

## 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



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



Shrimps Chitin



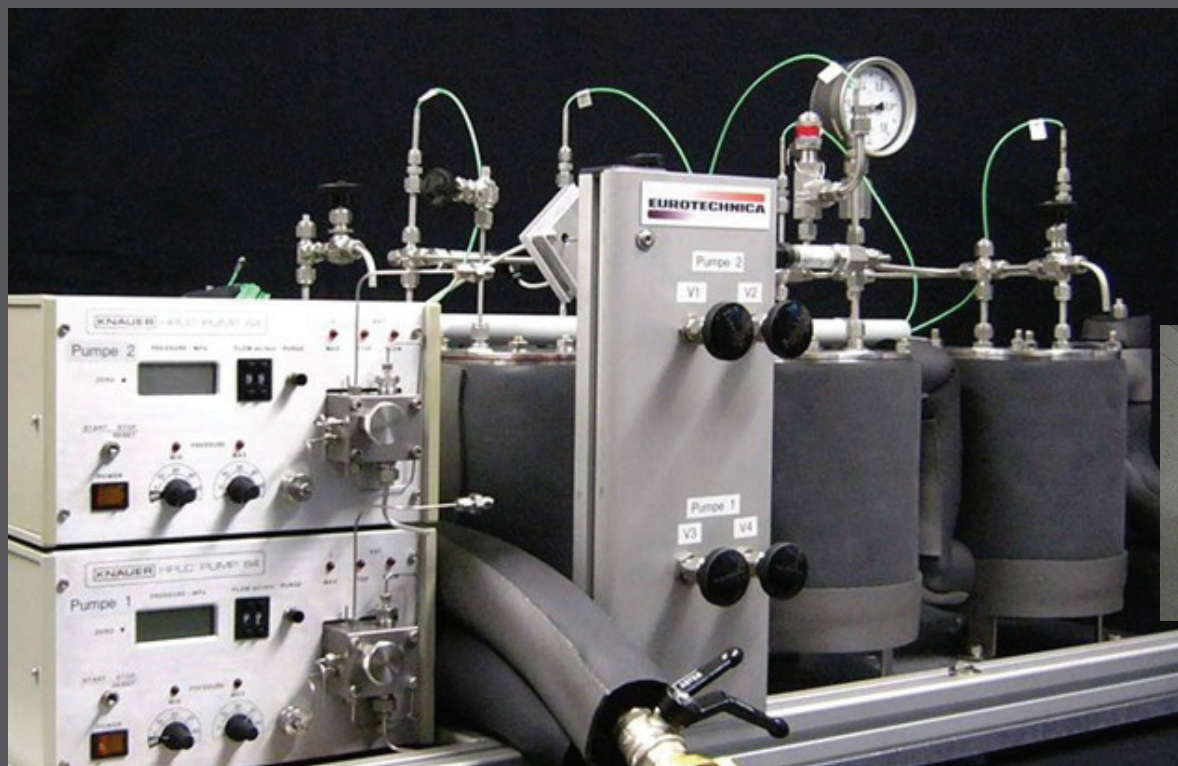
Tintenfisch Chitin



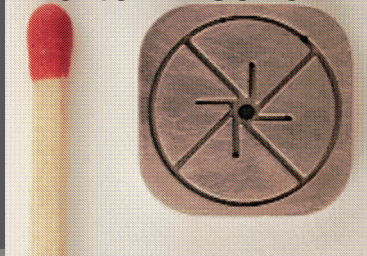


## Kompetenz: Mikroreaktionstechnik Synthese von ionischen Flüssigkeiten

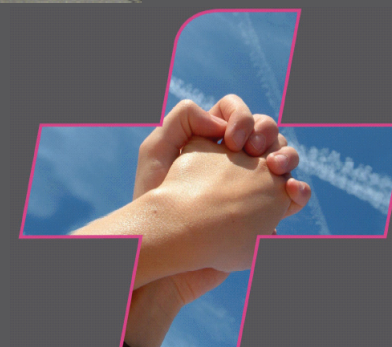
- Bsp.: Aufbau eines Mikroreaktorsystems mit zwei Mikromischertypen



**Vortexmischer**



**Raupenmischer**



## 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

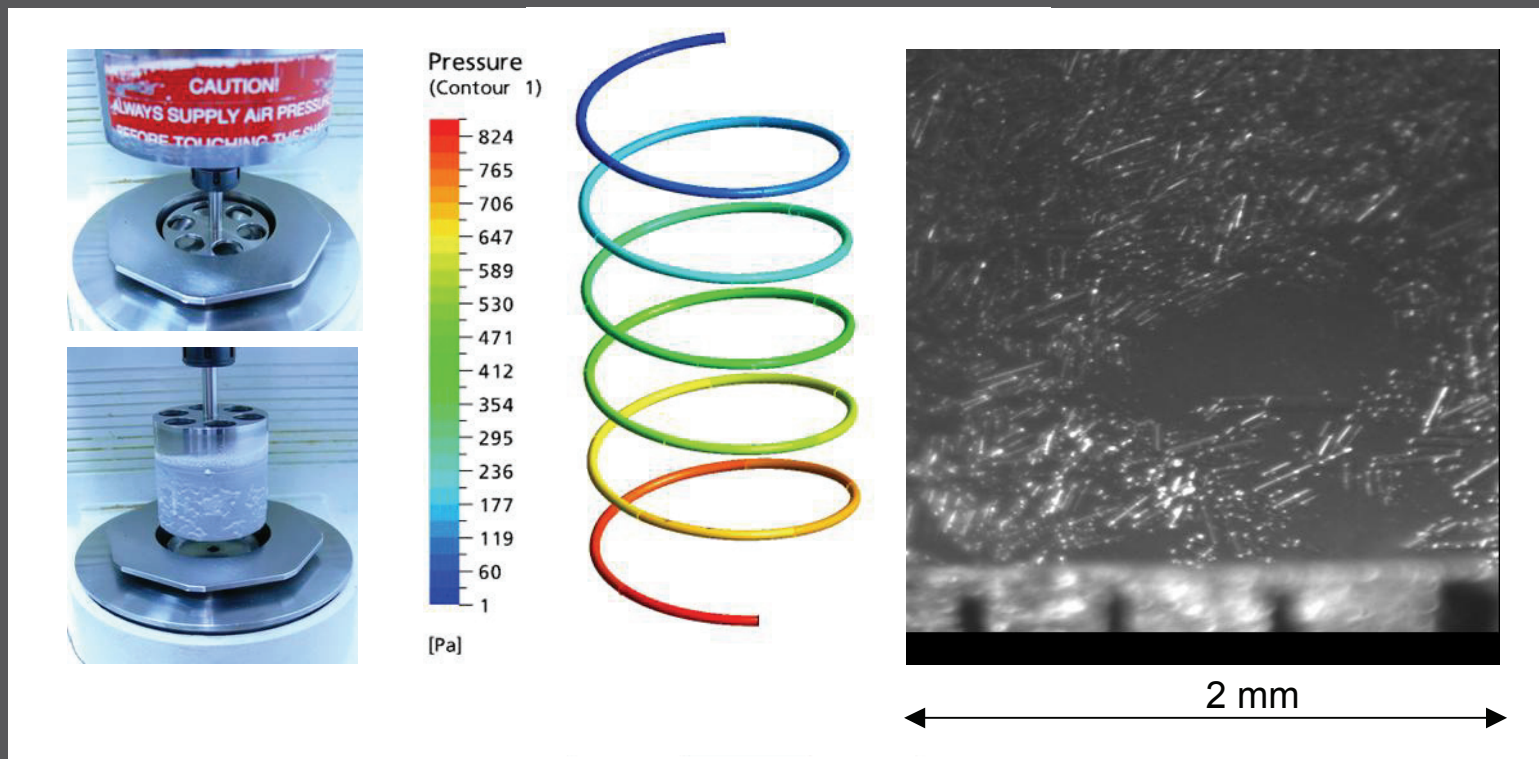
### ➤ Raum-Zeit-Ausbeute im Vergleich zum herkömmlichen Verfahren ca. 100fach gesteigert

### ➤ 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



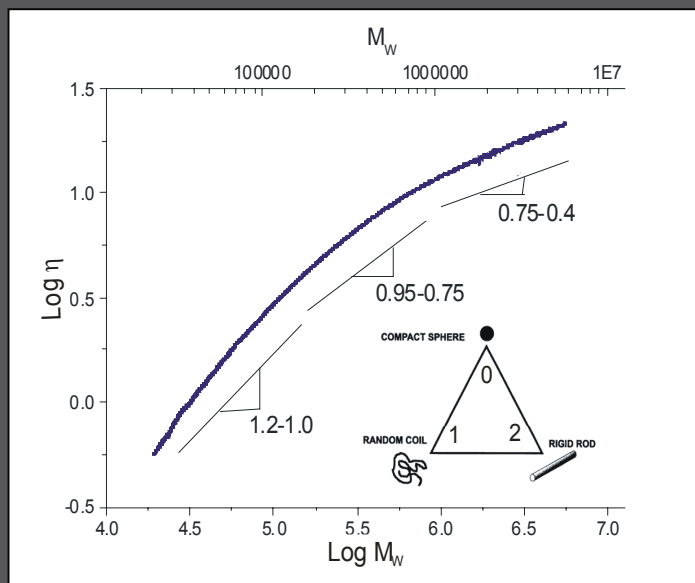


## UFT eigenen Arbeiten:

## 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

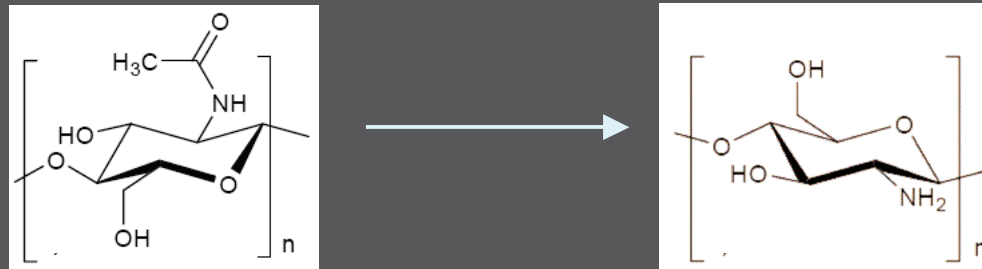
- SEC<sup>3</sup>
- <sup>1</sup>H / <sup>13</sup>C-NMR

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

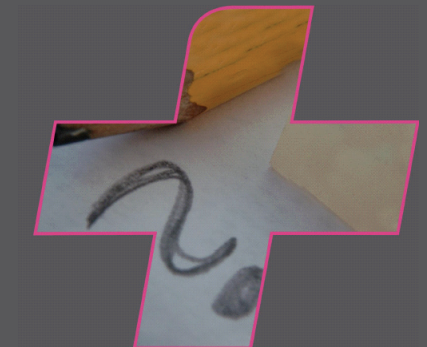
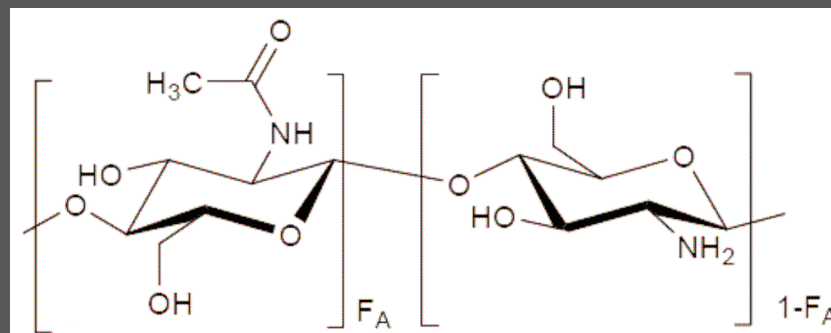
## + Was ist Chitin und Chitosan?

HMC+

- 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

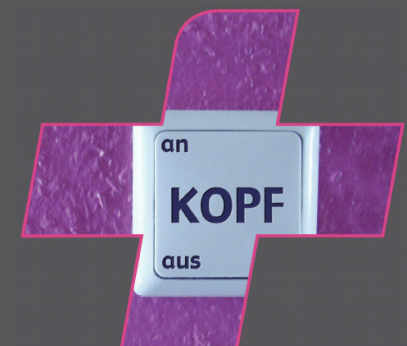
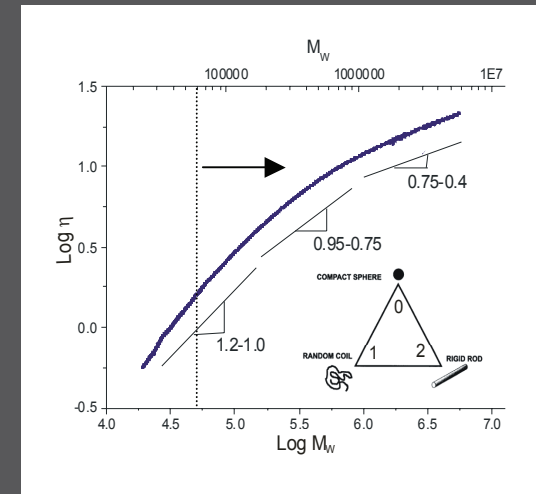
#### Schwachpunkte:

- 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



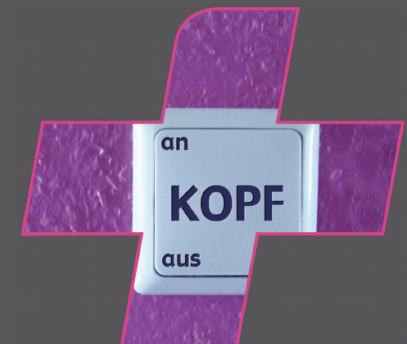
## Ziele für die Herstellung von Chitosanen im Mikroreaktor

- Verbesserung der Produktqualität
  - Polydispersivität  $\leq 1,2$
- reproduzierbare Produkteigenschaften
  - Molekulargewicht  $\geq 50$  kDa
  - Deacetylierungsgrad  $\geq 90$  %
- Senkung des Natronlaugen- und Gesamtenergiebedarfs
- gleich bleibende oder niedrigere Produktionskosten
- Senkung der Nebenkosten (Analysen) durch anpassbare Produktionsgrößen

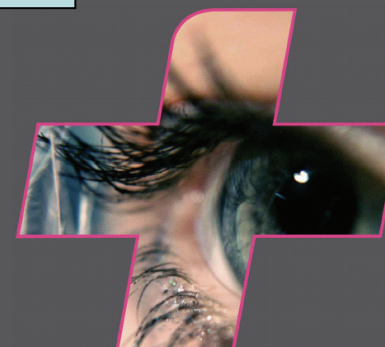
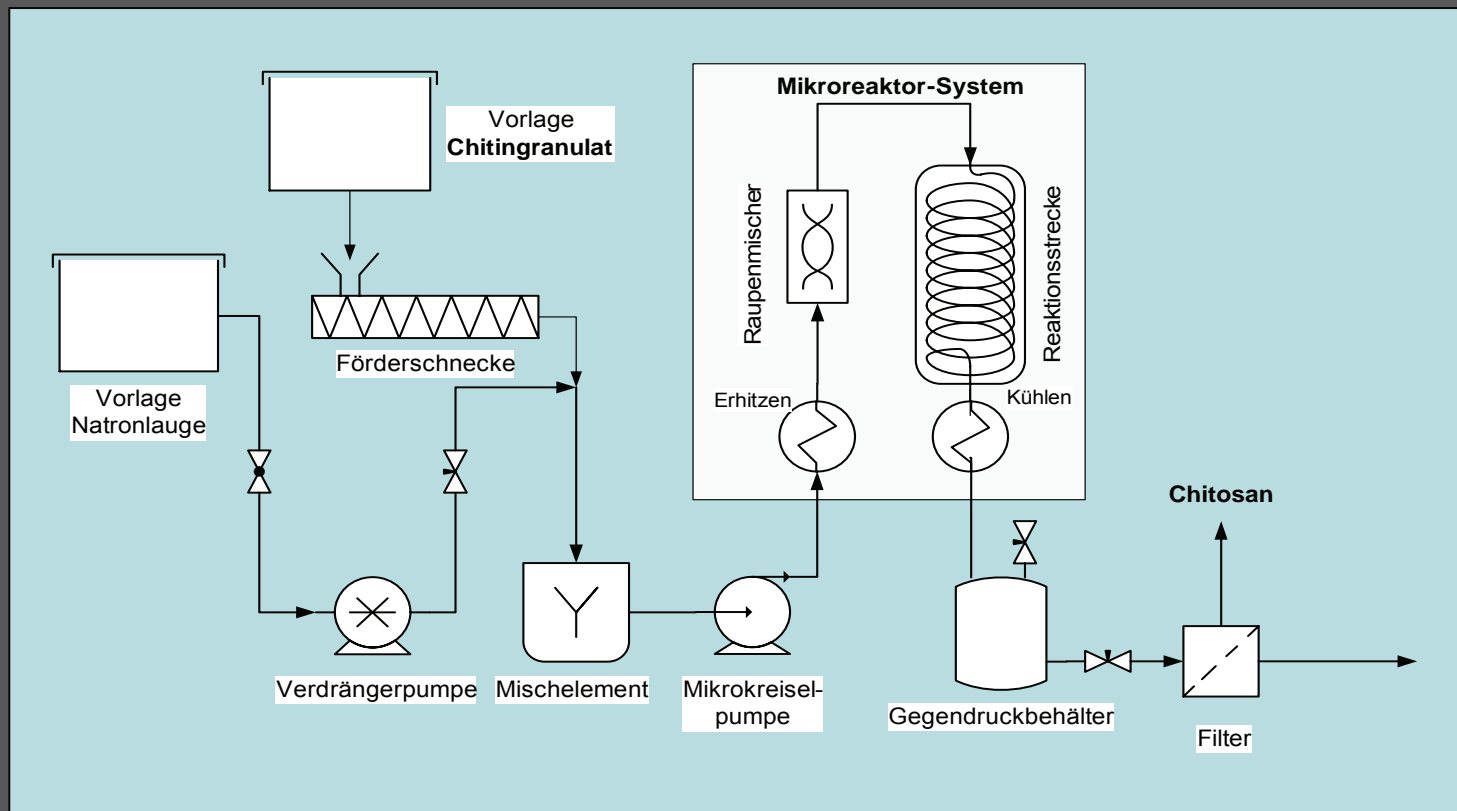


## Lösungsansatz für die Herstellung hochwertiger Chitosane im Mikroreaktor

- 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





Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.