

4.5. fejezet  
**KRISTÁLYOSÍTÁS**

Dr. Pécs Miklós



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem,  
Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---



---

**Kristályosítás**

Hasonlít a csapadékképzéshez, mert itt is túltelített oldatból válik ki az anyag. De: itt az anyag rendezett szerkezetű, nem amorf.

A kristályosítás nagyipar, évente sok százezer tonna terméket kristályosítanak. Előnyei: a termék

- nagymértékben tisztított
- jól kezelhető: egyenletes szemcseméret, könnyebb a szűrés, szárítás, anyagmozgatás
- esztétikusabb

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

2

---

---

---

---

---

---

---

---

**Kristályosítás**

A hasonlóság ellenére a kicsapást a koncentráció műveletek közé soroljuk, a kristályosítást pedig a végztisztításhoz. Oka: a kristályosítás során nem csak a víztől szabadulunk meg, hanem nagymértékben tisztul is az anyag. A kristályrácsba csak egyfajta molekulák képesek beépülni. Az egykristály nagyon tiszta, a szennyezések csak a felületen, illetve a zárványokban lehetnek.

Többféle kristályforma




BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

3

---

---

---

---

---

---

---

---

## Kristályosítás

A túltelítést általában bepárlás + hűtéssel hozzák létre. A túltelítés mértéke szerint a rendszer viselkedése (gócképződés) többféle lehet:

- metastabil
- átmeneti
- labilis

The diagram plots concentration on the y-axis and temperature (T) in degrees Celsius on the x-axis. A solid curve represents the solubility limit. Above this curve, the system is supersaturated. This region is divided into three sub-regions: 'labilis tartomány' (stable region) at the top, 'átmeneti tartomány' (transition region) in the middle, and 'metastabil tartomány' (metastable region) at the bottom. A dashed line indicates the 'elhatárolás' (delimitation) between the stable and transition regions.

4

---

---

---

---

---

---

---

---

## Nehézségek

Nehéz reprodukálni/léptéknövelni, mert

- Kétfázisú a rendszer (szilárd-folyadék, határfelület)
- Anyag és hőátadás egyszerre megy végbe
- Termodinamikailag labilis rendszert kell reprodukálni
- A mikrokozmoszt kell reprodukálni, nem a reaktor egészét
- A szennyezéseknek fontos szerepe van

5

---

---

---

---

---

---

---

---

## A kristályosítás lépései

Szakaszok:

1. Túltelítés létrehozása (koncentráció+hűtés)
2. Gócképződés
3. Gócnövekedés (diffúzió által limitált)
4. Gócnövekedés (áramlás által limitált)
5. Elválasztás
6. Mosás
7. Szárítás

6

---

---

---

---

---

---

---

---

## Gócképződés

Homogén gócképződés: az oldott molekulák a hőmozgás hatására „éppen jól” találkoznak (kicsi az esélye)

A „legkisebb kristály” az elemi cella, legalább annyi molekula kell a góchoz, ahány az elemi cellát alkotja.

Heterogén gócképződés: idegen anyagok felületén (szennyezések, készülék) indul meg a kristályosodás.

Másodlagos gócképződés: a már meglévő kristályok ütközése, dörzsölődése során apró szilánkok válnak le, amelyek gócként viselkednek.

Nehezen reprodukálható – a megoldás: oltókristályok alkalmazása



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

7

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Gócképződés

Gócképződés sebessége:

$$\frac{dN}{dt} = k \cdot (c - c^*)^i$$

Ahol:  $i$  – empirikus paraméter (keverés, molekulaszám)

Hőfokfüggés: Arrhenius egyenlet szerint



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

8

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Gócnövekedés

Diffúziós gócnövekedés: mint a csapadékképzésnél, a Fick törvénnyel írható le.

$$\frac{dM}{dt} = k \cdot A \cdot (c - c^*)$$

ahol:  $k$  – tömegátviteli együttható ( $D$ ,  $\rho$ ,  $\eta$ )

$M$  – a kristály tömege

$A$  – a kristály felülete



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

9

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Gócképződés - gócnövekedés

Ha a szokásos labortechnikával a telített oldatot szoba-hőmérsékleten hosszabb ideig állni hagyjuk, akkor:

- lassan, minimális túltelítés alakul ki,  $(c - c^*)$  kicsi
- nagyon kevés góc alakul ki, kevés kristály lesz
- nincs keverés = diffúziós gócnövekedés, lassú, de van idejük nagyra nőni



Ez szép, de nem ipari módszer.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

10

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Gócnövekedés

**Konvekciós gócnövekedés:** analóg a csapadékképzéssel, de a  $k$  paramétert kétfelé bontjuk

$$\frac{dM}{dt} = \frac{1}{\frac{1}{k} + \frac{1}{\kappa}} \cdot A \cdot (c - c^*)$$

- Ahol:
- $k$  – az áramlásra jellemző állandó, a keveréstől és az oldat tulajdonságaitól függ
  - $\kappa$  – a felületi reakciósebességi állandó, csak a hőmérséklettől függ

Ellenállás jellegű mennyiségek, reciprok összegzés



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

12

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### A kristály jellemző mérete

A fenti egyenletben problémát okoz, hogy a kristály felülete is folyamatosan változik. Ezért bevezetjük a kristály „jellemző hosszát”

$$l = \frac{l^3}{l^2} = \frac{V}{\frac{A}{6}} = \frac{6 \cdot M}{\rho \cdot A}$$

Ez kockarácsokra pontosan igaz, más kristályformákra bevezették az alaktényezőket:

- $\Phi_V$  – térfogati alaktényező
- $\Phi_A$  – felületi alaktényező

Értékük kockarács esetén = 1

$$M = \rho \cdot l^3 \cdot \Phi_V$$

$$A = 6 \cdot l^2 \cdot \Phi_A$$


13

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### A kristály jellemző mérete

Visszahelyettesítve a növekedési egyenletbe:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{d(\rho \cdot l^3 \cdot \Phi_V)}{dt} = 6 \cdot \Phi_A \cdot l^2 \cdot \frac{1}{\frac{1}{k} + \frac{1}{\kappa}} \cdot (c - c^*)$$

Egyszerűsítve a következő alakot kapjuk:

$$\frac{dl}{dt} = \left( \frac{6 \cdot \Phi_A}{\Phi_V \cdot \rho} \right) \cdot \frac{l}{\frac{1}{k} + \frac{1}{\kappa}} \cdot (c - c^*) = k_g \cdot (c - c^*) = G$$

Azaz a lineáris növekedési sebesség nem függ a kristály méretétől.



14

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### A kristály jellemző mérete ☐

Ha a növekedési sebesség nem függ a kristály méretétől, akkor a kis kristályok „beérik” a nagyokat → egységeseznek

méret			tömeg			méretarány			tömegarány		
1	2	10	1	8	1 000	2	10	8	1 000		
2	3	11	8	27	1 331	1,50	5,50	3,38	166,38		
5	6	14	125	216	2 744	1,20	2,80	1,73	21,95		
10	11	19	1 000	1 331	6 859	1,10	1,90	1,33	6,86		
15	16	24	3 375	4 096	13 824	1,07	1,60	1,21	4,10		
20	21	29	8 000	9 261	24 389	1,05	1,45	1,16	3,05		



15

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

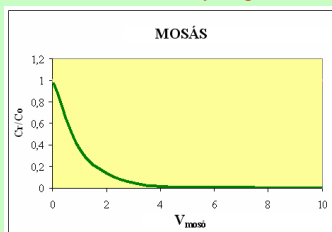
---

---

---

## További lépések

5. Elválasztás (szilárd-folyadék)
6. Mosás – a kristály felületén maradó anyalúg eltávolítása



7. Szárítás



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

16

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Kristályosítás ipari léptékben

Ipari léptékben sok, lehetőleg egyforma kristályra van szükségünk, gyorsan és olcsón. Ehhez:

$$\frac{dl}{dt} = k_g \cdot (c - c^*) = G$$

- sok góc legyen = oltókristály alkalmazása
- nagy (és állandó) hajtóerő/túltelítés
- a  $k_g$  érték is legyen nagy



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

17

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Kristályosítás ipari léptékben

### Szakaszos kristályosítás

A növekedés sebessége a túltelítés mértékétől függ,

$$\frac{dl}{dt} = k_g \cdot (c - c^*) = G$$

- ez pedig változik a folyamat során, mert fogy az oldatban lévő anyag
- változhat a hőmérséklet ( $c^*$ )

A cél az állandó növekedési sebesség → olyan mértékben kell hűteni, hogy az kompenzálja a kiválás miatti koncentráció csökkenést.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

18

---

---

---

---

---

---

---

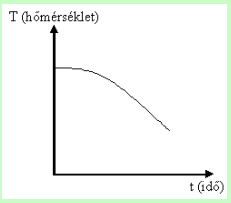
---

---

---


### Kristályosítás ipari léptékben

Ehhez ismerni kell a telítés – hőmérséklet görbét, és annak meredekségét ( $dc^*/dT$ ).  
 A hőfokprofil hosszú levezetés után:



$$\frac{dT}{dt} = \frac{3 \cdot G \cdot M_0}{\left(\frac{dc^*}{dT}\right) \cdot V \cdot I_0^3} \cdot (I_0 + G \cdot t)^2$$

Általában az elején lapos, aztán meredekebben csökken



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

19

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Kristályosítás ipari léptékben

A keverés hatása:

1. Túltelítés (=hűtés)	kell keverés a hőátadáshoz
2. Gócképződés	nincs hatása
3. Diffúziós gócnövekedés	nincs hatása, de a hűtés-hez kell
4. Áramlási gócnövekedés	mérsékelt keverés

→ végig állandó mérsékelt keverést alkalmaznak.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

20

---

---

---

---

---

---

---

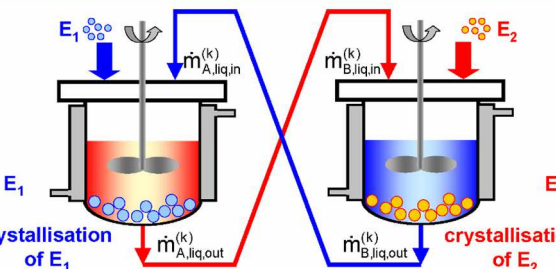
---


---

---

### Enantiomerek frakcionált kristályosítása

Oltókristállal csak az egyik enantiomert kristályosítják





BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

21

---

---

---

---

---

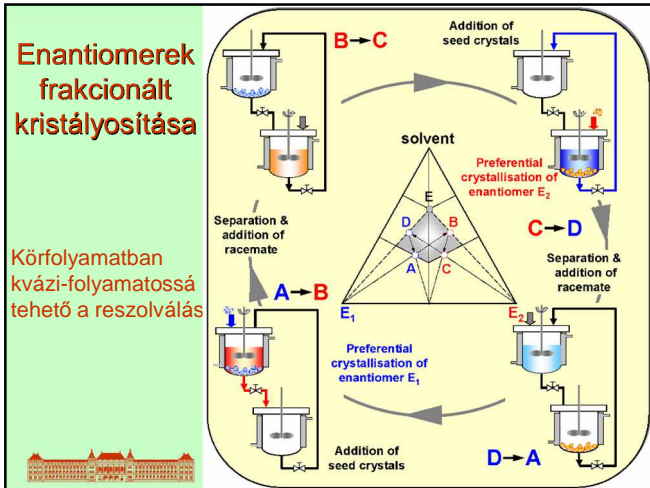
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**Egyszerű ismételt átkristályosítás**

A tisztítási faktor:  $E_A = \frac{\text{Anyag}_a\text{-kristályban}}{\text{Anyag}_a\text{-anyagúgban}}$

A kihozatal az ismétléssel romlik:

$$y = \left( \frac{E_A}{1 + E_A} \right)^n$$

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

---

**Frakcionált átkristályosítás**

Az anyagúgokat is feldolgozzuk. Akkor van értelme, ha két értékes terméket választunk el egymástól.

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

---

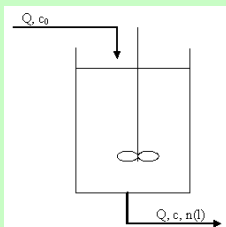


## Folytonos kristályosítás

Állandó betáplálással és hőmérsékleten állandósult állapot alakul ki. Nem szükséges oltókristály, a kristályok méretét a tartózkodási idő szabja meg.

$$l_D = \frac{3 \cdot G \cdot V}{Q}$$

Nehéz szabályozni, csak nagy (tonnás) léptékben alkalmazzák



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

25

---

---

---

---

---

---

---

---

## Fehérjék kristályosítása

Ritkán ipari, inkább egy nagy kristály a cél (Röntgen-diffrakció)

A túltelítést nagyon lassan kell létrehozni (hetek) = kevés góc, hosszú növekedési idő

A túltelítést a csapadékképzésnél bevált agyagokkal hoz-zák létre

Pepceselős babramunka, inkább empiria, mint egzakt tudomány



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

26

---

---

---

---

---

---

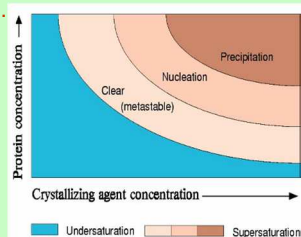
---

---

## Fehérjék kristályosítása - batch

Egy edényben egyszerre beadagolják az optimált mennyiségű kicsapószert és állni hagyják. A metastabil tartományban (lassú göcképződés) a kicsapódás helyett lassú kristályosodás indulhat meg.

Nagyobb mennyiségeknél alkalmazzák, sok, változó méretű kristályt ad.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

27

---

---

---

---

---

---

---

---

### Diffúziós technikák

**Gőzdiffúzió:** két folyadék(csepp) zárt térben a gőztéren keresztül érintkezik (pl. aceton és puffer). Összetételük fokozatosan kiegyenlítődik, a polaritás lassan változik.

Crystal in Sitting Drop tray

VDX Plate

Add a couple of drops of mother liquid.

Invert a VDX Plate and cover your drops. Observe under ordinary microscope.

28

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Diffúziós technikák

**Folyadékdiffúziós technikák**

- Dializáló membránon át
- Folyadékcseppben:

Mikroszkóp alatt, zárt térben a fehérje és a kicsapó oldat egy-egy cseppjével kereszt alakot alakítanak ki. A találkozási pontnál (szembediffúzió) alakulnak ki a nagy kristályok.

Crystals

Precipitant Solution

Protein Solution

~ 4:4 µl ratio

29

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Diffúziós technikák

**Folyadékdiffúziós technikák kapillárisban**

A géldiffúzió igen lassúvá teszi a koncentráció-változásokat

Fehérje oldat

Túltelítő oldat

Gél

30

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Folyadékdiffúzió kapillárisban

Lizozim kristályok



31

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

---

### Mikrogravitációs kristálynövesztés

A gravitáció a konvekciós áramlásokkal zavarja a kristályok növekedését. A kristályosítás sokkal jobban megy csökkentett gravitáció mellett.

- Űrprogramok
- „Lebegtetett” cseppekkel két olajréteg között



32

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

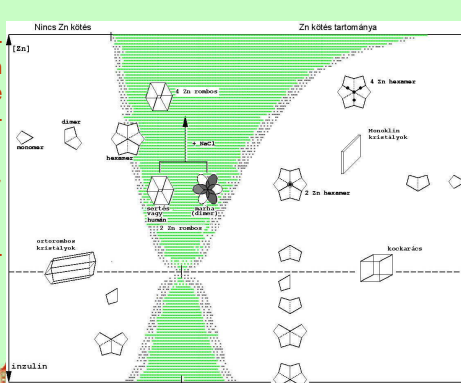
---

---

---

### Inzulin kristályosítása

Az inzulin önmagában, illetve Zn ionokkal sokféle kristályformát alkothat. Befolyásolja a pH, az inzulin- és a Zn-koncentráció. 55 °C-ról hűtés-sel.



33

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

---