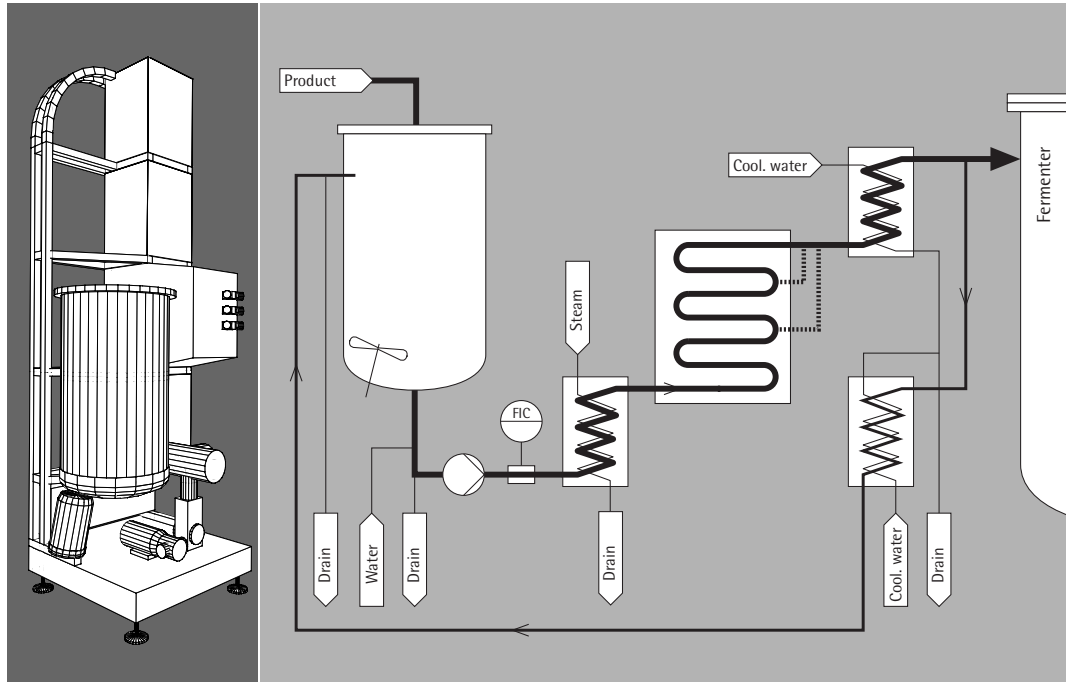


Kontisterilisation

Continuous sterilization



20.1 Allgemein	164	20.1 General	164
20.2 Anlagentechnik u. Betriebsweise	164	20.2 Hardware and operation	164
20.3 Sterilisationsverfahren HTST	166	20.3 HTST sterilization processes	166
20.4 Definitionen im Wandel der Zeit	167	20.4 How definitions have changed	167
20.5 Kontisterilisation Bioengineering	168	20.5 Bioengineering continuous steriliz.	168
20.6 Ausgewählte Literatur	170	20.6 Selected references	170

20.1 Allgemein

Die thermische Behandlung eines Mediums inaktiviert nicht nur die Mikroorganismen, sondern wirkt sich ebenso auf die Grundbestandteile des Mediums aus. Komplexe Medien enthalten reagerfähige Substanzen wie Aminosäuren und Zucker oder Vitamine, die unter Temperatureinwirkung gespalten werden. Eine lange Aufheizzeit wirkt sich besonders bei grösseren Reaktoren nachteilig auf die Mediumsqualität aus, weil das Verhältnis der für den Energieeintrag zur Verfügung stehenden Oberfläche zum Volumen des aufzuheizenden Inhalts mit der Massstabsvergrößerung immer ungünstiger wird. In solchen Fällen wird mit Vorteil die kontinuierliche Sterilisation des Mediums eingesetzt.

20.1 General

Heat treatment of a medium not only inactivates microorganisms but can alter the basic constituents of the medium. Complex media contain reactive substances such as amino acids and sugars or vitamins, which are progressively degraded by the action of high temperatures. Large reactors require long heat-up times because the ratio between the area available for energy transfer and the volume of the contents being heated grows worse and worse as the scale increases. When such extended heating would work to the detriment of medium quality, continuous sterilization of the medium can be employed to advantage.

20.2 Anlagentechnik und Betriebsweise

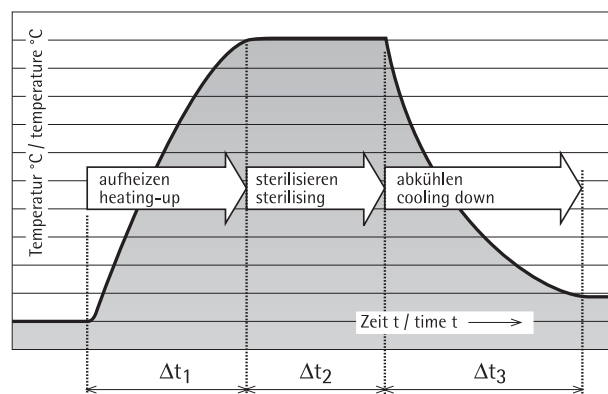
Üblicherweise wird die optimale Sterilisation durch exaktes Einstellen des Temperatur/Zeit-Verlaufs erreicht (Abb. 1). Bei grösseren Fermentationsanlagen ist es aber sehr schwierig, in der Praxis ein zufriedenstellendes Temperatur/Zeit-Profil einzuhalten. Mit einer kontinuierlichen Sterilisationsanlage (Abb. 3-5) ist das nicht der Fall.

20.2 Hardware and operation

Optimal sterilization is commonly achieved through a precise temperature-time schedule (Fig. 1). In larger fermentation systems, however, it is difficult to obtain a satisfactory temperature versus time profile. This is not the case with a continuous sterilization system (Figs. 3-5).

Abb. 1 Temperatur-Zeit-Diagramm. Je grösser der Reaktor, umso länger wird die Gesamtzeit $t_{ges} = \Delta t_1 + \Delta t_2 + \Delta t_3$. Der Sterilisationseffekt in der Aufheiz- und Abkühlphase muss ebenfalls berücksichtigt werden. Da in diesen beiden Phasen die Temperatur nicht konstant ist, muss der Sterilisationseffekt durch Integration berechnet werden. Im Sterilisations-Arbeitsdiagramm ist nur der Effekt während der Haltezeit Δt_2 massgebend.

Fig. 1. Temperature-time diagram. The larger the reactor, the longer the total time $t_{total} = \Delta t_1 + \Delta t_2 + \Delta t_3$. The sterilizing action in the heat-up and cool-down phases must be allowed for. But because the temperature is not constant in these phases, the sterilization effect has to be computed by integration. Only the effect during hold time Δt_2 is relevant for the sterilization work diagram.



Mit der Kontisterilisation kann ein sehr steiles Temperatur-Zeit-Profil gefahren werden. Ausserdem bietet sie die Möglichkeit, durch entsprechende Kombination von Wärmetauschern eine Energierückgewinnung durchzuführen; damit lässt sich der Prozess gleichzeitig wirtschaftlicher gestalten. Aus diesen Gründen ist für eine moderne Verfahrenstechnik eine kontinuierliche Sterilisationsanlage unentbehrlich.

The continuous sterilization system is capable of maintaining a very steep temperature versus time curve. Also, an appropriate combination of heat exchangers permits energy recovery, improving process economics at the same time. For these reasons, continuous sterilization has become indispensable in modern process engineering.

Der Begriff "kontinuierlich"

Mit "kontinuierlich" ist nicht immer gemeint, dass die Anlage permanent läuft, sondern lediglich, dass das Medium im Durchlauf sterilisiert wird statt im Gefäss. Allerdings kann eine solche Anlage auch im eigentlichen Sinne der Bedeutung, nämlich zeitlich unbefristet, betrieben werden. Wird nur im Durchlauf gefahren, so wäre der Begriff Durchlaufsterilisationsanlage zutreffender.

The "continuous" concept

"Continuous" does not mean that the equipment runs non-stop, just that the medium is sterilized while flowing through the unit rather than in the tank. But a system of this type can also be operated continuously in the proper sense of the word, that is, without any time restriction. The technique itself could more aptly be referred to as "in-line" or "flowthrough" as opposed to batch sterilization.

Vorteile – kontinuierliche Sterilisation

Betriebsicherheit:

ständig stationäre Bedingungen	material-schonend
geringerer Steueraufwand (Standard-Regelungstechnik)	weniger störanfällig

Verfahrensführung und Wirtschaftlichkeit:

Entkoppelung von Mediumsterilisation und Equipmentsterilisation	unterschiedliche Bedingungen sind möglich
Einstellung des optimalen Temperatur-Zeit-Profiles	
Zeitersparnis und damit geringeres Reaktionsvolumen	

Advantages of continuous sterilization

Reliability:

Steady-state conditions	Gentle handl. of material
Less control complexity (standard control hardware)	Greater reliability

Process control and cost-effectiveness:

Sterilization of medium independent of equipment sterilization	More flexibility
Optimal temperature versus time profile	
Time saving, hence smaller reactor volume	

20.3 Sterilisationsverfahren

HTST High Temperature Short Time

Gegenwärtig sind vier HTST-Sterilisationsverfahren aus der Literatur bekannt: Verfahren mit direkter und indirekter sowie kombinierte Verfahren.

20.3 HTST sterilization

processes High Temperature Short Time

Four HTST sterilization processes are currently known from the literature. They are subdivided in groups with direct and indirect heat transfer and combined processes.

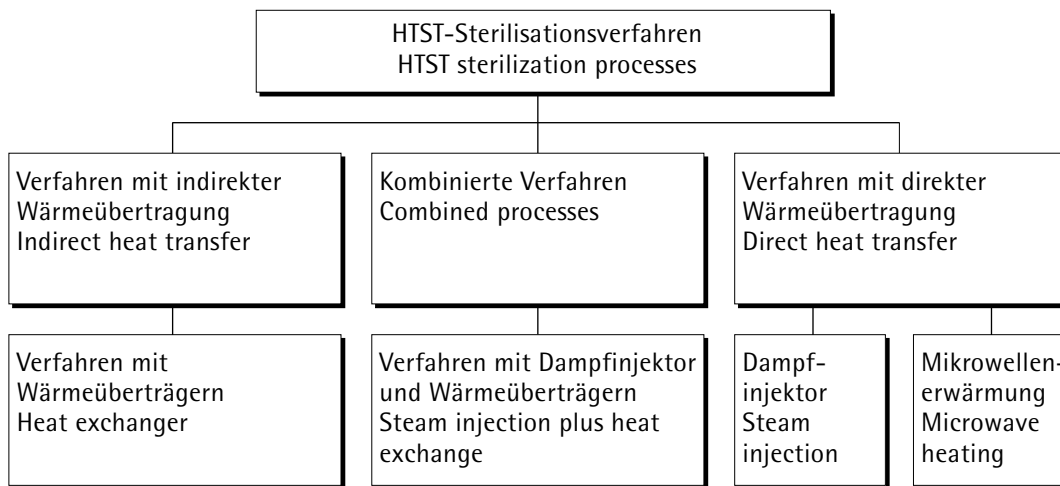


Abb. 2 verschiedene Sterilisationsverfahren

Fig. 2 Classification of sterilization processes.

20.4 Definition

Der Begriff "Sterilisation" im Wandel der Zeit

20.4 Definition

How definitions have changed over time

	Definition	Definition	Quelle* Source*	Gültig im Bereich Applicable to
1957	Physikalischer oder chemischer Prozess, der alle vorkommenden lebensfähigen Formen von Mikroorganismen (Bakterien, Sporen, Viren) zerstört.	Physical or chemical process that destroys all viable forms of microorganisms present (bacteria, spores, viruses).	Reddish (2)	-
1964/65	Abtöten oder Entfernen aller Vegetativ und Dauerformen von pathogenen und apathogenen Mikroorganismen in Stoffen, bei deren Zubereitung oder an Gegenständen.	Killing or elimination of all vegetative forms and spores of pathogenic and non-pathogenic microorganisms in substances, in their preparation, or on objects.	DAB 7 (3)	Pharmazie und Medizin Pharmacy and medicine
1967	Abtöten bzw. Inaktivieren aller Mikroorganismen im Sterilisiergut.	Killing or inactivation of all microorganisms in the medium being sterilized.	Wallhäusser (5)	Pharmazie und Medizin Pharmacy and medicine
1969	Absoluter Begriff, der die völlige Zerstörung aller lebensfähigen Formen von Mikroorganismen beinhaltet, d.h. ihren Verlust der Fähigkeit zur Reproduktion.	Absolute term denoting the complete destruction of all viable forms of microorganisms, that is, the loss of their reproductive capability.	Sykes (7)	-
1973	Haltbarmachen von Nahrungsmitteln durch Hitzeeinwirkung, indem alle Vegetativ- und Fortpflanzungsformen von Mikroorganismen und weitgehend auch ihre Dauerformen abgetötet werden.	Imparting of keeping qualities to foodstuffs through action of heat killing all vegetative and reproductive forms, and essentially all spores, of microorganisms.	Horn (8)	Lebensmittelindustrie Food industry
1986	Wahrscheinlicher Prozess der Zerstörung oder Entfernung aller lebensfähigen Formen von Mikroorganismen aus einem definierten System durch einen kontinuierlichen oder diskontinuierlichen Prozess.	Probabilistic process of destroying or eliminating all viable forms of microorganisms from a well-defined system through a continuous or batch operation.	Bader (13)	Biotechnologie und technische Mikrobiologie Biotechnology and industrial microbiology
1986	Abtöten oder irreversibles Inaktivieren aller vermehrungsfähigen Mikroorganismen im Sterilisiergut. Umfasst die erforderlichen Verfahrensschritte vor und/oder nach dem Sterilisieren, aber ohne eine eventuell erforderliche Vor- oder Nachbehandlung des Sterilisiergutes.	Killing or irreversible inactivation of all microorganisms capable or reproduction in the medium for sterilization. Takes in the needed unit operations before and/or after sterilization, but not any required pre- or post-treatment of the medium for sterilization.	DIN-Normenaus-schuss Medizin (14)	Medizin Medicine
1987	Absoluter Eliminierungsprozess aller Mikroorganismen und das Inaktivieren von Viren, die sich in oder an einem Produkt oder Gegenstand befinden.	Process of absolute elimination of microorganisms and inactivation of viruses present in or on a product or object.	Wallhäusser (15)	Pharmazie und Medizin Pharmacy and medicine
1988/89	Die durch Abtöten bewirkte Verminderung lebensfähiger Formen von Mikroorganismen, die in Stoffen, bei deren Zubereitung und an Gegenständen vorkommen, auf einen berechenbaren, für die Anwendung am Menschen bzw. Tier notwendigen Grad.	Reduction of populations (i.e., killing) of viable forms of microorganisms present in substances, in their preparation and on objects, to a calculable degree as necessary for application to human beings or animals.	Horn (18)	Pharmazie und Medizin; Ablösung der Definition von 1964/65 und für das Gebiet der ehemaligen DDR geplant Pharmacy and medicine (replaces the 1964/65 definition), intended to apply to former East Germany

* siehe Kap. 6, Ausgewählte Literatur

* See section 6, Selected references

20.5 Kontisterilisation von Bioengineering

Die von Bioengineering weiterentwickelten Kontisterilisationen zeichnen sich aus durch:

- den Einsatz von hochwertigen Wärmetauschern (Rohr-in-Rohr, Drallströmung) mit schneller Erhitzung und Kühlung
- hohe Flussgeschwindigkeiten
- automatisch gesteuerte Verfahrensabläufe
- Reinigungsfreundliche Konstruktion (CIP)

Bioengineering unterscheidet zwischen Kompaktanlagen mit kleineren Durchflüssen, z.B. 20-30-40 l/h (Abb. 3, 4), und den Kontisterilisationsanlagen mit Durchflüssen bis 10 m³ und mehr (Abb. 5).

Kontisterilisation 20-30-40 l/h

Die Kompaktanlage mit bemerkenswerten Eigenschaften: Grundfläche von 65 x 65 cm, Rohr-in-Rohr-Wärmetauscher, gut isolierte Haltestrecke, 3-Stufen-Durchflusseinstellung, usw.

Das zu sterilisierende Medium wird mit dem Wärmetauscher WT1 auf die gewünschte Temperatur geheizt. In einer isolierten Haltestrecke wird das Medium 90 Sekunden auf dieser Temperatur gehalten und anschliessend mit dem Wärmetauscher WT2 zurückgekühlt, bevor das Medium in den Fermenter geleitet wird. Ist die gewünschte Sterilisationstemperatur nicht erreicht, wird das Medium über den Kühler WT3 zurückgeführt.

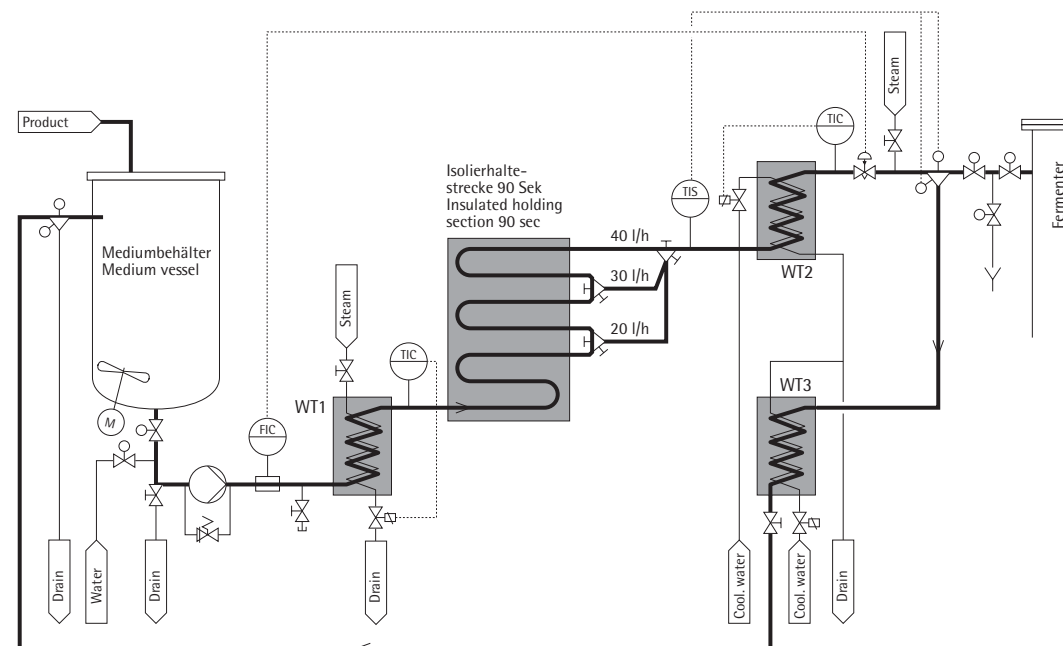


Abb. 4 Kontisterilisation 20-30-40 l/h

20.5 The Bioengineering continuous sterilization system

Bioengineering's enhanced continuous sterilization systems feature

- High-performance heat exchangers (double-tube, dynamic flow) for fast heat-up and cool-down
- High flow velocities
- Automated operation
- Easy-cleaning design (CIP)

Bioengineering makes a distinction between compact systems with smaller capacities in the 20-30-40 l/h range (Figs. 3 and 4) and systems offering flow rates up to and beyond 10 m³/h (Fig. 5).

20-30-40 l/h continuous sterilization system

These compact units have remarkable features: 65 x 65cm footprint, double-tube heat exchangers, highly insulated holding sections, three-level flow rate control and much more.

The medium to be sterilized is heated to the desired temperature in heat exchanger WT1. It is kept at this temperature for 90 seconds in an insulated holding section, then recooled in heat exchanger WT2 before being routed to the fermenter. If the medium does not reach the specified sterilization temperature, it is returned via cooler WT3.

Fig. 4 20-30-40 l/h continuous sterilization system

Kontisterilisationen bis 10 m³/h und mehr

Bioengineering plant und baut kontinuierliche Sterilisationsanlagen nach Kunden-Spezifikationen und entsprechend den erforderlichen Bedürfnissen der jeweiligen Anwendung.

Das folgende Beispiel zeigt eine Kontisterilisation für Durchflussvolumen von 10 m³/h. Die Anlage (Abb. 5) dient zur Sterilisation von Nährmedium für die Fermentation und besteht im wesentlichen aus:

- Vorlagentank für Rezirkulation
- Zentrifugalpumpe für CIP-Reinigung und Drehkolbenpumpe für Produktion
- Wärmetauscher für die Vorheizung und Wärmerückgewinnung
- weitere Wärmetauscher für Heizen und Kühlen
- Haltestrecke Sterilisationstemperatur
- MSR und Anlage-Automation

Vorteile der Drallströmungs-Wärmetauscher:

- hohe Flussgeschwindigkeiten
- sehr gute Wärmeübertragung
- effiziente und schnelle CIP-Reinigung, da keine Totzonen
- hohe Sicherheit bei aseptischen Prozessen

Continuous sterilization systems for up to and beyond 10 m³/h

Bioengineering designs and builds continuous sterilization systems meeting customer specifications and satisfying the requirements of each application.

The following example illustrates a continuous sterilization system for a flow rate of 10 m³/h. The plant (Fig. 5) is used to sterilize the nutrient medium for fermentation. The principal components are

- Supply tank for recirculation
- Centrifugal pump for CIP cleaning, reciprocating pump for product
- Heat exchangers for preheating and heat recovery
- Heat exchangers for process heating and cooling
- Insulated section for holding medium at sterilization temperature
- Instrumentation, control devices and automation

Advantages of dynamic flow heat exchangers:

- High flow velocities
- Very good heat transfer
- Fast, efficient CIP cleaning (no pockets)
- High reliability for aseptic processes

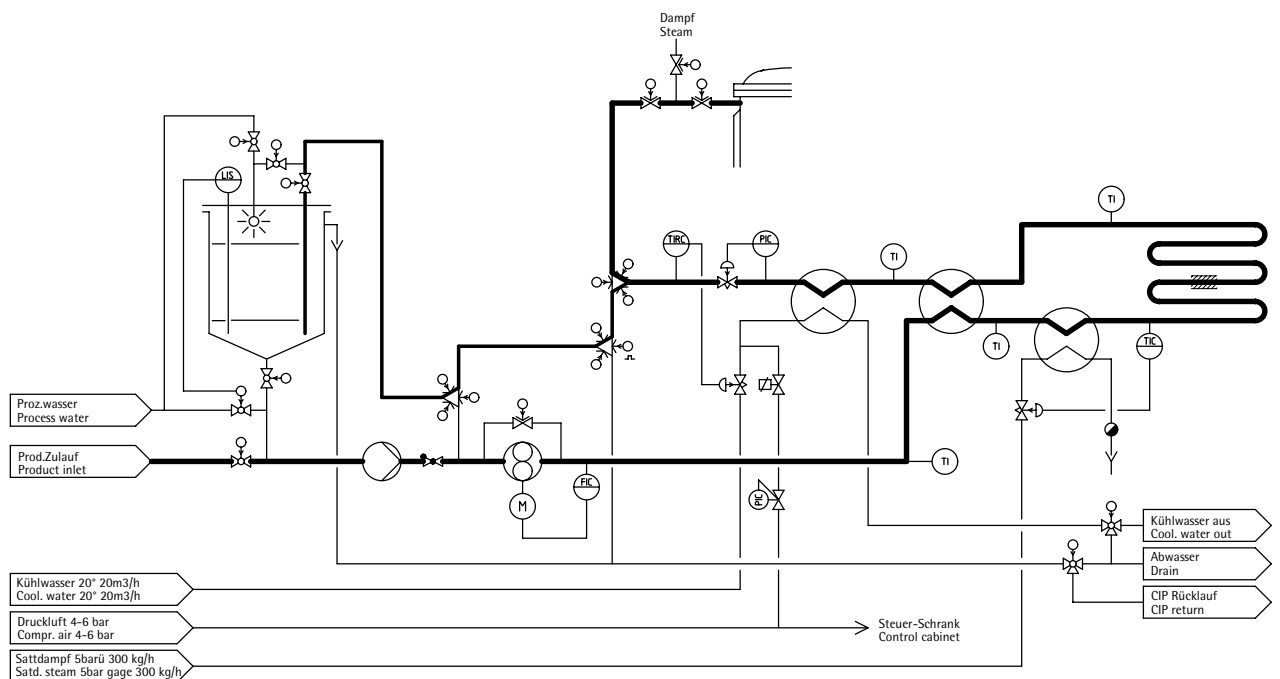


Abb. 5 Anwendungsbeispiel Kontisterilisation 10 m³/h

Fig. 5 Sample application: a 10 m³/h continuous sterilization system

20.6 Ausgewählte Literatur 20.6 Selected references

1. Gaden, Fermentation. In: Chemical Engineering, April, 1956.
2. Reddish, Antiseptics, disinfectants, fungicides and chemical and physical sterilization, Philadelphia 1957.
3. DAB 7, - Deutsches Arzneibuch, 7. Aufl. , Berlin 1965.
4. DECHEMA, Hrsg., Wärmebehandlung von Lebensmitteln. 17 Vorträge, gehalten anlässlich des 2. europäischen Symposions "Lebensmittel – Neuzeitliche Entwicklung in der Wärmebehandlung". In Frankfurt a.M., 31. 03. – 02. 04. 1965. DECHEMA-Monographien, Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet des chemischen Apparatewesens in Einzelabhandlungen, Bd. 56, Weinheim 1965.
5. Wallhäuser, Sterilisation – Desinfektion – Konservierung – Chemotherapie, Stuttgart 1967.
6. Müller, Kieslich, Technologie der Darstellung organischer Substanzen mit Mikroorganismen. In: Chemie Ingenieur Technik, Hft. 8, 8/1966, 813-912.
7. Sykes, Methods and equipment for sterilization of laboratory apparatus and media. In: Methods Microbiol., 1/1965, 77-121.
8. Horn, Grundlagen der Sterilisation, Berlin 1973.
9. Malitz, UHT-Anlagen für hochviskose Produkte. In: dei – die ernährungsindustrie, 12/1982, 22ff.
10. Crueger, Crueger, Lehrbuch der Angewandten Mikrobiologie, Wiesbaden 1982.
11. Bader, Boekeloo, Graham, Cagle, Sterilization of Oils: Data to Support the Use of a Continuous Point-of-Use Sterilizer. In: Biotechnology and Bioengineering, Vol. 26, 1984, 848-856.
12. Einsele, Finn, Samhaber, Mikrobiologische und biochemische Verfahrenstechnik. Eine Einführung, Weinheim 1985.
13. Bader, Sterilization: Prevention of Contamination. In: American Society for Microbiology, Hrsg., Manual of industrial microbiology, Washington 1986, 345-362.
14. DIN-Deutsche Industrie Norm, Normenausschuss Medizin, DIN 58 900, Teil 1 und 2, 1986.
15. Wallhäuser, Praxis der Sterilisation, Desinfektion – Konservierung, Stuttgart 1987.
16. Svensson, Continuous Media Sterilization in Biotechnical Fermentation . DECHEMA-Monographien, Forschung und Entwicklung auf dem Gebiete des chemischen Apparatewesens in Einzelabhandlungen, Bd. 113, Weinheim 1988.
17. Scragg, Hrsg., Biotechnology for engineers. Biological systems in technological processes, New York 1988.
18. Horn, Zu neuen Begriffen, Inhalten und Trends der Entkeimungslehre. In: Sterilsymposium (Kurzreferate), Erfurt 1988.
19. Eibl, Beitrag zur HTST-Sterilisation von technischen Substraten, Diss., TH-Köthen, Köthen 1990.

20. Diekmann, Metz, Grundlagen und Praxis der Biotechnologie. Eine Einführung für Naturwissenschaftler und Ingenieure, Stuttgart 1991.
21. Armenante, Li, Complete Design Analysis of a Continuous Sterilizer for Fermentation Media Containing Suspended Solids. In: Biotechnology and Bioengineering, Vol. 41, 1993, 900-913.
22. Storhas, Bioreaktoren und periphere Einrichtungen. Ein Leitfaden für die Hochschulausbildung, für Hersteller und Anwender, Braunschweig 1994.
23. Gross, Geissler, Werner, Wichmann, Kontinuierliche Kurzzeitsterilisation mit kompakten Wärmeüberträgern, AICHEM, Frankfurt 1994.
24. Wallhäuser, Praxis der Sterilisation, Desinfektion – Konservierung, Keimidentifizierung – Betriebshygiene, Stuttgart 1995.

