

Экстракционные методы выделения продуктов микробиологического синтеза

Физическая сущность **экстракции** состоит в переходе извлекаемого компонента из одной фазы (жидкой или твердой) в фазу жидкого экстрагента при их взаимном соприкосновении.

Экстрагент – жидкая фаза, служащая агентом процесса экстракции. После перехода вещества в экстрагент эта фаза называется – **экстракт**.

Экстрагируемые компоненты переходят из исходного раствора в растворитель вследствие **разности концентраций**, поэтому данный процесс относится к числу диффузионных.

Как диффузионный процесс экстракция в большой степени зависит от температуры: повышение температуры увеличивает скорость процесса.

Т.к. продукты биотехнологии в большинстве термолабильны, экстракцию проводят при умеренных температурах (часто – пониженных). Это позволяет в процессе экстрагирования **обеспечить разделение исходного раствора с полным исключением термического распада молекул**.

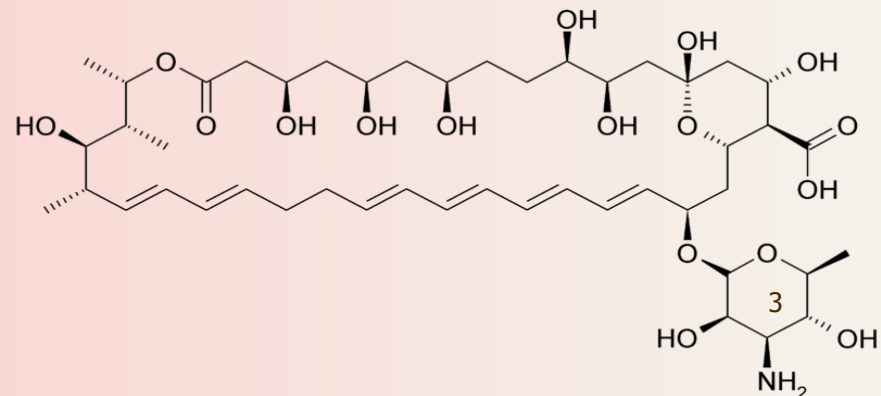
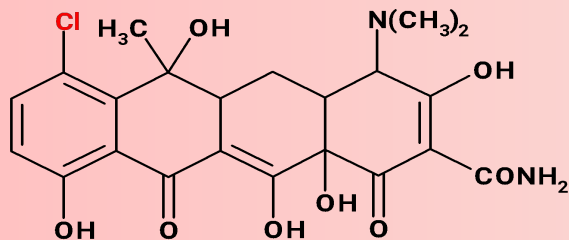
Экстракция – **универсальный метод**, т.к. позволяет извлекать продукты из мицелиальных масс и из жидкой фазы.

Аппаратурно экстракцию легко осуществить в **непрерывном исполнении**.

1. Экстракция из мицелиальных масс

1.1 Извлечение продуктов из биомассы *без разрушения клеточной стенки* применяется редко:

- ✓ извлечение **витамина B_{12}** из биомассы изопропиловым спиртом
- ✓ некоторых ферменты, образуемые культурами грибов
- ✓ экстракция ***Cl-Tetr*** метанол/ CaCl_2
(хлоркальциевый комплекс растворим в метаноле)
- ✓ экстракция **полиеновых антибиотиков** (нистатин, леворин) с поверхности сухого мицелия
метанол/ CaCl_2



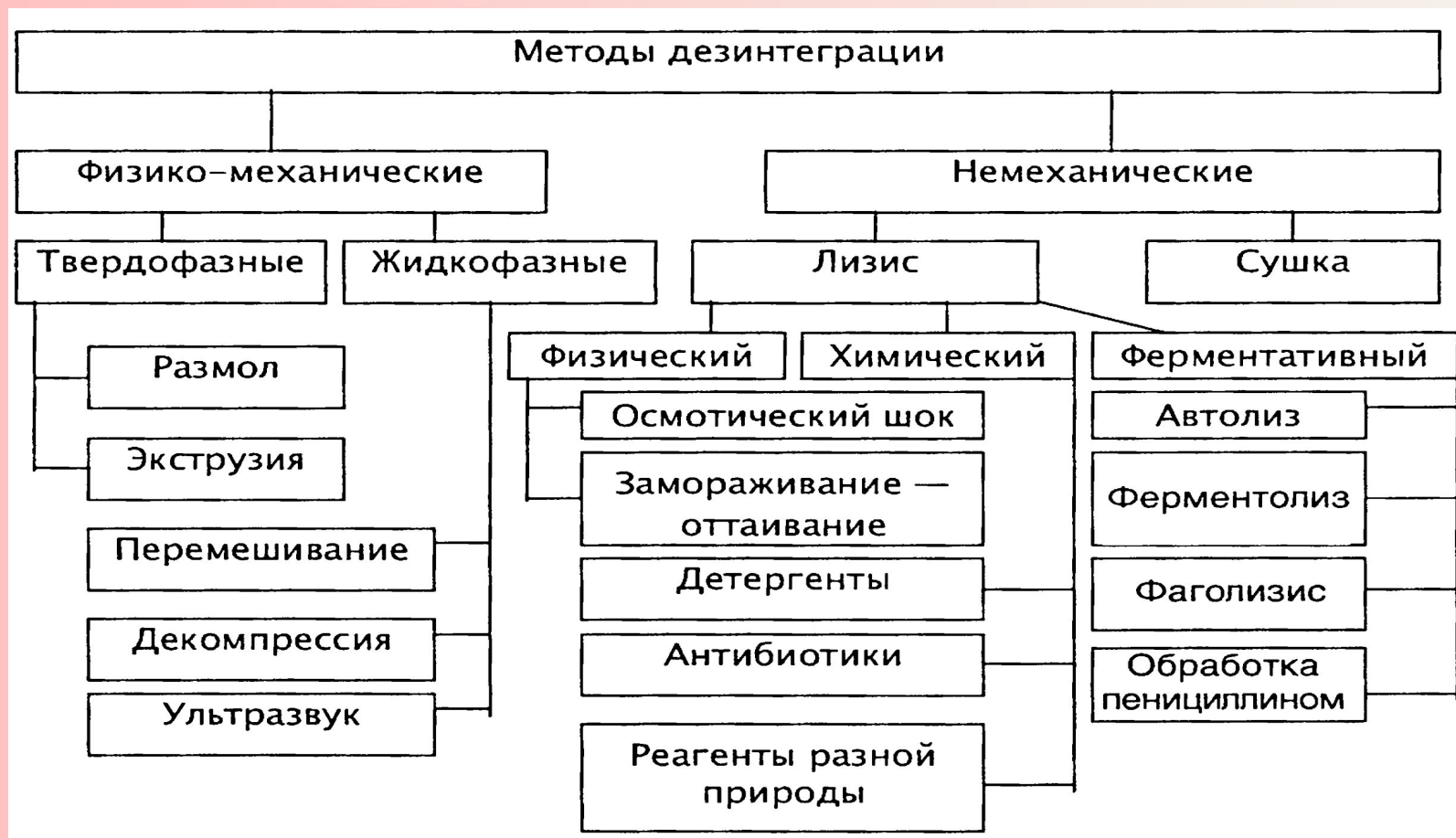
**Продукты выделяют из экстрактов *осаждением*
(осадительная экстракция): вода/ацетон**

Оборудование:

- 1. аппараты с мешалкой и «ложным днищем» (аппарат-фильтр);**
- 2. отделение биомассы от экстракта на пресс-фильтрах**

1.2 Извлечение продуктов из биомассы *после разрушения клеточной стенки – дезинтеграции*

Экстрагирование ферментов,
липидов из дрожжевых клеток,
полисахаридов



Чувствительность клеток к разрушению различными методами*

Вид клеток	Способ дезинтеграции			
	ультра-звук	перемешивание	сжатие жидкости	сжатие при замораживании
Животные клетки	7	7	7	7
Грамотрицательные бациллы и кокки	6	5	6	6
Грамположительные бациллы	5	4	5	4
Дрожжи	3,5	3	4	2,5
Грамположительные кокки	3,5	2	3	2,5
Споры	2	1	2	1
Мицелий грибов	1	6	1	5

* Оценка выражена в баллах от 1 до 7 в порядке возрастания чувствительности, определенной по показателю ΔE_{260} .

(Методы дезинтеграции см. Бирюков)

2. Экстракция из нативного раствора

Продукт переходит из одной жидкой фазы (раствора) в другую жидкую фазу – **метод замены растворителей**.

Метод основан на различной растворимости разных химических форм антибиотиков в воде и несмешивающихся с водой органических растворителях

Процесс экстракции включает **2 этапа**:

I - приведение в контакт 2-х несмешивающихся фаз, в одной из которых растворен продукт: происходит переход АБ из одной фазы в другую – **экстракция**

II - последующее разделение образовавшейся эмульсии – **сепарация**

Процесс экстракции - сепарации проводится **многократно**.

Постепенно достигается:

- концентрирование от 1% до 30%
- освобождение от примесей

Для успешного проведения экстракции важно правильно выбрать растворитель-экстрагент.

Требования, предъявляемые к растворителю:

- избирательность растворителя по отношению к целевому продукту
- высокое значение коэффициента распределения k

$$k = \frac{C_{AB} \text{ в обогащенной фазе}}{C_{AB} \text{ в обедненной фазе}}$$

- не смешиваться с водой (с водной фазой должно теряться $\leq 1,5\%$)
- не должен образовывать стойкие эмульсии при смешении
- доступность и дешевизна
- легкость регенерации

Условия максимального перехода АБ из одного растворителя в другой определяется определяется **законом действующих масс**:

$$G = (\Delta/R) * F * \tau,$$

где G – количество вещества, переходящего из одной фазы в другую
 Δ – движущая сила процесса, определяемая разностью между рабочей и равновесной концентрацией вещества
 R – сопротивление массы переходу из-за внутреннего трения
 F – поверхность фазового контакта
 τ – время (длительность процесса)

Следовательно,

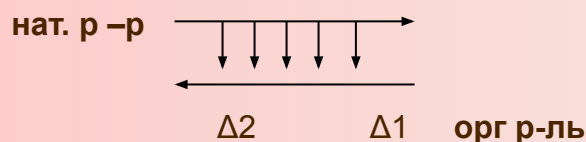
1) – количество перешедшего АБ увеличивается с увеличением времени, но с течением времени рабочие концентрации приближаются к равновесным и увеличение τ не дает увеличения концентрации продукта. Кроме того, увеличение времени экстракции ведет к инаktivации АБ.

2) – увеличить эффективность процесса можно максимально развивая поверхность контакта между фазами: диспергирование одной из фаз и равномерное распределением ее в другой фазе. В периодическом процессе – активное перемешивание.

3) – движущая сила процесса может быть увеличена путем проведения экстракции **непрерывным методом в противотоке**

Содержащий АБ орг. растворитель встречается с уже “обедненным” нативным раствором.

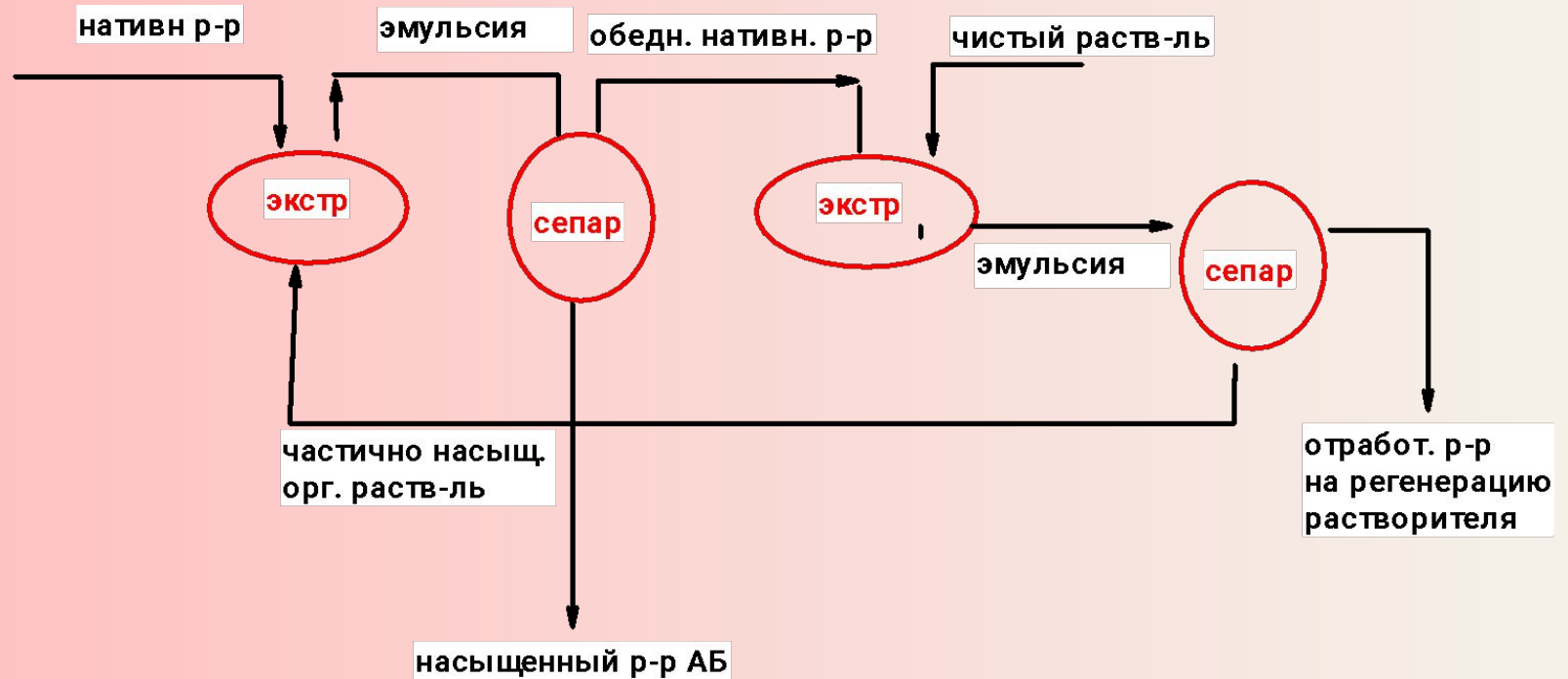
В конце процесса почти полностью насыщенный экстрагент контактирует со свежим исходным раствором.



При таком взаимодействии повышается средняя разность концентрации Δ , определяемая разностью между рабочей и равновесной концентрацией в любой из фаз в начале и в конце процесса.

$$\Delta = \frac{\Delta_1 - \Delta_2}{2,3 * \lg(\Delta_1 / \Delta_2)}$$

Для оптимального разделения и концентрации применяется **двухступенчатая противоточная экстракция-сепарация**



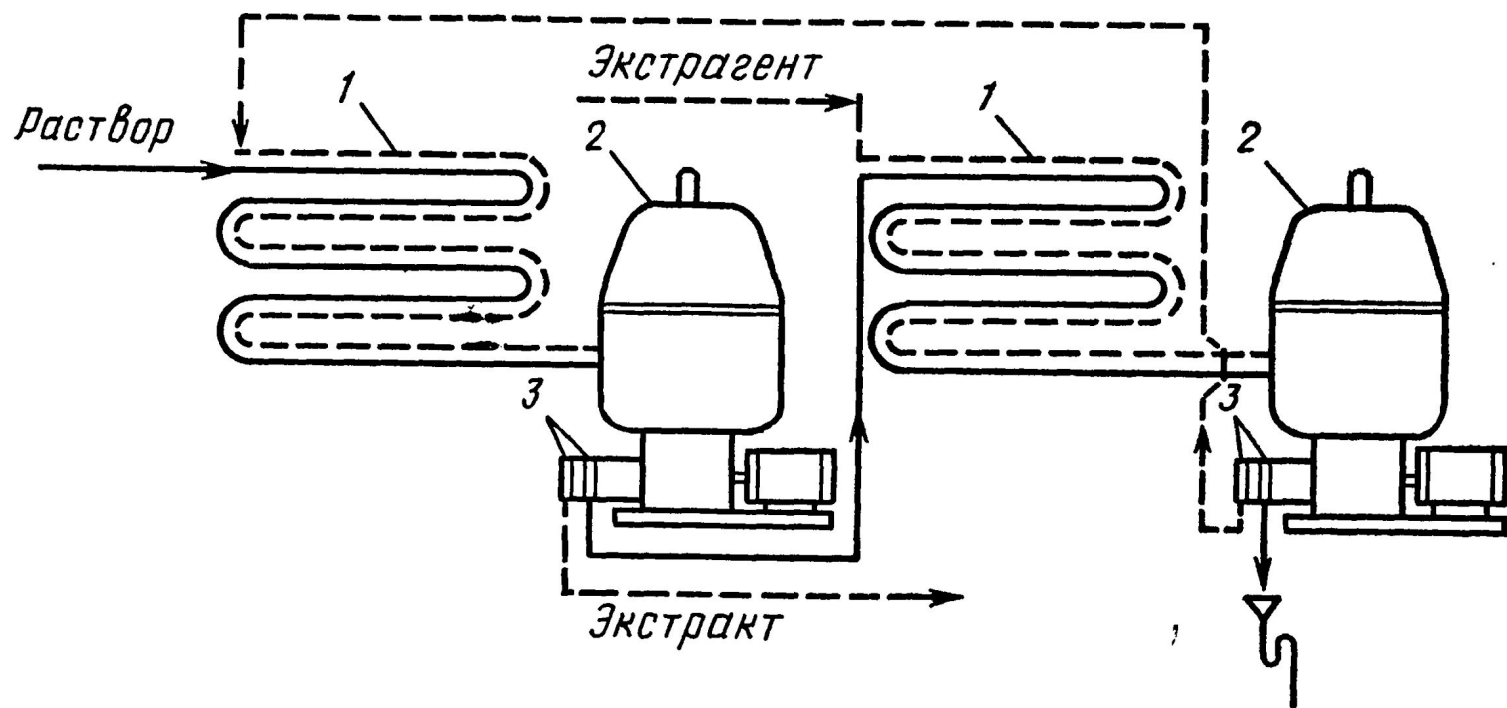


Рис. 46. Схема двухступенчатой жидкостной экстракции антибиотиков с применением трубчатых смесителей (1) и сепараторов САЖ-3М (2), снабженных двойными насосами (3).

Основным законом экстракции является закон распределения Нернста.

$$K = \frac{C_0''}{C_0'}$$

где K — коэффициент распределения; C_0' — концентрация компонента в водной фазе; C_0'' — концентрация компонента в органической фазе.

Вещество переходит в органический растворитель в неионизированном состоянии, поэтому для улучшения процесса экстракции изменяют pH раствора с целью уменьшения степени ионизации экстрагируемого компонента.

При экстракции веществ, способных к ионизации, пользуются несколько видоизмененным уравнением Нернста:

$$\frac{C_0''}{C_0'} = (1 - \alpha) K,$$

α — степень ионизации.

В процессе экстракции, особенно в органической фазе, наблюдается ассоциация молекул экстрагируемого вещества с образованием ассоциатов.

В таких случаях необходимо учитывать степень диссоциации ассоциатов.

Тогда уравнение распределения Нереста будет выглядеть следующим образом:

$$K = \frac{\alpha_2 \cdot C_0''}{C_0'}$$

α_2 — степень диссоциации ассоциатов.

Уравнение справедливо в том случае, если в водной фазе имеются только мономеры, а в органической — только димеры. Эта закономерность имеет место при выделении и очистке многих антибиотиков экстракцией.

Если при экстракции происходят ионизация экстрагируемого компонента в водной фазе и образование ассоциатов в органической фазе, то коэффициент распределения следует определить по формуле:

$$K = \frac{\alpha_2 \cdot C''_0}{(1-\alpha)C'_0}$$

В таких системах при изменении pH раствора ионизация экстрагируемого вещества изменяется и, следовательно, изменяется коэффициент распределения.

Для вещества кислотного характера это изменение можно выразить следующей зависимостью:

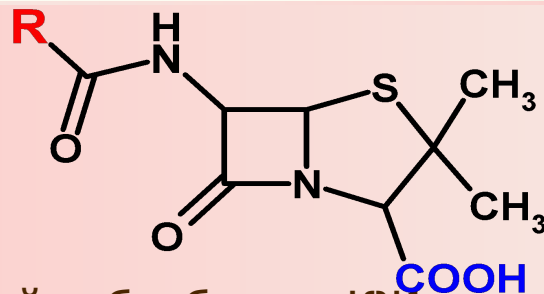
$$\frac{C''_0}{C'_0} = K \frac{C_{H^+}}{C_{H^+} + K_a}$$

где K_a часто можно определить потенциометрическим титрованием; K — коэффициент распределения — также бывает известен.

В данном случае справа мы имеем уравнение Лэнгмюра, которое показывает, что с повышением концентрации ионов водорода в растворе насыщение органической фазы веществом кислотного характера увеличивается до определенного значения и затем ₁₅ не изменяется.

Жидкофазная экстракция наиболее часто используется для выделения антибиотиков

Представителями антибиотиков, для выделения и очистки которых до сих пор наиболее успешно применяется экстракционный метод, являются **пенициллины** (бензилпенициллин. феноксиметилпенициллин)



После предварительной обработки КЖ и отделения продуцента нативный раствор пенициллина направляют на экстракцию **бутилацетатом**.

В производстве экстракцию пенициллина осуществляют при **pH 1,9-2,2**.

pH раствора обычно доводят до 2,0 серной кислотой, таким образом исключая возможность кислотной ионизации пенициллина в водной фазе.

Неионизированная пенициллиновая кислота легко переходит в органическую фазу.

Коэффициент распределения между бутилацетатом (наиболее широко используемым растворителем в промышленности) и водой (при 0°C) меняется следующим образом:

pH	4	2,5	0
K_p	1,8	35	50-60

Реэкстракцию пенициллина из бутилацетата осуществляют слабыми растворами щелочей или буферными растворами с pH 6,8—7,0, и пенициллин в виде соли снова переходит в водную фазу

нативный р-р → **PenCOOH** → **PenCOONa** → **PenCOOH** → **PenCOONa**
 орг. р-ль вода орг. р-ль вода

Для получения пенициллина более высокой степени чистоты и для концентрирования раствора бутилацетатную экстракцию повторяют и проводят вторую щелочную или буферную экстракцию.

Экстракция с переносчиком

Переход экстрагируемого компонента из водной фазы в органическую в этом случае экстракции происходит с образованием **комплексного соединения с гидрофобным переносчиком** (гидрофобизации молекул антибиотика переносчиком).

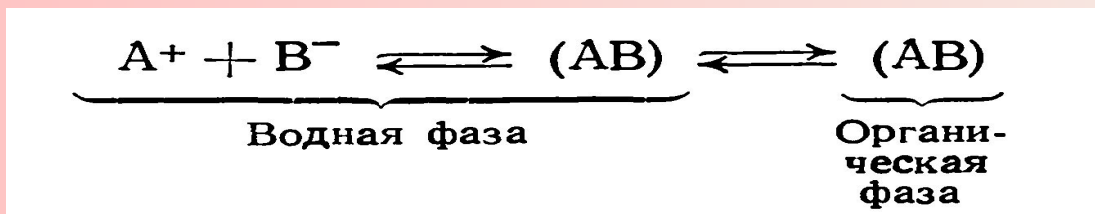
В качестве переносчиков, как правило, используются вещества кислотного или основного характера с длинной углеводородной цепью (C10—C30), фенолы, сульфокислоты, олеиновая кислота, цетазол.

Олеиновая кислота, например, взаимодействует со **стрептомицином**, образуя соль с большей энергией сольватации в органической фазе.

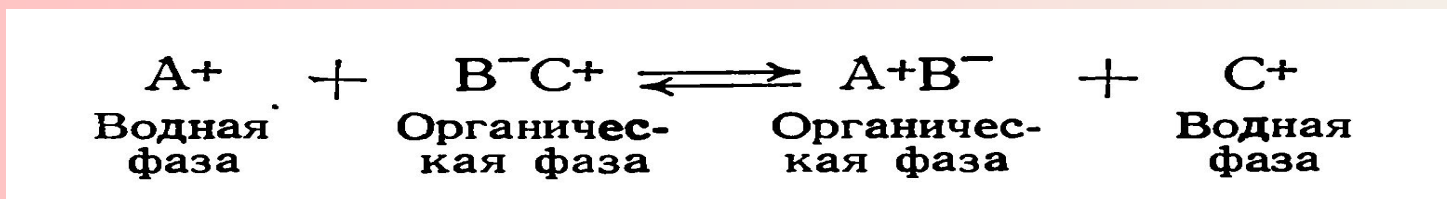
Как следствие, экстрагируемый компонент (стрептомицин) в большей степени переходит в органическую фазу.

Переносчик может находиться как в водной, так и в органической фазе.

В случае, когда переносчик (В) находится в водной фазе, экстракцию вещества А можно представить следующим образом:



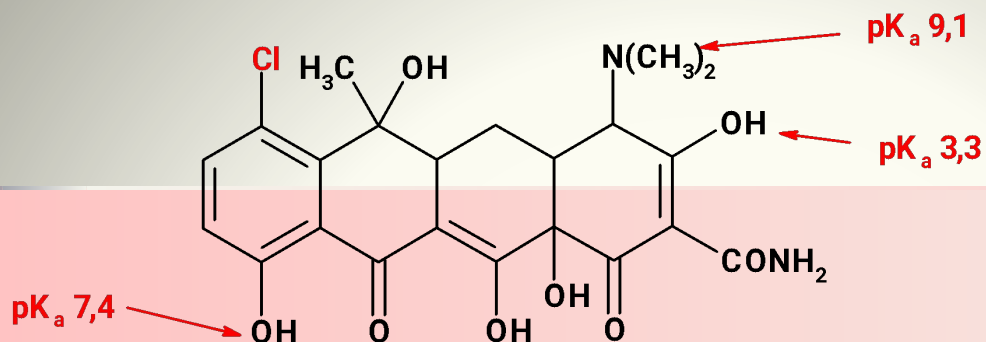
Если переносчик (В-С+) находится в органической фазе, экстракцию вещества А можно представить следующим образом:



В этом случае мы имеем уравнение ионного обмена, и к нему можно применить все законы ионного обмена

Таким образом, если перенос осуществляется с помощью неионизированного переносчика, то используется уравнение 2, если переносчик ионизирован, то уравнение 1

Методом экстракции с переносчиком можно выделять антибиотики **тетрациклиновой группы**



Наличие в молекуле этих антибиотиков одной основной и двух кислотных (фенольный и енольный) групп позволяет использовать в качестве переносчиков этих соединений вещества основного и кислотного характера.

Исследования по экстракции тетрациклина показали возможность его экстракции на 95—97% 5% раствором цетазола в бутилацетате или изоактиловом спирте, взятом в количестве 15% от объема нативного раствора, за 1 мин.

Последующую реэкстракцию тетрациклина из органической фазы растворами соляной, фосфорной, лимонной кислот позволяет получать растворы с концентрацией 40000—50000 ЕД/мл, но интенсивной темной окраски.

Реэкстракция тетрациклина 4—5% раствором щавелевой кислоты позволяет получить растворы с концентрацией антибиотика 35 000—45 000 ЕД/мл со светлой окраской реэкстракта.

АППАРАТУРНОЕ ОФОРМЛЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ЭКСТРАКЦИИ

Экстракция периодическим способом

Проводят в аппаратах с мешалками.

Разделение – гравитационная сепарация.

Разделение проводят в том же аппарате (ставится смотровое окно) или в делительных воронках.

Периодический метод:

1. малопродуктивен ,
2. непригоден для растворов, образующих стойкие эмульсии ,
3. не дает полного извлечения,
4. длителен во времени, влечет за собой инактивацию,
5. большие потери за счет неполного разделения.

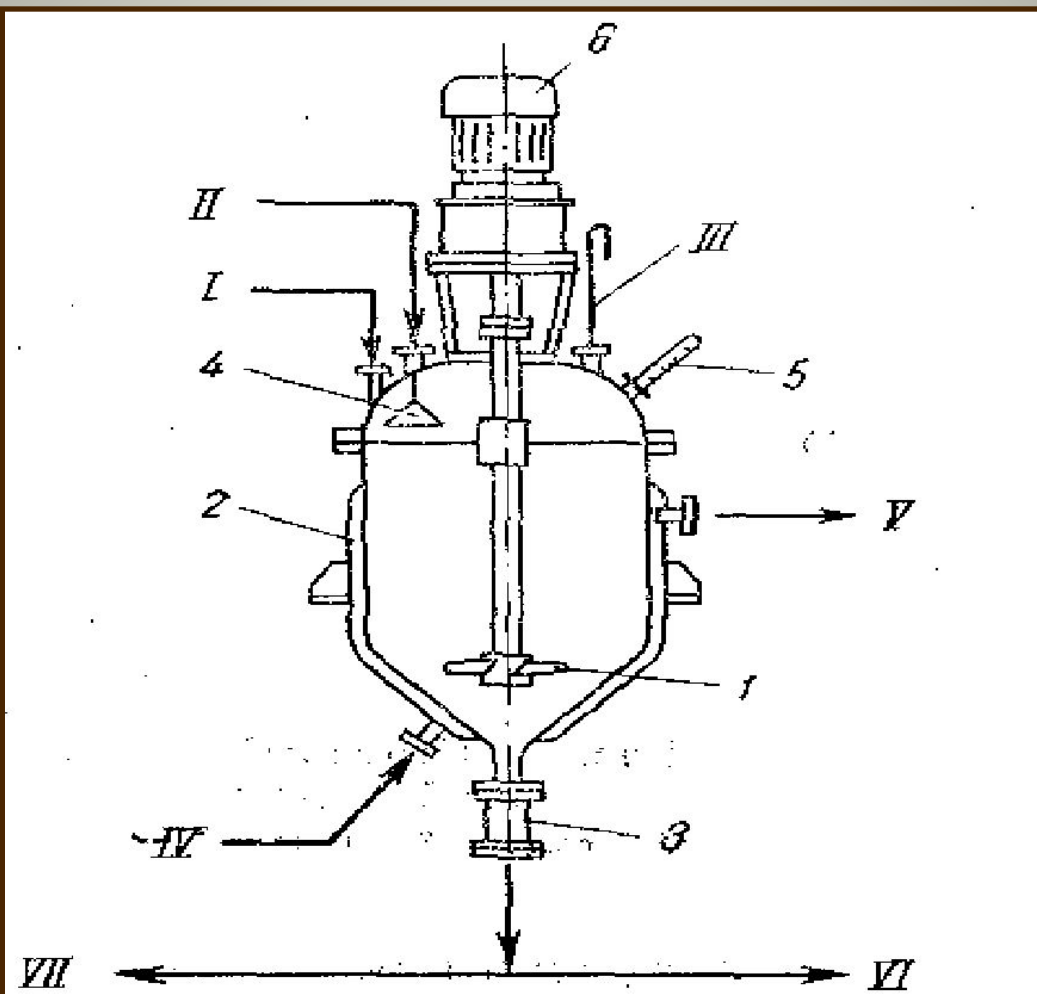


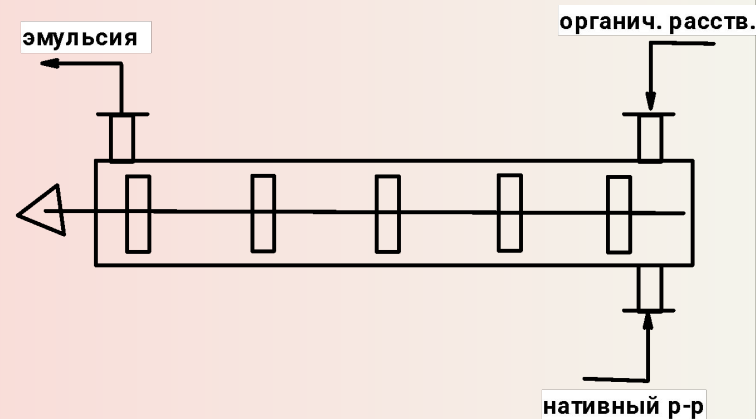
Рис. 38. Схема экстрактора типа делительной воронки.

1 — пропеллерная мешалка; 2 — рубашка; 3 — смотровой фонарь; 4 — диспергатор жидкости; 5 — термометр; 6 — электродвигатель; I — раствор антибиотика; II — экстрагент; III — воздушник; IV — вход охлаждающего рассола; V — выход рассола; VI — экстракт; VII — истощенный раствор.

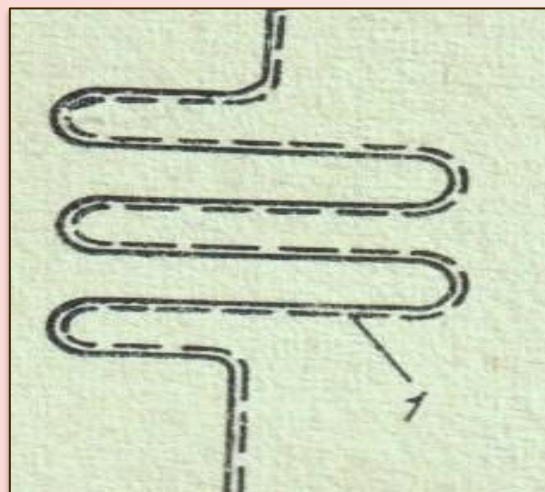
Экстракционное оборудование для непрерывных процессов. Типы смесителей и сепараторов

Контактирование (смешение):

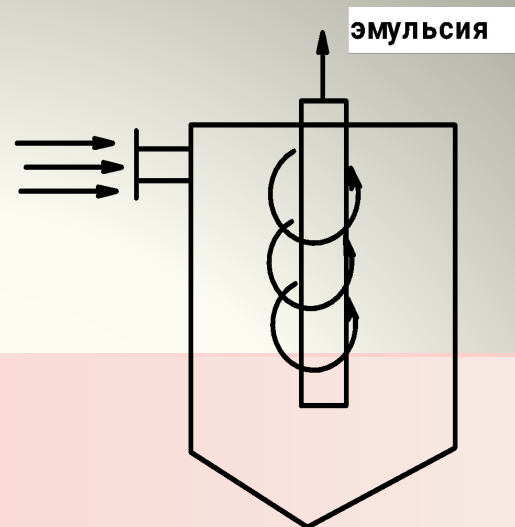
1. Горизонтальные экстракторы



2. Изогнутый контактор (труба Питерских)



3. Контактор – циклон



4. Струйный жидкостный инжектор

Нагнетаемая жидкость – нативный р-р

Подсасывающая жидкость - растворитель

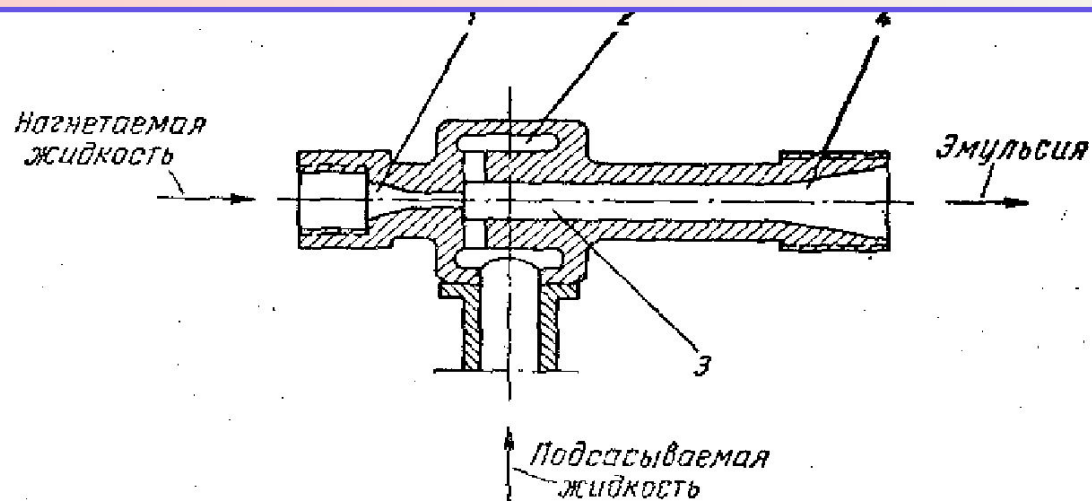
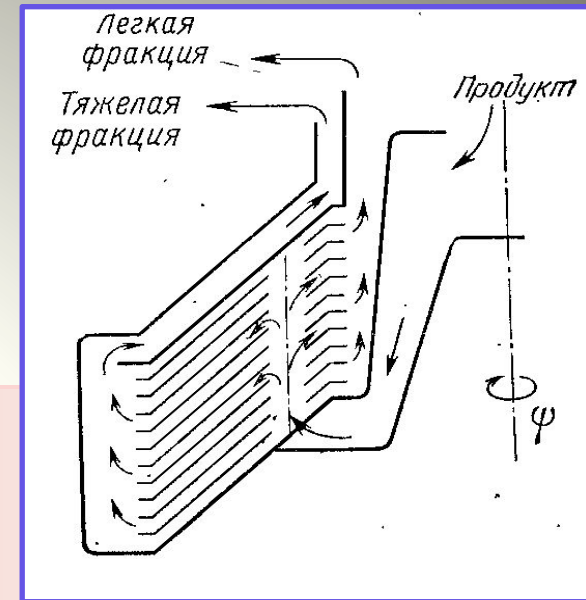


Рис. 39. Струйный экстрактор (по В. В. Кафарову и С. А. Жуковской. Журнал прикладной химии, 1958, XXXI, 376).

1 — сопло; 2 — всасывающая камера; 3 — камера смешения; 4 — диффузор.

Разделение:

Используют – сепараторы (тарельчатые)
суперцентрифуги (трубчатые)



Основной элемент этих машин – вращающийся с большой скоростью ротор-барабан.

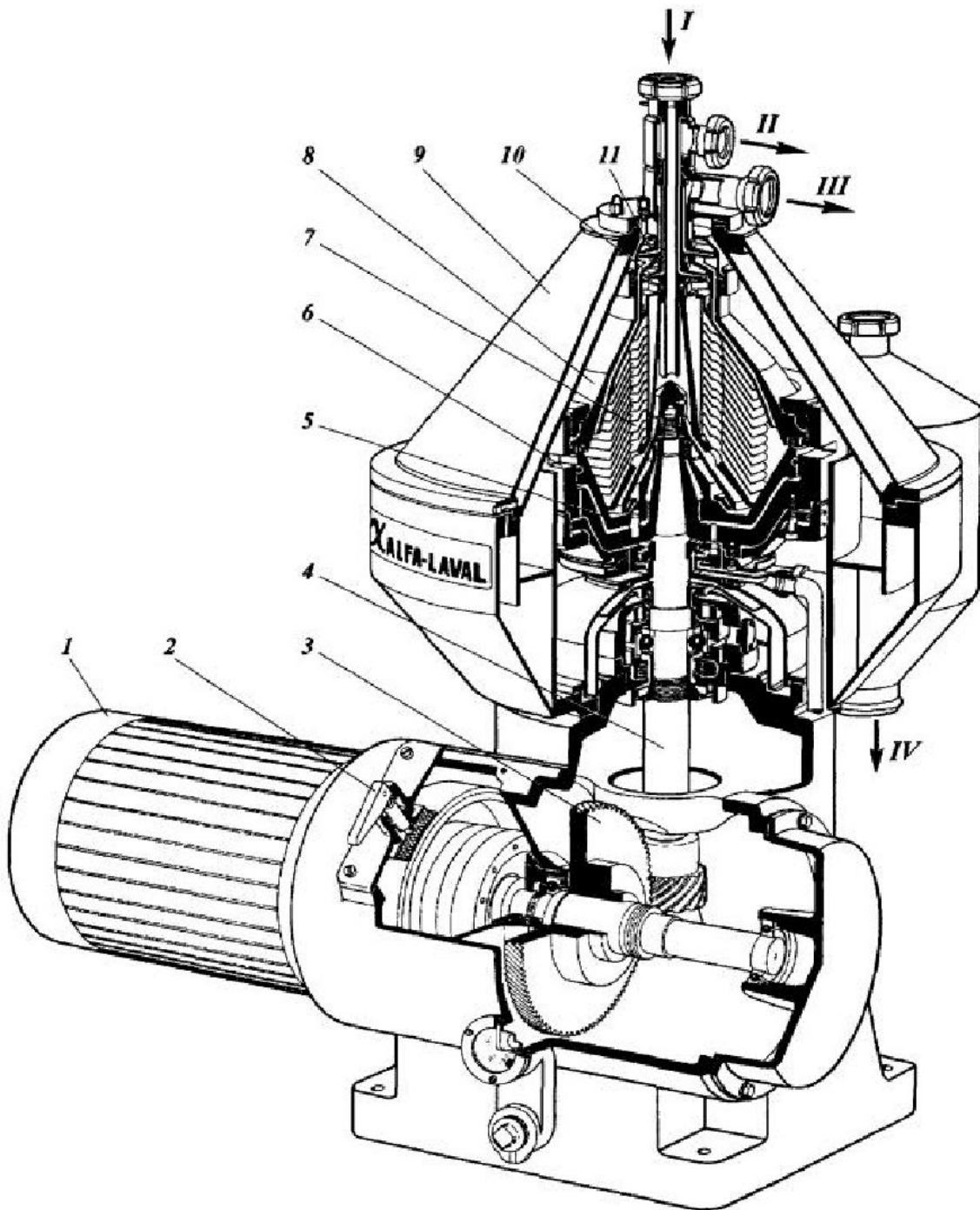
Скорость: 4 - 7 тыс об/мин. - сепараторы
13-15 тыс об/мин. - суперцентрифуги

Развиваемые центробежные силы в 1000 раз превышают силу гравитации, что позволяет разделять стойкие эмульсии.

В сепараторе пространство барабана разделено съемными конусообразными тарелками на тонкие слои – **«тонкослойная сепарация»**

Пространство между тарелками 0,4-2 мм.

САЖ-3, САЖ 3М (2,5 м³/час)
«Вестфалия» (5-7 м³/час)



Саморазгружающийся тарельчатый сепаратор фирмы «Альфа-Лаваль»

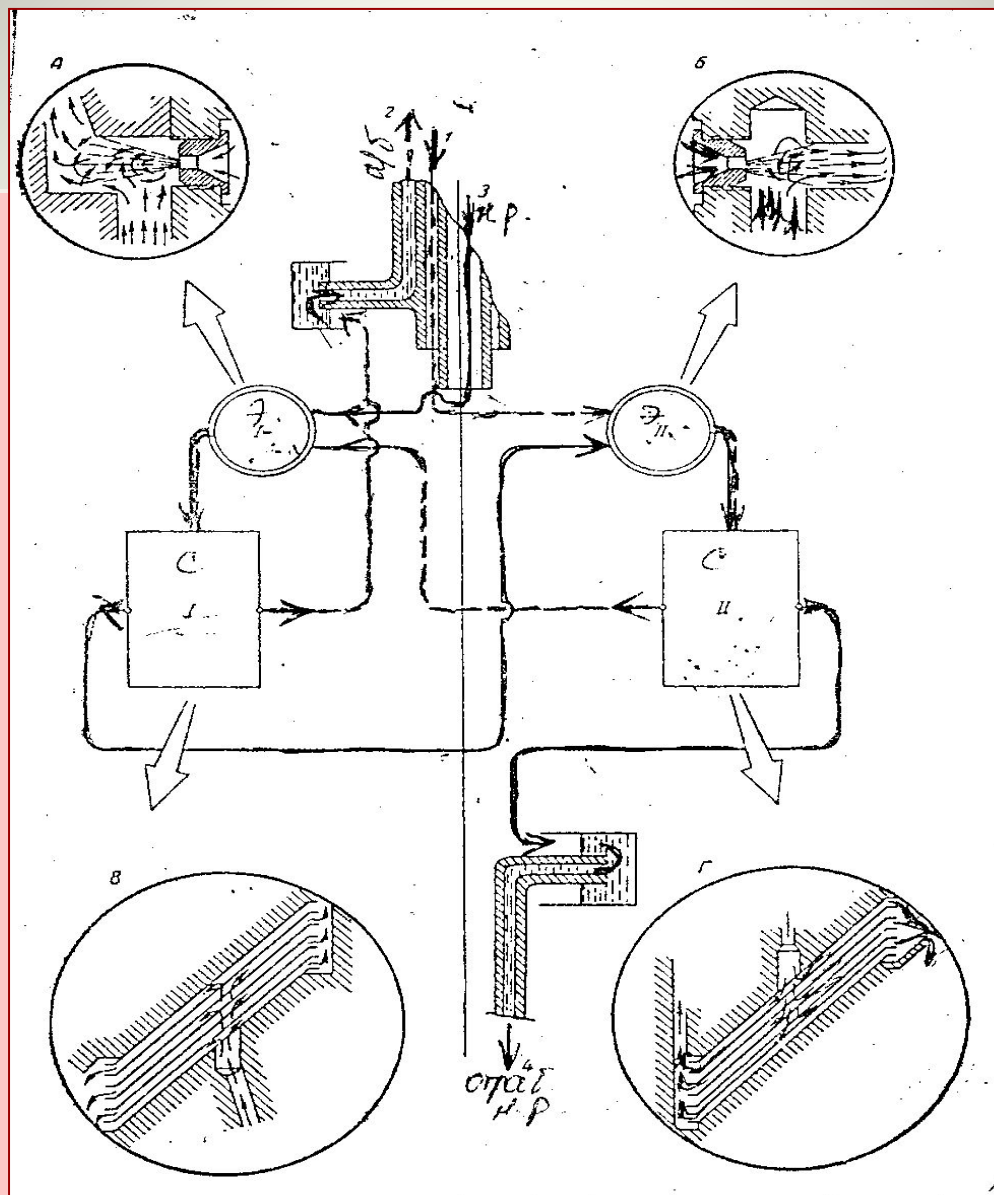
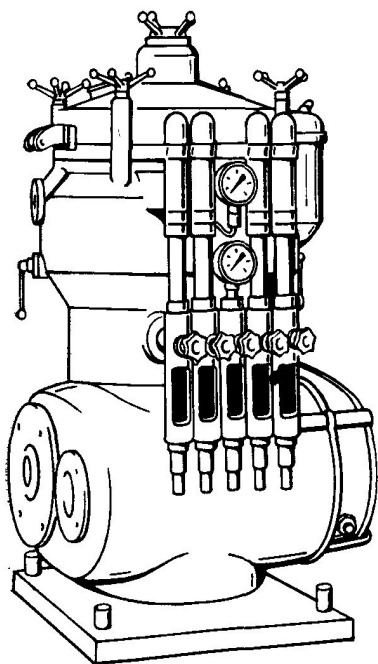
1 – электродвигатель,
 2 – тормоз, 3 - червячный редуктор, 4 – вал,
 5 - подвижное днище,
 6 - разгрузочные щели,
 7 - пакет тарелок, 8 – ротор,
 9 – кожух, 10 - напорный диск легкой жидкости,
 11 - напорный диск тяжелой жидкости.

Потоки: I - исходная жидкость,
 II - легкая жидкость,
 III - тяжелая жидкость,
 IV – осадок



Экстракторы-сепараторы камерного типа

«Россия»
2-х камерный



- А- струйное перемешивание I ступени
- Б- струйное перемешивание II ступени
- В – сепарация смеси I ступени
- Г - сепарация смеси II ступени
- 1- ввод легкой жидкости в барабан
- 2- вывод легкой фракции
- 3 – ввод тяжелой жидкости
- 4 – вывод тяжелой фракции

Две камеры - расположены навстречу друг другу.

Переход извлекаемого вещества из одной фазы в другую происходит ступенчато: в каждой камере последовательно осуществляется их смешение и сепарация.

Экстракция происходит в струйном экстракторе – *инжекторе*.
Разделение – сепаратор с коническими тарелками.

«Россия»: производительность – 10 м³/час, время экстр. 11сек.,

Нативный раствор поступает в сопло в нижнем комплекте тарелок, турбулентно смешивается с частично насыщенным растворителем.

В верхнем комплекте тарелок частично насыщенный растворитель донасыщается и выводится из аппарата.

Частично отработанный нативный раствор отбрасывается к периферии и по каналам переходит в сопло, где смешивается со свежим растворителем.

Поступает на нижний комплект тарелок, где разделяется.

Частично насыщенный растворитель идет на встречу со свежим нативным раствором.

Примеси, содержащиеся в нативном растворе отбрасываются на периферию и скапливаются в грязевых карманах.

Увеличивая число камер смешения и разделения можно обеспечить полноту процесса, большую эффективность экстракции.

Экстрактор-сепаратор **«Робатель»**: 4-8 камер, смешение с помощью дисковых диспергаторов.

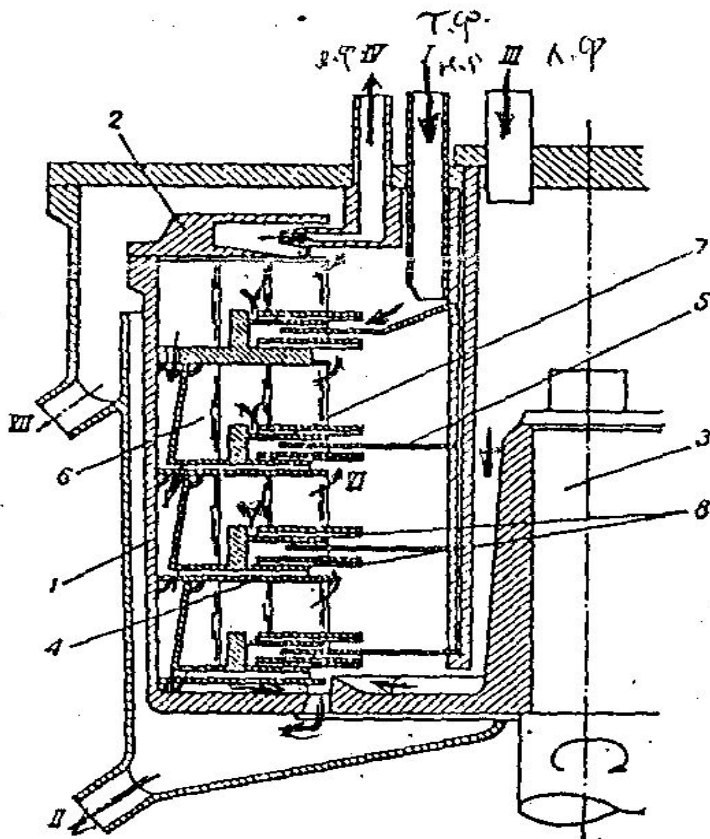


Рис. 4. Четырехкамерный вертикальный экстрактор фирмы «Робатель».

1 — корпус ротора; 2 — крышка ротора; 3 — вал; 4 — горизонтальная перегородка; 5 — неподвижный диск; 6 — камера; 7 — дисковый смеситель; 8 — лопатка; I—IV — см. подпись к рис. 1; V — переток тяжелой жидкости; VI — переток легкой жидкости; VII — перелив.

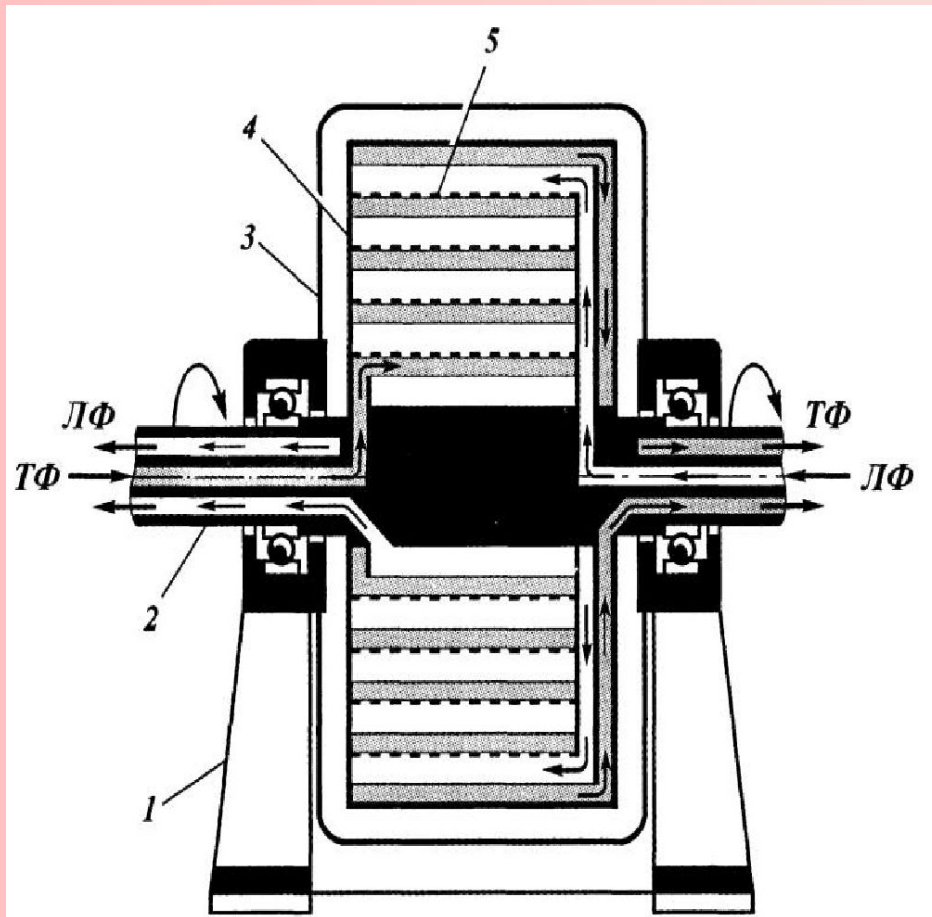
Состоит из неподвижной и подвижной частей. Перемешивание идет на дисках (неподвижная часть).

Легкая фаза, растворитель, подается на нижний комплект, тяжелая фаза - в верхнюю камеру. Создается противоток.

Между дисковыми диспергаторами идет перемешивание.

Обеспечивается высокая степень диспергирования, контактирования.

Экстракторы-сепараторы дифференциально-контактного типа



Центробежный экстрактор:

- 1 – станина, 2 – вал ротора,
- 3 – кожух,
- 4 – ротор,
- 5 – перфорированные концентрические цилиндры.

Потоки: ЛФ – лёгкая фаза, ТФ – тяжёлая фаза

Массообмен протекает непрерывно, без разделения на отдельные ступени в результате турбулентного контакта двух встречных потоков, движущихся **по каналам, образованным специальными перегородками.**

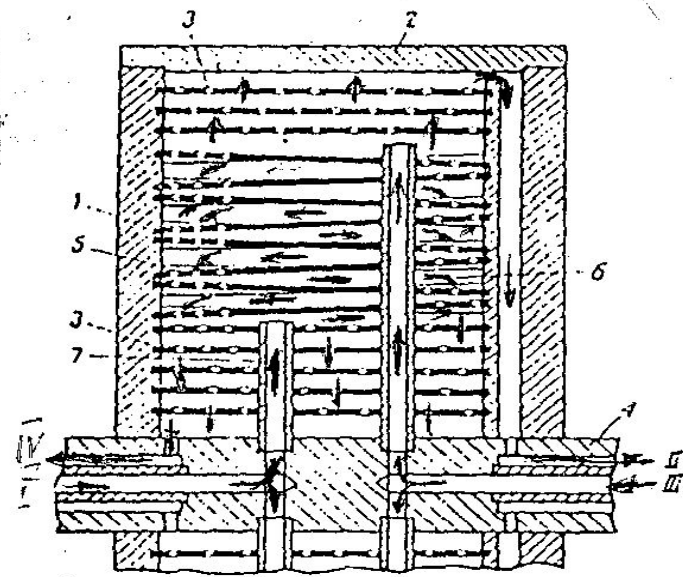
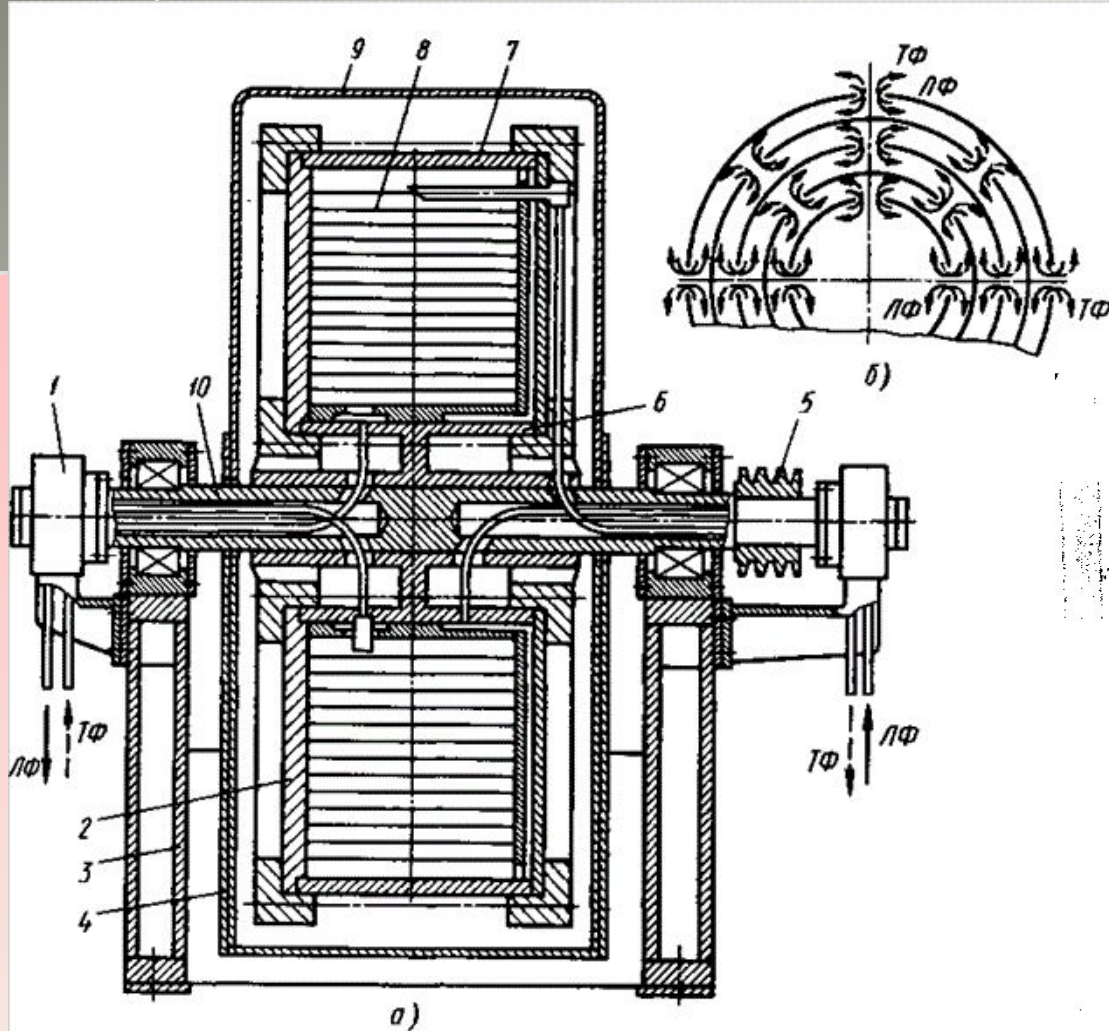
Центробежная сила используется не только для разделения, но и для смешения (экстракции).

Тяжелая жидкость вводится ближе к оси ротора, а легкая к периферии непрерывно .

За счет центробежных сил тяжелая жидкость будет отбрасываться к периферии, а легкая к оси, т.е. обеспечивается противоток.

Перегородки могут быть горизонтальными и вертикальными.

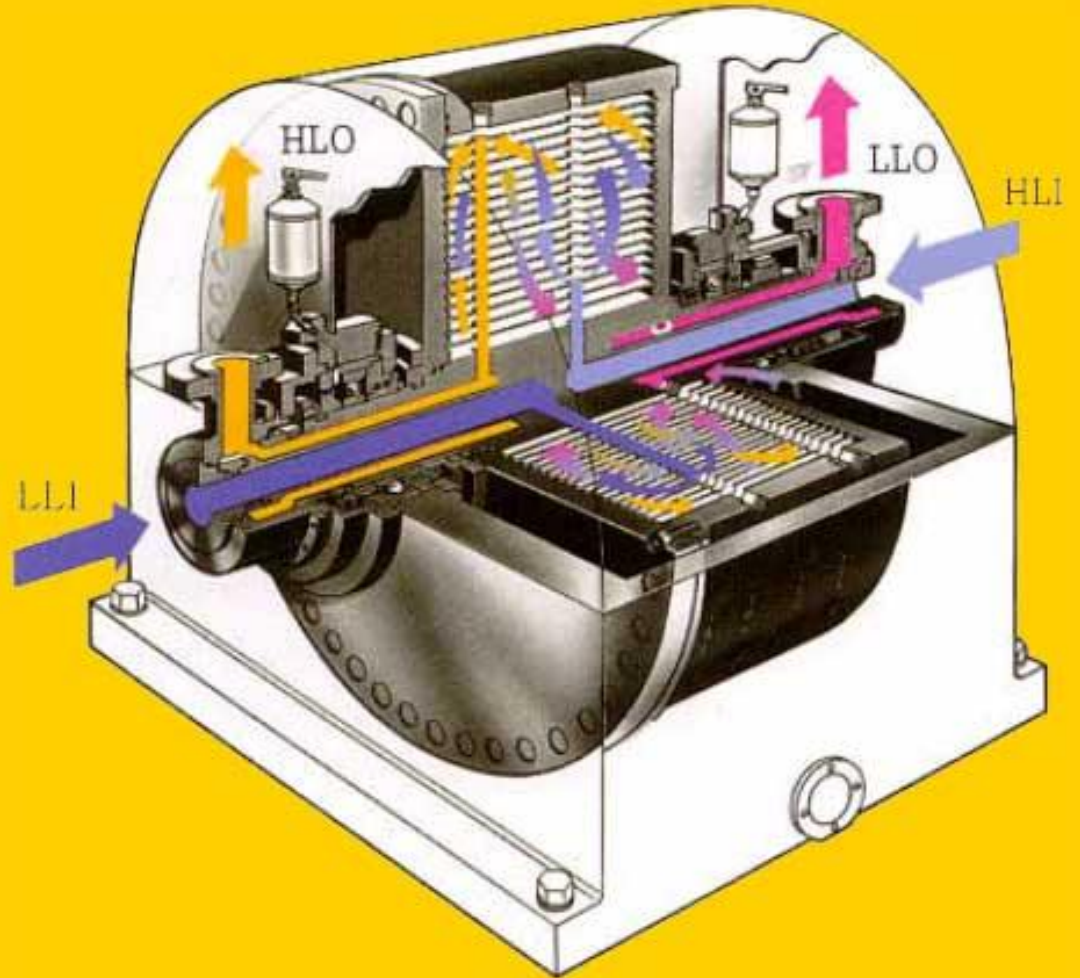
Горизонтальные машины: Подбельняк (США),
ЭГН (Россия),
Водан (Чехия),
Хиташи (Япония)



1. Схема ротора экстрактора «Подбильняка» соосными коническими перегородками.

1 — крышка ротора; 2 — обечайка ротора; 3 — конические перегородки; 4 — вал; 5 — конические эргодки; 6, 7 — трубки для ввода легкой и тяжелой жидкости; I — вход тяжелой фазы; II — выход тяжелой фазы; III и IV — вход и выход легкой фазы.

Центробежный экстрактор **Подбильняка**:
 а) общий вид; б) схема насадки в виде
 концентрических цилиндров.



Типичный пример центробежных экстракторов дифференциально-контактного типа — экстрактор **Подбильняка**

Экстрактор имеет цилиндрический ротор 2, жестко закрепленный на полом валу 10. Ротор заключен в кожух 4 со съемной крышкой 9 и вращается совместно с валом в двух опорах станины 3.

На концах полого вала имеются каналы, через которые легкая ЛФ и тяжелая ТФ фазы отдельно подаются в ротор и отводятся из него.

Полый вал отделен от неподвижных коллекторов специальными торцовыми уплотнениями 1. Вал получает вращение от электродвигателя через клиноременную передачу 5. Корпус ротора состоит из внутренней 6 и наружной 7 концентрических обечаяек, закрытых с торцов боковыми стенками.

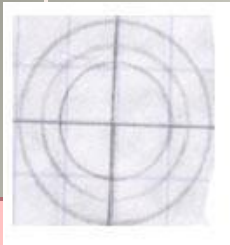
Внутри ротора находится пакет 8 перфорированных концентрических цилиндров. От **формы перфораций** существенно зависит эффективность массообмена.

Жидкости подаются в аппарат под избыточным давлением, причем тяжелая фаза поступает в ротор через сопла у его внутренней обечайки 6, а легкая — через сопла у наружной обечайки 7. Через контактные элементы (перфорированные цилиндры) **жидкости движутся противотоком, многократно смешиваясь и разделяясь в каналах между цилиндрами.** Проконтактировавшие фазы удаляются через каналы в полом валу 10.

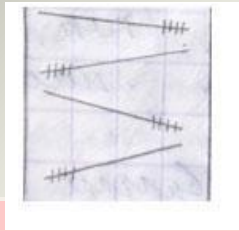
Уровень раздела фаз в этих аппаратах регулируют изменением давления на выходе тяжелой фазы.

Центробежные экстракторы такого типа относятся к напорным аппаратам, поскольку жидкость в них подается под избыточным давлением.

Типы перегородок



соосные цилиндры



конические перегородки



спираль
 $l=30\text{ м}$



гофрированные соосные цилиндры

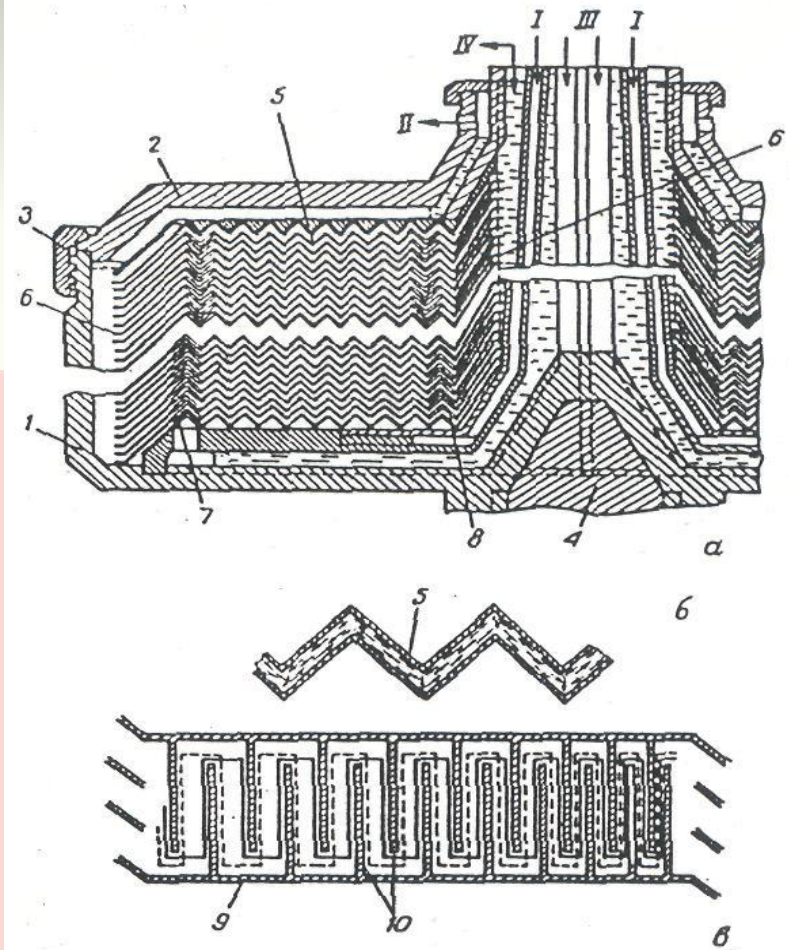


Рис. 5. Ротор вертикального экстрактора с профилированными дисками и разделительными тарелками.

a — общий вид ротора с гофрированными дисками; *б* — вертикальное сечение каналов, образованных гофрированными дисками; *в* — вертикальное сечение каналов, образованных плоскими дисками с цилиндрическими ребрами. 1 — корпус ротора; 2 — крышка ротора; 3 — зажимное кольцо; 4 — вал; 5 — гофрированные диски; 6 — сепарирующие тарелки; 7, 8 — отверстия для ввода в ротор легкой и тяжелой жидкостей; 9 — плоские диски; 10 — цилиндрические ребра. I—IV — см. подпись к рис. 1.

Вертикальные машины:
Альфа-Лаваль (Швеция)

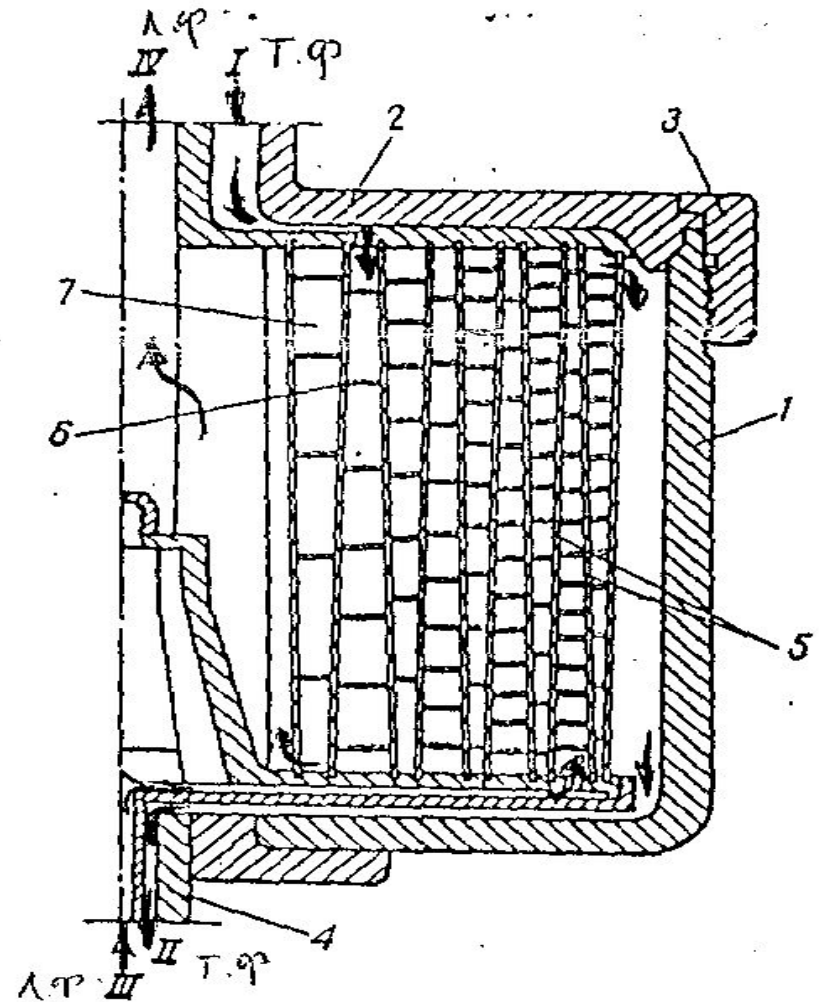
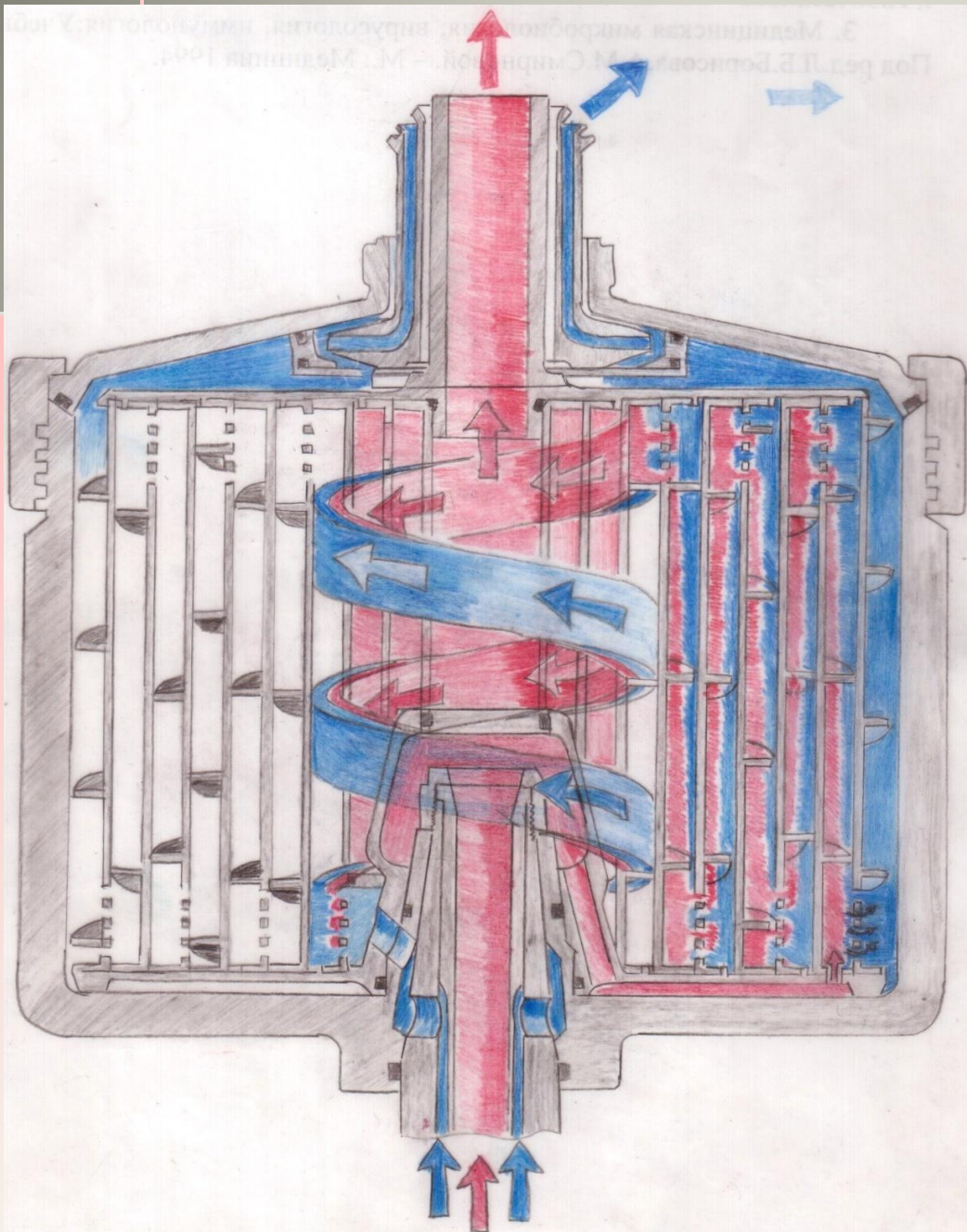


Рис. 3. Схема ротора вертикального центробежного экстрактора «Альфа-Лаваль».

1 — корпус ротора; 2 — крышка ротора; 3 — зажимное кольцо; 4 — вал; 5 — коническая перегородка; 6 — спиральная лента; 7 — канал для противоточного движения жидкостей. 1—IV — см. подпись к рис. 1.

Сравнительная характеристика экстракторов-сепараторов

Показатель	Россия	Подбельняк	α -Лаваль ABE-216	ЭГН	Хитачи
D барабана, мм	600	660	660	700	914
τ контакта фаз, сек	15	15	10 - 30	25	30
V ротора, л	30	30	70	30	200
V л.ф./Vт.ф. (степень концентрирования)	1/4- 1/3	1/6 - 1/7	1/3 - 1/5	1/6	1/5
Производительность по л.ф., м ³ /час	8	8	5 - 9	5	6,8
Число теоретических ступеней контакта	2	6	9 - 20	~5	9 - 20
Скорость вращения ротора, об/мин	4500	2500	6000	4000	1900
Процент извлечения (по пенициллину)	90	98	98	83	98



Самый эффективный экстрактор-сепаратор **«Альфа-Лаваль» со встроенной спиралью.**

Концентрические перегородки снабжены спиральными крыльями.

Спираль в одной перегородке поднимает жидкости, а в соседнем канале жидкости спускаются по спирали. Это обеспечивает максимальную турбулентизацию.

На машинах можно разделить жидкости с разностью плотностей $0,015 \text{ г/см}^3$.

В центре – зона отстаивания. Тяжелая фаза подается на третий от центра ротора комплект цилиндров, а легкая фаза подается на предпоследнюю перегородку.

Первые три служат для отстаивания, задерживания легкой фазы, а предпоследние – для тяжелой фазы.

Чтобы предотвратить унос одной фазы другой предусмотрены зоны отстаивания. В барабане экстрактора два жидких компонента принудительно протекают по принципу противотока, по каналам общей длиной 26 м. Барабан экстрактора содержит цилиндры, снабженные спиралью, через которые жидкость проходит по каналу, ограниченному стенкой цилиндра и спиралью. От дна цилиндра этот канал поднимается по спирали к верхней части. У верхней части цилиндра имеется ряд отверстий, через которые жидкость сможет проходить в следующий цилиндрический канал. В этом цилиндре спирали идут в противоположном направлении по отношению к предыдущему. Затем эти спирали отпускаются вниз относительно находящихся там отверстий. Легкая фаза подается по ходам периферии машины на предпоследний ряд цилиндров, а тяжелая фаза на третий ряд перегородок.

После прохождения по всем экстракционным цилиндрам легкая фаза поступает в зону сепарирования в центре барабана, где отделяются остатки сопутствующей тяжелой фазы. Чистая легкая фаза выходит из барабана экстрактора в центре. Тяжелая фаза проходит по концентрическому каналу в рабочем валу в одно из внутренних пространств цилиндра, отбрасывается к наружной стенке канала и проходит по каналу к отверстиям, через которые попадает в канальное пространство, находящееся снаружи цилиндра и т.д. (зигзагообразный путь).

Наконец, тяжелая фаза попадает в наружное пространство для сепарирования (в самое крайнее), где освобождается от остатков легкой фазы и выгружается из экстрактора через выход тяжелой фазы (с периферии по каналу). Таким образом, жидкости движутся по истинно противоточному принципу.

Фазы перемешиваются в отверстиях и на спиральях цилиндра. Но все время этого прохождения имеет место параллельный эффект сепарирования (легкая фаза концентрируется у внутренней стенки канала) и это обеспечивает эффективное, многоступенчатое противоточное экстрагирование. Тяжелая фаза концентрируется у наружной стенки канала. Таким образом, в дифференциально-контактном экстракторе-сепараторе нет узлов смешения и разделения. Масса обмен происходит в результате турбулентного противоточного смешения фаз в отверстиях перегородок и на спиральных перегородках канала (альфа-Лаваль) все время работы имеет место параллельный эффект сепарирования. Это обеспечивает эффективное многоступенчатое противоточное экстрагирование (в Лавале до 20 ступеней контакта, сколько перегородок, столько и ступеней контакта). В целом, дифференциально-контактные экстракторы-сепараторы более производительные, имеют больше ступеней равновесия, чем камерные экстракторы-сепараторы. Степень концентрирования у них выше.

Пути усовершенствования экстракционного оборудования

1. Для повышения степени экстракции для камерных экстракторов-сепараторов: увеличение количества камер, удлинение межфазового контакта, различные профили и перфорация тарелок.
2. Для увеличения степени разделения жидкости (снижение величины уноса одной фазы другой): установка напорных дисков, задерживающих одну из фаз в барабане.
3. Повышение степени маневренности машины. Возможность широкого регулирования производительности, устойчивой работы с разными по физическим свойствам жидкостями.
4. Улучшение эксплуатационных возможностей машин. Пригодность для переработки жидкостей, содержащих взвешенную фазу, возможность отделения осадка при контактировании исходной жидкости и экстрагента.
Это - конструкции со специальными карманами для накопления шлама и с дополнительной сепарационной камерой.

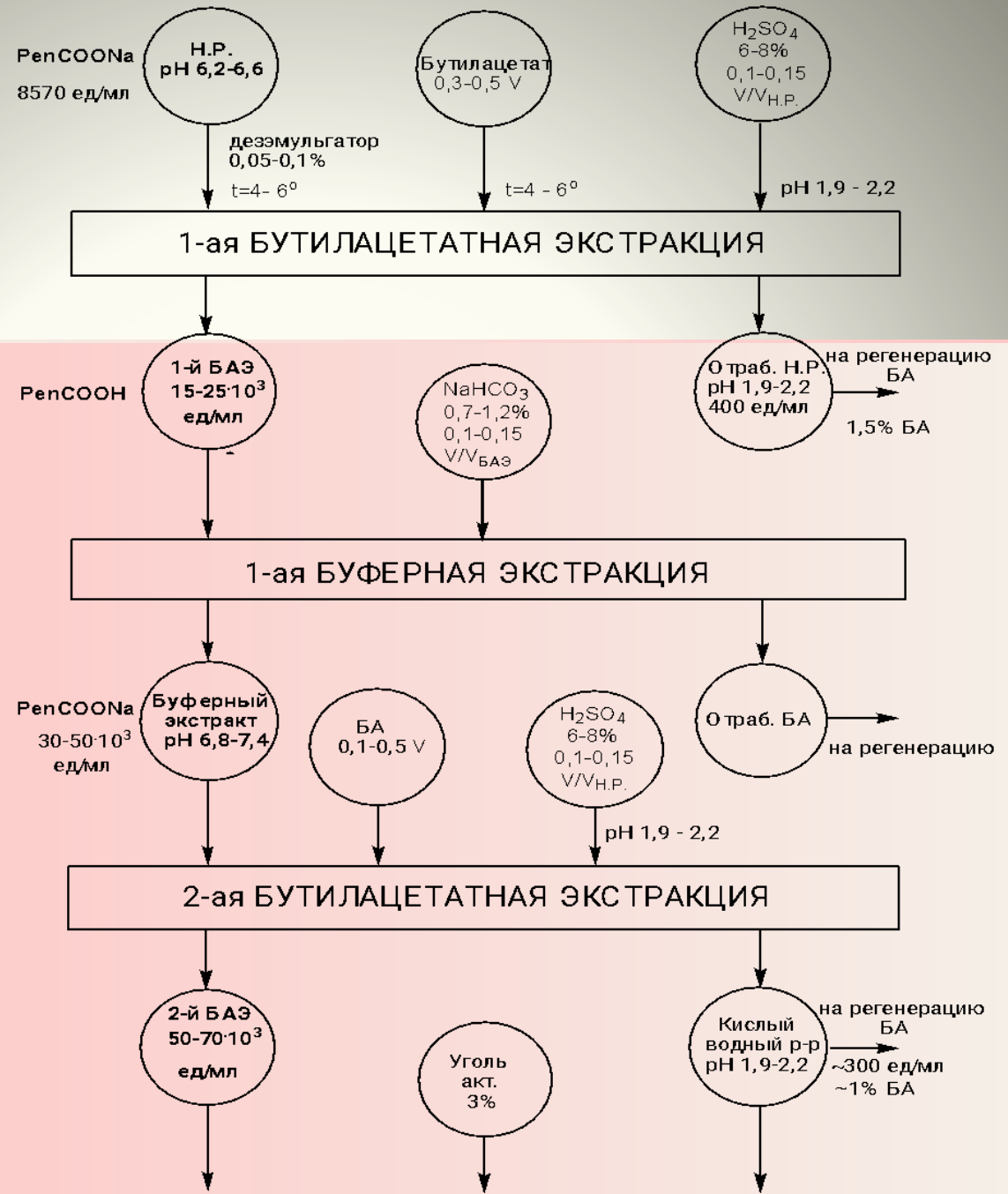
Достоинства экстракционного метода выделения:

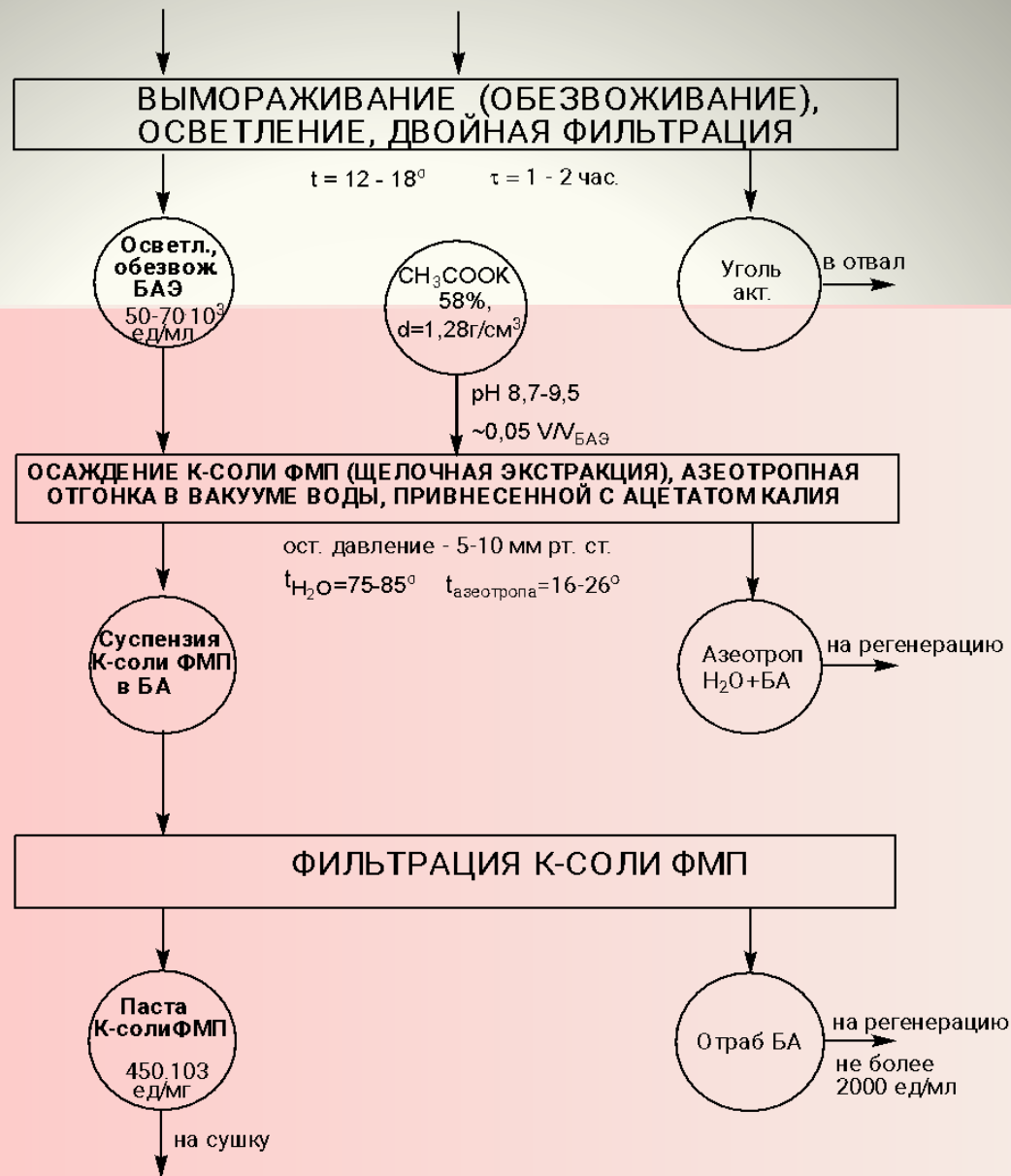
1. обеспечивает высокую степень чистоты продукта;
2. коэффициент распределения велик, поэтому очень быстро достигается сокращение объемов растворителя;
3. протекают значительно быстрее ионообмена;
4. возможность организации непрерывного процесса

Недостатки:

1. большое количество органических растворителей, что ведет за собой огнеопасность, взрывоопасность, токсичность
2. применяется дорогое, сложное и энергоемкое оборудование.

Технологическая схема химочистки пенициллина





На химочистку поступает нативный раствор **Pen** в виде натровой соли.

Чтобы перевести в органический растворитель и сконцентрировать, **Pen** переводят в форму кислоты. Нативный р-р смешивают в насосе-смесителе с серной кислотой, подкисляют до pH = 1,9-2,2.

Переход **Pen** из водной фазы в бутилацетат в машине «Альфа-Лаваль»: концентрирование в 2 раза, активность в 2-3 раза выше. В обработанном нативном р-ре остались соли и др. примеси.

1,5% бутилацетата содержится в нативном растворе, бутилацетат отгоняют с паром (азеотропная смесь).

Далее **Pen** переводят в водный раствор. Температура 4-6°C. Емкости, куда принимается бутилацетатный экстракт, снабжены на дне змеевиками. Бутилацетат поступает в экстрактор охлажденный.

Содовое извлечение бикарбонатом натрия, добавляется 0,7-1,2%. **Pen** переходит в содовый р-р в виде натровой соли. Освободились от органики, которая не образует натровых солей.

Подкисление и вторая бутилацетатная экстракция. Смешивается буферный экстракт со слабой серной кислотой и подается на экстрактор. Происходит концентрирование.

Вымораживание (обезвоживание), фильтрация от кристаллов льда.

Осветление углем, двойная фильтрация. Фильтры охлаждаются рассолом.

В бутилацетатном экстракте присутствует вода. Примеси удаляют с этой водой отгонкой.

Выделение К-соли ацетатом калия (щелочная экстракция)

Ацетат калия предварительно растворяют в обессоленной воде, фильтруют.

Далее щелочная экстракция К-соли ФМП, **К-соль Pen** в бутилацетате не растворяется, выпадает.

Pen термолабилен, поэтому отгоняют воду в виде азеотропа и при пониженном давлении. Отгоняют воду до первоначального объема бутилацетата.

К-соль ФМП отфильтровывают в стерильном помещении.

Сушка, упаковка.

ALFA-LAVAL ПРОИЗВОДСТВО ПЕНИЦИЛЛИНА ОДНОСТУПЕНЧАТОЕ ЭКСТРАГИРОВАНИЕ

