

Abschlussbericht

Förderschwerpunkt Biotechnologie:

Development of Sustainable Bioprocesses:

Modeling and Assessment

Ein Buchprojekt mit

VCH Wiley GmbH & Co. KGaA

Projekt gefördert durch die Deutsche Bundesstiftung

Umwelt (AZ 13132)

Prof. Dr. Elmar Heinzle und Dr. Arno P. Biwer
Universität des Saarlandes, Technische Biochemie

Prof. Charles Cooney, Massachusetts Institute of Technology
Dept. of Chemical Engineering, Cambridge, USA

Projektbeginn: 1. November 2004

Laufzeit: 6 Monate

Saarbrücken 2005

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Anlass und Zielsetzung	1
3. Verwendete Methoden	2
4. Ergebnisse	2
5. Soll/Ist-Vergleich	5
6. Wirtschaftlichkeitsbetrachtung.....	5
7. Diskussion	5
8. Kooperation im Projekt	5
9. Literatur und Präsentationen	6
10. Anlagenverzeichnis (AZ 13132)	6

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Im Buch beschriebene und modellierte Fallbeispiele und ihre bekannten oder projizierten Produktionsvolumina und –preise { XE "(Biwer, 2003)" }	4
--	---

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inhaltsverzeichnis des verfassten Buches { XE "(Biwer, 2003)" }	3
---	---

1. Zusammenfassung

Die biotechnologische Produktion verschiedenster Wertstoffe hat ein großes Potential für eine nachhaltige Produktionsweise. Dies gilt sowohl für die unmittelbare ökonomische Wertschöpfung als auch für die Schonung der Umwelt durch den vermehrten Einsatz erneuerbarer Ressourcen und durch die Vermeidung des Einsatzes und der Produktion und Freisetzung von umweltkritischen Stoffen. In diesem Projekt wurde das Buch „Development of Sustainable Bioprocesses: Modeling and Assessment“ verfasst, welches nun zum Druck beim Verlag eingereicht ist. Die Haupt-Autoren des Buches sind Elmar Heinzle, Arno Biber, beide Universität des Saarlandes, und Charles L. Cooney, MIT, Cambridge, USA. Weitere Experten aus der ganzen Welt steuerten eine Reihe von Fallbeispielen mit Simulationen von bei. Das Buch besteht aus zwei Abschnitten, einem ersten theoretischen Teil mit einer Einführung in die Modellierung von biotechnologischen Prozessen und in die Nachhaltigkeitsbewertung. In einem zweiten Abschnitt sind 12 Fallbeispiele beschrieben, die der Herstellung verschiedenster Wertstoffe mit bereits bestehenden oder geplanten Verfahren dienen. Diese Beispiele sind softwaremäßig in SuperPro Designer und Crystall Ball implementiert und als lauffähige Beispiele auf einer CD dem Buch beigelegt. Die beiden Programme sind ebenfalls auf der beigelegten CD enthalten.

Durch dieses Buch wird interessierten Prozessentwicklern in Industrie und akademischer Forschung ein Werkzeug in die Hand gegeben, das es erlaubt in kurzer Zeit und mit geringem Aufwand selber biotechnologische Prozesse zu modellieren und frühzeitig im Hinblick auf ihre Nachhaltigkeit zu bewerten. Dadurch sind auch Organisationen, die Förderprogramme zur Nachhaltigen Produktion auflegen, wie z.B. die Deutsche Bundesstiftung Umwelt, in der Lage Nachhaltigkeitsaspekte fundierter bewerten zu lassen.

2. Anlass und Zielsetzung

Eine nachhaltige Entwicklung nimmt heute sowohl in der Gesellschaft als auch in der industriellen Produktion eine immer bedeutendere Rolle ein. Biotechnologische Prozesse haben ein hohes Potential zur Verbesserung der Nachhaltigkeit beizutragen. Die wesentlichsten Charakteristika der ökonomischen, ökologischen und sozialen Nachhaltigkeit eines Prozesses entscheiden sich dabei bereits früh in der Prozessentwicklung. Das Potential der Bioprozesse wird daher nur dann auch voll genutzt werden, wenn Methoden zur Beurteilung der Nachhaltigkeit in der Prozessentwicklung verfügbar sind und die handelnden Personengruppen, das sind Prozessentwickler in den Bioindustrien sowie Studenten und Doktoranten in Forschung und Lehre, mit diesen Methoden vertraut sind.

In diesem Projekt wurde deshalb ein Buch erstellt, das sowohl als praktische Anleitung zur Entwicklung nachhaltiger Bioprozesse verwendet werden kann aber auch als Einführung in den Themenbereich in der universitären Lehre dienen kann. Besonders wertvoll erscheint das vorgeschlagene Buch insbesondere für Forschungsprojekte und –verbände, die sich mit der Entwicklung nachhaltiger Prozesse beschäftigen wie z.B. der von der Deutschen Bundesstiftung Umwelt geförderte Verbund ICBio. Das Buch umfasst sowohl die Methoden, die zur Erarbeitung einer soliden Bewertungsgrundlage notwendig sind, als auch an der Prozessentwicklung angepasste ökonomische und ökologische Bewertungsmethoden. Ein vergleichbares Buch, das all diese Aspekte zusammenfasst, wurde bisher noch nicht veröffentlicht. Die zusätzliche Vorstellung von konkreten Fallbeispielen macht es zu einer wertvollen Referenzquelle für Prozessentwickler in der Industrie, als auch für Studenten der Biotechnologie- und Ingenieurwissenschaften. Weiterhin bildet es einen guten Einstieg für Studenten der Wirtschaftswissenschaften oder umweltbezogener Studiengänge, die eine Betätigung in den Bioindustrien anstreben.

Die Veröffentlichung in einem renommierten Verlag (VCH-Wiley), die Zusammenarbeit mit einem Softwarehersteller und nicht zuletzt die Förderung durch die DBU garantiert, dass das fertiggestellte Buch auch einer breiten Öffentlichkeit vorgestellt werden kann und so einen Beitrag zur Entwicklung nachhaltigerer Bioprozesse leisten kann.

3. *Verwendete Methoden*

In dem erarbeiteten Buch wird versucht, durch eine ausgewogene Kombination von theoretischen Grundlagen und von Fallbeispielen moderne Methoden der Entwicklung von nachhaltigen biotechnologischen Prozessen Experten und Studenten nahe zu bringen.

4. *Ergebnisse*

Das Ziel dieses Projektes war die Erstellung des Buches „**Development of Sustainable Bioprocesses: Modeling and Assessment**“, das bei Wiley-VCH gedruckt wird. Es gelang, nach einer für die DBU kostenneutralen Verlängerung mit einer zusätzlichen Finanzierung eines Monats aus anderen finanziellen Quellen der Arbeitsgruppe Technische Biochemie, dieses Buch fertig zu stellen. Wie aus dem hier aufgeführten Inhaltsverzeichnis zu ersehen ist, besteht das Buch aus 2 großen Abschnitten.

Der erste, theoretische Abschnitt beschreibt die für die Modellierung und Bewertung von biotechnologischen Prozessen notwendigen Grundlagen. Nach einer Einführung in die Problemstellung wird in einem zweiten Kapitel die Entwicklung von Bioprocessen

beschrieben. Ein besonderer Schwerpunkt wird dabei auf die Bioreaktion als den letztlich entscheidenden Faktor gelegt. Danach werden die wichtigsten Elemente der Prozesse, die sogenannten Unit Operations, beschrieben. Das Kapitel schließt mit einer Beschreibung der Vorgänge bei der Entwicklung eines Prozesses.

Der dritte Teil des theoretischen Abschnitts beschreibt Modellbildung und Simulation von Bioprocessen. Hier wird besonders die Strukturierung des zu behandelnden Problems ausführlich diskutiert, da diesem eine entscheidende Bedeutung zukommt. Nach einer Beschreibung der Implementierung eines bestimmten Prozesses in eine konkrete Simulationssoftware werden verschiedene Methoden der Unsicherheitsanalyse beschrieben, welche insbesondere in frühe Phase eine große Bedeutung für die Beurteilung von Prozessen haben. Dies umfasst Szenario- und Sensitivitätsanalysen sowie die Monte-Carlo-Simulation.

Tabelle 1.: Inhaltsverzeichnis des verfassten Buches.

Part I: Theoretical Introduction

1. Introduction
 - 1.1. Bioprocesses
 - 1.2. Modeling and Assessment in Process Development
2. Development of Bioprocesses
 - 2.1. Types of Bioprocesses and Bioproducts
 - 2.2. Bioreaction Stoichiometry, Thermodynamics and Kinetics
 - 2.3. Elements of Bioprocesses (Unit Operations)
 - 2.4. The Development Process
3. Modeling and Simulation of Bioprocesses
 - 3.1. Problem Structuring, Process Analysis and Process Scheme
 - 3.2. Implementation and Simulation
 - 3.3. Uncertainty Analysis
4. Sustainability Assessment
 - 4.1. Sustainability
 - 4.2. Economic Assessment
 - 4.3. Environmental Assessment
 - 4.4. Assessing Social Aspects
 - 4.5. Interactions Between the Sustainability Dimensions

Part II: Case Studies

5. Citric acid
6. Fuel ethanol (Jason R. Kwiatkowski, Andrew J. McAloon, Frank Taylor and David B. Johnston)
7. Pyruvic acid
8. L-Lysine (Arnd Knoll and Jochen Buechs)
9. Riboflavin (Wilfried Storhas and Rolf Metz)
10. α -Cyclodextrin
11. Penicillin V
12. Recombinant Human Serum Albumin (M. Abdul Kholiq and Elmar Heinzle)
13. Recombinant Human Insulin (Demetri Petrides)
14. Monoclonal Antibody
15. α -1-Antitrypsin from Transgenic Plant Cell Suspension Culture (Elizabeth Zapalac and Karen McDonald)
16. Plasmid DNA (Sindélia S. Freitas, José A. L. Santos, D. Miguel F. Prazeres)

Das vierte Kapitel ist besonders charakteristisch für das vorliegende Buch. Über andere Bücher hinausgehend, die das Prozessdesign im Zentrum haben, werden hier die Kriterien der Nachhaltigkeitsbewertung ausführlich dargestellt und entsprechende Methoden auf 12 Fallbeispiele angewendet. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der ökonomischen und ökologischen Bewertung. Auf die soziale Bewertung und die Wechselwirkungen zwischen den drei Bereichen der Nachhaltigkeitsbewertung wird abschließend eingegangen.

Der zweite große Abschnitt des Buches stellt mit seinen 12 Fallbeispielen, die vollständig modelliert mit lauffähigen Programmen auf der dem Buch beiliegenden CD enthalten sind, eine völlige Neuheit dar, die für viele Studenten der Biotechnologie und der Verfahrenstechnik aber auch vielen Praktikern in der Industrie unschätzbare Unterstützung beim Verstehen und bei der Entwicklung von biotechnologischen Produktionsprozessen liefert. Wie in der Einleitung zu diesem Abschnitt übersichtlich dargestellt, wird dabei das sehr große Produktspektrum, das von Großchemikalien wie Zitronensäure, Ethanol und Lysin bis zur Herstellung rekombinanter therapeutischer Proteine und DNA reicht, beispielhaft abgebildet (Abb. 1). Auf diese Weise wird es interessierten Lesern leicht gemacht eigene Probleme durch Abändern eines der vorliegenden Beispiele schnell und effizient zu bearbeiten. Da die ökologische Bewertung nicht direkt in der benützten Software SuperPro Desinger durchgeführt werden kann, ist für jedes Fallbeispiel eine entsprechende Tabellenkalkulation auf der CD enthalten.

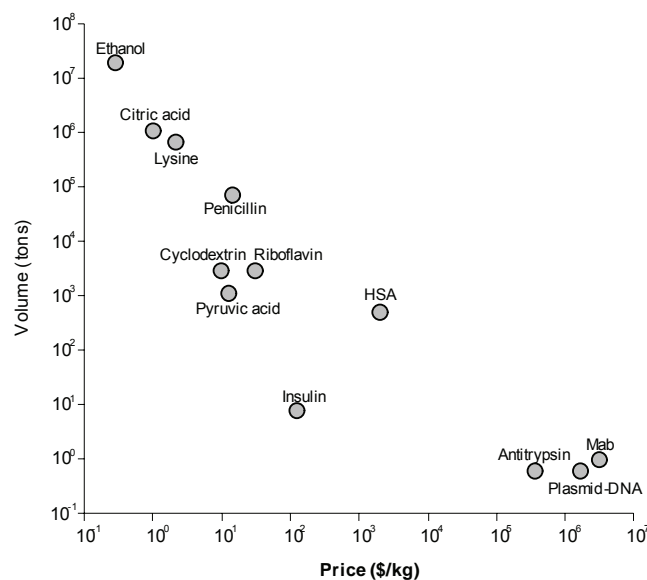


Abbildung 1. Im Buch beschriebene und modellierte Fallbeispiele und ihre bekannten oder projektierten Produktionsvolumina und –preise.

5. Soll/Ist-Vergleich

Im Wesentlichen wurden alle Ziele voll erreicht. Einzig bei den Fallbeispielen ergaben sich gegenüber der ursprünglichen Planung geringe Abweichungen. Zu den geplanten 10 Fallbeispielen (Citric acid, Pyruvate, Propanediol, Cyclodextrin, Antibiotics, Monoclonal antibody, Hepatitis vaccine, Biopolymer (PHA), beta-Glucosidase, Biopharmaceuticals (Insulin, Interferon)) konnten zwei hinzugefügt werden. Sechs der ursprünglich geplanten Beispiele wurden direkt umgesetzt, 4 wurden durch andere, vergleichbare ersetzt. Das Beispiel „Propanediol“ wurde durch das Beispiel „Fuel Ethanol“ ersetzt. Das Beispiel „Hapatitis vaccine“ wurde durch ein Beispiel zur Herstellung von therapeutischer Plasmid-DNA ersetzt. Die Beispiele „Biopolymer (PHA)“ und „beta-Glucosidase“ konnten nicht realisiert werden. Zusätzlich sind neu dazugekommen sind die Beispiele: „L-Lysine“, „Riboflavin“, „Recombinant human Serum Albumin“ und „ α -1-Antitrypsin from Transgenic Plant Cell Suspension Culture“.

6. Wirtschaftlichkeitsbetrachtung

Dieses Projekt wird indirekt Auswirkungen auf die Wirtschaftlichkeit verschiedenster Prozesse haben, die Experten mit Hilfe des nun leichter oder überhaupt erst zugänglichen Wissens und der Fallbeispiele entwickeln, indem diese von Beginn an bezüglich ihrer Nachhaltigkeit bewertet werden. Dies erlaubt einerseits, frühzeitig Fehler zu erkennen und zu beseitigen, andererseits aber auch neue Chancen zu entdecken und zeitgerecht umzusetzen.

7. Diskussion

Das erarbeitete Buch stellt eine Neuheit dar, die es einerseits erleichtert biotechnologische Produktionsprozesse als Modelle darzustellen und diese auch bezüglich ihrer Nachhaltigkeit zu bewerten. Angesprochen sind diejenigen Forscher und Entwickler, die sich direkt mit der Entwicklung von solchen Prozessen beschäftigen. Entsprechend ausgebildete Biotechnologen und Verfahrenstechniker werden durch die Unterstützung durch dieses Buch in die Lage versetzt, wesentlich leichter solche Fragestellungen zu bearbeiten. Auf diese Weise soll die Idee des vorausschauenden Umweltschutzes, die in sich auch ein großes Potential der ökonomischen Wertschöpfung trägt, wesentlich gefördert werden.

8. Kooperation im Projekt

Das Buch wurde gemeinsam mit Prof. Charles L. Cooney vom MIT erarbeiten. In einer Reihe von Telefonkonferenzen wurde der Fortschritt des Arbeitens laufend diskutiert und abgestimmt. Im Laufe des Schreibens sind einzelne Arbeitsgruppen von ihrem Vorhaben ein Fallbeispiel

beizutragen zurückgetreten. Durch intensive Bemühungen konnten jedoch hervorragende Ersatzbeispiele gewonnen werden.

9. Literatur und Präsentationen

Das Buch wurde bisher noch nicht der Öffentlichkeit vorgestellt. Dies wird allerdings bald durch den Verlag über die üblichen Kanäle geschehen.

10. Anlagenverzeichnis (AZ 13132)

Buch: Beim Verlag Wiley eingereichtes Manuskript des Buches: Development of Sustainable Bioprocesses: Modeling and Assessment