

# Von der Pilotierung bis zur Produktion mit CINC flüssig – flüssig Zentrifugen / Zentrifugalextraktoren am Beispiel einer 3 stufigen Steroid Extraktion

## 1. Einleitung

CINC Flüssig/Flüssig-Zentrifugen gewährleisten im Gegensatz zu Absetzverfahren auf Basis der Schwerkraft (Batchverfahren) eine kontinuierliche Phasentrennung. Durch die Möglichkeit zwei Flüssigkeiten in der Zentrifuge außerhalb des Rotors zu mischen und sie im Rotor direkt wieder zu trennen werden Wasch-, Extraktions- und Separationsprozesse, auf engstem Raum, bei minimalem Produktvolumen, in kürzester Zeit, bereits in Laborgröße möglich. Durch diese besonderen Eigenschaften ersetzen diese Zentrifugen Mixer–Settler-Systeme, Extraktionskolonnen und Absetzbehälter. Die Produktpalette bietet mit der Laborzentrifuge V02 eine Maschine zur Pilotierung von neuen Anwendungen. Die hier gewonnen Daten können verlässlich auf Produktionsgröße extrapoliert werden.

## 2. Flüssig / flüssig - Zentrifugen

Zentrifugen beschleunigen die flüssig / flüssig -Trennung durch die Wirkung der Zentrifugalkraft infolge Rotation der Zentrifugentrommel. Zwei unmischbare Flüssigkeiten mit leicht unterschiedlicher Dichte werden daher durch die Zentrifugen sehr ökonomisch, kontinuierlich getrennt. Flüssig/Flüssig-Gemische welche im Gravitationsfeld (bei 1 g) Stunden zur Trennung brauchen, trennen sich bei 200 bis 2000 g entsprechend schneller.

## 3. Zentrifugal-Mischer

Viele verfahrenstechnische Prozesse erfordern mehr als nur die einfache Trennung von zwei unmischbaren Flüssigkeiten unterschiedlicher Dichte. Extraktions-, Wasch- und Neutralisationsprozesse werden durch das Mischen von mindestens zwei Flüssigkeiten vor der eigentlichen Separation durchgeführt. Die CINC-Zentrifugen verfügen über zwei Zuläufe, die zufließenden Phasen werden außerhalb des Rotors gemischt und im Rotor direkt separiert. Daher können diese Maschinen auch als Zentrifugal-Mischer, Zentrifugal-Kontaktoren oder Zentrifugal-Extraktoren bezeichnet werden.

Die CINC Zentrifugal Extraktoren werden für mehrstufige Prozesse miteinander verbunden ,jede Maschine entspricht ca. 1 theoretischen Stufe. (Abb. 3).

## 4. Funktionsweise

Abb. 2 zeigt einen Querschnitt einer CINC - Zentrifuge. Über die zwei Zuläufe werden entweder schon vorgemischte oder zwei ungemischte Flüssigkeiten ( blau / gelb) dem Mischbereich (grün) der Zentrifuge zugeführt. Im Mischbereich zwischen Rotor und Gehäusewand werden die Phasen stark durchmischt, es werden große Oberflächen geschaffen, um den Stoffaustausch für Wasch- und Extraktionsprozesse zu optimieren. Die Intensität der Durchmischung wird über die stufenlos einstellbaren Rotordrehzahl gewählt. Diese Bauweise der Zentrifuge ermöglicht Verweilzeiten im Rotor von 30 sec. bis zu 2 Minuten pro Stufe. Im sich drehenden Rotor werden die zwei Flüssigkeiten unterschiedlicher Dichte durch die Zentrifugalkräfte getrennt und über den jeweiligen Ablauf (schwere oder leichte Phase) abgeleitet.

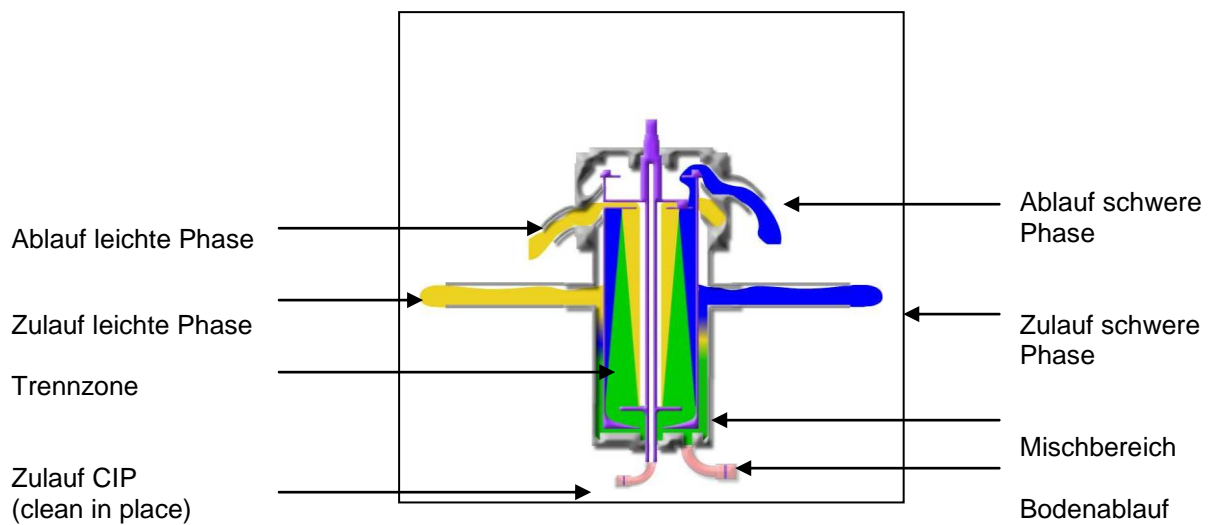


Abb. 1 Schnitt durch die CINC Zentrifuge



**Abb.2 Pilotierung: 3 stufiger Gegenstromwasch- oder Extraktionsprozess Model V02**

Bedingt durch die höher gelegenen Abläufe erfolgt der Zulauf in die jeweils folgende Stufe im freiem Gefälle, dadurch entfallen Überwachungs- und Regelinstrumente.

## 5. Pilotierung

Die Leistungsfähigkeit einer Zentrifuge wird für jedes Stoffsystem experimentell beim Kunden vor Ort mit den Laborzentrifugen V2 (siehe oben) bestimmt. Die hier ermittelten spezifischen physikalischen Daten können aufgrund der gleichen Bauart der Labor-/ Technikumanlage einfach auf die Prozessanlagen extrapoliert werden. Diese Vorgehensweise erlaubt während der Projektierung eine kostengünstige und aussagekräftige Pilotierung mit allen Rahmenparametern und Bedingungen. Der ATEX konforme technische Aufbau ist dann unproblematisch.



**Abb. 3** Prozeß: **5 stufige Gegenstromextraktion Model V10**

## 6. Spezifikationen

Die CINC Zentrifugen stehen in unterschiedlichen Materialien von Edelstahl, Hastelloy bis PVDF zur Verfügung. Das Dichtungsmaterial besteht aus Teflon gekapseltem Viton oder Kalrez O – Ringen. Für EEx. Bedingungen werden die gasdichten Einheiten mit II 2 G EEx de II C T4 Antrieben und Steuerungen sowie mit inert Gas (N<sub>2</sub>) geflutet betrieben. Die selbständige Reinigung CIP (clean in place) steht ab der Baugröße V05 zur Verfügung. Baugrößen stehen von 0 – 1 l/min (V02) bis 750 l/min (V20) zur Verfügung.

## 7. Vorteile

### durch die kontinuierliche Separation / Extraktion:

- Deutliche Zeitersparnis durch minimierte Verweilzeiten im Gegensatz zu langen Absetzzeiten.
- Pilotierungsergebnisse können einfach auf Prozessgröße extrapoliert werden.
- Sehr geringer Platzbedarf auch bei Kreuz- oder Gegenstromanwendungen.
- Sofortige Gleichgewichtseinstellung dadurch keine langen Anfahrprozesse.
- Geringer Wasser- und Lösungsmittelbedarf bei Wasch- oder Extraktionsprozessen im Gegenstromverfahren.
- Erhöhte Produktivität, da mehrere Prozesse parallel ablaufen können.
- Energiebedarf wird bei beheizten oder gekühlten Prozessen stark verringert.
- Vereinfachte Prozesskontrolle führt zu einer optimierten und gleichmäßigen Produktqualität.
- Minimale Produktverluste da das Volumen der Mischphase praktisch nicht existiert.
- Verringerung des Gefahrenpotentials bei explosionsfähigen und explosiven Flüssigkeiten
- CIP (clean in place)
- SIP (sterilize in place)
- Praktisch kein Totvolumen
- Bei Lösemitteln die schwerer als die wässrige Fermentationsbrühe sind, kann direkt aus der unfiltrierten Fermentationsbrühe extrahiert werden.

**Tab. 1: Verfahrensbeispiele**

| Ausgangsmischung bzw. Verfahren | Wert- bzw. Schadstoff              | Lösungsmittel  |
|---------------------------------|------------------------------------|--|
| Fermenterbrühen                 | Antibiotika<br>Hormone<br>Vitamine | Methylenchlorid, Chloroform,<br>Ethylacetat, Toluol, Methylisobuthylketon, |
| Zitrusöle                       | Aromen                             | Alkohol  |

## 8. Praxisbeispiel „Steroide Extraktion“

In der Biotechnologie werden in Fermentationsbehältern Wirkstoffe für die pharmazeutische Industrie hergestellt. Diese Wirkstoffe werden häufig durch organische Lösungsmittel (Ethylacetat, Toluol, Methylenchlorid, etc.) aus den Fermentationsbrühen extrahiert.

Im folgendem Beispiel wird der Wirkstoff mit Ethylacetat aus einer filtrierten Fermentationsbrühe in einer 3 - fach Gegenstromextraktion gewonnen.

Ethylacetat / Ethylsäureester  $\text{H}_3\text{C-OOC}_2\text{H}_5$  Dichte 0,9 kg/l Siedetemperatur 77 °C

### 8.1 Voruntersuchung: Schütteltest

Mittels Schütteltest wurden die theoretisch benötigten Stufen bei einem Mischungsverhältnis von 1/4 ermittelt. Ziel ist eine Restkonzentration von < 0,05 g/l des Wirkstoffes in der Fermentationsbrühe.

**Tab. 2: Schütteltest 1/4**

| Stufe | Temp. | Ethylacetat | Fermentationsbrühe | Konz. vorher | Konz. nachher | Faktor      |
|-------|-------|-------------|--------------------|--------------|---------------|-------------|
| 1     | 20°C  | 400 ml      | 1600 ml            | 0,94 g/l     | 0,30 g/l      | Faktor 3,13 |
| 2     | 20°C  | 400 ml      | 1600 ml            | 0,30 g/l     | 0,1 g/l       | Faktor 3    |
| 3     | 20°C  | 400 ml      | 1600 ml            | 0,1 g/l      | 0,02 g/l      | Faktor 5    |

**8.2 Pilotierung:**

Pilotiert wurde der Prozess mit 3 CINC Zentrifugen vom Modell V02. Jede Maschine mischt außerhalb des Rotors die beiden flüssigen Phasen und separiert Sie anschließend im inneren des Rotors. Der Zentrifugalextraktor liefert bei nicht stofftransport gehemmten Systemen ca. eine theoretische Stufe. Die Separation der beiden Phasen war einwandfrei. Das Phasenverhältnis wurde vom Kunden mit 1/5 vorgegeben.

**Tab. 3: V02 Pilotierung 1/5**

| Stufe | Drehzahl<br>Beschl.  | Temp. | Ethylacetat | Fermentations-<br>brühe | Konz.<br>vorher | Konz.<br>nachher | Faktor      |
|-------|----------------------|-------|-------------|-------------------------|-----------------|------------------|-------------|
| 1     | 6000 U/min<br>1000 g | 20°C  | 100 ml/min  | 500 ml/min              | 0,96 g/l        | 0,35 g/l         | Faktor 2,74 |
| 2     | 6000 U/min<br>1000 g | 20°C  | 100 ml/min  | 500 ml/min              | 0,35 g/l        | 0,11 g/l         | Faktor 3,18 |
| 3     | 6000 U/min<br>1000 g | 20°C  | 100 ml/min  | 500 ml/min              | 0,11 g/l        | 0,03 g/l         | Faktor 3,66 |

**8.3 Up scaling**

Aus den erreichten Durchflussmengen ergibt sich die benötigte Verweilzeit im Rotor um die Phasen bei 1000 g zu separieren.

Das Volumen des V02 Rotors beträgt 140 ml.

Verweilzeit = Rotorvolumen / Durchflussmenge = 140 / 600 x 60 = 14 sec.

Die benötigte Durchflussmenge beträgt 3500 l/h = 58,3 l/min.

Benötigtes Rotorvolumen = Durchflussmenge / 60 x 14 = 13,6 l

Das V10 Rotorvolumen beträgt 20 l und ist damit für die benötigte Durchflussmenge geeignet.

Die Durchmischung außerhalb des Rotors wird bei größeren Maschinen durch die geometrischen Abmessungen bei gleicher g – Zahl intensiver, daher verbessert sich der Stoffaustausch und die Extraktionsleistung:

**Tab. 4 Mischung außerhalb des Rotors**

| Modell | U/min für 1000 g | Rotor Durchmesser [m] | m/sec bei 1000 g |
|--------|------------------|-----------------------|------------------|
| V02    | 6000             | 0,0508                | 16               |
| V05    | 3600             | 0,127                 | 24               |
| V10    | 2600             | 0,254                 | 35               |
| V16    | 2040             | 0,406                 | 43               |
| V20    | 1800             | 0,508                 | 48               |

Bei 1000 g / 2600 U/min hat die V10 eine Umlaufgeschwindigkeit von 35 m/sec. Die Tests mit der V02 wurden bei 1000 g / 6000 U/min und einer Umlaufgeschwindigkeit von 16 m/sec durchgeführt.

### 8.5 Prozess

Die 3 x V10 wurden im EEx Bereich Zone 1 mit den Sicherheitseinrichtungen (Vibration, Lagergeräusch, Füllstand und Drehzahl) installiert und mit 30 m bar Stickstoff überlagert.

Folgende Ergebnisse brachte die Inbetriebnahme:

**Tab. 5: V10 1/4**

| Stufe | Drehzahl<br>Beschl.  | Temp. | Ethylacetat | Fermentations-<br>brühe | Konz.<br>vorher | Konz.<br>nachher | Faktor      |
|-------|----------------------|-------|-------------|-------------------------|-----------------|------------------|-------------|
| 1     | 2700 U/min<br>1000 g | 20°C  | 800 l/h     | 3200 l/h                | 0,94 g/l        | 0,21 g/l         | Faktor 4,47 |
| 2     | 2700 U/min<br>1000 g | 20°C  | 800 l/h     | 3200 l/h                | 0,21 g/l        | 0,05 g/l         | Faktor 4,2  |
| 3     | 2700 U/min<br>1000 g | 20°C  | 800 l/h     | 3200 l/h                | 0,05 g/l        | <b>0,01 g/l</b>  | Faktor 5    |

Da die benötigte Restkonzentration von < 0,05 g/l nach Stufe 3 deutlich unterschritten wurde konnte das Lösemittelverhältnis von 1/ 4 auf 1/5, 1/6 und 1/8 geändert werden und damit die aufzuarbeitende Lösemittelmenge deutlich reduziert werden.

**Tab. 6: V10 1/5**

| Stufe | Drehzahl<br>Beschl.  | Temp. | Ethylacetat | Fermentations-<br>brühe | Konz.<br>vorher | Konz.<br>nachher | Faktor      |
|-------|----------------------|-------|-------------|-------------------------|-----------------|------------------|-------------|
| 1     | 2700 U/min<br>1000 g | 20°C  | 800 l/h     | 4000 l/h                | 0,94 g/l        | 0,25 g/l         | Faktor 3,76 |
| 2     | 2700 U/min<br>1000 g | 20°C  | 800 l/h     | 4000 l/h                | 0,25 g/l        | 0,09 g/l         | Faktor 2,78 |
| 3     | 2700 U/min<br>1000 g | 20°C  | 800 l/h     | 4000 l/h                | 0,09 g/l        | <b>0,01 g/l</b>  | Faktor 9    |

**Tab. 7: V10 1/6**

| Stufe | Drehzahl<br>Beschl.  | Temp. | Ethylacetat | Fermentations-<br>brühe | Konz.<br>vorher | Konz.<br>nachher | Faktor      |
|-------|----------------------|-------|-------------|-------------------------|-----------------|------------------|-------------|
| 1     | 2700 U/min<br>1000 g | 20°C  | 650 l/h     | 4000 l/h                | 0,94 g/l        | 0,40 g/l         | Faktor 2,35 |
| 2     | 2700 U/min<br>1000 g | 20°C  | 650 l/h     | 4000 l/h                | 0,40 g/l        | 0,15 g/l         | Faktor 2,67 |
| 3     | 2700 U/min<br>1000 g | 20°C  | 650 l/h     | 4000 l/h                | 0,15 g/l        | <b>0,02 g/l</b>  | Faktor 7,5  |

**Tab. 8: V10 1/8**

| Stufe | Drehzahl<br>Beschl.  | Temp. | Ethylacetat | Fermentations-<br>brühe | Konz.<br>vorher | Konz.<br>nachher | Faktor      |
|-------|----------------------|-------|-------------|-------------------------|-----------------|------------------|-------------|
| 1     | 2700 U/min<br>1000 g | 20°C  | 500 l/h     | 4000 l/h                | 0,94 g/l        | 0,49 g/l         | Faktor 1,9  |
| 2     | 2700 U/min<br>1000 g | 20°C  | 500 l/h     | 4000 l/h                | 0,49 g/l        | 0,22 g/l         | Faktor 2,2  |
| 3     | 2700 U/min<br>1000 g | 20°C  | 500 l/h     | 4000 l/h                | 0,22 g/l        | <b>0,08 g/l</b>  | Faktor 2,75 |

## 10. Zusammenfassung

Die Voruntersuchung (Schütteltest) und die Pilotierung mit der V02 ergaben die spezifischen Separations- und Extraktionseigenschaften der Flüssigkeiten. Aufgrund dieser Daten konnten die Prozessmaschinen ausgelegt werden. Die mit der V02 ermittelten Daten wurden durch die Prozessmaschinen aufgrund der intensiveren Mischung (siehe Upscaling) übertroffen was der Vergleich der Tab. 3 und 6 belegt. Die optimierte Lösemittelmenge und die höhere Durchflussmenge bestätigen die Kalkulationen aus dem Upscaling. Der Prozess wird bei den Einstellungen der Tab. 7. 1/6 gefahren und spart dem Kunden damit 33% Lösemittelaufarbeitung.

M. Vornefeld\*

---

\* Fußnote

CINC Deutschland GmbH & Co. KG  
 Mathias Vornefeld  
 Grüner Grund 18  
 D 33034 Brakel  
 Tel.: 05272-39570  
 Fax: 05272-39572  
 eMail: vornefeld@cinc.de  
 www.cinc.de