

Tobias Sauk

Kontinuierliche heterogene Wirkstoffsynthese am Beispiel der (Di-)N-Alkylierung von 1*H*-Benzimidazol

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2020

Zugl.: (TU) Braunschweig, Univ., Diss., 2020

Herausgeber:

Stephan Scholl, Wolfgang Augustin

ICTV – Institut für Chemische und Thermische Verfahrenstechnik

Langer Kamp 7

38106 Braunschweig

Telefon + 49 (0)531 391 2781

Telefax + 49 (0)531 391 2792

ictv@tu-braunschweig.de

www.ictv.tu-bs.de

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2020

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2020

Gedruckt auf umweltfreundlichem, säurefreiem Papier
aus nachhaltiger Forstwirtschaft.

ISSN 1860-1316

ISBN 978-3-7369-7271-1

eISBN 978-3-7369-6271-2



Kontinuierliche heterogene Wirkstoffsynthese am Beispiel der (Di-)N-Alkylierung von 1*H*-Benzimidazol

Von der Fakultät für Maschinenbau
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig

zur Erlangung der Würde

eines Doktor-Ingenieurs (Dr.-Ing.)

genehmigte Dissertation

von: Tobias Sauk M.Sc.

aus (Geburtsort): Veerßen/Uelzen

eingereicht am: 23.01.2020

mündliche Prüfung am: 26.08.2020

Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Stephan Scholl
Prof. Dr. Ingo Ott

2020



Vorwort

Die nachfolgende Arbeit begann als Teilprojekt des dreijährigen Doktorandenprogramms „Processing of Poorly Soluble Drugs at Small Scale“ im Teilbereich „Chemical Synthesis and Downstream Processing“ im Rahmen des Aufbaus des Zentrums für Pharmaverfahrenstechnik (PVZ) der TU Braunschweig. Das Ziel war die Stärkung der Interdisziplinarität der Natur- und Ingenieurwissenschaften, im Speziellen der Pharmazie und der chemischen Verfahrenstechnik. In Kooperation mit Jessica Wölker aus dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Ingo Ott (Institut für Medizinische und Pharmazeutische Chemie) lag der Fokus auf der Etablierung, Skalierung und Transfer der Batchverfahren zur Synthese von metallorganischen *N*-heterozyklischen Carbenkomplexen (M-NHC) in einen kontinuierlichen Prozess sowie dessen Reaktionsüberwachung. Auch nach Ende des Doktorandenprogrammes sah ich in diesem Thema mein Promotionsthema, nunmehr ohne Projekt und mit Schwerpunkt auf der kontinuierlichen Synthese der den M-NHC vorangehenden Diazoliumsalzen.

Auf diesem Weg begleiteten mich viele Kollegen, denen ich meinen Dank für ihren Rat, „Büro-/Flurgespräche“ und Unterstützung aussprechen möchte. Allen voran danke ich meinem Bürokollegen bis zuletzt Moritz und ehemaligen Bürokollegin Annika. Auch der Werkstatt mit Karl, Sven und Nils sowie unserem Elektroniker Jörg gilt mein Dank für die Umsetzung meiner Ideen in Bauteile und deren Verkabelung. Nicht zu vergessen ist auch Marion aus dem Sekretariat mit deren Hilfe alle Feinheiten der Bürokratie bewältigt wurden. Letztlich gilt der vielleicht größte Dank allen Studenten, besonders der letzten beiden Jahre, welche bei mir ihre Bachelor-, Studien- und Masterarbeiten geschrieben haben und nur durch deren Mithilfe die Vielzahl an Experimenten möglich war:

- Annika Tornack (Masterarbeit, 2016)
- Tanja Zindler (Masterarbeit, 2016)
- Tobias Höfer (Masterarbeit, 2017)
- Leonard Both (Bachelorarbeit, 2018)
- Laurids Henke (Studienarbeit, 2018)
- Conrad Meyer (Masterarbeit, 2018)
- Chunyu Xiao (Masterarbeit, 2018)
- Carolin Heiduk (Masterarbeit, 2019)
- Lara-Marie Harting (Bachelorarbeit, 2019)

Und ich hoffe, dass auch sie, trotz aller Herausforderungen und teils auch Rückschlägen, Spaß an ihrem und damit auch meinem Thema hatten und währenddessen ebenso viel gelernt haben.



Inhaltsverzeichnis

Symbolverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Kurzzusammenfassung	VI
Abstract	VII
1. Einleitung	1
2. Batch- und kontinuierliche Produktionsverfahren	3
2.1. Batchverfahren in der pharmazeutischen Industrie	3
2.2. Kontinuierliche Verfahren	4
2.2.1. Typen kontinuierlicher Reaktionssysteme	5
2.2.2. Bedeutung und Vorteile kontinuierlicher Verfahren	6
2.2.3. Mehrstufige kontinuierliche Verfahren	7
2.2.4. Anwendung in der pharmazeutischen Industrie und Feinchemie	9
2.2.5. Festbettreaktoren	11
3. Diazole in Forschung und Industrie	15
3.1. Struktur und chemische Eigenschaften	15
3.2. Anwendungsgebiete von Diazolen	18
3.3. <i>N</i> -heterozyklische Carbene (NHC)	20
3.4. Verwendung als Liganden in der M-NHC Synthese	21
3.5. Kontinuierliche Synthese von Diazoliumsalzen	23
4. Experimentelles Vorgehen	25
4.1. Modellsynthese	25
4.2. Reaktanden und Lösungsmittel	26
4.3. Konzentrationsbestimmung (HPLC)	28
4.4. Löslichkeit	31
4.5. Synthese und Aufarbeitung im Batchverfahren	32
4.6. Kontinuierliches Reaktionssystem	34
4.7. Charakterisierung des Festbettes	37
4.7.1. Porosität und Schüttgutedichte	37
4.7.2. Verweilzeit	38
4.8. Reaktionskinetik	41



4.9. Versuchsdurchführung des kontinuierlichen Verfahrens.....	45
5. Kontinuierliche Di- <i>N</i> -Alkylierung in einem Festbettreaktor	48
5.1. Charakterisierung des Festbettes.....	48
5.1.1. Verweilzeitverhalten	49
5.1.2. Partikelgröße und -oberfläche	52
5.2. Vergleichbarkeit des Batch- und kontinuierlichen Verfahren.....	55
5.3. Einfluss des Reaktandenverhältnisses	57
5.4. Einfluss der Reaktortemperatur und Reaktionskinetik	60
5.5. Prozess- und Festbettstabilität	62
5.5.1. Einfluss von Wasser.....	63
5.5.2. Nebenreaktionen der Diazole	65
5.5.3. Inertisierung des Festbettes	69
5.5.4. Reaktionseinfluss auf das Festbett.....	77
6. Alternative Basen und Lösungsmittel	81
6.1. Einsatz alternativer Basen.....	81
6.1.1. Reaktionsumsatz und Prozessausbeute	81
6.1.2. Adsorption.....	84
6.2. Einsatz alternativer Lösungsmittel.....	86
6.2.1. Löslichkeit.....	86
6.2.2. Lösungsmittelvergleich.....	88
6.2.3. Lösungsmiteleinfluss und Reaktionskinetik	91
6.3. Einsatz im kontinuierlichen Verfahren	96
7. Weitere <i>N</i> -Alkylierungen von 1 <i>H</i> -Benzimidazol	102
7.1. Di- <i>N</i> -Ethylierung.....	102
7.2. Mono- <i>N</i> -Alkylierung.....	105
7.3. Asymmetrische <i>N</i> -Alkylierung und -Arylierung.....	109
7.4. Bewertung der kontinuierlichen (Di-) <i>N</i> -Alkylierung	113
8. Verfahrensbewertung und -anwendung.....	115
9. Zusammenfassung und Ausblick.....	118
10. Literaturverzeichnis	124
11. Anhang	135



Symbolverzeichnis

Lateinische Buchstaben

A	-	Komponente A
A	-	Frequenz-/Häufigkeitsfaktor
A	mAU min ⁻¹	Peakfläche
AN	-	"Acceptor Number"
B	-	Y-Achsenabschnitt
B		Komponente B
Bo	-	Bodensteinzahl
C		Komponente C
c_i	mmol mL ⁻¹	Stoffkonzentration
A		Konzentration Komponente A
B		Konzentration Komponente B
C		Konzentration Komponente C
D		Konzentration Komponente D
P		Produktkonzentration
$t_{0,BI}$		Startkonzentration von BI
V		Vorlagenkonzentration
d	mm	Innerer Durchmesser
D		Komponente D
d_{32}	mm	Sauterdurchmesser
D_{ax}	m ² s ⁻¹	Axialer Dispersionskoeffizient
DN	-	"Donator Number"
E(Θ)	-	Verweilzeitdichte
E_A	kJ mol ⁻¹	Aktivierungsenergie
F(Θ)	-	Verweilzeitsumme
f_{BV}	-	Faktor des ausgetauschten freien Reaktorvolumens
k	mmol mL ⁻¹ min ⁻¹	Geschwindigkeitskonstante
L	mm	Länge
m	-	Steigung



m_i	g	Masse
ohne		Festbettmasse
r		Masse des gelösten Analyten
s		Masse des Lösungsmittels
v		Leergewicht des Vials
N	-	Versuchsanzahl
N	-	Partikelanzahl
N	-	Rührkesselanzahl
$\vec{p}$	10^{-30} CM	Dipolmoment
R	$\text{mol}_{\text{AM}} \text{mol}_{\text{BI}}^{-1}$	Reaktandenverhältnis
R	min^{-1}	Drehzahl
R	$\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$	Universelle Gaskonstante
Re_P	-	Partikel-Reynoldszahl
RZA	$\text{mmol mL}^{-1} \text{h}^{-1}$	Raum-Zeit-Ausbeute
S	mmol g^{-1}	Löslichkeit
S_v	m^{-1}	Spezifische Oberfläche
t_i	min	Zeit
0		Zeitpunkt $t = 0$ min
m	-	Mittlere Verweilzeit
T_R	$^{\circ}\text{C}$	Reaktions- oder Prozessstemperatur
t_R	min	Reaktions- oder Prozesszeit
$\dot{V}$	$\mu\text{L min}$	Volumenstrom
V_i	mL	Volumen
F		Freies Reaktorvolumen
L		Leervolumen
P		Festkörpervolumen
Ref		Referenzvolumen
v_s	m s^{-1}	Leerrohrgeschwindigkeit
X_i	$\text{mol}_i \text{mol}_{\text{Gesamt}}^{-1}$	Stoffmengenanteil
BI		1H-Benzimidazol
MBI		1-Methylbenzimidazol
DBI		1,3-Dimethylbenzimidazoliumiodid
$x_{3,i}$	μm	Maschenweite (Mengenart: Volumen)
Y	-	Ausbeute



Griechische Buchstaben

ε	-	Dielektrizitätskonstante
Θ	-	Dimensionslose Verweilzeit
ρ_i	$\text{m}^3 \text{ kg}$	Dichte
ρ_R		Reinstoffdichte
ρ_S		Schüttgutdichte
σ	$\mu\text{S cm}^{-1}$	Leitfähigkeit
τ	min	Fluidynamische Verweilzeit
ψ_i	-	Porosität
ψ_R		Porosität des Festbettes
ψ_S		Porosität der Schüttung
μ	mPa s	Viskosität



Abkürzungsverzeichnis

A	Alkali
ACN	Acetonitril
AK	Aktivkohle
AM	Alkylierungsmittel
API	„Active Pharmaceutical Ingredient“
BI	1 <i>H</i> -Benzimidazol
ByMeBBr	3-Benzyl-1-Methylbenzimidazolium Bromid
CaO	Calciumoxid
DBI	1,3-Dimethylbenzimidazolium Iodid
DEC	Diethylcarbonat
DGLS	Differentialgleichungssystem
DMC	Dimethylcarbonat
DMF	Dimethylformamid
EtBI	1-Ethylbenzimidazol
EtBr	Ethylbromid
EtI	Ethyliodid
EtMeBBI	3-Ethyl-1-Methyl-benzimidazolium Iodid
EtMeBBr	3-Ethyl-1-Methyl-benzimidazolium Bromid
EtOAc	Ethylacetat
FBR	Festbettreaktor
GMP	"Good Manufacturing Practice"
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IL	Ionische Flüssigkeit/en
K ₂ CO ₃	Kaliumcarbonat



KBr	Kaliumbromid
KHCO ₃	Kaliumhydrogencarbonat
KI	Kaliumiodid
LM	Lösungsmittel
LZ	Langzeitversuch
M	Metalloxid
MBI	1-Methylbenzimidazol
Mel	Methyliodid
M-NHC	metallorganische <i>N</i> -heterozyklische Carbenkomplexe
NHC	<i>N</i> -heterozyklisches Carben
OCT	"Organic Cation Transporter"
PC	Propylencarbonat
S _N 1	Nukleophile Substitution (1. Ordnung)
S _N 2	Nukleophile Substitution (2. Ordnung)
SV	Stufenversuch
THF	Tetrahydrofuran
Y	Prozessausbeute
Z	Zeolith

Kurzzusammenfassung

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt in der Entwicklung, Charakterisierung und Bewertung eines Verfahrens zur kontinuierlichen heterogenen Reaktionsführung in einem nicht-katalytischen Festbettreaktor. Dabei werden sowohl die Vor- als auch Nachteile sowie Herausforderungen, im Speziellen der heterogenen Synthese (fest/flüssig), in einem kontinuierlichen Verfahren verdeutlicht.

Dies erfolgt am Beispiel der Synthese von Diazoliumsalzen, eingesetzt als Liganden bei metallorganischen *N*-heterozyklischen Carbenkomplexen (M-NHC), welche ihrerseits vielversprechende pharmazeutische Wirkstoffe und Katalysatoren darstellen. Dabei gestattet das neuartige Verfahren durch einen erhöhten Systemdruck und Reaktions-temperatur eine Vervielfachung der Reaktionsgeschwindigkeit. Dies resultiert in einer Reduzierung der Reaktionszeit im Vergleich zum Batchverfahren. Demgegenüber stehen Nebenreaktionen sowohl des Festbettes als auch Diazoliumsalzes, insbesondere durch Anwesenheit von Wasser bei erhöhter Reaktionstemperatur ($T \geq 120\text{ °C}$). Daraus folgen die Beeinträchtigung der Produktausbeute und -reinheit sowie der Prozess- und Langzeitstabilität. Um diesen entgegenzuwirken, wird der Wechsel des basischen Reaktanden und Lösungsmittel diskutiert. Dabei wird die Relevanz von deren Wechselwirkungen zueinander sowie deren Einfluss auf die Reaktion, übrigen Reaktanden und Produkten hervorgehoben. Gleichzeitig bietet die Betrachtung dieser auch eine Chance der weiteren Optimierung bestehender Batchverfahren.

Weiterhin liegt aufgrund der Bildung anorganischer Salze bei der Modellsynthese ein erheblicher Störeinfluss vor. Dabei kann die Bildung der anorganischen Salze durch Anwendung eines alternativen Reaktionsansatzes vermieden werden. Dieser Ansatz umfasst die Aufteilung des Verfahrens in die heterogene Mono-*N*-Alkylierung zum einfach *N*-alkyliertem Diazol in einem Batchprozess oder Festbettreaktor und anschließend homogene *N*-Alkylierung oder *N*-Arylierung zum Diazoliumsalz in einem Rohrreaktor. Dies gestattet zudem die Synthese einer großen Vielfalt asymmetrisch *N*-alkylierter und *N*-arylierter Diazoliumsalze.

Aus der Bewertung des entwickelten kontinuierlichen Verfahrens sowie dessen Vorteilen gegenüber dem Batchverfahren folgen weiterhin mögliche Ansatzpunkte und Hilfestellungen für dessen Skalierung, Übertragung und die Entwicklung weiterer kontinuierlicher heterogener Synthesen.



Abstract

The focus of this thesis is on the development, characterization and assessment of a heterogeneous continuous flow synthesis in a non-catalytic fixed-bed reactor. In doing so the advantages and disadvantages as well as challenges of continuous flow processes are presented, especially those of the heterogeneous synthesis (solid/liquid).

The heterogeneous flow synthesis is performed as an example using the synthesis of diazolium salts. Diazolium salts act as ligands in organometallic *N*-heterocyclic carbene complexes (M-NHC), which are potent active pharmaceutical ingredients (API) and catalysts. This new process enables a significant increase in reaction rate through an increased reaction temperature as a result of higher system pressures. Subsequently, the reaction time that is needed for total conversion is reduced in comparison to the batch process. However, side reactions of both fixed-bed and diazolium salts occur due to the presence of water and reaction temperatures in excess of $T \geq 120$ °C. As a result, product yield and purity as well as process and long-term stability of the fixed bed are negatively affected.

In order to counter act these deficiencies, the substitution of basic reagent and solvent is discussed, thereby showing the relevance of the interactions of solvent and basic reactant, as well as the effects on the reaction, reactants and products. Likewise, by showing the effects of solvent and basic reactant the batch process can benefit as well.

However, by using alkyl halides for the di-*N*-alkylation inorganic salts are formed which strongly affect the continuous flow process. These salts can be avoided by adopting an alternative reaction strategy. Instead of a single two-step synthesis, the alternative strategy consists of two one-step syntheses: a selective heterogeneous mono-*N*-alkylation of the initial diazole in a batch process or a fixed-bed reactor by carbonate esters followed by a homogeneous *N*-alkylation or *N*-arylation in a flow reactor that forms the diazolium salt. In addition, a wide variety of both symmetric and asymmetric diazolium salts can be synthesized using the alternative reaction route.

Likewise, the characterization of the developed heterogeneous continuous flow synthesis with respect to its benefits in comparison to the batch process leads to a better understanding of process scaling, transfer and development of innovative continuous flow syntheses.





1. Einleitung

Die kontinuierliche Synthese pharmazeutisch relevanter Produkte und Wirkstoffe ist selbst nach mehreren Jahrzehnten intensiver Forschung in Hinblick auf dessen industrielle Anwendung eine seltene Randerscheinung. Unabhängig davon, ist das Interesse aufgrund des immerwährenden Kosten- und Innovationsdrucks bei der Produktion und Entwicklung von Wirkstoffen weiterhin groß [1,2].

An einer Vielzahl an Beispielen, sowohl etablierten als auch neuartigen Prozessen der Wirkstoffforschung, wurde die ein- oder mehrstufige kontinuierliche Synthese von Wirkstoffmolekülen bereits erfolgreich angewandt [3]. Stets präsent sind dabei die Vorteile dieser Verfahren gegenüber konventionellen Batchprozessen. Dazu zählt die Prozessintensivierung, welche gleichermaßen Zeit- und Kostenersparnisse mit sich bringt, sowie umfassende Prozesskontrolle und damit auch verbesserte Sicherheitsaspekte [1]. Allerdings treten auch Nachteile und Herausforderungen zum Vorschein, wie der Transport oder die Vermeidung von Feststoffen und die komplexen Anforderungen mehrstufiger Synthesen wie Lösungsmittelwechsel und damit zusammenhängend eine geringe Löslichkeit der beteiligten Substanzen [2].

Diese Herausforderungen, im Speziellen der kontinuierlichen heterogenen Synthese (hier fest/flüssig), führen zum Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit: der Untersuchung und Charakterisierung der kontinuierlichen Reaktionsführung in einem nicht-katalytischen Festbett am Beispiel der Synthese von Diazoliumsalzen. Die Stoffgruppe der Diazoliumsalze bietet dabei eine große strukturelle Vielfalt und ebenso vielseitige Anwendungen wie als Liganden bei der M-NHC-Synthese, als ionische Flüssigkeiten (IL), etc. Die entsprechenden Batchverfahren zu deren Synthese sind oft mit einer geringen Prozessausbeute und gleichzeitig der Notwendigkeit von langen Reaktionszeiten verbunden. Ebenso stellen die zur Synthese genutzten Alkylhalogenide oftmals Gesundheits- und Sicherheitsrisiken dar, sodass auch hier die Vorteile der kontinuierlichen Prozessführung zum Tragen kommen.

Im Detail erfolgen die Untersuchungen anhand der Di-*N*-Methylierung des Diazoles 1*H*-Benzimidazol (BI) durch das Alkylhalogenid Methyljodid (MeI) bei Durchströmung eines Festbettes bestehend aus der schwachen Base Kaliumcarbonat (K_2CO_3). Letztere findet in der organischen Synthese weit verbreitete Anwendung und sticht allem voran durch ihre ungefährliche Handhabung und – im Gegensatz zu vielen Katalysatoren – einen geringen Preis hervor. Das Produkt dieser zweistufigen Konsekutivreaktion ist das



Diazoliumsalz 1,3-Dimethylbenzimidazolium Iodid (DBI). DBI dient, zusammen mit weiteren Vertretern dieser Stoffgruppe, in Form eines daraus gewonnenen Carbens, als Ligand bei der Synthese von metallorganischen Carbenkomplexen (M-NHC). Diese zeigen ein hohes Potential bei der Verwendung als pharmazeutischer Wirkstoff, bspw. im Bereich der Krebstherapie [4,5], finden aber auch eine breite Anwendung als Katalysatoren [6].

Die Charakterisierung des Festbettreaktors schließt die Bewertung des Verweilzeitverhaltens, den Vergleich zum Batchverfahren und die mathematische Beschreibung der Reaktionskinetik, sowohl im Batch- als auch im kontinuierlichen Verfahren mit ein. Die Langzeitstabilität des Festbettes und auftretende Nebenreaktionen sind weitere Aspekte, welche maßgeblich über die Einsatzfähigkeit des vorgestellten Verfahrens zur kontinuierlichen Synthese von Diazoliumsalzen entscheiden. Dies gestattet die kritische Diskussion sowohl des etablierten Batch- als auch neu entwickelten kontinuierlichen Verfahrens. Ebenfalls von Bedeutung und mit dem Ziel der weiteren Prozessoptimierung, ist die Betrachtung alternativer Lösungsmittel aber auch fester Basen.

Darüber hinaus ist die Modellreaktion der *N*-Alkylierung nicht auf die Verwendung von Methyljodid als Alkylierungsmittel beschränkt. Diazole sind durch Nutzung einer Vielzahl an Alkylhalogeniden aber auch Kohlensäureestern (ugs. „Carbonate“) in hohem Maße funktionalisierbar, sodass die Synthese einer großen Vielfalt in ihren Eigenschaften maßgeschneiderter Diazoliumsalze möglich ist. Die Funktionalisierbarkeit wird ebenfalls anhand einer Auswahl an sowohl symmetrischen als auch asymmetrischen *N*-Alkylierungen und *N*-Arylierungen vorgestellt. Unter Einbeziehung der hier vorgestellten und im Folgenden diskutierten Aspekte erfolgt abschließend die Bewertung und Einschätzung des Potentials der *N*-Alkylierung in einem kontinuierlichen Verfahren mit Bezug zur konventionellen Betriebsweise im Batch. Gleichermäßen folgt aus den vorgestellten Vor- aber auch Nachteilen und bestehenden Herausforderungen die Bewertung des Verfahrens zur kontinuierlichen heterogenen Synthese im Mikro- und Millimaßstab in Hinblick auf dessen Skalierbarkeit und auch Übertragbarkeit auf weitere heterogene Synthesen.



2. Batch- und kontinuierliche Produktionsverfahren

Kontinuierliche Verfahren können gegenüber den entsprechenden Batchverfahren erhebliche Vorteile bieten, gleichzeitig gestatten sie infolge der Prozessintensivierung, hohen Prozesskontrolle und verbesserter Sicherheitsaspekte die Durchführung von Synthesen, welche zuvor in Batchverfahren nicht möglich waren. Trotz dessen unterliegen sie, insbesondere bei der heterogenen Prozessführung (fest/flüssig), Einschränkungen und ebenfalls Vorbehalten seitens der pharmazeutisch chemischen Prozessindustrie sowie Feinchemie. Um die Hintergründe dessen vorzustellen, sind nachfolgend die grundlegenden Anwendungsfälle, Eigenschaften sowie Vor- und Nachteile sowohl der Batch- als auch kontinuierlichen Verfahren beschrieben. Dabei steht deren Einsatz in der pharmazeutisch chemischen Prozessindustrie und im Speziellen in mehrstufigen Verfahrenskonzepten im Vordergrund.

2.1. Batchverfahren in der pharmazeutischen Industrie

Die pharmazeutisch chemische Prozessindustrie und Feinchemie sind geprägt von der Batch- oder auch Chargenproduktion, häufig verknüpft mit einer Kampagnenbetriebsweise in Mehrprodukt-/Mehrzweckanlagen. Unter Feinchemikalien und den Wirkstoffen der pharmazeutisch chemischen Prozessindustrie sind komplexe Moleküle zu verstehen. Diese werden oft über mehrere Synthesestufen sowie Schritte zur Aufarbeitung und Reindarstellung gewonnen. Aufgrund der Komplexität und geringen Produktionsvolumen sind hier Batchverfahren vorherrschend.

Mehrprodukt- und Mehrzweckanlagen bieten den Vorteil, dass Anlageninvestitionen bei der Einführung neuer Produkte minimiert und im Falle der Kampagnenbetriebsweise Standzeiten vermieden werden. Es sind lediglich Umrüstzeiten von einem zum nächsten Produkt erforderlich. Allerdings treten dabei höchste Anforderungen an die Ablaufplanung in Vorschein und auch kurzfristige Änderungen sind mit hohem Aufwand verbunden. [7] Vor allem im Rahmen der Wirkstoffsynthese können und müssen Fehler oder Unregelmäßigkeiten zu einem vollständigen Verlust der Charge führen. In Hinblick auf die Kampagnenbetriebsweise führt dies unweigerlich zu Störungen und Verzögerungen der Folgeprozesse. Der Fokus auf diese Art der Herstellung ist jedoch nicht zuletzt aufgrund der omnipräsenten Marktglobalisierung, des wachsenden Kosten- und Konkurrenzdrucks und der steigenden Entwicklungskosten sowie Umweltauflagen notwendig. Gleichzeitig muss ein Höchstmaß an Qualität und Flexibilität gewährleistet werden, um auf eine zykli-