



Konzeptpapier des Arbeitskreises

## **Phytoextrakte – Produkte und Prozesse**

Vorschlag für einen neuen, fachübergreifenden  
Forschungsschwerpunkt



## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Ziel .....	3
2. Deutschland im internationalen Vergleich .....	5
3. Stand der Forschung und Technologie.....	7
4. Forschungsziele .....	8
4.1 Rohstoffe.....	8
4.2 Aufschluss.....	9
4.3 Extraktion .....	9
4.4 Apparateentwicklung und Prozessmodellierung.....	10
5. Lösungsvorschläge und Empfehlungen.....	11

### Autoren:

Werner Bäcker, Bayer Technology Services GmbH, Leverkusen

Hans-Jörg Bart, Universität Kaiserslautern

Friedrich Bischoff, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim

Susanne Grabley, Hans-Knöll-Institut, Jena

Ralph Goedecke, Degussa AG, Hanau

Wilhelm Johannsbauer, Cognis Deutschland GmbH & Co. KG, Düsseldorf

Volkmar Jordan, Fachhochschule Münster

Ron Stockfleth, Degussa AG, Hanau

Jochen Strube, Bayer Technology Services GmbH, Leverkusen

Veronika Wiesmet, DECHEMA e. V., Frankfurt/M

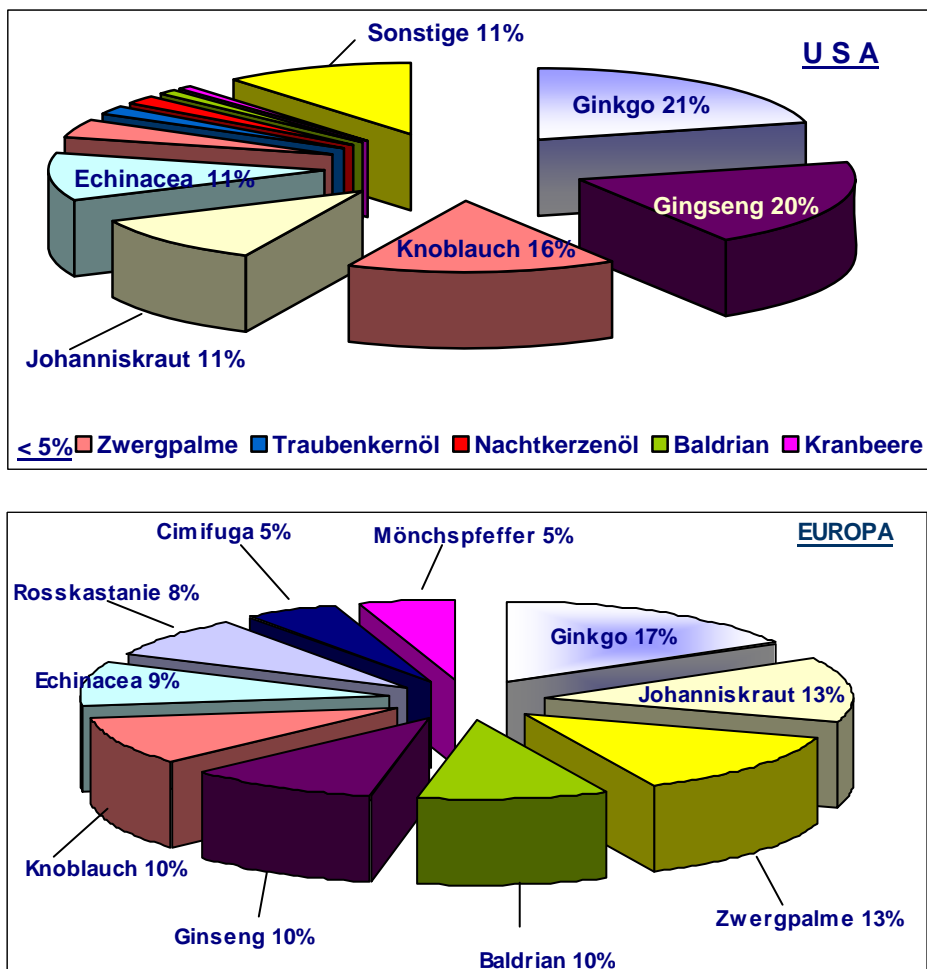
## 1. Einleitung und Ziel

Extrakte aus Pflanzen werden in großem Umfang in pharmazeutischen Produkten, zur Nahrungsergänzung und in kosmetischen Erzeugnissen eingesetzt. Der Markt allein für Extrakte aus Kräutern zur Nahrungsergänzung, z. B. Melisse, Grüner Tee, Heidelbeere, beläuft sich auf 6,7 Milliarden € in Europa und auf 17,5 Milliarden € weltweit. Das weltweite Handelsvolumen von Medizinalpflanzen-Rohmaterial beträgt laut FAO 1 Milliarde US\$, der Marktwert betrug 1997 in den USA 440 Mio. US\$ und die jährlichen Wachstumsraten für medizinische Lebensmittel auf Pflanzenbasis und Phytopharmaka werden mit 6 – 8 % angegeben.

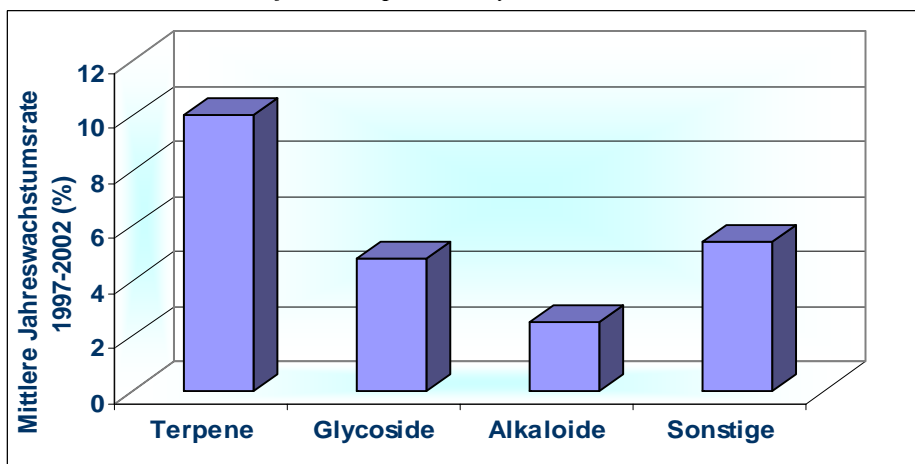
Gegenstand	1993	1998	2003	2008	Wachstumsrate (%)	
					98/93	03/98
Pflanzenbasierte Chemikalien [1000 to]	168	243	336	451	7.7	6.7
Mittlerer Preis pro Kilogramm [US \$ /kg]	7,05	7,78	8,74	9,96	2.0	2.3
Nachfrage nach pflanzenbasierten Chemikalien [10 <sup>6</sup> US\$]	1185	1890	2935	4495	9.8	9.2
Ätherische Öle [10 <sup>6</sup> US\$]	465	625	820	1054	6.1	5.6
Pflanzenextrakte [10 <sup>6</sup> US\$]	268	560	1120	1990	15.9	14.9
Gummi, Gele, Polymere [10 <sup>6</sup> US\$]	274	392	500	660	7.4	5.0
Andere [10 <sup>6</sup> US\$]	178	313	495	791	11.9	9.6

**Tabelle 1 zeigt den Markt und das Marktwachstum für Pflanzenextrakte** in den USA. Dort lag die Wachstumsrate sogar bei über 15 %. Dies ist z. T. auf den in den westlichen Industriegesellschaften stark ausgeprägten Trend zur „sanften Medizin“ im Speziellen und zum Einsatz „natürlicher Produkte“ im Allgemeinen zurückzuführen, wobei regionale Unterschiede zwischen den USA und Europa bestehen. Dies spiegelt sich beispielsweise in der Verteilung verwendeter Medizinalpflanzen wider (siehe Diagramm 1).

Die Entwicklung und Produktion von Pflanzenextrakten wird von einer **Vielzahl kleiner und mittelständischer Firmen** durchgeführt. Dabei arbeiten idealerweise Biologen, Lebensmittelchemiker, Naturstoffchemiker, Pharmazeuten und Verfahreningenieure zusammen. Ein fachübergreifender Austausch oder gar ein eigenes Fachgebiet ist jedoch nicht erkennbar.

**Diagramm 1:** Marktanteile bedeutender Medizinalpflanzen in den USA und Europa 1997

Die Gewinnung von Wirkstoffen für Medikamente, Nahrungsmittel und Kosmetika aus nachwachsenden Rohstoffen durch Extraktion ist nachhaltiger als die Synthese dieser Wirkstoffe aus petrochemischen Zwischenprodukten, die aus dem begrenzten, sich erschöpfenden Erdölvorrat hergestellt werden. Bereits zwischen 1997 und 2002 stiegen die weltweiten Verkaufszahlen an reinen Wirkstoffen aus der Klasse der Terpene, Glycoside und Alkaloide um bis zu 10% jährlich (siehe Diagramm 2). **Der Gewinnung von Extrakten aus nachwachsenden Rohstoffen kommt also aufgrund der zu erwartenden Marktentwicklung und der Nachhaltigkeit eine erhebliche Bedeutung zu.**

**Diagramm 2:** Weltweite Verkäufe an Terpenen, Glycosiden, Alkaloiden von 1997 bis 2002

Ziel des hier vorgeschlagenen interdisziplinären Forschungsschwerpunkts ist es, die derzeit noch akzeptable Wettbewerbsposition inländischer Unternehmen zu verbessern und sie sowohl technologisch-methodisch als auch das Produktangebot betreffend zur Weltspitze in diesem Wachstumsmarkt zu führen.

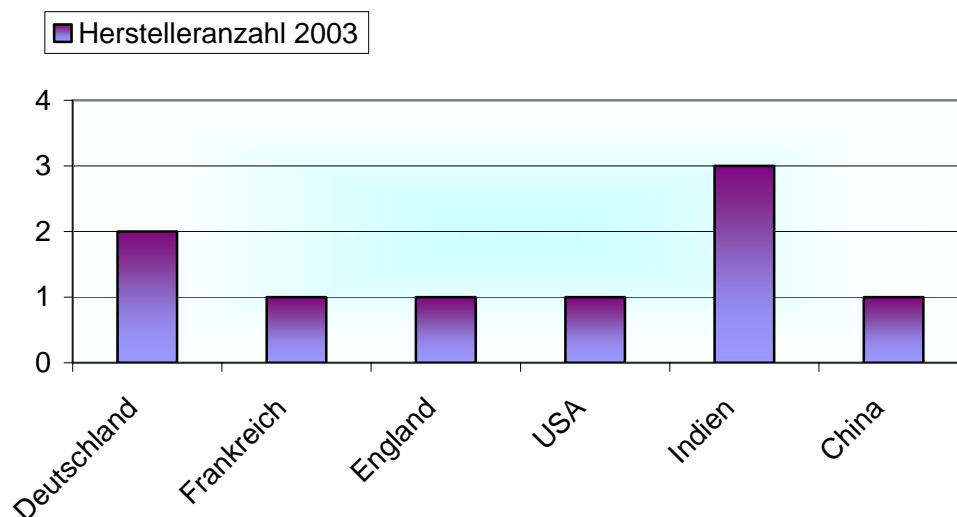
Die für die **Wertschöpfung** entscheidenden Schritte sind die **Extraktion** der Wirkstoffe und die **Aufarbeitung zu verkaufsfertigen Produkten**. Der **Rohstoffanbau** scheint zwar zunächst nachrangig zu sein; aufgrund der hohen Bedeutung einer konstanten Rohstoffqualität bietet sich hier aber eine beachtenswerte Möglichkeit für die wertsteigernde Nutzung landwirtschaftlicher (Brach-)Flächen.

## 2. Deutschland im internationalen Vergleich

Pflanzliche Arzneimittel „Made in Germany“ haben historisch und technologisch bedingt lange Zeit über weltweit große Marktanteile verfügt. Dies gehört inzwischen der Vergangenheit an und ist zurückzuführen auf zwei unterschiedliche Entwicklungen: Zum einen sind hierzulande die **Lohnstückkosten stark angestiegen**, zum anderen haben Länder wie **Indien, China und Brasilien technologisch Anschluss gefunden**.

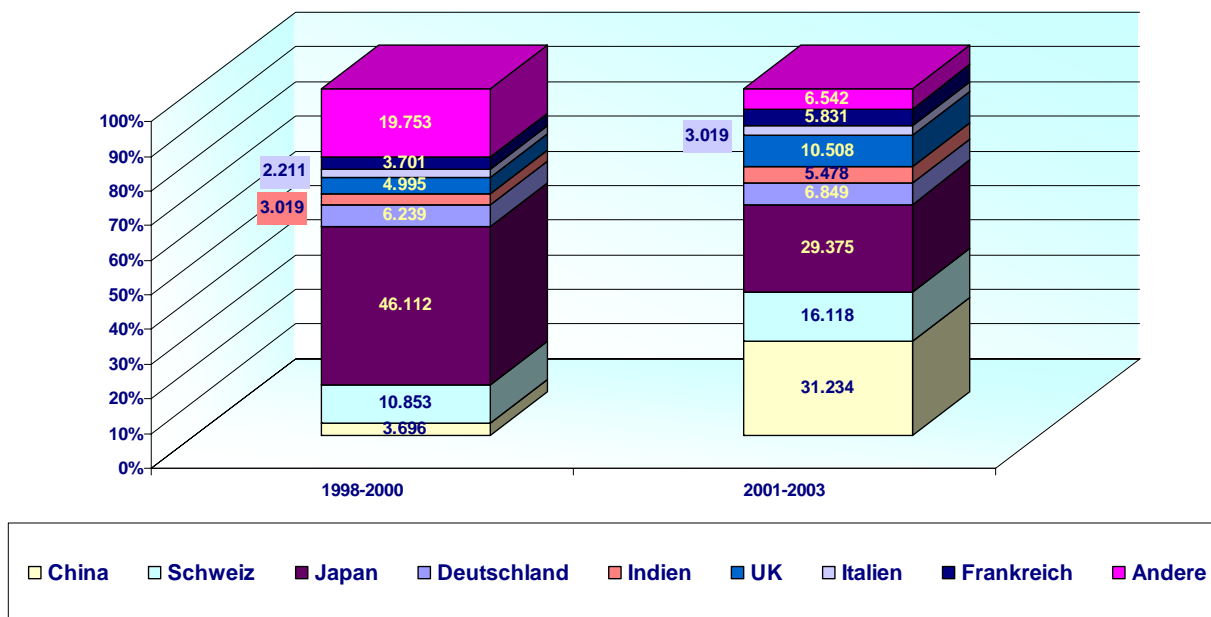
Dies spiegelt sich z. B. wider in der geographischen Verbreitung der Hersteller eines klassischen Präparats wie **Digoxin aus Fingerhut** (siehe Diagramm 3): Eine französische und eine Schweizer Firma beziehen inzwischen Digoxin von verbundenen Unternehmen in Indien bzw. China.

*Diagramm 3: Die weltweit größten Hersteller von Digoxin aus Fingerhut*



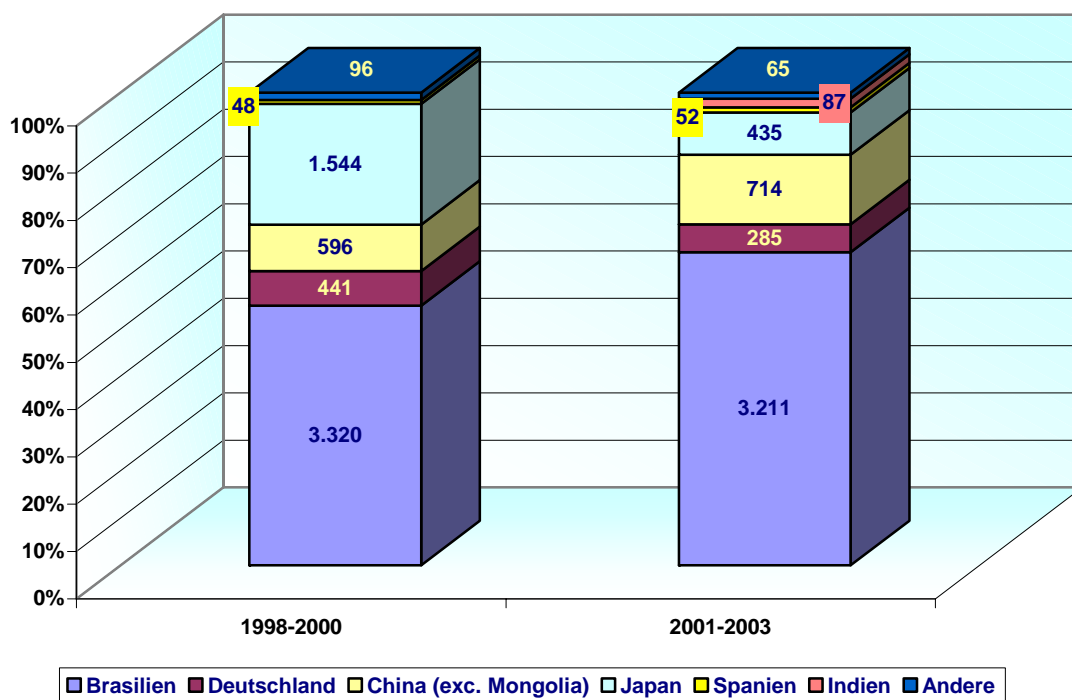
Diese Entwicklung läßt sich auch an den US-Importzahlen für Glycoside, zu denen auch Digoxin gehört, ablesen. Während in der Zeit von 1998-2000 Japan neben Deutschland und der Schweiz noch die Technologie- und Marktführerschaft innehatten, haben chinesische Hersteller inzwischen einen bedeutenden Marktanteil vor allem zu Lasten Japans erobert. Auch indische Hersteller haben ihren noch geringen Marktanteil verdoppeln können.

**Diagramm 4:** US-Importe an Glycosiden nach Herstellerländern in TUS\$ pro Zeitraum



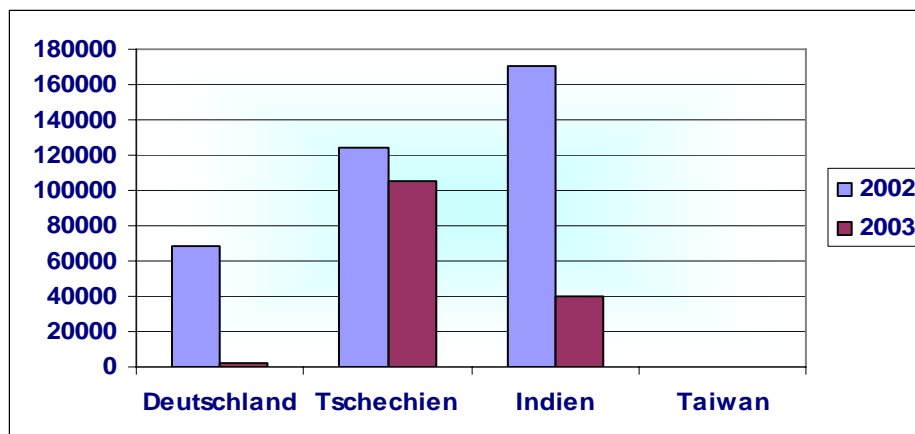
Der Einstieg von chinesischen und indischen Herstellern zeigt sich auch in dem weniger fragmentierten Markt des Anti-Hämorrhoidenmittels Rutin. Deutschland, Japan und Spanien spielen als Produktionsstandorte kaum noch eine Rolle.

**Diagramm 5:** US-Importe an Rutin und verwandten Derivaten nach Herstellerländern in TUS\$ (kumuliert 1998 bis 2000 im Vergleich mit dem Zeitraum 2001 bis 2003).



Auch bei Wirkstoffen aus der Klasse der **pflanzlichen Alkaloide** haben in den letzten Jahren indische und osteuropäische Hersteller immer größere Anteile gewonnen. Dies wird am Beispiel der US-Importe von Ephedrin (synthetisch und extraktiv aus der Ephedra-Pflanze) in Diagramm 6 veranschaulicht:

**Diagramm 6:** US-Importe des Alkaloids Ephedrin (in kg) nach Herkunftsländern



Zwar sind durch die Konkurrenz des nebenwirkungsärmeren Phenylephrins die Tonnagen insgesamt zurückgegangen, der Marktanteil Deutschlands ist aber weiter geschrumpft (siehe Diagramm 6). Dabei wirkt sich besonders schmerzlich aus, dass Indiens Gesamt-Export an Ephedrin laut „Department of Commerce“ von 60 Tonnen im Jahr 2001 auf 95 Tonnen in 2003 gestiegen ist.

Diese Beispiele illustrieren, dass die Technologie- und Technik-basierte Produktivität in Deutschland nicht in dem Maße angestiegen ist wie die Kosten. So ist es nach und nach zu einer immer schlechteren Wettbewerbssituation für die deutsche Industrie gekommen.

### 3. Stand der Forschung und Technologie

Die Forschung auf dem Gebiet der Phytoextraktion ist gekennzeichnet durch eine **weitgehende Trennung der Forschungsaktivitäten von Biologen, Pharmazeuten, Chemikern und Ingenieuren**. Die wissenschaftlichen Arbeiten sind entweder stofflich oder technologisch orientiert. Ein Know-how-Austausch in gemeinsamen Projekten oder auf Tagungen findet kaum statt. Die Industriebranchen (insbesondere Pharma, Lebensmittel, Kosmetik sowie die entsprechend ausgerichteten Ingenieurfirmen) schirmen ihr Erfahrungswissen gegeneinander ab.

Die **technische Umsetzung** in Apparate und Prozessstufen ist gekennzeichnet durch einige Wege und Ansätze, die auf hauptsächlich empirischen Erfahrungen beruhen. In der Regel wird schon nach wenigen Versuchen über Aufgabe (oder Weiterführung) des Vorhabens entschieden. Labor- und Pilotversuche werden bestenfalls für bestimmte Rohstoffe und in standardisierten Apparaten vorangestellt. Viele verfügbare und heimische Rohstoffe kommen dabei für die Produktentwicklung nicht zum Zuge, weil sie nicht in das klassische Schema passen oder geringere Gehalte an den gewünschten Inhaltsstoffen aufweisen.

Der technologisch-methodische Vorsprung für die verschiedenen Unit-Operations der Verfahrenstechnik, den mittelständische deutsche Apparate- und Anlagenbau-Firmen aufgrund ihrer **Aktivitäten in der chemischen Industrie** und der industriellen Lebensmittelverarbeitung haben, muss und kann verstärkt mit guten Erfolgsaussichten auf die Herstellung von Pflanzenextrakten übertragen werden. Zu diesen **Unit-Operations mit technologisch-methodischem Vorsprung** in Deutschland gehören insbesondere **Zerkleinerung, Extraktion, Aufkonzentrierung und Reinigung**.

Um dem vorhandenen empirischen Know-how **wissenschaftliche Grundlagen** zur Seite zu stellen, wäre es wünschenswert, dass sich Biologie, Lebensmittelchemie, Naturstoffchemie und Verfahrenstechnik fächerübergreifend stärker der Erforschung der Phänomene zuwenden, die mit der **Gewinnung von Wertstoffen aus Pflanzen** verbunden sind.

Um hier einen Anstoß zu geben, hat sich ein Kreis von Fachleuten unter dem Dach der DECHEMA zusammengefunden und als erste Maßnahme ein **Symposium „Pflanzenextrakte: Produkte und Prozesse“** organisiert, das am 24. Juni 2003 im DECHEMA-Haus stattgefunden hat. Die Zahl von ca. 140 Teilnehmern aus Industrie, Hochschulen und anderen wissenschaftlichen Einrichtungen belegt das große Interesse an der Thematik, wobei hervorzuheben ist, dass die Interessenten jeweils zur Hälfte aus der Wissenschaft und der Wirtschaft kamen und ein breites Spektrum an Anwendungsbereichen abdeckten, wie Pharma, Kosmetik, Landwirtschaft und Lebensmittel.

#### 4. Forschungsziele

Um das Ziel zu erreichen, die Wettbewerbsposition der inländischen Forschungsinstitute und Firmen zu verbessern, soll ein neuer **fachübergreifender Forschungsschwerpunkt** in den Bereichen der Biologie, Lebensmittelchemie, Naturstoffchemie, Pharmazie und Verfahrenstechnik formiert werden. Der neue Forschungsschwerpunkt sollte alle Schritte berücksichtigen, die den Prozess zur Gewinnung von Wirkstoffen aus pflanzlichem Material bestimmen. Die **wesentlichen Prozessstufen** sind dabei: Auswahl der Rohstoffe, Aufschluss, Extraktion, Reinigung und Konfektionierung. Im Folgenden werden diese Stufen näher erläutert und mit Beispielen unterlegt. Für jeden Prozessschritt wird abschließend ein konkretes Ziel formuliert, das entscheidend zur Wettbewerbsfähigkeit der deutschen Forschung und Entwicklung beiträgt und hilft, die wirtschaftliche Situation zu verbessern.

##### 4.1 Rohstoffe

Die Rohmaterialien wie Blätter, Blüten, Äste, Rinde, Rhizome, Wurzeln, Samen und Früchte, aber auch Algen sind in ihrer Konsistenz sehr vielfältig und bestimmen damit wesentlich die apparatetechnische Auslegung. Der **Wertstoffgehalt** liegt dabei üblicherweise im Bereich von **0,03 bis 3 %** und ist Schwankungen je nach Jahr und Anbaugebiet unterworfen. Bedeutsam ist neben der Analytik auch die Lokalisierung der gewünschten Wirkstoffe. Auch hier ist das Vorgehen empirisch bestimmt: Gewebe wie Holz und harte Früchte werden als Rohmaterial selten verwendet, da gravierende Probleme bei Zerkleinerung, Transport und Aufschluss bestehen. **Meist werden deshalb Blätter extrahiert**, und der Anteil der Extrakte aus Rinde oder Samen ist sehr gering (siehe nachfolgende Tabelle 2).



**Tabelle 2:** Unterteilung wichtiger Medizinalpflanzen nach Wirkstoff-Speicherorganen.

<b>Blatt</b>	<b>Rinde</b>	<b>Wurzel</b>	<b>Samen/Hüllen</b>
Belladonna	Chinchona	Licorice	Senna
Hyoscyamus		Rauwolfia	Nachtkerze
Duboisia		Ipecac	Rosskastanie
Digitalis		Berberis	Zwergpalme
Senna		Ginseng	
Catharanthus		Baldrian	
Ginkgo			
Echinacea purpurea			
Cimicifuga			

*Ziel ist es, alle Rohmaterialien zugänglich zu machen.*

## 4.2 Aufschluss

Neben den Prozessstufen Extraktion und Reinigung ist der Aufschluss entscheidend für die Wirtschaftlichkeit. Zuerst müssen die Wertstoffe durch einen Aufschluss freigesetzt oder zugänglich gemacht werden. Ein **organspezifischer Aufschluss** (d. h. zum Beispiel nur die Zellwand oder Blütenblätter treffend) ist anzustreben. Dabei ist aufgrund der eingeschränkten Stabilität der interessierenden Inhaltsstoffe eine schonende Vorgehensweise notwendig. Aus der Vielzahl der Möglichkeiten - wie enzymatisch, mechanisch, chemisch, im elektrischen Feld oder mit Ultraschall etc. - ergibt sich kein klares Bild für die Auswahl des am besten geeigneten Aufschlussverfahrens. In der Praxis wird daher fast ausschließlich mechanisch zerkleinert.

Empirische Vorgehensweisen führen oft zu unausgereiften Prozessentwicklungen und wirtschaftlich wenig attraktiven Aufarbeitungskampagnen.

*Ziel ist die Ausarbeitung und Verbesserung von an die Wertstoffmatrix angepassten Aufschlussverfahren.*

## 4.3 Extraktion

Zur Bewertung und Konzeption der Feststoffextraktion sind die Aspekte Feststoffvorbereitung, Selektivität, Phasengleichgewichte, Kinetik sowie Kapazität entscheidend. Gerade **Feststoffvorbereitung und Kinetik** sind eng verknüpft.

Die intrapartikuläre Diffusion wird bestimmt durch Partikel- und Wertstoffgröße sowie Quellgrad oder Mazeration des Ausgangsmaterials. Des Weiteren haben die Verfahrensparameter Temperatur, Zustand (flüssig/überkritisch) und Zusammensetzung des Extraktionsmittels und Zusatzstoffe wie Tenside sowie die Steuerung des Prozesses erheblichen Einfluss auf Ausbeuten und Reinheiten.

Ein ähnliches Bild findet man bei der **Auswahl des Lösungsmittels** oder Lösungsmittelgemisches für die Extraktion einer Schlüsselkomponente oder eines gewünschten Wertstoffgemisches. Bei einem

Arbeitsbereich bis max. 100 °C und einem Druck von 0,8 bis 6 bar sind die am häufigsten verwendeten Lösemittel Wasser, Alkohole, Ethylacetat, Aceton, Hexan und Methylenchlorid. Als innovatives Verfahren ist die Extraktion mit **überkritischem Kohlendioxid** zu nennen. Bei der Feststoffextraktion werden häufig rein empirisch entwickelte, firmenspezifische Lösungsmittelgemische verwendet, da z. B. die synergetischen Effekte verschiedener Lösungsmittelkomponenten weitgehend unbekannt sind. Es ist dabei durchaus bekannt, dass **Reinsubstanzen schlechtere Löslichkeiten** haben, verglichen mit einem mehrere Komponenten enthaltenden Wertstoffextrakt, denn Begleitsubstanzen (Öle, Salze, etc.) wirken als Lösungsvermittler.

Die **Thermodynamik der Phasengleichgewichte** ist die Grundlage von Verfahren zur Abtrennung/Reinigung von Wertstoffen. Deshalb spielt beim Extrahieren solcher Wertstoffe deren Löslichkeit eine wesentliche Rolle. Bei der Feststoffextraktion muss man im Gegensatz zur klassischen Flüssig-Flüssig-Extraktion einerseits vom Auflösen und andererseits auch von einer Desorption eines Wertstoffes aus einer festen Phase ausgehen. Neben der Gleichgewichtsthermodynamik sind deshalb auch kinetische Vorgänge von großer Bedeutung. Der **Aufschluss und die Feststoffvorbehandlung** beeinflussen ganz wesentlich die **Verfügbarkeit der Wirkstoffe**, da Diffusionswege, Quellung und Porengröße wichtige Einflussgrößen sind. Die Schritte Aufschluss und Extraktion/Desorption können nicht unabhängig voneinander betrachtet werden, was einen fachübergreifenden Forschungsansatz von **Verfahrenstechnik und Naturstoffchemie** erfordert. Deutlich erkennbar ist dies auch anhand der Tabelle mit den Rohstoff-Beispielen (Tabelle 2, siehe Abschnitt 4.1) sowie der exemplarisch ausgewählten Oleanolsäure, deren Analytik im Anhang dargestellt ist.

*Ziel ist die Erarbeitung von Standardvorgaben für die Extraktion, abgestimmt auf Stoffklassen und Ausgangsmaterial.*

#### 4.4 Apparateentwicklung und Prozessmodellierung

Die heute eingesetzten Apparaturen beruhen im Wesentlichen auf einigen wenigen traditionellen und „altbewährten“ Bautypen. Typischerweise werden für die Extraktion **Karussellextraktoren, Rührkessel, Perkolatoren, Strömungsrohre und Dekanter** eingesetzt. Bekannt problemfälliger sind die zur Abscheidung von Flüssigkeiten gängigen Apparate: Druckfilter oder auch Bandfilter. Abhängig vom Produkt sind insbesondere Faktoren wie Raum-Zeit-Ausbeute oder Produktverluste erfolgskritisch.

Die Auswahl und Dimensionierung von Apparaten zum Aufschluss des Pflanzenmaterials und zur Extraktion wird heute empirisch vorgenommen. **Kenntnisse der biologischen und verfahrenstechnischen Grundlagen** können dazu beitragen, sicherer und schneller voranzukommen. Dabei ist zu erwarten, dass eine begrenzte Zahl von Laborversuchen ausreicht, um die stofflichen Eigenschaften der Rohstoffe und Extrakte zu charakterisieren.

Für die Modellierung des Prozessgeschehens sind gesicherte experimentelle Befunde für definierte Systeme sowie theoretische Arbeiten (Phasengleichgewichte und Stoffaustauschmodelle) erforderlich.

*Ziel ist neben der Apparateentwicklung auch eine Standardisierung der Laborverfahren für weitere Verfahrenskonzeptionen und das Scale-up.*

## 5. Lösungsvorschläge und Empfehlungen

Wir möchten Hochschulen und wissenschaftliche Gesellschaften, die z.B. auf dem Gebiet der Verfahrenstechnik tätig sind, auffordern, unter Einbeziehung aller Fachrichtungen **Projektvorschläge für die verschiedenen Fragestellungen** zum Aufschluss der Pflanzen, zur Extraktion, zur Anreicherung von Wirkstoffen und zur Dimensionierung von Apparaten auszuarbeiten. Zur Frage der Finanzierung schlagen wir vor, zunächst die üblichen Wege der öffentlichen Forschungsförderung auszuschöpfen, wobei die Initiatoren des hier vorgelegten Konzeptpapiers, die DECHEMA, die Gesellschaft für Verfahrenstechnik und Chemieingenieurwesen (GVC) und die Gesellschaft für Verfahrenstechnik (GVT), argumentativ unterstützend tätig werden.

Nach unserer Meinung geht es in erster Linie um eine **Umschichtung von Kapazitäten und Mitteln** von den bereits etablierten Wissensgebieten der Verfahrenstechnik zur Phytoextraktion. Im Einzelfall sollte jedoch auch eine direkte Förderung durch einzelne Firmen oder auch eine Gruppe von Unternehmen z. B. als Anschubfinanzierung für Projekte möglich sein.

### Anhang: Analytik von Oleanolsäure

- Als Analysemethoden sind gut etabliert:
- Quantitative Determination of Hydroxy Pentacyclic Triterpene acids in vegetable oils. Perez-Camino & Cert (1999) J. Agric. Food Chem 47, 1558.
- Gas chromatographic method for routine determination of oleanolic and ursolic acids in medicinal plants. Janicsak G et al. (2003) Chromatographia 58, 295-299.
- MECC determination of oleanolic and ursolic acid isomers in Ligustrum lucidum. Liu HX et al. (2003) J Pharm Biomed Anal 32, 479-485.
  
- Derivate der Oleanolsäure wirken als Anti-ulcer (SmithKlineBeecham), Anti-HIV (Biotech Research Lab.), Anti-Malaria, alcohol-absorption-inhibitors, anti-skin cancer, photoaging inhibitor/dermal agent