

2016-2017

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни
сақлаш вазирлиги
Тошкент фармацевтика институти
Биотехнология кафедраси



«Биологик фаол моддалар технологияси» фанидан маърузалар матни

Тузувчи: Биотехнология
кафедраси катта ўқитувчиси,
б.ф.н. Тураева Д.Т.



4 – МАЪРУЗА

ТАБИЙ МАНБАЛАРДАН БИОЛОГИК ФАОЛ МОДДАЛАРНИ ЭКСТРАКЦИЯЛАШ. ФИЗИК-КИМЁВИЙ УСУЛЛАР. АЖРАТИБ ОЛИШ ЖАРАЁНИГА ТАЪСИР ЭТУВЧИ ОМИЛЛАР.

Маърузачи: Биология фанлари номзоди, катта ўқитувчи Тураева Д.Т.

Маъруза режаси

1. Табиий манбалардан биологик фаол моддаларни экстракциялаб олиш.

- 1.1. Экстракция биологик фаол моддаларни ажратиб олиш усули сифатида.
- 1.2. Экстракциялаш жараёнининг назарий асослари.
- 1.3. Экстракциялаш жараёнининг босқичлари ва уларнинг микдорий тавсифлари.

2. Физик-кимёвий усуллар.

- 2.1. Экстракциялашнинг физик усулларининг классификацияси.
- 2.2. Кимёвий усуллар.

3. Ажратиб олиш жараёнига таъсир этувчи омиллар.

- 3.1. Доривор хом ашёнинг технологик хусусиятлари.

Хом ашёни технологик хусусиятини белгиловчи омиллар;

Экстрагент ва хом ашё заррачалари орасидаги масса алмашинув жараёнига таъсир этувчи омиллар.

- 3.2. Экстракция динамикасини тадқиқ этиш.
- 3.3. Жараёни математик моделлаш. Экстракция жараёнини оптималлаштириш.

Табиий хом ашёлардан БФМ ни экстракциялаш.

Экстракция биологик фаол моддаларни ажратиб олиш усули сифатида.

Экстракция – бу эритма ёки қаттиқ жисмлардан танловчан эритувчилар ёрдамида (экстрагентлар) бир ёки бир неча компонентларни ажратиб олиш жараёнига айтилади.

Экстракция – бу БФМ ажратиб олишнинг энг қадимги усулларида бири бўлиб, ҳозирги вақтда ҳам уларни ажратиб олишнинг асосий усулларида бири бўлиб қолмоқда.

Моддаларнинг куйидаги тизимларидаги экстракцияси фарқланади:

қаттиқ жисм – суюқлик ва суюқлик – суюқлик.

Фармацевтик саноатда кўпинча қаттиқ жисм – суюқлик тизимидаги экстракциялаш қўлланилади, бунда қаттиқ жисм сифатида доривор ўсимлик хом ашёси ёки ҳайвон табиатли хом ашёдан фойдаланилади¹.

¹Agathos S. N. and Domain A L. 2006. Dissolved oxygen levels and the in vivo stability of gramicidin S synthetase. Applied Microbiology and Biotechnology 24:319-322.

ЭКСТРАКЦИЯЛАШ ЖАРАЁНИНИНГ НАЗАРИЙ АСОСЛАРИ

Экстракциялаш жараёни **масса алмашинув** жараёнлари қаторига кириб, бунда экстракция юқори концентрация зонасидан диффузия ҳисобига амалга ошади. Булар биологик фаол модда тутувчи ўсимлик ёки ҳайвон ҳужайралари бўлиши мумкин.

Экстракциялаш жараёни, экстрагентга материал заррачаларининг ички тузилмаларидан БФМ ни диффузияланишига асосланган бўлиб, бу жараён концентрациялар мувозанатга етгандагина тўхтади.

Мувозанат ҳолатида экстрагентдан материалга қанча миқдорда молекула ўтган бўлса, материалдан экстрагентга ҳам шунча миқдорда молекула заррачалари ўтади, яъни концентрация доимий қолади.

БФМ ни хом ашёдан экстракциялаш (ажратиб олиш) жараёни қуйидаги босқичлардан иборат:

- Хом ашёни майдалаш;
- Эритувчига хом ашёни солиш;
- Шротни олиб ташлаш;
- Керакли консистенцияга келгунча эритувчини олиб ташлаш (суюқ, қуюқ, қуруқ).
- **Экстракциялаш жараёнинг босқичлари ва уларнинг миқдорий тавсифлари.**

Экстракциялаш жараёни уч босқичда боради:

- Хом ашёни намлаш (каппиляр шимдириш);
- Бирламчи шарбатни ҳосил бўлиши;
- Масса алашинув босқичи.

Экстракциялаш жараёнида масса алмашинув жараёни амалга ошиб, бунда бир ёки бир неча моддаларни бир фазадан (хом ашё) бошқа фазага ўтиши (экстрагент) кузатилади.

Хом ашёдаги ҳужайра тузилмасидан масса алмашинуви – мураккаб жараён бўлиб, бунда биз 3 босқични фарқлашимиз мумкин:

- «ички диффузия», хом ашё заррачалари ичдаги модда ташилишининг барча ходисасини ўз ичига олади;
- диффузион чегара қатламида моддаларнинг ташилиши;
- ҳаракатланувчи экстрагент билан моддаларнинг ташилиши (конвектив диффузия).

Сувсизлантирилган хом ашёдан экстракциялашнинг биринчи босқичда ҳужайра структураси билан бирга экстрагентни материал ичига кириши бошланади, ҳужайра ичидаги моддалар намланади ва уларнинг эриши юз беради.

Сўнг эриган моддаларнинг молекуляр ташилиши амалга ошади, аввал хужайралар аро бўшлиқдаги экстрагентга, сўнг микро- ва макро ёриқларни тўлдириб турувчи экстрагентга ва ниҳоят материал бўлагининг юзасига экстракцияланади.

Экстрагентда жойлашган материал бўлагини схема кўринишида тасаввур этамиз ва заррача ичидаги экстракцияланаётган модданининг ўртача концентрациясини C_1 ва унинг юзасидаги концентрацияни C_2 деб белгилаймиз.

Иккинчи босқичда моддалар диффузияси заррача юзасидан (концентрация C_2) диффузион чегара қатламининг ташқи юзасига томон боради (концентрация C_3).

Хозирги вақтда хом ашё бўлакчаларининг юзасидаги экстрагент девор қатлами деб номланувчи умум қабул қилинган ибора бўлиб, у диффузион чегара қатлами деб номланади. Диффузион чегара қатлами экстракцияланувчи моддаларни экстрагентга кейинги ўтишига қаршилик қилади. Бу қатламнинг қалинлиги жараёнинг гидродинамикасига боғлиқ бўлиб, асосан экстрагентни силжиш тезлигига боғлиқ бўлади.

Силжиш тезлиги қанчалик тез бўлса чегара қатлами қалинлиги ҳам шунчалик кам бўлади. Диффузион чегара қатлами сархадларида моддалар ташилиши эркин диффузия қонунига бўйсунган ҳолда амалга ошади.

Экстракциялаш жараёнининг учинчи босқичда моддаларнинг ташилиши экстрагент ҳаракатланиши ҳисобига амалга ошади (конвектив диффузия), заррачани юувчи экстрагентнинг умумий ҳажмдаги ўртача концентрацияси - C_4 .

ФИЗИК-КИМЁВИЙ УСУЛЛАР²

Экстракцияланувчи моддаларнинг турли-туман хусусиятлари, экстракциялашнинг турли усуллари яратилишига ва ривожланишига сабаб бўлди, бу усуллар ўсимлик хом ашёсидан нафақат БФМ ажратиш олишда, балки модда аралашмаларини бир биридан ажратишда ва индивидуал моддаларни қўшимча моддалардан ажратишда қўлланиб келинмоқда.

²Agathos S. N. and Domain A L. 2006. Dissolved oxygen levels and the in vivo stability of gramicidin S synthetase. Applied Microbiology and Biotechnology 24:319-322.

ЭКСТРАКЦИЯЛАШНИНГ ФИЗИК УСУЛЛАРИ КЛАССИФИКАЦИЯСИ.

Кўпинча бажарилиши оддий ва самарадор физик усуллар қўлланади:

- мацерация
- перколяция

Экстракциялашнинг барча мавжуд усуллари **статик** ва **динамик** усулларга классификацияланади.

Экстракциялашнинг статик усулида хом ашёга вақти-вақти билан экстрагент қуйилиб туради ва маълум вақт тиндирилади.

Экстракциялашнинг динамик усулида эса ёки экстрагентни ёки экстрагент ва хом ашёни доимий равишда алмаштириб турилиши кўзда тутилади.

Уларни ўз навбатида даврий усулларга бўлинади. Бир ёки бир неча бўлак хом ашёни экстракциялаш маълум вақт оралиғида олиб борилади, яъни экстракцион аппаратларга хом ашёни узатилиши (экстрагент ва/ёки ўсимлик материали) даврий амалга оширилади

Статик даврий усулларга қуйидагилар киради:

– бир поғонали – **мацерация** – ва кўп поғонали – **ремацерация**, даврий ажратиб олишли церкуляция усули (бу тўғридан–тўғри оқиб чиқувчи кўп поғонали усулдир).

– кўп поғонали оқимга қарши усул – даврий ажратиб олишли **реперколяция**.

Динамик даврий усулларга – бир поғонали – **перколяция** ва кўп поғонали – тугалланган ва тугалланмаган цикли **реперколяция** усуллари киради.

Динамик усуллар ичида айниқса узлуксиз (хом ашёни узлуксиз узатиладиган) – тўғри оқиб чиқувчи (экстрагент ва материал бир оқимда) ва оқимга қарши (экстрагент ва ўсимлик материалига нисбатан фаол оқим) усуллар ажратиб кўрсатилади.

Экстракциялашнинг алоҳида усулларини ўзига хосликларини кўриб чиқамиз.

Экстракциялашнинг энг оддий усуллари бу статик усуллар бўлиб, улар ичида энг оддий усул бу – тиндириш, мацерация усулидир (лот. macerare – намлаш, бўктириш), бу усул экстракт ва тиндирмалар (настойкалар) олишда қўлланилади.

Ремацерацион ва қисман бисмацерацион усуллар анча мураккаброқ усуллар бўлиб (бир неча бор тиндириш), қуюқ ва қуруқ экстрактларни ишлаб чиқаришда кенг қўлланилади.

Хозирги вақтда мацерация ўзининг «мумтоз» кўринишида ишлаб чиқариш жараёнининг интенсификациясига етарли даражада жавоб бермаганлиги учун, кам холларда қўлланмаяпти.

Диффузиянинг барча кўринишларини максимал динамикасини оширган ҳолда мацерациянинг янги шакллари кашф этилмоқда ва ишлаб чиқаришга жорий этилмоқда.

Мацерациянинг ана шундай модификацияланган усуллари дан, булар:

1. Гирдобли экстракция – турбоэкстракция;
2. Ультратовуш иштирокидаги экстракция (акустик);
3. Электроимпульсли ва хом ашёни импульсли қайта ишлашнинг бошқа усуллари;
4. Марказдан қочувчи экстракция ва б.қ.

Динамик усуллардан (даврий усул) ишлаб чиқаришда – бир поғонали даврий усул – перколяция қўлланилади.

Перколяция – усул номи лот. percolare – сузиб олиш сўзидан олинган.

Перколяция – бу узлуксиз фильтрация жараёни бўлиб, экстрагентни хом ашё қатламидан сузиб олинади. Жараён махсус мураккаб тубли ва пастки қисмида кранга эга бўлган сиғимларда олиб борилади

Экстракциялаш жараёни хом ашёда таъсир этувчи модданинг бутунлай қолмагунича олиб борилади, бунда кейинги экстракциялаш иқтисодий жиҳатдан мақсадга мувофиқ бўлмайди.

КИМЁВИЙ УСУЛЛАР

Усулнинг моҳияти шундаки, бунда хом ашё олдин реагентлар билан ишлов берилиб экстракция жараёнида қўлланадиган экстрагентда эрийдиган янги кимёвий бирикма ҳосил қилинади

Масалан, ўсимлик хом ашёсидаги алколоидлар туз шаклида бўлганлиги учун, хом ашё аввал аммиакнинг 5-% ли эритмаси билан ишлов берилади ва алколоидлар асос кўринишига ўтади, улар эса хлороформда яхши эрийди.

Ажратиб олиш жараёнига таъсир этувчи омиллар.

Табиий хом ашёдан таъсир этувчи моддани тез ва тўлиқ ажратиб олишга эришиш учун кўпгина омиллар таъсир кўрсатади. Бу омилларни икки гуруҳга ажратишимиз мумкин:

- хом ашёнинг технологик хусусиятлари;
- хом ашё заррачалари ичидаги ва экстрагентдаги масса алмашинув жараёнига таъсир этувчи омиллар.

Хом ашёнинг технологик хусусиятлари:

- **Хом ашёдаги намлик**, асосий таъсир этувчи ва экстрактив моддаларнинг миқдори (олинадиган экстракт миқдорини аниқлаштиради ва хом ашёни экстракцияланиш даражасини баҳолашга имкон беради);

- **Хом ашёни бўкиш тезлигини ва хажми** (хом ашёни бўкиш хажми хом ашёни экстрагентни ютиш тезлигини белгилаб беради, бу ўз навбатида экстракция жараёнининг бошида масса алмашинув константасига таъсир этади);

- **Экстрагентни хом ашёга ютилувчанлиги** (ютилувчанлик хом ашё томонидан бўкиш даврида ва ундан сўнг шимиб олинган экстрагентни миқдорини аниқлаб беради);

- **Зичлик, хом ашёнинг хажмий ва сепилувчан массаси, ғоваклилиги** (куруқ ва бўккан хом ашё эгаллаган хажмни аниқлашга ёрдам беради, бу ўз навбатида хом ашё ва экстрагентнинг зарур нисбатини, хом ашёни бўкишдаги ички ва ташқи суюқлигини хажмини ўзгаришини, ташқи ва ички суюқликни хажми ўзгарганда моддалар концентрациясини аниқлаб беради).

- **Хом ашё майдаланганлик даражаси** (майдаланганлик даражаси хом ашё заррачаларини хажмини тавсифлайди. Хом ашё заррачалари ва экстрагент орасидаги бирикиш юзасини ошишига сабаб бўлади. Майдаланганлик даражаси элаклаш тахлили орқали аниқланади ва турли фракцияларнинг майдаланганликнинг турли даражасининг миқдори билан ифодаланади. Аммо, ҳар доим ҳам майдалаш сўнгги махсулотни чиқишини оширмайди);

- **ювилиш коэффиценти** (парчаланган хужайралардан ювилиб чиқадиган моддаларнинг миқдори ҳисобланади, унинг асосида экстракциялаш жараёнининг биринчи босқичи интенсивлик даражаси аниқланади);

- **Хом ашё ичидаги моддаларнинг диффузия коэффиценти** (хом ашёдан экстракциялаш жараёнининг тезлиги аниқланади).

ЭКСТРАГЕНТ ВА ХОМ АШЁ ЗАРРАЧАЛАРИ ИЧИДАГИ МАССА АЛМАШИНУВ ЖАРАЁНЛАРИГА ТАЪСИР ЭТУВЧИ ОМИЛЛАР

- Концентрациялар фарқи (харакатлантирувчи куч);
- Гидродинамик шароитлар;
- Харорат (харорат ошиши билан экстрагентни ўсимлик материалынинг ичига кириш ҳаракати ошиб боради. Қиздириш натижасида бўкиш вақти 2-3 барабар қисқаради., бу ўз навбатида ишлаб чиқариш жараёнини қисқартиради. Дори воситаларини экстракциялашда уларнинг термолабиллиги ва бошқа ўзига хосликларини инобатга олиш зарурдир);
- эритма қовушқоқлиги
- Давомийлиги (кўп вақт давом этувчи экстракция кўпгина ҳолларда зарарлидир ва иқтисодий жihatдан ўзини оқламайди.)

Концентрациялар фарқи диффузион жараённинг бош омили ҳисобланади, экстракция вақтида концентрацияларнинг максимал фарқига эришмоқ зарур.

Агарда, экстрагент заррача атрофида ҳаракатсиз ҳолатда бўлса, экстракцияланадиган моддаларнинг юқори концентрацияси тўпланади, бу эса концентрациялар фарқини пасайишига олиб келади ва натижада ҳаракатланувчи кучни пасайишига сабаб бўлади.

Ажратиш фазасининг чегарасида концентрациялар фарқининг юқори даражаси **экстрагентни турбулизацияси** ҳисобига амалга оширилади.

Экстрагент оқимининг турбулизацияси ва диффузион қатламнинг ҳосил бўлиши Рейнольдс критерийси катталигининг (Re) критик қийматига боғлиқдир.

$$R_e = \frac{\omega \cdot r}{v}$$

Бу ерда, ω – экстрагент харакатининг тезлиги; v – кинематик ковушқоқлик; r – сифим диаметри.

Маълум чегарада аралаштиргичнинг кам айланишида жараёнининг чиқиши Рейнольдс критерийси катталигига боғлиқ бўлади.

Масса алмашинувига харакатланишнинг тури ҳам таъсир этади – **ламинар ёки турбулентли.**

Ушбу усулларнинг барчасида экстрагент хом ашёга нисбатан харакатланади, гидродинамик шароитларни яхшилаш қуйидагилар орқали эришилади: аралаштириш, вибрация (паст ва юқори частотали), экстрагентни циркуляцияси, тўлқин ҳосил қилиш, марказдан қочувчи кучни таъсир эттириб, гирдобларни ҳосил қилиш орқали, электр зарядларни таъсир эттириб, гидравлик зарбалар ҳосил қилиш.

Хаттоки оддий енгил аралаштириш (30-40 айл/дақ) ҳам, 3 хил экстракциялашнинг хар бирини 10 соатдан 2-2,5 соатгача қисқартириши мумкин.

Экстракциялаш жараёнида тебранишларни (вибрацияни) қўллаш экстракциялаш жараёнини 1 соатга қисқартиради (перколяция билан солиштирганда 48 марта) ва бир вақтнинг ўзида моддаларнинг чиқишини 10% га ошиши ҳам кўзатилади. Паст частотали тебранишлар, тўлқинларни ва экстрагентга циркуляцияни қўллаш экстракция жараёнини 3 баробар тезлаштиради ва мувозанат ўрнатилиш вақтини кескин қисқартиради.

Гидродинамик таъсирнинг энг юқори самараси қайнаётган қатламда намоён бўлади, бундай қатлам центрифугалар ёрдамида хом ашё ичидан экстрагентни кучли оқимини ҳосил қилинади.

Гидродинамик таъсир ҳақидаги фикрни ривожланиши билан **гирдобли экстракция** **усули** ишлаб чиқилди. Бундай экстракциялашда хом ашё ва экстрагент аралашмаси жуда юқори тезликда аралаштирилади.

Бунда экстракциялаш жараёнида нафақар аралаштириш, балки хом ашёни қисман майдаланиши ҳам амалга ошади.

Аралаштиргич паррагининг 5000 айл/дақ сида мувозанат 10-30 дақиқада тикланади.

Экстракциялаш динамикасини тадқиқ этиш

Экстракциялаш жараёнида ўзини оқламаган сарф харажатларни олдини олиш мақсадида БФМ ни ажратиб олиш динамика си ўрганилади.

Бу экстракцияланишнинг тўлиқ вақтини аниқлашга ва фазалар аро мувозанат вақтини ўрнатиш учун ўтказилади.

Бир омилли тажриба орқали аввалдан оптимал шароитлар танлаб олинади. (50%-ли этил спирти, 10-25 мм гача майдаланган хом ашё, гидромодуль) Хом ашё (1 кг дан) 7 та экстракторга жойлаштирилади. Биринчи экстракторда экстракциялаш жараёни 1 соатни ташкил этса, иккинчи экстракторда – 2 с., учинчида – 4 с., тўртинчида – 6 с., бешинчида – 7 с., олтинчида – 8 с. ва еттинчида – 10 соат давом этади

Кўрсатиб ўтилган вақт тугагандан сўнг экстрактлар ажратиб олинади ва таҳлил қилинади.

Натижалар шуни кўрсатдики олтинчи экстрактордан олинган экстрактда асосий модданинг миқдори ўзгаришсиз қолган. Бундан шуни хулоса қилиш мумкинки, фазаларнинг биринчи контактида мувозанат 8 соатдан сўнг ўрнатилад экан.

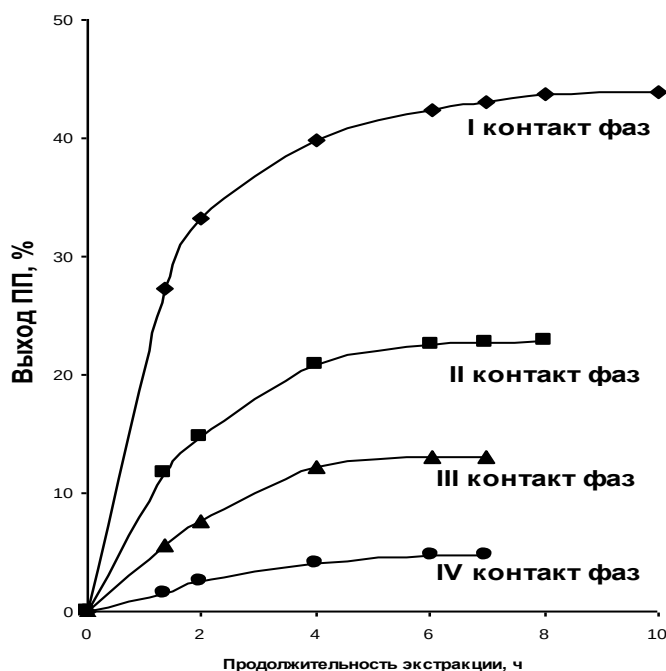
Иккинчи контактда хом ашё олтита экстракторда 8 соат давомида экстракцияланган. Биринчи экстрактордан эритма 1 соатдан сўнг, иккинчидан – 2 с., учинчидан - 4 с., тўртинчидан – 6 с., бешинчидан – 7 с., олтинчидан – 8 соатдан сўнг ажратиб олинади ва таҳлил қилинади.

Экстракциялаш жараёнини давомийлигини аниқлашда хом ашё билан фазаларнинг учинчи ва тўртинчи контактида экстракциялаш мувофиқ равишда 5 экстрактда 7 соат давомида олиб борилди.

Натижада шу нарса аниқландики, тўрт қаррали экстракциялаш натижасида биринчи фазалар контактида мувозанат 8 соатдан кейин, иккинчисида 7 соатдан кейин, учинчи ва тўртинчида 6 соатдан кейин ўрнатилад экан.

Кутилганидек, хом ашёда БФМ ни миқдори камайиши билан, экстракциянинг нисбий тезлиги камайиб боради, чунки экстракция тезлиги жараённинг характланувчи кучига боғлиқдир.

Расмда мувозанатга интилувчи экстракциянинг эгри чизиқлари кўрсатилган.



Юқорида айтилганлар асосида шуни хулоса қилишимиз мумкинки, экстракциялаш жараёни сезиларли даражада қуйидагиларга боғлиқ бўлади:

1. Ажратиб олиш усулига;
2. Экстрагент табиатига;
3. Гидромодуль кўрсаткичига.

Булар қатори яна бошқа омилларга ҳам боғлиқ бўлади, бу омиллар тажриба орқали тадқиқ этилаётган объектнинг ўзига хослигини инобатга олган ҳолда аниқланади.

Экстракциянинг **усули** ва **шароитларини** тўғри танлаш тайёр маҳсулотни олишни иқтисодий рентабеллигини таъминлаб беради.

НАЗОРАТ УЧУН САВОЛЛАР

1. Табиий манбалардан биологик фаол моддаларни экстракциялаб олишнинг ўзига хос жиҳатлари ва босқичларини санаб ўтинг.

2. Экстракциялаш жараёнининг назарий асослари ва технологик жараёни ҳақида гапириб беринг.

3. Экстракциялаш жараёнининг босқичлари ва уларнинг миқдорий тавсифлари.

4. Экстракциянинг физик-кимёвий усуллар ва уларнинг моҳиятини тушунтириб беринг.

5. физик усулларининг классификацияси.

6. Экстракциялашнинг кимёвий усуллари ҳақида маълумот беринг ва бошқа усуллардан фарқларини айтиб беринг.

7. Ажратиб олиш жараёнига таъсир этувчи омилларни санаб ўтинг.

8. Доривор хом ашёнинг технологик хусусиятлари ва уларни экстракциялаш жараёнига таъсирини айтиб беринг.

9. Хом ашёни технологик хусусиятини белгиловчи омиллар айтиб беринг.

10. Экстрагент ва хом ашё заррачалари орасидаги масса алмашинув жараёни ва унга таъсир этувчи омиллар нималардан иборат?

3.2. Экстракция динамикасини тадқиқ этиш усулларини айтиб беринг.

3.3. Жараённи математик моделлаш. Экстракция жараёнини оптималлаштириш.