



MAGYAR MÉRNÖK KAMARA
VEGYÉSZMÉRNÖK TAGOZAT

BIOMÉRNÖKI TECHNOLÓGIAI TERVEZÉS

Felkészülő Vizsgaanyag Technológia Tervezői Jogosultság
Megszerzéséhez

Készítették:

Farkas Szabolcs
Tüzes Dorottya
Dancsó Szabolcs
Mészáros Márton

Ellenőrizte:

Varga Géza

Budapest, 2022



Előszó

Jelen felkészülési segédlet a Magyar Mérnöki Kamara Vegyészmérnöki Tagozatának Biomérnöki technológiai tervezési szakterület vizsgarészéhez íródott. A segédlet hat témakörben igyekszik bemutatni a meglehetősen összetett és interdiszciplináris biomérnöki tudás 1-1 területét [1].

A beszámoló vizsga során nem elvárás minden egyes szakterület alapos és mély ismerete. Viszont egy mérnökkamarai jogosultsággal rendelkező mérnöktől elvárható, hogy az egyes szakterületek témaköreiben bemutatott alapvető fogalmakat illetve az esettanulmányokon keresztül bemutatott technológiákat ismerje. Az elsőre talán ijesztő mennyiségű információból a vizsgán a magasabb hozamú gondolatokat kérjük számon, melyről úgy gondoljuk, hogy minden biomérnöknek tudnia illik. Mivel jelen segédlet a vizsgafelkészülést hivatott segíteni, a sikeres vizsga letételéhez nyújt elégséges és elegendő ismeretanyagot.

A feleletválasztós vizsga vegyesen tartalmaz egyszeres és többszörös választásos feladatokat a hat témakörből, melyek a következők:

- Alapfogalmak és biokémiai biztonság
- Bioipari folyamattervezés
- Biokémiai és molekuláris biológiai technológia
- Élelmiszer-, és tartósítóiipari technológia
- Biológiai szennyvízkezelés, környezetkémiai technológia és környezet toxikológia
- Biokémiai, biotechnológiai mérés-technika, analitika, folyamatszabályozás, kvalifikáció, gyártóberendezések, ellátórendszerek, minősített terek

Sikeres felkészülést és eredményes vizsgát kívánunk minden kollégának!

2022.08, Budapest



Tartalomjegyzék

Előszó	1
Tartalomjegyzék	2
Alapfogalmak és biokémiai biztonság	4
Enzimek	5
Mikróbaszaporodás és szubsztrát képzés alap összefüggései	8
Biokémiai biztonság (BKB)	11
A biológiai biztonság négy szintje	11
Sterilizáció	12
Bioipari folyamattervezés és biotechnológiai mérés- és folyamatszabályozási technológia (BFT-BMF)	18
Fermentációs technikák	21
Biotechnológiai folyamat tervezés	26
Biotechnológiai folyamatirányítás	30
Biomérnöki, biokémiai és molekuláris biológiai technológia és szakági tervezés (BTT)	33
Rekombináns fehérjék gyártása	33
Sejtbankok	40
Antitestek	40
Anyagcseremérnökség	45
A molekuláris csomagolás - ciklodextrin-hordozók	48
Élelmiszer-, és tartósítóiipari technológia és szakági tervezés (ÉTT)	52
Bevezetés az élelmiszeripari technológiába	52
Tartósítóiipar technológiája	55
Hűtőipar technológiája	59
Malomipari technológiák	61
Tejipari technológiák	63
Húsipar technológiája	71
Víz- és szennyvízkezelési biológiai <i>technológia és szakági tervezés</i> (VBT)	75
A szennyvízet jellemző paraméterek	76
Reaktorbeli tartózkodási idő és a szelektoros technológia	79
Környezetkémiai és környezetvédelmi biokémiai technológiai és szakági tervezés (BKT)	81
Bioremediáció	81



Talaj, talajvíz, víz és más közeg helyszíni és laboratóriumi biológiai -biokémiai vizsgálatai (BVV)	82
Környezettoxikológia	82
Biokémiai, biotechnológiai mérés technika, műszeres analitika és folyamatszabályozás tervezése, a berendezések kvalifikációja működésük validációja (BMT)	85
Immunanalitika	86
Szenzorok és műszerek	87
Process Analytical Technology (PAT)	88
Analitikai módszerek validálása	89
Biológiai-ipari, biotechnológiai gyártóberendezések, ellátórendszerek, minősített terek kvalifikációja, validációja (BQM)	89
Gyógyszeripar	89
Berendezések kvalifikálása, validálása	92
Laboratóriumok, és kutatási célú tisztaterek	93
Felhasznált források	94



Alapfogalmak és biokémiai biztonság

[2]

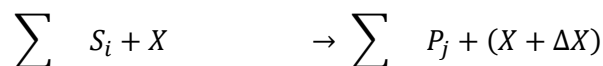
Biotechnológia: (IUPAC) biokémia, mikrobiológia és a mérnöki tudományok integrált alkalmazása mikroorganizmusok állati és növényi sejtek/szövetek vagy ezek részeinek (pl. enzimek) technológiai felhasználása céljából.

Biomérnök feladata a biotechnológiai ipari léptékű megvalósítása, tervezése, optimalizálása. A Biotechnológiai ipar számos terméket állít elő ezek az alábbiak szerint csoportosíthatóak:

- Sejttömegtermelés pl.: péklesztő, single cell protein (SCP)
- Sejtkomponensek pl.: enzimek, nukleinsavak, poliszacharidok
- Metabolittermelés, ezen belül primer- pl.: etanol, tejsav és szekunder metabolitok pl.: antibiotikumok
- Szubsztrát konverzió pl.: glükóz - fruktóz átalakítás, penicillin - 6-NH₂-penicillánsav átalakítás
- Multiszubsztrát konverzió pl.: biológiai szennyvíztisztítás

A mikroorganizmusok szubsztrátokat alakítanak át, sejtek, enzimek (biokatalizátorok), maguk is átalakulhatnak, szaporodnak, nőhetnek. Ezek függvényében megkülönböztetünk:

- *de novo* fermentáció: szaporodó vagy nem szaporodó sejtek terméket képeznek, összetett tápközegben, termék előállítás a fermentáció. pl.: élesztőgyártás, citromsavgyártás



, ahol S a szubsztrát, P a termék, X a sejttömeg.

- biotranszformáció/biokonverzió: egyszerű konverzióval A anyagból B anyag lesz a sejt vagy annak alkotórészei segítségével. Ebben az esetben a katalizátor előállítás a fermentáció. pl.: ecetsavgyártás, szteroid konverziók



, ahol E az enzim.

Biotechnológiai termelés során számos műveletet el kell végezni, ezek up stream és down stream szerint csoportosíthatóak.

- Up stream: A tenyésztéshez, átalakításhoz közvetlenül kapcsolódnak, tápoldatkészítés, sterilizálás, körülmények biztosítása
- Down stream: termék kinyerése, tisztítása, feldolgozás, környezet mentesítés



A biotechnológiának számos előnye lehet vegyészmérnöki technológiákkal szemben. Könnyebben előállíthatóak komplex molekulák, mivel az élőlények vagy maguktól is felépítik azokat vagy egy egyszerű molekulából kiindulva a természetben léteznek olyan reakciók, amellyel a kívánt molekula könnyen létrehozható. Mivel az élőlények maguk is bizonyos izomereket alkalmaznak (D-glükóz, L-aminosavak, jobb csavarulatos DNS) ezért alkalmazhatóak sztereo-szelektív anyagok előállítására. Az élőlényekkel folytatott konzekutív reakciót is szintén megkönnyíthetik a gyártást. Vannak olyan termékek, amelyek előállítására nincs más alternatíva pl.: antibiotikumok, monoklonális ellenanyagok.

Egyéb előnyei a bioiparnak az enyhe reakciókörülmények, amelyek többek között lehetőséget adnak az olcsóbb és környezet-barátabb technológiának.

Hátrány lehet, hogy nem mindig produktívabb a klasszikus technológiáknál, a kívánatos vegyület kinyerése és tisztítása nehéz lehet és fertőződésveszély állhat fent.

Enzimek

Az enzimek a fehérjék egy speciális csoportja, feladatuk a sejtekben zajló biokémiai folyamatok felgyorsítása, katalízise.

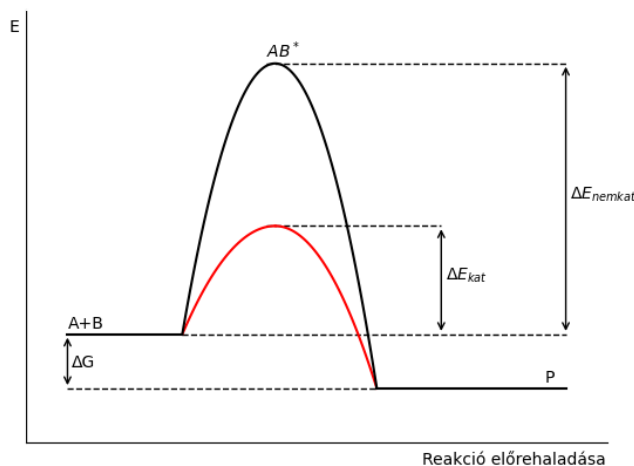
Minden enzim fehérje, de nem minden fehérje enzim. A fehérjék funkciójuk szerint lehetnek:

- regulátor fehérjék pl.: inzulin
- transzport fehérjék pl.: hemoglobin
- védő fehérjék pl.: antitestek, trombin
- toxin fehérjék pl.: botulinum toxin
- tartaléktápanyag fehérjék pl.: kazein
- szerkezeti fehérjék pl.: kollagén
- kontraktil fehérjék
- chaperon fehérjék
- prion fehérjék

Ezeknek is vannak katalitikus hatásai, de nem felelnek annak a klasszikus definíciónak, hogy reakciókat katalizálnak.

Léteznek katalitikus hatású nem fehérjék: ATP, NAD,

Az enzimek olyan termodinamikailag lehetséges reakciókat katalizálnak, amelyek maguktól lassan mennek végbe. Az enzimek adott reakció aktiválási energiáját csökkentik.



Az enzimes reakció:



, ahol E az enzim, S a szubsztrát, ami átalakul a reakció során, ES az aktivált komplex, ami az enzim-szubsztrát komplex, P a termék, ami keletkezik a reakció során.

Az enzimeken található kötőhely, ahol az enzim megköti az átalakítandó szubsztrátot és aktív hely, ahol történik az átalakítás. Ez a két hely nem feltétlen esik egybe. Az enzimen vannak egyéb molekulákat kötő helyek is, ahol aktivátor-, inhibitor-, vagy ko-szubsztrát molekulák kötődhetnek.

Az enzimekhez való kötődés több kötés típus is létrehozhatja: Van der Waals, ionos, kovalens, hidrogénhid, parciális töltés.

Az enzim és a szubsztrát kötődésének leírására régen a kulcs-zár mechanizmust alkalmazták. Azzal magyarázták az enzimek szubsztrát specifitását, hogy az aminosavoldallancok úgy hajtogatódnak a térben, hogy a reaktív oldallancok alkalmas térbeli konformációt (zsebet) hoznak létre, ahova tud kötődni a szubsztrát.

Egy jobb modell a jelenségre az indukált illeszkedés modellje. A szubsztrát közelít az enzimhez, megfelelően orientálva, közben az enzim szerkezete is változik, idomul a szubsztráthoz. Addig deformálódnak, amíg az új kötés létrejötté nagy valószínűségű lesz.

Az enzimes reakciók visszafordíthatóak, reverzibilisek, az enzim nem befolyásolja a reakciók egyensúlyát. Metabolikus útvonalakon az enzimes reakció terméke egy másik enzim szubsztrátja is, így folyamatosan felhasználódik és eltolódik a reakció egyensúlya a továbbalakulás felé.

A fehérjék konformációja, térbeli szerkezete az extrém körülményekre érzékeny, denaturálódhatnak. Ez az átalakulás lehet reverzibilis vagy irreverzibilis és az enzimhatás megszűnését okozhatja. Az enzimek szerkezetét befolyásolhatja a hőmérséklet, pH, ionerősség, oldószerek (pl.: alkohol).

Az enzimek különböző mértékben specifikusak:



- Szubsztrátspecifitás: adott enzim csak adott szubsztrátot alakít át. pl.: glükózoxidáz-glükóz
- Csoportspecifitás: adott típusú csoporttal rendelkező szubsztrátot alakít át. pl.: α -glükózoxidáz- α -glikozid kötéses diszacharidok, α -amiláz létrejött α -helyzetű glikozidos hidroxilcsoportot tartalmazó termékre specifikus
- Reakcióspecifitás: milyen kémiai átalakítás történik adott csoporton. ~ összefügg a csoportspecifitással
- Sztereospecifitás: királis centrumot tartalmazó szubsztrát. pl.: L-aminosav-aciláz csak acil-L-aminosav hidrolízise
- Régióspecifitás: molekulán több hasonló csoport lenne átalakítható, enzim csak bizonyos helyzetben lévő tآماد pl.: Bertrand-szabály

Enzimek előnyei a kémiai reakciókkal szemben az enyhébb körülmények közötti működés, nagyobb reakciósebesség, nagyobb specifitás és a regulálhatóság.

Az enzimek fehérje részből és esetenként nem fehérjerészből, egyéb molekulákból épülnek fel. Apoenzimnek nevezzük a fehérjerészt. Kofaktor az apoenzimhez kapcsolódó nem fehérje molekula, ami lehet fémion (pl.: Cu^{2+}) vagy szerves molekula (koenzim). A koenzim lehet prosztetikus csoport, azaz kovalensen kötődik pl.: FADH_2 , hem, vagy lehet kosubsztrát, ezek a kétszubsztrátos reakciók második szubsztrátjai pl.: NAD(H) , ATP . Holoenzimnek hívjuk az apoenzim és a kofaktor együttesét.

Enzimekkel nem tiszta preparátumként dolgozunk, nem mérhető pontosan az enzim mennyisége ezért enzimegységet (Unit) használunk, ez szubsztrátátalakítási vagy termékképződési sebességet jelent.

Egy egység az az enzimmennyiség, amely 1 μmol szubsztrátot alakít át vagy 1 μmol terméket képez 1 perc alatt adott reakciókörülmények között. Minden aktivitási egységhez meg kell adni a körülményeket.

SI-ben 1 Katal annyi enzim, amely 1 mol szubsztrátot alakít át 1 s alatt.

$$1 \text{ Kat} = 6 \cdot 10^7 \text{ U} \quad 1 \text{ U} = 1,6 \cdot 10^{-8} \text{ Kat} \quad 1 \text{ U} = \frac{1}{60} \mu\text{Kat}$$

Fajlagos aktivitás esetén tömegre vagy térfogatra nézzük az aktivitást [U/mg] vagy [U/ml]



Mikróbaszaporodás és szubsztrát képzés alap összefüggései

Egy sejtet optimális körülmények közé helyezve (elegendő tápanyag, oxigén, egyéb szükséges komponensek) elkezdi növekedni és szaporodni – két leánysejt lesz. Ha a sejtünk pl.: *Escherichia coli* 30 percenként osztódik, akkor 30 perc múlva 2, 60 = 2·30 perc múlva 4 = 2², 90 = 3·30 perc múlva 8 = 2³ darab sejtünk lesz, azaz

n generáció után 1 sejtből

$$N = 2^n$$

sejtünk lesz, ahol N a sejtszám.

n generáció után N_0 számú sejtből kiindulva

$$N = N_0 \cdot 2^n$$

sejtünk lesz. Ezért a szaporodási törvény a következő:

$$\frac{dN}{dt} = v \cdot N$$

, ahol v a fajlagos szaporodási sebesség, ami az előzőből kifejezve:

$$v = \frac{1}{N} \frac{dN}{dt} \quad \left[\frac{1}{h} \right]$$

Gyakorlatban a sejttömeg jobban érdekel minket, amely Jaques Monod modelljének alapegyenlete és az előző levezetések alkalmazhatóak rá. Az eltérés az, hogy X a sejttömeg [g], x a mikróbakoncentráció sejt-szárazanyagban mérve [g/dm³], μ pedig a fajlagos szaporodási sebesség [1/h].

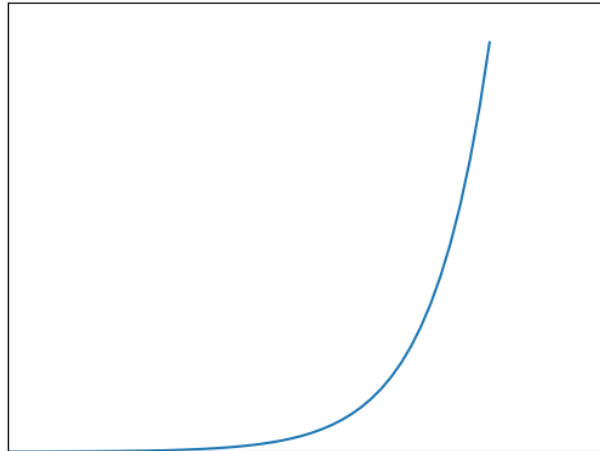
$$\frac{dx}{dt} = \mu x$$

$$x = x_0 e^{\mu t}$$

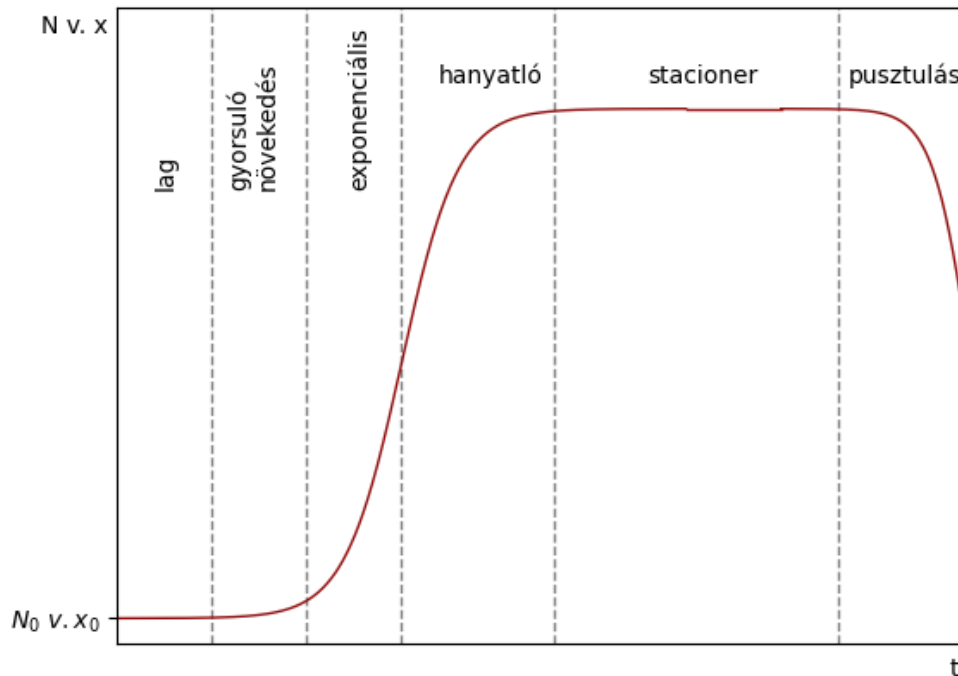
Ha az egyenletet ábrázoljuk, akkor azt látjuk, hogy a végtelenbe fut.



Korlátlan exponenciális növekedési görbe



Valóságban, ha magára hagyunk egy adott térfogatú (V) és szubsztrátkoncentrációjú (S) rendszert (szakaszos tenyésztés), akkor megkapjuk az alábbi növekedési görbét.



Amely négy részre osztható

- Lappangási vagy lag fázis. Ilyenkor a sejtek nem nőnek számottevően és nem is szaporodnak, adaptálódnak az új környezethez. $\mu = 0$.
- Gyorsuló növekedés szakasza. Az adaptáció folytatódik, már észlelhető növekedés gyorsuló ütemben. Nem minden sejt jut el egyszerre oda, hogy maximális sebességgel szaporodjon, ezért $0 < \mu < \mu_{max}$.
- Exponenciális fázis. A teljes sejttömeg növekszik, azaz $\mu = \mu_{max}$.
- Hanyatló fázis: $0 < \mu < \mu_{max}$ és μ tart a 0-hoz



Élő sejtszámot ábrázolva a következőt kapjuk. A hanyatlófázist stacioner fázis követi, amikor a szaporodás és elhalás sebessége azonos mértékű. Ezt a pusztulási fázis követi, amikor a sejt elhalás, lízis kerül fölénybe.

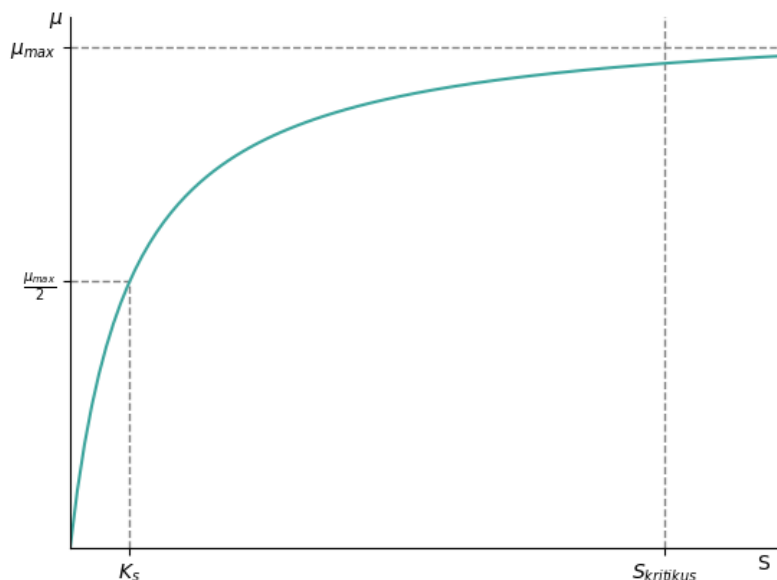
A hanyatló fázist okozhatja:

- A sejtek olyan metabolitokat termelnek, amelyek gátolják a sejteket és visszahatnak a növekedésre pl.: túl sok savat termel.
- A tér lecsökken, a növekedés gátlódik.
- Szubsztrátlimitálás, legalább egy tápoldatkomponens koncentrációja nem elég nagy ahhoz, hogy maximális sebességgel szaporodjanak a sejtek.

Limitáló szubsztrát Monod szerinti hatása, ugyanúgy leírható, mint az egyszerű enzimes reakció:

$$\mu = \mu_{max} \frac{S}{K_S + S}$$

Ahol μ_{max} a maximális fajlagos növekedési sebesség [1/h] és K_S az S-telítési állandó.



Kis szubsztrát-koncentrációnál a hiperbola egyenes, nagy szubsztrát-koncentrációnál pedig megközelíti μ_{max} -ot. Ezt gyakorlatban létező (elméletben nem létező) kritikus szubsztrát-koncentrációnak nevezzük.

A Monod-modell a szakaszos fermentáció exponenciális és hanyatló fázisát írja le csak.



Fajlagos S-felhasználás sebesség:

$$Q_{S_i} = \frac{1}{x} \frac{dS_i}{dt} \quad \left[\frac{1}{h} \right]$$

Fajlagos termékképződési sebesség:

$$Q_{P_i} = \frac{1}{x} \frac{dP_i}{dt} \quad \left[\frac{1}{h} \right]$$

Hozam:

A hozam az egységnyi elfogyasztott szubsztrátra jutó sejttömegnövekedés, ahol a szubsztrát vehető bármelyik tápoldatkomponensre. Ez integrálisan kifejezve:

$$Y_{x/S_i} = \frac{\Delta x}{\Delta S_i}$$

,ahol Y_{x/S_i} az i -edik szubsztrátra vonatkozó eredőhozam.

A produktivitás az adott időegység alatt bekövetkezett sejtnövekedés.

$$J = \frac{\Delta x}{\Delta t}$$

Biokémiai biztonság (BKB)

A biológiai biztonság négy szintje

1. szint - alap biológiai kockázatú (BSL 1)

Olyan biológiai tényező, amely nem képes emberi megbetegedést okozni.
Példa: nem-patogén *E. coli* törzs

2.szint - alap biológiai kockázatú (BSL 2)

Olyan biológiai tényező, amely képes emberi megbetegedést okozni. Elterjedése nem valószínű, de veszélyt jelenthet. Az általa kiváltott megbetegedés eredményesen megelőzhető, vagy hatékonyan kezelhető.

Példa: *Staphylococcus aureus* - opportunista patogén baktérium, Influenza vírus

3.szint - fertőzésveszélyes (BSL 3)

Akár halálos emberi megbetegedést okozni képes biológiai tényező. Komoly veszélyt jelenthet, mivel szétterjedésének kockázata az emberi közösségekben fennállhat. Általában eredményesen megelőzhető, vagy kezelése hatásos.

Példa: Flavivírusok (Nyugat-Níluszi láz), *Mycobacterium tuberculosis*, SARS-CoV

4.szint - kiemelten fertőzésveszélyes (BSL 4)

Olyan halálos emberi megbetegedést okozó biológiai tényező, mely emberi közösségben való szétterjedésének kockázata nagy. Általában nem megelőzhető vagy kezelhető hatásosan.



Komoly veszélyt jelenthet a munkavállaló számára.
Példa: Ebola vagy Marburg vírus

Sterilizáció

A fertőtlenítő hatás fajtái

- Csíraszámcsökkentő hatás (szanációs effektus)
- Baktériumszaporodást gátló hatás (bakteriosztatikus hatás)
- Baktériumölő hatás (baktericid effektus)
- Spóraölő hatás (sporocid effektus)
- Vírusinaktiváló hatás (virucid effektus)
- Gombaelemeket pusztító hatás (fungicid effektus)
- Parazitákat pusztító hatás (paraziticid effektus)

A sterilizálás az egyik legfontosabb művelet minden biotechnológiai eljárás során, és a hétköznapi élet egy részében is jelentőséggel bír: az élelmiszerek egy részének csíramentességét (tej, sör, bor stb.), a gyógyszerkészítmények és gyógyászati eszközök sterilizálását (injekciók, infúziók, protézisek, oxigén stb.), az egyes kozmetikai készítmények és az ivóvíz csírántlanítását, a szennyvíztisztítás utáni tisztított víz fertőzőanyag-mentesítését, és úgyszintén egy biotechnológia végső elöntendő hulladékainak és vizeinek csíramentességét különböző sterilizációs eljárásokkal biztosítjuk. Ugyanakkor a fermentációs tápoldatok oltás előtti élőcsíra-mentesítése az egyik legfontosabb előkészítő művelete a fermentációs alapanyagoknak. Biztonságos végrehajtása legalább olyan fontos, mint az optimális mikrobanövekedés és termékképződés biztosítása vagy a termék hatékony kinyerése. Egy-egy rosszul mikrobamentesített tápoldatsarzs mind kis léptékben (kutatás-időveszteség), mind nagy léptékű ipari fermentáció esetén (időveszteség, anyagveszteség, gazdasági kár) tetemes veszteséget okoz.

Mint ahogy tárgyalásunk a biotechnológiai eljárásokra irányul, a sterilizálás műveletét a tápoldat sterilizálásán keresztül, valamint a bioreaktorok steril üzeme néhány aspektusának megvilágításán keresztül mutatjuk be, és végül kitérünk az aszeptikus üzemelést lehetővé tevő néhány dezinficiálási módszer ismertetésére is. Csíramentítésre a következő módszerek használhatók:

fizikai módszerek

- mechanikai módszerek, szűrés (gázok és folyadékok csírántlanítására)
- elektromágneses besugárzás: UV, röntgen és gamma-sugárzás (helyiségek és fluidumok csírántlanítására)
- hőhatás;



kémiai módszerek: dezinficiálás.

Dezinficiálószer: megölik a mikrobákat de spóráikat nem feltétlenül. Nem biztonságosak emberi szövetekre.

- hipokloritok, CuSO_4
- kvaterner ammónium vegyületek,
- formalin, fenolok

Gázsterilizés: Etilén oxid (ETO), forráspontja 10.4oC azaz gáz halmazállapotú szobahőmérsékleten, ETO reagál aminosavakkal, proteinekkel, DNS-sel reprodukciót megakadályozza.

Sterilizés után kilevegőztetés a gáznyomok eltávolítására, műanyagba csomagolt edények: Petri csészék, pipetták, injekciós fecskendők, tűk, egyéb orvosi felszerelés sterilizálására.

Ózon sterilizáció: O_2 elektromos mező O^* atomok O_3
Víz (ivó és szennyvíz) és élelmiszerek (hús, tojás)dezinficiálására mind folyadék mind gáz formában.

Klórhexidin: kémiai antiszeptikum. Klórhexidin-diglukonát, elpusztítja (baktericid) a gram-pozitív és gram-negatív mikrobákat, bakteriosztatikum is 0,05% koncentrációban. Mechanizmus: membrán roncsolás.

Az alábbi táblázat összefoglalja a sterilizési és dezinficiálási műveleteket.

Módszerek	Az aktív komponens koncentrációja	Hőmérséklet [°C]	Kontakt idő [perc]	Effektív élő baktérium ellen	Effektív spórák ellen
Forralás	hő	>80	15-30	+	-
Autokláv	hő	121	15-30	+	+
Száraz hő	hő	177	60-180	+	+
Hamvasztás	hő	>370	<0,1	+	+
UV-sugárzás	400 W/cm ²		10-30	+	+/-
Detergens	1 v/v%		5-30	+/-	-
Klór	0,01-5 v/v%		10-30	+	+
Alkohol	70-85 v/v%		10-30	+	-

Laboratórium:

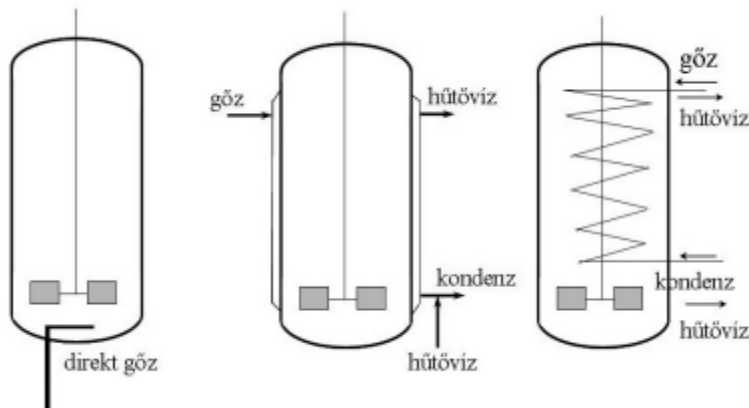
Szárazhővel hőlégenderilizátorokban (szárítószekrény) 140-160 °C-on – üvegáru, fémáru.



Nedves hővel eszközöket, kismennyiségű tápoldatot, autoklávokban 121-123 °C-on 20-45 percig.

Szakaszos sterilizálás:

Tápoldatok sterilizálása – néhány tíz litertől néhány tíz köbméterig *in situ* a fermentorban hőlégmenterizálnak. Tápoldatot a fermentorban felmelegítik (121-123 °C), hűn tartják majd lehítik. Hűtés fűtés megvalósítása a fermentortól függ.



Példák fermentorok hősterilizálási lehetőségeire.

Fűtés-hűtés időtartama összemérhető a hőtartással – mindegyik szakaszban van mikrobapusztulás:

Hőpusztulás	
Fűtés	$\ln \frac{N_0}{N_1} = \int_{t_0}^{t_1} k dt = \nabla_f$
Hőntartás	$\ln \frac{N_1}{N_2} = k_{tartás}(t_2 - t_1) = \nabla_{tartás}$
Hűtés	$\ln \frac{N_2}{N_v} = \int_{t_2}^{t_v} k dt = \nabla_h$

$$\nabla = \nabla_f + \nabla_{tartás} + \nabla_h$$

$$\ln \frac{N_0}{N_v} = \ln \frac{N_0}{N_1} + \ln \frac{N_1}{N_2} + \ln \frac{N_2}{N_v} = \ln \left(\frac{N_0}{N_1} \cdot \frac{N_1}{N_2} \cdot \frac{N_2}{N_v} \right)$$

A szakaszok tipikus hozzájárulása:

$$\frac{\nabla_f}{\nabla} = 0,2 \quad \frac{\nabla_{tartás}}{\nabla} = 0,75 \quad \frac{\nabla_h}{\nabla} = 0,05$$



Ezen egyenletekkel bármiféle szakaszos sterilizálás megoldható csak a hőbeviteli görbe és az előforduló legellenállóbb bakteriospóra hőpusztulási sebességi állandójának hőfokfüggése kell. Ezen hőmérsékletfüggő hőpusztulási sebességi állandó, de függ a mikroba fajtájától, állapotától és a közeg állapotától is, mint a használt táptalaj.

Folytonos sterilizálás:

Szakaszos sterilizálásnál a V növekedtével a sterilizációs idő is nő – hőátadás romlik – fajlagos felület csökken, beszerelhető hőátadó felületek sem növelhetőek akármeddig, hosszú sterilizálás a kihasználtságot rontja.

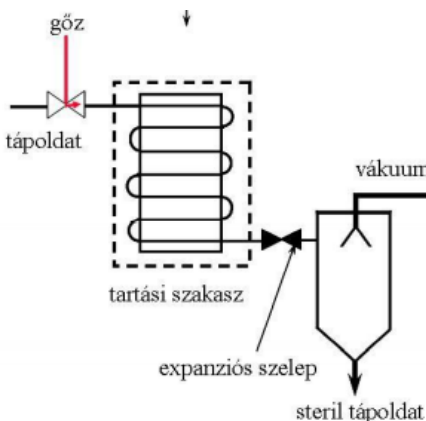
Folytonos sterilizálás további előnyei:

- nagyobb T -n rövidebb ideig – nagyobb biztonság, kíméletes a bomlékony anyagoknak
- reprodukálható – növeli a hozamot
- rövidebb idő miatt kisebb a komponensek bomlása
- nem kell keverni – olcsóbb
- táptalaj barnulás elkerülhető – fehérjéket és cukrokat külön lehet sterilizálni
- könnyen szabályozhatóak, automatizálhatóak

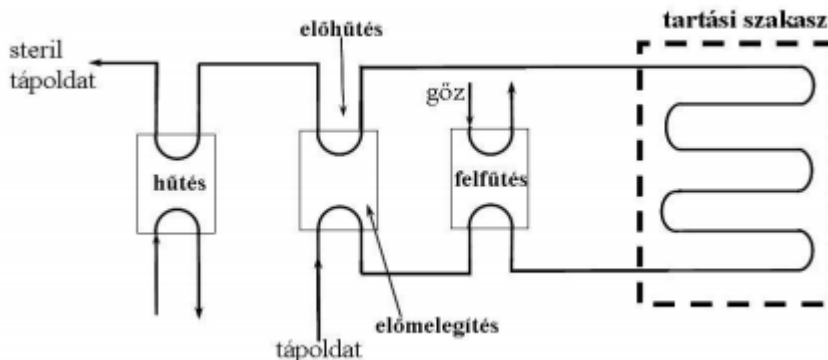
Berendezések:

Fő különbség a hőcserélőkben, mindig szükséges a hőtartási szakasz.

- Gözinyektor: Előmelegített táptalaj pillanatkezelőbe (keverő szelep) kerül, ahol gőzt injektálnak – gyorsan felmelegítik. Ezt tartási szakasz követ szigetelt csővezetékön át majd pillanathűtőn (expanziós szelep) az elpárolgó víz látenshője lehűti majd hőcserélőn tovább hűl.

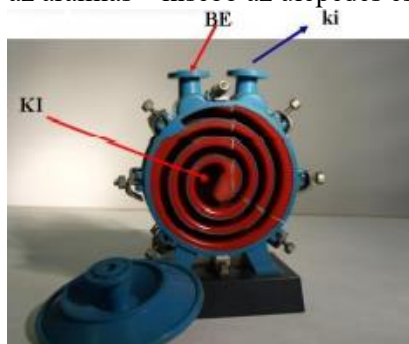


- Lemezeshőcserélő: Három lemezeshőcserélőből és a tartási szakasz csővezetékjéből áll. Fűtés indirekt gőzzel, a másik két hőcserélő előmelegít és hűt. Táptalajból kiülepedő szilárd részek eltávolíthatók. Inkább tej, sör, víz sterilizálásra használják.





- Spirális hőcserélő: törésmentes az áramlás – kisebb az ülepedés és eltömítés kockázata.



Felfűtés és lehűtés ideje elhanyagolható, tartási szakaszban a hőpusztulás:

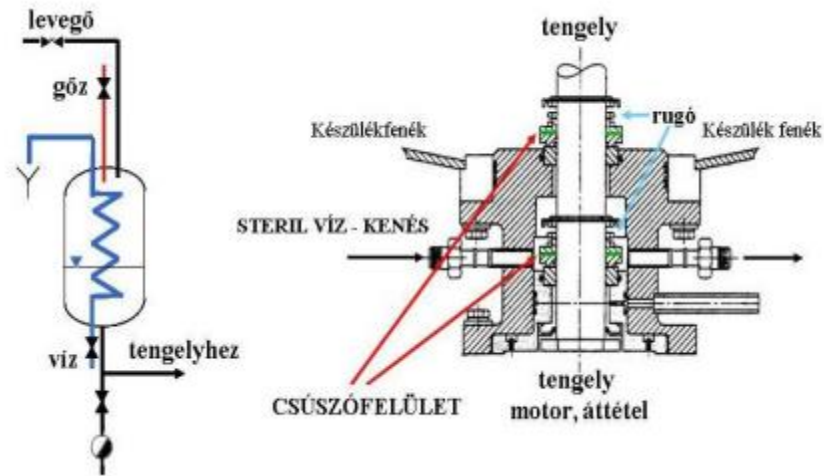
$$\ln \frac{N_0}{N_v} = k\Delta t = k \frac{L}{\frac{w}{q}}$$

Ahol L a tartási szakasz hossza [m], w a térfogatáram [$\frac{m^3}{min}$], q a csőkeresztmetszet [m^2].

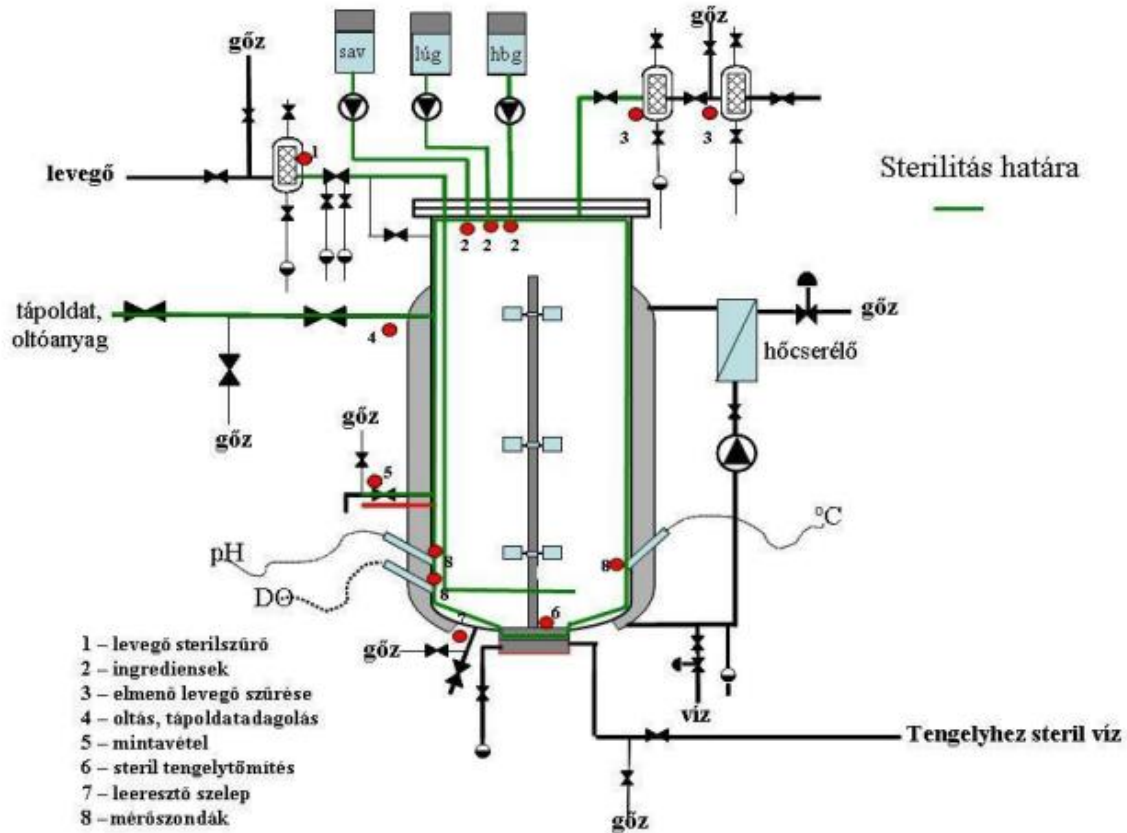
A tápoldat nem minden térfogateleme tartózkodik ugyanannyi ideig a rendszerben. Lamináris esetén az átlagos áramlási sebesség a maximális fele, turbulens esetén a 82 %-a – csőfal közelében tovább, közepén haladó kevesebb ideig tartózkodik ott. Dugóáram esetén fogadható el, különben tartózkodásiidő-eloszlás és diszperziós modell segítségével tervezhető.

A sterilizéssel foglalkozó alfejezetünkben eddig a tápoldatok sterilizésével foglalkoztunk részletesen, egy biotechnológiai folyamatnak, egy fermentációnak azonban ennél lényegesen több sterilizéssel és sterilitással kapcsolatos aspektusa van. Így szólni kell a bioreaktorok felépítésének a steril működéssel kapcsolatos kérdéseiről.

A steril bioreaktor-üzem egyik sarokpontja a keverőtengelynek a reaktorba vezetése, az ehhez alkalmazott tömítés. Ennek különösen az alsó meghajtású keverőknél van nagy jelentősége. Ma szinte kizárólag az ún. csúszógyűrűs tömítéseket alkalmazzák, rendszerint kettőt. A kenés és hűtés, valamint a steril zárás biztosítására a két-két csúszógyűrű közé steril vizet vezetnek, amelyet tiszta gőzből történő kondenzációval állítanak elő és levegőtúlnomással juttatják a tengelytömítéshez. A tengelytömítést magát is sterilizálni kell. Amikor üresen történik a készüléksterilizés, akkor bizonyos ideig gőzt vezetnek a steril víz helyett a két tömítés közötti ürbe, amikor pedig tápoldattal együtt történik a készülék sterilizése, akkor maga a tömítés is értelemszerűen sterillé válik.



Egy működésben lévő bioreaktoron egy sor úgynevezett forró pont van, amelyek a sterilizálás, illetve a sterilen tartás szempontjából különös odafigyelést érdemelnek. Ezeket röviden a következőkben foglalhatjuk össze, illetve a fogalom megértéséhez tekintsük meg a lenti ábrát, amely bemutatja a forró pontokat, illetve a sterilen működő bioreaktor steril működésének határait (a kiemelő zöld vonalon belül minden steril!). Foglalkoztunk már a legkritikusabb ilyen forró pontokkal, vagyis a keverőtengely-tömítéssel és a steril levegő bevezetésével, illetve az elmenő levegő sterilizálásával. Ezeken kívül forró pontoknak számítanak a szenzorok, elektródák csatlakoztatásai a bioreaktorhoz, az ingrediensek, azaz a sav, a lúg, a habzágátló olaj és a szubsztrátok adagolási pontjai (tárolótartályok, azok csövezése, szivattyúik és szelepeik). Ezeken kívül a forró pontok, illetve kritikus műveletek közé sorolhatjuk a mintavételi pontokat, illetve a bioreaktor tartalmának lefejtését lehetővé tevő rendszert (sterilizálható leeresztő szelep és csatlakozó szerelvényei), és végül az úgynevezett inokulumvonalakat, azaz az előtenyészeteknek a főtenyészet reaktorába juttatását, az oltás megvalósítását.



Bioipari folyamattervezés és biotechnológiai mérés- és folyamatszabályozási technológia (BFT-BMF)

[2]

Reaktorok működésük szempontjából két csoportba sorolhatóak: szakaszos és folytonos működésűek. A szakaszos reaktorokba a fermentlevet a gyártás kezdetekor betöltik és csak a gyártás befejeztével engedik le. Folytonos reaktorok esetén folyamatos be és kiáram történhet gyártás során.

A reaktorok kialakítás szempontjából is megkülönböztethetőek. Léteznek tartályreaktorok (keverősreaktorok, hurok reaktorok) és csőreaktorok.

A tartályreaktorok előnyei közé tartozik az egyszerű szerkezet és részben emiatt köszönhető jó számíthatóság



Kisebb reaktorok esetén mechanikai stabilitás jó anyag és hőátadás is jellemző, de több ezer köbméteres konstrukciónál itt már problémák adódhatnak, ugyanis lecsökken például a fajlagos felület, így például a köpenyben történő hőmérsékletszabályozás nem lesz kielégítő.

Csőreaktorok működése során a csőmentén a folyadék nem keveredik, így az összetétel a tengely mentén változik. Az ilyen reaktorok előnye, hogy egyszerű kialakításúak, nincsenek holtterek, meghatározott áramlással. Alkalmazhatóak például rögzített enzim reakcióknál vagy olyan esetekben, amikor inhibíció vagy katabolitrepresszió lép fel. Két alaptípusuk a töltet nélküli és a töltet ágyas reaktor.

Csőreaktor a rotating biological reactor vagy RBC is, erről rövid leírás a szennyvízkezelési témakörben olvasható. Elterjedt csőreaktor a vízszintes forgóreaktor is, amely egy forgódobból áll, az alján folyadék található. Ennek kisméretű konstrukcióját (forgó palack) gyakran alkalmazzák tenyésztő edényként (lenti ábra). Ahogy forog a cső a folyadék filmként felkeődik a falára és, amíg átfordul a levegős térfogaton jó levegőztetést érhetünk el.



Forgó palack tenyészedény [BFT_01]

Léteznek egyszer használatos bioreaktorok is. Ilyenkor a reaktorházba egy egyszer használatos zacskót helyezünk be és abban folytatjuk le a fermentációt. Az eféle reaktoroknak előnye, hogy nem kell törődni a tisztítással és sterilizációval (a reaktor szintjén) és gyorsabban történhet velük a termelés, nem fog befertőződni az előző sarzs miatt hiszen másik zsákot alkalmazunk, valamint könnyű installálni és mozgatni. Hátrány lehet viszont az ellátótól való függés, és hogy nem lehet akármilyen nagy, nehezebb vele a folyadékok kezelése, nem tárolhatunk benne forró folyadékot és óvatossá kell lenni nehogy kilyukadjon. Ennek és létezik olyan típusa, hogy a keverős reaktor és ekkor egy házba tesszük a zacskót. Egy másik típusa pedig az úgynevezett rocking motion bioreactor, amikor is a zsák egy dőlőgélő bölcsőbe helyezük el.



Egyszer használatos folyadékágyas bioreaktor [BFT_02]



Fermentációs technikák

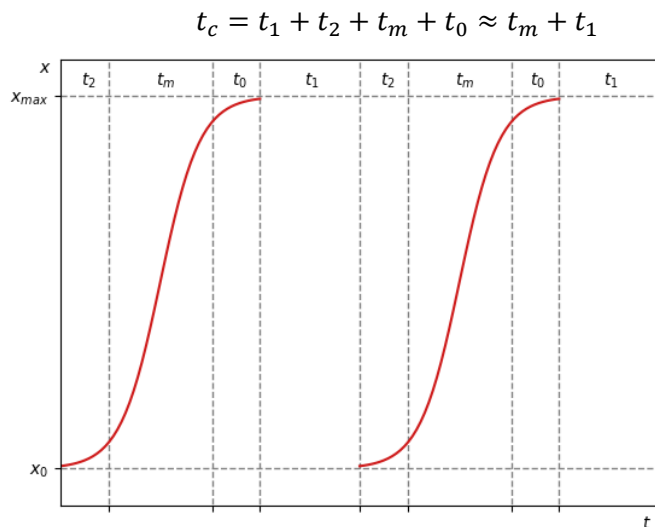
Szakaszos fermentáció

Szakaszos fermentáció során egy tartályreaktorba betöltjük a fermentlevet, majd a megfelelő átalakítást vagy termelés eléréve azt lefejtjük.

A szakaszosan rendszer működési ciklusa az alábbi időegységekre bontható

- t_1 – Az előző fermentáció vágásának (fermentlé lefejtés), fermentor mosásának, táptalaj előkészítésének ideje
- t_2 - Lag és gyorsuló növekedés szakasza
- t_m - Exponenciális fázis – legnagyobb szaporodás, hasznos idő
- t_0 – Hanyatló fázis

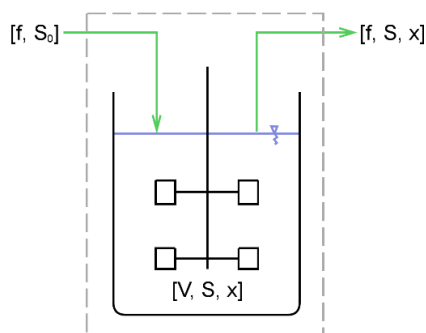
Tehát a ciklusidő azaz a vágáskor leartható sejttömeg ezek összegének megfelelő idő alatt keletkezett:



Kemosztát folytonos fermentáció

Folytonos fermentáció során a reaktorba folyamatos betáplálás és elvétel történik. A kemosztát fermentációs technika neve onnan ered, hogy a fermentáció során a fizikai és kémiai jellemzők, így például a mikróbatömeg, termék koncentráció végig állandóak.

Egyszerű felépítésű folytonos fermentációs rendszer látható az alábbi ábrán.



Tökéletesen kevert reaktorban (CSTR) a fermentálé térfogata (V) állandó. Ez csak akkor valósul meg, ha a betáplálási térfogatáram és az elvétel térfogatárama megegyezik (f [m^3/h]).

Levezethető, hogy kemosztát folytonos fermentáció során a hígítási sebesség (D) és a mikroba fajlagos szaporodási sebessége (μ) megegyezik:

$$\mu = D$$

Ahol,

$$D = \frac{f}{V} \left[\frac{\frac{\text{m}^3}{\text{h}}}{\text{m}^3} = \frac{1}{\text{h}} \right]$$

Az anyagmérleg felírható a sejtömege (x):

$$V \frac{dx}{dt} = V \left(\frac{dx}{dt} \right)_{\text{növekedés}} - f \cdot x_{\text{elvételel miatti csökkenés}}$$

Bevezetve a hígítási sebességet:

$$D = \frac{f}{V} \left[\frac{\frac{\text{m}^3}{\text{h}}}{\text{m}^3} = \frac{1}{\text{h}} \right]$$

Az előző egyenlet átalakítható:

$$V \frac{dx}{dt} = V \left(\frac{dx}{dt} \right)_{\text{növekedés}} - f \cdot x \quad /:V$$

$$\frac{dx}{dt} = \left(\frac{dx}{dt} \right)_{\text{növekedés}} - \frac{f}{V} x$$

$$\frac{dx}{dt} = \mu x - D x$$

És állandósult állapotban a mikroba koncentráció (x) nem változik:



$$\frac{dx}{dt} = 0$$

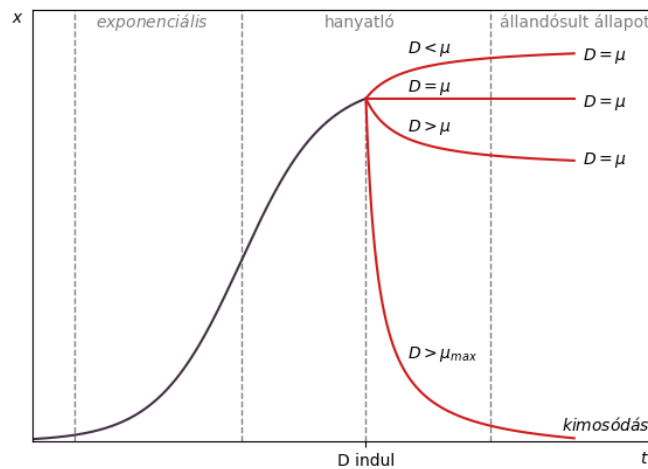
Ezért:

$$\frac{dx}{dt} = (\mu - D)x = 0 \rightarrow \mu = D$$

Ebből a kifejezésből több dolog is adódik.

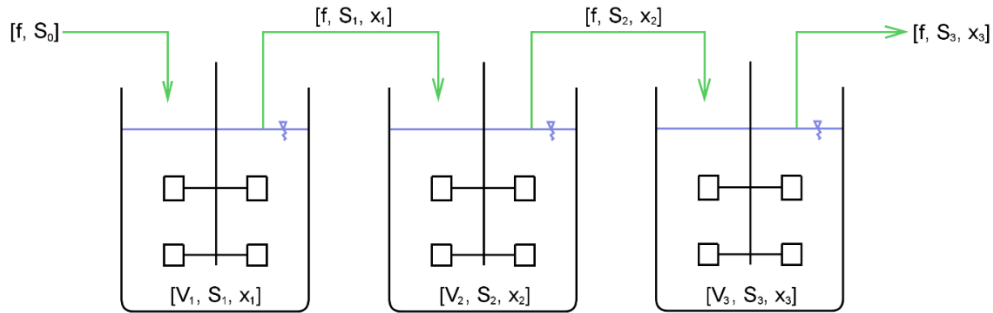
Egyrészt az elméletileg elérhető legnagyobb hígítási sebesség a μ_{max} (lásd *Monod-kinetika, limitáló szubsztrát*). Ennél nagyobb hígítási sebességet (D) alkalmazva a sejtek kimosódnak a rendszerből. Ez okból a gyakorlatban a fermentáció során érdemes μ_{max} -nél alacsonyabb hígítási sebességet (D) alkalmazni, hogy az instabilitás okozta eltérések ne vezessenek a sejtek kimosódásához.

Másrészt, mivel minden kemosztát folytonos fermentáció szakaszosként indul a transziens állapotot követően, miután a rátáplálás és elvétel megindul, a hígítási sebességgel (D) a mikrobák szaporodása automatikusan egyensúlyt fog kialakítani.

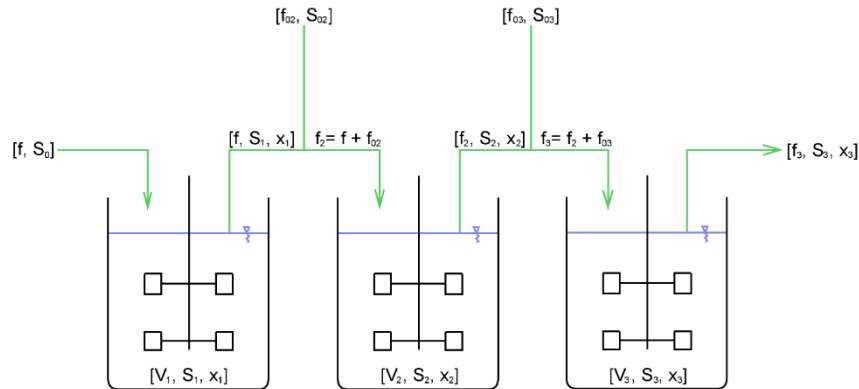


Többlépcsős kemosztát folytonos fermentáció

Többlépcsős kemosztát fermentáció során több reaktort sorba kapcsolunk. Ez lehet egyáramú, amikor is az összes reaktorba ugyanolyan térfogatárammal (f) lép be fermentáló és ugyanakkora térfogatárammal vesszük el.



Több áramú rendszerben a reaktorról reaktorra változtathatjuk a térfogatáramot (f).



Egy alkalmazási példa lehet erre, hogy ha különböző méretű reaktorokat használunk állandó térfogatárammal (f). Első reaktorként egy kisebb térfogatban (V) felszaporítjuk a mikrobánkat.

$$D = \frac{f}{V}$$

Mivel f állandó V pedig kicsi, így a D nagy lesz és emiatt a μ is, mivel a kettő megegyezik. A második reaktor nagyobb térfogatú (V) és emiatt D is kisebb lesz és ezzel együtt a μ is. Ebben a reaktorban pedig szekunder metabolitot termelünk.

Részleges sejtvisszatartásos folytonos fermentáció

Ez egy olyan folytonos fermentáció technika, amely során kilépő áramot sejtszeparátorban egy kisebb és egy nagyobb sejtkoncentrációjú részre választjuk szét és nagyobb koncentrációjú áramot visszavezetjük és újra betápláljuk a fermentorba.

Ennek létezik olyan formája is, hogy a folyadék áramot nem vezetjük vissza hanem egy diafragmán segítségével megszűrjük úgy, hogy a sejtek ne jussanak át. Így igen magas sejtkoncentrációt tudunk elérni a reaktorban.

Auxosztát vagy nutriztát



Auxosztát fermentáció során valamelyik szubsztrát koncentrációját szabályozzuk.

A fermentlé egy kis részét leszűrjük így eltávolítva a sejtömeget, majd a szűrletet automatikus analizátorba juttatjuk, amely meghatározza a tartani kívánt szubsztrát koncentrációját. A jel alapján vezérljük a szubsztrát és az alaptápot adagolási sebességeket.

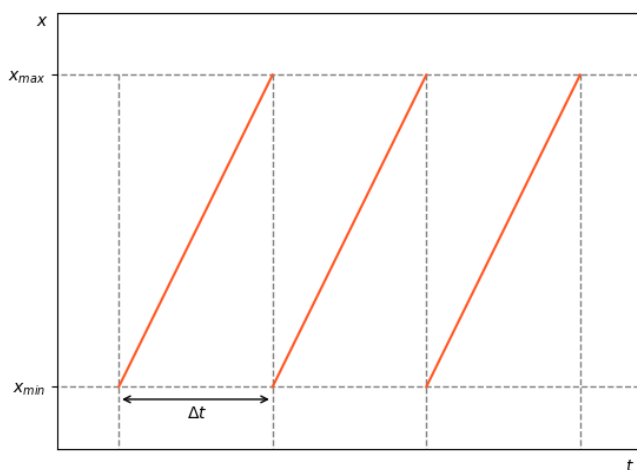
Speciális auxosztát a pH-auxosztát. Ilyenkor csak a fermentlé pH-ját szabályozzuk a tápot adagolásával.

Megj.: Minden fermentáció során szoktuk szabályozni a fermentlé pH-ját (nem feltétlen a szubsztrát adagolással), ezért nem létezik tisztán szakaszos fermentáció, amikor is nincsen betáplálás.

Turbidosztát:

A turbidosztát egy állandó optikai denzitással vezérelt folytonos fermentáció.

Szakaszosan indul a fermentáció. A fermentlevet egy külső mérő körben keringtetjük, ahol átfolyik egy küvettán, amelyben mérjük a lé zavarosságát (turbiditást). Ez összefügg a mikróbakoncentrációval (x) és ha eléri a tetszőleges értéket (x_{max}), akkor elkezdjük lefejteti a fermentlevet, közben azonos mennyiségű tápot adagolunk be. Ettől a fermentlé felhígul, x csökken x_{min} -ig. Ezt ismétéljük. Tetszőlegesen szűk Δx tartományban maradhatunk és elég szűk tartománnyal megközelíthető a folytonos rendszer.



Ezt a technikát főleg kutatásokban használják. Minden határon túl meghosszabbítható az exponenciális szakasz. Az szubsztrátkoncentrációt változtatva és mérve az időt optimálni lehet annak koncentrációját, amikor a mikróbák a leggyorsabban szaporodnak. Mivel zavarosságon alapul csak egysejtűek híg tenyészetei, tükrös tápot alkalmazhatóak.



Fed batch fermentáció

Szakaszos fermentáció hanyatló fázisában minden metabolikus kvóciens (fajlagos sebesség) csökken. Kemosztát során ezt a fázist hosszabbítjuk meg folyamatos adagolás és elvétel során. A fed batch is ezt a fázist hosszabbítja meg úgy, hogy állandó, változó vagy periodikus módon friss tápanyagot adagolunk és a fermentlevet nem vesszük el.

(Idesorolható az előbb említett szakaszos fermentáció, amelynek pH-ját adalékanyagok betáplálásával szabályozzuk.)

Félfolytonos fermentáció

Szakaszos tenyésztés adott időpontjában lefejtünk egy bizonyos térfogathányadot és a reaktort feltöltjük friss tápoldattal. Elvileg végtelen ideig fenntartható, valójában az egyes szakaszokban a mikrobákat ért kis változások eltorzítják a ciklusokat.

Ismételt fed batch fermentáció

Rátáplálás után a tenyészet bizonyos térfogatát lefejtjük majd a rátáplálás újra indítjuk.

Biotechnológiai folyamat tervezés

Egy biotechnológiai gyártási folyamat megtervezésekor nagyon sok tényezőt kell figyelembe venni. A legfontosabb, hogy a végtermék a célnak megfelelő és minőségű legyen, a folyamat pedig költséghatékony és robusztus. Technológiai szempontból pedig nem szabad elhanyagolni azt, hogy az a műveleti lépés, ami labor léptékben bizonyos paraméterekkel működik, az ipari sarzsméret esetén teljesen másképp viselkedhet. Általában a bioreaktorban/fermentorban végzett technológia esetén van nagy jelentősége a léptéknövelésnek (scale up), de a feldolgozáshoz (downstream) tartozó berendezések is más beállításokkal, paraméterekkel működnek nagyléptékű gyártás esetén.

Kockázatelemzés, kísérlettervezés, modellezés

A legtöbb biotechnológiai iparág terméke esetében még a kutatás-fejlesztés fázisában kockázatelemzést kell készíteni a gyártási folyamatról, biztosítva a végtermék minőségét. Ennek során meg kell határozni a kritikus minőségi paramétereket (Critical Quality Attributes - CQA) és a kritikus folyamatparamétereket (Critical Process Parameters - CPP). Ahhoz hogy megkapjuk a CQA-keket, össze kell gyűjteni azokat a tulajdonságokat, amelyeket elvárunk a végterméktől. Ezután ki kell választani a kritikus folyamat lépéseket például egy folyamatábra segítségével. Az egyes folyamatlépésekre meghatározzuk az IPO-mátrixot (Input Process Output), tehát a be és kimeneti CQA-keket, valamint a kontrollálható és nem kontrollálható folyamatparamétereket (QCPP). Ezután a paramétereket osztályozzuk súlyosság, előfordulás és detektálhatóság szerint. Általában az osztályozáshoz egy pontrendszert alkalmazunk. A fentiekből megkapjuk mely paramétereket szükséges kontrollálni/vizsgálni/ellenőrizni a folyamat alatt, hogy megfelelő minőségű legyen a termék. A kockázatelemzésnek két nagyobb típusa van. Az egyik a Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) melyet fejlesztés alatt álló folyamatra lehet alkalmazni. A Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) típusú kockázat elemzést már ismert, kontrollált folyamatok ellenőrzésére és kockázatainak csökkentésére lehet alkalmazni.



Ha meghatároztuk a kritikus minőségi paramétereket és a kritikus folyamatparamétereket, könnyen lehet a megfelelő beállításokkal kísérletet tervezni. Érdekes komplex kísérlettervet (pl.: kocka terv) alkalmazni, mivel így több változót tudunk egyszerre vizsgálni. A többfaktoros kísérlettervnél meg kell határozni a faktorok szintjeit is, hogy megkapjuk a minimálisan elvégzendő kísérletek számát. A kritikus paraméterek vizsgálatával nem csak a végtermék minőségét biztosítjuk, de egy kísérleti terv elvégzésével optimalizálni is tudjuk a folyamatokat. Gyógyszeriparban a Quality by Design (QbD) elvek és azok megvalósításai segítenek garantálni a végtermék minőségét a fejlesztéstől kezdve a gyártási folyamat végéig. A QbD is a fent leírtak segítségével határozza meg a céltermék minőségi profilját (Quality Target Product Profile - QTPP) és a kritikus anyagi jellemzőket (Critical Material Attributes - CMAs) valamint a CPP-eket összekapcsolja a CQA-vel. Ez egy olyan ellenőrzési stratégia, amely magába foglalja a gyógyszerek, segédanyagok, gyógyszertermékekre vonatkozó előírásokat, gyártási folyamat minden lépésére vonatkozó ellenőrzéseket és a folyamatos fejlesztést. A kockázatértékelés, modellezés, és kísérlettervezésen kívül folyamatelemző technológiát (PAT) is érdemes alkalmazni. **[BFT_03]**

Ha elég mérési adat áll rendelkezésre, érdemes a folyamat matematikai modellezésével is foglalkozni, mivel a segítségükkel könnyen le lehet írni a rendszer viselkedését egyes komponensek hatását, és a változások előrejelzését. Egy matematikai modell által javítani lehet a rendszeren felesleges mérések nélkül.

Bioreaktorokban/fermentorokban legtöbb esetben baktériumot, gombát, algát, emlős-, növényi-, vagy rovar sejtet, valamint a bennük szaporodó vírusokat szokták tenyészteni többféle céllal. Termék lehet a biomassza, tehát a mikrobátömeg, a mikrobák által termelt intra- vagy extracelluláris anyagcseretermékek, melyekhez bizonyos esetekben rá kell venni a mikrobákat, hogy más anyagcsereutakat alkalmazzanak a termeléshez. Széles körben elterjedtek a rekombináns fehérjéket termelő mikrobák alkalmazása, melyekhez GMO engedély szükséges. A vakcinákba kerülő antigént is biotechnológiai módszerekkel állítják elő. Tehát egy folyamat tervezés első lépése, hogy definiáljuk milyen terméket szeretnénk előállítani és milyen termelő szervezettel. Ezután determinálni kell a mikroba szükségleteit, ez pedig meghatároz egy reaktor típust és annak az alap beállításait, és a környezetet. Például a mikroba aerob vagy anaerob, van-e szüksége fényre, mekkora OTR (Oxygen Transfer Rate) értéket kell biztosítanunk, mennyire bírja a mikroba a nyíró feszültséget, stb. Fontos meghatározni és optimalizálni a tápközeg összetételét, megállapítani és biztosítani a limitáló szubsztrátokat. Be kell állítani a levegőztetést (sparger, fejtérlevegő), a kevertetést, amely megfelelő homogenitást biztosít, segíti a gázok oldódását, de nem túl erős nyíró erővel bír. Meg kell határozni, hogy a megfelelő pH-t milyen módon, mivel szabályozzuk. A hőmérséklet általában adott, pl.: emlős sejtek vagy baktériumok esetében 37°C, rovarsejt esetén 27°C. A tenyészet aratásának időpontja egy kritikus lépés, mivel a kívánt anyag koncentrációjának maximumára kell időzíteni. Ennek meghatározásához érdemes kinetikákat mérni, amihez viszont megfelelő mérési/analitikai módszerek is szükségesek. Anyagcsere termék esetén fontos meghatározni, hogy szaporodáshoz kötött vagy sem a termékképzés. A feldolgozási lépések során tudjuk tisztítani, és koncentrálni az anyagot, tehát tárolható és tovább formulálható állapotba kell kerülnie a terméknek.



Scale up

Ha már laboratóriumi léptékben (pl.: lombik) működik a technológia és a céltermék minősége a várt határértékek között van, kezdődik a léptéknövelés, vagyis a scale up, hogy az adott terméket ipari keretek között is le lehessen gyártani. Ebben a fázisban is érdemes kísérlettervet készíteni, mivel előfordulhat, hogy egyes folyamatparamétereket újra kell optimalizálni. Emellett szükséges System Suitability Evaluation-t (SSE) készíteni, melynek során megtervezzük, hogy a laborban használt eszközöket mely ipari berendezéssel és milyen beállításokkal lehet megfeleltetni. Például, míg labor léptékben egy kémiai vírusinaktiválás elszívó steril fülke alatt Schott üvegben mágnes keverővel és pipettázással történik, addig iparban keverős rozsdamentes acéltartályokat használnak transzfervezetékkel. Az iparosítás fontos része a dokumentáció. Ahhoz, hogy egy gyártási folyamat üzembe transzferálódhasson, szükség van a megfelelő engedélyekre. Ezekben a lépésekben a fejlesztő mérnök együtt dolgozik a regisztrációs, minőségbiztosító és az üzemben dolgozó kollégákkal. Gyógyszeripar esetén szükséges GMP engedély a használt törzsekre, rekombináns mikroorganizmus esetén GMO engedélyre is. Ha az adott cégnek van kísérleti üzeme (Pilot Plant), akkor a termék hatósági engedélyeztetéséhez szükséges 3 gyártási sarzs termelése történhet kísérleti üzemi léptékben GMP körülmények között. Ebben az esetben kikötés, hogy a végső gyártási sarzsméretnek legalább 10%-a legyen a transzfersarzsok volumene.

Szükséges dokumentumok a transzfer egyes fázisaiban (labor, Pilot Plant, üzem):

Transzfer fázisa	Dokumentum
Tervezési fázis	Fejlesztési terv
Fejlesztés (CQAs, optimalizálás, CCPs)	Fejlesztési riport, műveleti szabványok: engineering batchek
Kísérleti Üzemi léptékű gyártás (verifikálás)	Gyártási engedély, optimalizálás, fejlesztési szabványok, eltérések kezelése
Ipari méretű gyártás (folyamatvalidálás)	System Suitability Evaluation, gyártási engedély, ipari transzfer terv és riport, validálási protokoll és riport, eltérések kezelése, fejlesztési szabványok, folyamatvalidálás után gyártási szabványok
Rutin gyártás	Minőségkövetés, folyamatképesség riport, eltérések kezelése, revalidálás/riport



Példa: vírusantigén előállítás vakcina gyártáshoz

Az alábbi bekezdésben egy vírusantigén bioreaktoros gyártási folyamatának fejlesztési szempontjait mutatjuk be laboratóriumi léptékben.

A modern biotechnológia már nem tojást és primer sejt kultúrát, hanem immortalizált sejt vonalakat használ a vírusok tenyésztéséhez, legyen szó klinikai, vagy ipari célokról. Ezek a sejt vonalak adott passzázs számig genetikailag megegyezőnek számítanak az előző generációkkal. Egy passzázs, mikor a sejteket friss tápközegbe oltjuk át. Az emlős és rovarsejtek esetében az adherens sejt vonal mellett egyre több szuszpenziós variációja is használható az adott sejt vonalnak. Jelen példában adherens emlős sejtet használunk.

Kis léptékben, robosztusabb optimalizálási feladatokhoz használhatóak T-flaskák vagy Spinner-ek. Ezeknek a tenyésztőedényeknek a segítségével meghatározhatjuk a megfelelő

- tápközeg
- szérumot
- plusz szükséges szubsztrátokat, aminosavakat, vitaminokat
- tripszint
- mikrokarriert
- tenyésztés idejét.

Napjainkban fontos szempont, hogy minél inkább csökkentjük az állati eredetű alapanyagokat. Így egyre elterjedtebbek a szérummentes médiák (Serum Free Medium - SFM) és az állati eredetű anyag mentes rekombináns tripszinek (Animal Origin Free - AOF).

Az alapbeállítások megléte után el lehet kezdeni bioreaktorban az optimalizálást mind a sejttenyésztés, mind a vírusszaporítás esetében. Alap koncepció szokott lenni, hogy egy ampulla vagy egy 'zsák' sejtől kiindulva léptéknöveljük a sejteket T-flaska, roller palack vagy multitray tenyésztőedény segítségével, míg az élő sejtszám el nem éri a kívánt beoltási sejtszámot. Legtöbb esetben a vírus inokulálása előtt meg kell várni míg a sejtek a reaktorban kitapadnak a karrierekre, és elkezdenek szaporodni. A vírus beoltásakor elérendő élő sejtszám egy fontos optimalizálendő paraméter, ahogy az MOI vagyis a Multiplicity Of Infection meghatározása is. Az MOI azt mutatja meg, hogy hány vírus partikulum jut egy darab sejtire. A vírus antigen titer akkor fontos, ha például attenuált vagy inaktivált vírus kerül a vakcinába. Ez esetben szükség van egy olyan ELISA módszerre mellyel ideális esetben azt a vírus epitopot mérjük amely az immunválasz kiváltásáért felelős. Fontos optimalizálási szempont, hogy az antigen titer maximumán arassuk a tenyészetet. Ennek meghatározási szempontja lehet például mikroszkópos kép vagy a DO növekedése. A feldolgozás esetén meg kell határozni, hogy az antigen a felülúszóban vagy esetleg a sejtekben található. Ez alapján kell a downstream műveleteket tervezni. Pl.: felülúszó elválasztásához centrifugára (iparban szeparátor) és koncentrálásához ultraszűrőre van szükség. Sejtfeltáráshoz jó módszer lehet a fagyasztás-olvasztás vagy az ultrahang használata. Fontos, hogy a mikrokarriert akár emberi, akár állati felhasználásról legyen szó, minden esetben el kell távolítani a tenyészetből mert a vakcinába kerülve véralvadási problémákat okoz.



Biotechnológiai folyamatirányítás

Először is fontos elkülöníteni a vezérlés és a szabályozás fogalmát. A szabályozás és a vezérlés is ugyanazokból az irányítástechnikai elemekből áll, viszont más a kapcsolásuk. A legfontosabb különbség, hogy a vezérlés esetén a távadó (érzékel és átalakítja a jelet) a lehetséges zavarást méri, és annak függvényében avatkozik be, míg szabályozás esetén a szabályozott jellemzőt mérjük, így pontos képünk van annak alakulásáról.

A vezérlés esetén a távadó a zavarást méri. A távadó kimenőjele az ellenőrző jel. Az alapjellel történő összehasonlítás ilyenkor fizikailag azt jelenti, hogy megvizsgáljuk a zavarásnak –tulajdonképpen a folyamat bemenőjelének –, az értékét, és összevetjük az alapjel által megadott alapesetével. Az összevetés különbségképzést jelent. Ha a zavarás, azaz a folyamat bemenőjele eltér az alapjel által megadott alapértéktől, azaz a különbségük, mely a hibajel, nem nulla, a vezérlő/szabályozó elvégzi a rendelkező funkciót, és továbbítja a beavatkozó felé. A beavatkozó szerv rendszerint valamilyen anyag- vagy energiaáramot módosít, mely a módosított jellemző. A módosított jellemző változtatásával a vezérelt jellemző értékét irányítani tudjuk. A vezérlés alapján történt beavatkozásnak a vezérelt jellemzőre történő hatásáról nincs a vezérlőnek/szabályozónak semmiféle információja, így a vezérlés nyílt hatásláncú irányítás.

Szabályozás esetén a távadó a szabályozott jellemzőt méri. Az alapjel fizikai jelentése ebben az esetben a szabályozott jellemző megkívánt, parancsolt értéke. Az összehasonlítás a két jel különbségének képzése, ahol az ellenőrző jelet vonjuk ki az alapjelből. A két jel különbsége a hibajel, mely belép a szabályozóba. Ha a hibajel nem nulla, a szabályozó ítéletet alkot, rendelkezik, és a beavatkozóhoz továbbítja a rendelkező jelet. A beavatkozó szerv ezúttal is többnyire valamilyen anyag- vagy energiaáramot módosít, mely a módosított jellemző. A módosított jellemzőn keresztül a szabályozott jellemző értékét az alapjel értékének megfelelő értéken tudjuk tartani. A szabályozás zárt hatásláncú, ugyanis a szabályozott jellemzőről folyamatos információnk van, azt folyamatosan mérjük.

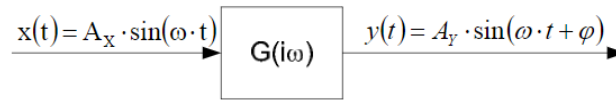
Biotechnológiai iparban legtöbb esetben PID szabályzókat alkalmaznak a berendezések automatizált szabályzásához. Ebben az esetben a szabályozó P, I és D tagja párhuzamosan van kapcsolva.

P: Proportional

I: Integral

D: Derivate

A rendszer tetszés szerint kiválasztott részét tagnak nevezzük, a bemenő jel a tagot működésre készítő jel, míg a kimenő jel a tag működése során kialakuló jel. Ha egy tetszőleges átviteli függvényű tagra bemenő jelként egy ω körfrekvenciájú szinusz függvényt adunk, akkor hosszabb-rövidebb átmeneti időszak után kvázistacionárius állapot jön létre, azaz a kimeneten egy állandó amplitúdójú szinusz jel jön ki, amelynek frekvenciája azonos a bemenő szinusz jel frekvenciájával, de attól amplitúdóban és fázisban eltér.



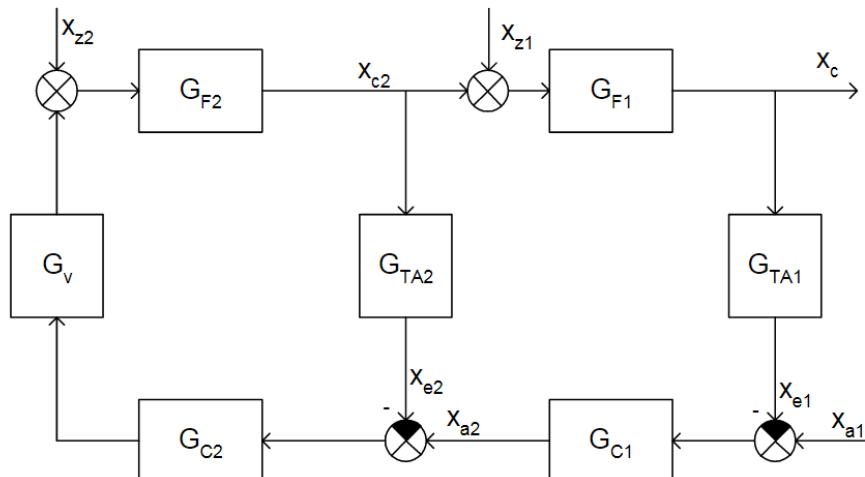
A frekvenciavizsgálat során az amplitúdó-eltérést, mint az A_Y/A_X hányadost (amplitúdó viszony) vizsgáljuk. Ez a hányados nem függ a bemenő szinusz jel amplitúdójától, de függ a bemenő szinusz jel körfrekvenciájától, ω -tól. A fáziskésés is függ az ω -tól. Sok különböző frekvenciával megismételve a mérést az amplitúdó viszonyt ($AV=A_Y/A_X$) és a fázisszöveget, mint a frekvencia függvényét kapjuk meg.

$$AV = \frac{A_Y}{A_X} = f_1(\omega) \quad \text{és} \quad \varphi = f_2(\omega)$$

Ez a két függvény adja meg a vizsgált tag frekvenciafüggvényét. A tag frekvenciafüggvénye a tag jelátvivő tulajdonságát a frekvenciatartományban írja le.

Kaskád szabályozás

A szabályozás minőségének javítása érdekében az egyszerű szabályozókör felépítését több ismert módon meg lehet, illetve szokták változtatni. A legismertebb ilyen megoldás a kaskádszabályozás, amikor két szabályozókört építünk egymásba. Akkor lehet a kaskádszabályozást alkalmazni, ha a szabályozott szakasznak van egy olyan jól elkülöníthető része, amelyben egy zavarás aránylag gyors változást okoz egy mérhető paraméteren. Ezt a paramétert ellenőrzőjelként használva egy szabályozókört építünk ennek az zavarásnak a kompenzációjára. Így ez a zavarás, illetve ennek a hatása már csak alig, vagy elhanyagolható mértékben fogja zavarni a szakasz többi részének működését. A többi zavarás hatását a szakasz szabályozott paraméterére tett szabályozó kompenzálja.



A szabályozott szakasz két részből áll (G_{F1}, G_{F2}), az "elkülöníthető rész" a 2 indexszel jelölt; az x_{z2} zavarás hatása jelenik meg az x_{c2} paraméteren. A 2 indexű szabályozókör neve: belső kör, szekunder kör, slave kör. Az 1 indexű kör neve: külső kör, primer kör,



master kör. A teljes belső kört úgy tekinthetjük, mint a külső kör szabályozott szakaszának egy elemét. A kaszkádszabályozás akkor működik jól, ha a szekunder kör periódusideje sokkal kisebb, mint a külső köré. A belső kör gyors működése érdekében – ha lehetséges – P szabályozót szoktak alkalmazni.

A kaszkád szabályozás behangolásakor először a belső kört hangoljuk be. Ehhez a külső kört megszakítjuk, a belső kört belengetéses módszerrel behangoljuk. A belső kör szabályozója legyen P szabályozó. Zárjuk a külső kört, és azt is behangoljuk ugyanazzal a módszerrel.
[BMF_01]

Általános felhasználása a PID szabályozóknak a biotechnológiában, amikor a DO-t (dissolved oxygen) szeretnénk szabályozni. Mivel az oldott oxigén mennyisége függ a levegőztetéstől, kevertetéstől, így ezeket érdemes kaszkádban szabályozni. Valamint főképp emlős sejtek tenyésztése esetén gyakori a CO₂-al való pH állítás, így ha automatikus pH állítást szeretnénk, szintén kaszkád szabályzást kell alkalmazni.



Biomérnöki, biokémiai és molekuláris biológiai technológia és szakági tervezés (BTT)

[3]

Rekombináns fehérjék gyártása

A rekombináns fehérjék olyan fehérjék, amelyek génjei alaptól nem találhatók meg az élőlények genomjába kódolva. Mi visszük be azokat a termelő élőlénybe. Így számos előnyre tehetünk szert növényi és állati részek felhasználásával kivonatok alkalmazásával szemben. Egy bizonyos fehérjét állíthatunk elő olcsóbban, reprodukálhatóan, nagyobb termelékenységgel. Ráadásul a külső tényezők kevésbé befolyásolják a gyártást és kisebb a fertőzésveszély. Ezen felül alkalmunk nyílik mesterséges, természetben nem előforduló fehérjék előállítására is.

Már a rekombináns fehérjegyártás technológiája tervezésének kezdetén érdemes sokat foglalkozni az analitikával. Nagyon fontos, hogy jól tudjuk követni a folyamatunkat, pontosan tudjuk mit akarunk előállítani és tudjuk is, hogy azt állítottuk elő, amit akartunk. Addig nem érhetünk el eredményt, amíg nincsenek kidolgozott analitikai vizsgálati módszereink, hiszen addig vakon dolgozunk.

A rekombináns fehérjegyártás első lépése, hogy legyen egy szekvenciánk. Ezt követően ezt a szekvenciát be kell juttatnunk termelő sejtekbe. Ezek lehetnek akár prokarióták (pl.: *Escherichia coli*), eukarióták (pl.: *Saccharomyces cerevisiae*), állati sejtenyészetek (pl.: Chinese Hamster Ovary) vagy akár rovarsejtek.



Tervezéskor fontos figyelembe venni, hogy mely gazdaszervezet képes a fehérjénk nagy mennyiségű, gazdaságos előállítására.

Gazdaszervezet	Előnyök (és hátrányok)
Baktérium pl.: <i>Escherichia coli</i>	Gyorsan szaporodik, gyorsan tud terméket képezni, a technológia olcsó
Élesztő (gomba) pl.: <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Tipikusan magas hozamot produkál, viszonylag olcsó technológia
Emlős sejt pl.: CHO	A posztranszlációs módosítások közelebb állnak az emberihez, hatóságok preferálják, viszont drága és kis hozamú

A fehérjék biológiai aktivitásához szükség van azok megfelelő glikolizáltságára. A cukorlánc dekorációk azok elhelyezkedése alapján két csoportba sorolhatóak, O-glikolizált és N-glikolizált. Előbbi esetben treonin vagy szerin alkoholos oxigénjéhez utóbbi esetben az aszparagin savamid nitrogénjéhez kapcsolódnak.

Rekombináns fehérje gyártás során a glikolizálást a gazdaszervezetek sajátos módon intézik el, ezért erre is figyelmet kell fordítani. Ezért érdemes komplexebb fehérjék előállításakor emlős sejteket alkalmaznunk, hiszen azok glikozilálási tulajdonságai közelebb állnak az emberi cukormintázathoz.

A gazdaszervezetek számára nem mindegy, hogy a fehérjelánc kódolására milyen kodonokat (bázishármasok a DNS-en, amelyek az aminosavakat kódolják) alkalmazunk. Mivel egy aminosavat többféle kodon is kódolhat és fajonként eltérhetnek az adott aminosav kódolására preferált kodonok. Ha például a fehérjénk egy olyan élőlényből (ember) származik, amely kodonhasználatára jelentősen eltér a gazdasejtünk (*Escherichia coli*) kodonhasználatára, nagyon gyenge expressziót kapunk, azaz kevés fehérje fog termelődni. A tervezés során, a megfelelő kodonok kiválasztását nevezzük kodonoptimalásnak, amely alkalmazásával megfelelő sebességű fehérjeképzést érhetünk el.

Kodonoptimalás során olyan tényezőket veszünk figyelembe, hogy statisztikailag a gazdaszervezet használt kodonjait alkalmazzuk, megfelelő G/C arányt használjunk vagy például kerüljünk olyan szekvenciákat, amelyek miatt az RNS-ek másodlagos szerkezetet alakíthatnak ki és így lassíthatják az expressziót.



Az optimalizált génszekvenciánkat egy kiválasztott indukálható promóterrel rendelkező plazmidba ültetjük (pl.: pET, T7 RNS polimeráz, IPTG-indukció (izopropil-béta-D-1-tiogalaktopiranozid)), majd azt a gazdaszervezetbe juttatjuk.

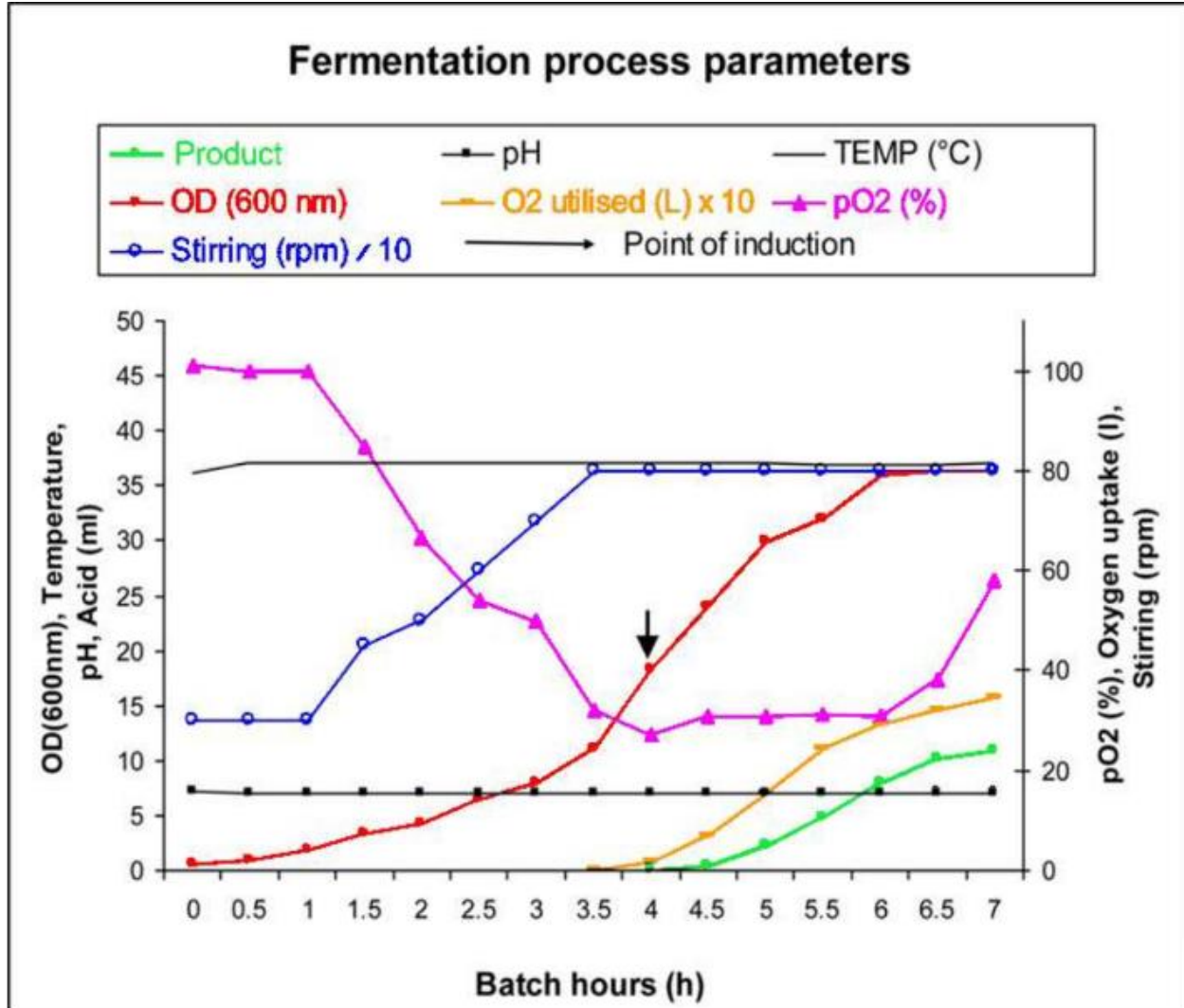
A törzsfejlesztést követi a tenyésztés fejlesztés, amikor is a sejtek felszaporítását, annak paramétereit kell optimalizálni. Ez függ attól is, hogy majd aztán mekkora mennyiségben kívánom a terméket megtermelni.

Ezt követi a tisztítási lépések fejlesztése, majd pedig a termék végső formájának előállítása pl.: gyógyszer esetén a gyógyszer formulátum, kapszula, intravénásan adott készítmény stb..

A következőkben áttekintünk egy általános fehérjetermelő technológiát a *granulocyte colony-stimulating factor (GCSF)* orvosi felhasználású glikoprotein gyártásának példáján keresztül.

Fermentáció

A coli fakultatív anaerob, de a rekombináns fehérje termelést egyértelműen aerob körülmények között végzik. Az intenzív szaporodáshoz igen nagy oxigénigény kapcsolódik, erőteljes keverésre és levegőztetésre van szükség. A keverési megoldások kialakításánál arra kell törekedni, hogy a fermentáció minden részében egyformán jó legyen az oxigén ellátás. A bélbaktériumok optimális szaporodási hőmérséklete 37 °C, fermentációs körülmények között is ekörül alakulnak az optimumok. Speciális esetekben, mint például a későbbi esettanulmányban szereplő GCSF előállítása során a feldolgozási problémák miatt az indukció után csökkenő hőfokprofil kellett kialakítani.

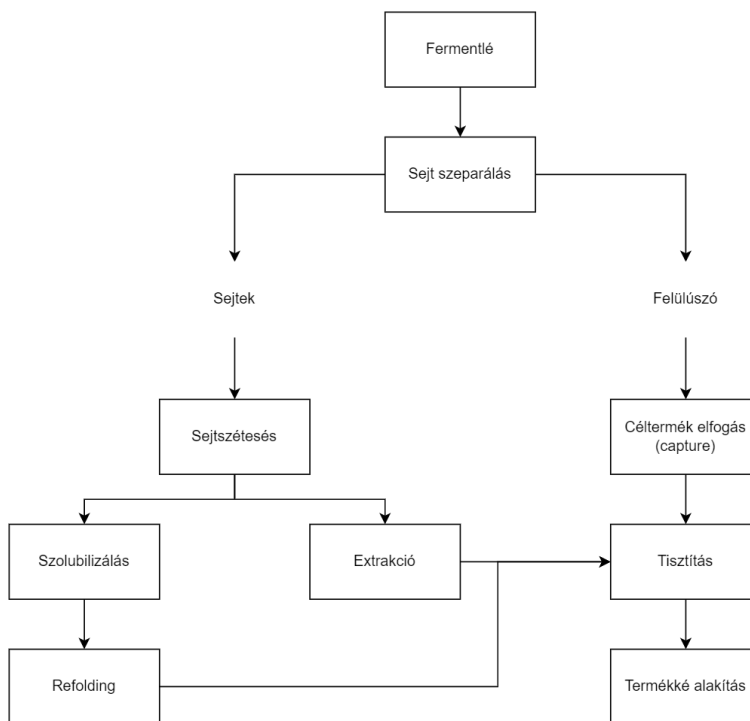


A fenti ábra egy tipikus rekombináns coli fermentáció lefutása. Az oldott oxigén szintet az indukció után már csak tiszta oxigén hozzávezetésével tudták tartani.

A pH optimum a baktériumoknál, így az *E.coli*-nál is közel semleges, 6,5-7,5 között van. Az anyagcsere savakat termel, emiatt lúg adagolással tartják a kívánt értéket. Az indukció beépítése a technológiába kétszakaszos fermentációt (sejtszaporítás + termékképzés) tételez fel, ezzel kizárja a félfolytonos és folytonos fermentációs technika alkalmazását. Ennek megfelelően szakaszos (batch), illetve rátáplálásos (fed batch) fermentációval termelnek. A rátáplált (feed) tápoldat összetétele más, mint a szaporító tápoldaté. A rátáplálással a fermentációs idő meghosszabbítható, több sejt és termék keletkezik. A baktériumokkal termelt rekombináns fehérjék izolálására is érvényes a fermentlevek feldolgozására kialakított általános séma, azzal a kiegészítéssel, hogy a prokarióták az idegen fehérjét gyakran zárványtestek (inclusion body) formájában halmozzák fel a sejt belsejében. A kis méretű sejtek nehezen szűrhetők (a membránszűrés költsége nagy), célszerűbb nagy fordulatszámú centrifugával leválasztani.



Ha a termék a felülúszóban van, akkor egyszerűbb a folyamat, a homogén oldatot a koncentráció, tisztítás, végtisztítás lépéssorán viszik végig. Ha viszont a termelt fehérje a sejten belül van, akkor a sejteltávolítás műveletét is be kell iktatni (French press, nagynyomású homogénizátor). Abban az esetben, amikor a célfehérje zárványtestet (IB) alkot, a szemcsék elválasztása, feloldása és a molekulák hajtogatása (foldingja) további plusz műveleteket, ezzel költséget jelent.



A fermentlevek általános feldolgozási sémája

A rekombináns fehérjék előállításánál gyakran fellépő probléma, hogy a kifejezett fehérje nem oldatban jelenik meg, hanem a sejten belül szilárd szemcséket, zárványokat képez, az angol nyelvű szakirodalomban ezeket "inclusion body"-nak (IB) nevezik. Ez a jelenség a prokarióta szervezetekben gyakran előfordul, a fehérjék izolálásánál komoly problémákat vet fel, ezért érdemes vele külön foglalkozni. Fehérjezárványok kizárólag a prokarióta organizmusokban fordulnak elő, így a leggyakrabban manipulált *E. coli* -ban is számos esetben képződik. Jelentése a sejteken belül, zárványok formájában keletkező, szilárd halmazállapotú fehérjeszemcse. Kompakt, legömbölyített alakú testek. Fénytörésük eltér a citoplazmáétól, ezért fáziskontraszt-mikroszkóppal észlelhetők. Sűrűségük viszonylag nagy, ezért sejteltávolítás után centrifugálással gyorsan ülepedhetnek. Anyagukban általában homogének, 90-95 százalékban egyféle fehérjéből állnak.



A fehérjezárványok jellemzően a citoplazmában alakulnak ki. Az E. coli citoplazmájában ugyanis a közeg redukzív, ami nem kedvez a diszulfidhidak kialakulásának, azaz a foldingnak. A coli citoplazma-fehérjéinek jelentős részében nincs is diszulfidhíd. A sejten belül oxidatív környezetet a periplazmikus térben találunk, itt megy végbe a keresztkötést tartalmazó fehérjék foldingja.

A fehérjezárványok kialakulása bonyolultabbá teszi az izolálási technológiát, de ugyanakkor vannak előnyei is. A szemcsék csaknem tiszta célfehérjéből állnak, homogenitásuk több mint 90 százalék, ezzel az előtisztítás feleslegessé válik. Ebben a tömör állapotban nem hatnak rájuk a proteázok, nem kell a termék elbontásától tartani. A zárványban lévő fehérjék inaktívak, így a sejten belül nem tudják kifejteni esetleges káros hatásukat.

A feldolgozási technológia

A zárványtestekbe tömörült fehérje kinyerése és aktiválása általában a következősorrendi séma szerint folyik:

1. sejtfeltárás → sejttörmelék, közte a zárványtestek

A sejtfeltárás hatására kiszabadul a coli DNS is, és ez viszkózussá, nyálkássá teszi az amúgy is nehezen kezelhető anyagot. Ezt nagyon nehéz lenne akár szűrni, akár centrifugálni, ezért a következő lépés előtt DNázssal kell kezelni.

2. centrifugálás, tisztítás → „IB paszta”

A zárványtestek jó esetben tömör, nagyobb sűrűségű részecskék, centrifugálásnál jól ülepednek. A sejtörmelékek és a fehérjeszemcsék kis mérettartományba esnek, ülepitésükhöz nagyobb g-értékekre van szükség (10 000–25 000 g). Példa: a már említett GCSF fehérjét E. coli-val termeltetik. Ha a folyamatot 37 °C-on vezetik, akkor olyan tömör fehérjeszemcséket kapnak, amelyeket nem lehet oldatba vinni. Ha viszont 30 °C-on, akkor olyan laza, pelyhes csapadékot kapnak, amit nem lehet hatékonyan lecentrifugálni. Ezért az indukció után egy csökkenő hőfokprofil optimáltak, amellyel a kapott anyag mindkét lépésben kezelhető.

3. oldatba vitel → oldott, unfolded fehérje

A fehérjék oldását ún. kaotróp oldószerekkel segíthetjük elő. A kaotróp anyagok (tipikusan a karbamid, illetve a guanidin-hidroklorid), hidrogénkötések kiépítésére hajlamosak. A szolubilizáló elegy fő komponense 8 M karbamid vagy 6 M guanidin-hidroklorid. A közeget pH~8 körül pufferolják. Ez az oldat is tartalmaz EDTA-t, és itt is redukáló potenciált alakítanak ki SH-vegyületekkel (ditiotreitollal, ditioueritrollal, redukált glutation, merkaptó-etanol, cisztein, cisztamin), amely megakadályozza a diszulfidhidak idő előtti kialakulását. A fehérje-szuszpenzió koncentrációját ~5 g/l-re állítják be. A végeredmény egy kiegyenesített fehérjelánc.



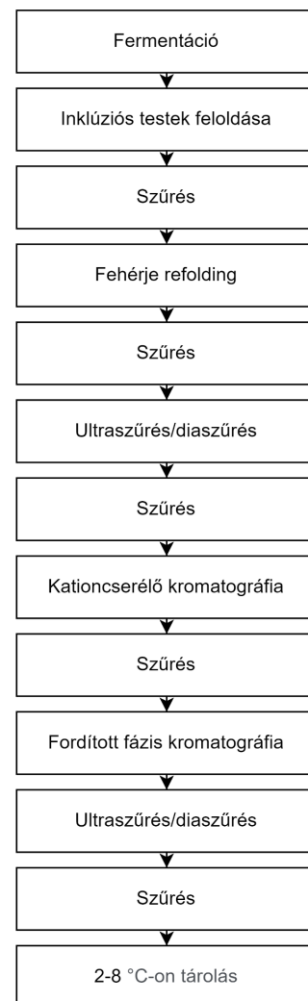
4. folding → oldott, aktív fehérje

Folding („hajtogatás”) alatt a fehérje másodlagos és harmadlagos szerkezetének megfelelő kialakulását értjük. A térbeli szerkezetet az intramolekuláris elsődleges és másodlagos kémiai kötések rögzítik. Az *inter*molekuláris (két vagy több fehérjemolekulát összekötő) kapcsolatok hibás szerkezetet, inaktív fehérjéket eredményeznek. A háromdimenziós szerkezetet kovalens kötések (diszulfidhidak) és gyengébb kölcsönhatások (hidrogén-hidak, ionpár-kölcsönhatások és van der Waals-erők) stabilizálják. Egy adott fehérjelánc a hajtogatás során nagyon sokféle konformációt felvehet, ezek közül csak egy „az igazi”, a natív, aktív fehérje. A sokféle szerkezet energiaszintje is különböző. Sok vizsgálattal alátámasztott feltételezés, hogy a natív állapot az energiaminimumnak megfelelő szerkezet. A fehérje-oldatunkat nagymértékben meghígítjuk (10-100x), így az újrashajtogatódás (refolding) 0. rendű (koncentráció-független) reakció lesz, a rendszerünk számára energetikailag kedvezőbb. A fehérjék aggregációja >1. rendű, tehát koncentráció függő folyó, minél több intermolekuláris hatás éri a fehérjét annál valószínűbb az aggregálódása.

A GCSF technológia fejlesztés szakaszai:

1. Fehérje primer szerkezetének meghatározása
2. Primer szerkezet lefordítása DNS-re, kodon-optimalizálás
3. DNS szintézis
4. Plazmidba klónozás
5. Génkonstrukció E.coli-ba juttatása, klón-szelekció, sejtbank kialakítás
6. Upstream fejlesztés
7. Downstream fejlesztés

A folyamatábrán látható egy rekombináns fehérje downstream feldolgozása.





Sejtbankok

A kiválasztott és génmódosított törzset sejtbankokban tároljuk. Ennek célja az, hogy állandó változatlan minőségű sejtekkel tudjunk dolgozni. A sejtbankokat liofilizáltan vagy cseppfolyós nitrogénben tároljuk. Felhasználás alapján három típusú sejtbankot különböztetünk meg.

Research Cell Bank (RCB): A génmanipuláció után kapott legjobban termelő törzsből állítják elő. Ezután tovább vizsgálják és jellemzik a törzset, valamint a technológia fejlesztéséhez is ezt használják.

Master Cell Bank (MCB): Az RCB-ből hozzuk létre, amikor kész a technológia. Az engedélyezéshez ennek a törzsnek a széleskörű vizsgálata szükséges. Az MCB-be való minden beavatkozást dokumentálni kell.

Working Cell Bank (WCB): Az MCB-ből állítjuk elő. Ezt használjuk a gyártási sarzsok indítására. Célja, hogy hamar kéznél legyen, rövid felszaporítás után inokulumként alkalmazható.

Legszigorúbb vizsgálatok alá az MCB-t kell vetni. Meg kell bizonyosodni a sejtbank tisztaságáról (vírus, prion, gombák és más baktériumok nincsenek jelen), az expressziós szerkezetéről és a genetikai stabilitásról (80-100 generáción át változatlan), mind általánosságban és a terméket kódoló régióban. A minőség biztosítás része, hogy a termelés végén is megvizsgáljuk, mennyire változott meg a sejtenyészet, illetve évenkénti ellenőrzést is tartunk.

Antitestek

Az antitestek (ellenanyag) a szervezet immunrendszerének fontos szereplői. Feladatuk a szervezetbe bejutott jellemzően idegen antigénhez specifikusan kötődve annak hatástalanítása.

Epitópnak nevezzük az antigén azon részét, amelyhez az antitest kötődni tud. Hapténnek nevezünk olyan kis molekulákat, amelyek csak nagyobb molekulákhoz való kötődés után váltanak ki antitest termelést.

Az antitesteknek több típusa is létezik pl.: IgA, IgG, IgE, IgM, ahol az Ig rövidítés az immunglobulint jelenti. Jelen esetben főleg az IgG-ről szólunk.

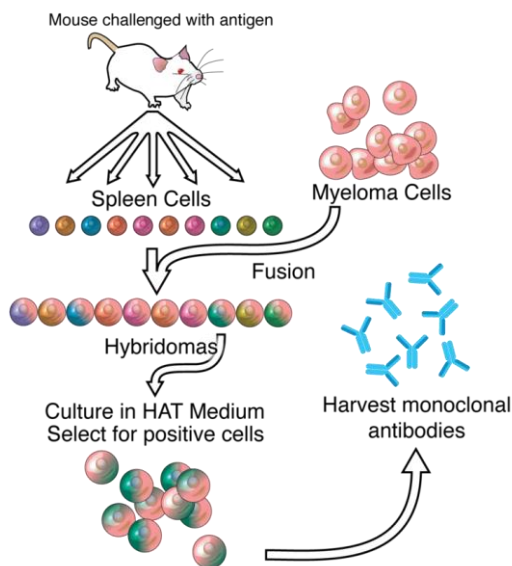
Az IgG egy Y-alakú fehérjemolekula, amely két nehéz és két könnyű láncból épül fel és ezeket a láncokat inter- és intramolekuláris diszulfid hidak kötik össze. Az ipszilon szára képezi az antitest konstans régióját, míg az Y két legvége a variábilis régiót. Ennek a régiónak köszönhető az antitestek nagyon magas antigénspecifikussága, ennek a régiónak (doménnek) is a hipervariábilis régiója (Complementary determining region, CDR) különösen fontos. Ez a specifikusság ad lehetőséget a szervezetnek a hatékony védekezésre, nekünk pedig egy hasznos eszköz lehet analitikai célú felhasználásra (immunanalitika), illetve betegségek elleni védekezésre.



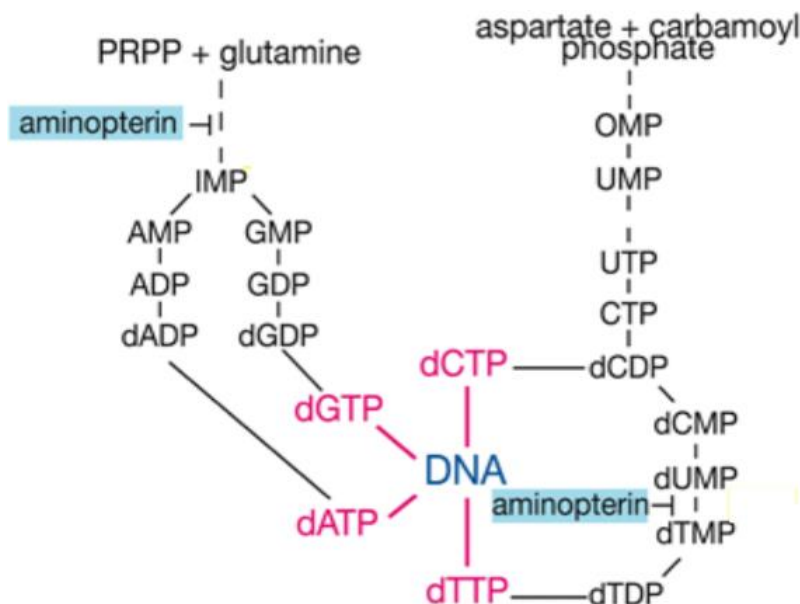
A mellrák egyik típusának oka, hogy a rákos sejtek túltermelik a Her2 (human epidermal growth factor receptor 2) növekedési faktor receptort és ezáltal a jelenlévő növekedési faktorok folyamatosan stimulálják a sejtek szaporodását. Ez ellen kidolgozták a herceptint vagy más néven trastuzumabot, amely egy monoklonális antitest. Hozzákötődik a HER2 receptorokhoz, amelyek így nem továbbítanak jelet és megakadályozza a sejtek szaporodását.

Monoklonális antitesteknek (Mab) nevezzük azokat az antitesteket, amelyek egy antigén csak is egyféle epitópjához kötődnek, teljesen azonos B-sejtek termelik őket. A poliklonális antitestek egy adott antigén eltérő epitópjait ismerik fel és sokfajta B-sejt termeli őket.

A monoklonális antitestek egyformák, mert egyfajta immunsejtből keletkeztek, amely immunsejtek egyetlen sejtől származnak. Hibridóma technikával Mabok úgy állíthatóak elő, hogy egy egeret beoltunk azzal antigénnel, amivel szemben szeretnénk, hogy a Mab hasson. Az egerből kinyerjük a B-sejteket és fúzionáltatjuk őket tumorsejtekkel. Erre azért van szükség, mert az antitesteket termelő sejtek nem képesek osztódni, így a termeléshez nem tudjuk őket felszaporítani. A tumorsejtek viszont korlátlan szaporodásra képesek, így ezekkel fúzióval olyan hibridóma sejteket kapunk, amelyek Mabot termelnek és korlátlanul szaporíthatóak. Ezt követő szelekcióval megkapjuk az általunk keresett Mabot termelő sejtjeinket.



Hibridóma szelekció HAT médiummal



HAT médium hatása a nukleinsav-szintézisre

A szelekció Hipoxantin-aminopterin-timidin (HAT) médiummal történik. A fenti ábra a kevert sejt kultúra szelekcióját mutatja be hibridóma készítéshez. A sejt kultúrához HAT-médiumot adunk. A sejtek a replikációhoz szükséges nukleotidokat két féle módon készíthetik de novo vagy mentőutak segítségével. A médiumban lévő aminopterin egy folsav-analóg, mely inhibálja a dihidrofolát-reduktáz enzimet effektíve kiütve a de novo útvonalat, nukleinsav-auxotrófiát előidézve. A kultúrához adott hipoxantin és timidin a hipoxantin-guanin foszforiboziltranszferáz (HGPRT) enzim és a timidin-kináz (TK) enzimek mentő útvonala által nukleotidokká alakíthatóak, a sejt képes lesz a replikációra és a túlélésre. A B-sejtek rendelkeznek az enzimekkel míg a mielóma-sejtek nem, így minden HGPRT- és TK-negatív sejt elhal. Megmaradnak az önmagukkal fuzionált és egyáltalán nem fuzionált B-sejtek illetve a hibridóma sejtek. A B-sejtek életideje in vitro rövid, így nagyjából egy hét elteltével a kultúrában csak a kívánt hibridóma-sejtek maradnak életben.

A Mabok előnyei, hogy egyetlen B-limfocita klón termékei lévén homogének és emiatt kiszámítható hatásúak és kevés mellékhatásuk van, így biztonságosak és erős hatásúak, nagy mennyiségben és azonos minőségben állíthatóak elő. A specifikusságuk miatt további előny, hogy számos célmolekula ellen kifejleszhetőek. Ha egy betegség ellen nincs gyógyszer vagy annak gyenge a hatása a Mabok megoldást jelenthetnek. Hátrányuk, hogy szájon át nem adhatóak, mivel fehérje természetük okán megemésztődnek. Lehetséges, hogy magas dózisban kell adagolni őket. Előfordulhatnak keresztreakciók, vírusfertőzések (az emlős sejtenyészet fertőzött) és előállításuk drága lehet.



Mivel a rágcsáló eredetű Mabok emberi felhasználása korlátozott (humán antiegér antitest termelés, kis hatásosság, egér IgG sajátként való felismerése korlátozott, rövid féléletidő), ezért a Mabokat egyre inkább emberivé alakították. Az egér Mabhoz, amely 100%-ban egér eredetű a kiméra Mabnak már csak a variábilis régiója egér eredetű. A humanizált Mabokban minden h umán kivéve a CDR, de előállítanak már teljesen humán Mabokat is.

Ha Mabokat akarunk gyártani, akkor a termékünknek számos tulajdonságát kell vizsgálni, karakterizálni, optimalizálni és ezeknek a tulajdonságoknak meg is kell felelnie az előírásoknak (ezek az állítások általános értelemben is igazak, nem csak Mab gyártáskor).

Fontos, hogy ha a gyártás technológiát összeállítottuk, akkor vizsgálnunk kell a termékünk minőségi tulajdonságait. Egyfelől az azonosságát, mint az aminosavszekvencia, diszulfidhidak elhelyezkedése és a magasabb rendű szerkezete. Fontos, hogy a folyamat során fellépő szennyezésekről is megbizonyosodjunk, mint gazdaszejtől származó DNS (HCDNA) és fehérje (HCP), a tisztítás során bekerülő tisztításhoz használt anyagok, mint a protein A (affinkromatográfia) vagy különböző pufferek. Szennyezett lehet a termék vírussal vagy mikrobákkal és azok toxinjaival. A termékhez kapcsolódóan is lehet szennyeződés, oly módon, hogy olyan termék molekulaváltozatok is jelen lehetnek, amelyek számunkra nem megfelelőek, mert a más aminosavak is lóghatnak le róla, vagy posztisztetikusan módosultak, rosszul glikoziláltak esetleg aggregálódtak. Fontos még vizsgálni a termék biológiai aktivitását, illetve fizikailag karakterizálni a színt, a pH-t, a koncentrációját.

A fejlesztési folyamat a következőképpen néz ki **[1][3][BTT_01]**:

- Meghatározzuk az aminosav szekvenciát és összeállítjuk az analitikai vizsgálatokat, amelyekkel végig pontosan követhetünk mindent
- Optimalizáljuk a kodonokat a gazdaszervezetünk számára
- A gazdaszervezetbe klónozzuk a DNS-szekvenciánkat
- A klónokat szelektáljuk, kiválasszuk a megfelelően termelő klónt
- Létrehozuk az RCB-t
- Fejlesztjük és optimalizáljuk az upstream és downstream technológiát és létrehozuk az MCB-t és a WCB-t
- Léptéknövelünk, termelési próbákat végzünk, dokumentálunk és felkészülünk a preklinikai tesztekre

Egy Mab-termelő technológia általános leírása:

Sterilizált tápoldatot alkalmazva felszaporítjuk a kiválasztott és beklónozott törzset egyre nagyobb léptéket használva míg elérünk a termelési térfogatú reaktorhoz.



A downstream folyamatok a következők:



A downstream folyamatok célja, hogy mindenféle befertőződést elkerülve, lehetőleg kisebb termékvesztéssel megtisztítsuk a termelt Mab-ot a folyamathoz köthető (HCP, HCDNA, protein A) és termékhez köthető (variábilis molekulák) szennyezőktől, mindemellett a potenciális vírusok eltávolítása is cél.

A termelés befejeztével a levét lefejtjük és centrifugálással és/vagy mélységi szűréssel a sejteket és sejtörmelékét eltávolítjuk. Mivel a centrifugálás nem képes eléggé elválasztani a sejteket és a sejtörmelékét a felülúszóból ezért azt csak elsődleges lépésként szokták alkalmazni. Fontos továbbá, hogy centrifugálás során a sejtek roncsolódásával további HCP és egyéb sejt-komponensek juthatnak a lébe, ezért a mélységi szűrés a preferált művelet.

A következő lépésben Protein A affinkromatográfiával tisztítjuk és koncentrálnuk a Mab-ot. Erre azért nyílik lehetőség, mivel az IgG-k konzervatív régiójának Fc doménje azonos és a protein A egy *Staphylococcus aureus* eredetű fehérje, amely az immunoglobulinokhoz ezen részéhez köt. Ezt felhasználva az affinkromatográfia során a Mab-ot befogjuk miközben más fehérjék és DNS lemosódik. A megkötődött Mab-ot ezután alacsonyabb pH-n eluáljuk. Ez a pH változás megnövelheti a más molekulatömegű és aggregált termékek mennyiségét.

Ezt egy vírusinaktiváló lépés követi, amikor is 3,5-es pH-t alkalmazunk. Ezt a lépést megkönnyíti a Protein A kromatográfia alacsony pH-s elúciója, mivel kevesebb alacsony pH-jú puffer kell adagolni. Ennek a lépésnek a lényege, hogy biztonságossá tegye az emlős sejt-kultúrából származó termékeket. Az alacsony pH például hatékonyan inaktiválja a retrovírusokat.

A vírusinaktiválást ioncserélő kromatográfiák követik mely során a terméket megtisztítjuk a maradék HCP, HCDNA, aggregátumok, töltésvariánsok és kiszivárgott Protein A-tól.

Anion cserélő kromatográfia során a töltet pozitív töltésű. A folyamat során eltávolíthatjuk a még a lében lévő HCP, HCDNA, Protein A-t (és vírusokat is). Ennek során a szennyezők kötődnek meg a tölteten míg a Mab-ok átjutnak rajta.

Ezen felül technológiától és a Mab-tól függően más kromatográfiai lépések is beiktathatók (pl.: hidrofób kölcsönhatás kromatográfia) további tisztítási lépésként.

Ezt egy vírus szűrés követi nanoszűrővel, amely gyakorlatilag az összes potenciális vírustól megszabadul. Mivel a pórusméret igen kicsi az esetleges megmaradó aggregátumok eltömhetnek. Érdekes ilyenkor egy előzetes nagyobb pórusméretű szűrést a nanoszűrés elé beiktatni.



A végső lépés a tárolás előtt az ultraszűrés/diaszűrés. Az ultraszűrés során a membrán pórusoknál nagyobb molekulák visszatartódnak így a termék bekoncentrálnak. A diaszűrés lépésben pedig a puffer kicserélhető azáltal, hogy a retentátumhoz adagoljuk ugyanolyan mértékben a kívánt összetételű puffert, mint ahogy a filtrátumot elveszük.

A downstream eljárások optimalizációja során törekedni kell például a kromatográfiás oszlopok élettartamának vizsgálatára (kapacitáscsökkenés). Ilyenkor az a cél, hogy minél tovább változatlan minőségi paraméterek mellett minél kevésbé csökkenjen a kitermelés. Ennek oka, hogy a töltet drága lehet és tudnunk kell hány ciklust alkalmazhatunk töltetcsere nélkül.

A vírus inaktiválási lépés során a pH-t lecsökkentjük. Itt vizsgálni kell, hogy ez a pH csökkenés, illetve alacsony pH-n tartás változtat-e bármi mást is a terméken és annak tisztaságán az időfüggvényében. Optimálni kell továbbá, hogy milyen hőmérsékleten, milyen pH-n mennyi idő alatt inaktiválódnak megfelelő mértékben a vírusok. Ehhez a kísérletek során ismert vírusokkal befertőzzük a szűrletet és nézzük a különböző paraméterek hatását az időben.

Még további gondot jelenthet, hogy a membránszűrés során olyan membrán alkalmazzunk, ami nem szennyezi be a terméket.

Látható tehát, hogy a downstream lépéseket minden egyes termékre optimalálni kell, mielőtt nekilátunk a nagymértékű termelésnek.

Anyagcseremérnökség

[3]

Az anyagcseremérnökség azon alapul, hogy egy a termelőszervezet által előállított molekula termelését nagymértékben megnöveljük. Ezt úgy érjük el, hogy azokat az anyagcsereutakat, amelyekben a célmolekula szerepet játszik, köztitermék vagy végtermék, különböző technikákkal módosítjuk. Ezek a technikák a következők lehetnek:

- A szintézis út elágazásait lezárjuk, hogy minden anyag a céltermék irányába áramoljon. Ha ezeket lezárjuk, akkor a köztitermék molekulákat nem vonják el más reakcióutak.
- A célmolekulát tovább alakító lépéseket is meg kell szüntetni, mivel azok elbontják a termékünket.

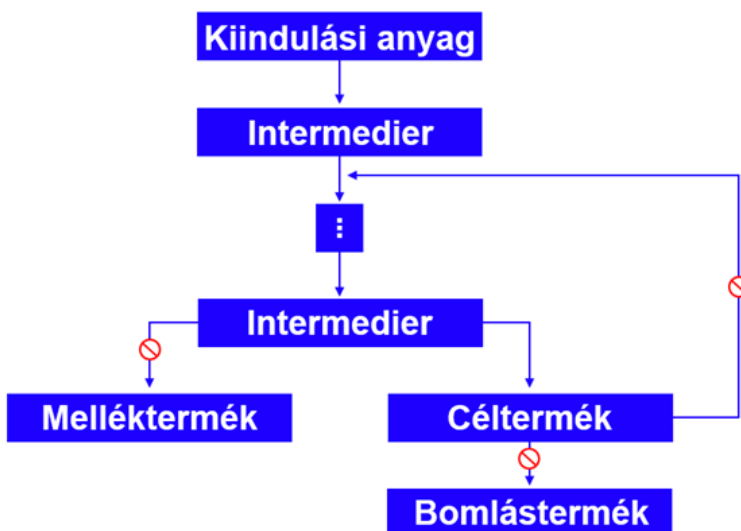
Ezt a két technikát auxotróf mutánsok (hiány mutáns) izolálásával lehet elérni. Ilyenkor mivel az anyagcsereutak mellékágai és további lépései le vannak zárva, azok vég- és köztitermékeit nem képesek előállítani a mutánsok, miközben fontosak lehet az életfolyamataik során. Ezeknek az auxotróf mutánsoknak fontos a hiánymolekulákat a tápközegbe adagolni, mert különben elpusztulnának. Másik megoldás a leaky mutánsok keresése. A leaky mutánsok esetén az anyagcsereutak nincsenek lezárva csak csökkent aktivitásúak.

- A túltermelés akadályozó visszacsatolásokat (negatív feedback) le kell állítani. Ezek megakadályoznák a nagy mértékű termelést, hiszen a sejt tudná, hogy ebből a molekulából van neki elég, nem kell többet előállítani. A negatív feedback során a termék bekötődik a



metabolikus útvonal egy korábbi lépését katalizáló enzimhez és megváltoztatja annak konformációját, ami miatt az enzim aktivitása lecsökken.

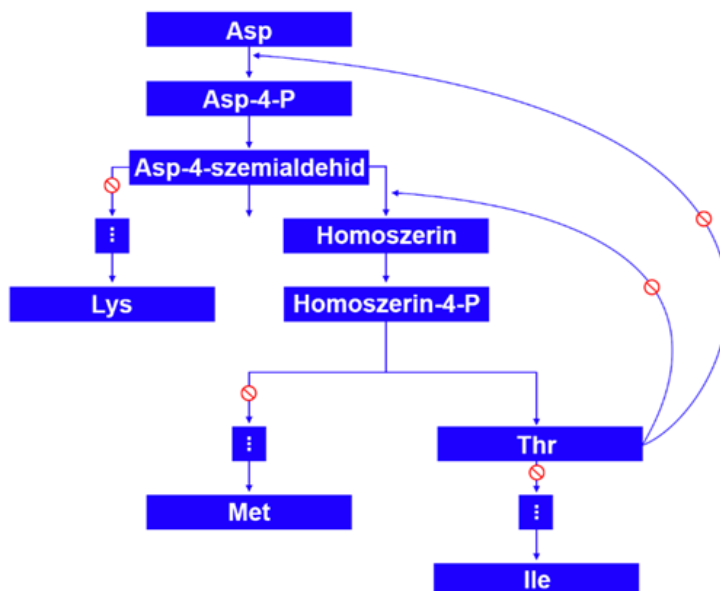
Ezt antimetabolit rezisztens mutánsok keresésével tudjuk elérni. Az antimetabolit a metabolit szerkezetanalógja, amely nem tudja betölteni a metabolit biológiai funkcióját, de kötődni képes az enzim szabályozó felületére és így leállítani a metabolit termelését. Antimetabolit mutáns úgy kereshetünk, hogy a sejtekhez az antimetabolitot hozzáadva csak a mutánsok élnek túl. Ennek oka az, hogy mivel az antimetabolit lecsökkenti a tényleges metabolit termelését, ami be tudná tölteni a biológiai funkcióját, így a sejtek elpusztulnak, ha nem rezisztensek az antimetabolitra. Ha rezisztensek rá, akkor túlélnek. Ilyenkor megváltozhatott a fehérje szerkezete, azaz nem tud bekötődni a szabályozó helyre az antimetabolit. Mivel az antimetabolit és a metabolit szerkezete nagyon hasonló, ezért a metabolit sem képes bekötődni, azaz megszüntettük a negatív visszacsatolást.



És persze magától értetődő, hogy a jó eredmény érdekében alaposan fel kell térképezzük az anyagcsereutakat.



Az anyagcseremérnökség bemutatására jó példát szolgáltat a treonin aminosav gyártása.



A törzset úgy kell kiválasztani, hogy lizin, metionin és izoleucin leaky vagy auxotróf mutáns legyen és α -amino- β -hidroxivaleriánsav antimetabolit (treonin szerkezetanalóg) rezisztens. Ezek mellett a lizin metionin és izoleucinnak is vannak negatív visszacsatolásai, de ha azt nem termeljük (vagy csak keveset), akkor ezzel nem kell számolnunk.

Miután megvan a megfelelő mutánsunk egyéb módosításokkal is tudjuk növelni a termelést pl.: katalizáló enzimek plusz bevitele plazmidaival, termék transzportjának növelése a sejtől kifelé és más a folyamathoz kapcsolódó metabolikus útvonalak módosításával.

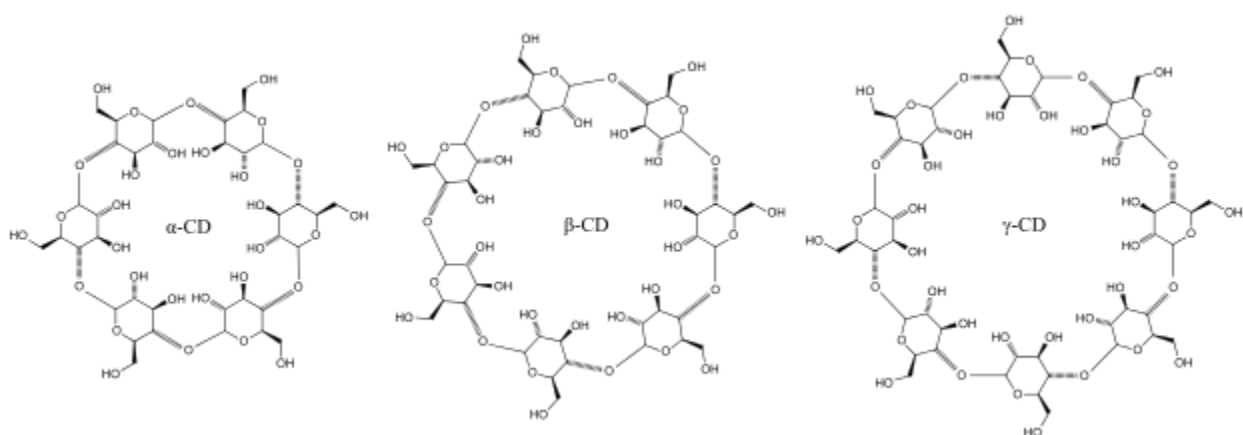
Anyagcseremérnökség helyett illetve mellett bizonyos fermentációk során pl.: citromsav gyártás a tápoldat optimalizálása is jó eszköz lehet a termelés növelésére, olyan módon, hogy bizonyos enzimek kofaktorainak koncentrációját növeljük/csökkentjük.



A molekuláris csomagolás - ciklodextrin-hordozók

[3]

A ciklodextrinek (CD) a ciklikus oligoszacharidok családjába tartoznak, amelyek α -(1,4) kötésű glükopiranoz alegységekből állnak. A különbség közöttük a felépítő glükopiranoz egységek számában van, az α -CD 6, a β -CD 7, a γ -CD pedig 8 glükóz egységből épül fel. A szakirodalomban cikloamilóz, ciklomaltóz és Schardinger dextrin néven is említik. Sajátos elrendeződése miatt a szabad hidroxil csoportok a molekula külső felületén találhatóak, míg a belső részben a hidrogén hidak és nem-polarizált C-H csoportok miatt gyengén apoláris felület alakul ki.



[BTT_02]

A ciklodextrinek zárványvegyületei kiválóan alkalmasak molekuláris csomagolásra, a bezárt anyagok molekuláit egyenként burkolja be a cukorgyűrű. Ezek a vendégmolekulák egyszerűen eltűnnek a folyadékból, pontosabban a bezárt és az oldott koncentráció egyensúlyban van. Ugyanakkor a bezárt molekulák könnyen mobilizálhatók, ha az oldatból fogy az anyag, akkor az egyensúly újra beáll, a komplex formából gyorsan felszabadul a kellő mennyiségű molekula.

A molekuláris csomagolás hatásai:

- Növeli az apoláris molekulák vízoldhatóságát.
- A cukorrészek révén a molekula komplex polaritása sokkal nagyobb, mint a vendégmolekuláé egyedül.
- Csökken a bezárt anyag illékonyága.
- A gőznyomás kialakítása szempontjából csak a szabad molekulák koncentrációja számít, a bezártaké nem.
- Javul a bezárt molekula stabilitása. A komplexben kevésbé hozzáférhető a kémiai reakciópartnerek, például az oxidáló ágensek számára.
- Gyógyszerhatóanyagoknál a tároló kapacitás depóképzést tesz lehetővé.
- A komplexben bevitt gyógyszer mennyiség hosszabban marad a keringésben, elnyújtottabb hatást biztosít.



- Injekció formában bevitt gyógyszereknél előfordul, hogy a hatóanyag a beadás helyén irritálja a szöveteket. Zárványként bevitt molekulák esetében ez a hatás nem lép fel, a ciklodextrinek elszigetelik a hatóanyagot a sejtektől.

A ciklodextrinek felhasználási területe igen széles és egyre bővül. Az éves termelési volumen néhány 100 tonnára becsülhető.

Bioszintézise

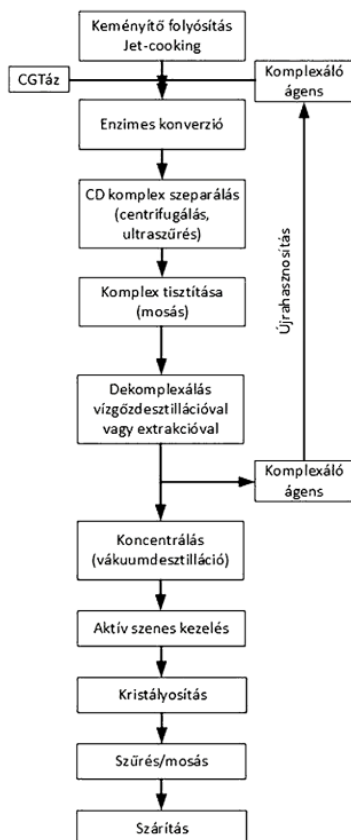
A ciklodextrinet egy lépésben, intramolekuláris transzglykozilezési reakción keresztül lehet előállítani lineáris dextrinekből a CGTáz enzimmel. Az enzim formális neve ciklodextrin-glikoziltranszferáz [1,4- α -D glükán 4- α -D-(1,4- α -glükano)-transzferáz; EC.2.4.1.19], amely a különböző nyitott láncú oligoszacharidok ciklizációs reakcióját katalizálja. A CGTáz enzim az α -amiláz enzim-család tagja. A CGTáz egy multifunkciós enzim, amely a ciklizációs reakció mellett összekapcsolási reakciót is katalizál (felnyitja a ciklodextrin gyűrűt és az így kapott lineáris malto-oligoszacharidokat akceptorokhoz transzferálja). Ezen kívül gyenge hidroláz aktivitással is rendelkezik és diszproporcionálási reakciót is katalizál intermolekuláris transzglykozilezési reakciók révén. Az enzim tehát nem egyszerűen a cukorlánc két végét kapcsolja össze, hanem gyűrűt képez és a kimaradó oligoszacharidokat levágja. A gyűrű méretét a keményítő lánc alakja határozza meg. A növények által termelt poliszacharid spirális szerkezetű és ezt a formát az elcsirizesítés után is megtartja. Az enzim a spirál egy fordulatának megfelelő hosszúságú szakaszból képez gyűrűt, így kerülnek legnagyobb valószínűséggel egymás közelébe az összekapcsolandó cukoregységek. A gyűrűképzés nem pontos, a különböző tagszámú ciklodextrinek párhuzamosan képződnek. A reakció végére spontán módon egy egyensúlyi összetételű elegy jön létre. Mivel a reakciók megfordíthatók, az egyes ciklodextrinek egymásba átalakíthatók. A termékek aránya a termelő enzimtől és a körülményektől függ. A keletkező ciklodextrin gátolja az enzimet, emiatt a konverziós értékek kicsik (például pH=6, T= 55 °C mellett 23% α -CD és 11% β -CD keletkezik).

A gyártás kiindulási anyaga minden esetben a keményítő (főleg kukorica- vagy burgonyakeményítő), amelyet elfolyósítanak. A keményítő folyósítása 3-8 dextróz ekvivalensig (DE) történik. Ha a keményítő elfolyósítása nem megfelelő, akkor megindul a retrogradáció. Ha a keményítőt túlhidrolizáljuk, akkor a diszproporcionálási reakció fog dominálni, ez pedig szintén alacsony CD hozamot eredményez. Ha a keményítő hidrolízisére α -amilázt alkalmaznak, akkor azt a CGT-áz hozzáadása előtt inaktíválni kell, különben a hozam nagymértékben csökken.

Ipari léptékben a legtöbb ciklodextrint oldószeres eljárásban állítják elő, ahol a szerves oldószer – főként toluol, dekanol – komplexképző szerként működik. Az eljárás a keményítő elfolyósításával kezdődik (tipikus keményítő koncentráció 20-30%). Az elfolyósítást hőstabil α -amilázzal végzik, az glükóz gyártáshoz hasonló módon. A magas hőfok elérésére itt is jet-cooker-t használnak, de a folyósítást nem követi a cukrosítás. Ezután a kapott dextrin oldatot le kell hűteni az enzim optimális hőmérsékletére, hozzá kell adni a CGTáz-t és a szerves komplexképző szert. A gyártást úgy lehet valamelyik CD termék irányába eltolni, hogy a kívánt termékből még a reakcióelegyben zárványvegyületet képzünk. Ehhez gondosan kiválasztott méretben pont illeszkedő szerves vegyületekre van szükség (toluol, ciklohexán, brómbenzol). A létrehozott addukt vegyület az egyensúly szempontjából „eltűnik” a rendszerből, legtöbbször ki is csapódik,



így az enzim az egyensúly helyreállítása érdekében folyamatosan utánpótolja. Néhány kicsapószer, például a ciklohexán, az α - és β -CD-ek keverékét eredményezi, de a hőmérséklet szabályozásával ezek relatív aránya szabályozható. Ahogy a hőmérséklet emelkedik, úgy a β -CD relatív mennyisége nő.



[3]

A konverzió leállítását követően a CD-oldószer komplexet centrifugálással vagy szűréssel lehet elválasztani a reakcióelegytől. A visszamaradó oldat fel nem használt keményítőt, lineáris dextrineket, glükózt, maltózt, CGTáz-t, maradék szerves komplexképző szert, melléktermékeket és vizet tartalmazhat. Az elválasztott adduktot mossuk, a szűrletet desztilláljuk, hogy a felesleges komplexképző anyagot visszanyerjük. A következő lépésben a CD-komplexet vízben szuszpendáljuk és a komplexképző szert vákuum/vízgőzdesztillációval elválasztjuk.

A termék oldatot vákuum-desztillációval lehet koncentrálni, néha szükséges aktív szénrel is tisztítani. A ciklodextrint hűtéssel kikristályosítjuk, majd leszűrjük, mossuk és szárítjuk. Ezek a feldolgozási lépések nem alkalmasak a különböző tagszámú frakciók elválasztására, ezek együtt jelennek meg a termékben. A termék tisztaságát az előző lépések, a megfelelő enzim és a komplexképző szer határozza meg.



Alkalmazások élelmiszerekben, kozmetikumokban

A fűszerek és más aromás anyagok illóolajait ciklodextrinbe lehet csomagolni. Így az aromák stabilizálódnak, kevésbé illannak el, és védve vannak az oxidációval szemben is. A hagyma és a fokhagyma olaját bezárva a kellemetlen szag nélkül vihetjük be ezeket a hasznos anyagokat. Olvadt vajból a CD kivonja a koleszterin 90%-át. Kozmetikumokban a bezárással az illatanyagok lassabban illannak el, a termékek hosszabban tárolhatók. Szobahőmérsékleten az illékonyosság, azaz az illatintenzitás kicsi, de a bőrre kerülve a magasabb testhőmérséklet hatására felerősödik.

Alkalmazások a biotechnológiában

A fermentációs folyamatok során gyakran okoz problémát valamely apoláros komponens rossz vízoldhatósága. Zárványvegyületben alkalmazva ezeket az anyagokat a kellő mennyiségben vihetjük be a rendszerbe. A Bordatella pertussis tenyésztésénél a szabad zsírsavak gátolják a tenyészet növekedését. β -CD hozzáadásával a zsírsavak komplexbe kerülnek, így megindulhat a szaporodás. A Mycobacterium leprae esete éppen fordított. A szaporodást éppen az gátolta, hogy a számára esszenciális palmitin- és sztearinsavat nem tudta a vizes fázisból felvenni. Ha ezeket dimetil- β -CD komplex formában adagolták, a növekedés megindult.

A szteroid konverzióknál általános gond az, hogy mind a szubsztrát, mind a termék rosszul oldódik vizes közegben (a fermentáléban), így „kristályfermentációt” kell végezni, a szteroidok kristályos formában végig jelen vannak a fermentáléban. A szubsztrát hozzáférhetőségének javítására az egyik módszer a ciklodextrin zárványkomplex alkalmazása. Bár nagyon költséges, de ipari méretekben is alkalmazzák a β -CD-t a hidrokortizon \rightarrow prednizolon átalakításnál. A konverzió igen jó, megközelíti a 100%-ot.



Élelmiszer-, és tartósítóiipari technológia és szakági tervezés (ÉTT)

Bevezetés az élelmiszeripari technológiába

[ÉTT_01]

A technológia és a technológiai műveletek fogalma

A technológia fogalmán egy adott termék megkívánt minőségben történő előállításához szükséges valamennyi ismeret összeségét és az ehhez szükséges berendezések összességét értjük. Azaz magába foglalja:

- a technológiába épülő műveletek,
- a műveletekből felépülő gyártási folyamatok,
- a folyamatokból kialakított technológiai vonalak szervezésének és irányításának,
- az élelmiszerbiztonság és a vállalati minőségbiztosítási rendszer működési alap elveinek ismeretét.

A művelet összefüggő, azonos jellegű cselekmények tervszerű sorozata, illetve ennek egy mozzanata.

A műveletek azon következetes, kapcsolódó sorozatát, amely egy termékfeldolgozási technológia jól elkülöníthető fázisa gyártási folyamatnak nevezzük.

Adott gyártástechnológia megismerésének, a gyártmány és gyártásfejlesztésnek alapvető előfeltétele a műveletek átfogó ismerete. A műveletek tanulmányozása, alternatív műveletek alkalmazási lehetőségeinek kiválasztása elengedhetetlen követelmény, pl. technológiai korszerűsítés, új élelmiszeripari termékek előállításához szükséges technológiai vonalak kialakítása, a rugalmas (a jövőbeni "technológiai magok" befogadására alkalmas) technológiai vonalak tervezése szempontjából.

Általános élelmiszeripari műveletek

Az élelmiszeripari műveletek **általános és speciális műveletekre** oszthatjuk fel. A teljesség igénye nélkül mindkét csoportból mutatunk be műveleteket a lényegi megkülönböztetés céljából.

Szállítás

Általában minden technológia nélkülözhetetlen művelete. Az élelmiszeriparra jellemző, hogy mindhárom halmazállapotú anyag szállítása előfordul. Speciálisabb feladat lehet az élelmiszeriparban a nagy viszkozitású, plasztikus anyagok (kakaó- és csokoládémassza, krémekek, szirupok, stb.) szállítása csővezetékben, speciális szivattyúkkal (csavar, fogaskerék, stb.).

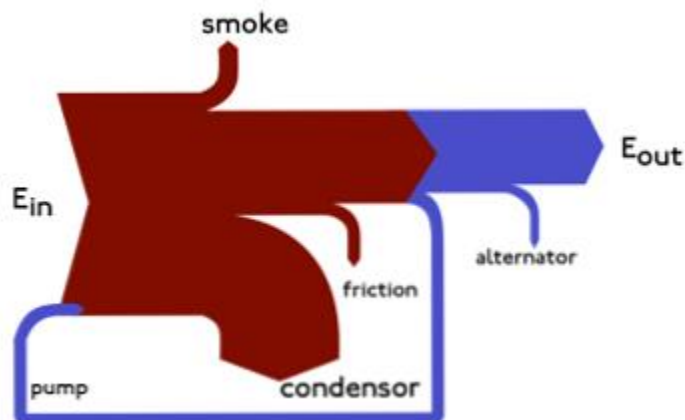
Mérés

Adott termékeket előállító üzemből az alapanyagok és késztermékek vonatkozásában az elszámlálás alapja mindkét esetben a mért mennyiségük. Élelmiszeripari üzemekben kiemelt fontosságú művelet, hiszen a késztermékek értékében a nyersanyag értéke elsődlegesen



meghatározó. Anyagnormák, anyagmérlegek összeállításában a mérési művelet nélkülözhetetlen. Az élelmiszeriparok gyakorlatában mind a tömeg-, mind a térfogatmérés előfordul.

Műveleteket jellemző tömeg és energiamérleg ábrázolása:



Sankey diagram [ÉTT_02].

A Shankey diagram egy olyan folyamatára ahol a nyilak szélessége arányos az adott energia- vagy tömegáram nagyságával. Kiemeli egy komplex rendszerben a fő transzfereket és azok hozzájárulását a veszteséghez.

Folyamatok mérőszámai:

$$\text{Kitermelés: } \eta = \frac{T}{A - v}$$

$$\text{Konverzió: } \eta = \frac{T}{A}$$

Ahol:

T: kimenő anyag- vagy energiaáram [kg/h; kJ/h]

A: bemenő anyag- vagy energiaáram [kg/h; kJ/h]

v: veszteség [kg/h; kJ/h] [ÉÉT_02]

Raktározás

Mind az alapanyagok, mind a késztermékek esetében a raktározás elengedhetetlen és általános művelet. Az élelmiszer nyersanyagok és késztermékek raktározásakor sok esetben speciális igényeket támasztunk (hőmérséklet, páratartalom, légtér-összetétel, stb.).



Tárolás

Fontos megjegyezni hogy a tárolás és a raktározás nem azonos fogalom. A tárolás célja a sejtműködés szabályozott fenntartása az aerob anyagcsere minimalizálásával és anaerob anyagcsere-utak kizárásával [ÉTT_03].

Elválasztás

Szintén általánosan előforduló művelet. Szilárd-szilárd halmazállapotú anyagok különválasztása előfordul bányászatban (értékes meddő anyag különválasztása) és élelmiszeriparban (malomiparban korpa elkülönítése, eltérő szemcseméretű lisztek elválasztása) egyaránt. Folyadék-folyadék elválasztása (pl. ásványolajiparban és húsiparban) víz és szerves fázis (olaj, zsír) különválasztása egyaránt szükséges lehet. Szilárd folyékony fázis elkülönítése (cukoripar, keményítőipar, víztisztítás, vagy a vegyiparban kristályos anyagok elválasztása az anyalúgból, stb.) igen gyakori művelet sok iparágban. Gáz-szilárd elválasztás (levegőből porok leválasztása, vagy porlasztva szárított élelmiszerek szeparálása a szárítóközegből) sokszor előfordul

Csomagolás

A termékek forgalomba hozatalának általános feltétele. A termék védelmét szolgálja. A fogyasztó érdeklődésének felkeltése és tájékoztatása révén a termék piaci forgalmazását segíti

Speciális élelmiszeripari műveletek

A nyersanyagok sokrétűsége, az élő, biológiai anyagokban zajló biokatalizált folyamatok (a környezeti tényezők függvényében) miatt, a termékek végső érzékszervi tulajdonságainak kialakítása érdekében speciális és sokféle élelmiszeripari műveletre van szükség. Ezek közül néhány műveletcsoportot mutatunk be ismét a teljesség igénye nélkül.

Élelmiszerek összetételét biztosító műveletek

- Víztartalom eltávolítása (szárítás, sűrítés, bepárlás, stb.),
- zsírtartalom eltávolítása (centrifugálásos fölözés, préselés, extrakció),
- diffúziós (cukorrépából a szacharóz kivonása),
- desztillációs (égetett szeszesitalok, ipari szeszgyártás) műveletek emelhetők ki.
- A keverés (csokoládémassza előállítás), oldás (cukorkagyártás műveletei), a nemkívánatos komponensek eltávolítása élelmiszer nyersanyagokból (mechanikai, kémiai héj eltávolítás).

Az élelmiszerek jellegzetes *végső összetételét biztosító fermentációs műveletek* (tejtermékek, alkoholtartalmú italok, biológiailag tartósított zöldségfélék) sorolhatók még ide.

Élelmiszerek szerkezetét, kolloidikai, reológiai tulajdonságait kialakító műveletek

Gélszerű élelmiszerek (zselécukorkák, aszpikos termékek), *emulziós szerkezetű* folyékony, *plasztikus* élelmiszeripari termékek (homogénezett tej, vaj, margarin) *jellegzetes bélzet* kialakítású termékek (sütőipari termékek kelesztése) a legjellemzőbb.



Élelmiszerek élvezeti értékét kialakító műveletek

A *pörkölés, sütés* művelete olajmagvak, kávé, sütőipari késztermékek előállításuk során fordul elő.

Élelmiszerek tartósságát, higiénés és egészségügyi követelményeit biztosító műveletek

A fizikai, kémiai és mikrobiológiai elváltozásokat megakadályozó műveletek (mosás, válogatás, hűtés, mikroorganizmusok eltávolítása, tevékenységük gátlása vagy elpusztításuk, nyersanyagok toxikus szennyeződéseinek hatástalanítása) a legfontosabbak.

Élelmiszerek jellegzetes megjelenési formáját biztosító műveletek

Az élelmiszerek formázása, kikészítése (csokoládé, vagy krémbevonat), célszerű adagolása és csomagolása a legismertebb.

Az élelmiszeripari technológiákkal szemben támasztott követelmények

a következőkben foglalhatók össze:

- őrizze meg a termékben felhasznált nyersanyagok táplálkozásbiológiai értékét,
- őrizze meg a termékre jellemző érzékszervi és szerkezeti-, állag tulajdonságokat,
- maximálisan biztosítsa az élelmiszerre előírt élelmiszerbiztonsági követelményeket,
- garantálja a termék minőségének maximális megőrzését az eltarthatósági időn belül,
- a kereskedelmi és fogyasztói igényeket kielégítő megjelenési formát és csomagolást legyen képes biztosítani].

Tartósítóipar technológiája

[ÉTT_04]

Mint az előzőekben említettük a tartósító műveletekre nemcsak a szűkebb értelemben vett tartósító iparban van szükség. E fejezet keretében ezért alapvetően a hazai tartósítóiparban legnagyobb tömegben gyártott tartósított, növényi nyersanyagokból készült termékek technológiájára koncentrálnak. Külön foglalkozunk a hűtőipari technológiákkal, mivel ez a gyártás önálló iparágként fejlődött. Végül több más iparággal kapcsolatban is említettünk tartósító eljárásokat illetve tartósított termékeket (tejipar, húsipar).

A tartósítóipar általános jelentőségét az adja, hogy az élelmiszerek és élelmiszeripari nyersanyagok túlnyomó része könnyen romlandó. Ugyanakkor jelentős részük nem kerülhet azonnali fogyasztásra, részben a termőhely és a fogyasztó közötti távolság miatt, részben, azért, mert az egyes áruk termelése nem egyenletesen oszlik meg az év folyamán a nyersanyagokat szolgáltató mezőgazdasági termelés jellege folytán. Ezért feltétlenül szükség van olyan eljárásokra, amelyekkel az élelmiszerek hosszabb időn át biztosan eltarthatók. Ezt a célt szolgálja az élelmiszerek tartósítása. Becslések szerint világméretben a megtermelt élelmiszeripari nyersanyagok és élelmiszerek majdnem fele tönkremegy és használhatatlanná válik a növényi és állati kártevők, az élelmiszerromlás következtében. A nagyarányú veszteségek legkisebb mérvű csökkentése is milliós nagyságrendű hasznosítható értéket jelent, ami megfelelő tárolással, korszerű csomagolással és tartósítási eljárásokkal biztosítható.



A mikrobiológiai elváltozások a legnagyobb jelentőségűek az élelmiszerek romlása terén. A káros mikrobák elleni védekezés a tartósítóipar központi problémája.

Az iparág gazdasági jelentőségét a hazai gyümölcs- és zöldségfeldolgozás fejlesztésére a jelentős export adja meg.

Konzervipar

A konzervipar jelentősége

A konzerválás a *conservare* latin szóból ered, jelentése: megőrzés. A konzervipar célja tehát a gyümölcs-, zöldség-, és hús- félék romlástól való megőrzése, a tartósítás. Az idénytermékek ezáltal tartalékolhatók a téli és a tavaszi hónapokra, ill. a szűkösebb esztendőkre, vagy esetleg olyan országok számára, ahol ezek hiánya van. A különböző termékeket úgy kell tartósítanunk, hogy az értékes alkotórészeket minél kisebb veszteség érje. A feldolgozás során az íz, az aroma és élvezeti érték bizonyos mértékben megváltozik, s a nyersen élvezhetetlen, vagy közvetlen fogyasztásra alkalmatlan nyersanyagok finomabbá válnak.

Gyártási ágazatok

Zöldségfélék feldolgozása

- Hőkezeléssel tartósított zöldség- és főzelék konzervek
- Időlegesen tartósított zöldség- és főzelék konzervek: gyorsfagyasztással, szárítással, sűrítéssel, savanyítással

Gyümölcsfélék feldolgozása során létrejövő termékek:

- Félkész termékek (pulp)
- Gyümölcs-ivólevek, gyümölcslé-készítmények
- Befőttek

Húsfélék feldolgozása

- Hőkezeléssel tartósított húskonzervek gyártása

Vegyes készítmények gyártása

- Készételek gyártása
- Húst tartalmazó szárított ételek, leves készítmények gyártása

Halfélék feldolgozása

- Hőkezeléssel tartósított steril halkonzervek gyártása
- Időlegesen tartósított halkészítmények gyártása



Zöldségfeldolgozás

Alapanyagok:

- Burgonyafélék: paprika, paradicsom, burgonya
 - Hüvelyesek: borsó, zöldbab
 - Kabakosok (tökfélék): uborka, spárgatök
 - Káposztafélék: fejes káposzta, karfiol, karalábé
 - Gyökérzöldségek és gumósok: sárgarépa, petrezselyem
 - Hagymafélék: vöröshagyma, fokhagyma
 - Levélzöldségek: spenót, sóska
 - Évelők: spárga, rebarbara
 - Gombák: szarvasgomba
- Segédanyagok: víz, cukor, só, fűszerek, tartósítószer, citromsav

Előkészítő műveletek

Mindazok a tevékenységek, amelyek a megfelelő minőségű késztermék előállítására érdekében a nyersanyag átvételétől a tartósítási eljárásig szükséges elvégezni.

A *válogatás* célja a feldolgozásra kerülő nyersanyagból a hibás, romlott egyedek eltávolítása kézzel (kíméletesen, de munkaigényes) vagy géppel (válogató szalaggal).

Az *osztályozás* célja a nyersanyag méret és egyéb tulajdonságok (érettség, állomány, szín) szerinti osztályozása, szétválogatása. Átmérő szerinti és hosszúság alapján osztályozó gépek az osztályozandó nyersanyagot különböző méretű nyílások felett viszik végig. A színelkülönbség alapján történő osztályozás fotocellás osztályozóban valósul meg.

A *mosás* során a nyersanyag felületére tapadt fizikai (föld, por, növényi anyagok), kémiai (növényvédő szerek) és mikrobiológiai szennyeződések minél tökéletesebb eltávolítása, mely három részből áll: áztatás (fellazítás), mosás, öblítés (rápermetezett vízzel). A mosóberendezés kiválasztásánál szem előtt kell tartani:

- a mosás hatékony legyen
- a mechanikai sérülés minimális szinten maradjon
- ne okozzon felesleges szárazanyag-tartalom veszteséget
- a vízfelhasználás mosás közben gazdaságos legyen.

Különböző termékek mosása más-más gépet igényel. Sok esetben több mosógép sorba kapcsolása kedvezőbb.

A *hámozás* gyakran az első elvégzendő művelet mely során el kell távolítani egyes termények élvezeti és táplálkozási célokat nem szolgáló, nagy cellulóztartalmú részét, a héjat. Döntő szempont a hasznosanyag-vesztés csökkentése. A hámozás módjai: mechanikai dörzshámozókkal (gyökérfélék), lúgos hámozás (őszi-, kajszibarack), hőhámozással elszenesítés (hagyma). Nagy hőmérsékletű gőzzel történő hámozás a legkorszerűbb, a hámozandó terményt zárható tartályba helyezik, majd a tartályt – a bezárt levegő kiszorítása után – 7-8 bar nyomású telített vízgőzzel feltöltik. Az adott ideig tartó kezelés után a gőzt egy tartályban



hirtelen expandáltatják. Az expanzió és a kondenzáció hatására a termény héjrésze alatti nedvesség forrpontig hevülve és expandálva a héjrészeket a terményről leszakítja.

A termények egy jelentős hányadát előzetesen *apritani* szükséges.

Az *előfőzés* során a zöldséget, gyümölcsöt forró vízben vagy gőzben rövid ideig kezelik a végleges alak és hajlékonyságának elérése céljából.

A *színrögztítés* során a világos hússzínű (fehér, sárgásfehér, zölde-fehér) termények elszíneződésének megakadályozása. A tisztított, szükség szerint darabolt nyersanyagot citromsavat, borkósavat, aszkorbinsavat, kénessavat, esetleg konyhasót tartalmazó oldatban tartják a technológiai előírások szerinti időtartamig.

A szilárd darabos anyagot tartalmazó készítmények (befőttek, savanyúságok, egyéb termékek) folyékony halmazállapotú fázist is tartalmaznak. Ezt a folyadékot nevezik *felöntőlének*. A *felöntőlé* segítségével visszük be a szilárd komponensekbe az ízesítő-, színező-, sejt-szilárdító-, színrögztítő-, konzerváló anyagokat, vitaminokat stb., továbbá védi a darabos komponenseket az oxigéntől.

A *lényérés* célja, hogy a gyümölcs- és zöldségfélék létartalmát megfelelő módon elválasszuk a szilárd, rostos részekről.

Tartósítási műveletek

A tartósítás történhet fizikai módszerekkel (hőkezelés, aszeptikus technológia, sugárzásos tartósítás, kémiai módszerekkel, biológiai tartósítás.

Fizikai módszerek

Hőközlés: A tartósítandó élelmiszerrel olyan mennyiségű hőt közlünk, melynek eredményeként a romlást okozó mikroorganizmusok elpusztulnak, ill. káros tevékenységüket már nem képesek kifejteni. Ehhez azonban az utófertőzés kizárása, légmentesen zárható csomagoló edényzetre és megfelelő tárolási körülményekre is szükség van. A hőkezelésnek két módját különböztetjük meg:

Pasztörözés: Az enzimek inaktiválását és a baktériumok vegetatív alakjainak jelentős arányú elpusztítását célzó, viszonylag enyhe beavatkozás. Célja elsősorban a spórákat nem képző patogén baktériumok (*Salmonella*, *Staphylococcus*, patogén *Streptococcus*, *Brucella* stb.) elpusztítása, a biztonságos eltarthatóságának előfeltétele, hogy a hőkezelést olyan csomagolással egészítsék ki, amely az újra szennyeződését kizárja.

Sterilizés (csíráatlanítás): Valamennyi mikroorganizmus gyakorlatilag teljes elpusztítását lehetővé tevő erőteljes hőkezelés (köztük a hőtűrő baktérium spórákat is).

Az élelmiszeripari gyakorlatban a cél, hogy a hermetikus csomagolású élelmiszer hűtés nélkül romlásmentesen tárolható és mikrobiológiai egészségtartalmat nem okozó legyen. A hőkezeléses konzerválás műveletét appertizálásnak nevezték el. A túlélő mikroorganizmusok



miatt az eltarthatóságban a tárolási hőmérsékletnek döntő szerepe van, de fontos szerepet játszanak más a mikroorganizmus szaporodását befolyásoló tényezők, pl. a pH, a vízaktivitás és a tartósítószer jelenléte is.

A hőkezelés során a hő hatására romlik az élelmiszerek minősége (szín-, íz-, állományváltozás, biológiai értékek csökkenése), ezt minimálisra kell korlátozni.

Aszeptikus technológia

A hőkezelés káros hatásának csökkentését az aszeptikus tartósítási módszer alkalmazása teszi lehetővé. A módszer lényege, hogy a terméket és az edényzetet (dobozt, üveget, fedőt) külön-külön sterilizik, azután pedig a mikroorganizmusok utánfertőzését kizáró (aszeptikus) körülmények között az előzetesen lehűtött terméket a steril edényzetbe töltik, és steril fedővel hermetikusan lezárják. A „forrón töltés” módszerétől eltérően itt a termék nemcsak pillanatok alatt felmelegszik, hanem ugyanilyen gyorsan le is hűl. Az aszeptikus technológia igen eredményesen alkalmazható gyümölcslevek, -koncentrátumok, -velők, paradicsomsűrítvény, bébiétel esetében.

Befejező technológiai műveletek

A feldolgozás különböző művelein áthaladt terméket megfelelően előkészített csomagolóeszközbe kell *tölteni*. A *töltést* általában a zárás művelete követi. Célja, hogy az átmeneti terméket olyan állapotba hozzuk, hogy az a további technológiai műveletek (pl. hőkezelés) elvégzésére, vagy a kész- ill. félkész termék tárolására és szállítására alkalmas legyen.

Légtelenítés és zárás minősége döntő jelentőségű az élelmiszer eltarthatósága szempontjából: véd a mikrobiális szennyeződéstől megakadályozza a termék elcsorgását, párolgását, súlyvesztését. Fontos szempont a könnyű nyithatóság, visszazárási lehetőség, tetszetősség, tárolási, szállítási megbízhatóság. Zárás előtt a termék feletti teret légteleníteni kell. *Exhaustálás*, vagy zárás előtti melegítés (közvetlen gőzfűtésű kádakban történik) *Evakuálás* (forró gőzzel vagy mechanikus légerszívással) 60 °C alatt töltött, hőkezeléssel tartósított termékeknél, üvegeknél speciális géppel végzik. A zárás előtt forró gőzzel fúvatják le a dobozba töltött anyag feletti teret. A kondenzálódó gőz lecsapódva vákuumot hoz létre a termék felett.

A *csomagolás* azoknak a műveleteknek az összessége, melyeknek alapvető célja a termék védelme, ill. szállításra, tárolásra alkalmassá tétele, egységbe foglalása.

Hűtőipar technológiája

Növényi eredetű élelmiszerek hűtőtárolása A tárolás időtartamát tekintve megkülönböztetünk ún. rövid idejű és hosszú időtartamú, tartós tárolást. A rövid idejű tárolásra a lágyabb állományú, vékony héjú nyári gyümölcsök és a könnyen romló nyári zöldségfélék (zöldborsó, zöldbab, paprika, paradicsom, spárga, levélzöldségek) kerülnek. A tartós téli tárolás célja a lakosság egyenletes ellátása novembertől április végéig.



Tartósítás hőelvonással

- lehűtés (előhűtés)
- hűtve tárolás (hűtőtárolás) fagyasztás, gyorsfagyasztás
- fagyasztva tárolás
- kriogén fagyasztás és tárolás

A hűtés a legkíméletesebb élelmiszer tartósítási eljárás, ugyanakkor csak korlátozott ideig tartósít, mivel a sejtnedvek nem fagnak ki (0 – +7 C) így a mikroorganizmusok számára hozzáférhető. A hűtve tárolás a gyümölcs- és zöldségfélék esetében 0 - 5°C, azaz nem süllyedhet a hőmérséklet a termék fagyáspontja alá. A fagyasztás során a sejtnedv víztartalmának nagy része kifagy, a sejtnedvben oldott anyagok egyre nagyobb töménységűek lesznek, amely körülmények nem megfelelőek a mikrobák számára. A fagyasztás folyamatát, sebességét ún. átfagyási görbékkel jellemezzük.

Fagyasztás

Fagyasztás alatt a vizet is tartalmazó élelmiszerek környezeti hőmérsékletéről (pl. +20 °C) jóval a fagyáspont alá (minimum -18 °C alá) történő hűtését értjük. Ilyen hőmérsékleten az áruk jelentősebb minőségromlás nélkül hosszú ideig tárolhatóak. A fagyasztással együtt jár a megdermedés és a víztartalom kristályosodása. Egy fagyasztási eljárás teljesítményének meghatározására a átlagos fagyasztási sebességet (cm/h-ban kifejezve) használjuk.

A fagyasztás formái:

- *lassú fagyasztás* –18 °C-on több nap alatt zajlik le, nagyméretű jégkristályok roncsoló hatást fejtenek ki
- *gyors fagyasztás* –30- -35 °C-on 0,5-4 óra idő alatt, kisebb méretű jégkristályok, roncsoló hatásuk csekély
- *Liofilezés* (fagyasztva szárítás)

Lassú fagyasztás (pl. háztartási fiókos fagyasztó szekrényekben): 1 cm/h

Gyors fagyasztás (pl. hagyományos ipari fagyasztó egységben): 0,1 - 0,5 cm/h

Sokkoló fagyasztás (kriogén folyadékok - cseppfolyós nitrogén és szén-dioxid - használatával): 3-5 cm/h

Fagyasztás előtti hűtés: Az előfőzött, főzött és sütött termékek hőmérsékletét a gyorsfagyasztás előtt előhűtéssel csökkenteni kell. **Vízleválasztás:** Gyorsfagyasztás előtt a termék felületén megmaradó víz tökéletes leválasztása A tökéletlen vízleválasztás következményei: tömbös összefagyás, dér és hóképződés, összefagyott csomók keletkezése a terméken.

Levegővel működő fagyasztók: Teremfagyasztók, gyorsfagyasztók, szalagos gyorsfagyasztók, fluidizációs fagyasztók

Cseppfolyós hűtőközeggel működő fagyasztók: kontakt fagyasztók, cseppfolyós nitrogénnel működő fagyasztók.

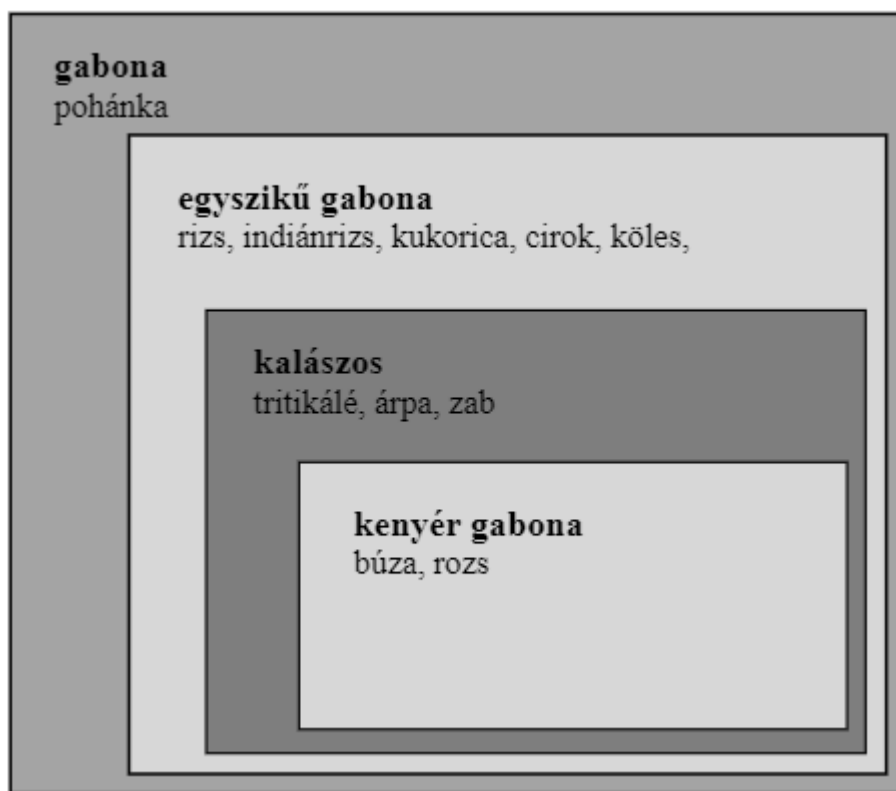


Gyorsfagyasztott termékek

Gyorsfagyasztott terméként a következő zöldség és gyümölcsfélét szokták forgalmazni: parajkrém, zöldspárga, zöldborsó, csöves és morzsolt csemegekukorica, zöldhüvelyű és sárga hüvelyű bab, karfiol, gyökérezőségek, bimbóskel, brokkoli, kapor, petrezselyemzöld, metélőhagyma, tök kaporral, lecsónak való paprika és paradicsom, paradicsompaprika, egres, szamóca, meggy, cseresznye, málna, piros-és feketeribiszke, kajszi-és őszibarack, szilva, gesztenye, gyümölcskrémek.

A fagyasztott és gyorsfagyasztott termékek technológiájának műveletei a fagyasztás előtti hűtésig nagyfokú hasonlóságot mutatnak a fagyasztani kívánt termék tulajdonságától függően.

Malomipari technológiák



Gabona fajták [ÉTT_05].

Gabona: lisztes magvú növény. Meghatározó kenyérgabona a búza. 2020-ben Magyarországon 5,01 millió tonna búzát takarítottak be [ÉTT_06]. Az őrlés 94-96%-ban a búzára alapul míg 4% rozs alapú.

A búza a világ egyik legértékesebb és legnagyobb területen termesztett gabonaféle, vetésterülete 245-250 millió hektár körül van a világon. Vajon mi teszi a búzát ennyire népszerűvé? Léteznek ennél értékesebb tápanyag forrásokat tartalmazó növények is. A válasz a fehérje összetételében van, ugyanis tartalmaz vízben oldhatatlan fehérje frakciót melyet *sikémek* nevezünk, másnéven glutén. A sikért alkotó fehérjék között van a *glutein*, mely polipeptid



alegységekből felépült makropolimer, elasztikus tulajdonságú. A másik komponens a *gliadin* melyben monomer fehérjék találhatóak, plasztikus tulajdonságú. Az így létrejött keményítőbe ágyazott fehérje makropolimer komplex csak a búzára jellemző. Mindezek következménye a belőle készült tészta jó gyúrhatósága, nyújthatósága (rétes) és gázvisszatartása (kenyér) [ÉTT_07].

Technológia

Átvétel előtti minősítés:

Kémiai összetétel:

- víztartalom
- fehérje-, sikértartalom
- szénhidrát, enzimek
- szedimentáció, esésszám

Gyors vizsgálati módszerek pl: NIR (közeli infravörös spektroszkópia).

A búza minőségét a sikértartalom (nedves sikértartalom), azaz sütőipari érték alapján történik:

- Javító minőségű búza (34 m/m%)
- Malmi 1-es búza (30 m/m%)
- Malmi 2-es búza (28 m/m%)
- Takarmány búza (26 m/m%)

A búza részletes minőségi követelményei Magyarországon az MSZ 6383:1998 szabvány tartalmazza.

A búza betakarításnál során különös figyelmet kell szánni a learatott termény nedvesség tartalmára. A nedvességtartalomnak 14% alatt kell lennie, hogy elkerülhető legyen a nem kívánt minőségbeli romlás. Ezt egyrészt a megfelelően érett búza illetve a megfelelő időjárási körülmények (száraz, meleg) mellett vezetett betakarítással lehet elérni. A betárolás során a nedvességtartalom mellett a hőmérsékletet 18 °C alatt kell biztosítani a rovarok elszaporodásának megakadályozása végett [ÉTT_05].

Előkészítő műveletek

A búzaszemeket osztályozzák nagyságrend szerint *rostálással*. A vas és kő hulladékokat mágnessel és vibrofluid szétválasztással valósítják meg. Ezt követően a *triőrözés* következik, mellyel alak szerinti szétválogatás valósítható meg.

A *koptatás* célja a szem felületére tapadt szennyeződések (por, mikroorganizmusok) eltávolítása.

A *kondicionálás* során beállítják az őrléshez szükséges nedvességtartalmat. A maghéj és magbelső nedvességtartalma eltérő lesz, ami által az apríthatósága is el fog térni [ÉTT_05].



Őrlés

Célja a magbelső és héjrész eltérő mértékű aprítása. Eszköze a hengerszék. Számos értékes összetevő a korpában és a héjrészhez közeli frakcióban található, melyeket a modern malomipari eljárásokkal eltávolítunk. Az őrlés után szétválasztják a korpát a magbelsőből, a finomliszt hamutartalmának százalékos értékétől függően különböző minőségű liszteket különböztetünk meg:

- BLA -55 : 0,55 % hamutartalmú liszt, kiörlés százalékban: ~60%
- BL-80 : 0,8 % hamutartalmú liszt, kiörlés százalékban ~77%
- BTKL: 1,5-2,2 % hamutartalmú teljes kiörlésű liszt, kiörlés százalékban ~80-85%

Érdekesség hogy a BTKL búzalisztet teljes kiörlésűnek nevezzük, pedig nem kerül a lisztbe a teljes búzaszem. Amennyiben ez megtörténne a hamutartalom 5% körül alakulna. A különböző lisztek elnevezését a Magyar Élelmiszerkönyv (2-201 számú irányelv) határozza meg [ÉTT_08].

Tejipari technológiák

A tej mint nyersanyag

A termelt tej mennyisége szempontjából legnagyobb jelentősége Magyarországon a szarvasmarhának van. Emellett a kiskérődzők, így a juh és a kecske tejeltetése is folyik, ám az általuk termelt tej mennyisége elenyésző a tehéntejéhez képest [ÉTT_09].

A tej definíciója: emlősállat tejmirigyei által kiválasztott bonyolult összetételű és felépítésű kolloid rendszer, amely az újszülött fejlődéséhez szükséges valamennyi tápanyagot tartalmazza [ÉTT_03].

A tej alkotórészei

<i>Alkotórész</i>	<i>Tehéntej</i>	<i>Juhtej</i>	<i>Kecsketej</i>	<i>Bivalytej</i>	<i>Szamáртеj</i>	<i>Kancatej</i>	<i>Anyatej</i>
Fehérje	3,3	5,5	3,9	5,9	1,5	2,15	1,0–1,5
Zsír	3,8	8,2	4,0	7,9	1,15	0,6	2,0–6,0
Tejcukor	4,6	5,0	4,5	4,5	6,0	6,75	7,1–7,3
Ásványi anyagok	0,8	0,9	0,8	0,75	0,4	0,35	0,20–0,25
Szárazanyag (Sza.)	12,5	19,6	13,2	19,05	9,05	9,85	11,0–14,0
Zsírmentes szárazanyag (Zsmsza.)	8,8	11,4	9,2	11,15	7,9	9,25	7,5–8,5

Néhány tejelő állatfaj és az ember tejének összetétele (%).



A tej bonyolult összetételű, igen finom, stabil emulzió, melyben a diszperzitást a zsírgolyócskák, a kolloid oldat jelleget a fehérjék, míg a valódi oldatot a vízben oldott tejcukor és ásványi anyagok alkotják [ÉTT_09].

Jellemzők	Zsírgolyócskák	Kazein micellák	Savófehérje	Tejcukor	Ásványi sók és ionok
Fő alkotórészek	trigliceridek (glicerín+ zsírsavak)	α -, β -, γ -, κ -kazein	Globuláris fehérjék: (laktalbumin laktoglobulin)	laktóz = glükóz + galaktóz	Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , Cl^- , SO_4^{2-} , HCO_3^- , H_2PO_4^-
Kolloid állapot	emulzió- δ urva diszperz rendszer	kolloid diszperzió	kolloid oldat	valódi oldat	valódi oldat
Méret	0,1–20 μm	10–300 nm	3–6 nm	0,4–1 nm	0,4 nm

A tejalkotók fő alkotóelemei, kolloid állapotai és méretük.

A tejfeldolgozás fontosabb műveletei

[ÉTT 09]

Fölözés: A tejnek tejszínre és sovány tejre való szétválasztása. A magára hagyott tej egy idő után magától feladja zsírtartalmának jelentős részét. Ez a természetes vagy spontán felfölöződés. Ipari méretben nem alkalmazható ilyen lassú szétválasztás (~0,4 cm/óra), ezért a főlözőgépekben a centrifugális erőt használjuk a folyamat (negatív ülepedés) gyorsítására. A korszerű főlözőkben a felfölöződés sebessége kb. 5–7000-szeresére nő (0,3–0,5 cm/sec!). A tejszír sűrűsége 15 °C-on átlagosan 0,94 g/cm³, ezzel szemben a plazma sűrűsége mintegy 1,035 g/cm³. Ez a sűrűségkülönbség teszi lehetővé a tej zsíros részének (a tejszínnek) a plazmarésztől való elkülönítését.

Hőkezelés: Ennek célja az élelmiszerbiztonság garantálása, azaz hogy a tejtermékekbe ne kerülhessen a nyers tejből semmilyen kórokozó mikroba. Hangsúlyozni kell azonban, hogy ez nem azt jelenti, hogy a nyers tejben vannak kórokozók, amennyiben azonban mégis lennének, úgy azokat garantáltan el kell pusztítani. Tejtermékek gyártására csak a legalább 71,7 °C-on 15 sec-ig, vagy ezzel egyenértékű hőkezeléssel kezelt tej használható fel. A tejipari gyakorlatban a hőkezelésre alkalmazott berendezések leggyakrabban lemezes hőcserélők és csöves hőcserélők (UHT tej esetén).

Homogénezés: Kolloidkémiai szempontból a tejemulzió stabilizálása, amely során a kisebb diszperzitásfokú (kevesebb, de nagyobb részecske) emulzióból nagyobb diszperzitásfokú emulzió képződik. A diszperzitásfok növekedését az emulzió szűk résen, nagy nyomáson történő átpréselésével érjük el. Az elsődleges cél a tej esetében elsősorban a zsírgolyócskák aprózása (7.7. ábra), amellyel a felfölöződést tudjuk megakadályozni.

Savas alvadás: A tej pH-jának csökkenését a mikroorganizmusok által a tejcukorból képzett tejsav, egyes esetekben a külön adagolt sav váltja ki (pl. savkazein gyártásakor). A pH csökkenésével megkezdődik a kazeinmicellák töltésvesztése és a destabilizáció, egyes



részecskék a köztük fennálló potenciálgát erejét leküzdve összekapcsolódnak. A potenciálgát fokozatos csökkenésével egyre több részecskéből álló kazein-aggregátumok keletkeznek, miközben az egyes aminosavak által ionosan kötött Ca szabadul fel, tehát nincs szükség a Ca-ionokra az alvadáshoz. Az aggregátumokból előbb lineáris láncok alakulnak ki, majd 5,0 körüli pH-n a molekulák közötti másodlagos kötőerők kialakítják a gél szerkezetet, ami magába zárja a szérumot.

Oltós alvadás: Az oltós alvadás az oltó (rennin, kimozin) okozta destabilizáció miatt jön létre, három jól elkülöníthető szakaszban. Az első fázisban az oltó a stabilitásért felelős κ -kazeinről lehasít egy nitrogénmentes, ún. glükó-makropeptidet, miközben a maradékból para- κ -kazein jön létre. A kazeinmicellák tehát destabilizálódnak. A második fázisban a szérumban lévő Ca-ionok összekötik a reakcióképes para- κ -kazein molekulákat és rajtuk keresztül a kazeinmicellákat, így több micellából álló aggregátumok képződnek. A harmadik, ám leggyorsabb fázisban a micella-aggregátumokból kialakul a térhálószerű gél szerkezet. Az alvadás előrehaladtával párhuzamosan nő az alvadék Ca-tartalma.

Ömlesztés: Az ömlesztéskor kolloidkémiai szempontból arról van szó, hogy az ömlesztés első szakaszában a sajtszerkezetet kialakító kazeinlánc a hőmérséklet hatására megduzzad, és megkezdődik a kazein hidratációja. A második szakaszban a hidratáció folytatódásával a kazeinlánc elszakadozik, és kialakul a „szol” szerkezet, amelyben a diszperz részek a kisebb-nagyobb szétszakadt és hidratált kazeinmicellák lesznek. A harmadik fázisban döntő szerep jut az ömlesztősóknak, ugyanis azok szakítják a Ca-hidakat, hozzákapcsolódnak a kazeinhez, miáltal új hidrátburok, majd a hűtés végére a micellák összekötésével egy új gél szerkezet alakul ki.

Habosítás: A habosítás műveletét a tejiparban egyre gyakrabban alkalmazzák, elsősorban a desszertjellegű készítmények nagyobb volumenű gyártása miatt. Jellemző művelete a vaj, a tejszínhab, a túróhabok, a fagylaltok gyártásának. Kolloidkémiai szempontból arról van szó, hogy a tejből, tejszínből olyan diszperziót alakítunk ki, amelyben a legnagyobb részecskék a rendszerbe juttatott gázbuborékok. A gárrészecskék bejuttatása történhet mechanikai munkával (habverés), vagy nagynyomású gáz (levegő, vagy N_2) adagolásával.

Fontosabb tejipari termékek gyártása

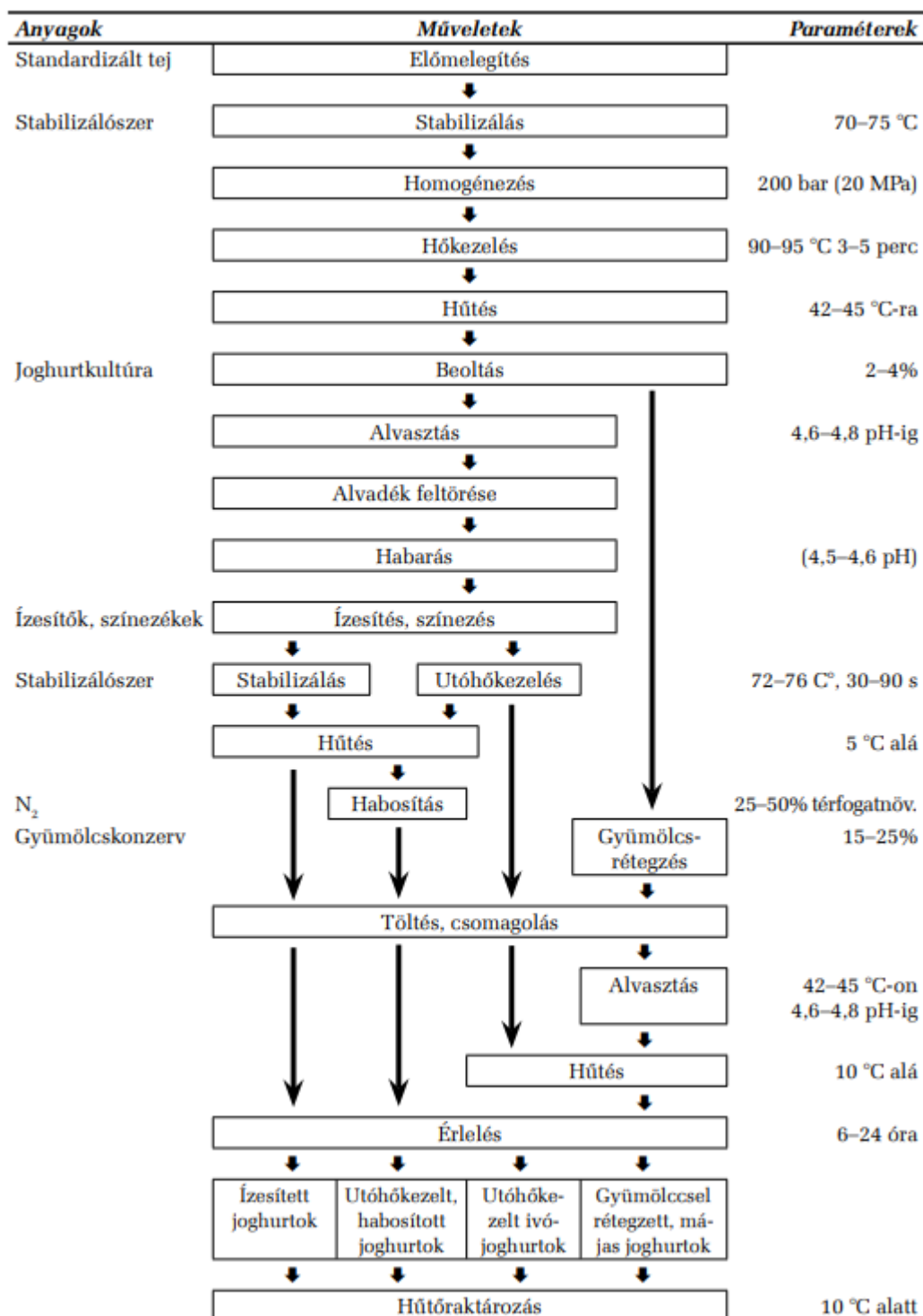
Joghurt

A megfelelő zsírtartalomra beállított tejet kb. 65–70 °C-ra előmelegítik, és ezen a hőmérsékleten 150–200 bar nyomáson homogénezik. A homogénezést a hőntartásos pasztörözés követi 90–95 °C -on 5–10 perces hőntartással, vagy 105 °C-on 20 másodperces hőntartással. Pasztörözés után a tejet 42–45 °C-ra visszahűtik, majd 2–5% joghurt (tömeg) kultúrával beoltják. A joghurtkultúrát a joghurt és az ízesített joghurtok gyártásánál használjuk. Törzsei: *Str. thermophilus* és a *Lactobacillus bulgaricus*, melyek 1:1 arányban találhatóak a jó kultúrában. Az aránytőlódás túl savanyú vagy jellegtelen termékhez vezet. Az aránytalanságot az inokulum mennyiségének, a savanyítás időtartamának és hőmérsékletének célszerű változtatásával lehet megakadályozni, illetve megszüntetni.

Natúr joghurt készítésekor a beoltást követően az alapanyagot letöltik, ilyenkor az alvasztás a csomagolási egységben (pohárban) történik. Alvasztás után a készterméket alacsony



hőmérsékleten utóérlelik. A beoltást követő másik módszer a tankban történő alvasztás. Ezzel a módszerrel készíthetünk feltörés, habarás, hűtés és csomagolás után szintén natúr joghurtot, de a feltörést és habarást követően ízesíthetjük az alvadékokat, és csak ezután hűtjük és csomagoljuk le a terméket.





A joghurt mint egy egy jellegzetes tejipari termék gyártástechnológiai műveletei.

Kefír

A kefir eredetileg habart, sűrűn folyó állományú termék. Ma többségében már pohárban alvasztják. (A poharas készítésű termékek gyártását a 9.9. ábra mutatja be.) Kellemes, savanykás, a kefirgombától jellegzetes, enyhén szénsavas ízű. A kefirgombával történő alvasztás során tejsavas és alkoholos erjedés megy végbe, közben pedig jelentős mennyiségű CO₂ fejlődik, ezért frissítő hatása kiváló. Gyártása igen hasonló a tejföl gyártásához. Lényeges különbség az alapanyagban, hogy a zsírtartalom általában jóval alacsonyabb, 3,0–3,5% és általában nem habarják. Jellemzően natúr formában gyártják, de találunk példát az ízesített változatokra is.

Tejföl

A tejföl készítéséhez jellemzően teljes tejet és frissen fölözött tejszínt használunk fel. A gyártáshoz használt „vajkultúrában” lévő tejsavbaktériumok termelik a készítésnél nélkülözhetetlen tejsavat és aromát. Az alapanyagot homogénezzni kell, ezzel megelőzzük a felfölöződést, és csökken a savó kiválás valószínűsége, mértéke. Az alapanyagot magasabb hőmérsékleten hőkezeljük néhány perces hőtartással. A beoltásnál alkalmazott baktériumtörzsek (mezofil kultúra) a 24–26 °C-on való fermentálást kedvelik. Beoltásnál a vajkultúrából 2–4%-ot adunk a megfelelően kezelt alapanyaghoz. Ami a tejföl zsírtartalmát illeti, a hazai kínálatban leginkább a 12, 16 és 20%-os zsírtartalmú tejfölöket találhatjuk meg. A beoltott alapanyag alvasztása a joghurthoz hasonlóan pohárban vagy tankban történik. Ha utóhőkezelést alkalmazunk, annak hőmérséklete 75–80 °C 30–90 s hőtartással. A megalvadott tejfölt minden esetben 10 °C alá hűtjük, és ezen a hőmérsékleten utóérleljük. Az elkészült tejföl legfontosabb jellemzője a kellemesen savanykás íz és szag, a savómentes sűrű állomány (habart termékénél) vagy egy tömegben alvadott, savó kiválástól mentes alvadék.

Vaj

A vaj tejszírből fizikai úton nyert, idegen zsírt nem tartalmazó termék. A vaj 20 °C-on szilárd halmazállapotú és kenhető állományú „víz a zsírban” típusú emulzió, amely a vízben kívül más hozzáadott anyagot nem, vagy legfeljebb tejszírt, tejszírfraekciót, tejeredetű tejsavkoncentrátumot, étkezési sót, színezéket és tejsavbaktérium-szintenyészetet tartalmaz. A vaj zsírtartalma legalább 80% (m/m) és legfeljebb 90% (m/m) lehet.

A tej fölözésekor keletkező tejszín a vajgyártás alapanyaga. A fölözés után a tejszínt érlelni szükséges. Az érlelés célja az, hogy a tejszínt vajkészítésre alkalmassá tegyék. A kívánt készterméktől függően a tejszínt különböző érlelési eljárásokkal tesszük köpülésre alkalmassá. Érlelhetjük a tejszínt fizikai, biológiai és a hőfoklépcsős eljárások valamelyikével.

A vajgyártásra alkalmazott leggyakoribb eljárás legfontosabb művelete a köpülés, melynek során a tejszín „zsír a vízben” emulziójából fázismegfordulással „víz a zsírban” emulzió jön létre. A tejszín érlelése hatására megszűnik a zsírgolyócskák adszorpciós burkának összefüggő jellege. A köpüléskor a zsírgolyócskákból a vajolaj kilép és összefüggő fázissá



egyedül, miközben az előző összefüggő plazmából apró cseppeket zár magába. A köpülés végére tehát vajrögök és jelentős mennyiségű folyadékfázis, úgynevezett író keletkezik.

A vaj mosásának célja a vajrögök között visszamaradt író és az utófertőzéssel bekerült baktériumok eltávolítása. Hátránya, hogy az íz- és aromaanyagok nagy részét is kimossuk. A mosott vaj üresebb ízű.

Ezt követően a gyúrás következik: A gyúrás a vaj készítésének igen fontos művelete. A gyúrás célja:

- a vajrögök, vajszemcsék közé bezáródott felesleges víz eltávolítása,
- az egységes vajszerkezet kialakítása,
- a visszamaradó vízcseppek elaprózása és egyenletes eloszlása.

Sajt

Tejből, tejszínből vagy ezek keverékéből savanyítással vagy oltóenzim hozzáadásával leválasztott alvadékból a savó eltávolítása után előállított frissen vagy érlelést követően forgalmazott termék **[ÉTT_03]**.

Oltós alvasztású sajtok

Jelen fejezetben az oltós alvasztású sajtokról lesz szó.

Zsírtartalom szerint megkülönböztetünk (szárazanyagra vonatkoztatva):

- zsírdús (min. 60%),
- zsíros (45-60%),
- félszíros (25-45%),
- zsírszegény (10-25%),
- sovány (kevesebb mint 10%) sajtokat **[ÉTT_11]**

Víztartalom szerint megkülönböztetünk (zsírmentes szárazanyagra vonatkoztatva):

- extra kemény (kisebb mint 51%),
- kemény (49-56%),
- félkemény (54-69%),
- lágy (nagyobb mint 67%) sajtokat **[ÉTT_12]**.

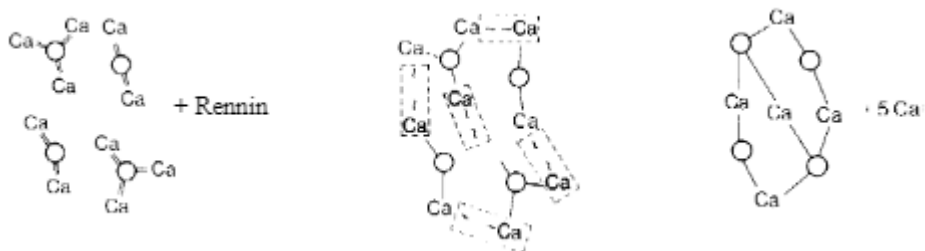
Sajttej kiválasztása: A jó minőségű, gazdaságosan gyártott sajt készítése a megfelelő alapanyagtej kiválasztásával kezdődik. Fontos, hogy az összcsíraszám minden esetben 300.000/cm³ alatt legyen. Ugyancsak fontos lehet, elsősorban a jövedelmezőség miatt, a tej magasabb fehérjetartalma, hiszen nagyobb fehérjetartalom (ezen belül nagyobb kazeintartalom), több sajt készítését teszi lehetővé.

Zsírtartalom beállítás, hőkezelés és érlelés: A tej zsírtartalmát a sajt kívánt zsírtartalmának figyelembevételével kell beállítani. A zsírtartalom beállításánál figyelembe kell venni, hogy a zsír egy része a savóban, mint veszteség jelenik meg, azaz a zsír átvitele a sajtba nem 100%-os. A hőkezelés rontja a tej alvadóképességét, amely romlás 74°C fölött nagyobb



mértékű, ezért a sajttejet általában 60-65°C-on, vagy 72-74°C-on 15-40 másodperces hőntartással pasztörözik. A sajttej érlelésének és utóérlelésének az a célja, hogy megteremtse a sajtgártásban alkalmazott kultúrák működésének optimális feltételeit. A friss tej és az alacsony csíraszámú, hűtve tárolt tej savanyodási erélye, alvadó képessége gyenge. Mivel jó esetben pontosan ilyen tej áll rendelkezésre, ezért a tejnek a megfelelő előkezelésen kell átesnie.

A tej alvasztása: A tej oltós alvadásában a κ -kazeinnek van a legnagyobb szerepe. A kazein micella felületén elhelyezkedő κ -kazein ugyanis kettős (hidrofób és hidrofil) tulajdonsága miatt stabilizálja és a hidrofil résszel kifelé fordulva hidratálja a micellákat. Az oltóenzim (leggyakrabban borjúgyomor eredetű kimozin másnéven rennin) a κ -kazeint bontja para- κ -kazeinre és glükomakropeptid részre, így az lehasad a micelláról. Mivel a stabilitásban szerepet játszó és negatív töltést hordozó (karboxil-csoport) rész kilép a micellából, a lehasadt κ -kazein elveszíti stabilizáló szerepét, és megkezdődik a micellák aggregálódása, amelyben a Ca-ionoknak kiemelkedő jelentősége van. A micellák aggregálódása, a kisebb aggregátumok térhálóbba rendeződése, azaz végső soron a tej alvadás akkor válik szemmel láthatóvá (és kimérhetővé), amikor a κ -kazeinnek legalább 80-90%-a már lehasadt a micellákról. A reakció csak 15°C fölött megy végbe, optimuma 45°C. A micellák aggregációjában a van der Waals féle vonzási erő, elektrosztatikus vonzás és a micellák hidrofób kötése játszanak szerepet [ÉTT_12].



Az oltóhatás mechanizmusa [ÉTT_12].

Alvadék kidolgozása: Az alvadékot először sajtfésűvel aprítják, majd elváasztják a savótól. Ezt követően a sajtot formázzák tömörítéssel, sajtolással és sajtpréssel. A sajtok sózását elsősorban az íz megadása céljából végzik, hatása azonban a sajttészta-állomány kialakulásánál is érvényesül, és ezen kívül a sajtok érésére is hat, mert a mikroflóra szaporodását gátolja [ÉTT_03,12].

Érlelés: A sajterés során végbemenő fizikai-kémiai folyamatok ugyan az alvadék mindhárom (zsír, fehérje, oldat) fázisát érinti, a döntő kémiai átalakulások a fehérjefázisban játszódnak le. Az enzimek hatására a gélszerkezetbe beépült kazeinláncok a proteolitikus enzimek hatására bomlanak. A hasadás a peptidkötéseknél következik be, így a fehérjéből peptonok, polipeptidek, majd peptidek keletkeznek, amelyek tovább bomolhatnak aminosavakra, majd ammóniára [ÉTT_12].

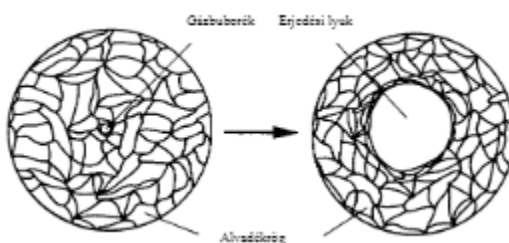
A bomlástermékek a sajtok aroma-és zamatanyagai a következők szerint.

- Ammónia: elsősorban a rúzzsal és a nemespenésszel érő sajtokra jellemző, de minden sajtféleség tartalmazza.



- Kén-hidrogén: a sajtok alap ízének fontos komponense.
- Szénhidrogén: elsősorban a lyukképződés szempontjából fontos, de szerepe van a sajtok, főleg a friss sajtok ízének kialakításában.
- Alkohokok: egyértékű első-és másodrendű, továbbá két és háromértékű alkohokok mutathatók ki a sajtokban. A rokfort sajtban 59 szénatomszámú másodrendű alkohokok vannak.
- Aldehidek: fontos aromaanyagok a kis szénatomszámú aldehidek. Az izovaleraldehid a Cheddar sajt jellegzetes komponense. Az oxialdehidek közül az édeskés ízű glicerin-aldehid mutatható ki a kemény sajtokban.
- Ketonok: a sajtoknak is aromakomponense a diketonokhoz tartozó diacetil. A nagyobb szénatomszámú (711) metilketonok a rokfort típusú sajtok jellegzetes pikáns ízét okozzák.
- Savak: a kis szénatomszámú illó zsírsavak nyomokban minden sajtfeleségben megtalálhatók. Az ementáli jellegzetes aromaanyaga a propionsav.

Külön kell megemlíteni az érés során keletkező szén-dioxidot, amia sajtok lyukazottságát alakítja ki. A szén-dioxid az érés során folyamatosan képződik, és első lépésben a gél vízfázisa telítődik. A további képződés túltelítődést eredményez, amelynek hatására megkezdődik a kiválás az oldatból úgy, hogy a gél szerkezetben számos apró szén-dioxid buborék keletkezik. Röghézagos sajtok esetében a gáz a gél szerkezet gyengébb tapadási pontjait, a röghézagokat tölti ki. Erjedési lyukazottság esetében azonban a gáz a kisebb átmérőjű, nagyobb nyomású buborékok felől a nagyobb átmérőjű, kisebb nyomásúak felé vándorol. Az áramlással a kisebb szén-dioxid buborékok eltűnnek, és egyre nagyobb lyukazottság alakul ki. Tekintettel arra, hogy az áramlás nem ellenállásmentes, és az ellenállás a kisebb lyukak megszűnése miatt a távolság növekedésével növekszik, a folyamat leáll, ha a nyomáskülönbség már nem képes azt fenntartani. A lyukak nagysága tehát a nyomáskülönbségtől, a sajtészta ellenállásától és az érlelési időtől függ [ÉTT_12].



A lyukképződés [ÉTT_09].



Húsipar technológiája

[ÉTT_13]

Bevezetés

A húsipar az utóbbi másfél évtizedben arra törekedett, hogy termékeinek meghatározó hányadát feldolgozott ún. konyhára előkészített állapotban és töltelékes készítmények formájában forgalmazza. A termékek előállításánál az ipar igyekszik figyelembe venni a korszerű, egészséges táplálkozás igényeit, felismerve azt, hogy az egészséges táplálkozás nem luxus és nem csupán egészségügyi, hanem gazdasági és társadalmi érdek is. A hús- és húsalapanyagú termékek aggálymentes fogyaszthatóságát befolyásoló tényezők jelen vannak az állat felnevelésének időszakától kezdve a végtermék kibocsátásáig mindenütt. Nem közömbös, hogy egy vágóállatnak milyen az egészségi állapota, milyen környezetben tartják, mivel etetik, milyen gyógyszerekkel kezelik, hogyan szállítják a vágóhidra, milyen higiéniai feltételrendszerben vágják, húsát milyen technológiával dolgozzák fel, a terméket hogyan tárolják, forgalmazzák.

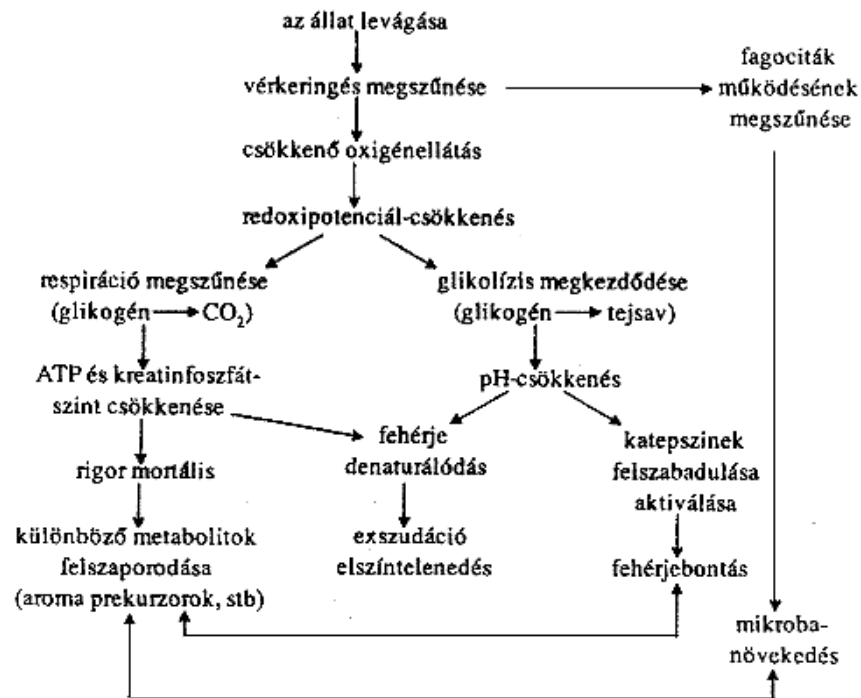
Hús összetétele

Húsnak nevezzük a vágott, melegvérű állatnak azon részeit, amelyek izomszövetből állnak és emberi fogyasztásra alkalmasak. Kémiaiilag vízből, fehérjéből, zsírból, szénhidrátból, vitaminokból és ásványi anyagokból tevődik össze. Egyes húskészítményeket olyan nyersanyagokból gyártanak, amelyeket nem vázizomzat alkot, hanem amelyek az állatoknak a vágás során nyert más ehető részei (pl. szalonna, bőr, máj).

A hús érésének biokémiája

Az izomszövet fő funkciója az élő állaton belül a mechanikai munkavégzés biztosítása. Ennek következtében az izomszövetben lezajló folyamatok között a legfontosabb a megfelelő energiaellátás. Az energia közvetlen forrása az ATP, amelyet a szervezet a vágóállatoknál és a baromfinál is a szénhidrátok lebontása révén tud biztosítani. Az izomszövet anyag utánpótlását a máj és az izomszövet anyagcseréjének kapcsolata biztosítja, továbbá a tüdőn keresztül az oxigénellátást a véráram látja el. Az állatok levágása után az izomszövetben megváltoznak a biokémiai folyamatok lezajlásának feltételei, megszűnik az izomszövet kapcsolata a májjal, a vérrellátás és így az oxigénellátás is. Gyakorlati szempontból a vágás utáni átalakulások három szakaszát különböztetik meg:

- **a hullamerevség (rigor) előtti szakasz**, amelyben a hús még puha, a frissen vágott hústra jellemző. Ezt a szakaszt a biokémiaiilag a csökkenő ATP- és kreatin-foszfát-szint, az anaerob folyamatok előtérbe kerülése jellemzi.
- **a rigor mortis állapota**, amelyet a pH eltolódása, az izomrostok megmerevedése, a fehérje denaturáció jellemez. Amikor az ATP csökkenés olyan határt ér el, amely nem elegendő az aktin-miozin kapcsolat gátlására, bekövetkezik a hullamerevség, mivel ATP hiányában már nem jöhetnek létre újra az izomelernyedés feltételei.
- **a post rigor állapot**, amelyben fokozatosan puhul a hús (proteázok), a másodlagos folyamatokban az ízt, érzékszervi tulajdonságokat javító változások játszódnak le.



Az izomszövetben a vágás után lejátszódó fontosabb folyamatok.

A hús minősége

Normál típusú: néhány óra alatt a pH 6,0 körüli értékre csökken, majd lassú ütemben folytatódik a csökkenés pH = 5,5 körüli értékig.

PSE (pale = halvány, soft = puha, exsudatív = vizenyős) *húsokban* a kezdeti igen gyors glikolízis miatt már egy óra alatt 5 körülire változik a pH, majd lassú emelkedés is előfordulhat, de a végső kémhatás a normálisnál savasabb.

A *DFD* (dark, firm, dry) *hús* pH-változása kismértékű, hosszabb érlelés után sem csökken a pH = 6.0 érték alá. E típust a sötétebb szín, a keményebb (feszebb) konzisztencia, a száraz tapintású felület jellemzi.

Tartósítási eljárások a húsiparban

A húsok és húskészítmények nagy víz- és fehérjetartalmuk miatt romlandóak, ezért megfelelő kezelést és tárolást igényelnek, hogy a gyors romlástól megóvjuk őket. Három fő romlástípus különböztethető meg:

- **Kémiai és biokémiai romlások:** ha a húspan és a húskészítményekben fehérje- és zsírsav átalakulások következnek be kémiai vagy biokémiai romlásokról beszélünk. Az ilyen romlások az egészségre ártalmasak, csökkentik a termék táplálkozási és élvezeti értékét.



- **Mikrobiológiai romlás:** A hús vagy húskészítmény felületén vagy a készítményekben elszaporodó mikrobák által okozott romlás. Gyakran toxikus. Előidézője lehet a helytelen feldolgozás, a tárolótér szennyezettsége, nem megfelelő hőmérséklete és páratartalma.
- **Fizikai romlás:** Azokat a romlástípusokat soroljuk ide, amelyek a hús állományának sajátos megváltozásával járnak együtt (pl. színromlás).

Néhány tartósítási eljárás a teljesség igénye nélkül:

Hőkezelés vagy melegítés: A hőkezelés célja szín-, íz- és állománykialakítás, a nem kívánatos mikrobák elpusztítása, valamint a nyers fehérjék emészthetőségének javítása

Hűtés-fagyasztás: A hűtés az egyik legmegfelelőbb tartósítási mód, mivel a legkevésbé változtatja meg a hús eredeti tulajdonságait.

Szárítás: a szárazanyagtartalom növekedése miatt nő az eltarthatósági idő

Pácolás: Ezeket a készítményeket a testtáj jellegének megfelelően alakítják ki, technológiájuk korábban nitrátos sókeveréssel végzett száraz sózás, majd fedőpácolás volt (lassú pácolás, 2-3 hét). Ma a gyorsítás érdekében fecskendőpácolást és fedőpácolást, ritkábban tumblerezést (ütveforgatás) használnak (gyors pácolás 1-3 nap). A fecskendőpáclé általában 14 - 18 %-os töménységű és 2 % kálium-nitrátot vagy a nátrium-kloridra számítva 0.5 % nátrium-nitritet tartalmaz. A fedőpáclé a magyar előírások szerint nem tartalmazhat pácsót, csak konyhasót, töménysége rendszerint 10 %.

Füstölés: Fa (pl. tölgyfa) tökéletlen égéséből keletkező aromanyagok segítségével megfelelő íz és tartósítás elérése.

Húskészítmények gyártástechnológiája

A húskészítmények gyártástechnológiáját az alábbi áruk segítségével mutatjuk be a teljesség igénye nélkül:

Töltelékes áruk gyártástechnológiája

Hús vagy húspépből ill. abban elosztatott szalonnából álló nyers vagy hőkezelt húskészítmény.

Nyersanyag: marhahús, sertéshús, ipari szalonna, belsőségek

Adalékanyagok: bőrke, jég, növényi fehérje koncentrátum, kazeinátok, nitrites sókeverék, fűszerek, polifoszfátok

Segédanyagok: természetes és mesterséges belek, starter kultúrák, szintenyészetek.

Vörösáru

- Homogén metszlap: virsli, krinolin, párizsi, szafaládé
- Alapanyag: hús- és szalonnapép, vér, víz (70%)
- Adalék: Nitrites so, fűszerek, K-polifoszfát



- Gyártásának fő lépései:
 - Kutterezés: homogenizálás
 - Töltés: légmentesítés
 - Akasztás: pihentetés, füstölés (50-90°C)
 - Hőkezelés: 70-75°C

Szárzáru: téliszalámi

- Alapanyag: idős sertés, minőségi hús, szalonna (hát, oldal)
- Szikkasztás, hűtés kis darabokban, 24 óra, -4°C
- Fűszerezés: fehér és szegfűbors, nitrát, só, bors, paprika, fokhagyma
- Aprítás (kutterezés) rizsszem méretűre
- Patronbatöltés, vákuumozás, töltés lóbélbe
- Szikkasztás 12 óra
- Hidegfüstölés: 8-10 °C, 85% páratartalom, 6-7 nap
- 12 napos érlelés:
 - 1-8 nap: 10°C, 90% páratartalom, *Botrytis* megtelepedés
 - 9-12 nap: penésztelepek elosztatása kefékkel
- 93. napig: 14 °C
- Állag: kemény, egyenletes, kéregmentes, piros, mozaikos



Víz- és szennyvízkezelési biológiai *technológia és szakági tervezés (VBT)*

[1][VBT_1]

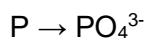
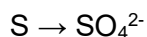
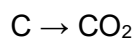
Az élelmiszeripar, az állattartás és a lakosság által termelt szennyvíz a legfőbb forrása a biológiailag tisztítható szennyvíznek, mivel jelentős mennyiségű biológiailag bontható, vízi élővilágra nem mérgező szerves anyagot tartalmaznak.

A következőkben áttekintjük a szennyvízkezelés néhány technológiáját modellrendszereken keresztül, kiemelve a biológiai szennyvíztisztítás alapelveit, céljait, legfontosabb folyamatait és a bioreaktor elrendezésének hatását az eleveniszap szerkezetére.

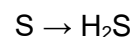
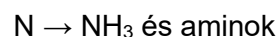
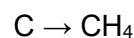
A természetes élővízben keletkező elhalt szerves anyagokat a vízben élő baktériumok bontják le, oxidálják őket azaz a lebontás végén széndioxid és víz képződik. A szerves anyag lebontásához a baktériumok a vízben oldott oxigént használják fel. A vízben élő lebontó baktériumok számát az elérhető szerves anyag mennyisége korlátozza. Az élővíz szerves anyag terhelés hatására aerob állapotból anaerob állapotba kerülhet. A változás az aerob élőlények pusztulásával jár, de az élet nem szűnik meg, az aerob baktérium populáció helyébe anaerob baktériumok lépnek és folytatják a biológiai lebontást. A szerves anyagok természetes biológiai lebontását gyorsíthatjuk egy eleveniszapos fermentorban, ami a biológiai szennyvíztisztítás alapja.

A biológiai lebontás terméke aerob és anaerob körülmények között

Aerob körülmények



Anaerob körülmények





A szennyvízet jellemző paraméterek

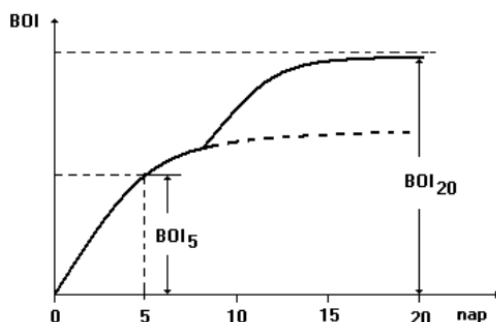
Kémiai oxigénigény (KOI, [mg O₂/L szennyvíz]): A vízben lévő anyagok, kiváltképp a szervesanyagok redukáló képességét adja meg, az oxigénfogyasztást mérve. Az az oxigénmennyiség amely a minta szervesanyag tartalmának teljes kémiai oxidációjához szükséges.

Mérése: Kálium-dikromát (K₂Cr₂O₇) oxidálószer reagáltatása magas hőmérsékleten (155 °C) a minta szervesanyagtartalmával, ami így CO₂, víz és só keletkezésével tökéletesen oxidálódik.

Biokémiai oxigénigény (BOI, [mg O₂/L szennyvíz]): A szennyvíz szervesanyag tartalmának teljes baktériumok okozta aerob oxidációjához szükséges oldott oxigén mennyisége, amely meghatározott vízhőmérsékletre és választott időtartamra vonatkozik. Jellemzően 20 °C és 1, 5 vagy 20 napos bontás során mért értékek.

BOI₅: a szerves szénvegyületek biológiai oxidációjához felhasznált oxigén mennyiségét méri.

BOI₂₀: a szerves szénvegyületek és nitrogén vegyületek oxidációjához szükséges oxigén mennyiségét méri. A nitrogén vegyületek lebontása később indul meg.





A két oxigénigény viszonya

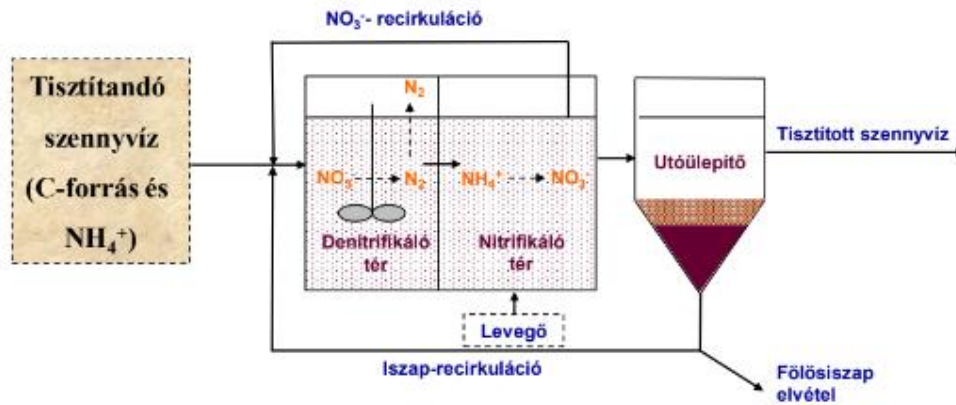
BOI < KOI	általában fennálló viszony mivel az oxidálószer minden szerves anyagot eloxidál míg a mikróbák nem képesek minden bontani
BOI = KOI	a vizsgált vízmintában csak biológiailag bontható szerves vegyület található
BOI << KOI	a vizsgált vízmintában a mikroorganizmusokra toxikus vegyületek lehetnek, vagy csak kevés biológiailag bontható szerves anyag van

Teljes széntartalom (TC (Total Carbon), [mg/L]): Szerves széntartalom (**TOC** (total organic carbon) és szervetlen széntartalom (**TIC** (total inorganic carbon)

Nitrogénformák koncentrációi (TN (Total Nitrogen), összes nitrogén, ammónia, nitrát, nitrit [mg/L] N-re vonatkoztatva)

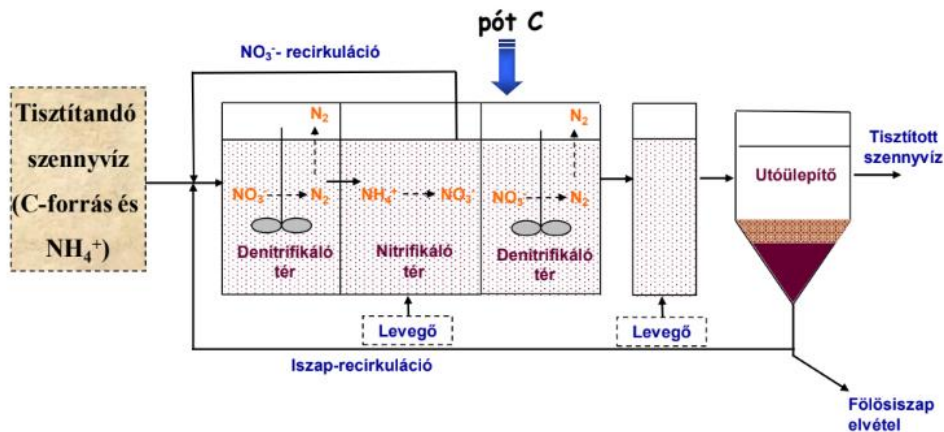
Szerves nitrogéntartalom (TKN (Total Kjeldahl Nitrogen), összes szerves nitrogén és ammónia)

Nem oldott, lebegőanyag koncentráció (TSS (Total Suspended Solids) [mg/L]): A víz 0,45 µm-es szűrőpapíron történő szűrése után a felfogott szilárd anyag mennyisége. Mérése azonos az iszapkoncentráció mérésével.

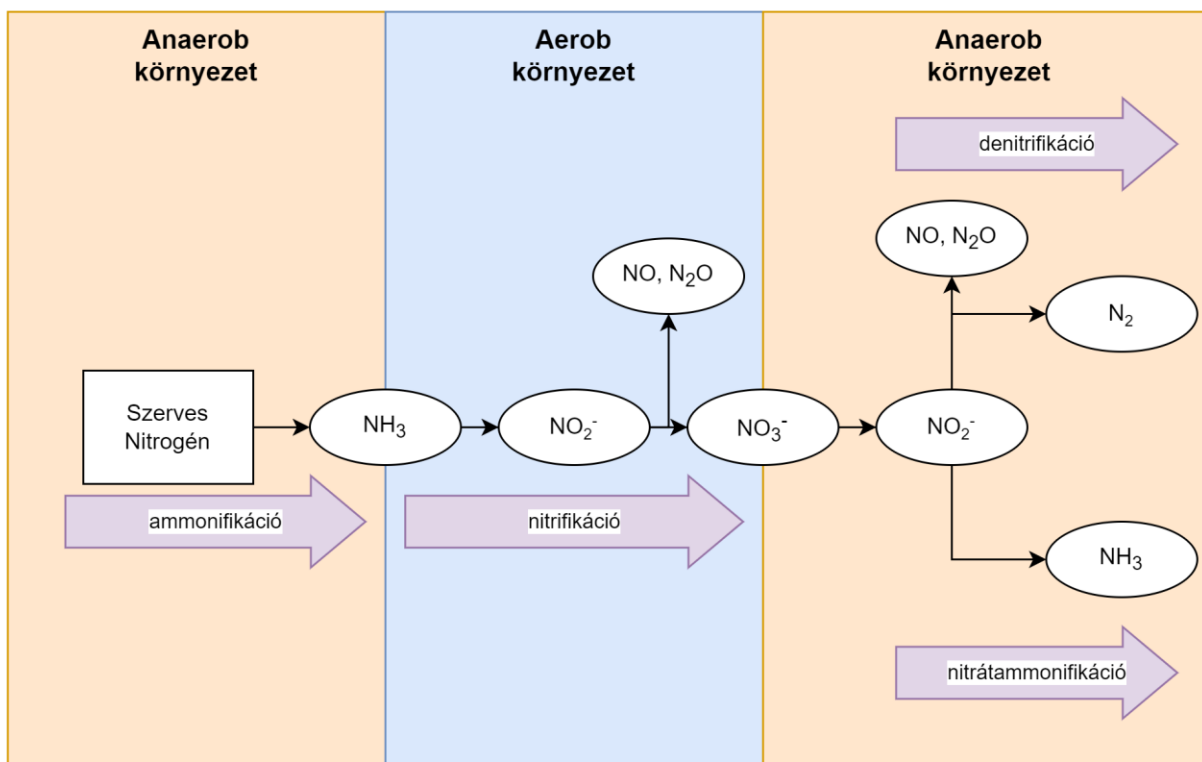


Eleveniszapos szennyvíztisztítás elődenitrifikációval. [VBT_01]

Egy folytonos betáplálású fermentor. A denitrifikáló tér anoxikus (anaerob) környezet, melyben megkezdődik a szerves anyag előbontása, a szerves nitrogénből ammónia keletkezik, a visszakevert tisztított szennyvíz pedig denitrifikálódik. A Nitrifikáló tér egy levegőztetett aerob környezet. Itt történik a szerves szén oxidációja, a denitrifikáló térben keletkezett ammónia nitráttá oxidálása, és az iszaptömeg nagyobb mértékű növekedése. A szennyvizet utána utóülepíteni kell, majd fertőtleníti.



Eleveniszapos szennyvíztisztítás elő- és utódenitrifikációval [VBT_01]



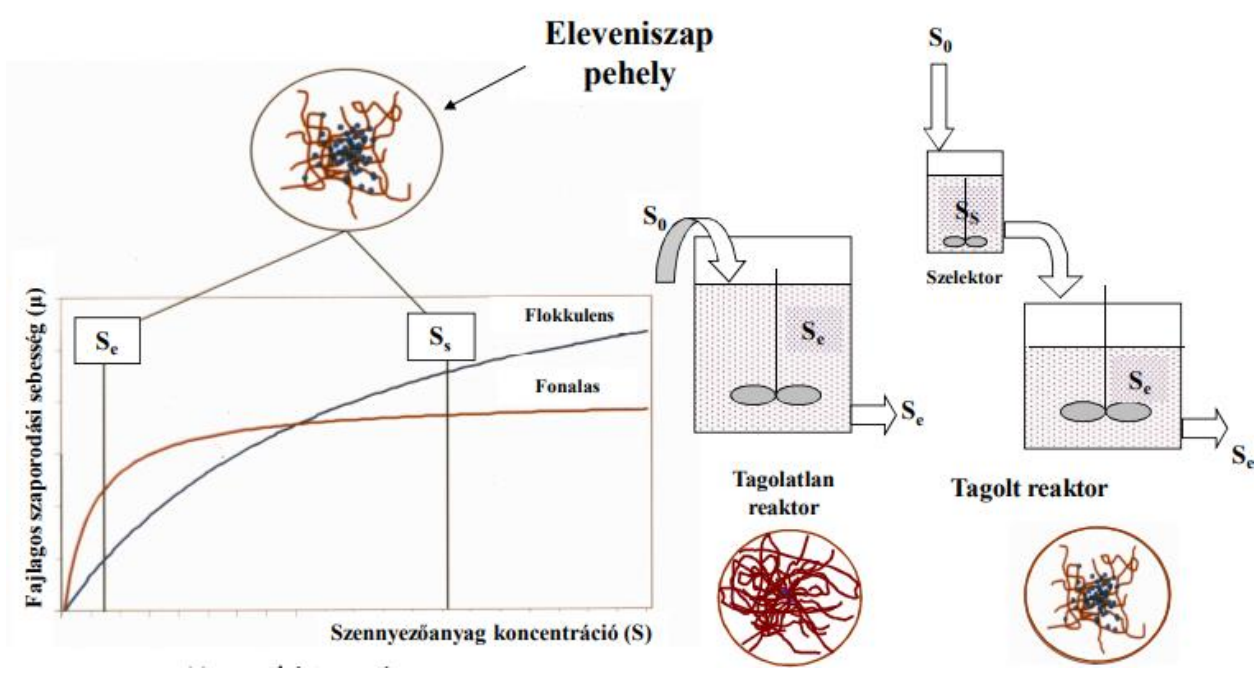
Reaktorbeli tartózkodási idő és a szelektoros technológia

A mikroorganizmusok felszaporodásához elegendő ideig kell a biomasszának a reaktorban tartózkodni (iszapkor), aminek optimális egyensúlyban kell lennie az iszapelvétellel.

$$\frac{1}{\mu \left[\frac{1}{\text{nap}} \right]} = \text{iszapkor} [\text{nap}] = \frac{X \left[\frac{\text{kg}}{\text{m}^3} \right] \cdot V [\text{m}^3]}{\text{Iszapelvétel} \left[\frac{\text{kg}}{\text{nap}} \right]}$$

Tehát az iszapelvétel legyen egyenlő a szaporodással ami a reaktor térfogat [V] szorzata a fajlagos szaporodási sebességgel [μ] és a biomassza mennyiségével [X].

Lassabb átfolyás esetén elsőként a fonalas szerkezet jellemző az eleveniszap pelyhekre melyek szuszpenziója lassan ülepedik. A nagy biomasszakoncentráció szükséges az iszapelvétel fokozásához, így gyorsabb ülepedés szükséges. Ez megvalósítható szelektor alkalmazásával, amelyben hamarabb indul meg a szaporodás, esélyt adva a kisebb fajlagos szaporodási sebességgel létrejövő flokkulens eleveniszap-pelyhek képződésének. A szelektor egy kisebb térfogatú előkezelő medence, mely optimális méretezésével befolyásolható az ülepedési sebesség. A szelektoros rendszerben a flokkulens és fonalas mikroorganizmusok jól ülepedő eleveniszapot eredményez.





Környezetkémiai és környezetvédelmi biokémiai technológiai és szakági tervezés (BKT)

Bioremediáció

A bioremediáció egy olyan folyamat, amely szennyezett területek megtisztítását, szennyezések elfogadható mértékűre való csökkentését, az ökoszisztémába való visszatérésének újra alkalmassá tételét jelenti, biotechnológiai eszközök segítségével. Bioremediáció során egy transzformátorlajjal szennyezett talajból vagy kreozotos fakezelőüzem talajából megtisztítjuk a szénhidrogéneket vagy éppen nehézfémektől szennyezett talajokban megkötjük a szennyezőket vagy gyógyszerhatóanyagokkal szennyezett tavat megtisztítunk a vegyszermaradványoktól.

Remediációt végezhetünk fizikai eszközökkel és kémiai anyagokkal, alkalmazhatunk termikus technológiákat vagy biológiai módszereket is.

Policiklusos aromás szénhidrogének (PAH-ok) olyan hidrofób anyagok, amelyek például a korábban említett kreozotos fakezelés során kerülhetnek a talajba. Ettől megtisztítani a talajt fizikakémiai módszerekkel például, úgy lehetséges, hogy kutakat fúrunk a szennyezett területen. A kutakon keresztül amfipatikus vegyületeket pumpálunk a talajba, amelyek képesek mobilizálni és vízoldhatóvá tenni a PAH-okat. A talajban áramló oldatot ezt követően egy másik kúton kiszivattyúzzuk. Az ilyen technológia tervezésekor sok faktort figyelembe kell venni. A szennyeződés koncentrációját is kiterjedését a talajminőségi jellemzőit, a talajvíz áramlását. Fontos az is, hogy milyen megkötő anyagok alkalmazunk, mennyire alkalmas a szennyezett anyag megkötésére, mennyire természetbarát és mint minden tervezéskor az ár is egy elsődleges tényező.

A PAH-okkal szennyezett talaj ugyanakkor élőlények használatával is megtisztítható. Számos baktérium képes a PAH-ok hasznosítására, mint szénforrás, ugyanakkor alkalmazhatunk gombákat is, ezt mikoremediációnak nevezzük. A mikroorganizmusokat a szennyezett talajba többféleképpen is bejuttathatjuk. Használhatunk kutakat, vagy csak a talaj felszínére permetezzük őket, lehet a szennyezett talajt üzembe szállítani és ott reaktorokban megtisztítani. Ha szennyezett vizünk van azt is lehet reaktorokban vagy helyben megtisztítani.

Egy érdekes reaktortípus, amely alkalmazható remediáció az RBC (rotating biological contactor). Ez úgy működik, hogy egy motor tengelyére sok lemezt illesztünk, amelyek felületének kb. fele belelóg a folyadékba (szennyezett folyadék, szennyvíz). A motor forgatja a lemezeket, amelyekre felületén mikrobafilm található. A mikrobák pedig tisztítják a szennyvizet és közben növekednek is.

Termikus kezelés során, ha csak kis mértékben növeljük a hőmérsékletet, akkor a biológiai aktivitást intenzifikálhatjuk, illetve a szennyező illékonyságát és deszorpcióját növelhetjük. Magas hőmérsékleteket alkalmazva maga a szennyező anyag el is égethető.

A fenti bekezdésekkel kapcsolatban érdemes néhány kifejezést bevezetni. *In situ* technológiának nevezzük azt, amikor helyben folytatjuk a remediációt pl.: kutakkal. Ilyenkor a talaj ott marad, ahova tartozik, nem távolítjuk el a helyéről. *Ex situ*-nak hívjuk a technológiát, ha a remediációt a talaj vagy a szennyvíz eltávolítása után végezzük pl.: reaktorokban, ezt persze



lehet az eredeti helyen végezni vagy attól távoli. Egy nem végleges megoldás az is, ha a szennyezett talajt a környezettől elszigeteljük pl.: egy biztonságos helyre lerakjuk, ez azonban nem oldja meg a problémát.

Bioaugmentációnak nevezzük azt, amikor kívülről adunk mikróbákat, amelyek képesek a szennyezést elbontani. Ezek a mikróbák lehetnek baktériumok, ősbaktérium, gombák. Bioaugmentációt megvalósíthatunk úgy, hogy kiválasztunk egy olyan törzset, amiről ismert, hogy képes a szennyezőanyagot lebontani és ezt hozzáadva azt várjuk, hogy megtisztítja a területet. Másik irányból is megközelíthetjük a dolgot, ha egy olyan mikróbát alkalmazunk, amelyet a szennyezett talajból izoláltunk. Ennek azok az előnyei, hogy bizonyosak lehetünk benne, hogy megtűri a szennyezést (azt, hogy bontja-e igazolnunk kell) és a helyi ökoszisztéma tagja így ennek a törzsnek a felszaporításával és a szennyezett terület beoltásával jelentősen nem avatkozunk be az őshonos ökoszisztémába.

Biostimulációnak nevezzük azt, amikor a szennyezett talaj a bontómikroorganizmusunk számára valamely tápanyag komponensre nézve hiányos és ezt számára pótoljuk. Így a mikróbánk, már amennyire egy toxikus környezetben lehetséges, optimális környezetbe kerül a növekedéshez és bontófolyamatok végzéséhez.

Egy remediációs technológia tervezésekor a következő szempontokat kell figyelembe vennünk:

Ha van egy szennyezett területünk, akkor az kockázatot jelent az egészségre, élővilágra, alkalmazhatóságra. Ezt a kockázatot kezelni kell és a kockázatkezelés fontos lépése a kockázatfelmérés. Ilyenkor azonosítjuk a veszélyt, megvizsgáljuk mire és mennyire veszélyes, mennyire kiterjedt. Ha egy nehézfém bányá meddőhányóit tekintjük azok elsődleges pontszerű szennyezőforrás. Ugyanakkor, ha egy patak fut el a meddőhányó mellett és még az a patak meg is árad, akkor már másodlagos nagy területet érintő diffúz szennyezőforrásról beszélünk.

A kockázatkezelés másik oldala a kockázatcsökkentés. A kockázatcsökkentés nulladik lépése a megelőzés a veszély folytonos monitorozásával és megelőző tevékenységekkel. Ha viszont a megelőzés nem segített vagy nem is volt alkalmazva, akkor jöhet a remediáció és/vagy a korlátozások bevezetése a területhasználatban és termelésben.

Talaj, talajvíz, víz és más közeg helyszíni és laboratóriumi biológiai -biokémiai vizsgálatai (BVV)

Környezettoxikológia

[VBT_1]

A környezettoxikológia a vegyi anyagoknak az ökológiai rendszerek szerkezetére és funkciójára gyakorolt, értve itt káros, hatását vizsgálja és ebből igyekszik előrejelzést adni a teljes ökoszisztémára, amelynek az ember is része.

Teljes ökoszisztémák minden részletére kiterjedő vizsgálata nem lehetséges, ezért kiválasztott, jellemző fajok vagy laboratóriumi tesztorganizmusok válasza alapján következtetünk az ökoszisztéma egészére.



A környezettoxicológia és a környezettoxicológiai tesztek haszna abban rejlik, hogy jellemezhetjük a vegyi anyagok és szennyezett területek veszélyességét, segít a kockázatkezelési döntésekben.

Toxikus anyagok lehetnek szervetlen (pl.: foszgén) vagy szerves vegyületek (pl.: PAH-ok) vagy elemek, amelyek lehetnek vegyi anyagok vagy természetes eredetűek (pl.: botulinum toxin).

Az ökotoxikológiai tesztek lehet osztályozni aszerint, hogy egy vagy több fajt alkalmaz a vizsgálatra.

Példák az egy fajt alkalmazó tesztekre:

Faj	Jellemzés	Teszt
<i>Aliivibrio fischeri</i>	Egy tengeri fényt emittáló baktérium	A baktérium lumineszcenciáját detektáljuk, ami toxikus anyagok jelenlétében csökken
<i>Lemna minor</i> vagy békalencse	Vízfelszínen úszó egyszikű lágyszárú, gyorsan szaporodó növény	Levélkeszámot, ép, zöld levélterület és klorofill tartalmat mérünk
<i>Folsomia candida</i>	Ugróvillás apró fehér rovar, talajban igen elterjedt	Talajgőzökre érzékenyek, pusztulásukat és utódjaik számát mérjük
<i>Eisenia fetida</i> vagy földi giliszta	Földben élő állat, bőrkontaktusra és emésztése érzékeny	Számukat, letalitásukat, utódjaikat mérjük

Ezekon felül számos teszt növény (pl.: fehér mustár, búza) szoktak alkalmazni tesztekben. Ilyenkor a növényt a talajba ültetve vagy szűrőpapírra mért tesztoldattal érintkezve vizsgálják.

Több fajt alkalmazó vizsgálatok során a fajok kölcsönhatását is tudjuk vizsgálni. Ilyen vizsgálatokat több szinten is lehet végezni.

Mikrokozmosznak hívjuk a laboratóriumban végzett változó méretű (akár 0,1 L-től több száz L-ig) több fajt érintő vizsgálatokat. Ezek a vizsgálatok kontrollált körülmények között folynak és segítségükkel próbáljuk szimulálni a természetes ökoszisztéma viselkedését. Példa lehet a mikrokozmosz tesztre egy rázatott lombik.



Mezokozmoszról pedig akkor beszélünk, amikor a szabadban izolálunk egy részt az ökoszisztémából és azon vizsgálódunk, de még mindig kontrolált környezetben.

Szabadföldi vizsgálatok során a szabadban vizsgálódunk. Passzív biomonitoring során indikátor-organizmusokat vizsgálunk, aktív biomonitoring során mi helyezünk a környezetbe mikroorganizmust és annak változásait kísérjük figyelemmel. Nehézség a szabadföldi vizsgálatokkal kapcsolatban, hogy a természetes rendszerek minden dimenzióban heterogének és ellentmondásos eredményekhez juthatunk.

Fontos információkhoz juthatunk a talajlégzés méréséből. Ilyenkor a mikroorganizmusok aktivitását mérjük a CO₂-termelés alapján. Bioremediáció során követhető, a mikrobák szennyezőanyag degradáció sebessége, követhető a levegőztetés és szubsztrátadagolás vagy a biológiai hozzáférhetőséget növelő anyag adagolásának hatása.

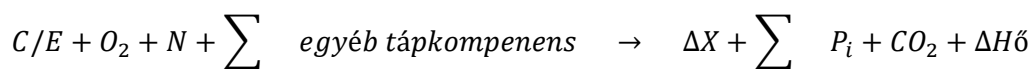
Talajmikrobiológiai vizsgálatok során meghatározhatunk összcsíraszámot, gombaszámot, meghatározhatjuk a jellem lévő fajokat is. Ebből következtethetünk a szennyeződés jelenlétére és az azt megtűrő mikrobákra, amelyek a korábban említett módon akár fel is használhatóak bioremediációra.



Biokémiai, biotechnológiai mérés-technika, műszeres analitika és folyamatszabályozás tervezése, a berendezések kvalifikációja működésük validációja (BMT)

[2]

Fermentációs technológiák során mérhetünk szén- és energiaforrás hasznosulását, O_2 , nitrogénforrás, esetleg egyéb tápoldatkomponensek koncentrációját. Fontos a sejttömeg vagy sejtszám. Termék képződés esetén a termék koncentrációja. CO_2 képződés, hőképződés is fontos mérlegek, szükségesegek lehetnek modellek felállítására.



Mérések csoportosítása többféleképpen is történhet.

Lehet biológiai vagy fizikai és kémiai. A biológiai mérések a mikróbaról és annak tevékenységeiről adnak felvilágosítást pl. mikroba koncentráció, metabolikus kvóciensek. Fizikai és kémiai paraméterek mérésekor a környezet változását követjük nyomon pl.: hőmérséklet, pH, oldott oxigén.

Egy másik technológia kialakítása szempontjából fontos felosztás az, hogy valójában hol mérünk. In-line mérés során a paramétert közvetlenül a rendszerben mérjük pl.: egy csővezetékben áramló anyag koncentrációját magában a csővezetékbe helyezett mérőeszközzel állapítjuk meg. On-line méréskor a főáramból mellékáramba elvezetjük az anyagáramot és ezen a mellékvezetéken mérünk. At-line méréskor lefejtünk az áramból és helyben megállapítjuk az érdekes paramétert. Off-line méréskor szintén mintát veszünk, de azt elvisszük egy vizsgáló laboratóriumba és csak ott mérünk.

Egyértelműen adódik, hogy off-line méréskor az információhoz lassabban jutunk és ez akár problémát is okozhat (bomlékony anyag mérése, környezeti behatások, amíg eljut a minta az analízis helyére). Technológiai kialakítás szempontjából viszont az in-line mérés, ami valós időben tudja mérni a paramétereket, bonyolultabb és drágább lehet. Hiszen úgy kell mérni, hogy közben a gyártást ne akadályozzuk, olyan anyagokból kell készíteni a mérőrendszer alkatrészeit, amelyek nem roncsolják, változtatják meg a mintát.

Megkülönböztethetünk direkt és indirekt mérést is. Direkt mérés során magát a változót mérjük pl.: pH mérése pH-elektóddal. Indirekt mérés során olyan paramétert mérünk, amiből aztán következtethetünk az általunk kívánt változóra, azaz egy (vagy több) direkt vagy indirekt változóból számoljuk ki az indirekt változónkat pl.: oxigén és szén-dioxid szint mérésekből a respirációs hányadost tudjuk meghatározni, a hozamot a szubsztrátkoncentráció és a mikróbatömeg változásából tudjuk kiszámolni.



Immunanalitika

Összetett ágensekkel való munka esetén gyakorta használt műszeres analitikai módszer az immunanalitika, melynek segítségével, akár több ezer komponenst tartalmazó mintából is ki lehet mutatni nagyon kis koncentrációban lévő anyagot. Ezek a módszerek az élő szervezetben is lejátszódó rendkívül szelektív antigén-antitest reakciót használják ki az anyag kiválasztására, detektálásra pedig spektro-fotometriás vagy fluoreszcens mérést alkalmaznak.

Immunoassay: az antigén és ellenanyag (antitest) reakcióján alapuló analitikai módszer.

Antigén: a szervezetben immunválaszt kiváltó anyag (pl.: vírus, baktérium, pollen az allergiások számára, idegen egyedből származó ellenanyag, sejt, szövet, fehérje). Jellemzője a nagy méret, pár ezer Dalton molekulatömeg alatti anyagok nem váltanak ki immunválaszt.

Ellenanyag (antitest): az immunrendszer által termelt fehérje, mely az antigénhez kapcsolódva, elősegíti annak eltávolítását a szervezetből.

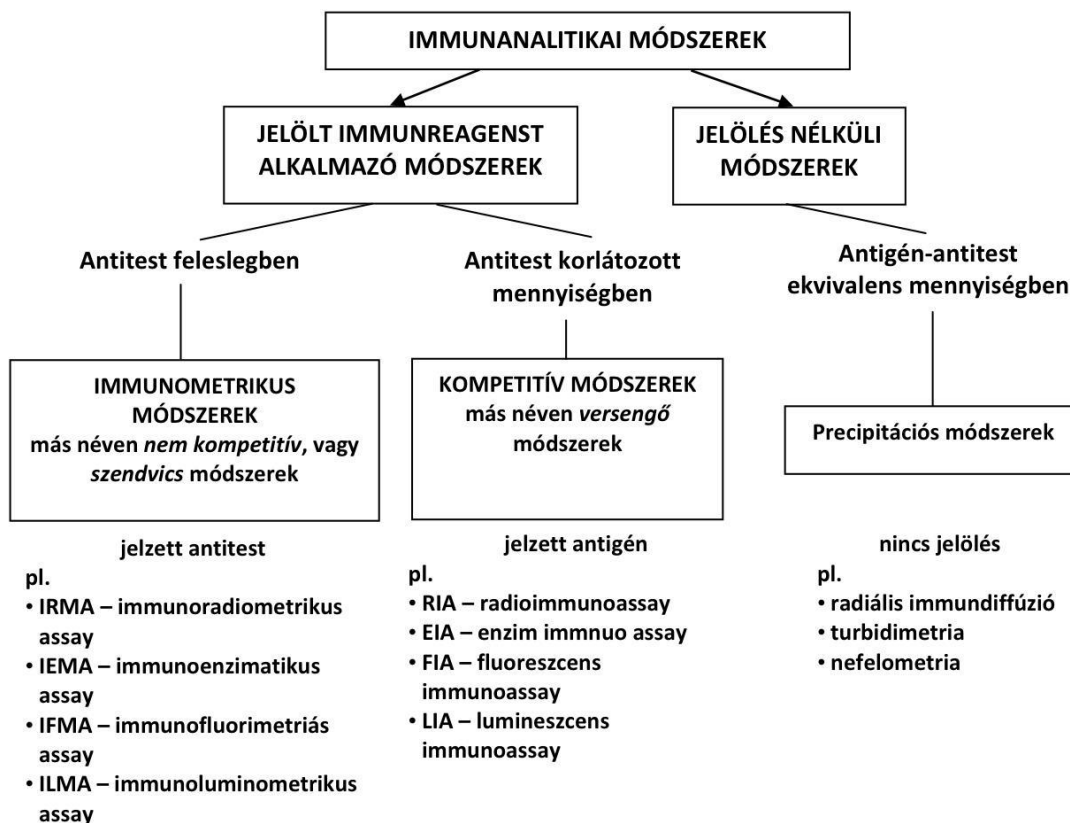
Haptén: kisméretű molekula, csak nagy molekulához, hordozóhoz (pl. fehérje) kötve vált ki ellenanyag-termelést (pl. egy gyógyszermolekula).

Epitóp: az antigén azon része (molekulacsoportja), amellyel az ellenanyaghoz kötődik.

Immunválasz: a növények és állatok immunrendszerének összehangolt működése a szervezetbe be- jutó idegen anyagok (antigének) felismerésére és eltávolítására.

Az immunoassay-ek:

- nagyszámú anyag meghatározására alkalmasak, mivel a szervezetben nagyon nagyszámú különböző antitest termelődik, és ezek mind különböző anyagokhoz képesek kötődni (kb.109 féle antigént képesek felismerni), tehát a megfelelő ellenanyagok előállításával ezeket mérni is tudjuk.
- Szelektívek, mert rendkívül specifikus a kötődés, egy adott ellenanyag csak a neki megfelelő antigénhez képes erősen kötődni.
- Alacsony a kimutatási határuk, mert nagyon erősen kötődik az ellenanyag a megfelelő antigénhez, így még nagyon híg oldatokban is képes megkötni azt. **[BMT_01]**



Immunanalitikai módszerek [BMT_01]

Szenzorok és műszerek

A pH mérők alkalmazása fontos mind az off-line, mind az on-line mérés esetén. Ehhez egy ionszelektív üveg elektródot és egy integrált referencia elektródot kell alkalmazni. Az elektród két koncentrikusan elhelyezett üvegtestet tartalmaz, a belső aljára van forrasztva a pH érzékeny üveggömb és tartalmazza a belső oldatot, és a belső referencia elektródot. A külső hengerben található a külső referencia elektród, amely egy Ag/AgCl szárból, külső referencia oldatból és sóhídból áll. Az elektród a sóhídon keresztül érintkezik a mintával.

Az oldott oxigén (DO) mérésére manapság az amperometriás elvű szondákat háttérbe szorították az optikai oxigén szenzorok. Az amperometriás szenzor tartalmazza a munka elektródot, az ellen és referencia elektródot, és az elektrolit fázist. Az optikai oxigén szenzorok esetében viszont polimer mátrixba ágyazzák a szenzor molekulákat. Működéskor az oxigén koncentrációjától függő mértékű fluoreszcens fényt bocsátanak ki a szenzor molekulák. [BMT_02]

A biotechnológiában a műszeres analitikai módszerek közül legtöbbször az optikai denzitás mérésére alkalmas spektrofotometriát használjuk. Az optikai módszerek alapja az, hogy ha egy sejtuszpenziót monokromatikus fényvel megvilágítunk, akkor a fény útjába kerülő sejtek azt különböző irányokba szórják. Ha a valamilyen irányban szórt fény intenzitását mérjük, nefelometriáról, ha az áteső fény abszorbanciáját mérjük, turbidimetriáról beszélünk. Utóbbi



alkalmazzuk szinte kizárólag. Ha a Lambert–Beer-törvény érvényes, akkor a mért extinkció arányos a sejtkoncentrációval:

$$\ln \frac{I}{I_0} = -\varepsilon XL$$

amelyben I_0 a megvilágító és I az áteső fény intenzitása, hányadosuk logaritmus az extinkció. X a mikroba tömeg szerinti koncentrációja és L a fényút hossza, azaz a mérőküvetta szélessége (rendszerint 1 cm), ε pedig a fajlagos fényelnyelés (sejttípusfüggő).

X a mikroba tömeg szerinti koncentrációja és L a fényút hossza, azaz a mérőküvetta szélessége (rendszerint 1 cm), ε pedig a fajlagos fényelnyelés (sejttípusfüggő). A klasszikus optikai denzitás meghatározás esetében szinte kizárólagosan 600 nm-es fényt alkalmazunk, és optikai denzitásnak, a sejtkoncentráció mértékének definiáljuk a hígítással megszorított extinkció értékét. A fényelnyelést vakkal szemben mérjük, amelynek a sejtmentes fermentlé hasonlóan hígított oldatának illene lennie, a valóságban rendszerint desztillált vízzel szemben mérünk. A 600 nm-en történő off line OD-mérésnél vigyázni kell arra, hogy a sejtuszpenziót kellő mértékig meghígítsuk, azért, hogy a fenti lineáris összefüggés érvényességi tartományában mérjünk. A klasszikus optikai denzitás mérésnek off line módszerével szemben ma már alkalmaznak on line OD-mérő eszközöket is. Ezek „elektród” küllemű szondák, amelyek a fermentorok standart csontjaiba szerelhetők, és rendszerint 1000 nm hullámhosszú közeli NIR-fénnyel operálnak. Mind áteső, mind tükrözött (azaz nefelometriás) változatú szondák ismertek.

Process Analytical Technology (PAT)

A folyamatelemzési technológia a kémiai, fizikai, mikrobiológiai, kockázatelemzési és matematikai elemek ortogonális alkalmazása, melynek eredménye a folyamatok teljes megértése és ellenőrzése. A PAT real-time méri a kritikus minőségi paramétereket a nyersanyagokban, folyamatokban és az azokban szereplő anyagokban. Egy megfelelően megtervezett PAT alapú folyamat stabil, és biztosítja a CQA-k és CPP-k megadott határokon belül maradását. A PAT a QbD-nek is fontos eleme lehet.

A PAT előnyei: jobb termékminőség, költségek csökkentése, fokozott folyamat- és termékbiztonság, felgyorsítja a ciklust, robusztus folyamatot hoz létre.

Az alábbi technológiák tartoznak a valós idejű inline vagy online elemzések közé:

- Egyszer használatos érzékelők pl.: pH, DO, hőmérséklet és nyomás mérésére
- Optikai szondán alapuló részecskeméret-analizátorok, amelyek részecskeméretet, részecskeméret-eloszlást és in situ képpalkotást biztosítanak
- Reakció-mintavevő eszközök, amelyek automatikusan kivonják és előkészítik a reakciómintákat offline elemzéshez
- Kompozíciós monitorok, például in situ FTIR spektroszkópia és Raman spektrométerek, amelyek valós idejű folyamatfigyelést biztosítanak [BMT_03].



Analitikai módszerek validálása

A validálás egy olyan folyamat, amely meghatározza a megfelelően kifejlesztett, optimalizált és szabványosított teszt meghatározott célra való alkalmasságát. Valamennyi diagnosztikai vizsgálatot (laboratóriumi és helyszíni vizsgálatokat) validálni kell arra vonatkozóan, aminél alkalmazni fogják. A validálás magában foglalja a teszt analitikai és diagnosztikai teljesítményjellemzőinek becsléseit. A vizsgálat teljesítményét számos tényező befolyásolja, kezdve a vizsgálat optimalizálásával. A kezdeti optimalizálás után a teszt teljesítményének jellemzőit tesztelik. Előfordulhat, hogy az assay további optimalizálást igényel, vagy a validálási munka eredményei alapján elfogadható.

Analitikai módszerek fejlesztésének és validálásának kritériumai:

Tervezett cél meghatározása, optimalizálás, sztenderdizálás, ismételhetőség, analitikai érzékenység, analitikai specifikusság, küszöbértékek megadása, diagnosztikai érzékenység, diagnosztikai specifikusság, reprodukálhatóság, rendeltetésszerű alkalmazás. **[BMT_04]**

Biológiai-ipari, biotechnológiai gyártóberendezések, ellátórendszerek, minősített terek kvalifikációja, validációja (BQM)

A biotechnológiai minősített tereknek, gyártó berendezéseknek, ellátórendszereknek főleg a gyógyszeriparban, valamint a kutatási céllal használt laboratóriumokban van jelentősége. Az alábbi fejezet ezen két területet szabályozó minőségügyi szabványok és útmutatók segítségével mutatja be a fejlesztési és gyártási területekhez kapcsolódó kvalifikációs és validációs szempontokat, folyamatokat. Emellett kitér a fejezet a biotechnológiai, biokémiai, analitikai mérések folyamat tervezésére, és a mérések, berendezések kvalifikációjára, validációjára.

Gyógyszeripar

A gyógyszeripari biotechnológiai gyártó területek tervezéséhez és üzemeltetéséhez az Európai Uniónak egységesen elfogadott szabályrendszere van, melyet az Európai Bizottság Egészségügyi és élelmiszerbiztonsági Főigazgatósága bocsát ki. Ez az EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (**GMP**) guidelines.

A dokumentum célja, hogy irányt mutasson az aktív hatóanyagok megfelelő minőségügyi rendszerben való előállításához. Így a guideline magába foglalja az anyagok átvételének, gyártásának, csomagolásának, újracsomagolásának, címkézésének, újracímkézésének, minőség-ellenőrzésének, kibocsátásának, tárolásának, forgalmazásának minden műveleteit,



valamint a kapcsolódó ellenőrzéseket. Az útmutató viszont nem terjed ki teljesen a környezetvédelem és a gyártásban résztvevő személyzet biztonsági szempontjaira, mivel ezeket más jogszabályok szabályoznak, és a gyártó felelőssége. A regisztrációs követelmények meghatározására szintén nem terjed ki az útmutató.

A GMP guideline 15. melléke tartalmazza a gyógyszeripari termékek gyártásához használt létesítményekre, berendezésekre, közművekre és folyamatokra vonatkozó minősítési (kvalifikációs) és érvényesítési (validációs) elveket. Az előbb említett útmutató mellett még figyelembe kell venni az ICH Q8, Q9, Q10 és Q11 szabványait valamint az ide tartozó ISO szabványokat.

Kvalifikálás: minősítés, értékelés, képesítés. Annak dokumentált igazolása, hogy az eszköz, berendezés, kiszolgáló a célnak megfelelően működik, teljesíti az előre meghatározott követelményeket, előírt eredményeket.

Validálás: annak dokumentált igazolása, hogy az adott berendezés, anyag, folyamat, rendszer, megbízhatóan és ismételhetően képes az elvárt eredményt hozni, eleget tesz az előírt minőségnek és kívánalmaknak.

A folyamat validálási műveletek előtt szükséges a területek, kiegészítő rendszerek és kritikus berendezések kvalifikációja.

Design Qualification (DQ): dokumentált igazolás, hogy a létesítmény, rendszer, berendezés megfelel a tervezett célnak

Installation Qualification (IQ): dokumentált igazolás, hogy a rendszer, berendezés a telepített vagy módosított formában megfelel a jóváhagyott tervnek, a gyártó ajánlásainak és/vagy felhasználói körülményeknek

Operational Qualification (OQ): dokumentált ellenőrzés, hogy a rendszer, berendezés a telepített vagy módosított formában a tervezett működési tartományokon belül megfelelően működik

Performance Qualification (PQ): Dokumentált igazolás, hogy a berendezések és a kiegészítő rendszerek egymással összekapcsolva hatékonyan és reprodukálhatóan működnek a jóváhagyott eljárási módszer és a specifikációk alapján **[BQM_01] [BQM_02] [BQM_03]**.

Minősített terek és a hozzá tartozó ellátórendszerek bemutatása, kvalifikálása és validálása

Gyógyszeripar esetén többféle minősített teret különböztetünk meg attól függően, hogy steril, vagy nem steril a gyártás. Biotechnológiai gyártás esetén sokszor steril tisztatéri környezetre van szükség. Steril tisztatérben a rendszer zárt, és meg van határozva a négyzetméterre eső részecskeszám és az életképes mikroorganizmusok száma. A steril gyártás esetén lehet csíramentesíteni nedves hővel, száraz hővel, vagy lehet aszeptikus maga a gyártás. Aszeptikus gyártásra akkor van szükség, amikor már a folyamat alatt sterilen kell dolgozni, nem lehet csak a végterméket gőzzel vagy légszűrővel csíramentesíteni. Aszeptikus



munka esetén fontos lépés a fertőtlenítés, amely minden olyan eljárást magába foglal, mely a környezetbe került fertőző forrásból való kórokozókat elpusztítja, fertőző képességüket gátolja.

Tisztatér: olyan üzemi terület, vagy helyiség, ahol a levegő hőmérséklete, páratartalma, csíraszama, részecskeszama, környezethez viszonyított nyomása, légáramlása szigorú előírások szerint szabályozott. GMP szabvány előírja a helyiségben a légcsereszámot, légmennyiséget.

A megfelelő körülmények létrehozásához komoly ellátórendszereket szükséges kiépíteni és működtetni. A belépő levegőből a por és lebegő részecskék eltávolítását HEPA szűrők végzik. Az elszívásért valamint a tisztított és friss levegő vissza juttatásáért a légkeringető rendszer felel. HVAC rendszerek a levegőztetést és a páratartalmat szabályozzák, valamint hűtő-fűtő szabályozó megléte is szükséges.

A minősített terek besorolása A-D-ig terjed.

D tér: általános védőruha, haj és szakáll háló, lábzsák. Itt kezdődik a személyzet beöltözése, valamint a nem használt szerelések tárolása.

C tér: csak D térből lehet eljutni, itt már a csuklónál és nyaknál zárt kétrészes ruha a követelmény. Itt történik a termékek végsterilizése, innen már csak steril anyag kerülhet tovább a tisztább terek felé.

B/A tér: Itt a ruha, cipő és kesztyű előre csomagolt steril felszerelések. A ruházatnak teljesen átjárhatatlannak kell lennie. Az "A" terekben szokott folyni az aszeptikus munka, míg a "B" terekben az ehhez szükséges előkészületek. Az összes bekerülő anyagnak, eszköznek sterilizálnak kell lennie mindkét fokozatú tér esetén. Az "A" tér esetén a lehető legkevesebb operátornak/technikusnak szükséges bent lennie, hiszen a személyzet a legnagyobb kontaminációs forrás.

A különböző fokozatú tisztaterek között az anyag és személy mozgást zsilipek biztosítják. A zsilipekre speciális, vezérlő zárral ellátott keresztreteszelésű ajtók szükségesek, melyek megakadályozzák az ajtók egyidejű nyitását, valamint szabályozottan fújódnak fel és engednek le (airtight).

A PQ minősítéssel rendelkező tisztatér képes a jóváhagyott gyártási módszer és beállítások alapján az ismételhető és hatékony teljesítmény nyújtására, ezért a tisztaterek üzemi kvalifikálása nagyon fontos lépés. Az üzemeltetési kvalifikálásának célja, hogy tesztekkel bizonyítsa, hogy a tisztatér rendeltetésszerűen működik. A tisztatér minősítése során minden olyan paramétert vizsgálni kell, ami hatással van a termékre. A vizsgálandó környezeti paraméterek a helyiség nyomása, a levegő tisztasága, hőmérséklet és a relatív páratartalom.



Légkezelő rendszer vizsgálata: A HVAC rendszer vizsgálata során ellenőrizzük, hogy a telepítés és beállítás megfelelően történt-e. Tehát a rendszer tudja-e teljesíteni a céljait: adott mennyiségű levegő el- és beszívása, a kívánt légcseré biztosítása, megfelelő tisztaság és klíma fenntartása.

Légnyomás vizsgálata: annak biztosítására, hogy ne áramolhasson be olyan levegő ami nem kívánatos részecskéket, szennyeződések tartalmaz, magasabb légnyomás biztosítása szükséges. Ezért a tisztatérben mindig magasabbnak kell lennie a légnyomásnak, mint az azt körülvevő alacsonyabb tisztasági fokozatú terekben. Ha nem elég magas a terek közötti légnyomáskülönbség, akkor a szennyeződések könnyebben átjutnak magasabb tisztasági fokozatú térbe.

Légáram vizsgálat: Csak akkor végezhető, ha megfelelő a légnyomás, mivel a légáram vizsgálat azt ellenőrzi, hogy a levegő a megfelelő irányba mozog-e az eltérő tisztasági fokozatú terek között, tehát mindig a tisztább térből a kevésbé tiszta tér felé mozog-e a levegő.

Légtisztaság: ide beletartozik a HEPA szűrő vizsgálata, valamint az átengedett légmennyiség, légcseré sebességének vizsgálata. Ha a légsebesség nem egyenletesen oszlik el a szűrőn, akkor turbulens áramlás alakulhat ki a tisztatérben, mely felkavarja a szennyeződések.

Részecskeszám hitelesítése: ez a paraméter is a megfelelő légtisztaság biztosítására van. A teszt alapján a nem életképes részecske méret és szám szerint kerül besorolásra az adott tisztatér.

A fentebb bemutatott területek, berendezések esetében a tisztaság vagy sterilitás kritikus szempont, így az alábbiakban a tisztítás validálás szempontjait mutatjuk be. Egy tisztítási módszer validálásának célja, hogy az adott területen, berendezésen alkalmazott tisztítási/sterilizációs módszer biztosítsa a szennyeződések eltávolítását a követelmények szerint, és ennek legyen dokumentált bizonyítéka. **[BQM_04] [BQM_05] [BQM_06]**

Berendezések kvalifikálása, validálása

Az alábbi téma bemutatására egy konkrét esetet, egy steril szűrővel való szűrés kvalifikálását és validálását használjuk. Egy steril szűrő feladata hogy káros hatás nélkül eltávolítsa a mikroorganizmusokat a folyadék áramból. Főképp olyankor alkalmazzuk sterilizálásra, ha az adott anyag hőérzékeny, például nem autoklávozható tápfolyadék. A sterilizálási fokozat megjelölés nem a pórus mérettől, alakjától függ, hanem egy funkcionális meghatározás, tehát mekkora részecskéket, mikroorganizmusokat képes eltávolítani. A funkcionalitást először a gyártó által kvalifikációs tesztekkel lehet definiálni, majd a felhasználó által validálással érvényesíteni. A steril szűrők általában 0,2 vagy 0,22 um nagyságúak.

Steril szűrő validálásának elemei:

- Integritás teszt: bizonyítja a szűrő roncsolás nélküli baktériumvisszatartó képességét



- Retenció: bizonyítja, hogy adott térfogatáram mellett is visszatartja a baktériumokat
- Kivonható anyagok/ Kioldható anyagok: szűrőből az áramlásba kerülő vegyületek azonosítása, számszerűsítése
- Kompatibilitás: bizonyítás, hogy az áramlás nincs káros hatással a szűrőre
- Binding: bizonyítás, hogy a szűrő nem távolít el olyan komponenseket, amelyeknek az anyagáramban kell maradni
- Stabilitás: bizonyítás, hogy a szűrő nem befolyásolja károsan az anyagáramot
- Sterilizálás: bizonyítás, hogy hatékony a sterilizálási módszer, és nem veszélyezteti a szűrőt
- Alkalmasság a használatra: annak bizonyítása, hogy a szűrő megfelel minden követelménynek **[BQM_07]**

Laboratóriumok, és kutatási célú tisztaterek

A kutatási célú laboratóriumok esetében a személyzetre és a környezetre gyakorolt kockázat alapján sorolják szintekbe: BSL-1; BSL-2; BSL-3; BSL-4; melyekről a Biokémiai biztonság című fejezet tárgyal bővebben. Ezekben a típusú laboratóriumokban a cél a balesetek elkerülése, és a figyelem a biztonságos kialakításra összpontosul. Előírás szerint már a legalacsonyabb 1-es fokozatú laboratóriumban zárható ajtóval kell biztosítani a laborhoz való hozzáférést. A 3-as osztálytól kezdve pedig a biztonság érdekében automatikusan záródó ajtókat szükséges alkalmazni.

Mivel a BSL osztályozás az ISO osztályozással szemben a személyzetet és a környezetet védi, míg az utóbbi a terméket, emiatt egymástól függetlenül kell kezelni a két osztályozást.



Felhasznált források

[1] Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Biomérnöki képzésének 2014-es kerettanterve

[2] Sevella Béla: Biomérnöki műveletek és folyamatok. 2011., ISBN 978-963-279-470-9

[3] Pécs Miklós: BIOTERMÉK TECHNOLÓGIA. Jegyzet, amely sohasem készül el teljesen. 2021.

[BFT_01] <https://www.carlroth.com/com/en/tilt-roller-mixer/cell-culture-roller-mixer-small-bottle/p/epx8.1>

[BFT_02] <http://technologyinscience.blogspot.com/2013/07/single-use-bioreactor-types-advantages.html>

[BFT_03] [Understanding Pharmaceutical Quality by Design - PMC](#)

[BMF_01] Folyamatirányítási rendszerek, Mizsey Péter, 2012, ISBN 978-963-279-475-4

[BTT_01] <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1740997>

[BTT_02] Cyclodextrin. (2022, September 14). In *Wikipedia*. <https://en.wikipedia.org/wiki/Cyclodextrin>

[ÉTT_01] Dr. Varga János és Dr. Örsi Ferenc (1999): Élelmiszeripari technológia, Agrárszakoktatási Intézet, Budapest, ISBN 963 9185 09 4

[ÉTT_02] Sankey diagram. (2022, March 28). In *Wikipedia*. https://en.wikipedia.org/wiki/Sankey_diagram

[ÉTT_03] Élelmiszeripari technológia tantárgy, BME, Kormosné Dr. Bugyi Zsuzsanna

[ÉTT_04] Dr. Lakatos Erika (2013), ÉLELMISZERIPARI TECHNOLÓGIÁK II., Mosonmagyaróvár, ISBN 978-963-334-140-7

[ÉTT_05] Dr. Lakatos Erika (2013), ÉLELMISZERIPARI TECHNOLÓGIÁK I., Mosonmagyaróvár, ISBN 978-963-334-139-1ö

[ÉTT_06] https://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_omn012c.html, letöltés dátuma: 2022.09.07.

[ÉTT_07] Gluten. (2022, October 1). In *Wikipedia*. <https://en.wikipedia.org/wiki/Gluten>

[ÉTT_08] https://elelmiszerlanc.kormany.hu/download/e/64/b1000/2-201_2016-06-09.pdf, letöltés dátuma: 2022.10.16.

[ÉTT_09] Fenyvessy József, Csanádi József, Csapó János, Csapó-Kiss Zsuzsanna (2014), Tejipari technológia, Kolozsvár, Scienta, ISBN 978-973-1970-80-6

[ÉTT_11] <https://docplayer.hu/6603147-11-fejezet-sajtgyartas-11-1-a-sajtok-csoportositasa.html>, letöltés dátuma: 2022.09.07.



[ÉTT_12] https://elelmiszerlanc.kormany.hu/download/2/25/b1000/13511_2008.pdf, letöltés dátuma: 2022.09.07.

[ÉTT_13] <http://chemonet.hu/hun/food/technol/husipar/husipar.html>, letöltés dátuma: 2022.09.07.

[VBT_1] A környezetvédelem alapjai tantárgy, BME, Dr. Jobbágy Andrea, Dr. Tardy Gábor Márk

[BMT_01] Analitikai kémia, Pokol György, Gyurcsányi, Simon, 2011. ISBN 978-963-279-466-2

[BMT_02] “Újszerű amperometriás mérés technika fejlesztése célszerűen módosított elektródokkal működő hatékony módszerek kidolgozására.” 2020

[BMT_03] [PAT](#)

[BMT_04] R. H. Jacobson, “Principles of validation of diagnostic assays for infectious diseases,” TecDoc, no. May, pp. 8–15, 1996.

[BQM_01] [2015-10_annex15.pdf](#)

[BQM_02] [EU GMP Annex 15: Qualification and Validation - ECA Academy](#)

[BQM_03] [Kalibrálás, kvalifikálás, validálás](#)

[BQM_04] [Tisztatéri osztályok iparáganként | Hűtőépítő.hu](#)

[BQM_05] [Nélkülözhetetlen információk a tisztatéri szabványokról | Hűtőépítő.hu](#)

[BQM_06] [Így zajlik a tisztaterek üzembe helyezése és teljesítményének minősítése | Hűtőépítő.hu](#)

[BQM_07] R. W. Acucena, “Defining a strategy for the Validation and Qualification of Sterile Filtration Processes of Investigational Medicinal Compounds.”



MAGYAR MÉRNÖK KAMARA
VEGYÉSZMÉRNÖK TAGOZAT

ÁLTALÁNOS VEGYÉSZMÉRNÖKI ISMERETEK
VEGYIPARI MŰVELETEK ÉS TRANSZPORT FOLYAMATOK
Felkészülő Vizsgaanyag Tervezői Jogosultság Megszerzéséhez

Készítette:

Dr. Pethő Dóra

Dr. Kristóf Tamás

Ellenőrizte:

Dr. Chován Tibor

Veszprém, 2022

Tartalom

1. Általános és fizikai kémiai ismeretek	3
1.1. Fizikai kémiai (termodinamikai) alapok	6
1.2. Fázisegyensúlyok	8
1.3. Kémiai és elektrokémiai egyensúlyok, reakciósebesség.....	11
2. Vegyipari műveletek	14
2.1. Abszorpció	14
2.2. Desztilláció, rektifikálás.....	17
2.3. Adszorpció	21
2.4. Kristályosítás.....	24
2.5. Extrakció	27
2.6. Membránszeparáció	29
2.7. Szárítás	32
3. Transzportfolyamatok	36
3.1. Transzportfolyamatok alapjai.....	36
3.1.1. Extenzív és intenzív állapotjelzők.....	36
3.1.2. Extenzív mennyiség sűrűsége	37
3.1.3. Áram, áramsűrűség.....	37
3.1.4. Extenzív mennyiség mozgásának okai.....	38
3.2. Lamináris és turbulens áramlás	39
3.3. Tartózkodási idő	40
Irodalomjegyzék és ajánlott irodalom.....	41

1. Általános és fizikai kémiai ismeretek

Jól ismert, hogy az anyagok lehetnek gőz, folyadék és szilárd halmazállapotban is. Amikor egy anyagi rendszer egyszerre, egymás mellett több halmazállapotban is előfordul, a gőz halmazállapotú anyagi rendszert gyakran röviden gőzfázisnak, a folyadék halmazállapotú folyadékfázisnak, a szilárd halmazállapotú pedig szilárd fázisnak nevezzük. A fázis egyik fontos jellemzője a sűrűsége, amely a fázis anyagának tömegét a fázis térfogatára vonatkoztatja. Ez a kémikus szemszögéből a koncentrációval rokon tulajdonság. A koncentráció a rendszer anyagi összetételének kifejezése: szűkebb értelemben megadja egy kémiaiilag különböző anyagokból álló anyagi rendszer (elegy, keverék, oldat) egyik kémiai összetevőjének, vagy komponensének a rendszer térfogatára vonatkoztatott anyagmennyiségét (mértékegysége lehet pl. mol/dm^3 , kmol/m^3). Az anyagmennyiséget tömegegységben (kg, g), mólszámban (mol), vagy molekulák számában, stb. adjuk meg. A koncentrációt általánosabb értelemben tekintve, a térfogatosztót helyettesíthetjük egy vele arányos mennyiséggel is. Például, definíció szerint, a komponensmólszámot az összes mólszámmal osztva megkapjuk a móltörtet, amelynek az i komponensre megadható leggyakoribb jelölése x_i .

Vizes oldatok kémhatását (savasságát vagy lúgosságát) jellemző dimenzió nélküli mennyiség a pH, amelynek definíciója szintén egyfajta speciális anyagi összetételt fejez ki, kiindulva egy moláris koncentrációadatból (mol oldott anyag per oldattérfogat, jele gyakran c). Híg vizes oldatban a pH közelítőleg a moláris hidrogénion- vagy hidroxóniumion-koncentráció számértéke tízes alapú logaritmusának mínusz egyszerese ($-\lg c_{\text{H}^+}$). A pH jelenlegi egzakt definíciója a moláris koncentráció helyett az oldat hidrogénion- vagy hidroxóniumion-aktivitását veszi alapul (az aktivitás a moláris koncentráció számértékéből az oldatok nemideális viselkedését figyelembe vevő korrekciós tényező, az aktivitási tényező felhasználásával képezhető, jele a).

A tiszta fázisokat alkotó anyagok fizikai sajátságait hőtechnikai és volumetrikus tulajdonságokkal jellemezzük. A moláris hőkapacitás pl. általánosan az a hőmennyiség, amely hőközléskor 1 mol anyag hőmérsékletét 1°C -kal növeli meg. A fajlagos hőkapacitás hasonló, csak a moláris anyagmennyiség helyett tömegegységre vonatkoztat. A hőtágulási tényező állandó nyomású anyag térfogatváltozási képességét adja meg egységnyi hőmérsékletváltoztatás hatására. A kompresszibilitási tényező az anyag összenyomhatóságára szolgáltat adatot: állandó hőmérsékleten meghatározva megmondja, hogy egységnyi nyomásváltoztatás az anyag milyen mértékű térfogatváltozásával jár.

A gázok tulajdonságainak leírásához egyértelmű referenciapontként az ideális vagy tökéletes gáz fogalmát definiálták. Ideális gázként viselkednek azok a gázhalmazállapotú anyagok, amelyek nyomása elegendően kicsi és hőmérséklete elegendően nagy. Ezt a bizonytalan gyakorlati meghatározást persze pontosíthatjuk: olyan gázzól van szó, amelyből ha rögzített n mol anyagmennyiséget veszünk állandó T hőmérsékleten, akkor p nyomásának és V térfogatának szorzata a $p \rightarrow 0$ határesetben állandóhoz tart. Az atomok/molekulák szintjén ez egyrészt azt jelenti, hogy az ideális gáz molekuláinak saját térfogata elhanyagolhatóan kicsi magának a gáznak a térfogatához képest, másképpen fogalmazva, ezek a molekulák anyagi tömegpontoknak tekinthetők. Másrészt az ideális gázban a molekulák között nincsenek vonzó vagy taszító kölcsönhatások, amelyek a gáz anyagi minőségétől függő mértékben befolyásolhatnák a gáz viselkedését. A tiszta ideális gázra vonatkozó klasszikus gáztörvény a fenti jelölésekkel a következő: $pV=nRT$, ahol R az univerzális (egyetemes) gázállandó, amelynek értéke $8,314 \text{ J}/(\text{mol}\cdot\text{K})$, ha a változók SI mértékegységben vannak. A gáztörvény értelmében többkomponensű ideális gázelegyek komponenseinek hozzájárulása a gáz nyomásához (p_i parciális nyomás) vagy térfogatához (V_i parciális térfogat) kizárólag a mólarányok figyelembevételével egyszerűen kiszámolható: $p_i=p\cdot x_i$ (Dalton-törvény) és $V_i=V\cdot x_i$ (Amagat-törvény). Mivel a többkomponensű elegy móltörtjeinek összege 1, ezért a parciális nyomások vagy a parciális térfogatok ki kell, hogy adják az elegy teljes p nyomását vagy teljes V térfogatát. A valós gázhalmazállapotú anyagok viselkedése bizonyos mértékig mindig eltér a tökéletes gáz viselkedésétől, mivel molekuláik vonzó és taszító erőkkel hatnak egymásra (ide értve a molekulák saját méretéhez kapcsolódó taszításokat, térfogatkizárási effektusokat is). Ezt a nemideális viselkedést az ideális gáztörvény különböző módosításaival létrehozott, a p - V - T tulajdonságok pontosabb kapcsolatát kifejező állapotegyenletek veszik figyelembe (pl. van der Waals-egyenlet, viriál-egyenlet, Peng-Robinson-egyenlet). A reális gáz állapotegyenletei persze az ideális gáztörvény egyszerű korrekciójánál bonyolultabb alakúak is lehetnek; igen nagy pontosságú, sokparaméteres, igényes technológiai tervezésre alkalmas állapotegyenletek is léteznek, amelyek akár az adott anyag fázisának p - V - T tulajdonságait is bizonyos mértékig jól leírják. Megjegyzendő azonban, hogy a nemideális viselkedés folyadékokra és szilárd anyagokra sokszor az ideális gáztörvénytől való eltérésnél tágabb értelemben értendő, és ezekre az ideális referenciaállapot gyakran mást jelent (pl. tiszta folyadék, ideális oldat, ideális kristály).

Ideális gázzal pl. az ún. Joule-Thomson-effektus (amelyen pl. a levegőcseppfolyósítás technológiája alapul) nem játszódik le. A Joule-Thomson-effektus lényege, hogy ha egy környezetétől elszigetelt rendszerben egy fluidumot porózus hőszigetelő anyagból készült

fojtáson keresztül engedünk kiterjedni, a tapasztalat szerint a fluidum hőmérséklete megváltozik (az anyag többnyire lehül). A jelenség éppen annak a ténynek a következménye, hogy az adott anyag nem tökéletes gáz. A fluidum kiterjedése során ugyanis a nyomás- és térfogatváltozás a fluidummolekulák közötti átlagos távolság és ezáltal a köztük levő kölcsönhatás átlagos erősségének megváltozását, így az anyag belső energiájának megváltozását eredményezi. Ez a kialakított (elméletileg tökéletesen, a gyakorlatban közelítőleg) hőszigetelt rendszerben hőmérsékletváltozást okoz. Ideális gázban azonban a molekulák között definíció szerint nincs kölcsönhatás, tehát ezek változni sem tudnak, így az ideális gáz hőmérséklete eredeti értékén marad.

A különböző anyagok kémia átalakulása a kémiai reakció, amelyben kémiai elemekből vegyületek képződnek, vegyületek alkotóikra bomlanak, vagy többféle vegyületből újfajta vegyületek képződnek. A kémiai reakciók során lezajló kémiai összetételváltozásokat reakcióegyenletekkel, az átalakulás során a kémiai elemek megmaradását feltételező, ún. sztöchiometriai egyenletekkel írjuk le. A kémiai reakciókban töltött részecskék, ionok is részt vehetnek. Pozitív ion a megfelelő semleges részecskéből oxidációval, semleges részecske a megfelelő pozitív ionból redukcióval keletkezik. Általánosabban, atomok, molekulák, ionok töltésének pozitív irányba való változása oxidáció, ami elektronleadást jelent, negatív irányba való változása redukció, ami elektronfelvételt jelent. Ionos reakciók rendezésekor a kémiai elemek megmaradásának feltétele a töltésmegmaradás általános alapelvével is kiegészül.

A kémiai reakció egyik legfontosabb termodinamikai jellemzője a reakciót kísérő hőforgalom, vagy reakcióhő. Exoterm az a reakció, amelyben hő szabadul fel, endoterm pedig az, amelyben hő nyelődik el. Egy vegyület képződéshője annak a kémiai reakciónak a reakcióhője, amellyel az adott vegyületet standard állapotú kémiai elemeiből állítjuk elő. Az elemek képződéshője megállapodás szerint zérus. A reakcióhők kapcsolatára vonatkozó Hess-tétel kimondja, hogy ha valamely reakció sztöchiometriai egyenlete előállítható több részreakció sztöchiometriai egyenletének lineáris algebrai kombinációjával (egyenletek vagy azok többszöröseinek összeadása egymással, egymásból kivonása), akkor az eredő reakcióhő is előállítható a részreakciók reakcióhőiből, mégpedig ugyanazokkal a lineáris algebrai lépésekkel, amelyeket a sztöchiometriai egyenletekkel tettünk. A reakcióhő és a képződéshő szokásos mértékegysége pl. kJ/mol, MJ/kmol.

1.1. Fizikai kémiai (termodinamikai) alapok

A klasszikus termodinamika az anyag makroszkópos sajátságaival foglalkozik. Összefüggéseit két tapasztalati tételből (főtételből) vezeti le. Ezek olyan nem bizonyítható állítások, amelyekkel szembenő megalapozott tapasztalattal nem rendelkezünk. A klasszikus termodinamika I. főtétele szűkebb értelemben az energia megmaradását, általános értelemben az energia, az anyag és az impulzus (ezzel áttételesen a térfogat) megmaradását mondja ki. A kémiai termodinamika I. főtétele közkeletű megfogalmazásaiban az energiamegmaradás elvét fejezi ki, amely szerint a természetben lejátszódó folyamatokban a legfeljebb a kémiai energiák nagyságrendjében forgalomba kerülő energiák adott esetben átalakulnak más energiafajttá, de összértékük nem változik. A termodinamika egyik kulcsmennyisége a vizsgált termodinamikai rendszer belső energiája, amely állapotfüggvény, és a teljes rendszer mozgási és helyzeti energiáján kívül minden, az alkotó részecskéktől származó energiaösszetevőt tartalmaz. Az I. főtétel legismertebb kijelentései a belső energiával a következők: (1) Egy rendszer belső energiája növelhető a rendszeren végzett munka és a rendszernek átadott hő útján. (2) Izolált (környezetétől elszigetelt) rendszer belső energiája állandó. (3) Körfolyamatban a belső energia teljes megváltozása zérus.

A termodinamikában a vizsgált rendszert legtöbbször olyan makroszkópos tulajdonságokkal, ún. termodinamikai állapotfüggvényekkel jellemezzük, amelyek egyértelmű függvényei a rendszer állapotának. Tehát ha a rendszer az egyik állapotából egy másikba jut, akkor az állapotfüggvények megváltozása csak a kiindulási és a végső állapottól függ, és nem függ attól, hogy a változás milyen úton ment végbe. A termodinamikai állapotfüggvény tipikus példája a belső energia. Ezzel szemben az I. főtétel kijelentéseiben emlegetett munkavégzés és a hőforgalom általános esetben útfüggvény, tehát értékük függ attól a számtalan lehetséges termodinamikai úttól, melyeken keresztül a rendszer az adott állapotba jutott. Fontos kitétel vonatkozik az állapotváltozásokhoz tartozó állapotfüggvény jellegű energiaváltozások értékének megállapítására (de egyéb állapotfüggvények változásának megállapítására is): a megállapodás szerint mindig az állapotváltozás végállapotának jellemző értékéből vonjuk ki az állapotváltozás kezdeti állapotának jellemző értékét, és nem fordítva. Ezt a szabályt időnként nevezik delta-konvenciónak is. Az energiaváltozások előjelét mindig a vizsgált termodinamikai rendszer szempontjából állapítjuk meg, így pozitív az a változás, amely a rendszer energiáját növeli és negatív az, amely csökkenti.

Az állapotokat jellemző (röviden állapotjelző) tulajdonságok két gyökeresen eltérő csoportra bonthatók. Azokat az állapotjelző tulajdonságokat, amelyek függenek a rendszer tömegétől,

extenzív állapotjelzőknek nevezzük. Ha pl. egy rendszerből kétszer, háromszor akkorát veszünk, ahhoz pl. a belső energiának, a térfogatnak vagy a természetesen tömegben is megadható anyagmennyiségnek kétszer, háromszor akkora értéke tartozik. Ez egyúttal additivitásukat is jelenti. Azokat az állapotjelző tulajdonságokat, amelyek függetlenek a rendszer tömegétől, intenzív állapotjelzőknek nevezzük. Ilyenek a nyomás, a hőmérséklet, a kémiai potenciál, a felületi feszültség vagy az elektromos potenciál.

A termodinamikai rendszer lehetséges állapotai közül kitüntetett szerepe van az egyensúlyi állapotnak. Egy rendszer termodinamikai egyensúlyban van, ha intenzív állapotjelzői függetlenek az időtől, és környezetével nem cserél sem anyagot, sem energiát. Az egyensúlynak függetlennek kell lennie a rendszer pozíciójától is a térben, és az olyan tulajdonságok, mint a hőmérséklet vagy a kémiai potenciál az egyensúlyi rendszer belsejében mindenütt ugyanolyan értékűek. Ha csak az időfüggetlenség feltétele teljesül, akkor a rendszert stacionárius állapotban lévőnek nevezzük.

A klasszikus kémiai termodinamika II. főtétele az energiaelértéktelenedés vagy energiaszétzóródás elvét fejezi ki. Eszerint minden energiafajta teljes egészében termikus energiává alakítható, de a termikus energia nem alakítható teljes egészében pl. munkává. A valóságos folyamatok mindig a termikus energia javára játszódnak le. Tehát ha egy energiafajta átalakítunk egy másik energiafajtvá, akkor az átalakítást termikus energia keletkezése is kíséri, más szóval az átalakítás veszteséggel jár. Ez a veszteség, akkor a legkisebb, ha az átalakítás reverzibilis úton történik. A reverzibilitás itt azt jelenti, hogy a folyamat során bármely pillanatban bármilyen kis ellenhatással (ellenerővel) a folyamatot ellenkező irányba tudnánk fordítani. Ez egyúttal azt is jelenti, hogy a folyamat során a rendszer végig egyensúlyi állapotban van. A természetben önként (spontán módon) lejátszódó valóságos folyamatok azonban mindig irreverzibilisek (mechanikai munkavégzés során súrlódási veszteség lép fel, környezeténél melegebb test lehűl, eltérő koncentrációk kiegyenlítődnek, elektromos vezetőben az elektromos áram egy része hővé alakul). Ezekre a folyamatokra legfeljebb azt jelenthetjük ki, hogy a spontán változás a rendszert az egyensúlyi állapota felé hajtja.

A termodinamika II. főtétele szerint továbbá minden homogén fázisra létezik egy extenzív tulajdonság, amelynek változása mutatja a spontán folyamatok irányát, és ezt a tulajdonságot entrópiának nevezzük. A rendszer entrópiája definíciójából következően függvénye a belső energiának, a térfogatnak, az anyagmennyiségeknek, stb. A II. főtételeből és a természetben lejátszódó spontán folyamatok jellegéből következik, hogy minden ilyen folyamatban a rendszer és környezetének együttes entrópiája növekszik, és amikor a folyamat az egyensúly

elérésével befejeződik, a rendszer entrópiája az elérhető legnagyobb értékű lesz (az entrópiamaximum elve). Az entrópia definíciójából a jól ismert energiaminimum-elv is következik: környezetétől elszigetelt (izolált) rendszer belső energiája a rendszer egyensúlyi állapotában minimumot vesz fel. Az energiaminimum elve a környezetének hatásaitól nem teljesen elszigetelt rendszerekre is megfogalmazható, csak más-más állapotfüggvény jellegű energiafüggvényekkel (pl. entalpia, szabadenergia, szabadentalpia).

Ha két, hőátteresztő (diaterm) falon keresztül érintkező, de egyéb módon környezetétől elszigetelt anyagi rendszer eltérő hőmérsékletű, akkor közöttük a tapasztalat szerint hőcsere játszódik le: a nagyobb hőmérsékletű (al)rendszer spontán módon hőt ad át a kisebb hőmérsékletű (al)rendszernek. Ez a folyamat a II. főtétel értelmében addig tart, amíg a két rendszer egymással termikus egyensúlyba nem kerül. Ilyenkor a hőmérsékleteik azonossá válnak, és az előzőekből következően a két rendszer között makroszkópos szinten megszűnik a hőátadás. Hasonló folyamat következik be két, hőátteresztő és elmozdítható (flexibilis) falon keresztül érintkező, de egyéb módon környezetétől elszigetelt anyagi rendszer esetén. Ha kezdetben nyomásaik eltérőek, akkor térfogataik egymás rovására addig változnak, amíg nyomásaik azonossá nem válnak. Ha az előző, elmozdítható fal helyett anyagátteresztő falunk van, az alrendszerek között anyagcsere zajlik, egészen addig, amíg a rendszerhatáron átlépő anyagokra azonos nem lesz a kémiai potenciál a két rendszerben. Amennyiben ezen egyensúlyi fogalmakat együtt kezeljük, el is jutunk a fázisegyensúlyok kérdéséhez. Két, ugyanazon kémiai komponens(ek)ből álló, de különböző halmazállapotú, egymással szabadon érintkező makroszkopikus fázis egymással termodinamikai egyensúlyban van, ha a két fázis hőmérséklete, nyomása és $a(z)$ (egy) kémiai potenciál(ok) a két fázisban rendre azonos(ak). Ez a fázisegyensúly általános feltételrendszere.

1.2. Fázisegyensúlyok

Tiszta, egykomponensű anyagi rendszer fázisainak egymásba való átalakulásakor a fenti intenzív tulajdonságok (hőmérséklet, nyomás, kémia potenciál) a teljes átalakulás alatt állandó értéken maradnak, miközben az anyag olyan extenzív tulajdonságainak, mint a térfogat, az entalpia, az entrópia, vagy a belső energia, ugrásszerű változása következik be (ez a megállapítás szigorúan csak az ún. elsőrendű fázisátalakulásra igaz, de a továbbiakban csak ezzel a leggyakoribb esettel foglalkozunk). Az entrópia és az entalpia növekszik az olyan fázisátalakulások során, ahol rendezettebb fázisból rendezetlenebb fázis jön létre (szilárdból folyadék vagy gőz, folyadékból gőz), mivel a rendezetlenebb fázisok nagyobb entrópiájúak,

illetve az ezekben való átalakítás hőenergia befektetését igényli. Egykomponensű anyagi rendszer fázisátalakulásakor az egyik jellemző fázisegyensúlyi mennyiség a fázisátalakulási hő. Ez az adott tiszta anyag egységnyi mennyiségének (pl. 1 mol vagy 1 kg) fázisátalakulása során felszabaduló vagy befektetett hőmennyiség. Mivel az elsőrendű fázisátalakulás állandó hőmérséklet mellett állandó nyomáson játszódik le, a fázisátalakulási hő a fázisátalakulás entalpiaváltozásával egyenlő. Belátható ugyanis, hogy állandó nyomáson a hőforgalom entalpiaváltozással helyettesíthető, és mivel az entalpia termodinamikai állapotfüggvény, ennek a helyettesítésnek esetenként előnye, hogy így a hőforgalom értéke megadható kizárólag a folyamat végállapotának és kezdeti állapotának entalpiakülönbségével. Az egykomponensű folyadék→gőz és szilárd→gőz fázisátalakulások az anyag nagy térfogatnövekedésével járnak együtt, míg a szilárd→folyadék fázisátalakulások jóval kisebbel, de a térfogatváltozás általában itt is pozitív. Az elenyésző kivételek közé tartozik a víz viselkedése olvadáskor, amikor a moláris vagy fajlagos térfogat csökken. Állandó hőmérséklet és nyomás mellett adott mennyiségű (víz)jég elolvadásakor az anyagban hő nyelődik el, de csökken az anyag térfogata, mivel a víz sűrűsége speciális hőmérsékletfüggést mutat: légköri nyomáson a 4°C hőmérsékletű víznek van a legnagyobb sűrűsége. Az egykomponensű fázisátalakulások extenzív mennyiségeinek jellemzése mellett érdemes megemlíteni, hogy e fázisátalakulások intenzív tulajdonságai egymás függvényében jellegzetesen változnak. Ezekből a legismertebb és legfontosabb a fázisegyensúly nyomásának hőmérsékletfüggése: szilárd anyag vagy folyadék p^* egyensúlyi gőznyomása (gőztenziója) exponenciálisan nő a hőmérséklet növekedésével, és ugyanúgy exponenciális jellegű a szilárd-folyadék fázisátalakulási nyomás hőmérsékletfüggése is. Az egykomponensű gőz-folyadék egyensúly sajátossága, hogy létezik ún. kritikus pontja: az e pont hőmérsékleténél nagyobb hőmérsékleten vagy nyomásánál nagyobb nyomáson az adott anyagnak csak gázfázisa létezik, vagyis az anyag nem tud kialakítani gőz és folyadék halmazállapotú fázisokból álló fázisegyensúlyt.

Többkomponensű anyagi rendszerek rendkívül gazdag fázisegyensúlyi viselkedést mutatnak. A fázisegyensúlyi feltételrendszer mellett leírásuknak tekintetbe kell vennie az elegyedési folyamatok sajátosságait is. Két vagy több komponens elegyedése során a kiindulási anyagok térfogata, entrópiája vagy entalpiája összegéhez képest változás állhat be az elegytérfogatban, -entrópiában, vagy -entalpiában. Állandó hőmérsékleten és nyomáson az elegyedés, mint spontán folyamat entrópiaváltozása kötelezően pozitív (ld. II. főtétele). Ugyanígy körülmények között az elegyedési térfogatváltozás és az elegyedési entalpiaváltozás (ld. elegyedési hő) lehet pozitív és negatív, illetve zérus is. Ez utóbbi eset ún. ideális elegyedésnek következik be. Ilyenkor az eltérő típusú molekulák mérete azonos, és a közöttük kialakuló

vegyes kölcsönhatások nem lesznek sem erősebbek sem gyengébbek, mint az azonos típusú molekulák közötti kölcsönhatások. Ideális elegyedés a valóságban csak közelítőleg valósul meg, de ezt az egyszerűsítő feltevést több jelenség leírásakor használják.

A többkomponensű fázisegyensúlyok közül a gőz-folyadék egyensúlyoknak kiemelt elméleti és gyakorlati jelentősége van. Adott hőmérsékleten egy ideálisnak tekinthető illékony folyadékelegy fölötti ideális gőztérben egy i komponens p_i parciális nyomása egyenlő a komponens folyadékbeli x_i móltörtjének és p_i^* egyensúlyi gőznyomásának szorzatával (Raoult-Dalton törvény: $p_i = p_i^* \cdot x_i$). Ez egyúttal azt jelenti, hogy a folyadékelegy fölött a teljes egyensúlyi gőznyomás (röviden a p teljes nyomás) az alkotó tiszta folyadékkomponensekre vett ezen szorzatok összege lesz. Tehát a folyadékelegyet alkotó komponensek gőztenziói a p teljes nyomástól szükségszerűen eltérőek, amiből az is következik, hogy a folyadékelegy és a vele egyensúlyt tartó gőzelegy összetétele eltér egymástól. Ez a folyadékelegyek komponenseinek desztillációs elválasztásának az alapja. A Raoult-Dalton-törvény egymással nem elegyedő folyadékkomponensek esetén is formálisan használható (minden folyadékmóltört értékét 1-nek véve): a folyadékok feletti gőztér nyomása ekkor az egyedi tiszta komponensek gőztenzióinak összege lesz.

Az azeotrópia jelensége nemideális gőz-folyadék egyensúlyi rendszerekben fordul elő, amikor egy folyadékeleggyel egy vele azonos összetételű gőzelegy tart termodinamikai egyensúlyt (ez csak akkor lehetséges, ha a nemideális korrekciók, vagyis az aktivitási tényezők értékei éppen megfelelően alakulnak). Ez az elválasztási szempontból kedvezőtlen állapot a rendszer nyomásának vagy hőmérsékletének megváltoztatásával, illetve további komponensnek (só, oldószer) a rendszerbe adagolásával bontható meg. Az állapot megfelelő szilárd adszorbens hozzáadásával is megbontható. Ilyenkor az adszorpció jelenségét használják ki. Az adszorpció anyagmegkötést jelent szilárd anyag vagy folyadék felületén, de a felületet pórusos szilárd adszorbensek esetén tágran értelmezik. Az adszorpció folyamatával szemben megkülönböztetjük az abszorpció folyamatát, ahol gázok vagy gőzök molekulái folyadékban vagy szilárd anyagban nyelődnek el, tehát az anyagmegkötés a fázis belsejében valósul meg.

Folyadékban az egyensúlyi gázoldódás vagy abszorpció más megfogalmazásban többkomponensű gáz-folyadék egyensúlyt eredményez. Ekkor a gáztér komponensei kritikus pontjuknál nagyobb hőmérsékletűek, így elvileg nem tudnak folyadékfázist alkotni. Ilyenkor azt mondjuk, hogy a gáztér komponensei az alatta levő folyadékban oldhatók, e komponensek két fázisbeli előfordulásaik között áll fenn az egyensúly, és a folyadék eredeti komponensei nem lesznek feltétlenül jelen a gáztérben. A gáz komponensei a parciális nyomásaiknak megfelelő mértékben oldhatók a folyadékban, és az arányossági tényező a Henry-állandó. A

különböző gázok oldószerre megadott Henry-állandói jelentős hőmérsékletfüggést mutatnak. Megjegyzendő, hogy egykomponensű gáztérre is érvényesek ezek a megfontolások, illetve szubkritikus komponensekre is hasonlóan értelmezhető ez a fázisegyensúly.

Amikor többkomponensű, egymással nem elegyedő két folyadékunk van, és a folyadékfázisok azonos komponensekből állnak, többkomponensű folyadék-folyadék egyensúlyról beszélünk. Az egyensúlyi fázissztétválás itt azért valósulhat meg, mert a komponensek csak korlátozottan tudnak elegyedni egymással, vagyis az adott folyadékelegynek van olyan összetétel-tartománya, ahol nincs elegyedés. A gőz-folyadék egyensúly analógiájára gondolva, ez a fázisegyensúly is kihasználható komponensek elválasztására. Egymással nem elegyedő kétféle folyadékban rendre oldható lehet egy harmadik komponens is (harmadik komponens akkor, ha a két folyadék tiszta anyag). A fázisegyensúly olyan módon áll be, hogy a fázishatárt csak ez a harmadik komponens lépi át, és a komponenyequensúly feltétele csak erre teljesül. A fázisegyensúlyi feltételből következik, hogy állandó hőmérsékleten a rendszerre definiálható az ún. Nernst-féle megoszlási állandó. Az adott komponens ennek az állandónak megfelelően oszlik meg a két folyadék között. Ez azt jelenti, hogy – a két folyadékfázis intenzív érintkeztetése után – kialakuló egyensúlyban az adott komponensnek a két fázisban érvényes aktivitásai hányadosát (közelítőleg koncentrációi hányadosát) a Nernst-állandó rögzíti, függetlenül a komponens bemérési mennyiségétől. Amennyiben az oldatok nemideális viselkedését figyelembe vevő, a koncentrációkat szorzó aktivitási tényezők nem ismertek, a megfelelő koncentrációk hányadosa, a Nernst-féle megoszlási hányados is felhasználható ezen megoszlási egyensúlyon alapuló extrakciós elválasztási feladatok tervezésére.

Az előző többkomponensű fázisegyensúlyok közül azok voltak egyfajta korlátozott fázisegyensúlyok, amelyekben a fázishatárt az anyagmennyiségére nézve többnyire domináns folyadékfázis molekulái nem lépik át. Ennek fordítottja az, amikor nemillékony anyagot tartalmazó oldataink vannak. Ezek termodinamikai jellemzői elsősorban az oldószer minőségétől és az oldott anyag mennyiségétől függenek. Egy ilyen oldat dermedéspontjának hőmérséklete mindig kisebb az eredeti oldószer dermedésponti hőmérsékleténél (azonos külső nyomás mellett), vagy forráspontjának hőmérséklete mindig nagyobb az eredeti oldószer forrásponti hőmérsékleténél (azonos külső nyomás mellett).

1.3. Kémiai és elektrokémiai egyensúlyok, reakciósebesség

A kémiai egyensúly a reaktív elegyekben kialakuló egyensúlyi állapot. Egy kémiai reakció legfontosabb egyensúlyi jellemzője a kémiai egyensúlyi állandó. Adott hőmérsékleten vezetett

reakció kémiai egyensúlyi állandója egész pontosan az egyensúlyi reakcióelegy komponenseinek aktivitásából határozható meg. Újra megállapíthatjuk, hogy az aktivitás olyan mérhető adatokkal arányos, mint a komponensek koncentrációi, parciális nyomásai, stb., és sok esetben elegendő közelítőleg ezeket az adatokat használni az állandó kiszámításához. A kémiai egyensúlyi állandót, ún. tömeghatástört-függvényt képezve, ezen adatok megfelelő hatványainak szorzataként kapjuk, ahol a hatványkitevők a kérdéses reakcióegyenlet előjelesen értelmezett sztöchiometriai tényezői (a reakcióegyenletben szereplő vegyületképletek előtti szorzótényezők). Az előjelkonvenció a delta-konvenció logikája szerint a keletkező anyagok sztöchiometriai tényezőit veszi pozitív értékkel, és a kiindulási anyagokét negatívval.

Egy egyensúlyi reakcióelegy komponensösszetételét tervezetten eltolhatjuk a hőmérséklet vagy a nyomás megváltoztatásával, de pl. a termékkomponensek eltávolításával is. Ezek a változtatások a Le Chatelier-Braun-elv alapján működnek, amelynek lényege az, hogy a kémiai egyensúlyi rendszer a külső hatásra a hatás csökkentésével reagál. Az elv tételiesen megfogalmazva pl. az jelenti, hogy egy hőelnyelő reakció egyensúlya nagyobb hőmérsékleten, vagy egy nagy mólszámcsökkenéssel járó gázfázisú reakció egyensúlya nagyobb nyomáson a termékképződés irányába tolódik el, illetve egy termékkomponens reakcióelegyből való elvétele a reakció egyensúlyát a termékképződés irányába tolja el. A reakcióelegyhez adagolt olyan anyagot, amely végeredményben nem vesz részt a kémiai reakcióban (inert anyag), de a reakció sebességét adszorpciós vagy egyéb hatások révén meg tudja változtatni, katalizátornak vagy inhibitornak nevezzük. Fontos, hogy ezek az anyagok a kémiai reakciók egyensúlyát nem befolyásolják. A katalizátor a reakció sebességét növeli, az inhibitor pedig csökkenti.

Ha egy kémiai reakciót állandó hőmérsékleten és állandó nyomáson vezetünk, a reakcióhő a reakció standard reakcióentalpia-változásával lesz egyenlő (ld. fent: állandó nyomáson a hőforgalom entalpiaváltozással helyettesíthető). A nevezetes Hess-tétel az entalpiával automatikusan teljesül, hiszen egy termodinamikai állapotfüggvény esetében lényegtelen, hogy adott kiindulási anyagokból milyen köztes lépéseken keresztül jutunk az adott végtermékekig.

A kémiai reakciók egyensúlyi állapotának jellemzői mellett igen fontos a reakció sebessége. Ezt úgy definiáljuk, hogy egy adott reakció minden résztvevő komponensével célszerűen ugyanazt az értéket kapjuk, figyelembe véve az átalakulások mólarányait: a reakciósebesség a reakcióban átalakuló bármely komponensnek az előjelesen értelmezett sztöchiometriai tényezőjével osztott koncentrációja idő szerinti deriváltja. Mértékegysége pl. $\text{mol}/(\text{dm}^3\text{s})$, $\text{kmol}/(\text{m}^3\text{h})$. A tapasztalat szerint ez a sebesség megadható egy koncentrációfüggő és egy hőmérsékletfüggő tényező szorzataként. A fenomenologikus reakciókinetika az egyes reakciók sebességének koncentrációfüggésére szigorúan tapasztalati összefüggést ír elő, amely a

részvevő komponensek valamilyen, adott reakcióra jellemző empirikus hatványértéken vett koncentrációinak szorzataként áll elő (a hatványkitevő egyes komponensekre lehet zérus is, ami azt jelenti, hogy az adott komponens a reakció sebességét nem befolyásolja). A hőmérsékletfüggő tényező nagysága a hőmérséklet növelésével általában nő, ezért adott reakció nagyobb hőmérsékleten általában gyorsul.

Speciális kémiai egyensúlyok az oldatokban létrejövő elektrokémiai egyensúlyok. Az e rendszerekben felírható reakciók a részecskék között elektronátlépéssel (oxidációval és redukcióval) járnak, a résztvevők egy része töltéshordozó részecske. Az elektromos áramot ezekben az oldatokban elsősorban az ionok vezetik. Ha egy ilyen oldatot elektronvezető szilárd fázissal (legtöbbször fémmel) hozunk érintkezésbe, elektródot tudunk kialakítani. Szűkebb értelemben magát az elektrolitoldatba merülő fémet is hívják elektródnak. Az fémelektrodon oxidáció és redukció is lejátszódhat, és a forgalomba kerülő elektron a fémes fázisba kiléphet vagy onnan az oldatba léphet. Ha két különböző elektródtér oldatának fizikai keveredését egy elektromos átvezetést biztosító „fal” (általában diafragma) segítségével megakadályozzuk, akkor a két fémet elektromosan vezető huzallal összekötve a fémbe kilépő vagy onnan az oldatba lépő elektronokkal irányított elektronáramlást tudunk előidézni. Ezzel galvánelemlát hoztunk létre. A galvánelemlában tehát önként végbemenő kémiai reakció energiáját megfelelő módszerrel elektromos energiává alakítunk (elektromos áramot termelünk). Ezzel szemben elektrolizáló celláról akkor beszélünk, ha külső elektromos energiával a cellában (elektro)kémiai reakció(ka)t idézünk elő. Tisztán galvánelemla pl. egy nem újratölthető ceruzaeleml, elektrolizáló cella pl. egy autóakkumulátor a feltöltésekor.

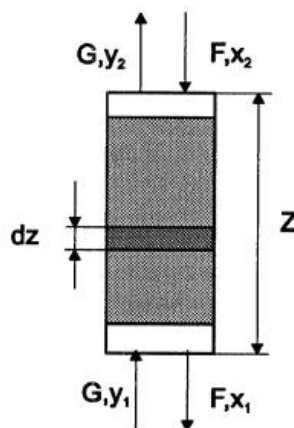
Az elektródok legfontosabb jellemzője az elektródpotenciál. A hagyományos definíció szerint ez egy olyan galvánelemla cellapotenciáljának nulla áramra extrapolált határértéke (elektromotoros ereje), amelynek egyik elektródja az adott elektród, a másik elektródja egy standard hidrogénelektrod, és ez utóbbi potenciálja a definíció szerint zérus. A standard hidrogénelektrod referenciaként való használata egyúttal vizes oldatokat feltételez. Az elektródpotenciál két tagból áll: egy adott hőmérsékleten vett állandó standardpotenciálból és egy, az adott félcella-reakció oxidált állapotú résztvevője és redukált állapotú résztvevője aktivitásainak hányadosával kifejezett tagból ($(RT/zF) \cdot \ln(a_{ox}/a_{red})$, ahol z a félcella-reakció töltésszám-változása, F pedig a Faraday-állandó). A résztvevő ionok aktivitása koncentrációjukkal, az esetleg oldott gázok aktivitása a parciális nyomásukkal arányos (sokszor elegendő ezekkel közelíteni), de ha pl. a redukált forma a kivált fémmre vonatkozik, annak aktivitása az összefüggésben automatikusan egységnyi lesz. Mivel az elektródpotenciál az elektronhoz való vonzódás erősségével kapcsolatos, a definícióból az is következik, hogy

mindig egy pozitívabb standard elektródpotenciálú elektrokémiai rendszer bír oxidáló hatással a negatívabb elektródpotenciálú rendszerre, és nem fordítva (az előbbi megfelelő speciesze redukálódik, az utóbbié oxidálódik).

2. Vegyipari műveletek

2.1. Abszorpció

Az abszorpció az a folyamat, amelynek során a gáz a határfelületen keresztül a folyadékba hatol, és ebben a folyadékban oldódik. Az **2.1. ábrán** egy ellenáramú abszorber vázlatos rajza látható. G térfogatáramú gázt vezetünk időegység alatt az oszlopon keresztül alulról felfelé. A gázban y_1 az abszorbeálandó komponens koncentrációja a belépésnél és ez y_2 értékre csökken az abszorpció során. A folyadékfázis mennyisége F és a benne az abszorbeált komponens koncentrációja x_2 értékről x_1 értékre nő. Az oszlop hossza Z , az oszlop hossza irányába mutató helykoordináta z .



2.1. ábra: Ellenáramú abszorber

Tekintsük azt az esetet, amikor a gáz az abszorbeált komponens kis mennyiségben tartalmazza, így feltételezhetjük, hogy a G és az F térfogatáram a z koordináta mentén állandó. Jelöljük dM -mel a komponensnek azt a mennyiségét, amely az oszlop dz hosszúságú szakaszában a gázfázisból a folyadékfázisba oldódik. Ez a mennyiség kifejezhető a dz hosszúságú oszlopban bekövetkező koncentráció változással (1-1.).

$$dM = G dy \quad 1-1.$$

A komponensmegmaradás elvének érvényesülése miatt:

$$14 \quad 1-2.$$

$$dM = G dy = F dx$$

A 1-2. egyenletből a munkavonal egyenlete (1-2.-1-3.) megállapítható, ha integráljuk az egyenlet mindkét oldalát az oszlop tetején uralkodó (x_2, y_2) és az adott z helyen lévő (x, y) koncentrációk között:

$$G \int_{y_2}^y dy = F \int_{x_2}^x dx \quad 1-3.$$

$$G (y - y_2) = F (x - x_2) \quad 1-4.$$

A szokásos alakban írva (1-5.):

$$y = \frac{F}{G} (x - x_2) + y_2 \quad 1-5.$$

A munkavonal kifejezi az oszlop adott helyén (z) a folyadék- és gázfázisban uralkodó koncentrációk (x, y) közötti kapcsolatot. Az 1-5. egyenlet megmutatja, hogy egy olyan koordinátarendszerben ahol x tengely a folyadékfázisbeli koncentráció, míg az y tengely a gázfázisbeli koncentráció a munkavonal egyenes (ha F és G állandó) és meredekségét az F/G arány határozza meg.

A gázfázisból a folyadékfázisba átadott komponens mennyisége az átadás kinetikai egyenletével is kifejezhető. Az átadott komponens mennyisége arányos az átadási tényezővel (β_G és β_F), az oszloprészben rendelkezésre álló érintkezési felülettel és a hajtóerővel (Δx vagy Δy). A dz hosszúságú oszlopban az érintkezési felület (1-6.):

$$A = \omega \frac{D^2 \pi}{4} dz \quad 1-6.$$

Ahol:

ω : fajlagos felület [m^2/m^3]

$\frac{D^2 \pi}{4} dz$: az oszloprész térfogata [m^3]

A hajtóerő és az átadási tényező folyadék-és gázkoncentrációval egyaránt kifejezhető. Írjuk fel gázkoncentrációval kifejezve a komponensmérleget (1-7.):

$$G dy = \beta_G \omega \frac{D^2 \pi}{4} \Delta y dz \quad 1-7.$$

Rendezzük át a 1-7. egyenletet és integráljuk (0, z) intervallumban, ha z helyen a koncentráció y:

$$\int_{y_2}^y \frac{dy}{\Delta y} = \frac{\beta_G \omega D^2 \pi}{4 G} \int_0^z dz = \frac{\beta_G \omega D^2 \pi}{4 G} z \quad 1-8.$$

Ha az 1-7. egyenletet teljes Z oszlop hosszúságúra integráljuk, akkor:

$$\int_{y_2}^{y_1} \frac{dy}{\Delta y} = \frac{\beta_G \omega D^2 \pi}{4 G} Z \quad 1-9.$$

1-9. egyenletet átrendezve kapjuk, az oszlop teljes magasságát (Z):

$$Z = \frac{4 G}{\beta_G \omega D^2 \pi} \int_{y_2}^{y_1} \frac{dy}{\Delta y} = \frac{v_G^0}{\beta_G \omega} \int_{y_2}^{y_1} \frac{dy}{\Delta y} \quad 1-10.$$

Ahol:

$\frac{v_0}{\beta_G \omega} = H_G$: az átviteli egység magasság [m]

$\int_{y_2}^{y_1} \frac{dy}{\Delta y} = N_G$: átviteli egységyszám [db]

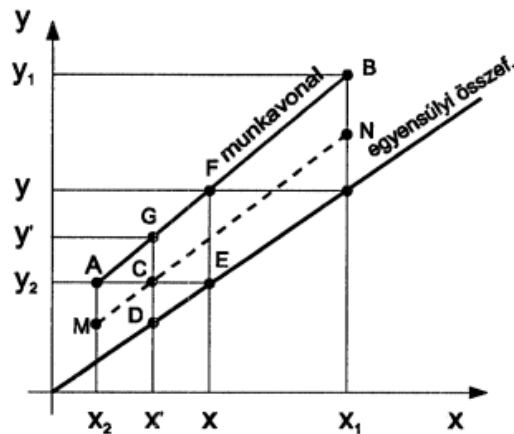
v_G^0 : üreskeresztmetszeti gázsebesség [m/s]

Az átviteli egység (N_G) a készülék azon része, ahol valamely fázis koncentrációváltozása éppen az átlagos hajtóerővel egyezik meg.

Az átviteli egységyszám meghatározható grafikus integrálással, analitikus integrálással és Baker-módszerrel grafikusán. A Baker-módszerrel az átviteli egységyszám meghatározása az **2.2. ábra** alapján a következőképpen történik.

Az AB szakasz a munkavonal. Először MN segédvonalat megrajzoljuk oly módon, hogy a munkavonal és az egyensúlyi görbe közötti y értékeket megfelezzük. Majd a szerkesztésnél úgy járunk el, hogy az A pontból kiindulva vízszintes irányba egyenest rajzolunk. Ezen az egyenesen felmérjük az AC szakasz kétszeresét és így kapjuk az E pontot. Az E pontból függőleges egyenest rajzolunk a munkavonalig, így kapjuk az FE szakaszt. Az oszlopnak az AEF háromszöggel jellemzett szakaszán a létrejövő koncentrációváltozás megegyezik az átlagos hajtóerővel, tehát az oszlopnak ezen szakaszát egy átviteli egységnek nevezzük. Az AB szakasz végpontjai között az előbb ismertetett módon megrajzolható

háromszögek száma az átviteli egységek száma. Ez a módszer csak akkor alkalmazható elfogadható pontossággal, ha az egyensúlyi görbe és a munkavonal közel egyenes.



2.2. ábra: Átviteli egység szám meghatározás Baker-módszerrel

2.2. Desztilláció, rektifikálás

A desztilláció két vagy több illékony komponest tartalmazó homogén folyadékeleg elválasztása. Az elválasztás alapja, hogy az elegy komponenseinek azonos hőmérsékleten eltérő az egyensúlyi gőznyomása. Így ha az elegyet részlegesen elpárologtatjuk és a keletkező gőzöket kondenzáltatjuk, akkor a kiindulási elegytől eltérő összetételű folyadékot kapunk.

A rektifikálás folyadékelegyek szétválasztása ismételt desztilláció útján, melyet úgy valósítunk meg, hogy a folyadék és gőz ellenáramban közvetlenül érintkeznek egymással és közben a nem egyensúlyban lévő gőz és folyadék fázis között kétirányú komponens és hőátadás megy végbe. A továbbiakban kétkomponensű elegyek rektifikálásával foglalkozunk, ahol A az illékonyabb, B a nehezebb komponens.

Kétkomponensű elegy rektifikálása esetén a szétválaszthatóságra a relatív illékonyság jellemző (2-1.). Minél nagyobb α annál jobban elválasztható az elegy.

$$\alpha = \frac{p_A^0}{p_B^0} = \frac{y(1-x)}{x(1-y)} \quad 2-1.$$

Ahol:

p_A^0 : az A komponens egyensúlyi gőznyomása [bar]

p_B^0 : a B komponens egyensúlyi gőznyomása [bar]

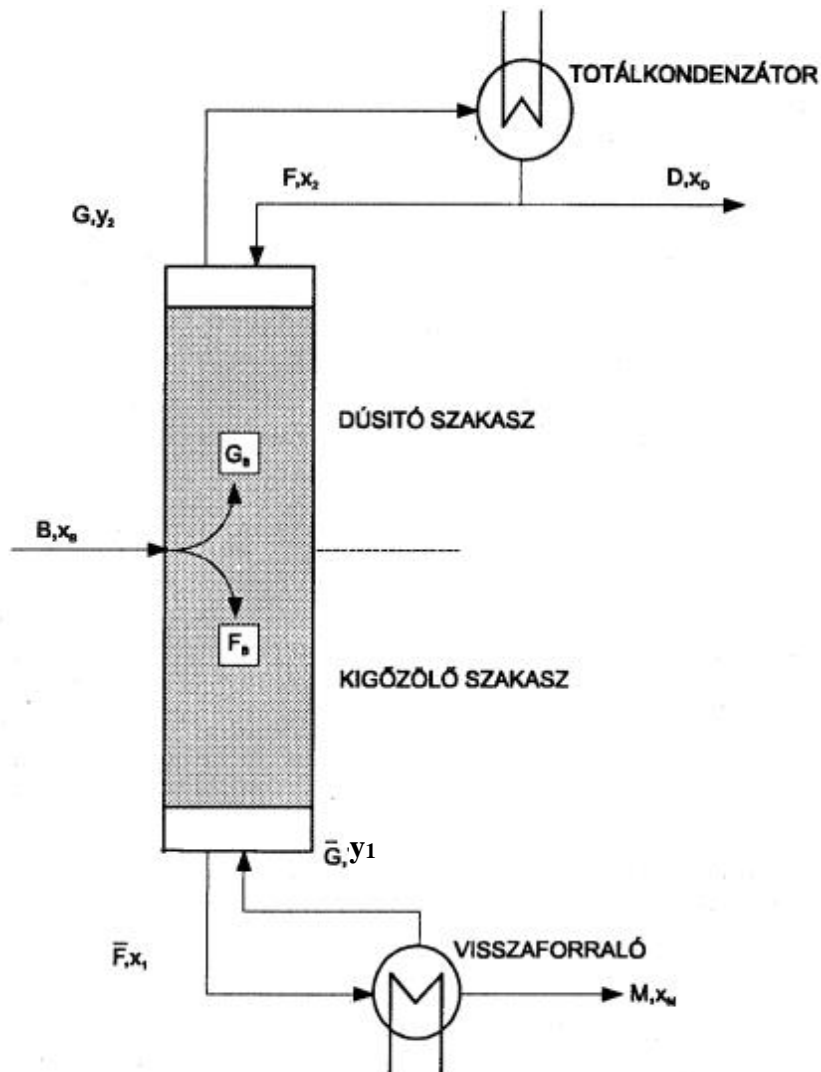
x: az A komponens molfrakciója a folyadékfázisban [-]

y: az A komponens molfrakciója a gázfázisban [-]

Kétkomponensű elegy rektifikálásának számításánál a következő egyszerűsítő feltételezéseket tesszük:

- A szétválasztandó elegy komponenseinek elegyedési hője zérus.
- Az elegy komponenseinek moláris párolgáshője ill. kondenzációs hője azonos (állandó moláris túlfolyás feltétele).
- Az oszlop tetejéről a kondenzátorba jutó gőz összetétele megegyezik a desztillátum összetételével (totálkondenzáció feltétele).
- A forralóból távozó gőz összetétele megegyezik a fenéktermék összetételével.

A rektifikáló oszlop anyagáramait a **2.3. ábrán** láthatjuk. B a betáplálás, D a desztillátum, M a maradék mólárama, az illékonyabb komponensre nézve az egyes fázis összetétele móltörtben kifejezve rendre x_B , x_D , x_M .



2.3. ábra: A rektifikáló oszlop anyagáramai

A teljes oszlop bruttó tömegmérlege:

$$B = D + M \quad 2-2.$$

Az illékonyabb komponensre vonatkozó fajlagos tömegmérleg:

$$B x_B = D x_D + M x_M \quad 2-3.$$

A rektifikáló oszlopot a betáplálás helye a számítások szempontjából két részre osztja. A két oszloprészben, a felső (dúsító) és az alsó (kigőzölő) szakaszban a fázisok tömegárama és aránya is eltérő. A rektifikáló oszlopra két munkavonal írható fel.

Felső munkavonal:

$$y = \frac{R}{R+1}x + \frac{1}{R+1}x_D \quad 2-4.$$

Ahol:

x: folyadékfázis összetétele [-]

y: gőzfázis összetétele [-]

x_D : desztillátum összetétele [-]

$R = \frac{F}{D}$: refluxarány, amely az oszlop tetején visszavezetett folyadék (F) mennyiségének és az elvett desztillátum (D) mennyiségének aránya [-]

Alsó munkavonal:

$$y = \frac{R_r + 1}{R_r}x - \frac{1}{R_r}x_M \quad 2-5.$$

Ahol:

x: folyadékfázis összetétele [-]

y: gőzfázis összetétele [-]

x_M : maradék összetétele [-]

$R_r = \frac{\bar{G}}{M}$: visszaforralási arány, amely az oszlop alján visszavezetett gőz (\bar{G}) mennyiségének és az elvett maradék (M) mennyiségének aránya [-]

A rektifikáló oszlop dúsító és kigőzőlő szakaszának találkozási pontjában, tehát a betáplálási tányéron a felső és alsó munkavonal egyenlete egyidejűleg érvényes.

Jellemezzük a betáplálás hőállapotát q -val:

$$q = \frac{F_B}{B} = \frac{Q}{\Delta H} \quad 2-6.$$

Ahol:

F_B : a betáplálás folyadék részének mólárama [kmol/h]

B : a teljes betáplálás mólárama [kmol/h]

Q : a betáplálás folyadék részének elpárologatásához szükséges hőmennyiség [kJ/kmol]

ΔH : a betáplált elegy párolgáshője [kJ/kmol]

A betáplálás helyére a q -vonal egyenlete adható meg:

$$y = \frac{q}{q-1}x - \frac{1}{q-1}x_B \quad 2-7.$$

Ahol:

x : folyadékfázis összetétele [-]

y : gőzfázis összetétele [-]

x_B : betáplálás összetétele [-]

Az egyensúlyi egység vagy elméleti tányérszám (N_{elm}) a készülék azon része, amelyről a távozó fázisok egymással termodinamikai egyensúlyban vannak. Az egyensúlyi egység szám McCabe-Thiele módszerrel meghatározható szerkesztéssel.

A minimális tányérszám (egyensúlyi egységének száma, N_{min}) adott elegy esetén az oszlop minőségi teljesítőképességét jellemzi. Ekkor az oszlop tetején elvett gőzöket lekondenzáltatjuk és teljes egészében visszavezetjük az oszlopba (nincs desztillátum elvétel), azaz a készüléket teljes reflux mellett üzemeltetjük. Ezen túl nincs betáplálás és maradék elvétel sem.

Teljes reflux esetén a számításra alkalmas a Fenske-egyenlet, ha az α relatív illékonyság értéke állandó.

$$N_{min} = \frac{\left[\frac{1-x_M}{1-x_D} \frac{x_D}{x_M} \right]}{\lg \alpha} - 1 \quad 2-8.$$

A minimális tányérszám meghatározható a McCabe-Thiele szerkesztéssel is.

2.3. Adszorpció

Az adszorpció olyan diffúziós folyamat, melynek során szilárd anyag (adszorbens) felületén gáz- vagy folyadékelegyből egy vagy több komponenst megkötünk. A megkötött komponenst adszorptívumnak nevezzük. Az adszorptívumot és az adszorbent együtt adszorbeátumnak hívjuk. Az alkalmazott berendezés az adszorber.

Kétféle adszorpciót különböztetünk meg. Reverzibilis (fizikai) az adszorpció, ha minden hőmérséklethez, nyomáshoz, koncentrációhoz adott adszorbeált mennyiség tartozik. Irreverzibilis (kémiai) az adszorpció, ha a szilárd felületen kémiai reakció játszódik le, melynek következtében az adszorpció egyensúly nem megfordítható. Az adszorpció egyensúlyokat gázok (gőzök) adszorpciójakor a hőmérséklet, nyomás, koncentráció jelentősen befolyásolja, míg folyadékfázisból történő adszorpció esetén a nyomás hatása gyakorlatilag elhanyagolható, viszont a koncentráció és hőmérséklet hatása jelentős.

Az adszorpció egyensúly a szilárd fázis (adszorbens) és a fluidum komponenseinek hosszan tartó érintkezése után alakul ki és dinamikus jellegű. Ez azt jelenti, hogy időegység alatt ugyanannyi molekula deszorbeálódik a felületről, mint amennyi adszorbeálódik. Az adszorpció során hő szabadul fel, melyet adszorpció hőnek nevezünk.

A leggyakrabban alkalmazott adszorpció egyensúlyi izoterma a Langmuir-izoterma, amely monomolekuláris borítottságot, dinamikus adszorpció egyensúlyt tételezett fel, továbbá egyensúlyi állapotban egyenlőnek tekintette az adszorpció és a deszorpció sebességét. Tekintsünk egy egykomponensű adszorpciót, az i -edik komponens megkötődését gázfázisból a szilárd anyag felületén, melyre az alábbi Langmuir-féle adszorpció egyensúlyi izoterma érvényes.

$$q_i = \frac{a_i c_i}{1 + b_i c_i} \quad 3-1.$$

Ahol:

q_i : az i -edik komponens koncentrációja az adszorbensfázisban, [mol i komponens /kg adszorbens]

c_i : az i -edik komponens koncentrációja a folyadékfázisban, [mol i komponens /m³ folyadék]

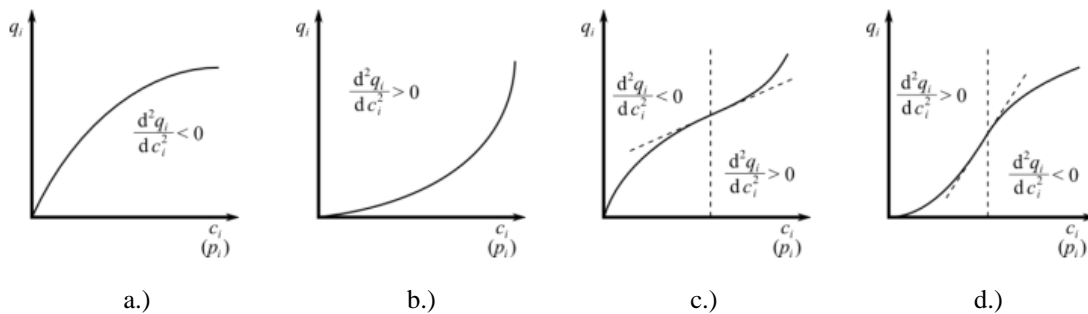
a_i : a Langmuir-egyenlet állandói, [m³ folyadék/kg adszorbens]

b_i : a Langmuir-egyenlet állandói, [m³ folyadék/mol i komponens]

Langmuir adszorpciós egyensúlyi izoterma több komponens esetén az alábbi általános egyenlettel írható le.

$$q_i = \frac{a_i c_i}{1 + \sum b_i c_i} \quad 3-2.$$

Az adszorpciós izoterma típusa lehet kedvező vagy kedvezőtlen vagy ezek együttesen (**2.4. ábra**). Az elnevezés abból ered, hogy a lépcsős koncentrációfüggvény alakja, az adszorpciós front a nyugvóréteges adszorpciós oszlopban történő elmozdulás során állandó alakú marad-e (kedvező), vagy elnyúlik (kedvezőtlen).



2.4. ábra: adszorpciós izotermák, ahol a.) kedvező, b.) kedvezőtlen, c.) kedvező-kedvezőtlen, d.) kedvezőtlen-kedvező

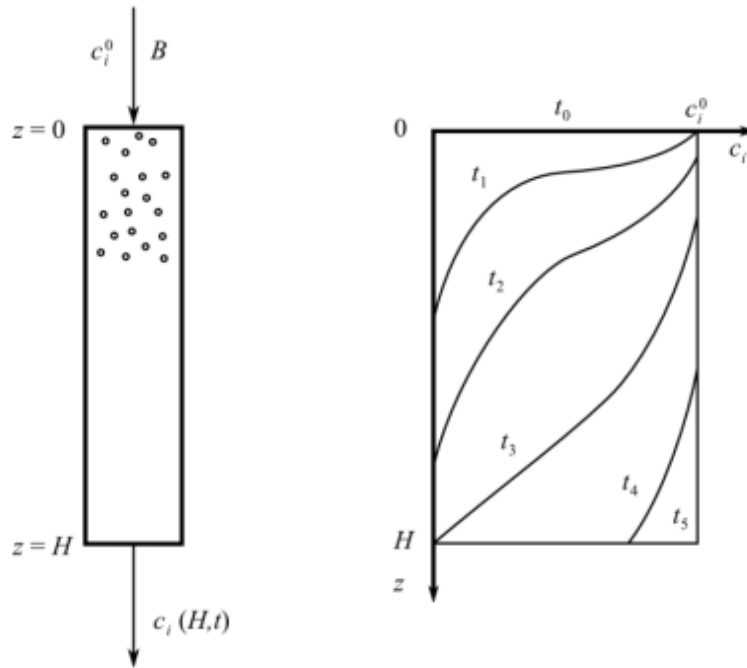
Az adszorpciós folyamatok egy komponens adszorpciója esetén is több egymást követő részfolyamatból állnak:

- külső diffúzió a Nernst-féle határrétegben,
- belső diffúzió a makro-, mezo-, mikropórusokban.
- adszorpciós megkötődés a szilárd fázis felületen van der Waals erővel.

Ezek közül a leglassúbb részfolyamat határozza meg a folyamat sebességét. Ennek megfelelően beszélhetünk külső diffúziós gátlású, illetve belső diffúziós gátlású adszorpcióról.

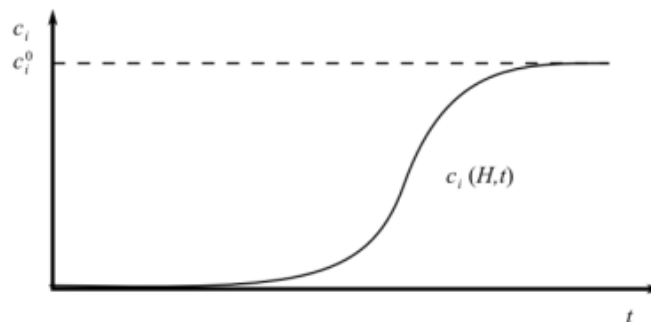
A komponens deszorpciója a fentiekkel ellentétes irányban, illetve sorrendben megy végbe.

A frontális adszorpció nyugvóréteges, differenciális fázisérítkeztesű művelet (**2.5. ábra**). Félfolyamatos üzemvitelű és koncentrációváltoztatást alkalmazunk lépcsős függvény szerint a műveleti egység belépő felületén.



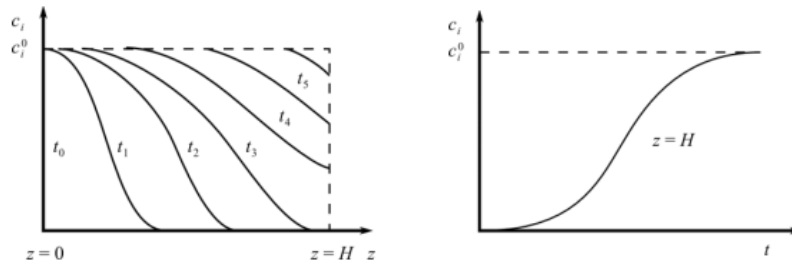
2.5. ábra: Nyugvórétegű adszorpció elvi folyamatábrája és az adszorpció front időbeli alakulása

Tételezzük fel, hogy az „i” komponenszt gázból távolítjuk el adszorpcióval, izoterm körülmények mellett. Az adszorbenst előzetesen tökéletesen regeneráltuk. Az „i” komponens, végighaladva az adszorbens tölteten, megkötődik, majd az adszorbens kapacitásának kimerülése után áttör az adszorpció oszlopon. Az áttörési görbe a $z = H$ helyen felvett koncentráció-idő görbe (2.6. ábra).



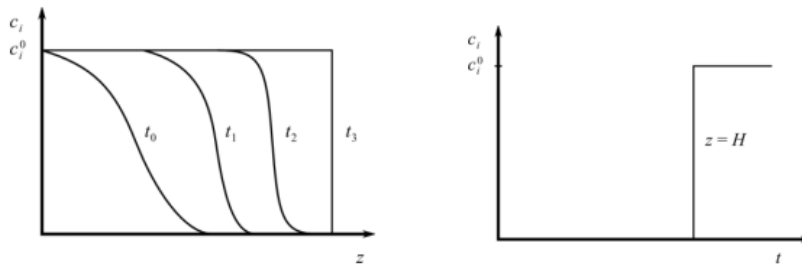
2.6. ábra: Áttörési görbe

Ha „i” komponens adszorpció egyensúlya kedvezőtlen, akkor a kis c_i koncentrációjú fluidumelemek az adszorbenstöltetben gyorsabban haladnak, mint a nagyobb c_i összetételű fluidumelemek. Tehát az adszorpció front elnyúlik az adszorbenstöltet hossza mentén és az áttörési görbe sem éles (2.7. ábra). Arányos alakú adszorpció frontok alakulnak ki.



2.7. ábra: Arányos alakú adszorpciós front, elnyúlt áttörési görbe

Kedvező adszorpciós egyensúly esetén a nagyobb c_i koncentrációjú folyadékelemek haladnak gyorsabban, mint a kis c_i összetételű folyadékelemek. Ennek következtében egy kezdeti, tetszőlegesen koncentrációeloszlásból lépcsős függvény alakul ki megfelelően hosszú adszorpciós oszlopban. Ezeket a frontokat állandó alakú adszorpciós frontoknak nevezzük. Az áttörési görbe alakja ebben az esetben lépcsős függvény lehet (2.8. ábra).



2.8. ábra: Állandó alakú adszorpciós front, éles áttörési görbe

2.4. Kristályosítás

A kristály olyan szilárd test, amelynek elemei (ionjai, atomjai, molekulái) bizonyos rendezettséget, ún. térrács alakzatot mutatnak. Az amorf anyagok teljesen rendezetlen és rendszertelen felépítésű szilárd anyagok (pl. üveg, viasz, szurok).

Kristályosítás az a folyamat, melynek során folyadék halmazállapotú komponenselegyből szilárd halmazállapotú anyagot választunk el.

A kristályosítás célja:

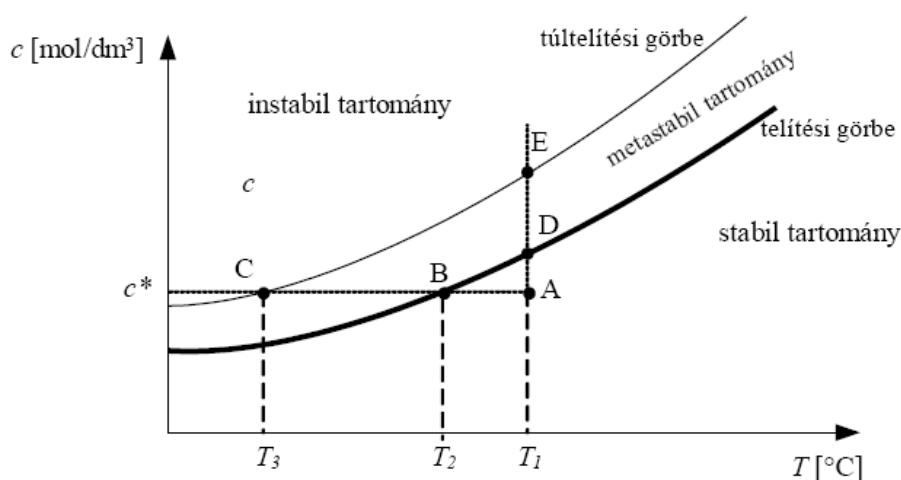
- segédanyagból történő kinyerés
- elválasztás más anyagoktól
- tisztítás
- formaadás

A kristályosítás történhet folyadékfázisból (oldatból vagy olvadékból) és gázfázisból. Továbbiakban az oldatból való kristályosítást tárgyaljuk.

Az az anyagmennyiség, amelyet adott körülmények között az adott oldószer feloldani képes oldhatóságnak nevezünk. Leggyakrabban g oldott anyag/100 g oldószer egységben adjuk meg. A hőmérséklet függvényében ábrázolva az oldhatóságot az oldhatósági görbét kapjuk.

Ha adott hőmérsékleten, adott mennyiségű oldószerben egy bizonyos anyagból a maximális mennyiségű anyagot oldunk (az oldatóság szerint), akkor telített oldatot kapunk. Ha maximálisnál kevesebb anyagot oldunk akkor telítetlen oldat. Sok anyag képes túltelített oldatot képezni, amikor a telítettnél több anyag van oldva az oldószerben. Az oldat instabil, nincs egyensúlyban.

Ahhoz, hogy a kristályképződés meginduljon egyrészt az oldat túltelítettsége szükséges, másrészt igen apró „kristálymagokra”, „gócokra” van szükség. A kristálymagképződés megindítható az oldat túlhűtésével, keveréssel, rázással, de legegyszerűbben néhány szem apró kristály beszórásával (oltókristály). A **2.9. ábrán** a túltelítési és telítési görbe látható.



2.9. ábra: A túltelítési és telítési görbe

A **2.9. ábrán** látható, hogy a telítési görbe feletti rész két tartományra a metastabil és az instabil tartományra osztható fel. Az egyensúlyi telítési görbe alatti stabil tartomány a telítetlen oldat mezeje. Itt sem kristályképződés, sem kristálynövekedés nincs.

A metastabil tartományban, amelyet a telítési és a túltelítési görbe határol, a kristályképződés nem valószínű, de a meglévő szemcsék növekednek.

Az instabil tartományban spontán kristályképződés van, itt a magképződés sebessége hirtelen növekszik.

A kristályosítás elvileg kétlépcsős folyamat, első lépésben a kristálymagok, kristálygócok keletkeznek, a második lépcsőben a kristályok növekednek. A gyakorlatban e folyamatok egyidejűleg mennek végbe.

A gócképződés az a jelenség, amelynek során valamely metastabilis, vagy instabil állapotú egyfázisú rendszerben az anyafázistól elkülönülnek a már stabilis új fázis parányi részecskéi. Lehet primer és szekunder gócképződés. Akkor beszélünk elsődleges vagy primer gócképződésről amikor a szilárd komponensmentes rendszerben indul meg a kristálykiválás. Homogén gócképződésről akkor beszélünk, ha a rendszerben heterogén katalitikus hatású idegen komponens nincs jelen. Heterogén gócképződés idegen anyag jelenlétében megy végbe.

Szekunder vagy másodlagos gócképződésről akkor beszélünk, ha az oldatban már van jelen kristály. Az elsődlegesen keletkezett kristálymag felületének környezetében a felületaktív erők hatására a kristályrácsba még be nem épült, kisméretű molekulacsoportok helyezkednek el. Kevert folyadékrendszerekben a változó helyi turbulencia okozta nyíróerő elég a kisméretű részecskék leszakítására, amelyek túltelített környezetbe jutva nagy valószínűséggel kristálygóccá válnak. Kimutatták, hogy a másodlagos gócképződés sebessége függ a keverés intenzitásától, a hűtés sebességétől és túlhűtés (túltelítés) mértékétől, de független a primer kristálymagok számától, méretétől, kémiai karakterétől és felületi tulajdonságaitól.

A gócképződés indukálására legáltalánosabban bevált módszer a túltelített folyadék beoltása. Az oltókristályt a finoman bolygatott folyadékban egyenletesen kell elszórni, a rendszer hűtését pedig ezzel egyidejűleg óvatosan kell szabályozni. Az oltókristály mennyiségét az oldat túltelítettsége, a várt termék mennyisége és a termék kívánt kristálymérete határozza meg. Az oltókristály leggyakrabban maga a finom porrá aprított késztermék. Gyakran az oltókristály a késztermékkel izomorf anyag. Az oltókristály akkor hatásos, ha az oltókristály rácsadata 15 %-on belül egyezik a kristályosítandó termék rácsadatával. Természetesen, ha az oltókristály összetétele kristályosítandó komponensével azonos, ilyen probléma nincs.

A kristályok növekedése a magok körül indul meg. Ha sok mag van az oldatban, akkor rendszerint aprószemcsés (lemez vagy tű alakú) kristály képződik. A kristályok alakja és nagysága lényegesen befolyásolja további feldolgozásukat. Ha pl. szűrési művelet következik a kristályosítás után, akkor célszerű, hogy kifejlett, határozott alakú, nagyszemcsés kristályok képződjenek. Ezeket ugyanis könnyebb leszűrni.

2.5. Extrakció

Extrakciónak nevezzük egy vagy több komponens folyadékból vagy szilárd anyagból való eltávolítását szelektív oldószer segítségével. A szelektív oldószert úgy válasszuk meg, hogy abban csupán az eltávolítandó komponensek oldódjanak jól és lényegesen kevésbé (gyakorlatilag ne) oldódjanak a kiindulási anyag egyéb komponensei.

Beszélhetünk:

- folyadék-folyadék extrakcióról
- szilárd-folyadék extrakcióról
- szuperkritikus extrakcióról

Folyadék- folyadék extrakció célja, valamely folyadékelegy komponenseinek szétválasztása olyan oldószerral, amely bizonyos komponenseket nem old, illetve azokkal nem elegyedik, másokat viszont jól old. Előnyösen alkalmazható ha:

- a folyadékelegy desztillációval vagy rektifikálással nem választható szét
- a desztillációs vagy más eljárás gazdaságtalan
- kinyerendő komponens hőre érzékeny, magasabb hőmérsékleten bomlik
- az oldószer könnyen visszanyerhető legyen (rektifikálással, bepárlással)

Az oldószer megválasztásakor a fő törekvés, hogy olyan oldószert („S”) találjunk, mely a szétválasztandó „A” (tömbfázis) és „B” (kinyerendő komponens) kétkomponensű folyadékelegy „B” komponensét lehetőleg korlátlanul oldja és legyen szelektív a „B” komponensre nézve. Az „A” és „S” fő fázisok sűrűsége egymástól legalább 20 %-kal eltérjen, a kölcsönös oldhatóságuk gyakorlatilag elhanyagolható legyen. Ez esetben a „B” komponenstől megtisztított visszamaradt „A” folyadékfázis a raffinátum („R”), míg a komponenssel szennyezett „S” oldószer az extraktum („E”). Az extraktum közvetlenül hasznosítható vagy a „B” komponens az extraktumból egyszerű eljárással kinyerhető. A visszanyert (regenerált) oldószert az extrakcióban újra felhasználják.

A folyadék-folyadék extrakció során tehát két nem elegyedő folyadék között történik anyagátadás. Használata elterjedt a kőolajfeldolgozó és petrokémiai iparban és a gyógyszeriparban.

Egy egyszerű háromkomponensű rendszerre a Nernst-féle megoszlási hányados (m) definíciója (5-1.):

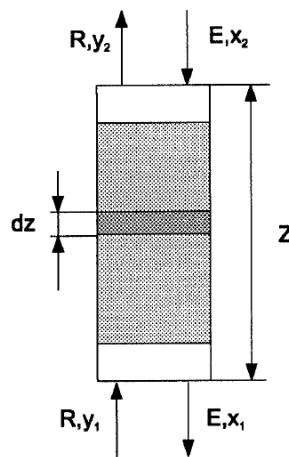
$$m = \frac{y}{x} \quad 5-1.$$

Ahol:

y : a megoszló anyag egyensúlyi koncentrációja az extraktumban (tömegtört) [-]

x : a megoszló anyag egyensúlyi koncentrációja a raffinátumban (tömegtört) [-]

Folyamatos fázisérítkeztetésű extrakció a többi kétfázisú művelethez hasonlóan tárgyalható. Az ellenáramú extrakciós oszlop áramait az **2.10. ábra** szemlélteti.



2.10. ábra: Ellenáramú extrakciós oszlop

A szilárd-folyadék extrakció egy olyan vegyipari művelet, amelynek során szilárd anyagot intenzív érintkeztetésbe hozunk egy olyan oldószerrel, amely bizonyos komponenseket (kulcskomponens) a szilárd anyagból kiold, de másokat nem (mátrix).

Az extrakció kezdetén az előkészített szilárd anyagot érintkeztetik a kiválasztott oldószerrel. A folyadék kitölti a vázanyag pórusait. A célkomponens feloldódik az oldószerben. Ennek eredményeként koncentrációkülönbség alakul ki a vázanyagban levő folyadék és a külső folyadék között, amelynek hatására diffúziós anyagáram jön létre. Az oldott anyag tehát diffúzióval, a szilárd vázanyagon keresztül jut a külső oldószerbe. Mivel a vázanyagban és azon kívül ugyanaz a folyadék van, elegendő hosszú érintkeztetési idő múlva koncentrációkiegyenlítés jön létre. Az oldható komponensek kivonása után az oldószer visszanyerik a kilúgozott vázanyagból (raffinátum). Az extraktorból távozó oldatból (extraktum) is

elválasztják az oldószert. A visszanyert (regenerált) oldószert az extrakcióban újra felhasználják.

A folyamatos szilár-folyadék extraktorokat működésük alapján két csoportba sorolhatjuk. Az egyik az immerziós eljárások, amikor a szilárd anyagot belemerítik az oldószerbe és szállítócsigával vagy keverő-szerkezettel, az oldószerrel ellenáramban mozgatják. A szilárd anyag mozog, ezért nincs különös követelmény a töltet szerkezetével kapcsolatban. Hátránya, hogy az apró, finom részecskéket az extraktum magával viszi. Az extraktumban a szilárdanyag-tartalom elérheti az 5%-ot is. Ezért az oldatot feldolgozás előtt gondosan meg kell szűrni. A másik eset a perkolációs eljárások, amikor az oldószert átfolyatják a nyugvó szilárd rétegen. Mivel a töltetnek jelentős az áramlási ellenállása, a réteg vastagsága nem lehet tetszőlegesen nagy. A részecskék egymáshoz képest nem mozognak, így nincs mechanikai kopás, aprózódás. A töltet réteg megszűri az oldatot, az extraktum nem tartalmaz szilárd részecskéket.

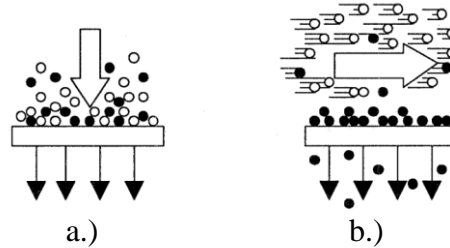
A szuperkritikus extrakciónál az oldószer van szuperkritikus állapotban (a szuperkritikus nyomás és szuperkritikus hőmérséklet felett). A szuperkritikus állapotú oldószer fizikai-kémiai tulajdonságai a gáz és folyadék állapot között átmenetet mutatják. A viszkozitása egy nagyságrenddel kisebb, a diffúziós állandója egy nagyságrenddel nagyobb mint folyadékfázisban. Az anyagátadás kedvezőbb lesz a folyadéknál, oldóképessége nagyságrendekkel nő. A nyomás és a hőmérséklet megfelelő változtatásával a fluidum oldóképessége szabályozható. Így, ha az oldószer nyomása és a hőmérséklete lecsökken, akkor az oldott anyag kiválik az oldószerből, azaz az oldott anyag elválasztása az oldószertől egyszerű. Az extrakt elválasztása után az oldószer újra felhasználható. Ezáltal kevesebb hulladék képződik és a kapott extraktum oldószertmentes. Az oldószer veszteség minimális. Növényi olajok kivonására, alkoholmentes italok és koffeinmentes kávé előállítására alkalmazzák.

2.6. Membránszeparáció

A membrán szó latin eredetű („*membrana*”), eredeti jelentése hártya, héj. A műszaki életben membránnak valamilyen külső erővel kifeszített rugalmas válaszfalat nevezünk. A vegyiparban a membrán technológiai fogalom. Olyan technológiai válaszfalat jelöl, amely szelektív átteresztő képességénél fogva a feldolgozandó anyagok alkotórészeinek szétválasztását többnyire kémiai átalakulás nélkül teszi lehetővé. Lényegében a membrán olyan közeg,

amelyen a feldolgozandó fázis komponensei, vagy részecskéi nem, illetve különböző sebességgel jutnak át.

A membránszeparációs folyamatokat igen élesen el kell különíteni a hozzájuk igen hasonlító szűréstől (**2.11. ábra**). Szűrőkor a szűrőre feladott anyag a nyomáskülönbség hatására a szűrő felületére merőleges irányban mozog, az elválasztandó keverékek legalább egy komponense a szűrőközeg belsejében vagy felületén gyűlik össze, ezért a szűrő fokozatosan eltömődik, és teljesítménye egyre csökken.



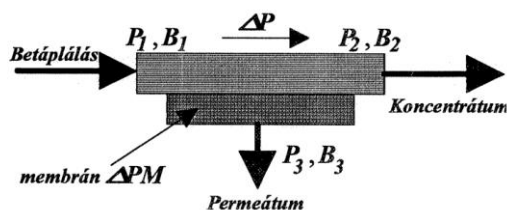
2.11. ábra: A szűrés és a membrános elválasztás összehasonlítása, ahol a.) klasszikus szűrés, b.) membránszűrés

A membránszűrés eljárásokban a szűrendő oldat eláramlik a féligáteresztő membrán mellett, miközben a membrán két oldala között fennálló nyomáskülönbség hatására az oldószer illetve a membrán pórusméretétől függően az oldott molekulák egy része is átszivárog a membrán alacsonyabb nyomású oldalára. A membrán az eredeti anyagáramot két részre osztja: a permeátum az a fázis, amely áthatol a membránon és a koncentrátum (v. retentátum), vagyis az az oldat, amely megmarad a membrán betáplálási oldalán.

A membránnak azt a tulajdonságát, hogy a különböző anyagokat különböző mértékben engedik át, permszelektivitásnak nevezzük. A membrán szelektivitása folytán mindkét anyagáram összetételét megváltoztatja. Az elválasztásra felhasználhatjuk a nyomásgradiensén kívül a kémiai potenciál, a hőmérséklet és az elektromos potenciálkülönbség gradiensét is.

A membrán két oldala közötti nyomáskülönbség hatására végbemenő finomkémiai szűrés vagy membrán-szeparációs technikákat a következőképpen csoportosíthatjuk: mikroszűrés, ultraszűrés, nanoszűrés és fordított ozmózis.

Jelöljük a szűrőegységre feladott anyalúg mennyiségét B_1 -gyel, nyomását p_1 -gyel, a koncentrátum mennyiségét B_2 -vel, nyomását p_2 -vel, a permeátum mennyiségét B_3 -mal, nyomását pedig p_3 -mal, ahogy ezt a **2.12. ábrán** láthatjuk.



2.12. ábra: Membrán szűrőegység nyomás és áramlási viszonyai

Egy finomkémiai szűrőegység által produkált permeátum és koncentrátum mennyiségét, vagyis a szűrő teljesítményét és elválasztó képességét két egymással konkuráló folyamat szabja meg, úgymint a membrán áteresztő képessége, vagyis az idő és felületegységen átszivárgó permeátum mennyisége (fluxus) a membrán-pórus és molekula méreten túl elsősorban a membrán két oldala közötti ΔPM átlagos nyomáskülönbségtől függ, melyet transzmembrán nyomás-különbségnek (6-1.) neveznek.

$$\Delta PM = \frac{p_1 + p_3}{2} - p_2 \quad 6-1.$$

Ahol:

p_1 : a belépő áram nyomása [bar]

p_2 : a koncentrátum áram nyomása [bar]

p_3 : a permeátum áram nyomása [bar]

A berendezés átbocsájító képességét viszont az anyalúg belépési pontján és a koncentrátum kilépési pontján mért nyomások ΔP különbsége szabja meg. Nagy ΔP nagy B_2 áramot, és ezzel jó tisztító hatást eredményez, de a kisebb ΔPM miatt kisebb lesz a B_3 permeátum mennyisége. Ha ΔPM nagy, kezdetben nagy lesz a membránon átszivárgó B_3 permeátum fluxusa is. A kis ΔP azonban alacsony B_2 áramot eredményez, amely nem tisztítja megfelelő mértékben a membrán felületét, ezért a permeátum fluxus gyorsan egy csökkent értékre áll be.

A szűrőegység optimális nyomás- és áramlási viszonyai természetesen a feldolgozandó oldatok koncentrációjától is függenek. Minél kisebb a feldolgozandó oldat koncentrációja, annál nagyobb permeátum fluxus érhető el egy adott ΔPM érték mellett.

Általában egy komponens kiszűrésénél a membrán használhatóságát a visszatartással (R) fejezik ki. A visszatartás komponens specifikus, mértékét a kiindulási és a permeátumkoncentráció ismeretében az alábbi képlettel számoljuk (6-2.).

6-2.

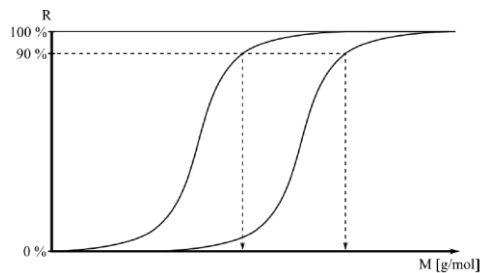
$$R = \frac{c_F - c_P}{c_F}$$

Ahol:

c_P : a permeátum koncentrációja [mol/dm³, g/dm³]

c_F : a betáplálás koncentrációja [mol/dm³, g/dm³]

A vágási érték az a molekulatömeg, amelyet a membrán 90%-ban visszatart. A vágási értéket célszerű fenntartásokkal kezelni, hiszen ha megnézzük a **2.13. ábrát**, arról jól látható, hogy egy membrán visszatartása egy adott molekulatömeg-tartományban mozog. Léteznek éles vágási értékkel rendelkező membránok, amelyeknél a visszatartott molekulák tömege egy szűk tartományon belül mozog, azonban léteznek „diffúz” vágási értékkel rendelkező membránok, amelyeknél ez a tartomány kiszélesedik.



2.13. ábra: Membrán szűrőegység nyomás és áramlási viszonyai

2.7. Szárítás

A szárítás szűkebb értelemben az a művelet, melynek során valamilyen szilárd anyag nedvességtartalmát csökkentjük oly módon, hogy a nedvességet energiaráfordítással elpárologtatjuk, ezzel az a gázfázisba kerül, majd a gázzal együtt elhagyja a berendezést. Bővebb értelemben beszélhetünk folyadékok és gázok szárításáról is. A szárítás ez esetben is úgy történik, hogy a nedvesség a szárítandó anyagból fázisváltozás mellett egy segédfázisba kerül, majd azzal együtt elhagyja a szárító egységet. Mivel a szárítás minden esetben a nedvesség fázisváltozásával jár együtt, ezért a szárítási művelet során jelentős energia szükséglettel vagy felszabadulással kell számolnunk.

A szárítás lényegében hő transzporttal indukált nedvesség transzport, ezért a művelet megtervezésénél a hő és a nedvesség mozgását együttesen kell figyelembe venni.

A továbbiakban a szilárd anyagok szárítását tárgyaljuk részletesebben. A szárítandó anyagban lévő folyadék elpárologtatásához hőt kell befektetni. A hőközlés módja szerint a szárítási eljárások két legfontosabb csoportja:

- konvekciós szárítás: a szárító berendezésbe folyamatosan gázáramot vezetünk be, melynek szerepe kettős. Egyfelől biztosítja a nedvesség elpárologtatásához szükséges energiát, másfelől segédfázisként magával viszi a szárítandó anyagból elpárolgó vízgőzt. A szárítandó anyagot tálcákra helyezik el. A szárítandó anyag fölött áramlik az alacsony nedvességtartalmú szárító gáz, amely az esetek többségében levegő vagy füstgáz.
- kontakt szárítás: a szárítandó anyagot fűthető tálcákra helyezik el. A hő a tartószerkezeten keresztül jut a szemcsés rétegbe. A szilárd fázisból elpárolgó nedvesség a gáztérbe kerül. A szárítón folyamatosan kis térfogatáramban levegőt vezetnek át abból a célból, hogy a gázfázisba került nedvesség az öblítő levegővel együtt elhagyhassa a berendezést.

A száraz levegő és vízgőz keverékét nedves levegőnek nevezzük. A nedves levegő nedvességtartalmának megállapításánál abszolút és relatív nedvesség-tartalmat különböztetünk meg. A levegő x abszolút nedvességtartalma alatt 1 kg száraz levegőben lévő kilogrammban kifejezett vízgőz mennyiséget értünk (7-1.).

$$x = \frac{18}{29} \frac{p_w}{P - p_w} \quad 7-1.$$

Ahol:

P : össznyomás (bar)

p_w : a vízgőz parciális nyomása (bar)

A relatív nedvességtartalom (φ) alatt a vízgőz parciális nyomásának és az adott hőmérsékleten a vízgőz tenziójának (p_w^0) hányadosa (7-2.).

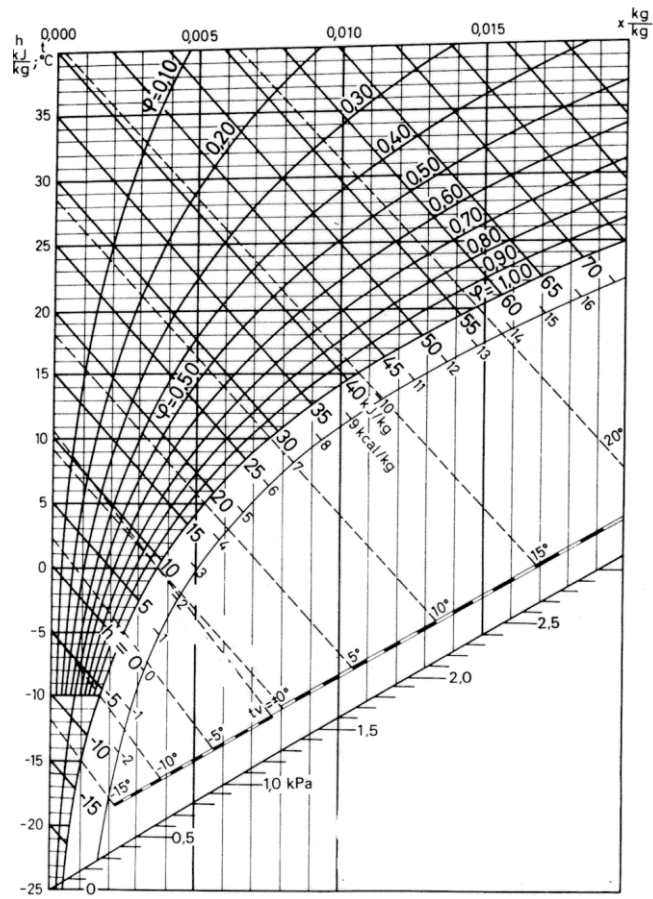
$$\varphi = \frac{p_w}{p_w^0} \quad 7-2.$$

A nedvességtartalmon kívül a nedves levegő fontos jellemzője a hőmérséklet. A mérés technikától függően a nedves levegő hőmérsékletével kapcsolatban három féle hőmérsékletről szokás beszélni. A T_{sz} száraz hőmérséklet alatt a levegő közönséges hőmérsékletével

mérhető $^{\circ}\text{C}$ -ban kifejezett hőmérsékletét értjük. A T_H harmatponti hőmérséklet, ez az a hőmérséklet ameddig a nedves levegőt konstans abszolút nedvesség tartalom mellett hűteni kell, hogy az a vízgőzre nézve telítetté váljon. Harmatpont alatti hőmérsékleteken a vízgőz a levegőből kikondenzálódik. A T_N nedves hőmérséklet az a hőmérséklet, amelyen valamely nedves felület – legtöbbször vízfelület – egyensúlyba kerül a nedves levegővel, oly módon, hogy a felületről eltávozó anyagáramlással elvitt hő egyenlővé válik a felületre érkező hőárammal. Az így bekövetkező telítődési folyamatban a levegő entalpiája nem változik.

A nedves levegő h fajlagos (1kg száraz levegőre vonatkozó) entalpiája nem közvetlenül mérhető mennyiség. A nedves levegő entalpiája a levegő és a levegőben lévő vízgőz entalpiájából tevődik össze.

A nedves levegő hőtartalom diagramja vagy megalkotója alapján Mollier-diagramnak látható a **2.14. ábrán**. A diagram ferdeszögű koordináta-rendszerben készül, az ordinátatengelyen az entalpia (kJ/kg), az abszcisszán pedig a levegő abszolút nedvességtartalmát (kg/kg) jelöljük. Az állandó hőmérsékleten végbemenő állapotváltozást jelző vonalak (izotermavonalak) a hőmérséklet emelkedésével legyezőszerűen szétnyílnak és nem párhuzamosak. A diagrammon megtaláljuk még a különböző relatív nedvességtartalomhoz (φ) tartozó görbéket is. A nedves levegő állapot diagrammján a jellemző paraméterek változása rendkívül szemléletesen ábrázolható, víz-levegő rendszerre vonatkozik.



2.14. ábra: Mollier diagram

3. Transzportfolyamatok

3.1. Transzportfolyamatok alapjai

A transzportfolyamatok tárgya a vegyipari berendezésekben, műveleti egységekben lezajló folyamatok értelmezése és kvantitatív leírása.

3.1.1. Extenzív és intenzív állapotjelzők

A vegyipari rendszerek leírására olyan tulajdonságok használhatóak fel, amelyek egyértelmű függvényei a rendszernek. Ezeket állapotjelzőknek nevezzük. Az állapotjelzők lehetnek:

- extenzív állapotjelzők függenek a rendszer méretétől, additívak; pl.: tömeg, anyagmennyiség, töltés, entrópi, impulzus, energia...stb.
- intenzív állapotjelzők: nem függenek a rendszer méretétől, nem additívak; pl.: nyomás, hőmérséklet, koncentráció, sűrűség... stb.

A vegyiparban termelésben alapanyagból terméket állítunk elő. A termelés folyamán az összetétel megváltozik. Az összetétel változása bekövetkezhet kémiai reakció által – ilyenkor új anyagi minőségek jelennek meg – vagy valamilyen szeparációs technika következtében. A vegyiparban előforduló anyagokat fázisoknak nevezzük. A fázis a tér azon része, ahol az anyagot jellemző intenzív állapotjelző a tér folytonos függvénye (pl. a levegőben, mint fázisban ha mérjük a helykoordináta mentén a hőmérsékletet egy folytonos függvényt kapunk). Ha több fázis van jelen a rendszerben a fázishatáron a jellemző tulajdonságfüggvénynek szakadása van (pl. egy zagyban, ahol szilárd szemcsék vannak folyadékban diszpergálva, ha mérjük a sűrűséget a helykoordináta mentén, akkor a folyadék-szilár fázis határfelületen a sűrűségfüggvénynek szakadása van.)

Vegyipari műveleti egységbe bevitt fázison fizikai vagy kémiai változást szeretnénk előidézni. Változás csak úgy következhet be, ha a fázishoz anyagot, komponenst, energiát vagy mozgásmennyiséget adunk. E mennyiségek extenzív mennyiségek, ami azt jelenti, hogy e mennyiségekre, vagyis a tömegre, komponensre, energiára, impulzusra megmaradási tételek vonatkoznak, így a fázis tömegére, energiataralmára, valamely kémiai anyagtartalmára és mozgásmennyiségére mérleget lehet felírni. A transzportfolyamatok feladata e négy extenzív mennyiség mozgásának elemzése. A lényeges elemek kiemelése, a kevésbé lényeges elemek

elhanyagolása után lehetőség nyílik az extenzív mennyiségek térbeli és időbeli eloszlásának kvantitatív leírására.

3.1.2. Extenzív mennyiség sűrűsége

Egy fázisban bekövetkező változások jól nyomon követhetők, ha pontról pontra megadjuk az extenzív mennyiségek sűrűségét a fázisban. Egy adott $P(x,y,z)$ pontban, adott t időpillanatban bármely extenzív mennyiség sűrűségét megállapíthatjuk úgy, hogy veszünk egy, a P pontot körülölelő kontrolltérfogatot, meghatározzuk a kontrolltérfogatban lévő extenzív mennyiséget, osztjuk a mennyiséget a kontrolltérfogattal és képezzük a hányados határértékét, midőn a kontrolltérfogat rázsugorodik a P pontra.

A térfogategységre jutó tömeg, a sűrűség (ρ); az i -edik kémiai komponens mólokban kifejezett sűrűsége a c_i mól koncentráció; a térfogategységre jutó entalpiát megkapjuk, ha a tömegegységre jutó, h fajlagos entalpiát szorozzuk a sűrűséggel; a térfogategységre jutó mozgásmennyiség a sűrűség és sebesség szorzataként adódik. Tehát általánosan valamennyi extenzív mennyiség sűrűsége előállítható, ha az extenzív mennyiség tömegfajlagosát megszorozzuk a tömeg sűrűséggel.

Az előzőek alapján adott időpillanatban egy készülékben lévő anyag jellemzésére elég megadni a készüléktérfogatban a ρ sűrűség, a c_i koncentráció, a h entalpia értékét és a sebességet. Ez utóbbi állapotjellemzők intenzív paraméterek, értékük nem függ a fázis kiterjedésétől.

A készülékben lévő anyag, komponens, entalpia vagy a mozgásmennyiség az előzőekben definiált, térfogatra vonatkozó intenzív állapotjellemzők térfogati integráljaként számíthatók ki.

3.1.3. Áram, áramsűrűség

Ha a készülék képzeletbeli burkán egy A felületen valamilyen extenzív mennyiséget, rendszerint anyagot viszünk be a berendezésbe (az extenzív mennyiség mozog), akkor az extenzív mennyiség áramáról (J) beszélünk. Áram ezek szerint egy adott felületen időegység alatt áthaladt extenzív mennyiség. Az áram definíciója kapcsán elsősorban az foglalkoztatott bennünket, hogy egy adott, esetenként elég nagy felületen összességében mennyi anyag, energia, impulzus megy át, de nem foglalkozhatunk azzal a kérdéssel, hogy az illető extenzív mennyiség vajon egyenletes intenzitással megy át a felületen, vagy az áram intenzitásának valamilyen eloszlása van. Az áramintenzitás részletesebb elemzése az áramsűrűség (j) definiálásával válik lehetővé. Áramsűrűsége az áram irányára merőleges egységnyi

keresztmetszeten átáramló extenzív mennyiséget értjük. Az áramsűrűség vektoriális jellegű mennyiség, iránya a mozgás irányával esik egybe.

Az áram és az áramsűrűség között úgy teremthetünk könnyen kapcsolatot, ha a kérdéses A felületet dA elemi felületdarabokra bontjuk, és a felületelemeket vektoriális mennyiségként kezeljük. A dA felületelemet jellemző vektor iránya a felületelem normálisának irányába mutat, nagysága pedig a felületelem nagyságával arányos. Egy dA felületelemen átáramló dJ extenzív mennyiség $dJ = j \cdot dA$. Így a J áram ezek után:

$$J = \int_A \mathbf{j} \cdot d\mathbf{A}$$

3.1.4. Extenzív mennyiség mozgásának okai

Most már csak az a kérdés milyen mechanizmussal megy át egy extenzív mennyiség egy adott felületen. Extenzív mennyiségek mozgásának okai a következők:

- konvektív: az extenzív mennyiségek mozgásának azt a részét, amely az anyag makroszkopikus mozgásából ered, konvektív áramnak nevezzük. A konvektív áram létezésének oka a közeg mozgása, a közeg mozgásának oka pedig az, hogy azt valamikor mozgásba hoztuk, és a mozgás lassulásához illetve megszűnéséhez vezető, áramlási veszteségeket, sebesség csökkenést okozó erőket pedig folyamatosan, valamilyen külső erővel kompenzáljuk.
- vezetések (konduktív): az extenzív mennyiség egy nyugvó közegen keresztül jutott el a egyik helyről a másikra. Az ilyen típusú mozgás oka a fázist alkotó molekulák hő mozgásában (Brown mozgás) keresendő. A fázisban lévő energia- komponens- és impulzussűrűség inhomogenitása révén a rendszer kiegyenlítő folyamatokat indít el ennek következtében az extenzív mennyiség mozog. Az extenzív mennyiségek ezt az inhomogenitások kiegyenlítésre irányuló áramát vezetések áramnak nevezzük.
- átadásos: két fázis határfelületén keresztül megy végbe. A határfelülethez extenzív mennyiség csak sűrűség gradiens hatására vezetések árammal érkezik, és ugyancsak vezetések árammal távozik a határfelületről a másik fázisban. Az átszármaztatott extenzív mennyiség valahogyan mindkét fázisbeli vezetési együtthatóktól, és a fázisokban kialakult sűrűség-gradiensektől függ. A két vezetések áram helyett a változók számának csökkentése érdekében használjuk az átadásos áramokat.

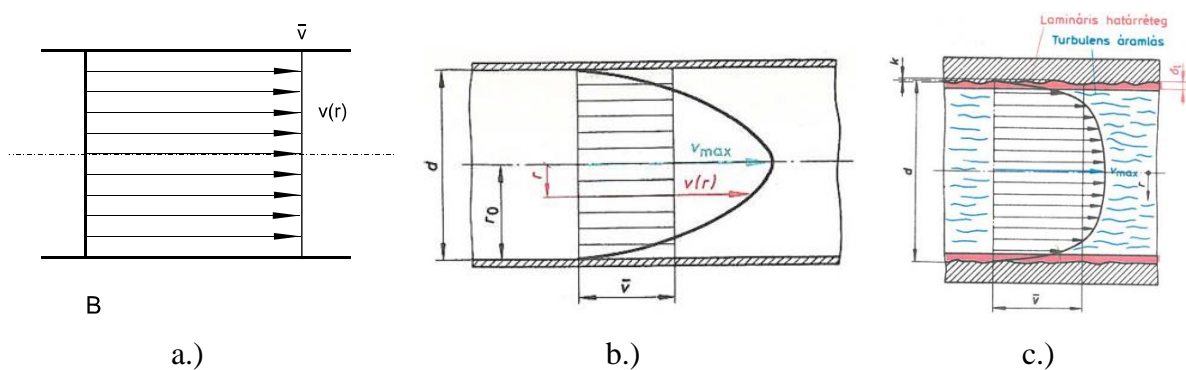
3.2. Lamináris és turbulens áramlás

A kis sebességeknél észlelhető zavartalan áramlást lamináris, réteges áramlásnak nevezzük. Réteges áramlás esetén az egymás mellett áramló folyadékrétegek anyaga csak a hőmozgás miatti molekulamozgások eredményeképpen keveredik egymással. Ha a kiömlő folyadék térfogatárama az időben nem változik, akkor a sebességvektor a cső bármely pontján az időben állandó, az áramlás stacionárius.

Nagy sebességeknél az áramlási tér egy adott pontján a sebességvektor ingadozása az egymás után áthaladó különböző méretű és intenzitású örvényekkel magyarázható. Ezt az örvényekre bomló igen bonyolult szerkezetű áramlást turbulens, gomolygó áramlásnak nevezik.

Az áramlás lamináris vagy turbulens jellegét nem csak az áramlási sebesség szabja meg, hanem a ν kinematikai viszkozitás és az áramlási tér geometriája is. A viszkozitás lényegében az áramlás irányára merőleges irányban szállított impulzusáramból eredő fékező, torlasztó erőhatásokat veszi figyelembe, míg a geometriai méret a teret határoló fal rendező szerepét hivatott reprezentálni. Az itt említett tényezők együttes hatását egy vd/ν dimenziómentes komplexben, az úgynevezett a Reynolds (Re) számban foglalhatjuk össze. Rezgéseknek, környezeti hatásoknak kitett, simafalú, üres cső esetében az áramlás jellegének megváltozása ~ 2300 -as Re szám körül megy végbe.

Tekintsünk egy csövet, és tegyük fel, hogy a cső teljes keresztmetszetében azonos a sebesség (3.1. ábra a.). A cső egyenes, így minden folyadékelem ugyanakkora sebességgel ugyanakkora utat tesz meg. Az ily módon idealizált áramlási képet dugószerű (plug flow) áramlásnak nevezik. Lamináris áramlás esetén parabolikus sebességprofil alakul ki (3.1. ábra b.).



3.1. ábra: Dugószerű áramlás (a.), lamináris áramlás (b.) és turbulens áramlás (c.) csőben

3.3. Tartózkodási idő

A nagyüzemi folyamatos vegyipari termelés egymás után szervezett fázisérintkeztetéseken keresztül valósul meg. Ehhez a fázisokat be kell vinni a berendezésbe, időt kell biztosítani a megfelelő változás bekövetkezéséhez, majd a fázist illetve fázisokat el kell távolítani a berendezésből. Folyamatos művelet esetén a fázisok az esetek zömében egyenletesen, azonos tömegáramban lépnek be a berendezésbe, és természetesen egyenletes áramban is távoznak onnan. A változáshoz annyi idő áll rendelkezésre, amennyit a fázis a berendezésben eltölt.

Szakaszos termelés esetén a fázisokat bemérik a berendezésbe, segédfázisok alkalmazásával (fűtés, hűtés, stb.) változásra alkalmas állapotba hozzák, majd megfelelő idő eltelte után a változásokat rögzítik (reakció befagyasztás) és a fázisokat a készülékből kiürítik. Szakaszos reaktorokban a változásra szánt idő jól tervezhető, míg a folyamatos technológiákban, illetve a szakaszos berendezés előkészítő vagy segéd műveleteiben az időt a mozgó fluidum sebességéből és a készülékben megtett útból lehet meghatározni.

Ennek megfelelően a szakaszos berendezésekben a tartózkodási idő könnyen definiálható. Egy szakaszos berendezésben minden molekula vagy fáziselem azonos ideig tartózkodik, mivel a töltés és ürítés időtartama általában elhanyagolható a művelet időtartamához képest.

Ezzel ellentétben a folyamatos működésű műveleti egységek intenzív állapotjelzői stacioner állapotban nem függenek az időtől. Geometriáját tekintve egy folyamatos műveleti egység lehet üstszerű, vagy csőszerű. Azonban bármilyen geometriájú is a berendezés nem lehet pontosan megmondani, mennyi időt tölt el egy molekula a készülékben, hiszen a fluidumelemek különböző utakat bejárva más-más tartózkodási idővel rendelkeznek. Csak azt tudjuk megmondani, hogy a fluidum elem milyen valószínűséggel lép ki egy adott időintervallumban. A készülékbe belépő, kilépő vagy a készülékben tartózkodó fluidum elemek a tartózkodási idő szempontjából statisztikus sokaságot képeznek, így a fluidum elemek koreloszlását valószínűségi függvények segítségével írhatjuk le. Ezek a függvények kísérleti technikák segítségével is meghatározhatók.

A tartózkodási idő tehát egy valószínűségi változó, amelynek van várható értéke, szórása, eloszlása és sűrűségfüggvénye.

Irodalomjegyzék és ajánlott irodalom

Dr. Szolcsányi Pál, Dr. Szánya Tibor: Vegyipari Műveletek I. kézirat, Veszprémi Vegyipari Egyetem, Vegyipari Műveletek Tanszék, Veszprém, 1983

Rippelné Dr. Pethő Dóra: Vegyipari műveleti laboratóriumi gyakorlatok, Pannon Egyetem, online jegyzet, 2021

Fonyó Zsolt, Fábry György: Vegyipari művelettani alapismeretek, Nemzeti tankönyvkiadó, Budapest, 2004

Dr. Argyelán János: Transzportfolyamatok, Pannon Egyetem Kiadó, 2009