

Einsatz bioanalytischer Systeme bei der industriellen Produktion von Pharmaamino­säuren

R. Ulber¹, C. Protsch¹, D. Solle¹, B. Hitzmann¹, R. Faurie², T. Scheper¹

¹ Institut für Technische Chemie, Universität Hannover, Callinstr. 3, D-30167 Hannover

² AMINO GmbH, An der Zucker Raffinerie 10, D-38373 Frellstedt

Registriernummer der Onlineanmeldung: 119

Poster

Aminosäuren finden in den verschiedensten Bereichen vielfältigen Einsatz. Hauptanwendungsgebiete sind die Nahrungsmittel- (50%), Futtermittel (30%)- und pharmazeutische (20%) Industrie. In der pharmazeutischen Industrie werden Aminosäuren höchster Reinheit benötigt. Ein sehr wichtiges Beispiel ist die Verwendung für prä- oder postoperative parenterale Ernährung. In der Kosmetikindustrie dienen Aminosäuren als Ausgangssubstanzen für die Herstellung hochwertiger Hautcremes. Für die Gewinnung von Aminosäuren stehen diverse großtechnische Verfahren zur Verfügung: die Extraktion aus nachwachsenden Rohstoffen, die fermentative Gewinnung, die chemische Synthese und die Biotransformation. Über diese Verfahren wird eine geschätzte Jahresproduktion von weltweit ca. 3. Mrd. Tonnen hergestellt.

Bei der AMINO GmbH werden Aminosäuren für den pharmazeutischen Markt aus nachwachsenden Rohstoffen wie Zuckerrübenmelasse über chromatographische Verfahren und Biotransformationen (enzymatische Katalyse) gewonnen. Bei der biotechnologischen Herstellung von L-Tryptophan dienen die Aminosäure Serin, welche betriebsintern aus der Melasse über ein chromatographisches Verfahren gewonnen wird, und Indol als Ausgangssubstanzen. Die Umsetzung zu Tryptophan erfolgt mit dem Enzym Tryptophansynthase als Biokatalysator und Pyridoxalphosphat als Coenzym. Für den patentierten Prozeß wird nicht das reine Enzym sondern eine Wildtypmutante von *Escherichia coli* eingesetzt, die das Enzym konstitutiv überexprimiert. Der Biokatalysator wird in der serinhaltigen Reaktionslösung suspendiert und das Indol im Fed-Batch-Verfahren zugegeben. Hierbei ist eine On-line-Prozesskontrolle unabdingbar, um eine optimale Raum-Zeit-Ausbeute zu erzielen, da zum einem eine zu hohe Indolkonzentration vermieden werden muss, da sonst eine inhibierende Wirkung die Prozeßeffektivität herabsetzt. Zum anderen können bei unzureichender Einstellung der Konzentrationen Nebenreaktionen auftreten, die Quantität und die Qualität des Produktes beeinträchtigen bzw. zusätzliche Aufarbeitungsschritte erfordern würden.

Für die optimale Steuerung des chromatographischen Prozesses, in dessen Verlauf das Serin aus der Melasse isoliert wird, wurden verschiedene bioanalytische Systeme entwickelt und auf ihre Industrietauglichkeit hin getestet. So wurden verschiedene Biosensorsysteme und die 2D-Fluoreszenzspektroskopie an den chromatographischen Säulen eingesetzt. Der Vergleich dieser Analysengeräte soll vorgestellt werden.

Das gewonnene Serin wird im nachfolgenden Schritt in einer Biotransformation mittels einer Wildtypmutante von *Escherichia coli* zu Tryptophan umgesetzt. Im Suspensionsverfahren wird der Biokatalysator mit der serinhaltigen Reaktionslösung gemischt und das Indol zugegeben. Da eine zu hohe Indolkonzentration auf die Umsetzung inhibierend wirkt, hingegen zu geringe Indolkonzentrationen die Raum-Zeit-Ausbeute signifikant herabsetzen, muß die Indolkonzentration ständig den aktuellen Prozeßbedingungen (Enzymaktivität, Serinkonzentration) angepaßt werden. Dies setzt eine Prozeßführung voraus, bei der sämtliche Substrat- und Produktkonzentrationen gemessen werden, um so die gesamte Reaktionskinetik und die variierende Biokatalysatoraktivität zu erfassen und die Reaktandenkonzentration dementsprechend optimal einstellen zu können.

Durch die optimierte Kontrolle und Führung des Bioprozesses können Ressourcen eingespart werden. Daraus ergeben sich direkt Umweltentlastungen und Kostenersparnisse. Mit den bisher erzielten Ergebnissen kann eine 20% höhere Produktkonzentration erreicht werden. Dieses entspricht – gerechnet auf die nachfolgenden Aufarbeitungsschritte – einer Ersparnis von 200 bis 300 t Dampf pro Jahr (20% der Produkt spezifischen Energiekosten). Ebenfalls einsparen lassen sich durch die optimierte Prozessführung bis zu 2000 m³ Abwasser (entsprechend 0,4 t COD) pro Jahr. Letztendlich ist es das Ziel mit Hilfe der bioanalytischen Verfahren pro Jahr 3,5 t Serin und 0,5 t Indol durch eine 30% höhere Produktausbeute einsparen zu können. Es zeigt sich somit, dass der Einsatz moderner bioanalytischer Verfahren wie der 2-D-Fluoreszenzspektroskopie durchaus zu einer Verbesserung der ökonomischen als auch der ökologischen Faktoren eines industriellen Prozesses führen kann.

Das Projekt wird von der Deutschen Bundesstiftung Umwelt gefördert (Az. 13028/01).

