleich dem Wert in der Zuluft $Y_{\text{O}_2}^\alpha$ entspricht. Es gilt also auch hier Gl. (1.96).

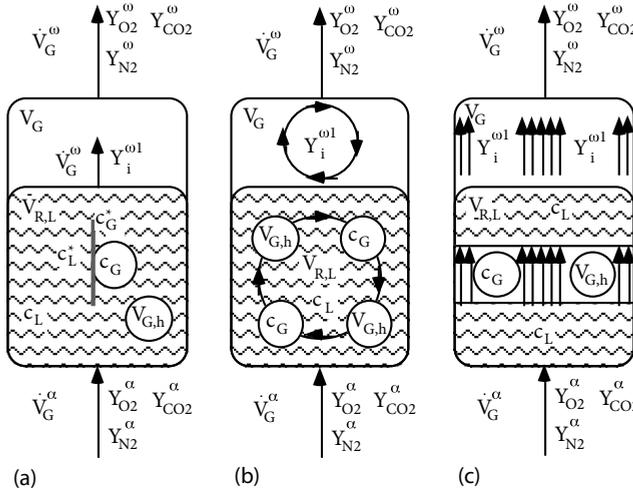


Abb. 1.24 Begriffszuweisung für die verschiedenen Modellvorstellungen zur Beschreibung des Sauerstofftransportes bzw. der Sauerstofftransferate (OTR) sowie zur Bestimmung der spezifischen Sauerstofftransfergeschwindigkeit $k_L \cdot a$. Eine vollkommene Rückvermischung der Liquidphase wird in allen Fällen vorausgesetzt. (a) Allgemeine Begriffe für die

Eingangs-, Ausgangsverhältnisse und die Zusammenhänge im Inneren. (b) Verhältnisse für vollkommene Rückvermischung der Gasphase in der Liquid- und in der Gasphase ($Bo = 0$). (c) Verhältnisse für Pfropfenströmung in der Liquid- und der Gasphase ($Bo = \infty$). Kombinationen der verschiedenen Modellvorstellung sind ebenfalls möglich.

Modell C: Dynamisches Modell bei vollkommener Rückvermischung

Es wird nun die Annahme getroffen, dass zu Beginn der Abgasmolenbruch $Y_{O_2}^{\omega} = 0$ ist und erst nach unendlich langer Zeit den Wert der Zuluft $Y_{O_2}^{\omega}$ annimmt. Zur Zeit $t = 0$ gilt also $Y_{O_2}^{\omega} = 0$ und zur Zeit $t = \infty$ gilt $Y_{O_2}^{\omega} = Y_{O_2}^{\alpha}$.

Modell D: Dynamisches Modell mit Pfropfenströmung der Gasphase

Es sei nur die Liquidphase vollkommen durchmischt und die Gasphase in der Liquidphase als auch im Gasraum strömt als Pfropfenströmung, also ohne jegliche Rückvermischung. Es gilt wieder, dass zur Zeit $t = 0$ der Abgasmolenbruch $Y_{O_2}^{\omega} = 0$ und zur Zeit $t = \infty$ $Y_{O_2}^{\omega} = Y_{O_2}^{\alpha}$ wird, aber innerhalb der Liquidphase der Wert von $Y_{O_2}^{\alpha}$ am Eintritt bis zum Wert $Y_{O_2}^{\omega}$ am Austritt in die obere Gasphase ansteigt.

Ansatz zur mathematischen Lösung

Betrachtet man die Gasphasendynamik der inneren Gasphase, also des Gas Hold-ups, so lässt sich für eine dynamische Bilanz der Sauerstoffphase folgender Ansatz formulieren

$$V_{G,h} \cdot \frac{p}{R \cdot T} \cdot \frac{dY_{O_2,G}^{\omega}}{dt} = \frac{1}{V_M} = \dot{V}_G^{\alpha} \cdot Y_{O_2}^{\alpha} - \dot{V}_G^{\omega} \cdot Y_{O_2}^{\omega} \tag{1.97}$$

Annahmen: $V_M = \text{const.}$; $Y_{N_2} = \text{const.}$; nur Stickstoff und Sauerstoff in Zuluft und Abgas

$$\frac{dY_{O_2,G}^\omega}{dt} = \left[\frac{R \cdot T \cdot \dot{V}_G^\alpha}{V_{G,h} \cdot V_M \cdot p} \right] \left(Y_{O_2}^\alpha - Y_{N_2}^\alpha \frac{Y_{O_2}^\omega}{1 - Y_{O_2}^\omega} \right) \quad (1.98)$$

$$\int_0^{Y_{O_2}^\omega} \frac{dY_{O_2}^\omega}{\left(Y_{O_2}^\alpha - Y_{N_2}^\alpha \frac{Y_{O_2}^\omega}{1 - Y_{O_2}^\omega} \right)} = \left[\frac{R \cdot T \cdot \dot{V}_G^\alpha}{V_{G,h} \cdot V_M \cdot p} \right] \int_0^t dt \quad (1.99)$$

$$\int_0^{Y_{O_2}^\omega} \frac{1 - Y_{O_2}^\omega}{\left(Y_{O_2}^\alpha - Y_{O_2}^\omega \right)} dY_{O_2}^\omega = \left[\frac{R \cdot T \cdot \dot{V}_G^\alpha}{V_{G,h} \cdot V_M \cdot p} \right] \int_0^t dt \quad (1.100)$$

1.5.3

Dynamische Methode

1.5.3.1 Vernachlässigung der Gasphasen- und Sondendynamik

(Sondenansprechzeit) – Auswertung nach Methode A

In dieser Modellvorstellung wird nur die Flüssigphasendynamik berücksichtigt, d. h., es wird lediglich eine Bilanz des Sauerstoffs innerhalb einer vollkommen durchmischten ($Bo = 0$) Flüssigphase durchgeführt. Die Bilanzgleichung dazu lautet

$$V_{R,L} \cdot \frac{dc_L}{dt} = k_L \cdot a \cdot (c_L^* - c_L) \cdot V_{R,L} \quad (1.101)$$

Da weder die Gleichgewichtskonzentration (Sättigungskonzentration) c_L^* noch die Gelöstkonzentration des Sauerstoffs c_L gemessen werden kann, müssen beide Größen berechnet werden. Für die Berechnung der Gleichgewichtskonzentration setzt man die Gültigkeit des Henry'schen Gesetzes (Gl. (A.63)) und die Gültigkeit des Zusammenhangs

$$Y_{O_2}^\alpha = Y_{O_2}^\omega = Y_{O_2}^{\omega 1} \quad (1.102)$$

von Beginn des Versuches voraus. Die Berechnungsgleichungen lauten dann

$$c_L^* = \frac{p}{H} \cdot Y_{O_2}^\omega \quad (1.103)$$

bzw.

$$c_L = \frac{DO}{100} \cdot \frac{p}{H} \cdot Y_{O_2}^\alpha \quad (1.104)$$

Setzt man Gln. (1.103) und (1.104) in Gl. (1.101) ein, so erhält man mit dem von der Sauerstoffsonde gelieferten Signal DO (Dissolved Oxygen)

$$\frac{dDO}{dt} = k_L \cdot a(100 - DO) \quad (1.105)$$

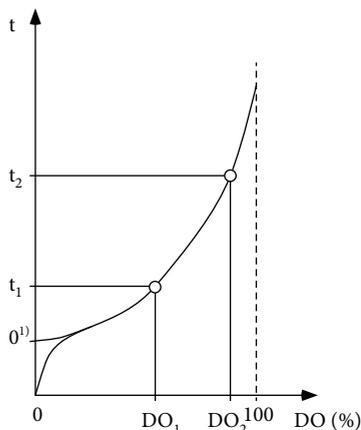


Abb. 1.25 Schreiberaufzeichnung eines dynamischen Sauerstofftransfersversuches. Nach anfänglicher Überwindung einer Sonden- und Gasphasendynamik läuft die Kurve in einen exponentiellen Verlauf über. Aus diesem Bereich greift man zwei Punkte heraus und berechnet näherungsweise gemäß Gl. (1.106) die spezifische Sauerstofftransportgeschwindigkeit. ¹⁾ Korrigierter Nullpunkt, abzüglich Sondendynamik (Ansprechzeit der Sonde).

Wendet man Gl. (1.105) für zwei Punkte aus der aufgenommenen Kurve innerhalb der exponentiellen Phase an (vgl. Abb. 1.25), so erhält man die Berechnungsgleichung für die spezifische Sauerstofftransfergeschwindigkeit:

$$k_L \cdot a = \frac{\ln((100 - DO_1)/(100 - DO_2))}{t_2 - t_1} \quad (1.106)$$

Die Auswertgleichung (1.106) ist sehr streng nur mit den oben festgelegten Annahmen gültig und kann deshalb nur grobe und ungenaue, mit Fehler behaftete Ergebnisse liefern.

1.5.3.2 Methode B: Vereinfachte Gasphasen- und Sondendynamik

In dieser Modellvorstellung wird neben der Flüssigphasendynamik auch die vereinfachte Gasphasendynamik und die Sondendynamik berücksichtigt. Neben der vollkommen durchmischten Flüssigphase wird auch das Gas im Gas Holdup, also innerhalb der Flüssigkeit, und im Gasraum als vollkommen durchmischt mit einer einheitlichen Konzentration der verschiedenen Komponenten (Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid) angesehen. Zu Beginn der Versuchsdurchführung, also nachdem der Sauerstoffgehalt wieder mit Stickstoff auf null eingestellt wurde, sind außer beim Stickstoff ($Y_{N_2} = 1,0$) alle anderen Molenbrüche null ($Y_i = 0$). Die einzelnen Bilanzgleichungen dazu lauten:

Gasphasendynamik – Gasphasenbilanz für den Sauerstoff

$$V_G \cdot \frac{dc_{O_2,G}}{dt} = \dot{V}_G^\alpha \cdot c_{O_2}^\alpha - \dot{V}_G^\omega \cdot c_{O_2}^\omega - k_L \cdot a (c_L^* - c_L) \cdot V_{R,L} \quad (1.107)$$

Flüssigphasendynamik – Flüssigphasenbilanz für den Sauerstoff

$$\frac{dc_{O_2,L}}{dt} = k_L \cdot a (c_L^* - c_L) \quad (1.108)$$

Sondendynamik – Bilanz für den Sauerstoff in der laminaren Grenzschicht und Membran

$$\frac{dc_{O_2,F}}{dt} = \frac{1}{\tau_F}(c_L - c_F) \quad \text{bzw.} \quad (1.109)$$

$$\frac{dc_{O_2,M}}{dt} = \frac{1}{\tau_M}(c_F - c_M) \quad (1.110)$$

In Gl. (1.109) bedeutet τ_F die mittlere, hydrodynamische Verweilzeit innerhalb der laminaren Grenzschicht (Film) und τ_M in der Membran der Sauerstoffsonde.

Die Gln. (1.107) bis (1.110) sind miteinander gekoppelt. Eine Laplace-Transformation führt schließlich zu folgender Lösung bzw. Auswertgleichung:

$$k_L \cdot a = \frac{1}{\int_0^\infty (c_L^* - c_{O_2,L})/c_L^* dt - \tau_G(V_{R,L}/V_{G,h})(R \cdot T/H) - \tau_G - \tau_M - \tau_F} \quad (1.111)$$

wobei

$$\tau_G = \frac{V_{G,h}}{\dot{V}_G^\alpha} \quad (1.112)$$

die mittlere, hydrodynamische Verweilzeit des Gases in der Gas-Holdup-Phase darstellt (vgl. Gl. (1.107)). Mit Gln. (1.103), (1.104) und (1.112) in Gl. (1.111) wird

$$k_L \cdot a = \frac{1}{\int_0^\infty (1 - DO/100) dt - (V_{R,L}/V_G^\alpha)(R \cdot T/H) - \tau_G - (\tau_M + \tau_F)} \quad (1.113)$$

Die mittlere, hydrodynamische Verweilzeit in der inneren Gasphase wird durch Gl. (1.112) repräsentiert, die Summe $(\tau_M + \tau_F)$ stellt die Sondenansprechzeit dar, die separat ermittelt werden muss und insbesondere auch eine Funktion der Anströmgeschwindigkeit ist. Das Integral stellt die Fläche über der Kurve in Abb. 1.24 dar. Dieses kann durch manuelles auszählen (ausmessen) oder mittels Planometer bestimmt werden.

Im oben beschriebenen Modell sind zwar die verschiedenen dynamischen Zusammenhänge während des Versuches berücksichtigt, doch wurde weiter von der nicht korrekten Annahme ausgegangen, dass die Gleichgewichtskonzentration des Sauerstoffs auf der flüssigkeitsseitigen Phasengrenzschicht mit dem Partialdruck des Sauerstoffs in der Zuluft im Gleichgewicht steht. Außerdem wird das Verhalten des Gasraumes so eingeordnet, als würde er nicht vorhanden sein, es wird nur der Gas Holdup berücksichtigt.

1.6

Auswahl eines Bioreaktors – Update

Für die Auswahl eines Bioreaktors ist in „Bioreaktoren und periphere Einrichtungen“ [1] ein Vorschlag unterbreitet und eine ausführliche Beschreibung wiedergegeben. Da das Grundgerüst dieser Auswahlroutine z. T. auf Daten beruht, deren Ursprung schon mehr als 30 Jahre zurückreicht, sei an dieser Stelle lediglich auf einige Punkte hingewiesen, die dem „Zahn der Zeit“ nicht standhielten. Deshalb soll an hier nur eine Kurzfassung der Auswahlroutine beschrieben werden.

1.6.1

Kurzfassung der Auswahlroutine

Am Beginn beschreibt man die Aufgabenstellung mithilfe der Kriterien, wie sie in den Tab. B.1 und B.2 zusammengestellt sind. Dabei stellt Tab. B.2 die vorrangige Auswahlmatrix dar. Mit den dort aufgeführten zehn Kriterien kommen aus den zwölf angebotenen Reaktortypen einige wenige in die engere Auswahl.

Hat man sich auf einige wenige Typen verständigt, so zieht man noch Sekundärkriterien heran, wozu die letzten drei Kriterien in Tab. B.1 zählen, um schließlich zum Bioreaktor der Wahl zu gelangen.

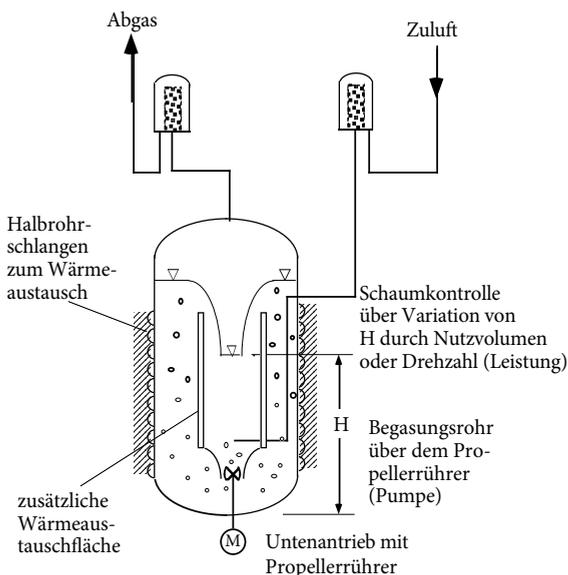


Abb. 1.26 Ausgewählter Bioreaktor für das Fallbeispiel I.

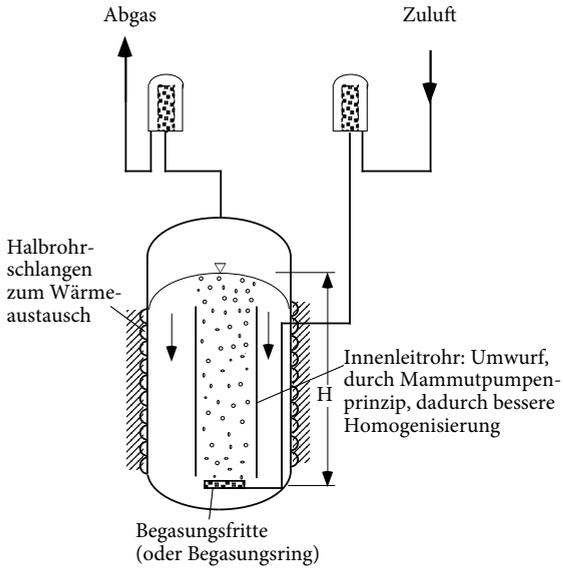


Abb. 1.27 Ausgewählter Bioreaktor für das Fallbeispiel II.

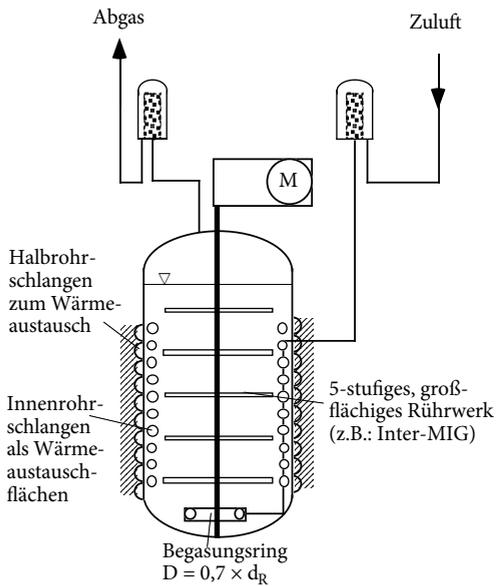


Abb. 1.28 Ausgewählter Bioreaktor für das Fallbeispiel III.

1.6.2

Reaktorvolumen

Das Bruttoreaktorvolumen berechnet sich nach Gl. (A.34) mit den Nebengleichungen (A.36), (A.39), (A.41) und (A.42) sowie den Angaben (A.37), (A.38) und (A.40). Den Kontaminationsfaktor entnimmt man aus dem aktualisierten Nomogramm B.1.

Es sei noch angemerkt, dass das Bruttovolumen lediglich für die Anschaffung des Apparates und damit für die Kosten ist, während für alle verfahrenstechnischen Belange nur noch das Liquidreaktionsvolumen zu betrachten ist.

In [1] findet man auch drei Auswahlbeispiele, die den Umgang mit der vorgeschlagenen Routine anschaulich zeigen.

1.7

Besonderheiten zur Gasbilanzierung

1.7.1

Einleitung

In der Biotechnologie, im speziellen in der Fermentationstechnologie, stellt u. a. die Begasungsrate q mit der etwas sonderbaren Einheit [vvm] eine auffällig wichtige Rolle dar. Die Definition (vgl. Gl. (A.53))

$$q \equiv \frac{\dot{V}_G^\alpha}{V_{R,L}} \left[\frac{m_G^3}{m_{R,L}^3 \cdot \text{min}} \right] \quad (1.114)$$

setzt dabei den Eingangsgasvolumenstrom zum Liquidreaktionsvolumen ins Verhältnis. Daraus jetzt die Einheit [vvm] abzuleiten ist ein Alleinstellungsmerkmal der Biotechnologie. Dagegen ist nichts zu sagen, man muss nur wissen, wovon man spricht.

Anders sieht es aus, wenn man die Gaskomponenten beschreibt bzw. bilanziert. In der Regel werden Bilanzen immer auf unträgliche Einheiten wie Masse oder Mol bezogen, wohingegen das Gasvolumen (weil kompressibel) und damit auch ein Gasvolumenstrom temperatur- und druckabhängig ist. Dies ist bei der Darstellung der Begasungsrate und der daraus abgeleiteten Gasleerrohrgeschwindigkeit (vgl. Gl. (A.52)) zu beachten.

1.7.2

Angabe der Begasungsrate

Jeder aerobe Fermentationsprozess muss mit Sauerstoff versorgt werden. Das wird in der Regel über einen sauerstofftragenden Gasstrom (meist Luft) bewerkstelligt und das Maß dafür ist die Begasungsrate q [vvm] (vgl. Gl. (1.114)).

Betrachtet man nun einen Bioreaktor genau, dann wird sehr schnell einleuchten, dass zur Angabe „Gasvolumenstrom“ auch noch der herrschende Druck und die herrschende Temperatur dazu angegeben werden muss – oder man bezieht jedes Gasvolumen immer auf einen Normzustand. Aber da gibt es zwei Bezugspunkte: Die einen, die Ingenieure, nehmen Bezug auf $T = 273,15$ [K] und $p = 1013$ [mbar] während die anderen, die Physiker, beim selben Bezugsdruck die Temperatur um 25 [°C] erhöhen und $T = 298,15$ [K] verwenden.

Da an dieser Stelle das Thema eher einer Ingenieursicht entspricht, soll hier festgelegt werden, dass sich der *NORMZUSTAND für Gas* auf $T_n = 273,15$ [K] und $p_n = 1013$ [mbar] bezieht. Bei Messgeräten muss das im Einzelfall überprüft werden.

In einem vollkommen durchmischten Bioreaktor ist zwar eine möglichst einheitliche Temperatur sehr wahrscheinlich, wohingegen der Druck von der Reaktorhöhe und vom Kopfraumdruck selbst abhängt. Es herrscht bezüglich des Druckes über der Reaktorhöhe nirgends derselbe Druck und damit auch nirgends derselbe Gasvolumenstrom unabhängig vom Stoffaustausch. Also muss man eine Bezugsstelle einführen, für die der dort herrschende Gasvolumenstrom und damit auch die Begasungsrate angegeben wird. Es bietet sich dafür die halbe Flüssigkeitssäulenhöhe an (vgl. Abb. 1.29). Der dort herrschende Druck ist dann

$$\bar{p} = p^\omega + \frac{\rho_L \cdot g \cdot H}{2 \cdot 10^5} \quad [\text{bar}] \quad (1.115)$$

Für die zuständige Gasleerrohrgeschwindigkeit gilt des Weiteren

$$u_{G,\text{ist}} = \frac{V_{G,n}^\alpha}{A} \cdot \frac{p_n \cdot T}{\bar{p} \cdot T_n} \quad [\text{m/s}] \quad (1.116)$$

Gleichung 1.116 verlangt neben den beiden Temperaturen im Reaktor und unter Normbedingung ($273,15$ [K]) die Querschnittsfläche des Reaktors, den Normdruck ($1,013$ [bar]) und vor allem den mit Gl. (1.114) ermittelten mittleren Bezugsdruck. Den auf Normbedingungen bezogenen Gasvolumenstrom erhält man automatisch, wenn ein Mass-Flow-Meter benutzt wird, der an einem Bioreaktor installiert meist einen Gasvolumenstrom in [L_n /min] ausgibt (Tipp: Nachsehen, auf welchen Normzustand die Angabe bezogen ist!). Diese Einheit ermöglicht dem Biotechnologen eine schnelle Berechnung der Begasungsrate in [vvm].

Der Betreiber einer Fermentationsanlage möchte aber eigentlich wissen, auf welchen Wert in [L_n /min] der Mass-Flow-Meter eingestellt werden muss, um eine vorgegebene Begasungsrate zu erreichen. Da angenommen werden kann, dass bei einem respiratorischen Quotienten (RQ) um $1,0$ (vgl. Abb. 1.30 und Gln. (A.120) bzw. (1.119)) der Molenstrom unverändert bleibt (OTR (Oxygen Transfer Rate) = CTR (Carbon Transfer Rate) = CPR (Carbon Production Rate)), folgt daraus ein sich mit dem Druck veränderlicher Volumenstrom (vgl. Gl. (A.124)). Deshalb wird der Mittelwert als Bezugsgröße herangezogen und man erhält für den einzustellenden Volumenstrom

$$\dot{V}_{G,\text{soll}(n)} = q_{\text{ist}} \cdot V_{R,L} \cdot \frac{\bar{p}_{\text{ist}} \cdot T_n}{p_n \cdot T_{\text{ist}}} \quad (1.117)$$

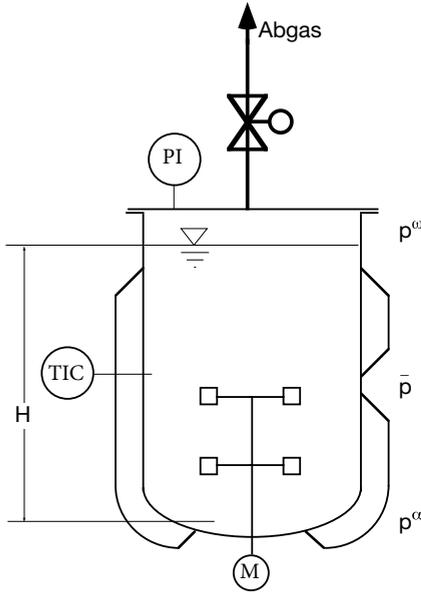


Abb. 1.29 Bioreaktor mit seinen Hauptabmessungen.

1.7.3

Gasbilanzierung

Für die Bilanzierung der OTR stehen zwei Wege zur Verfügung. Zum einen die Gas-Liquid-Phase, repräsentiert durch die allgemeine Bilanzgleichung (A.63) ($i = \text{O}_2$) und zum anderen die Gasphase repräsentiert durch Gl. (A.66). Diese Gleichung vereinigt die Sauerstoffbilanz mit einer Bilanz der inerten Stoffe ($Y_{\text{I}\Sigma}$ – Stickstoff, Edelgase insbesondere Argon). Mit der Randbedingung, dass diese Stoffe sich neutral verhalten, also alles was eintritt das System auch wieder verlässt, kann damit der Ausgangsvolumenstrom durch den Eingangsvolumenstrom vertreten werden (vgl. Gleichungsblock (1.118)). Es müssen nur alle Gaskomponenten aufgenommen werden, also neben Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid auch Argon, Wasserdampf und alle anderen, systembedingte flüchtige Substanzen. In der Praxis beschränkt man sich in der Regel auf die drei erst genannten, auch in der Zuluft.

Sobald das Medium mit Stickstoff gesättigt ist, und das geht schnell, weil Stickstoff sehr schlecht in Lösung geht, kann diese Komponente auch bilanztechnisch als inert betrachtet werden. Dadurch ergibt sich der im Gleichungsblock (1.118) dargestellte Zusammenhang

$$\begin{aligned}
 \dot{V}_G^\alpha \cdot Y_{\text{I}\Sigma}^\alpha &= \dot{V}_G^\omega \cdot Y_{\text{I}\Sigma}^\omega \\
 \dot{V}_G^\omega &= \dot{V}_G^\alpha \cdot \frac{Y_{\text{I}\Sigma}^\alpha}{Y_{\text{I}\Sigma}^\omega} \\
 \Psi &\equiv \frac{Y_{\text{I}\Sigma}^\alpha}{Y_{\text{I}\Sigma}^\omega}
 \end{aligned}
 \tag{1.118}$$

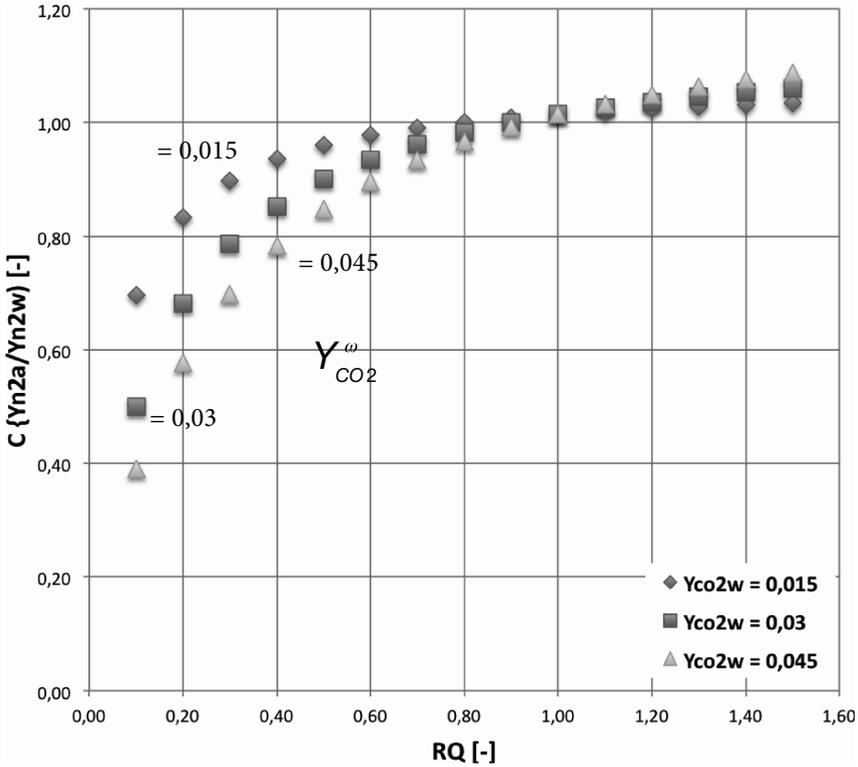


Abb. 1.30 Verhältnis der Stickstoffmolenbrüchen als Funktion des Respirationskoeffizienten. Man erkennt, dass der Wert im Bereich von 0,8 bis 1,2 etwa 1,0 und damit $\dot{V}_G^\alpha \approx \dot{V}_G^w$ ist (vgl. Tab. C.1).

Aus der Definition des Respirationskoeffizienten (vgl. Gl. (A.120)) findet man

$$RQ \equiv \frac{\dot{V}^w \cdot Y_{CO_2}^w - \dot{V}^\alpha \cdot Y_{CO_2}^\alpha}{\dot{V}^\alpha \cdot Y_{O_2}^\alpha - \dot{V}^w \cdot Y_{O_2}^w} \quad (1.119)$$

Durch Umformung und Berücksichtigung der Gln. (1.118) erhält man

$$\Psi = \frac{RQ \cdot Y_{O_2}^\alpha + Y_{CO_2}^\alpha}{Y_{CO_2}^w + RQ \cdot Y_{O_2}^w} \quad (1.120)$$

Dieser Zusammenhang ist in Abb. 1.30 dargestellt. Daraus lässt sich ableiten, dass der Wert für Ψ im Bereich von $RQ = 1,0$ ebenfalls dem Wert 1,0 annimmt. Das bedeutet, dass die Annahme eines konstanten Molenstroms ($\dot{n} = \text{const.}$) berechtigt ist. Damit ist der Volumenstrom nur noch vom örtlichen Druck und der Temperatur abhängig.

Tab. 1.5 Wertetabelle für Abb. 1.31.

T [°C]	p_s [Torr]	p_s [Torr]	p_s [bar]	x_s [g/kg]	x_s [g/kg]
	Antoin	[21]	Antoin	Gl. (A.122)	[21]
-20,00	0,92	0,77	1,22E-03	0,750	0,65
-5,00	3,13	3,00	4,17E-03	2,564	2,50
0,00	4,54	4,58	6,05E-03	3,732	3,90
5,00	6,50	6,54	8,66E-03	5,352	5,58
10,00	9,16	9,21	1,22E-02	7,571	7,88
15,00	12,73	12,79	1,70E-02	10,576	11,00
20,00	17,47	17,54	2,33E-02	14,606	15,19
25,00	23,69	23,76	3,16E-02	19,967	20,77
30,00	31,74	31,82	4,23E-02	27,052	28,14
35,00	42,07	42,18	5,61E-02	36,373	37,90

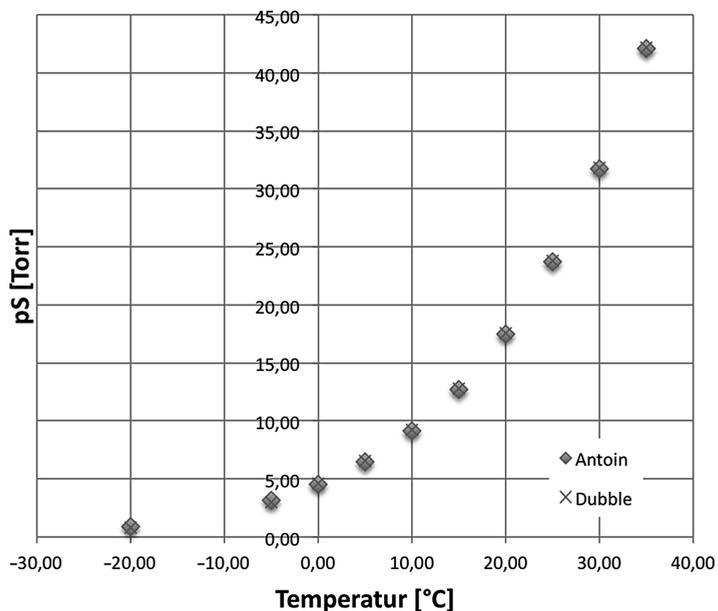


Abb. 1.31 Vergleich der Antoin-Gleichung (Gln. (A.125a) und (A.125b)) mit Tabellenwerten aus dem Dubble [21] zeigt eine sehr gute Übereinstimmung.

Die Zusammensetzung von trockener Luft in der Atmosphäre ist dem Wandel der Zeit unterworfen. In Tab. 1.7 sind die einzelnen Komponenten zusammengestellt [23] (Stand 2013). Demnach machen Stickstoff und Sauerstoff bezogen auf ihren Volumenanteil schon 99,3 [%] aus. Der Rest sind Argon (inklusive anderer Edelgasspuren) und Kohlendioxid sowie bei feuchter Luft noch der Wasseranteil. Der maximale Wasseranteil (Sättigungszustand = $f(p, T)$) kann aus Tab. 1.5

Tab. 1.6 Zusammensetzung der trockenen Zuluft in 1 [L] Luft (temperaturunabhängig).

Stoff	Volumen [L]
Stickstoff	0,7808
Sauerstoff	0,2095
Argon	0,0093
Kohlendioxid	0,0004

entnommen oder mit dem Gln. (A.125a), (A.125b) und (A.122) bestimmt werden (Ergebnisse sind ebenfalls in Tab. 1.5 eingetragen). Für die Temperatur $T = 35$ [°C] und einem Druck von 1013 [mbar] findet man für den Dampfdruck den Wert $5,61 \cdot 10^{-2}$ [bar] und für die Beladung 36,373 [g/kg] bzw. aus dem Dubbel [21] 37,9 [g_{H₂O}/kg_{Luft}]. Nimmt man 37 [g/kg] an, so kann folgendes Rechenbeispiel aufgestellt werden. Die Zusammensetzung der trockenen Luft ist in Tab. 1.6 ersichtlich.

Bei Bilanzierungen von Fermentationsgasströmen findet man in der Literatur meist eine Darstellung ohne Argon. Wenn man aber den Anteil zum Kohlendioxid vergleicht, so ist der Anteil des Edelgases mehr als das 20-fache. Also ist es gerechtfertigt auch Argon aufzunehmen. Da es sich aber bilanztechnisch wie Stickstoff verhält, kann es zum Stickstoffmolenbruch addiert werden.

Die Zuluft ist in der Praxis meist auf einen Taupunkt von -20 oder gar -40 [°C] vorkonditioniert, d. h., die Zuluft ist sehr „trocken“. Wie man in Tab. 1.7 sehen kann, ist die Wasserbeladung der Luft bei -20 [°C] noch 0,75 [g/kg] (Abb. 1.32). Im Abgas sind es allerdings bei 35 [°C] etwa 37 [g/kg] (Abb. 1.31).

Damit lassen sich folgende Zusammenhänge darstellen:

$$\begin{aligned}
 \rho_{\text{H}_2\text{O}}(35) &= \frac{p \cdot M_{\text{H}_2\text{O}}}{R \cdot T} = \frac{1,013 \cdot 10^5 \cdot 18}{8,314 \cdot 308,15 \cdot 10^3} = 0,712 \text{ [g/L]} \\
 V_{\text{H}_2\text{O}} &= \frac{37}{0,712} = 52 \text{ [L]} \\
 \rho_{\text{Luft}}(35) &= \frac{p \cdot M_{\text{Luft}}}{R \cdot T} = \frac{1,013 \cdot 10^5 \cdot 29}{8,314 \cdot 308,15 \cdot 10^3} = 1,15 \text{ [g/L]} \quad (1.121) \\
 V_{\text{Luft}} &= \frac{1000}{1,15} = 869 \text{ [L]} \\
 x_{(V),\text{H}_2\text{O}} &= \frac{52}{869} = 0,06 \text{ [L/L]}
 \end{aligned}$$

Das ergibt die Zusammensetzung gemäß Tab. 1.8.

Die Zielsetzung dieser Betrachtungen ist es klarzustellen, wie wichtig es ist, eine exakte Darstellung der Gasbilanz erstellen – oder vielleicht doch nicht?

Unter der Annahme, dass 3 [%] Kohlendioxid im trockenen Abgas entweicht und der damit verbundene Verbrauch an Sauerstoff bei einem RQ von 0,97 auch etwa 3 [%] beträgt, dann erhält man ein Ψ von 1,05 (vgl. Tab. 1.8 und Gleichungsblock (1.118)).

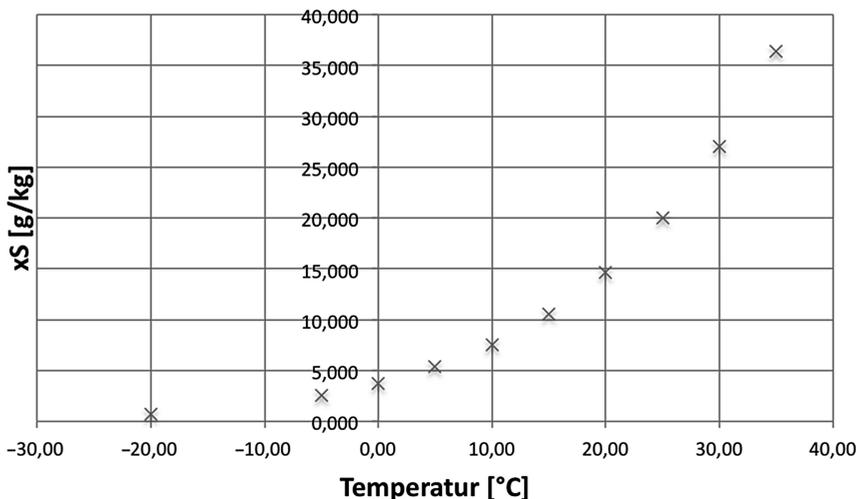


Abb. 1.32 Wasserbeladung von Luft als Funktion der Temperatur (vgl. Gl. (A.122)). Berechnete Werte mit Gl. (A.122) mit $\varphi = 1,0$, also gesättigtem Zustand.

Tab. 1.7 Zusammensetzung feuchter Zuluft in 1 [L] Luft bei $T_s = -20$ [°C] (vgl. Tab. 1.5).

Stoff	Volumen [L]
Stickstoff	0,779 92
Sauerstoff	0,209 26
Argon	0,009 29
Kohlendioxid	0,000 40
Wasser	0,001 13

Tab. 1.8 Feuchtes Abgas bei 35 [°C] mit 3 [%] CO_2 -Anteil i. Tr. (im Trockenem, also in Luft ohne Wasseranteil).

Stoff	Anteil	Dim.
Stickstoff	0,737 50	L/L
Sauerstoff	0,169 07	L/L
Argon	0,008 78	L/L
Kohlendioxid	0,028 34	L/L
Wasser	0,056 30	L/L

Resümee: Da in sehr vielen Fällen der RQ um 1,0 liegt (vgl. [2]), kann für diese Fälle der umständliche exakte Weg der genauen Gasbilanzierung umgangen werden und mit der einfachen, trockenem Zusammensetzung gerechnet werden. Aber zuerst prüfen, ob die getroffene Voraussetzung gegeben ist!

1.8

Modellierung und Simulation von Betriebsweisen

1.8.1

Allgemeine Betrachtungen

Kaum ein anderes Thema polarisiert in der Verfahrenstechnik mehr als die Modellierung. Insbesondere die „heiß geliebten oder gehassten“ Anpassungsparameter, die dafür sorgen, dass die Simulation auch die Beobachtung möglichst identisch wiedergibt, stehen im Blickwinkel der Kritik. „Mit genügend Anpassungsparametern kann man auch einen Elefanten simulieren“ ist das Argument der Modellierungsgegner, während die Befürworter einräumen müssen, dass ohne Anpassungsparameter keine erfolgreiche Simulation möglich ist. Und recht haben beide Gruppierungen.

Die Modellierung kommt einerseits ohne die Experimente nicht aus, während das Experiment zunächst sehr wohl auf die Simulation verzichten kann. Doch will man schneller und kostengünstiger zum Ziel kommen und vor allem ein echtes Optimum erreichen, so kann die Modellierung dem Prozessentwickler doch sehr weiterhelfen.

Dennoch, kritisch beleuchten sollte man jedes Modell und auch jede Simulation, denn sehr schnell können sich Missverständnisse einschleichen. Diese können nur verhindert werden, wenn man für die Anpassungsparameter Werte zulässt, die praxisnah sind. Dazu ist in der Regel ausreichend praktische Erfahrung erforderlich (vgl. Abschn. C.6 Faustwerte).

Zur Beschreibung der Leistungsfähigkeit eines Bioreaktors stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Zum einen kann das rein empirische geschehen oder man bezieht die Möglichkeit der Simulation (Modellierung) mit ein. Beim empirischen Vorgehen wird das Verhalten des Bioreaktors unter allen möglichen Kombinationen und denkbaren Bedingungen untersucht, um daraus Korrelationen zur Abschätzung der Leistungsfähigkeit des Bioreaktors zu gewinnen. Die Modellierung hingegen benutzt gut bekanntes theoretisches Wissen und bezieht mathematische Tools zur Simulation der wirklichen Situation mit ein. Die Kombination beider Vorgehensweisen verspricht zum Optimum zu führen. Die Ergänzung zum Experiment durch ein ausgereiftes Modell kann Zeit und damit auch Kosten sparen, weil durch den Vergleich der experimentell gewonnenen Daten mit der Simulation wesentlich schneller Verständnis zum Prozess gewonnen werden kann. Die Simulation wird wertvoller, wenn das Softwarepaket auch Fitting- und Optimierungsfunktionen besitzt.

Beim experimentellen Vorgehen ist es nicht unbedingt erforderlich, den Prozess in allen Details zu verstehen, aber der Aufwand (Zeit und Finanzen) ist in der Regel enorm. Bei der Modellierung ist es erforderlich, mehr Details vom Prozess zu verstehen. In der Kombination beider Vorgehensweisen kann man folgende

Vorteile ausmachen:

- Die Modellierung fördert das Verständnis zum Prozess.
- Das Modell hilft das Experiment gezielter zu planen.
- Das Modell hilft Vorhersagen zu treffen und Prozesskontrollen zu optimieren.
- Das Modell hilft bei der Ausbildung und zur Schulung.
- Das Modell hilft bei der Prozessoptimierung.

Die Modellierung und Simulation wird immer wichtiger für die Forschung, in der Industrie und in der Ausbildung, zumal immer preiswertere und leistungsstärkere Programme zur Verfügung stehen.

Die Basis dafür sind die

- Bildung von Bilanzrahmen und Massenbilanzen,
- biologische Kinetiken (Monod, Hemmtypen),
- Merkmale und Gleichungssysteme.

1.8.2

Modellaufbau

Ausgehend von Modulen für verschiedene modellierende Beschreibungen von verfahrenstechnischen, biochemischen und physikalischen Abläufen gestaltet man sukzessive das Modell. Das geschieht zunächst mit Parameterverläufen, die „Führungscharakter“ aufweisen, dazu gehört in der Regel das Produkt (P) und die Biomassebildung (Xx) sowie der Abbau eines Hauptsubstrates, z. B. Glucose.

Danach sollte man weitere Parameterverläufe in das Modell integrieren. Allerdings muss im Einzelfall überprüft werden, welche Bildungsdaten aufgenommen werden. Dazu können DO- oder auch pH-Verläufe geeignete Hilfestellungen leisten.

Die Modellierungsphilosophie geht davon aus, dass das Modell schnell einsehbar und verständlich sein soll und – wenn nötig – auch von der Betriebsmannschaft vor Ort getestet werden kann.

Im Wesentlichen besteht das Modell aus

- Bilanzgleichungen für alle zeitlich veränderlichen Parameter,
- Kinetiken, die zur Darstellung der Bilanzgleichungen erforderlich sind,
- Konstanten, geometrischen Daten, festen Stoffwerten, zu ermittelnden Werten und Anpassungsparameter,
- Anfangswerten für zeitlich veränderliche Parameter sowie eventuell Grenzbedingungen

und wird bedient aus den Rubriken

- Stoffdaten (Dichte, Viskosität, ...),
- Anfangskonzentrationen der Einsatzstoffe,
- Einstellparameter (Drehzahl, Begasungsrate, Temperatur, pH-Wert, ...),
- geometrische Daten (Abmessungen, Volumen, Schlankheitsgrad, ...),

- berechnete (Zwischen-)Größen Leistung(-sdichte), Gasleerrohrgeschwindigkeit, ... ,
- Anpassungsparameter.

Für das jeweilige Modell müssen die zuständigen Parameter möglichst lückenlos ausgemacht werden. In Tab. 1.9 ist beispielhaft eine Zusammenstellung wiedergegeben. Es mag im ersten Moment erschrecken, dass man beim Durchzählen des gewählten Beispiels insgesamt 120 Parameter erkennt, doch bei genauer Analyse entschärft sich die Situation doch gewaltig. Im ersten Block (neun Parameter) findet man lediglich Naturkonstanten (g , R_g) und Stoffdaten (H_{O_2} , H_{CO_2} , ρ_L , ν , $Q_{O_2,max}$, a , C), also Werte, die durch das System vorgegeben sind. Der zweite Block besteht ausschließlich aus 24 Konzentrationen, die gemessen oder berechnet werden können. Als weiterer Block stehen die 14 Einstellparameter, die auch z. T. geregelt werden (müssen), aber ebenfalls systembezogen (vor-)gegeben sind. Im Block vier sind die geometrischen Parameter zusammengestellt, also acht feststehende Größen. Aus den gemessenen und eingestellten Parametern können 45 weitere Parameter berechnet werden und schließlich bleiben dann noch die 27 echten Anpassungsparameter (beispielbezogen), also 22 [%] aller Parameter.

Bis auf die letzte Gruppe, die Gruppe der 27 Anpassungsparameter (22 [%]), sind alle anderen Parameter entweder vorgegeben oder aber aus verschiedensten Gründen zugänglich oder festgelegt. Die Anpassungsparameter sind das „Zünglein an der Waage“, sie entscheiden darüber, wie exakt eine Messkurve vom Modell simuliert werden kann. Nicht zuletzt sind sie deshalb auch sehr kritisch zu bewerten, denn mit genügend Anpassungsparametern kann man jede beliebige Kurve „nachzeichnen“!

1.8.3

Modellierungsgrundlagen

Die Zielsetzung der Modellierung ist, eine Übereinstimmung zwischen Simulation (Vorhersage) und Experiment zu gewinnen. Dazu ist es erforderlich, dass die Grundlagentheorie, das physikalische Modell, mit der verwendeten Mathematik harmonisiert. Zur Erstellung eines Modells sind folgende Schritte durchzuführen:

- Probleme, Ziele und Randbedingungen müssen definiert werden.
- Zusammenstellung aller theoretischen und praktischen Zusammenhänge, die mit dem vorliegenden Problem verknüpft sind. Daraus können alternative Modelle definiert werden.
- Das Problem muss mathematisch beschrieben und mithilfe der Simulation gelöst werden.
- Die Qualität des Modells muss validiert werden bis eine ausreichende Übereinstimmung zwischen Modell und Experiment besteht.

Tab. 1.9 Modellparameter bestehen aus Stoffdaten, Anfangskonzentrationen, Einstellungsparametern, geometrischen Daten, berechnete Größen und Anpassungsparametern (allgemein ohne direkten Bezug).

Stoffdaten [SD]		
Parameter	Dimension	Beschreibung
a	–	Exponent $k_L a$ -Wert-Berechnung
C	–	Konstante $k_L a$ -Wert-Berechnung
g	m/s ²	Erdbeschleunigung
Henry	bar · L/mol	Henry-Koeffizient Sauerstoff
Henryc	bar · L/mol	Henry-Koeffizient Kohlenstoffdioxid
QO2max	mmol/cell/h	Max. spez. Sauerstoffbedarfsrate
Rg	J/mol/K	Allgemeine Gaskonstante
ro	kg/m ³	Dichte
vis	m ² /s	Kinematische Viskosität
Stoffkonzentrationen [SK]		
Parameter	Dimension	Beschreibung
cL	mol/m ³	Sauerstoffkonzentration in der Flüssigphase
cLmax	mol/m ³	Sauerstoffkonzentration an der Phasengrenze
cCO2	mol/L	Konzentration Kohlenstoffdioxid
NB	g/L	Nebenprodukt
pH	–	pH-Wert
S	g/L	Glucosekonzentration
S2	g/L	Zweites Substrat (Komponente)
S4	g/L	Drittes Substrat (Komponente)
S5	g/L	Viertes Substrat (Komponente)
P	g/L	Produktgehalt
VXx	% · L	Zellgehalt
X	cells/mL	Spez. Zellzahl
X0	%	Inokulumkonzentration Zellen
Yco2w	–	Gehalt CO ₂ im Abgas
Yn2w	–	Gehalt Stickstoff im Abgas
Yo2w	–	Gehalt Sauerstoff im Abgas
Ysub	–	Anteil substituierter Sauerstoff
Einstellungsparameter [EP]		
Parameter	Dimension	Beschreibung
DO	%	Gelöstsauerstoffkonzentration
n	upm	Rührerdrehzahl
p ω	bar	Kopfraumdruck

Tab. 1.9 Fortsetzung.

Stoffdaten [SD]		
Parameter	Dimension	Beschreibung
q	vvm	Begasungsrate
q0	vvm	min. Begasungsrate
qmax	vvm	max. Begasungsrate
T	°C	Temperatur
tpuls	h	Startzeit Puls1
tpuls2	h	Startzeit Puls2
tpulsE	h	Endzeit Puls1
tpulsE2	h	Endzeit Puls2
Yn2a	–	Gehalt Stickstoff in der Zuluft
Yo2a	–	Gehalt Sauerstoff in der Zuluft
Yo2aa	–	Gehalt Luftsauerstoff
Geometrische Daten [GD]		
Parameter	Dimension	Beschreibung
Aq	m ²	Querschnittsfläche Reaktor
D	m	Durchmesser Reaktor
dR	m	Rührerdurchmesser
fR	–	Faktor Rührer-/Reaktordurchmesser
fS	–	Schlankheitsgrad
H	m	Höhe des Reaktors
Ne	–	Newtonzahl unbegast
V	L	Reaktionsvolumen
Berechnungsgrößen [BG]		
Parameter	Dimension	Beschreibung
CO2max	mol/m ³	max. Kohlenstoffdioxidkonzentration
DeltacL	mol/m ³	Konzentrationsgefälle Sauerstoff
dx	h ⁻¹	Sterberate
eps	W/kg	Spez. Leistungsdichte
fKZ	–	Koaleszenzfaktor
k2	–	Faktor wachstumsabhängige Produktbildungsrate
kLa	s ⁻¹	Spez. Sauerstofftransportkoeffizient
kLaco	s ⁻¹	Spez. Kohlenstoffdioxidtransportkoeffizient
mu	h ⁻¹	Gesamtwachstumsrate
mu1	h ⁻¹	Wachstumsrate Glucose
mu2	h ⁻¹	Wachstumsrate S2
mu4	h ⁻¹	Wachstumsrate S4
mu5	h ⁻¹	Wachstumsrate Pepton

Tab. 1.9 Fortsetzung.

Stoffdaten [SD]		
Parameter	Dimension	Beschreibung
Neb	–	Newtonzahl begast
Nx	cells	Zellzahl, absolut
ODR	mmol/m ³ /h	Sauerstoffbedarfsrate
OTR1	mol/m ³ /h	Sauerstofftransferrate aus Flüssigphasenbilanz
OTR2	mol/m ³ /h	Sauerstofftransferrate aus Gasphasenbilanz
P11	g/h	Feedrate 1 Glucose
P12	g/h	Feedrate 2
P14	g/h	Feedrate 1
P25	g/h	Feedrate 2
phi	–	Gas-Holdup-Faktor
pmittl	bar	Mittlerer Druck
pTIT	h ⁻¹	Produktbildungsrate
PULS11	g/h	Regelung Feedrate 1 Glucose
PULS12	g/h	Regelung Feedrate 2
PULS14	g/h	Regelung Feedrate 1
PULS25	g/h	Regelung Feedrate 2
qo2	mmol/cell/h	Spez. Sauerstoffbedarfsrate
rp	g/L	Produktbildungsrate peptonabhängige Bildung
RQ	–	Respiratorischer Quotient
uG	m/s	Gasleerrohrgeschwindigkeit
V1	L/h	Regelung Volumenzunahme Feed 1
V11	L/h	Volumenzunahme Feed1
V2	L/h	Regelung Volumenzunahme Feed 2
V22	L/h	Volumenzunahme Feed 2
VGh	m ³	Gas-Holdup-Volumen
VM	m ³ /mol	Molvolumen
VRL	m ³	Reaktionsvolumen im m ³
Xm	g/L	Spez. Biomassegehalt
Xx	%	Zellzahl
Yo2en	–	Gehalt Sauerstoff in angereicherter Zuluft
Yo2w	–	Gehalt Sauerstoff im Abgas
Ysub	–	Anteil substituierter Sauerstoff
Anpassungsparameter [AP]		
Parameter	Dimension	Beschreibung
dxx	h ⁻¹	max. Sterberate
k1	h ⁻¹	Wachstumsunabhängige Produktbildungsrate
k20	–	Faktor wachstumsabhängige Produktbildungsrate

Tab. 1.9 Fortsetzung.

Stoffdaten [SD]		
Parameter	Dimension	Beschreibung
k2L		Faktor wachstumsabhängiges NB
Kco2	g/L	Sättigungskonstante Kohlenstoffdioxidbildung
kd	g/L	Sättigungskonstante Sterberate
kd1	–	Konstante Glucosekonzentration/Sterberate
kd4	–	Konstante S4/Sterberate
kd5	–	Konstante S5/Sterberate
Ki	g/L	Inhibierungskonstante Glucosekonzentration/S2
Ki2	g/L	Inhibierungskonstante Glucosekonzentration/S2
Ki4	g/L	Inhibierungskonstante S4/Glucoseabbau
Ki5	g/L	Inhibierungskonstante S5/Glucoseabbau
m	h ⁻¹	Wachstumsunabhängige Produktbildungsrate
mux	h ⁻¹	Max. Wachstumsrate Glucose
mux2	h ⁻¹	Max. Wachstumsrate S2
mux3	h ⁻¹	Max. Wachstumsrate S3
mux4	h ⁻¹	Max. Wachstumsrate S4
mux5	h ⁻¹	Max. Wachstumsrate S5
pPx	h ⁻¹	Max. Produktbildungsrate
S50	g/L	Initialdosis S3
Yxl	–	Ausbeutekoeffizient Biomasse/S3
Yxp	% · L/g	Ausbeutekoeffizient Biomasse/Produkt
Yxs	L · %/g	Ausbeutekoeffizient Biomasse/Glucose
Yxs2	L · %/g	Ausbeutekoeffizient Biomasse/S2
Yxs4	L · %/g	Ausbeutekoeffizient Biomasse/S4
Yxs5	L · %/g	Ausbeutekoeffizient Biomasse/S5

1.9

Modellierung der synchronisierten Parallelferrmentation für den Scale-up

1.9.1

Einleitung

Immer wieder steht die Bioverfahrensentwicklung vor Problemen, die von der „launischen“ Biomasse ins Spiel gebracht werden. Um reproduzierbare und vergleichbare Versuchsergebnisse zu produzieren und vor allem auch einen Prozess in den Produktionsmaßstab zu überführen, sollte es möglich sein, dieses Handicap zu umgehen. Die SPF kann Abhilfe schaffen. *SPF* steht für *synchronisierte Parallelferrmentation*.

1.9.2

Parameterblockbildung (Systematik, Probleme, Grenzen, Gegenläufigkeit, Bewertung, Zusammenstellung)

In der entstandenen Multibioreaktoranlage ist es möglich, in unterschiedlichen Maßstäben verschiedene Kenngrößen (Parameter, Parametergruppen) zu variieren. Hierdurch wird es möglich, mithilfe der SPF neben der Parametervariation auch den Größeneinfluss der einzelnen Maßstäbe auf die Kenngrößen zu untersuchen. Es ist im Folgenden auch möglich, einzelne Parameter konstant zu halten, sodass sich andere zwangsläufig ändern [2]. Dadurch besteht die Möglichkeit, vor allem Situationen zu untersuchen, bei denen es alleine zu Veränderungen der Parameter, verursacht durch die Maßstabsübertragung, kommt. Diese Möglichkeit dient vor allen Dingen zur Aufklärung von Fragestellungen, die hauptsächlich mit den einhergehenden Reaktorveränderungen während des Scale-ups stattfinden. Zur Differenzierung werden im Vorfeld Parameterblöcke (PB) definiert, die sich dadurch auszeichnen, dass diese Parameter enthalten, die während der Maßstabsübertragung konstant gehalten werden (können). Anhand der mehr oder weniger starken Veränderung von Parametern in den anderen Parameterblöcken lässt sich ein Abstufungsgrad für dieses Merkmal der Parameterblöcke definieren. Parameterblöcke setzen sich vorzugsweise aus dimensionslosen Kennzahlen zusammen, können aber in einzelnen Fällen auch durch dimensionsbehaftete Einzelparameter ergänzt werden.

Bekannte und in der Bioreaktionstechnik wichtige Parameter und Kennzahlen sind beispielsweise die Leistungsdichte, die Sauerstofftransfer rate (OTR), die Gasleerrohrgeschwindigkeit, die Reynolds-Zahl, die Froude-Zahl, die Weber-Zahl, die Mischzeit/Mischgüte, das Verhältnis von Scherkräften zur Umwälzmenge, die Ereigniskennziffer (EZ), die Deborah-Zahl (De) u. v. a. m.

Für die Beschreibung der parallelen Entwicklung in den verschiedenen Maßstäben muss mindestens ein aussagekräftiges Qualitätsmerkmal Q gefunden bzw. definiert werden. Hierbei könnte Q die Produktivität, Produktqualität, Biomassekonzentration, Nebenproduktbildung, Ausbeute, Selektivität etc. darstellen. Wie bei den Parameterblöcken kann sich das Qualitätsmerkmal auch aus einer Gruppe von Einzelmerkmalen zusammensetzen.

Bei der Vorgehensweise zur SPF ist die Kenntnis der notwendigen Inokulumkonzentration zum Animpfen des größten Fermenters der Multibioreaktoranlage essenziell. Hieraus ergibt sich nämlich auch die Beantwortung der Frage nach der Inokulumentwicklung, bei der ausgehend vom kleinsten Bioreaktor, dem Schüttelkolben (SK), im Verlauf ein immer größerer Fermenter mit einem Scale-up-Faktor von etwa fünf bis zehn für die Inokulumentwicklung angeimpft wird. Wobei in jedem der Maßstäbe eine bestimmte Zelldichte herangezogen und in den folgenden Fermenter überimpft wird bis letztlich der größte Bioreaktor angeimpft wird. Läuft dann der Prozess (Fermentation, Bioreaktion) im größten Bioreaktor, z. B. in der Log-Phase, dann werden für die jeweiligen kleineren Maßstäbe zeitgleich Aliquots aus dem großen Bioreaktor entnommen und die kleineren Reaktoren synchron angeimpft.

Somit herrschen zum „Startpunkt“ in allen Bioreaktoren die gleichen biologischen/physiologischen Bedingungen, sodass bei Einstellung der gleichen konstant zu haltenden Parameter in jedem Maßstab hierdurch die Messergebnisse ausschließlich vom Maßstab und der Geometrie des jeweiligen Bioreaktors abhängig sind.

1.9.3

Synchronisierte Parallelfertmentationen

Eine geeignete Technik (Methode), die einen Beitrag zur Lösung der Maßstabsübertragungsregeln liefert, ist eine Anlage, die aus mehreren Bioreaktoren unterschiedlicher Größe besteht. Die Bioreaktoren unterschiedlichsten Maßstabs, aber wenn möglich mit geometrischer Ähnlichkeit (mit Ausnahme des Schüttelkolbens), sollten sich jeweils um den Volumenfaktor von fünf bis zu zehn unterscheiden, in etwa einen Gesamt-Scale-up-Faktor von 0,1 bis 100 [L] überstreichen und dennoch in etwa Laborcharakter behalten.

In den unterschiedlichen Maßstäben können verschiedene Kenngrößen (Parameter, Parametergruppen) variiert werden, um in parallel betriebenen Ansätzen neben der Parametervariation auch den Größeneinfluss studieren zu können. Des Weiteren können vor allem auch Situationen studiert werden, die allein durch die Maßstabsübertragung verursacht werden, indem einige Parameter konstant gehalten werden und andere sich zwangsläufig ändern [2].

Diese Möglichkeit dient vor allen Dingen zur Aufklärung von Fragestellungen, die mit den unweigerlich verbundenen Veränderungen im Reaktor während des Scale-ups verbunden sind. Zur Differenzierung verwendet das Modell Parameterblöcke (PB), die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie jeweils einige Parameter beinhalten, die als konstante Größen übertragen werden, andere jedoch wieder, die eine mehr oder weniger gravierende Veränderung erfahren, mit unterschiedlicher Abstufung. Der Abstufungsgrad ist dabei ebenfalls ein charakteristisches Merkmal des Parameterblocks (PB, vgl. auch Abb. 1.33). Parameterblöcke setzen sich vorzugsweise aus Kennzahlen zusammen, können aber in verschiedenen Fällen aus bestimmten Gründen durch dimensionsbehaftete Einzelparameter ergänzt werden.

Es wird nun ein Parameterblock P_{Bi} in allen Maßstäben eingestellt und der Verlauf in den verschiedenen Maßstäben verfolgt (Abb. 1.33). Die Analyse der Gesamtsituation muss nun Rückschlüsse auf das Übertragungspaket zulassen.

Ausgehend vom kleinsten Bioreaktor, dem Schüttelkolben mit etwa 100–200 [mL], folgen verschiedene Bioreaktoren, wo zunächst nacheinander die Inokulumentwicklung erfolgt (Abb. 1.34). In jedem dieser Maßstäbe wird eine bestimmte Zelldichte herangezogen und in den folgenden Bioreaktor überimpft bis am Ende der größte Bioreaktor angeimpft wird. In einem bestimmten Stadium der Fermentation im größten Bioreaktor werden dann für die kleineren Bioreaktoren zeitgleich Aliquots aus dem großen Bioreaktor entnommen und alle kleineren Reaktoren gleichzeitig angeimpft (Abb. 1.34). Ein möglicher Zeitpunkt der Entnahme der Aliquots wäre der Beginn der Log-Phase, d. h., wenn das

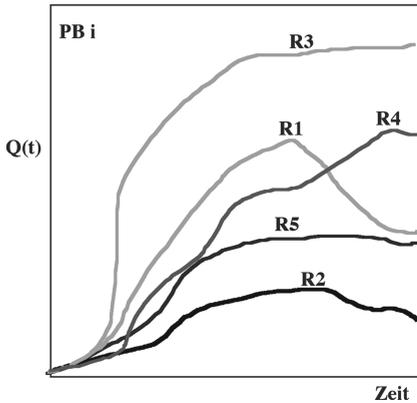


Abb. 1.33 Zur Beschreibung der parallelen Entwicklung eines Prozesses in verschiedenen Maßstäben muss mindestens ein aussagekräftiges Qualitätsmerkmal Q gefunden bzw. definiert werden. Q könnte sein: Die Produktivität, die Produktqualität, die Biomasseentwicklung,

die Biomassekonzentration, Nebenproduktbildung, Ausbeute, Selektivität. Das Qualitätsmerkmal kann sich auch aus einer Gruppe von Einzelmerkmalen zusammensetzen, wie der Parameterblock PBi.

Wachstum in die exponentielle Phase übergeht. Ein weiterer Zeitpunkt ist eine bestimmte optische Dichte. Wichtig ist dabei, dass auf identische Bedingungen geachtet wird, sodass alle Reaktoren gleiche Startbedingungen haben, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse sicherstellen zu können.

Anschließend wird die parallele Weiterentwicklung des Prozesses in allen Maßstäben unter Beobachtung aller verfügbaren Parameter und Kennzahlen weitergeschrieben (vgl. Abb. 1.35). Weichen die Entwicklungen in den verschiedenen Maßstäben von einander ab, so muss verglichen werden, welche Parameter und Kennzahlen mit unterschiedlichem Einfluss vorliegen und welche Einflüsse diese wiederum auf den Prozess haben.

In der nächsten Phase werden anhand der Parameteranalyse neue Einstellungen vorgenommen und die Entwicklung erneut nach demselben Muster verfolgt. Als biologische Modellsysteme kommen das sehr schnell wachsende Bakterium *Vibrio natriegens* und der myzelartig wachsende Pilz *Rhizopus delemar* in Betracht.

Die möglichen Parameter sind die Biomassebildung, die Produktion von Acetat und Lactat im Falle des *Vibrio natriegens* bzw. Lipaseaktivität und Scherverhalten beim *Rhizopus delemar*.

Um die Qualität der beiden biologischen Testsysteme beurteilen zu können, müssen sie ausreichend gut charakterisiert sein [10, 15, 22].

Um die Scherempfindlichkeit beurteilen zu können, sind zusätzliche Untersuchungen in einer speziellen Apparatur, z. B. einer Scherapparatur, erforderlich, wo sowohl Flockensysteme als auch ein biologisches Testsystem eingesetzt werden können.

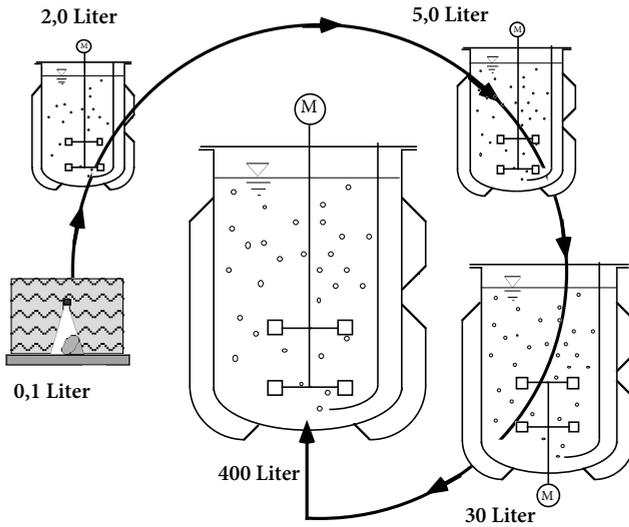


Abb. 1.34 In Reihe geschaltete Bioreaktoren vom Schüttelkolben bis zum 400 L-Maßstab zur Entwicklung des Inokulums. Läuft der größte Reaktor stationär, dann werden Aliquots aus diesem in alle anderen Reaktoren zurückgeführt und die parallele Entwicklung

der einzelnen Fermentationen unter den ihnen eigenen Bedingungen verfolgt. Das gegebene Konzept erlaubt einen Scale-up-Faktor von 2000 und damit durchaus einen sehr ansprechenden Übertragungssprung.

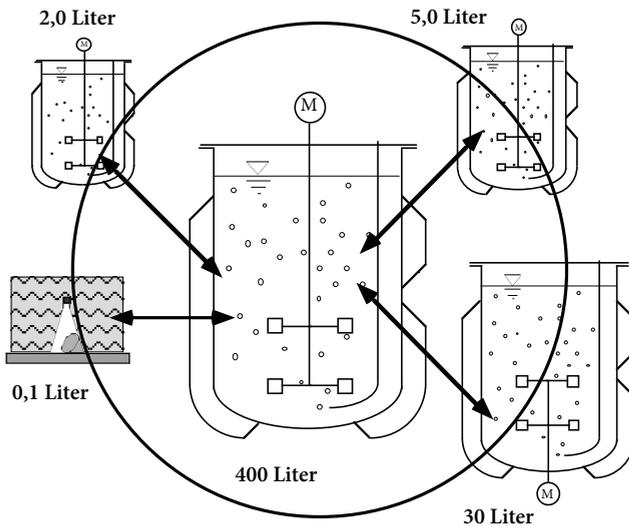


Abb. 1.35 Sternförmig angeordnete Bioreaktoren vom Schüttelkolben bis zum 400 L-Bioreaktor zur Untersuchung der parallelen Entwicklung des Prozesses, um die Auswirkung der unterschiedlich vorliegenden Parameter zu erkennen.

1.9.4

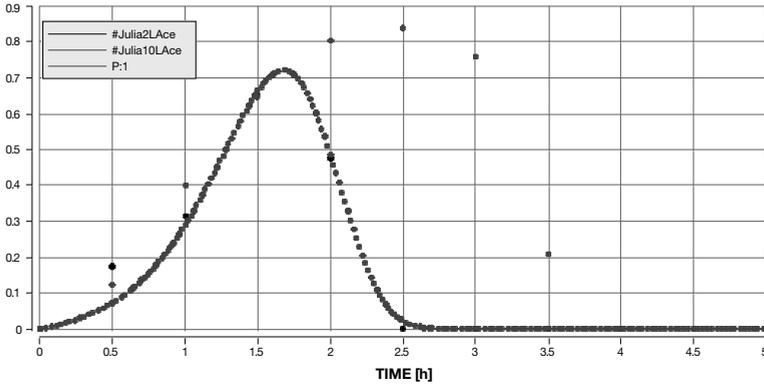
Symbiose von Simulation und synchronisierter Parallelfertmentation

Für die Entwicklung eines Fermentationsprozesses benutzt man im Modellmaßstab Reaktorvolumina bis etwa 10 [L]. Die dort gewonnenen Ergebnisse bilden letztendlich die Basis für eine Projektstudie zur Darstellung der Wirtschaftlichkeit des betreffenden Produktionsprozesses. Der Produktionsmaßstab liegt allerdings oft um den Faktor 1000 oder gar 10 000 über dem Modellmaßstab und es gilt nun, die der Kalkulation und damit der vorhergesagten Renditen zugrunde liegenden Daten auch im Produktionsmaßstab zu erreichen.

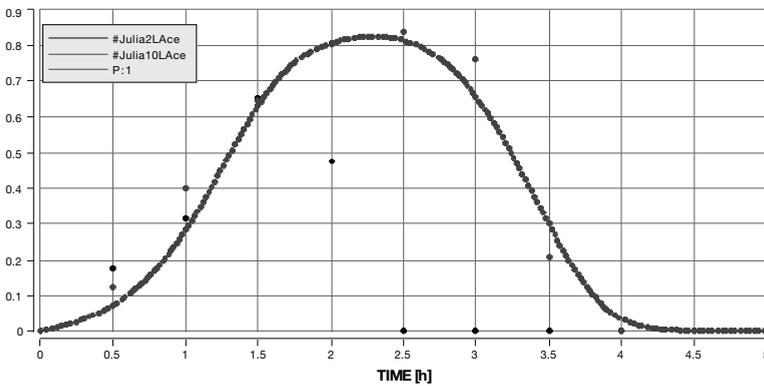
Ein Weg, der mit modernen Rechnerkapazitäten und passender Software immer verlockender wird, ist, diese Aufgabe über das Herunterbrechen des Geschehens in ein endliches Mikrovolumen, in ein finites Element, dort die Abläufe zu modellieren und finites Element für finites Element dann in jeden beliebigen Maßstab mit den dazugehörigen Rand- und Übergabebedingungen aufzusummieren. Leisten kann eine solche Aufgabe ein Softwarepaket wie FLUENT (z. B. CFD-Softwarepaket). Unabhängig von der gewählten Vorgehensweise steigt der Mess- und Analysen- sowie auch Rechenaufwand exponentiell mit der verlangten Zuverlässigkeit. Da zusätzlich noch jeder Aufwand mit dem Faktor „Zeit“ versehen ist, stellt sich in der Praxis immer wieder die Frage, ob es nicht etwas einfacher und „verständlicher“ geht?

Ein Ansatz dafür sind Entwicklungsuntersuchungen in einem System von Bioreaktoren, das es erlaubt, synchron einen Prozess mit identischen Startbedingungen in Bezug auf die biologischen Aspekte in unterschiedlichen Maßstäben zu starten und zu verfolgen. Diese methodisch parallel betriebenen Bioreaktoren bezeichnet man als synchronisierte Parallelbioreaktoren und die Ergebnisse sollen der Maßstabübertragung dienen. In Symbiose mit der SPF dient die mathematische Simulation. Damit ist man in der Lage in Verbindung mit den Versuchen im Modellmaßstab die Scale-up-Vorhersagen zu festigen. Aus mehreren möglichen Softwarepaketen wurde für die dargestellten Untersuchungen in MADONNA modelliert. Als biologisches Testsystem diente *Vibrio natrieigenis* auf Glycerin-Fleischextrakt-Medium als Modellsystem ($\mu_{\max} \leq 5$ [h⁻¹] hohe Salinität). Als Zielgröße wurde das Zwischenprodukt Acetat (ACE) gewählt, da es sowohl als Produkt als auch neben Glycerin und Fleischextrakt als drittes Substrat auftritt und damit in allen Maßstäben exakt nachgebildet werden soll. Die Modelluntersuchungen (SPF) wurden im 2 L- und 10 L-Maßstab durchgeführt.

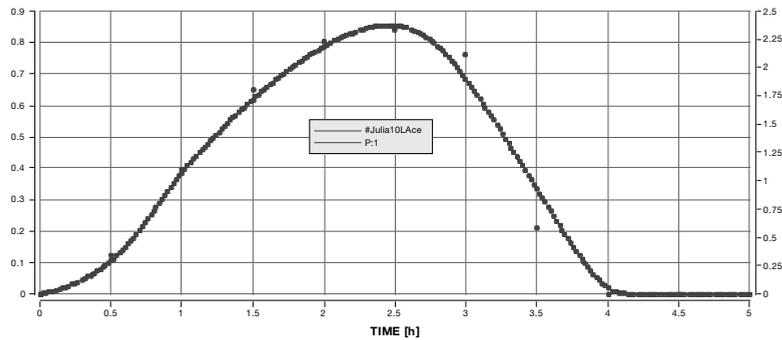
Die gewählten Parametereinstellungen für beide Maßstäbe müssen zunächst nicht zwingend abgestimmt sein, denn in der Simulation werden anschließend durch Kurvenanpassung die Modellparameter ermittelt. Dabei unterscheidet man maßstabsrelevante und solche die maßstabsübergreifend sind. Demnach enthält die eine Gruppe alle Parameter, die in dem jeweiligen Maßstab eingestellt waren bzw. für die Vorhersage eingestellt werden müssen, und die andere Gruppe die maßstabsunabhängigen Systemparameter, die in allen Maßstäben konstant gehalten werden müssen. Mit dem hinterlegten Modell, das rein phänomenologisch arbeitet, können die gewonnen Kurven mit insgesamt 33 Parametern gut simuliert werden (Abb. 1.36).



(a) $V = 2 \text{ L}; n = 1425 \text{ [upm]}; q = 1,5 \text{ [vvm]};$
 $f_S = 2,28; f_R = 0,42$



(b) $V = 10 \text{ L}; n = 730 \text{ [upm]}; q = 1,0 \text{ [vvm]};$
 $f_S = 1,74; f_R = 0,33$



(c) $V = 100 \text{ m}^3; n = 145 \text{ [upm]}; q = 0,4 \text{ [vvm]};$
 $f_S = 1,6; f_R = 0,38$

Abb. 1.36 Die Fermentation im 2-L-Maßstab (a) wird anhand des ACE-Verlaufes bewertet und zusammen mit dem 10-L-Maßstab (b) mittels zwei frei verfügbarer (n und q)

aus 31 Parametern simuliert. Simulation des Produktionsprozesses 100 000 [L] für die 10-L-Ergebnisse (c). Gepunktet sind die Messwerte, stetige Kurve ist die Simulation.

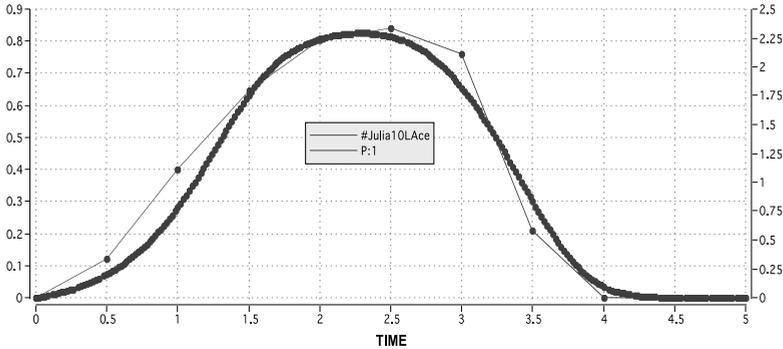


Abb. 1.37 Die Acetatkurve aus der SPF 10 L Nr. 5 [10] wird sowohl von der 10 L-Simulation als auch von der 100 000 L-Simulation mit den oben genannten Parametereinstellungen wiedergegeben (TIME in [h]). Gepunktet sind die Messwerte, stetige Kurve ist die Simulation.

Sofern der Produktionsreaktor noch nicht existiert, also viele Konstruktionsmerkmale (geometrische Faktoren: f_S , f_R , f_H , Ne_0) noch frei wählbar sind, gesellen sich zu den zusätzlich freien Betriebsparametern ($Y_{O_2}^\alpha$, p^ω) auch noch veränderbare/anpassbare Stoffparameter (Viskosität, Dichte, Henry-Koeffizient/Löslichkeit) in mehr oder weniger weiten/engen Grenzen hinzu. Aus den gewonnenen Erkenntnissen ist nun der nächste, wesentliche Schritt, die Übertragung in den Produktionsmaßstab zu wagen/vollziehen. Sei der Produktionsmaßstab ein 100 000 L-Bioreaktor, so ist zunächst zu prüfen, ob und welche weiteren Freiheitsgrade neben dem Volumen, der Drehzahl und der Begasungsrate verfügbar sind. Demnach muss konstruktiv geringfügig etwas (f_S , f_R) verändert sowie eine Drehzahl von 145 [upm] bei einer Begasungsrate von 0,4 [vvm] eingestellt werden. Das Resultat ist in Abb. 1.37 dargestellt.

1.9.5

Simulationsmodell in Berkeley-MADONNA[®]

Im Folgenden wird ein Programm zur Modellierung einer SPF vorgestellt. Es handelt sich um die in den Abschn. 1.9.2 und 1.9.3 erwähnte *Vibrio natrie-gens*-Fermentation (vgl. Aufgabe 3.8.2).

Programm 1.2 Modellierung eines Übertragungsvorganges von 2 in 10 [L]. Für das Intermediärprodukt Acetat sollen die Messwerte nachgebildet werden. Ziel: Findung der passenden Parametereinstellungen zur Beschreibung der Messkurven in beiden Maßstäben.

```
{Modellierung eines Übertragungsvorganges von 2 in 10 L}
{Für das Intermediärprodukt Acetat sollen die Messwerte nachgebildet
 werden}
{Ziel: Findung der passenden Parametereinstellungen zur Beschreibung der
 Messkurven in beiden Maßstäben -> diese Einstellungen bleiben dann für
```

```

weitere Maßstäbe konstant}

{Systemparameter}
METHOD RK4
STARTTIME = 0
STOPTIME=5      {h}
DT = 0.02      {h}

{Bilanzgleichungen}
d/dt(X) = u*X      {Biomasseproduktion; g/L/h}
d/dt(S) = -u1*X/Yxs {Glycerin; g/L/h}
d/dt(F) = -u3*X/Yxf {unbekanntes Substrat im Fleischextrakt; g/L/h}
d/dt(P) = (((alpha + beta*(u3+u2))*X)-u2*X/Yxp) {Acetat; g/L/h}
d/dt(CL) = (-OUR+OTR) {Gelöstsauerstoff; mol/m^3/s}

{Modellgleichungen}
u1 = umax1*(S/(Ks1+S))*(CL/(Ko3+CL)) {Wachstumsrate auf Glycerin; 1/h}
u2 = umax2*(P/(Ks2+P+(F)^2/Ki))*(CL/(Ko2+CL))
{Wachstumsrate auf Acetat; 1/h}
u3 = umax3*(F/(Ks3+F))*(CL/(Ko1+CL)) {Wachstumsrate auf Acetat; 1/h}
u = u1 + u2 + u3      {total growth rate; 1/h}

{Gleichungen}
{O2-Aufnahmerate; Quotient 3600 zur Umrechnung in 1/s; g/L*s;
mo - Konstante für den Erhaltungsstoffwechsel}

OUR=((u2/3600)*X/Yxo2)+((0.023/VRL)^(-0.3))*((u3/3600)*X/Yxo3)+X*mo
OTR=((Kla)*(CLmax- CL)) {Sauerstofftransferrate; g/L*s}
kla = (9.3*10^-5/(vis^(2/3))*ro^0.7)*g^(11/30))* (Neb*1000
*(n/60)^3*dR^5/VRL)^0.7*ug^0.3
e = ((Neb*(n/60)^3*dR^5)/VRL) + ug*g*fH

{spez. Leistungseintrag; fH = H'/H [W/kg]; fH = H'/H;
Quotient 60 zur Umrechnung von upm in 1/s}

pin = pout + ro*g*H*fH*10^-5
ug = (q/60)*H      {Gasleerrohrgeschwindigkeit; m/s}
H = (VRL*fS^2*4/3.14)^(1/3)      {Höhe; m}
D = H/fS      {Reaktordurchmesser; m}
Neb = Ne0/((1+mF*ug/((g*D)^0.5))^0.5) {Newtonzahl begast; - }
mF = 490*(0.002/VRL)^0.05 {Anpassungsparameter für Newtonzahl begast; - }
dr = fR*D      {Rührerdurchmesser; m}

{Auslegung: Slider 10L-100000L-Einstellungen}
VRL = 0.01 bzw. 100      {Flüssigreaktionsvolumen; m^3}
fS = 1.74 bzw. 1.6      {Schlankheitsgrad}
fR = 0.33 bzw. 0.3      {Verhältnis Kessel-Rührer-Durchmesser}
n = 730 bzw. 145      {Drehzahl des Rührers; upm}
q = 1.0 bzw. 0.4      {Begasungsrate; vvm}
Ne0 = 6.0      {Newtonzahl, im Einzelfall bestimmen!}

{Konstanten - ermittelt durch "curve fit" und manueller Nachhilfe mittels

```

```

"slider"}
umax1 = 2.0      {spez. max. Wachstumsrate auf Glycerin; 1/h}
umax2 = 0.10    {spez. max. Wachstumsrate auf Acetat; 1/h}
umax3 = 2.50    {spez. max. Wachstumsrate auf unbekanntem Substrat; 1/h}
Yxs = 0.5       {Ausbeutekoeffizient Biomasse Glycerin}
Yxf = 0.125     {Ausbeutekoeffizient Biomasse unbekanntes Substrat}
Yxp = 0.0045    {Ausbeutekoeffizient Biomasse Produkt}
Yxo2 = 1.0/0.01 !! {Ausbeutekoeffizient Biomasse SAUERSTOFF-ACE}
Yxo3 = 5.0      {Ausbeutekoeffizient Biomasse SAUERSTOFF-FE}
Ks1 = 0.85     {Sättigungskonstante; g/L}
Ks2 = 0.45     {Sättigungskonstante; g/L}
Ks3 = 0.55     {Sättigungskonstante; g/L}
Ki = 3.50      {Inhibierungskonstante; g/L}
alpha = 0.0    {Produktbildungskonstante; 1/h}
beta = 5.5     {Produktbildungskonstante; -}
Ko1 = 3.6e-6   {Sättigungskonstante für Sauerstoff in Wachstum auf
Glycerin; g/L}
Ko2 = 1.5e-5   {Sättigungskonstante für Sauerstoff in Wachstum auf
Acetat; g/L}
Ko3 = 1.5e-6   {Sättigungskonstante für Sauerstoff ... auf
Fleischextrakt; g/L}
mo = 1.0e-12  {Konstante für den Erhaltungsstoffwechsel}

{geometrische Konstanten, feste und Naturkonstanten}
pout = 1.2/4.1 {bar; mittlerer Druck, die 1.2 ist noch Annahme}
Y02alpha = 0.21 {-; Luftbegasung}
Henry = 1000   {Henry-Konstante Annahme keine exakte Überprüfung;
bar*L/mol}
g = 9.81       {m/s^2}
vis = 1.0e-6/0.8e-6 {kinematische Viskosität; m^2/s}
ro = 1000      {Dichte des Mediums; kg/m^3}
fH = 0.9       {Höhenverhältnis; fH = H'/H}
CLmax = ((pin*Y02alpha)/Henry)*32/1000 {Sättigungskonstante an Phasen-
grenze; mol/m^3}

{Anfangsbedingungen}
init X = 0.01   {g/L}
init S = 2.0    {g/L, Glycerin}
init F = 15.0   {g/L}
init P = 0.0    {g/L}
init CL = ((pin*Y02alpha)/Henry)*32/1000 {g/L}

{Begrenzungen}
limit S >= 0    {g/L}
limit P >= 0    {g/L}
limit F >= 0    {g/L}
limit S >= 0    {g/L}
limit CL <= ((pin*Y02alpha)/Henry)*32/1000 {g/L}
limit CL >= 0
limit OUR >= 0

```

Über die Qualität der „Nachbildung“ der Produktkurve (Abb. 1.37) in der erwähnten *Vibrio natriegens*-Fermentation kann man sicher streiten. Nicht unbedingt zufriedenstellend ist die verzögerte Anlaufphase und eventuell die geringere „Durchhaltephase“ im Zenit. Es bliebe also noch Verbesserungspotenzial. Man sollte aber bedenken, dass die erreichbare Genauigkeit mit dieser Methode jetzt schon strapaziert erscheint.

Die Parameterblöcke gemäß Tab. 1.9 sind in diesem speziellen Fall im Anhang Tab. C.2 zusammengestellt. Der Nutzen des Modells liegt aber andererseits auf der Hand. Es muss das Ziel sein, die eingeführten Anpassungsparameter maßstabsunabhängig zu gestalten. Damit enthält der Parameterblock „Anpassungsparameter [AP]“ das größte Deutungspotenzial. Die außerhalb des Blocks [AP] stehenden Anpassungsgrößen sind alle maßstabsgeprägt. Besonders auffällig ist dabei die Höhe des Headspace-Drucks im 100 000 L-Maßstab. Das bedeutet, dass die erforderliche OTR nur durch ein hohes treibendes Konzentrationsgefälle erreichbar ist. Darüber hinaus ist dazu zusätzlich durch die ermittelte Drehzahl eine sehr kräftige aber noch machbare Leistungsdichtesteigerung von 0,74 auf 6,1 [W/kg] erforderlich und die Begasungsrate nimmt von 0,0056 auf 0,046 [m/s] zu. Da die Begasungsrate im 10 L-Maßstab als sehr niedrig eingestuft werden kann, ist die Erhöhung um den Faktor zehn kritisch, aber auch machbar. Man sieht an diesem Beispiel, dass es vorausschauend erscheint, einige Parameter im Labormaßstab so zu wählen, dass eine Übertragung letztendlich dann auch möglich wird.

Aus den gewonnenen Werten für die spezifischen Wachstumsraten lässt sich ablesen, dass auf Glycerin und auf einem Bestandteil des Fleischextraktes das schnellste Wachstum resultiert, während der Produktabbau zur Biomassegewinnung einen geringeren Anteil ausmacht.

Die Definition des Ausbeutekoeffizienten bringt es mit sich, dass der Wert nicht aussagt, wie viel der abgebauten Komponente in die Biomasse geht, sondern nur, wie viel im Verhältnis insgesamt verbraucht wird. Der Wert für das Glycerin von 0,5 scheint sehr passend zu sein, während die beiden anderen Werte als gegeben hinzunehmen sind.

Eine Ausnahme bei den Anpassungsparametern fällt auf. Es handelt sich um den Ausbeutekoeffizienten des Sauerstoffs bezüglich des Wachstums auf der Fleischextraktkomponente. Dies könnte durch den stark erhöhten Druck bewirkt sein, weil damit ein effektiverer Einsatz von Sauerstoff bedingt wird.

Schließlich liefert die Simulation auch noch wertvolle Hinweise für die Auslegung des Produktionsreaktors hinsichtlich der geometrischen Faktoren und damit der Newton-Zahl und die schon erwähnte Druckstufe.

Anzufügen wäre noch, dass die Simulation eine Erhöhung der Viskosität um 20 [%] verlangt. Da sich diese Forderung allerdings lediglich auf die Dämpfung des $k_L a$ -Wertes auswirkt, könnte sie bei weiteren Untersuchungen wohl vermieden werden. Das soll auch darauf hinweisen, dass das hier behandelte Beispiel ausreichend zu Demonstrationszwecken erscheint, aber noch nicht final bearbeitet ist.

1.10

Konzeption einer Anlagenplanung

1.10.1

Allgemeine Betrachtungen

Die Entwicklung eines marktfähigen und rentablen Produktes erfordert eine klar systematisierte Ablaufplanung. Nachfolgend ist die Kette der zu bewältigten Aufgaben synchron dargestellt [2].

- Produktidee: Hintergrund – Markt – Wirtschaftlichkeit.
- Suche nach einem Syntheseparat (Mikroorganismen) – Biotop – Screening-Verfahren zum optimalen Produktionsstamm oder Genetic Engineering.
- Prozessoptimierung (Reaktion):
 - Mediumsanpassung, -optimierung,
 - Monitoring der Fermentation (Leitparameter),
 - Leitstrategien (Prädikation, Modellierungsparameter, ...).
- Abstimmung zum Up-Streaming – Reaktion – Down-Streaming:
 - Einsatzstoffstrategie (Kostenanalyse)
 - Einbußen an Raum-Zeit-Ausbeute (RZA), Effektivität!
 - Anforderungen an das Down-Stream-Processing!
- Down-Stream-Processing: Kalkulation
 - Einsatzstoffe
 - Entsorgung
 - Personal
 - Wartung
 - Umlagen
 - Abschreibung
- Kostenstruktur, die Einfluss auf die Entwicklung des Verfahrens nimmt.
- Fließ- und Mengenschemata zur Darstellung des Gesamtprozesses inklusive aller Massenbilanzen mithilfe von Short-cut-Methoden oder geeigneter Software, z. B. SuperPro Designer[®] [2].

Da diese Software in Abschn. 3.9 beispielhaft eingesetzt wird, soll es hier kurz vorgestellt werden.

1.10.2

SuperPro Designer[®]

SuperPro Designer[®] ist ein Softwaretool zur Darstellung von chemischen und biochemischen/biotechnologischen Gesamtprozessen, also ein Werkzeug für die Verfahrensentwicklung [24].

An dieser Stelle soll nur ein kurzer Abriss über die wesentlichen Merkmale von SuperPro Designer[®] gegeben werden. Detailliertere Informationen können direkt von Intelligen Inc. [24] erfragt werden.

UNIT PROCEDURES Bietet eine Vielzahl von Funktionseinheiten (Apparaturen wie Behälter und Tanks, Reaktoren, mechanische Stofftrenneinrichtungen, thermische Trenntechniken, Fördertechniken u. v. m.). Diese wählt man aus und positioniert sie auf einem zunächst leeren Sheet.

Ein Verrohrungstool erlaubt eine Verbindung/Verknüpfung aller „Funktionseinheiten/unit operations“. Jede Funktionseinheit kann mittels „Funktionsdaten/operation data“, „Apparatedaten/equipment data“ formatiert (vorschläge- oder anwenderorientiert) werden.

TASKS Bietet die Möglichkeit die einzusetzenden Stoffe unterteilt in „Reinstoffe/pure components“ und „Mischungen/stock mixtures“ zusammenzustellen. Dafür steht eine Datenbank zur Verfügung, es können aber auch benutzerdefinierte Stoffe aller Art eingegeben bzw. komponiert werden.

REPORTS Bietet die Möglichkeiten, den Gesamtprozess ökonomisch zu bilanzieren und darzustellen.

Eine vereinfachte Zusammenfassung der notwendigen Schritte in SuperPro Designer[®] ist der Tab. 1.10 zu entnehmen

Tab. 1.10 Vorgehensweise mit SuperPro Designer.

Schritt	Funktion	Ort	Bemerkungen
1	Eingabe der Reinstoffe	Pure components	möglichst nur solche, die auch wirklich durch den Prozess geschleppt werden sollen, den Rest in Block 2 integrieren
2	Eingabe der Mischungen	Stock mixtures	Komplexe Nährmedien, aber vor allem Hilfslösungen (Puffer, Extraktionsmittel, Chromatographiepuffer, ...)
3	Apparate zusammenstellen (am besten immer nur so viele wie nötig!)	Unit procedures	ACHTUNG: pro Fließbild haben nur 25 Apparate Platz! Also sparsam umgehen, weil bei mehreren Fließbildern jedes einzelne wie ein eigenständiger Prozess behandelt werden muss! Der Ausgangsstoff des vorherigen ist Eingangsstoff des folgenden Fließbildes, die Kosten berechnen sich in jedem Fließbild
4	Operationen zuordnen	Add/remove operations	Die Reihenfolge muss eingehalten werden, sie ist entscheidend für die Zeitablaufplanung
5	Verrohren	Connect mode	Zuströme, Abläufe und Transferleitungen hinzufügen. ACHTUNG: die offenen Pfeile sind für die Ströme gedacht, die das Produkt beinhalten (nicht zwingend erforderlich!)
6	Datenzuordnung	Operation data	Spezifizierung der Operationen, charge using, Stoffe auswählen, Personal, Zeitplanung, u. v. a.

