

Herstellung von Chitosan aus nachwachsenden Rohstoffen in Pharmaqualität durch kontinuierliche Verarbeitung von Feststoffsuspensionen im Mikroreaktor



+ *Projektpartner*

HMC+



Universität Bremen
UFT Zentrum für Umweltforschung,
Prof. Dr.-Ing. Jorg Thöming

HMC+

Heppe Medical Chitosan GmbH



22.02.2008
© Heppe Medical Chitosan GmbH

seit über 10 Jahren in der Chitosanforschung und -produktion tätig

Spezialgebiete:

Entwicklung kosmetischer Produkte,
Arzneimittelforschung Wirkstofffreisetzung mit Chitosan (dermal, oral)
Entwicklung von Drug Delivery Systemen

**Spitzenprodukte hergestellt in Deutschland, nach GMP
Bedingungen**

Chitin aus unterschiedlichen Rohstoffquellen
Krabben, Shrimps, Tintenfisch



Schneekrabben Chitin

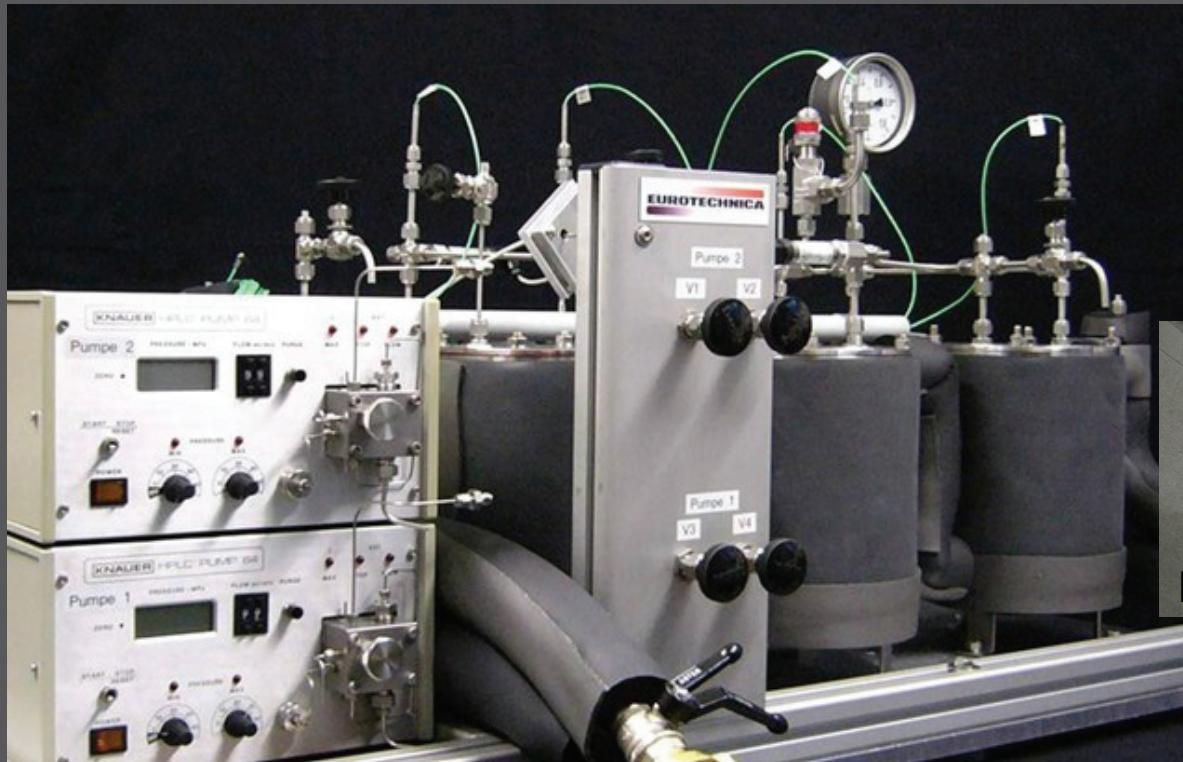


Tintenfisch Chitin



Kompetenz: Mikroreaktionstechnik
Synthese von ionischen Flüssigkeiten

➤ Bsp.: Aufbau eines Mikroreaktorsystems mit zwei Mikromischertypen



UFT eigene Arbeiten : Synthese von ionischen Flüssigkeiten im Mikroreaktor*

➤ **Prozessintensivierung durch Reaktionsführung in Novel Process Windows (hohe Drücke, hohe Temperaturen, isotherm)**

- T = bis zu 155 °C
- p = bis zu 50 bar

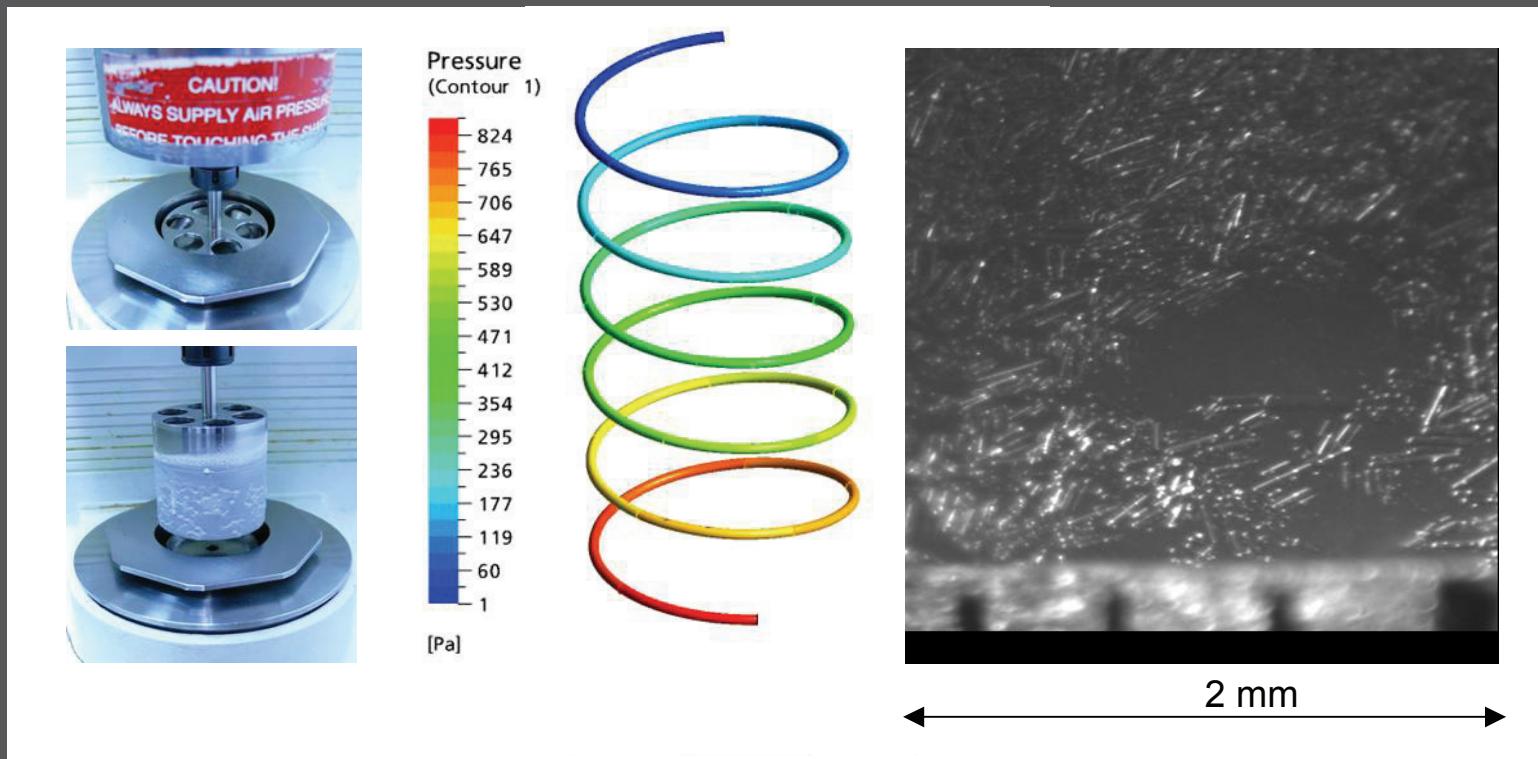
➤ **Raum-Zeit-Ausbeute im Vergleich zum herkömmlichen Verfahren ca. 100fach gesteigert**

➤ **reproduzierbare und gezielte Beeinflussung der Produktqualität**



UFT eigene Arbeiten: **Synthese Feststoffen im Mikroreaktor
(Precursor für eine ionische Flüssigkeit)**

- Bestimmung von Suspensionsviskositäten und Druckverlusten in Reaktionsstrecken
- Untersuchung von Adhäsionsverhalten und Partikelform/Größe

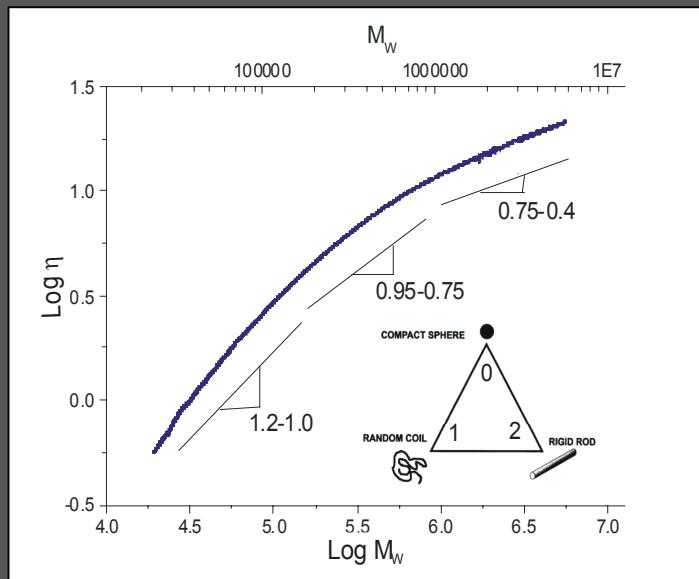


UFT eigenen Arbeiten:

Chitosan-Analytik

Multi-dimensionale Analyse des
Biopolymers Chitosan

*Keddig et al. 2007 Advances in
Chitin Science, Vol. 10, 61-65.*



Konformations- und Musteranalyse von
Chitosan

- SEC³
- ¹H / ¹³C-NMR

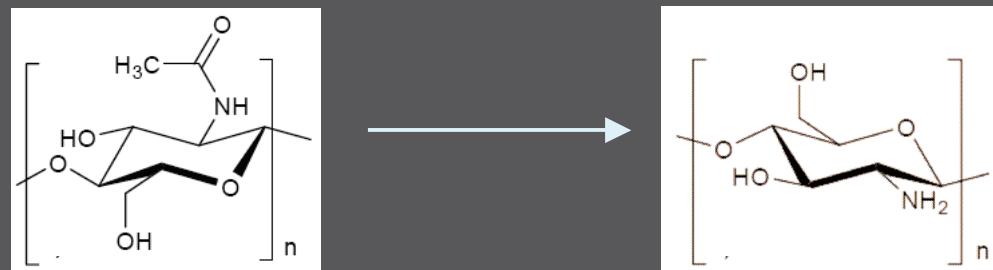
*Weinhold et al. 2007 Advances in
Chitin Science, Vol. 10, 66-71.*

Was ist Chitin und Chitosan?

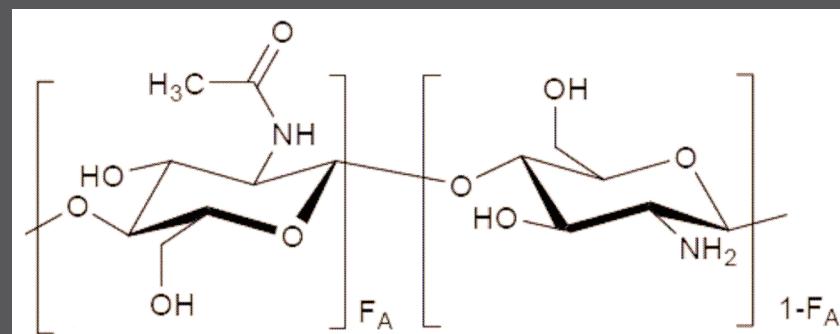
HMCT



- Chitin findet man in Krebsen, Krabben, Tintenfischen, Pilzen und Insekten
- marines Chitin: ca. 10^6 - 10^7 Tonnen.
- durch Deacetylierung entsteht der Polyelektrolyt Chitosan



- d.h. es wird eine **aktive** positiv geladene Gruppe freigelegt



Bisherige Herstellungsweisen basieren auf einem Batchprozess

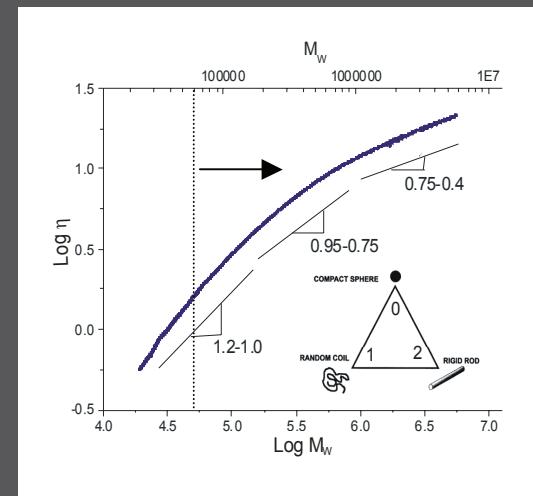
Schwachpunkte:

- Schwankungen innerhalb von Toleranzgrenzen, Polydispersivität 1,5-2,5
- Hoher energetischer Aufwand und lange Verweilzeiten (mehrere Stunden)
- Verhältnis Chitin zu Lauge 1:8 bis 1:10
- Aufwendiges Handling (große Volumina kochender konzentrierter Lauge)
- Materialbeanspruchung ist hoch
- Abhängigkeit von einer Batchgröße / nicht flexibel
- Schneller „scale up“ nicht möglich



Ziele für die Herstellung von Chitosanen im Mikroreaktor

- Verbesserung der Produktqualität
 - Polydispersivität $\leq 1,2$
- reproduzierbare Produkteigenschaften
 - Molekulargewicht ≥ 50 kDa
 - Deacetylierungsgrad $\geq 90\%$

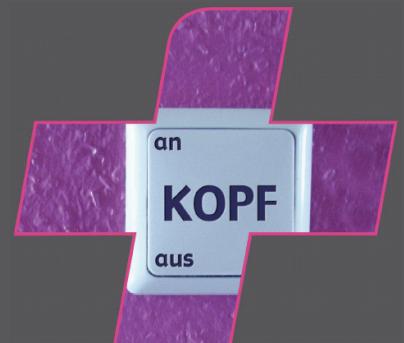


- Senkung des Natronlaugen- und Gesamtenergiebedarfs
- gleich bleibende oder niedrigere Produktionskosten
- Senkung der Nebenkosten (Analysen) durch anpassbare Produktionsgrößen

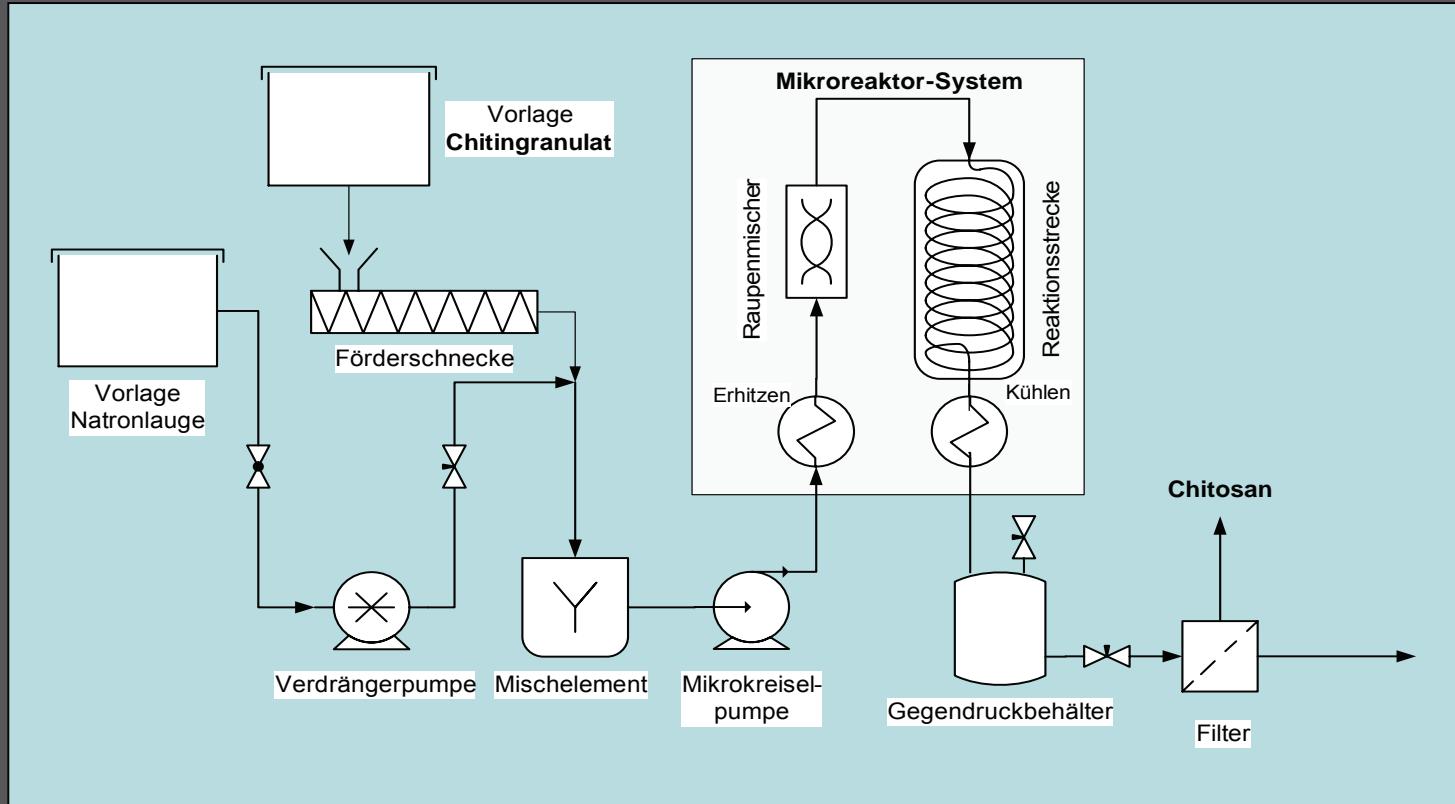


Lösungsansatz für die Herstellung hochwertiger Chitosane im Mikroreaktor

- Prozessintensivierung durch Reaktionsführung in Novel Process Windows:
 - erhöhte Drücke (ca. 16 bar)
 - T = bis zu 180 °C – isotherm
- Ausnutzung der Vorteile in Mikroreaktionssystemen
 - Kurze Diffusionswege (intensiver Stofftransport)
 - Hohes Verhältnis von Oberfläche zu Volumen (Schnelles Aufheizen/Abkühlen) Deacetylierung vs. Hydrolyse und Verkokung
 - Reproduzierbare laminare Strömungsbedingungen



Herstellung hochwertiger Chitosane im Mikroreaktor - Fließbild



- **Meilenstein 1 Inbetriebnahme des Reaktors mit Feststoffsuspensionen**
 - Handhabbarkeit von Feststoffsuspensionen?
Anpassung der Partikelgröße bei der Vermahlung von Chitin (Quellverhalten!)
- **Meilenstein 2 Vergleich zwischen Batch und kontinuierlicher Herstellung**
 - Eignung des neuen Verfahrens?
Wenn keines der angestrebten Ziele erreicht wird:
Strategiewechsel: Verarbeitung von gelöstem Chitin
- **Abschluss der experimentellen Arbeiten**
 - Entscheidung: Industrielle Umsetzung sinnvoll?
Planung eines Feldversuchs



Umweltrelevanz

- Stoffliche und energetische Effizienzsteigerung (Ökoeffizienzanalyse)
- Aufwändige Trenn- und Aufarbeitungsschritte sollen reduziert werden, bei hohen Polydispersitäten ist bei medizinischen Anwendungen derzeit eine Auftrennung mittels Molekularsieben notwendig, teuer und verlustreich, problematisch bei hohen Molmassen

Modellcharakter

- Etablierung eines neuen Technikstandards in der Chitosanproduktion
- Ausweitung der Mikroreaktionstechnik auf feststoffhaltige Reaktionsgemische
- Strahlkraft auf große Bereiche mittelständischer chemischer Produktionsbetriebe





- HMC+



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.



22.02.2008
© Heppe Medical Chitosan GmbH