

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037782**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.05.20

(51) Int. Cl. **B01D 3/10** (2006.01)

(21) Номер заявки
201991240

(22) Дата подачи заявки
2018.03.20

**(54) СПОСОБ И СИСТЕМА ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ПРОДУКТА И ПОВТОРНОГО
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛЕТОК**

(31) 62/473,850

(32) 2017.03.20

(33) US

(43) 2020.02.29

(86) PCT/US2018/023414

(87) WO 2018/175481 2018.09.27

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЛАНЦАТЕК, ИНК. (US)

(56) WO-A1-2016007803

US-A1-20150152441

JP-A-2012231782

KR-A-102013-0032897

VAN DER WIELEN, LUUK A.M. et al.,
"Integrated product formation and recovery in
fermentation", Current Opinion in Biotechnology,
1992, Vol. 3, No. 2, pages 130-138, See pages 131-136

(72) Изобретатель:

**Секрист Пол Элвин, Бурдакос
Николас, Конрадо Роберт Джон, Гао
Аллан Ха, Бромли Джейсон Карл,
Мартин Майкл Эмерсон, Михалцеа
Кристоф Даниэль, Палоу-Ривера
Игнаси, Тизард Джозеф Генри (US)**

(74) Представитель:

**Хмара М.В., Осипов К.В., Ильмер
Е.Г., Пантелеев А.С., Новоселова С.В.,
Липатова И.И., Дощечкина В.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к устройству и связанному с ним способу выделения по меньшей мере одного продукта из культуральной жидкости. Изобретение также относится к применению вакуумного дистилляционного сосуда для выделения продуктов, таких как этанол, из культуральной жидкости, в котором культуральная жидкость содержит жизнеспособную биомассу микроорганизмов, и при этом выделение продукта завершается таким образом, чтобы обеспечить жизнеспособность биомассы микроорганизмов. Изобретение обеспечивает выделение продукта с эффективной скоростью, чтобы предотвратить накопление продукта в культуральной жидкости. Для обеспечения жизнеспособности биомассы микроорганизмов изобретение спроектировано для уменьшения количества нагрузки на биомассу микроорганизмов. Путем обеспечения жизнеспособности биомассы микроорганизмов биомасса микроорганизмов может быть переработана и повторно использована в процессе ферментации, что может привести к повышению эффективности процесса ферментации.

B1**037782****037782****B1**

Перекрестная ссылка на связанную заявку

Заявка на данное изобретение заявляет приоритет по предварительной заявке США № 62/473850, поданной 20 марта 2017 г., содержание которой включено в данное описание посредством ссылки.

Область техники

Данное изобретение относится к устройству и связанному с ним способу выделения по меньшей мере одного продукта из культуральной жидкости. В частности, изобретение относится к применению вакуумного дистилляционного сосуда для выделения продуктов из культуральной жидкости, в котором культуральная жидкость содержит жизнеспособную биомассу микроорганизмов, и при этом выделение продукта завершается таким образом, что обеспечивается жизнеспособность биомассы микроорганизмов.

Уровень техники

На диоксид углерода (CO_2) приходится около 76% глобальных выбросов парниковых газов в результате деятельности человека, при этом для сравнения приводится метан (16%), закись азота (6%) и фторсодержащие газы (2%) (Агентство по охране окружающей среды США). Большая часть CO_2 образуется в результате сжигания ископаемого топлива для производства энергии, хотя промышленная и лесохозяйственная деятельность также выделяют CO_2 в атмосферу. Сокращение выбросов парниковых газов, особенно CO_2 , имеет решающее значение для прекращения развития глобального потепления и связанных с этим изменений климата и погоды.

Давно признано, что каталитические процессы, такие как процесс Фишера-Тропша, могут быть использованы для превращения газов, содержащих диоксид углерода (CO_2), монооксид углерода (CO) и/или водород (H_2), таких как отходы промышленных газов или синтез-газ, в различные виды топлива и химических веществ. Однако в последнее время газовая ферментация стала альтернативной платформой для биологической фиксации таких газов. В частности, было показано, что фиксирующие C1 микроорганизмы превращают газы, содержащие CO_2 , CO и/или H_2 , в такие продукты, как этанол и 2,3-бутандиол. Производство таких продуктов может быть ограничено, например, медленным ростом микроорганизмов, ограниченным потреблением газа, чувствительностью к токсинам или утечкой углеродных субстратов в нежелательные побочные продукты.

Накопление продуктов может привести к снижению эффективности производства процесса ферментации газа. Чтобы предотвратить накопление, эти продукты должны быть удалены с эффективной скоростью. Если эти продукты не будут удалены с эффективной скоростью, они могут оказывать ингибирующее и/или токсическое действие на микроорганизмы, фиксирующие C1. Если продукты накапливаются до такой степени, что микроорганизмы, фиксирующие C1, не могут выжить, тогда процесс ферментации, возможно, придется остановить и возобновить. Перед перезапуском ферментеры часто требуют очистки. Это может быть трудоемким процессом.

Другая проблема, обычно связанная с выделением продуктов, представляет собой потерю микроорганизмов, фиксирующих C1, в результате традиционных процессов выделения. Чтобы преодолеть потерю жизнеспособных фиксирующих C1 микроорганизмов, использовались методы фильтрации. Однако со временем при использовании традиционных методов фильтрации в фильтрующем материале могут накапливаться твердые частицы, что может привести к снижению потока фильтрата, что в конечном итоге потребует очистки и/или замены фильтрующего материала.

Соответственно, остается потребность в системе с пониженными требованиями к техническому обслуживанию, которая способна извлекать продукты с эффективной скоростью, обеспечивая при этом жизнеспособность микроорганизмов, фиксирующих C1.

Сущность изобретения

В изобретении предложено устройство, а именно вакуумный дистилляционный сосуд, и связанный с ним способ, в котором используется вакуумный дистилляционный сосуд для выделения по меньшей мере одного продукта из культуральной жидкости. Вакуумный дистилляционный сосуд предназначен для выделения по меньшей мере одного продукта из культуральной жидкости, причем культуральная жидкость доставляется из биореактора, при этом вакуумный дистилляционный сосуд содержит:

(а) внешний корпус, определяющий входное отверстие для приема культуральной жидкости, причем культуральная жидкость содержит жизнеспособную биомассу микроорганизмов и по меньшей мере один продукт, выходное отверстие для перемещения потока, обогащенного продуктом, и выходное отверстие для перемещения потока, обедненного продуктом, причем поток, обедненный продуктом, содержит жизнеспособную биомассу микроорганизмов, поток обедненный продуктом, направляется в биореактор; и

(b) разделительную секцию, расположенную внутри корпуса, причем разделительная секция ограничена сверху верхней тарелкой, а снизу - нижней тарелкой, причем разделительная секция определяет среду для разделения для обеспечения множества теоретических ступеней дистилляции; при этом выходное отверстие для перемещения потока, обогащенного продуктом, поднято относительно входного отверстия для приема культуральной жидкости, входное отверстие для приема культуральной жидкости поднято относительно верхней тарелки, а выходное отверстие для перемещения потока, обедненного продуктом, поднято относительно нижней тарелки.

Предпочтительно вакуумный дистилляционный сосуд способен обрабатывать культуральную жидкость с заданной скоростью подачи. Скорость подачи определяется как объем культуральной жидкости в час. Объем культуральной жидкости представляет собой объем культуральной жидкости, содержащейся в биореакторе. По меньшей мере в одном варианте осуществления вакуумный дистилляционный сосуд способен обрабатывать культуральную жидкость со скоростью подачи от 0,05 до 0,5 объемов биореактора в час. В определенных вариантах осуществления скорость подачи находится в промежутке 0,05-0,1, 0,05-0,2, 0,05-0,3, 0,05-0,4, 0,1-0,3, 0,1-0,5 или 0,3-0,5 объема реактора/ч.

В определенных случаях культуральная жидкость имеет заданное время пребывания в вакуумном дистилляционном сосуде. Количество времени, в течение которого культуральная жидкость находится в вакуумном дистилляционном сосуде, представляет собой количество времени между моментом, когда культуральная жидкость входит через вход для приема культуральной жидкости и когда культуральная жидкость выходит через выходное отверстие для перемещения потока, обедненного продуктом. Предпочтительно время пребывания составляет от 0,5 до 15 мин. В различных вариантах осуществления время пребывания составляет от 0,5 до 12 мин, от 0,5 до 9 мин, от 0,5 до 6 мин, от 0,5 до 3 мин, от 2 до 15 мин, от 2 до 12 мин, от 2 до 9 мин или от 2 до 6 мин. По меньшей мере, в одном варианте осуществления время пребывания составляет менее 15 мин, менее 12 мин, менее 9 мин, менее 6 мин, менее 3 мин, менее 2 мин или менее 1 мин для обеспечения жизнеспособности микроорганизмов.

Изобретение предусматривает перемещение потока, обедненного продуктом в биореактор через выходное отверстие в корпусе. По меньшей мере в одном варианте осуществления корпус вакуумного дистилляционного сосуда соединен с биореактором с помощью системы трубок. Поток, обедненный продуктом, может быть подан через систему трубок из вакуумного дистилляционного сосуда в биореактор. Предпочтительно биореактор работает в условиях ферментации газа, содержащего C1, полученного из промышленного процесса.

Вакуумный дистилляционный сосуд сконструирован так, чтобы эффективно удалять продукт из культуральной жидкости. В вакуумном дистилляционном сосуде используется среда для разделения как часть процесса удаления. Среда для разделения может представлять собой любой подходящий материал для обеспечения адекватного парожидкостного контакта.

В определенных случаях среда для разделения обеспечивается таким образом, что перепад давления по высоте вакуумного дистилляционного сосуда составляет менее 32 мбар. В определенных случаях падение давления по высоте вакуумного дистилляционного сосуда составляет менее 30 мбар, менее 28 мбар, менее 26 мбар, менее 24 мбар, менее 22 мбар, менее 20 мбар или менее 18 мбар.

В определенных случаях среда для разделения разделяется серией дистилляционных тарелок. Дистилляционные тарелки могут представлять собой любую подходящую серию дистилляционных тарелок для обеспечения адекватного парожидкостного контакта.

Разделительная секция вакуумного дистилляционного сосуда предназначена для обеспечения множества теоретических ступеней дистилляции, посредством которых все большее количество продукта выпаривают из культуральной жидкости, когда культуральная жидкость проходит через стадии дистилляции. Предпочтительно среда для разделения обеспечивает несколько теоретических ступеней дистилляции. В определенных вариантах осуществления среда для разделения обеспечивает по меньшей мере три теоретические ступени дистилляции или по меньшей мере пять теоретических ступеней или по меньшей мере шесть теоретических ступеней.

Вакуумный дистилляционный сосуд сконструирован таким образом, чтобы обеспечить жизнеспособность биомассы микроорганизмов. Обеспечивая жизнеспособность биомассы микроорганизмов поток, обедненный продуктом, подаваемый в биореактор, может быть использован для процесса ферментации газа. Предпочтительно жизнеспособность биомассы микроорганизмов поддерживается на достаточно высоком процентном уровне. В определенных случаях жизнеспособность биомассы микроорганизмов составляет более 80%, или более 85%, или более 90%, или более 95%.

Вакуумный дистилляционный сосуд может быть сконструирован таким образом, чтобы жизнеспособность биомассы микроорганизмов существенно не уменьшалась при прохождении через вакуумный дистилляционный сосуд. В определенных случаях жизнеспособная биомасса микроорганизмов в потоке, обедненном продуктом, по существу равна жизнеспособной биомассе микроорганизмов в культуральной жидкости. Предпочтительно разница между жизнеспособностью биомассы микроорганизмов в потоке, обедненном продуктом, и жизнеспособностью биомассы микроорганизмов в культуральной жидкости составляет менее 10%. В определенных случаях разница составляет от 5 до 10%. В определенных случаях разница составляет менее 5%.

Жизнеспособность биомассы микроорганизмов может быть измерена с использованием любых подходящих средств. Предпочтительно жизнеспособность измеряют с использованием проточной цитометрии и анализа живых/мертвых клеток. В определенных случаях измерение жизнеспособности биомассы микроорганизмов в культуральной жидкости производят из культуральной жидкости перед поступлением в вакуумный дистилляционный сосуд. В определенных случаях измерение жизнеспособности биомассы микроорганизмов в потоке, обедненном продуктом, производится из потока, обедненного продуктом, покидающего сосуд вакуумной дистилляции, до того, как поток, обедненный продуктом, подают

в биореактор.

В определенных случаях одна или более переменных могут быть изменены в результате измерения жизнеспособности. Предпочтительно одну или более переменных, измененных в результате измерения жизнеспособности, выбирают из группы, включающей: давление, температуру, время пребывания, концентрацию продукта в культуральной жидкости, скорость подачи пара и среду для разделения.

Предпочтительно поток, обедненный продуктом, имеет уменьшенные пропорции продукта относительно культуральной жидкости, чтобы предотвратить или по меньшей мере уменьшить накопление продукта в культуральной жидкости. За счет предотвращения или по меньшей мере уменьшения накопления продукта в культуральной жидкости процесс ферментации может быть непрерывным. Предпочтительно продукт извлекают из процесса непрерывной ферментации. В определенных случаях поток, обедненный продуктом, составляет менее 1 мас.% продукта или менее 0,8 мас.% продукта, или менее 0,6 мас.% продукта, или менее 0,4 мас.% продукта, или менее 0,2 мас.% продукта, или менее 0,1 мас.% продукта.

Микроорганизмы в биореакторе могут быть способны производить множество различных продуктов. Предпочтительно один или более продуктов, выделенных из процесса непрерывной ферментации, являются продуктом ферментации при низкой температуре кипения. В определенных случаях продукт выбирают из группы, состоящей из этанола, ацетона, изопропанола, бутанола, кетонов, метилэтилкетона, ацетона, 2-бутанола, 1-пропанола, метилацетата, этилацетата, бутанола, 1,3-бутадиена, изопрена и изобутена. В определенных случаях вакуумный дистилляционный сосуд конструируют с особыми ограничениями в зависимости от производимого продукта. В определенных случаях продукт, полученный в биореакторе, представляет собой этанол, ацетон, изопропанол или их смеси. В различных случаях поток, обогащенный продуктом, содержит увеличенные пропорции этанола, ацетона, изопропанола или их смесей относительно культуральной жидкости. Предпочтительно вакуумный дистилляционный сосуд сконструирован таким образом, что этанол может быть эффективно удален из культуральной жидкости. В некоторых случаях, когда этанол продуцируется микроорганизмами, поток, обогащенный продуктом, содержит повышенные пропорции этанола относительно культуральной жидкости. В определенных вариантах осуществления вакуумный дистилляционный сосуд сконструирован таким образом, что ацетон может быть эффективно удален из культуральной жидкости. В некоторых случаях, когда ацетон продуцируется микроорганизмами, поток, обогащенный продуктом, содержит повышенные пропорции ацетона относительно культуральной жидкости. В других вариантах осуществления вакуумный дистилляционный сосуд сконструирован таким образом, что изопропанол может быть эффективно удален из культуральной жидкости. В некоторых случаях, когда изопропанол продуцируется микроорганизмами, поток, обогащенный продуктом, содержит повышенные пропорции изопропанола относительно культуральной жидкости.

Эти продукты могут быть далее преобразованы для производства одного или более продуктов. По меньшей мере в одном варианте осуществления по меньшей мере один или более продуктов могут быть дополнительно преобразованы для получения по меньшей мере одного компонента дизельного топлива, реактивного топлива и/или бензина. В определенных случаях ацетон далее преобразуют в метилметакрилат. В определенных случаях изопропанол далее преобразуют в пропилен.

Для эффективного удаления продукта из культуральной жидкости при сохранении жизнеспособности микроорганизмов вакуумный дистилляционный сосуд работает при давлении ниже атмосферного. Предпочтительно вакуумный дистилляционный сосуд работает под давлением от 40 до 100 мбар(а), или от 40 до 80 мбар(а), или от 40 до 60 мбар(а), или от 50 до 100 мбар(а), или от 50 до 80 мбар(а)), или от 50 до 70 мбар(а)), или от 60 до 100 мбар(а), или от 60 до 100 мбар(а), или от 80 до 100 мбар(а).

Чтобы эффективно удалить продукт из культуральной жидкости, вакуумную дистилляцию осуществляют в диапазоне температур, способных удалять продукт, обеспечивая при этом жизнеспособность микроорганизмов. В определенных случаях продукт выбирают из группы, состоящей из этанола, ацетона и изопропанола. Предпочтительно вакуумный дистилляционный сосуд работает при температуре от 35 до 50°C. В одном варианте осуществления температура составляет от 40 до 45°C, или от 37 до 45°C, или от 45 до 50 С. В различных случаях температура составляет менее 37°C. В вариантах осуществления, предназначенных для выделения ацетона, вакуумный дистилляционный сосуд работает при температуре от 35 до 50°C. В определенных вариантах осуществления для выделения ацетона температура составляет от 35 до 45°C, или от 40 до 45°C, или от 45 до 50°C.

В определенных случаях один или более побочных продуктов получают путем ферментации. В определенных случаях один или более побочных продуктов выбирают из группы, состоящей из карбоновых кислот (т.е. уксусной кислоты и молочной кислоты) и 2,3-бутандиола. В определенных случаях один или более побочных продуктов не отделяют от культуральной жидкости и возвращают в биореактор в потоке, обедненном продуктом. Из-за постоянного возврата побочных продуктов в биореактор количество побочных продуктов при ферментации может накапливаться. В определенных случаях желательно поддерживать концентрацию побочных продуктов в культуральной жидкости ниже заданного уровня. Приемлемая концентрация побочных продуктов может быть определена на основе толерантности мик-

роорганизма к побочному продукту. В определенных случаях может быть желательным подавать поток, обедненный продуктом, во вторичные средства отделения для удаления одного или более побочных продуктов из потока, обедненного продуктом. В определенных вариантах осуществления побочный продукт представляет собой 2,3-бутандиол, а концентрацию 2,3-бутандиола в культуральной жидкости поддерживают ниже 10 г/л. В определенных случаях побочный продукт представляет собой уксусную кислоту, а концентрацию уксусной кислоты в культуральной жидкости поддерживают ниже 10 г/л.

В определенных случаях температуру потока, обедненного продуктом, повышают, так что поток, обедненный продуктом, необходимо охлаждать перед его подачей в биореактор. Температура потока может оказывать непосредственное влияние на жизнеспособность микроорганизмов. Например, более высокие температуры могут привести к снижению жизнеспособности микроорганизмов. Чтобы избежать негативного воздействия повышенной температуры, поток, обедненный продуктом, может быть охлажден любым подходящим охлаждающим средством перед отправкой в биореактор. Предпочтительно температуру потока, обедненного продуктом, снижают до 35–40°C перед тем, как возвращать в биореактор. Предпочтительно культуральную жидкость и поток, обедненный продуктом, поддерживают при температуре ниже 45°C, чтобы избежать вредного воздействия на жизнеспособность. В одном варианте осуществления температура составляет от 37 до 45°C, чтобы избежать вредных воздействий. В определенных случаях температура зависит от используемого микроорганизма. Влияние температуры на жизнеспособность микроорганизмов может быть повышено при большем времени пребывания. Например, при большем времени пребывания, когда температура выше оптимальной, жизнеспособность микроорганизмов может уменьшаться.

В определенных случаях культуральная жидкость может содержать пропорции газа. Было показано, что газ в культуральной жидкости отрицательно влияет на производительность вакуумного дистилляционного сосуда. Это снижение производительности может быть вызвано, по меньшей мере частично, корреляцией между газом в культуральной жидкости и образованием пены в вакуумном дистилляционном сосуде. Чтобы уменьшить пропорции газа в культуральной жидкости, можно использовать сосуд для дегазирования. При использовании сосуда для дегазирования входное отверстие для приема культуральной жидкости может быть соединено с помощью системы трубок с сосудом для дегазирования. Сосуд для дегазирования работает в условиях удаления по меньшей мере части газа из культуральной жидкости перед тем, как культуральная жидкость доставляется в вакуумный дистилляционный сосуд.

В определенных случаях сосуд для дегазации работает под давлением. В определенных случаях сосуд для дегазации работает при любом давлении, меньшем, чем рабочее давление биореактора. Предпочтительно сосуд для дегазирования работает под давлением от 0,0 до 1,0 бар (г). В одном варианте осуществления сосуд для дегазирования работает под давлением от 0,0 до 0,5 бар (г). Предпочтительно сосуд для дегазирования удаляет по существу весь газ из культуральной жидкости. В конкретных вариантах осуществления сосуд для дегазирования удаляет от 0 до 100% газа в культуральной жидкости. В определенных случаях сосуд для дегазирования удаляет более чем 20%, более чем 40%, более чем 60% или более чем 80% газа из культуральной жидкости. В определенных случаях сосуд для дегазирования удаляет по меньшей мере часть диоксида углерода из культуральной жидкости. В определенных случаях сосуд для дегазирования удаляет по меньшей мере 20%, или по меньшей мере 40%, или по меньшей мере 60%, или по меньшей мере 80% диоксида углерода из культуральной жидкости.

В вакуумный дистилляционный сосуд может поступать поток пара из ребойлера. Если устройство сконструировано для приема потока пара из ребойлера, внешний корпус вакуумного дистилляционного сосуда может дополнительно определять входное отверстие для приема потока пара. Этот поток пара может быть получен из жидкости из вакуумного дистилляционного сосуда. При использовании жидкости из вакуумного дистилляционного сосуда жидкость может перемещаться через входное отверстие в корпусе вакуумного дистилляционного сосуда. Для эффективного перемещения потока пара в вакуумный дистилляционный сосуд входное отверстие для приема потока пара может быть расположено рядом с нижней тарелкой, а выпускное отверстие для перемещения потока жидкости может быть расположено ниже относительно входного отверстия для приема потока пара.

Предпочтительно поток жидкости состоит по существу из воды и минимальных количеств биомассы микроорганизмов. Вакуумный дистилляционный сосуд сконструирован для перемещения жизнеспособной биомассы микроорганизмов обратно в биореактор. Жизнеспособная биомасса микроорганизмов содержится в потоке, обедненном продуктом. Вакуумный дистилляционный сосуд перемещает поток, обедненный продуктом, в биореактор, через выходное отверстие для перемещения потока, обедненного продуктом. Выходное отверстие для перемещения потока, обедненного продуктом, размещают над нижней тарелкой. Культуральная жидкость, содержащая биомассу микроорганизмов, может проходить через эту нижнюю тарелку. Эта проходящая через него культуральная жидкость может затем смешиваться с жидкостью в нижней части вакуумного дистилляционного сосуда. Предпочтительно только минимальные количества биомассы микроорганизмов попадают в жидкость в нижней части вакуумного дистилляционного сосуда. Предпочтительно менее 0,042 реакторных объемов культуральной жидкости, содержащей биомассу микроорганизма, проходят в час через нижнюю тарелку. В определенных случаях от 0,002

до 0,042 реакторных объемов культуральной жидкости, содержащей биомассу микроорганизма, проходят в час через нижнюю тарелку. В различных вариантах осуществления менее чем 0,042, менее чем 0,037, менее чем 0,032, менее чем 0,027, менее чем 0,022, менее чем 0,017, менее чем 0,012, менее чем 0,007 реакторных объемов культуральной жидкости, содержащей биомассу микроорганизма, проходят в час через нижнюю тарелку. Эту жидкость, включая компоненты культуральной жидкости, содержащей биомассу микроорганизмов, затем подают в ребойлер для получения потока пара.

Вакуумный дистилляционный сосуд может содержать одну или более дополнительных тарелок под нижней тарелкой. Одна или более дополнительных тарелок могут предусматривать дополнительное удаление продукта. При включении одной или более дополнительных тарелок культуральная жидкость, которая подается через нижнюю тарелку, подается на одну или более дополнительных тарелок, на которых могут быть выделены дополнительные количества продукта. После прохождения одной или более дополнительных тарелок культуральная жидкость смешивается с жидкостью в нижней части вакуумного дистилляционного. Эту жидкость, включая компоненты культуральной жидкости, содержащей биомассу микроорганизмов, затем подают в ребойлер для получения потока пара.

Вакуумный дистилляционный сосуд может быть разделен на несколько отсеков. Предпочтительно, когда вакуумный дистилляционный сосуд разделен на несколько отсеков, культуральная жидкость внутри каждого отсека содержится так, что культуральная жидкость из одного отсека не смешивается с культуральной жидкостью из другого отсека. Это разделение может быть достигнуто любым подходящим способом. В некоторых случаях культуральная жидкость может быть получена из нескольких биореакторов. Поток, обедненный продуктом из культуральной жидкости, может быть отправлен обратно в биореактор, из которого была получена культуральная жидкость. Предотвращая смешивание между множеством отсеков, один вакуумный дистилляционный сосуд может быть использован для эффективного выделения продукта из множества биореакторов.

Предпочтительно биореактор, который обеспечивает культуральную жидкость, используют для ферментации субстрата, содержащего C1. Этот субстрат, содержащий C1, используемый в процессе ферментации, может быть получен из одного или более промышленных процессов. Предпочтительно производственный процесс выбирают из группы, включающей ферментацию углеводов, ферментацию газа, производство цемента, производство целлюлозы и бумаги, производство стали, переработку нефти и связанные с ней процессы, нефтехимическое производство, производство кокса, анаэробную или аэробную ферментацию, производство синтез-газа (полученного из источников, включая, но не ограничиваясь, биомассу, потоки жидких отходов, потоки твердых отходов, муниципальные потоки, ископаемые ресурсы, включая природный газ, уголь и нефть), добычу природного газа, добычу нефти, металлургические процессы для производства и/или очистки алюминия, меди и/или ферросплавов, процессы, связанные с геологическими пластовыми резервуарами, и каталитические процессы (полученные из источников пара, включая, но не ограничиваясь этим, паровую конверсию метана, паровую конверсию нефти, газификацию нефтяного кокса, регенерацию катализатора - крекинг жидкого катализатора, регенерацию катализатора - риформинг нефти и сухой риформинг метана).

В данном изобретении предложен способ удаления по меньшей мере одного продукта из культуральной жидкости путем применения вакуумного дистилляционного сосуда, включающий:

(a) пропускание культуральной жидкости, содержащей жизнеспособную биомассу микроорганизмов и по меньшей мере один продукт, из биореактора в вакуумный дистилляционный сосуд;

(b) частичное выпаривание культуральной жидкости с получением потока, обогащенного продуктом, и потока, обедненного продуктом, причем поток, обедненный продуктом, содержит жизнеспособную биомассу микроорганизмов; и

(c) пропускание потока, обедненного продуктом, обратно в биореактор.

Изобретение может быть сконструировано таким образом, чтобы обеспечить жизнеспособность биомассы микроорганизмов в культуральной жидкости таким образом, чтобы при подаче в биореактор биомасса микроорганизмов использовалась для ферментации содержащего C1 субстрата.

Предпочтительно происходит наблюдение и контроль за газом в культуральной жидкости. Газ в культуральной жидкости может привести к снижению производительности вакуумного дистилляционного сосуда. Для контроля газа в культуральной жидкости может потребоваться стадия дегазирования. Если культуральная жидкость содержит газы, превышающие приемлемые пропорции, культуральную жидкость подают в средство дегазирования перед подачей дегазированной культуральной жидкости в вакуумный дистилляционный сосуд.

Стадия дегазирования может быть завершена таким образом, чтобы выделившийся газовый поток был отделен от культуральной жидкости с получением дегазированной культуральной жидкости. Затем дегазированная культуральная жидкость может быть частично выпарена с помощью вакуумной дистилляционной камеры с образованием потока, обогащенного продуктом, и потока, обедненного продуктом.

Часть газа, которая образует выделившийся газовый поток, может содержать пропорции продукта. Чтобы предотвратить потерю продукта из-за удаления газа, выделившийся газовый поток может быть направлен на последующую обработку. В определенных случаях выделившийся газовый поток направляют в водяной скруббер, чтобы выделить по меньшей мере один продукт. В определенных случаях вы-

делившийся газовый поток может быть отправлен в биореактор.

Способ может использовать вакуумный дистилляционный сосуд, который содержит разделительную секцию, расположенную внутри корпуса. Предпочтительно разделительная секция, расположенная внутри корпуса, ограничена сверху верхней тарелкой, а снизу - нижней тарелкой. Разделительная секция может обеспечивать несколько теоретических ступеней дистилляции.

Обрабатываемая культуральная жидкость может содержать любой подходящий микроорганизм. Например, микроорганизм может быть выбран из группы, включающей:

Escherichia coli, *Saccharomyces cerevisiae*, *Clostridium acetobutylicum*, *Clostridium beijerinckii*, *Clostridium saccharbutyricum*, *Clostridium saccharoperbutylacetonicum*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium diolis*, *Clostridium khyveri*, *Clostridium pasterianum*, *Clostridium novyi*, *Clostridium difficile*, *Clostridium thermocellum*, *Clostridium cellulolyticum*, *Clostridium cellulovorans*, *Clostridium phytofermentans*, *Lactococcus lactis*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*, *Zymomonas mobilis*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumonia*, *Corynebacterium glutamicum*, *Trichoderma reesei*, *Cupriavidus necator*, *Pseudomonas putida*, *Lactobacillus plantarum* и *Methylobacterium extorquens*. В определенных случаях микроорганизм может представлять собой C1-фиксирующую бактерию, выбранную из группы, включающей: *Acetobacterium woodii*, *Alkalibaculum bacchii*, *Blautia producta*, *Butyribacterium methylotrophicum*, *Clostridium aceticum*, *Clostridium autoethanogenum*, *Clostridium carboxidivorans*, *Clostridium coskatii*, *Clostridium drakei*, *Clostridium formicoaceticum*, *Clostridium ljungdahlii*, *Clostridium magnum*, *Clostridium ragsdalei*, *Clostridium scatologenes*, *Eubacterium limosum*, *Moorella thermautotrophica*, *Moorella thermoacetica*, *Oxobacter pfennigii*, *Sporomusa ovata*, *Sporomusa silvacetica*, *Sporomusa sphaeroides* и *Thermoanaerobacter kiuvii*.

Предпочтительно микроорганизм является представителем рода *Clostridium*. В определенных случаях микроорганизм представляет собой *Clostridium autoethanogenum*.

Микроорганизмы могут быть способны производить множество различных продуктов. Предпочтительно один или более продуктов, продуцируемых микроорганизмами, представляет собой продукт ферментации при низкой температуре кипения. В определенных случаях продукт выбирают из группы, состоящей из этанола, ацетона, изопропанола, бутанола, кетонов, метилэтилкетона, ацетона, 2-бутанола, 1-пропанола, метилацетата, этилацетата, бутанона, 1,3-бутадиена, изопрена и изобутена. В определенных случаях способ оптимизируют в зависимости от производимого продукта. В определенных случаях продукт, полученный в биореакторе, представляет собой этанол, ацетон, изопропанол или их смеси. Предпочтительно способ оптимизирован так, что этанол может быть эффективно удален из культуральной жидкости. В определенных случаях микроорганизм продуцирует по меньшей мере один побочный продукт. В одном варианте осуществления по меньшей мере один побочный продукт выбирают из группы, состоящей из уксусной кислоты, молочной кислоты и 2,3-бутандиола.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 представляет собой схематическую блок-схему, демонстрирующую вакуумный дистилляционный сосуд, сосуд для дегазирования и ребойлер в соответствии с одним аспектом изобретения.

Фиг. 2 представляет собой схематическую блок-схему, демонстрирующую вакуумный дистилляционный сосуд, сосуд для дегазирования и ребойлер, причем вакуумный дистилляционный сосуд содержит одну или более дополнительных тарелок под нижней тарелкой в соответствии с одним аспектом изобретения.

Фиг. 3 представляет собой график, демонстрирующий профиль метаболита в ходе цикла периодической ферментации в соответствии с одним аспектом изобретения.

Фиг. 4 представляет собой график, демонстрирующий поглощение газа в ходе цикла периодической ферментации, соответствующий профилю метаболита, продемонстрированному на фиг. 3, в соответствии с одним аспектом изобретения.

Фиг. 5 представляет собой график, демонстрирующий жизнеспособность микроорганизмов, проходящих через вакуумный дистилляционный сосуд из биореактора с определенной конфигурацией, в соответствии с одним аспектом изобретения.

Фиг. 6 представляет собой график, демонстрирующий жизнеспособность микроорганизмов, проходящих через вакуумный дистилляционный сосуд из биореактора с конфигурацией, отличной от продемонстрированной на фиг. 5, в соответствии с одним аспектом изобретения.

Детальное описание изобретения

Авторы изобретения определили, что с помощью специально разработанного вакуумного дистилляционного сосуда по меньшей мере один продукт, такой как этанол, может быть эффективно выделен из культуральной жидкости, содержащей жизнеспособную биомассу микроорганизмов, обеспечивая при этом жизнеспособность биомассы микроорганизмов.

Определения

Термин "вакуумный дистилляционный сосуд" предназначен для охвата устройства для проведения дистилляции под вакуумом, в котором дистиллируемая жидкость заключена под низким давлением для снижения температуры кипения. Предпочтительно вакуумный дистилляционный сосуд содержит корпус для размещения разделительной среды. Предпочтительно дистиллируемая жидкость представляет собой культуральную жидкость, содержащую жизнеспособную биомассу микроорганизмов и по меньшей мере один продукт. Такая культуральная жидкость может быть получена из биореактора. Биореактор может быть использован для ферментации субстрата, содержащего C1.

"Корпус" относится к обшивке или оболочке, защищающим или окружающим среду для разделения. Предпочтительно корпус содержит несколько входных и выходных отверстий для переноса жидкости и/или газа. Корпус должен содержать по меньшей мере одно входное отверстие для приема культуральной жидкости, одно выходное отверстие для перемещения потока, обогащенного продуктом, и одно выпускное отверстие для перемещения потока, обедненного продуктом.

"Среда для разделения" используется для описания любой подходящей среды, способной обеспечить большую площадь поверхности для парожидкостного контакта, что повышает эффективность вакуумной дистилляционной колонны. Такая среда для разделения предназначена для обеспечения множества теоретических ступеней дистилляции. По меньшей мере в одном варианте осуществления среда для разделения представляет собой серию дистилляционных тарелок.

"Дистилляционные тарелки" или "дистилляционные поверхности" и т.п. предназначены для охвата тарелок и/или поверхностей, используемых для увеличения парожидкостного контакта. Типы тарелок включают сито, клапан и колпачок. Ситчатые тарелки с отверстиями для прохождения пара используются в ситуациях с высокой производительностью, что обеспечивает высокую эффективность при низких затратах, хотя и менее дорогие клапанные тарелки, содержащие отверстия с открывающимися и закрывающимися клапанами, имеют тенденцию к засорению из-за накопления материала. Колпачковые тарелки содержат колпачки и являются наиболее передовыми и дорогими из трех тарелок, и они очень эффективны в некоторых ситуациях с расходом жидкости.

Предпочтительно "верхняя тарелка" представляет собой любую подходящую границу, посредством которой культуральная жидкость может быть перемещена вниз к разделительной среде.

Предпочтительно "нижняя тарелка" представляет собой любую подходящую границу для осуществления перемещения потока, обедненного продуктом, через выходное отверстие в корпусе.

"Теоретическая ступень дистилляции" представляет собой гипотетическую зону, в которой две фазы, такие как жидкая и паровая фазы вещества, устанавливают равновесие друг с другом. Производительность многих процессов разделения зависит от наличия ряда теоретических ступеней дистилляции. Рабочие характеристики устройства для разделения, такого как вакуумный дистилляционный сосуд, могут быть улучшены за счет увеличения числа ступеней. Предпочтительно среда для разделения содержит достаточное количество теоретических ступеней дистилляции для эффективного удаления по меньшей мере одного продукта из культуральной жидкости. Предпочтительно среда для разделения содержит несколько теоретических ступеней дистилляции.

Термин "культуральная жидкость" или "жидкая среда" предназначен для охвата смеси компонентов, включая питательную среду, культуру одного или более микроорганизмов и один или более продуктов. Следует отметить, что термин микроорганизм и термин бактерии используются взаимозаменяемо по всему документу.

"Питательные среды" или "питательная среда" используется для описания культуральной среды для бактерий. Как правило, этот термин относится к среде, содержащей питательные вещества и другие компоненты, подходящие для роста культуры микроорганизмов. Термин "питательное вещество" включает любое вещество, которое может быть использовано в метаболическом пути микроорганизма. Типичные питательные вещества включают калий, витамины группы В, микроэлементы и аминокислоты.

Предпочтительно культуральная среда направляется из "биореактора" в вакуумный дистилляционный сосуд. Термин "биореактор" включает устройство для ферментации, состоящее из одного или более сосудов и/или колонн или трубопроводов, которое включает проточный реактор с мешалкой (CSTR), реактор с рециклом для иммобилизованных клеток (ICR), реактор с орошаемым слоем (TBR), барботажную колонку, газлифтный ферментер, статический смеситель, циркуляционный петлевой реактор, мембранный реактор, такой как мембранный биореактор с полыми волокнами (HFM BR), или другой сосуд или другое устройство, подходящее для контакта газ-жидкость. Реактор предпочтительно приспособлен для приема газообразного субстрата, содержащего CO, или CO₂, или H₂, или их смеси. Реактор может содержать несколько реакторов (ступеней) либо параллельно, либо последовательно. Например, реактор может включать первый реактор для выращивания, в котором культивируются бактерии, и второй реак-

тор для ферментации, в который можно подавать культуральную жидкость из реактора для выращивания и в котором может быть получено большинство продуктов ферментации.

"Газообразные субстраты, содержащие монооксид углерода", включают любой газ, который содержит монооксид углерода. Газообразный субстрат обычно содержит значительную долю CO, предпочтительно по меньшей мере от около 5 до около 100% CO по объему.

Хотя нет необходимости, чтобы субстрат содержал сколько-нибудь водорода, присутствие H_2 не должно быть вредным для образования продукта в соответствии со способами изобретения. В конкретных вариантах осуществления присутствие водорода приводит к улучшенной общей эффективности продуцирования спирта. Например, в конкретных вариантах осуществления субстрат может содержать приблизительно 2:1, или 1:1, или 1:2 соотношения H_2 :CO. В одном варианте осуществления субстрат содержит около 30% или менее H_2 по объему, 20% или менее H_2 по объему, около 15% или менее H_2 по объему или около 10% или менее H_2 по объему. В других вариантах осуществления поток субстрата содержит низкие концентрации H_2 , например менее 5%, или менее 4%, или менее 3%, или менее 2%, или менее 1%, или по существу не содержит водорода. Субстрат также может содержать некоторое количество CO_2 , например от около 1 до примерно 80% CO_2 по объему или 1 до около 30% CO_2 по объему. В одном варианте осуществления субстрат содержит менее или около 20% CO_2 по объему. В конкретных вариантах осуществления субстрат содержит меньше или около 15% CO_2 по объему, менее или около 10% CO_2 по объему, менее или около 5% CO_2 по объему или по существу не содержит CO_2 .

Применение вакуумного дистилляционного сосуда с биореактором может повысить эффективность процесса ферментации. Термины "повышение эффективности", "повышенная эффективность" и т.п., когда они используются в отношении процесса ферментации, включают, но не ограничиваются ими, увеличение одной или более скоростей роста микроорганизмов, катализирующих ферментацию, рост и/или скорость продуцирования продукта при повышенных концентрациях продукта, объем желаемого продукта, продуцированного на единицу объема потребленного субстрата, скорость продуцирования или уровень продуцирования желаемого продукта и относительную пропорцию желаемого продукта, продуцированного по сравнению с другими побочными продуктами ферментации.

Если контекст не требует иного, фразы "ферментация", "процесс ферментации" или "реакция ферментации" и т.п., используемые в данном документе, предназначены для охвата как фазы роста, так и фазы биосинтеза продукта микроорганизмов.

Процесс ферментации может быть описан как "периодический" или "непрерывный". "Периодическая ферментация" используется для описания процесса ферментации, когда биореактор заполняется сырьем, т.е. источником углерода, вместе с микроорганизмами, при котором продукты остаются в биореакторе до завершения ферментации. В "периодическом" процессе после завершения ферментации продукты извлекаются, и биореактор очищается перед запуском следующей "партии". "Непрерывная ферментация" используется для описания процесса ферментации, в котором процесс ферментации продлевается на более длительные периоды времени, а продукт и/или метаболит извлекают во время ферментации. Предпочтительно вакуумный дистилляционный сосуд удаляет продукт из процесса "непрерывной ферментации".

"Микроорганизм" представляет собой микроскопический организм, особенно бактерию, архею, вирус или гриб. Микроорганизм согласно изобретению обычно представляет собой бактерию. Используемый в данном документе термин "микроорганизм" следует понимать как включающий "бактерию".

"Жизнеспособность" или "жизнеспособность биомассы микроорганизмов" и т.п. относится к отношению микроорганизмов, которые живы, способны жить, развиваться или размножаться, и к тем, которые не способны к этому. Например, жизнеспособная биомасса микроорганизмов в вакуумном дистилляционном сосуде может относиться к соотношению живых /мертвых микроорганизмов в вакуумном дистилляционном сосуде. Изобретение может быть разработано таким образом, чтобы жизнеспособность биомассы микроорганизмов поддерживалась на минимальном уровне жизнеспособности. По меньшей мере в одном варианте осуществления жизнеспособность биомассы микроорганизмов составляет по меньшей мере около 85%. По меньшей мере в одном варианте осуществления жизнеспособная биомасса микроорганизмов возвращается из вакуумного дистилляционного сосуда обратно в биореактор.

"Эффективная скорость выделения продукта" и т.п. относится к скорости, с которой продукт может быть выделен из культуральной жидкости, чтобы предотвратить или по меньшей мере смягчить токсические и/или ингибирующие эффекты, связанные с накоплением продукта. Изобретение может быть разработано таким образом, чтобы эффективная скорость выделения продукта была такой, чтобы жизнеспособность биомассы микроорганизмов поддерживалась выше желаемого порога. Изобретение может быть разработано таким образом, чтобы уровень концентрации продукта в культуральной жидкости поддерживали ниже желаемого порога. Например, изобретение может быть разработано таким образом, чтобы концентрация этанола в культуральной жидкости поддерживалась ниже 40 г/л. В определенных случаях концентрация этанола в культуральной жидкости поддерживается в пределах от 25 до 35 г/л. В конкретных случаях концентрация этанола в культуральной жидкости составляет менее 30 г/л, менее 35 г/л или менее 38 г/л. Предпочтительно концентрация этанола в культуральной жидкости меньше концентрации, которая может привести к ингибированию микроорганизма. В конкретных случаях ингибирование может

зависеть от используемого микроорганизма и продуцируемого продукта.

Вакуумный дистилляционный сосуд может пропускать поток, обедненный продуктом, в "охлаждающее средство" перед тем, как поток, обедненный продуктом, направляется в биореактор. Термин "охлаждающее средство" может описывать любое подходящее устройство или процесс, способный снизить температуру потока, обедненного продуктом.

Микроорганизмы в биореакторе могут быть модифицированными формами встречающегося в природе микроорганизма. "Родительский микроорганизм" представляет собой микроорганизм, используемый для получения микроорганизма по изобретению. Родительский микроорганизм может быть встречающимся в природе микроорганизмом (микроорганизмом дикого типа) или микроорганизмом, который был предварительно модифицирован (т.е. мутантным или рекомбинантным микроорганизмом). Микроорганизм по изобретению может быть модифицирован для экспрессии или сверхэкспрессии одного или более ферментов, которые не были экспрессированы или сверхэкспрессированы в родительском микроорганизме. Аналогично, микроорганизм по изобретению может быть модифицирован так, чтобы он содержал один или более генов, которые не содержались в родительском микроорганизме. Микроорганизм по изобретению также может быть модифицирован, чтобы не экспрессировать или экспрессировать более низкие количества одного или более ферментов, которые были экспрессированы в родительском микроорганизме. В одном варианте осуществления родительский микроорганизм представляет собой *Clostridium autoethanogemim*, *Clostridium ljungdahlii* или *Clostridium ragsdalei*. В предпочтительном варианте осуществления родительский микроорганизм представляет собой *Clostridium autoethanogenum* LZ1561, который был сдан на депонирован 7 июня 2010 г. в Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) расположенном в Inhoffenstraß 7B, D-38124 Брауншвейг, Германия 7 июня 2010 г. в соответствии с условиями Будапештского договора и депозитарным номером доступа DSM23693. Этот штамм описан в международной патентной заявке № PCT/NZ2011/000144, которая опубликована как WO 2012/015317.

"Вуд-Льонгдаль" относится к пути углеродной фиксации Вуд-Льонгдала, как описано, например, Ragsdale, *Biochim Biophys Acta*, 1784: 1873-1898, 2008. "Микроорганизмы Вуда-Льонгдала", как и ожидалось, относятся к микроорганизмам, имеющим путь Вуда-Льонгдала. Как правило, микроорганизм по изобретению имеет нативный путь Вуда-Льонгдала. В данном случае путь Вуда-Льонгдала может быть нативным, немодифицированным путем Вуда-Льонгдала или может быть путем Вуда-Льонгдала с некоторой степенью генетической модификации (т.е. сверхэкспрессия, гетерологичная экспрессия, нокаут и т. д.), пока он еще осуществляется для преобразования CO, CO₂ и/или H₂ в ацетил-КоА.

"C1" относится к одноуглеродной молекуле, например, CO, CO₂, CH₄ или CH₃OH. "C1-оксигенат" относится к одноуглеродной молекуле, которая также содержит по меньшей мере один атом кислорода, например CO, CO₂ или CH₃OH. "Источник C1-углерода" относится к одной молекуле углерода, которая служит частичным или единственным источником углерода для микроорганизма по изобретению. Например, источник C1-углерода может содержать один или более из CO, CO₂, CH₄, CH₃OH или CH₂O₂. Предпочтительно источник C1-углерода содержит один или оба из CO и CO₂. "Микроорганизм, фиксирующий C1", представляет собой микроорганизм, способный продуцировать один или более продуктов из источника C1-углерода. Как правило, микроорганизм по изобретению представляет собой C1-фиксирующую бактерию.

"Анаэроб" представляет собой микроорганизм, для роста которого не требуется кислород. Анаэроб может реагировать отрицательно или даже погибнуть, если кислород присутствует выше определенного порога. Тем не менее некоторые анаэробы способны переносить низкий уровень кислорода (т.е. 0,000001-5% кислорода). Как правило, микроорганизм по изобретению представляет собой анаэробный микроорганизм.

"Ацетогены" обязательно являются анаэробными бактериями, которые используют путь Вуд-Льонгдала в качестве основного механизма для сохранения энергии и для синтеза ацетил-КоА и продуктов, полученных из ацетил-КоА, и таких как ацетат (Ragsdale, *Biochim Biophys Acta*, 1784:1873-1898, 2008). В частности, ацетогены используют путь Вуда-Льонгдала как (1) механизм для восстановительного синтеза ацетил-КоА из CO₂, (2) терминальный электроприемный, энергосберегающий процесс, (3) механизм для фиксации (ассимиляции) 2 CO в синтезе клеточного углерода (Drake, *Acetogenic Prokaryotes*, In: *The Prokaryotes*, 3rd edition, p. 354, New York, NY, 2006). Все встречающиеся в природе ацетогены являются C1-фиксирующими, анаэробными, автотрофными и неметанотрофными. Как правило, микроорганизм по изобретению представляет собой ацетогенный микроорганизм.

"Этанологен" представляет собой микроорганизм, который продуцирует или способен продуцировать этанол. Как правило, микроорганизм по изобретению представляет собой этанологенный микроорганизм.

"Автотроф" представляет собой микроорганизм, способный расти в отсутствие органического углерода. Вместо этого автотрофы используют неорганические источники углерода, такие как CO и/или CO₂. Как правило, микроорганизм по изобретению представляет собой автотрофный микроорганизм.

"Карбоксидотроф" представляет собой микроорганизм, способный использовать CO в качестве единственного источника углерода и энергии. Как правило, микроорганизм по изобретению представля-

ет собой карбоксидотроф.

"Метанотроф" представляет собой микроорганизм, способный использовать метан в качестве единственного источника углерода и энергии. В определенных вариантах осуществления микроорганизм по изобретению представляет собой метанотроф или является производным от метанотрофа. В других вариантах осуществления микроорганизм по изобретению не является метанотрофом или не является производным от метанотрофа.

"Субстрат" относится к источнику углерода и/или энергии для микроорганизма по изобретению. Обычно субстрат является газообразным и содержит, например, источник C1-углерода, CO, CO₂, и/или CH₄. Предпочтительно субстрат содержит источник C1-углерода из CO или CO + CO₂. Субстрат может дополнительно содержать другие неуглеродные компоненты, такие как H₂, N₂, или электроны.

Термин "ко-субстрат" относится к веществу, которое, хотя и необязательно является основным источником энергии и материала для синтеза продукта, может использоваться для синтеза продукта при добавлении к другому субстрату, такому как первичный субстрат.

Хотя субстрат обычно является газообразным, субстрат также может быть представлен в альтернативных формах. Например, субстрат может быть растворен в жидкости, насыщенной газом, содержащим CO, с использованием дисперсионного генератора микропузырьков. В качестве дополнительного примера субстрат может быть адсорбирован на твердой подложке.

Субстрат и/или источник C1-углерода может представлять собой отработанный газ, полученный в качестве побочного продукта промышленного процесса или из какого-либо другого источника, такого как выхлопные газы автомобилей или газификация биомассы. В определенных вариантах осуществления производственный процесс выбирают из группы, включающей эмиссию газа от ферментации углеводов, ферментацию газа, эмиссию газа от производства цемента, производство целлюлозы и бумаги, производство стали, переработку нефти и связанные с ней процессы, нефтехимическое производство, производство кокса, анаэробную или аэробную ферментацию, производство синтез-газа (полученного из источников, включая, но не ограничиваясь, биомассу, потоки жидких отходов, потоки твердых отходов, муниципальные потоки, ископаемые ресурсы, включая природный газ, уголь и нефть), добычу природного газа, добычу нефти, металлургические процессы для производства и/или очистки алюминия, меди и/или ферросплавов, процессы, связанные с геологическими пластовыми резервуарами, и каталитические процессы (полученные из источников пара, включая, но не ограничиваясь этим, паровую конверсию метана, паровую конверсию нефти, газификацию нефтяного кокса, регенерацию катализатора - крекинг жидкого катализатора, регенерацию катализатора - риформинг нефти и сухой риформинг метана). В этих вариантах осуществления субстрат и/или источник C1-углерода могут быть извлечены из промышленного процесса до его выброса в атмосферу любым удобным способом.

Микроорганизм по изобретению может культивироваться с потоком газа для получения одного или более продуктов. Например, микроорганизм по изобретению может продуцировать или может быть модифицирован для получения этанола (WO 2007/117157), ацетата (WO 2007/117157), бутанола (WO 2008/115080 и WO 2012/053905), бутирата (WO 2008/115080), 2,3-бутандиола (WO 2009/151342 и WO 2016/094334), лактата (WO 2011/112103), бутена (WO 2012/024522), бутадиена (WO 2012/024522), метилэтилкетона (2-бутанона) (WO 2012/024522 и WO 2013/185123), этилена (WO 2012/026833), ацетона (WO 2012/115527), изопропилового спирта (WO 2012/115527), липидов (WO 2013/036147), 3-гидроксипропионата (3-HP) (WO 2013/180581), терпенов, включая изопрен (WO 2013/180584), жирных кислот (WO 2013/191567), 2-бутанола (WO 2013/185123), 1,2-пропандиола (WO 2014/036152), 1-пропанола (WO 2014/0369152), продуктов, полученных из хоризмата (WO 2016/191625), 3-гидоксибутирата (WO 2017/066498) и 1,3-бутандиола (WO 2017/0066498).

"Нативный продукт" представляет собой продукт, произведенный генетически немодифицированным микроорганизмом. Например, этанол, ацетат и 2,3-бутандиол являются нативными продуктами *Clostridium autoethanogenum*, *Clostridium ljungdahlii* и *Clostridium ragsdalei*. "Ненативный продукт" представляет собой продукт, который вырабатывается генетически модифицированным микроорганизмом, но не вырабатывается генетически немодифицированным микроорганизмом, из которого получен генетически модифицированный микроорганизм.

"Селективность" относится к отношению продуцирования целевого продукта к продуцированию всех продуктов ферментации, продуцируемых микроорганизмом. Микроорганизм по изобретению может быть модифицирован для получения продуктов с определенной селективностью или с минимальной селективностью. В одном варианте осуществления целевой продукт составляет по меньшей мере около 5, 10, 15, 20, 30, 50, 75 или 95% всех продуктов ферментации, продуцируемых микроорганизмом по изобретению. В одном варианте осуществления целевой продукт составляет по меньшей мере 10% всех продуктов ферментации, продуцируемых микроорганизмом по изобретению, так что микроорганизм по изобретению имеет селективность по отношению к целевому продукту по меньшей мере 10%. В другом варианте осуществления целевой продукт составляет по меньшей мере 30% всех продуктов ферментации, продуцируемых микроорганизмом по изобретению, так что микроорганизм по изобретению имеет селективность по отношению к целевому продукту по меньшей мере 30%.

Вакуумный дистиллятор способен извлекать один или более "продуктов ферментации при низкой

температуре кипения". "Продукт ферментации при низкой температуре кипения" представляет собой продукт, который является летучим. Эти продукты могут включать, без ограничения, этанол, ацетон, изопропанол, бутанол, кетоны, метилэтилкетон, 2-бутанол, 1-пропанол, метилацетат, этилацетат, бутанон, 1,3-бутадиен, изопрен и изобутилен.

Культура обычно поддерживается в водной культуральной среде, которая содержит питательные вещества, витамины и/или минералы, достаточные для роста микроорганизмов. Предпочтительно водная культуральная среда представляет собой анаэробную ростовую среду для микроорганизмов, такую как минимальная анаэробная ростовая среда для микроорганизмов. Подходящие носители хорошо известны в данной области техники.

Культивирование/ферментацию желательно проводить в соответствующих условиях для получения целевого продукта. Как правило, культивирование/ферментацию проводят в анаэробных условиях. Условия реакции, которые следует учитывать, включают давление (или парциальное давление), температуру, скорость потока газа, скорость потока жидкости, pH среды, окислительно-восстановительный потенциал среды, скорость перемешивания (при использовании реактора с непрерывным перемешиванием в резервуаре), уровень инокулята, максимальные концентрации газового субстрата для обеспечения того, что газ в жидкой фазе не становится ограничивающим, и максимальные концентрации продукта не допускают ингибирования продукта. В частности, скорость введения субстрата может контролироваться для обеспечения того, чтобы концентрация газа в жидкой фазе не становилась ограничивающей, поскольку продукты могут потребляться культурой в условиях ограниченного газа.

Эксплуатация биореактора при повышенных давлениях позволяет повысить скорость массопереноса газа из газовой фазы в жидкую фазу. Соответственно, обычно предпочтительно проводить культивирование/ферментацию при давлениях, превышающих атмосферное давление. Кроме того, поскольку заданная скорость превращения газа частично зависит от времени удерживания субстрата и времени удерживания, которое диктует необходимый объем биореактора, использование систем под давлением может значительно уменьшить объем требуемого биореактора и, следовательно, капитальные затраты на культуру/оборудование для брожения. Это, в свою очередь, означает, что время удерживания, определяемое как объем жидкости в биореакторе, деленный на скорость потока входного газа, может быть уменьшено, когда биореакторы поддерживаются при повышенном давлении, а не при атмосферном давлении. Оптимальные условия реакции будут частично зависеть от конкретного используемого микроорганизма. Однако, как правило, предпочтительно проводить ферментацию при давлении, превышающем атмосферное давление. Кроме того, поскольку заданная скорость превращения газа частично зависит от времени удерживания субстрата и достижения желаемого времени удерживания, которое диктует необходимый объем биореактора, использование систем под давлением может значительно уменьшить объем требуемого биореактора и, следовательно, капитальные затраты на оборудование для брожения.

Описание

Обнаружено, что вакуумная дистилляция эффективно выделяет продукт из культуральной жидкости, обеспечивая при этом жизнеспособность микроорганизмов, содержащихся в культуральной жидкости. Культуральная жидкость, подаваемая в вакуумный дистилляционный сосуд, поступает из биореактора. Предпочтительно биореактор используется для ферментации C1-содержащего газообразного субстрата. Для того чтобы процесс ферментации продолжался непрерывно, по меньшей мере часть микроорганизмов, содержащихся в культуральной жидкости, должна оставаться жизнеспособной. Эти микроорганизмы имеют довольно специфические допуски к концентрации определенных продуктов. Кроме того, эти микроорганизмы имеют довольно специфические отклонения от температуры. Например, по меньшей мере в одном варианте осуществления микроорганизмы имеют оптимальную температуру роста, равную 37°C. Авторы изобретения обнаружили, что с помощью вакуумной дистилляции условия жизнеспособности можно контролировать таким образом, что возможна непрерывная работа процесса ферментации.

Вакуумный дистиллятор состоит из нескольких элементов: (1) внешний корпус, ограничивающий по меньшей мере одно входное отверстие для приема культуральной жидкости, одно выходное отверстие для перемещения потока, обогащенного продуктом, и одно выпускное отверстие для перемещения потока, обедненного продуктом; (2) разделительную секцию, расположенную внутри корпуса, причем разделительная секция ограничена сверху верхней тарелкой, а внизу - нижней тарелкой, причем разделительная секция определяет среду для разделения для обеспечения множества теоретических ступеней дистилляции; и (3) уровень жидкости поддерживается внизу вакуумного дистилляционного сосуда.

Вакуумный дистилляционный сосуд соединен с биореактором для эффективной обработки культуральной жидкости. Авторы изобретения обнаружили, что при подаче в вакуумный дистилляционный сосуд с заданной скоростью подачи происходит накопление продукта в биореакторе, что обеспечивает жизнеспособность микроорганизмов. Скорость подачи дана в единицах объема культуральной жидкости биореактора в час. Авторы изобретения определили, что скорость подачи от 0,05 до 0,5 объемом реактора в час позволяет эффективно культуральную жидкость, обеспечивая при этом жизнеспособность микроорганизмов. Скорость подачи может зависеть, по меньшей мере частично, от условий в вакуумном дистилляционном сосуда, включая, но не ограничиваясь этим, давление, температуру, время пребывания,

концентрацию продукта в культуральной жидкости, скорость подачи пара и/или среду для разделения. В определенных вариантах осуществления скорость подачи находится в промежутке 0,05-0,1, 0,05-0,2, 0,05-0,3, 0,05-0,4, 0,1-0,3, 0,1-0,5 или 0,3-0,5 объема реактора/ч. Предпочтительно скорость подачи регулируется таким образом, чтобы поток, обедненный продуктом, имел приемлемые пропорции продукта.

Кроме того, авторы изобретения определили, что путем сохранения времени пребывания, определяемого как время, в течение которого культуральная жидкость находится в вакуумном дистилляционном сосуде, в течение определенного периода времени обеспечивается жизнеспособность микроорганизмов. Авторы изобретения определили, что время пребывания от 0,5 до 15 мин позволяет эффективно обрабатывать культуральную жидкость, обеспечивая при этом жизнеспособность микроорганизмов. В различных вариантах осуществления время пребывания составляет от 0,5 до 12 мин, от 0,5 до 9 мин, от 0,5 до 6 мин, от 0,5 до 3 мин, от 2 до 15 мин, от 2 до 12 мин, от 2 до 9 мин или от 2 до 6 мин. По меньшей мере в одном варианте осуществления время пребывания составляет менее 15 мин, менее 12 мин, менее 9 мин, менее 6 мин, менее 3 мин, менее 2 мин или менее 1 мин для обеспечения жизнеспособности микроорганизмов.

Вакуумный дистилляционный сосуд обрабатывает культуральную жидкость путем использования понижения давления, когда давление внутри вакуумного дистилляционного сосуда поддерживается ниже атмосферного, чтобы снизить температуру, необходимую для испарения жидкости в культуральной жидкости.

Температура в вакуумном дистилляционном сосуде может зависеть от давления и концентрации этанола. Предпочтительно испаряемая жидкость является предпочтительным продуктом, таким как этанол. Предпочтительно, чтобы давление в вакуумном дистилляционном сосуде поддерживалось между 40 и 100 мбар(а), чтобы обеспечить жизнеспособность микроорганизмов. По меньшей мере в одном варианте осуществления давление в вакуумном дистилляционном сосуде поддерживают в диапазоне от 40 до 80 мбар(а), от 40 до 90 мбар(а) или от 45 до 90 мбар(а). Давление обычно падает над разделительной средой, это означает, что давление в верхней части вакуумного дистилляционного сосуда ниже, чем давление в нижней части вакуумного дистилляционного сосуда. Предпочтительно падение давления по высоте вакуумного дистилляционного сосуда составляет менее 32 мбар. В определенных случаях падение давления по высоте вакуумного дистилляционного сосуда составляет менее 30 мбар, менее 28 мбар, менее 26 мбар, менее 24 мбар, менее 22 мбар, менее 20 мбар или менее 18 мбар.

Это приводит к градиенту температуры внутри сосуда вакуумного дистилляционного сосуда, где температура увеличивается по всей длине сосуда, будучи самой низкой в верхней части вакуумного дистилляционного сосуда и самой высокой в нижней части вакуумного дистилляционного сосуда. По мере того как культуральная жидкость стекает в вакуумный дистилляционный сосуд, титр продукта уменьшается, причем титр продукта самый высокий в верхней части вакуумного дистилляционного сосуда и самый низкий в нижней части вакуумного дистилляционного сосуда.

Культуральная жидкость сначала поступает в вакуумный дистилляционный сосуд через входное отверстие в корпусе. Входное отверстие для приема культуральной жидкости расположено над верхней тарелкой. Когда культуральная жидкость попадает в сосуд, часть продукта в культуральной жидкости испаряется, образуя поток, обогащенный продуктом, который поднимается в верхнюю часть сосуда, выходя через выходное отверстие в корпусе. Выходное отверстие для перемещения потока, обогащенного продуктом, расположено относительно входного отверстия для приема культуральной жидкости. Оставшаяся культуральная жидкость проходит через верхнюю тарелку и через среду для разделения. Среда для разделения обеспечивает множество теоретических ступеней дистилляции. Когда культуральная жидкость достигает каждой теоретической ступени дистилляции, дополнительный продукт испаряется. Испаренный продукт становится частью потока, обогащенного продуктом, поднимаясь к верхней части сосуда и выходя через выходное отверстие в корпусе. После прохождения разделительной среды оставшаяся культуральная жидкость выходит из вакуумного дистилляционного сосуда через выходное отверстие в корпусе. Культуральная жидкость, выходящая из корпуса, представляет собой поток, обедненный продуктом. Поток, обедненный продуктом, содержит жизнеспособную биомассу микроорганизмов. Выходное отверстие для перемещения потока, обедненного продуктом, поднято относительно нижней тарелки. Нижняя тарелка поднята относительно днища вакуумного дистилляционного сосуда. Дно вакуумного дистилляционного сосуда содержит уровень жидкости.

Чтобы повысить эффективность вакуумного дистилляционного сосуда и обеспечить необходимый парожидкостной контакт, поток пара может быть введен из ребойлера в вакуумный дистилляционный сосуд через входное отверстие в корпусе. Входное отверстие для приема потока пара расположено рядом с нижней тарелкой. Ребойлер использует часть жидкости из нижней части вакуумного дистилляционного сосуда в сочетании с энергией для испарения жидкости и создания потока пара. Жидкость со дна вакуумного дистилляционного сосуда подается через выходное отверстие в корпусе вакуумного дистилляционного сосуда. Это выходное отверстие расположено ниже, чем входное отверстие для приема потока пара. Поток пара проходит вверх через среду для разделения, собирает порции продукта и становится частью потока, обогащенного продуктом. Поток, обогащенный продуктом, выходит через выходное от-

верстие для перемещения потока, обогащенного продуктом. В одном или более вариантах осуществления поток, обогащенный продуктом, может быть дополнительно обработан с целью увеличения концентрации продукта.

Культуральная жидкость, подаваемая в вакуумный дистилляционный сосуд, может содержать пропорции газа. Газ в культуральной жидкости может привести к снижению производительности вакуумного дистилляционного сосуда. Чтобы предотвратить снижение производительности, связанное с газом в культуральной жидкости, можно использовать сосуд для дегазирования. Предпочтительно сосуд для дегазирования представляет собой циклонный дегазатор. Предпочтительно сосуд для дегазирования работает под давлением от 0,0 до 1,0 бар (g). В одном варианте осуществления сосуд для дегазирования работает под давлением от 0,0 до 0,5 бар (g). Предпочтительно сосуд для дегазирования удаляет по существу весь газ из культуральной жидкости. В конкретных вариантах осуществления сосуд для дегазирования удаляет от 0 до 100% газа в культуральной жидкости. В определенных случаях сосуд для дегазирования удаляет более чем 20%, более чем 40%, более чем 60% или более чем 80% газа из культуральной жидкости. Сосуд для дегазирования работает таким образом, чтобы отделить по меньшей мере часть газа от культуральной жидкости. При использовании циклонного дегазатора культуральная жидкость вращается, создавая область низкого давления в центре вращающейся культуральной жидкости, в результате чего газ отделяется от культуральной жидкости. Культуральная жидкость с пониженным содержанием газа затем направляется в вакуумный дистилляционный сосуд. Отделенный газ может содержать пропорции продукта. Чтобы выделить продукт из отделенного газа и избежать потери продукта, отделенный газ может быть отправлен на последующее устройство и/или обработку. По меньшей мере в одном варианте осуществления отделенный газ может быть подан биореактор.

Предпочтительно поток, обедненный продуктом, выходящий из вакуумного дистилляционного сосуда, направляется обратно в биореактор. Поток, обедненный продуктом, содержит жизнеспособную биомассу микроорганизмов, которая, если ее вернуть обратно в биореактор, повысит эффективность процесса ферментации. Однако этот поток, обедненный продуктом, может иметь температуру выше оптимальной. Следовательно, перед тем, как вернуться в биореактор, поток, обедненный продуктом, может подвергнуться охлаждению. Охлаждение потока, обедненного продуктом, может быть завершено с помощью охлаждающего средства. Охлаждение проводят в условиях, снижающих температуру потока, обедненного продуктом, так что температура потока, обедненного продуктом, находится в оптимальном диапазоне. За счет снижения температуры потока, обедненного продуктом, до подачи потока, обедненного продуктом, в биореактор можно избежать ненужного нагревания культуры в биореакторе. Например, если поток, обедненный продуктом, должен подаваться в биореактор при более высокой температуре относительно культуральной жидкости внутри биореактора, то рециркуляция потока, обедненного продуктом, может привести к повышению температуры культуральной жидкости внутри биореактора. Если температура культуральной жидкости внутри биореактора не поддерживается в приемлемом диапазоне, подходящем для микроорганизмов, то жизнеспособность микроорганизмов может снизиться. Таким образом, мониторинг и регулирование температуры потока, обедненного продуктом, может иметь решающее значение для возможности рециркуляции потока, обедненного продуктом.

На фиг. 1 продемонстрирован вакуумный дистилляционный сосуд 100 для выделения по меньшей мере одного продукта из культуральной жидкости, причем культуральная жидкость доставляется из биореактора. Вакуумный дистилляционный сосуд 100 содержит наружный корпус 113, определяющий одно входное отверстие 114 для приема культуральной жидкости, выходное отверстие 115 для перемещения потока, обогащенного продуктом, и одно выпускное отверстие 116 для перемещения потока, обедненного продуктом. Вакуумный дистилляционный сосуд 100 также содержит разделительную секцию 109, расположенную внутри корпуса 113, разделительная секция 109 ограничена сверху верхней тарелкой 112, а снизу - нижней тарелкой 111. Вакуумный дистилляционный сосуд 100 сконструирован таким образом, чтобы увеличить извлечение продукта из культуральной жидкости. Выходное отверстие 115 для перемещения потока, обогащенного продуктом, поднято относительно входного отверстия 114 для приема культуральной жидкости. Выходное отверстие 114 для приема культуральной жидкости поднято относительно верхней тарелки 112, а выходное отверстие 116 для перемещения потока, обедненного продуктом, поднято относительно нижней тарелки 111.

Вакуумный дистилляционный сосуд 100 сконструирован так, что вакуумный дистилляционный сосуд 100 может обрабатывать культуральную жидкость с заданной скоростью подачи. Скорость подачи определяется в единицах объема культуральной жидкости в биореактор. Предпочтительно вакуумный дистилляционный сосуд 100 сконструирован так, что скорость подачи составляет от 0,05 до 0,5.

Вакуумный дистилляционный сосуд 100 сконструирован так, что культуральная жидкость определяет время пребывания. Время пребывания определяется с точки зрения количества времени, в течение которого культуральная жидкость находится в вакуумном дистилляционном сосуде 100. Считается, что культуральная жидкость находится в вакуумном дистилляционном сосуде 100, когда культуральная жидкость входит через входное отверстие 114. Считается, что культуральная жидкость выходит из вакуумного дистилляционного сосуда 100, когда культуральная жидкость выходит через выходное отверстие 116. Предпочтительно время пребывания составляет от 0,5 до 15 мин. В различных вариантах осуществ-

ления время пребывания составляет от 0,5 до 12 мин, от 0,5 до 9 мин, от 0,5 до 6 мин, от 0,5 до 3 мин, от 2 до 15 мин, от 2 до 12 мин, от 2 до 9 мин или от 2 до 6 мин. По меньшей мере в одном варианте осуществления время пребывания составляет менее 15 мин, менее 12 мин, менее 9 мин, менее 6 мин, менее 3 мин, менее 2 мин или менее 1 мин для обеспечения жизнеспособности микроорганизмов.

Заданное время пребывания может зависеть, по меньшей мере частично, от типа разделительной среды 109 в вакуумном дистилляционном сосуде 100. По меньшей мере в одном варианте осуществления среда для разделения 109 разделяется серией дистилляционных тарелок. Предпочтительно среда для разделения 109 предусмотрена так, что для выделения продукта предусмотрено достаточное количество теоретических ступеней дистилляции. Предпочтительно среда для разделения 109 обеспечивает несколько теоретических ступеней дистилляции. В других вариантах осуществления среда для разделения 109 обеспечивает минимальное количество теоретических ступеней дистилляции, например более 3 теоретических ступеней дистилляции, более 4 теоретических ступеней дистилляции, более 5 теоретических ступеней дистилляции или более 6 теоретических ступеней дистилляции.

Вакуумный дистилляционный сосуд 100 сконструирован таким образом, чтобы эффективно выделять продукт из культуральной жидкости и предотвращать накопление продукта в биореакторе. Предпочтительно поток, обедненный продуктом, имеет уменьшенные пропорции продукта, так что накопление продукта эффективно уменьшается или прекращается. По меньшей мере в одном варианте осуществления поток, обедненный продуктом, содержит менее 0,2 мас.% продукта. В определенных вариантах осуществления поток, обедненный продуктом, содержит менее 1,0 мас.% продукта. В конкретных случаях поток, обедненный продуктом, составляет от 0,1 до 1,0 мас.% товар. По меньшей мере в одном варианте осуществления выделяемый продукт представляет собой этанол.

Для осуществления перемещения потока, обедненного продуктом, выходное отверстие 116 для перемещения потока, обедненного продуктом, может быть соединено через систему трубок 102 с биореактором. Поток, обедненный продуктом, может иметь температуру выше приемлемой, и, следовательно, может потребоваться охлаждение перед его перемещением в биореактор. Для осуществления охлаждения могут быть предусмотрены охлаждающие средства. Средство охлаждения может довести поток, обедненный продуктом, до приемлемой температуры до того, как поток, обедненный продуктом, будет перемещен в биореактор.

В некоторых случаях культуральная жидкость может иметь содержание газа, превышающее допустимые, и, таким образом, может потребоваться дегазирование перед перемещением в биореактор. Для осуществления дегазирования может быть предусмотрен сосуд для дегазирования 200. Предпочтительно сосуд для дегазирования 200 представляет собой циклонный дегазатор. Сосуд для дегазирования 200 может содержать входное отверстие 201 для приема культуральной жидкости. Это входное отверстие 201 может быть соединено через систему трубок 702 с биореактором для перемещения культуральной жидкости из биореактора. Предпочтительно сосуд для дегазирования 200 работает так, что по меньшей мере часть газа может быть удалена из культуральной жидкости до его доставки в вакуумный дистилляционный сосуд 100. Сосуд для дегазирования 200 способен отделять газ от культуральной жидкости, так что культуральная жидкость разделяется на выделившийся поток газа и дегазированную культуральную жидкость. Выделенный поток газа выходит из сосуда для дегазирования 200 через выходное отверстие 205. Выходное отверстие 205 может быть соединено через систему трубок 204 с последующим процессом для извлечения продукта из выделенного потока. По меньшей мере в одном варианте осуществления поток выделенного газа очищают водой для извлечения продукта из потока выделенного газа. Кроме того, выходное отверстие 205 может быть соединено с биореактором через систему трубок 204, где выделенный газ может использоваться в процессе ферментации. Дегазированную культуральную жидкость пропускают через выходное отверстие 203 в вакуумный дистилляционный сосуд 300 через систему трубок 202. По меньшей мере в одном варианте осуществления сосуд для дегазирования 200 работает под давлением от 0,0 до 0,5 бар (г). В вариантах осуществления, в которых не используется сосуд для дегазирования 200, культуральная жидкость может быть направлена непосредственно из биореактора во входное отверстие 114 в вакуумном дистилляционном сосуде 100 через систему трубок 702.

Вакуумный дистилляционный сосуд 100 сконструирован таким образом, чтобы обеспечить жизнеспособность микроорганизмов при обеспечении выделения продукта. Предпочтительно жизнеспособность микроорганизмов в потоке, обедненном продуктом, составляет более 85%. По меньшей мере в одном варианте осуществления жизнеспособность микроорганизмов в потоке, обедненном продуктом, по существу равна жизнеспособной биомассе микроорганизмов во входящей культуральной жидкости.

Вакуумный дистилляционный сосуд 100 может обеспечивать извлечение продукта посредством использования ребойлера 800. Ребойлер 800 предусмотрен для направления потока пара в вакуумный дистилляционный сосуд 100. Этот поток пара направляется через систему трубок 802 от выходного отверстия 806 в ребойлере к входному отверстию 117 в корпусе 113 вакуумного дистилляционного сосуда 100. Поток пара поступает в вакуумный дистилляционный сосуд 100 и поднимается вверх через нижнюю тарелку 111 и среду для разделения 108, контактирующую с продуктом в культуральной жидкости. Ребойлер 800 может создавать поток пара посредством использования жидкости 107, расположенной в нижней части вакуумного дистилляционного сосуда 100. Предпочтительно данная жидкость 107 состоит по су-

шеству из воды и минимальных количеств биомассы микроорганизмов. Жидкость 107 может проходить через систему трубок 106 из выходного отверстия 118 в вакуумном дистилляционном сосуде 100 во входное отверстие 801 в ребойлере 800. В различных вариантах осуществления жидкость 107, расположенная в нижней части вакуумного дистилляционного сосуда 100, может быть получена из ряда источников, включая, но не ограничиваясь этим, охлаждающие средства, конденсат пара, установку когенерации и/или нижнюю часть ректификационной колонны.

Корпус 113 вакуумного дистилляционного сосуда 100 может содержать одно или более дополнительное входное отверстие 121, 119 и выходное отверстие 120 для перенесения жидкости 107 через систему трубок 101, 103 и 105 в и из вакуумного дистилляционного сосуда 100. Это может позволить контролировать содержание и пропорцию жидкости 107 в вакуумном дистилляционном сосуде 100. В некоторых случаях система трубок 101, 103 и 105 может быть подключена к одному или более источникам жидкости 107.

Кроме того, вакуумный дистилляционный сосуд 100 может быть сконструирован таким образом, чтобы вакуумный дистилляционный сосуд 100 был разделен на несколько отделений таким образом, что культуральная жидкость из нескольких биореакторов может быть подана в вакуумный дистилляционный сосуд 100 без перемешивания. Это разделение может быть достигнуто с помощью любых средств, подходящих для обеспечения такого разделения.

Вакуумный дистилляционный сосуд может содержать одну или более дополнительных тарелок 122 под нижней тарелкой 111. На фиг. 2 представлен вакуумный дистилляционный сосуд 100 с дополнительными тарелками 122 под нижней тарелкой 111. Эти дополнительные тарелки 122 обеспечивают дополнительное удаление продукта. Вакуумный дистилляционный сосуд 100 предназначен для подачи культуральной жидкости, содержащей жизнеспособную биомассу микроорганизмов, в биореактор через выходное отверстие 116, которое расположено над нижней тарелкой 111. Культуральная жидкость, которая проходит через нижнюю тарелку 111, может содержать дополнительные, хотя и минимальные, количества культуральной жидкости, содержащей жизнеспособную биомассу микроорганизмов. Культуральная жидкость, которая проходит через нижнюю тарелку 111, не поступает в биореактор. Этот культуральная жидкость вместо этого пропускается через одну или более дополнительных тарелок 122, где из культуральной жидкости выделяется дополнительный продукт. После прохождения одной или более дополнительных тарелок 122 культуральная жидкость смешивается с жидкостью 107, расположенной в нижней части вакуумного дистилляционного сосуда 100. Эту жидкость 107, включая порцию культуральной жидкости, содержащей биомассу микроорганизмов, затем подают в ребойлер 800 для получения потока пара.

На фиг. 3 и 4 продемонстрирована необходимость создания вакуумного дистилляционного сосуда для удаления продукта из культуральной жидкости. На фиг. 3 продемонстрирован профиль метаболита в ходе цикла периодической ферментации. На фиг. 3 продемонстрировано, что концентрация биомассы и этанола увеличивается экспоненциально в течение начальной фазы цикла ферментации. По мере накопления этанола, превышающего концентрацию около 30 г/л, биомасса замедляется из-за воздействия этанола на микроорганизмы. Это дополнительно продемонстрировано на фиг. 4, где поглощение CO_2 и выработка CO_2 замедляются примерно в то же время, когда концентрация этанола достигает около 30 г/л. Эти данные иллюстрируют потребности в вакуумном дистилляционном сосуде по данному изобретению, в котором уровни концентрации продукта можно контролировать до точки, в которой отрицательные эффекты накопления продукта смягчаются и/или уменьшаются.

Вакуумный дистилляционный сосуд способен рециркулировать культуральную жидкость, обедненную в биореактор. Вакуумный дистилляционный сосуд предназначен для выделения продуктов, обеспечивая при этом жизнеспособность микроорганизмов, чтобы при рециркуляции микроорганизмы могли ферментировать газ, содержащий C1 , в биореакторе для продуцирования продуктов. На фиг. 5 и 6 представлена способность вакуумного дистилляционного сосуда обеспечивать жизнеспособность микроорганизмов из множества вариантов конструкций биореакторов.

На фиг. 5 продемонстрирована жизнеспособность микроорганизмов из биореактора с определенной конфигурацией, в котором культуральная жидкость рециркулирует из вакуумного дистилляционного сосуда в биореактор. Жизнеспособность микроорганизмов измеряли с трехкратными интервалами из биореактора (биореактор 1) и из вакуумного дистилляционного сосуда (возврат ВД). Как продемонстрировано на графике, жизнеспособность микроорганизмов в вакуумном дистилляционном сосуде по существу равна жизнеспособности микроорганизмов в биореакторе.

На фиг. 6 продемонстрирована жизнеспособность микроорганизмов из биореактора с другой конфигурацией, в котором культуральная жидкость рециркулирует из вакуумного дистилляционного сосуда в биореактор. Жизнеспособность микроорганизмов измеряли с трехкратными интервалами из биореактора (биореактор 2) и из вакуумного дистилляционного сосуда (возврат ВД). Как продемонстрировано на графике, жизнеспособность микроорганизмов в вакуумном дистилляционном сосуде по существу равна жизнеспособности микроорганизмов в биореакторе.

Все ссылки, включая публикации, заявки на патенты и патенты, цитированные в данном документе, включены в данное описание в качестве ссылки в той же степени, как если бы каждая ссылка была от-

дельно и конкретно указана для включения в качестве ссылки и была изложена в данном документе в полном объеме. Ссылка на любой предшествующий уровень техники в данном описании не является и не должна восприниматься как признание того, что данный уровень техники является частью общеизвестных знаний в области деятельности в любой стране.

Использование определений в единственном числе в контексте описания изобретения (особенно в контексте прилагаемой формулы изобретения) не исключает возможности наличия определений во множественном числе, если обратное прямо не указано в контексте. Термины "содержащий", "имеющий", "включающий" и "содержит" следует истолковывать как открытые термины (т.е. означающие "включающий, но не ограничивающийся"), если не указано иное. Перечисление диапазонов значений в данном документе просто предназначено для того, чтобы служить кратким способом индивидуальной ссылки на каждое отдельное значение, попадающее в этот диапазон, если в данном документе не указано иное, и каждое отдельное значение включается в описание, как если бы оно было отдельно указано в данном документе. Все способы, описанные в данном документе, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если иное не указано в данном документе или иное явно не противоречит контексту. Использование любых и всех примеров или примерных формулировок (например, "таких как"), представленных в данном документе, предназначено просто для лучшего освещения изобретения и не налагает ограничения на объем изобретения, если не заявлено иное. Ни один термин в описании не должен истолковываться как указывающий на какой-либо не заявленный элемент как существенный для практической реализации изобретения.

Предпочтительные варианты осуществления данного изобретения описаны в данном документе. Изменения этих предпочтительных вариантов осуществления могут стать очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения предшествующего описания. Авторы изобретения ожидают, что квалифицированные специалисты будут использовать такие варианты в зависимости от обстоятельств, и авторы изобретения предполагают, что изобретение будет реализовано на практике иначе, чем конкретно описано в данном документе. Соответственно, данное изобретение включает в себя все модификации и эквиваленты объекта, заявленного в прилагаемой формуле изобретения, как это разрешено применимым законодательством. Более того, любая комбинация вышеописанных элементов во всех возможных их вариантах охватывается изобретением, если иное не указано в данном документе или иное явно не противоречит контексту.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Вакуумный дистилляционный сосуд для выделения по меньшей мере одного продукта из культуральной жидкости, причем указанная культуральная жидкость доставляется из биореактора, при этом указанный вакуумный дистилляционный сосуд содержит:

а) внешний корпус, определяющий входное отверстие для приема культуральной жидкости, причем указанная культуральная жидкость содержит жизнеспособную биомассу микроорганизмов и по меньшей мере один продукт, выходное отверстие для перемещения потока, обогащенного продуктом, и выходное отверстие для перемещения потока, обедненного продуктом, причем поток, обедненный продуктом, содержит жизнеспособную биомассу микроорганизмов, и поток, обедненный продуктом, направляется в биореактор;

б) разделительную секцию, расположенную внутри корпуса, причем разделительная секция ограничена сверху верхней тарелкой, а внизу - нижней тарелкой, при этом разделительная секция определяет среду для разделения для обеспечения множества теоретических ступеней дистилляции;

при этом выходное отверстие для перемещения потока, обогащенного продуктом, поднято относительно входного отверстия для приема культуральной жидкости, входное отверстие для приема культуральной жидкости поднято относительно верхней тарелки, а выходное отверстие для перемещения потока, обедненного продуктом, поднято относительно нижней тарелки; и где выходное отверстие для перемещения потока, обедненного продуктом, соединено системой трубок с биореактором для перемещения потока, обедненного продуктом, в биореактор.

2. Вакуумный дистилляционный сосуд по п.1, отличающийся тем, что среда для разделения разделяется серией дистилляционных тарелок.

3. Вакуумный дистилляционный сосуд по п.1, отличающийся тем, что среда для разделения обеспечивает более трех теоретических ступеней дистилляции.

4. Вакуумный дистилляционный сосуд по п.1, отличающийся тем, что вакуумный дистилляционный сосуд предназначен для определения перепада давления по высоте вакуумного дистилляционного сосуда, причем перепад давления составляет менее 32 мбар.

5. Вакуумный дистилляционный сосуд по п.1, отличающийся тем, что вакуумный дистилляционный сосуд предназначен для работы под давлением от 40 до 100 мбар (а).

6. Вакуумный дистилляционный сосуд по п.1, отличающийся тем, что вакуумный дистилляционный сосуд предназначен для работы при температуре от 35 до 50°C.

7. Вакуумный дистилляционный сосуд по п.1, отличающийся тем, что входное отверстие для прие-

ма культуральной жидкости соединено системой трубок с сосудом для дегазирования, причем сосуд для дегазирования работает в условиях удаления по меньшей мере части газа из культуральной жидкости перед тем, как культуральная жидкость доставляется в вакуумный дистилляционный сосуд.

8. Вакуумный дистилляционный сосуд по п.7, отличающийся тем, что сосуд для дегазирования предназначен для работы под давлением от 0,0 до 0,5 бар (g).

9. Вакуумный дистилляционный сосуд по п.1, отличающийся тем, что внешний корпус дополнительно определяет входное отверстие для приема потока пара из ребойлера и выходное отверстие для перемещения потока жидкости в ребойлер, причем входное отверстие для приема потока пара расположено рядом с нижней тарелкой, а выходное отверстие для перемещения потока жидкости расположено ниже относительно входного отверстия для приема потока пара.

10. Вакуумный дистилляционный сосуд по п.1, отличающийся тем, что разделен на несколько отделений таким образом, что культуральная жидкость из нескольких биореакторов может быть подана в вакуумный дистилляционный сосуд без смешивания.

11. Вакуумный дистилляционный сосуд по п.1, отличающийся тем, что предназначен для работы с культуральной жидкостью из биореактора, предназначенного для работы в условиях ферментации газа, содержащего C1, выбранной из производственного процесса, выбранного из группы, включающей ферментацию углеводов, ферментацию газа, производство цемента, производство целлюлозы и бумаги, производство стали, переработку нефти и связанные с ней процессы, нефтехимическое производство, производство кокса, анаэробную или аэробную ферментацию, производство синтез-газа, добычу природного газа, добычу нефти, металлургические процессы для производства и/или очистки алюминия, меди и/или ферросплавов, процессы, связанные с геологическими пластовыми резервуарами, и каталитические процессы.

12. Способ удаления по меньшей мере одного продукта из культуральной жидкости с помощью вакуумного дистилляционного сосуда по любому из пп.1-11, включающий:

а) пропускание культуральной жидкости, содержащей жизнеспособную биомассу микроорганизмов и по меньшей мере один продукт, из биореактора в вакуумный дистилляционный сосуд;

б) частичное выпаривание культуральной жидкости с получением потока, обогащенного продуктом, и потока, обедненного продуктом, причем поток, обедненный продуктом, содержит жизнеспособную биомассу микроорганизмов; и

с) направление потока, обедненного продуктом, обратно в биореактор.

13. Способ по п.12, дополнительно включающий дегазирование культуральной жидкости с использованием сосуда для дегазирования с целью получения дегазированной культуральной жидкости и потока выделенного газа перед подачей культуральной жидкости в вакуумный дистилляционный сосуд, причем дегазированная культуральная жидкость частично выпаривается.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что поток выделенного газа очищают водой для выделения по меньшей мере одного продукта.

15. Способ по п.12, отличающийся тем, что биореактор работает в условиях ферментации газа, содержащего C1, полученного из промышленного процесса.

16. Способ по п.12, отличающийся тем, что культуральную жидкость подают в вакуумный дистилляционный сосуд со скоростью подачи, составляющей от 0,05 до 0,5 объема культуральной жидкости в час.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что культуральная жидкость имеет время пребывания в вакуумном дистилляционном сосуде, составляющее от 0,5 до 15 мин.

18. Способ по п.12, отличающийся тем, что жизнеспособная биомасса микроорганизмов в потоке, обедненном продуктом, имеет жизнеспособность более 85%.

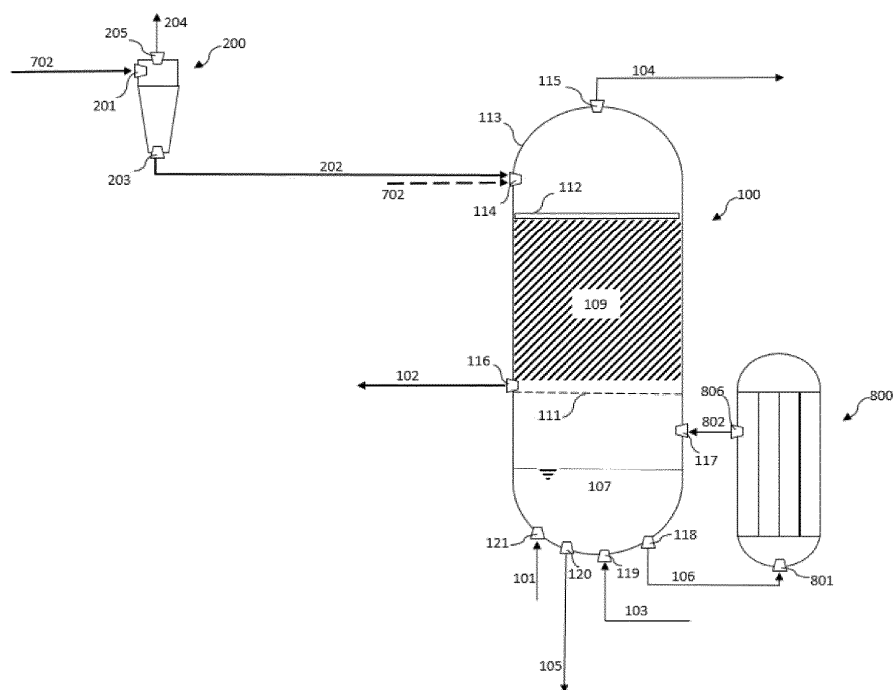
19. Способ по п.12, отличающийся тем, что жизнеспособная биомасса микроорганизмов в потоке, обедненном продуктом, по существу равна жизнеспособной биомассе микроорганизмов в культуральной жидкости.

20. Способ по п.12, отличающийся тем, что поток, обедненный продуктом, содержит менее 0,2 мас.% продукта.

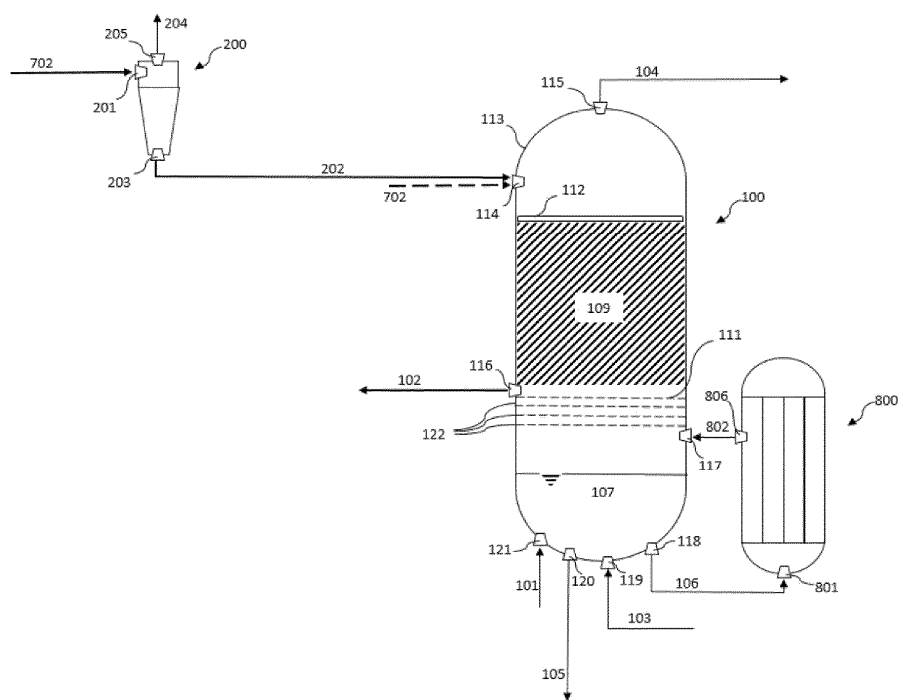
21. Способ по п.12, отличающийся тем, что поток, обогащенный продуктом, содержит этанол, ацетон, изопропанол или их смеси.

22. Способ по п.12, отличающийся тем, что поток, обедненный продуктом, подают в охлаждающее устройство для снижения температуры потока, обедненного продуктом, до того, как поток, обедненный продуктом, подают в биореактор.

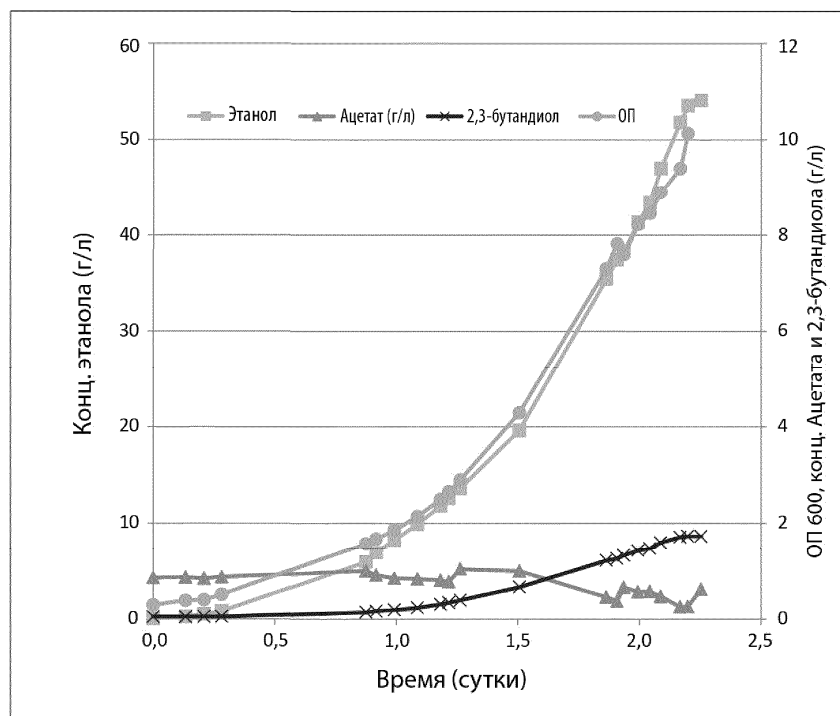
23. Способ по п.22, отличающийся тем, что температура потока, обедненного продуктом, составляет от 35 до 40°C.



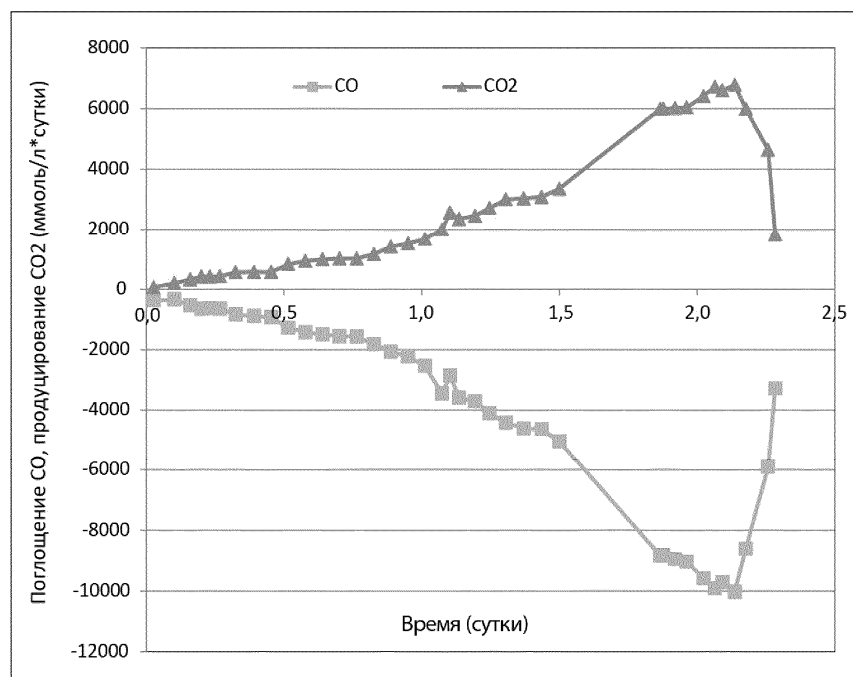
Фиг. 1



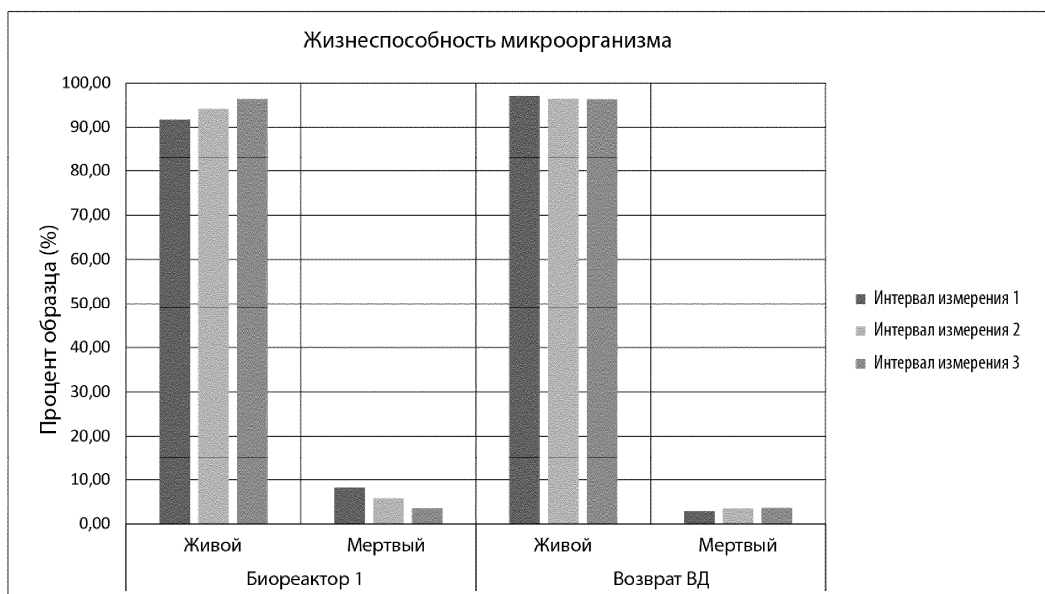
Фиг. 2



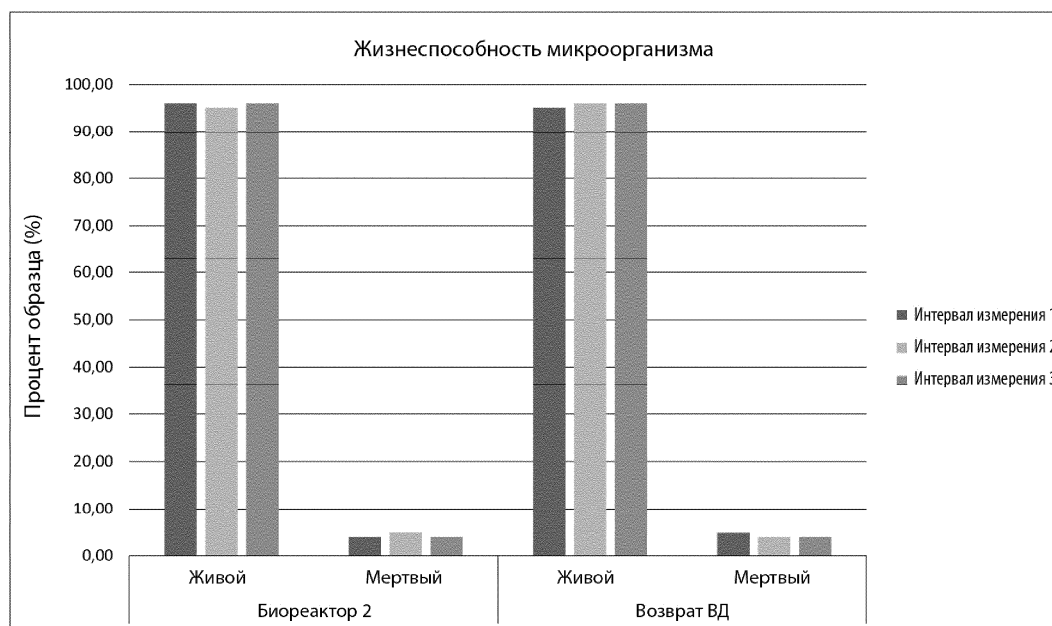
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

