

УДК 542.61

ЭКСТРАКЦИЯ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ–СУЛЬФАТ НАТРИЯ–ВОДА

© 2021 г. И. В. Зиновьева^а, Ю. А. Заходяева^{а, *}, А. А. Вошкин^а

^аИнститут общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Россия

*e-mail: yz@igic.ras.ru

Поступила в редакцию 25.09.2020 г.

После доработки 30.09.2020 г.

Принята к публикации 05.10.2020 г.

Предложена экстракционная система на основе полиэтиленгликоля 1500 и сульфата натрия для извлечения молочной кислоты из водных растворов. Исследовано влияние времени проведения экстракции, исходной концентрации молочной кислоты, молекулярной массы полимера, содержания полимера и сульфата натрия в системе на извлечение молочной кислоты. На основании полученных экспериментальных данных показана возможность выделения молочной кислоты из растворов ферментации с использованием предложенной экологически безопасной экстракционной системы.

Ключевые слова: жидкостная экстракция, двухфазные водные системы, молочная кислота, полиэтиленгликоль 1500, сульфат натрия, зеленая химия

DOI: 10.31857/S0040357121010188

ВВЕДЕНИЕ

Разработка и внедрение “зеленых” методов получения химических веществ в настоящее время является ключевым вопросом в создании экологически безопасных безотходных технологий [1, 2]. Концепция производства необходимых химических продуктов из недорогих возобновляемых материалов (например, биомасса и отходы) при их одновременной утилизации получила широкое признание в промышленности [3, 4]. Одно- и многоатомные спирты, ацетон, карбоновые кислоты (масляная, янтарная, лимонная) и другие соединения с давних времен [5–7] получают с использованием процесса ферментации углеводов (например, моно- и дисахаридов). Одним из наиболее распространенных веществ, которое синтезируется путем ферментации в промышленном масштабе, является молочная кислота. Она широко используется в пищевой, фармацевтической, косметической промышленности, а также как прекурсор для синтеза акриловых полимеров и полиэфиров [8]. В полимерной промышленности из молочной кислоты получают биополимер полилактид – биоразлагаемый полимер, применяемый для изготовления упаковки, одноразовой посуды, средств личной гигиены, домашнего текстиля, детских игрушек и т.д. [9]. В промышленности ~90% молочной кислоты получают микробиологическим методом [3]. Почти все современные технологии получения молочной кислоты основаны на культивировании различных штам-

мов лактобактерий с последующим выделением синтезируемой кислоты из ферментационной среды.

Традиционным методом извлечения молочной кислоты из раствора ферментации является осаждение лактата кальция, однако он дает низкую чистоту готового продукта и большое количество образующегося гипса. К настоящему времени в литературе описаны различные способы выделения и очистки молочной кислоты из растворов ферментации, включая дистилляцию [10], экстракцию [11], мембранные методы [12], хроматографию [13], комбинацию нанофльтрации и обратного осмоса [14], адсорбцию [15], электродиализ [16] и др. Тем не менее промышленное применение большинства предложенных методов может быть ограничено из-за присущих им недостатков, таких как малая эффективность процесса, высокое энергопотребление, использование дорогостоящих материалов или оборудования [17]. Процесс выделения кислоты из водных сред является самым высокзатратным этапом при ее производстве, в связи с этим применение эффективных и экономически выгодных методов выделения молочной кислоты из раствора ферментации и ее очистки является важной практической задачей. Жидкостная экстракция применяется для выделения и разделения органических кислот с использованием различных экстрагентов [18–20]. Использование органических экстрагентов, таких как триоктиламин, трибутил-

фосфат, триоктилфосфиноксид в различных растворителях (метилизобутилкетон, 1-октанол, диэтиловый эфир, бензол, 1-гексанол и их смеси) для экстракции молочной кислоты приводит к высоким значениям эффективности извлечения [21–24]. Однако не все экстрагенты можно использовать для извлечения органических кислот из растворов ферментации, так как они могут быть довольно токсичны по отношению к микроорганизмам [25], продуцирующим кислоты, что ограничивает их промышленное применение [26]. К примеру, хлорид три-*n*-октилметиламмония или диоктиламин являются крайне токсичными, бутилацетат и гексан проявляют умеренную токсичность в отношении жизнеспособности бактерий, а олеиловый спирт может быть пригоден в качестве растворителя для органических экстрагентов [27]. Решение проблем токсичности классических экстрагентов требует создания новых высокоэффективных и экологически безопасных систем.

Альтернативой традиционным экстракционным системам являются системы на основе водорастворимых полимеров [28–33], гидрофильных спиртов [34–36], ионных жидкостей [37, 38], которые обладают целым рядом преимуществ перед традиционными: мягкие условия проведения процесса, легкая утилизация, селективность и доступность. Так, в работе [32] для выделения масляной кислоты из модельного раствора ферментации была предложена экстракционная система полиэтиленгликоль 6000–сульфат натрия–вода. Показано, что предложенная система обладает высокой селективностью по отношению к масляной кислоте, ее выход составляет 91%. Применение двухфазных водных систем в экстракции оправдано не только высокой селективностью и эффективностью извлечения, но и использованием простых и нетоксичных компонентов, что позволяет сохранять жизнеспособность микроорганизмов для повторного применения [39, 40]. Авторами в работах [41, 42] исследовано распределение и рост микробиологических клеток в системах полимер–соль или полимер–полимер и подтверждено, что в таких системах сохраняется их жизнеспособность.

Настоящая работа направлена на изучение экстракции молочной кислоты в двухфазной водной системе на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ) и сульфата натрия, а также на оценку влияния различных факторов (содержания полимера и соли в системе, исходной концентрации кислоты, молекулярной массы полимера) на эффективность ее извлечения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для проведения экстракционных экспериментов использовали молочную кислоту марки Acros Organics (90%). Исходный раствор молочной кис-

лоты готовили с концентрацией 0.01 моль/л разбавлением в дистиллированной воде.

Для приготовления двухфазных водных систем использовали полиэтиленгликоли с молекулярными массами 1500, 2000, 3000, 4000 и 6000 и фазообразующий компонент Na_2SO_4 фирмы Fluka. Исследование экстракционных равновесий проводили при температуре 25°C в градуированных пробирках с пришлифованными пробками в термостатированном шейкере Enviro-Genie (Scientific Industries, Inc.) при скорости перемешивания 40 об./мин. После расслаивания измеряли объемы фаз, разделяли и определяли концентрацию молочной кислоты в полимерной и солевой фазах.

Содержание молочной кислоты в полимерной и солевой фазах, а также в исходном растворе определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для этого использовали жидкостный хроматограф “Стайер” со спектрофотометрическим детектором UVV 104.1M (Аквилон, Россия). Хроматографическое определение осуществляли с использованием колонки Rezex ROA–Organic acid (Phenomenex, США) 300 × 7.8 и подвижной фазы состава 0.005 н H_2SO_4 . Спектрофотометрическое детектирование проводили в УФ-области при длине волны 210 нм. Управление хроматографом и обработка полученных данных осуществлялись с помощью программного обеспечения “МультиХром” версии 3.1.

Все эксперименты проводились не менее трех раз и обработаны методом математической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено исследование межфазного распределения молочной кислоты в экстракционной системе полиэтиленгликоль–сульфат натрия–вода. Установлены количественные характеристики экстракции молочной кислоты в системе ПЭГ 1500 (15 мас. %)– Na_2SO_4 (9 мас. %)– H_2O , коэффициент распределения (D_{HA}) и степень извлечения (E_{HA}) составили 1.2 и 55.54% соответственно. На рис. 1 представлены результаты исследования по определению времени установления термодинамического равновесия при экстракции молочной кислоты в системе. Установлено, что 15 мин достаточно для установления равновесия в системе.

Проведя сравнительный анализ результатов, полученных нами и другими авторами [43, 44], в системах с наиболее часто используемыми экстрагентами (нейтральными и ионообменными кислород-, азот- и фосфорсодержащими органическими соединениями), можно сделать вывод, что со совокупности факторов двухфазная водная система на основе полиэтиленгликоля 1500 в большинстве случаев предпочтительнее традиционных экстрагентов для извлечения молочной

кислоты (табл. 1). Как было отмечено выше, использование большинства органических экстрагентов и разбавителей негативно влияет на жизнеспособность микроорганизмов и тем самым на выход готового продукта [45]. В свою очередь, системы на основе полиэтиленгликолей применяются для извлечения биологических соединений (нуклеиновых кислот, клеток, белков) ввиду мягких условий проведения процесса [46, 47].

В зависимости от условий проведения процесса ферментации (температуры, значений pH среды, времени инкубирования и др.), типа используемой культуры и количества углеводов концентрация полученной молочной кислоты может варьироваться. Поэтому для определения влияния исходной концентрации молочной кислоты на эффективность ее извлечения в системе ПЭГ 1500–Na₂SO₄–H₂O была построена изотерма экстракции в диапазоне концентраций от 0.002 до 0.1 моль/л. На рис. 2 представлена экспериментальная изотерма экстракции молочной кислоты, имеющая прямолинейный характер зависимости. В данном случае коэффициент распределения не зависит от исходной концентрации извлекаемой кислоты, что важно при проведении экспериментов на реальных растворах ферментации. Полученные зависимости аналогичны зависимостям для ряда алифатических и ароматических кислот в экстракционной системе на основе ПЭГ 1500 [28, 31]. Наиболее вероятным механизмом экстракции молочной кислоты в исследуемой двухфазной водной системе является ее распределение за счет образования водородных связей с молекулами ПЭГ.

Молекулярная масса полимера оказывает влияние на межфазное распределение органических веществ ввиду изменения гидрофобности фазы или стерических эффектов. Ранее в работе [52] было показано, что при увеличении молекуляр-

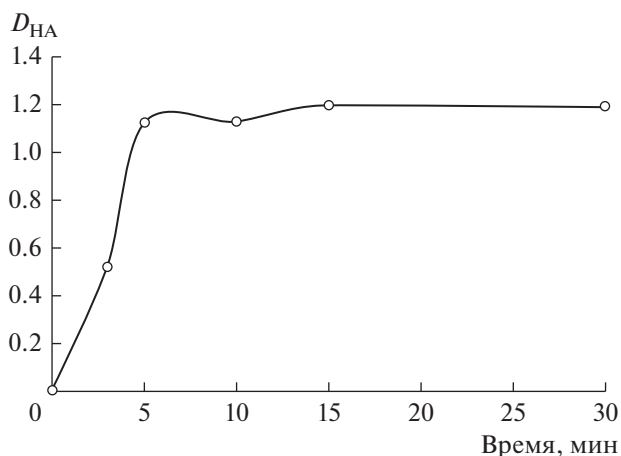


Рис. 1. Зависимость коэффициента распределения молочной кислоты от времени контакта фаз в системе ПЭГ 1500–Na₂SO₄–H₂O при [НА]_{исх} = 0.01 моль/л, T = 25°C, V_{пол. ф.}/V_{сол. ф.} = 1.

ной массы полиэтиленгликоля коэффициент распределения клавулановой кислоты уменьшается. Нами изучено влияние молекулярной массы полимера на распределение молочной кислоты в исследуемой системе. Была получена зависимость степени извлечения кислоты от молекулярной массы ПЭГ (рис. 3). Показано, что с увеличением молекулярной массы полимера в системе происходит уменьшение степени извлечения молочной кислоты. Вероятная причина этого заключается в увеличении гидрофобности полимерной фазы, сопровождающейся ростом молекулярной массы полимера, что затрудняет распределение гидрофильной молочной кислоты в ПЭГ-фазу. Кроме того, при увеличении молекулярной массы полимера возрастает вязкость полимерной фазы, затрудняя экстракцию кислоты.

Таблица 1. Коэффициенты распределения молочной кислоты в различных экстракционных системах

Экстрагенты	D	Литературный источник
Гексан	0.04	[48]
Гексан–10% гексанол	0.09	[48]
Толуол	0.05	[48]
<i>n</i> -октанол	0.32	[23]
<i>n</i> -пентанол	0.40	[23]
Диэтиловый эфир	0.10	[23]
Метилизобутилкетон	0.14	[23]
ТБФ	~1	[49]
Aliquat 336	1.65	[50]
50% Alamine 336/2-октанол	2.35	[50]
40% Alamine 336/метилизобутилкетон	4.24	[51]
ПЭГ 1500 (15 мас. %)–Na ₂ SO ₄ (9 мас. %)–H ₂ O	1.20	Настоящее исследование

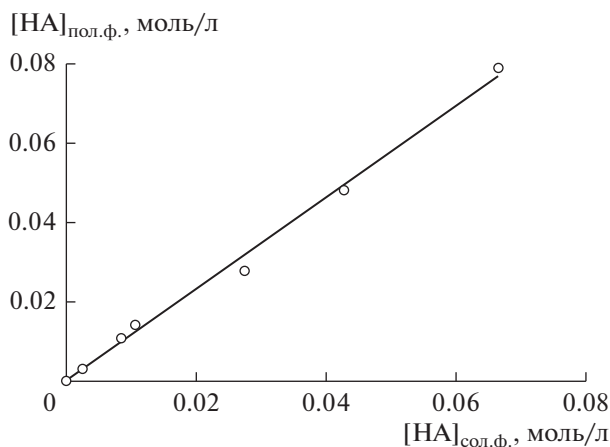


Рис. 2. Изотерма экстракции молочной кислоты в системе ПЭГ 1500– Na_2SO_4 – H_2O при $T = 25^\circ\text{C}$, $V_{\text{пол. ф.}}/V_{\text{сол. ф.}} = 1$.

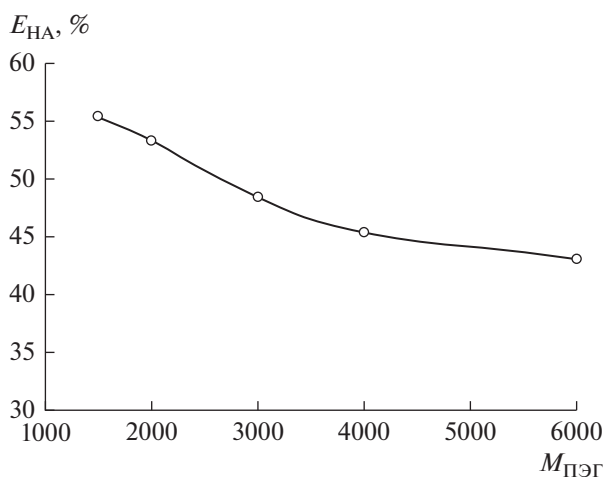


Рис. 3. Зависимость степени извлечения молочной кислоты от молекулярной массы полиэтиленгликоля при $[\text{HA}]_{\text{исх}} = 0.01$ моль/л, $T = 25^\circ\text{C}$.

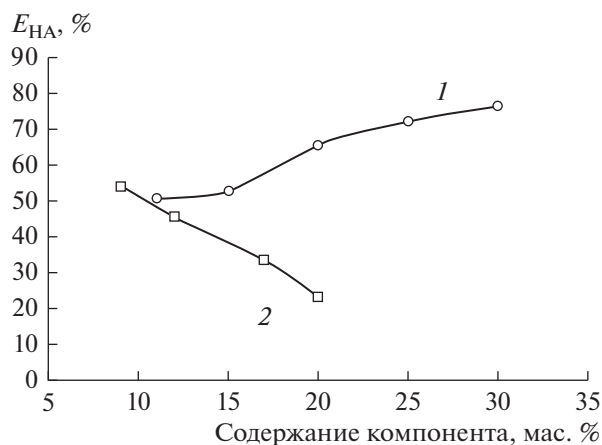


Рис. 4. Зависимость степени извлечения молочной кислоты от содержания полимера (1) и сульфата натрия (2) в системе ПЭГ 1500– Na_2SO_4 – H_2O при $[\text{HA}]_{\text{исх}} = 0.01$ моль/л, $T = 25^\circ\text{C}$.

Аналогичная зависимость наблюдалась в работе [53] при экстракции фермента полифенолоксидазы в системе, состоящей из 14 мас. % ПЭГ и 14 мас. % фосфата калия.

Известно, что жидкие питательные среды для инкубирования молочнокислых бактерий и грибов содержат в своем составе разнообразные неорганические соли: фосфаты, сульфаты, ацетаты, цитраты и др. [54]. Варьирование концентрации как соли, так и полимера в двухфазной водной системе может влиять на экстракцию органических соединений [55]. Таким образом, изучено влияние состава системы на межфазное распределение молочной кислоты. Были проведены исследования с постоянным содержанием ПЭГ 1500 (15 мас. %) при варьировании содержания неорганической соли в системе, и наоборот, варьировали содержание полимера при постоянном содержании Na_2SO_4 (9 мас. %). Из рис. 4 видно, что степень извлечения молочной кислоты возрастает при увеличении содержания ПЭГ и уменьшении содержания сульфата натрия в системе.

Разработка новых химико-технологических решений для задач извлечения органических кислот из ферментационных растворов и их практическая реализация невозможны без предварительного установления закономерностей процесса экстракции. Полученные нами зависимости позволяют оценить эффективность применения предложенной экстракционной системы на основе ПЭГ 1500 для извлечения молочной кислоты из водных сред. В ходе настоящей работы проведены эксперименты по извлечению молочной кислоты из реального раствора ферментации с использованием системы ПЭГ 1500 (15 мас. %)– Na_2SO_4 (9 мас. %)– H_2O . Подтверждено, что экстракционная система на основе водорастворимого полимера эффективна для решения поставленной задачи выделения кислоты, к тому же, проведенная оценка жизнеспособности микроорганизмов показала возможность их дальнейшего использования. Для разработки полной принципиальной технологической схемы экстракции молочной кислоты из растворов молочнокислого брожения необходимы дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе предложена экологически безопасная экстракционная система на основе полиэтиленгликоля 1500 и сульфата натрия для извлечения молочной кислоты из водного раствора; получены количественные характеристики экстракции. Установлена возможность эффективного извлечения молочной кислоты в широком диапазоне составов. Полученные данные иллюстрируют возможность успешного использования двухфазных водных систем в качестве конкурентной аль-

тернативы существующим решениям в задачах извлечения молочной кислоты.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИОНХ РАН в области фундаментальных научных исследований.

ОБОЗНАЧЕНИЯ

<i>D</i>	коэффициент распределения
<i>E</i>	степень извлечения, %
<i>T</i>	температура, °C

ИНДЕКСЫ

исх	исходное значение
пол. ф.	полимерная фаза
сол. ф.	солевая фаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mäki-Arvela P., Simakova I.L., Salmi T., Murzin D.Y.* Production of lactic acid/lactates from biomass and their catalytic transformations to commodities // *Chem. Rev.* 2013. V. 114. № 3. P. 1909.
2. *Ahmad A., Banat F., Taher H.* A review on the lactic acid fermentation from low-cost renewable materials: Recent developments and challenges // *Environ. Technol. Innovation.* 2020. V. 20. Article 101138.
3. *Wang Y., Tashiro Y., Sonomoto K.* Fermentative production of lactic acid from renewable materials: Recent achievements, prospects, and limits // *J. Biosci. Bioeng.* 2015. V. 119. № 1. P. 10.
4. *Eş I., Mousavi Khaneghah A., Barba F.J., Saraiva J.A., Sant'Ana A.S., Hashemi S.M.B.* Recent advancements in lactic acid production – a review // *Food Res. Int.* 2018. V. 107. P. 763.
5. *Northrop J.H., Ashe L.H., Morgan R.R.* A fermentation process for the production of acetone and ethyl alcohol // *Ind. Eng. Chem.* 1919. V. 11. № 8. P. 723.
6. *Abdel-Rahman M.A., Tashiro Y., Sonomoto K.* Recent advances in lactic acid production by microbial fermentation processes // *Biotechnol. Adv.* 2013. V. 31. № 6. P. 877.
7. *Papagianni M.* Advances in citric acid fermentation by *Aspergillus niger*: Biochemical aspects, membrane transport and modeling // *Biotechnol. Adv.* 2007. V. 25. № 3. P. 244.
8. *Wasewar K.L., Yawalkar A.A., Mouljin J.A., Pangarkar V.G.* Fermentation of glucose to lactic acid coupled with reactive extraction: a review // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2004. V. 43. № 19. P. 5969.
9. Current Developments in Biotechnology and Bioengineering / Eds. Wong J., Tyagi R., Pandey A. Amsterdam: Elsevier, 2017.
10. *Kim J.Y., Kim Y.J., Hong W.H., Wozny G.* Recovery process of lactic acid using two distillation columns // *Biotechnol. Bioprocess Eng.* 2000. V. 5. P. 196.
11. *Zakhodyaeva Y.A., Voshkin A.A., Belova V.V., Kostanyan A.E., Khol'kin A.I.* Extraction of lactic acid from technological (concentrated) solutions // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2010. V. 44. P. 782.
12. *Gössi A., Burgener F., Kohler D., Urso A., Kolvenbach B.A., Riedl W., Schuur B.* In-situ recovery of carboxylic acids from fermentation broths through membrane supported reactive extraction using membrane modules with improved stability // *Sep. Purif. Technol.* 2020. V. 241. Article 116694.
13. *Arcanjo M.R.A., Fernandes F.A.N., Silva I.J.* Separation of lactic acid produced by hydrothermal conversion of glycerol using ion-exchange chromatography // *Adsorpt. Sci. Technol.* 2015. V. 33. № 2. P. 139.
14. *Li Y., Shahbazi A., Williams K., Wan X.* Separate and concentrate lactic acid using combination of nanofiltration and reverse osmosis membranes // *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2008. V. 147. P. 1.
15. *Evangelista R.L., Nikolov Z.L.* Recovery and purification of lactic acid from fermentation broth by adsorption // *Appl. Biochem. Biotechnol.* 1996. V. 57. P. 471.
16. *Hábová V., Melzoch K., Rychtera M., Sekavová B.* Electrodialysis as a useful technique for lactic acid separation from a model solution and a fermentation broth // *Desalination.* 2004. V. 162. P. 361.
17. *Yan L., Sun Y.-Q., Xiu Z.-L.* Sugaring-out extraction coupled with fermentation of lactic acid // *Sep. Purif. Technol.* 2016. V. 161. P. 152.
18. *Zakhodyaeva Y.A., Voshkin A.A., Belova V.V., Khol'kin A.I.* Extraction of monocarboxylic acids with binary extracting agents based on amines and quaternary ammonium bases // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2011. V. 45. P. 739.
19. *Zakhodyaeva Y.A., Voshkin A.A., Belova V.V., Khol'kin A.I.* Extraction of monocarboxylic acids by triethylmethylammonium di(2-ethylhexyl)phosphate // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2012. V. 46. P. 413.
20. *Belova V.V., Zakhodyaeva Y.A., Voshkin A.A.* Extraction of carboxylic acids with neutral extractants // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2017. V. 51. P. 786.
21. *Tamada J.A., Kertes A.S., King C.J.* Extraction of carboxylic acids with amine extractants. 1. Equilibria and law of mass action modeling // *Ind. Eng. Chem. Res.* 1990. V. 29. P. 1319.
22. *Juang R.-S., Huang R.-H.* Equilibrium studies on reactive extraction of lactic acid with an amine extractant // *Chem. Eng. J.* 1997. V. 65. P. 47.
23. *Djas M., Henczka M.* Reactive extraction of carboxylic acids using organic solvents and supercritical fluids: A review // *Sep. Purif. Technol.* 2018. V. 201. P. 106.
24. *Lan K., Xu S., Li J., Hu C.* Recovery of lactic acid from corn stover hemicellulose-derived liquor // *ACS Omega.* 2019. V. 4. № 6. P. 10571.
25. *Martak J., Sabolova E., Schlosser S., Rosenberg M., Kristofikova L.* Toxicity of organic solvents used in situ in fermentation of lactic acid by *Rhizopus arrhizus* // *Biotechnol. Tech.* 1997. V. 11. P. 71.
26. *Meng K., Zhang G., Ding C., Zhang T., Yan H., Zhang D., Fang T., Liu M., You Z., Yang C., Shen J., Jin X.* Recent advances on purification of lactic acid // *Chem. Rec.* 2020. V. 20. P. 1.

27. *Tong Y., Hirata M., Takanashi H., Hano T., Matsumoto M., Miura S.* Solvent screening for production of lactic acid by extractive fermentation // *Sep. Purif. Technol.* 1998. V. 33. № 10. P. 1439.
28. *Zinov'eva I.V., Zakhodyaeva Y.A., Voshkin A.A.* Data on the extraction of benzoic, salicylic and sulfosalicylic acids from dilute solutions using PEG-based aqueous two-phase systems // *Data Brief.* 2020. V. 28. Article 105033.
29. *Zakhodyaeva Y.A., Rudakov D.G., Solov'ev V.O., Voshkin A.A., Timoshenko A.V.* Liquid–liquid equilibrium of aqueous two-phase system composed of poly(ethylene oxide) 1500 and sodium nitrate // *J. Chem. Eng. Data.* 2019. V. 64. № 3. P. 1250.
30. *Zinov'eva I.V., Zakhodyaeva Y.A., Voshkin A.A.* Interphase distribution of caffeine and coumarin in extraction systems with polyethylene glycol and sodium sulfate // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2019. V. 53. № 6. P. 996.
31. *Zinov'eva I.V., Zakhodyaeva Y.A., Voshkin A.A.* Extraction of monocarboxylic acids from diluted solutions with polyethylene glycol // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2019. V. 53. № 5. P. 871.
32. *Wu X., Li G., Yang H., Zhou H.* Study on extraction and separation of butyric acid from clostridium tyrobutyricum fermentation broth in PEG/Na₂SO₄ aqueous two-phase system // *Fluid Phase Equilib.* 2015. V. 403. P. 36.
33. *Zakhodyaeva Y.A., Rudakov D.G., Solov'ev V.O., Voshkin A.A., Timoshenko A.V.* Liquid–liquid equilibrium in an extraction system based on polyvinylpyrrolidone-3500 and sodium nitrate // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2019. V. 53. № 2. P. 159.
34. *Aydoğan Ö., Bayraktar E., Mehmetoğlu Ü.* Aqueous two-phase extraction of lactic acid: optimization by response surface methodology // *Sep. Sci. Technol.* 2011. V. 46. № 7. P. 1164.
35. *Li Z., Yan L., Zhou J., Wang X., Sun Y., Xiu Z.-L.* Two-step salting-out extraction of 1,3-propanediol, butyric acid and acetic acid from fermentation broths // *Sep. Purif. Technol.* 2019. V. 209. P. 246.
36. *Xu S., Lan K., Li J., He T., Hu C.* Separation of lactic acid from synthetic solutions and the mixture directly derived from corn stover by aqueous two-phase extraction // *Sep. Purif. Technol.* 2018. V. 204. P. 281.
37. *Li Y., Dai J.-Y., Xiu Z.-L.* Salting-out extraction of acetoin from fermentation broths using hydroxylammonium ionic liquids as extractants // *Sep. Purif. Technol.* 2020. V. 240. Article 116584.
38. *Dai J., Wang H., Li Y., Xiu Z.-L.* Imidazolium ionic liquids-based salting-out extraction of 2,3-butanediol from fermentation broths // *Process Biochem.* 2018. V. 71. P. 175.
39. *Rosa P.A.J., Ferreira I.F., Azevedo A.M., Aires-Barros M.R.* Aqueous two-phase systems: A viable platform in the manufacturing of biopharmaceuticals // *J. Chromatogr. A.* 2010. V. 1217. № 16. P. 2296.
40. *Panas P., Lopes C., Cerri M.O., Ventura S.P.M., Santos-Ebinuma V.C., Pereira J.F.B.* Purification of clavulanic acid produced by *Streptomyces clavuligerus* via submerged fermentation using polyethylene glycol/cholinium chloride aqueous two-phase systems // *Fluid Phase Equilib.* 2017. V. 450. P. 42.
41. *Mastiani, M., Firoozi, N., Petrozzi, N., Seo S., Kim M.* Polymer-salt aqueous two-phase system (ATPS) micro-droplets for cell encapsulation // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. Article 15561.
42. *Badhwar P., Kumar P., Dubey K.K.* Extractive Fermentation for process integration and amplified pullulan production by *A. pullulans* in aqueous two-phase systems // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. Article 32.
43. *Yankov D., Molinier J., Albet J., Malmay G., Kyuchoukov G.* Lactic acid extraction from aqueous solutions with tri-*n*-octylamine dissolved in decanol and dodecane // *Biochem. Eng. J.* 2004. V. 21. № 1. P. 63.
44. *Kyuchoukov G., Yankov D., Albet J., Molinier J.* Mechanism of lactic acid extraction with quaternary ammonium chloride (Aliquat 336) // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2005. V. 44. № 15. P. 5733.
45. *Pérez A.D., Gómez V.M., Rodríguez-Barona S., Fontalvo J.* Liquid–liquid equilibrium and molecular toxicity of active and inert diluents of the organic mixture tri-*n*-octylamine/dodecanol/dodecane as a potential liquid membrane for lactic acid removal // *J. Chem. Eng. Data.* 2019. V. 64. № 7. P. 3028.
46. *Phong W.N., Show P.L., Chow Y.H., Ling T.C.* Recovery of biotechnological products using aqueous two-phase systems // *J. Biosci. Bioeng.* 2018. V. 126. № 3. P. 273.
47. *Asenjo J.A., Andrews B.A.* Aqueous two-phase systems for protein separation: Phase separation and applications // *J. Chromatogr. A.* 2012. V. 1238. P. 1.
48. *Zakhodyaeva Y.A., Voshkin A.A., Belova V.V., Khol'kin A.I.* Extraction of monocarboxylic acids with binary extracting agents based on amines and quaternary ammonium bases // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2011. V. 45. № 5. P. 739.
49. *Marinova M., Kyuchoukov G., Albet J., Molinier J., Malmay G.* Separation of tartaric and lactic acids by means of solvent extraction // *Sep. Purif. Technol.* 2004. V. 37. № 3. P. 199.
50. *Yang S.T., White S.A., Hsu S.T.* Extraction of carboxylic acids with tertiary and quaternary amines: effect of pH // *Ind. Eng. Chem. Res.* 1991. V. 30. № 6. P. 1335.
51. *Wasewar K.L., Pangarkar V.G., Heesink A.B.M., Versteeg G.F.* Intensification of enzymatic conversion of glucose to lactic acid by reactive extraction // *Chem. Eng. Sci.* 2003. V. 58. № 15. P. 3385.
52. *Pereira J.F.B., Santos V.C., Johansson H.-O., Teixeira J.A.C., Pessoa A.* A stable liquid–liquid extraction system for clavulanic acid using polymer-based aqueous two-phase systems // *Sep. Purif. Technol.* 2012. V. 98. P. 441.
53. *Niphadkar S.S., Vetal M.D., Rathod V.K.* Purification and characterization of polyphenol oxidase from waste potato peel by aqueous two-phase extraction // *Prep. Biochem. Biotechnol.* 2015. V. 45. № 7. P. 632.
54. *Chen P.-T., Hong Z.-S., Cheng C.-L., Ng I.-S., Lo Y.-C., Nagarajan D., Chang J.-S.* Exploring fermentation strategies for enhanced lactic acid production with polyvinyl alcohol-Immobilized *Lactobacillus plantarum* 23 using microalgae as feedstock // *Bioresour. Technol.* 2020. V. 308. Article 123266.
55. *Voshkin A.A., Zakhodyaeva Y.A., Zinov'eva I.V., Shkinev V.M.* Interphase distribution of aromatic acids in the polyethylene glycol–sodium sulfate–water system // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2018. V. 52. P. 890.