Schlussbericht

der Forschungsstelle(n)

1 - Hochschule Ostwestfalen-Lippe,
FB. Life Science Technologies,
Labor für Verfahrenstechnik

2 - Julius Kühn-Institut
Bundesforschungsanstalt für Kulturpflanzen
Institut für ökologische Chemie,
Pflanzenanalytik und Vorratsschutz

zu dem über die

AiF

im Rahmen des Programms zur
Förderung der industriellen Gemeinschaftsforschung und -entwicklung (IGF)

vom Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie
aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages

geförderten Vorhaben **15547 BG**

Mechanische Entkeimung

(Bewilligungszeitraum: 01.08.2008-~~31.07~~ 30.09.2010)

der AiF-Forschungsvereinigung

Forschungsvereinigung der Arzneimittel-Hersteller e.V.

Lemgo, 5.01.2011
Quedlinburg, 7.01.2011
Ort, Datum

Prof. Dr. Ulrich Müller
Dr. Hans Krüger
Name und Unterschrift des/der Projektleiter(s)
an der/den Forschungsstelle(n)

Gefördert durch:

Bundesministerium
für Wirtschaft
und Technologie

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

0910

Abschlussbericht

zum AiF Vorhaben: 15547 BG

Bewilligungszeitraum: 01.08.2008 - 30.09.2010:

Forschungsthema:

Mechanische Sattdampfentkeimung von Drogen

Teil Sachbericht

gemeinsamer Bericht für die Forschungsstellen:

1 - **Hochschule Ostwestfalen-Lippe,**
FB. Life Science Technologies,
Labor für Verfahrenstechnik

2 - **Julius Kühn-Institut**
Bundesforschungsinstitut für Kulturpflanzen
Institut für ökologische Chemie, Pflanzenanalytik und Vorratsschutz

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassende Darstellung der Forschungsergebnisse 3
2 Forschungsthema 5
3 Wissenschaftlich-technische und wirtschaftliche Problemstellung 5
4 Forschungsziel/Lösungsweg 6
4.1 Forschungsziel 6
4.1.1 Angestrebte Forschungsergebnisse 6
4.1.2 Innovativer Beitrag der angestrebten Forschungsergebnisse 6
4.2 Lösungsweg zur Erreichung des Forschungsziels 6
5 Übersicht der erreichten Forschungsziele 6
6 Nutzen und wirtschaftliche Bedeutung des Forschungsthemas für KMU 9
6.1 Voraussichtliche Nutzung der Forschungsziele 9
6.2 Möglicher Beitrag zur Steigerung der Leistungs- und Wettbewerbsfähigkeit der KMU 9
7 Beabsichtigter Transfer der angestrebten Forschungsergebnisse 10
8 Durchführende Forschungsstellen 11
9 Förderung 11
10 Anhang 12
10.1 Arbeitspaket A 12
10.2 Arbeitspaket B 12
10.3 Arbeitspaket C 13
10.4 Arbeitspakete D1 bis D3 14
10.5 Arbeitspaket E 15
10.6 Arbeitspaket F 15
10.7 Arbeitspaket G und G1 1
10.8 Arbeitspaket H 17
10.9 Arbeitspaket I 20
10.10 Arbeitspaket J 20
10.11 Arbeitspaket K 21
10.12 Arbeitspaket L 21

1 Zusammenfassende Darstellung der Forschungsergebnisse

Medizinaldrogen sind getrocknete pflanzliche Materialien, die u.a. zu Tees, Pulvern, Extrakten verarbeitet werden. Je nach Herkunft und Bearbeitung sind sie mit unterschiedlichsten Mikroorganismen bis zu 10^8 Keimen pro g kontaminiert. Dies liegt deutlich über den gemäß dem Europäischen Arzneibuch zulässigen Verkeimungen. Vor allem der hohe Sporenanteil macht eine Entkeimung mit den bisherigen Verfahren schwierig. In dem vorliegenden Projekt wurde ein neues Verfahren weiterentwickelt und hinsichtlich der Keimreduktion und Wirkstoffgehalte untersucht, bei dem die Keime in erster Linie mechanisch von der Oberfläche entfernt und nicht klassisch abgetötet werden.

Untersucht wurden fünf Modelldrogen, die sich vor allem in Struktur und Wirkstoffen unterscheiden: Leinsamen (Korn, fette Öle), Kapuzinerkresse (Blatt, Glucosinolate), Fenchelfrüchte (Korn, ätherisches Öl); Majoran (Blatt, ätherisches Öl) und Zwiebel (Cysteinsulfoxide und sulfidische Abbauprodukte). In der Hochschule OWL, Lemgo, wurden die Proben zunächst in einer 1 Liter-Pilotanlage, später in einer kleinindustriellen 5L-Anlage entkeimt und mikrobiologisch untersucht. Im Julius Kühn-Institut Quedlinburg wurden die Proben bezüglich ihrer wertgebenden Inhaltsstoffe untersucht. Für die 1L-Anlage wurden analytische Methoden den kleinen Probevolumina angepasst.

In der Laboranlage wurden 100 ml-Proben in einem Festbett entkeimt. Bei allen Drogen außer Zwiebel (1 Dekade) wurde eine Keimreduzierung (einschließlich Sporen) um 3 Dekaden erreicht. Allerdings fanden sich in einzelnen Proben noch Salmonellen oder Enterobakterien. Dies wurde auf Nesterbildungen oder auf vom Dampf nicht ausreichend erreichte Teilproben zurückgeführt. Die schlechte Entkeimung der Zwiebel beruht mutmaßlich auf der Quellung während der Entkeimung. Eine zweifache kurze Bedampfung mit Vakuumphase dazwischen zeigte bei niedrigerem Hitzeeintrag deutlich bessere Entkeimungsergebnisse als bei gleicher Gesamtbedampfungszeit ohne Zwischenvakuum. Die Untersuchung der Inhaltsstoffe zeigte bei den meisten Drogen nur geringe Inhaltsstoffverluste. Das Spektrum der wertgebenden Ölbestandteile zeigte keine signifikanten Veränderungen. Auch die wichtige Quellzahl bei Leinsamen blieb erhalten. Einzig Majoran verliert seine Inhaltsstoffe weitgehend. Mikroskopische Aufnahmen zeigen die auf der Oberfläche sitzenden quantitativ zerstörten Ölzellen.

In der 5L-Anlage wurde das Produktbett bewegt, um durch eine Vereinzelung der Partikel die Wiedereinfangeffekte zu minimieren. Außerdem wurde dadurch die gleichmäßige Benetzung des Produkts verbessert. Nach der Behandlung waren dementsprechend keine Pathogene mehr nachweisbar. Der Entkeimungserfolg betrug mindestens 2 Dekaden Sporen bei Leinsamen, Fenchel und Majoran, wobei in vielen Versuchen damit die quantitative Nachweisgrenze erreicht wurde, bei Zwiebel und Kapuzinerkresse sogar 3-4 Dekaden. Da bereits bei einfacher Bedampfung oft die Nachweisgrenze erreicht wurde, konnte der Vorteil der Doppelbedampfung in der 5L-Anlage nicht immer eindeutig belegt werden. In der Tendenz zeigt sich aber auch hier der Vorteil zweier Bedampfungen. Die Ergebnisse zu den Wertstoffen aus den 1L-Versuchen konnten bestätigt werden. Auch hier zeigten sich nur bei Majoran größere Ölverluste. Herauszustellen ist der Erhalt der Kresse-Glycosinolate durch das neue Verfahren, die bei der klassischen thermischen Entkeimung stark enzymatisch abgebaut werden. Lagerversuche zeigten keinen erhöhten Wertstoffverlust. Sensorische Prüfungen zeigten, dass die Öle des Leinsamens auch nach Lagerung keinen ranzigen Eindruck hinterließen.

Da eine Auffeuchtung der Proben während des Verfahrens nicht zu verhindern war, wurde eine Nachtrocknung zur Erlangung der nachhaltigen biologischen Stabilität notwendig. Diese konnte erfolgreich im Behandlungsraum der Entkeimung durchgeführt werden.

Das Ziel des Vorhabens wurde im Wesentlichen erreicht.

2 Forschungsthema

„Mechanische Sattdampfentkeimung von Drogen“

3 Wissenschaftlich-technische und wirtschaftliche Problemstellung

Getrocknete Pflanzenmaterialien, die beispielsweise zu Tees oder Extrakten verarbeitet werden, werden als Medizinaldrogen bezeichnet. Die Ausgangsmaterialien sind häufig mit bis zu 10^8 Keimen pro g kontaminiert. Die Ursachen der Verkeimung mit den unterschiedlichsten Mikroorganismen sind vielfältig. Das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur.) hat Grenzwerte der Keimgehalte festgesetzt, die nur durch Keimreduzierungsmaßnahmen zu erreichen sind.

Gerade bei getrockneten pflanzlichen Materialien ist der Anteil bakterieller Sporen, die äußerst resistent gegenüber Umwelteinflüssen sind und von daher auch einen hohen Widerstand gegen Abtötungsmaßnahmen selbst bei hoher Temperatur aufweisen, erhöht.

Nach heutigem Stand, unter Einbeziehung rechtlicher Aspekte, eignen sich nur die feuchten thermischen Erhitzungsverfahren, insbesondere die unter Verwendung von Sattdampf. Eine Erhöhung der Feuchte vergrößert die Empfindlichkeit der Mikroorganismen, auch der Sporen, bei gleichzeitig erfolgender Temperaturerhöhung. Allerdings muss immer berücksichtigt werden, dass die Gesamtfeuchtigkeit des behandelten pflanzlichen Materials gering bleiben muss. Dennoch lässt sich in aller Regel eine anschließende Trocknung nicht vermeiden.

Das Lemgoer oder mechanische Sattdampfentkeimungsverfahren ist eine besondere Variante der Sattdampfbehandlung. Neben der thermischen Behandlung mit Sattdampf, was eine „klassische Inaktivierung“ der Mikroorganismen zur Folge hat, erfolgt ein mechanisches Ablösen der Keime durch ein, bisher nicht übliches, schlagartiges Evakuieren des Prozessraumes unmittelbar nach der Sattdampfbehandlung. Bei diesem Verfahren können bei sehr milder (kurzer) Sattdampfbehandlung von nur 10 s bei 120 °C drei Zehnerpotenzen und mehr an Keimen von Oberflächen entfernt werden. „Klassische thermische Abtötungsmethoden“ erreichen bei diesen Bedingungen abhängig vom Keim nur eine Keimreduzierung von maximal einer Dekade.

Will man das Verfahren auf Medizinaldrogen und einen größeren Maßstab übertragen, müssen die unterschiedliche Struktur des pflanzlichen Materials (Samen, Blatt, Blüte, Stängel) und die Verschiedenartigkeit der Wirkstoffe berücksichtigt werden. Wichtige und empfindliche Wirkstoffe sind neben Glucosinolaten und Cysteinsulfoxiden oxidationsanfällige fette Öle oder instabile Verbindungen in ätherischen Ölen (z.B. cis-Sabinenhydratacetat in Majoran).

Niedrige Temperaturen und kurze Verweilzeiten wie beim Lemgoer Verfahren sollten daher zu einer höheren Qualität der Produkte führen. Für das Projekt wurden repräsentative Drogenbeispiele bzgl. Struktur und Wirkstoffgehalt herangezogen, welche geeignet sind, die Vorteile des neuen Verfahrens zu belegen.

4 Forschungsziel/Lösungsweg

4.1 Forschungsziel

4.1.1 Angestrebte Forschungsergebnisse

Forschungsziel ist die wirtschaftliche Entkeimung sporenhaltiger Arzneidrogen (max. 0,70€ pro kg Droge; Angabe der Firmen zu Beginn des Projektes) bei gleichzeitiger Reduzierung der Qualitätsverluste (Farbstoff, Wirkstoff, Auffeuchtung) durch ein effektiveres, weil kürzeres und milderes Verfahren. Eine neue Verfahrensidee (mechanische Sattdampfentkeimung) wurde an ausgewählten Arzneidrogen überprüft und Ansätze einer technischen Umsetzung entwickelt. Die Modellmaterialien wurden so gewählt, dass die Ergebnisse eine möglichst breite Aussage zur Verwendbarkeit des Verfahrens bei Arzneipflanzen ermöglichen. Es muss sichergestellt werden, dass die ursprünglich in den Drogen enthaltenen Inhaltsstoffe weitgehend unverändert bleiben. Aufgrund sehr kurzer Chargenzeiten von ca. 2 min kann trotz großer Durchsätze perspektivisch in kleinen Apparaten gearbeitet werden.

4.1.2 Innovativer Beitrag der angestrebten Forschungsergebnisse

Die Untersuchungen tragen zu einer vollkommen neuen Entwicklungslinie bei der Entkeimung von Oberflächen bei. Durch den neuen Ansatz lassen sich erheblich produktschonendere Entkeimungsverfahren realisieren, die aufgrund ihrer Kürze mildere und wirtschaftlichere Verfahren darstellen. Für bestimmte pflanzliche Lebensmittel (z.B. Pfeffer) konnte bereits vor Projektbeginn die Funktionsfähigkeit des Verfahrens aufgezeigt werden. Der Nachweis einer weitgehenden Anwendbarkeit im Arzneipflanzensektor musste noch geführt werden. Weitgehend unbekannt war auch das Verhalten von Ölzellen bei plötzlichem Druckwechsel.

4.2 Lösungsweg zur Erreichung des Forschungsziels

Als Modellsysteme wurden die folgenden pflanzlichen Materialien ausgewählt. Sie repräsentieren die Unterschiedlichkeit bezüglich Struktur und Inhalts-/Wirkstoffen.

I. Leinsamen (Korn, fette Öle)
II. Kapuzinerkresse (Blatt, Glucosinolate)
III. Fenchelfrüchte (Korn, ätherisches Öl, innenliegende Ölzellen)
IV. Majoran (Blatt, ätherisches Öl, Ölzellen auf der Oberfläche)
V. Zwiebel (geschnittene Würfel, Cysteinsulfoxide und sulfidische Abbauprodukte)

Der weitere Lösungsweg geht aus den Arbeitspaketen in Kapitel 5 hervor.

5 Übersicht der erreichten Forschungsziele

Ausführliche Ergebnisse finden sich im Anhang (Kap. 10)

AP	Angestrebtes Forschungsziel	Erreichtes Forschungsziel
A	Status quo für verschiedene Arzneipflanzen (Qualitätskriterien)	Mikrobiologische, chemische und physikalische Qualitätskriterien wurden festgelegt und entsprechende Untersuchungsmethoden entwickelt. Die Untersuchungsergebnisse werden in den jeweiligen Arbeitspaketen C und F bis J dargestellt.
B	Umbau der vorhandenen Laboranlage (1L-Maßstab)	Die notwendigen Umbaumaßnahmen sind erfolgt.
C	Basisversuche in 1L-Maßstab bei	Die Versuche wurden erfolgreich durchgeführt. Variiert

	Variation der Behandlungs-parameter (z.B. Temperatur)	wurden die Dampftemperatur (110, 125°C), die Bedampfungsdauer (5, 10, 20 s) und die Zahl der Bedampfungszyklen (1, 2). Außer für Zwiebel wurden für alle Gewürze gute Entkeimungen erzielt. Bei Leinsamen konnte nur wenig Entkeimung nachgewiesen werden, da die Ausgangsverkeimung zu gering war. Eine doppelte Behandlung zeigte eine verbesserte Entkeimung auch im Vergleich mit gleicher Gesamtbedampfungsdauer. Bezüglich der Inhaltsstoffe zeigten sich Probleme bei Majoran, der 90% des ätherischen Öls unabhängig von der Entkeimungsvariante verliert. Die anderen Drogen wiesen sehr geringe Inhaltsstoffverluste auf.
D1	Bestimmung von Sorptionsisothermen.	Die Sorptionsisothermen wurden gemessen und der Grenzwert der Feuchte, ab dem eine sichere Lagerung möglich ist (a_w<0.6) bestimmt.
D2	Versuche zur integrierten Trocknung im 1L-Maßstab	In der Laboranlage lassen sich die Proben nach der Entkeimung innerhalb weniger Minuten unter den in D1 bestimmten Grenzwert trocknen. Es wurden 70 bzw. 140L/min Trockenluft (3-4%rel. Feuchte bei 30°C - 50°C) verwendet. Bei Majoran treten bereits vor der Trocknung signifikanten Wertstoffverluste auf. Alle anderen Drogen erweisen sich als trocknungsbeständig. Auch die Keimgehalte bleiben stabil. Es findet keine Wiederverkeimung statt.
D3	Untersuchungen zum Abbau von Inhaltsstoffen während der Trocknung	
E	Ermittlung der maximalen Produktschichtdicke im 1L-Maßstab (Festbett)	Untersuchungen in der 1L-Anlage haben gezeigt, dass die Entkeimung mit zunehmender Schichtdicke schlechter wird. Der Übergang zu einem fluiden Bett in größeren Maßstäben ist daher notwendig. Da, wie in AP G1 festgestellt, in der 5L-Anlage ein Sieb zur Partikelrückhaltung notwendig war, wurde in zusätzlichen Untersuchungen ausgeschlossen, dass es zu einer Wiederanlagerung von Keimen im Siebkuchen kommt.
F	Untersuchung der Ölzellen der entsprechenden Modellpflanzen vor und nach der Behandlung	Es wurden rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Drüsenschuppen des Majorans vorgenommen. Diese zeigen eine weitgehende Zerstörung der auf der Oberfläche liegenden Zellen. Weitergehende Untersuchungen an anderen ölhaltigen Pflanzen zeigen die Abhängigkeit des Ölverlusts von der Lage der Ölzellen. So ergeben sich bei Fenchelfrüchten mit innen liegenden Ölzellen nur geringe Verluste und auch bei Oregano und Basilikum sind die Ölverluste deutlich geringer als bei Majoran.
G	Aufbau einer quasi-kontinuierlichen Anlage im halbtechnischen Maßstab (fluidis. Bett)	Eine Anlage zur mechanischen Sattdampfentkeimung im 5L-Maßstab mit einem Horizontalmischer als Reaktionsraum wurde aufgebaut. Zur Partikelrückhaltung wurde zunächst ein Zyklon eingesetzt. Da der Austrag der

G1	Ausstattung der Anlage mit einem geeigneten Zyklon zur Partikelrückhaltung	Gewürze größer war als erwartet und der Zyklon sich zu schnell zusetzte, wurde zusätzlich ein Sieb direkt am Ausgang des Mischers installiert. Untersuchungen zeigen, dass dieses den Druckabfall nicht wesentlich und die Entkeimung nicht beeinträchtigt.
H	Untersuchungen im halbtechnischen Maßstab, Variation der Behandlungsparameter	Die Versuche wurden erfolgreich durchgeführt. Die folgenden variablen Behandlungsparameter wurden festgelegt: Die Dampftemperatur (110, 125 °C), die Manteltemperatur (20, 40, 80°C) und die Zahl der Behandlungswiederholungen (1, 2). Stichprobenartig wurden höhere Manteltemperaturen (120°C) überprüft. Es konnten bei allen Modelldrogen gute Entkeimungsergebnisse erzielt werden (Mindestens 2 Dekaden). Da bereits bei einer einfachen Behandlung vielfach die Nachweisgrenze erreicht wurde, konnte eine Abhängigkeit von der Behandlungswiederholung nicht eindeutig belegt werden. Zwiebeln konnten in der Wirbelschicht mit 3-4 Dekaden erfolgreich entkeimt werden. Ähnlich gute Ergebnisse zeigte Kapuzinerkresse. Wie bereits im kleinen Maßstab zeigten sich hohe Ölverluste bei Majoran. Durch die Auffeuchtung neigte Leinsamen insbesondere bei niedrigen Manteltemperaturen zur Quellung der Saccharidschicht und damit verbundener Verklebung. Diese konnte aber durch erhöhte Manteltemperaturen unter Kontrolle gebracht werden. Die Quellzahl war zwar in einigen Versuchen leicht reduziert, entsprach aber in allen Versuchen den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches.
I	Integrierte Trocknung (fluidisiertes Bett): Feststellung der Gesamtchargendauer	Die Trocknung wurde unter Variation der Luftmenge (60, 120 L/min), Lufttemperatur (30, 40°C) und der Manteltemperatur (40, 80°C) untersucht. Höhere Volumenströme und Lufttemperaturen konnten in der Versuchsapparatur nicht erreicht werden. Die Trocknung benötigte unter diesen Bedingungen 10 bis 20 min bis zur Unterschreitung des kritischen aw-Wertes. Da Befüllung, Leerung und Entkeimung zusammen bis zu 5 Minuten benötigen ergibt sich eine Gesamtchargenzeit von 15 bis 25 Minuten. Diese kann aber durch automatisierte Befüllung und durch Optimierung der Durchlüftung noch erheblich verkürzt werden.
J	Lagerungsversuche (Untersuchung auf mikrobiologische und inhaltsstoffliche Stabilität der Produkte)	Die Rückstellproben aller untersuchten Modellkräuter zeigten keinen zusätzlichen Wirkstoffverlust nach einer Lagerzeit von einem halben Jahr. Leinsamen wurden zusätzlich einer Geschmacks- und Geruchsprobe unterzogen. Es wurde in keiner Probe ranziges Öl gefunden.
K	Wirtschaftlichkeitskalkulationen; Energieeinsparungen (Perspektive des Dampf-Recyclings)	Wirtschaftlichkeitsanalysen wurden durchgeführt. Als Kosten für die Entkeimung wurden, abhängig von Anlage, Auslastung und Produkten, zwischen 7ct/kg und 20ct/kg bestimmt. Eine Rückgewinnung des Dampfes lohnt sich

		nicht, da das Energieniveau des Dampfes nach der Entkeimung zu niedrig ist, um noch wirtschaftlich zurück gewonnen zu werden.
L	Berichterstellungen	Zwei Zwischen- und ein Abschlussbericht wurden erstellt.

Das wissenschaftliche und technische Personal wurde planmäßig eingesetzt.

Die mikrobiologischen Untersuchungen der Drogen wurden im Rahmen eines Unterauftrags vom Labor Mikrobiologie (HS OWL) durchgeführt.

Die Notwendigkeit und Angemessenheit der durchgeführten Arbeiten wird bestätigt.

6 Nutzen und wirtschaftliche Bedeutung des Forschungsthemas für KMU

6.1 Voraussichtliche Nutzung der Forschungsziele

Die Unternehmen der gesamten Phytopharmabranche suchen nach gut funktionierenden und wirtschaftlichen Entkeimungsverfahren für ihre pflanzlichen Rohwaren, um den Anforderungen an die Arzneimittelherstellung gerecht zu werden. Mit einem Verfahren gerade für sporenhaltige Drogen, wie es in diesem Projekt weiterentwickelt wurde, wird sich die Qualität biogener Arzneimittel ohne Kostensteigerung wesentlich verbessern lassen. Die deutschen Arznei- und Gewürzpflanzenanbauer würden ebenfalls von einem technisch beherrschbaren, kostengünstigen Verfahren profitieren, wenn sich Entkeimung und Trocknung miteinander verbinden ließe.

Ein Patentschutz mit Restlaufzeit besteht lediglich im Falle einer Behandlungswiederholung, wobei das Patent allen Interessierten diskriminierungsfrei angeboten wird.

6.2 Möglicher Beitrag zur Steigerung der Leistungs- und Wettbewerbsfähigkeit der KMU

Sowohl der Arzneipflanzenanbau als auch die nachgelagerte Arzneimittelherstellung wird in Deutschland ganz überwiegend von KMU realisiert. Nach Ernte und ersten Verarbeitungsschritten wie Trocknung und Zerkleinerung ist es nicht immer möglich, eine bezüglich mikrobieller Hygiene befriedigende Rohdroge bei einem akzeptablen Preis anzubieten. Mit den Ergebnissen des Projektes bietet sich ein technisch beherrschbares, wirtschaftliches und qualitätsbewahrendes Entkeimungsverfahren an. Bezüglich der Sporenbelastung wird ein deutlicher Fortschritt gegenüber herkömmlichen Verfahren erreicht.

Ein Blick auf die aktuelle Erlössituation der Anbauer verdeutlicht noch zusätzlichen F&E-Bedarf: So stagniert der Erlös mit ca. 2,50 € pro kg Trockengut (Bsp. Kamillenblüten) seit Jahren und reduziert den Gewinn angesichts der aktuell steigenden Energiekosten. Allein die Trocknung schlägt derzeit mit ca. 0,60 €/kg zu Buche. Diese Situation zeigt, dass die wirtschaftliche Situation sogar noch schwieriger ist als bei der Zielsetzung angenommen (siehe Kapitel 4.1.1). Eine Entkeimung, selbst wenn sie durch die ankaufenden mittelständisch strukturierten Arzneimittelunternehmen erfolgen würde, dürfte nicht mehr als ca. 0,30 €/kg Kostensteigerung verursachen, möglichst weniger (aktuelle Information FAH-Unternehmen). Auch diese strengeren Grenzen sind durch das neue Verfahren mit Kosten zwischen 0,07€/kg und 0,20€/kg gewährleistet.

Ein kostensparendes und zur gleichen Zeit produktschonendes Verfahren zur Entkeimung von Arzneidrogen, wie es in diesem Projekt weiterentwickelt wurde, sollte den Keimstatus von

Arzneipflanzen verbessern, Anbau und Weiterverarbeitung von Arzneikräutern im Inland steigern und die Importquote senken helfen.

7 Beabsichtigter Transfer der angestrebten Forschungsergebnisse

Neben den drei Sitzungen des Projektbegleitenden Ausschusses, den 2 Zwischen- und dem hier vorliegenden Abschlussbericht, die jeweils über die Organe der FAH verbreitet wurden, wurden bzw. werden folgende Transfermaßnahmen durchgeführt:

- Veröffentlichungen:
  Lange H., Krüger H., Dammann A., Schwarzer K., David R., Müller U. (2010) Entkeimung von Kapuzinerkresse (Tropaeolum majus L.) mittels "Mechanischer Sattdampfentkeimung", Zeitschrift für Arznei und Gewürzpflanzen 15(2): 81-85

- Vorträge:
  39. Deutscher Lebensmittelchemikertag 20.-22.09.2010 Stuttgart-Hohenheim
  Lange H, Schwarzer K, Dammann A, Krüger H, Müller U. Mechanische Sattdampfentkeimung von Arznei- und Gewürzpflanzen

  7. Lemgoer Nachmittag zur Entkeimung 10.12.2010, Lemgo
  M.Sc. A. Dammann, Dipl.-Biol. K. Schwarzer, Prof. Dr. U. Müller, Dr. Hans Krüger, Dipl.-Lebchem. Heinz Lange. Die mechanische Sattdampfentkeimung von Pflanzenmaterialien - neuste Ergebnisse

- Poster:
  ProcessNet-Jahrestagung 2010 und 28. DECHEMA-Jahrestagung der Biotechnologen, 21.-23.09.2010 Aachen
  Lange H, Krüger H, Dammann A, Schwarzer K, Müller U. Wirkstoffgehalte von Medizinaldrogen nach „Mechanischen Sattdampfentkeimungen"

  ISEO (International Symposium on Essential Oils) 2009, Savigliano
  Krüger H, Lange H, Müller U, Lilie M. Changes in the composition of fennel and marjoram essential oils influenced by steam vacuum decontamination

- Eintägige Informationsveranstaltung der FAH zur mechanischen Sattdampfentkeimung mit 5 Vorträgen rund um das Projekt am 9. Juni 2010.

- geplant: Zwei weitere Artikel sowie Vortrag bei der Firma Dr. Oetker Januar 2011

- In Zusammenhang mit dem Projekt Erstellung von zwei Doktorarbeiten:
  Markus Lilie und Heinz Lange
  Know how-Übertragung durch 4 Studenten, die in dem Projekt Abschluss- bzw. Projektarbeiten durchgeführt haben

8 Durchführende Forschungsstellen

Forschungsstelle I:

Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Labor Verfahrenstechnik (Prof. Dr.-Ing. U. Müller) Liebigstr. 87, 32657 Lemgo

Projektleiter: Prof. Dr. U. Müller

Forschungsstelle II:

Julius Kühn-Institut, Bundesforschungsinstitut für Kulturpflanzen, Institut für ökologische Chemie, Pflanzenanalytik und Vorratsschutz (Prof. Dr. rer. nat. Schulz, Dr. rer. nat. H. Krüger), Erwin Baur-Str. 27, 06484 Quedlinburg.

Projektleiter: Dr. H. Krüger

9 Förderung

Das IGF-Vorhaben 15547 BG der Forschungsvereinigung der Arzneimittelhersteller (FAH) wurde über die AiF im Rahmen des Programms zur Förderung der industriellen Gemeinschaftsforschung und –entwicklung (IGF) vom Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages gefördert.

10 Anhang

Ausführliche Darstellung der bisherigen Arbeitsergebnisse:

10.1 Arbeitspaket A

In diesem Arbeitspaket ging es um die Selektion und Anpassung geeigneter Methoden für die biologischen, chemischen und physikalischen Messgrößen.

Im Folgenden werden die selektierten Methoden kurz aufgeführt:

Mikrobiologie: Die Keimzahlbestimmung erfolgte nach den Vorgaben der European Pharmacopoeia. Vergleichsuntersuchungen mit den Methoden des Labors für Mikrobiologie ergaben keine signifikanten Unterschiede.

Chemische und physikalische Untersuchungen:

Leinsamen: Zwei chemische Parameter sind für die medizinische Nutzung von Leinsamen wichtig. Der Gesamtfettgehalt wurde mittels Soxhlet-Extraktion bestimmt. Im Vergleich zur ASE ergaben sich kleinere analytische Streuungen. Anschließend wurden die derivatisierten Fettsäuren per Gaschromatographie analysiert.

Die Quellungszahl gibt das Volumen in Millilitern an, das 1g Droge nach 4 Stunden Quellung einnimmt. Die Probe sollte mindestens auf 4 ml gequollen sein.

Kapuzinerkresse: Der Glucosinolatgehalt GTP (Glucotropaeolin [µmol/g]) wird mittels HPLC bestimmt.

Fenchel und Majoran: Die ätherischen Öle werden, in Abweichung zum Europäischen Arzneibuch, mit Isooctan und dem internen Standard Carvacrol(Fenchel) bzw. Methyleugenol(Majoran) extrahiert. Die Bestimmung der Anteile der einzelnen Ölkomponenten erfolgt mittels Gaschromatographie.

Zwiebel: Die Cysteinsulfoxide Methiin, Alliin und Propiin werden mittels HPLC/MS gemessen.

Entscheidend war die Anpassung der chemischen Methoden an die kleinen Probengrößen, die bei den Versuchen in der 1L-Analage anfallen.

Die Aufgaben dieses Arbeitspaketes wurden erfüllt.

10.2 Arbeitspaket B

In diesem Arbeitspaket sollten die notwendigen Arbeitsmaßnamen zum Umbau der 1L-Anlage durchgeführt werden. Vor allem musste eine Möglichkeit geschaffen werden, konditionierte Luft zur internen Trocknung zuzuführen.

Ein zusätzliches Ventil zur kontrollierten Zuführung von trockener Warmluft für die integrierte Trocknung wurde eingebaut. Die Steuerung der Anlage wurde entsprechend erweitert. Eine Apparatur zur gezielten Erwärmung von Pressluft wurde gebaut. Der Luftstrom kann gemessen und geregelt werden.

Die Aufgaben dieses Arbeitspaketes wurden erfüllt.

10.3 Arbeitspaket C

Dieses Paket umfasst die Entkeimungsversuche in der ‚statischen' 1L-Anlage. Die 5 Modelldrogen sollten unter Variation der Bedampfungsdauer, der Sattdampftemperatur und der Zahl der Bedampfungszyklen entkeimt werden.

Leinsamen

Der verwendete Leinsamen hatte eine sehr geringe Ausgangsverkeimung von nur 10^3 KbE/g. Daher konnte nur eine geringe Entkeimung von einer Dekade nachgewiesen werden. Bei den Versuchen mit zweifacher Bedampfung konnten vielfach keine Keime mehr nachgewiesen werden. Die Quellzahl war bereits bei der Nullprobe bei nur 4,5, veränderte sich aber mit der Behandlung nicht.

Kapuzinerkresse

Ausgehend von einer relativ hohen Verkeimung von 10^6 KbE/g konnten zwei bis vier Dekaden Keimreduktion, zum Teil bis zur quantitativen Nachweisgrenze, nachgewiesen werden (Abbildung 1). Bereits bei milden Versuchsbedingungen von 110°C und 5 Sekunden

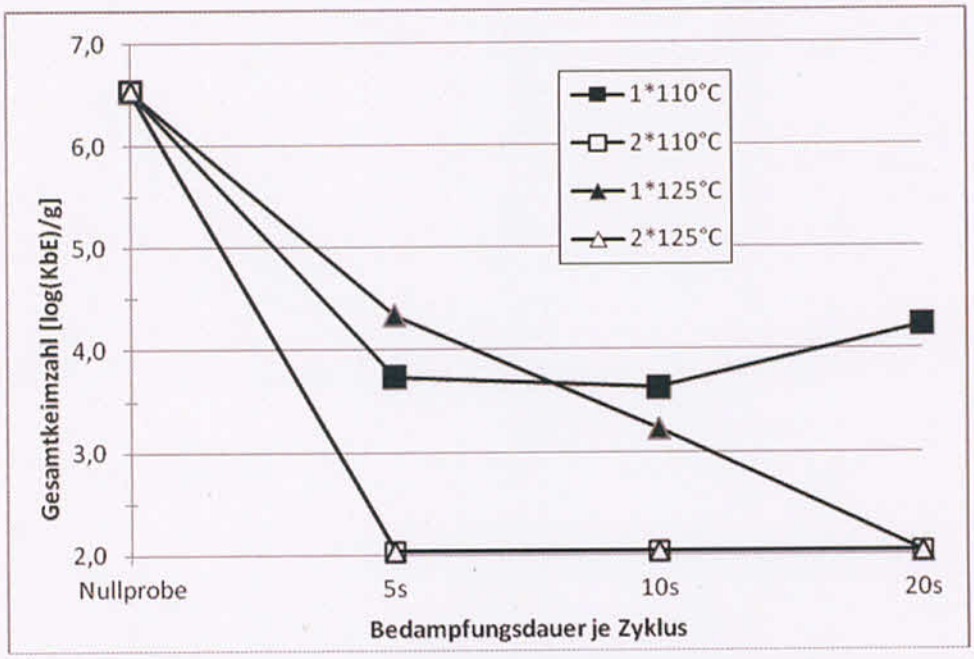

Abbildung 1: Keimreduktion bei Kresse bei einfacher (geschlossene Symbole) und zweifacher (offene Symbole) Bedampfung und 110°C bzw. 125 °C Dampf.

Bedampfung wurden knapp 3 Dekaden Keime reduziert. Bei diesen Bedingungen fand keine signifikante Reduktion der Glucosinolate statt. Bei gleichen Bedingungen aber doppelter Bedampfung werden die Keime auf unter 10^2 KbE/g reduziert und der Verlust an Inhaltsstoffen beträgt nur 14%. Selbst bei 2 mal 20 s 120°C Dampf bleiben 65% Inhalsstoffe erhalten.

Majoran

Majoran zeigte eine moderate Keimreduktion. Von $5*10^5$ KbE/g Gesamtkeimzahl konnte abhängig von den Bedingungen eine Verringerung um ein bis dreieinhalb Log-Stufen erreicht werden. Allerdings waren die Verluste bei den ätherischen Ölen mit bis zu 90% viel zu hoch. Selbst bei den mildesten Bedingungen gingen noch 80% verloren (vergleiche auch AP F).

Fenchel

Ähnlich wie bei der Kapuzinerkresse waren die Entkeimungserfolge gut. Bei einer Doppelbehandlung konnten in fast allen Fällen ausgehend von $4*10^5$ KbE/g die Keime auf weniger als 10^2 KbE/g reduziert werden. Im Gegensatz zum Majoran blieben hier aber auch die ätherischen Öle erhalten. Bei der Einfachbehandlung gab es eine Reduktion von maximal 7%. Bei der Doppeltbehandlung betrugen die Verluste zwischen 9% und 15%.

Zwiebel

Zwiebel konnte in der 1L-Anlage kaum entkeimt werden. Maximal eine Dekade Reduktion wurde realisiert. Da in der kleintechnischen Anlage gute Entkeimungsergebnisse erzielt wurden, (siehe 10.8) besteht kein grundsätzliches Problem, Zwiebel zu entkeimen. Es wird vermutet, dass die Zwiebel während der Bedampfungsphase so stark quillt, dass der Porenraum zwischen den Zwiebelstücken weitgehend geschlossen war. Daher konnte es nicht zu einem Abtransport der Sporen kommen.

Bezüglich der chemischen Parameter konnten keine Verluste wertgebender Stoffe nachgewiesen werden.

Die Aufgaben dieses Arbeitspaketes wurden damit erfüllt.

10.4 Arbeitspakete D1 bis D3

In diesem Arbeitspaket sollte zunächst untersucht werden, welche Feuchte bei den einzelnen Modelldrogen als mikrobiologisch sicher gelten kann (D1). Anschließend sollten Trocknungsversuche in der 1L-Anlage durchgeführt werden (D2) und die Proben auf einen Abbau von Inhaltsstoffen untersucht werden (D3).

Im Arbeitspaket D1 wurden die Sorptionsisothermen für alle Modelldrogen bestimmt. Danach ergeben sich als maximal tolerierbare Feuchten (entsprechend einem a_w-Wert von 0,6):

- Leinsamen: 5,5%
- Kapuzinerkresse: 10,5%
- Fenchel: 8,1%
- Majoran: 11,3%
- Zwiebel: 15,6%

Für das Arbeitspaket D2 wurde die Laborentkeimungsanlage um eine Luftkonditionierung erweitert. Mit Hilfe dieser Erweiterung wurde nach Beendigung der Entkeimung trockene Warmluft durch die Probenkammer geleitet. Eine Abdichtung garantierte, dass das Probenmaterial durch- und nicht umströmt wurde. Es wurden 70 bzw. 140 L Luft/min mit einer Temperatur von 30 bis 50°C verwendet. In allen Versuchen wurde innerhalb von 1 bis 2 Minuten ein mikrobiologisch sicherer aW-Wert erreicht.

Mikrobiologische und chemische Untersuchungen (D3) nach der internen Trocknung zeigten weder erhöhte Inhaltsstoffverluste noch Wiederverkeimungen durch die Trocknung.

Wegen des hohen Gesamtinhaltsstoffverlustes wurden bei Majoran zusätzlich Untersuchungen zum Anteil der Trocknung am Abbau von Inhaltsstoffen durchgeführt. Majoran wurde vergleichend feucht und nach einer Trocknung auf ätherische Öle hin untersucht. Es zeigte sich, dass etwa die Hälfte des Verlustes durch die Trocknung entsteht. Hier könnten zwar Änderungen an der Trocknungstechnik (Rückgewinnung des Öls aus der Abluft, schonendere Trocknung) Verbesserungen bringen, aber allein der Verlust bei der

Entkeimung ist bereits so groß, dass sich Majoran wohl nicht für dieses Verfahren eignet. Auch ist nicht geklärt, ob die im feuchten gemessenen Ölmengen noch in der Pflanze oder bereits auf deren Oberfläche befindlich waren.

Kresse wurde zunächst nach einer Gefriertrocknung untersucht. Zum Vergleich wurde eine Probe auch bei 40°C getrocknet. Es entstanden keine weiteren Verluste bei den Inhaltsstoffen durch die Art der Trocknung. Auch bei der Zwiebel beeinflusst die Art der Trocknung nicht den Wertstoffgehalt.

Eine interne Trocknung im 1L-Maßstab kann also innerhalb von längstens 2 Minuten ohne Qualitätsverlust durchgeführt werden. Daraus ergibt sich eine Gesamtchargenzeit von längstens 4 Minuten.

Die Aufgaben des Arbeitspaketes D 1-3 wurden somit erfüllt.

10.5 Arbeitspaket E

In diesem Arbeitspaket sollten die Wiedereinfangeffekte durch zu große Schütthöhen untersucht werden.

Untersuchungen mit unterschiedlich großen Käfigen zeigen, dass der Entkeimungserfolg mit steigender Schütthöhe abnimmt. Die Untersuchungen in der statischen Anlage wurden zugunsten von Untersuchungen an der Rückhaltung in der 5L-Anlage zurückgestellt. Hier hatte sich gezeigt, dass die Austragung der Drogen aus dem Behandlungsraum so massiv ist, dass eine Rückhaltung nur mit Zyklon nicht ausreichend ist. Es wurde daher direkt am Auslass des Mischers ein zusätzliches Sieb angebracht. Die Frage, die sich stellte war, ob sich die zuvor abgelösten Sporen hier im Siebkuchen wiederfinden würden. Hierzu wurde die Keimbelastung von Fenchel und Kresse im Mischerraum und im Siebkuchen nach der Entkeimung untersucht. Es konnte keine erhöhte Keimdichte im Siebkuchen festgestellt werden. Bei diesen Versuchen konnte auch gezeigt werden, dass das Sieb keinen negativen Einfluss auf die Druckerniedrigungsgeschwindigkeit und den Entkeimungserfolg hat.

Die Aufgaben dieses Arbeitspaketes wurden weitgehend erfüllt.

10.6 Arbeitspaket F

Dieses Arbeitspaket umfasst die Untersuchung der Ölzellen insbesondere der Drüsenschuppen von Majoran.

Elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen, dass die Drüsenschuppen bei Majoran auf der Oberfläche liegen. Nach einer Entkeimung sind die meisten der Schuppen zerstört (Abbildung 2).

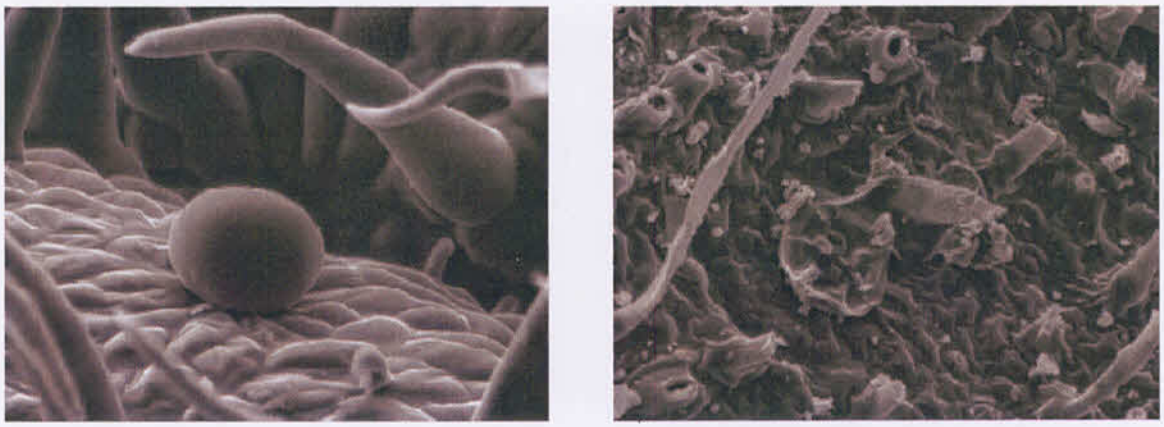

Abbildung 2: Oberfläche von Majoran vor (links) und nach (rechts) der mechanischen Sattdampfentkeimung

Zur weiteren Untersuchung wurde der Ölgehalt von Majoran nach unterschiedlichen Behandlungen untersucht. Dabei wurde nicht nur die Behandlungsdauer (5s - 20s) und die Dampftemperatur in einem weiten Bereich (80°C - 120°C) variiert. Es wurden auch Versuche ohne Dampf (nur Druckbehandlung) und ohne Vakuum durchgeführt. Wie in Abbildung 3 zu sehen, hängt der Ölverlust sowohl von der Bedampfungsdauer, als auch von der Temperatur ab. Aber auch bei milden Bedingungen erfolgt ein erheblicher Inhaltsstoffverlust. Der Einfluss von Vakuum alleine führt nur zu einem geringen Ölverlust. Hier könnte das Öl aber auch in zerstörten Ölzellen vorliegen und mit gemessen werden.

Zum Vergleich wurden zusätzlich Versuche mit anderen ölhaltigen Kräutern durchgeführt. Bei Oregano, Basilikum und Petersilie zeigten sich auch mehr oder weniger große Verluste. Diese waren vor allem von der Morphologie der Ölzellen, insbesondere ihrer Lage im Gewebe abhängig. Je geschützter die Zellen sind, desto geringer sind die Verluste. Bei Fenchel sind die Zellen soweit im Inneren der Früchte, dass kaum noch ein Verlust zu messen ist.

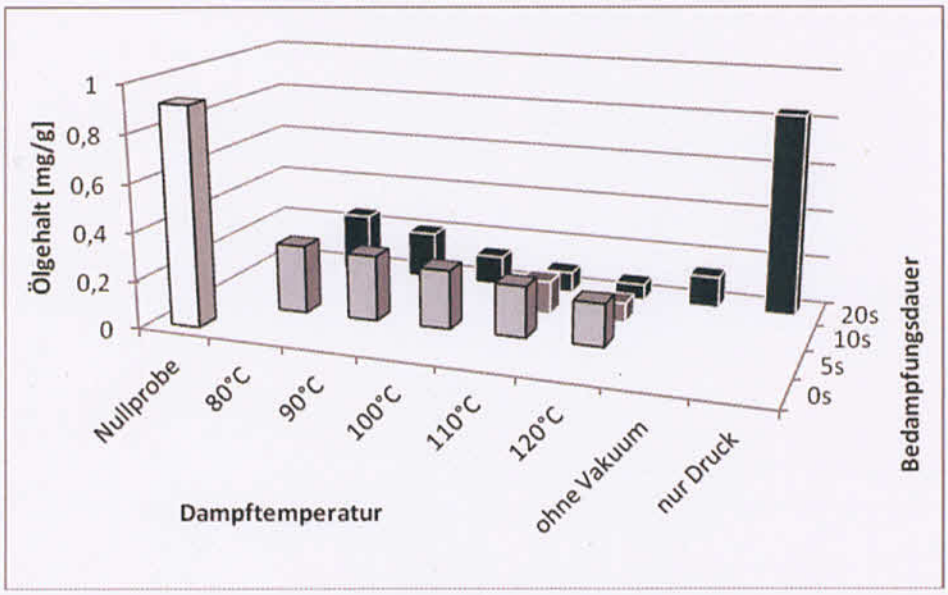

Abbildung 3: Ölgehalt von Majoran nach der Behandlung mit Sattdampf .Variiert wurde die Dampftemperatur (80°C - 120°C) und die Bedampfungsdauer (0s - 20s). Ohne Vakuum: Es wurde mit 120°C bedampft ohne Vor- und Nachvakuum. Nur Druck: Statt Dampf wurde kalte Pressluft von 2 bar verwendet.

Die Arbeiten in diesem Arbeitspaket sind damit erfolgreich abgeschlossen.

10.7 Arbeitspaket G und G1

Zur Maßstabsvergrößerung musste eine neue Versuchsanlage gebaut werden (G). Wegen des geänderten Prinzips der Produktbehandlung wurde es notwendig, eine neue Partikelrückhaltung zu entwickeln (G1).

Eine neue Entkeimungsanlage im 5L-Maßstab wurde gebaut. Hier erfolgt die Behandlung nicht mehr in einem Rückhaltebehälter (Käfig), also im Festbett, sondern in einer Wirbelschicht. Dadurch wird der Abstand zwischen den Partikeln vergrößert und Wiedereinfangeffekte minimiert. Die Wirbelschicht wird in einem Labormischer Typ M5, der von der Firma Gebr. Lödige Maschinenbau zur Verfügung gestellt wird, erzeugt. Außerdem wurden ein neuer Dampferzeuger und eine Kältemaschine benötigt. Letztere dient dazu, den Vakuumpuffer, der hier auch als Dampfkondensator dient, zu kühlen.

Zur Partikelrückhaltung wurde zunächst ein Zyklon ausgelegt, der die mitgerissenen Drogenpartikel vom Dampf- und Keimstrom abtrennen sollte. Während der Versuche wurde jedoch klar, dass der Produktaustrag bei diesem Prinzip zu hoch war. Der Zyklon setzte sich nach kurzer Zeit mit der großen Produktmenge zu. Daher wurde zusätzlich ein weiteres Rückhaltesystem eingesetzt. Ein Sieb fängt bereits direkt oberhalb des Dampfaustritts die meisten Partikel ab. In einer Versuchsreihe wurde bestätigt, dass es in dem Sieb nicht zu einer Anreicherung von Keimen kommt (Wiedereinfang) (siehe 10.5). Auch wurde die Partialdruckdifferenz, die treibende Kraft des Verfahrens, vor und nach dem Siebeinbau gemessen. Es zeigten sich bei Fenchel keine signifikanten Unterschiede, die auf einen schwächeren Flasheffekt hindeuten. Bei Kresse setzte sich das Sieb schneller zu. Hier erreichte die Spitze der Partialdruckdifferenz nur noch 15 bar/s anstatt 20 bar/s ohne Sieb. Dennoch reicht dies aus, um gute Entkeimungsergebnisse zu erzielen.

Die Aufgaben dieses Arbeitspaketes wurden erfüllt.

10.8 Arbeitspaket H

Dieses Paket umfasst die Entkeimungsversuche in der ‚dynamischen' 5L-Anlage. Die 5 Modelldrogen sollten unter Variation der Sattdampf- und der Manteltemperatur sowie der Zahl der Bedampfungszyklen entkeimt werden.

Leinsamen

Die guten Entkeimungsergebnisse aus der Laboranlage konnten bestätigt werden. Die Sporen waren bei allen Versuchen mit 125°C heißem Dampf nach der Entkeimung auf weniger als 10^2 KbE/g reduziert worden. Auch in der Mehrzahl der Versuche bei 110°C wurde diese Grenze unterschritten. Die vegetativen Keime wurden um mindestens 2,5 Dekaden reduziert, bei doppelter Bedampfung häufig auch bis zur quantitativen Nachweisgrenze.

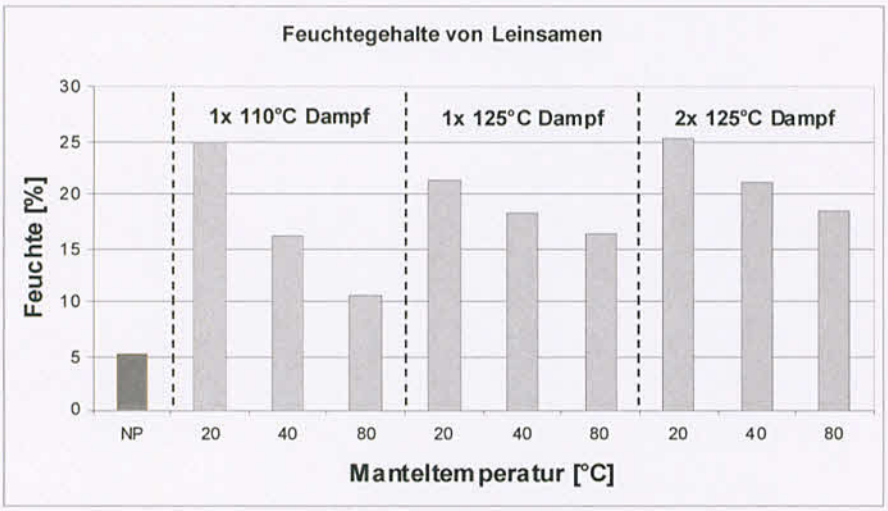

Abbildung 4: Feuchtegehalte von Leinsamen vor und nach der Entkeimung in der 5L-Anlage

Problematisch war jedoch, dass der Leinsamen bei der Bearbeitung sehr viel Wasser aufgenommen hatte (bis zu 20% zusätzliches Wasser, siehe Abbildung 4). Die Folge war eine Quellung an der Oberfläche des Leinsamens und ein Verkleben der Körner. Der Effekt zeigte eine starke Abhängigkeit von der Manteltemperatur. Bei höheren Manteltemperaturen entsteht weniger Kondensat, das Produkt kann weniger quellen. Bei 80°C Mantel- und 110°C Dampftemperatur wurden nur 5% zusätzliches Wasser aufgenommen und das Produkt war

annähernd streufähig. Nach einer externen Trocknung wurde unter diesen Bedingungen wieder ein streufähiges Produkt erhalten (siehe auch 10.9).

Trotz des Aufquellens während des Versuches verändert sich die Quellungszahl nur in geringem Maße. Nur bei hohen Dampf- und Manteltemperaturen sinkt sie von 5,5 auf 4,5 ab, bleibt aber über dem minimal geforderten Wert von 4.

Auch im Fettgehalt findet man nahezu keine Veränderung.

Kapuzinerkresse

Hier bestätigen sich die guten Entkeimungsergebnisse aus der kleinen Anlage. Zwar konnten nicht ganz die 5 Dekaden Reduktion aus der Laboranlage nachgewiesen werden, dies ist aber der geringeren Verkeimung des Ausgangsmaterials geschuldet. Bei vielen Versuchen wurde auch für Sporen die Nachweisgrenze von 10^2 KbE/g erreicht. Mehr als 3,5 Dekaden Reduktion konnten aus analytischen Gründen nicht nachgewiesen werden. Entgegen den Ergebnissen bei anderen Modelldrogen konnte hier keine Verbesserung des Entkeimungsergebnisses durch eine Doppelbehandlung nachgewiesen werden. Die Entkeimung war tendenziell bei höheren Manteltemperaturen besser als bei niedrigeren. Dies spricht dafür, dass nur wenig Kondensat für die Ablösung der Keime benötigt wird. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die Blattoberfläche von Kapuzinerkresse eine lotusähnliche, nicht benetzbare Struktur aufweist. Ein Wasserfilm sollte sich also bevorzugt auf den von Mikroorganismen belegten Flächen ausbilden.

Das insgesamt gute Entkeimungsergebnis wird flankiert von sehr geringen Verlusten bei den Inhaltsstoffen. Selbst bei den Versuchen mit 125°C Dampftemperatur betrug der Verlust an Glucosinolaten höchstens 16%. In vielen Versuchen lag er unter 10% bzw. war nicht einmal signifikant.

Für Kapuzinerkresse ist das Verfahren demnach sehr gut geeignet, wenn auch noch einiges an Optimierung notwendig ist, um die optimalen Versuchsbedingungen zu bestimmen.

Majoran

Die Ergebnisse aus Arbeitspaket F konnten hier nur bestätigt werden. Auch in der 5L-Anlage gingen bei der Entkeimung bereits bei milden Bedingungen bis zu 90% des ätherischen Öls verloren. Daher wurde geschlossen, für Majoran eignet sich dieses Verfahren so nicht.

Fenchel

In der 5L-Anlage wurde zunächst Süßfenchel einfach behandelt. Dieser hat einen deutlich geringeren Ausgangsölgehalt als Bitterfenchel, der in der Laboranlage verwendet wurde. Ausgehend von $2*10^5$ KbE/g wurden bei 110°C etwa 2 Dekaden Keimreduktion erreicht. Bei 125°C Dampftemperatur wurde nur in einem der drei Wiederholungsversuche bei 40°C Manteltemperatur nicht die Nachweisgrenze erreicht (Abbildung 5).

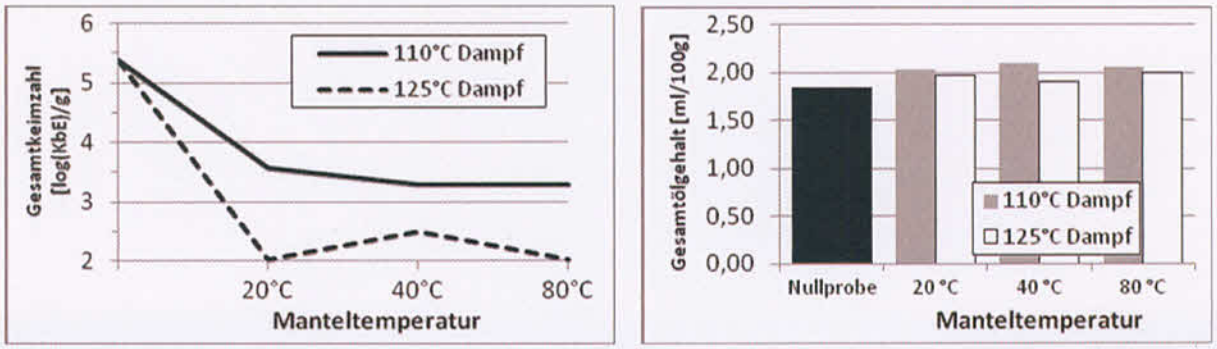

Abbildung 5: Keimzahl (links) und Ölgehalt (rechts) von Fenchel vor und nach der einfachen Entkeimung

Die ätherischen Öle blieben, wie schon in der Laboranlage, weitestgehend erhalten. Es wurden keine signifikanten Änderungen gemessen. Auch die Ölzusammensetzung ist unauffällig. Die Versuche mit doppelter Behandlung wurden wieder mit Bitterfenchel durchgeführt. Hier wurde in allen Versuchen die Nachweisgrenze von 10^2 KbE/g erreicht. Das ätherische Öl wurde auch bei diesen Versuchen nicht signifikant reduziert. Auch Farbveränderungen waren fast nicht festzustellen.

Die Entkeimung von Fenchel kann also mit dieser Methode erfolgreich und nahezu ohne Qualitätsverlust durchgeführt werden.

Zwiebel

Im Gegensatz zu den Ergebnissen in der Laboranlage ließen sich die geschnittenen Küchenzwiebeln in der kleintechnischen 5L-Anlage gut entkeimen. Bereits bei einer einfachen Bedampfung mit 110°C konnte mindestens eine Dekade Sporen reduziert werden, bei 80°C Manteltemperatur sogar bereits fast 3 Dekaden. Bei 125°C und einer Zweifachbehandlung wurden in allen 9 Versuchen die Sporen um 3 Dekaden bis zur Nachweisgrenze reduziert. Eine Verbesserung durch eine zweite Bedampfung konnte sowohl bei 110°C als auch bei 125°C nachgewiesen werden.

Der Cysteinsulfoxidgehalt wurde durch die Entkeimung nur wenig beeinflusst. Es gab zwar moderate Verluste in Höhe von bis zu 25%, diese sind aber tolerierbar. Dabei zeigte sich die erwartete Abhängigkeit von der Intensität der Behandlung. Bedeutender ist die Braunfärbung der Zwiebelstücke durch die Behandlung (Abbildung 6).

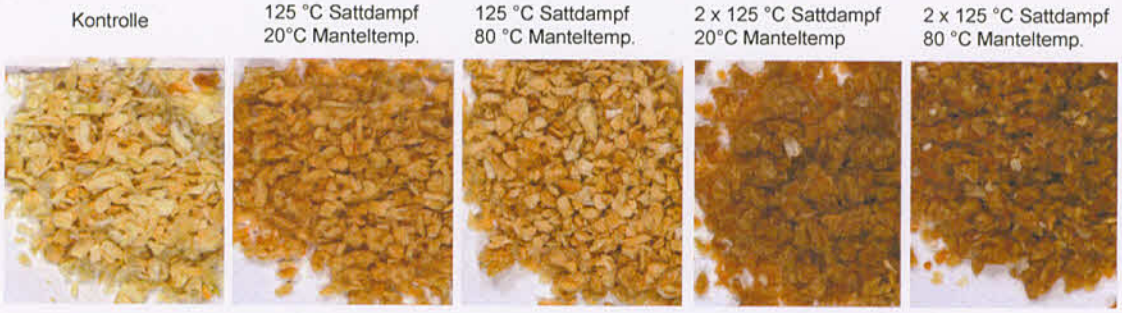

Abbildung 6: Aufnahmen von Zwiebelstücken vor und nach der Entkeimung mit unterschiedlichen Bedingungen und anschließender Trocknung.

Damit konnte für alle Modelldrogen eine gute Entkeimung nachgewiesen werden. Besonders gute Reduktionswerte wurden bei Zwiebel und vor allem Kapuzinerkresse erreicht. Der Erhalt der Wertstoffe war außer bei Majoran auch ausreichend gegeben. Wieder ist die Kresse positiv zu erwähnen. Bei Leinsamen und Fenchel bleiben die Öle weitgehend erhalten und neigen nicht zum ranzig werden. Das Verkleben des Leinsamens ist über eine genaue Parameterstreuung und eine geeignete Trocknung in den Griff zu bekommen. Auch Zwiebel hatte gute Ergebnisse in Bezug auf seine Inhaltsstoffe. Hier fiel nur die Braunfärbung auf.

Während in der Laboranlage in einigen Proben beobachtet wurde, dass pathogene Keime (Enterobakterien und Salmonellen) überlebt haben, ist dies in der 5L-Anlage bei allen durchgeführten Entkeimungsversuchen nur in einem Fall vorgekommen. Bei einer Entkeimung von Kapuzinerkresse konnten qualitativ Enterobakterien nachgewiesen werden.

Damit wurden die Aufgaben dieses Arbeitspaketes erfüllt.

10.9 Arbeitspaket I

Die in Arbeitspaket D2 erkannten Prinzipien der internen Trocknung sollen auf den größeren Maßstab übertragen werden.

Auch in der 5L-Anlage kann eine interne Trocknung erfolgen. Mit der vorliegenden technischen Ausrüstung benötigt diese allerdings mehr Zeit als in der Laboranlage. Es wurde die Trocknung von Leinsamen, Kapuzinerkresse und Fenchel getestet. Dabei wurden 10min (Kresse) bis 25min (Leinsamen) für eine Trocknung benötigt. Dies ist darauf zurück zu führen, dass zum einen die Führung der zugeführten Trockenluft an der Wirbelschicht vorbei führte. Dies ist lediglich ein konstruktives Problem, dass aber ohne größeren Umbau des Behandlungsraums (Mischer) nicht optimiert werden konnte. Bei dem verwendeten Leihgerät war das aber nicht möglich. Zum anderen reichte der Volumenstrom (bis 120L/min, 40°C), der in der Luftkonditionierung erreicht wurde, nicht für eine schnellere Trocknung. Ein größerer Strom konnte aber mit der bestehenden Anlage nicht realisiert werden. Proben, die extern in einer Wirbelschicht getrocknet wurden, erreichten nach 7min (Fenchel) bis 9min (Majoran) einen mikrobiologisch unbedenklichen Feuchtigkeitsgehalt.

Das Ergebnis der Trocknung von Fenchel war nach der Trocknung zufriedenstellend. Eine Reinfektion erfolgte nicht, die Inhaltsstoffe und die Struktur blieben erhalten.

Bei Leinsamen gab es Probleme mit den Polysacchariden, welche teilweise nach der Trocknung zum Verkleben des Produktes und der Anlage führten. Dies bedeutete nicht nur einen erheblichen Reinigungsaufwand, sondern veränderte auch das Aussehen des Leinsamens. Die Quellzahl blieb allerdings ausreichend erhalten (größer 4) und das Produkt war streufähig. Dennoch wird empfohlen, Leinsamen eher im Festbett zu trocknen. Bei geeigneter Wahl der Entkeimungsparameter erhält man trotz der Neigung zu kleben ein streufähiges Endprodukt.

Bei Kresse kam es durch die Trocknung zu einer deutlichen Zerkleinerung des Produktes und deutlicher Staubentwicklung. Dies wird auf die Aufrechterhaltung der Wirbelschicht zurückgeführt. Da die externe Trocknung auch in größerer Schichtung gut funktionierte, wird empfohlen, hier ohne oder mit nur geringer Mischerdrehfrequenz zu trocknen. Insbesondere wenn die Luftführung geeignet ist (also vorzugsweise bei einer Durchlüftung von unten, welche vermeidet, dass die Luft das Produkt umgeht), sollten hier kurze Trocknungszeiten erreichbar sein, ohne dem Material substanziell zu schaden.

Damit ist die Bearbeitung dieses Arbeitspaketes abgeschlossen. Um eine wettbewerbsfähige, interne Trocknung durchzuführen, bedarf es jedoch noch weiterer Untersuchungen. Auf alle Fälle sollte diese für Medizinaldrogen weiterentwickelt werden. Die Aussichten sind auch in wirtschaftlicher Hinsicht außerordentlich positiv.

10.10 Arbeitspaket J

Um Schädigungen durch das neue Verfahren auszuschließen, die zu einer verschlechterten Lagerfähigkeit führen, werden Rückstellproben hinterlegt und nach einer Lagerung erneut untersucht.

Rückstellproben von allen Versuchen im 1L-Maßstab wurden erstellt. Nach 6 Monaten Lagerung wurden die Proben erneut auf Ihre Inhaltsstoffe untersucht. Bei keiner Probe zeigte

sich ein erhöhter Wirkstoffverlust im Vergleich zu den Verlusten der unbehandelten Proben. Bei Kapuzinerkresse zeigte sich sogar ein eher verringerter Wirkstoffverlust gegenüber dem der Nullprobe (Abbildung 7).

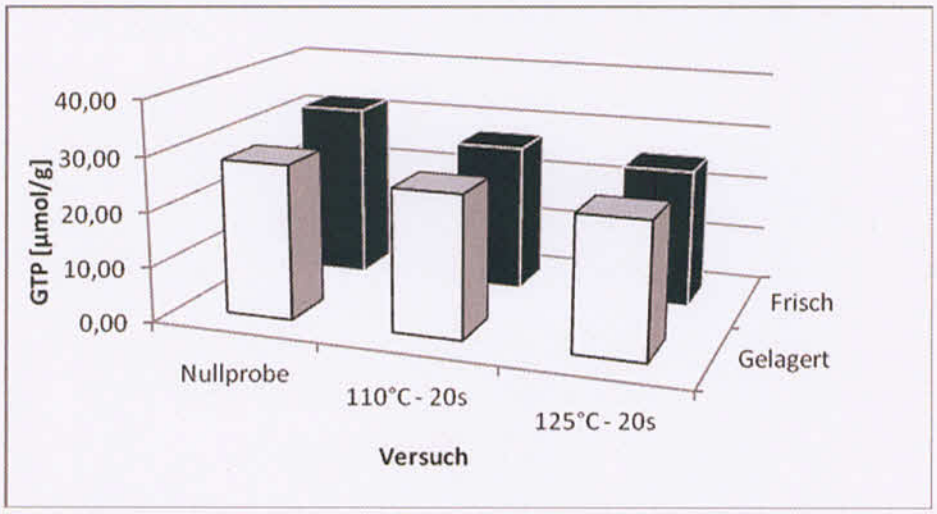

Abbildung 7: Vergleich des Glucosinolat (GTP)-Gehaltes von Kapuzinerkresse unmittelbar nach den Versuchen (frisch) und nach einer Lagerung von 10 Monaten (gelagert)

Bei Leinsamen wurde zusätzlich die Quellzahl bestimmt und eine sensorische Prüfung durchgeführt. Die Quellfähigkeit war immer noch gewährleistet, eine ranzige Probe wurde nicht gefunden.

Die Arbeiten in diesem Arbeitspaket wurden somit erfolgreich durchgeführt.

10.11 Arbeitspaket K

In diesem Arbeitspaket soll eine Wirtschaftlichkeitsanalyse für das Verfahren erstellt werden. Möglichkeiten zur Energieeinsparung (Dampfrecycling) sollen überprüft werden.

Die Kosten des Verfahrens wurden mehrfach mit unterschiedlichen Randbedingungen kalkuliert. Die Kosten schwanken dabei abhängig von der Apparategröße, dem Auslastungsgrad sowie der mittleren Schüttdichte des Produktes. Sie betragen zwischen 7ct/kg und 20ct/kg.

Vergleichende Kalkulationen mit und ohne Einbau einer Dampfrückgewinnung haben gezeigt, dass sich das Dampfrecycling innerhalb einer Abschreibezeit der Anlage von 5 Jahren nicht rechnet. Die erhöhten Anlage- und Unterhaltskosten durch die Dampfrückgewinnung übersteigen die Einsparungen in der Dampferzeugung. Dies ist vor allem auf das niedrige Druckniveau des Dampfes am Ende des Entkeimungsvorgangs zurück zu führen.

Die Aufgaben dieses Arbeitspaketes wurden somit erfüllt

10.12 Arbeitspaket L

In diesem Paket sind zwei Zwischenberichte und ein Abschlussbericht zu erstellen.

Hiermit liegt nach zwei Zwischenberichten der Abschlussbericht vor. Die Aufgaben dieses Arbeitspaketes wurden somit erfüllt.