

Inhaltsverzeichnis

Dank für besondere Unterstützung V

Vorwort XIX

Formelzeichenerklärung XXI

Indexerklärung XXVII

Abkürzungsverzeichnis XXXI

1	Leistungsfähigkeit der Bioverfahrenstechnik	1
1.1	Allgemeine Betrachtungen	1
1.2	Einsatzfelder und Produktgruppen	2
1.2.1	Leistungsdarstellung der Bioverfahrensentwicklung	2
1.2.2	Bioverfahrensentwicklung in der Nahrungsmittelindustrie	5
1.2.2.1	Vorrangige Vorteile der Bioverfahrensentwicklung	5
1.2.2.2	Zunehmende Bedeutung der Bioverfahrensentwicklung	5
1.2.2.3	Einsatzgebiete	6
1.2.2.4	Einsatz von genetisch veränderten Mikroorganismen in der Nahrungsmittelindustrie	7
1.2.3	Gentechnologie	11
1.3	Voraussetzungen für den Einsatz der Bioverfahrenstechnik	12
1.3.1	Aufgaben der Forschung und Entwicklung	12
1.3.2	Optimierung der Verfahrensoperationen	12
1.3.3	Harmonisierung der Arbeitsgruppen	15
1.3.4	Integrierter Umweltschutz – agierender Umweltschutz	15
1.4	Märkte und Marktanteile biotechnologischer Produkte	16

VIII *Inhaltsverzeichnis*

2	Arbeitsgebiete der Bioverfahrenstechnik	19
2.1	Einführende Betrachtungen	19
2.2	Stellung und Aufgaben der Mikrobiologie	20
2.2.1	Beschaffung und Auswahl eines potentiellen Produktionsstammes	21
2.2.1.1	Anreicherung und Isolierung	23
2.2.1.2	Screening	26
2.2.2	Stammentwicklung bzw. Stammverbesserung	28
2.2.3	Überproduktion von Metaboliten – Stammentwicklung durch Metabolic Engineering	31
2.2.4	Haltung und Führung von Produktionsstämmen	36
2.2.4.1	Gefriertrocknung (Lyophilisation)	37
2.2.4.2	Tiefkühlagerung und Gefrierkonservierung	38
2.3	Stellung und Aufgaben der Molekularbiologie	39
2.3.1	Gentechnischer Zugriff auf Stoffwechselwege	39
2.3.2	Gentechnische Übertragung von Synthesepotentialen	42
2.3.3	Expressionssysteme	44
2.3.3.1	Transkriptionsbestimmende Elemente	46
2.3.4	Produktionssysteme für rekombinante Proteine	49
2.3.4.1	Expression heterologer Proteine unter Einsatz des Semliki Forest Virus- und des Sindbis Virus-Expressionssystems	54
2.3.4.2	Verfahren zur Expression heterologer Proteine	57
2.3.5	Vor- und Nachteile gängiger Expressionssysteme	60
2.4	Stellung und Aufgaben der Zellkulturtechnik	63
2.4.1	Grundlagen der Zellbiologie	63
2.4.1.1	Cytologie	63
2.4.1.2	Zellorganellen	65
2.4.1.3	Zellmembran	66
2.4.1.4	Zellkern	66
2.4.1.5	Mitochondrien	67
2.4.1.6	Endoplasmatisches Retikulum, Ribosomen, Polyribosomen	67
2.4.1.7	Golgi-Apparat	68
2.4.1.8	Lysosomen	68
2.4.1.9	Peroxisomen	68
2.4.1.10	Cytoskelett	68
2.4.1.11	Extrazelluläre Matrix	69
2.4.2	Einteilung der Zellkulturen	69
2.4.2.1	Organkulturen	70
2.4.2.2	Zellkulturen	70
2.4.2.3	Zelllinien	70
2.4.2.4	Adhärente Zellkulturen	71
2.4.2.5	Suspensionskulturen	74
2.4.3	Klonierung	75

2.4.3.1	Limited-Dilution-Klonierung	75
2.4.3.2	Klonierung von Zellen mittels eines FACS	76
2.4.3.3	Konditionierte Medien und „Feeder-Zellen“ (Hybridomazellen)	76
2.4.3.4	Klonierung von transfizierten CHO-K1-Zellen	77
2.4.3.5	Grundlagen für die Entwicklung	77
2.4.3.6	Klonierung von nicht transfizierten CHO-K1-Zellen	78
2.4.4	Kultivierung von Zellkulturen	78
2.4.4.1	Das Expressionssystem	78
2.4.4.2	Zelluläres System	78
2.4.4.3	Vektorsystem	79
2.4.4.4	Selektionsmarker	80
2.4.4.5	Promotoren	81
2.4.4.6	Sonstige regulatorische Sequenzen	81
2.4.4.7	Episomaler Vektor zur Optimierung der Expressionsleistung	82
2.4.4.8	Steriles Arbeiten mit Zellkulturen	84
2.4.5	Monitoring von Zellkulturen	84
2.4.5.1	Zellzahl und Vitalität	84
2.4.5.2	Zellzahlbestimmung mit Vitalfärbung im Hämozytometer	85
2.4.5.3	Einschränkung im Hämozytometer	86
2.4.5.4	Elektronische Zellzahlbestimmung	87
2.4.5.5	Indirekte Zellzahlbestimmungsmethoden	87
2.4.6	Medien für die Zellkulturtechnik	87
2.4.6.1	Mediumszusammensetzung	87
2.4.6.2	Metabolite und Proteine	88
2.4.6.3	Zellkulturmedien	89
2.4.6.4	Anforderungen an Medien in der Zellkultur	89
2.4.6.5	Typische Medienbestandteile und ihre Funktion	90
2.4.6.6	Prinzipielle Zusammensetzung eines Kulturmediums	90
2.4.6.7	Basismedium	91
2.4.6.8	Seren	91
2.4.6.9	Serumfreie, genau definierte Kulturmedien	92
2.4.6.10	Natriumhydrogencarbonat	93
2.4.6.11	4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonsäure (HEPES)	94
2.5	Stellung und Aufgaben der Biochemie	95
2.5.1	Merkmale von Stoffklassen und deren Eigenschaften	95
2.5.1.1	Aminosäuren	95
2.5.1.2	Proteine	97
2.5.1.3	Lipide	103
2.5.1.4	Kohlenhydrate	106
2.5.1.5	Nukleinsäuren	110
2.5.1.6	Vitamine/Coenzyme	112
2.5.2	Katabolische und anabolische Stoffwechselvorgänge	113
2.5.2.1	Enzymatische Katalyse	113
2.5.2.2	Regulation der Stoffwechselvorgänge	114

2.5.2.3	Untersuchung von Stoffwechselvorgängen	117
2.5.2.4	Stoffwechsel von Lipiden	118
2.5.2.5	Stoffwechsel von Proteinen und Aminosäuren	118
2.5.2.6	Stoffwechsel von Kohlenhydraten	121
2.5.3	Grundmechanismen der Energiegewinnung	125
2.5.3.1	Zentrale Rolle des Acetyl-CoA im Stoffwechsel	125
2.5.3.2	Tricarbonsäure-Zyklus und Oxidative Phosphorylierung	126
2.5.4	Stoffanalytik – Hilfe für das Down-Stream-Processing	127
2.5.4.1	Analytische Methoden der Biochemie	127
2.6	Informatik – Messen, Regeln und Steuern von Prozessen	130
2.6.1	Meßgrößen – Einflußgrößen – Zielgrößen – Monitoring	131
2.6.1.1	Primärparameter	132
2.6.1.2	Sekundärparameter	134
2.6.1.3	Zuordnung der wichtigsten Prozeßgrößen	139
2.6.1.4	Monitoring	140
2.6.2	Regelalgorithmen und Automatisierung	152
2.6.2.1	Regelkonzepte – Fuzzy Logic, Prädikation, Neuronale Netze	152
2.6.2.2	Automatisierung und Automatisierungsgrad	154
2.6.3	Das Prozeßleitsystem (PLS)	157
2.6.3.1	Anforderungen an das Prozeßleitsystem	157
2.6.3.2	Beschreibung eines Prozeßleitsystems	159
2.6.3.3	Aufbau von Steuerprogramme	162
2.6.3.4	Menüanwahl/Programmablauf	163
2.6.4	Einführung in die Bioinformatik	165
2.6.4.1	Zum Begriff der Bioinformatik	165
2.6.4.2	Entwicklung der Bioinformatik	166
2.7	Stellung und Aufgaben der Verfahrenstechnik	168
2.7.1	Bedarf und Abbau von Mediumbestandteilen	170
2.7.1.1	Bestandteile von Fermentationsmedien	170
2.7.1.2	Allgemeine Substratansprüche der Mikroorganismen	171
2.7.1.3	Substrate zur technischen Mikroorganismenzucht	173
2.7.1.4	Kohlenstoffquellen	173
2.7.1.5	Stickstoffquellen	173
2.7.1.6	Abbau und Verwertung der Substrate	175
2.7.1.7	Abbau von Proteinen und Nukleinsäuren	175
2.7.1.8	Abbau von Kohlenhydraten	177
2.7.1.9	Antibiotika und Induktoren	177
2.7.2	Versuchsplanung	178
2.7.2.1	Faktorielle Versuchsplanung	178
2.7.2.2	Statistische Versuchsplanung	181
2.7.2.3	Genetischer Algorithmus	186
2.7.3	Maßstabsübertragungsregeln	189
2.7.3.1	Grundsätzliches zur Ähnlichkeitstheorie	192

- 2.7.3.2 Modellgesetze 194
- 2.7.3.3 Verfahrenstechnische Primäraufgaben 197
- 2.7.3.4 Leistungsberechnung 198
- 2.7.3.5 Maßstabsvergrößerung von Rührwerksbioreaktoren 206
- 2.7.4 Bilanzierung und Transportmechanismen 209
 - 2.7.4.1 Bilanzgleichungen 209
 - 2.7.4.2 Transportvorgänge 211
 - 2.7.4.3 Wärmeleitung 216
 - 2.7.4.4 Stoff-, Wärme- und Impulstransport an Phasengrenzen 218
 - 2.7.4.5 Wandlungsgeschwindigkeiten 219
 - 2.7.4.6 Design von verfahrenstechnischen Apparaten 220
 - 2.7.4.7 Umsatz, Ausbeute, Selektivität 229
- 2.7.5 Zufall und Statistik in der Verfahrenstechnik 230
- 2.7.6 Dimensionsanalyse 232

- 3 Mosaik der Bioverfahrensentwicklung 241**
 - 3.1 Verknüpfung aller Aufgabengebiete 243
 - 3.2 Logistik 247
 - 3.3 Einfluß auf die Ökologie 248
 - 3.3.1 Bakterieller Aspekt 248
 - 3.3.2 Stoffaspekte 251
 - 3.4 Ringschluß 253
 - 3.5 Behördenengineering: GMP-Richtlinien, Genehmigungsgrundlagen, Gesetze und Verordnungen 254
 - 3.5.1 Allgemeine Informationen zu GMP 254
 - 3.5.2 Planung, Ausrüstung und Layouting eines Wirkstoffbetriebes unter Maßgabe der Anforderungskataloge 255
 - 3.5.3 Empfehlungen und Hilfestellungen zur Validierung 257
 - 3.5.3.1 Begriffsdefinition und Zielsetzung 257
 - 3.5.3.2 Qualifizierungsumfang 257
 - 3.5.4 Gesetze zur Regelung der Planung und des Betriebs von bioverfahrenstechnischen Anlagen 259
 - 3.5.4.1 Das Gentechnik-Gesetz und die Verwaltungsvorschriften (GentG, GenTSV) 260
 - 3.5.4.2 Bau und Ausrüstung gem. Anh. III– V GenTSV zu den einzelnen Sicherheitsstufen 1–4 263
 - 3.5.4.3 Anhang IV und V 277
 - 3.6 Wichtige Internetadressen 277

XII *Inhaltsverzeichnis*

4 Bioreaktionstechnik in Laborgefäßen 279

- 4.1 Allgemeine Betrachtungen 279
- 4.2 Beschreibung des kleinsten Bioreaktors 282
 - 4.2.1 Geometrische Zusammenhänge 282
 - 4.2.2 Unterscheidung von Kolbenreaktoren hinsichtlich des Energieeintrags 284
- 4.3 Leistungseintrag in Kolbenreaktoren 286
 - 4.3.1 Untersuchungen zum Schüttelkolben (SK) 286
 - 4.3.2 Korrelationsgleichungen zur Berechnung der Leistungsdichte 289
 - 4.3.3 Leistungseintrag in ein Becherglas 294
- 4.4 Sauerstofftransferraten (OTR) in Kolbenreaktoren 296
 - 4.4.1 Sauerstoffeintrag in den Schüttelkolben 297
 - 4.4.1.1 Korrelationsgleichungen zur Berechnung des Sauerstoffeintrages 297
 - 4.4.1.2 Untersuchungen zum Sauerstoffeintrag in Schüttelkolben 299
 - 4.4.1.3 Ähnlichkeitstheorie beim Schüttelkolben 300
 - 4.4.2 Sauerstofftransfer im Magnetfischkolben (Glasflasche) 304
 - 4.4.3 Ähnlichkeitstheorie beim gerührten System (Glasflasche) 306

5 Up-Stream-Processing 307

- 5.1 Lagerung und Logistik 307
- 5.2 Anmischprozesse 311
- 5.3 Konditionierungsprozesse 312
- 5.4 Reinigungsprozesse (Cleaning In Place, CIP) 318
- 5.5 Sterilisationsprozesse (Sterilization In Place, SIP) 325
 - 5.5.1 Allgemeines 325
 - 5.5.2 Sterilfiltration 325
 - 5.5.3 Chemische und enzymatische Sterilisation 326
 - 5.5.4 Inaktivierung durch Strahleneinwirkung 327
 - 5.5.5 Hitzesterilisation 327
 - 5.5.5.1 Ermittlung der Inaktivierungskinetik 328
 - 5.5.5.2 Modell für eine Mischkulturkinetik 332
 - 5.5.5.3 Mediumskriterium 336
 - 5.5.5.4 Sterilisationsarbeitsdiagramm und Scale-up 340
 - 5.5.5.5 Kontinuierliche Sterilisation 342
- 5.6 Virusinaktivierung bei Pharmazeutika 348

6	Stoffumwandlung	351
6.1	Bildung der Biokatalysatoren (Zellwachstum)	351
6.1.1	Vermehrungsmechanismen	351
6.1.2	Phasen der Biokatalysatorbildung (Zellwachstum)	355
6.1.3	Modelle zur Beschreibung des Wachstums	358
6.1.3.1	Nichtstrukturierte, verteilte Modelle	359
6.2	Beschreibung der Produktbildung	362
6.2.1	Allgemeines	362
6.2.2	Produktbildungsraten	365
6.3	Enzymkatalysierte biotechnologische Reaktionen	366
6.3.1	Inhibierung von Enzymen (Enzymhemmung)	368
6.3.2	Homogene Enzymkatalyse	369
6.3.3	Heterogene Enzymkatalyse	370
6.4	Sauerstoffversorgung eines Mycel-Pellets	375
6.5	Modellierung und Simulation	377
6.5.1	Voraussetzungen	377
6.5.2	Experimentalmethoden und Simulation auf einem PC/MAC	379
6.5.3	Stabilitätsprüfung von Gleichgewichtspunkten	382
7	Down-Stream-Processing	389
7.1	Mechanische Trennung	389
7.1.1	Filtration – Mikrofiltration	389
7.1.1.1	Aufgaben- und Funktionsprinzipien	389
7.1.1.2	Verfahrens- und Betriebsweisen	391
7.1.1.3	Berechnungs- und Auslegungsdaten	394
7.1.1.4	Bauarten der einzelnen Typen	412
7.1.1.5	Auswahlkriterien, Einsatzbeispiele, Auslegungsbeispiele	415
7.1.2	Sedimentation	415
7.1.2.1	Aufgaben- und Funktionsprinzipien	415
7.1.2.2	Verfahrens- und Betriebsweisen	415
7.1.2.3	Berechnungs- und Auslegungsdaten	415
7.1.2.4	Bauarten von Sedimentationsanlagen	417
7.1.3	Flotationsprinzip	418
7.1.4	Zentrifugation	420
7.1.4.1	Aufgaben und Funktionsprinzipien	420
7.1.4.2	Verfahrens- und Betriebsweisen	421
7.1.4.3	Berechnungs- und Auslegungsdaten	421
7.1.4.4	Bauarten der einzelnen Typen	425
7.1.5	Ultraschallseparation	425

XIV *Inhaltsverzeichnis*

7.2	Zerteilung von Stoffen	428
7.2.1	Aufgaben und Funktionsbeschreibung	428
7.2.1.1	Aufgabe der Desintegration	429
7.2.1.2	Anforderungen an den Zellaufschluß	430
7.2.2	Verfahren und Betriebsweisen	431
7.2.2.1	Aufschlußmethoden	431
7.2.2.2	Desintegration mittels Druckentspannung im Hochdruckhomogenisator (HDH)	432
7.2.2.3	Desintegration durch Prall-Druck-Zerkleinerung in einer Rührwerkskugelmühle (RKM)	433
7.2.2.4	Prinzip der Prall-Druck-Zerkleinerung	433
7.2.2.5	Einflußgrößen auf die Desintegration in der Rührwerkskugelmühle	434
7.2.3	Berechnungs- und Auslegungsdaten	434
7.2.3.1	Allgemeine Betrachtungen	434
7.2.3.2	Aufschlußgrad bei der Desintegration	435
7.2.3.3	Homogenisationsdruckdifferenz Δp	436
7.2.3.4	Zulaufkonzentration	437
7.2.3.5	Temperatur	438
7.2.3.6	Auslegung des Hochdruckhomogenisators	439
7.2.3.7	Rührelementeumfangsgeschwindigkeit	439
7.2.3.8	Größe der Mahlkörper	441
7.2.3.9	Dichte der Mahlkörper rMK	442
7.2.3.10	Mahlkörperfüllgrad	442
7.2.3.11	Design von Rührwerk und Mahlraum	442
7.2.3.12	Volumenstrom	443
7.2.3.12	Zulaufkonzentration und Temperatur	444
7.2.3.13	Auslegung der Rührwerkskugelmühle	444
7.2.4	Bauarten von Zerkleinerern	444
7.2.4.1	Hochdruckhomogenisatoren	444
7.2.4.2	Bauprinzip	447
7.2.5	Auswahlkriterien, Beispiele	447
7.2.5.1	Allgemeiner Überblick für Zerkleinerungstechniken	447
7.2.5.2	Praktische Beispiele zum Zellaufschluß	448
7.3	Vereinigung von Stoffen	448
7.3.1	Aufgaben und Funktionsbeschreibung	448
7.3.2	Verfahren und Betriebsweisen	452
7.3.3	Berechnungs- und Auslegungsdaten	453
7.3.4	Bauarten von Mischsystemen	458
7.3.5	Auswahlkriterien, Beispiele	459
7.4	Wärmeübertragung	461
7.4.1	Aufgaben und Funktionsbeschreibung	461
7.4.2	Verfahren und Betriebsweisen	462
7.4.3	Berechnungs- und Auslegungsdaten	463

- 7.4.4 Bauarten von Wärmeaustauschern 469
- 7.4.5 Auswahlkriterien, Beispiele 471

- 7.5 Thermische Trennung – Destillation, Rektifikation 472
 - 7.5.1 Aufgaben und Funktionsbeschreibung 472
 - 7.5.2 Verfahren und Betriebsweisen 473
 - 7.5.3 Berechnungs- und Auslegungsdaten 476
 - 7.5.4 Bauarten von Destillations- und Rektifikationsapparaten 482
 - 7.5.5 Auswahlkriterien, Beispiele 484

- 7.6 Absorption 485
 - 7.6.1 Aufgaben und Funktionsbeschreibung 485
 - 7.6.2 Verfahren und Betriebsweisen 486
 - 7.6.3 Berechnungs- und Auslegungsdaten 488
 - 7.6.4 Bauarten von Absorbern 493
 - 7.6.5 Auswahlkriterien, Beispiele 493

- 7.7 Adsorption 495
 - 7.7.1 Aufgaben und Funktionsbeschreibung 495
 - 7.7.2 Verfahren und Betriebsweisen 496
 - 7.7.3 Berechnungs- und Auslegungsdaten 498
 - 7.7.4 Bauarten von Adsorbern 500
 - 7.7.5 Auswahlkriterien, Beispiele 501

- 7.8 Extraktion 502
 - 7.8.1 Aufgaben und Funktionsbeschreibung 502
 - 7.8.2 Verfahren und Betriebsweisen 503
 - 7.8.3 Berechnungs- und Auslegungsdaten 509
 - 7.8.4 Bauarten von Extraktoren 513
 - 7.8.5 Auswahlkriterien, Beispiele 513

- 7.9 Kristallisation 514
 - 7.9.1 Aufgaben und Funktionsbeschreibung 514
 - 7.9.2 Verfahren und Betriebsweisen 515
 - 7.9.3 Berechnungs- und Auslegungsdaten 518
 - 7.9.4 Bauarten von Kristallisatoren 520
 - 7.9.5 Auswahlkriterien 522

- 7.10 Trocknung 522
 - 7.10.1 Aufgaben- und Funktionsprinzipien 522
 - 7.10.1.1 Einführung 522
 - 7.10.1.2 Funktionsprinzipien 522
 - 7.10.1.3 Allgemeine Literaturhinweise zur Trocknungstechnik 524
 - 7.10.2 Verfahrens- und Betriebsweisen 524
 - 7.10.2.1 Konvektionstrocknung 524
 - 7.10.2.2 Kontaktstrocknung 525

- 7.10.2.3 Gefriertrocknung 525
- 7.10.3 Berechnungs- und Auslegungsdaten 526
 - 7.10.3.1 Grundlagen 526
 - 7.10.3.2 Vakuumkontakttrocknung 527
 - 7.10.3.3 Konvektive Trocknung 528
 - 7.10.3.4 Scale-up-Methoden und Produkteigenschaften 529
- 7.10.4 Bauarten von Trocknern 530
 - 7.10.4.1 Einleitende Bemerkungen 530
 - 7.10.4.2 Konvektive Trockner 530
 - 7.10.4.2.1 Konvektive Bandtrockner 531
 - 7.10.4.3 Kontakttrockner 534
- 7.10.5 Auswahlkriterien, Vorgehen und Auslegung 535
 - 7.10.5.1 Auswahlkriterien 535
 - 7.10.5.2 Vorgehen bei der Verfahrensentwicklung 536
 - 7.10.5.3 Scale-up über charakteristische Größen 536
- 7.11 In vitro Refolding 537
 - 7.11.1 Aufgaben und Funktionsbeschreibung 537
 - 7.11.1.1 Gründe für Refolding 540
 - 7.11.2 Verfahren und Betriebsweisen 542
 - 7.11.2.1 Der Verlauf einer in vitro Renaturierung 542
 - 7.11.3 Berechnungs- und Auslegungsdaten 544
 - 7.11.3.1 Kinetische Konkurrenz zwischen Faltung und Aggregation 544
 - 7.11.3.2 Molekulare Chaperone 544
 - 7.11.3.3 Synthetische Faltungshilfsmittel 546
 - 7.11.3.4 Konformationsspezifische Liganden 547
 - 7.11.3.5 Lösungsmittelzusätze (Cosolvents) 549
 - 7.11.3.6 In vitro Protein-(Rück)faltung 549
 - 7.11.4 Bauarten von Refolding-Operationen 551
 - 7.11.5 Einige Aspekte aus kommerziellen Verfahren 552
- 7.12 Proteinaufreinigung und Chromatographie 553
 - 7.12.1 Aufgaben und Funktionsbeschreibung 553
 - 7.12.2 Verfahren und Betriebsweisen 555
 - 7.12.2.1 Adsorptions-Chromatographie 556
 - 7.12.2.2 Ionenaustausch-Chromatographie 556
 - 7.12.2.3 Gel-Chromatographie (Gelfiltration) 558
 - 7.12.2.4 Affinitäts-Chromatographie 560
 - 7.12.2.5 Verteilungs-Chromatographie 561
 - 7.12.2.6 Reverse-Phase-Chromatographie (RPC) 561
 - 7.12.2.7 Elutionsvolumen 563
 - 7.12.3 Betrieb von Chromatographieranlagen 564
 - 7.12.4 Berechnungs- und Auslegungsdaten 565
 - 7.12.5 Bauarten von Chromatographieranlagen 569
 - 7.12.6 Auswahlkriterien, Beispiele 573

8	Integrierte Prozesse und Verfahrensentwicklung	575
8.1	Aufbau und Darstellung eines Prozesses	575
8.2	Vorgehensweise bei der Verfahrensentwicklung	582
8.2.1	Phasen der Bioverfahrensentwicklung	582
8.2.2	Mini-Plant-Technologie	584
8.2.3	Auswahl der Prozeßführung	588
8.3	Sicherheitsaspekte bei der Verfahrensentwicklung	595
8.3.1	Nutzen und Gefahren der Gentechnologie	595
8.3.2	Sicherheitsbetrachtung	596
8.3.2.1	Konzept einer Sicherheitsbetrachtung	597
8.3.2.2	Sicherheitsbetrachtung in Form von Störfallszenarien	602
8.4	Prozeßintegrierter Umweltschutz	605
8.4.1	Definition des Prozeßintegrierten Umweltschutzes	605
8.4.2	Wärmeverbund als Integrationselement	606
8.4.3	Prozeßtechnische Integrationselemente	609
8.4.3.1	Recycling als Umweltschutzmaßnahme	609
8.4.3.2	Abwasserentsorgung	610
8.4.3.3	Abgasbehandlung	611
9	Wirtschaftlichkeitsbetrachtungen	615
9.1	Methoden zur Kostenanalyse eines Verfahrens	615
9.1.1	Strukturen von Kostenschätzungsmethoden	615
9.1.2	Produktionskostenschätzung	619
9.2	Wirtschaftlichkeitsbetrachtung mittels Short-cut-Methoden	626
9.2.1	Möglicher Aufbau einer Short-cut-Methode	626
9.2.2	Ermittlung der Ausgangssubstanzmengen	629
9.2.3	Entsorgungsbilanz	629
9.2.4	Abschätzung des Energiebedarfes	630
9.2.4.1	Abschätzung des Dampfbedarfes	630
9.2.4.2	Abschätzung des Strombedarfes	631
9.2.4.3	Abschätzung des Kühlwasserbedarfes	632
9.2.5	Personalplanung	633
9.2.6	Short-cut-Apparateauslegung zur Apparatelkostenschätzung	634

10	Verfahrensbeispiele	639
10.1	Einleitung	639
10.2	Allgemeine Prozeßschemata	642
10.2.1	Up-Stream- und Reaktionsmodule	643
10.2.2	Produktion eines gelösten, extrazellulär exprimierten Produktes	645
10.2.3	Produktion eines gelösten, intrazellulär exprimierten Produktes	648
10.2.4	Produktion eines ungelösten, intrazellulär exprimierten Produktes	649
10.2.5	Produktion eines ungelösten, extrazellulär exprimierten Produktes	654
10.3	Auslegungsbeispiel: β -Galactosidase	655
10.3.1	Fermentative Herstellung von β -Galactosidase	655
10.3.1.1	Prozeßbegleitendes Monitoring	662
10.3.1.2	Sauerstoffaufnahme (OUR), CO_2 -Bildungsrate (CPR) und Respirationskoeffizient (RQ) über Fermentationszeit	668
10.3.1.3	Bestimmung der maximalen spezifischen Wachstumsrate (μ_{max})	670
10.3.1.4	Berechnung der Ertragskoeffizienten	670
10.3.1.5	Berechnung des $k_L \cdot a$ -Wertes	671
10.3.1.6	Diskussion der Ergebnisse und Fehlerdiskussion	672
10.3.2	Aufarbeitung der fermentativ gewonnenen β -Galactosidase	673
10.3.2.1	Ernte und Abtrennung der Biomasse	674
10.3.2.2	Zellaufschluß	675
10.3.2.3	Extraktion	677
10.3.2.4	Aufkonzentrierung	679
10.3.2.5	Gel-Chromatographie	680
10.3.2.6	Ermittlung der Gesamtausbeute	681
10.3.3	Wirtschaftlichkeit	683
10.3.3.1	Apparate- und Maschinenauslegung	683
10.3.3.2	Energiebetrachtungen	703
10.3.3.4	Strom	704
10.3.3.5	Ermittlung des Kühlwasserbedarfs	707
10.3.3.6	Ermittlung der Stoffströme	708
10.3.3.7	Ermittlung der Abwasserstoffströme	708
10.3.3.8	Apparateliste mit Ermittlung der Investitionen	709
10.3.3.9	Ergebnisdarstellung	713
10.3.3.10	Diskussion	713

Literatur 725

Stichwortverzeichnis 743