



Prozesstechnik und reaktionskinetische Analysen in einem mehrphasigen Mikrobioreaktorsystem

Gena Peterat



ibvt-Schriftenreihe

Schriftenreihe des Institutes für Bioverfahrenstechnik
der Technischen Universität Braunschweig

Herausgegeben von Prof. Dr. Rainer Krull

Band 75

**Cuvillier-Verlag
Göttingen, Deutschland**



Herausgeber
Prof. Dr. Rainer Krull
Institut für Bioverfahrenstechnik
TU Braunschweig
Gaußstraße 17, 38106 Braunschweig
www.ibvt.de

Hinweis: Obgleich alle Anstrengungen unternommen wurden, um richtige und aktuelle Angaben in diesem Werk zum Ausdruck zu bringen, übernehmen weder der Herausgeber, noch der Autor oder andere an der Arbeit beteiligten Personen eine Verantwortung für fehlerhafte Angaben oder deren Folgen. Eventuelle Berichtigungen können erst in der nächsten Auflage berücksichtigt werden.

Bibliographische Informationen der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie; detaillierte bibliographische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

1. Aufl. – Göttingen: Cuvillier, 2014

© Cuvillier-Verlag · Göttingen 2014
Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen
Telefon: 0551-54724-0
Telefax: 0551-54724-21
www.cuvillier.de

Alle Rechte, auch das der Übersetzung, vorbehalten
Dieses Werk – oder Teile daraus – darf nicht vervielfältigt werden, in Datenbanken gespeichert oder in irgendeiner Form – elektronisch, fotomechanisch, auf Tonträger oder sonst wie – übertragen werden ohne die schriftliche Genehmigung des Verlages.

1. Auflage, 2014
Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 978-3-95404-887-8
eISBN 978-3-7369-4887-7
ISSN 1431-7230



Prozesstechnik und reaktionskinetische Analysen in einem mehrphasigen Mikrobioreaktorsystem

Von der Fakultät für Maschinenbau
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig

zur Erlangung der Würde
einer Doktor-Ingenieurin (Dr.-Ing.)
genehmigte Dissertation

von
Dipl.-Ing. Gena Peterat
aus Braunschweig

eingereicht am: 25.08.2014

mündliche Prüfung am: 21.11.2014

Gutachter: Prof. Dr. Rainer Krull
Prof. Dr. Andreas Dietzel

2014





Vorwort und Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Bioverfahrenstechnik der Technischen Universität Braunschweig und wurde im Rahmen der Forschergruppe FOR 856 „mikroPART – Mikrosysteme für partikuläre Life-Science-Produkte“ von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Viele Beteiligte haben auf unterschiedlichste Art und Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen, denen ich an dieser Stelle dafür danken möchte.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. habil. Rainer Krull danke ich für sein unermüdliches wissenschaftliches Interesse an dem Projekt, den vielen fachlichen, aber auch außerfachlichen Anregungen und Diskussionen sowie den eröffneten Möglichkeiten und gewährten Freiheiten während meiner Promotionszeit. Unvergessen bleiben auch die geselligen Abende nach getaner Arbeit, wie im Roten Ochsen, Heidelberg.

Prof. Dr. Andreas Dietzel danke ich herzlich für die Übernahme des Koreferats und Prof. Dr.-Ing. Arno Kwade für die Übernahme der Prüfungsvorsitzes.

Allen Kooperationspartnern der mikroPART-Forschergruppe FOR 856 danke ich für die institutsübergreifende, kollegiale und produktive Zusammenarbeit. Mein besonderer Dank gilt den Kollegen und Freunden des Instituts für Mikrotechnik und des Instituts für Oberflächentechnik der TU Braunschweig sowie des Institut de Microelectrònica de Barcelona, Spanien. Ohne ihre hervorragenden Beiträge wäre die Arbeit in dieser Form nicht zustande gekommen.

Weiterhin möchte ich allen Kollegen des ibvt für das stets gute Arbeitsklima danken. Mein besonderer Dank gilt den technischen Angestellten, die mich bei den konstruktiven Umsetzungen und Analysen tatkräftig unterstützt haben. Dem Sekretariat danke ich für den reibungslosen Ablauf in der Verwaltung und allen Hilfestellungen in bürokratischen Fragen. Meinen Bürokollegen danke ich für das immer offene Ohr, die guten Gespräche und Tipps, egal zu welchem Thema.

Meinen fleißigen Studenten danke ich für ihr Engagement, ihre Eigeninitiative und Kreativität, die mit ihren erbrachten Leistungen, in Form von Abschlussarbeiten oder als studentische Hilfskräfte, wichtige Aspekte dieser Arbeit unterstützten.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich dafür, dass sie mich stets in allem unterstützt und mir immer zugehört haben, auch wenn sie manchmal gar nicht so genau wussten, worum es im Detail geht.

Gena Peterat

Braunschweig, im Dezember 2014





Publikationen

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden mit der Genehmigung der Fakultät für Maschinenbau der Technischen Universität Braunschweig, vertreten durch Prof. Dr. habil. Rainer Krull in folgenden Beiträgen bereits veröffentlicht:

Artikel in Fachzeitschriften

Peterat, G., Schmolke, H., Lorenz, T., Llobera, A., Rasch, D., Al-Halhouli, A. T., Dietzel, A., Büttgenbach, S., Klages, C.P., Krull, R. (2014) Characterization of oxygen transfer in vertical microbubble columns for aerobic biotechnological processes. *Biotechnology and Bioengineering* 111 (9): 1809–1819. doi: 10.1002/bit.25243

Demming, S., **Peterat, G.**, Llobera, A., Schmolke, H., Bruns, A., Kohlstedt, M., Al-Halhouli, A. T., Klages, C.-P., Krull, R., Büttgenbach, S. (2012) Vertical microbubble column - A photonic lab-on-chip for cultivation and online analysis of yeast cell cultures, *Biomicrofluidics* 6 (3): 034106. doi: /10.1063/1.4738587

Konferenzbeiträge

Vorträge

Peterat, G., Schmolke, H., Lorenz, T., Llobera, A., Rasch, D., Dietzel, A., Büttgenbach, S., Klages, C.-P., Krull, R. (2014) Multiphase microbubble column reactor - a suitable screening tool for submerged aerobic cultivation processes, 2nd International Symposium on Multiscale Multiphase Process Engineering (MMPE), 24.-27.09.2014, Hamburg, Deutschland

Peterat, G., Schmolke, H., Lorenz, T., Llobera, A., Rasch, D., Al-Halhouli, A. T., Dietzel, A., Büttgenbach, S., Klages, C.-P., Krull R. (2014) Bioengineering at the microscale: Establishment of a bubble column for lab-on-chip application, Concluding Colloquium: mikroPART - Microsystems for Particulate Life Science Products, B1-1-B1-15, 11.06.2014, Braunschweig, Deutschland

Peterat, G., Schmolke, H., Lorenz, T., Llobera, A., Rasch, D., Al-Halhouli, A. T., Dietzel, A., Büttgenbach, S., Klages, C.-P., Krull R. (2014) Microbubble columns - a screening tool for submerged aerobic cultivation processes, *Biomaterials - Made in Bioreactors*, Dechema-Conference, 44, 26.-28.05.2014, Radebeul, Deutschland



Peterat, G., Demming, S., Schmolke, H., Al-Halhouli, A. T., Büttgenbach, S., Klages, C.-P., Krull, R. (2012) Multiphase microbioreactors: Scaling down hydrodynamic principles for biological process intensification, Microfluidics Conference 2012 (μ Flu'12), 3rd European Conference on Microfluidics, Book of abstract 29, 03.-05.12.2012, Heidelberg, Deutschland

Peterat, G., Demming, S., Schmolke, H., Al-Halhouli, A. T., Edlich, A., Büttgenbach, S., Klages, C.-P., Krull, R. (2012) Enhanced mixing on small scales in microfluidic screening bioreactors, XXIII North American Mixing Forum Conference, 17.-23.06.2012, State of Quintana Roo, Mexico

Peterat, G., Edlich, A., Demming, S., Büttgenbach, S., Schmolke, H., Klages, C.-P., Krull, R., Franco-Lara, E. (2011) Bioengineering at the μ -Scale - microreactors as screening tools for biological processes, 1st European Congress of Applied Biotechnology together with DECHEMA's Biotechnology Annual Meeting, 26.-29.09.2011, Berlin, Deutschland

Krull, R., **Peterat, G.**, Demming, S., Büttgenbach, Franco-Lara, E., Cultivation at the μ -scale – development of microreactors as screening tool for biological processes, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de Mexico, 23.03.2011, Cuernavaca, Mexico

Franco-Lara, E., **Peterat, G.**, Edlich, A., Krull, R. (2010) Estimation of microbial kinetics at macro- and microscale: a comparative study, Implementation of microreactor technology into biotechnology IMTB 2010, Faculty of Chemistry and Chemical Technology, September 2010, University of Ljubljana, Slovenien

Poster

Peterat, G., Edlich, A., Krull, R., Franco-Lara, E., Kultivierungen auf kleinstem Raum - Entwicklung eines Mikroreaktors als Screening - Instrument für biologische Prozesse, GVC/Dechema Vortrags- und Diskussionstagung, (Tagungsband), 30.05-01.06.2011, Potsdam, Deutschland



Symbol- und Abkürzungsverzeichnis

Symbolverzeichnis

Symbol	Bedeutung	Einheit
μ	Spezifische Wachstumsrate	h^{-1}
a	Spezifische Phasengrenzfläche	1/m
A, A'	Fläche	m^2
b	Konstante	-
B	Breite	m
c	Konzentration	g/L
D	Durchflussrate	h^{-1}
d	Durchmesser	m
DO	Gelöstsauerstoffkonzentration	g/L
d_{vs}	Sauterdurchmesser	m
E_{λ}	Extinktion	-
F	Verweilzeitsummenfunktion	-
g	Erdbeschleunigung	m^2/s
I	Intensität	-
K_F	Flüssigkeitskennzahl	-
k_L	Flüssigkeitsseitiger Stoffübergangskoeffizient	m/s
k_{La}	Volumenbezogener Stoffübergangskoeffizient	s^{-1}
K_S	Affinitätskonstante	g/L
L	Charakteristische Länge	m
m_S	Endogener Erhaltungsstoffwechselkoeffizient	h^{-1}
n	Exponent / Konstante	-
N	Kesselanzahl	-
n_{Zellen}	Zellkonzentration	L^{-1}
OD	Optische Dichte	-
OUR	Sauerstoffaufnahme	g/(L·h)
P	Leistung	W
r	Reaktionsgeschwindigkeit	g/(L·h)
R^2	Bestimmtheitsmaß	-



Re	Reynolds-Zahl	-
S	Oberfläche	m ²
sOUR	Spezifische Sauerstoffaufnahme	g/(g·h)
T	Temperatur	°C
t	Zeit	s
U	Spannung / Sensorspannung	V
U'	Umfang	m
u _G	Gasleerrohrgeschwindigkeit	m/s
v	Geschwindigkeit	m/s
V	Volumen	m ³
V'	Volumenstrom	m ³ /s
x	Schichtdicke	m
Y	Ausbeutekoeffizient	-
Z	Tiefe	m
α	Wachstumsassoziierter Koeffizient	gP/gBTM
β	Wachstumsunabhängiger Koeffizient	gP/(gBTM·h)
γ	Oberflächenspannung	N/m
ε _G	Integraler Gasgehalt	-
ε _λ	Extinktionskoeffizient	L/(g·m)
ζ	Widerstandsbeiwert	-
η	Dynamische Viskosität	Pas
θ	Normierte Verweilzeit	-
ρ	Dichte	kg/m ³
τ	Hydraulische Verweilzeit	s



Verzeichnis der Abkürzungen und Indices

Symbol	Bedeutung
0	Start, Referenz
*	Sättigung
μTAS	Micro Total Analysis System
ABTS	2,2'-Azino-di-(3-ethylbenzthiazolin-6-sulfonsäure)
aktiv	Aktive Begasung
ATP	Adenosintriphosphat
AOx	Alkoholoxidase
B	Blase
batch	Batch-Betrieb
BTM	Biotrockenmasse
crab	Crabtree-Effekt
crit	Kritisch
CSTR	Idealer Rührkessel
DAQ	Datenerfassung
DI	Deionisiert
ein	Eingang
G	Gas
GOx	Glucoseoxidase
h	Hydraulisch
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
I	Innerer
i	Intervall
konti	Kontinuierlicher Betrieb
L	Liquid / Flüssigkeit
LED	Leuchtdiode
LoC	Lab-on-a-chip
M	Medium
max	Maximal
MBR	Mikrobioreaktor
mem	Membran
mMBR	Mehrphasiger Mikrobioreaktor
NIR	Nahinfrarot



o	Außen
opt	Optimal
P	Produkt
PAA	Polyacrylsäure
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
PBST	Phosphatgepufferte Salzlösung versetzt mit Tween 20
PDADMAC	Polydiallyldimethylammoniumchlorid
PDMS	Polydimethylsiloxan
PEG	Polyethylenglykol
PEM	Polyelektrolyt Multilagen
Plug-flow	Ideales Strömungsrohr
PMMA	Polymethylmethacrylat
POx	Meerrettichperoxidase
PTFE	Polytetrafluorethylen
PVA	Polyvinylalkohol
R	Ansprechverhalten des Sensors
rel	Relativ
RI	Brechungsindex
RT	Raumtemperatur
S	Substrat
T	Terminal
TEA	Triethylamin
TESU	11-(Triethoxysilyl)undecanal
tot	Total
UV	Ultraviolett
washout	Auswaschen
X	Biomasse
x	Messstelle x
y	Messstelle y
YMD	Hefeextrakt, Malz, Glucose
YPD	Hefeextrakt, Pepton, Glucose

VIII