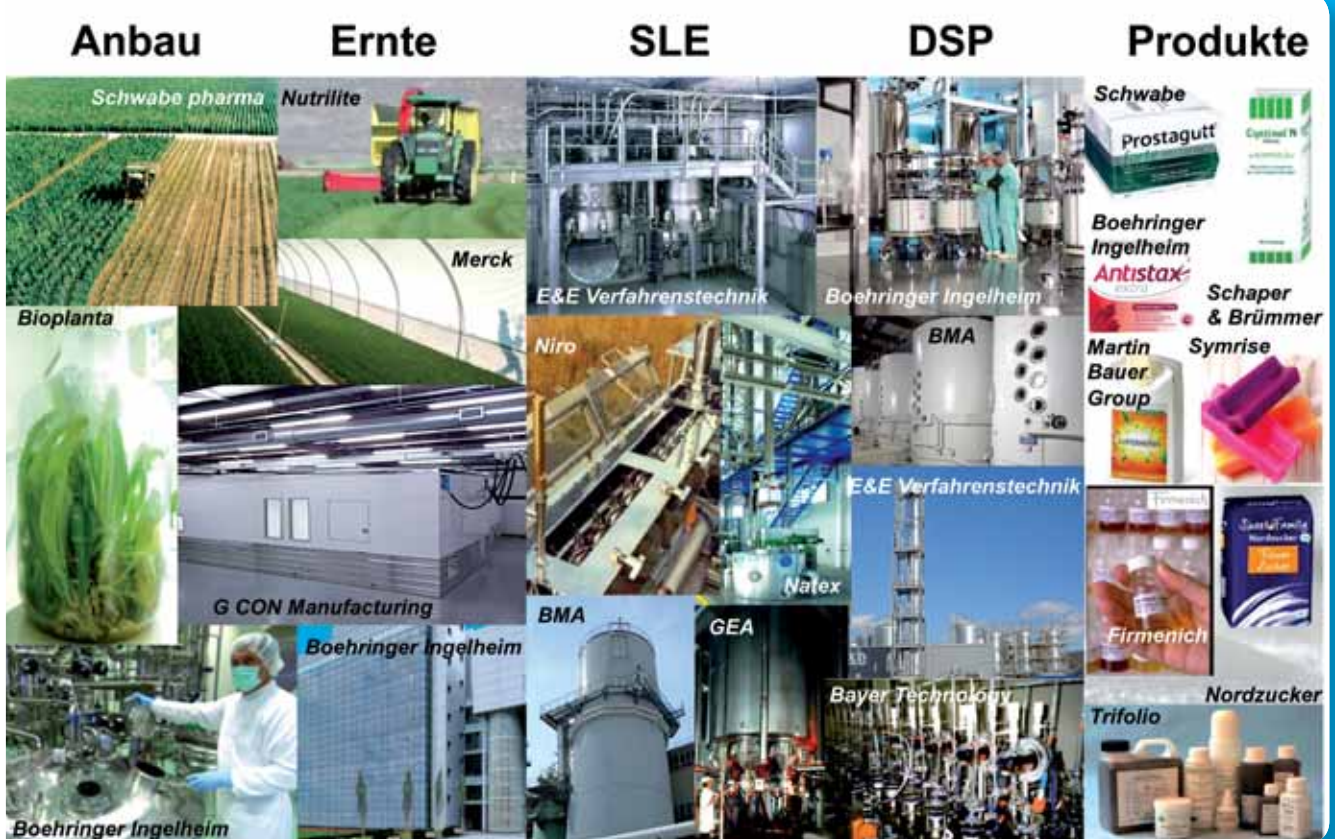


## Positionspapier der ProcessNet Fachgruppe „Phytoextrakte – Produkte und Prozesse“

## Vorschlag für einen neuen, fachübergreifenden Forschungsschwerpunkt



## IMPRESSUM

### Autoren

H.-J. Bart/Univ. Kaiserslautern, HJ. Hagels/Boehringer Ingelheim, M. Kassing/Symrise, U. Jenelten/Firmenich, W. Johannsbauer/EVT, V. Jordan/FH Münster, D. Pfeiffer/BASF SE, A. Pfennig/TU Graz, M. Tegtmeier/Schaper&Brümmer GmbH, M. Schäffler/Oskar Tropitsch, J. Strube/TU Clausthal und die anderen Mitglieder der ProcessNet Fachgruppe „Phytoextrakte – Produkte und Prozesse“

### Herausgeber

ProcessNet-Fachgruppe  
„Phytoextrakte – Produkte und Prozesse“

### Verantwortlich im Sinne des Presserechts

DECHEMA e.V.  
Dr. Andreas Förster  
Theodor-Heuss-Allee 25  
60486 Frankfurt am Main

Erschienen im Oktober 2012

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Der Standort Deutschland</b>	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>Stand der Forschung und Technologie</b>	<b>10</b>
<b>4.</b>	<b>Forschungsziele</b>	<b>12</b>
4.1	Rohstoffe	12
4.2	Aufschluss	12
4.3	Extraktion	13
4.4	Apparateentwicklung und Prozessmodellierung	14
4.5	Formulierung und Konfektionierung	14
<b>5.</b>	<b>Road Map</b>	<b>15</b>
<b>6.</b>	<b>Lösungsvorschläge und Empfehlungen</b>	<b>17</b>
<b>7.</b>	<b>Literatur</b>	<b>18</b>

# 1. Einleitung

Das vorliegende Positionspapier der ProcessNet Fachgruppe ersetzt das Positionspapier aus 2005 [1] auf Basis der vielfältigen Aktivitäten und Erkenntnisse der Fachgruppe in den letzten ca. 10 Jahren, u.a. fachlich zusammengefasst in [2, 3].

Pflanzliche Extrakte stellen in fast allen Kulturkreisen historisch bedingt die Grundlage der medikamentösen Therapie dar. Angrenzende Einsatzgebiete sind ihre Nutzung als Nahrungsergänzungsmittel, Aromen/Parfüm, Agrochemikalien sowie Kosmetika.

Laut FAO (Food and Agriculture Organisation der Vereinten Nationen) betrug schon in 2003/2004 das weltweite Handelsvolumen von Pflanzenextrakten ca. 1 Bil. USD und es wurden jährliche Wachstumsraten von 6-8% für medizinische Lebensmittel auf Pflanzenbasis und Phytopharmaka angegeben. In den USA lagen die Wachstumsraten sogar bei 15% [4].

In 2011 ist der Weltmarkt geschätzt verteilt [5]:

- » Phytopharmaka ca. 100 Mrd. USD mit 25% des Gesamtpharmamarktes und zweistelligen Wachstumsraten, etwas kleiner als die des gesamten Pharmamarktes [e.g. 6, 7, 8],
- » Kosmetik, Wellness ca. 200 Mrd. USD mit zweistelligen jährlichen Wachstumsraten, vor allem in der EU in Russland/Polen und im Raum Asien-Pazifik neben Japan nun China sowie Iran/Irak im Nahe Osten, Trend

ist Anti-Ageing und Anpassung an die ethnische Vielfalt; siehe z.B. [9, 10, 11].

- » Aromen/Parfüm Markt von ca. 10 Mrd. USD mit zweistelligen Wachstumsraten, mit Trends in der Kosmetik,
- » Nahrungsergänzungsmittel, Functional Food, Nutraceuticals ca. 500 Mrd. USD [12, 13, 14] und
- » Agrochemikalien ca. 1 Mrd. USD weltweit.

Pflanzliche Präparate genießen zwar in der Bevölkerung einen guten Ruf, doch müssen sie sich aufgrund der weiterhin zunehmenden Entwicklung zu chemisch definierten Wirkstoffen einem harten Wettbewerb stellen. Es wachsen außerdem von Kunden- und Behördenseite die Anforderungen an die Nachhaltigkeit von Anbau bzw. Sammlung der pflanzlichen Rohstoffe. Bei Aromen ist Natürlichkeit teilweise sogar Bedingung.

Die Umsatzentwicklung der **Phytopharmaka** (Arzneimittel mit Phytoextrakten als Wirkstoffen) in Deutschland: Bei weiterhin gesund wachsender Pharmamarktgesamtentwicklung stellen sie ein Marktsegment mit leichtem Umsatzrückgang dar (s. Tabelle 1).

Dieser Rückgang wird z.Zt. mit mangelnder Rohstoffverfügbarkeit und veränderten regulatorischen Auflagen begründet. Es bleibt jedoch abzuwarten, ob das nicht nur ein kurzzeitiger Einbruch nach Jahrzehnten des zweistelligen stetigen Wachstums ist, wie im Folgenden diskutiert.

	2007	2008	2009	2010	2011	Veränderung Vorjahr (%)
<b>Gesamtarzneimittel</b>	22799	23796	24677	25482	26021	3,2
<b>Phytopharmaka</b>	716	732	772	779	767	-0,4

**Tabelle 1:** Deutsche Arzneimittel-Umsatzentwicklung (in Mio. Euro) (Daten BPI auf Basis von Insight Health 2011) [15]

Auch die Entwicklung von **Nahrungsergänzungsmitteln**, zu denen auch viele Präparate aus pflanzlichen Extrakten gehören, ist rückläufig, siehe Abbildung 1.

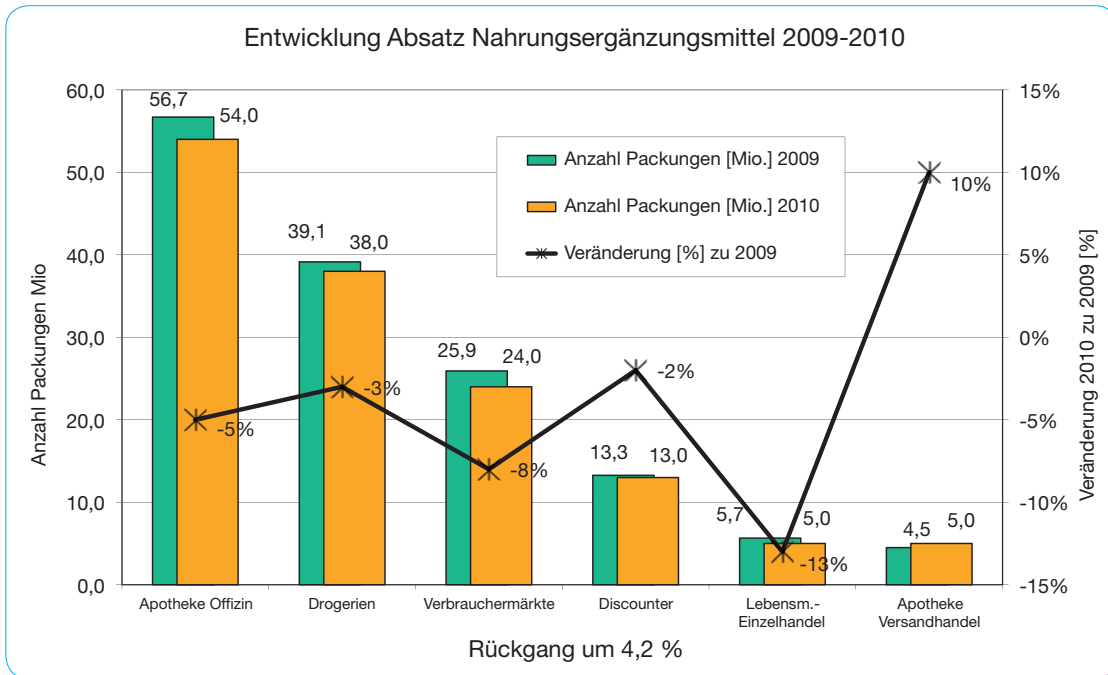


Abbildung 1: Deutscher Markt Nahrungsergänzungsmittel [15]

Abbildung 2 verdeutlicht, dass der deutsche NEM-Markt sich auch in Bezug auf den Umsatz (Verkaufspreise) nicht wesentlich anders darstellt [15].

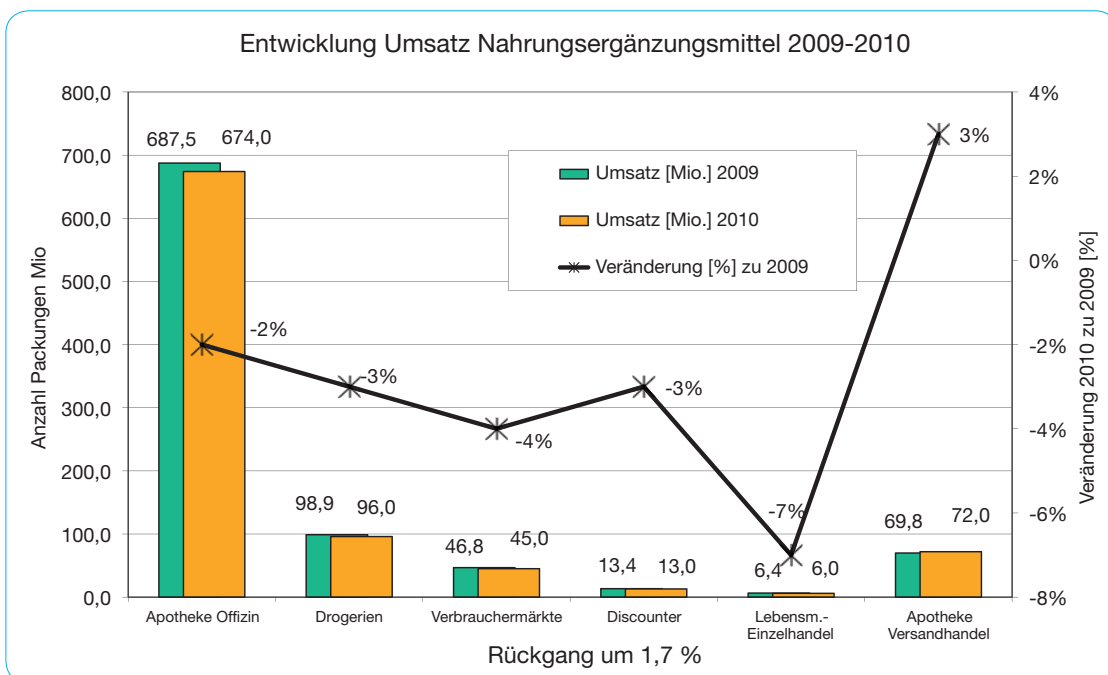


Abbildung 2: Deutsche Marktentwicklung der Nahrungsergänzungsmittel in Bezug auf Umsatz[15]

Für den Bereich der **Aromen** trifft das allerdings nicht zu. Vor allem aufgrund der stark steigenden Nachfrage in Asien/China wird in absehbarer Zeit z.B. im Bereich der Zitrus-Aromen die Nachfrage nicht mehr befriedigt werden können. Key-Aromen können nicht synthetisch hergestellt werden. Ähnliches gilt für Vanille-Extrakte [2, 16].

Außerdem ist im Bereich der Aromen teilweise ein „natural label“ Bedingung [16]. Zudem können viele wichtige Verbindungen aus der Klasse der „secondary metabolites“ gar nicht synthetisch hergestellt werden, z.B. Mono- und Sesquiterpene [2, 16]. Natürliche Extrakte und Seitenprodukte der Lebensmittelverarbeitung haben hier also eine sehr wichtige, dominante Position.

Phytoextrakte sind ebenso Intermediärprodukte für die Aufreinigung von Naturstoffen pflanzlichen Ursprungs.

Weiterhin ist der Einsatz aufgereinigter Naturstoffe in den Marktweigen Pharma, Nahrungsergänzung und Kosmetik rückläufig. Die letzte große Pharmaprodukteinführung mit einem Naturstoff als API (active pharmaceutical ingredient) war z.B. das Taxol in den 90er Jahren [2, 3, 16]. Eine positive Ausnahme stellt die Anwendung des Stevoisids als Lebensmittelzusatzstoff dar, welches als Süßstoff seit Neuestem auch in der EU genutzt werden darf [17]. Auch Luo Han Guo (Monk Fruit) [18] hat inzwischen GRAS-Status (general regarded as safe) [19]. Das ist ein Indikator dafür, wie wichtig **Zuckerersatzstoffe** ohne oder aber mit wenig Kalorien und natürlichen Ursprungs sind. Im Moment werden auch einige andere natürliche „no (low) calorie“-Ersatzstoffe getestet.

**SWOT (Strengths-Weakness-Opportunities-Threats)-Analyse zur Bedeutung von Phytoextrakten und pflanzlichen Naturstoffen:**

Der Wettbewerb mit chemischen oder auch biotechnologisch hergestellten Molekülen ist für Phytoextrakte und pflanzliche Naturstoffe jüngst durch eine Vielzahl von Nachteilen erschwert worden, während natürliche pflanz-

liche Produkte eine Reihe systemimmanenter Vorteile haben. Für neue Produkte sind diese Gründe unter anderem die folgenden:

← + „Blick nach innen“ –		
	<b>Strength</b> 1. hohes Technologiepotential umsetzbar 2. kow-how, Mitarbeiterqualifikation 3. Gesamte Prozesskette inhouse abzudecken 4. Prozessoptimierung: Ausbeute/Kosten möglich 5. Eco Extraction, natural label, Bioanbau etc. 6. Biomasse Gesamtnutzung, Verbund- ... 7. dezentrale Prouktion, dedicated, konti 8. Konti Produktion Umstellung	<b>Weakness</b> 1. Technologiewechsel/-änderungen 2. Mentalitätswechsel: Innovationsgrad höher + Investitionsumfang höher 3. Anbau in Gewächshaus, Fermentation aufwendiger 4. Alternative Methoden zu etablieren 5. Stagnation/Rückgang Markt Phytopharmaka EU, aber BRICS boom 6. ... 7. ...
↑ - „Blick nach außen“ +	<b>Opportunities</b> 1. starkes Marktwachstum Kosmetik, Nutraceuticals, NEM, Wellness, Agro 2. entstehen neuer Märkte BRICS 3. Anbau-/Lohnkosten BRICS steigend 4. Klimawandel auch in EU 5. neue Produktionstechnologien wirtschaftlicher	<b>SO-Strategien</b> 1. Einstellung neuer F&E-MA: interdisz. Biol/Botanik, Agrarwiss., Phytochemiker+Ing. 2. Aus-/Weiterbildung MA für neue Produktionstechnologien 3. Akquisitionsaktivitäten hins. Gesamtintegration 4. Technologienentwicklung+ -umsetzung
	<b>Threats</b> 1. Konkurrenz BRICS selbst 2. Währungsrisiken 3. Ernteausfall, Rückstellungen/Lagerung 4. Biodiversity Abkommen, Rechts-situation 5. Zulassungen EFSA etc. 6. Konkurrenz um Land mit Energiepflanzen (temporäre Phase) und Nahrungsmittel bei Bevölkerungsexplosion und weniger Anbaufläche wg. Klimawechsel 7. Klimawandel	<b>WT-Strategien</b> 1. Transfer Anbau nach EU 2. Neupositionierung Geschäftsfelder Phytopharmaka → Nutraceuticals, Functional Food? 3. Regulatorischen Änderungen durch veränderte Prod.Technologie begegnen 4. ...

Abbildung 3: SWOT-Analyse Pflanzenextrakte – Produkte und Prozesse

Diese strategischen Konsequenzen sind aus der Gesamtanalyse von Umfeld und Leistungsfähigkeit für Unternehmen, Hochschulforschung und die Fachgruppe abzuleiten. Zugrundeliegende Argumente sind u.a.:

- a) Der Aufbau einer Beschaffungskette für pflanzliche Rohstoffe kann sehr langwierig sein:
  - 1. Wildpflanzen, die in der Natur nicht nachhaltig beerntet werden können, müssen in Kultur genommen werden.



2. Rohstoffe aus wild gesammelten Pflanzen unterliegen hohen Qualitätsschwankungen – bis hin zum Totalausfall infolge von Missernten.
  3. Aus Contingency-Gründen werden hohe Rohstoff-Lagerbestände gebildet und damit müssen hohe Kosten gebunden werden.
  4. Biologischer Anbau ist in der Regel eine „conditio sine qua non“, weil zu viele verschiedene Pflanzenschutzmittel im Einsatz sind, um diese analytisch alle im Rahmen der Qualitätssicherung mit vertretbarem Aufwand ausschließen zu können.
- b) Der regulatorische Aufwand ist insbesondere für die Zulassung als Arzneimittel höher als für chemisch definierte Substanzen, aber
  - c) im Bereich von Aromen und teilweise NEM sind allerdings die Hürden für Extrakte viel kleiner als für eine chemische Substanz, die nicht in der Natur vorkommt. So wird es in Zukunft äußerst schwierig sein, einen neuen künstlichen Süßstoff auf den Markt zu bringen: Für den letzten, Sucralose, waren mehr als 10 Jahre erforderlich und auch Stevia und Monk Fruit haben erhebliche regulatorische Hürden gemeistert, sind aber inzwischen erlaubt!
  - d) Mit Artenschutz- und Biodiversitätskonventionen (CITES, CBD etc.) wird die Beschaffung weiter reglementiert, was negativen Einfluss auf die Dynamik der Produktentwicklung, für Bestandsprodukte letztendlich eher Kostenfolgen hat [20].
  - e) Es besteht eine erhebliche Konkurrenz von anderen Produkten, die angebaut werden können, z.B. Mais in den USA zur (stark subventionierten) Bioethanolherstellung. Diese Erscheinung wird nach Ablauf der Subventionierung früher oder später verschwinden. Allerdings wird die Konkurrenz zur Nahrungsmittelproduktion kritisch werden [21, 22]. Es sollte daher darauf geachtet werden, dass möglichst solche Böden, die nicht ohne Weiteres zur Nahrungsmittelproduktion geeignet sind, verwendet werden.
  - f) Die Entwicklung des Wohlstandes in den sog. BRICS Ländern, der mit steigendem Nahrungsmittel- und Konsumgüterverbrauch einhergeht, und die exponentiell wachsende Bevölkerung, verändern sowohl die Kosten für landwirtschaftliche Nutzungsfläche als auch die Lohnkosten in diesen Ländern drastisch [23, 24, 25, 26, 27]. Europäische Aktivitäten sind bereits wieder wettbewerbsfähig und sollten deshalb ausgebaut werden.
  - g) Außerdem besteht z.Zt. Optimierungsbedarf an einem zielgerichteten Austausch zwischen Züchtung und Anwendung bzgl. der gewünschten optimalen Inhaltsstoffkombination oder auch generell hohen Konzentrationen an diesen Substanzen, um wirtschaftliche Herstellungsverfahren zu erzielen und Bestehende effizienter zu gestalten. Bislang waren derartige integrierte verfahrenstechnische Methoden in diesen historisch gewachsenen Produktionstechnologien nicht notwendig, könnten aber aus anderen Produktionstechnologien übertragen werden.
  - h) Für das **Wiederbeleben sowie die Weiterentwicklung von Produkten aus Phytoextrakten und pflanzlichen Naturstoffen** sind natürlich auch innovative Marketing-Ideen von elementarer Bedeutung. Die Innovationszyklen für Lifestyle Produkte sind als jährlich anzusehen und damit extrem hoch, was eine effiziente Gesamtverfahrensentwicklung bedingt. Außerdem erleben Nutraceuticals, Functional Food und Wellness-Produkte einen regelrechten Boom (vor allem in Osteuropa, Asien, Indien, Naher Osten). Wenn die Industrie in die Lage versetzt wird, technologisch und mit der Rohstoffbeschaffung schneller auf Kundenbedürfnisse zu reagieren, lassen sich mit Pflanzenextrakten neue Märkte im Nutraceuticals, Functional Food und Wellness Markt finden.
  - i) Doch gerade produktionsseitig stellen sich zur Erhöhung der Wertigkeit dieser Produktgruppen große Herausforderungen und es ergeben sich aufgrund der Perspektiven damit auch Chancen, da Energiebilanzen und direkt damit verknüpft CO<sub>2</sub> Bilanzen zunehmend in den Fokus von Produktionsprozessen rücken. Integriert entwickelt stellen pflanzliche Rohstoffproduktionen neutrale bis energieliefernde Prozesse dar, die CO<sub>2</sub> absorbieren.



- j) Ein weiterer zentraler Vorteil ist, dass Pflanzenextrakt-Produkte systemimmanent bio-abbaubar sind, und kein Recycling oder Anreicherungsproblem darstellen [3].
- k) Eine klare Entscheidung ist zu treffen, sobald es keine Alternative zur chemischen Synthese gibt. Es müssen auch hemi-synthetische Ansätze, die Extrakte und deren chemische Umwandlung verbinden, berücksichtigt werden.
- l) Pflanzen, als Biokatalysatoren gesehen, könnten wieder eine direkte Konkurrenz zur chemischen Wirkstoffsynthese darstellen, wenn die Extraktions- und Aufreinigungsprozesse energieeffizient und frei von (oder zumindest arm an) Petrochemieeinsatz entwickelt werden. Die France Eco Extraction Initiative [16] hat 6 Regeln erarbeitet, die die mittlerweile akzeptierten 12 Regeln der Green Chemistry Initiative auf Phytoextrakte transferiert:
  1. Innovationen durch Artenvielfalt favorisieren und die Ressourcen von nachhaltigen Pflanzenbeschaffungsprozessen nutzen
  2. Alternative bioabbaubare Lösungsmittel möglichst aus Agro-Ressourcen bevorzugen
  3. Mit Hilfe innovativer Technologien Energieverbrauch reduzieren und wenn möglich Energierückgewinnung favorisieren
  4. Entwicklung von Co-Produkten favorisieren durch Integration der Abfälle aus Bio- und Agro-Raffinerien
  5. Einzelne Grundoperationen reduzieren durch technologische Innovationen und sichere, robuste und kontrollierte Produktionen favorisieren
  6. Bevorzugen eines Produkts, das nicht denaturiert, bioabbaubar und ohne Kontaminanten ist sowie vor allem mit dem Label „(France) Eco-Extrakt“ zertifiziert ist.

### ProcessNet Fachgruppe „Phytoextrakte – Produkte und Prozesse“

Entwicklung und Produktion von Pflanzenextrakten und pflanzlichen Naturstoffen erfolgen in einer **Vielzahl kleiner und mittelständischer Unternehmen (KMU)**. Dabei arbeiten in der Regel nicht Agrarwissenschaftler, Biologen, Lebensmittelchemiker, Naturstoffchemiker, Apotheker und Verfahreningenieure interdisziplinär zusammen. Botaniker/Biologen und Agrarwissenschaftler sind zu meist nicht am Entwicklungsprozess beteiligt wie Ingenieure. Fachübergreifender Austausch oder gar ein eigenes Fachgebiet sind nicht existent. Daher bietet sich – mit einfachen Mitteln - ein großes Potential, sollte es gelingen, einen derartig integrierten Fachansatz zu etablieren. Siehe dazu auch internationale Diskussionen z.B. [16, 28].

**Ziel der Fachgruppe** ist es deshalb, die derzeit noch akzeptable Wettbewerbsposition inländischer Unternehmen zu verbessern und sie sowohl technologisch-methodisch als auch bezüglich des Produktangebotes zur Weltspitze in diesem Wachstumsmarkt zu führen. Hier ist die Strategie D/EU-Firmen als Technologie- und know-how-Lieferanten

wettbewerbsfähig zu etablieren; und sobald es die Klima und Artenschutz zulassen auch als Pflanzenproduzenten aufzubauen.

Bis jetzt ist traditionsbedingt in der Regel die Verfahrensentwicklung nicht ingenieurwissenschaftlich und systematisch begründet, sondern eher empirisch aus pharmazeutischer Sicht in Hinblick auf Kleinmengenproduktionen geprägt. Das ist auch für den Bereich Aromen/Parfüm verständlich, wenn die Produkte „commodities“ sind und geringes Differenzierungspotential haben. Die für die **Wertschöpfung** entscheidenden Schritte sind die **Produktion der pflanzlichen Rohstoffe**, die Extraktion der Wirkstoffe und die **effiziente und umweltschonende Aufarbeitung zu verkaufsfertigen Produkten**.

Ebenso muss die Verarbeitung der restlichen Biomasse gesamtheitlich betrachtet werden, da viele Sekundärmetabolite nur in geringer Konzentration vorhanden (ppm Bereich) sind. Durch die systematische Entwicklung im

gesamtheitlichen Ansatz lässt sich mit langfristig attraktiven Preisen produzieren, weshalb sie zunehmend von existentieller Bedeutung ist.

Weiterhin gewinnt die **Züchtung** als wesentliche Forschungsinitiative an Bedeutung, das ermöglicht

- a) höhere Zielkomponenten-Konzentrationen, bei proportional niedrigeren Nebenkomponenten, zu erzielen damit die Aufarbeitung vereinfacht wird
- b) um auf Europäische Nutzpflanzen [29, 30] und/oder
- c) um auf alternative ganzjährige, nahezu vollkontinuierliche, Produktionssysteme [31, 32] umzusteigen

Die Züchtung von Pflanzen mit höherem Wirkstoffgehalt ist eine Möglichkeit, die bei weitem noch nicht ausge-

schöpft ist, wenn man sie mit den Erfolgen der Pflanzenzüchtung für unsere Ernährung vergleicht. Die Molekularbiologie, deren wissenschaftlichen Möglichkeiten in den letzten zwanzig Jahren revolutioniert wurden, ermöglicht schnellere und selektivere Züchtungstechniken.

Es ist daher nicht an Gentechnik, sondern an die konventionelle Züchtung gedacht. Deutschland hat eine lange Tradition und es sind hier weltweit führende Firmen und Institute ansässig. Dies soll durch interdisziplinäre Initiativen aus Biologen/Botanikern, Agrarwissenschaftlern und Phyto-Chemikern mit Ingenieuren gestärkt werden, da klassische Züchtungszyklen von ca. 15 Jahren bis zur optimalen Pflanze, eine grundlagenorientierte risikobehaftete Forschung mit hohem Innovationspotential aber auch wirtschaftlichem Risiko nur durch ein Netzwerk, gerade für mittelständische Unternehmen zu tragen sind.

## 2. Der Standort Deutschland

Deutschland ist nun schon seit Jahrzehnten nicht mehr die „Apotheke der Welt“. Die Vorhersage, dass wir auch zukünftig bei der Produktion der pflanzlichen Rohstoffe für Standardprodukte nicht die Führung übernehmen können, da diese gerade in Billiglohnländern wettbewerbsfähiger bleibt, wird jedoch zunehmend zweifelhaft: Dort reduziert sich die Verfügbarkeit von Anbaufläche durch Urbanisierung, Industrialisierung, Wohlstand, Bevölkerungswachstum sowie klimatischen Wandel drastisch und Kosten für landwirtschaftliche Nutzung und auch Lohn verteuern sich signifikant [23, 24, 25, 26, 27], so dass sich durch die im Rahmen dieses Positionspapiers vorgeschlagenen Innovationen in Deutschland/Europa diese Situation auch aktiv verändern lässt. Zudem müssen bereits heute im Anbau und der (Primär-)Extraktion bei pharmazeutisch genutzten Pflanzen hohe Qualitätsanforderungen wie GACP (Good Agricultural and Collection Practice) und GMP (Good Manufacturing Practice) erfüllt werden, welche nur von entsprechend ausgerüsteten landwirtschaftlichen Betrieben erfüllt werden. Gerade die Verarbeitung von frischen Pflanzenbestandteilen wird daher zukünftig weniger in unterentwickelten Dritt-Welt-Staaten stattfinden. Diese Tendenz dürfte sich auch in der nicht pharmazeutischen Nutzung zeigen, wenn die Anforderungen von REACH im vollen Umfang verbindlich geworden ist.

Chancen bestehen ohne Zweifel auch im Gewächshausanbau von Pflanzen, die aufgrund behördlicher Vorgaben (Artenschutz, CBD) zunehmend schwer zu importieren sind. Großes Potential liegt in der Entwicklung intelligenter Lösungen, Pflanzenzüchtung, integrierter Extraktions- und Aufreinigungsprozesse mit weiteren Prozessen wie beispielsweise dem Gewächshausanbau und Biogasanlagen zu koppeln, um möglichst alle Substanzen stofflich oder auch energetisch zu nutzen. Hierzu bedarf es interdisziplinärer Kooperationen, um Technologien zu clustern.

**Fokus sollte sein, dass Deutschland entweder die entwickelten Technologien zur integrierten Extraktion und Aufreinigung in Länder exportiert, wo die in Frage kommenden Pflanzen angebaut werden, oder aber, die entwickelten integrierten Technologien nutzend, im eigenen Land ggf. unter Nutzung von Gewächshauskulturen oder Biofermentern, produziert.** Derartige Kultivierungstechnologien sind für pharmazeutische Produkte kostentechnisch tragbar. Für Aromen/Parfum wird es wichtig sein, vor allem Seitenprodukte (Abfall!produkte) zu finden, welche die entsprechenden Komponenten enthalten. Problem ist meist die geringe Konzentration, aber auch mikrobiologische Stabilität. Dies sind ausnahmslos Probleme, die nach effizienten Technologien rufen, die es zu schaffen und produktionstechnisch zu etablieren gilt.

### 3. Stand der Forschung und Technologie

Die Forschung auf dem Gebiet der Phytoextraktion ist gekennzeichnet durch eine **weitgehende Trennung der Forschungsaktivitäten von Biologen, Apothekern, (Phyto-) 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 hauptsächlich auf empirischen Erfahrungen beruhen. In der Regel wird schon nach wenigen Versuchen über Weiterführung (oder Aufgabe) 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 zu geringere Gehalte an den gewünschten Inhaltsstoffen aufweisen.

Zentrale Aufgabe ist zunächst, den Anwender/Produzenten zu ermöglichen, die erheblichen Vorteile der **systematischen Vorgehensweise bei einer ganzheitlichen Verfahrensentwicklung inkl. Prozessoptimierung** näher zu bringen und auch bei Fragen der Umsetzung zu unterstützen.

Um für die Zukunft gerüstet zu sein, mögliche Folgen des Klimawandels abzufedern und auf internationaler Ebene mithalten zu können, ist es höchste Zeit, sich mit **neuen Anbautechniken** zu beschäftigen bzw. diese rapide auszubauen.

Speziell ist hier die Entwicklung biotechnischer Verfahren zur Produktion pflanzlicher Wirkstoffe für die Biopharmazeutische Industrie, Biotechnologie bzw. Pharma-Industrie zu erwähnen. Einen kurzen Einblick soll die Gegenüberstellung der verschiedenen Verfügbarkeiten aufzeigen:

#### Natürliche Populationen:

- Gefahr der Ausrottung seltener Pflanzenarten (fehlende Nachhaltigkeit)
- teilweise problematische Beschaffung des Materials/geringe Sicherheit in der Beschaffungskette; Lagerhaltung erforderlich
- Ausfuhrverbote oder Beschränkungen
- hohe Wirkstoff-/Inhaltsstoffheterogenität
- Qualitätssicherung unmöglich
- + günstiger Preis der Droge

#### Feldanbau:

- schwankende Inhaltsstoff-/Wirkstoffgehalte
- teilweise unzureichende Qualität der Inhalts-/Wirkstoffe<sup>1</sup>
- saisonabhängige Produktion: Lagerhaltung erforderlich
- Gefahr von Missernten / mittlere Sicherheit in der Beschaffungskette
- + günstiger Preis der Droge, Verfügbarkeit planbar
- + Etablierung qualitätsgesicherter Prozesse möglich
- + Nachhaltigkeit in der Regel sichergestellt

#### Produktion in geschlossenen Systemen:

- höhere Herstellungskosten
- ungünstige Energiebilanz, wenn nicht in integrierten Prozess eingebunden
- + geringere Kosten für Qualitätskontrolle, einfache Qualitätssicherung
- + höherer Inhaltsstoffgehalt durch optimierte Kulturbedingungen
- + Produktion unabhängig von Jahreszeit, Wetter oder Klima / nur minimaler Lagerbestand erforderlich

Speziell die pharmazeutische Industrie mit ihren eher hochpreisigen Ausgangsubstanzen könnte enorm von dieser **validierten Art des Pflanzenanbaus** profitieren und sich so von Mitbewerbern abgrenzen, die teilweise mit nicht zertifizierten Ursprungsmaterialien mit fehlender Nachhaltigkeit und damit unsicherer Versorgungskette arbeiten.

Des Weiteren können durch den **jahreszeitlich unabhängigen Anbau** frei stehende Ressourcen bzw. Produktions-

<sup>1</sup> Wenn sich die Qualität auf einzelne Inhaltsstoffe bezieht, kann im Feldanbau nur die Steuerung ihrer Quantität problematisch sein – qualitativ sollten sie sich verändern (z.B. Enantiomeren). Bei einer Inhaltsstoff-Komposition, ist nicht auszuschließen, dass der Feldanbau zu unterschiedlichen Fingerprints führt.

Slots effektiver genutzt werden und Lagerhaltung (und damit Kapitalbindung) massiv reduziert werden.

Neben den obigen Vorteilen lässt sich das **weitere Potential** wie folgt zusammenfassen:

- » Entwicklung kosteneffizienter Technologien zur Produktion hochwertigen Pflanzenmaterials, Extrakte und Phytochemikalien
- » Anpassungsfähigkeit an die spezifische Anforderungen der jeweiligen Kulturen
- » Höhere Produktivität im Vergleich zu Feldpflanzen
- » Beeinflussungsmöglichkeit des Inhaltsstoffspektrums durch Steuerung und Variation der Kulturbedingungen
- » Produktion von Extrakten mit optimierter biologischer Aktivität
- » Kombination der Technologie mit in vitro Screening-Systemen für eine schnelle Verfahrensoptimierung und die Entwicklung neuer Wirkstoffe/Inhaltsstoffe

## 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/Botanik, Agrarwissenschaften, Lebensmittelchemie, Naturstoffchemie, Medizin, Pharmazie und Verfahrenstechnik formiert werden.

Der **neue Forschungsschwerpunkt sollte alle Schritte berücksichtigen**, die den Prozess zur Gewinnung von Wert-/Wirkstoffen aus pflanzlichem Material bestimmen. Die **wesentlichen Prozessstufen** sind dabei:

- » Auswahl der Rohstoffe und der sie produzierenden Pflanzen,
- » Sicherstellung einer nachhaltigen Wildsammlung
- » oder besser Pflanzenselektion, Züchtung und effiziente Anbaumethoden ,
- » Aufschluss,
- » Extraktion,
- » Aufreinigung und ggfs. Isolierung,
- » Formulierung und
- » Konfektionierung/ Bereitstellung des Grundmaterials für nachfolgende Weiterverarbeitung.

Im Folgenden werden einige dieser 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.

Als übergreifende Methodik hat sich die modellbasierte Gesamtprozessentwicklung etabliert. Innovative Produktionstechnologien sind konzeptionell zu entwerfen.

### 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 **Wert-**

**stoffgehalt** liegt dabei üblicherweise im Bereich von **0,03 bis 5 (in Einzelfällen 8, Zucker 18) % Trockengewicht** und ist Schwankungen je nach Jahr und Anbaugebiet unterworfen. Agrarwissenschaften und Botanik sollen einen Beitrag leisten können, durch Pflanzenselektion/Züchtung die Ausbeute stark zu erhöhen.

Bedeutsam ist neben der Analytik auch die Lokalisierung der gewünschten Wirkstoffe in den einzelnen Pflanzenteilen, welche wiederum Schwankungen innerhalb der Vegetationsperiode unterliegt. Die physikalischen Eigenschaften der Pflanzenbestandteile bestimmen auch das Vorgehen bei der Verarbeitung und Extraktion, da z.B. bei Holz und harten Früchte gravierende Probleme bei Zerkleinerung, Transport und Aufschluss bestehen können. Generell werden deshalb **meist Blätter extrahiert**. Der Anteil der Extrakte aus Rinde oder Samen ist gering. Aber zumindest im Bereich der Aromen/Parfum Industrie gibt es viele Beispiele zu Extrakten aus Samen (Iris, Vetivier, Apiaceenfrüchte, ...) Rinden (Sandalwood, ...) und Schalen (Zitrus, Mangosteen, ...). **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 ein Zellbestandteil wie die Zellwand oder nur ein Pflanzenbestandteil wie Blütenblätter betreffend) 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. Dies hängt teilweise auch mit dem mangelnden Wissen zur chemischen Substanzform (Glykoside oder andere Zuckerderivate), Ort (an Oberfläche, in spezifischen Zellen, intra-/extrazellulär) und zur Art der Inhaltsstoffe in Pflanzen zusammen.

Empirische Vorgehensweisen führen oft zu unausgereiften Prozessentwicklungen und wirtschaftlich wenig attraktiven Aufarbeitungskampagnen. Ein weiteres Merkmal ist der allgemein tiefe Innovationsgrad und gleichzeitig auch die äußerst bescheidenen Investitionsvolumina.

*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, pH-Wert, Zustand (flüssig/überkritisch) und Zusammensetzung des Extraktionsmittels und Zusatzstoffe wie Tenside sowie die Steuerung des Prozesses erheblichen Einfluss auf Ausbeuten und Reinheiten. In der Regel steigt bei der Extraktion der Anteil der Verunreinigungen überproportional je höher die Ausbeute ist.

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. Letztere zwei werden traditionell verwendet, sollten aber für neue Prozesse vermieden werden, siehe MSDS, da sie bekannte Sicherheitsrisiken haben und auch die restliche Biomasse zu Sondermüll würde.

Als innovatives Verfahren ist die Extraktion mit **überkritischem Kohlendioxid und nahe-/überkritischem Wasserdampf** zu nennen. Bei der Feststoffextraktion werden häufig rein empirisch entwickelte, firmenspezifische Lö-

sungsmittelgemische 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, Proteine, etc.) können als Lösungsvermittler wirken.

Zentraler Punkt ist jedoch die **Reduktion der verwendeten Lösungsmittel!** Generell lassen sich Prozesse entweder aufgrund der hohen Rohstoffkosten als Ausbeute-dominiert oder aber als Lösungsmittel-dominiert einteilen. Der Energieverbrauch ist zu minimieren. Die Energie zur Verdampfung von Lösungsmitteln zu reduzieren.

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, im Gegensatz zur klassischen Flüssig-Flüssig-Extraktion, einerseits vom Auflösen und andererseits auch von einer Desorption eines Wertstoffes aus einer festen Phase ausgegangen werden. 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 bzw. Biologie/Botanik** erfordert. Deutlich erkennbar ist dies auch anhand der **Abbildung 4**, siehe Abschnitt 5.

*Ziel ist die Erarbeitung von Standardvorgaben für die Extraktion, abgestimmt auf Stoffklassen und Ausgangsmaterial und vor allem eine Intensivierung der entsprechenden Prozesse, wobei das Ziel eine große (50+%) Reduktion der Kosten für den Overhead ist. Eine Klassifizierung, in die neue Substanzen leicht einzuordnen sind, ist systematisch zu entwickeln.*



### 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 botanischen/biologischen und verfahrenstechnischen Grundlagen** sollen dazu beitragen, eine Verfahrensentwicklung sicherer und schneller voranzutreiben. Die Anzahl der Laborversuche, um die stofflichen Eigenschaften der Rohstoffe und Extrakte zu charakterisieren, soll gering gehalten werden und die notwendige Rohstoffmenge minimiert werden, indem die Laborapparaturen miniaturisiert, automatisiert und mit online-Messtechnik etabliert werden. Eine modellbasierte Versuchsplanung und -auswertung zur Modellparameterbestimmung ist unerlässlich. 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. Ein modellbasiertes Apparatedesign ist ebenso wie die modellbasierte Gesamtprozessoptimierung validiert durch Mini-Plant-Experimente zu entwickeln. Heute sind die meisten Prozesse batch-Verfahren; kontinuierliche Prozesse sollten für die Zukunft entwickelt werden.***

### 4.5 Formulierung und Konfektionierung

Der fertiggestellte Extrakt hat nach abgeschlossener Produktion einerseits den Weg zum weiterverarbeitenden Kunden vor sich, weshalb er so zu konfektionieren ist, dass eine sichere Transportier- und Lagerbarkeit sichergestellt ist. Der Extrakt muss jedoch auch so beschaffen sein, dass der weiterverarbeitende Kunde, der ihn in das Konsumentenprodukt umwandelt, ein robustes, chargenübergreifend homogen verarbeitbares Ausgangsprodukt erhält. Deshalb ist gerade in der Entwicklungsphase eine möglichst differenzierte Erwartungshaltung dieses abzufragen und der Extrakt gemeinsam mit ihm zu entwickeln. Werden in der Entwicklungsphase die Bedürfnisse des Kunden nicht intensiv genug erfragt ergeben sich in der späteren Produktion Schwierigkeiten wie unregelmäßige Rieselfähigkeit von Trockenextrakten, chargenspezifische Verfärbungserscheinungen während der Fertigproduktlagerung, Ausfällungen aus Liquidextrakten etc.

***Ziel ist es deshalb, die Produktbedürfnisse so spezifisch wie möglich abzufragen und im Rahmen der Entwicklung gegen zu prüfen.***

## 5. Road Map

Das Zusammenspiel der interdisziplinären Fachgebiete über der gesamten Wertschöpfungskette ist durch eine Rückwärtsintegration vom Endprodukt zum Wertstoff zu erzielen, s. **Abbildung 4**.

### Plant-based Extract Production

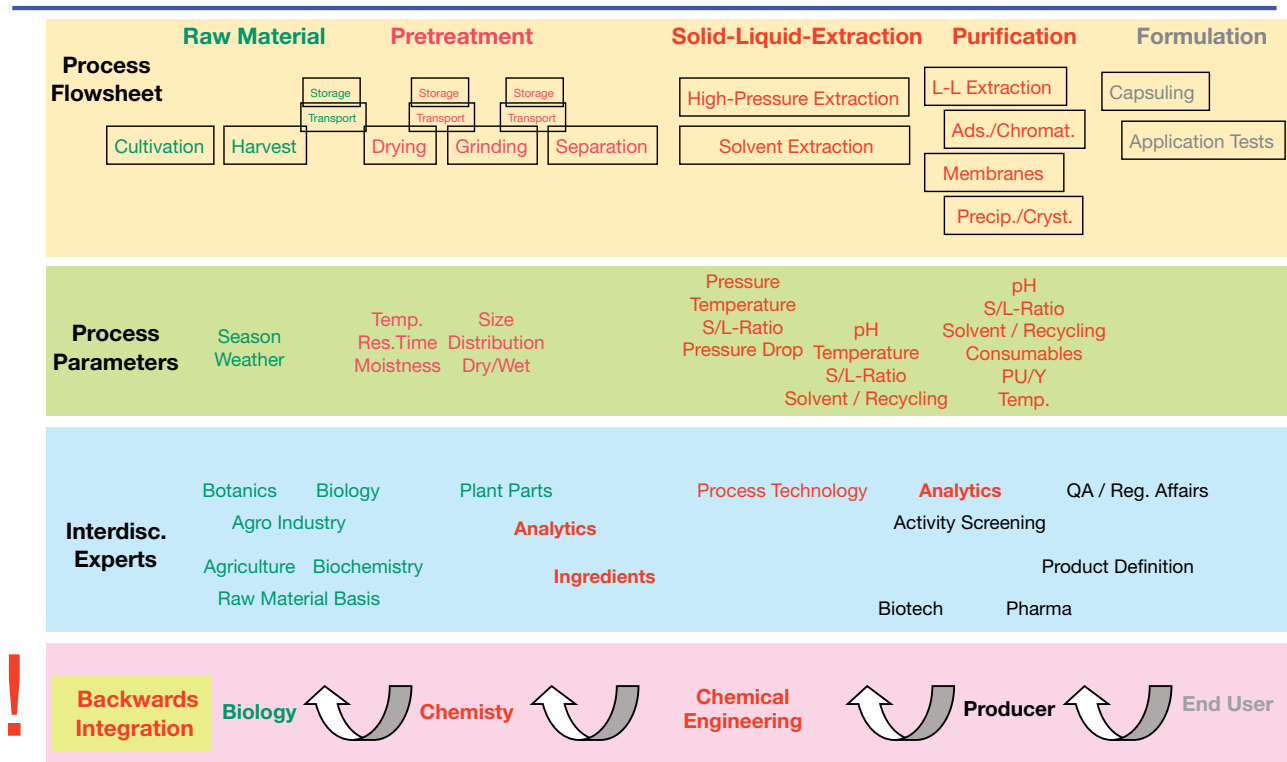



Abbildung 4: Prozesstechnisch interdisziplinär umgesetzte Rückwärtsintegration

#### Fazit:

1. Das Potential der Phytoextrakte ist hinsichtlich marktrelevanter Produkte und effizienter Prozesse weiterhin sehr hoch.
2. Dieses Potential kann nur in disziplinübergreifenden koordinierten Forschungsansätzen realisiert werden. Die zentrale Hilfestellung der Fachgruppe ist durch Veranstaltungen und Veröffentlichungen, das Potential für interessierte Firmen sichtbar zu machen, damit diese ihre eigenen Entwicklungsmöglichkeiten verbessern und für ihre Produkte nutzen können; denn das speziell ist nach wie vor eine Stärke der deutschen/europäischen Wirtschaft.

Der Zeitplan, den die Fachgruppe sich für die nächsten Jahre gesetzt hat, um die Ziele zu erreichen, ist nachfolgend in **Abbildung 5** als Road Map dargestellt.

Roadmap					 <small>EINE INITIATIVE VON DECHEMA UND VDI-GVC</small>
2011	2016	2021	2026	2031	
	<b>EU Regulatorien</b> fachlich als Vorschlag harmonisiert • Agro/Pharma/Nutr./Flavors • KMU <b>Stärkung</b> /Erhalt				
	■ <b>standardisierte Meßzellen</b> • Rohstoffwahl • EU Nutzpflanzen • Neue Produkte				
		<b>Neue Produktionstechnologie</b> • dezentral, flexibel, reguliert • KMU Stärkung, Produktzyklen			
		<b>Botanik → Modell → Prozess/ Apparat</b> • ind. Projektarbeit verfügbar			
		<b>Analytik in VT verfügbar</b> • CFLSM • FTIR, Raman • MS, NMR ...			
				<b>Botanik → Modell → Prozess/ Apparat</b>	
				<b>Datenbank</b> Stoffdaten für Inhaltsstoffe (Pflanzenteil (Pflanzenart))	

**Abbildung 5:** Road Map Fachgruppe „Phytoextrakte – Produkte und Prozesse“

## 6. Lösungsvorschläge und Empfehlungen

Die Fachgruppe möchte 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 schlägt die Fachgruppe vor, zunächst die üblichen Wege der öffentlichen Forschungsförderung auszuschöpfen, wobei die Trägerorganisationen des hier vorgelegten Positionspapiers, die Fachgruppe Phytoextrakte – Produkte und Prozesse, sowie ihre Dachgesellschaften DECHEMA und die Gesellschaft für Verfahrenstechnik und Chemieingenieurwesen (GVC) im VDI sowie die Forschungs-Gesellschaft Verfahrens-Technik (GVT), argumentativ unterstützend tätig werden.

Die Thematik Phytoextraktion verdient nach Ansicht der Fachgruppe eine mindestens ebenso umfangreiche Zuweisung öffentlich finanzierter Kapazitäten und Mittel wie die etablierten Wissensgebiete der Verfahrenstechnik. 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.

In Analogie zu der Förderungsstrategie in Frankreich ist eine explizite Industrieförderung durch Zentrenbildung mit regionalen Schwerpunkten in den Anbauregionen für Dienstleistungen in Verfahrensentwicklung bis zu Pilotierung mit Analytik erfolgversprechend. Dies kommt aufgrund der kurzen Wege und engen Vernetzung direkt speziell dem Mittelstand (KMUs) vor Ort zu Gute.

## 7. Literatur

- [1] Positionspapier ProcessNet-Arbeitskreis „Phytoextrakte – Produkte und Prozesse“ 2005, [www.dechema.de](http://www.dechema.de), (Access 2012-05-12)
- [2] Ed.: H.-J. Bart, S. Pilz; Industrial Scale Natural Products Isolation, Wiley-VCH, Weinheim 2011
- [3] M. Tegtmeier, Pflanzenextraktion – Schlüsseltechnologie zur nachhaltigen Nutzung von Bio-Ressourcen, *Chem.-Ing.-Tech.* 84 (6), 2012, 880-882
- [4] FAO, Food and Agricultural Organisation der Vereinten Nationen, [www.fao.org](http://www.fao.org), (Access 2012 05-12)
- [5] interne Schätzung der ProcessNet Fachgruppe Phytoextrakte, 2012-05-12
- [6] A.E. Sloan, Getting ahead of the curve: phytochemicals, Sloan Trends Inc., 2009 (Access 2012 05-12)
- [7] T. De Silva, Industrial utilization of medicinal plants in developing countries, Vienna, Austria, [www.fao.org](http://www.fao.org) (Access 2012-05-12)
- [8] [www.researchandmarkets.com](http://www.researchandmarkets.com), (Access 2012-0512)
- [9] A study of the european cosmetic industry, Executive Summary 2007, Global Insight, Mailand, [www.slideshare.net/lovee911/economical-analysis-of-cosmetic-industry](http://www.slideshare.net/lovee911/economical-analysis-of-cosmetic-industry), (Access 2012-05-12)
- [10] S. Kumar, 2005. Exploratory analysis of global cosmetic industry: major players, technology and market trends. *Technovation* 25 (11): 1263--1272. 35
- [11] Cosmetic market research summary, Aginsky consulting group, Portland, US, 10/2007, [www.aginskyconmsulting.com](http://www.aginskyconmsulting.com) (Access 2012-05-12)
- [12] A.E. Sloan, The Top 10 Functional Food Trends, *Food Technology*, 56 (2002) 4, 32-37
- [13] S. K. Basu et al., Prospects for growth in global nutraceutical and functional food markets, *Aust. J. Basic & Appl. Sci.*, 1 (4):637-649, 2007
- [14] BMBF Projektstudie Innovationssektor Lebensmittel und Ernährung, Freising/Berlin 2010, [www.bmbf.de](http://www.bmbf.de) (Access 2012-05-12)
- [15] Daten BPI auf Basis von Insight Health 2011, vom Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH), Bonn, Quelle IMS Health
- [16] Ed.: F. Chemat; Eco-extraction du vegetal, Dunod, Paris 2011
- [17] EFSA Stevia EU Zulassung, [www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/additives.htm](http://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/additives.htm) (Access 2012-05-23)
- [18] FDA Lua Han Guo (Monk Fruit) Zulassung, [www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/gras\\_notices/grn000301.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/gras_notices/grn000301.pdf) (Access 2012-05-23)
- [19] EFSA Speech: The Regulation of Food Supplements in Europe, Berlin 9.12.2011, [www.efsa.europa.eu/de/edspeeches/speeches/111209.html](http://www.efsa.europa.eu/de/edspeeches/speeches/111209.html) (Access 2012-05-23) [20] Biodiversitäts-Abkommen, [www.cbd.int/convention](http://www.cbd.int/convention) (Access 2012-05-23)
- [21] Bioenergie Produktion, <http://cta.ornl.gov/bedb/biofuels.shtml> (Access 2012-05-23)
- [22] H. J. Froese, „Perspektiven der Biomassennutzung“, BMfELV, Vortrag Bernburg 23.02.2012
- [23] Die chinesische Landwirtschaft in der Krise?: Zukunft und aktuelle Probleme der chinesischen Landwirtschaft, C. Fischer, Studienarbeit, Verlag für Akademische Texte Grin Verlag; Auflage: 1. (Dezember 2009)
- [24] Lebensmittel: Der Nachholbedarf der Schwellenländer, 18.07.2010, H. Sedlmaier, [www.focus.de](http://www.focus.de) (Access 2012-05-12)
- [25] Engineer average salary income – international comparison, [www.worldsalaries.org/engineer.shtml](http://www.worldsalaries.org/engineer.shtml), (Access 2012-05-12)
- [26] Rising Labor Costs In China May Cause Manufacturers To Return To U.S., Reinvestment During The Next Five Years Could Usher In A 'Manufacturing Renaissance' As The U.S. Becomes A Low-cost Country Among Developed Nations. SOURCE: Boston Consulting Group , 05/13/2011, [www.plantengineering.com/industry-news/industry-trends](http://www.plantengineering.com/industry-news/industry-trends) (Access 2012-05-12)
- [27] [www.cheresources.com/invision/topic/12940-engineering-cost-in-india](http://www.cheresources.com/invision/topic/12940-engineering-cost-in-india) (Access 2012 05-12)
- [28] Aziz R.A., Sarmidi M.R., Kumaresan S., Taher Z.M., Foo D.C.Y., (2003). Phytochemical Processing: The Next Emerging Field in Chemical Engineering – Aspects and Opportunities. *Jurnal Kejuruteraan Kimia Malaysia* 3:45–60.
- [29] [www.arzneipflanzen.info/aktuelle-projekte/demonstrationsprojekt-arzneipflanzen/zuechtung](http://www.arzneipflanzen.info/aktuelle-projekte/demonstrationsprojekt-arzneipflanzen/zuechtung) (Access 2012-05-01)
- [30] CS Carbon Solutions GmbH, Kleinmachnow, [www.cs-carbonsolutions.de](http://www.cs-carbonsolutions.de) (Access 2012 05-23)
- [31] BioPlanta, Leipzig, [www.bioplanta-leipzig.de/unserprofil/pflanzenbiotechnologie/wirkstoffproduktion](http://www.bioplanta-leipzig.de/unserprofil/pflanzenbiotechnologie/wirkstoffproduktion) (Access 2012-05-23)
- [32] Phyton Biotech, Ahrensburg, [www.phytonbiotech.com](http://www.phytonbiotech.com) (Access 2012-05-23)









DECHEMA

Gesellschaft für Chemische Technik  
und Biotechnologie e.V.

Theodor-Heuss Allee 25  
60486 Frankfurt am Main

Telefon: 069 7564-0

Telefax: 069 7564-117

E-Mail: [info@dechema.de](mailto:info@dechema.de)