

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 la possibilité pour l'utilisateur de décrire ses propres modèles cinétiques grâce à l'utilisation du mode avancé de Simulis Reactions, serveur de réactions chimiques utilisé dans BatchReactor.

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 comme Simulis Reactions.

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

FICHER BATCHREACTOR CORRESPONDANT	BATCHREA_E04_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 concret, il ne doit pas être considéré comme cas d'utilisation typique, et les données utilisées ne sont pas toujours les données disponibles les plus précises. ProSim se dégage de toute responsabilité pour tout dommage provenant de l'utilisation des résultats de calculs basés sur cet exemple.

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
7. SIMULATION	14
7.1. Description du procédé	14
7.2. Résultats	16
8. BIBLIOGRAPHIE	17
9. NOMENCLATURE	18

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.

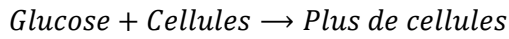
L'acide gluconique est massivement utilisé dans l'industrie alimentaire, pharmaceutique, et dans de nombreux autres produits. Dans l'industrie textile, l'acide gluconique, le glucono- δ -lactone et le gluconate d'ammonium sont utilisés dans les catalyseurs acides. Les gluconates sont incorporés dans 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] :

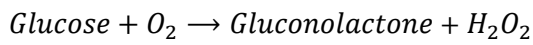
- Croissance des cellules :



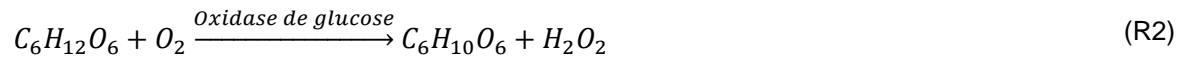
soit :



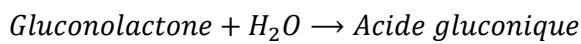
- Oxydation du glucose :



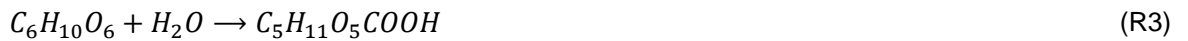
soit :



- Hydrolyse de la gluconolactone :



soit :



- Décomposition du peroxyde d'hydrogène :



3. CONSTITUANTS

Les constituants considérés dans la simulation sont les suivants :

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

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 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 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.

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 :

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

- Vitesse de formation de la gluconolactone :

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

- Vitesse de formation de l'acide gluconique :

$$\frac{dC_{Acide\ gluconique}}{dt} = b_5 \times C_{Gluconolactone} \tag{R1}$$

- Vitesse de décomposition du peroxyde d'hydrogène :

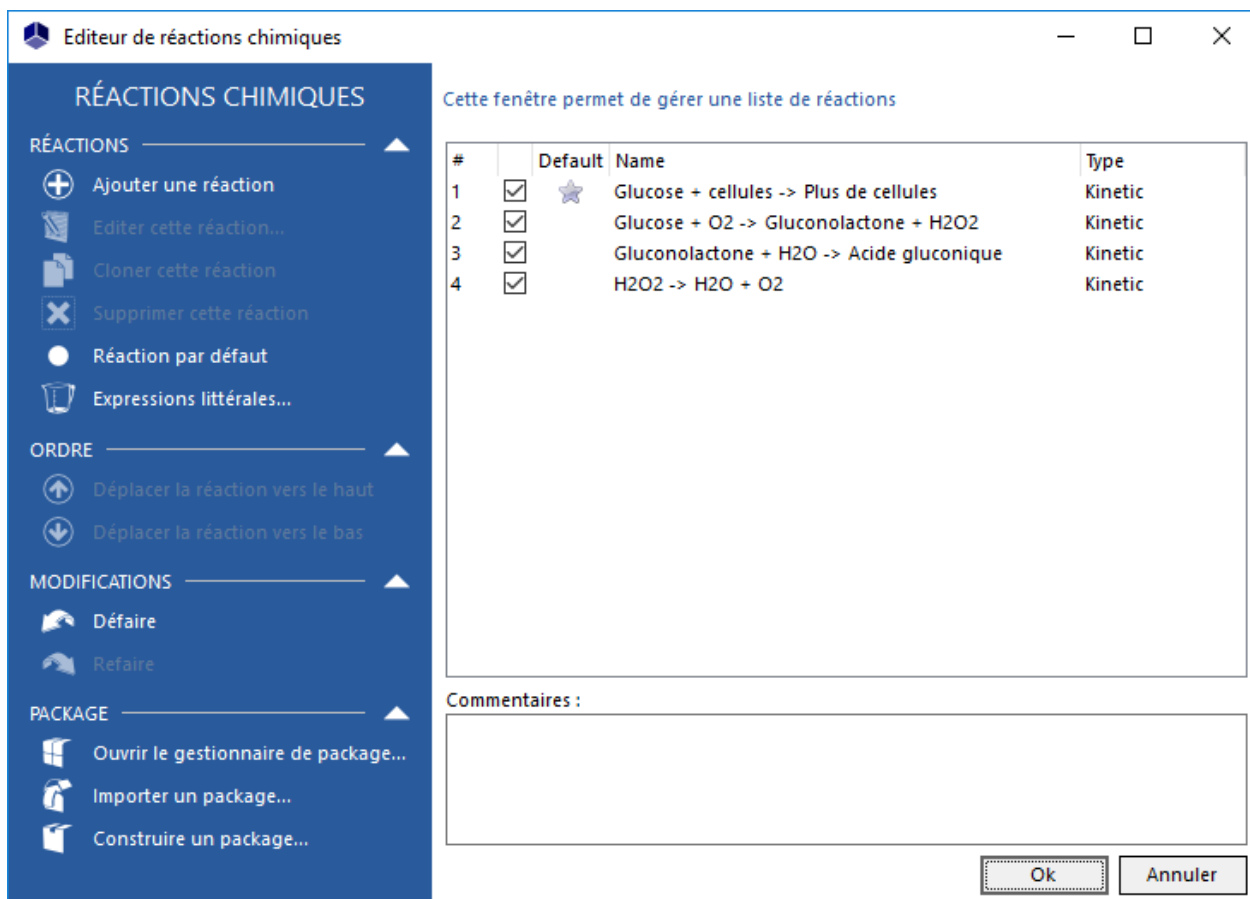
La réaction de décomposition du peroxyde d'hydrogène a été supposée être une réaction rapide suivant la loi d'Arrhenius, avec une vitesse de réaction constante de 10^6 h^{-1} .

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

Les réactions (R1), (R2), (R3) et (R4) présentées dans les paragraphes 2 et 5 sont décrites dans Simulis Reactions, comme le montre l'écran suivant :

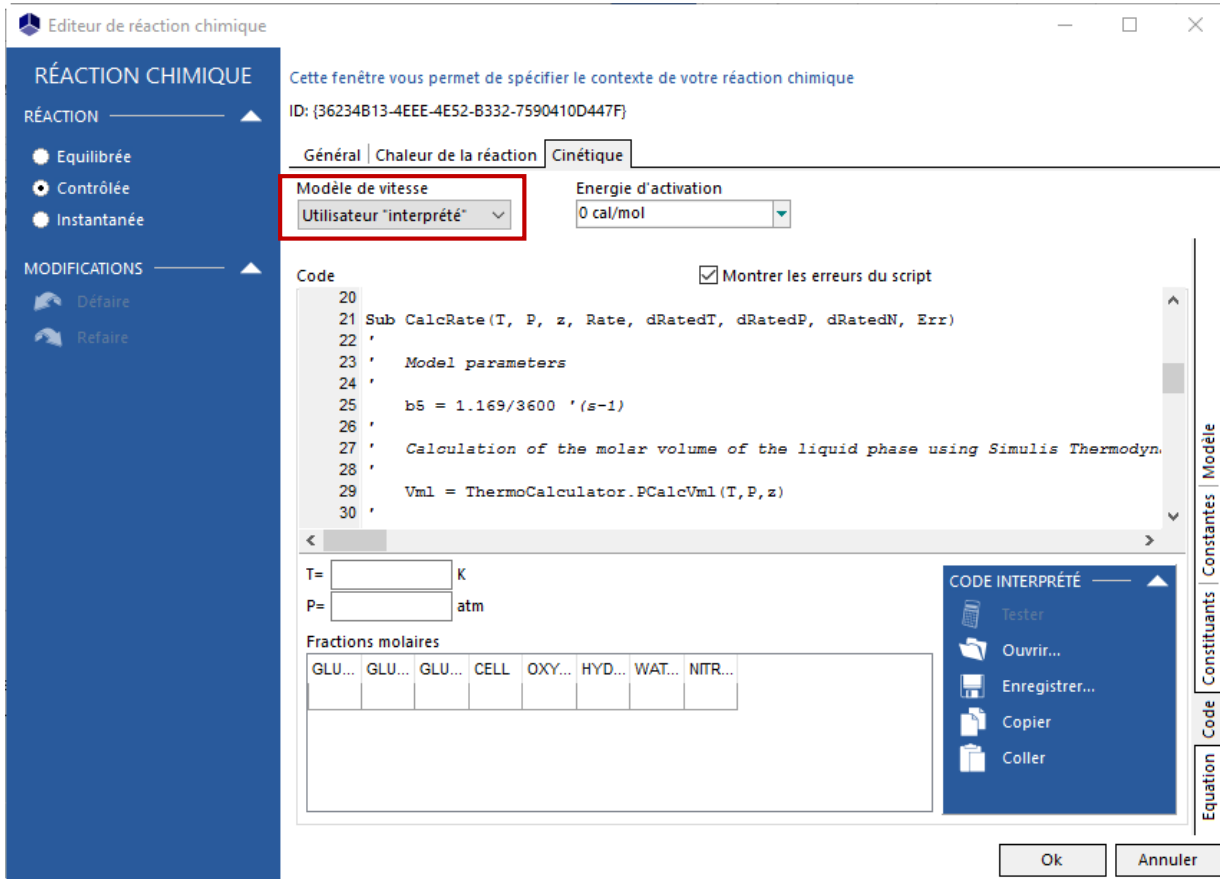


A l'exception de la décomposition du peroxyde d'hydrogène, le mode « utilisateur interprété » a été utilisé pour implémenter le modèle cinétique présenté par Rai et Constantinide Constantinide [RAI73], comme le montre l'écran ci-après. Cette fonctionnalité de Simulis Reactions permet à l'utilisateur, 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). Pour plus d'informations sur le langage VBScript, se référer à :

[http://msdn.microsoft.com/en-us/library/t0aew7h6\(v=vs.84\).aspx](http://msdn.microsoft.com/en-us/library/t0aew7h6(v=vs.84).aspx)

<http://en.wikipedia.org/wiki/VBScript>

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



Le code VBS pour la réaction (R1) est le suivant :

```
'CHECK PROCEDURE
Function CheckRate
    CheckRate = True
End Function

'CALCULATION PROCEDURE
'--- Data ---
'T: Variant - Temperature (K).
'P: Variant - Pressure (atm).
'z: Variant - Molar fractions.
'--- Results ---
'Rate: Variant - rate in mol/L/s.
'dRatedT: Variant - rate derivative with the respect to temperature in mol/L/s/K.
'dRatedP: Variant - rate derivative with the respect to pressure in mol/L/s/atm.
'dRatedN: Variant - rate derivative with the respect to number of moles in mol/L/s.
'Err: Variant - Error code.
Sub CalcRate(T, P, z, Rate, dRatedT, dRatedP, dRatedN, Err)
    ' Model parameters
    b1 = 0.949/3600 '(s-1)
    b2 = 3.439 '(g/L)
    'Calculation of the molar volume of the liquid phase using Simulis Thermodynamics Calculator
```



```
Vml = ThermoCalculator.PCalcVml(T,P,z)
'Conversion of the molar volume from ProSim unit (cm3/mol) to required unit (L/mol)
'using Simulis Conversion functions
Set repository = CreateObject("CverStarDustRepository.StarDust_CVER_Repository")
Set Qty        = Repository.QuantityByName("Molar volume")
Vml            = Qty.Convert(Vml, "cm3/mol", "l/mol")
Set MwQty      = Repository.QuantityByName("Molar mass")
'Detection of compounds of interest
'Pure component properties retrieved from Simulis Thermodynamics Calculator (CAS number, Molecular weight)
CASN_Cell     = "55000-00-5"
CASN_Glucose  = "50-99-7"

For i = 1 To ThermoCalculator.Compounds.Count
  With ThermoCalculator.Compounds.Items(i-1)
    If (.CasRegistryNumber = CASN_Cell) Then
      ipos_Cell = i - 1
      Mw_Cell   = MwQty.Convert(.Mw.Value, .Mw.UnitName, "g/mol")
      C_Cell    = z(ipos_Cell)/Vml*Mw_Cell
    ElseIf (.CasRegistryNumber = CASN_Glucose) Then
      ipos_Glucose = i - 1
    End If
  End With
Next
'Calculation of the rate of the reaction
'- Rate expressed as: g of cell / (L s), from Coker et al.
Rate = b1 * C_Cell * (1 - C_Cell/b2)
'- Rate conversion in: mol of cell / (L s)
Rate = Rate / Mw_Cell
'- Rate conversion in: mol of glucose / (L s)
Rate = Rate * abs(Reaction.StoichiometricCoefficient(ipos_Glucose) / _
  Reaction.StoichiometricCoefficient(ipos_Cell))
End Sub
```

Le code VBS pour la réaction (R2) est le suivant :

```
'CHECK PROCEDURE
Function CheckRate
    CheckRate = True
End Function

'CALCULATION PROCEDURE
'--- Data ---
'T: Variant - Temperature (K).
'P: Variant - Pressure (atm).
'z: Variant - Molar fractions.
'--- Results ---
'Rate: Variant - rate in mol/L/s.
'dRatedT: Variant - rate derivative with the respect to temperature in mol/L/s/K.
'dRatedP: Variant - rate derivative with the respect to pressure in mol/L/s/atm.
'dRatedN: Variant - rate derivative with the respect to number of moles in mol/L/s.
'Err: Variant - Error code.
Sub CalcRate(T, P, z, Rate, dRatedT, dRatedP, dRatedN, Err)
    'Model parameters
    b3 = 18.72/3600 '(s-1)
    b4 = 37.51      ' g/L)
    'Calculation of the molar volume of the liquid phase, using Simulis Thermodynamics Calculator
    Vm1 = ThermoCalculator.PCalcVm1(T,P,z)
    'Conversion of the molar volume from ProSim unit (cm3/mol) to required unit (L/mol)
    'using Simulis Conversion functions
    Set repository = CreateObject("CverStarDustRepository.StarDust_CVER_Repository")
    Set Qty        = Repository.QuantityByName("Molar volume")
    Vm1           = Qty.Convert(Vm1, "cm3/mol", "l/mol")
    Set MwQty     = Repository.QuantityByName("Molar mass")
    'Detection of compounds of interest
    'Pure component properties retrieved from Simulis Thermodynamics Calculator (CAS number, Molecular weight)
    CASN_Cell     = "55000-00-5"
    CASN_Glucose  = "50-99-7"
    CASN_Gluconolactone = "90-80-2"

    For i = 1 To ThermoCalculator.Compounds.Count
        With ThermoCalculator.Compounds.Items(i-1)
            If (.CasRegistryNumber = CASN_Cell) Then
                ipos_Cell = i - 1
                Mw_Cell   = MwQty.Convert(.Mw.Value, .Mw.UnitName, "g/mol")
                C_Cell    = z(ipos_Cell)/Vm1*Mw_Cell
                CA        = C_Cell
            ElseIf (.CasRegistryNumber = CASN_Glucose) Then
```

```
        ipos_Glucose = i - 1
        Mw_Glucose   = MwQty.Convert(.Mw.Value, .Mw.UnitName, "g/mol")
        C_Glucose    = z(ipos_Glucose)/Vml*Mw_Glucose
        CD           = C_Glucose

        ElseIf (.CasRegistryNumber = CASN_Gluconolactone) Then
            ipos_Gluconolactone = i - 1
            Mw_Gluconolactone   = MwQty.Convert(.Mw.Value, .Mw.UnitName, "g/mol")
        End If
    End With
Next
'Calculation of the rate of the reaction
'- Rate expressed as: g of Gluconolactone / (L s), from Coker et al.
Rate = b3 * CA * CD / (b4 + CD)
'- Rate conversion in: mol of Gluconolactone / (L s)
Rate = Rate / Mw_Gluconolactone
End Sub
```

Le code VBS pour la réaction (R3) est le suivant :

```
'CHECK PROCEDURE
Function CheckRate
    CheckRate = True
End Function

'CALCULATION PROCEDURE
'--- Data ---
'T: Variant - Temperature (K).
'P: Variant - Pressure (atm).
'z: Variant - Molar fractions.
'--- Results ---
'Rate: Variant - rate in mol/L/s.
'dRatedT: Variant - rate derivative with the respect to temperature in mol/L/s/K.
'dRatedP: Variant - rate derivative with the respect to pressure in mol/L/s/atm.
'dRatedN: Variant - rate derivative with the respect to number of moles in mol/L/s.
'Err: Variant - Error code.

Sub CalcRate(T, P, z, Rate, dRatedT, dRatedP, dRatedN, Err)
    'Model parameters
    b5 = 1.169/3600 '(s-1)
    'Calculation of the molar volume of the liquid phase using Simulis Thermodynamics Calculator
    Vm1 = ThermoCalculator.PCalcVm1(T,P,z)
    'Conversion of the molar volume from ProSim unit (cm3/mol) to required unit (L/mol)
    'using Simulis Conversion functions
    Set repository = CreateObject("CverStarDustRepository.StarDust_CVER_Repository")
    Set Qty        = Repository.QuantityByName("Molar volume")
    Vm1           = Qty.Convert(Vm1, "cm3/mol", "l/mol")
    Set MwQty     = Repository.QuantityByName("Molar mass")
    'Detection of compounds of interest
    'Pure component properties retrieved from Simulis Thermodynamics Calculator (CAS number, Molecular weight)
    CASN_Gluconolactone = "90-80-2"
    CASN_GluconicAcid   = "526-95-4"

    For i = 1 To ThermoCalculator.Compounds.Count
        With ThermoCalculator.Compounds.Items(i-1)
            If (.CasRegistryNumber = CASN_Gluconolactone) Then
                ipos_Gluconolactone = i - 1
                Mw_Gluconolactone   = MwQty.Convert(.Mw.Value, .Mw.UnitName, "g/mol")
                C_Gluconolactone    = z(ipos_Gluconolactone)/Vm1*Mw_Gluconolactone
                CB = C_Gluconolactone
            ElseIf (.CasRegistryNumber = CASN_GluconicAcid) Then
                ipos_GluconicAcid   = i - 1
```

```
Mw_GluconicAcid      = MwQty.Convert(.Mw.Value, .Mw.UnitName, "g/mol")

    End If
  End With
Next
'Calculation of the rate of the reaction
'- Rate expressed as: g of gluconic acid / (L s), from Coker et al.
Rate = b5 * CB
'- Rate conversion in: mol of gluconic acid / (L s), equivalent to mol of gluconolactone / (L s)
Rate = Rate / Mw_GluconicAcid
End Sub
```

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

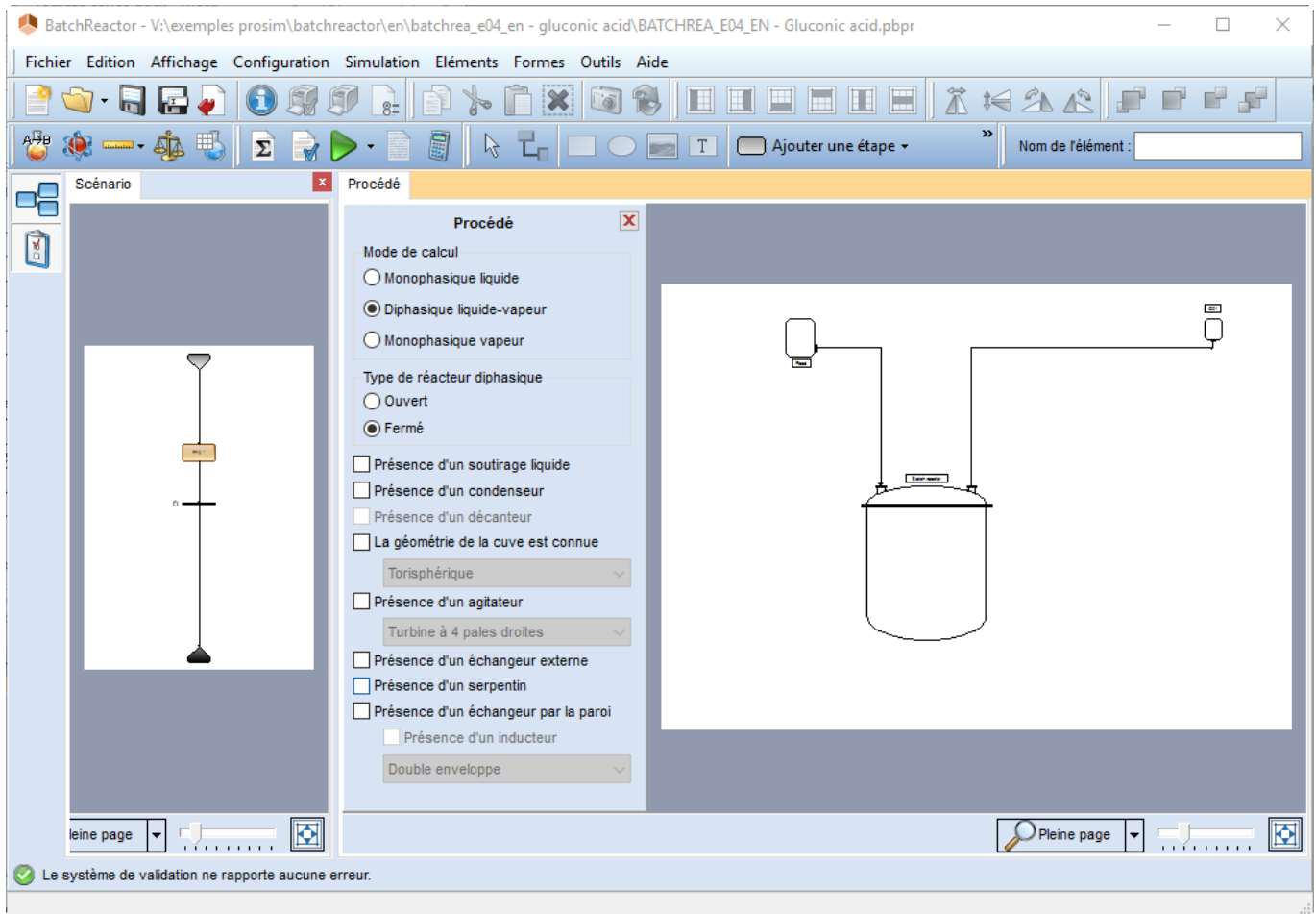
Un flux d'air alimente en continu le réacteur dans des conditions ambiantes afin d'apporter l'oxygène requis pour les réactions. Les caractéristiques de cette alimentation sont les suivantes :

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	Quantité de chaleur constante
Quantité de chaleur	0 kcal/h
Pression	1 atm
Durée de l'étape	10 h

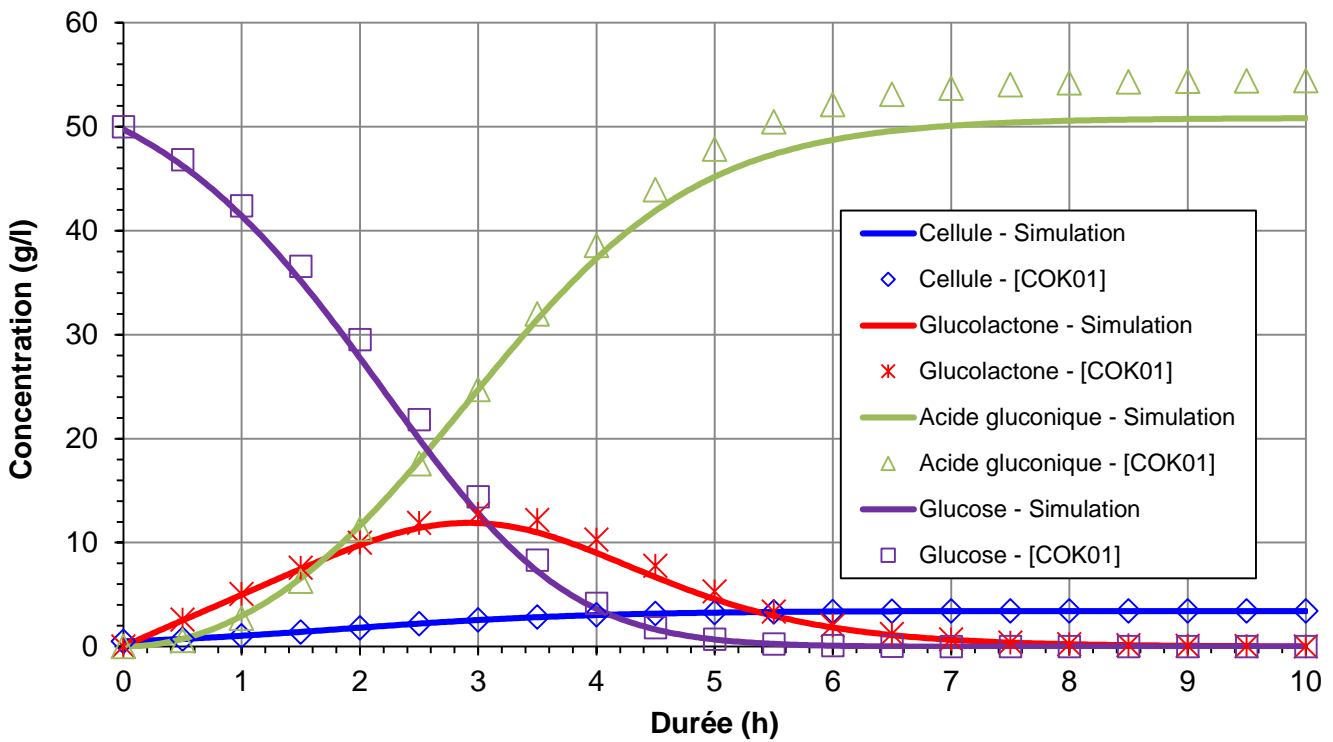
Dans l'écran ci-dessous, le scénario apparaît à gauche de l'écran, et le schéma procédé sur la droite.



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/>

9. NOMENCLATURE

b_1	Paramètre cinétique	h^{-1}
b_2	Paramètre cinétique	g/l
b_3	Paramètre cinétique	h^{-1}
b_4	Paramètre cinétique	g/l
b_5	Paramètre cinétique	h^{-1}
C_i	Concentration du constituant i	g/l
t	Durée	h