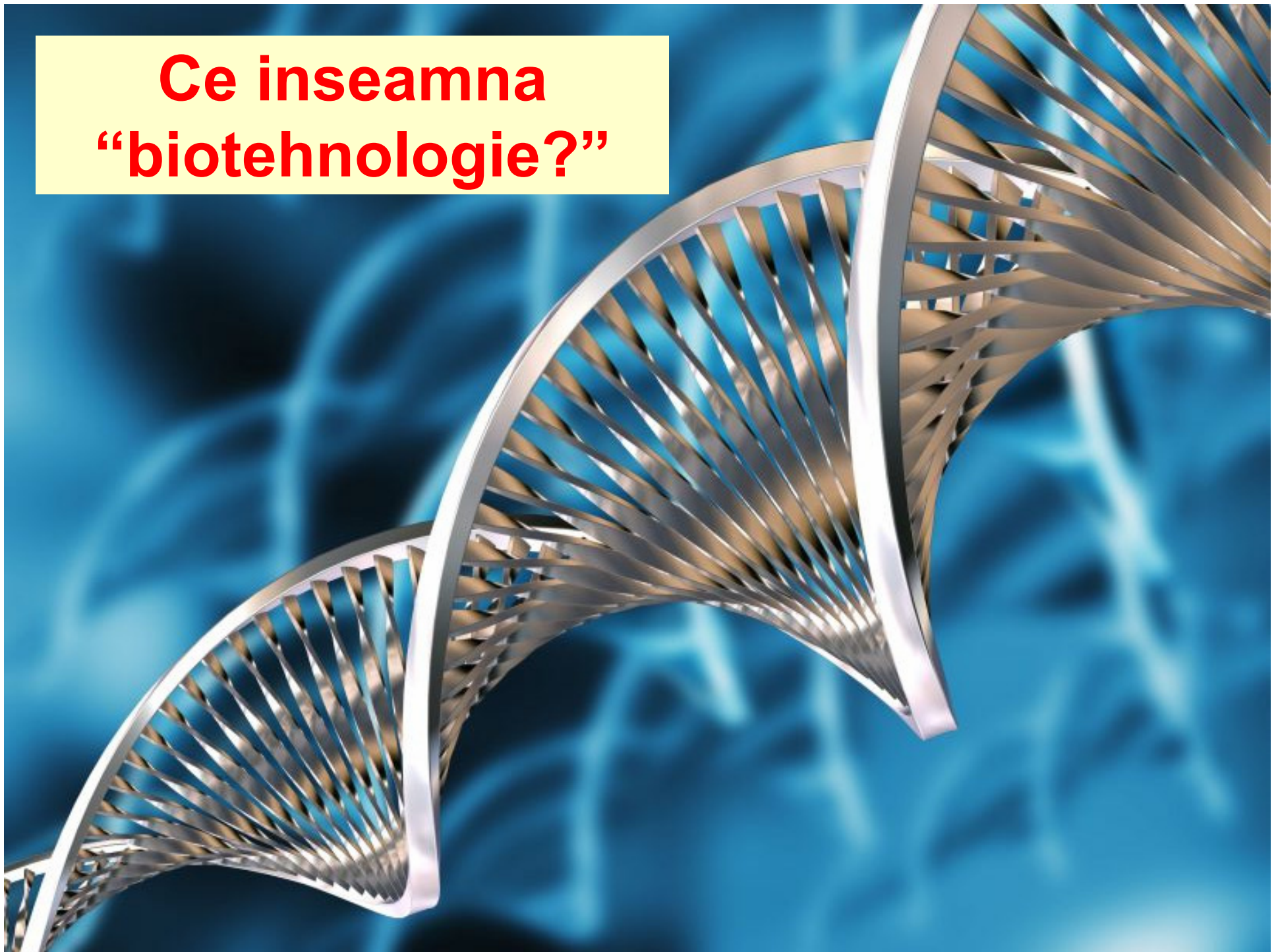


TEHNICI DE SEPARARE SI CONCENTRARE IN BIOTEHNOLOGII

2012 - 2013

ETAPELE SI CARACTERISTICILE PROCESELOR DE BIOSINTEZA

**Ce inseamna
“biotehnologie?”**



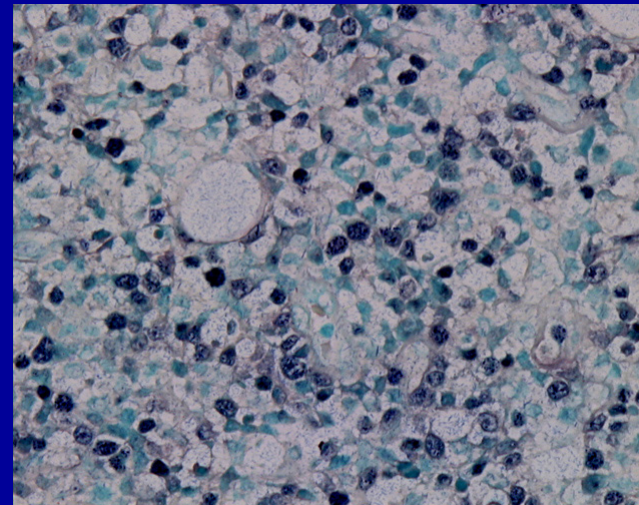
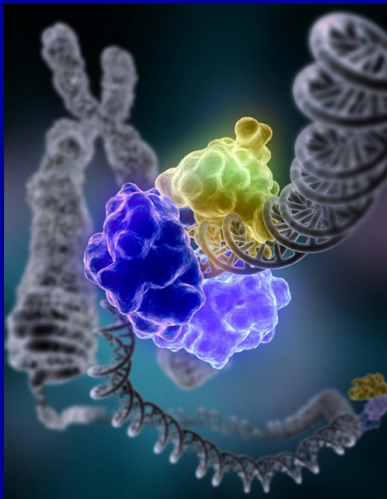
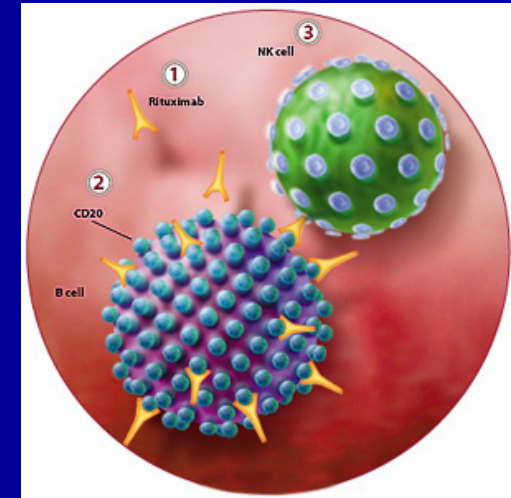
Ce inseamna “biotehnologie?”

- **Biotehnologie** = toate formele de cercetare biologică, fie că este vorba de fabricarea brânzei, obținerea berii sau tehnologia ADN-ului recombinat



Ce inseamna “biotehnologie?”

- **Biotehnologie** = doar tehnici biologice moderne:
 - ADN recombinat,
 - tehnologii de hibridizare,
 - anticorpi monoclonali.



Ce inseamna “biotehnologie?”

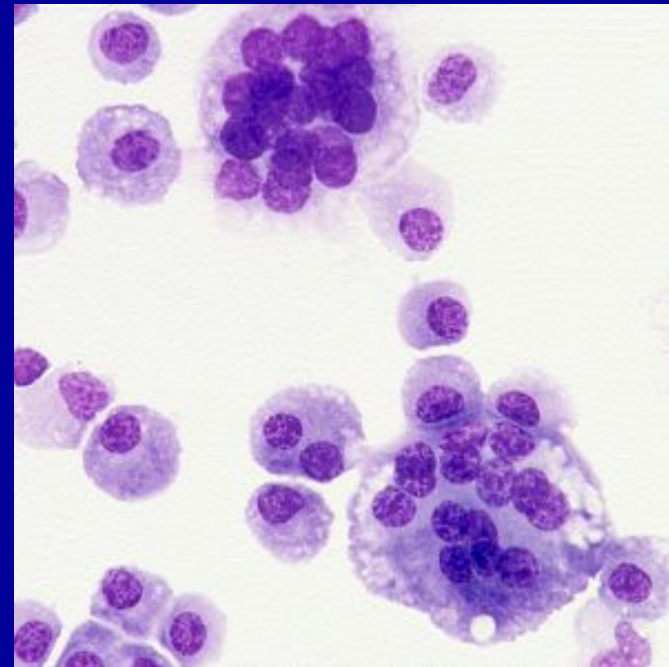


DEFINITIA “AMPLA”

- **Biotehnologia** = *orice tehnică ce utilizează organisme vii sau părți ale acestora pentru:*
 - *a elabora sau modifica produse,*
 - *a îmbunătăți plante sau animale,*
 - *a dezvolta microorganisme cu utilizări specifice.*

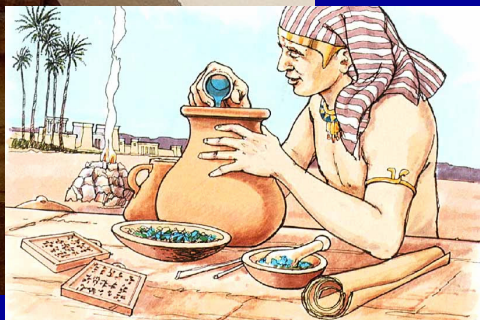
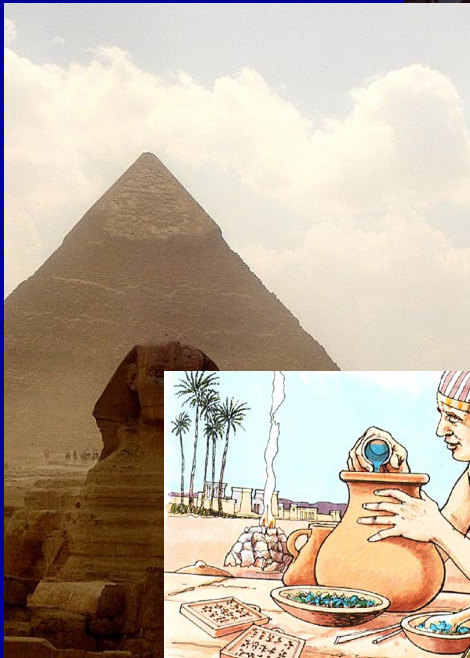
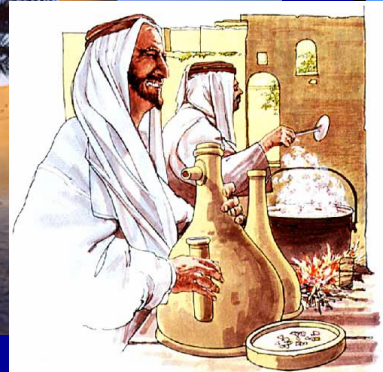
DEFINITIA “RESTRANSA”

- **Biotehnologia** = *utilizarea industrială a ADN recombinat, a fuziunii celulare și a noilor tehnici de bioprelucrare.*



- Etimologie:
 - **Bios** = viata
 - **Tehnologie** = technos (mestesug) + logos (stiinta)
- Definitia Federatiei Europene de Biologie (1978): "Utilizarea integrata a biochimiei, microbiologiei si ingineriei in scopul obtinerii unei aplicatii tehnologice (industriale), cu ajutorul microorganismelor, culturilor de celule si a partilor componente ale acestora".

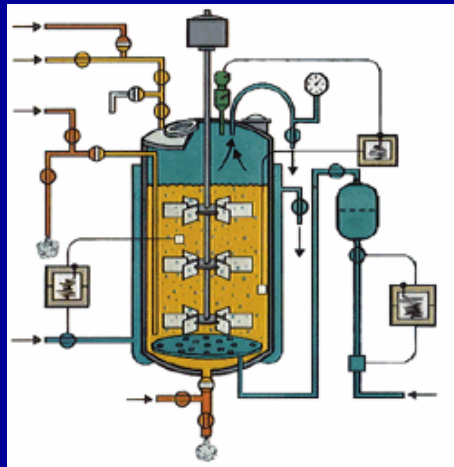
BIOTEHNOLOGIE



CI DE SEPARARE © Lucian GAVRILA

PROCESUL BIOTEHNOLOGIC (BIOPROCES)

- Un proces biotehnologic (bioproces) necesită o abordare
 - pluridisciplinară,
 - interdisciplinară.



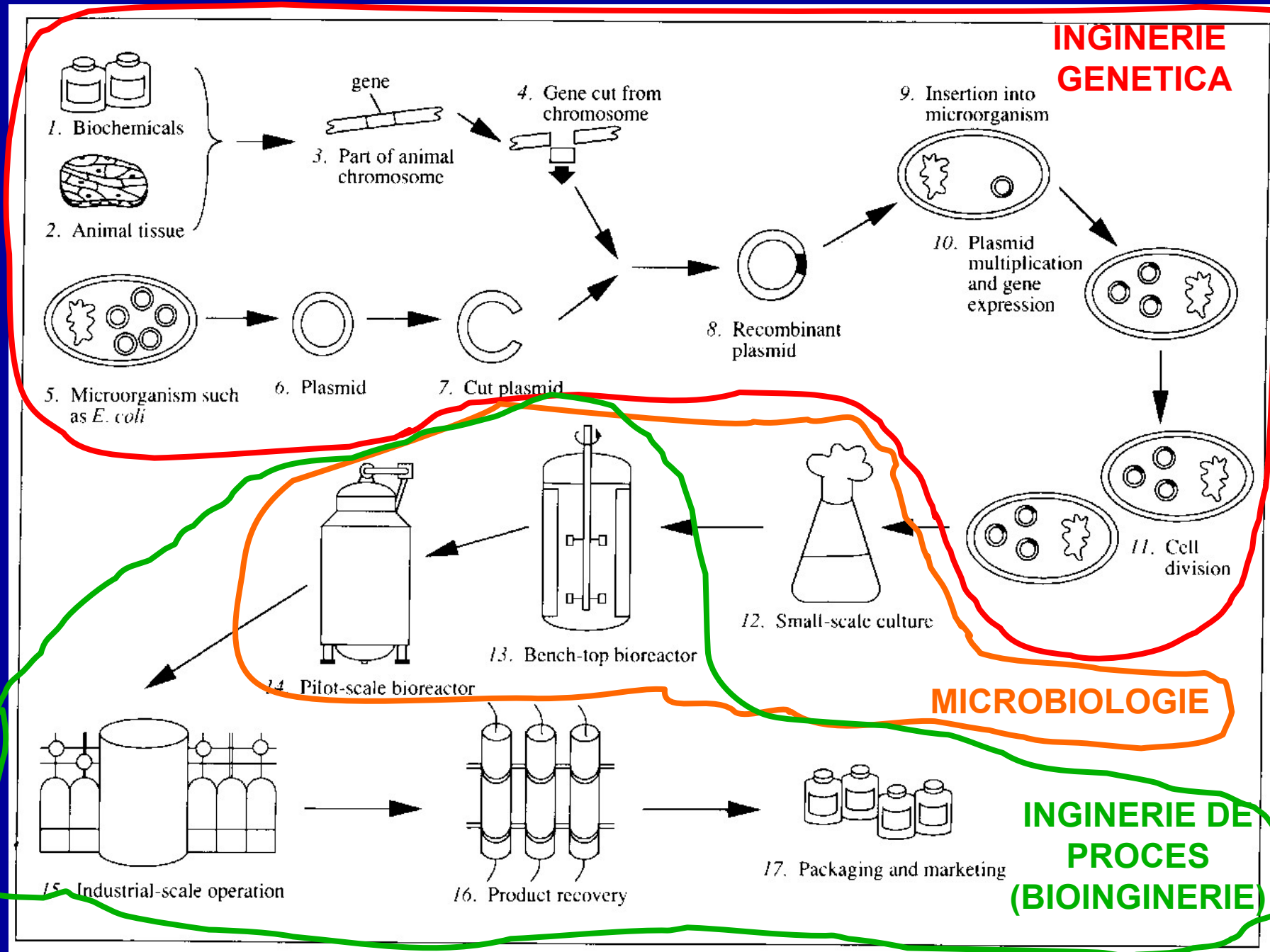
PROCESUL BIOTEHNOLOGIC

- Punerea la punct a unui bioproces industrial necesită o strânsă colaborare între specialiști din diverse domenii:
 - biochimie,
 - genetica,
 - enzimologie,
 - microbiologie,
 - inginerie biochimica.



Dezvoltarea proceselor biotehnologice

- De la IDEE pana la transpunerea la SCARA INDUSTRIALA sunt necesare mai multe etape care necesita cunostinte din diverse domenii (INTERDISCIPLINARITATE)
- Ex: obtinerea unui produs (insulina) aplicand tehnica ADN recombinat



The diagram consists of two large orange circles with red borders, set against a dark blue background. Each circle contains a smaller blue oval with a light blue border. The left circle is labeled 'REACTIE CHIMICA' in the blue oval and 'Fenomene de transfer' in the orange area. The right circle is labeled 'REACTII BIOCHIMICE' in the blue oval and 'Fenomene de transfer' in the orange area. Below the circles, the text 'PROCES CHIMIC' and 'PROCES BIOCHIMIC' is written in white. At the bottom, a yellow footer contains the text 'TEHNICI DE SEPARARE © Lucian GAVRILA' and the page number '15'.

REACTIE
CHIMICA

Fenomene
de transfer

REACTII
BIOCHIMICE

Fenomene
de transfer

PROCES CHIMIC *PROCES BIOCHIMIC*

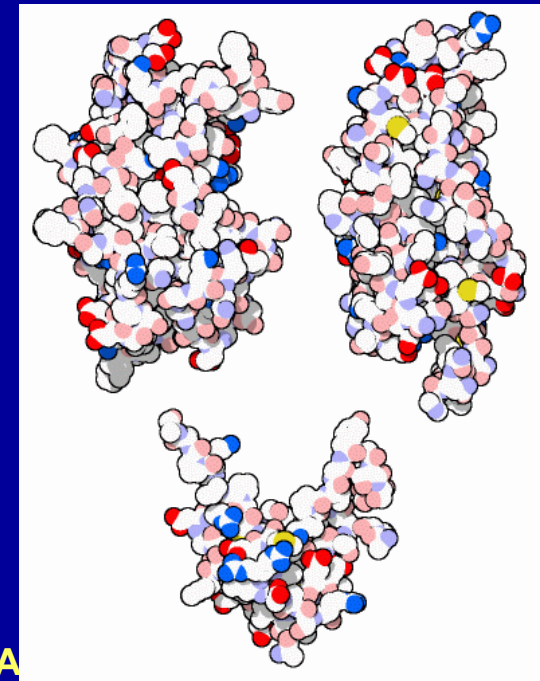
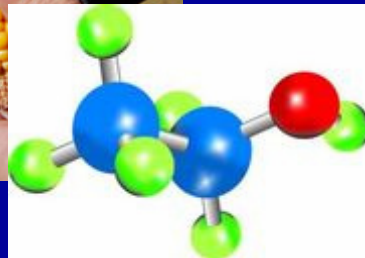
- **Procesul chimic:** proces de baza in tehnologia chimica
- **Procesul biochimic (biologic):** proces de baza in biotehnologie
- Principalul scop al biotehnologiei: obtinerea de produse / servicii utile activitatii umane cu ajutorul organismelor vii.

CARACTERISTICILE BIOPROCESELOR

PARTICULARITATI

1. Capacități de producție foarte variate:

- 20 milioane t/an (etanol)
- mai puțin de 20 kg/an (insulină, interferon, anticorpi monoclonali)



Produse majore obținute prin biotehnologii

Produse majore obținute pe cale biotehnologică

Produse de fermentație	Tipul de organism utilizat	Producție anuală (în lume) kg/an
1	2	3
Solvenți organici Etanol(nu pentru băuturi) Acetonă/butanol	<i>Sacharomyces cerevisiae</i> <i>Clostridium acetobutylicum</i>	$2 \cdot 10^{10}$ $2 \cdot 10^6$ (butanol)
Biomasă Culturi starter și drojdii pentru industria alimentară și agricultură Proteine monocelulare	Bacterii lactice sau drojdii de panificație <i>Pseudomonas methylotrophus</i> sau <i>Candida utilis</i>	$5 \cdot 10^8$ $0,5-1 \cdot 10^4$
Acizi organici Acid citric Acid gluconic Acid lactic Acid itaconic	<i>Aspergillus niger</i> <i>Aspergillus niger</i> <i>Lactobacillus delbrueckii</i> <i>Aspergillus itaconicus</i>	$2-3 \cdot 10^8$ $5 \cdot 10^7$ $2 \cdot 10^7$
Aminoacizi Acid L-glutamic L-Lysină L-Fenilalanină L-Arginină Alți aminoacizi	<i>Corynebacterium glutamicum</i> <i>Brevibacterium flavum</i> <i>Corynebacterium glutamicum</i> <i>Brevibacterium flavum</i> <i>Corynebacterium spp.</i>	$3 \cdot 10^8$ $3 \cdot 10^7$ $2 \cdot 10^6$ $2 \cdot 10^6$ $1 \cdot 10^6$
Transformări microbiene Steroizi D-Sorbitol la L-sorboză (în producția de vitamina C)	<i>Rhizopus arrhizus</i> <i>Acetobacter suboxydans</i>	$4 \cdot 10^7$
Polizaharide extracelulare Xanthan Dextran	<i>Xanthomonas campestris</i> <i>Leuconostoc mesenteroides</i>	$5 \cdot 10^6$
Nucleotide 5'- Guanosin monofosfat	<i>Brevibacterium ammoniagenes</i>	$1 \cdot 10^5$

Tabelul 1.1

Tabelul 1.1 (continuare)

1	2	3
Enzime Proteaze α -Amilaze Glucoamilaze Glucozizomerază Pectinaze Rennină Toate celelalte enzime	<i>Bacillus spp.</i> <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> <i>Aspergillus niger</i> <i>Bacillus coagulans</i> <i>Aspergillus niger</i> <i>Mucor miehei</i> sau drojdie recombinantă	$6 \cdot 10^5$ $4 \cdot 10^5$ $4 \cdot 10^5$ $1 \cdot 10^5$ $1 \cdot 10^4$ $1 \cdot 10^4$ $5 \cdot 10^4$
Vitamine B ₁₂ Ribovlavină	<i>Propionibacterium shermanii</i> sau <i>Pseudomonas denitrificans</i> <i>Eremothecium ashbyii</i>	$1 \cdot 10^4$
Alcaloide Ergot	<i>Claviceps paspali</i>	$5 \cdot 10^3$
Pigmenți Shinokin β -Carotene	<i>Lithospermum erythrorhizon</i> (culturi de celule vegetale) <i>Blakeslea trispora</i>	60
Vaccinuri împotriva: – difteriei – tetanosului – pertusisului (tusea convulsivă) – virusului poliomielitei – ruzeolei – hepatitei B	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Bordetella pertussis</i> Virusi activi atenuați crescuți în rinichi de maimuță sau în celulele diploide umane Virusi activi atenuați crescuți în rinichi de hamster tânăr Antigen de suprafață evidențiat în drojdia recombinantă	<50
Proteine terapeutice Insulina Hormonul creșterii Eritropoietina Factorul VIII-C Activatorul plasminogen de țesut Interferonul- α_2	<i>Escherichia coli</i> recombinantă <i>Escherichia coli</i> recombinantă sau celule de mamifere recombinante Celule de mamifere recombinante Celule de mamifere recombinante Celule de mamifere recombinante Recombinanți de <i>Escherichia coli</i>	<20

Produse majore obtinute prin biotehnologii

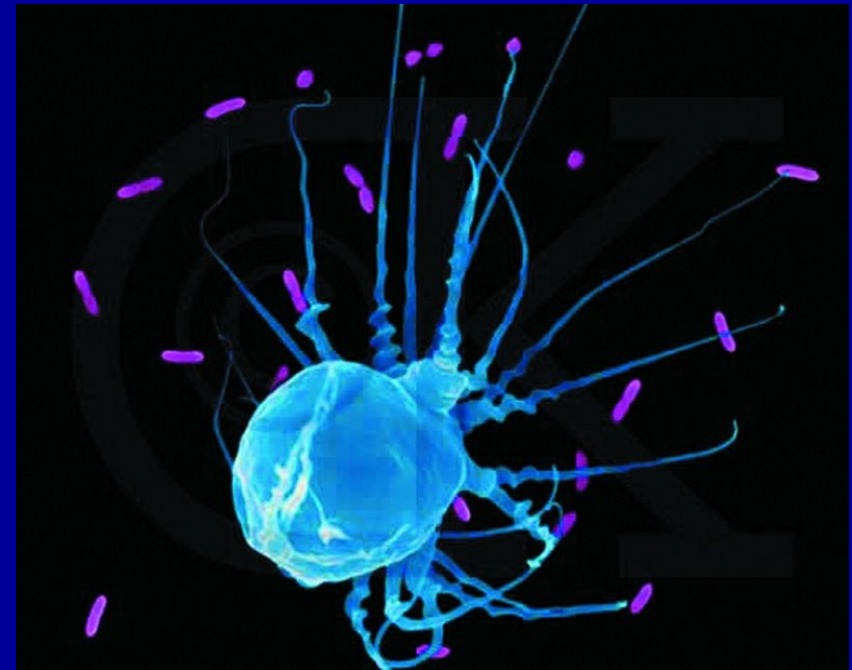
Tabelul 1.1 (continuare)

1	2	3
Insecticide Spori bacterieni Spori de fungi	<i>Bacillus thuringienis</i> <i>Hirsutella Thompsonii</i>	
Antibiotice Peniciline Cefalosporine Tetracicline (exemplu:7-clortetraciclina) Antibiotice macrolide (exemplu: eritromicina) Antibiotice polipeptide (exemplu: gramicidina) Antibiotice aminoglicoside (exemplu: streptomcina) Antibiotice aromatice (exemplu: griseofulvina)	<i>Penicillium chrysogenum</i> <i>Cephalosporium acremonium</i> <i>Streptomyces aureofaciens</i> <i>Streptomyces erythreus</i> <i>Bacillus brevis</i> <i>Streptomyces griseus</i> <i>Penicillium griseofulvum</i>	
Anticorpi monoclonali	Celule Hybridoma	<20

CARACTERISTICILE BIOPROCESELOR

PARTICULARITATI

2. Produsele de biosinteză se găsesc deseori într-o concentrație foarte scăzută în masa de reacție evacuată din bioreactor (lichidul de fermentație);



CARACTERISTICILE BIOPROCESELOR

PARTICULARITATI

3. Separarea produsului se realizează în mai multe etape, acest lucru ducând la creșterea costurilor; costul separării poate atinge în unele cazuri 90 % din costul total al procesului biotehnologic (tab. 1.2);

Costul separării bioproduselor ca fracțiuni din costul total de producție

Sursa	Produsul	Costul separării (% din costul total)
Celule de biomasă de drojdie	Proteine monocelulare, extract de drojdie	5
Produse de mare tonaj	Acid citric, lactic, malic	10 - 50
Enzime extracelulare	Amilaze, proteaze	10
Antibiotice	Penicilină	20 - 50
	Antibiotice noi	60
Enzime/proteine intracelulare	Insulină, interferon	90

CARACTERISTICILE BIOPROCESELOR

PARTICULARITATI

4. Lichidele de fermentație au comportare de **fluid nenenewtonian**
→ abordare specifică în proiectarea echipamentelor în care se realizează procese de transfer de impuls, căldură și masă;



CARACTERISTICILE BIOPROCESELOR

PARTICULARITATI

5. Produsele de biosinteză, în special cele cu masă moleculară mare:
- sunt labile termic și chimic,
 - sunt sensibile la forțe de forfecare și la tensiuni interfaciale ridicate;
- Acest lucru face ca procedeele clasice de separare (distilarea, de exemplu) să nu poată fi utilizate;

CARACTERISTICILE BIOPROCESELOR

PARTICULARITATI

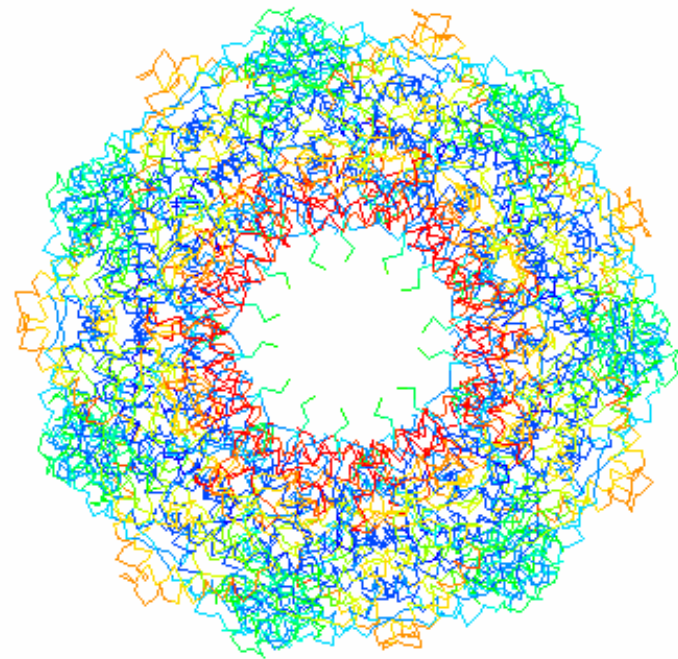
6. În lichidele rezultate în bioprocese, alături de produsul util există o serie de compuși secundari (impurități) ale căror caracteristici fizice și chimice sunt similare cu ale produsului util;
- Asemănarea proprietăților face foarte dificilă separarea;



CARACTERISTICILE BIOPROCESESELOR

PARTICULARITATI

7. Produsele de biosinteză, în special cele cu masă moleculară ridicată, prezintă o mobilitate foarte redusă.



SEPARAREA PRODUSELOR DE BIOSINTEZA

- Concentrația produselor de biosinteză poate varia pe o plajă foarte largă de valori:
 - sute de g/L (etanol, acid citric);
 - mg/L (anticorpi recombinanți);
 - $\mu\text{g/L}$ (factorilor de coagulare ai sângelui).

SEPARAREA PRODUSELOR DE BIOSINTEZA

- În cazul produselor aflate în concentrație ridicată izolarea/purificarea nu pune probleme deosebite, putându-se realiza prin intermediul **operațiilor unitare clasice** utilizate în industriile de proces
- De ex., separarea și concentrarea etanolului prin distilare.

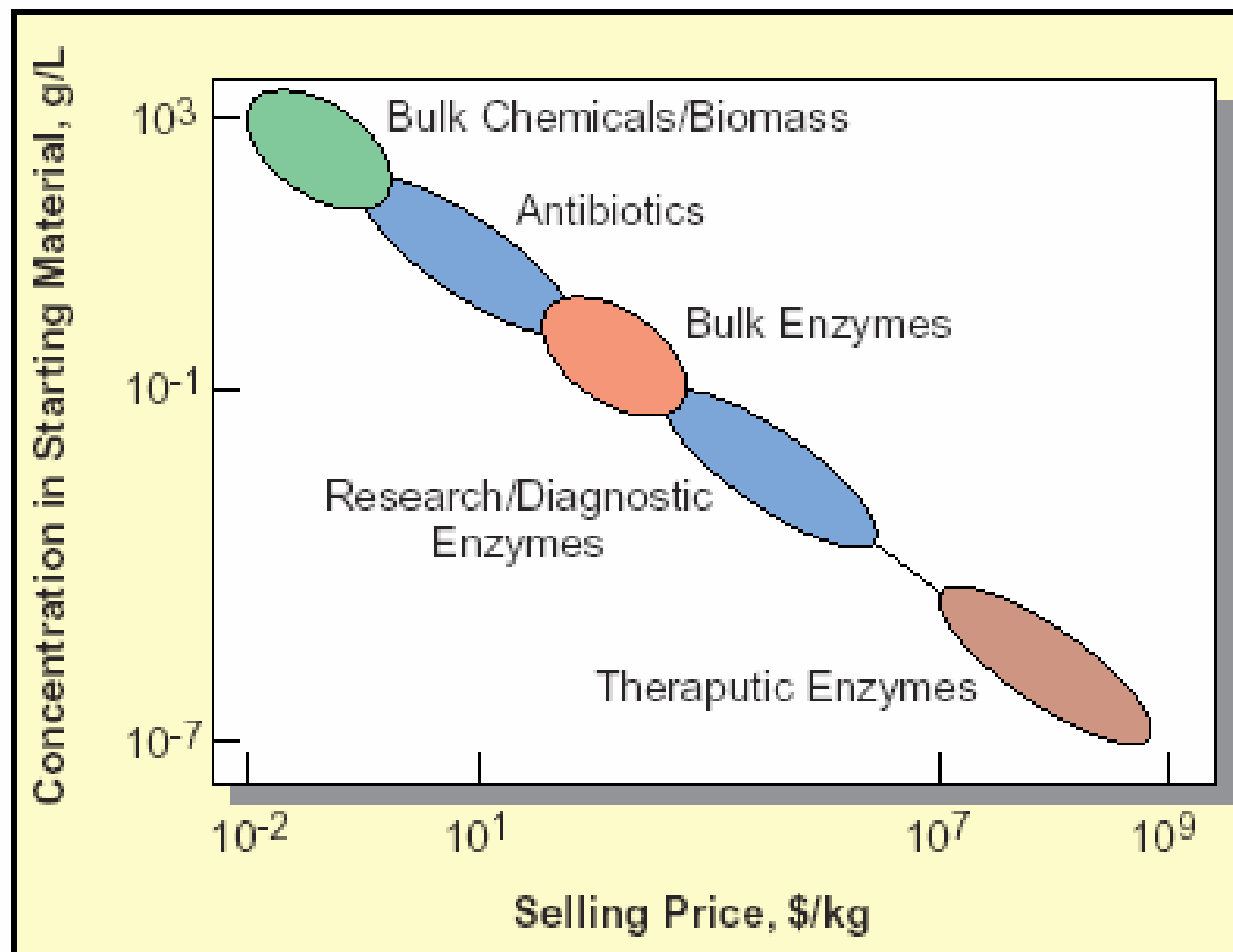


SEPARAREA PRODUSELOR DE BIOSINTEZA

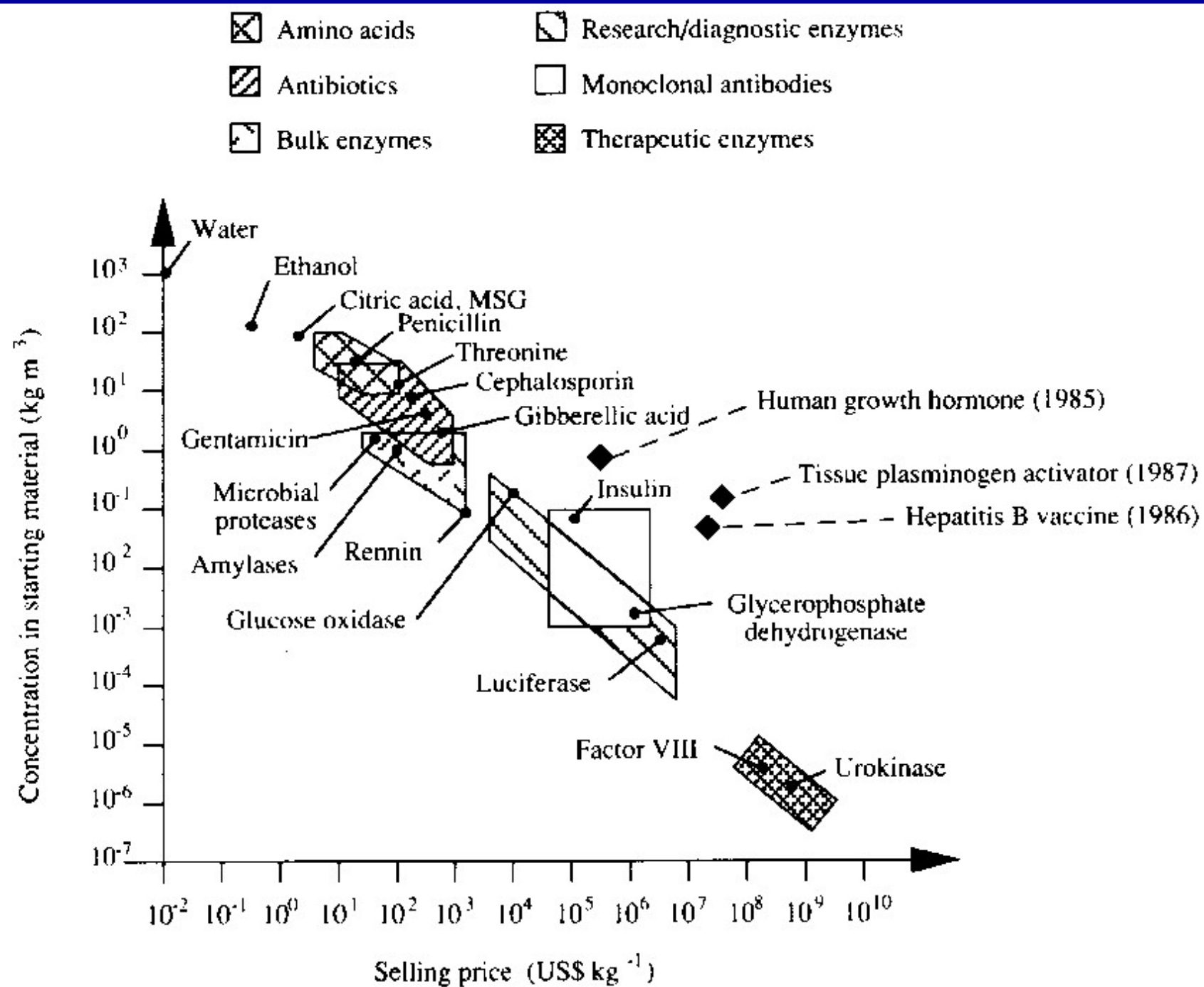
- În cazul produselor aflate în concentrații scăzute, alături de cantități considerabile de impurități (factori de sânge, anticorpilor monoclonali sau proteine recombinante), separarea și purificarea este mult mai dificilă și evident - mai costisitoare.

SEPARAREA PRODUSELOR DE BIOSINTEZA

- Există o relație directă între **prețul de vânzare** al produselor de biosinteză, preț care reflectă costurile de producție, și **concentrația bioprodusului** în mediul de cultură (fig. 1.3).



■ Figure 1. Economy of scale: correlation between achievable product concentration and selling price for common fermentation products.



PURITATEA PRODUSELOR DE BIOSINTEZA

- Cerințele de puritate ale produselor de biosinteză sunt diferite.
- În funcție de destinația acestora este stabilit nivelul maxim acceptabil de impurități, precum și natura acestora.
- Produsele terapeutice de uz uman vor avea cele mai mari exigențe de puritate, în timp ce enzimele industriale se situează la polul opus (fig. 1.4).

Puritatea produselor de biosinteza

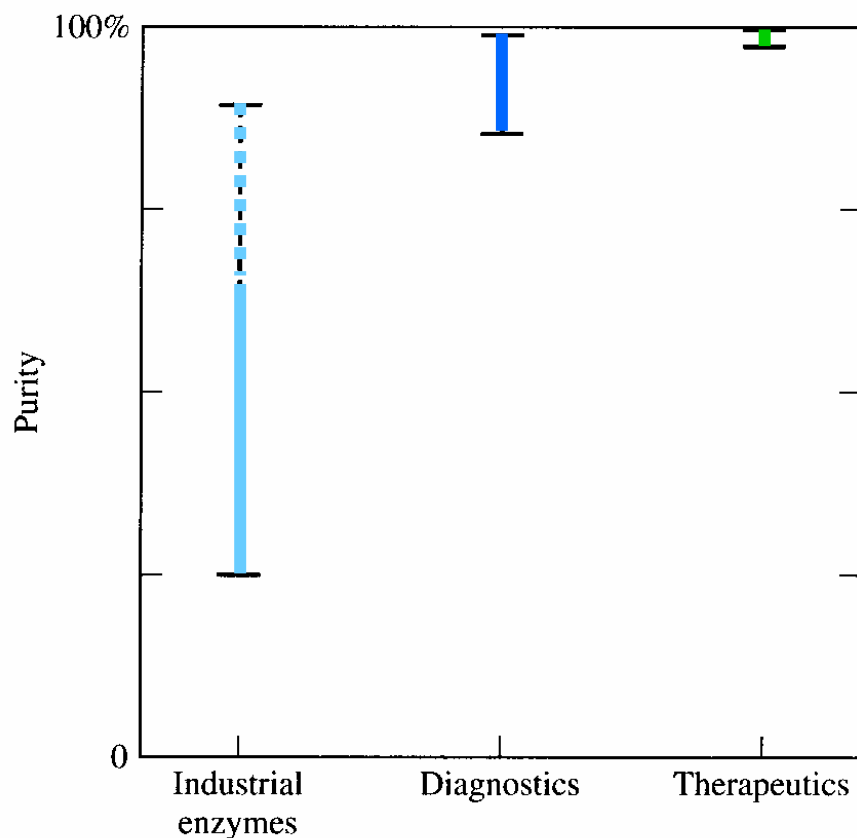


Figure 1.23 Different levels of purity are required for different products.

Diferite nivele de puritate sunt necesare pentru produse diferite.

Exemplu de reglementare a compoziției unei proteine terapeutice recombinante

Puritate	> 99 %
Agregate	< 1 %
Proteine din celula gazdă	< 1 ppm
Acizi nucleici (majoritar ADN)	< 100 pg per doză
Endotoxine	< 5 UE* per kg masă corporală
Virusi	> 12 log reducere
Celule și particule	nedetectabile
Substanța solubilă	< 1 ppm
*UE = unitati de endotoxine	

Puritatea produselor de biosinteza

- Puritatea produsului:

$$\text{Puritate} = \frac{\text{masa de produs}}{(\text{masa de produs}) + (\text{masa impuritatilor})}$$

- Activitatea specifica a produsului:

$$\text{Activitatea specifica} = \frac{\text{unitati de activitate biologica}}{\text{masa produsului}}$$

- Randament:

$$\text{Randament} = \frac{\text{masa de produs separata}}{\text{masa de produs alimentata in proc. de sep.}}$$

FAZELE UNUI PROCES BIOTEHNOLOGIC

“UPSTREAM PROCESSING”

Pregătirea mediului
de cultură

Selecționarea
microorganismelor

BIOPROCES

“DOWNSTREAM PROCESSING”

CAPTURAREA
PRODUSULUI
UTIL

SEPARAREA
PRODUSULUI
UTIL

PURIFICAREA
PRODUSULUI
UTIL

CONDIȚIONAREA
PRODUSULUI

AMBALARE

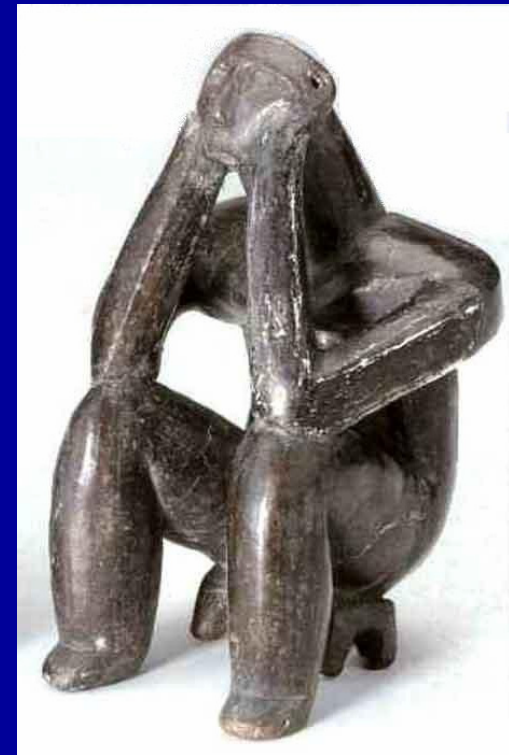
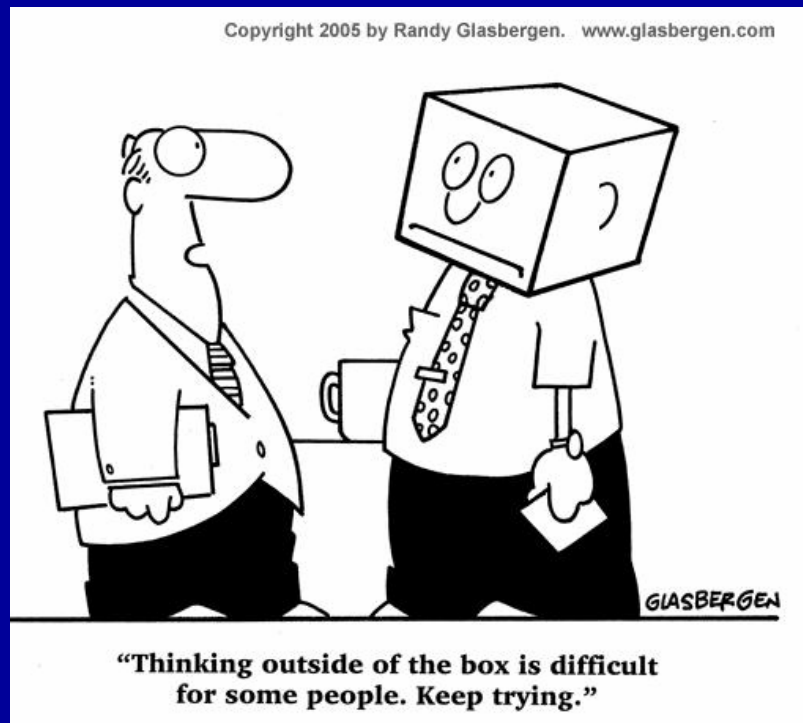
BIOPRODUS

FAZELE UNUI PROCES BIOTEHNOLOGIC

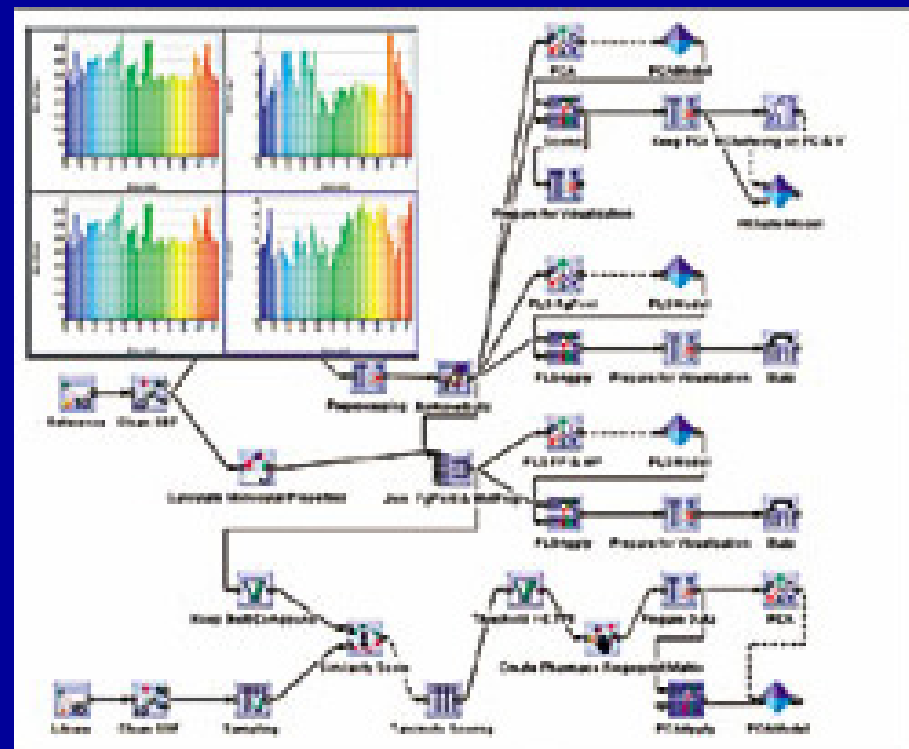
- Prelucrarea masei de reacție în aval de bioreactor este dictată de numeroși factori, doi dintre aceștia fiind fundamentali:
 - *natura produsului* de biosinteză obținut;
 - *faza în care se găsește* acesta în urma procesului de biosinteză.
- În funcție de acești factori, la care se adaugă *cerințele de puritate*, se sintetizează schema tehnologică de separare care asigură obținerea produsului dorit în condiții de eficiență economică (respectiv cu costuri totale minime).

**SINTEZA SCHEMELOR
TEHNOLOGICE DE PRELUCRARE
ÎN AVAL DE BIOREACTOR
(DOWNSTREAM PROCESSING)**

- Elaborarea unei scheme de flux tehnologic pentru recuperarea și purificarea unui produs de biosinteză este un **proces creativ**, bazat pe experiența și imaginația inginerului de proces.

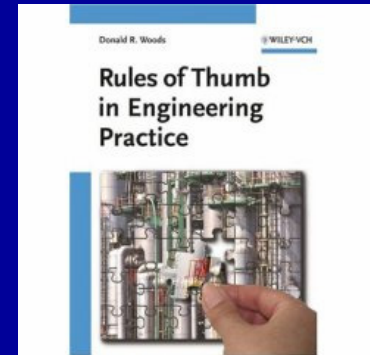


- reguli de „bun simț” tehnic, cunoscute și ca „reguli euristice”.





REGULI EURISTICE



1. Inițial se îndepărtează impuritatea aflată în cantitatea cea mai mare;
2. Inițial se îndepărtează impuritatea cel mai ușor de separat;
3. Cea mai dificilă și mai costisitoare separare se realizează la sfârșit;
4. Se alege acel proces de separare care face apel la diferența maximă între proprietățile produsului și proprietățile impurităților;
5. Se aleg și se introduc alternativ în schema de separare procese care utilizează diferite forțe motoare pentru realizarea separării.

Produse de biosinteza

- În funcție de dimensiuni și de masa moleculară, produsele de biosinteză pot fi:
 - **molecule de mici dimensiuni** (solvenți organici, chimicale fine, antibiotice, hormoni, aminoacizi, vitamine),
 - **molecule de dimensiuni mari** (proteine, polizaharide, acizi nucleici),
 - **produse particulare** (celule, spori, lipozomi, particule subcelulare).

Categorii principale de produse de biosinteză în funcție de mărimea acestora

Produsul	Exemple	Masa moleculara (Da)	Raza tipică
Molecule mici	Zaharuri	200 - 600	0,5 nm
	Aminoacizi	60 - 200	0,5 nm
	Vitamine	300 - 600	1 - 2 nm
	Acizi organici	30 - 300	0,5 nm
Molecule mari	Proteine	$10^3 - 10^6$	3 - 10 nm
	Polizaharide	$10^4 - 10^7$	4 - 20 nm
	Acizi nucleici	$10^3 - 10^{10}$	2 - 1000 nm
Produse particulate	Ribozomi		25 nm
	Viruși		100 nm
	Bacterii		1 μm
	Celule de drojdii		4 μm
	Celule animale		10 μm

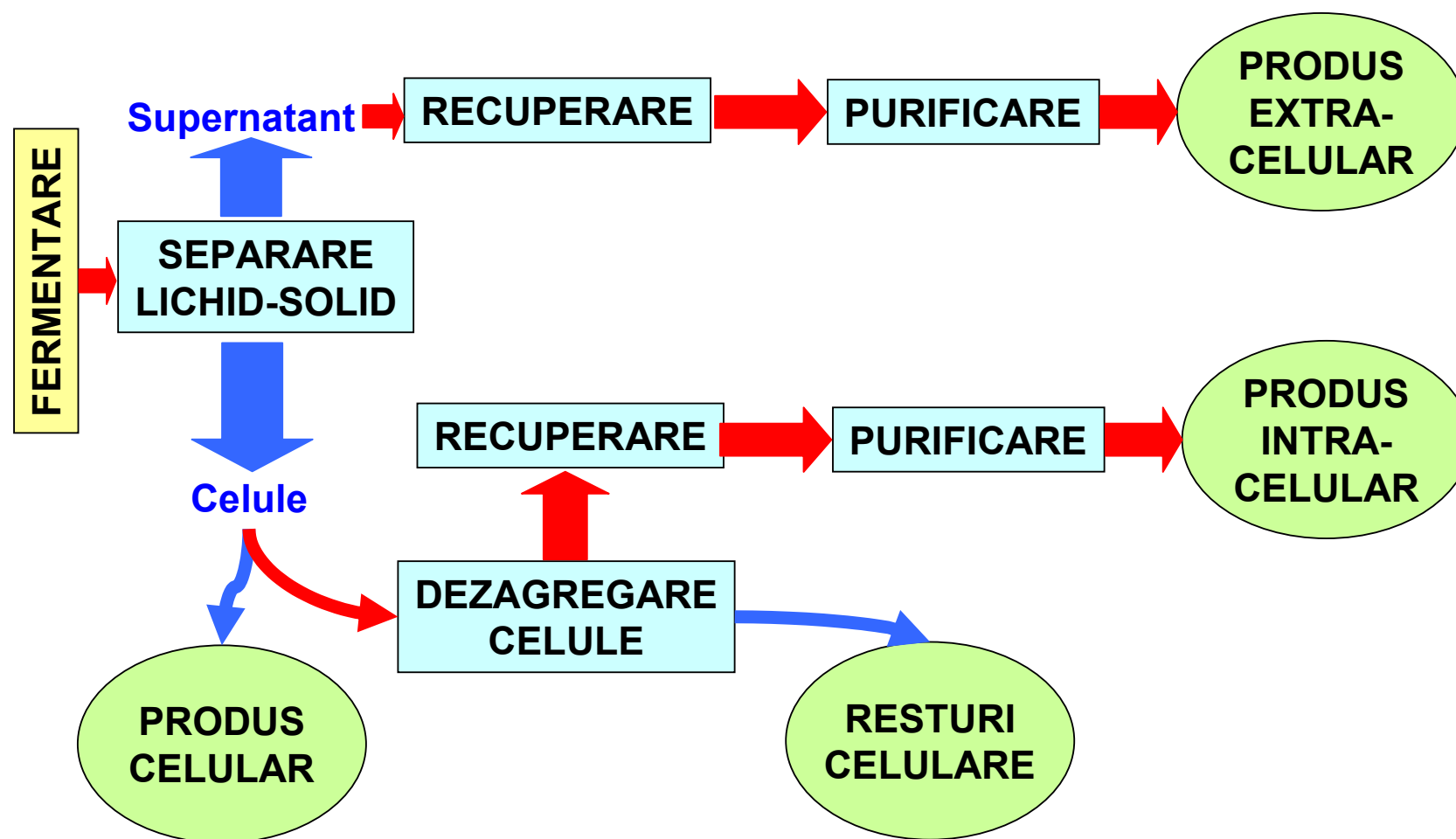
Clasificarea produselor de biosinteză în funcție de faza în care se găsesc

Tip de produs	Exemple	Concentrație [g/L]
Extracelular	alcooli, acizi organici aminoacizi, enzime, antibiotice	100 20
Intracelular	proteine pe bază de ADN recombinat	10
Celula însăși	drojdie de panificație, proteine monocelulare	30

- Indiferent de faza în care se găsește produsul util, prima etapă în prelucrarea în aval de bioreactor este separarea masei celulare de lichidul de fermentație (se aplică regula euristică nr. 1: se îndepărtează impuritatea aflată în cantitatea cea mai mare)

SEPARATE THE BEST FROM THE REST

Prelucrarea ulterioară va merge pe una din cele trei căi redată în fig. 1.6, în funcție de faza în care se găsește produsul biosintetizat:



Biosepararea in patru etape (RIPP)

Bulion de fermentatie

Recuperare

Separare insolubile

Recovery

Izolare

Izolare produs

Isolation

Purificare

Purificare primara

Purification

Purificare
avansata

Purificare avansata

Polishing

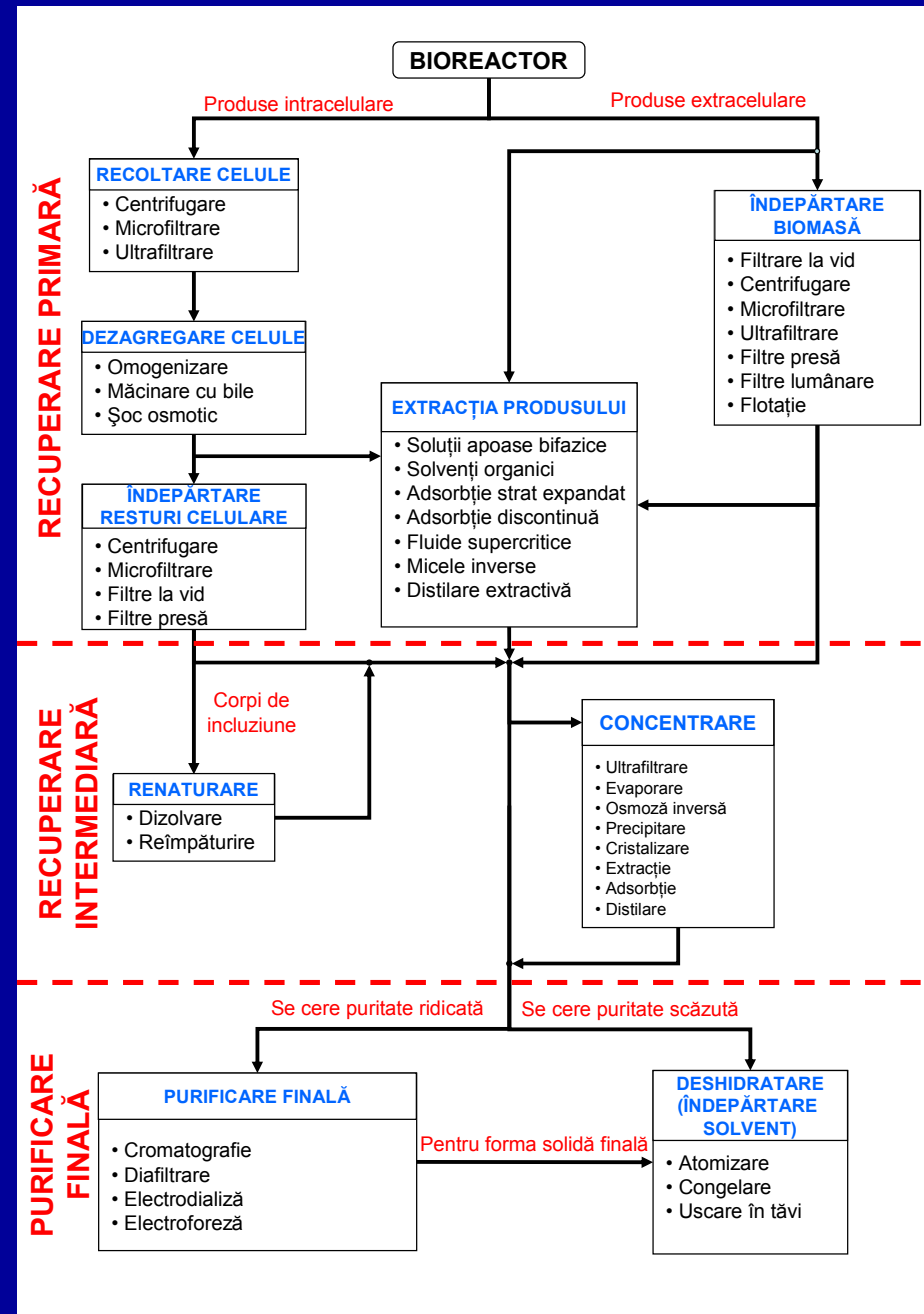
Obiective si operatii unitare tipice la biosepararea in patru etape (RIPP)

Treapta	Obiective	Operatii unitare tipice
Separare insolubile	- îndepărtarea celulelor, resturilor celulare si a impurităților insolubile - reducerea volumului de prelucrat	- filtrare - sedimentare - extractie - adsorbție
Izolare produs	- îndepărtarea componentelor cu proprietăți diferite de ale produsului - reducerea volumului de prelucrat	- extractie - adsorbție - ultrafiltrare - precipitare
Purificare primară	- îndepărtarea componentelor cu proprietăți similare cu ale produsului	- cromatografie - metode bazate pe afinitate - cristalizare fractionată - precipitare fractionată
Purificare avansată	- îndepărtarea lichidelor - trecerea produsului în formă cristalină	- uscare - cristalizare

Structura generalizată a prelucrării în aval de bioreactor

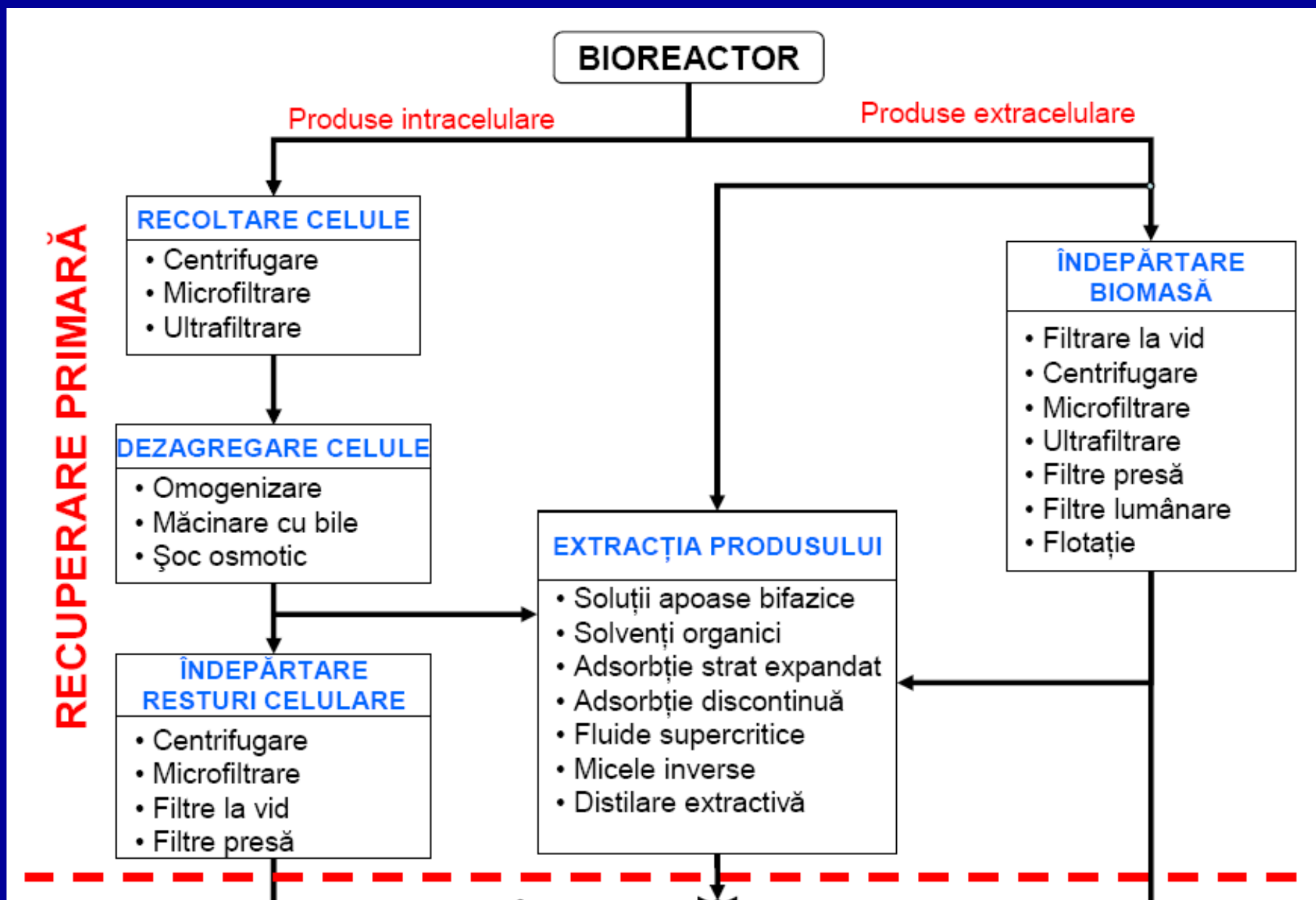
- Pentru fiecare tip de produs (extracelular sau intracelular) există mai multe alternative de prelucrare.
- Alegerea unei alternative de prelucrare și selectarea operației (operațiilor) unitare corespunzătoare se face ținând cont de:
 - proprietățile produsului,
 - proprietățile impurităților,
 - proprietățile microorganismelor, celulelor sau țesuturilor producătoare.

- **Sinteza procesului tehnologic de separare** va consta în alegerea succesiunii operațiilor în conformitate cu cele 5 reguli euristice prezentate anterior, pe baza structurii redată în fig. 1.7.

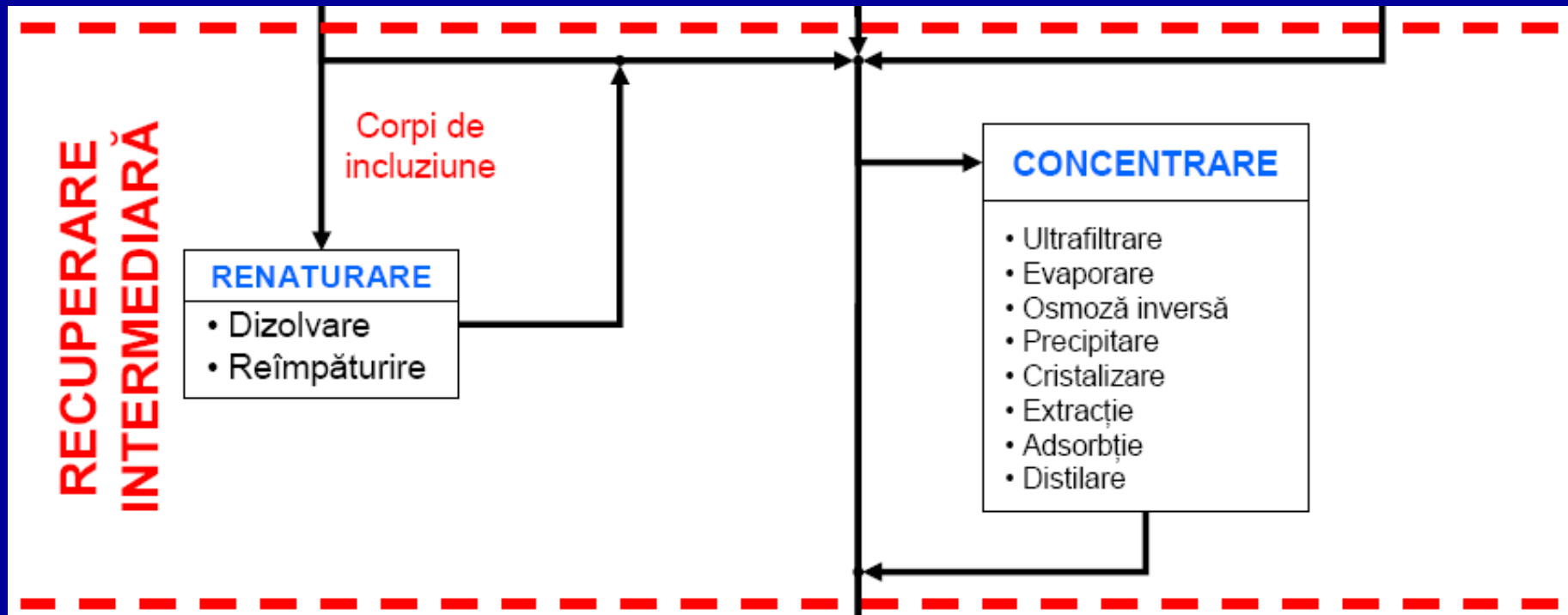


RECUPERAREA PRIMARĂ

- reprezintă prima etapă a procesului de prelucrare în aval de bioreactor;
- în această etapă are loc o oarecare purificare și o reducere a volumului de material supus prelucrării;
- alegerea căii de urmate depinde de locul în care se găsește produsul:
 - intracelular;
 - extracelular.

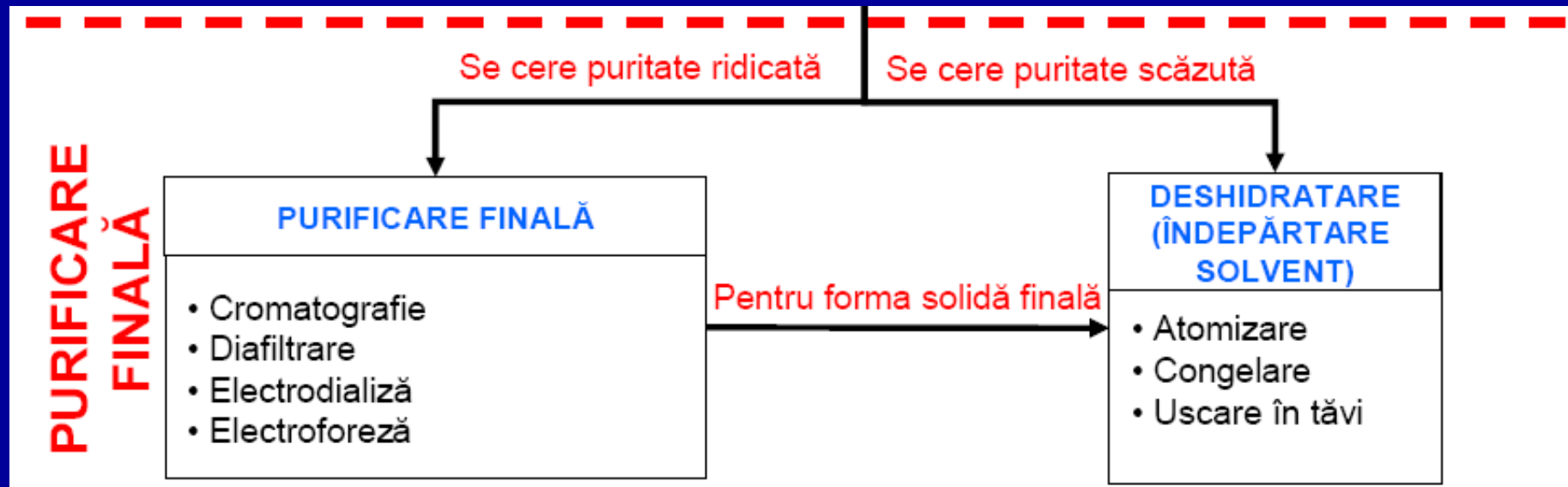


RECUPERAREA INTERMEDIARĂ



- are drept scop concentrarea și purificarea produsului
- reducerea volumului prin concentrare este în concordanță cu regulile euristice 1 și 2

PURIFICAREA FINALA

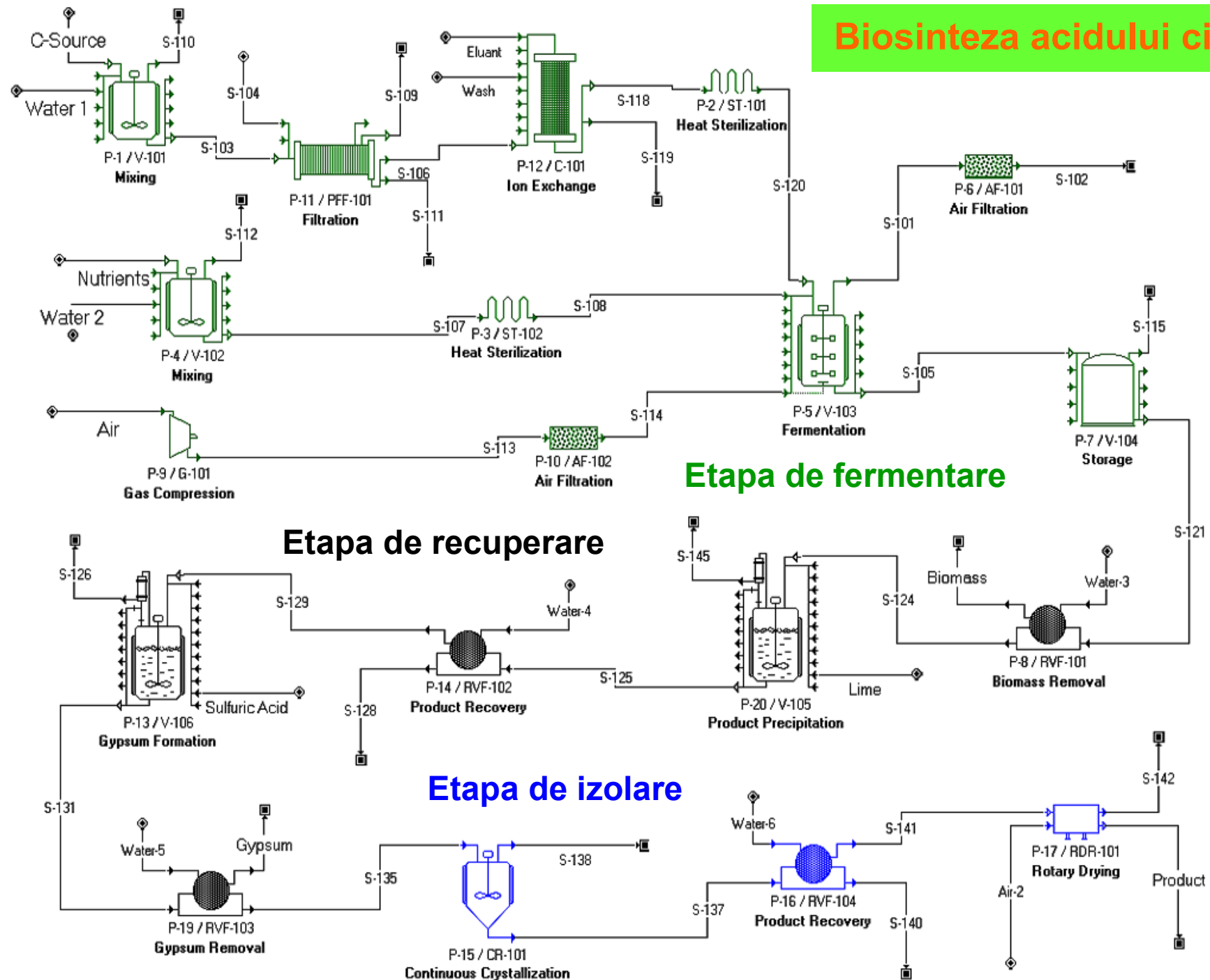


- Ține cont de cerințele de puritate ale produsului obținut.
- De regulă **produsele farmaceutice** (antibiotice, hormoni, etc.) necesită o **puritate ridicată**, în timp ce **produsele industriale** (enzime pentru detergenți, solvenți, acizi organici, etc.) necesită o **puritate relativ scăzută**, ce poate fi asigurată prin deshidratare sau, mai general, prin îndepărtarea solventului.

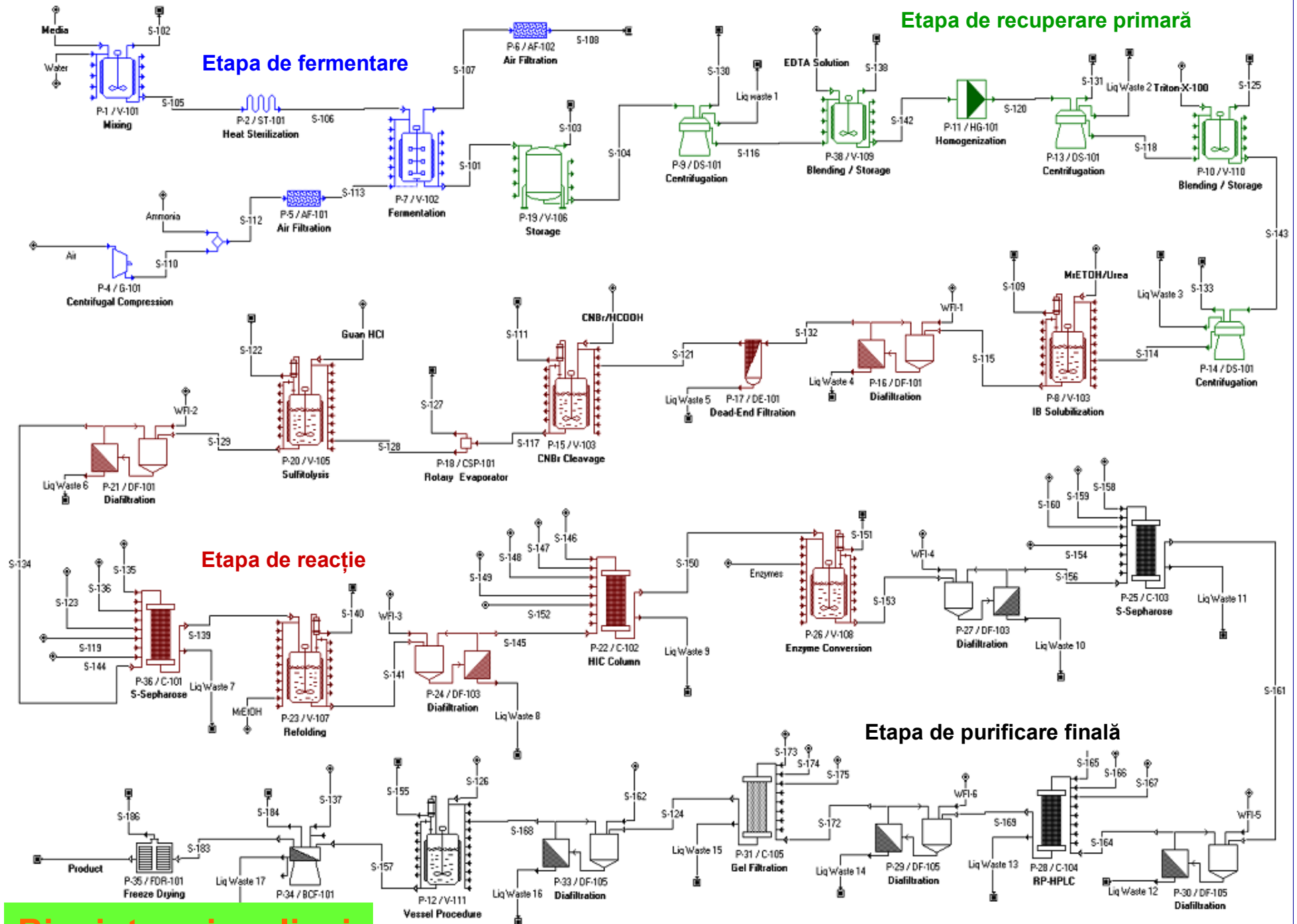
EXEMPLE DE SCHEME TEHNOLOGICE

- Sinteza, separarea și purificarea unui compus extracelular, cu valoare relativ scăzută și cerințe de puritate obișnuite – **acidul citric**.
- Sinteza, separarea și purificarea unui compus intracelular, cu valoare ridicată și cerințe calitative înalte – **insulina**.

Biosinteza acidului citric



Etapa de recuperare primară



Biosinteza insulinei

CRITERII PRINCIPALE PENTRU O PRELUCRARE EFICIENTĂ ÎN AVAL DE BIOREACTOR

- Inginerul de proces are de ales între diverse **căi de prelucrare** a masei de reacție.
- Pentru fiecare cale de prelucrare există mai multe operații unitare posibil de aplicat, iar fiecare operație unitară se poate realiza în câteva tipuri de echipamente.

EXEMPLU

- Separarea masei celulare de lichidul de fermentatie:
 - Sedimentare gravitacionala;
 - Sedimentare centrifugala;
 - Filtrare;
 - Microfiltrare.

- Sedimentarea centrifugala:
 - Centrifuge tubulare;
 - Centrifuge cu camere;
 - Centrifuge cu cos neperforat;
 - Centrifuge decantoare;
 - Centrifuge cu talere:
 - Cu retinerea solidelor;
 - Cu evacuarea solidelor.

ESTE UTIL DE ȘTIUT:



- Dacă produsul are o valoare de piață ridicată, gradul de recuperare trebuie să fie cât mai ridicat;

ESTE UTIL DE ȘTIUT:

- Echipamentele alese trebuie să aibă o fiabilitate cât mai înaltă;

ESTE UTIL DE ȘTIUT:

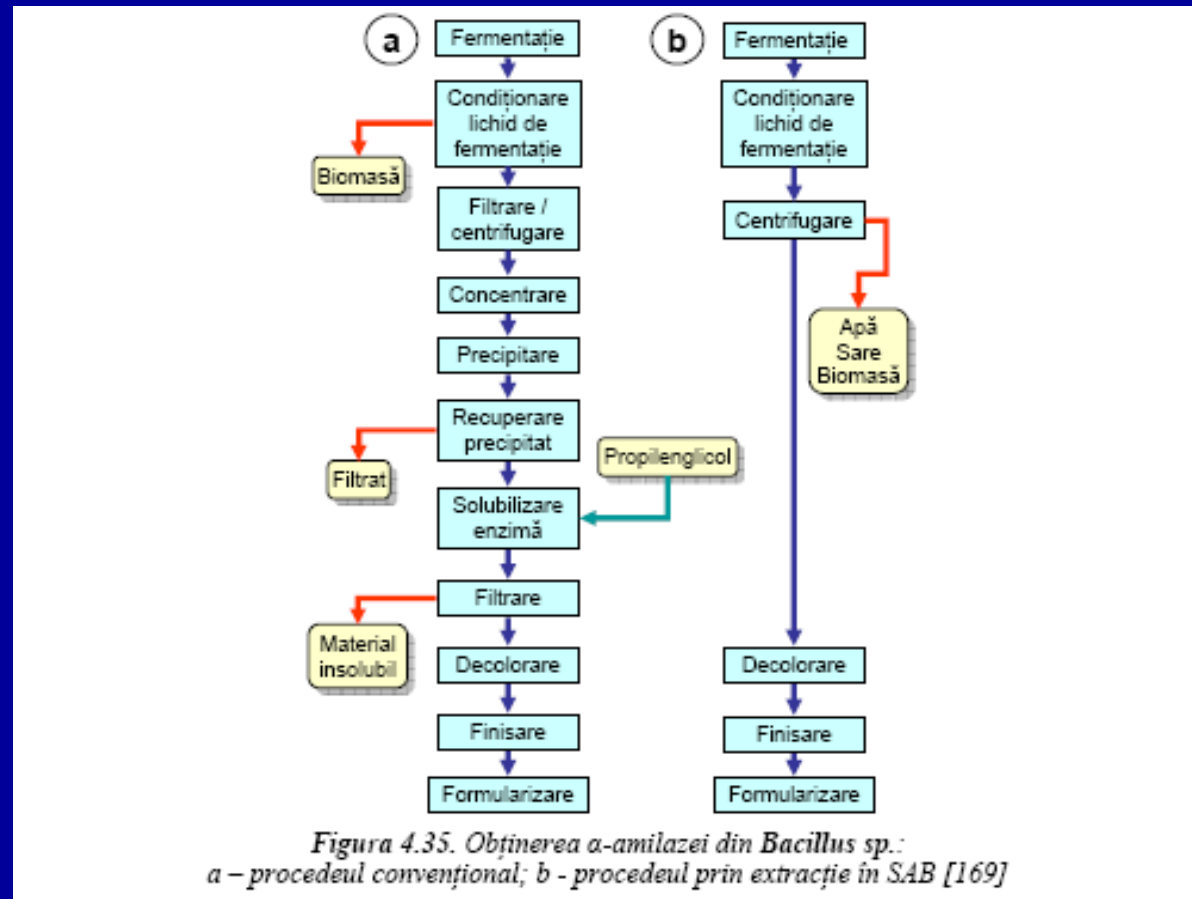


Figura 4.35. Obținerea α -amilazei din *Bacillus* sp.:
a - procedeul convențional; b - procedeul prin extracție în SAB [169]

- Numărul etapelor de prelucrare trebuie redus la minimum, în acest mod scăzând costurile de investiții și de exploatare;

ESTE UTIL DE ȘTIUT:

- Procesul ales trebuie să asigure o reducere de volum considerabilă de la bulionul de fermentare inițial până la fluidul din faza finală de recuperare a produsului;
- O reducere cu minimum trei ordine de mărime (1000 : 1) ar fi rezonabilă;



ESTE UTIL DE ȘTIUT:

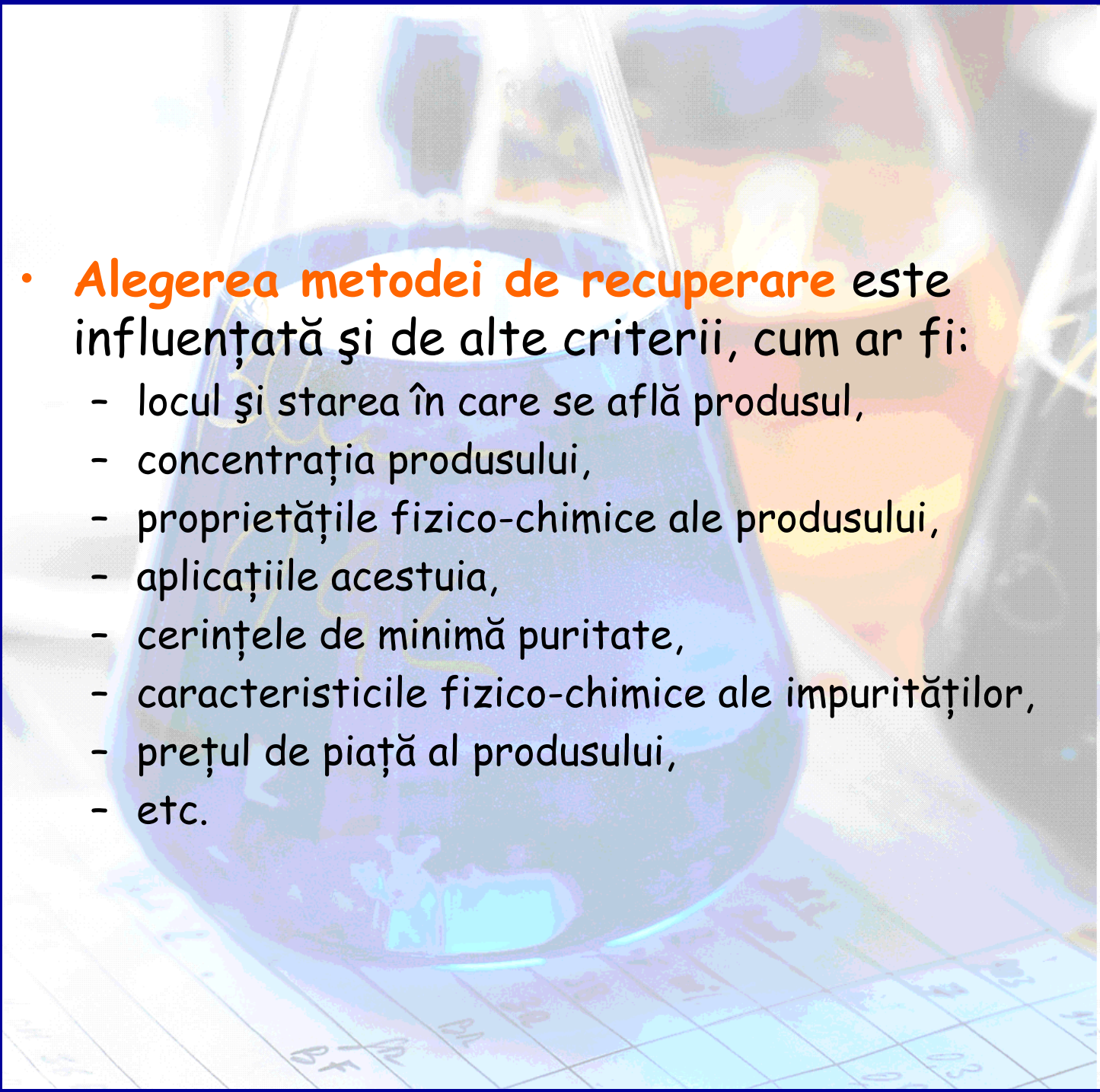
- Prelucrarea trebuie să conducă la un bulion epuizat final ușor de reciclat, pentru a face posibilă recuperarea nutrienților neconsumați;

ESTE UTIL DE ȘTIUT:

- Prelucrarea în aval de bioreactor trebuie începută imediat ce bulionul părăsește secțiunea de fermentare: orice întârziere sau stocare necesită vase de stocare costisitoare, existând și posibilitatea deteriorării sau contaminării produsului din bulion;

ESTE UTIL DE ȘTIUT:

- Întrucât în majoritatea proceselor biotehnologice concentrația produsului este scăzută, costul pe unitate de volum de bulion procesată în recuperarea primară va avea o pondere însemnată în costul final de producție.

- 
- **Alegerea metodei de recuperare** este influențată și de alte criterii, cum ar fi:
 - locul și starea în care se află produsul,
 - concentrația produsului,
 - proprietățile fizico-chimice ale produsului,
 - aplicațiile acestuia,
 - cerințele de minimă puritate,
 - caracteristicile fizico-chimice ale impurităților,
 - prețul de piață al produsului,
 - etc.

Categorii de produse de biosinteză

Caracteristici	Produse „low-tech”	Produse „high-tech”
Productie	mare (peste $1 \cdot 10^4$ kg/an)	mică (sub $1 \cdot 10^4$ kg/an)
Valoare de piață	mică (sub 100 \$/kg)	mare (peste 1000 \$/kg)
Puritate cerută	mică (maximum 90 - 95 %)	mare (uzual peste 99 %)
Costuri de separare	mici (sub 50% din costurile totale)	mari (până la 90% din costurile totale)
Etape de separare	puține	numeroase
Tehnologia de separare	clasică, fără probleme deosebite	sofisticată
Exemple	solventi (etanol, butanol, acetonă) acizi organici aminoacizi proteine monocelulare enzime industriale antibiotice	vitamine pigmenti enzime de diagnostică enzime terapeutice vaccinuri proteine terapeutice

Produse “LOW – TECH”

The background features a black field with several overlapping spheres. One sphere is a vibrant red, while the others are in various shades of gray, creating a sense of depth and modern design.

- Separarea și purificarea acestor produse se poate realiza folosind o succesiune de operații unitare „clasice”, cunoscute și aplicate frecvent în industriile de proces: filtrare, centrifugare, flotație, extracție cu solvenți, adsorbție, precipitare, evaporare, uscare, etc.

Produse “HIGH – TECH”

- Pentru separarea și purificarea acestor produse, operațiile unitare „clasice” nu sunt suficiente, făcându-se apel la o serie de tehnici noi, de cele mai multe ori concepute inițial pentru operare la scară de laborator și ulterior transpuse la scară industrială: ultracentrifugare, dezagregare mecanică, precipitare fracționată, cromatografie în strat fix, ultrafiltrare, dializă, diafiltrare, osmoză inversă, liofilizare, etc.