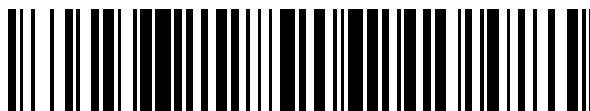


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 782 183**

51 Int. Cl.:

C12P 7/56 (2006.01)

C12M 1/12 (2006.01)

C12M 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2011 PCT/JP2011/079714**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12086720**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2011 E 11850267 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2020 EP 2657343**

54 Título: **Método para producir productos químicos mediante fermentación continua**

30 Prioridad:

22.12.2010 JP 2010285365

25.02.2011 JP 2011039572

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.09.2020

73 Titular/es:

TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)

**1-1, Nihonbashi Muromachi 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

TAKEUCHI, NORIHIRO;

CHEON, JIHOON;

NISHIDA, MAKOTO;

KANAMORI, SATOKO y

KOBAYASHI, ATSUSHI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 782 183 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para producir productos químicos mediante fermentación continua

5 **Campo**

La presente invención se refiere a un método para producir un producto químico mediante fermentación continua en el que un producto químico se produce continuamente mediante fermentación usando membranas de separación.

10 **Antecedentes**

El método de fermentación como método de producción de una sustancia, que implica cultivar un microorganismo o células de cultivo, puede clasificarse aproximadamente en (1) un método de fermentación por lotes y un método de fermentación por lotes alimentados, y (2) un método de fermentación continuo.

15 El método de fermentación por lotes (1) anterior y el método de fermentación por lotes alimentado tienen ventajas tales como instalaciones simples y menos daño al contaminar las bacterias porque el cultivo se completa en poco tiempo. Sin embargo, la concentración de un producto químico en un líquido de cultivo de fermentación aumenta con el tiempo para disminuir la productividad y el rendimiento debido a la influencia de la presión osmótica o la inhibición por parte del producto químico. Por consiguiente, es difícil mantener un alto rendimiento estable y una alta productividad durante mucho tiempo.

25 El método de fermentación continua (2) anterior se caracteriza porque se puede mantener un alto rendimiento y una alta productividad durante mucho tiempo, evitando la acumulación de un producto químico objetivo a alta concentración en un tanque de fermentación. Se han descrito métodos de fermentación continua para la fermentación de ácido L-glutámico y L-lisina (ver, la literatura no de patente 1). En estos ejemplos, sin embargo, las materias primas se alimentan continuamente a un líquido de cultivo de fermentación mientras se extrae un líquido de cultivo de fermentación que contiene microorganismos o células de cultivo, de modo que los microorganismos y las células de cultivo en el líquido de cultivo de fermentación se diluyan y, por lo tanto, la mejora en la eficiencia de producción es limitada.

35 En el método de fermentación continua, se ha propuesto que los microorganismos y las células de cultivo se filtren con una membrana de separación para recuperar un producto químico de un filtrado, mientras que los microorganismos y las células de cultivo en un líquido concentrado son retenidos o devueltos a, un líquido de cultivo de fermentación, manteniendo así una alta densidad de microorganismos y células de cultivo en el líquido de cultivo de fermentación. Por ejemplo, se han descrito técnicas de fermentación continua en un aparato de fermentación continua que utiliza una membrana de lámina plana que consiste en polímeros orgánicos como membrana de separación (véase, la literatura de patente 1).

40 Por su parte, con respecto a la membrana de separación, se utiliza para diversos campos, tal como el tratamiento del agua, incluyendo la producción de una bebida, purificación de agua y tratamiento de aguas residuales, y el campo de la industria alimentaria, así como una aplicación al campo de fermentación como se describió anteriormente. En el campo del tratamiento del agua, incluyendo la producción de una bebida, la purificación de agua y el tratamiento de aguas residuales, se utiliza una membrana de separación para eliminar las impurezas del agua como sustituto de los procesos de filtración de arena y precipitación agregada. Dado que la cantidad de tratamiento de agua es alta en el campo de tratamiento de agua, incluyendo la purificación de agua y el tratamiento de aguas residuales, se requiere una permeabilidad mejorada. En este sentido, al disminuir el área de la membrana con el uso de una membrana de separación con excelente permeabilidad y al usar un módulo de membrana de fibra hueca o un módulo de tipo espiral que tiene un área de instalación pequeña por área de membrana, se intenta desarrollar un aparato más compacto y reducir el costo asociado con tener instalaciones e intercambio de membrana.

55 Para una producción más eficiente por fermentación continua utilizando un aparato de fermentación continua, se describe una técnica de uso de un módulo de fibra hueca o similar que tiene un área de instalación pequeña por área de membrana y un bajo costo de intercambio para el módulo de membrana de separación (ver, la literatura de patente 2). De acuerdo con la técnica, se sugiere que, mediante el uso de una membrana de fibra hueca como membrana de separación, los microorganismos y las células de cultivo se filtran para recuperar un producto químico de un filtrado, mientras que los microorganismos o las células de cultivo en el líquido concentrado se retienen o devuelven simultáneamente a, un líquido de cultivo de fermentación, manteniendo así una alta concentración de microorganismos y células de cultivo en el líquido de cultivo de fermentación. Se adopta una filtración de flujo cruzado en la que el líquido de cultivo de fermentación se transporta a un módulo de membrana de fibra hueca, parte del líquido se filtra y la mayoría del mismo se devuelve a un tanque de fermentación. Según la fuerza de corte generada por el movimiento de flujo cruzado, se eliminan las incrustaciones en la superficie de la membrana para que se pueda llevar a cabo una filtración eficiente durante un largo período de tiempo.

65 En este caso, desde el punto de vista de tener las instalaciones necesarias para la industrialización, podría haber

fermentación utilizando un tanque de fermentación que sea tan grande como varios cientos de m³. Para filtrar el líquido de fermentación que contiene microorganismos a alta concentración, se necesita un área de membrana grande, y por tales razones, se utilizan varios módulos de membrana de separación. Por ejemplo, cuando se va a filtrar un líquido de fermentación de 100 m³, aunque el número óptimo puede variar según la propiedad de filtración de un líquido de fermentación y el rendimiento de un módulo de membrana de separación, se requieren varios módulos de membrana de separación que son varios cientos o miles.

En cuanto a un método de operación de un módulo de membrana de separación, para mantener un período de fermentación continua o buena propiedad de filtración, se divulga una técnica de eliminación de precipitados en la superficie de una membrana de separación basada en la fuerza de corte generada por el movimiento de flujo cruzado después de la filtración intermitente (ver, literatura de patente 3) o una técnica para eliminar los precipitados presentes dentro de una membrana de separación después del lavado a contracorriente utilizando un líquido de control de pH durante el período sin filtración (ver, literatura de patente 4).

La literatura de patente 4 describe además:
un método para producir un producto químico por fermentación continua que comprende:

una etapa de fermentación para convertir una materia prima de fermentación, a través de la fermentación mediante el cultivo de un microorganismo o células de cultivo, en un líquido fermentado que contiene el químico mediante un tanque de fermentación, y

una etapa de separación de membrana para recoger el producto químico, como un filtrado, del líquido fermentado con el uso de una pluralidad de módulos de membrana de separación, y devolviendo el líquido no filtrado en el tanque de fermentado, en el que en la etapa de separación de membrana, se realiza un tratamiento de filtración intermitente de tal manera que un tratamiento de filtración y un tratamiento de parada de filtración se repiten alternativamente con la pluralidad de los módulos de membrana de separación y utilizando una pluralidad de módulos de membrana de separación que están dispuestos en paralelo, y el momento del tratamiento de parada de filtración en cada módulo de membrana de separación se controla durante el tratamiento de filtración intermitente.

Por su parte, con respecto al campo del tratamiento del agua, se divulga una técnica para reducir la cantidad de líquido de lavado, la cantidad de agua residual y la cantidad de aire utilizada para lavar la membrana de separación en la cual, durante la filtración, se suministra líquido crudo a cada módulo colocado en una fila para realizar la filtración, y durante el lavado, cada módulo está conectado por tuberías de lavado, y los módulos están dispuestos en serie según la operación de apertura y cierre de una válvula de apertura y cierre colocada en una posición predeterminada para que la membrana de fibra hueca sea sometida a lavado por descarga (literatura de patente 5).

Lista de citas

Literatura de patente

Literatura de patente 1: Publicación de Patente Abierta a Inspección Pública de Japón n.º 2007-252367
Literatura de patente 2: Publicación de Patente Abierta a Inspección Pública de Japón n.º 2008-237101
Literatura de patente 3: Publicación de Patente Abierta a Inspección Pública de Japón n.º 2009-65966
Literatura de patente 4: Publicación de Patente Abierta a Inspección Pública de Japón n.º 2008-161071
Literatura de patente 5: Publicación de Patente Abierta a Inspección Pública de Japón n.º 2009-72708

Literatura no de Patente

Literatura no de Patente 1: Toshihiko Hirao et al., Appl. Microbiol. Biotechnol., 32, 269-273 (1989)

Sumario

Problema técnico

Sin embargo, si la filtración intermitente descrita en la literatura de patente 3 se lleva a cabo de tal manera que la filtración durante nueve minutos y la parada de filtración durante un minuto se repitan para tener una filtración intermitente, durante nueve minutos de filtración, la materia prima se agrega a un tanque de fermentación en la misma cantidad que el líquido de fermentación reducido por filtración, pero durante un minuto de parada de filtración, la cantidad de líquido de fermentación no se reduce, por lo que no se agrega materia prima a un tanque de fermentación. Por lo tanto, cuando se usa un aparato de fermentación continua para realizar la filtración de flujo cruzado usando una pluralidad de unidades de membrana de separación y la pluralidad de módulos de membrana de separación se accionan de tal manera que la filtración se realiza durante nueve minutos y la parada de filtración se realiza durante un minuto, todo al mismo tiempo, la adición de la materia prima es intermitente y, como resultado, la concentración de materia prima en un tanque de fermentación no puede estabilizarse, lo que dificulta lograr una fermentación estable.

Además, cuando el lavado a contracorriente descrito en la literatura de patente 4 se realiza durante la parada de filtración para la filtración intermitente descrita anteriormente, durante nueve minutos de filtración, la materia prima se agrega a un tanque de fermentación en la misma cantidad que el líquido de fermentación reducido por filtración, pero durante un minuto de parada de filtración para lavado a contracorriente, el líquido de lavado desde el lavado a contracorriente se introduce en el tanque de fermentación y, por lo tanto, la cantidad de líquido de fermentación aumenta en el tanque de fermentación. Por tales razones, hasta que desaparezca la mayor cantidad de líquido de lavado del lavado a contracorriente, no se agrega materia prima a un tanque de fermentación. Por lo tanto, cuando se operan varios módulos de membrana de separación para repetir al mismo tiempo la filtración durante nueve minutos y la parada de filtración y el lavado a contracorriente durante un minuto, la materia prima se agrega de forma intermitente, produciendo una concentración inestable de materia prima en el tanque de fermentación, y por lo tanto puede ser difícil lograr una fermentación estable.

Además, para un caso en el que se usa agua que contiene álcali o ácido como líquido de lavado para el lavado a contracorriente, cuando el lavado de líquido de retorno se realiza simultáneamente usando una pluralidad de módulos de membrana de separación, el pH del líquido de fermentación puede caer temporalmente fuera del intervalo óptimo y, como resultado, el rendimiento de la fermentación puede verse afectado y también se reduce la actividad de los microorganismos durante ese período.

Además, cuando la filtración del líquido de fermentación se realiza utilizando módulos de separación que están dispuestos en serie como se describe en la literatura de patente 5, el caudal total cruzado se reduce para que se puedan evitar grandes instalaciones o aumentos de costos. Sin embargo, cuando la filtración del líquido de fermentación se realiza utilizando módulos de separación que están dispuestos en serie, en comparación con un módulo frontal en disposición en serie, un módulo posterior recibe una presión más baja en el lado primario tanto como la pérdida de presión causada por el flujo de líquido a través del lado primario del módulo frontal. Como resultado, el módulo posterior recibe una presión transmembrana más pequeña y, por lo tanto, existe el problema de que la cantidad de filtración disminuye. Para el líquido de fermentación con alta concentración de microorganismos para la fermentación continua, es necesario establecer el flujo cruzado en un nivel alto. Por consiguiente, la pérdida de presión del módulo aumenta cuando se crea un flujo de líquido hacia el lado primario de la membrana de separación, y dicha tendencia se vuelve más significativa. Además, como la cantidad de filtración es mayor en el módulo frontal, también existe el problema de que la obstrucción de la membrana se produce con mayor facilidad que el módulo posterior. Además, como la concentración de materia turbia es alta en filtración continua, para filtrar el cultivo de fermentación que contiene microorganismos, es necesario evitar la precipitación de microorganismos o similares en la superficie del lado primario de la membrana de separación en función de la fuerza de corte generada por el flujo cruzado.

La presente invención está diseñada en vista de las circunstancias anteriores, y se refiere a, para producir un producto químico caracterizado por filtrar y recoger eficientemente líquido que contiene un producto después de pasar a través de una membrana de separación del líquido de cultivo de microorganismos o células de cultivo mientras se realiza un cultivo continuo y se obtiene una alta productividad al aumentar la concentración de microorganismos involucrados en la fermentación al devolver líquido no filtrado a un líquido de cultivo, un método para producir un producto químico mediante el cual el lavado de una membrana de separación se realiza de manera eficiente y también la fermentación se realiza de manera estable.

45 Solución al problema

Para resolver el problema descrito anteriormente y lograr el objeto, un método para producir un producto químico mediante fermentación continua de acuerdo con la presente invención incluye: una etapa de fermentación para convertir una materia prima de fermentación, a través de la fermentación mediante el cultivo de un microorganismo o células de cultivo, en un líquido fermentado que contiene el químico mediante un tanque de fermentación; y una etapa de separación de membrana para recoger el producto químico, como un filtrado, del líquido fermentado con el uso de una pluralidad de módulos de membrana de separación, y devolviendo un líquido no filtrado a un tanque de fermentado, en el que en la etapa de separación de membrana, se realiza un tratamiento de filtración intermitente de tal manera que un tratamiento de filtración y un tratamiento de parada de filtración se repiten alternativamente con la pluralidad de los módulos de membrana de separación y utilizando la pluralidad de módulos de membrana de separación que están dispuestos en serie, y el momento del tratamiento de parada de filtración en cada módulo de membrana de separación se controla durante el tratamiento de filtración intermitente.

Asimismo, en el método para producir un producto químico por fermentación continua de acuerdo con la presente invención como se establece en la invención descrita anteriormente, el tratamiento de parada de filtración del módulo de membrana de separación se controla de tal manera que se detiene la operación de filtrado de al menos un módulo de membrana de separación durante una operación de filtrado de otro módulo de membrana de separación.

Asimismo, en el método para producir un producto químico por fermentación continua de acuerdo con la presente invención como se establece en la invención descrita anteriormente, el tratamiento de parada de filtración del módulo de membrana de separación se controla de manera que el tratamiento de parada de filtración de cada módulo de

membrana de separación no se solape entre sí.

5 Asimismo, en el método para producir un producto químico por fermentación continua de acuerdo con la presente invención como se establece en la invención descrita anteriormente, la sincronización del tratamiento de parada de filtración del módulo de membrana de separación se controla de tal manera que un cambio en la cantidad de líquido no filtrado por hora, que se devuelve desde el módulo de membrana de separación al tanque de fermentación, puede minimizarse.

10 Asimismo, en el método para producir un producto químico por fermentación continua de acuerdo con la presente invención como se establece en la invención descrita anteriormente, la etapa de separación de membrana se realiza mediante lavado a contracorriente utilizando agua como líquido de lavado durante el tratamiento de parada de filtración.

15 Asimismo, en el método para producir un producto químico por fermentación continua de acuerdo con la presente invención como se establece en la invención descrita anteriormente, la etapa de separación de membrana se realiza durante el tratamiento de parada de filtración mediante lavado a contracorriente usando agua que contiene un agente oxidante o un agente reductor como líquido de lavado.

20 Asimismo, en el método para producir un producto químico por fermentación continua de acuerdo con la presente invención como se establece en la invención descrita anteriormente, la etapa de separación de membrana se realiza durante el tratamiento de parada de filtración mediante lavado a contracorriente utilizando agua que contiene un ácido o un álcali como líquido de lavado.

25 Asimismo, en el método para producir un producto químico por fermentación continua de acuerdo con la presente invención como se establece en la invención descrita anteriormente, la etapa de separación de membrana se realiza durante el tratamiento de parada de filtración mediante lavado por inmersión usando un líquido de lavado.

30 Asimismo, en el método para producir un producto químico por fermentación continua de acuerdo con la presente invención como se establece en la invención descrita anteriormente, la sincronización del tratamiento de parada de filtración del módulo de membrana de separación se controla de manera que una cantidad de líquido no filtrado que se devuelve desde el módulo de membrana de separación al tanque de fermentación sea casi la misma que la cantidad de líquido de lavado que se utiliza para el lavado a contracorriente.

35 Asimismo, en el método para producir un producto químico por fermentación continua de acuerdo con la presente invención como se establece en la invención descrita anteriormente, la presión transmembrana se controla para que sea constante en cada módulo de membrana de separación dispuesto en serie.

40 Asimismo, en el método para producir un producto químico por fermentación continua de acuerdo con la presente invención como se establece en la invención descrita anteriormente, se puede variar el orden de transporte del líquido de fermentación a una pluralidad de módulos de membrana de separación dispuestos en serie.

45 Asimismo, en el método para producir un producto químico por fermentación continua de acuerdo con la presente invención como se establece en la invención descrita anteriormente, la etapa de separación de membrana comprende realizar, en múltiples líneas en paralelo, una operación de filtración intermitente que utiliza una unidad de membrana de separación que incluye una pluralidad de módulos de membrana de separación que están dispuestos en serie.

50 Asimismo, en el método para producir un producto químico por fermentación continua de acuerdo con la presente invención como se establece en la invención descrita anteriormente, la etapa de separación de membrana comprende realizar un tratamiento de filtración variando la presión del líquido de fermentación suministrado al lado primario de la membrana de separación. Efectos ventajosos de la invención.

55 De acuerdo con la invención, el lavado de una membrana de separación se puede realizar de manera eficiente y también la fermentación se realiza de manera estable, y por lo tanto en las industrias de fermentación, en general, un producto químico como producto de fermentación se puede producir de manera estable a bajo costo.

Breve descripción de los dibujos

60 La figura 1 es un diagrama esquemático que ilustra un aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana, que es operable disponiendo en paralelo los módulos de membrana de separación.

La figura 2 es un diagrama de flujo para describir el tratamiento de filtración intermitente.

65 La figura 3 es un diagrama de flujo para describir el tratamiento de filtración intermitente de acuerdo con un ejemplo de modificación.

La figura 4 es un diagrama esquemático que ilustra un aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana, que se opera disponiendo en serie los módulos de membrana de separación de acuerdo con una primera realización de la invención.

5 La figura 5 es un diagrama esquemático que ilustra un aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana, que se opera disponiendo en serie los módulos de membrana de separación de acuerdo con un ejemplo de modificación de la primera realización de la invención.

10 La figura 6 es un diagrama esquemático que ilustra un aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana, que se opera disponiendo en serie varios módulos de membrana de separación de acuerdo con una segunda realización de la invención y disponiendo en múltiples filas paralelas de los módulos de membrana de separación que se han dispuesto en serie.

15 La figura 7 es un diagrama de flujo para describir un tratamiento de filtración intermitente de acuerdo con la segunda realización de la invención.

20 La figura 8 es un diagrama de flujo para describir el tratamiento de filtración intermitente que incluye lavado a contracorriente realizado durante el tratamiento de parada de filtración de acuerdo con la segunda realización de la invención.

Descripción de las realizaciones

25 En el presente documento a continuación, se describen modos para realizar la invención. En primer lugar, se dan descripciones de un esquema del método para producir un producto químico por fermentación continua de acuerdo con la invención seguido de realizaciones específicas de la invención.

<Método para producir productos químicos>

30 1. Etapa de fermentación

De acuerdo con la presente realización, el método para producir un producto químico incluye una etapa de fermentación para convertir la materia prima de fermentación en líquido de fermentación que contiene un producto químico mediante cultivo de microorganismos por fermentación.

35 (A) Microorganismos y células de cultivo

En el presente documento a continuación, se hacen descripciones con respecto a microorganismos y células de cultivo.

40 Los microorganismos que pueden usarse para producir un producto químico no están particularmente limitados. Los ejemplos de los microorganismos incluyen levaduras tales como levadura de panadería utilizada con frecuencia en la industria de la fermentación, hongos tales como un hongo filamentosos, bacterias como *Escherichia coli* o bacterias corineform, y actinobacterias. Ejemplos de las células de cultivo incluyen células animales y células de insectos. Los microorganismos o células de cultivo utilizados pueden ser aquellos aislados del entorno natural o pueden tener propiedades modificadas parcialmente por mutación o recombinación genética.

50 Para producir ácido láctico, es preferible utilizar levadura o lactobacilos para las células eucariotas y células procariotas, respectivamente. De aquellos, la levadura es preferiblemente levadura obtenida mediante la introducción de genes que codifican la deshidrogenasa de ácido láctico a las células. De aquellos, es preferible usar lactobacillus que produce ácido láctico del 50 % o más, en términos de rendimiento por azúcar, es decir, glucosa consumida. Es más preferible usar lactobacillus que produce ácido láctico del 80 % o más, en términos de rendimiento por azúcar.

55 Ejemplos del lactobacilo que se usa preferiblemente para producir ácido láctico incluyen, entre cepas de tipo salvaje, bacterias que pertenecen a *Lactobacillus*, género *Bacillus*, *Pediococo*, género *Tetragenococcus*, género *Carnobacterium*, género *Vagococcus*, género *Leuconostoc*, género *Oenococcus*, género *Atopobium*, género *Streptococcus*, género *Enterococcus*, género *Lactococcus* y género *Sporolactobacillus*, que tienen la capacidad de sintetizar ácido láctico.

60 Además, se pueden seleccionar y usar lactobacilos que exhiben un alto rendimiento de ácido láctico por azúcar o una alta pureza óptica. Ejemplos de lactobacilos que tienen la capacidad de producir ácido D-láctico selectivamente incluyen bacterias productoras de ácido D-láctico pertenecientes al género *Sporolactobacillus*. Ejemplos específicos de las bacterias preferidas que se pueden utilizar incluyen *Sporolactobacillus laevolacticus* y *Sporolactobacillus inulinus*. Los ejemplos más preferidos incluyen *Sporolactobacillus laevolacticus* ATCC 23492, ATCC 23493, ATCC 23494, ATCC 23495, ATCC 23496, ATCC 223549, IAM12326, IAM 12327, IAM 12328, IAM 12329, IAM 12330, IAM 12331, IAM 12379, DSM 2315, DSM 6477, DSM 6510, DSM 6511, DSM 6763, DSM 6764, DSM 6771, y

Sporolactobacillus inulinus JCM 6014.

Ejemplos de lactobacillus que exhiben un alto rendimiento de ácido L-láctico por azúcar incluyen Lactobacillus yamanashiensis, Lactobacillus animalis, Lactobacillus agilis, Lactobacillus aviaries, Lactobacillus casei, Lactobacillus delbruekii, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus ruminis, Lactobacillus salivarius, Lactobacillus sharpeae, Pediococcus dextrinicus y Lactococcus lactis, y cada uno de ellos puede seleccionarse y usarse para producir ácido L-láctico.

(B) Materia prima de fermentación

La materia prima de fermentación puede ser cualquier material que promueva el crecimiento de microorganismos y células de cultivo para permitir la producción satisfactoria de un producto químico deseado como producto de fermentación.

Medio líquido se usa como materia prima de fermentación. Como componente en medio, un material que se convierte en un químico deseado (es decir, materia prima en sentido estricto) puede denominarse materia prima. Sin embargo, en el presente documento, todo el medio de cultivo se denomina materia prima, a no ser que se describa específicamente lo contrario. La materia prima en sentido estricto indica azúcar tal como glucosa, fructosa, sacarosa o similar, que es un sustrato para la fermentación para obtener alcoholes como producto químico.

La materia prima contiene adecuadamente una fuente de carbono, una fuente de nitrógeno, sales inorgánicas, y si es necesario, micronutrientes orgánicos tales como aminoácidos y vitaminas. La fuente de carbono que puede usarse aquí incluye azúcares tales como glucosa, sucrosa, fructosa, galactosa y lactosa, azúcares de almidón que contienen estos azúcares, melaza de batata, melaza de remolacha azucarera y melaza de prueba alta, ácidos orgánicos tales como ácido acético, alcoholes tales como etanol, y glicerina. La fuente de nitrógeno que se puede usar aquí incluye gas amoníaco, agua de amoníaco, sales de amonio, urea, nitratos y otras fuentes de nitrógeno orgánico usadas secundariamente, por ejemplo, tortas de aceite, hidrolizados de soja, hidrolizados de caseína, otros aminoácidos, vitaminas, líquido empapado de maíz, levaduras o extracto de levadura, extracto de carne, péptidos tales como peptona y diversos microorganismos fermentados, y sus hidrolizados. Las sales inorgánicas que se pueden agregar apropiadamente incluyen sales de fosfato, sales de magnesio, sales de calcio, sales de hierro, y sales de manganeso.

Cuando los microorganismos o las células de cultivo requieren un nutriente específico para su crecimiento, el nutriente se agrega a la materia prima como preparación o como producto natural que lo contiene.

La materia prima puede contener un agente antiespumante, si es necesario.

(C) Medio de cultivo

El medio de cultivo se refiere a un líquido obtenido como resultado del crecimiento de un microorganismo o células de cultivo con la materia prima de fermentación.

Para fermentación continua, la materia prima de fermentación se puede agregar al medio de cultivo, pero la composición de la materia prima de fermentación añadida puede cambiarse apropiadamente de la composición al comienzo del cultivo para que se pueda aumentar la productividad del producto químico deseado. Por ejemplo, la concentración de materia prima de fermentación en sentido estricto, la concentración de otros componentes en el medio, o similares, puede variar.

(D) Líquido de fermentación

El líquido de fermentación es un líquido que contiene materiales producidos como resultado de la fermentación, y puede contener materia prima, microorganismos o células de cultivo, y un producto químico. En otras palabras, la expresión "medio de cultivo" y "líquido de fermentación" se pueden usar indistintamente con el mismo significado.

(E) Productos químicos

De acuerdo con el método de la presente realización, un producto químico, es decir, material convertido, se produce en un líquido de fermentación por los microorganismos o células de cultivo descritos anteriormente. Ejemplos del producto químico incluyen sustancias tales como alcoholes, ácidos orgánicos, aminoácidos o ácido nucleico que se producen en grandes cantidades en la industria de la fermentación. Ejemplos de alcoholes incluyen etanol, 1,3-propano diol, 1,4-butanodiol y glicerol. Ejemplos de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido succínico, ácido málico, ácido itacónico, ácido cítrico y ácidos nucleicos tales como inosina, guanosina y citidina. El método de la invención también se puede aplicar a la producción de sustancias tales como enzimas, antibióticos y proteínas recombinantes.

Además, el método de producción de la invención también puede aplicarse a la producción de un producto químico,

un producto lácteo, un producto farmacéutico, un producto alimenticio, o un producto de cervecería. Ejemplos del producto químico incluyen ácidos orgánicos, aminoácidos y ácidos nucleicos. Ejemplos del producto lácteo incluyen leche baja en grasa. Ejemplos del producto alimenticio incluyen la bebida de ácido láctico, y ejemplos del producto de cervecería incluyen cerveza y soju. Además, las enzimas, antibióticos, proteína recombinante, o similares, que se producen según el método de producción de la invención, también se pueden usar para un producto farmacéutico.

(F) Cultivo

Para producir un producto químico por fermentación continua, el cultivo por lotes o el cultivo alimentado por lotes pueden realizarse en una etapa inicial de cultivo para aumentar la densidad de microorganismos, seguido del inicio de fermentación continua (extracción del líquido de cultivo). De manera alternativa, la densidad de microorganismos puede incrementarse seguido de la siembra de una alta densidad de microorganismos, iniciando así el cultivo y simultáneamente realizando fermentación continua. Para producir un producto químico por fermentación continua, el suministro del líquido de cultivo inicial y la extracción del cultivo pueden iniciarse en una etapa adecuada. El momento de iniciar el suministro del líquido de cultivo inicial y el tiempo de iniciar la extracción del líquido de cultivo puede no ser siempre el mismo. El suministro del líquido de cultivo de partida y la extracción del líquido de cultivo pueden realizarse de forma continua o intermitente.

Los nutrientes necesarios para el crecimiento del microorganismo se pueden agregar al líquido de cultivo para que el microorganismo crezca continuamente. Para lograr una productividad eficiente, la densidad de microorganismos o células de cultivo en el líquido de cultivo se mantiene preferiblemente alta en un intervalo en el que el entorno del líquido de cultivo no se hace inadecuado para que el crecimiento de los microorganismos o las células de cultivo provoque una alta tasa de mortalidad. A modo de ejemplo, para la fermentación de ácido D-láctico utilizando *SL lactobacillus*, los microorganismos o las células de cultivo en el líquido de cultivo mantenidas a una densidad de peso seco no inferior a 5 g/l permiten obtener una buena eficiencia de producción.

Para producir un producto químico por fermentación continua, cuando los azúcares se usan como materia prima, la concentración de azúcares en el líquido de cultivo se mantiene preferiblemente a un nivel de 5 g/l o menos. La razón por la que la concentración de azúcares en el líquido de cultivo se mantiene preferiblemente a 5 g/l o menos es que la pérdida de azúcares tras la extracción del líquido de cultivo se puede minimizar.

Los microorganismos o las células de cultivo se cultivan generalmente a un pH de 3 a 8 a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 60 °C. El pH del líquido de cultivo se ajusta a un valor predeterminado, generalmente en el intervalo de pH 3 a 8 con un ácido inorgánico u orgánico, una sustancia alcalina, urea, carbonato cálcico, gas de amoníaco o similar. Cuando es necesario aumentar la tasa de suministro de oxígeno, es posible emplear medios para agregar oxígeno al aire para mantener una concentración de oxígeno no inferior al 21 %, presurizando el líquido de cultivo, aumentando la velocidad de agitación o mejorando la aireación.

Para la operación de fermentación continua, es preferible controlar la concentración de microorganismos en un tanque utilizado para fermentar microorganismos. La medición de la concentración de microorganismos se puede lograr recogiendo y midiendo una muestra. Sin embargo, es preferible controlar continuamente el estado cambiante de la concentración de microorganismos instalando un sensor para la concentración de microorganismos, tal como el detector MLSS, en un tanque utilizado para fermentar microorganismos.

Para producir un producto químico por fermentación continua, el líquido de cultivo, los microorganismos o las células de cultivo se pueden extraer según sea necesario del tanque de fermentación. Debido a que la membrana de separación se obstruye fácilmente, por ejemplo, cuando la densidad de los microorganismos o células de cultivo en el tanque de fermentación es demasiado alta, dicha obstrucción puede evitarse mediante retirada. El rendimiento de la producción de un producto químico puede variar según la densidad de los microorganismos o las células de cultivo en el tanque de fermentación, y el rendimiento productivo puede mantenerse retirando los microorganismos o las células de cultivo con el rendimiento productivo como indicador.

Para producir un producto químico por fermentación continua, el número de tanques de fermentación no está limitado siempre que la operación de cultivo continuo durante el cual crecen microorganismos frescos capaces de producir fermentación se lleve a cabo mediante un método de cultivo continuo en el que los microorganismos crecen y simultáneamente se forma un producto. En el método de producción de un producto químico por fermentación continua, es preferible para el control del cultivo que la operación del cultivo continuo se realice en un solo tanque de fermentación. Sin embargo, se puede usar una pluralidad de tanques de fermentación por razones tales como una pequeña capacidad del tanque de fermentación. En este caso, se pueden conectar varios tanques de fermentación a través de tuberías en paralelo o en serie, en fermentación continua para lograr una alta productividad del producto de fermentación.

2. Etapa de separación de membrana

(A) Membrana de separación

A continuación, se dan explicaciones para la membrana de separación que se utiliza para la etapa de separación de membrana del método para producir un producto químico.

5 La membrana de separación puede ser cualquiera de una membrana orgánica y una membrana inorgánica. Dado que el lavado a contracorriente o lavado por inmersión en líquido químico se realiza para lavar la membrana de separación, la membrana de separación tiene preferiblemente durabilidad para la misma.

10 Desde el punto de vista del rendimiento de separación, permeabilidad al agua, y también resistencia a la suciedad, se puede usar preferiblemente un compuesto polimérico orgánico. Ejemplos del mismo incluyen una resina de polietileno, una resina de polipropileno, una resina de cloruro de polivinilo, una resina de fluoruro de polivinilideno, una resina de polisulfona, una resina de polietersulfona, una resina de poliácridonitrilo, una resina de celulosa y una resina de triacetato de celulosa. Puede ser una mezcla de resina que contenga estas resinas como componente principal.

15 Una resina de cloruro de polivinilo, una resina de fluoruro de polivinilideno, una resina de polisulfona, una resina de polietersulfona y una resina de poliácridonitrilo, que se puede formar fácilmente en una película a partir de una solución y tener una excelente durabilidad física y resistencia química, son preferibles. Además, una resina de polivinilideno o una resina que contiene el mismo que el componente principal se usa más preferiblemente porque característicamente tienen tanto la resistencia química (resistencia química, en particular) y la fuerza física.

20 Tal y como se utiliza en el presente documento, se usa preferiblemente un homopolímero de fluoruro de vinilideno como la resina de fluoruro de polivinilideno. Como la resina de fluoruro de polivinilideno, también se puede usar preferiblemente un copolímero de fluoruro de vinilideno y un monómero de vinilo copolimerizable con el mismo. El monómero de vinilo copolimerizable con fluoruro de vinilideno puede ejemplificarse por tetrafluoroetileno, hexafluoropropileno y tricloruro de cloruro de etileno.

25 Más preferentemente, la membrana de separación es una membrana de fibra hueca que contiene polímero a base de resina fluorada, y es una membrana de fibra hueca que tiene estructura de malla tridimensional y estructura esférica e hidrofiliicidad al contener un polímero hidrofílico que incluye, en la estructura de malla tridimensional, al menos uno seleccionado de éster vinílico de ácido graso, vinil pirrolidona, óxido de etileno y óxido de propileno, o éster de celulosa.

30 Tal y como se utiliza en el presente documento, la estructura de malla tridimensional indica una estructura en la que las materias sólidas se dispersan tridimensionalmente en estado de malla. La estructura de malla tridimensional incluye microporos y huecos que están separados por materias sólidas para constituir la malla.

Además, la estructura esférica indica una estructura en la cual muchas materias sólidas esféricas o casi esféricas están conectadas entre sí, ya sea directamente o mediante materias sólidas en un patrón de rayas.

40 Además, no está particularmente limitado si tiene tanto la capa de estructura esférica como la capa de estructura de malla tridimensional. Sin embargo, es preferible una estructura laminada que incluya la capa de estructura esférica y la capa de estructura de malla tridimensional. En general, cuando las capas se apilan en una forma de múltiples capas, la permeabilidad se reduce en la interfaz de cada capa a medida que las capas se comprimen entre sí para tener una alta densidad. Cuando las capas no se comprimen entre sí, aunque la permeabilidad no se reduce, se reduce la resistencia al despegue de la interfaz. Por lo tanto, considerando la resistencia al despegue de la interfaz y la permeabilidad de cada capa, es preferible tener un pequeño número de laminado de la capa de estructura esférica y la capa de estructura de malla tridimensional. Más particularmente, se laminan un total de dos capas que incluyen una capa de estructura de estructura esférica y una capa de estructura de malla tridimensional.

50 Además, la membrana de separación puede contener una capa distinta de la capa de estructura esférica y la capa de estructura de malla tridimensional, por ejemplo, una capa de soporte tal como una base porosa. El material de base poroso es, aunque no particularmente limitado, un material orgánico, y un material inorgánico, y fibras orgánicas se usan deseablemente ya que se puede lograr un peso ligero. El material base poroso es más preferiblemente una tela tejida o no tejida preparada a partir de fibras orgánicas tales como fibras de celulosa, fibras de acetato de celulosa, fibras de poliéster, fibras de polipropileno y fibras de polietileno.

60 La disposición superior e inferior y también interior y exterior en la capa de estructura esférica y la estructura de malla tridimensional pueden variar dependiendo del modo de filtración. Debido a que la estructura de malla tridimensional es responsable de la función de separación y la capa de estructura esférica es responsable de la resistencia física, es preferible que la estructura de malla tridimensional esté dispuesta en un lado del sujeto a separar. En particular, para inhibir la disminución de la permeabilidad causada por la adhesión de sustancias contaminantes, es preferible que la estructura de malla tridimensional responsable de la función de separación se coloque en la capa superficial más externa del lado del sujeto de separación.

65 El diámetro medio de poro puede determinarse adecuadamente dependiendo del propósito o entorno para su uso, y es preferible un diámetro algo pequeño. Generalmente, es 0,01 μm o más pero igual o menor que 1 μm . Cuando el

diámetro medio de poro de la membrana de fibra hueca es inferior a 0,01 μm , componentes tales como azúcar y proteínas o componentes contaminantes como sus agregados bloquean los poros, lo que dificulta tener una operación estable. Considerando un equilibrio con la permeabilidad al agua, es preferiblemente 0,02 μm o más, y más preferiblemente 0,03 μm o más. Además, cuando es más de 1 μm , la eliminación de componentes contaminantes de los poros, que se logra mediante la fuerza de corte creada por la uniformidad de la superficie de la membrana y el flujo sobre la superficie de la membrana o el lavado físico, como el lavado posterior o el lavado con aire, se vuelve insuficiente, haciendo difícil lograr una operación estable. Además, cuando el diámetro promedio de poro de la membrana de fibra hueca está cerca del tamaño de microorganismos o células de cultivo, pueden bloquear los poros por sí mismos. Además, puede haber un caso en el que los desechos celulares se generan por la muerte de parte de microorganismos o células de cultivo en el líquido de fermentación, y así evitar la obstrucción de la membrana de fibra hueca por desechos, el diámetro medio de poro es preferiblemente de 0,4 μm o menos. La operación se puede realizar más preferiblemente cuando es de 0,2 μm o menos.

En este caso, el diámetro medio de los poros puede determinarse midiendo los diámetros de una pluralidad de poros que se observan bajo un microscopio electrónico de barrido con un aumento de 10.000 o más, y luego promediando los diámetros medidos. Preferentemente, se determina seleccionando 10 o más, preferiblemente 20 o más, poros al azar, midiendo los diámetros de los poros seleccionados y promediando los diámetros medidos. Cuando el poro no es circular, el tamaño medio de poro puede determinarse preferiblemente mediante un método para determinar un círculo que tiene un área equivalente al del poro, es decir, un círculo equivalente con un procesador de imágenes o similar, y suponiendo que el diámetro del círculo equivalente es el diámetro del poro.

(B) Condición de separación

La diferencia de presión transmembrana para el tratamiento de filtración del líquido de fermentación de microorganismos o células de cultivo con una membrana de separación en un módulo de membrana puede estar en condiciones que no permitan una fácil obstrucción por microorganismos y células de cultivo, y componentes del medio de cultivo. Por ejemplo, el tratamiento de filtración se puede realizar con una diferencia de presión transmembrana en el intervalo de 0,1 a 20 kPa. Preferentemente, la diferencia de presión transmembrana está en el intervalo de 0,1 a 10 kPa. Más preferentemente, la diferencia de presión transmembrana está en el rango de 0,1 a 5 kPa. Cuando la diferencia de presión transmembrana está dentro del intervalo anterior, la obstrucción por microorganismos (procariotas, en particular) y los componentes del medio de cultivo y la disminución de la cantidad de agua permeable se suprimen para que los problemas que se producen durante la operación de fermentación continua puedan inhibirse de manera eficiente.

En cuanto a la fuerza impulsora para la filtración, la diferencia de presión transmembrana en la membrana de separación se puede generar mediante sifón con diferencia de nivel de líquido entre el líquido de fermentación y el agua tratada con membrana porosa (es decir, diferencia de carga de agua) o bomba de circulación de flujo cruzado. Además, para proporcionar una fuerza impulsora para la filtración, se puede instalar una bomba de succión en el lado del agua tratada con membrana de separación. Además, cuando se usa una bomba de circulación de flujo cruzado, la diferencia de presión transmembrana se puede controlar en función de la presión de succión. La diferencia de presión transmembrana también se puede controlar en función de la presión de gas o líquido para aplicar presión en el lado del líquido de fermentación. Cuando se realiza dicho control de presión, la diferencia de presión entre la presión en el lado del líquido de fermentación y la presión en el lado del agua tratada con membrana porosa puede tomarse como una diferencia de presión transmembrana y usarse para controlar la diferencia de presión transmembrana.

(C) Tipo de membrana de separación

La forma de una membrana de separación puede ser cualquiera de membrana plana, membrana de fibra hueca, y tipo espiral. Cuando se trata de un módulo de membrana de fibra hueca, se puede adoptar cualquiera de tipo de presión externa y tipo de presión interna.

Especificaciones tales como la longitud del módulo de membrana de separación, la relación de llenado y el tipo de membrana de separación pueden ser iguales o variadas. Sin embargo, cuando se cambia la proporción de llenado, por ejemplo, el flujo de flujo cruzado es diferente para cada módulo, y puede ocurrir un fenómeno en el que el efecto de lavado de la membrana de separación por la fuerza de corte generada por el movimiento de flujo cruzado es diferente. Además, la tasa de filtración de un módulo debe establecerse por separado y, por lo tanto, el número de piezas aumenta, haciendo que la gestión del inventario sea más engorrosa. Por lo tanto, desde el punto de vista de la gestión de producción, las especificaciones son preferiblemente las mismas.

3. Etapa para lavar la membrana de separación

El método para producir un producto químico puede incluir una etapa para lavar la membrana de separación. La etapa de lavado incluye preferiblemente, aunque no particularmente limitado, además de la eliminación de precipitados tales como microorganismos en la membrana de separación por la fuerza de corte del flujo cruzado en la superficie en el lado primario de la membrana de separación de acuerdo con el tratamiento de filtración

intermitente que incluye el tratamiento de filtración repetido y el tratamiento de parada de filtración, lavado de la membrana de separación mediante lavado a contracorriente o inmersión en líquido de lavado a contracorriente. Cuando el tratamiento de filtración intermitente se lleva a cabo utilizando múltiples módulos de membrana de separación, es preferible que el tratamiento de parada de filtración por una pluralidad de módulos de membrana de separación que están dispuestos en paralelo o en serie se controle para que no se solapen, de modo que la filtración no se detenga por completo.

En este caso, lavar la membrana de separación indica el lavado pasando el líquido de lavado del lado secundario al lado primario de la membrana de separación después de detener la filtración (es decir, lavado a contracorriente), un método de inmersión en la parte de la membrana de separación después de pasar líquido de lavado desde el lado secundario al lado primario de la membrana de separación, o un método de lavado pasando líquido de lavado que contiene un agente reductor desde el lado primario al lado secundario de la membrana de separación o desde el lado secundario al lado primario de la membrana de separación después de detener la filtración y realizar el lavado a contracorriente mediante el suministro, desde el lado secundario al lado primario de la membrana de separación, líquido de lavado que contiene un agente oxidante.

Cuando la membrana de separación se lava con parada de filtración, el gas puede ser suministrado simultáneamente al módulo de forma continua o intermitente. Además, para el lavado a contracorriente de la membrana de separación, el flujo cruzado puede o no estar presente. Cuando el lavado a contracorriente se lleva a cabo mientras el flujo cruzado está presente, el lavado a contracorriente se puede realizar con una presión superior al total de la presión de flujo cruzado y la diferencia de presión entre membranas de separación.

Como se ha descrito en el presente documento, el lavado a contracorriente indica un método para eliminar sustancias contaminantes en la superficie de la membrana pasando líquido de lavado desde el lado del líquido de filtración, es decir, lado secundario, al lado del líquido de fermentación, es decir, lado primario de la membrana de separación. El lavado a contracorriente se puede realizar utilizando agua o líquido de lavado. En cuanto al líquido de lavado, agua que contiene álcali, ácido, se puede usar agente oxidante o agente reductor en la medida en que la fermentación no se inhiba significativamente. En este caso, ejemplos del álcali incluyen hidróxido de sodio e hidróxido de calcio. Ejemplos del ácido incluyen ácido oxálico, ácido cítrico, ácido clorhídrico y ácido nítrico. Ejemplos del agente oxidante incluyen sal de hipoclorito y peróxido. Ejemplos del agente reductor incluyen un agente reductor inorgánico tal como hidrogenosulfito de sodio, sulfito de sodio y tiosulfato de sodio.

Además, dado que el lavado a contracorriente se realiza para evitar grandes diferencias de presión transmembrana entre membranas de separación, se lleva a cabo preferiblemente periódicamente con un intervalo de tiempo apropiado. Dado que la fermentación se realiza continuamente para fermentación continua, es necesario agregar un líquido de control de pH siempre que ocurra un cambio de pH de acuerdo con la fermentación, y por lo tanto, el líquido de control de pH debe agregarse continuamente. Aunque se puede considerar agregar álcali o ácido a un líquido de lavado a contracorriente, que luego se usa para controlar el pH del líquido de fermentación, es difícil decir de forma limitada que el lavado a contracorriente se realiza en el momento que requiere el control del pH y, por lo tanto, no es adecuado para una aplicación relacionada con el control del pH.

Además, es difícil decir de manera limitada que el álcali o el ácido agregado para lavar la membrana de separación para el lavado a contracorriente es el mismo que el álcali o el ácido que se requiere para el control del pH en ese momento, y también puede haber un caso en el que, aunque se agregue un álcali para el lavado a contracorriente, es necesario agregar un ácido para controlar el pH.

Además, dado que el lavado a contracorriente incluye la permeación desde el lado secundario al lado primario de la membrana de separación, el álcali o ácido preferiblemente no contienen materia sólida. Sin embargo, para control del pH, solo se requiere que sea soluble después de ser agregado a un líquido de fermentación y, por lo tanto, se puede usar un álcali o un ácido en fase de suspensión.

Por ejemplo, cuando un producto químico obtenido por fermentación es ácido láctico, es necesario utilizar un álcali para neutralizar el pH, que cambia hacia un lado ácido de acuerdo con la producción de ácido láctico, para mantener un pH óptimo para la fermentación. Sin embargo, a medida que la velocidad de fermentación se vuelve más rápida en la fermentación continua, se necesita agregar una gran cantidad de álcali. Cuando se usa hidróxido de calcio como agente neutralizante, está presente como un sólido, ya que no se disuelve a una concentración de aproximadamente 0,01 N o más, y por lo tanto no es adecuado como líquido de lavado a contracorriente. Por tales razones, la neutralización se realiza con una solución de hidróxido de calcio con una concentración de aproximadamente 0,01 N o menos, pero en tal caso, se necesita agregar una mayor cantidad de líquido de control de pH, que finalmente conduce a un líquido de fermentación diluido, produciendo una menor concentración química. Como resultado, existe el problema de que se requiere energía adicional para realizar la evaporación o similar durante el tratamiento posterior para obtener un producto químico del líquido de fermentación.

Cuando el pH del líquido de fermentación está fuera del intervalo óptimo incluso durante un período temporal, la producción de fermentación puede reducirse y la actividad de los microorganismos puede verse afectada durante ese período. Por tales razones, incluso cuando se agrega un álcali o un ácido para el lavado a contracorriente, que

tiene ambas funciones de líquido de lavado a contracorriente y líquido de control de pH, no se obtiene. Por lo tanto, para controlar el pH del líquido de fermentación dentro de un intervalo apropiado, es necesario tener por separado un dispositivo de control para el control del pH.

5 Cuando el líquido de lavado a contracorriente contiene un agente oxidante, existe la posibilidad de que el agente oxidante permanezca en el módulo de membrana de separación y las tuberías en el lado de filtración, es decir, un lado secundario, después del lavado. Por lo tanto, es posible que, después del lavado a contracorriente, se pase una solución acuosa que contiene un agente reductor desde el lado primario al lado secundario. En ese tiempo, la concentración de un agente reductor puede estar entre 1 ppm y 5000 ppm. Preferentemente, es de una a cinco veces más o menos la concentración teórica requerida para reducir la neutralización, en comparación con el agente oxidante presumiblemente restante. Además, el período para filtrar una solución acuosa que contiene un agente reductor se determina en función del período de lavado a contracorriente utilizando un agente oxidante. También es posible que, considerando una influencia sobre microorganismos o similares, se realice un lavado a contracorriente utilizando una pluralidad de agentes oxidantes y luego se realiza el lavado con el agente reductor, si se requiere.

15 Además, con respecto al tiempo para filtrar el agua que contiene un agente reductor y la velocidad de inyección, se realiza preferiblemente hasta que el agente oxidante en el módulo de membrana de separación o similar se neutralice por reducción. Por ejemplo, cuando se usa hipoclorito de sodio como agente oxidante, se realiza preferiblemente hasta que la concentración de cloro libre en la tubería secundaria en el lado de filtración sea de 0,1 ppm aproximadamente. Ejemplos del método para medir la concentración de cloro libre incluyen el método DPD, el método de corriente eléctrica, y un método que utiliza espectrofotómetro. Para la medición, el agua se recoge adecuadamente y la concentración de cloro libre se mide mediante el método DPD o el método de corriente eléctrica. Usando un dispositivo de medición automática continua equipado con espectrofotómetro, se mide la concentración de cloro libre. De acuerdo con la medición, se controla la concentración de cloro libre y se determina el tiempo para filtrar el agua añadida con un agente reductor.

20 Con respecto al líquido de lavado dentro del intervalo en el que el efecto de la invención no se inhibe como se describe en el presente documento, para hipoclorito de sodio, por ejemplo, es preferible utilizar un líquido de lavado que tenga una concentración efectiva de cloro de 10 a 5000 ppm. Para hidróxido de sodio e hidróxido de calcio, por ejemplo, se usa preferiblemente un líquido de lavado con un pH de 10 a 13. El daño de la membrana de separación o la mala influencia en los microorganismos puede ocurrir a una concentración que es más alta que el intervalo anterior. Por otro lado, a una concentración inferior al intervalo anterior, puede haber una disminución en el efecto de lavado de membrana.

30 El líquido de lavado a contracorriente también se puede usar a alta temperatura. Además, la velocidad de lavado a contracorriente del líquido de lavado a contracorriente es preferiblemente de 0,5 veces a 10 veces la velocidad de filtración de membrana. Más preferentemente, es de 1 a 5 veces la tasa de filtración de membrana. Cuando la velocidad de lavado a contracorriente es igual o inferior a 10 veces la velocidad de filtración de la membrana, se puede reducir la posibilidad de tener daños en la membrana de separación. Además, cuando es igual o superior a 0,5 veces la tasa de filtración de membrana, el efecto de lavado se puede obtener a un nivel suficiente.

40 El período de lavado a contracorriente con líquido de lavado a contracorriente puede determinarse en función de la diferencia de presión transmembrana y un cambio en la diferencia de presión transmembrana. El período de lavado a contracorriente está en el intervalo de 0,5 veces a 12 veces por hora. Más preferentemente, está en el intervalo de 1 vez a 6 veces por hora. Cuando el período de lavado a contracorriente es mayor que el intervalo, pueden producirse daños en una membrana de separación y, por lo tanto, el tiempo de filtración se acorta. Por otro lado, cuando es más pequeño que el intervalo, el efecto de lavado no se puede obtener a un nivel suficiente.

50 El tiempo de lavado a contracorriente con líquido de lavado a contracorriente puede determinarse en función del período de lavado a contracorriente, la diferencia de presión transmembrana, y un cambio en la diferencia de presión transmembrana. El tiempo de lavado a contracorriente está en el intervalo de 5 segundos a 300 segundos por lavado. Más preferentemente, está en el intervalo de 30 segundos a 120 segundos por lavado. Cuando el tiempo de lavado a contracorriente es mayor que el intervalo, se pueden producir daños en una membrana de separación. Por otro lado, cuando es más corto que el intervalo, el efecto de lavado no se puede obtener a un nivel suficiente.

55 Para el lavado a contracorriente, también es posible sumergir la membrana de separación en el líquido de lavado a contracorriente después de detener primero la filtración. El tiempo de inmersión puede determinarse en función del período de lavado de inmersión, la diferencia de presión transmembrana, y un cambio en la diferencia de presión transmembrana. El tiempo de inmersión está preferiblemente en el intervalo de un minuto a 24 horas por inmersión, y más preferiblemente en el intervalo de 10 minutos a 12 horas por inmersión.

60 Para un aparato de fermentación continua, también es preferible que las membranas de separación estén dispuestas en múltiples series y, cuando las membranas de separación se someten a lavado por inmersión con líquido de lavado a contracorriente, la conversión se realiza para tener un lavado por inmersión de solo una parte de la serie y, por lo tanto, la filtración no se detiene por completo.

65

Con respecto al tanque de almacenamiento de líquido de lavado (es decir, tanque de líquido de lavado), bombas para suministrar líquido de lavado y tuberías desde el tanque de almacenamiento de líquido de lavado al módulo y válvulas, aquellas que tienen excelente resistencia química, pueden ser utilizadas. Aunque la inyección de líquido de lavado a contracorriente se puede realizar manualmente, es preferible que se realice la inyección, después de
 5 instalar un dispositivo para controlar la filtración y el lavado posterior, controlando automáticamente la bomba de filtración, la válvula lateral de filtración, la bomba de suministro de líquido de lavado y la válvula de suministro de líquido de lavado usando un temporizador o similar.

<Aparato para la producción de productos químicos>

10 El aparato de fermentación continua usado para la realización de la invención se describe a la vista de los dibujos. El aparato de fermentación continua descrito a continuación es un aparato ejemplar para llevar a cabo el método para producir un producto químico descrito anteriormente. Por lo tanto, con respecto a las constituciones del aparato para llevar a cabo el método de producción, se puede omitir la explicación de las constituciones que ya se han descrito en
 15 la sección del método de producción.

La figura 1 es un diagrama esquemático que ilustra un aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana. Un aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 100 está equipado con un tanque de fermentación 1 para convertir la materia prima de fermentación en un líquido de fermentación que
 20 contiene un producto químico por cultivo de fermentación de microorganismos o similares y una unidad de membrana de separación 30 para recoger un producto químico como líquido filtrado por filtración del líquido de fermentación convertido en el tanque de fermentación 1 y para devolver el líquido no filtrado al tanque de fermentación 1. En la unidad de membrana de separación 30, tres módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C están dispuestos en paralelo.

25 El tanque de fermentación 1 está equipado con un dispositivo de control de temperatura 3 para controlar la temperatura dentro del tanque de fermentación 1, un dispositivo agitador 4 para agitar el líquido de fermentación en el tanque de fermentación 1, un sensor de pH y un dispositivo de control 5 para detectar el pH del líquido de cultivo y controlar una bomba de suministro de agente neutralizante 10 de acuerdo con el resultado de la detección, de modo
 30 que el pH del líquido de cultivo se mantenga dentro de la región de pH establecida, un sensor de nivel y un dispositivo de control 6 para controlar una bomba de suministro de medio de cultivo 9 y una bomba de suministro de agua 14 para detectar el nivel de líquido en el tanque de fermentación 1 y mantener el nivel de líquido dentro del intervalo establecido, y un dispositivo de suministro de gas 13 para suministrar gas al tanque de fermentación 1.

35 La materia prima y los microorganismos o las células de cultivo se agregan al tanque de fermentación 1. La etapa de fermentación progresa en el tanque de fermentación 1. En primer lugar, por medio de la bomba de suministro de medio de cultivo 9, la materia prima se agrega desde el tanque de materia prima al tanque de fermentación 1. La bomba de suministro de agente neutralizante 10 está conectada al baño de agente neutralizante para almacenar un agente neutralizante, y en el baño de agente neutralizante, están contenidas una solución acuosa ácida o una
 40 solución acuosa alcalina adecuadamente seleccionada dependiendo de la materia prima y los microorganismos o células de cultivo que se usan. Al operar la bomba de suministro de agente neutralizante 10 para agregar el agente neutralizante al tanque de fermentación 1, el sensor de pH y el dispositivo de control 5 controlan el pH del líquido de cultivo al pH deseado. Como el pH del líquido de cultivo se mantiene dentro de un cierto intervalo, la producción de fermentación se puede realizar con alta productividad. El agente neutralizante, es decir, una solución acuosa ácida o
 45 una solución acuosa alcalina, corresponde al líquido que controla el pH.

El dispositivo de control de temperatura 3 está equipado con un sensor de temperatura para detectar temperatura, una parte de calentamiento, una parte de enfriamiento y una parte de control. El dispositivo de control de temperatura 3 mide la temperatura dentro del tanque de fermentación 1 y, según el resultado de la detección,
 50 controla la temperatura de la parte de calentamiento y la parte de enfriamiento por la parte de control para que la temperatura exhiba un valor dentro de un cierto intervalo. Al hacer eso, la temperatura del tanque de fermentación 1 se mantiene a nivel constante, permitiendo una alta concentración de los microorganismos.

Se puede agregar agua directa o indirectamente al tanque de fermentación 1. La bomba de suministro de agua 14 suministra directamente agua al tanque de fermentación 1. El suministro indirecto de agua incluye el suministro de materia prima y la adición de un agente de control de pH o similar. Los materiales que se agregarán a un aparato de fermentación continua se esterilizan preferiblemente para evitar la contaminación por contaminantes y para lograr una fermentación eficiente. Por ejemplo, el medio de cultivo puede esterilizarse por calentamiento después de
 60 mezclar los materiales del medio de cultivo. Además, el agua que se agregará al medio de cultivo, el líquido que controla el pH, y un tanque de fermentación puede esterilizarse filtrándolo a través de un filtro esterilizante, si es necesario.

El sensor de nivel y el dispositivo de control 6 están equipados con un sensor para detectar el nivel de líquido en el tanque de fermentación 1, y un dispositivo de control. Al controlar la bomba de suministro de medio de cultivo 9 y la
 65 bomba de suministro de agua 14 en función del resultado de detección obtenido por el sensor, el dispositivo de control controla la cantidad de líquido introducida en el tanque de fermentación 1 y, como resultado, el nivel de

Líquido en el tanque de fermentación 1 se mantiene dentro de cierto intervalo.

Para la fermentación aeróbica, el gas se introduce en el tanque de fermentación 1 por medio del dispositivo de suministro de gas 13 y la fermentación se realiza disolviendo oxígeno en el líquido de fermentación. Sin embargo, para fermentación continua, para recoger un producto químico del filtrado y mantener o devolver simultáneamente los microorganismos o las células de cultivo en líquido concentrado al líquido de cultivo de fermentación cuando los microorganismos o las células de cultivo se filtran utilizando un módulo de membrana de separación 2, el líquido de fermentación se somete a circulación de flujo cruzado en el módulo de membrana de separación 2. Al suministrar gas a una línea de transporte de líquido para circulación o al módulo de membrana de separación 2, el oxígeno se puede disolver en el líquido de fermentación en un lugar diferente del tanque de fermentación 1 y los microorganismos o similares precipitados en la superficie de la membrana de separación se pueden eliminar por la fuerza de corte del gas.

En este caso, con respecto al gas, se requiere gas que contenga oxígeno para fermentación aeróbica. Puede suministrarse en forma de gas puro o gas sin efectos adversos sobre la fermentación, por ejemplo, aire, nitrógeno, dióxido de carbono, metano o gas con concentración de oxígeno ajustada mediante la adición de gas de mezcla que contiene esos gases. Por su parte, para fermentación anaerobia, si es necesario disminuir la tasa de suministro de oxígeno, es posible suministrar la mezcla obtenida al mezclar aire con gas que no contiene oxígeno tal como dióxido de carbono, nitrógeno, metano y argón.

Una fuente de suministro de gas puede ser un dispositivo capaz de comprimir gas y luego suministrar el gas comprimido a presión constante, o un tanque capaz de suministrar gas a presión constante en el que el gas ya ha sido comprimido. Gas comprimido suministrado por medio de un cilindro de gas, un soplador, se puede usar un compresor o una tubería.

En la tubería desde la fuente de suministro de gas a una salida de suministro de gas, se instala un medidor de flujo o similar para permitir la medición de la cantidad de suministro de gas. Además, instalando una válvula o similar en la tubería, se controla la cantidad de flujo de suministro. La válvula es para controlar la cantidad de flujo de gas, y al instalar una válvula automática, el suministro de gas se puede hacer de forma intermitente. El suministro de gas se puede hacer manualmente usando una válvula. Sin embargo, es preferible que, instalando un dispositivo para controlar la cantidad de suministro de gas, el gas se suministre controlando automáticamente una bomba de filtración, una válvula lateral de filtración, una válvula de suministro de gas y un medidor de flujo por medio de un temporizador o similar. Sin embargo, si se puede determinar el caudal de gas a suministrar y se puede controlar el caudal del mismo sin instalar el medidor de flujo, la válvula o el dispositivo de control, no es particularmente limitado.

En la tubería desde la fuente de suministro de gas a la salida de suministro de gas, se instala preferiblemente un dispositivo de esterilización o un filtro de esterilización para evitar la incorporación de bacterias no deseadas a un sistema de fermentación.

La salida de suministro de gas solo es necesaria para suministrar gas desde la fuente de suministro de gas al lado primario del módulo de membrana de separación 2. La salida de suministro de gas puede formarse en la parte inferior del módulo de membrana de separación 2, o puede formarse en una tubería 20 que conecta el módulo de membrana de separación 2 al tanque de fermentación 1. Cuando el líquido de fermentación se transporta desde el tanque de fermentación 1 al módulo de membrana de separación 2 por medio de una bomba de circulación 8, la salida de suministro de gas puede formarse entre el líquido de fermentación y la bomba de circulación 8 o entre la bomba de circulación 8 y el módulo de membrana de separación 2.

La salida de suministro de gas puede tener cualquier tamaño si permite el suministro de la cantidad de suministro de gas y el líquido de fermentación no causa obstrucción. Para evitar la incorporación de bacterias no deseadas al sistema de fermentación, se puede instalar un filtro esterilizante o similar.

Además, cuando se instala una línea de suministro de gas para cada uno de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C, se puede hacer un suministro de gas para cada uno de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C también. También es posible que, de acuerdo con un efecto de eliminación de microorganismos o similares precipitados en la superficie de la membrana de separación por la fuerza de corte del gas, se puede suministrar gas de forma intermitente para reducir la cantidad de gas utilizado.

La unidad de membrana de separación 30 está equipada con el módulo de membrana de separación 2, la bomba de circulación 8 para transportar líquido de fermentación al módulo de membrana de separación 2, un dispositivo de lavado de membrana de separación 40 para realizar un lavado a contracorriente del módulo de membrana de separación 2, y un dispositivo de control 50 para controlar cada parte de la unidad de membrana de separación 30.

El módulo de membrana de separación 2 está equipado con varias membranas de fibra hueca. En cuanto al módulo de membrana de separación 2, es preferible que el líquido de fermentación se transporte de manera uniforme, y para lograr un transporte uniforme, la resistencia al transporte de líquidos es pequeña en comparación con la presión de transporte de líquidos, dependiendo de la viscosidad del líquido de fermentación a transportar y la longitud y el

espesor de la tubería de la línea de transporte de líquido. Aunque tres módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C están dispuestos en paralelo, el número de los módulos de membrana de separación 2 no está particularmente limitado siempre que se utilicen varios módulos. El número de las series del módulo de membrana de separación 2 se determina preferiblemente teniendo en cuenta un modo de funcionamiento del módulo de membrana de separación 2 que se describe a continuación y también las especificaciones de una bomba de circulación a utilizar.

Especificaciones de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C, incluyendo la longitud, la relación de llenado y el tipo de membrana de separación pueden ser iguales o variadas. Sin embargo, cuando se cambia la proporción de llenado, por ejemplo, el flujo de flujo cruzado es diferente para cada módulo de membrana de separación 2, y puede producirse un fenómeno en el que el efecto de lavado de la membrana de separación por la fuerza de corte generada por el movimiento de flujo cruzado es diferente. Además, la tasa de filtración del módulo de membrana de separación 2 debe establecerse por separado y, por lo tanto, el número de piezas aumenta, haciendo que la gestión del inventario sea más engorrosa. Por lo tanto, desde el punto de vista de la gestión de producción, especificaciones de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C son preferiblemente iguales.

Por medio de la bomba de circulación 8, el líquido de fermentación en el tanque de fermentación 1 se transporta a los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C a través de la tubería 20. Entre la bomba de circulación 8 y los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C, la válvula de circulación 28 está instalada. La tubería 20 está ramificada a una tubería 20A, una tubería 20B, y una tubería 20C, y en la tubería 20A, la tubería 20B y la tubería 20C, una válvula 19A, una válvula 19B y una válvula 19C están instaladas, respectivamente.

En la tubería 20, que es una línea de suministro para el líquido de fermentación desde el tanque de fermentación 1 al módulo de membrana de separación 2, se incluye una tubería 27 como derivación para circular al tanque de fermentación 1 sin intervención del módulo de membrana de separación 2 y una válvula 17 y una tubería 29 como derivación para circular a la línea introducida con la bomba de circulación 8 y una válvula 18. Al formar una línea de derivación circulante, para un caso en el que una parte del módulo de membrana de separación 2 se detiene cuando la propiedad de filtrado se deteriora o similar, la velocidad de flujo cruzado correspondiente al módulo de membrana de separación 2 en modo de parada puede fluir en la derivación, y por lo tanto se puede suprimir la fluctuación en la presión de flujo cruzado.

El filtrado que es filtrado por cada uno de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C se transportan a una parte de recogida de filtrado a través de una tubería 21A, una tubería 21B y una tubería 21C. En la tubería 21A, la tubería 21B y la tubería 21C, una válvula de filtración 15A, una válvula de filtración 15B, y una válvula de filtración 15C, y una bomba de filtración 11A, una bomba de filtración 11B y una bomba de filtración 11C se instalan, respectivamente. Además, en los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C, sensores de diferencia de presión 7A, 7B y 7C están instalados para medir la diferencia de presión entre el lado primario al que se suministra el líquido de fermentación y el lado secundario en el que se filtra el filtrado.

Con el dispositivo de control 50 que abre la válvula de circulación 28, una válvula 19 y una válvula de filtración 15 y permite el transporte del líquido de fermentación a los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C con ayuda de la bomba de circulación 8, el producto químico como producto de fermentación se recupera por filtración. En el momento de la filtración, es posible que la diferencia de presión entre el lado primario y el lado secundario se mida usando un sensor de diferencia de presión 7 y la succión de filtración se realice accionando una bomba de filtración 11. Sin embargo, incluso sin instalar el sensor de diferencia de presión 7 y la bomba de filtración 11, el filtrado se puede recoger.

El líquido de fermentación no filtrado por los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C (es decir, líquido no filtrado) se devuelve al tanque de fermentación 1 a través de una tubería 23A, una tubería 23B y una tubería 23C. En la tubería 23A, la tubería 23B y la tubería 23C, una válvula 22A, una válvula 22B y una válvula 22C están instaladas, respectivamente.

El dispositivo de lavado de membrana de separación 40 está equipado con un tanque de líquido de lavado para almacenar líquido de lavado, una tubería 24A, una tubería 24B y una tubería 24C para transportar el líquido de lavado a cada uno de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C, y una bomba de suministro 12A, una bomba de suministro 12B y una bomba de suministro 12C. Además, en la tubería 24A, la tubería 24B y la tubería 24C, una válvula de líquido de lavado 16A, una válvula de líquido de lavado 16B y una válvula de líquido de lavado 16C se instalan, respectivamente.

Con respecto al tanque de líquido de lavado, una bomba de suministro 12, una tubería 24 desde el tanque de líquido de lavado al módulo de membrana de separación 2, y una válvula de líquido de lavado 16, aquellas que tienen excelente resistencia química, pueden ser utilizadas. Aunque la inyección de líquido de lavado a contracorriente se puede realizar manualmente, es preferible que la inyección se realice controlando automáticamente la bomba de filtración 11, la válvula de filtración 15, la bomba de suministro 12 y la válvula de líquido de lavado 16 usando un temporizador o similar con ayuda del dispositivo de control 50.

Las condiciones para el lavado a contracorriente pueden ser iguales o variadas por separado para los módulos de

membrana de separación 2A, 2B y 2C. Por ejemplo, es posible que la diferencia de presión entre las membranas de separación se mida por el sensor de diferencia de presión 7 y que la tasa de lavado a contracorriente aumente para el módulo de membrana de separación 2 que tiene una alta obstrucción (es decir, diferencia de alta presión) o el tiempo de lavado a contracorriente se alargue. Por otro lado, también es posible que la velocidad de lavado a contracorriente disminuya para el módulo de membrana de separación 2 que tiene poca obstrucción, o que el tiempo de lavado a contracorriente se acorte y el tiempo de filtración se alargue.

Además, variando la presión del líquido de fermentación suministrado al lado primario del módulo de membrana de separación 2, el rendimiento de filtrado de la membrana de separación se puede mantener a buen nivel. También, se puede crear una región de flujo turbulento localmente variando la presión de descarga de la bomba de circulación 8 para que la fuerza de corte del líquido de fermentación de flujo cruzado se incremente y se puedan eliminar precipitados tales como microorganismos precipitados en la superficie de la membrana de separación.

La variación de la presión de descarga de la bomba de circulación 8 puede ser una variación continua. En general, la operación se realiza con una presión de descarga casi constante de la bomba de circulación 8. Sin embargo, modificando solo el tiempo establecido de acuerdo con la manipulación de la válvula de control o similar, la presión de descarga de la bomba de circulación 8 puede variar de forma intermitente.

Cuando la variación en la presión de descarga de la bomba de circulación 8 es excesivamente pequeña, el efecto de eliminar los precipitados es pequeño. Por otro lado, cuando la variación de presión es excesivamente alta, una fuga de una parte de conexión puede ser causada por la búsqueda de una tubería de transporte de líquido. Por tales razones, el grado de variación de presión de la bomba de circulación 8 está preferiblemente entre el 3 % y el 20 % en comparación con la presión de descarga.

Cuando la presión de descarga de la bomba de circulación 8 varía, el gas puede introducirse en el líquido de fermentación para ser suministrado introduciendo gas simultáneamente en la línea de transporte de líquido para la circulación de flujo cruzado, por ejemplo, a la tubería 20 y al módulo de membrana de separación 2, y la fuerza de corte puede ser reforzada por el gas introducido en el líquido de fermentación. Como resultado, el efecto de eliminar microorganismos o similares que se precipitan en la superficie de la membrana de separación puede potenciarse aún más.

Con el dispositivo de control 50 permitiendo la apertura de la válvula de líquido de lavado 16 y el transporte del líquido de lavado a través de la bomba de suministro 12 al lado del filtrado como el lado secundario del módulo de membrana de separación 2, se realiza el lavado a contracorriente del módulo de membrana de separación 2. En ese tiempo, la válvula 19 en la tubería 20 para suministrar el líquido de fermentación al módulo de membrana de separación 2 está cerrada, mientras que la válvula 22 en una tubería 23 para devolver el líquido no filtrado al tanque de fermentación 1 está abierta. Además, para evitar la incorporación de líquido de lavado a la parte de recogida del filtrado, el control se realiza para cerrar la válvula de filtración 15.

De acuerdo con el aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 100 de la primera realización, el líquido de fermentación que contiene el producto de fermentación es filtrado por el módulo de membrana de separación 2 para aislarse como microorganismos o células de cultivo y producto de fermentación, que luego se retiran de un sistema de aparatos. Además, los microorganismos aislados o las células de cultivo se devuelven al tanque de fermentación 1 y permanecen en el sistema del aparato, y por lo tanto la concentración de los microorganismos se mantiene a un nivel alto en el sistema del aparato. Como resultado, se puede lograr la producción de fermentación con alta productividad.

En la unidad de membrana de separación 30, los precipitados en la superficie de la membrana de separación pueden eliminarse mediante la fuerza de corte del movimiento de flujo cruzado. Es preferible que, realizando una filtración intermitente en la que el tratamiento de filtración y el tratamiento de parada de filtración se repiten alternativamente y, en particular, aumentando la fuerza de corte del movimiento de flujo cruzado durante el tratamiento de parada de filtración en el que se detiene la filtración, se eliminen los precipitados en la superficie de la membrana de separación. Por ejemplo, para filtración intermitente en la que se repite el tratamiento de filtración durante nueve minutos y el tratamiento de parada de filtración durante un minuto, durante nueve minutos de filtración, la materia prima se agrega a un tanque de fermentación en la misma cantidad que el líquido de fermentación reducido por filtración, pero durante un minuto de parada de filtración, la bomba de circulación 8 devuelve toda la cantidad de líquido de fermentación al tanque de fermentación 1 para que el líquido de fermentación no se reduzca y la materia prima no se agregue al tanque de fermentación. Por lo tanto, en el aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 100, cuando el tratamiento de filtración durante nueve minutos y el tratamiento de parada de filtración durante un minuto se realizan al mismo tiempo utilizando los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C, la materia prima se agrega durante la filtración, pero no se agrega durante el tratamiento de parada de filtración. Cuando la adición de materia prima es intermitente, la concentración de la materia prima no es estable en el tanque de fermentación 1, y puede poner en peligro la fermentación estable. Por tales razones, en la primera realización, es efectivo controlar de modo que los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no tienen simultáneamente parada de filtración y los tratamientos de parada de filtración de los módulos de membrana de separación 2 no se solapan para que se pueda obtener una cantidad

de filtración uniforme.

El tratamiento de filtración intermitente se describirá a la vista de la figura 2. La FIG. 2 es un diagrama de flujo para describir el tratamiento de filtración intermitente. Cuando varios módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C se utilizan para el tratamiento de filtración intermitente, es preferible realizar el tratamiento de filtración intermitente controlando el tiempo del tratamiento de parada de filtración de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C. Controlar el momento del tratamiento de parada de filtración significa que, por ejemplo, el tratamiento de parada de filtración de al menos uno de los módulos de membrana de separación 2 se realiza durante el tratamiento de filtración de otros módulos de membrana de separación 2. Preferentemente, el control se realiza de manera que los tratamientos de parada de filtración de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no se superponen entre sí. Cuando se realiza una filtración intermitente de manera que los tratamientos de parada de filtración de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no se superponen entre sí, el tratamiento de filtración se realiza primero con todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C (Etapa S1). Para realizar el tratamiento de filtración con todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C, las válvulas de filtración 15A, 15B y 15C están abiertas, y con el accionamiento de las bombas de filtración 11A, 11B y 11C, el líquido de fermentación se suministra a los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C por medio de la bomba de circulación 8 para filtración. Además, en cada etapa descrita a continuación, la válvula de circulación 28, la válvula 19A, la válvula 19B y la válvula 19C, la válvula 22A, la válvula 22B y la válvula 22C están todas en estado abierto, y el líquido de fermentación no filtrado por los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C se somete a flujo cruzado al tanque de fermentación 1.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, dos minutos después), el módulo de membrana de separación 2A se acciona para el tratamiento de parada de filtración (Etapa S2). Cuando el módulo de membrana de separación 2A es accionado para el tratamiento de parada de filtración y los módulos de membrana de separación restantes 2B y 2C son accionados para el tratamiento de filtración, las válvulas de filtración 15B y 15C están abiertas, la válvula de filtración 15A está cerrada, las bombas de filtración 11B y 11C están accionadas y la bomba de filtración 11A se detiene, y también se suministra líquido de fermentación a los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C por medio de la bomba de circulación 8. Por consiguiente, la filtración se produce solo en los módulos de membrana de separación 2B y 2C. El módulo de membrana de separación 2A tiene el tratamiento de parada de filtración y los precipitados en la membrana se eliminan mediante líquido de fermentación de flujo cruzado en el módulo de membrana de separación 2A.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, un minuto después), el tratamiento de parada de filtración por el módulo de membrana de separación 2A finaliza y el tratamiento de filtración se lleva a cabo utilizando todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C (Etapa S3). Al cambiar la válvula de filtración 15A a un estado abierto y accionar la bomba de filtración 11A, el tratamiento de filtración se realiza en todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, dos minutos después), se realiza el tratamiento de parada de filtración por el módulo de membrana de separación 2B (Etapa S4). Cuando el tratamiento de parada de filtración se realiza con el módulo de membrana de separación 2B y los módulos de membrana de separación restantes 2A y 2C se usan para el tratamiento de filtración, cambiando la válvula de filtración 15B a un estado cerrado y deteniendo la bomba de filtración 11B, la filtración se produce solo en los módulos de membrana de separación 2A y 2C, y el tratamiento de detención de filtración se produce en el módulo de membrana de separación 2B. Los precipitados en la membrana se eliminan mediante líquido de fermentación de flujo cruzado en el módulo de membrana de separación 2B.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, un minuto después), el tratamiento de parada de filtración por el módulo de membrana de separación 2B finaliza y el tratamiento de filtración se lleva a cabo utilizando todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C (Etapa S5). Al cambiar la válvula de filtración 15B a un estado abierto y accionar la bomba de filtración 11B, el tratamiento de filtración se realiza en todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, dos minutos después), se realiza el tratamiento de parada de filtración por el módulo de membrana de separación 2C (Etapa S6). Cuando el tratamiento de parada de filtración se realiza con el módulo de membrana de separación 2C y los módulos de membrana de separación restantes 2A y 2B se usan para el tratamiento de filtración, cambiando la válvula de filtración 15C a un estado cerrado y deteniendo la bomba de filtración 11C, la filtración se produce solo en los módulos de membrana de separación 2A y 2B, y el tratamiento de detención de filtración se produce en el módulo de membrana de separación 2C. Los precipitados en la membrana se eliminan mediante líquido de fermentación de flujo cruzado en el módulo de membrana de separación 2C.

Al repetir el tratamiento de filtración intermitente descrito anteriormente, el control se puede realizar de manera que los tratamientos de parada de filtración de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no se superponen entre sí.

De acuerdo con el flujo descrito anteriormente, el líquido de fermentación también se pasa a través del módulo de membrana de separación 2 que tiene parada de filtración por medio de la bomba de circulación 8. Sin embargo, es posible detener el paso de líquido por medio de la bomba de circulación 8 cerrando la válvula 19 del módulo de membrana de separación 2 con parada de filtración. Como se espera que elimine las incrustaciones en la superficie de la membrana del módulo de membrana de separación 2 por la fuerza de corte generada por el movimiento de flujo cruzado, que se causa mediante la bomba de circulación 8, es preferible tener un movimiento de flujo cruzado incluso durante la parada de filtración.

Durante el tratamiento de parada de filtración, también se puede realizar un lavado a contracorriente de la membrana.

Cuando se realiza el lavado a contracorriente durante la parada de filtración, durante nueve minutos de filtración, la materia prima se agrega a un tanque de fermentación en la misma cantidad que el líquido de fermentación reducido por filtración, pero durante un minuto de lavado a contracorriente durante la parada de filtración, el líquido de lavado para el lavado a contracorriente fluye hacia el tanque de fermentación 1, produciendo una mayor cantidad de líquido de fermentación en el tanque de fermentación 1. Cuando la cantidad de líquido en el tanque de fermentación 1 es mayor que el valor predeterminado, no se agrega materia prima al tanque de fermentación 1 hasta que se resuelva la mayor cantidad de líquido de lavado a contracorriente. Cuando la filtración durante nueve minutos y la parada de filtración y el lavado a contracorriente durante un minuto se repiten todo al mismo tiempo con varios módulos de membrana de separación 2, la materia prima se agrega intermitentemente para que la concentración de la materia prima no sea estable en el tanque de fermentación 1 y, como resultado, puede ser difícil tener una fermentación estable. Por tales razones, es efectivo tener una sincronización escalonada de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C para no tener lavado a contracorriente simultáneo y controlar para tener una cantidad de filtrado uniforme.

En vista de la figura 3, se describirá el tratamiento de filtración intermitente en el que se realiza el lavado a contracorriente durante el tratamiento de parada de filtración. La figura 3 es un diagrama de flujo para describir el tratamiento de filtración intermitente de acuerdo con un ejemplo de modificación. Cuando se realiza el lavado a contracorriente durante la parada de filtración de varios módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C, es preferible realizar un tratamiento de filtración intermitente controlando el tiempo de lavado a contracorriente con los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C. Controlar el momento del lavado a contracorriente significa que, el tratamiento de lavado a contracorriente de al menos uno de los módulos de membrana de separación 2 se realiza durante el tratamiento de filtración de otros módulos de membrana de separación 2, y preferiblemente, tratamientos de lavado a contracorriente de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no se superponen entre sí. Cuando se realiza una filtración intermitente de modo que los tratamientos de lavado a contracorriente de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no se superponen entre sí, el tratamiento de filtración se realiza primero con todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C (Etapa S11). Para realizar el tratamiento de filtración con todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C, las válvulas de filtración 15A, 15B y 15C están abiertas, y las bombas de filtración 11A, 11B y 11C son accionadas y también se suministra líquido de fermentación a los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C por medio de la bomba de circulación 8 para filtración. Además, en todas las etapas descritas a continuación, la válvula de circulación 28, la válvula 19A, la válvula 19B y la válvula 19C, la válvula 22A, la válvula 22B y la válvula 22C están todas en estado abierto, mientras que el líquido de fermentación no se filtra por los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C se somete a flujo cruzado al tanque de fermentación 1.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, dos minutos después), el módulo de membrana de separación 2A se acciona para el tratamiento de lavado a contracorriente (Etapa S12). Cuando el módulo de membrana de separación 2A es accionado para el tratamiento de lavado a contracorriente y los módulos de membrana de separación restantes 2B y 2C son accionados para el tratamiento de filtración, las válvulas de filtración 15B y 15C están abiertas, la válvula de filtración 15A está cerrada, las bombas de filtración 11B y 11C están accionadas y la bomba de filtración 11A se detiene y también se suministra líquido de fermentación a los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C por medio de la bomba de circulación 8. Además, cuando las válvulas de líquido de lavado 16B y 16C están cerradas, la válvula de líquido de lavado 16A está abierta, las bombas de suministro 12B y 12C se detienen, y la bomba de suministro 12A se acciona, los módulos de membrana de separación 2B y 2C funcionan para filtración y el módulo de membrana de separación 2A funciona para lavado a contracorriente. En el módulo de membrana de separación 2A, el líquido de lavado se suministra al lado secundario del módulo de membrana de separación 2A por medio de la bomba de suministro 12A y el líquido de lavado se filtra en el lado primario para eliminar los precipitados en la membrana.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, un minuto después), el tratamiento de lavado a contracorriente por el módulo de membrana de separación 2A finaliza y el tratamiento de filtración se realiza con todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C (Etapa S13). Entonces, cambiando la válvula de líquido de lavado 16A a un estado cerrado, deteniendo la bomba de suministro 12A, cambiando la válvula de filtración 15A a un estado abierto, y accionando la bomba de filtración 11A, el tratamiento de filtración se lleva a cabo con todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, dos minutos después), el módulo de membrana de separación 2B se acciona para el tratamiento de lavado a contracorriente (Etapa S14). Cuando el módulo de membrana de separación 2B es accionado para el tratamiento de lavado a contracorriente y los módulos de membrana de separación restantes 2A y 2C son accionados para el tratamiento de filtración, cambiando la válvula de filtración 15B a un estado cerrado, parando de la bomba de filtración 11B, cambiando la válvula de líquido de lavado 16B a un estado abierto, y accionando la bomba de suministro 12B, el tratamiento de lavado a contracorriente se lleva a cabo con el módulo de membrana de separación 2B mientras que la filtración se produce en los módulos de membrana de separación 2A y 2C. En el módulo de membrana de separación 2B, el líquido de lavado se suministra al lado secundario del módulo de membrana de separación 2B por medio de la bomba de suministro 12B y el líquido de lavado se filtra en el lado primario para eliminar los precipitados en la membrana.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, un minuto después), el tratamiento de lavado a contracorriente por el módulo de membrana de separación 2B finaliza y el tratamiento de filtración se realiza con todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C (Etapa S15). Entonces, cambiando la válvula de líquido de lavado 16B a un estado cerrado, deteniendo la bomba de suministro 12B, cambiando la válvula de filtración 15B a un estado abierto, y accionando la bomba de filtración 11B, el tratamiento de filtración se lleva a cabo con todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, dos minutos después), el módulo de membrana de separación 2C se acciona para el tratamiento de lavado a contracorriente (Etapa S16). Cuando el módulo de membrana de separación 2C se acciona para el tratamiento de lavado a contracorriente y los módulos de membrana de separación restantes 2A y 2B se accionan para el tratamiento de filtración, cambiando la válvula de filtración 15C a un estado cerrado, parando de la bomba de filtración 11C, cambiando la válvula de líquido de lavado 16C a un estado abierto, y accionando la bomba de suministro 12C, el tratamiento de lavado a contracorriente se lleva a cabo con el módulo de membrana de separación 2C mientras que la filtración se produce en los módulos de membrana de separación 2A y 2B. En el módulo de membrana de separación 2C, el líquido de lavado se suministra al lado secundario del módulo de membrana de separación 2C por medio de la bomba de suministro 12C y el líquido de lavado se filtra en el lado primario para eliminar los precipitados en la membrana.

Al repetir el tratamiento de filtración intermitente descrito anteriormente, el control puede hacerse de tal manera que los tratamientos de lavado a contracorriente de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no se superponen entre sí.

Anteriormente, se dan explicaciones para un caso en el que se realiza un lavado a contracorriente de una membrana durante el tratamiento de parada de filtración del tratamiento de filtración intermitente. Sin embargo, no es necesario realizar un lavado a contracorriente durante cada tratamiento de parada de filtración del tratamiento de filtración intermitente. Si se evita la obstrucción de la membrana de separación, el lavado a contracorriente se puede realizar solo para una parte del tratamiento de parada de filtración. Por ejemplo, es posible repetir alternativamente un tratamiento de filtración intermitente 1 (el control se realiza de manera tal que los tratamientos de parada de filtración de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no se solapan) ilustrado en la figura 2 y un tratamiento de filtración intermitente 2 (el control se realiza de modo que los tratamientos de lavado a contracorriente de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no se solapan) ilustrado en la figura 3. También es posible repetir un proceso que incluye realizar el tratamiento de filtración intermitente 1 dos veces seguidas seguido de realizar el tratamiento de filtración intermitente 2 una vez, y se puede determinar teniendo en cuenta el rendimiento de un módulo de membrana de separación y las condiciones de filtración como un sujeto para el tratamiento de filtración o la cantidad de tratamiento de filtración. De manera alternativa, también es posible que el lavado de líquido de retorno no se realice durante el tratamiento de parada de filtración del tratamiento de filtración intermitente, sino que se realice durante una etapa separado en su lugar para que la etapa de lavado a contracorriente del módulo de membrana de separación 2 se pueda controlar para que no se superpongan entre sí.

El momento del tratamiento de parada de filtración o tratamiento de lavado a contracorriente en los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C se controla de manera escalonada y, por lo tanto, la fluctuación en la cantidad de líquido de fermentación o la fluctuación en una cantidad de suministro de medio de cultivo disminuye, permitiendo la fermentación estable y la recuperación de un producto químico con alta tasa de recuperación.

En el aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 100 usado en la primera realización, tres módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C están dispuestos en paralelo. Por lo tanto, la operación se puede realizar en tres series. Sin embargo, el número de los módulos de membrana de separación 2 no está particularmente limitado, si son dos o más. Por ejemplo, incluso para un caso en el que se realiza una etapa de separación de membrana colocando varias decenas de los módulos de membrana de separación 2 en paralelo, el tratamiento de parada de filtración (tratamiento de lavado a contracorriente) de al menos uno de los módulos de membrana de separación 2 puede realizarse durante el tratamiento de filtración de otros módulos de membrana de separación.

Además, para un caso en el que el módulo de membrana de separación 2 se usa en gran número, la sincronización del tratamiento de parada de filtración o el tratamiento de lavado a contracorriente de los respectivos módulos de

membrana de separación 2 puede controlarse de modo que la cantidad de líquido no filtrado devuelto al tanque de fermentación 1 o una cantidad de fluctuación de líquido de lavado por tiempo se mantenga a un nivel bajo. Para mantener la cantidad de líquido no filtrado devuelto al tanque de fermentación 1 o una cantidad fluctuante de líquido de lavado por tiempo a bajo nivel, el número de módulos de membrana de separación 2 para realizar el tratamiento de parada de filtración o el tratamiento de lavado a contracorriente se dispersa uniformemente para realizar un tratamiento de filtración intermitente. Por ejemplo, cuando se realiza un tratamiento de filtración intermitente que incluye filtración repetida durante nueve minutos y detención de la filtración durante un minuto mediante el uso de 20 módulos de membrana de separación 2 que están dispuestos en paralelo, la fluctuación en la cantidad de líquido de fermentación o una cantidad de suministro de medio de cultivo se puede mantener a un nivel bajo mediante la realización de un par de tratamientos de filtración durante un minuto y, como resultado, se puede lograr una fermentación estable. También es lo mismo para realizar un lavado a contracorriente durante el tratamiento de parada de filtración durante un minuto y, como resultado, no solo la fluctuación en la cantidad de líquido de fermentación o una cantidad de suministro de medio de cultivo se puede mantener a un nivel bajo, sino también la fluctuación en el pH del líquido de fermentación se puede mantener a un nivel bajo.

Además, cuando se realiza un tratamiento de filtración intermitente que incluye filtración repetida durante nueve minutos y detención de la filtración durante un minuto mediante el uso de 12 módulos de membrana de separación 2 que están dispuestos en paralelo, para una etapa de tratamiento intermitente (es decir, durante 10 minutos), no es posible controlar de modo que los tratamientos de parada de filtración no se superpongan para los 12 módulos de membrana de separación 2. Además, para una etapa de tratamiento intermitente, no es posible controlar de modo que el tratamiento de parada de filtración se realice de manera uniforme para todos los módulos de membrana de separación 2. Por lo tanto, para tal caso, se puede considerar que se realiza un par del tratamiento de parada de filtración durante un minuto en orden y el tratamiento de parada de filtración se realiza de manera uniforme para todos los módulos de membrana de separación 2 durante seis tratamientos de filtración intermitentes (por ejemplo, un minuto x cinco veces para todos los módulos de membrana de separación 2).

Es preferible que el líquido de fermentación se transporte uniformemente a cada módulo de membrana de separación 2. Por lo tanto, dependiendo de la viscosidad del líquido de fermentación a transportar y la longitud y el espesor de la tubería de la línea de transporte de líquido, es preferible una pequeña resistencia de transporte de líquido por presión de transporte de líquido. El número de la serie se determina preferiblemente en vista de las especificaciones de la bomba de circulación 8 además del modo de accionamiento del módulo de membrana de separación 2.

(Primera realización)

La figura 4 es un diagrama esquemático que ilustra un aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana que se usa en una primera realización de la invención. Un aparato de fermentación continua del tipo de separación de membrana 200 es diferente del aparato de fermentación continua del tipo de separación de membrana 100 en que está equipado con tuberías 26A, 26B y 26C para disponer tres módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C en serie. De aquí en adelante, se describirá el aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 200.

Una unidad de membrana de separación 30A tiene la tubería 26A, la tubería 26B, y la tubería 26C que están ramificadas desde la tubería 23A, la tubería 23B y la tubería 23C, respectivamente. En la tubería 26A, la tubería 26B y la tubería 26C, las válvulas 25A, 25B y 25C están colocadas, respectivamente. La tubería 26A conecta el lado primario del módulo de membrana de separación 2A con el lado primario del módulo de membrana de separación 2B, la tubería 26B conecta el lado primario del módulo de membrana de separación 2B con el lado primario del módulo de membrana de separación 2C, y la tubería 26C conecta el lado primario del módulo de membrana de separación 2C con el lado primario del módulo de membrana de separación 2A.

En la unidad de membrana de separación 30A, abriendo la válvula de circulación 28, la válvula 19A, las válvulas 25A y 25B, y la válvula 22C y el cerrando las válvulas 19B y 19C, las válvulas 22A y 22B, y la válvula 25C, el líquido de fermentación se transporta desde el tanque de fermentación 1 al módulo de membrana de separación 2A por medio de la bomba de circulación 8, y el líquido de fermentación no filtrado por el módulo de membrana de separación 2A se transporta al módulo de membrana de separación 2B a través de la tubería 26A. Además, el líquido de fermentación no filtrado por el módulo de membrana de separación 2B se transporta al módulo de membrana de separación 2C a través de la tubería 26B y el líquido de fermentación no filtrado por el módulo de membrana de separación 2C se devuelve al tanque de fermentación 1 a través de la tubería 23C. Cuando tres módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C están dispuestos en serie, en comparación con un caso en el que están dispuestos en paralelo, el caudal total cruzado se puede reducir a 1/3 mientras se mantiene el flujo cruzado.

Cuando el caudal cruzado es alto, un equipo e instalaciones de gran tamaño, tales como tuberías para el transporte de líquido desde el tanque de fermentación 1 a los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C, se necesitan válvulas y bombas de transporte de líquidos. Como resultado, se incrementa la capacidad de la tubería de transporte de líquido o similar. En este sentido, aunque el entorno para el cultivo de fermentación se controla adecuadamente en el tanque de fermentación 1 mediante el suministro de materia prima u oxígeno para la fermentación aeróbica, la

capacidad de la tubería de transporte de líquido o similar que no sea el tanque de fermentación 1 es relativamente grande en comparación con la capacidad del tanque de fermentación 1, y por lo tanto la eficiencia de fermentación puede reducirse. También existe un problema de alto costo que incluye el aumento en el costo de la instalación causado por tener grandes instalaciones y un mayor consumo de energía por una bomba de transporte de líquido debido al aumento de la tasa de flujo cruzado. En el aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 200, disponiendo los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C en serie para reducir el caudal cruzado, el problema anterior se puede resolver.

Además, cambiando la apertura y el cierre de cada válvula en la unidad de membrana de separación 30A, el orden de transporte del líquido de fermentación a los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C puede modificarse. Por ejemplo, cuando el líquido de fermentación se transporta primero al módulo de membrana de separación 2B, la válvula de circulación 28, la válvula 19B, las válvulas 25B y 25C y la válvula 22A están abiertas, y las válvulas 19A y 19C, las válvulas 22B y 22C, y la válvula 25A están cerradas. Por consiguiente, el líquido de fermentación se transporta primero desde el tanque de fermentación 1 al módulo de membrana de separación 2B por medio de la bomba de circulación 8, y el líquido de fermentación no filtrado por el módulo de membrana de separación 2B se transporta al módulo de membrana de separación 2C a través de la tubería 26B. Además, el líquido de fermentación no filtrado por el módulo de membrana de separación 2C se transporta al módulo de membrana de separación 2A a través de la tubería 26C y el líquido de fermentación no filtrado por el módulo de membrana de separación 2A se devuelve al tanque de fermentación 1 a través de la tubería 23A.

De manera similar, cuando el líquido de fermentación se transporta primero al módulo de membrana de separación 2C, la válvula de circulación 28, la válvula 19C, las válvulas 25A y 25C, y la válvula 22B están abiertas, y las válvulas 19A y 19B, las válvulas 22A y 22C, y la válvula 25B están cerradas. Por consiguiente, el líquido de fermentación se transporta primero desde el tanque de fermentación 1 al módulo de membrana de separación 2C por medio de la bomba de circulación 8, y el líquido de fermentación no filtrado por el módulo de membrana de separación 2C se transporta al módulo de membrana de separación 2A a través de la tubería 26C. Además, el líquido de fermentación no filtrado por el módulo de membrana de separación 2A se transporta al módulo de membrana de separación 2B a través de la tubería 26A y el líquido de fermentación no filtrado por el módulo de membrana de separación 2B se devuelve al tanque de fermentación 1 a través de la tubería 23B.

Cuando los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C están dispuestos en serie, la presión de suministro de líquido de fermentación en el lado primario de la membrana de separación del módulo de membrana de separación posterior se reduce tanto como la pérdida de presión en el módulo de membrana de separación causada por el flujo cruzado. Por tales razones, cuando no se realiza el control de presión en el lado secundario de la membrana de separación, el módulo de membrana de separación frontal tiene una diferencia de presión de membrana de separación mayor que el módulo de membrana de separación posterior y, como resultado, cuando las formas y las áreas de membrana de los módulos de membrana de separación frontal y posterior son iguales, en la etapa inicial de filtración, la tasa de filtración es más rápida en el módulo de membrana de separación frontal, mientras que la obstrucción también ocurre más rápido en el módulo de membrana de separación frontal en comparación con el módulo de membrana de separación posterior. Cuando la unidad de membrana de separación 30A según la primera realización se acciona cambiando el orden de transporte del líquido de fermentación a los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C, la cantidad de filtración por los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C se ajustan de modo que la obstrucción de las membranas de separación de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C pueden prevenirse.

Momento para cambiar el orden de transporte del líquido de fermentación a los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C pueden determinarse adecuadamente. De manera alternativa, también es posible cambiar el orden cuando se descubre que ha progresado la obstrucción de las membranas de separación causada por la diferencia de presión de las membranas de separación, que se mide para los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C utilizando sensores de diferencia de presión 7A, 7B y 7C.

A continuación, se describirá el tratamiento de filtración intermitente por la unidad de membrana de separación 30A según la primera realización. El tratamiento de filtración intermitente por la unidad de membrana de separación 30A puede realizarse con las mismas etapas que el tratamiento de filtración intermitente según la figura 2. Cuando el tratamiento de filtración intermitente se realiza de manera que los tratamientos de parada de filtración de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no se superponen entre sí, el tratamiento de filtración se lleva a cabo primero con todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C (Etapa S1). Para realizar el tratamiento de filtración con todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C, las válvulas de filtración 15A, 15B y 15C están abiertas, y con el accionamiento de las bombas de filtración 11A, 11B y 11C, el líquido de fermentación se suministra a los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C para que por medio de la bomba de circulación 8 se filtre el líquido de fermentación en los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C. Además, en cada etapa descrita a continuación, la válvula 19A, las válvulas 25A y 25B, y la válvula 22C están abiertas, las válvulas 19B y 19C, las válvulas 22A y 22B, y la válvula 25C están cerradas, el líquido de fermentación se transporta a los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C en orden, y el líquido de fermentación no filtrado por el módulo de membrana de separación 2C se devuelve al tanque de fermentación 1.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, dos minutos después), el módulo de membrana de separación 2A se acciona para el tratamiento de parada de filtración (Etapa S2). Cuando el módulo de membrana de separación 2A es accionado para el tratamiento de parada de filtración y los módulos de membrana de separación restantes 2B y 2C son accionados para el tratamiento de filtración, las válvulas de filtración 15B y 15C están abiertas, la válvula de filtración 15A está cerrada, las bombas de filtración 11B y 11C están accionadas y la bomba de filtración 11A se detiene y también se suministra líquido de fermentación a los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C por medio de la bomba de circulación 8, y como resultado, la filtración se produce solo en los módulos de membrana de separación 2B y 2C. El módulo de membrana de separación 2A tiene el tratamiento de parada de filtración y los precipitados en la membrana se eliminan mediante líquido de fermentación de flujo cruzado en el módulo de membrana de separación 2A.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, un minuto después), el tratamiento de parada de filtración por el módulo de membrana de separación 2A finaliza y el tratamiento de filtración se lleva a cabo utilizando todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C (Etapa S3). Al cambiar la válvula de filtración 15A a un estado abierto y accionar la bomba de filtración 11A, el tratamiento de filtración se realiza en todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, dos minutos después), se realiza el tratamiento de parada de filtración por el módulo de membrana de separación 2B (Etapa S4). Cuando el tratamiento de parada de filtración se realiza con el módulo de membrana de separación 2B y los módulos de membrana de separación restantes 2A y 2C se usan para el tratamiento de filtración, cambiando la válvula de filtración 15B a un estado cerrado y deteniendo la bomba de filtración 11B, la filtración se produce solo en los módulos de membrana de separación 2A y 2C, y el tratamiento de detención de filtración se produce en el módulo de membrana de separación 2B. Los precipitados en la membrana se eliminan mediante líquido de fermentación de flujo cruzado en el módulo de membrana de separación 2B.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, un minuto después), el tratamiento de parada de filtración por el módulo de membrana de separación 2B finaliza y el tratamiento de filtración se lleva a cabo utilizando todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C (Etapa S5). Al cambiar la válvula de filtración 15B a un estado abierto y accionar la bomba de filtración 11B, el tratamiento de filtración se realiza en todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, dos minutos después), se realiza el tratamiento de parada de filtración por el módulo de membrana de separación 2C (Etapa S6). Cuando el tratamiento de parada de filtración se realiza con el módulo de membrana de separación 2C y los módulos de membrana de separación restantes 2A y 2B se usan para el tratamiento de filtración, cambiando la válvula de filtración 15C a un estado cerrado y deteniendo la bomba de filtración 11C, la filtración se produce solo en los módulos de membrana de separación 2A y 2B, y el tratamiento de detención de filtración se produce en el módulo de membrana de separación 2C. Los precipitados en la membrana se eliminan mediante líquido de fermentación de flujo cruzado en el módulo de membrana de separación 2C.

Al repetir el tratamiento de filtración intermitente descrito anteriormente, el control se puede realizar de manera que los tratamientos de parada de filtración de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no se superponen entre sí.

Es preferible realizar en orden el tratamiento de filtración intermitente descrito anteriormente cambiando el orden de transporte del líquido de fermentación a los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C basados en la apertura y el cierre de cada válvula.

Además, con respecto a la unidad de membrana de separación 30A según la primera realización, el lavado a contracorriente de la membrana de separación se puede realizar durante el tratamiento de parada de filtración del tratamiento de filtración intermitente. El tratamiento de filtración intermitente que incluye la etapa de lavado a contracorriente de la unidad de membrana de separación 30A puede realizarse con las mismas etapas que el tratamiento de filtración intermitente de la figura 3.

Cuando se realiza una filtración intermitente de modo que los tratamientos de lavado a contracorriente de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no se superponen entre sí, el tratamiento de filtración se realiza primero con todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C (Etapa S11). Para realizar el tratamiento de filtración con todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C, las válvulas de filtración 15A, 15B y 15C están abiertas, las bombas de filtración 11A, 11B y 11C son accionadas y también se suministra líquido de fermentación a los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C en orden por medio de la bomba de circulación 8 para filtración en los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C. Además, en todas las etapas descritas a continuación, la válvula 19A, las válvulas 25A y 25B, y la válvula 22C están abiertas, las válvulas 19B y 19C, las válvulas 22A y 22B, y la válvula 25C están cerradas, y el líquido de fermentación se transporta para los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C mientras el líquido de fermentación no filtrado por el módulo de membrana de separación 2C se devuelve al tanque de fermentación 1.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, dos minutos después), el módulo de membrana de separación 2A se acciona para el tratamiento de lavado a contracorriente (Etapa S12). Cuando el módulo de membrana de separación 2A es accionado para el tratamiento de lavado a contracorriente y los módulos de membrana de separación restantes 2B y 2C son accionados para el tratamiento de filtración, las válvulas de filtración 15B y 15C están abiertas, la válvula de filtración 15A está cerrada, las bombas de filtración 11B y 11C están accionadas y la bomba de filtración 11A se detiene y también se suministra líquido de fermentación a los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C por medio de la bomba de circulación 8. Además, cuando las válvulas de líquido de lavado 16B y 16C están cerradas, la válvula de líquido de lavado 16A está abierta, las bombas de suministro 12B y 12C se detienen, y la bomba de suministro 12A es accionada, y por lo tanto el módulo de membrana de separación 2B y 2C funciona para filtración y el módulo de membrana de separación 2A funciona para lavado a contracorriente. En el módulo de membrana de separación 2A, el líquido de lavado se suministra al lado secundario del módulo de membrana de separación 2A por medio de la bomba de suministro 12A y el líquido de lavado se filtra en el lado primario para eliminar los precipitados en la membrana.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, un minuto después), el tratamiento de lavado a contracorriente por el módulo de membrana de separación 2A finaliza y el tratamiento de filtración se realiza con todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C (Etapa S13). Entonces, cambiando la válvula de líquido de lavado 16A a un estado cerrado, deteniendo la bomba de suministro 12A, cambiando la válvula de filtración 15A a un estado abierto, y accionando la bomba de filtración 11A, el tratamiento de filtración se lleva a cabo con todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, dos minutos después), el módulo de membrana de separación 2B se acciona para el tratamiento de lavado a contracorriente (Etapa S14). Cuando el módulo de membrana de separación 2B es accionado para el tratamiento de lavado a contracorriente y los módulos de membrana de separación restantes 2A y 2C son accionados para el tratamiento de filtración, cambiando la válvula de filtración 15B a un estado cerrado, parando de la bomba de filtración 11B, cambiando la válvula de líquido de lavado 16B a un estado abierto, y accionando la bomba de suministro 12B, el tratamiento de lavado a contracorriente se lleva a cabo con el módulo de membrana de separación 2B mientras que los módulos de membrana de separación 2A y 2C logran la filtración. En el módulo de membrana de separación 2B, el líquido de lavado se suministra al lado secundario del módulo de membrana de separación 2B por medio de la bomba de suministro 12B y el líquido de lavado se filtra en el lado primario para eliminar los precipitados en la membrana.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, un minuto después), el tratamiento de lavado a contracorriente por el módulo de membrana de separación 2B finaliza y el tratamiento de filtración se realiza con todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C (Etapa S15). Entonces, cambiando la válvula de líquido de lavado 16B a un estado cerrado, deteniendo la bomba de suministro 12B, cambiando la válvula de filtración 15B a un estado abierto, y accionando la bomba de filtración 11B, el tratamiento de filtración se lleva a cabo con todos los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, dos minutos después), el módulo de membrana de separación 2C se acciona para el tratamiento de lavado a contracorriente (Etapa S16). Cuando el módulo de membrana de separación 2C es accionado para el tratamiento de lavado a contracorriente y los módulos de membrana de separación restantes 2A y 2B son accionados para el tratamiento de filtración, cambiando la válvula de filtración 15C a un estado cerrado, parando de la bomba de filtración 11C, cambiando la válvula de líquido de lavado 16C a un estado abierto, y accionando la bomba de suministro 12C, el tratamiento de lavado a contracorriente se lleva a cabo con el módulo de membrana de separación 2C mientras que los módulos de membrana de separación 2A y 2B logran la filtración. En el módulo de membrana de separación 2C, el líquido de lavado se suministra al lado secundario del módulo de membrana de separación 2C por medio de la bomba de suministro 12C y el líquido de lavado se filtra en el lado primario para eliminar los precipitados en la membrana.

Al repetir el tratamiento de filtración intermitente descrito anteriormente, el control puede hacerse de tal manera que los tratamientos de lavado a contracorriente de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no se superponen entre sí.

Además, es preferible realizar en orden el tratamiento de filtración intermitente descrito anteriormente cambiando el orden de transporte del líquido de fermentación a los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C basados en la apertura y el cierre de cada válvula.

Anteriormente, se describió el lavado a contracorriente de la membrana durante el tratamiento de parada de filtración del tratamiento de filtración intermitente. Sin embargo, no es necesario realizar un lavado a contracorriente durante cada tratamiento de parada de filtración del tratamiento de filtración intermitente. En su lugar, si se evita la obstrucción de la membrana de separación, el lavado a contracorriente se puede realizar solo para una parte del tratamiento de parada de filtración. De manera alternativa, también es posible que el lavado de líquido posterior no se realice durante el tratamiento de parada de filtración del tratamiento de filtración intermitente, sino que se realice como una etapa separada para que el control se realice de modo que los pasos de lavado a contracorriente de los

módulos de membrana de separación 2 no se superpongan.

Además, en el aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 200, el medio de cultivo se suministra al tanque de fermentación 1 por medio de la bomba de suministro de medio de cultivo 9. Si fuese necesario, también es posible que el líquido de fermentación en el tanque de fermentación 1 se agite por medio del dispositivo de agitación 4 y el gas requerido se suministre por medio del dispositivo de suministro de gas 13. Se puede suministrar gas a los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C, y los precipitados en la superficie de la membrana de separación pueden eliminarse por la fuerza de corte del gas. Para la fermentación aeróbica, en particular, la eficiencia de disolución de oxígeno puede aumentar.

Cuando los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C están dispuestos en serie, se puede suministrar gas desde el primer módulo de la serie o desde un módulo de membrana de separación presente entre el primer módulo y el último módulo. Cuando se suministra gas al módulo de membrana de separación 2, desde el punto de vista del efecto de lavado de membrana de separación por gas, es preferible que se suministre gas desde el primer módulo de membrana de separación 2. En tal caso, el gas suministrado puede recogerse y reciclarse para su suministro por medio del dispositivo de suministro de gas 13.

De acuerdo con la primera realización, el control se realiza para tener una sincronización escalonada del tratamiento de parada de filtración o tratamiento de lavado a contracorriente de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C como se describe anteriormente, lo que produce menos fluctuación en la cantidad de líquido de fermentación o menos fluctuación en una cantidad de suministro de medio de cultivo. Como resultado, la fermentación se puede realizar de forma estable y se puede recuperar un producto químico con una alta relación de recuperación. Además, disponiendo los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C en serie, se puede reducir una cantidad total de flujo cruzado de líquido de fermentación que circula en el aparato y, por lo tanto, se puede minimizar el tamaño del aparato y se puede reducir el costo de funcionamiento.

En el aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 200, tres módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C están dispuestos en serie. Por lo tanto, la operación se puede realizar en tres series. Sin embargo, el número de los módulos de membrana de separación 2 no está particularmente limitado, si son dos o más. Por ejemplo, incluso para un caso en el que se realiza una etapa de separación de membrana colocando varias decenas de los módulos de membrana de separación 2 en paralelo, al menos un tratamiento de parada de filtración (tratamiento de lavado a contracorriente) del módulo de membrana de separación 2 puede realizarse durante un tratamiento de filtración de otro módulo de membrana de separación.

Además, para un caso en el que el módulo de membrana de separación 2 se usa en gran número, la sincronización del tratamiento de parada de filtración o el tratamiento de lavado a contracorriente puede controlarse de modo que la cantidad de líquido no filtrado devuelto al tanque de fermentación 1 o una cantidad de fluctuación de líquido de lavado por tiempo se mantenga a un nivel bajo. Para mantener la cantidad de líquido no filtrado devuelto al tanque de fermentación 1 o una cantidad fluctuante de líquido de lavado por tiempo a bajo nivel, el control puede hacerse de tal manera que el número de módulos de membrana de separación 2 para realizar el tratamiento de parada de filtración o el tratamiento de lavado a contracorriente se dispersen uniformemente para tener un tratamiento de filtración intermitente.

En la primera realización, es preferible que el líquido de fermentación se filtre uniformemente en cada módulo de membrana de separación 2 controlando el orden de transporte del líquido o la presión transmembrana. El número de módulos de membrana de separación 2 que se instalan se determina preferiblemente en vista de las especificaciones de la bomba de circulación 8 utilizada además del modo de accionamiento del módulo de membrana de separación 2.

Además, como el aparato de fermentación continua de tipo separación de membrana que tiene los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C dispuestos en serie, se puede usar el aparato ilustrado en la figura 5. La figura 5 es un diagrama esquemático que ilustra un aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana. En un aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 200A, cada módulo está dispuesto en serie para que el líquido de fermentación se transporte en el orden de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C por medio de la bomba de circulación 8. En el aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 200A, tuberías o similares no están presentes para cambiar el orden de transporte de líquido en los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C, y por lo tanto, el orden de transporte de líquidos no puede modificarse.

Según el aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana, el orden de transporte del líquido de fermentación es fijo. Por lo tanto, la membrana de separación del módulo de membrana de separación frontal 2A puede obstruirse fácilmente. Para evitar la obstrucción de la membrana de separación del módulo de membrana de separación 2A, diferencias de presión de las membranas de separación de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C se miden por medio de los sensores de diferencia de presión 7A, 7B y 7C, y es preferible controlar que tenga una diferencia de presión aproximadamente constante de cada membrana de separación. Para controlar tener una diferencia de presión aproximadamente constante de la membrana de separación de los módulos de membrana

de separación 2A, 2B y 2C, el nivel de apertura de la válvula 15A, 15B o 15C puede modificarse, es decir, el nivel de apertura de la válvula se puede controlar de forma automática o manual para tener un caudal de filtración constante por módulo de membrana de separación.

5 Según el aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 200A, no hay una línea de transporte de líquido sin usar. Por lo tanto, se puede evitar la muerte de microorganismos causados por el líquido de fermentación retenido para producir materiales que causen la contaminación de la membrana de separación y disminuyan el rendimiento de filtración.

10 (Segunda realización)

15 La figura 6 es un diagrama esquemático que ilustra un aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana que puede usarse para una segunda realización de la invención. Un aparato de fermentación continua de tipo separación de membrana 300 incluye la línea de membrana de separación X en la que tres módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C están dispuestos en serie y la línea de membrana de separación Y en la que tres módulos de membrana de separación 2D, 2E y 2F están dispuestos en serie, en el que la línea de membrana de separación X y la línea de membrana de separación Y están dispuestas en paralelo.

20 La línea de membrana de separación X consiste en tres módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C, y el líquido de fermentación suministrado a través de la tubería 20A por medio de la bomba de circulación 8 se transporta primero al módulo de membrana de separación 2A. El líquido de fermentación filtrado por el módulo de membrana de separación 2A se descarga al exterior del aparato a través de la tubería 21A. El líquido de fermentación no filtrado por el módulo de membrana de separación 2A se transporta al módulo de membrana de separación 2B a través de la tubería 26A. El líquido de fermentación suministrado al módulo de membrana de separación 2B y filtrado dentro se descarga al exterior del aparato a través de la tubería 21B, y el líquido de fermentación no filtrado se transporta al módulo de membrana de separación 2C a través de la tubería 26B. El líquido de fermentación suministrado al módulo de membrana de separación 2C y filtrado en el mismo se descarga al exterior del aparato a través de la tubería 21C, y el líquido de fermentación no filtrado se devuelve al tanque de fermentación 1 a través de la tubería 23C.

30 La línea de membrana de separación Y consiste en tres módulos de membrana de separación 2D, 2E y 2F, y el líquido de fermentación suministrado a través de la tubería 20B por medio de la bomba de circulación 8 se transporta primero al módulo de membrana de separación 2D. El líquido de fermentación filtrado por el módulo de membrana de separación 2D se descarga al exterior del aparato a través de una tubería 21D. El líquido de fermentación no filtrado por el módulo de membrana de separación 2D se transporta al módulo de membrana de separación 2E a través de una tubería 26D. El líquido de fermentación suministrado al módulo de membrana de separación 2E y filtrado dentro se descarga al exterior del aparato a través de una tubería 21E, y el líquido de fermentación no filtrado se transporta al módulo de membrana de separación 2F a través de una tubería 26E. El líquido de fermentación suministrado al módulo de membrana de separación 2F y filtrado en el mismo se descarga al exterior del aparato a través de una tubería 21F, y el líquido de fermentación no filtrado se devuelve al tanque de fermentación 1 a través de una tubería 23F.

45 En la línea de membrana de separación X y la línea de membrana de separación Y, en respuesta a la disminución de presión del líquido de fermentación suministrado a un módulo de membrana de separación de extremo trasero 2 en disposición en serie, es posible tener la misma cantidad de filtración por el módulo de membrana de separación 2 en disposición en serie mediante el control de presión en el lado secundario de la membrana de separación con la ayuda del sensor de diferencia de presión 7, la bomba de filtración 11 y la válvula de filtración 15. Si no se realiza el control de presión en el lado secundario del módulo de membrana de separación 2 en disposición en serie, es preferible que el número de módulos de membrana de separación 2 en disposición en serie se limite a un cierto número o menos.

50 A continuación, el tratamiento de filtración intermitente por una unidad de membrana de separación 30C se describe en vista de la figura 7. La figura 7 es un diagrama de flujo para describir el tratamiento de filtración intermitente de acuerdo con la segunda realización. Cuando se realiza una filtración intermitente utilizando los módulos de membrana de separación 2A a 2F sin tener un tratamiento de parada de filtración superpuesto, el tratamiento de filtración se realiza primero utilizando todos los módulos de membrana de separación 2A a 2F (Etapa S21).

60 Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, dos minutos después), el tratamiento de parada de filtración se realiza con los módulos de membrana de separación 2A y 2D (Etapa S22). Cuando el tratamiento de parada de filtración se realiza con los módulos de membrana de separación 2A y 2D y el tratamiento de filtración se realiza con los módulos de membrana de separación restantes 2B, 2C, 2E y 2F, la válvula de filtración 15A y una válvula de filtración 15D están cerradas y la bomba de filtración 11A y una bomba de filtración 11D se detienen.

65 Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, un minuto después), el tratamiento de parada de filtración por los módulos de membrana de separación 2A y 2D finaliza y el tratamiento de filtración se realiza con todos los módulos de membrana de separación 2A a 2F (Etapa S23).

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, dos minutos después), el tratamiento de parada de filtración se realiza con los módulos de membrana de separación 2B y 2E (Etapa S24). Cuando el tratamiento de parada de filtración se realiza con los módulos de membrana de separación 2B y 2E y el tratamiento de filtración se realiza con los módulos de membrana de separación restantes 2A, 2C, 2D y 2F, la válvula de filtración 15E y una válvula de filtración 15E están cerradas y la bomba de filtración 11B y una bomba de filtración 11E se detienen.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, un minuto después), el tratamiento de parada de filtración por los módulos de membrana de separación 2B y 2E finaliza y el tratamiento de filtración se realiza con todos los módulos de membrana de separación 2A a 2F (Etapa S25).

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, dos minutos después), el tratamiento de parada de filtración se realiza con los módulos de membrana de separación 2C y 2F (Etapa S26). Cuando el tratamiento de parada de filtración se realiza con los módulos de membrana de separación 2C y 2F y el tratamiento de filtración se realiza con los módulos de membrana de separación restantes 2A, 2B, 2D y 2E, la válvula de filtración 15C y una válvula de filtración 15F están cerradas y la bomba de filtración 11C y una bomba de filtración 11F se detienen.

Al repetir el tratamiento de filtración intermitente descrito anteriormente, el control se puede hacer de manera que los tratamientos de parada de filtración de los módulos de membrana de separación 2A a 2F no se superpongan entre sí.

Además, en la unidad de membrana de separación 30C según la tercera realización, el lavado a contracorriente de la membrana se puede realizar durante el tratamiento de parada de filtración. La figura 8 es un diagrama de flujo para describir el tratamiento de filtración intermitente que incluye el lavado a contracorriente durante el tratamiento de parada de filtración en la unidad de membrana de separación C de acuerdo con la segunda realización de la invención.

Cuando se realiza una filtración intermitente utilizando los módulos de membrana de separación 2A a 2F sin tener un tratamiento de lavado a contracorriente superpuesto, el tratamiento de filtración se realiza primero utilizando todos los módulos de membrana de separación 2A a 2F (Etapa S31).

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, dos minutos después), el tratamiento de lavado a contracorriente se realiza con los módulos de membrana de separación 2A y 2D (Etapa S32). Cuando el tratamiento de lavado a contracorriente se realiza con los módulos de membrana de separación 2A y 2D y el tratamiento de filtración se realiza con los módulos de membrana de separación restantes 2B, 2C, 2E y 2F, las válvulas de filtración 15A y 15D están cerradas y las bombas de filtración 11A y 11D se detienen al abrir la válvula de líquido de lavado 16A y una válvula de líquido de lavado 16D y accionar la bomba de suministro 12A y una bomba de suministro 12D.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, un minuto después), el tratamiento de lavado a contracorriente por los módulos de membrana de separación 2A y 2D finaliza y el tratamiento de filtración se realiza con todos los módulos de membrana de separación 2A a 2F (Etapa S33).

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, dos minutos después), el tratamiento de lavado a contracorriente se realiza con los módulos de membrana de separación 2B y 2E (Etapa S34). Cuando el tratamiento de lavado a contracorriente se realiza con los módulos de membrana de separación 2B y 2E y el tratamiento de filtración se realiza con los módulos de membrana de separación restantes 2A, 2C, 2D y 2F, las válvulas de filtración 15B y 15E están cerradas y las bombas de filtración 11B y 11E se detienen al abrir la válvula de líquido de lavado 16B y una válvula de líquido de lavado 16D y accionar la bomba de suministro 12B y una bomba de suministro 12E.

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, un minuto después), el tratamiento de lavado a contracorriente por los módulos de membrana de separación 2B y 2E finaliza y el tratamiento de filtración se realiza con todos los módulos de membrana de separación 2A a 2F (Etapa S35).

Después de un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, dos minutos después), el tratamiento de lavado a contracorriente se realiza con los módulos de membrana de separación 2C y 2F (Etapa S36). Cuando el tratamiento de lavado a contracorriente se realiza con los módulos de membrana de separación 2C y 2F y el tratamiento de filtración se realiza con los módulos de membrana de separación restantes 2A, 2B, 2D y 2E, las válvulas de filtración 15C y 15F están cerradas y las bombas de filtración 11C y 11F se detienen al abrir la válvula de líquido de lavado 16C y una válvula de líquido de lavado 16F y accionar la bomba de suministro 12C y una bomba de suministro 12F.

Al repetir el tratamiento de filtración intermitente descrito anteriormente, el control puede hacerse de tal manera que los tratamientos de lavado a contracorriente de los módulos de membrana de separación 2A a 2F no se superpongan entre sí.

De acuerdo con la segunda realización, el control se realiza para tener una sincronización escalonada del tratamiento de parada de filtración o tratamiento de lavado a contracorriente de los módulos de membrana de

separación 2A a 2F, lo que produce menos fluctuación en la cantidad de líquido de fermentación o menos fluctuación en una cantidad de suministro de medio de cultivo. Como resultado, la fermentación se puede realizar de forma estable y se puede recuperar un producto químico con una alta relación de recuperación. Además, disponiendo en múltiples filas las líneas de membrana de separación en las cuales la pluralidad de módulos de membrana de separación 2 están dispuestos en serie, se evita la obstrucción de la membrana de separación y, como resultado, no solo se puede recuperar un producto químico de manera estable, sino que también se puede minimizar el tamaño del aparato y se puede reducir el costo de funcionamiento.

En la segunda realización, se dan explicaciones para un caso en el que uno de los múltiples módulos de membrana de separación 2 que constituyen las líneas de membrana de separación en dos filas paralelas se usa para el tratamiento de parada de filtración. Sin embargo, también es posible controlar la sincronización del tratamiento de parada de filtración de todos los módulos de membrana de separación 2 para que no se solapen. Por ejemplo, incluso para un caso en el que se realiza una etapa de separación de membrana colocando varias decenas de los módulos de membrana de separación 2 en paralelo, al menos un tratamiento de parada de filtración (tratamiento de lavado a contracorriente) del módulo de membrana de separación 2 puede realizarse durante un tratamiento de filtración de otro módulo de membrana de separación.

Ejemplos

En el presente documento a continuación, el efecto de la invención se describe con más detalle a la vista de los ejemplos en los que el ácido D-láctico se selecciona como un producto químico a producir.

(Ejemplo de referencia 1) Preparación de membrana de fibra hueca

Un homopolímero de fluoruro de vinilideno que tenía un peso molecular promedio en masa de 417.000 y γ -butirolactona se fundió a una temperatura de 170 °C en cantidades de 38 % en masa y 62 % en masa, respectivamente. La solución de polímero resultante, acompañada de γ -butirolactona como un líquido de formación hueca, se descargó de una base y se solidificó en un baño de enfriamiento que consistía en un 80 % en masa de solución acuosa de γ -butirolactona a una temperatura de 20 °C para preparar una membrana de fibra hueca con estructura esférica. Entonces, un 14 % en masa de homopolímero de fluoruro de vinilideno que tiene un peso molecular promedio en masa de 284.000, un 1 % en masa de propionato de acetato de celulosa (CAP482-0.5, fabricado por Eastman Chemical), un 77 % en masa de N-metil-2-pirrolidona, un 5 % en masa de T-20C y un 3 % en masa de agua se mezclaron y fundieron a una temperatura de 95 °C para preparar una solución de polímero. La solución madre resultante para formar la membrana se aplicó uniformemente sobre la superficie de la membrana de fibra hueca con estructura esférica y se solidificó inmediatamente en un baño de agua para preparar una membrana de fibra hueca en la que se forma una estructura de malla tridimensional en la capa de estructura esférica. La membrana de fibra hueca resultante tenía un tamaño de poro promedio de 0,04 μm en la superficie del lado tratado con agua. Cuando se evaluó la membrana porosa de fibra hueca como membrana de separación para determinar su cantidad de permeabilidad al agua purificada, se encontró que la cantidad de permeabilidad al agua purificada era $5,5 \times 10^{-9} \text{ m}^3/\text{m}^2/\text{s}/\text{Pa}$. La medición de la cantidad de permeabilidad al agua se realizó con agua purificada tratada con membrana de ósmosis inversa a 25 °C con una altura de la cabeza de 1 m.

(Ejemplo 1) (que está fuera del alcance de la invención)

Se produjo un módulo de membrana de separación utilizando la membrana de fibra hueca del ejemplo de referencia

1. Como el caso del módulo de membrana de separación, se usó un producto moldeado que es un recipiente cilíndrico hecho de resina de polisulfona para producir un módulo de membrana de fibra hueca. Al usar la membrana de fibra hueca porosa y el módulo de filtración de membrana producido anteriormente, se realizó el Ejemplo 1. A menos que se indique lo contrario, las condiciones de operación en el Ejemplo 1 son las siguientes.

Capacidad del tanque de fermentación: 2 (L)

Volumen efectivo del tanque de fermentación: 1,5 (L)

Membrana de separación usada: 22 membranas de fibra hueca de fluoruro de polivinilideno (longitud efectiva: 8 cm y área de la membrana total efectiva: 0,023 (m^2))

Número de módulos de membrana de fibra hueca: tres, dispuestos en paralelo para tener tres series

Control de temperatura: 37 (°C)

Cantidad de aireación del tanque de fermentación: Gas nitrógeno de 0,2 (L/min)

Velocidad de agitación del tanque de fermentación: 600 (rpm)

Ajuste de pH: ajustado a pH 6 usando 3 N $\text{Ca}(\text{OH})_2$

Alimento de medio de cultivo de fermentación de ácido láctico: agregado para tener una cantidad constante de líquido de tanque de fermentación de aproximadamente 1,5 L

Flujo de flujo cruzado mediante dispositivo de circulación de líquido de fermentación: 0,3 (m/s)

Control de caudal para filtración por membrana: control de caudal mediante bomba de succión

Tratamiento de filtración intermitente: operación periódica que incluye tratamiento de filtración (durante nueve

minutos) y tratamiento de parada de filtración (durante un minuto)

Flujo de filtración de membrana: variado para tener una diferencia de presión transmembrana de 20 kPa o menos dentro del intervalo de 0,01 (m/día) a 0,3 (m/día). Cuando la diferencia de presión transmembrana aumenta continuamente en el intervalo, la fermentación continua se terminó.

5 El medio de cultivo se esterilizó con vapor durante 20 minutos bajo vapor saturado a 121 °C. Se usó *Sporolactobacillus laevolacticus* JCM2513 (cepa SL) como microorganismos. El medio de cultivo de fermentación de ácido láctico que tiene la composición enumerada en la Tabla 1 se usó como medio de cultivo, y la concentración de ácido láctico como producto se evaluó por HPLC enumerada a continuación de acuerdo con las siguientes

10 condiciones.

Tabla 1
Medio de cultivo de fermentación de ácido láctico

Componentes	Cantidad
Glucosa	100 g
Base de nitrógeno de levadura sin aminoácidos (Difco Corporation)	6,7 g
19 tipos estándar de aminoácidos excepto leucina	152 mg
Leucina	760 mg
Inositol	152 mg
Ácido p-aminobenzoico	16 mg
Adenina	40 mg
Uracilo	152 mg
Agua	892 mg

15 Columna: Shim-Pack SPR-H (nombre comercial, fabricada por SHIMADZU CORPORATION)

Fase móvil: Ácido p-toluenosulfónico 5 mM (0,8 ml/min)

Fase de reacción: Ácido p-toluenosulfónico 5 mM, Bistris 20 mM, 0,1 mM EDTA2Na (0,8 ml/min)

20 Método de detección: conductividad eléctrica

Temperatura de la columna: 45 °C

25 Además, Análisis de la pureza óptica del ácido láctico (es decir, la relación en exceso de enantiómeros) se realizó de acuerdo con las siguientes condiciones.

Columna: TSK-gel Enantio L1 (nombre comercial, fabricado por TOSOH CORPORATION)

Fase móvil: Solución acuosa 1 mM de sulfato de cobre

Flujo: 1,0 ml/min

30 Método de detección: UV 254 nm

Temperatura: 30 °C

La pureza óptica del ácido L-láctico se calcula utilizando la siguiente ecuación (5).

35
$$\text{Pureza óptica (\%)} = 100 \times (L - D)/(D + L) \quad (5)$$

La pureza óptica del ácido D-láctico se calcula utilizando la siguiente ecuación (6).

40
$$\text{Pureza óptica (\%)} = 100 \times (D - L)/(D + L) \quad (6)$$

En este caso, L representa la concentración de ácido L-láctico, y D representa la concentración de ácido D-láctico.

45 En primer lugar, la cepa SL se cultivó con agitación durante la noche en 5 ml de un medio de cultivo de fermentación de ácido láctico en un tubo de ensayo (precultivo preliminar previo). El líquido de cultivo resultante se inoculó en 100 ml de un medio de cultivo de fermentación de ácido láctico nuevo y se cultivó por agitación durante 24 horas a 30 °C en un matraz Sakaguchi de 500 ml (precultivo preliminar). El precultivo preliminar se inoculó en un medio de cultivo de fermentación de ácido láctico en 1,5 l de un tanque de fermentación en el aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 100 ilustrado en la figura 1, el tanque de fermentación 1 se agitó por medio del dispositivo de agitación 4 conectado al mismo, seguido por el control de aireación, el control de temperatura y el

50 ajuste de pH del tanque de fermentación 1, y sin operar la bomba de circulación 8 para el líquido de cultivo de fermentación, los microorganismos se cultivaron durante 24 horas (precultivo). Inmediatamente después de terminar el precultivo, la bomba de circulación 8 para el cultivo de fermentación líquido se hizo funcionar, y los microorganismos se cultivaron continuamente en las condiciones en que, además de las condiciones de operación en el momento del precultivo, se alimentó continuamente un medio de cultivo de fermentación de ácido láctico y se

5 controló la cantidad de agua de permeación de membrana de modo que la cantidad de líquido de fermentación en el aparato de fermentación continua se convirtió en 1,5 l, por el cual se produjo ácido D-láctico por fermentación continua. En esta prueba de fermentación continua, la cantidad de agua de permeación de la membrana se controló de manera que la cantidad de filtración por las bombas de filtración 11A, 11B y 11C es lo mismo que la velocidad de flujo del medio de cultivo de fermentación suministrado. La concentración de ácido D-láctico producido en el líquido de fermentación de permeación de membrana y la concentración de glucosa residual se midieron adecuadamente.

10 Con respecto al aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 100, se realizó un tratamiento de filtración intermitente de acuerdo con el flujo ilustrado en la figura 2 tal que los tratamientos de parada de filtración de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no se superponen entre sí. El tratamiento de filtración intermitente incluye un tratamiento de filtración durante dos minutos usando cada módulo de membrana de separación 2 y un tratamiento de parada de filtración durante un minuto usando solo el módulo de membrana de separación 2A. Entonces, el tratamiento de filtración se realiza durante dos minutos usando cada módulo de membrana de separación 2 y el tratamiento de parada de filtración se realiza durante un minuto usando solo el módulo de membrana de separación 2B. Entonces, el tratamiento de filtración se realiza durante dos minutos usando cada módulo de membrana de separación 2 y el tratamiento de parada de filtración se realiza durante un minuto usando solo el módulo de membrana de separación 2C. Al repetir continuamente el tratamiento de filtración intermitente, se realizó una fermentación continua y se recuperó el ácido D-láctico producido.

20 Los resultados de la prueba de fermentación continua mediante la realización de un tratamiento de filtración intermitente se resumen en la Tabla 2. Con respecto al aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 100 ilustrado en la figura 1, fue posible realizar una fermentación continua durante 380 horas y la tasa de producción máxima de ácido D-láctico fue de 2,8 g/l/h. Además, el caudal de la bomba de circulación era de 2,5 l/min.

Tabla 2

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Tiempo de fermentación [hr]	380	420	340	370	400	320	400	420
Máxima tasa de producción de ácido D-láctico [g/l/hr]	2,8	4,0	2,4	3,8	4,2	0,7	4,5	4,4

(Ejemplo 2) (que está fuera del alcance de la invención)

En el Ejemplo 2, con respecto al aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 100, se realizó una fermentación continua de ácido D-láctico mientras se realizaba un lavado a contracorriente durante el tratamiento de parada de filtración del tratamiento de filtración intermitente. El tratamiento de filtración intermitente se realizó de acuerdo con el flujo ilustrado en la figura 3 de manera que los tratamientos de lavado a contracorriente de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no se superponen entre sí. El tratamiento de filtración intermitente incluye un tratamiento de filtración durante dos minutos usando cada módulo de membrana de separación 2 y un tratamiento de lavado a contracorriente durante un minuto usando solo el módulo de membrana de separación 2A. Entonces, el tratamiento de filtración se realiza durante dos minutos usando cada módulo de membrana de separación 2 y el tratamiento de lavado a contracorriente se realiza durante un minuto usando solo el módulo de membrana de separación 2B. Entonces, el tratamiento de filtración se realiza durante dos minutos usando cada módulo de membrana de separación 2 y el tratamiento de lavado a contracorriente se realiza durante un minuto usando solo el módulo de membrana de separación 2C. Al repetir continuamente el tratamiento de filtración intermitente, se realizó una fermentación continua y se recuperó el ácido D-láctico producido. El flujo para el lavado a contracorriente se ajustó dos veces al flujo de filtración, y el lavado a contracorriente se realizó con agua destilada. Otras condiciones son las mismas que las del Ejemplo 1.

Los resultados de la prueba de fermentación continua mientras se realiza un tratamiento de filtración intermitente de modo que el tratamiento de lavado a contracorriente se realiza durante el tratamiento de parada de filtración como se describe anteriormente se resumen en la Tabla 2. Con respecto al aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 100 ilustrado en la figura 1, fue posible realizar una fermentación continua durante 420 horas y la tasa de producción máxima de ácido D-láctico fue de 4,0 g/l/h. Además, el caudal de la bomba de circulación era de 2,5 l/min.

(Ejemplo comparativo 1)

En el Ejemplo comparativo 1, con el aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 100, se realizó una fermentación continua de ácido D-láctico mientras se realizaba también un tratamiento de filtración intermitente que incluía el tratamiento simultáneo de detención de filtración de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C. El tratamiento de filtración intermitente incluye ejecutar cada módulo de membrana de separación 2 durante dos minutos seguido de ejecutar cada módulo de membrana de separación 2 durante un minuto para el tratamiento de detención de la filtración y ejecutar nuevamente cada módulo de membrana de separación 2 durante seis minutos para la filtración. Al repetir continuamente el tratamiento de filtración intermitente, se realizó una fermentación continua y se recuperó el ácido D-láctico producido. Otras condiciones son las mismas que las del Ejemplo 1.

Los resultados de la prueba de fermentación continua mediante la realización de un tratamiento de filtración intermitente se resumen en la Tabla 2. Con respecto al aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 100 ilustrado en la figura 1, fue posible realizar una fermentación continua durante 340 horas y la tasa de producción máxima de ácido D-láctico fue de 2,4 g/l/h. Además, el caudal de la bomba de circulación era de 2,5 l/min.

(Ejemplo 3)

Con respecto al aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 200 ilustrado en la figura 4 en el que los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C están dispuestos en serie, se realizó una prueba de fermentación continua mientras se realizaba un tratamiento de filtración intermitente de manera que los tratamientos de parada de filtración de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no se superponen entre sí. Otras condiciones son las mismas que las del Ejemplo 1.

Con respecto al aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 200, se realizó un tratamiento de filtración intermitente de acuerdo con el flujo ilustrado en la figura 2 tal que los tratamientos de parada de filtración de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no se superponen entre sí. El tratamiento de filtración intermitente incluye un tratamiento de filtración durante dos minutos usando cada módulo de membrana de separación 2 y un tratamiento de parada de filtración durante un minuto usando solo el módulo de membrana de separación 2A. Entonces, el tratamiento de filtración se realiza durante dos minutos usando cada módulo de membrana de separación 2 y el tratamiento de parada de filtración se realiza durante un minuto usando solo el módulo de membrana de separación 2B. Entonces, el tratamiento de filtración se realiza durante dos minutos usando cada módulo de membrana de separación 2 y el tratamiento de parada de filtración se realiza durante un minuto usando solo el módulo de membrana de separación 2C. Al repetir continuamente el tratamiento de filtración intermitente, se realizó una fermentación continua y se recuperó el ácido D-láctico producido.

Los resultados de la prueba de fermentación continua mediante la realización de un tratamiento de filtración intermitente se resumen en la Tabla 2. Con respecto al aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 200 ilustrado en la figura 4, fue posible realizar una fermentación continua durante 370 horas y la tasa de

producción máxima de ácido D-láctico fue de 3,8 g/l/h. Además, el caudal de la bomba de circulación fue de 0,9 l/min.

(Ejemplo 4)

5 Con respecto al aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 200 ilustrado en la figura 4 en el que los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C están dispuestos en serie, se realizó una prueba de fermentación continua mientras se realizaba un tratamiento de filtración intermitente de manera que se realiza un tratamiento de lavado a contracorriente durante el tratamiento de parada de filtración y los tratamientos de lavado a contracorriente de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no se superponen entre sí. El flujo para el lavado a contracorriente se ajustó dos veces al flujo de filtración, y el lavado a contracorriente se realizó con agua destilada. Otras condiciones son las mismas que las del Ejemplo 1.

15 Con respecto al aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 200, un tratamiento de filtración intermitente se realizó de acuerdo con el flujo ilustrado en la figura 3 de manera que los tratamientos de lavado a contracorriente de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no se superponen entre sí. El tratamiento de filtración intermitente incluye un tratamiento de filtración durante dos minutos usando cada módulo de membrana de separación 2 y un tratamiento de lavado a contracorriente durante un minuto usando solo el módulo de membrana de separación 2A. Entonces, el tratamiento de filtración se realiza durante dos minutos usando cada módulo de membrana de separación 2 y el tratamiento de lavado a contracorriente se realiza durante un minuto usando solo el módulo de membrana de separación 2B. Entonces, el tratamiento de filtración se realiza durante dos minutos usando cada módulo de membrana de separación 2 y el tratamiento de lavado a contracorriente se realiza durante un minuto usando solo el módulo de membrana de separación 2C. Al repetir continuamente el tratamiento de filtración intermitente, se realizó una fermentación continua y se recuperó el ácido D-láctico producido.

25 Los resultados de la prueba de fermentación continua mediante la realización de un tratamiento de filtración intermitente se resumen en la Tabla 2. Con respecto al aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 200 ilustrado en la figura 4, fue posible realizar una fermentación continua durante 400 horas y la tasa de producción máxima de ácido D-láctico fue de 4,2 g/l/h. Además, el caudal de la bomba de circulación fue de 0,9 l/min.

(Ejemplo comparativo 2)

35 Con respecto al aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 100 ilustrado en la figura 1, el número de módulos de membrana de fibra hueca se ajustó a uno (es decir, los módulos de membrana de separación 2B y 2C se retiran mientras solo se mantiene el módulo de membrana de separación 2A) y luego se realizó una prueba de fermentación continua. El tratamiento de filtración intermitente incluye un tratamiento de filtración durante dos minutos, un tratamiento de parada de filtración durante un minuto y una filtración durante seis minutos. Al repetir el tratamiento de filtración intermitente, se realizó una fermentación continua y se recuperó el ácido D-láctico producido. Otras condiciones son las mismas que las del Ejemplo 1.

45 Los resultados de la prueba de fermentación continua mediante la realización de un tratamiento de filtración intermitente se resumen en la Tabla 2. Cuando el producto químico se produjo usando el aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 100 ilustrado en la figura 1, fue posible realizar una fermentación continua durante 320 horas y la tasa de producción máxima de ácido D-láctico fue de 0,7 g/l/h, que es más bajo que el del Ejemplo 1. Además, el caudal de la bomba de circulación fue de 0,9 l/min, porque solo había un módulo.

(Ejemplo 5) (que está fuera del alcance de la invención)

50 En el lado de descarga de la bomba de circulación 8 del aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 100 ilustrado en la figura 1, se instaló la válvula de circulación 28 y se transportó el líquido de fermentación de modo que el intervalo de fluctuación de la presión de descarga por la bomba de circulación 8 sea del 10 % y el ciclo de fluctuación sea de dos segundos. Otras condiciones son las mismas que las del Ejemplo 2.

55 Los resultados de la prueba de fermentación continua se resumen en la Tabla 2. Con respecto al aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 100 ilustrado en la figura 1, fue posible realizar una fermentación continua durante 400 horas y la tasa de producción máxima de ácido D-láctico fue de 4,5 g/l/h. Además, el caudal de la bomba de circulación era de 2,5 l/min.

60 (Ejemplo 6) (que está fuera del alcance de la invención)

65 En el Ejemplo 6, con respecto al aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 100, se realizó una fermentación continua de ácido D-láctico mientras se realizaba un lavado a contracorriente durante el tratamiento de parada de filtración del tratamiento de filtración intermitente. El tratamiento de filtración intermitente se controló de acuerdo con el flujo ilustrado en la figura 3 de modo que los tratamientos de lavado a contracorriente de los módulos de membrana de separación 2A, 2B y 2C no se superponen entre sí. El tratamiento de filtración

intermitente incluye un tratamiento de filtración durante dos minutos usando cada módulo de membrana de separación 2 y un tratamiento de lavado a contracorriente durante un minuto usando solo el módulo de membrana de separación 2A. Entonces, el tratamiento de filtración se realiza durante dos minutos usando cada módulo de membrana de separación 2 y el tratamiento de lavado a contracorriente se realiza durante un minuto usando solo el módulo de membrana de separación 2B. Entonces, el tratamiento de filtración se realiza durante dos minutos usando cada módulo de membrana de separación 2 y el tratamiento de lavado a contracorriente se realiza durante un minuto usando solo el módulo de membrana de separación 2C. Al repetir continuamente el tratamiento de filtración intermitente, se realizó una fermentación continua y se recuperó el ácido D-láctico producido. El flujo para el lavado a contracorriente se ajustó dos veces al flujo de filtración, y el lavado a contracorriente se realizó usando una solución acuosa de hidróxido de calcio 0,005 N. Otras condiciones son las mismas que las del Ejemplo 1.

Los resultados de la prueba de fermentación continua mientras se realiza un tratamiento de filtración intermitente de modo que el tratamiento de lavado a contracorriente se realiza durante el tratamiento de parada de filtración como se describe anteriormente se resumen en la Tabla 2. Con respecto al aparato de fermentación continua del tipo de separación por membrana 100 ilustrado en la figura 1, fue posible realizar una fermentación continua durante 420 horas y la tasa de producción máxima de ácido D-láctico fue de 4,4 g/l/h. Además, el caudal de la bomba de circulación era de 2,5 l/min.

Aplicabilidad Industrial

De acuerdo con el método de la invención, la fermentación continua que permite mantener de forma estable la alta productividad durante un largo período de tiempo se puede lograr con una condición de operación simple. Por lo tanto, en una industria de fermentación general, un producto químico como producto de fermentación se puede producir de manera estable a bajo costo.

Lista de signos de referencia

- 1 TANQUE DE FERMENTACIÓN
- 2A, 2B, 2C MÓDULO DE MEMBRANA DE SEPARACIÓN
- 3 DISPOSITIVO DE CONTROL DE TEMPERATURA
- 4 DISPOSITIVO DE AGITACIÓN
- 5 DISPOSITIVO DE CONTROL DEL SENSOR DE PH
- 6 DISPOSITIVO DE CONTROL DE SENSOR DE NIVEL
- 7A, 7B, 7C SENSOR DE DIFERENCIA DE PRESIÓN
- 8 BOMBA DE CIRCULACIÓN
- 9 BOMBA DE SUMINISTRO MEDIO DE CULTIVO
- 10 BOMBA DE SUMINISTRO DE AGENTE NEUTRALIZANTE
- 11A, 11B, 11C BOMBA DE FILTRACIÓN
- 12A, 12B, 12C BOMBA DE SUMINISTRO
- 13 DISPOSITIVO DE SUMINISTRO DE GAS
- 14 BOMBA DE SUMINISTRO DE AGUA
- 15A, 15B, 15C VÁLVULA DE FILTRACIÓN
- 16A, 16B, 16C VÁLVULA DE LÍQUIDO DE LAVADO
- 30, 30A, 30B, 30C UNIDAD DE MEMBRANA DE SEPARACIÓN
- 40, 40C DISPOSITIVO DE LAVADO DE MEMBRANAS DE SEPARACIÓN
- 50, 50A, 50B, 50C DISPOSITIVO DE CONTROL
- 100, 200, 200A, 300 APARATO DE FERMENTACIÓN CONTINUA DE TIPO DE SEPARACIÓN DE MEMBRANA

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un producto químico por fermentación continua, que comprende:

5 una etapa de fermentación para convertir una materia prima de fermentación, a través de la fermentación mediante el cultivo de un microorganismo o células de cultivo, en un líquido fermentado que contiene el químico mediante un tanque de fermentación; y
 una etapa de separación de membrana para recoger el producto químico, como un filtrado, del líquido fermentado con el uso de una pluralidad de módulos de membrana de separación, y devolviendo un líquido no filtrado a un tanque de fermentado,
 10 en el que en la etapa de separación de membrana, se realiza un tratamiento de filtración intermitente de tal manera que un tratamiento de filtración y un tratamiento de parada de filtración se repiten alternativamente con la pluralidad de los módulos de membrana de separación y utilizando la pluralidad de módulos de membrana de separación que están dispuestos en serie, y
 15 la sincronización del tratamiento de parada de filtración en cada módulo de membrana de separación se controla durante el tratamiento de filtración intermitente.

2. El método para producir un producto químico por fermentación continua según la reivindicación 1, en el que el tratamiento de parada de filtración del módulo de membrana de separación se controla de tal manera que se detiene la operación de filtrado de al menos un módulo de membrana de separación durante una operación de filtrado de otro módulo de membrana de separación.
 20

3. El método para producir un producto químico por fermentación continua según la reivindicación 1 o 2, en el que el tratamiento de parada de filtración del módulo de membrana de separación se controla de manera que el tratamiento de parada de filtración de cada módulo de membrana de separación no se solape entre sí.
 25

4. El método para producir un producto químico por fermentación continua según la reivindicación 1, en el que en la etapa de separación de membrana, el tiempo del tratamiento de parada de filtración del módulo de membrana de separación se controla para minimizar un cambio en la cantidad de líquido no filtrado por hora, que se devuelve desde el módulo de membrana de separación al tanque de fermentación durante el tratamiento de filtración intermitente.
 30

5. El método para producir un producto químico por fermentación continua según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la etapa de separación de membrana se realiza mediante lavado a contracorriente utilizando agua como líquido de lavado durante el tratamiento de parada de filtración.
 35

6. El método para producir un producto químico por fermentación continua según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la etapa de separación de membrana se realiza durante el tratamiento de parada de filtración mediante lavado a contracorriente usando agua que contiene un agente oxidante o un agente reductor como líquido de lavado.
 40

7. El método para producir un producto químico por fermentación continua según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la etapa de separación de membrana se realiza durante el tratamiento de parada de filtración mediante lavado a contracorriente utilizando agua que contiene un ácido o un álcali como líquido de lavado.
 45

8. El método para producir un producto químico por fermentación continua según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la etapa de separación de membrana se realiza durante el tratamiento de parada de filtración mediante lavado por inmersión usando un líquido de lavado.

9. El método para producir un producto químico por fermentación continua según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que en la etapa de separación de membrana, el tiempo del tratamiento de parada de filtración del módulo de membrana de separación se controla para hacer que una cantidad de líquido no filtrado que se devuelve desde el módulo de membrana de separación al tanque de fermentación sea casi igual a la cantidad de líquido de lavado que se usa para el lavado a contracorriente.
 50

10. El método para producir un producto químico por fermentación continua según la reivindicación 1, en el que la presión transmembrana se controla para que sea constante en cada módulo de membrana de separación dispuesto en serie.
 55

11. El método para producir un producto químico por fermentación continua según la reivindicación 1 o 10, en el que se puede variar el orden de transporte del líquido de fermentación a una pluralidad de módulos de membrana de separación dispuestos en serie.
 60

12. El método para producir un producto químico por fermentación continua según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 10 y 11, en el que la etapa de separación de membrana comprende realizar, en múltiples líneas en paralelo, una operación de filtración intermitente que utiliza una unidad de membrana de separación que incluye
 65

una pluralidad de módulos de membrana de separación que están dispuestos en serie.

13. El método para producir un producto químico por fermentación continua según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la etapa de separación de membrana comprende realizar un tratamiento de
5 filtración variando la presión del líquido de fermentación suministrado al lado primario de la membrana de separación.

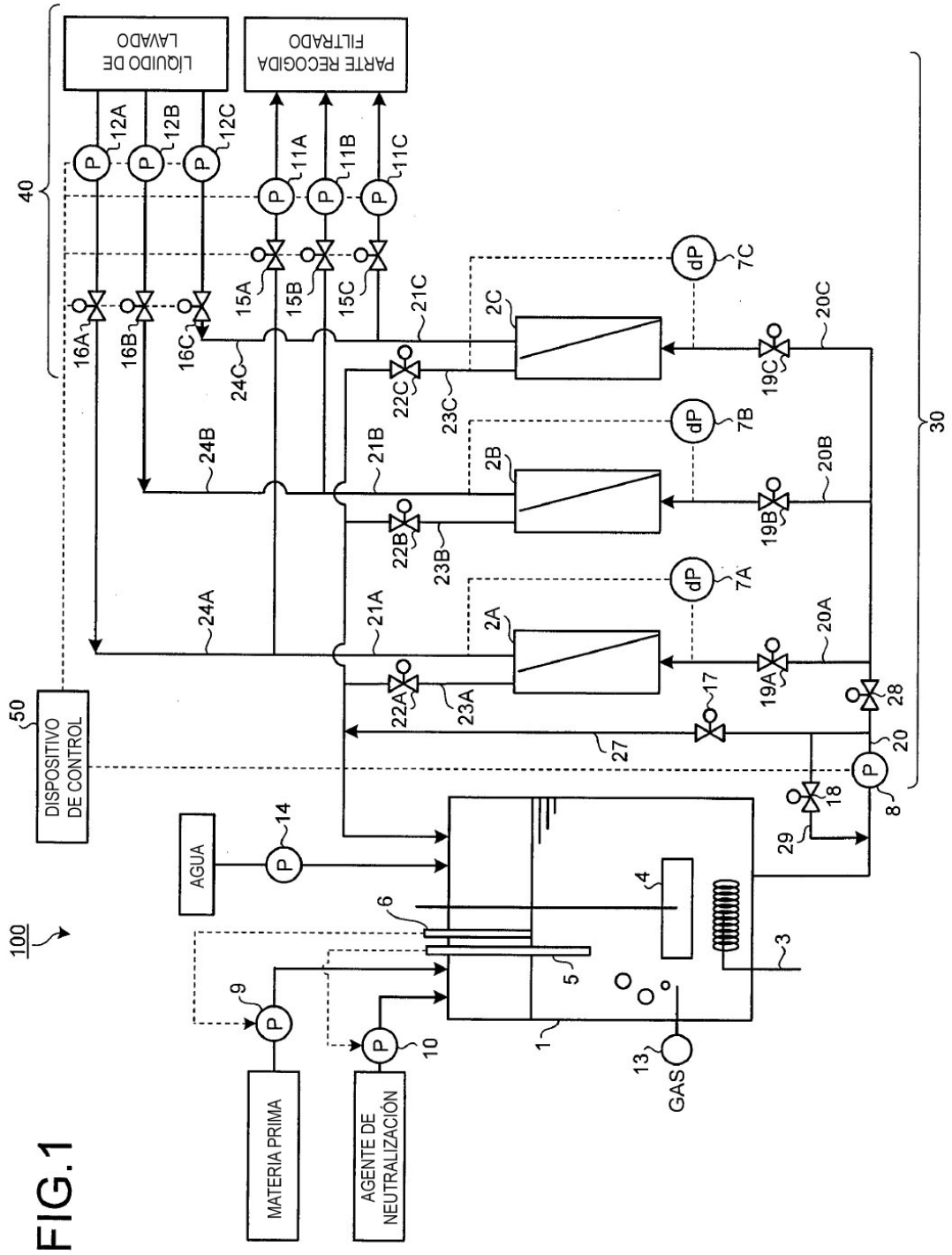


FIG.2

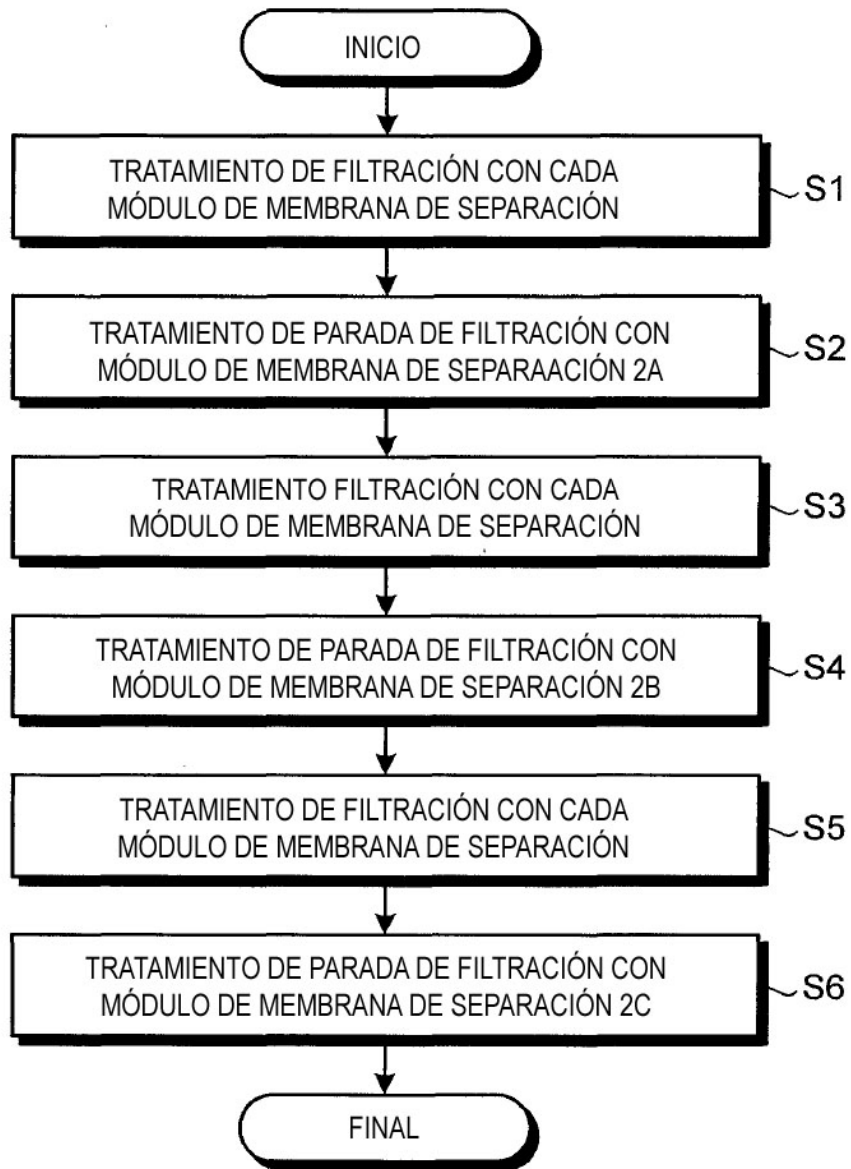
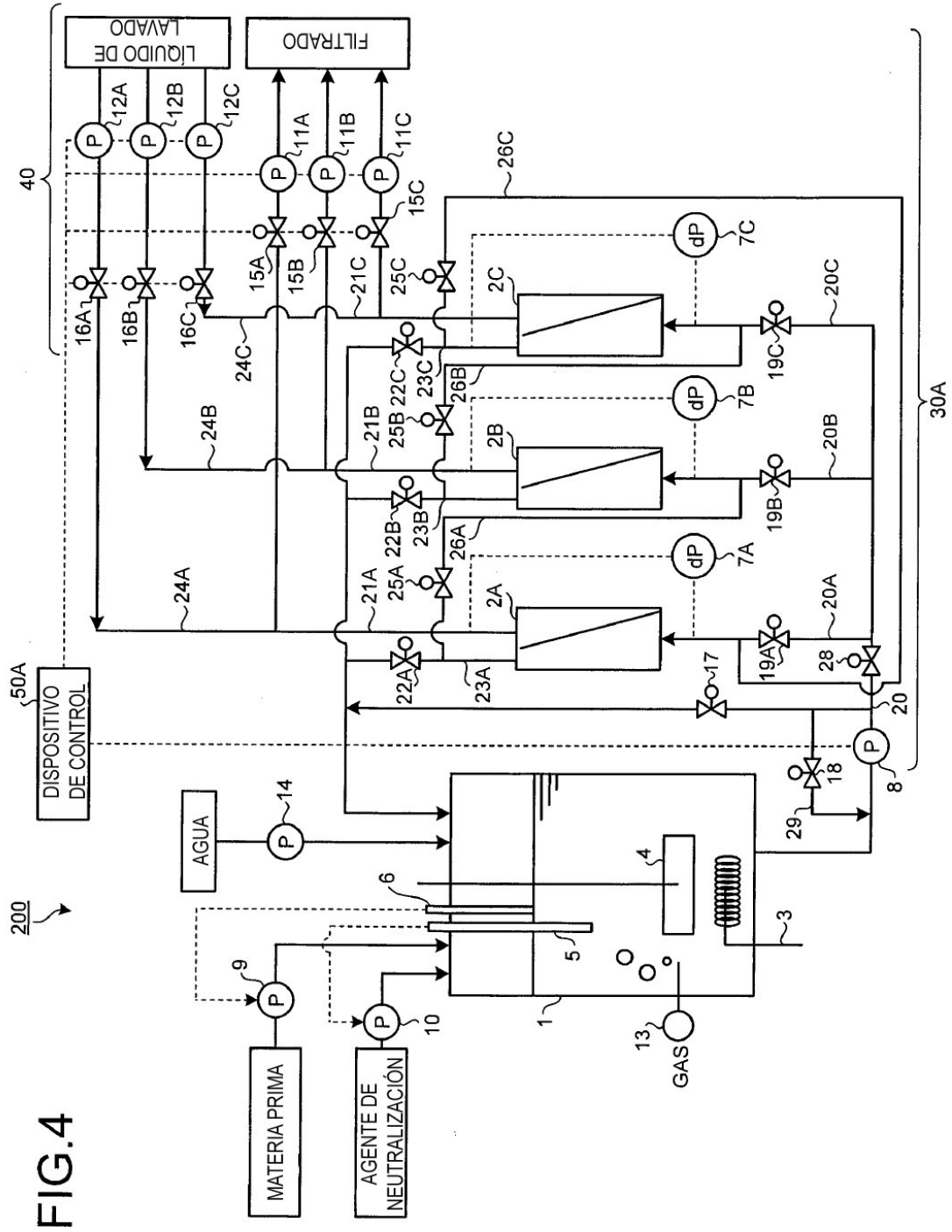


FIG.3





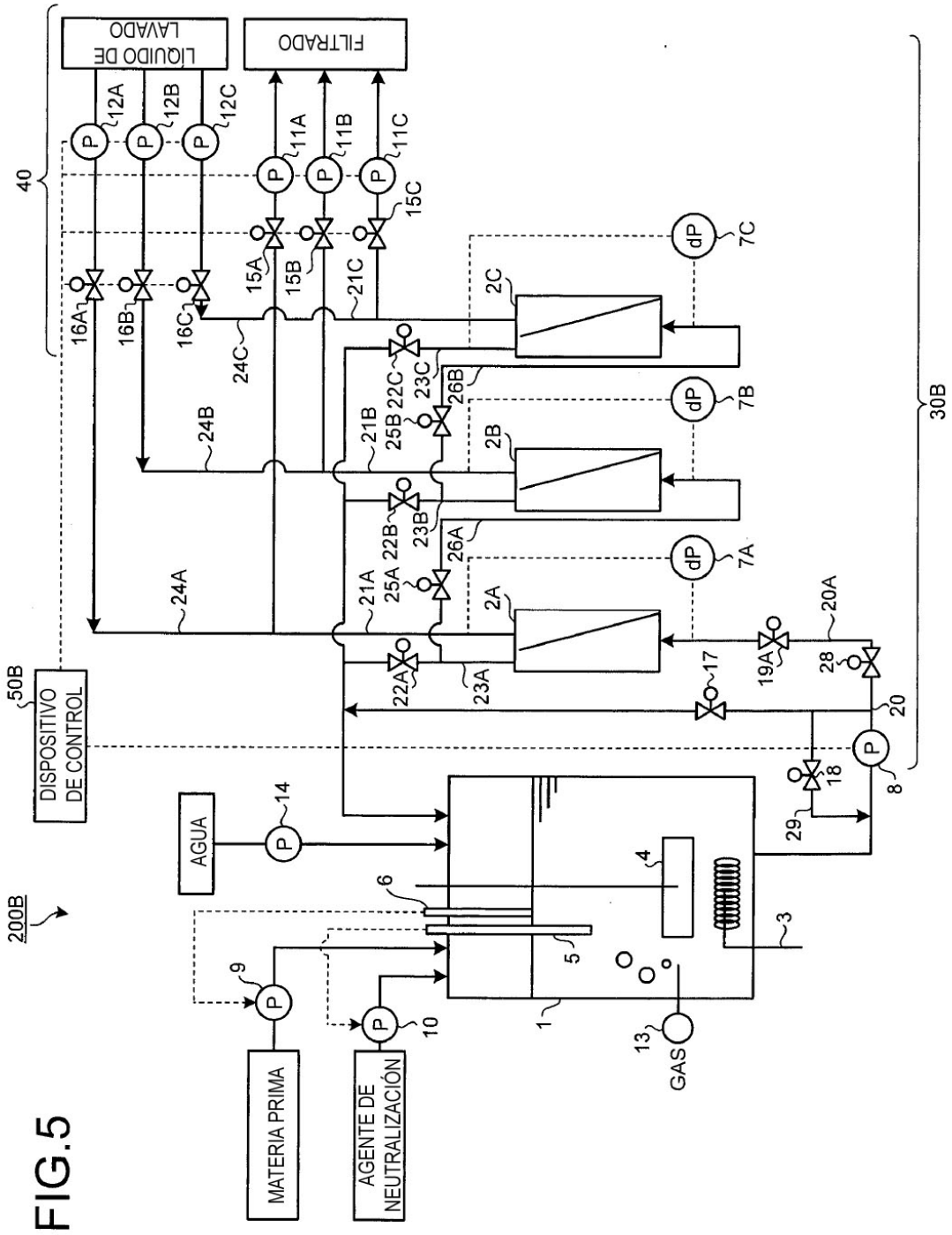


FIG.5

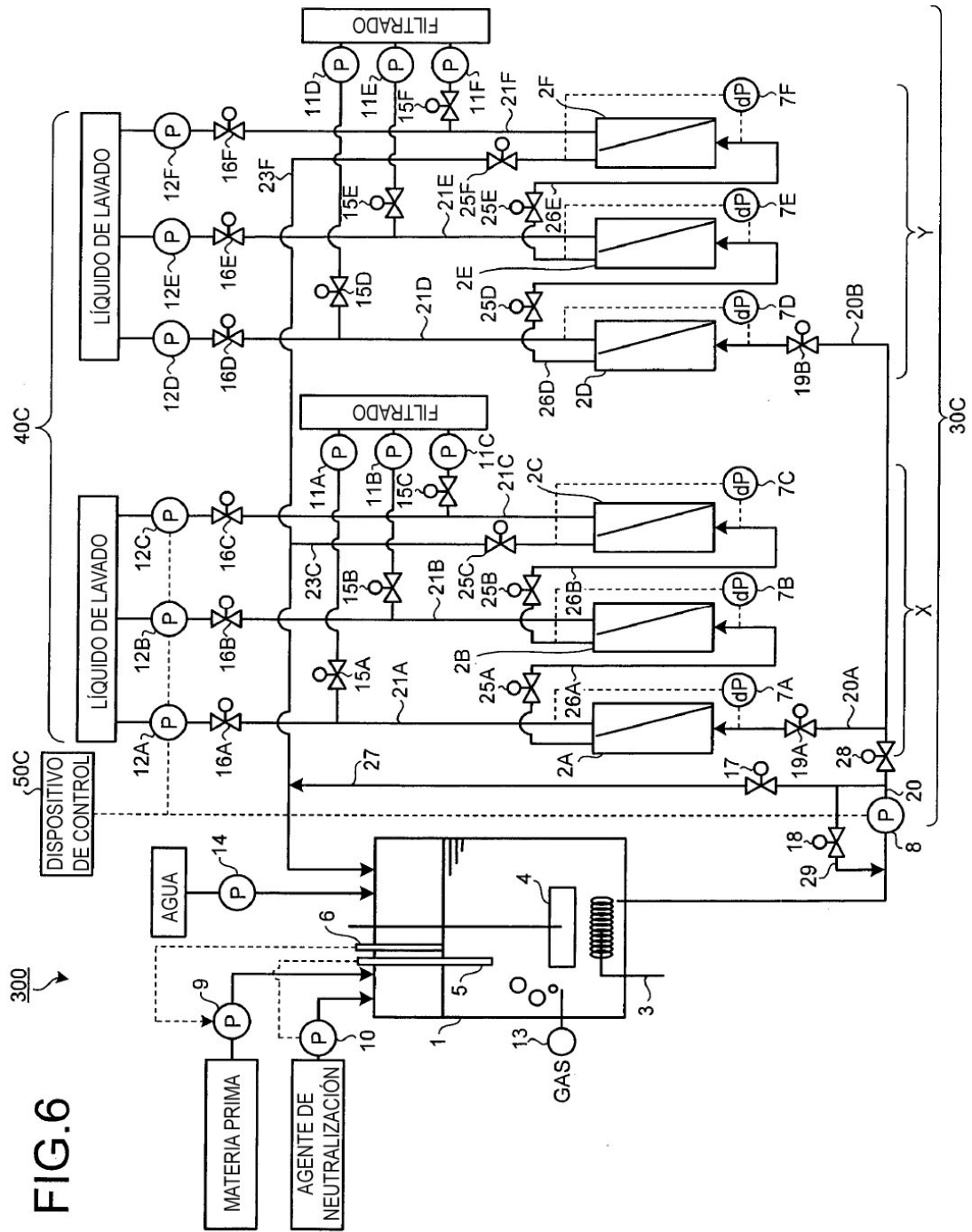


FIG.7

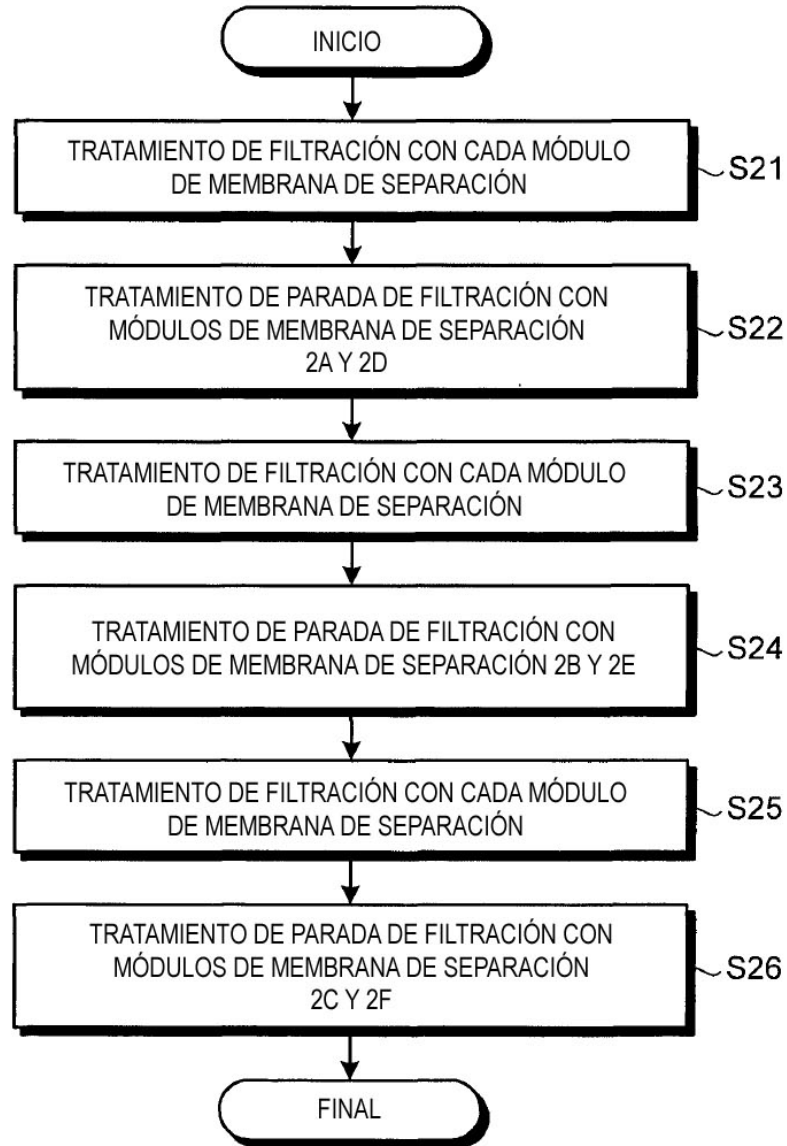


FIG.8

