

Zoltán Horváth

**Kontinuierliche
chromatographische Trennung
gekoppelt mit kontinuierlich
betriebenen Reaktoren und
nachgeschalteten Trennprozessen**



Kontinuierliche chromatographische Trennung gekoppelt mit kontinuierlich betriebenen Reaktoren und nachgeschalteten Trennprozessen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktoringenieur
(Dr.-Ing.)**

von Dipl.-Ing. Zoltán Horváth

geb. am 18. März 1978 in Dunaújváros (Ungarn)

genehmigt durch die Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Promotionskommission:	Prof. Dr.-Ing. Evangelos Tsotsas	(Vorsitz)
	Prof. Dr.-Ing. Andreas Seidel-Morgenstern	(Gutachter)
	Prof. Dr.-Ing. Malte Kaspereit	(Gutachter)
	Dr. Jan von Langermann	(Gutachter)

Eingereicht am: 31.03.2017

Promotionskolloquium am: 03.07.2017

Forschungsberichte aus dem Max-Planck-Institut
für Dynamik komplexer technischer Systeme

Band 48

Zoltán Horváth

**Kontinuierliche chromatographische Trennung
gekoppelt mit kontinuierlich betriebenen Reaktoren
und nachgeschalteten Trennprozessen**

Shaker Verlag
Aachen 2017

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

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

Zugl.: Magdeburg, Univ., Diss., 2017

Copyright Shaker Verlag 2017

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-5629-7

ISSN 1439-4804

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsberatung in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form als Dissertation eingereicht und ist als Ganzes auch noch nicht veröffentlicht.

Kurzzusammenfassung

Chemische Prozesse durchlaufen mehrere Verfahrensstufen, wie Reaktionen, Separationen und abschließende Aufreinigungen. Viele Stufen arbeiten in diskontinuierlicher Weise und viele chemische Prozesse sind für eine Charge-zu-Charge Produktion eingerichtet. Trotzdem finden sich Beispiele für kontinuierliche und direkt gekoppelte Prozesse in der chemischen Industrie, welche zur Erhöhung der Prozessleistung und der Wirtschaftlichkeit führen können. Trotz der damit verbundenen Komplexität erlangen gekoppelte Prozesse besonders in der pharmazeutischen und der Feinchemie ein zunehmendes Interesse.

In der vorliegenden Arbeit steht die kontinuierliche chromatographische Trennung im Mittelpunkt. Durch verschiedene Beispiele werden die Vorteile von Prozesskombinationen vorgestellt. Untersucht wurden die Kombinationsmöglichkeiten zweier Aufreinigungsschritten, sowie die Direktkopplung eines Reaktors und einer kontinuierlichen mehrere Trennsäulen benutzenden chromatographischen Anlage.

Der erste Abschnitt der Arbeit untersucht Kombinationsmöglichkeiten von kontinuierlicher Chromatographie und Kristallisation durch zwei Beispiele. Das erste Beispiel basiert auf der Aufreinigung des pharmazeutischen Wirkstoffs Bicalutamid. Das zweite Beispiel betrachtet die kontinuierliche Herstellung und Aufreinigung des als Antimalariamittel eingesetzten Artemisinin. Beide Projekte bestätigen, dass die kombinierten Prozesse bessere Leistung erreichen können, als die alleinstehende, sequentielle Aufreinigung.

Der zweite Abschnitt dieser Arbeit beschäftigt sich mit Kopplungsmöglichkeiten von kontinuierlich betriebenen Durchflussreaktoren und kontinuierlicher Chromatographie. Dazu werden die Substitutionsreaktion zwischen Morpholin und 2,4-Difluornitrobenzol sowie die Umkehrphasenchromatographie bewertet. Durchflussreaktoren werden häufig in der sogenannten „Flow Chemistry“ verwendet und dieser Typ kann auch für die kontinuierliche Produktion von Artemisinin genutzt werden. Die Ergebnisse haben zu einer der ersten Publikation geführt, welche über die direkte Kopplung eines kontinuierlich betriebenen Reaktors und einer kontinuierlichen Mehrsäulen-Chromatographie berichtet.

Prozessüberwachung ist unerlässlich, um die Prozesse zu realisieren. Ein Anhang dieser Arbeit stellt dazu die auf HPLC basierende Online-Analytik vor, welche für die kontinuierliche Überwachung der Produktströme von kontinuierlich arbeitenden Prozessen, z.B. chromatographische Trennung, gut anwendbar ist. Verschiedene Anwendungsbeispiele zeigen das Potential der Anlage.

Die praktische Anwendung der in dieser Arbeit vorgestellten Prozesskombinationen und Methoden kann zur Verbesserung der Produktqualität und kostengünstigeren Herstellung zahlreicher Produkte verwendet werden. Die erzielten Ergebnisse haben auch einige kritische Aspekte herausgearbeitet, welche für eine erfolgreiche Prozesskopplung unerlässlich sind. Die Direktkopplung eines Reaktors und der kontinuierlichen Chromatographie hat zum Beispiel gezeigt, dass Lösungsmittelzusammensetzung, Temperatur, Druck oder Volumenstrom sorgfältig gewählt werden müssen. Außerdem ist eine kontinuierliche Prozessüberwachung sehr wichtig, um die Produktqualität und Prozesssicherheit dauerhaft zu gewährleisten.

Abstract

Chemical processes are typically composed of several unit operations, such as reactions, separations, and final polishing steps. Many unit operations are operated in a batch wise manner. Thus, chemical production processes are frequently established as batch-to-batch. However, there are many examples that coupled continuous processes have significant potential to improve the overall process performances and can lead to improved economic efficiency. In spite of inherent difficulties of designing and controlling such coupled processes, they attract currently attention in the pharmaceutical and fine chemical industries.

In this work, continuous multicolumn chromatographic separation is in focus. Advantages of related process combinations have been shown using several examples. In particular, two different process combinations were investigated: the combination of different purification steps, and the direct coupling of a reactor and multicolumn chromatography.

The first section is devoted to study the combination of chromatographic separation and crystallization considering two different examples. The first example is the purification of bicalutamide, a chiral prostate cancer drug, and the second is artemisinin, an anti-malaria drug. It was shown in both examples that the coupled separation techniques can provide higher performance than each of the individual single techniques.

The second section considers the coupling of a continuously operated tubular reactor and continuous chromatographic separation. This concept was shown for the S_NAr reaction of morpholine and 2,4-difluoro-nitrobenzene coupled with reversed phase liquid chromatography. Such tubular reactors are often used in “flow chemistry” and can be also used also for the continuous production of artemisinin. The corresponding results described in this thesis led to one of the first journal publications that reported successful implementation of such direct coupling.

Appropriate process monitoring is crucial for batch and continuous processes to reach and maintain desired operating conditions. An Appendix of this work presents a developed HPLC-based online analytical unit, which is able to monitor the outlets of a continuously operated process, e.g. a chromatographic separation. Different application examples show the potential of this unit, which can be used efficiently for dynamic optimization of periodically operated continuous processes.

The process couplings investigated and the methods developed in this work can contribute to reach improve product quality and decrease production costs. The achieved results have demonstrated some critical aspects, which can be important for successful process combinations. For the direct coupling of a continuous reactor with continuous chromatography one of the key considerations showed to be the selection of the solvent composition. There are several other parameters, which are also important and must be matched between the sub-steps, as temperature, pressure or flow-rate. Furthermore online monitoring is clearly crucial.

Danksagung

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse habe ich während meiner Zeit am Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme in Magdeburg zwischen Januar 2009 und Mai 2014 erzielt.

Mein herzlichster Dank gilt Herrn *Prof. Dr.-Ing. Andreas Seidel-Morgenstern*, der mich schon mehrmals (von Diplomarbeit bis zur Dissertation) unterstützt hat und mir dadurch eine gute Basis für meine Karriere gegeben hat. Ich konnte von ihm sowohl fachlich als auch menschlich sehr viel erlernen. **Vielen Dank, lieber Professor!**

Meinen Bürokollegen, *Jacqueline Kaufmann* und *Dr. Ju Weon Lee* danke ich herzlich für die hilfreichen wissenschaftlichen Diskussionen, die angenehme Atmosphäre in unserem Büro und die daraus erwachsene Freundschaft. **Vielen Dank, Jacqueline und Ju Weon!**

Ebenfalls gilt mein großer Dank Herrn *Jan Protzmann*, der mich mit seiner Fachkompetenz bei dem Aufbau der Online-Analytik, mit netten Privatgesprächen sowie mit seiner Freundschaft stark unterstützt hat. **Danke Dir, Jan!**

Ich durfte eine Magisterarbeit und eine Bachelorarbeit betreuen, dadurch schöne Ergebnisse erzielen und sehr viel lernen. Dafür möchte ich mich bei *Ivonne Duch* und *Anja Heyse (ehem. Schenk)* herzlich bedanken! **Danke Euch, Ivonne und Anja!**

Ein besonderer Dank gilt Herrn *Dr. Erik Temmel*, der die Arbeit fachlich korrigierte und meine Zeit am MPI mit lieben Worten und mit seiner Freundschaft erleichterte. **Vielen Dank, mein Freund!**

Während meiner Zeit habe ich sehr viele nette Kolleginnen und Kollegen kennengelernt, die bei den Versuchen geholfen haben, dafür bin ich *Prof. Dr. Malte Kaspereit*, *Dr. Henning Kaemmerer*, *Dr. Jan von Langermann*, *Elena Horosanskaia*, *apl. Prof. Dr. Heike Lorenz*, *Luise Blach (ehem. Borchert)* und *Stefanie Leuchtenberg* sehr dankbar. **Danke, danke, danke!!!**

Von den zentralen Abteilungen wie z.B. IT, mechanische Werkstatt, elektronische Werkstatt oder Gebäudemanagement habe ich sehr viel Unterstützung bekommen, daher möchte ich mich vor allem bei *Detlef Franz*, *Stefan Hildebrandt*, *Steve Haltenhof*, *Robert Rehner*, *Klaus-Dieter Stoll* und *Jan Schäfer* bedanken! **Danke, danke, danke!!!**

Ich möchte mich bei meinen Freunden, *Anja Weber* und *Steve Maczó* ganz herzlich bedanken. Ohne Eure Hilfe hätte die Arbeit noch länger gedauert und jede Menge grammatischen Fehler enthalten. **Vielen lieben Dank, Anja und Steve!!!**

Natürlich möchte ich mich auch für die Unterstützungen des Sekretariats von Herrn Professor Seidel-Morgenstern bedanken. Mein Dank gilt *Anett Heise (ehem. Raasch)*, *Michaela Bratz*, *Sophia Pistorius* und *Stephanie Geyer*. **Danke, danke, danke!!!**

Des Weiteren bedanke ich mich bei Allen, die mich während meiner Zeit am MPI irgendwie unterstützt haben. **Danke!**

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium ermöglichten und immer unterstützend und liebevoll zur Seite standen. **Köszönöm szépen, Anyukám és Apukám!**

Nicht zuletzt gilt mein bester Dank meiner Frau, *Vera* und meinen wunderschönen Töchter, *Petra und Lili*. Ohne Eure Unterstützung hätte ich es nie geschafft! Vielen Dank für die Ausdauer, Ruhe und Geduld, womit ihr mir stets zur Seite standet und mich immer wieder aufgemuntert habt. **Köszönöm Nektek, Ti vagytok a legfontosabbak!**

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
2	Grundlagen	5
2.1	Chromatographische Trennprozesse	5
2.1.1	Flüssigkeitschromatographie	5
2.1.1.1	Diskontinuierliche Chromatographie	6
2.1.1.1.1	Dünnschichtchromatographie	8
2.1.1.2	Kontinuierliche Chromatographie	10
2.1.1.2.1	Echte Gegenstromchromatographie – TMB-Modell	10
2.1.1.2.2	Simulierte Gegenstromchromatographie – SMB-Prozess	11
2.1.1.2.3	8-Zonen-SMB-Chromatographie	13
2.1.2	Packungsmaterialien	14
2.1.2.1	Normalphasen	15
2.1.2.2	Umkehrphasen	16
2.1.2.3	Chirale stationäre Phasen	17
2.1.3	Auslegung	18
2.1.3.1	Grundgleichungen	18
2.1.3.1.1	Technische Kennwerte	18
2.1.3.1.2	Statistische Kennzahlen	21
2.1.3.1.3	Leistungsparameter des SMB-Prozesses	22
2.1.3.1.4	Auswertung der TLC-Platte	23
2.1.3.2	Adsorptionsisothermenmodelle	24
2.1.3.2.1	Lineares Adsorptionsisothermen-Modell	24
2.1.3.2.2	Langmuir und Bi-Langmuir Adsorptionsisothermen-Modelle	25
2.1.3.2.3	Anti-Langmuir Adsorptionsisothermen-Modelle	26
2.1.3.3	Gleichgewichtsmodell einer chromatographischen Säule	27
2.1.3.4	Gleichgewichts-Dispersionsmodell	27
2.1.3.5	„Dreieck-Theorie“ der kontinuierlichen Chromatographie	28
2.2	Kristallisationsbasierte Trennprozesse	32
2.2.1	Löslichkeitsdiagramm	32
2.2.2	Ternäre Phasendiagramme	33
2.2.3	Ausgewählte Ausführungsvarianten	35

2.2.3.1	Kühlungskristallisation	35
2.2.3.2	Verdampfungskristallisation	36
2.2.3.3	Antisolvent-Kristallisation	37
2.2.4	Leistungsparameter des Kristallisationsprozesses	38
2.3	Reaktionsprozesse	39
2.3.1	Betriebsweise von Reaktoren	39
2.3.1.1	Rührkessel.....	40
2.3.1.2	Strömungsrohr	41
2.3.2	Auslegung von Reaktionsprozessen: Reaktionskinetik	42
2.3.2.1	Leistungsparameter in der Reaktionstechnik	43
2.4	Prozesskopplungen	44
2.4.1	Kopplung von chromatographischer und kristallisationsbasierter Trennung... 45	
2.4.2	Kopplung von Reaktionsschritten mit chromatographischer Auftrennung	45
2.5	Prozessüberwachungen	46
2.5.1	Überwachung der SMB-Chromatographie.....	47
2.5.2	Überwachung von Kristallisationsprozessen.....	47
2.5.3	Überwachung von Reaktionsfortschritten	48
3	Kopplung der Chromatographie und der Kristallisation	49
3.1	Trennproblem 1: Bicalutamid	50
3.1.1	Problem und Hintergrund	50
3.1.2	Chromatographische Trennung	51
3.1.2.1	HPLC-Analytik.....	51
3.1.2.2	Vorarbeiten.....	52
3.1.2.3	Präparatives chromatographisches System.....	53
3.1.2.3.1	HPLC-Säulen	53
3.1.2.3.2	SMB-Anlage	56
3.1.2.4	Simulationen – Bestimmung der optimalen Parameter	58
3.1.2.5	Anlagencharakterisierung und Anpassung an das Problem	59
3.1.2.6	Vorversuche	61
3.1.3	Bevorzugte Kristallisation.....	62
3.1.4	Validierungsexperiment	64
3.1.5	Schlussfolgerung	67

3.2	Trennproblem 2: Artemisinin.....	69
3.2.1	Problem und Hintergrund	69
3.2.2	Chromatographische Aufreinigung	72
3.2.2.1	HPLC-Analytik.....	72
3.2.2.2	Analyse mittels Dünnschichtchromatographie.....	73
3.2.2.3	Methodenentwicklung mit Dünnschichtchromatographie.....	73
3.2.2.4	Methodenentwicklung mit Einzelsäule.....	76
3.2.2.5	Identifikation einer geeigneten SMB-Konfiguration	78
3.2.2.6	Kontinuierliches präparatives chromatographisches System	80
3.2.2.7	Vorversuche	81
3.2.3	Bevorzugte Kristallisation.....	86
3.2.4	Varianten der Kopplung von SMB-Chromatographie und Kristallisation.....	88
3.2.4.1	Ergebnisse der Prozesskopplung für die Variante SMB-Kristallisation	90
3.2.5	Schlussfolgerung	92
4	Direkte Kopplung von kontinuierlicher Reaktion und Produktabtrennung	93
4.1	Hintergrund des Reaktions- und Trennproblems.....	94
4.2	Kontinuierliche Reaktion	94
4.3	Chromatographische Methodenentwicklung	96
4.3.1	Methodenentwicklung mit Einzelsäule	96
4.3.2	Präparatives SMB-System	98
4.3.3	Analytische Methode	100
4.3.4	Auswahl der Betriebsparameter von der SMB.....	100
4.4	Kopplungsexperimente	103
4.4.1	Vorversuche	103
4.4.1.1	Reaktortest	104
4.4.1.2	SMB-Vorversuche	105
4.4.2	Kopplung unter Verwendung eines Zwischenbehälters	106
4.4.3	Direktkopplung (ohne Zwischenbehälter).....	108
4.5	Schlussfolgerung	111
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	113
	ANHÄNGE.....	117
	A1. Online-Analytik für SMB-Anlagen	117

A1.1 Überwachung eines kontinuierlichen Prozesses	118
A1.2 Apparative Realisierung	119
A1.2.1 Planung	119
A1.2.2 Anlagenbeschreibung	119
A1.3 Inbetriebnahme der Online-Analytik	124
A1.4 Beispiel 1: Überwachung der direkt gekoppelten Reaktions- und Trennprozesse (Problem aus <i>Kapitel 4</i>)	126
A1.5 Beispiel 2: Überwachung einer 8-Zonen-SMB-Trennung	132
A1.6 Zusammenfassung	138
A2. Entwickelte Methode zur Packung der präparativen chromatographischen Säulen .	139
Abbildungsverzeichnis	151
Tabellenverzeichnis	155

Symbole und Abkürzungen

Lateinische Symbole

Symbol	Erklärung	Einheit
A	Streudiffusion oder Eddy-Diffusion (s. Gleichung (2-11) bzw. <i>Abbildung 14</i>)	1/10 cm
A	Komponente A	–
A_s	Säulenquerschnittsfläche	cm ²
B	Molekulare Diffusion (s. Gleichung (2-11) bzw. <i>Abbildung 14</i>)	1/10 s
B	Komponente B	–
b_i	Adsorptionsisothermen-Parameter der Komponente i	l/g
b_j^k	Adsorptionsisothermen-Parameter der Komponente j auf dem Adsorptionsplatz k	l/g
C	Porendiffusion (s. Gleichung (2-11) bzw. <i>Abbildung 14</i>)	cm/s
C	Komponente C	–
c_i^k	Konzentration der Komponente i im Produktstrom k	g/l
Σc_j^k	Gesamtkonzentration der Komponenten im Produktstrom k	g/l
c_i	Konzentration der Komponente i in der flüssigen Phase	g/l
c_{Fe}	Konzentration der Komponente i im Feed	g/l
d	Innendurchmesser der Säule	cm
$D_{a,i}$	Axiale Dispersionskoeffizient der Komponente i	m ² /s
DC^{Chrom}_i	Lösungsmittelverbrauch der Chromatographie	l/g
DC^{Krist}_i	Lösungsmittelverbrauch des Kristallisationsprozesses	l/g
$E_{a,j}$	Aktivierungsenergie bezüglich der Reaktion j	J/mol
F	Phasenverhältnis	–
H_i	Henry-Konstante der Komponente i	–
H'_i	Modifizierte Henry-Konstante der Komponente i	–
$HETP$	Höhenäquivalent eines theoretischen Bodens	cm
h	Peakhöhe in <i>Abbildung 12</i>	–
k'_i	Kapazitätsfaktor oder Retentionsfaktor der Komponente i	–
k_j	Reaktionsgeschwindigkeitskonstante der Reaktion j	l/mol/min
$k_{\infty,j}$	Frequenzfaktor oder preexponentieller Faktor der Reaktion j	l/mol/min
L	Säulenlänge	cm
L_{Max}	Maximale Säulenlänge	cm
L^{Reakt}	Reaktorlänge (Länge des Strömungsrohrs)	cm
M_i	Molarmasse der Komponente i	g/mol
m_i^{Start}	Masse der Komponente i in der Startlösung	g
m_i^{Ende}	Masse der Komponente i in der Mutterlauge	g
m_c	Masse der stationären Phase	g
m_i	Masse der Komponente i	g
Σm_j	Gesamtmasse der Komponenten im Produkt	g

$m_{\text{Lösung}}$	Masse der Lösung	g
m_p	Gewonnene Masse des Produkts p	g
m_Z	Stromverhältnisse oder dimensionslose Volumenströme der Zone Z (TMB oder SMB)	–
$\dot{m}_i^k$	Massenstrom der Komponente i im Produktstrom k	g/min
N	Theoretische Bodenzahl	–
N_{norm}	Normierte Bodenzahl	1/m
n	Anzahl der Messergebnisse	–
$\dot{n}_i^{\text{Ein}}$	Stoffmengenstrom des Edukts i am Eintritt des Reaktors	mol/min
$\dot{n}_i^{\text{Aus}}$	Stoffmengenstrom des Edukts i am Austritt des Reaktors	mol/min
$\dot{n}_p^{\text{Aus}}$	Stoffmengenstrom des Produkts p am Austritt des Reaktors	mol/min
$PUR_{\text{Chrom}_i^k}$	Reinheit der Komponente i im Produktstrom k in der Chromatographie	%
PUR_{Krist_i}	Reinheit der Komponente i im Kristallisationsprozess	%
$PR_{\text{Chrom}_i^k}$	Produktivität der Chromatographie bezüglich der Komponente i im Produktstrom k (Ex oder Ra)	g/g/h
PR_{Krist_i}	Produktivität der Kristallisation bezüglich der Komponente i	g/g/h
PR_{Reakt_p}	Produktivität des Reaktors bezüglich der Komponente p	g/ml/min
q_i	Beladung der Komponente i auf der festen Phase	g/l
$q_{s,i}^k$	Sättigungsbeladung der Komponente i auf dem Adsorptionsplatz k	g/l
R	Auflösung	–
R	Ideale Gaskonstante (8,314 J/mol/K)	J/mol/K
R_f	Retentionsfaktor	–
RSD	Relative Standardabweichung	–
$RSD\%$	Prozentuale relative Standardabweichung	%
r_j	Reaktionsgeschwindigkeit der Reaktion j	mol/l/min
S^{Reakt_p}	Selektivität der Reaktion bezüglich des Produkts p	–
T	Temperatur	°C oder K
$t_{0,\text{Anl.}}$	Totzeit der Anlage	min
$t_{0,S}$	Totzeit der gepackten Säule	min
$t_{0,\text{total}}$	Gesamttotzeit ($= t_{0,\text{Anl.}} + t_{0,S}$)	min
t_{Eq}	Equilibrierungszeit	min
t_{prozess}	Zeit des Kristallisationsprozesses	min
$t_{R,i}$	Retentionszeit der Komponente i	min
t_{Reg}	Zeit für die Säulenregeneration	min
t_S	Schaltzeit der SMB	s
t^{Reakt}	Reaktionsdauer	min
t_A^i	Analysezeit ($= t_{\text{HPLC}}^i + t_{\text{inj}}^i$, wobei i die Probenzahl ist)	min
t_{HPLC}^i	Zeit der HPLC-Analyse (i ist die Probenzahl)	min
t_{inj}^i	Zeit der Probenvorbereitung und –injektion (i ist die Probenzahl)	min

u	Lineare Fließgeschwindigkeit der flüssigen Phase in der mit Partikeln gefüllten Säule	cm/s
u^{Reakt}	Lineare Fließgeschwindigkeit durch einen Rohrreaktor	cm/s
u_S	Lineare Fließgeschwindigkeit der festen Phase	cm/s
u_Z	Lineare Fließgeschwindigkeit der flüssigen Phase in der Zone Z	cm/s
$V_{0,Anl.}$	Anlagentotvolumen	ml
$V_{0,total}$	Gesamtstotvolumen des Systems	ml
$V_{0,SMB}$	Durchschnittliche Totvolumen der SMB pro Säule	ml
V_C	Volumen der gepackten Säule	ml
$V_{L\ddot{o}semittel}$	Volumen des Lösemittels	ml
$V_{R,i}$	Retentionsvolumen der Komponente i	ml
V_S	Säulenleervolumen	ml
V^{Reakt}	Reaktorvolumen	ml
$\dot{V}$	Volumenstrom	ml/min
$\dot{V}^k$	Volumenstrom des Produktstroms k (Ex oder Ra)	ml/min
$\dot{V}_{Eluent}$	Volumenstrom der mobilen Phase	ml/min
$\dot{V}_{Eq}$	Volumenstrom des Equilibrierungsstroms	ml/min
$\dot{V}_{Ex}$	Volumenstrom des Extrakts	ml/min
$\dot{V}_{Fe}$	Volumenstrom des Feeds	ml/min
$\dot{V}_{Ra}$	Volumenstrom des Raffinats	ml/min
$\dot{V}_{Reg}$	Volumenstrom des Regenerationsstroms	ml/min
$\dot{V}_S$	Volumenstrom der festen Phase (s. <i>Gleichung (2-32)</i>)	ml/min
$\dot{V}_Z$	Volumenstrom der flüssigen Phase in der Zone Z (TMB oder SMB)	ml/min
$Var(X)$	Varianz	–
w_i	Peakbreite der Komponente i	cm
$w_{i; 0,5}$	Peakbreite der Komponente i in halber Höhe	cm
$X_i^{Gleichgewicht}$	Anteil der Komponente i in der Lösung beim Gleichgewichtszustand	–
X_i^{Start}	Anteil der Komponente i in der Startlösung	–
X_i^{Ende}	Anteil der Komponente i in der Mutterlauge	–
X^{Reakt}_i	Umsatz der Reaktion	%
X_i	Werte eines einzelnen Messergebnisses (z.B. Retentionszeit oder Peakfläche)	–
$\bar{X}$	Arithmetisches Mittel der Messwerte	–
x_S	Wanderungshöhe der Substanz in der TLC	cm
x_L	Wanderungshöhe des Laufmittels in der TLC	cm
Y^{Chrom}_i	Ausbeute der Chromatographie bezüglich der Komponente i	%
Y^{Krist}_i	Ausbeute des Kristallisationsprozesses bezüglich der Komponente i	%
Y^{Reakt}_p	Ausbeute oder Bildungsgrad der Reaktion	%
z	Ortskoordinate	cm

Griechische Symbole

Symbol	Erklärung	Einheit
α	Trennfaktor oder Selektivität	–
γ_{ij}	Reaktionsordnung (die bei Elementar Reaktionen mit ν_{ij} übereinstimmt)	–
ε_T	Gesamtporosität	–
ν_{ij}	Stöchiometrischer Koeffizient des Stoffs i in der Reaktion j	–
σ	Standardabweichung	–
τ	Verweilzeit einer Komponente im Strömungsrohr	min

Abkürzungen

Abkürzung	Erklärung
ACN	Acetonitril
ACT	Artemisinin-basierten Kombinationstherapie
ARTE	Artemisinin
ATR-FTIR	Eng.: <i>Attenuated Total Reflection Fourier-Transform-Infrared-Spectroscopy</i> (Online Überwachung von Kristallisationsprozessen)
C1-C4	Säulen-ID der verwendeten Säulen (s. <i>Tabelle 4</i> bzw. <i>Tabelle 17</i>)
C5	Cyclopentan
C6	Cyclohexanon
C7	Cycloheptanon
Chrom	Chromatographie
D	Detektor (im <i>Anhang A1</i>)
DCA	9,10-Dicyanoanthracen
DEA	Diethylamin
DFNB	2,4-Difluornitrobenzol
DHAA	Dihydroartemisininsäure
EtOH	Ethanol
EtOAC	Ethylacetat
Ex	Extrakt
FBRM	Eng.: <i>Focused Beam Reflectance Measurement</i> (Bestimmung von Partikelgröße, -anzahl in der Kristallisation)
Fe	Feed
H	Wärmetauscher
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
H ₂ SO ₄	Schwefelsäure
INTENANT	EU-Förderprojekt (<i>European Framework Program 7</i>)
IPA	Isopropanol oder 2-Propanol
Krist	Kristallisation
M	Mischer

MCSGP	Eng.: <i>Multi-column solvent gradient purification</i>
MeOAc	Methylacetat (auch Essigsäuremethylester)
MOR	Morpholin
MPI Magdeburg	Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme in Magdeburg
MPI Potsdam	Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam
MTBE	Methyl-tertiär-Butylether
NP-HPLC	Normalphasenchromatographie
P	Pumpe
PAT	Prozessanalytische Technologie
Ra	Raffinat
Reakt	Reaktion/Reaktionstechnik/Reaktor
RP-HPLC	Umkehrphasenchromatographie
S	Säule
SMB	Simulierte Gegenstromchromatographie
S _N Ar	Nucleophile aromatische Substitutionsreaktion
T	Probengefäß
TEA	Triethylamin
TEAA	Triethylammoniumacetat
THF	Tetrahydrofuran
THFA	Tetrahydrofurfurylalkohol
TLC	Dünnschichtchromatographie
TMB	Echte Gegenstromchromatographie
TTBB	1,3,5-tri-tertiär-Butylbenzol
UV	Ultraviolett
V	Ventil
V-1	Verunreinigungsgruppe, die schwächer als Artemisinin adsorbiert
V-2	Verunreinigungsgruppe, die stärker als Artemisinin adsorbiert
WHO	Weltgesundheitsorganisation