

EXEMPLE D'APPLICATION BATCHREACTOR

BIOTECHNOLOGIE BLANCHE

SIMULATION DE LA PRODUCTION BATCH D'ACIDE GLUCONIQUE AVEC UN MODELE CINETIQUE UTILISATEUR

OBJECTIFS DE CET EXEMPLE

L'intérêt principal de cet exemple est d'illustrer comment modéliser des bioréacteurs en utilisant BatchReactor. A l'aide du mode avancé de Simulis Reactions, l'utilisateur peut importer des bibliothèques de modèles cinétiques, notamment dédiés aux bioréactions. Ces modèles peuvent être facilement modifiés et enrichis afin de convenir à une large gamme de schémas réactionnels.

Cet exemple de biotechnologie blanche traite de la fermentation du glucose en acide gluconique, ce qui implique l'oxydation du groupe aldéhyde du sucre en groupe carboxyle. La modélisation mathématique du mécanisme réactionnel utilise des équations spécifiques (de type Monod) qui ne sont pas disponibles dans les bibliothèques de réactions chimiques standards.

DIFFUSION	<input checked="" type="checkbox"/> Libre internet	<input type="checkbox"/> Réservée aux clients ProSim	<input type="checkbox"/> Réduite	<input type="checkbox"/> Confidentielle
------------------	---	---	---	--

FICHIER BATCHREACTOR CORRESPONDANT

BATCHREA_EX_FR - Acide gluconique.pbpr

Il est rappelé au lecteur que ce cas d'utilisation est un exemple et ne doit pas être utilisé à d'autres fins. Bien que cet exemple soit basé sur un cas réel il ne doit pas être considéré comme un modèle de ce type de procédé et les données utilisées ne sont pas toujours les plus exactes disponibles. Fives ProSim ne pourra en aucun cas être tenu pour responsable de l'application qui pourra être faite des calculs basés sur cet exemple.

Energy

Fives ProSim

Siège social : Immeuble Stratège A - 51 rue Ampère - 31670 Labège - FRANCE

Tél. : +33 (0)5 62 88 24 30

S.A.S. au capital de 147 800 € - 350 476 487 R.C.S. Toulouse - Siret 350 476 487 00037 - APE 5829C - N° TVA FR 10 350 476 487

www.fivesgroup.com / www.fives-prosim.com

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	3
2. MECANISME REACTIONNEL	4
3. CONSTITUANTS	5
4. MODELE THERMODYNAMIQUE	5
5. MODELE CINETIQUE	6
6. IMPLEMENTATION DU MODELE CINETIQUE EN UTILISANT SIMULIS REACTIONS	7
6.1. Modélisation de la réaction 1	7
6.2. Modélisation de la réaction 2	11
6.3. Modélisation de la réaction 3	14
6.4. Modélisation de la réaction 4	17
7. SIMULATION	18
7.1. Description du procédé	18
7.2. Résultats	20
8. BIBLIOGRAPHIE	21

1. INTRODUCTION

Cet exemple provient de [COK01] et traite de la transformation du glucose en acide gluconique par fermentation, ce qui implique l'oxydation du groupe aldéhyde du sucre en groupe carboxyle.

La production industrielle d'acide gluconique se fait à partir des souches de *Aspergillus* et *Pseudomonas ovalis*. L'enzyme qui catalyse l'oxydation du glucose est une déshydrogénase capable de transformer le glucose en gluconolactone. L'acide gluconique est produit par l'hydrolyse de la gluconolactone, qui peut être faite par un procédé enzymatique ou non-enzymatique. L'enzyme requise pour la phase d'hydrolyse est la gluconolactonase, bien que la présence de cet enzyme dans *Aspergillus* et *Pseudomonas* n'ait pas été prouvée. Rai et Constantinide [RAI73] ont considéré que l'hydrolyse est un processus non-enzymatique. Le sous-produit issu de la réaction est décomposé en eau et oxygène par l'enzyme catalase, présente dans les cellules vivantes.

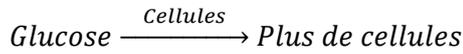
L'acide gluconique est massivement utilisé dans l'industrie alimentaire, pharmaceutique, et dans de nombreux autres produits. Dans l'industrie textile, l'acide gluconique, le glucono- δ -lactone et le gluconate d'ammonium sont utilisés dans les catalyseurs acides. Les gluconates sont incorporés dans des antibiotiques (par exemple la tetracycline) pour améliorer leur stabilité, réduire la toxicité et augmenter les taux d'antibiotiques dans le sang. Les gluconates de calcium sont employés pour traiter les carences en calcium chez les humains et les animaux.

Le peroxyde d'hydrogène produit dans la réaction catalysée de l'oxydase de glucose présente une action antibactérienne. La catalase permet de transformer le peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène.

2. MECANISME REACTIONNEL

Le mécanisme réactionnel dans le processus de fermentation du glucose en acide gluconique est le suivant [COK01] :

- Croissance des cellules :



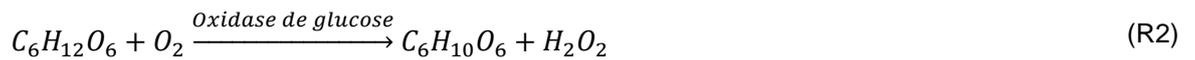
soit :



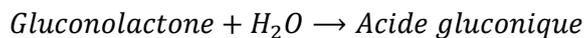
- Oxydation du glucose :



soit :



- Hydrolyse de la gluconolactone :



soit :



- Décomposition du peroxyde d'hydrogène :



3. CONSTITUANTS

Les constituants considérés dans la simulation sont les suivants :

Nom	Numéro CAS ⁽¹⁾
Eau (*)	7732-18-5
Glucose (*)	50-99-7
Gluconolactone	90-80-2
Acide gluconique	526-95-4
Oxygène (*)	7782-44-7
Azote (*)	7727-37-9
Peroxyde d'hydrogène (*)	7722-84-1
Cellule	55000-00-5

Les constituants suivis d'un astérisque proviennent de la base de données standard de Simulis Thermodynamics, serveur de calculs de propriétés physico-chimiques et d'équilibres entre phases utilisé dans BatchReactor. Les propriétés physico-chimiques stockées dans cette base de données sont issues de la base DIPPR [ROW15]. Les pressions vapeur saturante de l'oxygène et de l'azote ont été modifiées afin de bien représenter leur solubilité dans l'eau, les paramètres de la loi de Henry proviennent de [FOG91]. Les chaleurs spécifiques liquides de l'oxygène et de l'hydrogène ont été fixées afin qu'elles soient égales à leur chaleur spécifique gaz parfait.

La gluconolactone et l'acide gluconique ont été créés en clonant le constituant « glucose » depuis la base de données standard. Seuls le nom, la formule chimique, le poids moléculaire et le numéro CAS⁽¹⁾ ont été modifiés.

Le constituant cellule a été créé en clonant le constituant « Eau » depuis la base de données standard. Seuls le nom, la formule chimique (arbitrairement fixée à CHON), le poids moléculaire, le numéro CAS⁽¹⁾ et la corrélation de pression vapeur saturante (non-volatile) ont été modifiés.

Pour tous les constituants, les paramètres de la corrélation du volume molaire ont été modifiés afin d'avoir la même masse volumique que celle de l'eau.

4. MODELE THERMODYNAMIQUE

La plupart des constituants sont non-volatiles dans les conditions de la réaction (glucose, gluconolactone, acide gluconique). Les réactions se produisent à température ambiante et à pression atmosphérique. La phase liquide a donc été assimilée à une solution idéale et la phase gaz est supposée suivre la loi des gaz parfaits. Pour les calculs d'enthalpies, la base retenue est état liquide, 25°C et 1 atm.

⁽¹⁾: Les CAS Registry Numbers® sont la propriété intellectuelle de American Chemical Society et sont utilisés par Fives ProSim SAS avec l'autorisation expresse d'ACS. Les CAS Registry Numbers® n'ont pas été vérifiés par ACS et peuvent être inexacts

5. MODELE CINETIQUE

Rai et Constantinide [RAI73] ont développé un modèle mathématique pour la fermentation de la bactérie *Pseudomonas ovalis*, qui transforme le glucose en acide gluconique. Les équations suivantes décrivent la dynamique de la phase de croissance logarithmique :

- Vitesse de croissance cellulaire :

$$\frac{dC_{Cellule}}{dt} = b_1 \times \left(1 - \frac{C_{Cellule}}{b_2}\right) \times C_{Cellule} \tag{R1}$$

- Vitesse de formation de la gluconolactone :

$$\frac{dC_{Gluconolactone}}{dt} = b_3 \times \frac{C_{Glucose}}{b_4 + C_{Glucose}} \times C_{Cellule} \tag{R2}$$

- Vitesse de formation de l'acide gluconique :

$$\frac{dC_{Acide\ gluconique}}{dt} = b_5 \times C_{Gluconolactone} \tag{R3}$$

- Vitesse de décomposition du peroxyde d'hydrogène :

(R4)

La réaction de décomposition du peroxyde d'hydrogène a été supposée être une réaction rapide suivant la loi d'Arrhenius, avec une vitesse de réaction constante de 10^6 h^{-1} .

Dans les réactions précédentes, C_i représente la concentration du constituant « i » (g/L) et t la durée (h).

Tous les paramètres provenant de [COK01] sont présentés dans le tableau ci-dessous :

$b_1 \text{ (h}^{-1}\text{)}$	$b_2 \text{ (g/l)}$	$b_3 \text{ (h}^{-1}\text{)}$	$b_4 \text{ (g/l)}$	$b_5 \text{ (h}^{-1}\text{)}$
0,949	3,439	18,72	37,51	1,169

6. IMPLEMENTATION DU MODELE CINETIQUE EN UTILISANT SIMULIS REACTIONS

A l'exception de la décomposition du peroxyde d'hydrogène, le mode « utilisateur interprété » a été utilisé pour implémenter le modèle cinétique présenté par Rai et Constantinide [RAI73]. Cette fonctionnalité de Simulis Reactions permet à l'utilisateur, pour le modèle cinétique, d'écrire son propre code en VBScript (Microsoft Visual Basic Scripting Edition), qui est un langage interprété (c'est-à-dire un langage ne nécessitant pas de compilateur).

Une bibliothèque de VBScripts, dédiés à la modélisation des cinétiques de bioréactions, est fournie avec BatchReactor. Il est recommandé de consulter le document « Démarrer avec BatchReactor – cas 2 », présentant de façon détaillée l'utilisation de cette bibliothèque de scripts.

Toutes les réactions ont lieu en phase liquide et il est supposé que les réactions sont athermiques.

6.1. Modélisation de la réaction 1

Les informations liées au modèle cinétique à utiliser ainsi qu'aux paramètres à fournir sont disponibles en cliquant sur « Aide technique », disponible dans l'onglet « Aide » de « l'éditeur de réaction chimique ».

Editeur de réaction chimique

RÉACTION CHIMIQUE

Cette fenêtre vous permet de spécifier le contexte de votre réaction chimique

ID: (90984837-0A33-4BC6-82E2-403BA9344656)

Général | Chaleur de la réaction | Cinétique

Activé

Nom
[Nouvelle réaction]

Etat physique
Liquide

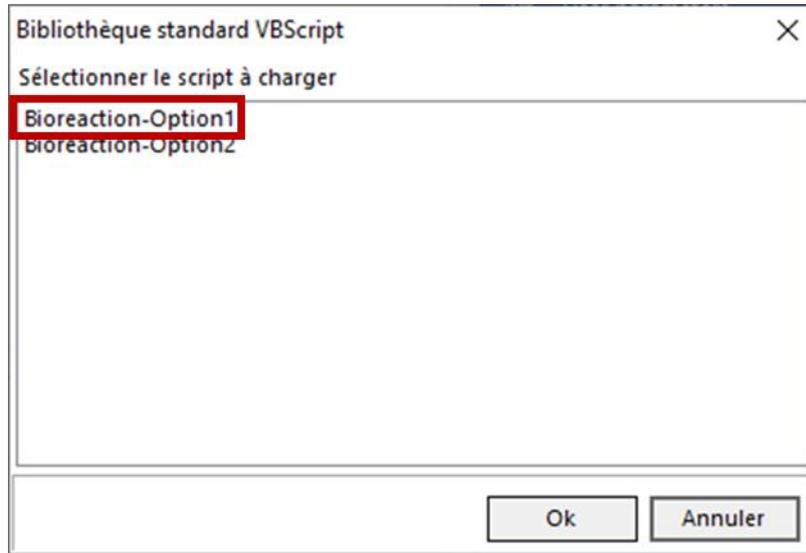
ID utilisateur

Commentaires

Aide technique...

Ok Annuler

La vitesse globale de la réaction 1 ($r_{G,1}$) peut être modélisée à l'aide du script « Bioreaction-Option1 » disponible dans la bibliothèque standard de VBScript :



$$\text{Option 1: } r_{G,1} = \left(\alpha \cdot \mu_{\max} \prod_{i=1}^{NLS} r(C_{Si}) + \beta \right) \cdot C_{Cellule}$$

$$\text{sachant que } r_{G,1} = \frac{r_{Cellule,1}}{V_{Cellule,1}}$$

Un seul terme cinétique élémentaire est nécessaire et son indice est sélectionné dans le tableau 2 de l'aide technique :

$$\frac{dC_{Cellule}}{dt} = b_1 \times \left(1 - \frac{C_{Cellule}}{b_2}\right) \times C_{Cellule}$$

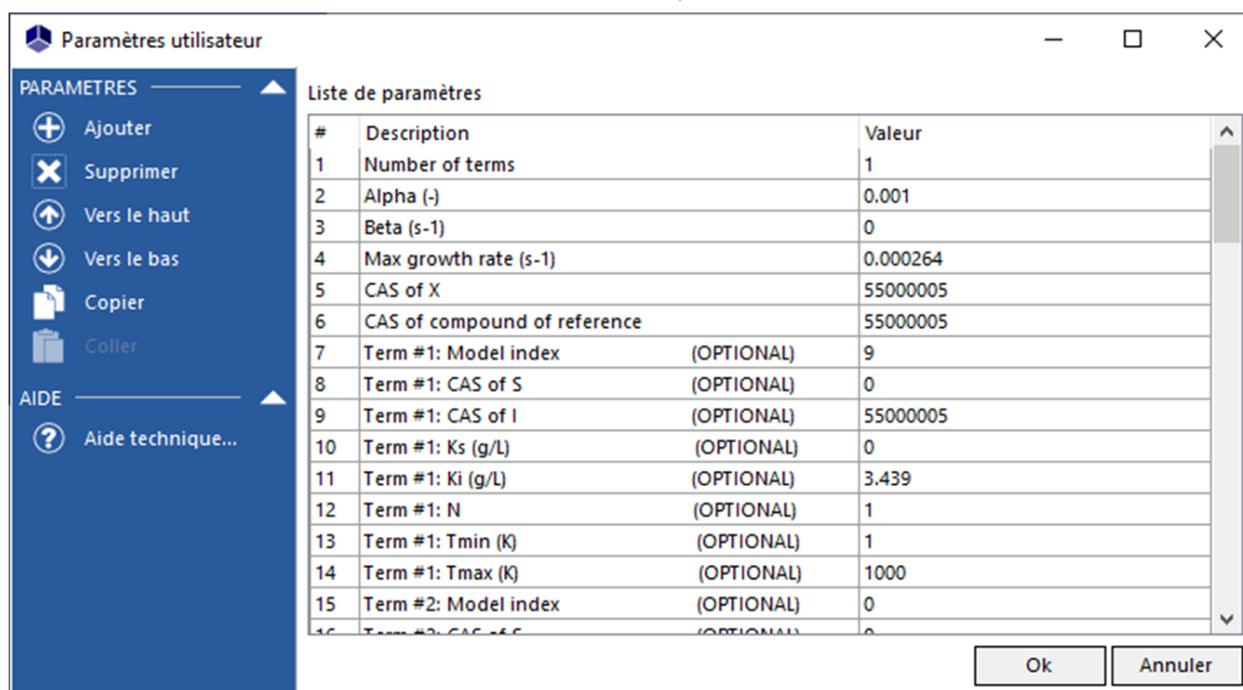
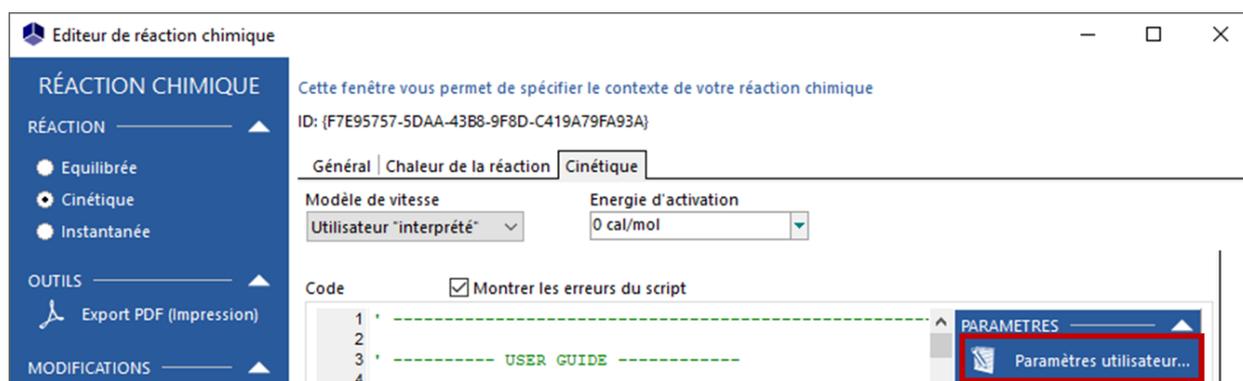
μ_{max} ← → Terme cinétique élémentaire n°9 (Luong): $1 - \left(\frac{C_I}{K_I}\right)^N$

Les paramètres à fournir sont les suivants, où la « Biomasse » correspond au constituant « Cellule » dans cet exemple d'application :

Paramètres du modèle	Réaction R ₁
Nombre de termes élémentaires	1
α (« Alpha »)	$\frac{1}{v_{Cellule,1}} = \frac{1}{1000} = 1.10^{-3}$
β (« Beta »)	0
μ_{max} (« Max growth rate »)	$\mu_{max} = b_1 = 0,949/3600 = 2,64.10^{-4} \text{ s}^{-1}$
Sélection du constituant « Biomasse » (« CAS of X »)	Numéro CAS ^(*) : 55000-00-5
Sélection du constituant de référence (« CAS of Reference »)	Numéro CAS ^(*) : 55000-00-5
Paramètre du terme n°1 (« Term #1 »)	<p>Indice du modèle = 9 : $1 - \left(\frac{C_I}{K_I}\right)^N$</p> <p>Avec :</p> <p>Sélection de l'inhibiteur (« CAS of I ») : 55000-00-5</p> <p>$K_I = b_2 = 3,439 \text{ g/L}$</p> <p>$N = 1$</p>

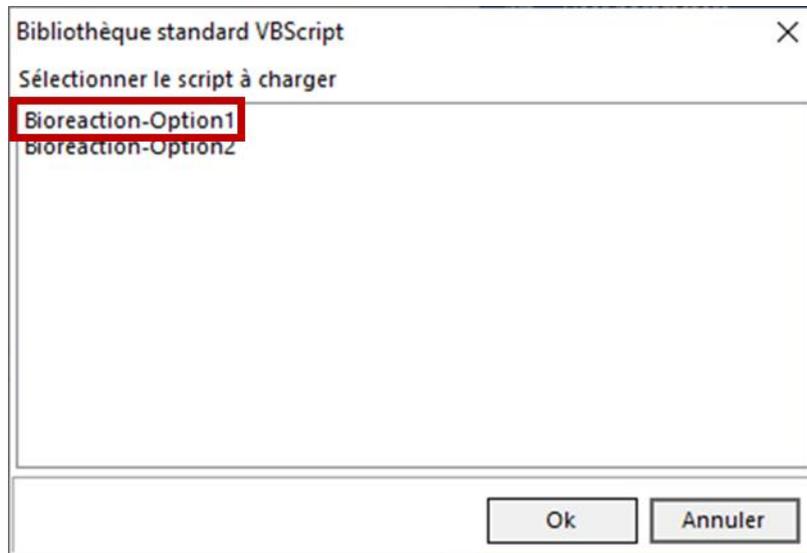
(*) Les CAS Registry Numbers® sont la propriété intellectuelle de American Chemical Society et sont utilisés par Fives ProSim SAS avec l'autorisation expresse d'ACS. Les CAS Registry Numbers® n'ont pas été vérifiés par ACS et peuvent être inexacts

Le modèle cinétique est configuré de la façon suivante :



6.2. Modélisation de la réaction 2

La vitesse globale de la réaction 2 ($r_{G,2}$) peut être modélisée à l'aide du script « Bioreaction-Option1 » disponible dans la bibliothèque standard de VBScript :



$$\text{Option 1: } r_{G,2} = \left(\alpha \cdot \mu_{\max} \prod_{i=1}^{NLS} r(C_{Si}) + \beta \right) \cdot C_{Cellule}$$

$$\text{sachant que } r_{G,2} = \frac{r_{Gluconolactone,2}}{v_{Gluconolactone,2}}$$

Un seul terme cinétique élémentaire est nécessaire et son indice est sélectionné dans le tableau 2 de l'aide technique :

$$\frac{dC_{Gluconolactone}}{dt} = b_3 \times \frac{C_{Glucose}}{b_4 + C_{Glucose}} \times C_{Cellule}$$

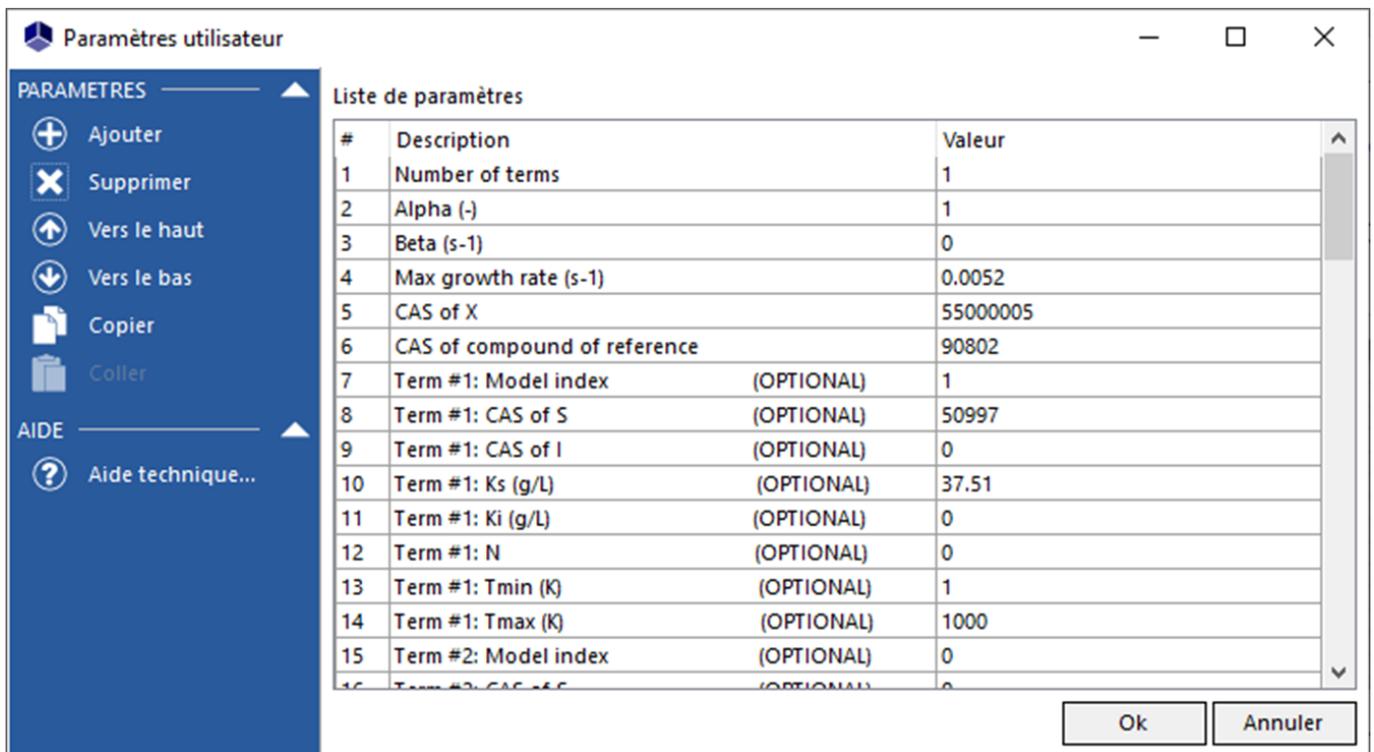
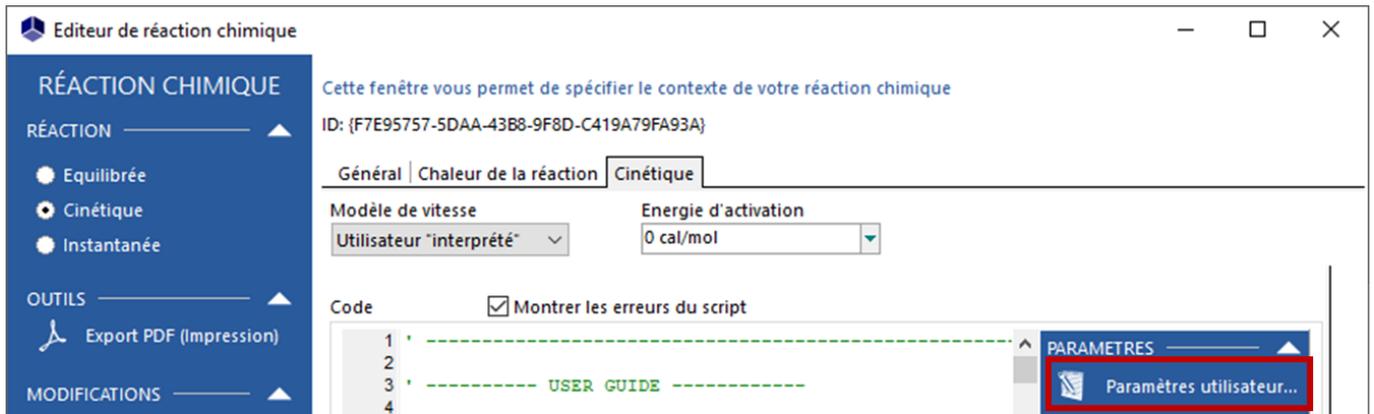
μ_{\max} ← → Modèle cinétique élémentaire n°1 (Monod): $\frac{C_S}{K_S + C_S}$

Les paramètres à fournir sont les suivants, où la « Biomasse » correspond au constituant « Cellule » dans cet exemple d'application :

Paramètres du modèle	Réaction R ₂
Nombre de termes élémentaires	1
α (« Alpha »)	$\frac{1}{V_{Gluconolactone,2}} = 1$
β (« Beta »)	0
μ_{max} (« Max growth rate »)	$\mu_{max} = b_3 = 18,72/3600 = 5,2 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$
Sélection du constituant « Biomasse » (« CAS of X »)	Numéro CAS ^(*) : 55000-00-5
Sélection du constituant de référence (« CAS of Reference »)	Numéro CAS ^(*) : 90-80-2
Paramètre du terme n°1 (« Term #1 »)	$\text{Indice du modèle} = 1: \frac{C_S}{K_S + C_S}$ Avec : Sélection du substrat (« CAS of S »): 50-99-7 $K_S = b_4 = 37,51 \text{ g/L}$

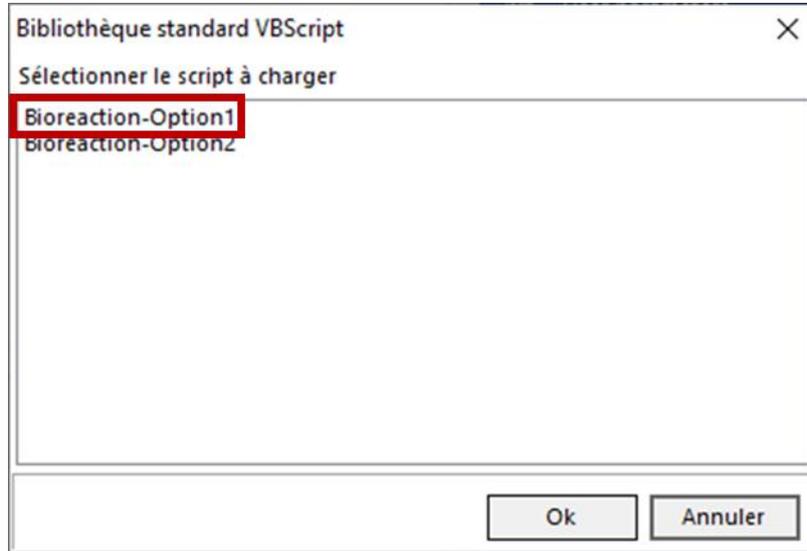
^(*): Les CAS Registry Numbers® sont la propriété intellectuelle de American Chemical Society et sont utilisés par Fives ProSim SAS avec l'autorisation expresse d'ACS. Les CAS Registry Numbers® n'ont pas été vérifiés par ACS et peuvent être inexacts

Le modèle cinétique est configuré de la façon suivante :



6.3. Modélisation de la réaction 3

La vitesse globale de la réaction 3 ($r_{G,3}$) peut être modélisée à l'aide du script « Bioreaction-Option1 » disponible dans la bibliothèque standard de VBScript :



$$\text{Option 1: } r_{G,3} = \left(\alpha \cdot \mu_{max} \prod_{i=1}^{NLS} r(C_{Si}) + \beta \right) \cdot C_{Cellule}$$

$$\text{sachant que } r_{G,3} = \frac{r_{Acide\ gluconique,3}}{V_{Acide\ gluconique,3}}$$

Un seul terme cinétique élémentaire est nécessaire et son indice est sélectionné dans le tableau 2 de l'aide technique :

$$\frac{dC_{Acide\ gluconique}}{dt} = b_5 \times C_{Gluconolactone}$$

b_5 $C_{Gluconolactone}$

μ_{max} ← → Terme cinétique élémentaire n°12 (1^{er} ordre): $\frac{C_S}{C_X}$

Les paramètres à fournir sont les suivants, où la « Biomasse » correspond au constituant « Cellule » dans cet exemple d'application :

Paramètres du modèle	Réaction R ₃
Nombre de termes élémentaires	1
α (« Alpha »)	$\frac{1}{v_{Acide\ gluconique,3}} = 1$
β (« Beta »)	0
μ_{max} (« Max growth rate »)	$\mu_{max} = b_5 = 1,169/3600 = 3,25 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$
Sélection du constituant « Biomasse » (« CAS of X »)	Numéro CAS ^(*) : 55000-00-5
Sélection du constituant de référence (« CAS of Reference »)	Numéro CAS ^(*) : 526-95-4
Paramètre du terme n°1 (« Term #1 »)	$Indice\ du\ modèle = 12 : \frac{C_S}{C_X}$ <p>Avec : Sélection du substrat (« CAS of S ») : 90-80-2 Il est à noter que dans ce cas, il n'est pas nécessaire de sélectionner la biomasse dans la mesure où cela a été fait précédemment</p>

^(*): Les CAS Registry Numbers® sont la propriété intellectuelle de American Chemical Society et sont utilisés par Fives ProSim SAS avec l'autorisation expresse d'ACS. Les CAS Registry Numbers® n'ont pas été vérifiés par ACS et peuvent être inexacts

Le modèle cinétique est configuré de la façon suivante :

Editeur de réaction chimique

Cette fenêtre vous permet de spécifier le contexte de votre réaction chimique
ID: {F7E95757-5DAA-43B8-9F8D-C419A79FA93A}

Général | Chaleur de la réaction | **Cinétique**

Modèle de vitesse: Utilisateur "interprété" | Energie d'activation: 0 cal/mol

Code Montrer les erreurs du script

1
2
3 USER GUIDE
4

PARAMETRES
Paramètres utilisateur...



Paramètres utilisateur

PARAMETRES

Ajouter
Supprimer
Vers le haut
Vers le bas
Copier
Coller

AIDE
Aide technique...

Liste de paramètres

#	Description	Valeur
1	Number of terms	1
2	Alpha (-)	1
3	Beta (s-1)	0
4	Max growth rate (s-1)	0.000325
5	CAS of X	55000005
6	CAS of compound of reference	526954
7	Term #1: Model index (OPTIONAL)	12
8	Term #1: CAS of S (OPTIONAL)	90802
9	Term #1: CAS of I (OPTIONAL)	0
10	Term #1: Ks (g/L) (OPTIONAL)	0
11	Term #1: Ki (g/L) (OPTIONAL)	0
12	Term #1: N (OPTIONAL)	0
13	Term #1: Tmin (K) (OPTIONAL)	1
14	Term #1: Tmax (K) (OPTIONAL)	1000
15	Term #2: Model index (OPTIONAL)	0
16	Term #2: CAS of S (OPTIONAL)	0

Ok Annuler

6.4. Modélisation de la réaction 4

La loi d'Arrhenius permettant de modéliser la cinétique de la réaction 4, un modèle cinétique standard peut être utilisé (avec une constante de réaction de 1.10^6 h^{-1}):

Éditeur de réaction chimique
— □ ×

RÉACTION CHIMIQUE

RÉACTION —▲

- Équilibrée
- Cinétique
- Instantanée

OUTILS —▲

📄 Export PDF (Impression)

MODIFICATIONS —▲

🔄 Défaire

🔄 Refaire

AIDE —▲

🔍 Aide technique...

Cette fenêtre vous permet de spécifier le contexte de votre réaction chimique

ID: {989CDC3E-090C-4196-A537-D76389F88EAB}

Général
Chaleur de la réaction
Cinétique

Modèle de vitesse

Arrhenius ▼

Modèle de concentration

Concentration molaire ▼

Facteur pré-exponentiel

1000000

Energie d'activation

0 cal/mol ▼

Propriété	Unité
Time	hour
Concentration	mol/l
Molality	mol/kg
Pressure	atm

$$U_f \cdot U_c \left(\frac{1}{\sum_{i=1}^{N_c} \alpha_i - 1} \right)$$

Equation

Constituants

Modèle

Ok
Annuler

7. SIMULATION

7.1. Description du procédé

Les caractéristiques du réacteur utilisé pour la production d'acide gluconique sont données dans le tableau ci-dessous.

Réacteur	
Type	Diphasique liquide-vapeur, fermé
Volume global (vapeur + liquide)	5,5 m ³
Ciel (initial)	Azote

Les conditions initiales sont présentées dans le tableau suivant :

Conditions initiales	
Température	25°C
Pression	1 atm
Charge initiale (kg)	
Glucose	50
Cellule	0,5
Oxygène	1,2
Eau	950
Azote	3,3
Autres constituants	0

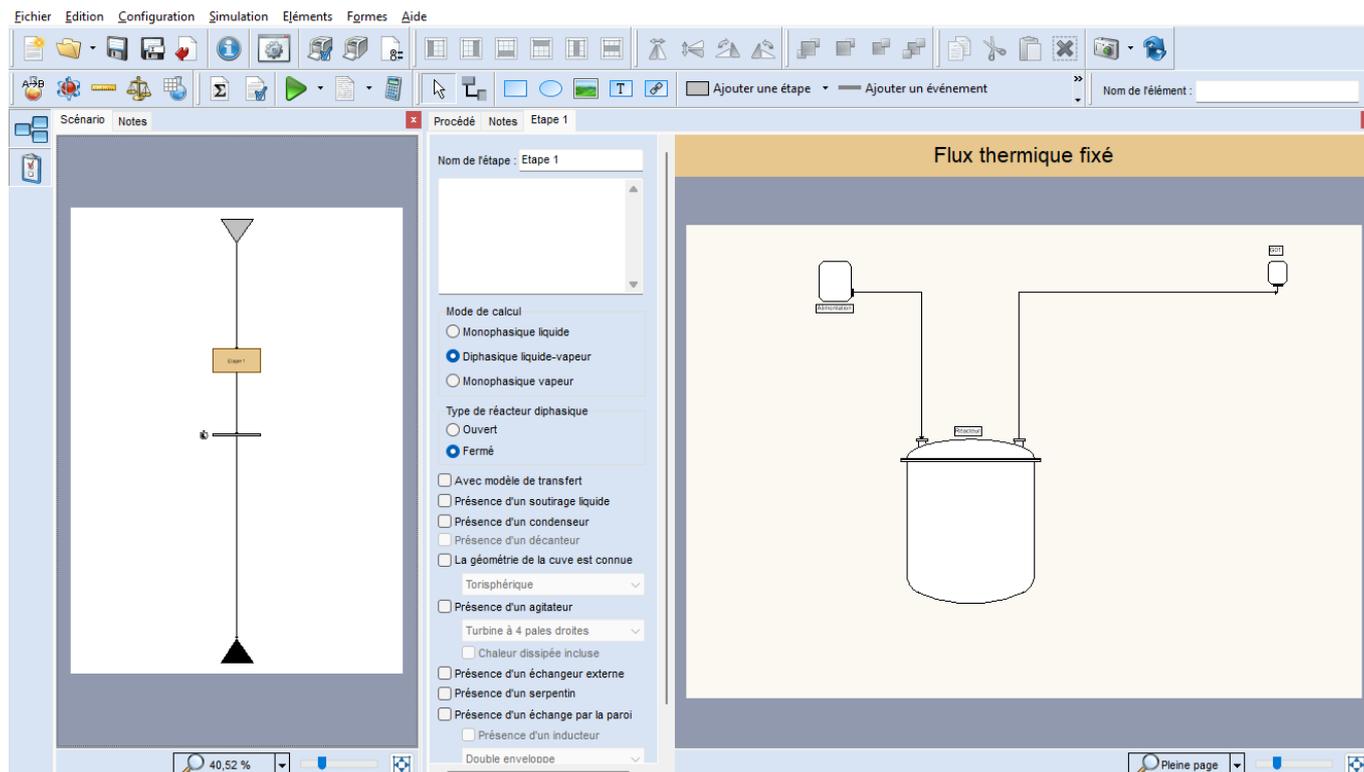
Un flux d'air alimente en continu le réacteur dans des conditions ambiantes afin d'apporter l'oxygène requis pour les réactions. Les caractéristiques de cette alimentation sont les suivantes :

Température	25°C
Pression	1 atm
Débit total	10 kg/h
Fractions molaires	
Oxygène	0,21
Azote	0,79
Autres constituants	0

Le mode opératoire (scénario) est constitué d'une étape adiabatique avec les paramètres suivants :

Type	Flux thermique fixé
Quantité de chaleur	0 kcal/h
Pression	1 atm
Durée de l'étape	10 h

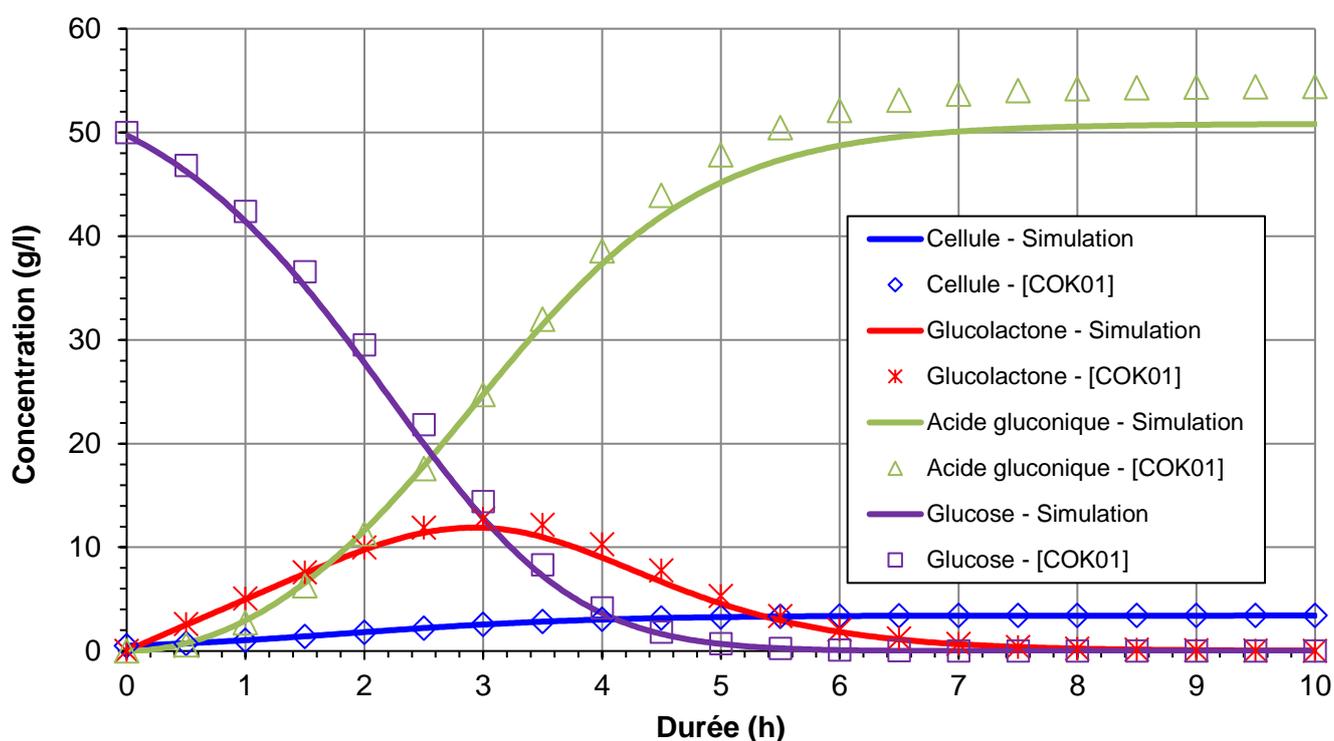
Dans l'écran ci-dessous, le scénario apparaît à gauche de l'écran, et le schéma procédé sur la droite.



7.2. Résultats

Le graphique suivant présente des résultats de simulation obtenus avec BatchReactor. Les courbes représentant l'évolution dans le temps des concentrations des constituants correspondent aux données fournies par [COK01]. L'utilisation de BatchReactor permet de gérer tous les paramètres (volume liquide, compositions de la phase gazeuse...), et de prendre en compte la modélisation détaillée du réacteur (système de chauffage et de refroidissement, condenseur, géométrie de la cuve...).

Evolution dans le temps de la concentration de cellules, de glucose, du glucolactone et d'acide gluconique



8. BIBLIOGRAPHIE

- [COK01] COKER A.K., "Modeling of Chemical Kinetics and Reactor Design", Gulf Professional Publishing (2001)
- [FOG91] FOGG P.G.T., GERRARD W., "Solubility of gases in liquids", Wiley (1991)
- [RAI73] RAI V.R., CONSTANTINIDE A., "Mathematical Modeling and Optimization of the Gluconic Acid Fermentation", AIChE Symp. Ser., 69(132), 114 (1973)
- [ROW15] ROWLEY R.L., WILDING W.V., OSCARSON J.L., GILES N.F., "DIPPR® Data Compilation of Pure Chemical Properties", Design Institute for Physical Properties, AIChE, New York, NY (2015), <http://dippr.byu.edu/>