

Selektive Trenntechniken

**Chancen zu Innovation und
Nachhaltigkeit in der Bioindustrie
und bei der Nutzung
nachwachsender Rohstoffe**

**Diskussionspapier
des ProcessNet-Temporären Arbeitskreises
„Selektive Trenntechniken zur nachhaltigen
Produktion“**

Frankfurt am Main
November 2008

Autoren

Dipl.-Ing. Werner Bäcker, Bayer Technology Services GmbH, Leverkusen
Prof. Dr. Hans-Jörg Bart, TU Kaiserslautern
Dr. Friedrich Bischoff, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Ingelheim
Dr. Reinhard Ditz, Merck KGaA, Darmstadt
Univ. Prof. Dr.-Ing. Andrzej Górak, TU Dortmund
Prof. Dr. Jürgen Hubbuch, KIT, Karlsruhe
Dr.-Ing. Andreas Karau, Evonik Degussa GmbH, Hanau
Prof. Dr. Rainer Krull, TU Braunschweig
Prof. Dr.-Ing. Ulrich Kulozik, TU München
Prof. Dr. M. Pietzsch, Universität Halle Wittenberg
Prof. Dr.-Ing. Norbert Rübiger, Universität Bremen
Prof. Dr.-Ing. Gerhard Schembecker, TU Dortmund
Dr. Sebastian Schmidt, Bayer Technology Services GmbH, Leverkusen
PD Dr. Dieter Sell, DECHEMA e.V., Frankfurt am Main
Prof. Dr.-Ing. Jochen Strube, TU Clausthal
Prof. Dr. Roland Ulber, TU Kaiserslautern
Prof. Dr.-Ing. J. Ulrich, Universität Halle-Wittenberg
Dr. Jürgen Wiesner, DECHEMA e.V., Frankfurt am Main

Autoren der ausgeführten Produktlinien

1. Heteropolysaccharide

Prof. Dr. Roland Ulber, TU Kaiserslautern

2. Bioaktive Proteine und Peptide

Prof. Dr.-Ing. Ulrich Kulozik, TU München
Prof. Dr.-Ing. Gerhard Schembecker, TU Dortmund

3. Triterpene

Dipl.-Ing. Werner Becker, Bayer Technology Services GmbH, Leverkusen
Prof. Dr. Hans-Jörg Bart, TU Kaiserslautern
Dr. Friedrich Bischoff, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Ingelheim

4. Monoklonale Antikörper

Prof. Dr. Jürgen Hubbuch, KIT, Karlsruhe
Univ. Prof. Dr.-Ing. Andrzej Górak, TU Dortmund

5. Kurzkettige Aminosäuren

Prof. Dr.-Ing. Gerhard Schembecker, TU Dortmund
Dr.-Ing. Andreas Karau, Evonik Degussa GmbH, Hanau

6. Aromastoffe

Prof. Dr.-Ing. Gerhard Schembecker, TU Dortmund
PD Dr. Dieter Sell, DECHEMA e.V., Frankfurt am Main

7. Bioethanol

Dr. Jürgen Wiesner, DECHEMA e.V., Frankfurt am Main
Univ. Prof. Dr.-Ing. Andrzej Górak, TU Dortmund

Inhaltsverzeichnis

Autoren	2
Autoren der ausgeführten Produktlinien	2
Vorwort	5
0. Selektive Trenntechniken – Bindeglied zwischen Upstream Processing und Produkt	6
0.0 Trenntechniken	7
0.1 Übersichtsmatrix der Trennoperationen mit besonderem Innovationspotential	11
0.2 Zusammenfassende Erläuterungen der trenntechnischen Innovationspotentiale der untersuchten Produktlinien	12
0.2.1 Heteropolysaccharide.....	12
0.2.2 Bioaktive Proteine und Peptide	12
0.2.3. Triterpene	13
0.2.4 Monoklonale Antikörper.....	14
0.2.5 Kurzkettige Aminosäuren	15
0.2.6 Aromastoffe	15
0.2.7 Bioethanol	16
1. Heteropolysaccharide	17
1.1 Ausgangssituation, ökonomisches Potenzial	17
1.2 Innovationspotenziale und Forschungsansätze	17
2. Bioaktive Proteine und Peptide	19
2.1 Ausgangssituation, ökonomisches Potenzial	19
2.2 Stand der Technik	20
2.3 Innovationspotenziale und Forschungsansätze	20
3. Triterpene	23
3.1 Ausgangssituation, ökonomisches Potenzial	23
3.2 Stand der Technik	24
3.3 Innovationspotenziale und Forschungsansätze	24
4. Monoklonale Antikörper	28
4.1 Ausgangssituation, ökonomisches Potenzial	28
4.2 Stand der Technik / Produktionssysteme	28
4.3 Innovationspotenziale und Forschungsansätze	29
5. Kurzkettige Aminosäuren	30
5.1 Ausgangssituation, ökonomisches Potenzial	30
5.2 Stand der Technik in der Stofftrennung	30
5.3 Innovationspotenziale und Forschungsansätze	30
5.3.1 Innovative Trennverfahren.....	31
5.3.2 Ganzheitliche Prozessentwicklung	31
6. Aromastoffe	33
6.1 Ausgangssituation, ökonomisches Potenzial	33
6.2 Stand der Technik in der Stofftrennung	33
6.3 Innovationspotenziale und Forschungsansätze	33
6.3.1 Innovative Trennverfahren.....	33
6.3.2 Ganzheitliche Prozessentwicklung	34

7.	Bioethanol	35
7.1	Ausgangssituation, ökonomisches Potenzial	35
7.2	Stand der Technik	35
7.3	Innovationspotenziale und Forschungsansätze	36
7.3.1	Downstream-Processing	37
7.3.2	Innovationschancen unter dem Blickwinkel einer ganzheitlichen Verfahrensentwicklung	38
7.3.3	Querverbindung zur Gewinnung von Biobutanol	41

Vorwort

Für die Entwicklung einer nachhaltigen, d.h. ressourcenminimierten Produktion kommt der Verbesserung der Selektivität von Trenn- und Reaktionsprozessen eine entscheidende Rolle zu. Insbesondere in der Bioindustrie sind verdünnte Produktmedien, komplexe Mischungen sowie Nebenprodukte und Abfallstoffe die Regel. Hier gilt es, durch geeignete Aufarbeitungs- und Trennoperationen, aber auch durch innovative Kopplung verschiedener Trennprinzipien den energetischen, technologischen und ökonomischen Aufwand zur Abtrennung der Wertprodukte und zur Einhaltung und Gewährleistung einer gewünschten Produktqualität zu minimieren. Bei der biochemischen Wertstoffgewinnung aus nachwachsenden Rohstoffen, in Konkurrenz zu Synthesen auf fossiler Basis, sind innovative Techniken zur Erhöhung der Produktkonzentration und -selektivität und zur effizienten Produktabtrennung aus wässriger Lösung sowie von störenden Begleitstoffen ein Schlüssel zum Markterfolg.

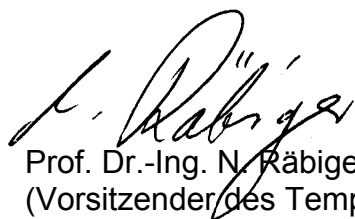
Die Entwicklung maßgeschneiderter Trennverfahren – vorrangig für wirtschaftlich interessante Syntheseprodukte der Biotechnologie – verlangt die interdisziplinäre Kooperation der (Bio-)Verfahrenstechnik, Thermodynamik und Chemie auf den innovativen Feldern klassischer Trennoperationen, z.B.

- Extraktiv-Rektifikation mit maßgeschneiderten ionischen Flüssigkeiten und hyperverzweigten Polymeren als Hilfsstoffe,
- Extraktionsprozesse auf der Basis ionischer Flüssigkeiten und hyperverzweigter Polymere,
- die Nutzung elektrischer Felder zur Erhöhung der Selektivität chromatographischer Trennungen,
- neuartige Kristallisationstechniken mit stereospezifischen Trenneffekten,
- die Adsorption aus überkritischen Medien,
- hybride membrangestützter Trenntechniken,
- die Erhöhung der Selektivität durch gezielte Oberflächenmodifikation und maßgeschneiderte Porenverteilung von Adsorbentien und Membranen

etc.

Auf allen angesprochenen Feldern liegt in Deutschland erhebliches wissenschaftliches und industrielles Know-how vor. Der ProcessNet-Temporäre Arbeitskreis „Selektive Trenntechniken für eine nachhaltige Produktion“ hat sich zum Ziel gesetzt, die Vernetzung dieses Wissens zu fördern und innovative Anstöße für die Forschung und Entwicklung zu geben.

Die vorliegende Ausarbeitung fortschrittlicher Technologien bei der Gewinnung von sieben exemplarisch ausgewählten Wertprodukten der Bioproduktion auf der Basis nachwachsender Rohstoffe soll die Chancen innovativer Trenntechniken in zukunftsweisenden Marktsegmenten untermauern und den öffentlichen Institutionen Anstöße für eine erfolgsorientierte Förderung von Forschung und Entwicklung geben.



Prof. Dr.-Ing. N. Rabiger, Universität Bremen
(Vorsitzender des Temporären Arbeitskreises)

Bremen, im November 2008

0. Selektive Trenntechniken – Bindeglied zwischen Upstream Processing und Produkt

Trenntechniken nehmen als elementarer Teil des Downstream Processing eine bedeutende Stellung zwischen Upstream Processing und dem Produkt ein. Während jedoch in der Vergangenheit hohe Selektivität vorwiegend ein Kriterium für hohe Produktreinheit war, hat Selektivität heute und in Zukunft eine neue Dimension gewonnen im Sinne von Prozessintensität und Nachhaltigkeit. Insbesondere durch den Nachhaltigkeitsaspekt ist optimale Selektivität auch für großvolumige Prozesse mit geringerer spezifischer Wertschöpfung von Bedeutung. Dennoch ist die wirtschaftliche Rechtfertigung des zur Selektivitätsverbesserung erforderlichen F&E Aufwandes nicht immer einfach. Ein Weg hierzu kann die gemeinsame Nutzung von Forschungsressourcen und vor allem der resultierenden Ergebnisse für diverse Anwendungsfelder sein. Diese lassen sich grob einordnen in die Zielbereiche:

- Großtechnische Anwendung
 - Feinchemikalien
 - Biotechnologie
- } **Produktionsregimes**

Großtechnische Anwendung

steht für die Herstellung großvolumiger Produkte mit eher niedrigen Margen wie beispielsweise Synthesegas oder Bioethanol, d.h. Produktionsmengen im Millionen Tonnen Bereich bei Verkaufspreisen von 1 – 10 Euro/kg.

Feinchemikalien

steht für die Kategorie von synthetischen hergestellten Produkten, entweder auf Basis erdölbasierter oder zunehmend auf Basis nachwachsender Rohstoffe. Die Mengen sind deutlich niedriger im Bereich von ca. 10 – 10.000 to/a und Preisen im Bereich von 10 - 1.000 Euro/kg.

Biotechnologisch hergestellte Produkte

sind im Wesentlichen fermentativ hergestellte Produkte und können sowohl den Bereich großvolumiger Produkte (Weiße Biotechnologie) wie auch hochwertige Biopharmazeutika umfassen (Rote Biotechnologie).

In der technischen Anwendung überlappen sich synthetisch wie biotechnisch erzeugte Produkte in weiten Bereichen. Für die Auslegung neuer Prozesse ist deshalb vielleicht die Differenzierung nach der Rohstoffbasis, dem sog. „Feed“, auf dem der Prozess basiert, sinnvoll:

- a) Organische Synthese auf Erdölbasis zur Erzeugung vorwiegend kleiner Moleküle
- b) Synthese ähnlicher Zielmoleküle wie unter a), jedoch unter Einsatz nachwachsender Rohstoffe. Hierbei ist besondere Aufmerksamkeit auf die Aufschlusstechnologie gefordert.
- c) Biosynthetische Herstellung via Fermentation und anschließender Wertproduktisolierung, je nach Zielprodukt durch beispielsweise Kristallisation oder durch komplexe vielstufige Aufarbeitungstechnologie, vor allem als Basis von Biotherapeutika.

Daraus resultiert die Erkenntnis, dass es keine strikte Trennung zwischen den verschiedenen Anwendungsbereichen und den eingesetzten Verfahren gibt. Dementsprechend muss auch die Wahl und Auslegung der jeweilig effizientesten Trenntechnologie flexibel und ergebnisorientiert erfolgen. Aus diesem Spannungsfeld heraus ergibt sich eine wesentliche Rechtfertigung für die Existenz einer „fachgebietsübergreifenden“ Arbeitsgruppe „Selektive Trenntechniken“.

0.0 Trenntechniken

Eine effiziente Gestaltung der Produktaufbereitungsprozesse ist durch die Anwendung unterschiedlicher Trenntechniken bedingt, die in zwei Gruppen unterteilt werden können:

- Partikel – und Phasentrenntechnik,
- Fluidverfahrenstechnik.

In der ersten Gruppe handelt es sich um die Trenntechniken, die eine Abtrennung zweier oder mehrerer Phasen voneinander ermöglichen (z.B. Filtration oder Zentrifugation) oder eine bedarfsorientierte Einstellung der Produkteigenschaften erlauben (z.B. Kristallisation).

Zu der zweiten Gruppe gehören Trennoperationen, die zur Veränderung der Konzentration einer oder mehrerer Komponenten in einer Phase führen. Schwerpunkt der bisherigen Forschung der Fluidverfahrenstechnik sind die Unit Operations (Destillation, Adsorption, Absorption, Verdampfung, Rektifikation, Extraktion usw.), deren technische Realisierung in Apparaten sowie deren Anwendung und Optimierung in Prozessen. Die klassischen Unit Operations werden aber oft als reif angesehen, und Forschung und Förderung konzentrieren sich auf

- noch nicht breit beforschte bzw. neuartige Technologien mit Einsatzfeldern bevorzugt in der Pharma- und Biotechnik,
- hybride und reaktive Technologien, deren Anwendungen eher im Bereich der chemischen Industrie liegen, aber durchaus auf die biotechnologischen Anwendungen übertragbar sind.

Abbildung 0.1 zeigt die Übersicht möglicher Maßnahmen zur Prozessintensivierung, die in der Aufbereitung biotechnologischer Produkte angewendet werden können¹. Durch eine sinnvolle Integration unterschiedlicher Trennverfahren lassen sich große Synergien in der Produktaufbereitung erzielen (s. auch Matrix Kap. 0.1).

¹ Górak, ESCAPE, 2007, Bukarest

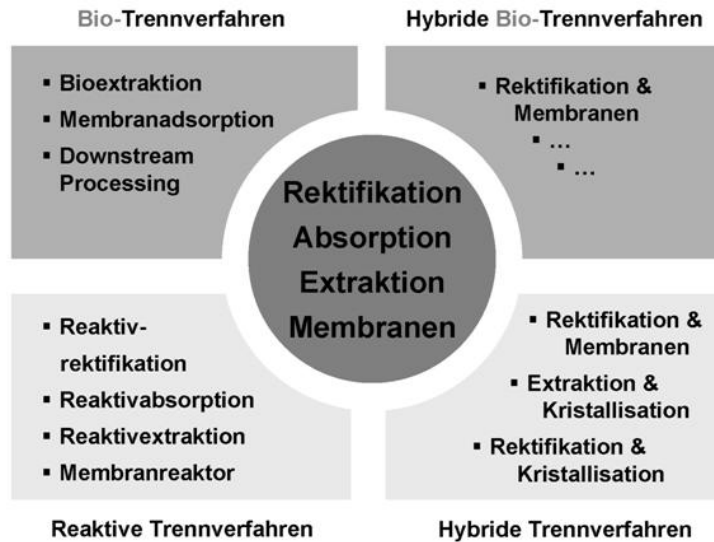


Abbildung 0.1: Mögliche Maßnahmen zur Prozessintensivierung

Bindeglied zwischen Up-stream Processing und Produkt

Viele in diesem Papier angesprochene Produkte mit hohem Wertschöpfungspotential werden biotechnologisch hergestellt. Erst in den letzten Jahren werden, nicht zuletzt aufgrund der stark verbesserten analytischen Messtechnik, zunehmende Anstrengungen unternommen, die hohe Komplexität biotechnologischer Prozesse zu verstehen (siehe auch PAT-Initiative der FDA). Die einzelnen Schritte der Bioprozesstechnik, das „Upstream Processing“ mit Anzucht und Fermentation, das „Downstream Processing“ sowie die Formulierung des Endproduktes, stehen bislang weitgehend einzeln und oft isoliert nebeneinander, ohne dass sie sich in ihren Auswirkungen auf die Produktqualität und auch -quantität im Sinne einer hohen Prozessintensität ausreichend durchdringen. Grund hierfür mag die notwendige starke interdisziplinäre Vernetzung biologischer und verfahrenstechnischer Vorgänge sein, welche noch nicht ausreichend realisiert ist. (Abb. 0.2). Darüber gelangt aus den „prozessführenden“ Bereichen der Biopharmazeutischen Industrie nur wenig an dort sicherlich vorhandener Information nach außen.

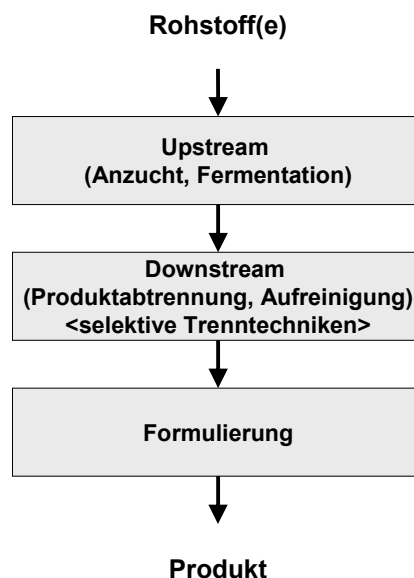


Abbildung 0.2: Derzeitige Situation des Aufbaus biotechnologischer Prozesse.

Naturgemäß stehen die Aufarbeitungstechniken am Ende der Entwicklungskette und können erst zeitversetzt nach dem Abschluss der Upstream Entwicklung bearbeitet werden. Kritischer ist jedoch die Tatsache, dass jede Veränderung im Upstream, insbesondere auch eine scheinbare Optimierung der Fermentation in Richtung höherer Produkttiter, nahezu unausweichlich eine oft sehr aufwendige Anpassung des folgenden Downstream Teils zur Folge hat. Die Formulierung ist ihrerseits abhängig von den Ergebnissen des Downstream Processing. Da jedoch die Produktspezifikation einschließlich der zulässigen Verunreinigungen in Art und Menge am Ende des Downstream vor allem in biopharmazeutischen Prozessen klar festgelegt sind, ist der Formulierungsschritt bezüglich etwaiger Varianzen deutlich weniger sensitiv. Die Rückkopplungen und gegenseitige Beeinflussung der Prozessschritte haben einen erheblichen Einfluss auf die Güte und Kosten des finalen Gesamtprozesses. Überhaupt ist die Wirtschaftlichkeit des Gesamtprozesses heute maßgeblich von den Kosten im Downstream Processing dominiert. Diese Verschiebung der Kostenanteile zu Ungunsten des Downstream Teils sind prozessbedingt und werden mit wachsendem Produkttiter im Upstream Teil noch weiter ansteigen (Abb. 0.3).

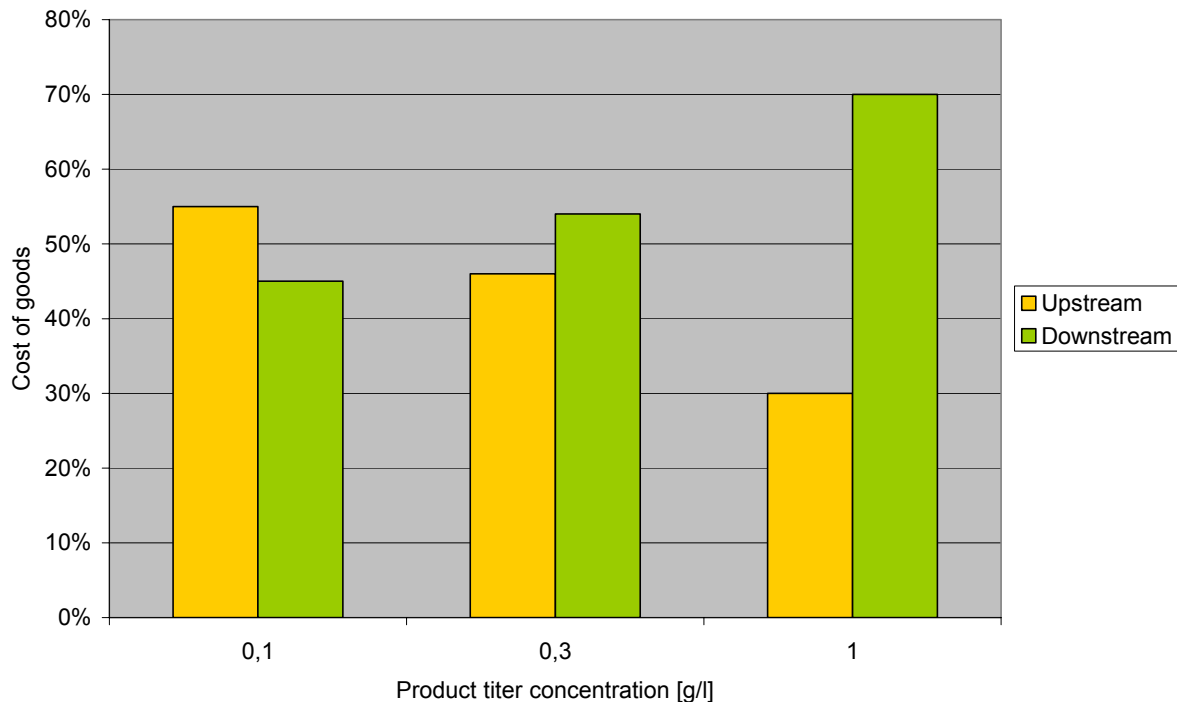


Abbildung 0.3: Kostenverteilung zwischen Upstream und Downstream Processing in Abhängigkeit vom Produkttiter²

Daraus resultiert der dringende Optimierungsbedarf im Downstream Teil. Weiterhin steht in Industrie und Wirtschaft heute im Allgemeinen wenig Zeit für die Entwicklung der Produktionsprozesse zur Verfügung. Wichtiger sind schnelle Marktpräsenz und die Einhaltung von Qualitätskontrollstandards (u. a. Arzneimittelgesetz bzw. GMP) sowie der Zulassungskriterien von FDA und EMEA.

Vor dem Hintergrund jedes dieser Punkte ist es von besonderer Wichtigkeit für die komplexen biotechnologischen Prozesse, möglichst schnell ein leistungsfähiges Me-

² Quelle: Strube, J., Sommerfeld, S.: Chemical Engineering and Processing Volume 44, Issue 10, October 2005, p. 1123-1137

Methodeninstrumentarium bereitzustellen, um zuverlässige und robuste sowie vor allem auch wissensbasierte verfahrenstechnische Auslegungsunterlagen für eine optimale Produktbereitstellung zu erarbeiten. Nur indem auf diese Weise die wichtige integrierte Schlüsselrolle der Aufarbeitung zwischen dem Upstream und dem Produkt effizient genutzt wird, können zukünftig noch bessere und wirtschaftlichere Prozesse entwickelt werden.

Ziel zukünftiger Entwicklungen der biotechnologischen Prozesse muss es daher sein, von Beginn des Entwicklungsprozesses an, neben den klassischen (bio-) verfahrenstechnisch ausgerichteten Prozessoperationen (Kultivierung, Downstream Processing) auch das verfügbare molekularbiologische Methodeninstrumentarium sowie das der Formulierungs- und Anwendungstechnik, die durch die Expertise der Pharmazeutischen Verfahrenstechnik eingebracht wird, in den Gesamtprozess zu integrieren. Mit diesem umfassenden Ansatz kann sowohl die Proteinbiosynthese im Reaktor als auch die oft verlustreiche Produktabtrennung und –aufreinigung bis hin zur Produktformulierung bzw. -anwendung optimiert werden.

Es ist dabei zu berücksichtigen, dass die Entwicklung und Optimierung technischer Proteinbiosynthesen aufgrund des noch mangelnden Wissens bislang nicht a priori prädiktiv, sondern zunächst nur iterativ erfolgen kann, indem der Entwicklungs- und Optimierungszyklus unter teilweiser Variation der Einzelschritte mehrfach durchlaufen wird. Die selektiven Trenntechniken als Bindeglied zwischen Upstream Processing und Produktanwendung treten dadurch verstärkt in den Vordergrund des Gesamtprozesses. Da sich praktisch alle Arbeitsebenen gegenseitig beeinflussen, sind Rückkopplungen, Verknüpfungen und Wechselwirkungen beispielsweise zwischen der Auswahl und Modifikation der genetischen Konstrukte, der Schaffung optimaler physiologischer Kultivierungsbedingungen und dem Einsatz geeigneter verfahrenstechnischer Maßnahmen sowohl bei der Produktsynthese als auch bei der Produktabtrennung und -reinigung sowie der Formulierung und Anwendung zu berücksichtigen.

Erste Ansätze solcher integrierten selektiven Trenntechniken zur Produktgewinnung aus biotechnologischen Prozessen (z. B. Fermentationen) konzentrieren sich heutzutage größtenteils auf die Integration von Kultivierung und Produktabtrennung, wobei meist nur die Primärabtrennung von Zellen oder die Produktaufreinigung mit Hilfe unterschiedlichster Unit Operations einbezogen wird. Die gesamtheitliche Betrachtung bei der Entwicklung und Herstellung dieser Produkte und der interdisziplinäre, integrative Einsatz von Biologie, Chemie und Verfahrenstechnik wurde bislang in dieser Form in der Forschung nicht häufig realisiert und sollte im Rahmen kompetenter Arbeitsgruppen bearbeitet und umgesetzt werden.

Das Ziel sind in jedem Fall neue innovative Methoden für ein integriertes Downstream Processing als Bindeglied zwischen Upstream Processing und Produktformulierung sowie als Schlüsselschritt für effizientere, wirtschaftlichere und ressourcenschonendere Prozesse.

0.1 Übersichtsmatrix der Trennoperationen mit besonderem Innovationspotential

Die nachfolgende Grafik verdeutlicht nochmals im Überblick die Trenntechniken, deren anwendungsbezogene Weiterentwicklung besondere Innovationschancen in den ausgearbeiteten Produktbeispielen erwarten lässt.

		Extraktion	Adsorption	Filtration	Kristallisation	Membrantechnik	Chromatographie	bioreaktive Verfahren	Zentrifugation	Prozesssynthese und Simulation
Heteropolysaccharide	Aufbereitung									
	Upstream Processing									
	Downstream Processing									
Bioaktive Proteine und Peptide	Aufbereitung									
	Upstream Processing									
	Downstream Processing									
Triterpene	Aufbereitung									
	Upstream Processing									
	Downstream Processing									
monoklonale Antikörper	Aufbereitung									
	Upstream Processing									
	Downstream Processing									
kurzkettige Aminosäuren	Aufbereitung									
	Upstream Processing									
	Downstream Processing									
Aromastoffe	Aufbereitung									
	Upstream Processing									
	Downstream Processing									
Bioethanol	Aufbereitung									
	Upstream Processing									
	Downstream Processing									

0.2 Zusammenfassende Erläuterungen der trenntechnischen Innovationspotentiale der untersuchten Produktlinien

0.2.1 Heteropolysaccharide

Trennaufgabe

Abtrennung der Biopolymere aus Fermentationsbrühen oder Extraktion aus nachwachsenden Rohstoffen.

Stand der Technik

Produktspezifische, empirisch ermittelte Aufreinigungsverfahren, in der Regel nicht übertragbar auf andere Stoffe.

Zur Verbesserung der Produkteigenschaften für die Verarbeitung und im Hinblick auf die biologische Wirkung ist zusätzlich eine chemische u/o biotechnologische Modifikation der Ausgangsverbindungen notwendig.

Bisher fehlt in den meisten Fällen eine Prozessintegration der einzelnen Verfahrensschritte.

Entwicklung innovativer Trenntechniken, Prozessintensivierung

- Entwicklung prozessintegriert und möglichst universell (für die Stoffgruppe) einsetzbarer Unit Operations, insbes. auf der Basis von Membranverfahren.
- Prozessintegrierbare Verfahren zur chemischen und biotechnologischen Modifikation.

0.2.2 Bioaktive Proteine und Peptide

Trennaufgabe

Abtrennung von Glykoproteinen (Proteine mit glykosidisch gebundenen Kohlenhydratresten) und Peptiden aus mikrobiellen, pflanzlichen und tierischen Zellkulturen sowie aus komplex zusammengesetzten Produkten pflanzlichen und tierischen Ursprungs (z.B. Milch, Molke) unter Erhalt der Bioaktivität der Zielprodukte. Die Trennaufgabe stellt sich sowohl insgesamt für die Produktklasse als auch für bestimmte Proteine und Peptide.

Stand der Technik

„Single Unit Operations“ weisen enge Grenzen auf bezüglich des erzielbaren Durchsatzes und der spezifischen Kosten (Regenerationsaufwand).

Chromatographische Trennverfahren: bisher nur im analytischen Maßstab untersucht.

Wissenschaftliche Defizite bei der Fraktionierung komplexer Medien behindern den Einsatz präparativer und großtechnischer chromatographischer Verfahren und von Kristallisationsverfahren.

Membranverfahren sind bis heute noch nicht spezifisch genug. Die damit erzielbaren Trennergebnisse werden durch Grenzschichtphänomene beeinflusst (unspezifische Adsorption, Deckschichtbildung).

Trennproblematik durch die ähnliche Molekülgröße der Einzelprodukte.

Entwicklung innovativer Trenntechniken, Prozessintensivierung

Der Schlüssel liegt in der *Entwicklung neuer Plattformtechnologien* für eine möglichst große Breite unterschiedlicher Zielproteine auf der Basis neuer bzw. spezifisch kombinierter Trenntechniken einschl. mechanischer Verfahren:

- Membrantechnik,
- Zentrifugalverfahren,
- chromatographische Verfahren (Ionenaustausch-, Gelpermeations-, Affinitätschromatographie etc.),
- thermische Verfahren (Ausnutzung unterschiedlicher thermischer Sensitivitäten einzelner Proteine im Gemisch je nach Zusammensetzung der wässrigen Phase und Erhitzungsbedingungen) in Kombination mit Membrantrennverfahren,
- enzymatische Verfahren (selektive Vernetzung von Proteinen, um bestimmte Zielmoleküle leichter abtrennbar zu machen),
- Kristallisation unter dem Einfluss selektiver Ionenmilieus.

Entwicklungsaufgaben im Bereich des Upstream-Processing

Verbesserung des reaktionskinetischen Verständnisses der stofflichen Veränderungen im Bereich des Upstream-Processing, um die Vorhersagbarkeit von Trenneffekten, z.B. bei Membranverfahren oder Hybridtrennprozessen zu verbessern.

0.2.3. Triterpene

Trennaufgabe

Gewinnung komplexer Wirkstoffe (für Medikamente, Nahrungsmittel, Kosmetika) durch Extraktion von Pflanzenmaterial und weitere Auftrennung.

Stand der Technik

Hauptsächlich auf der Basis empirischer Erfahrungen. Standardisierte Apparate, die bisher nur in wenigen (lohnenden) Fällen für gezielte Labor- und Pilotversuche einsetzbar sind. Bisher werden vorwiegend Blätter extrahiert, da bei anderen Rohmaterialien technologische Probleme bei Zerkleinerung, Transport und Aufschluss bestehen. Aufschluss und Vorbehandlung der Rohstoffe bestimmen wesentlich die Verfügbarkeit der Wirkstoffe und damit die Kinetik der nachfolgenden Wirkstoffextraktion.

Entwicklung innovativer Trenntechniken, Prozessintensivierung

- *Hochselektive Feststoffextraktion* durch produktspezifischen Auswahl des Extraktionsmittel (und ggf. von Zusatzstoffen, z.B. Tensiden), der Prozessparameter (Temperatur, Druck, flüssiger oder überkritischer Zustand) und der Prozesssteuerung. Erarbeitung von Standardvorgaben für die Extraktion, abgestimmt auf Stoffklassen und Ausgangsmaterial.
- *Prozessintensivierung der Reinigungsprozeduren* ökonomisch interessanter Wirkstoffe durch Weiterentwicklung der heute üblichen Aufreinigungsmethoden für Natur-

stoffe (Stand der Technik: Batchbetrieb auf der Basis von Standardprotokollen im Labormaßstab):

- Erhöhung der Spezifität der mobilen u/o der stationären Phase für die aufzureinigende Komponente,
- Intensivierung der chromatographischen Prozesse, z.B. Ringspaltchromatographie, Gegenstromchromatographie (SMB-, oder HSCCC-Chromatographie),
- Steigerung der Massenbeladung der stationären Phase und der Löslichkeit in der mobilen Phase,
- Einsatz neuartiger mobiler Phasen (überkritische Gase, Ionic Liquids)

- *Apparateentwicklung und Prozessmodellierung*

Die Verbesserung der biologischen und verfahrenstechnischen Grundlagen im Hinblick auf den Aufschluss und die Extraktion von Pflanzenmaterial würde die Auswahl und Dimensionierung der Apparate in der Technik erleichtern. Für die Modellierung der Prozesse sind experimentelle Befunde für definierte Systeme und theoretische Arbeiten (Phasengleichgewichte, Stoffaustauschmodelle) erforderlich.

Entwicklungsaufgaben im Bereich des Upstream-Processing

Vorrangiges Ziel sollte es sein, die Chancen ökonomisch interessanter Phytoextraktionsprozesse durch Vernetzung der stofforientierten Forschung und der verfahrenstechnischen Entwicklung zu verbessern.

0.2.4 Monoklonale Antikörper

Trennaufgabe

Gewinnung der Wirkstoffe durch Feinreinigung der Flüssigphase von Zellkulturen (Überstand tierischer Zellkulturen, aufgeschlossene Bakterienzellen) unter Erhalt der biologischen Aktivität. Die Aufreinigung ist bisher der größte Kostenfaktor in der Produktion monoklonaler Antikörper.

Stand der Technik

Plattformtechnologien (Kombination chromatographischer Trennschritte), die für eine Vielzahl verwandter Produktklassen verwandt werden. Kostenabhängigkeit der Prozessabläufe von dem zu prozessierenden Volumen. Suboptimale Eignung bei der Aufreinigung neuer Moleküle. Teilweise Verlust der biologischen Aktivität durch die Elutionsbedingungen (niedriger pH). Co-Elution störender Begleitstoffe.

Entwicklung innovativer Trenntechniken, Prozessintensivierung

- *Plattformtechnologien zur Prozessentwicklung*

Entwicklung von Methodiken zur schnellen und automatisierten Prozessentwicklung (kostenintensivster Engpass).

- *Automatisierte, kontinuierliche Prozesse*

Anzustreben sind kontinuierliche Prozesslösungen für erhöhte Prozessvolumina mit maximaler Automatisierung (Prozesssteuerung, In-Prozessanalyse)

- *Ganzheitliche Prozessentwicklung*

Besonderes Augenmerk ist auf die Nachhaltigkeit der Prozessalternativen zu legen (überproportional steigende Kosten für die Behandlung der Prozessströme bei der Maßstabsvergrößerung).

0.2.5 Kurzkettige Aminosäuren

Trennaufgabe

Leistungsstarke und kostengünstige Abtrennung und Aufreinigung der Aminosäuren aus konzentrierten Fermentationslösungen.

Stand der Technik

Ungleichgewicht zwischen hoher Produktivität der Fermentationstechnologien und zu leistungsschwachen Aufarbeitungstechniken, die nur durch Anlagenerweiterung kompensiert werden kann (z.B. weil konzentrierte Prozesslösungen wieder verdünnt werden müssen oder hohe Salzfrachten entstehen). Damit verbunden: steigender Ausbeuteverlust mit der Zahl der Aufarbeitungsschritte und notwendigen Volumina (Ausbeuteverluste bis zu 50 % in der Praxis).

Entwicklung innovativer Trenntechniken, Prozessintensivierung

- *Entwicklung spezieller Chromatographie- und Adsorberharze*, die auch bei Lösungen mit hohen Produktkonzentrationen hohe Kapazitäten, Produktivitäten und Selektivitäten erreichen,
- *Entwicklung selektiver Kristallisations- und Extraktionsverfahren* speziell für komplexe Fermentationsbrühen,
- *Entwicklung von Methoden zur ganzheitlichen Prozesssynthese beim Scale-up* mit dem Ziel einer optimalen Gestaltung des Gesamtprozesses unter Minimierung der Aufarbeitungsschritte und benötigten Hilfsmittel (Rohstoff- und Energieeinsparung).
- *Simulation biotechnologischer Prozesse* zur Berechnung von Massen- und Energiebilanzen. Die Anwendungen bekannter Simulationstools aus der chemischen Industrie auf Fermentations- und Downstream-Prozesse scheitert bisher an der mangelnden Beschreibung des Stofftrennverhaltens und an fehlenden Modellen für die eingesetzten Trennverfahren. Wünschenswert wäre z.B. eine modellhafte Beschreibung des Einflusses von Nebenprodukten und Bestandteilen der Fermentationsmedien auf die Effizienz von Kristallisations- und Extraktionsverfahren. Darüber hinaus sind Simulationstechniken erwünscht für Kombinationen aus kontinuierlichen und absatzweise betriebenen Prozessschritten.

0.2.6 Aromastoffe

Trennaufgabe

Abtrennung natürlicher Aromastoffe aus Naturstoffen bzw. deren Extrakten.

Stand der Technik

Extraktion mit alkoholisch/wässrigen Systemen; anschließend chromatographische Aufreinigung (HPLC, MPLC, DC). Nachteil: Hoher Verbrauch an Lösungsmitteln, hoher Regenerations- oder Entsorgungsaufwand; hoher Energieverbrauch bei der Trocknung (Herstellung von Aromapulvern).

Entwicklung innovativer Trenntechniken, Prozessintensivierung

- *Energiesparende Membrantrennverfahren* zur Lösungsmittelrückgewinnung, auch in Kombination mit existierenden Verdampfungsprozessen,
- *Feststofftrennverfahren* als Ersatz für lösungsmittelintensive Extraktions- und Chromatographieverfahren bei der Aufreinigung, z.B. Kristallisationsprozesse,
- *Neuartige Trennverfahren*, z.B. *flüssig/flüssig-Verteilungschromatographie* als Ersatz für fest/flüssig-Verfahren,
- *Prozesssynthesemethoden* unter dem Ziel der Verringerung der eingesetzten Stoff- und Energiemengen durch ganzheitliche Prozessentwicklung,
- *Prozesssimulation*: Methodenentwicklung zur Vorhersage von Stoff- und Gemischeigenschaften von Aromen enthaltenden Gemischen; Entwicklung von Modellen für Trennprozesse, z.B. für die flüssig/flüssig-Verteilungschromatographie.

0.2.7 Bioethanol

Trennaufgabe

Abtrennung des gegenüber Wasser leichter flüchtigen Fermentationsprodukts Alkohol aus der Maische.

Stand der Technik

Destillative Abtrennung und Aufkonzentrierung des Alkohols. Absolutierung durch aufwendige Verfahren der Azeotropspaltung. Hoher Energieverbrauch beider Stufen.

Entwicklung innovativer Trenntechniken, Prozessintensivierung

- *Energieeinsparung durch Einsatz von Membranverfahren für die 2-stufige Aufkonzentrierung des Ethanol*:
 - Pervaporation, z.B. mittels hydrophober Zeolithmembranen, zur kontinuierlichen Gewinnung von konzentriertem Ethanol aus der Fermentationsbrühe,
 - Dampfpermeation, z.B. mittels hydrophiler Zeolithmembranen, zur Entwässerung des vorkonzentrierten Ethanol,
 - technische Erprobung der Membranverfahren unter praxisnahen Bedingungen.
- *Prozesskopplung der Alkoholfermentation mit einer Biogasgewinnung aus der anfallenden Dünnschlempe*;
- *Entwicklung neuer Lösungsansätze zur Ausschleusung des Stickstoffüberschusses bei der Schlempeverwertung*. Angemessene Lösungen dieses Problems sind auch von Bedeutung bei der Verwertung des Gärrückstands in der Landwirtschaft.

Entwicklungsaufgaben im Bereich des Upstream-Processing

- *Quasi-kontinuierliche Fermentation* unter Anhebung der tolerierbaren Ethanolkonzentration; dadurch Verringerung des energetischen Trennaufwands beim Downstream-Processing,
- *Erweiterung der Rohstoffbasis* durch Entwicklung von Aufschlussverfahren für pflanzliche Roh- und Reststoffe mit höheren cellulosischen (bzw. lignocellulosischen) Anteilen,
- *Erweiterung des Substratspektrums* der ethanolproduzierenden Mikroorganismen.

1. Heteropolysaccharide

1.1 Ausgangssituation, ökonomisches Potenzial

Heteropolysaccharide, die entweder durch fermentative Prozesse mittels Mikroorganismen gewonnen oder aus nachwachsenden Rohstoffen extrahiert werden können, weisen eine Vielzahl interessanter Eigenschaften auf, die sie nicht nur für die bereits bekannten Anwendungen im Lebensmittelbereich prädestinieren. Diese Biopolymere finden zunehmend Eingang in technische Anwendungen. Gegenüber nicht-biologischen Verbindungen zeichnen sie sich u. a. durch eine hervorragende Abbaubarkeit aus. Die Spanne ihrer möglichen Anwendungen reicht dabei von Verdickern für Bohrflüssigkeiten bei der Erdölförderung über Zusatzstoffe in Farben und Lacken bis zur Stabilisierung von Emulsionen in Kosmetika sowie ihrer Nutzung als Ausgangsverbindungen für hochwirksame Pharmazeutika. Im Bereich der Verdicker kommt insbesondere das hohe Wasserbindevermögen der Polysaccharide zum Tragen, während für den pharmazeutischen Bereich vor allem sulfatierte Polysaccharide von großer Bedeutung sind. Diese Verbindungen sind bisher nicht im ausreichenden Maße oder - im Falle von sulfatierten Verbindungen - nur über aufwändige chemische Synthesen zugänglich. Rheologische Eigenschaften wie Viskositätsveränderungen wässriger Systeme bis zur Gelbildung durch Polysaccharide (Agar Agar, Alginate, Carrageenane) werden wirtschaftlich weltweit breit genutzt. Aktuelle Umsätze dieser unter den E-Nummern 400 – 407 sowie 415 (Xanthan) und 418 (Gellan) in Lebensmitteln wie Milch-, Fleisch- und Backwaren eingesetzten Polysaccharide liegen bei etwa 6,8 Mrd. US\$/a. Andere Polysaccharide beispielsweise aus Algen, wurden durch ihre Wirkungen in der Humanphysiologie für Kosmetika und Pharmazeutika interessant (Fucane, Fukoidane, Funoran, Laminaran, Porphyrin, Porphyrin, Spirulan, Ulvan, Xylan). Dabei umfassen die pharmakologischen Anwendungsfelder antivirale, antitumorale und antioxidative Wirkungen. So könnten beispielsweise Fukoidane als Heparinersatzstoffe eingesetzt werden, wenn sie in ausreichender Menge und Qualität zur Verfügung stehen würden. Dadurch würde sich weltweit ein Markt von ca. 20 Millionen Patienten jährlich erschließen lassen. Mikrobielle Exopolysaccharide wiederum zeigen rheologische Eigenschaften, die sie u. a. für den Einsatz als Ölfeldchemikalien interessant machen.

1.2 Innovationspotenziale und Forschungsansätze

Den Stoffsystemen ist gemein, dass bisher keine effizienten Strategien zur Produktion und Aufreinigung zur Verfügung stehen. Es werden in der Regel produktspezifische empirische ermittelte Aufreinigungsverfahren angewendet, deren Übertragbarkeit auf andere Stoffe meistens nicht gegeben ist. Hinzu kommt, dass diese Verfahren nicht produktionsintegriert eingesetzt werden können. Neben den reinen Aufreinigungsverfahren sind Schritte zur chemischen und/oder biotechnologischen Modifikation der Ausgangsverbindungen in vielen Fällen unabdingbar (z. B. Verbesserung der rheologischen Eigenschaften oder der biologischen Wirkung). Auch diese Verfah-

rensschritte laufen in den seltensten Fällen prozessintegriert ab. Es besteht somit ein großer F&E-Bedarf in den folgenden Bereichen:

- Aufbau von Unit Operations, die prozessintegriert für eine Vielzahl von Heteropolysacchariden eingesetzt werden können (insbesondere auf Membranen basierte Verfahren)
- Methoden zur chemischen und biotechnologischen Modifikation von Heteropolysacchariden
- Prozessintegration von Aufarbeitung und Modifikation der Heteropolysaccharide

2. Bioaktive Proteine und Peptide

2.1 Ausgangssituation, ökonomisches Potenzial

Die zunehmende Nachfrage nach biofunktionellen Lebensmitteln wirft ein neues Licht auf eine Reihe von natürlichen, oftmals komplex zusammengesetzten Rohstoffen mit darin enthaltenen Proteinen und Peptiden, die das Potenzial aufweisen, als Zusatz zur Gestaltung von neuen, biofunktionellen Produkten eingesetzt zu werden. Die festgestellten biologischen Funktionen sind vielfältig und hängen zum Teil von glykosidisch gebundenen Zuckerresten, jedoch auch vom jeweiligen Proteinanteil, ab. Zum Teil weisen Proteine selbst eine Bioaktivität auf, in manchen Fällen müssen erst bestimmte Peptidabschnitte hergestellt und isoliert werden. Es resultiert daraus ein ausgeprägtes Interesse an selektiven Trenntechniken, die allein oder in Kombination bzw. als Hybridverfahren schwierig zu gewinnende Proteine und Peptide zugänglich machen.

Glykosylierung ist eine häufige Proteinmodifikation, die co- oder posttranslational, d.h. während oder nach der ribosomalen Synthese der reinen Aminosäuresequenz stattfindet. In anderen Fällen hängt die Biofunktionalität von der reinen Sequenz von meist 3-5 bestimmten Aminosäuren ab. Aus der Bedeutung von Glykoproteinen in biologischen Systemen als Blutgerinnungsfaktoren, Immunstoffe, Hormone, Membranbestandteile oder Enzyme lässt sich schließen, dass diese als direkt zugängliche Wirkstoffe eine enorme Bedeutung haben, welche die Lebensmittel- und die Diätprodukteindustrie sowie die pharmazeutische Industrie einschließt. Ein hoher Anteil der heute entwickelten neuen Arzneimittel sind Proteine, die aus Mikroorganismen oder tierischen Zellen gewonnen werden, woraus sich ebenfalls Trennaufgaben stellen, die wie bei der Isolierung von Proteinen aus natürlichen Rohstoffen sicherstellen müssen, dass die Biofunktionalität im Verlauf des Gewinnungsverfahrens erhalten bleibt, die Substanz aber dennoch aufgereinigt und in haltbarem Zustand vorliegt.

Die gebundenen Kohlenhydratreste variieren stark in ihrer Art und Größe und reichen von Monosacchariden über Di- und Oligosaccharide bis zu Polysacchariden und auch deren Derivate (z.B. Acetate, Phosphate, Sulfate). Der Kohlenhydratgehalt ist dabei, wie in Abbildung 2.1 dargestellt, sehr unterschiedlich.

Der Grad der Glykosylierung von Membranen schwankt von Zelltyp zu Zelltyp. Tierische Membranen sind relativ wenig, pflanzliche Membranen bis zu 20 % glykosyliert, und zwar überwiegend an Membranproteinen. Bei membranständigen Glykoproteinen durchzieht der Proteinanteil als integrales Protein die gesamte Zellmembran, die Kohlenhydrat-Seitenketten ragen nach außen. Die Spezifität dieser Oligosaccharidketten ist von großer Bedeutung für die Zell-Zell-Wechselwirkungen, die Glykoproteine teilen sich diese Aufgabe mit den Glykolipiden. Endständige Kohlenhydratgruppen auf Zelloberflächen werden durch besondere Proteine erkannt, die man Lectine nennt.

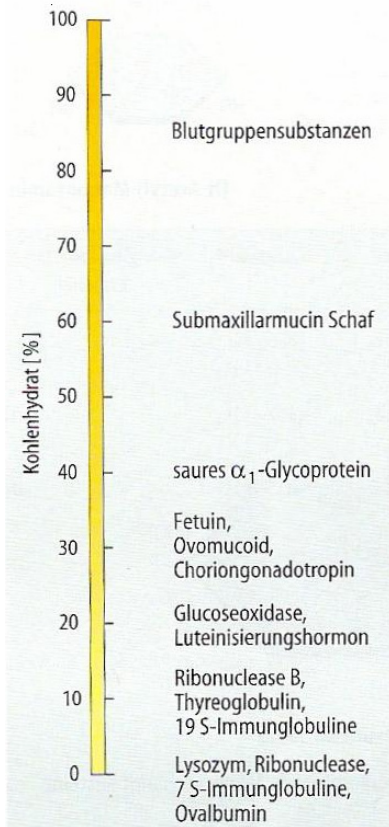


Abbildung 2.1: Kohlenhydratgehalt einiger Glykoproteine³

Die Funktionen von Membranglykoproteinen sind sehr vielfältig. Sie bilden v.a. Rezeptoren für extrazelluläre Liganden, z.B. für Hormone, Adhäsionsmoleküle für Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Wechselwirkungen, Stabilisierung und Schutz mechanisch stark beanspruchter Zellen wie Blutzellen sowie Verbesserung des Kontakts der Zellmembranen mit dem hydrophilen wässrigen Blutplasma. Könnte man solche spezifisch wirkenden Moleküle ohne Verlust der Wirksamkeit gewinnen, so wären derartige Vorgänge unter Umständen exogen beeinflussbar oder in anderen Zusammenhängen technisch nutzbar.

2.2 Stand der Technik

Die Herstellung von Proteinen bzw. Peptiden basiert derzeit nahezu ausschließlich auf 'single Unit Operations', wobei jede Operation für sich bereits sehr deutlich erkennbar an ihre Grenzen hinsichtlich Kosten oder Durchsatzkapazität stößt. Chromatographische Verfahren sind bereits im analytischen Maßstab gut untersucht, präparativen oder großtechnischen chromatographischen Trennverfahren sowie Kristallisationsverfahren fehlt zum Teil noch der wissenschaftliche Unterbau, um komplexe Medien zielgerichtet fraktionieren zu können.

2.3 Innovationspotenziale und Forschungsansätze

Bisherige Trenntechniken stoßen mehr und mehr an ihre Grenzen in Bezug auf Kosten, Durchsatzkapazität und Regenerationsaufwand. Dies betrifft manche chromatographischen Prozesse. Andere Trenntechniken wie Membranverfahren (Nanofiltration, Umkehrosmose, Ultrafiltration, Mikrofiltration) sind bis dato noch nicht spezifisch genug, zumal die damit verbundenen Trennergebnisse von Grenzschichtphänomenen wie unspezifischer Adsorption und Deckschichtbildung i.d.R. unvorhersagbar betroffen sind. Ein weiteres Problem ist, dass Proteine und Peptide meist in der gleichen Größenklasse liegen und daher kaum selektiv aufgrund des Größenauschlussprinzips voneinander getrennt werden können.

³ Liou, T, Davies, J (2000): Mimicry of ice structure by surface hydroxyls and water of a beta-helix anti-freeze protein, Nature, 406 (6793), 322-324

Der Schlüssel liegt daher in der **Entwicklung neuer Plattformtechnologien** auf der Basis neuer bzw. neu miteinander kombinierter Trenntechniken einschließlich mechanischer Verfahren (Membrantrenntechnik, Zentrifugaltrenntechnik), chromatographischer Verfahren (Ionenaustausch-, Gelpermeations-, Affinitätschromatographie etc.), thermischer und enzymatischer Verfahren sowie Kristallisation unter dem Einfluss selektiver Ionenmilieus. Man weiß beispielsweise, dass Proteine in einem Gemisch je nach Milieu bzw. nach Aminosäuresequenz und räumlicher Struktur sehr selektiv auf eine thermische Behandlung reagieren.

Einzelne Moleküle können gezielt aggregiert werden, während bestimmte Zielproteine in nativem Zustand verbleiben können^{4,5}. Einen Eindruck vermittelt Abbildung 2.2, aus dem auszugsweise hervorgeht, dass sehr ähnliche Proteine wie β -Lactoglobulin und α -Lactalbumin durch Wahl der Zusammensetzung der wässrigen Phase sowie der Erhitzungsbedingungen sehr spezifisch in ihrer thermischen Sensitivität geführt und danach mittels Membrantrenntechniken separiert werden können.

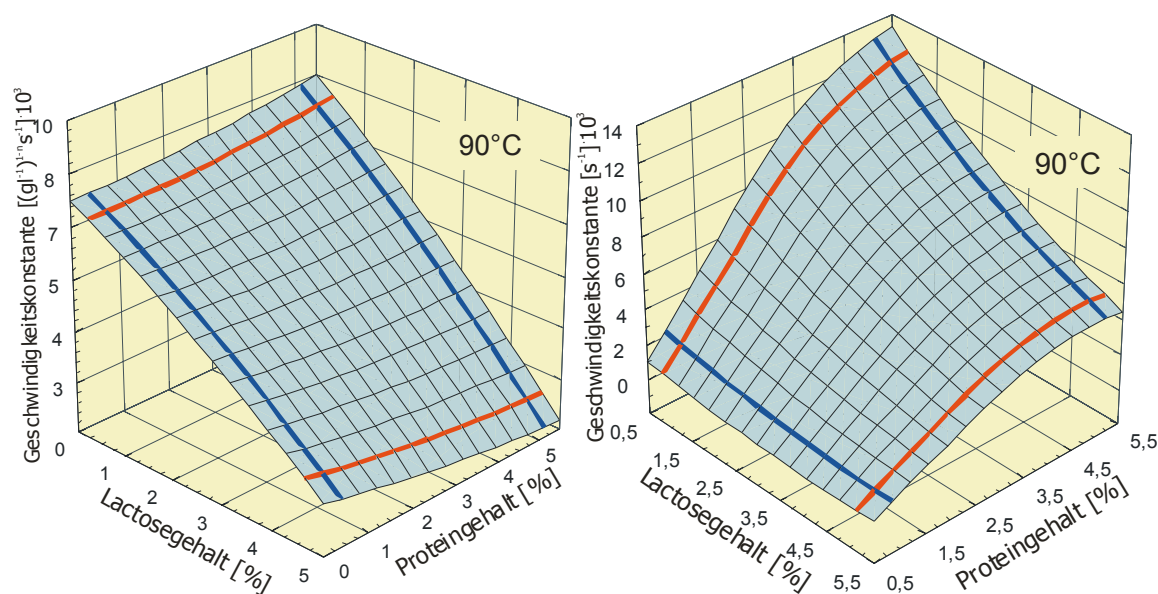


Abbildung 2.2: Aggregationsgeschwindigkeit von α -Lactalbumin (links) und β -Lactoglobulin (rechts) in Abhängigkeit von Milieubedingungen

Als weiteres Beispiel kann die Vernetzung von Proteinen durch Enzyme genannt werden, wodurch bestimmte andere Zielmoleküle einer Abtrennung zugänglich gemacht werden, da sie sich dann in der Größe deutlich von den vernetzten Proteinen bzw. Peptiden unterscheiden.

Abbildung 2.3 fasst verschiedene Optionen unterschiedlicher Trenntechniken zusammen, um ein bestimmtes Peptid (Caseinomakropeptid, CMP) aus Milch oder Molke zu isolieren. Diese Möglichkeiten zu erforschen und auf die große mögliche Breite unterschiedlicher Zielproteine zu übertragen, wäre die Kernaufgabe eines größer angelegten Forschungsverbundes 'Selektive Trenntechniken', wobei, wie ge-

⁴ Kulozik, U.; Tolkach, A.; Bulca, S.; Hinrichs, J.: The role of processing and matrix design in development and control of microstructure in dairy food production – a survey. International Dairy Journal 13, 621-630, 2003

⁵ Tolkach, A.; Kulozik, U.: Fractionation of whey proteins and peptides by means of membrane techniques in connection with chemical and physical pretreatments. Proceedings IDF World Dairy Summit Brugges/Belgium, 69-74, 2003

sagt, die unterschiedlichen Trenntechniken intelligent miteinander verkoppelt werden müssten, um innovative Plattformen zu erhalten.

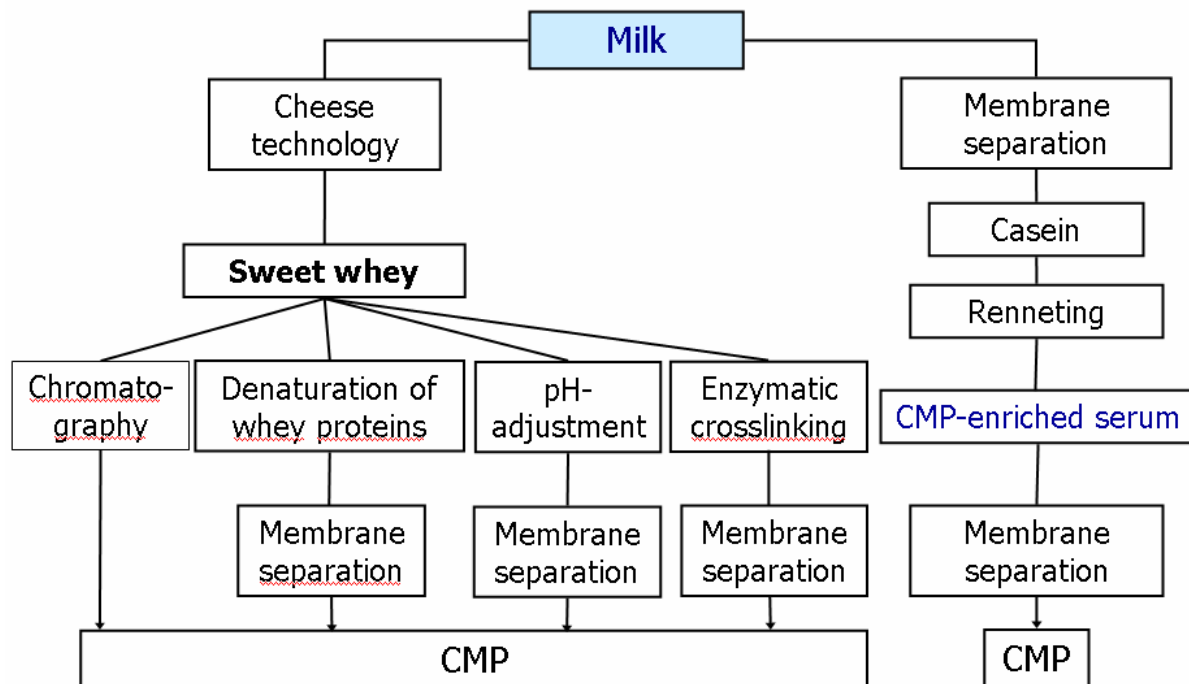


Abbildung 2.3: Wege zur Abtrennung und Gewinnung von CMP aus Milch oder Molke mittels unterschiedlicher Trennverfahren (Beispiel)

Mit Blick auf neue Forschungsansätze gilt es nicht nur Trenntechniken neu zu entwickeln oder auf innovative Art miteinander zu neuen Einheiten zu verkoppeln, sondern den Scale-up verfahrenstechnisch vorzubereiten und neue Produktionsmöglichkeiten zu eruieren.

Insbesondere geht es bei den Forschungszielen um

- ein reaktionskinetisches Verständnis der stofflichen Veränderungen im Bereich Upstream-Processing (also dem Trennschritt vorgelagert), um
- eine möglichst weitgehende Vorhersagbarkeit der Trenneffekte bei Membranverfahren, also um die Mechanismen und deren Beherrschung bei Adsorption und Deckschichtbildung sowie
- das Entwickeln und Verstehen von sinnvollen ein- oder mehrstufigen Hybridtrennprozessen (zusammengestellt aus den o.g. unterschiedlichen Verfahren), und zwar
- bei der Aufarbeitung von komplexen natürlichen Rohstoffen pflanzlichen oder tierischen Ursprungs sowie
- bei der Aufarbeitung von synthetischen Medien zur Gewinnung von Wirkstoffen (Peptiden, Proteinen) aus mikrobiellen, pflanzlichen oder tierischen Zellkulturen
- unter Erhalt der Bioaktivität unter dem Einfluss thermischer oder mechanischer Stressfaktoren im Trennprozess.

3. Triterpene

3.1 Ausgangssituation, ökonomisches Potenzial

Extrakte aus Pflanzen werden in großem Umfang in pharmazeutischen Produkten, zur Nahrungsergänzung und in kosmetischen Erzeugnissen eingesetzt. Der Markt allein für Extrakte aus Kräutern zur Nahrungsergänzung, z. B. Melisse, Grüner Tee, Heidelbeere, beläuft sich auf 6,7 Milliarden € in Europa und auf 17,5 Milliarden € weltweit. Das weltweite Handelsvolumen von Medizinalpflanzen-Rohmaterial beträgt laut FAO 1 Milliarde US\$, und die jährlichen Wachstumsraten für medizinische Lebensmittel auf Pflanzenbasis und Phytopharmaka werden mit 6 – 8 % angegeben. Der Weltmarkt für Wirkstoffe aus Pflanzen betrug 2002 rund 30,7 Mrd. US\$, wobei die Substanzklasse der Terpene mit einem Anteil von etwa 40% die dominierende ist, wie aus Abbildung 3.1 ersichtlich. Letztere bringen durch ihre Vielfalt auch die höchsten jährlichen Wachstumsraten, wie in Abbildung 3.2 dargestellt ist.

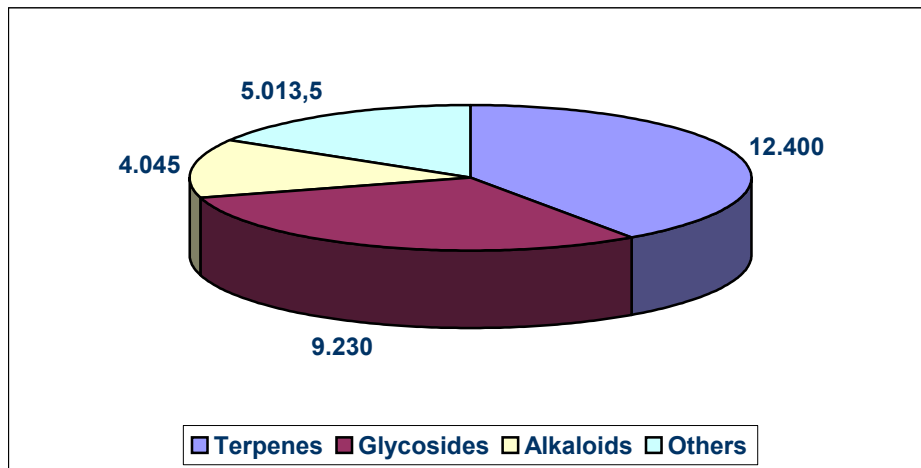


Abbildung 3.1: Weltweite Verkäufe von Terpenen, Glykosiden, Alkaloiden von 1997 bis 2002 in Millionen US\$⁶

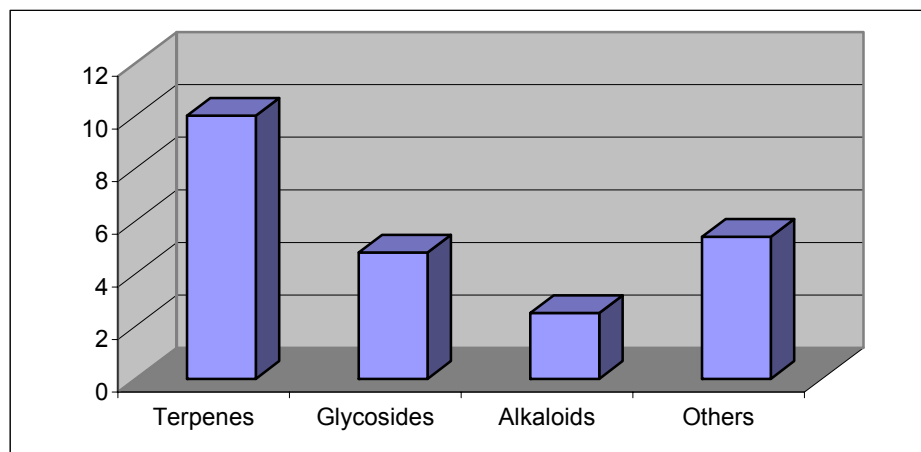


Abbildung 3.2: Wachstumsraten in Prozent⁷.

⁶ F. Bischoff, Dechema Workshop, Nov. 2004

⁷ F. Bischoff, Dechema Workshop, Nov. 2004

Die Entwicklung und Produktion von Pflanzenextrakten wird von einer Vielzahl kleiner und mittelständischer Firmen durchgeführt.

Die Gewinnung von Wirkstoffen für Medikamente, Nahrungsmittel und Kosmetika aus nachwachsenden Rohstoffen durch Extraktion ist nachhaltiger als die Synthese dieser Wirkstoffe aus petrochemischen Zwischenprodukten, die aus dem begrenzten, sich erschöpfenden Erdölvorrat hergestellt werden. Der Gewinnung von Extrakten aus nachwachsenden Rohstoffen kommt also aufgrund der zu erwartenden Marktentwicklung und der Nachhaltigkeit eine erhebliche Bedeutung zu.

3.2 Stand der Technik

Die technische Umsetzung der Phytoextraktion beruht hauptsächlich auf empirischen Erfahrungen. In der Regel wird schon nach wenigen Versuchen über Aufgabe (oder Weiterführung) des Vorhabens entschieden. Labor- und Pilotversuche werden bestenfalls für bestimmte Rohstoffe und in standardisierten Apparaten vorangestellt. Viele verfügbare und heimische Rohstoffe kommen dabei für die Produktentwicklung nicht zum Zuge, weil sie nicht in das klassische Schema passen oder geringere Gehalte an den gewünschten Inhaltsstoffen aufweisen. Die Forschung auf dem Gebiet der Phytoextraktion ist gekennzeichnet durch eine weitgehende Trennung der Forschungsaktivitäten von Biologen, Pharmazeuten, Chemikern und Ingenieuren. Die wissenschaftlichen Arbeiten sind entweder stofflich oder technologisch orientiert. Ein Know-how Transfer findet kaum statt. Auch ein branchenübergreifender Austausch zur Schaffung von Synergieeffekten ist bisher nicht etabliert.

3.3 Innovationspotenziale und Forschungsansätze

Die Ansätze für innovative Verfahren zur Phytoextraktion sind in Abbildung 3.3 schematisch dargestellt. Durch die Kombination effizienter Aufbereitungs-/Aufschlussverfahren mit neu entwickelten hochspezifischen Extraktionsverfahren und integrierten Aufreinigungskonzepten können neue Wirk- und Wertstoffe für den Einsatz in der Pharma-, Kosmetik- und Lebensmittelindustrie bereitgestellt werden. Dabei besteht zum einen das Potenzial, Reinheitsgrade und Ausbeuten zu erzielen, die bisher als nicht erreichbar galten. Zum anderen können neue, potente Wirk- und Wertstoffe identifiziert, extrahiert und als Rohstoffe für die Produktimplementierung bereitgestellt werden.

Forschungs- und Entwicklungsbedarf besteht vor allem auf folgenden Gebieten:

- Entwicklung innovativer Aufschluss- und Aufbereitungsverfahren
- Hochselektive Extraktion von Einzelwirkstoffen in hoher Reinheit – erspart eine nachgeschaltete aufwendige Aufreinigung
- Entwicklung schneller, integrierter Reinigungsstufen
- Apparateentwicklung und Prozessmodellierung – ermöglicht eine höhere Qualität durch Hochtechnologie bei niedrigerem Arbeitsaufwand und -kosten
- Pflanzliche Rohstoffbasis: Verbesserung der Datenlage einschließlich einer erweiterten Wirk- und Wertstoffbasis

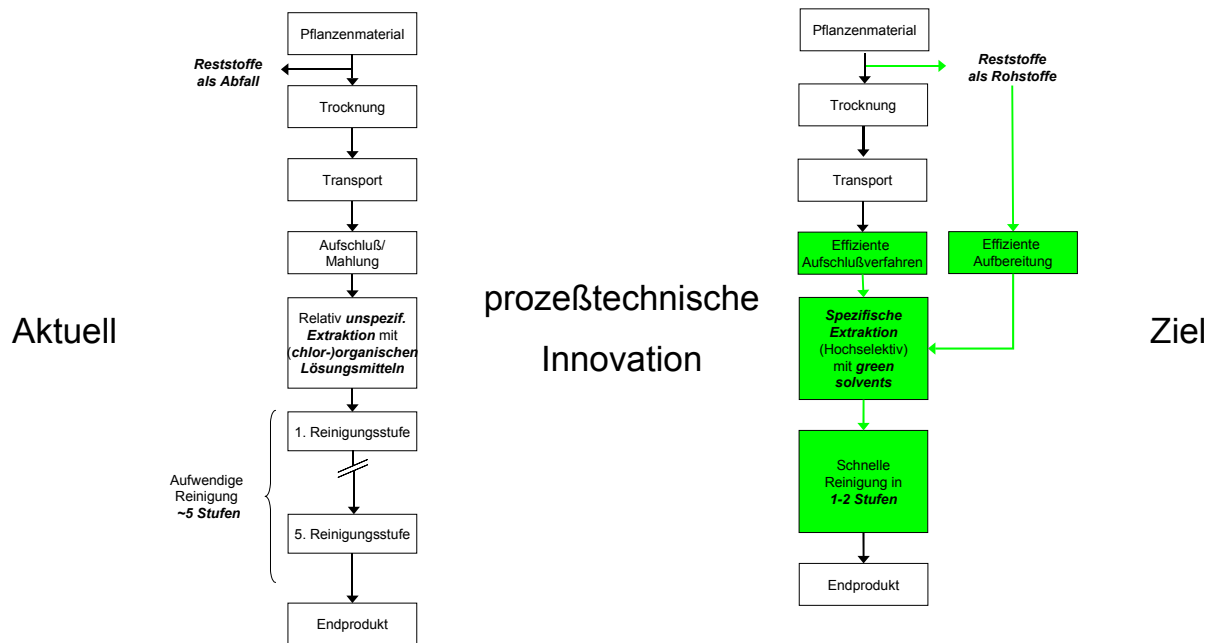


Abbildung 3.3: Strategien der innovativen Phytoextraktion im Rahmen der Nutzung nachwachsender Rohstoffe (grün: Effizienzsteigerung durch verbesserte Aufschluss-/Aufbereitungsverfahren, hochselektive Extraktionstechniken und integrierte Reinigungsverfahren von Wirkstoffen).

- **Neue und angepasste Aufschlussverfahren**

Die Rohmaterialien wie Blätter, Blüten, Äste, Rinde, Rhizome, Wurzeln, Samen und Früchte, aber auch Algen sind in ihrer Konsistenz sehr vielfältig und bestimmen damit wesentlich die apparatetechnische Auslegung. Der Wertstoffgehalt liegt dabei üblicherweise im Bereich von 0,03 bis 3 % und ist Schwankungen je nach Jahr und Anbaugebiet unterworfen. Bedeutsam ist neben der Analytik auch die Lokalisierung der gewünschten Wirkstoffe. Auch hier ist das Vorgehen empirisch bestimmt: Gewebe wie Wurzeln und harte Früchte werden als Rohmaterial selten verwendet, da gravierende Probleme bei Zerkleinerung, Transport und Aufschluss bestehen. Meist werden deshalb Blätter extrahiert, und der Anteil der Extrakte aus Wurzeln ist sehr gering.

Ziel ist es, Aufschlussverfahren für alle wertstofflich interessanten Rohmaterialien zu entwickeln und dadurch zu einer erweiterten Wirk- und Wertstoffbasis zu gelangen.

- **Hochselektive Extraktion**

Zur Bewertung und Konzeption der Feststoffextraktion sind die Aspekte Feststoffvorbereitung, Selektivität, Phasengleichgewichte, Kinetik sowie Kapazität entscheidend. Gerade Feststoffvorbereitung und Kinetik sind eng verknüpft.

Die intrapartikuläre Diffusion wird bestimmt durch Partikel- und Wertstoffgröße sowie Quellgrad oder Mazeration des Ausgangsmaterials. Des Weiteren haben die Verfahrensparameter Temperatur, Zustand (flüssig/überkritisch) und Zusammensetzung des Extraktionsmittels und Zusatzstoffe wie Tenside sowie die Steuerung des Prozesses erheblichen Einfluss auf Ausbeuten und Reinheiten.

Ein ähnliches Bild findet man bei der Auswahl des Lösungsmittels oder -gemisches für die Extraktion einer Schlüsselkomponente oder eines gewünschten Wertstoffgemisches. Bei einem Arbeitsbereich bis max. 100 °C und einem Druck von 0,8 bis 6 bar sind die am häufigsten verwendeten Lösemittel Wasser, Alkohole, Ethylacetat, Aceton, Hexan und Methylenchlorid. Als innovatives Verfahren ist die Extraktion mit überkritischem Kohlendioxid zu nennen. Bei der Feststoffextraktion werden häufig rein empirisch entwickelte, firmenspezifische Lösungsmittelgemische verwendet, da z.B. die synergetischen Effekte verschiedener Lösungsmittelkomponenten weitgehend unbekannt sind.

Die Thermodynamik der Phasengleichgewichte ist die Grundlage von Verfahren zur Abtrennung/Reinigung von Wertstoffen. Deshalb spielt beim Extrahieren solcher Wertstoffe deren Löslichkeit eine wesentliche Rolle. Bei der Feststoffextraktion muss man im Gegensatz zur klassischen Flüssig-Flüssig-Extraktion einerseits vom Auflösen und andererseits auch von einer Desorption eines Wertstoffes aus einer festen Phase ausgehen. Neben der Gleichgewichtsthermodynamik sind deshalb auch kinetische Vorgänge von großer Bedeutung. Der Aufschluss und die Feststoffvorbehandlung beeinflussen ganz wesentlich die Verfügbarkeit der Wirkstoffe. Die Schritte Aufschluss und Extraktion/Desorption können nicht unabhängig voneinander betrachtet werden, was einen fachübergreifenden Forschungsansatz von Verfahrenstechnik und Naturstoffchemie erfordert.

Ziel ist die Erarbeitung von Standardvorgaben für die Extraktion, abgestimmt auf Stoffklassen und Ausgangsmaterial.

- **Schnelle und integrierte Reinigungsstufen**

Viele heutzutage eingesetzten Aufreinigungsmethoden für Naturstoffe beruhen auf Standardprotokollen im Labormaßstab. Häufig wird zunächst eine Größenausschluss-Chromatographie (z.B. an Sephadex LH 20) durchgeführt, gefolgt von einer Adsorptionschromatographie an Kieselgel mit Eluenten steigender Polarität. Diese Verfahren, die im Batch-Betrieb durchgeführt werden, sind in keiner Weise für einen Produktionsprozess entwickelt oder optimiert. Um wirtschaftliche (selektive) Aufreinigerungsverfahren zu erhalten, sind Forschungsarbeiten in zwei Richtungen erforderlich: zum einen muss die Spezifität der mobilen und/oder der stationären Phase für die aufzureinigende Komponente erhöht werden, zum anderen müssen die chromatographischen Prozesse deutlich intensiviert werden. Hierzu sollte die Massenbelastbarkeit der stationären Phasen gesteigert sowie die Löslichkeit in der mobilen Phase erhöht werden. Letzteres kann z.B. durch den Einsatz neuartiger mobiler Phasen (überkritische Gase, Ionic Liquids) erreicht werden. Eine Prozessintensivierung sollte weiterhin durch verbesserte Verfahren, z.B. Ringspaltchromatographie oder im Gegenstrom (SMB- oder HSCCC-Chromatographie) erreicht werden.

Ziel der Verbesserung der Reinigungsprozeduren ist die Prozessintensivierung und damit die verbesserte Ökonomie in der Reindarstellung von Substanzen, die für einige neuartige Produkte eine Vermarktung erst lukrativ werden lässt.

- **Apparateentwicklung und Prozessmodellierung**

Kenntnisse der biologischen und verfahrenstechnischen Grundlagen können dazu beitragen, bei der Auswahl und Dimensionierung von Apparaten zum Aufschluss des Pflanzenmaterials und zur Extraktion sicherer und schneller voranzukommen. Dabei ist anzustreben, dass eine begrenzte Zahl von Laborversuchen ausreicht, um die stofflichen Eigenschaften der Rohstoffe und Extrakte zu charakterisieren.

Für die Modellierung des Prozessgeschehens sind gesicherte experimentelle Befunde für definierte Systeme sowie theoretische Arbeiten (Phasengleichgewichte und Stoffaustauschmodelle) erforderlich.

Ziel ist neben der Apparateentwicklung auch eine Standardisierung der Laborverfahren für weitere Verfahrenskonzeptionen und das Scale-up.

4. Monoklonale Antikörper

4.1 Ausgangssituation, ökonomisches Potenzial⁸

Die Mehrheit der in einer klinischen Phase befindlichen rekombinanten Proteine bilden derzeit monoklonale Antikörper (mAb). Gegenwärtig werden mehr als 150 Produkte basierend auf der Antikörpertechnologie weltweit getestet, Schätzungen gehen von über 500** in der Entwicklung befindlichen Präparaten aus. Etwa 40% dieser Produkte befinden sich in der klinischen Phase I; bei einer durchschnittlichen Erfolgsrate von 20-30% werden daher zwischen 30 und 150 Formulierungen in naher bis mittlerer Zukunft den Markt erreichen. Unter den 18 anerkannten therapeutischen mAb Formulierungen im Jahre 2004 erzielten 6 jeweils einen weltweiten Erlös von über 500 Millionen Dollar. Darunter finden sich *infiximab* (Remicade, Centocor) und *rituximab* (Rituxan, Genentech) mit einem Verkauf von jeweils über 2 Milliarden Dollar im Jahre 2004. Aufbauend auf den bisherigen Erfahrungen und der Variantenvielfalt von Antikörpern und verwandten Produkten wird gegenwärtig von einer Welle an neuen Produkten ausgegangen. Die Einführung von ‚biosimilars‘ der bestehenden Produkte ist aufgrund der Patentlage und der Komplexität der bisherigen Produktionsabläufe zur Herstellung dieser Produkte bisher nicht abzusehen.

4.2 Stand der Technik / Produktionssysteme

Die Herstellung von monoklonalen Antikörpern (mAb) basiert gegenwärtig auf so genannten Plattformtechnologien. Darunter versteht man Prozessabläufe, die als solche für eine Vielzahl verwandter Produktklassen benutzt werden können. Generell führt dieser Ansatz zu einer schnelleren Prozessentwicklung und kostengünstigeren Produktion. Er wird jedoch ad absurdum geführt, wenn – wie im Beispiel mAb – der Plattformprozess auf einem überproportional teuren Verfahrensschritt basiert, der zudem noch als erster Schritt in der Prozessfolge linear mit dem zu prozessierenden Volumen ansteigt. Weiterhin erscheinen zunehmend neue Moleküle, die aufgrund ihrer Differenzierung nicht mehr optimal mit den bestehenden Plattformprozessen aufgereinigt werden können.

Die Produktion der mAb's erfolgt großtechnisch durch entsprechende Zellkulturen (überwiegend Säugerzellen) im Maßstab von 10.000 bis 20.000 Litern. Hierbei wird vorwiegend im batch Ansatz kultiviert. Nach einer Abtrennung der festen Bestandteile (Zellen) durch Zentrifugation oder Filtration erfolgt die eigentliche Feinreinigung. Diese beruht hauptsächlich auf einer Kombination von chromatographischen Schritten und beinhaltet in der Mehrzahl der Fälle einen Affinitätsschritt auf der Basis von Protein A als Affinitätsliganden. Der Vorteil der Methode liegt jedoch in der fast universellen Anwendung dieses Affinitätsschrittes. Neben den immensen Kosten dieser chromatographischen Festphase hat die Protein A Chromatographie jedoch auch konzeptionelle Nachteile; der niedrige pH-Wert, der für eine Elution der gebundenen mAb's notwendig ist, führt zu einem teilweisen Verlust der biologischen Aktivität durch Aggregation. Letzteres kann bei der therapeutischen Applikation als Biophar-

⁸ Stand 09/2005, Reichert et al., Nature Biotechnology 23 (9), 2005, 1073-1078 / **Walsh G, BioPharm International Dezember, 2004, 18-25

maka immunologisch bedenkliche Folgeerscheinungen nach sich ziehen. Protein A Phasen haben ferner die Eigenart "auszubluten". Dies bedeutet, dass ein geringer Teil des gebundenen Protein A (im nano-molaren Bereich) von der Säule "schleichend" herunter gewaschen wird und letztlich das Zielprodukt kontaminiert.

4.3 Innovationspotenziale und Forschungsansätze

Im Hinblick auf explodierende Kosten im Gesundheitssystem ergibt sich ein natürlicher F&E Bedarf in der Entwicklung kostengünstiger und einfach skalierbarer Verfahren zur Herstellung, insbesondere Aufreinigung (bisher der größte Kostenfaktor in der Produktion) von mAb's und verwandten Produkten. Die bisherige Methode basiert auf der universellen Nutzung sehr teurer Verfahren (Protein A Chromatographie) und wird mit zunehmender Intensivierung der Kultivierungsbedingungen und damit verbundener zunehmender Produktkonzentrationen sehr bald an eine ökonomisch vertretbare Grenze stoßen. Daraus ergeben sich grundlegende Fragestellungen, die die Kosten zukünftiger pharmazeutischer Wirkstoffe und daher ihre Verfügbarkeit für die breite Masse einer Gesellschaft entscheidend mitbestimmen werden.

- **Plattformtechnologien zur Prozessentwicklung**

Entwicklung von Methoden zur schnellen und automatisierten Prozessentwicklung. Dies entsteht aus der Notwendigkeit, dass eine ökonomische Lösung zur Massenproduktion auf kostengünstige und großtechnisch realisierbare Verfahren basieren muss und daher die eigentliche Entwicklung der Verfahren den kostenintensivsten Engpass darstellt.

- **Automatisierte, kontinuierliche Prozesse**

Aufgrund der in Zukunft zu prozessierenden Volumina sind kontinuierliche Prozesslösungen zu bevorzugen, da diese in der Regel einen niedrigeren ‚cost of goods‘ Anteil vorweisen. Des Weiteren sollte ein maximaler Grad an Automatisierung realisiert werden; dies sowohl für die Prozesssteuerung als auch In-Prozessanalyse (PAT).

- **Ganzheitliche Prozessentwicklung**

Infolge der zu erwartenden Maßstabsvergrößerung steigt vor allem der ‚cost of goods‘ Anteil an den Produktionskosten überproportional an. Es ist deshalb ein besonderes Augenmerk auf die Nachhaltigkeit der einzelnen Prozessalternativen zu legen.

5. Kurzkettige Aminosäuren

5.1 Ausgangssituation, ökonomisches Potenzial

Getrieben durch steigende Rohöl- und Erdgaspreise gewinnen biotechnologische Produktionsprozesse zunehmende Bedeutung für die Herstellung von Grund- und Feinchemikalien. Optimistische Schätzungen gehen davon aus, dass im Jahre 2010 bis zu 12% der Bulkchemikalien und bis zu 60% der Feinchemikalien entweder komplett biotechnologisch oder unter Verwendung biotechnologischer Prozessstufen hergestellt werden. Für die Prozessentwicklung in Hinblick auf eine industrielle Umsetzung ergibt sich daher die Notwendigkeit, sehr effiziente Fermentations- und Aufarbeitungsprozesse zu entwickeln, da insbesondere bei den Bulkprodukten wie kurzkettigen Aminosäuren hohe Produktionsmengen erforderlich sind und die Produktpreise teilweise in Bereich weniger Euro liegen.

5.2 Stand der Technik in der Stofftrennung

Durch moderne Methoden der Stammentwicklung gelingt es heute, die Produktionsstämme so zu entwickeln, dass hohe Produkttiter, hohe Produktivitäten und relativ wenige Nebenprodukte entstehen. Des Weiteren kommt hinzu, dass im Bereich der Fermentationstechnologie in den letzten Jahren für viele Produkte eine Lernkurve durchlaufen wurde, die ebenfalls zu deutlichen Produktivitätssteigerungen geführt hat. Dieses ist sowohl für hoch- wie auch niedrigpreisige Produkte der Fall.

Häufig führt die Produktivitätssteigerung im biotechnologischen Umsetzungsschritt dazu, dass viele der etablierten Aufarbeitungsprozesse nicht mehr in der Lage sind, die hohen Produktivitäten im Aufarbeitesteil zu prozessieren, d.h. eine Imbalance zwischen Fermentation- und Aufarbeitung entsteht, die im Aufarbeitungsteil nur durch eine Anlagenerweiterung kompensiert werden kann. Viele der Verfahren basieren z.B. auf klassischen Ionentauscher oder Chromatographieprozessen, mit denen sich zwar sehr hohe Selektivitäten erreichen lassen, die aber nicht in der Lage sind, konzentrierte Produktlösungen effizient zu verarbeiten weil z.B. Prozesslösungen wieder verdünnt werden müssen oder hohe Salzfrachten entstehen.

Des Weiteren kann häufig aufgrund der höheren Ausgangsreinheiten der Lösungen mit weniger Aufarbeitungsschritten die erforderliche Zielreinheit erreicht werden. Bedenkt man, dass im Regelfall jeder Aufreinigungsschritt mit Ausbeuteverlusten an Zielprodukt von bis zu 10 % einhergeht, dann kann durch diese Verringerung der Anzahl an Prozessschritten eine erhebliche Steigerung der Produktausbeute erzielt werden. Ausbeuten von 50 % und weniger sind selbst bei großen Produktionsprozessen keine Seltenheit und können im Sinne einer nachhaltigen Produktion nicht toleriert werden.

5.3 Innovationspotenziale und Forschungsansätze

Um die in der Stamm- und Fermentationstechnik gemachten Verbesserungen auch in der Aufarbeitung umsetzen zu können und die Produktausbeute im Downstream-Prozess deutlich zu steigern, sind folgende Technologien zu entwickeln bzw. zu verbessern:

5.3.1 Innovative Trennverfahren

- Entwicklung **spezieller Chromatographie- und Adsorberharze**, die auch bei Lösungen mit hohen Produkttitern hohe Kapazitäten, Produktivitäten und Selektivitäten erreichen,
- Entwicklung **selektiver Kristallisationsverfahren**, speziell aus komplexen Lösungen wie Fermentationsbrühen,
- Entwicklung **selektiver Extraktionsverfahren**, speziell aus komplexen Lösungen wie Fermentationsbrühen.

5.3.2 Ganzheitliche Prozessentwicklung

Um zu vermeiden, dass das Scale-up biotechnologischer Herstellverfahren allein aus einer Maßstabsvergrößerung von im Labor eingesetzten Prozessschritten ohne Rücksicht auf die späteren Produktionsbedingungen besteht, müssen effiziente Methoden und Werkzeuge die Prozessentwicklung unterstützen. Damit lässt sich bereits in einem sehr frühen Stadium der Entwicklung erkennen, wo im späteren Herstellprozess Stoff- und Energieströme reduziert werden können, obwohl diese Fragestellung im Labormaßstab nicht relevant erscheint.

- **Prozesssynthesemethoden**

Ziel ganzheitlicher Prozessentwicklung muss die Verringerung der eingesetzten Stoff- und Energiemengen sein. Insbesondere gilt es, die Zahl der Aufreinigungsschritte sowie die benötigten Hilfsstoffströme (Lösungsmittel, Salze, Wasser) so weit wie möglich zu reduzieren. Neben dem Einsatz innovativer Trenntechniken erscheint die konsequente Rückführung von Hilfsstoffströmen zwingend geboten. Darüber hinaus muss geprüft werden, ob die im Labor formulierten extrem hohen Anforderungen an Reinstwasser und Reinstluft immer den gegebenen Notwendigkeiten entsprechen. In der chemischen Industrie werden systematische Prozesssynthesemethoden schon seit vielen Jahren eingesetzt und führten zu erheblichen Einsparungen bei Rohstoffen und Energien selbst bei bisher als optimal angesehenen Verfahren. Derartige Methoden beruhen auf der Herleitung so genannter heuristischer Regeln, die ökonomisch und ökologisch sinnvolle Prozessalternativen vorschlagen. Prozesssynthesemethoden für den Entwurf von Aufarbeitungsprozessen für biotechnologische hergestellte Produkte sind derzeit nicht verfügbar und sollten im Fokus zukünftiger Forschung und Entwicklung stehen.

- **Simulation biotechnologischer Prozesse**

Die ebenfalls in der chemischen Industrie zum Stand der Technik gehörenden Simulationstools zur Berechnung von Massen- und Energiebilanzen für Herstellprozesse lassen sich für biotechnologische Produktionen oder Downstream-Prozesse nahezu nicht einsetzen. Gründe liegen in der mangelnden Beschreibung des Stofftrennverhaltens und in fehlenden Modellen für die eingesetzten Trennverfahren. Damit rückt die Methodenentwicklung für die Vorhersage von Stoff- und Gemischeigenschaften für komplexe biotechnologische Gemische ebenso in den Fokus der Forschung wie die Entwicklung von Modellen z.B. für Kristallisationsprozesse. Es gilt z.B., ein Verständnis und eine modellhafte Beschreibung des Einflusses von Nebenprodukten und Fermentationsmedienbestandteilen auf die Effizienz von Kristallisations- und Extraktionsverfahren zu entwickeln. Da biotechnologische Produktionen zudem oft aus einer Kombination aus kontinuierlichen und absatzweise betriebenen Prozessschrit-

ten bestehen, müssen darüber hinaus innovative Simulationstechniken entwickelt werden, die die Integration dynamischer Modelle in Umgebungen für die ereignisorientierte Simulation erlauben.

6. Aromastoffe

6.1 Ausgangssituation, ökonomisches Potenzial

Mehr als 4.500 verschiedene natürliche Aromastoffe in Lebensmitteln sind bekannt. Zum einen werden diese Stoffe aus Naturstoffen gewonnen (z.B. Erdbeeraroma aus Erdbeeren oder aus aber auch aus Holzspänen, Kartoffeln oder Mais). Oft übersteigt der Bedarf allerdings die natürlichen Ressourcen und die Stoffe werden chemisch oder biochemisch hergestellt (z.B. Vanillearoma aus der bei der Cellulose- und Papiergewinnung anfallenden Ligninsulfonsäure; 300mal größere Produktion als aus Vanilleschoten). Allein die in Deutschland ansässige Firma symrise (Holzminden) setzt mit Aromen mehr als 1,1 Mrd. € jährlich um (Zahlen aus 2005).

6.2 Stand der Technik in der Stofftrennung

Natürliche Aromen werden sehr häufig durch Extraktion in alkoholisch/wässrigen Systemen aus den Naturstoffen gewonnen, um anschließend chromatographisch aufgereinigt zu werden (HPLC, MPLC, DC). Gekennzeichnet sind die Verfahren durch einen hohen Verbrauch an Lösungsmitteln, die entweder aufwändig aufbereitet werden müssen (aufgrund der wässrig-organischen Lösungen treten eine Vielzahl von Azeotropen auf) oder unmittelbar der thermischen Verwertung (Verbrennung) zugeführt werden. Die in der Regel notwendigen Trocknungsschritte zur Herstellung eines Aromenpulvers benötigen darüber hinaus viel Energie.

6.3 Innovationspotenziale und Forschungsansätze

Die hohen Lösungsmittelmengen in Verfahren zur Gewinnung von Aromen sind zum einen zurückzuführen auf die zum Teil sehr geringen Löslichkeiten der Zielkomponenten. Zum anderen gestaltet sich die Aufreinigung der Aromen aufgrund der Eigenschaften zwischen ihnen und unerwünschten Verunreinigungen als schwierig. Die überwiegend eingesetzten chromatographischen Trennverfahren haben bei komplexen Gemischen wie Naturstoffextrakten erhebliche Nachteile, da oft die komplexe Zusammensetzung, Matrixeffekte und schlechte Löslichkeit der Proben sowie große Polaritätsunterschiede der Inhaltsstoffe die effiziente Auftrennung der Substanzgemische erschweren. Probenvorbereitung und Methodenentwicklung sind bei fest/flüssig-Trennverfahren zeitraubend und kostenintensiv. Eine vernünftige Alternative war lange nicht abzusehen, so dass die bestehenden fest/flüssig Verfahren technologisch intensivst ausgereizt wurden.

6.3.1 Innovative Trennverfahren

- **Energiesparende Membrantrennverfahren**

zur Lösungsmittelrückgewinnung und -aufarbeitung als Ersatz oder in Kombination mit existierenden Verdampfungsprozessen.

- **Feststofftrennverfahren**

als Ersatz für die lösungsmittelreichen Extraktions- und Chromatographieverfahren. Die großen Mengen sind allein dadurch notwendig, da bei nahezu allen existierenden Aufreinigungsprozessen darauf geachtet wurde, Flüssigkeiten zu behandeln. Fest-

stoffverfahren kommen nur zur Herstellung von Pulvern zum Einsatz, also am Ende der Verfahren. Ihr Einsatz zur Aufreinigung (z.B. in Kristallisationsprozessen) bleibt nahezu unberücksichtigt.

- **Neuartige Trennverfahren wie z.B. die Flüssig/flüssig-Verteilungs-chromatographie**

als Ersatz für die bevorzugt eingesetzten Fest/flüssig-Verfahren. Bei dieser Technologie wird im Gegensatz zur bisher genutzten Chromatographie eine flüssige Phase apparativ immobilisiert. Der große Vorteil liegt in der nahezu unbegrenzten Möglichkeit, die Eigenschaften der beiden Trennphasen einzustellen. Dadurch sind u.a. erheblich größere Beladungen der Phasen möglich einhergehend mit einer entsprechenden Reduktion an Lösungsmittel. Die bisher in der überwiegend wissenschaftlichen Literatur genannten Anwendungen reichen von Antibiotika, Steroiden, Peptiden, Proteinen bis hin zu Aromen, Phenolen, Polyphenolen, Terpenen, Glykosiden, Saponinen, Flavonoiden, Pflanzenhormonen, Insektiziden, Herbiziden, Fettsäuren und Zuckern. Spezielle Phasengemische erlauben sogar die Auftrennung von Metallen, Isomeren und chiralen Proben. Insbesondere interessant ist die Technologie für die Aufreinigung von Biomolekülen. Die hierfür im Labor genutzte Technik der wässrigen 2-phasigen Systeme (ATPS) könnte dadurch ihre Anwendung in industriellen Herstellprozessen finden, da eine kontinuierliche Betriebsweise möglich wird.

6.3.2 Ganzheitliche Prozessentwicklung

- **Prozesssynthesemethoden**

Ziel ganzheitlicher Prozessentwicklung muss die Verringerung der eingesetzten Stoff- und Energiemengen sein. Insbesondere gilt es, die benötigten Lösungsmittelmengen so weit wie möglich zu reduzieren. Neben dem Einsatz innovativer Trenntechniken erscheint die konsequente Rückführung von Hilfsstoffströmen zwingend geboten. In der chemischen Industrie werden systematische Prozesssynthesemethoden schon seit vielen Jahren eingesetzt und führten zu erheblichen Einsparungen bei Rohstoffen und Energie selbst bei bisher als optimal angesehenen Verfahren. Derartige Methoden beruhen auf der Herleitung so genannter heuristischer Regeln, die ökonomisch und ökologisch sinnvolle Prozessalternativen vorschlagen. Prozesssynthesemethoden für den Entwurf von Aufarbeitungsprozessen für Aromen sind derzeit nicht verfügbar und sollten im Fokus zukünftiger Forschung und Entwicklung stehen.

- **Prozesssimulation**

Die ebenfalls in der chemischen Industrie zum Stand der Technik gehörenden Simulationstools zur Berechnung von Massen- und Energiebilanzen für Herstellprozesse lassen sich für die Aromenproduktion nahezu nicht einsetzen. Gründe liegen in der mangelnden Beschreibung des Stofftrennverhaltens und in fehlenden Modellen für die eingesetzten Trennverfahren. Damit rückt die Methodenentwicklung für die Vorhersage von Stoff- und Gemischeigenschaften für Aromen enthaltende Gemische ebenso in den Fokus der Forschung wie die Entwicklung von Modellen, z.B. für die flüssig/flüssig-Verteilungschromatographie.

7. Bioethanol

7.1 Ausgangssituation, ökonomisches Potenzial

Bioethanol gewinnt sowohl als Zusatz für Ottokraftstoffe (EU Biokraftstoffrichtlinie) als auch als potentielle Plattformchemikalie der chemischen Industrie im Nach-Erdölzeitalter an Interesse. Bereits heute handelt es sich bei Bioethanol, der Aussage des europäischen Parlamentes nach, um die weltweit am häufigsten verwendete alternative Energiequelle für Kraftfahrzeuge, was in erster Linie auf die Entscheidung Brasiliens zur Herstellung von Alkoholkraftstoff aus Zuckerrohr, aber auch auf die Verwendung von Bioethanol als Oktanzahlverbesserer für Benzin in Nordamerika zurückzuführen ist.

Kraftstoff-Ethanol-Mischungen finden weltweit in vielen verschiedenen Mischungsverhältnissen Verwendung:

- | | |
|--|----------------------|
| • Wasserhaltiger Ethanol (Alcool/ Brasilien) | 95,5 Vol.- % Ethanol |
| • E85 (Nordamerika) | 85,0 Vol.- % Ethanol |
| • Gasoline (Brasilien) | 24,0 Vol.- % Ethanol |
| • E10 (Gasohol, Nordamerika) | 10,0 Vol.- % Ethanol |
| • Oxygenated fuel (USA) | 7,6 Vol.- % Ethanol |
| • Reformulated gasoline (USA) | 5,7 Vol.- % Ethanol |
| • Biodiesel (Schweden) | 15,0 Vol.- % Ethanol |

Dominiert wird die weltweite Bioethanolproduktion von Brasilien und der USA, die im Jahr 2001 ca. 32 Mrd. Liter Bioethanol herstellten. Die Herstellkosten für brasilianischen Alkohol sind durch den Einsatz des Rohstoffes Zuckerrohr auf einem so niedrigen Niveau, dass nach Addition der Importzölle und der Kosten für den Transport dieser Ethanol für unter 40 Cent/l auf den europäischen Markt gelangt. So können Biokraftstoffe in Deutschland gegenwärtig, auf Grund der stark unterschiedlichen Rohstoff- und Betriebskosten, nicht zu marktüblichen Preisen hergestellt werden.

7.2 Stand der Technik

Bioethanolanlagen in unseren Breitengraden werden vor allem mit Getreide, bevorzugt mit Weizen, Mais und Gerste betrieben. In geringem Umfang kommen auch Roggen und Triticale, stärkehaltige Wurzeln, z.B. Kartoffeln, sowie direkt fermentierbare zuckerhaltige Substrate, z.B. Rüben- und Zuckerrohrmelasse oder Dicksäfte aus der Zuckerherstellung, zum Einsatz. Nach Vorbereitung des Rohstoffes (Lagerung/Reinigung, Vermahlung, Anmischung, Jet-Kocher) folgt der enzymatische Aufschluss und die Verflüssigung der Kohlenhydrate in mikrobiell umsetzbare Stärkebausteine und Zucker, die nachfolgend durch Fermentation zu Alkohol umgesetzt werden.

Um einen hohen Umsatz zu gewährleisten, müssen die Aufschlussbedingungen der Rohstoffzusammensetzung angepasst werden.

Im Downstream-Teil des Prozesses wird der Alkohol aus der ca. 11-%-igen Maische abgetrennt (Destillation/Rektifikation) und aus dem anfallenden Azeotrop durch „Entwässerung“ auf über 99,5 % „absoluiert“. Der Reststoff aus der Destillation anderer-

seits kann entweder entsorgt oder auf unterschiedlichen Arten weiter aufgearbeitet werden.

Für den Fermentationsprozess von Bedeutung sind neben dem Stärkeanteil der Gehalt an Proteinen sowie die Anteile an so genannten Gummistoffen (Pentosane, Glucane), welche hauptsächlich beim Stärkeaufschluss als Verursacher hoher Produktviskositäten eine Rolle spielen.

Um eine einseitige Importabhängigkeit zu vermeiden, sollten die umfangreichen, in Deutschland vorhandenen Erfahrungen auf dem Gebiet der fermentativen Alkoholgewinnung genutzt und auf die Möglichkeiten der Prozessintensivierung – unter Einbeziehung der gesamten Stoff- und Energieströme – geprüft werden.

Die erste Aufreinigungsstufe besteht aus dem Beer-Stripping, in dem die Feststoffe aus der Fermentation zusammen mit einem Teil des Prozesswassers am Sumpf abgetrennt werden. Über Kopf des Beer-Strippers wird ein Ethanol/Wasser-Gemisch mit einer Ethanolkonzentration von 40-45 wt.-% abgezogen und einer Rektifikation zugeführt, in der das Ethanol maximal auf die azeotrope Konzentration (95,6 wt.-% bei Normaldruck) des Stoffsystems Ethanol/Wasser entwässert werden kann. Die weitere Aufreinigung auf Produktspezifikationen von 99,6-99,95 wt.-% erfordert dagegen aufwendige thermische Sonderverfahren. Standardmäßig wird für das Stoffsystem Ethanol/Wasser die Azeotroprektifikation mit den Zusatzkomponenten Benzol, Cyclohexan, Pentan oder Toluol durchgeführt. Alternativ wird zunehmend in einer zusätzlichen Absolutierungsstufe nach der Rektifikation die Druckwechseladsorption (PSA) an Molekularsieben eingesetzt. Dagegen kommen Membranverfahren zur Entwässerung mittels Pervaporation/Dampfpermeation international erst in Einzelfällen zur großtechnischen Anwendung (Mitsui-Anlage in Litauen).

Die Energieverbräuche verteilen sich in etwa hälftig auf beide Stufen der Alkoholseparation. Durch Verschaltung der einzelnen Prozessgruppen lässt sich der Energieeintrag erheblich minimieren, z.B. durch Nutzung der Trocknerbrüden (aus der Reststoffaufarbeitung) als Heizmedium für die Eindampfung.

7.3 Innovationspotenziale und Forschungsansätze

Nach einer Untersuchung von N. Schmitz im Auftrag der Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe⁹ bietet die Konversion „das größte Optimierungspotenzial in der Erzeugungskette von der landwirtschaftlichen Produktion bis zur Verwendung im Kraftstoffsektor“. Der Autor untersuchte dabei auch die Energie- und Treibhausgasbilanz von Bioethanolanlagen im internationalen Vergleich. Er kommt zu dem Ergebnis, dass die Gewinnung von Bioethanol gegenüber Benzin in allen Fällen mit einer Treibhausgasreduzierung verbunden ist, auch wenn die Ergebnisse im einzelnen stark von den verfügbaren Rohstoffen, der eingesetzten Technik und der energetischen Infrastruktur abhängen. Technologische Innovationspotenziale werden in dieser Studie allenfalls indirekt – aus dem Vergleich der unterschiedlichen Praxisanlagen – erkennbar.

⁹ Norbert Schmitz Hrsg., „Innovationen bei der Bioethanolerzeugung“, 2005, Landwirtschaftsverlag GmbH, 48165 Münster

7.3.1 Downstream-Processing

Die destillative Abtrennung des Bioethanols aus der Maische bedingt mehr als die Hälfte des Gesamtenergieverbrauchs im Bioethanolprozess. Es muss daher das Bestreben sein, im Upstream-Part des Prozesses möglichst hohe Ethanolkonzentrationen bzw. Raum-Zeit-Ausbeuten zu realisieren, um die notwendige Energie zur Aufkonzentrierung im Downstream-Teil gering zu halten.

Durch die Verwendung der Membranverfahren Pervaporation/Dampfpermeation zur Absolutierung des Ethanols können energetisch aufwendige Sonderverfahren wie die Azeotroprektifikation vermieden werden. Eine zusätzliche Entlastung der Rektifikation kann durch geringere Übergabereinheiten von bis zu 70 wt.-% Ethanol erzielt werden. Dadurch wird der erforderliche Energieaufwand für die Rektifikation nochmals erheblich gesenkt.

- **Energieeinsparung durch Einsatz von Membranverfahren für die 2-stufige Aufkonzentrierung des Ethanols**

Entwicklungsbedarf:

- kontinuierliche Gewinnung von konzentriertem Ethanol (>70 Gew.-%) aus der Fermentationsbrühe durch Pervaporation, z.B. mittels hydrophober Zeolithmembranen,
- Entwässerung des Ethanols (auf >99 Massen-%) durch Dampfpermeation, z.B. mittels hydrophiler Zeolithmembranen,
- technische Erprobung der Membranverfahren unter praxisnahen Bedingungen.

Der Einsatz der Membrantechnik in der Fermentation zur Abtrennung des gebildeten Ethanols durch Pervaporation würde die Möglichkeit eröffnen, die Fermentation quasi-kontinuierlich bei einer Ethanolkonzentration von ca. 8 %, mit deutlich höherer Raum-Zeit-Ausbeute gegenüber dem Batchverfahren, zu betreiben. Auf diese Weise könnte ein höheres Anmischverhältnis und dementsprechend geringerer Wassereinsatz erzielt werden (siehe unten).

Bei einer quasi-kontinuierlichen Fermentation könnte der größte Teil des Alkohols aus der Fermentationsbrühe – im Bypass zum Fermenter – durch Pervaporation abgezogen werden. Man erwartet von einer derartigen Verfahrensverbesserung eine Energieeinsparung von mindestens 50 % gegenüber der konventionellen destillativen Aufkonzentrierung. Eine hinreichend sterile Betriebsweise ohne aufwändige Zusatzmaßnahmen – d.h. Stabilität der erwünschten Mikroflora (Hefen etc.) gegenüber Fremdkeimen, insbes. Milchsäurebakterien und Actinomyceten - ist bei kontinuierlicher Betriebsweise des Fermenters eine wichtige (weil schwieriger kontrollierbare) Randbedingung. Der Einsatz immobilisierter Mikroorganismen (zu vertretbaren Kosten und mit hinreichender mechanischer Stabilität) würde die Einhaltung dieser Bedingung erleichtern.

Mit den derzeit verfügbaren hydrophoben Zeolithmembranen erreicht man Alkoholkonzentrationen in der ersten Stufe der Aufkonzentrierung von 70-80 %, was für eine anschließende Absolutierung mittels hydrophiler Membranen ausreichend ist. Allerdings ist der Fluss bei Einsatz der Membranen in der Fermentationslösung noch zu niedrig. Es ist deshalb weitere Entwicklungsarbeit erforderlich.

Die Absolutierungsstufe mittels Dampfermeation erfordert auf den Anwendungsfall maßgeschneiderte, standfeste Membranen sowie innovative Modulkonzepte in Hinblick auf Flussleistung und Selektivität bei Übergabekonzentrationen von bis zu 70 wt.-% Ethanol. Vom Einsatz der Membrantechnik in der Absolutierungsstufe verspricht sich die Praxis eine Energieeinsparung gegenüber der herkömmlichen Technik von 30-50 % (bez. auf die Absolutierungsstufe allein) und die Chance zu einer deutlichen Senkung der Betriebskosten. Notwendig ist ein gestuftes Scaling des Pilotmaßstabs zur Erprobung der Membranen unter praxisnahen Bedingungen. In der Erprobung für diesen Zweck sind z.B. hydrophile Keramikmembranen¹⁰ und dichte organische Membranen¹¹.

7.3.2 Innovationschancen unter dem Blickwinkel einer ganzheitlichen Verfahrensentwicklung

- **Weiterentwicklung der Fermentation zuckerhaltiger Rohstoffe**

Verschiedene Hefen, Bakterien und Pilze sind in der Lage, Ethanol durch fermentativen Stoffwechsel von Kohlenhydraten zu produzieren. Obwohl das Bakterium *Zymomonas mobilis* und einige rekombinante *Escherichia coli*-Stämme, bezogen auf die Konversion des Zuckers in Ethanol, verschiedene Vorzüge aufweisen – z.B. eine um den Faktor 5 bis 6 schnellere Ethanol-Produktionsgeschwindigkeit und eine um etwa 5 % höhere Ethanol-Ausbeute im Vergleich zur Hefe – kommen in der großindustriellen Alkoholerzeugung bis heute vornehmlich Hefe-Kulturen zum Einsatz (*Saccharomyces cerevisiae*). Bakterielle Gärverfahren würden zusätzlich die Chance eröffnen, neben Hexosen zum Teil auch Pentosen für die Alkoholgewinnung zu nutzen (wenngleich Mischsubstrate aus Glucose und Fructose zu einer geringeren Selektivität der Ethanolbildung führen als reine Glucose). Bemühungen zur Umstellung auf bakterielle Gärverfahren mit *Zymomonas mobilis*, die sich unter Laborbedingungen als sehr aussichtsreich erwiesen hatten¹² scheiterten später in der Praxis daran, dass das Konkurrenzwachstum von Milchsäurebakterien nicht ebenso wirksam unterdrückt werden konnte, wie dies bei Einsatz von Hefen möglich ist. Durch Immobilisierung der Bakterien konnte jedoch ein sehr viel stabileres Betriebsverhalten erzielt werden¹³. Durch Kaskadierung von 2 Wirbelschichtreaktoren mit immobilisierten *Zymomonas mobilis* auf Sinterglaskugeln konnten in diesen Untersuchungen – bei Einsatz von B-Stärkehydrolysat – bis zu 99 % Umsatz und eine Raum-Zeit-Ausbeute von über 30 g/(l·h) erzielt werden. Auf Grund des damals konkurrenzlos günstigen Erdöls wurden diese Arbeiten in den 90er Jahren jedoch nicht weitergeführt.

Genetische Entwicklungschancen werden insbesondere im Hinblick auf die Erhöhung der Ethanoltoleranz der Bakterien (auf >12 %), die Erweiterung des Substratspektrums und die Erhöhung der Salztoleranz (z.B. für den Einsatz von Melasse) gesehen.

¹⁰ HITK, Hermsdorf

¹¹ TU Dortmund, Prof. Górak, Erfahrungen, die im Rahmen eines großen europäischen Verbundprojektes gesammelt wurden

¹² H. Sahn, S. Bringer-Meyer, „Ethanol-Herstellung mit Bakterien“, Chem.-Ing.-Tech. 59 (1987), 695-700

¹³ D. Weuster-Botz, „Ethanolproduktion mit immobilisierten *Zymomonas mobilis* im Wirbelschichtreaktor“, Dissertation an der Universität Karlsruhe, veröffentlicht in der Reihe der Berichte des Forschungszentrums Jülich GmbH, Jül-2518, September 1991

Die gleichzeitige Vergärung von Pentosen – neben Hexosen - zu Ethanol ist derzeit, insbesondere für den Einsatz von Hefen, ein international verfolgtes Forschungsthema. Besondere Aktivitäten sind aus den Niederlanden (Univ. Delft), Schweden (Univ. Lund) und Deutschland (Univ. Frankfurt/M.) bekannt. Hierbei geht es auch darum, biokatalytische Nebenreaktionen, die bekanntermaßen beim Einsatz von Fructose zu einer Verringerung der Ethanolausbeute führen, zurückzudrängen.

Die *Feststoff-Fermentation von Rübenschitzeln* (anstelle des Zuckersaftes) *mit Einsatz von Bakterien anstelle von Hefe* würde eine Anhebung der Ethanolausbeute auf 91,6 % ermöglichen. Dazu sind weitere Entwicklungsdefizite zu lösen¹⁴:

- Verbesserung der Wärmeabfuhr aus der Feststoff-Fermentation
- Ethanolabtrennung aus den vergorenen Schnitzeln,
- Biomasseabtrennung und –rückführung,
- insbesondere: eine sterile Prozessführung.

Bei allen künftigen Forschungsinitiativen zur Optimierung der Fermentation zuckerhaltiger Substrate zu Bioethanol sollten die umfangreichen Erfahrungen aus früheren Forschungsaktivitäten berücksichtigt werden!

• **Reststoffverwertung und –entsorgung**

Bei der Destillation von vergorener Maische fallen Rückstände in Form der sog. Schlempe an. Dazu gehören Reste an nicht abgetrenntem Alkohol, nicht zu Ethanol umgesetzte und nicht flüchtige pflanzliche Inhaltsstoffe (Cellulose, Stärke, Di- und Monosaccharide, Proteine, Betaine, Lipide, organische Säuren), anorganische Substanzen (Kalium-, Calcium-, Magnesium- und Phosphatverbindungen) sowie die zur Fermentation eingesetzte und nachgewachsene Hefe. Der in der Maische vorhandene Stickstoff wird weitestgehend in Hefeprotein umgewandelt. Durch die Hefen werden auch Vitamine und Wachstumsstoffe gebildet.

Typischerweise erfolgt bei der Reststoffaufarbeitung zunächst eine Dekantation der Schlempe, wobei die Feststoffe mit einer Trockensubstanz von 25-30 % von der Flüssigphase abgetrennt werden. Die Flüssigphase wird in einem Verdampfer bis zu 60-70 % TS eingedickt. Das Kondensat wird als Prozesswasser bei der Anmischung wieder eingesetzt. Die Dickphase aus dem Dekanter und die konzentrierte Dünnphease werden anschließend vermischt, in einer Trommel getrocknet und dann pelletiert. Das Produkt, das „Distillers’ dried grains with solubles“ (DDGS), ist sehr proteinhaltig und damit eine wertvolle Futtermittelkomponente. In DDGS sind die Komponenten Protein, Fett und Faserstoffe im Vergleich zum Rohstoff um das 2-3 fache aufkonzentriert.

- *Alternative Verfahren der Schlempeverwertung*

Bisher wird die Schlempe als Viehfutter genutzt. Dieser Markt erscheint bei Ausweitung der Produktion begrenzt. Je nach Art einer alternativen Schlempeverwertung ist auch der Verbleib der salzhaltigen Fermentationslösungen zu berücksichtigen. Bei der Dekantierung oder Filtration der Schlempe bleibt eine **Dünnschlempe** übrig, die nach wie vor einen Feststoffgehalt von ca. 10 % aufweist (mit einem organischen Anteil von ca. 90 % und einem erhöhten Ammoniumgehalt). **Durch Kopplung der**

¹⁴ M. Schulz, D. Hebecker, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, „Thermodynamische Analyse und Bewertung der Bioethanolherstellung“, CIT, Nr.6/2005

Bioethanolgewinnung mit einer Biogasgewinnung aus der anfallenden Dünnschlempe kann die Energiebilanz des Gesamtprozesses wesentlich verbessert werden - sowohl durch Verstromung des Biogases als auch durch Rückführung der Abwärme aus dem BHKW in den Bioethanolprozess. Die Kopplung ermöglicht auch einen günstigen Weg zur Abtrennung und Rückgewinnung des Ammoniak-Stickstoffs aus dem Biogas. Die Verwertung der Schlempe durch Biogasgewinnung wäre energetisch höchst sinnvoll. Der **Verbundbetrieb von Bioethanol- und Biogasanlagen** erscheint deshalb als eine wünschenswerte Entwicklung zur Erhöhung der Effizienz und Wirtschaftlichkeit der Bioethanolgewinnung.

- *Anmerkungen zur Stickstoffproblematik in der Dünnschlempe*

Beim Einsatz von Dünnschlempe zur Biogasgewinnung tritt das Problem auf, dass ein Cosubstrat benötigt wird, da das ungünstige *C/N-Verhältnis der Schlempe* keine alleinige Vergärung in einem üblichen Biogasfermenter erlaubt. Die negativen Praxiserfahrungen beim Einsatz der Schlempe in Rührkessel-Fermentern stehen im Gegensatz zu den positiven Erfahrungen des Pilotbetriebs der FAL, Braunschweig, mit einem Festbettbioreaktor (Bioalkohol-Großprojekt der FAL in Ahausen-Eversen in den achtziger Jahren). Eine Reduzierung der Stickstoffzufuhr auf der Inputseite ist kaum möglich, denn die Hefe braucht viel Stickstoff für ein optimales Wachstum. Durch Proteinabtrennung im Upstream-Teil, z. B. Glutenextraktion bei Weizen, ließe sich der Stickstoffgehalt der Schlempe etwas verringern. Ebenso könnten Aufschluss und Vergärung der cellulosischen Ballaststoffe aus dem Getreide (Zellwandbestandteile und Randschichten des Getreidekorns) das C/N-Verhältnis der Schlempe in positiver Richtung anheben.

Insgesamt gesehen, folgt daraus jedoch, dass die Fermentation keine effektive Stickstoffsенke darstellen kann, d.h. man muss den Stickstoff bei der Aufarbeitung der Schlempe ausschleusen. Die Lösung des Stickstoffproblems bei der Schlempeverwertung zur Biogasgewinnung wird als wichtige Aufgabe angesehen, da mit dem erwarteten Zubau an Bioethanolanlagen ein Preisverfall bei der bisherigen Schlempeverwertung als Futtermittel befürchtet wird und deshalb eine alternative Verwertungsmöglichkeit gefunden werden muss.

Auch bei anderen denkbaren Entsorgungsalternativen (biologisch, thermisch) erhöht der hohe Stickstoffgehalt den Aufwand, so dass eine technische und ökonomische Möglichkeit zur Absenkung des $\text{NH}_4\text{-N}$ -Gehalts in der Flüssigphase sehr erwünscht wäre. Das Problem hoher $\text{NH}_4\text{-N}$ -Gehalte ist noch von weiteren anaeroben Prozessabwässern bekannt. Z.B. kann Schweinegülle aus Mastbetrieben einen $\text{NH}_4\text{-N}$ -Gehalt von bis zu 5.000 mg/l aufweisen. Spülwässer von Erdöllagerstätten enthalten – neben hohem Salzgehalt – bis zu 17 g/l an $\text{NH}_4\text{-N}$. In solchen Fällen bereitet eine vorflutergerechte Endbehandlung große Schwierigkeiten.

- **Möglichkeiten zur Prozessintensivierung und Energieeinsparung im Bereich des up-stream processing**

Hier ist die Bestrebung, die Ethanolverträglichkeit der in der Fermentation zum Einsatz gelangenden Hefen weiter zu steigern. Dadurch könnte die Alkoholkonzentration in der Maische erhöht und der zu entfernende Wasseranteil gesenkt werden. Der Prozess ließe sich auf diese Weise energiesparender und somit auch kostengünstiger durchführen, da gleichzeitig auch die vorgelagerten Prozessschritte von dem resultierenden höheren Trockensubstanzgehalt profitieren.

- **Erweiterung der Rohstoffbasis**

Obwohl bei den zuckerhaltigen Rohstoffen – gemessen an den erwarteten Bedarfsmengen zur Erfüllung der EU-Biokraftstoff-Richtlinie für 2010 – nicht mit einer schnellen Verknappung zu rechnen ist, begründet der internationale Trend zur verstärkten Nutzung von Bioenergie und biogenen Rohstoffen auch im Falle von Bioethanol längerfristig angelegte Forschungs- und Entwicklungsanstrengungen zur Erweiterung der Rohstoffbasis. Hierzu gehört z.B.:

- die Entwicklung geeigneter und ökonomisch günstiger Aufschlussverfahren für pflanzliche Roh- und Reststoffe mit höheren cellulosischen (bzw. lignocellulosischen) Anteilen und
- die Erweiterung des Substratspektrums der ethanolproduzierender Mikroorganismen.

7.3.3 Querverbindung zur Gewinnung von Biobutanol

Biobutanol ist als C₄-Kohlenwasserstoff – ebenso wie Bioethanol – für die stoffliche Nutzung als Plattformchemikalie in der chemischen Industrie von Interesse. Andererseits weist Biobutanol als Kraftstoff hervorragende Eigenschaften auf und eignet sich für den Einsatz in vorhandenen Motoren und Verteilungssystemen.

Für die fermentative Gewinnung von Biobutanol aus Kohlenhydraten zeichnet sich in jüngster Zeit ein zunehmendes internationales Interesse der Industrie zur Weiterentwicklung des seit langem bekannten Prozesses ab. Neue Forschungsergebnisse zeigen, dass es möglich ist, die Produktpalette des konventionellen Weizmann-Prozesses (Aceton/Butanol/Ethanol) weitestgehend auf die Seite des Butanols zu verschieben. Ein wesentlicher ökonomischer und ökologischer Nachteil ist auch hier der hohe Energieverbrauch im Bereich des Downstream-Processing für die Abtrennung des Alkohols aus der ca. 2%-igen Produktlösung (Maische). Eingeführte Technologien sind Gasstrippen und Adsorption/Desorption. Ziel ist die technische Erprobung energiesparender Trennverfahren, z.B. der Einsatz moderner Membrantechniken zur Abtrennung des Butanols aus der Maische und bei der weiteren Aufkonzentrierung. Außerdem ist auch hier eine energetische Kopplung mit der Aufarbeitung der Schlempe anzustreben.

Eine aktuelle Wirtschaftlichkeitsuntersuchung hat ergeben, dass die Produktion von Biobutanol auf der Basis nachwachsender Rohstoffe in Europa beim derzeitigen Rohölpreis, auch unter Einbezug der Besteuerung, bereits in Kürze wettbewerbsfähig sein sollte¹⁵. Die Planung neuer Anlagen ist in China, Großbritannien und den USA bekannt. Von einem internationalen Chemiekonzern wurde bekannt, dass er in den nächsten 10 Jahren 500 Mio. US-\$ in die Weiterentwicklung des Verfahrens investieren will.

¹⁵ Festel Capital