



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0037338

(51)⁷ C12P 7/18; C07C 31/20

(13) B

(21) 1-2019-05980

(22) 26/04/2018

(86) PCT/KR2018/004886 26/04/2018

(87) WO/2018/199669 01/11/2018

(30) 10-2017-0055199 28/04/2017 KR

(45) 25/10/2023 427

(43) 25/02/2020 383A

(73) GS CALTEX CORPORATION (KR)

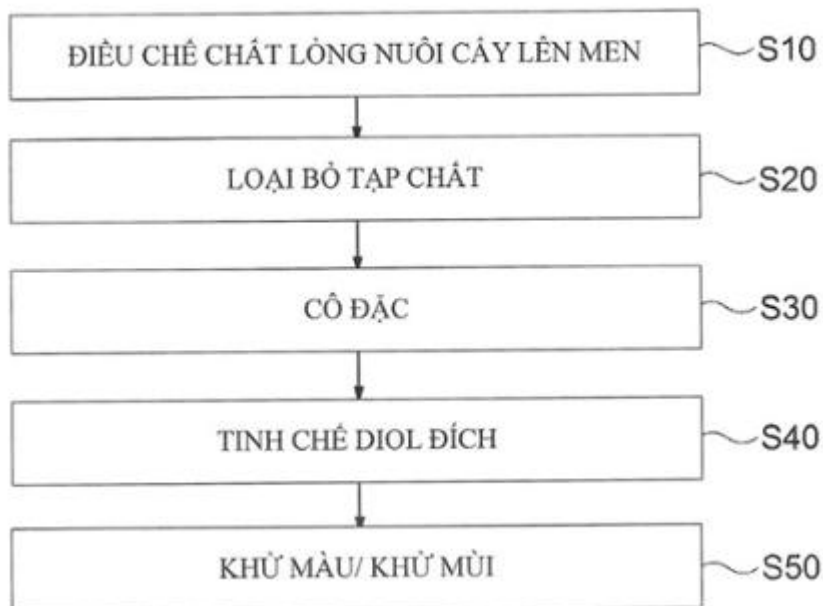
(Yeoksam-dong) 508, Nonhyeon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06141, Republic of Korea

(72) JEON, Sang Jun (KR); NAM, Hee Geun (KR).

(74) CÔNG TY TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN TƯ VẤN ĐẦU TƯ VÀ SỞ HỮU TRÍ TUỆ
INTERFIVE (INTERFIVE CO., LTD)

(54) PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT DIOL

(57) Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất diol, trong đó chất lỏng nuôi cấy lên men có chứa diol được điều chế. Chất lỏng nuôi cấy lên men được thẩm tách điện và trao đổi ion liên tiếp để điều chế chất lỏng đã xử lý sơ bộ đã loại bỏ tạp chất. Chất lỏng đã xử lý sơ bộ được tinh chế để thu được diol.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất diol. Cụ thể hơn là sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất diol bao gồm các quá trình phân tách và tinh chế.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ví dụ, các diol như 2,3-butandiol được sử dụng làm hóa chất công nghiệp như là phụ gia nhiên liệu, hóa chất chống đông, chất làm dẻo, hoặc hóa chất gia dụng như là mỹ phẩm và thành phần dược phẩm. Các diol có thể được sản xuất công nghiệp thông qua, ví dụ, quá trình xúc tác liên tục sử dụng các olefin C-4, tuy nhiên việc sử dụng này bị giới hạn do các vấn đề như chi phí cho quy trình sản xuất cao, gây ô nhiễm môi trường, và khó khăn trong việc tách đồng phân.

Gần đây, trong số các quy trình sản xuất 2,3-butandiol, việc nghiên cứu và phát triển quy trình sản xuất diol với giá thành giảm và 2,3-butandiol thân thiện với môi trường làm vật liệu có nguồn gốc sinh học đã được thực hiện. Nhờ vậy, khả năng mở rộng việc sử dụng thương mại của 2,3-butandiol tăng lên. Ví dụ, 2,3-butandiol có cấu trúc cụ thể mong muốn được sản xuất có chọn lọc bởi sử dụng quy trình có nguồn gốc sinh học, và nhờ vậy việc sử dụng này có thể được chuyên hóa và phát triển.

Tuy nhiên, trong quá trình tạo ra diol đích như 2,3-butandiol, các diol khác (ví dụ, propan diol, 1,3-butandiol, 1,4-butandiol, và các hợp chất tương tự) có thể được cùng tạo ra là sản phẩm phụ, do vậy việc phát triển các quy trình phân tách và tinh chế

để làm tăng sản lượng diol đích là cần thiết.

Ngoài ra, không chỉ có các sản phẩm phụ của diol mà cả các tạp chất khác nhau như muối hữu cơ, muối vô cơ, axit hữu cơ, và các chất tương tự, cũng như các sản phẩm phụ có nguồn gốc sinh học như là các vi sinh vật và các protein tách ra từ các nguyên liệu thô có nguồn gốc sinh học có thể được tạo ra cùng nhau. Do đó, cần thiết phải thực hiện các quy trình đồng thời để loại bỏ các tạp chất và các sản phẩm phụ có nguồn gốc sinh học.

Ví dụ, Công bố bằng sáng chế Hàn Quốc số 1575717 mô tả ví dụ về phương pháp tinh chế 2,3-butandiol bao gồm sự chưng cất chân không.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp sản xuất diol để sản xuất diol đích với hiệu suất và độ tinh khiết tuyệt vời .

Các phương pháp để giải quyết các vấn đề

1. Phương pháp sản xuất diol bao gồm: sản xuất chất lỏng nuôi cấy lên men chứa diol; thực hiện thẩm tách điện và trao đổi ion liên tục trong chất lỏng nuôi cấy lên men để sản xuất chất lỏng được xử lý sơ bộ đã loại bỏ các tạp chất; và tinh chế chất lỏng xử lý sơ bộ để thu được diol.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó các muối vô cơ và các axit hữu cơ chứa trong chất lỏng nuôi cấy lên men được loại bỏ bằng cách thẩm tách điện và trao đổi ion.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó sự trao đổi ion bao gồm việc truyền liên tục chất lỏng nuôi cấy lên men qua cột nhựa trao đổi cation và cột nhựa trao đổi anion.

4. Phương pháp theo điểm 1, còn bao gồm bước lọc chất lỏng nuôi cấy lên men trước khi xử lý thẩm tách điện và trao đổi ion.

5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó cách lọc bao gồm quá trình vi lọc và siêu lọc liên tục.

6. Phương pháp theo điểm 5, trong đó quá trình vi lọc sử dụng polyme hoặc màng gồm có kích thước lỗ lọc là từ 0,05 đến 10 μm .

7. Phương pháp theo điểm 5, trong đó quá trình siêu lọc sử dụng màng polyme hữu cơ hoặc tấm màng sợi rỗng hữu cơ có kích thước lỗ lọc trong khoảng MWCO 1.000 đến 100.000.

8. Phương pháp theo điểm 5, trong đó các tế bào và các chất rắn tách ra từ các vi sinh vật chứa trong chất lỏng nuôi cấy lên men được loại bỏ qua quá trình vi lọc, và các protein được loại bỏ bởi quá trình siêu lọc.

9. Phương pháp theo điểm 5, trong đó việc thực hiện liên tục thẩm tách điện và trao đổi ion được thực hiện ngay sau quá trình vi lọc và siêu lọc liên tục.

10. Phương pháp sản xuất diol theo điểm bất kỳ từ 1 đến 4, còn bao gồm việc cô đặc chất lỏng đã xử lý sơ bộ để loại bỏ độ ẩm.

11. Phương pháp theo điểm 10, trong đó bước cô đặc bao gồm làm bay hơi chân không, trong đó 90 đến 95% độ ẩm chứa trong chất lỏng đã xử lý sơ bộ được loại bỏ.

12. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước tinh chế chất lỏng đã xử lý sơ bộ bao gồm chưng cất chân không.

13. Phương pháp theo điểm 12, trong đó sự chưng cất chân không bao gồm chưng cất chân không lần thứ nhất và chưng cất chân không lần thứ hai, và chưng cất chân không lần thứ hai được thực hiện ở nhiệt độ cao hơn chưng cất chân không lần thứ nhất.

14. Phương pháp theo điểm 1, trong đó diol là 2,3-butandiol.

15. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước sản xuất chất lỏng nuôi cấy lên men bao gồm: điều chế chất lỏng đường hóa sử dụng nguyên liệu thô có nguồn gốc sinh học; và điều chế chất lỏng lên men sử dụng chủng vi sinh vật trong chất lỏng đường hóa.

16. Phương pháp theo điểm 15, trong đó nguyên liệu thô có nguồn gốc sinh học bao gồm bột sắn, và chủng vi sinh vật bao gồm *Klebsiella*.

Các hiệu quả có lợi của sáng chế

Theo các phương án của sáng chế, ví dụ, trước khi tinh chế diol đích bằng cách chưng cất chân không, việc xử lý sơ bộ bao gồm thẩm tách điện và trao đổi ion được thực hiện để loại bỏ một cách hiệu quả các thành phần như là các muối vô cơ, các axit hữu cơ, và các chất tương tự có trong chất lỏng nuôi cấy lên men. Do vậy, độ tinh khiết của diol đích trong quá trình tinh chế có thể được cải thiện đáng kể.

Ngoài ra, trước khi xử lý sơ bộ bằng thẩm tách điện và trao đổi ion, việc xử lý bằng quá trình vi lọc và siêu lọc liên tục được thực hiện tiếp. Do vậy, các sản phẩm

phụ có nguồn gốc sinh học bao gồm các tế bào, các chất rắn, các protein, và các chất tương tự tách ra từ các vi sinh vật được loại bỏ trước khi loại bỏ các muối vô cơ và các axit hữu cơ, nhờ vậy cải thiện hiệu quả của việc xử lý sơ bộ.

Ngoài ra, chất lỏng nuôi cấy lên men sử dụng nguyên liệu thô riêng biệt và chủng vi sinh vật có tính đặc hiệu đối với 2,3-butandiol, và tỉ lệ thu hồi 2,3-butandiol tăng đáng kể nhờ việc giảm sự tạo thành các diol khác hoặc rượu ở bước tạo ra chất lỏng nuôi cấy lên men trong quá trình chưng cất chân không.

Ngoài ra, độ tinh khiết của diol được tăng thêm nhờ việc kết hợp quá trình phân tách mô tả ở trên, quá trình tinh chế và quá trình chiết và/hoặc quá trình khử màu và khử mùi.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là lưu đồ sơ lược mô tả phương pháp sản xuất diol theo các phương án được lấy làm ví dụ của sáng chế.

FIG. 2 là lưu đồ sơ lược mô tả phương pháp sản xuất diol theo một vài phương án của sáng chế.

FIG. 3 là lưu đồ sơ lược mô tả phương pháp sản xuất diol theo một vài phương án của sáng chế.

FIG. 4 là lưu đồ sơ lược mô tả phương pháp sản xuất diol theo một vài phương án của sáng chế.

FIG. 5 là lưu đồ sơ lược mô tả phương pháp sản xuất diol theo một vài phương án của sáng chế.

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Từ phần dưới đây, các phương án ưu tiên được đề xuất để mô tả sáng chế một cách cụ thể hơn. Tuy nhiên, các phương án dưới đây chỉ nhằm minh họa sáng chế mà không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế, và những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu là các thay đổi và sửa đổi khác nhau có thể thực hiện trong phạm vi và tinh thần của sáng chế, cũng như các thay đổi và sửa đổi này sẽ thuộc phạm vi các yêu cầu bảo hộ đính kèm.

FIG. 1 đến 3 là các lưu đồ sơ lược mô tả phương pháp sản xuất diol theo các phương án được lấy làm ví dụ của sáng chế.

Đối với FIG. 1, phương pháp sản xuất diol bao gồm các quy trình điều chế chất lỏng nuôi cấy lên men chứa hỗn hợp diol (S10), loại bỏ các tạp chất (S20), tăng nồng độ của diol thông qua việc cô đặc (S30), và tinh chế để thu được diol đích (S40). Trong một vài phương án, quá trình khử màu hoặc khử mùi (S50) có thể được thực hiện tùy ý.

Điều chế chất lỏng nuôi cấy lên men (S10)

Chất lỏng nuôi cấy lên men có thể thu được bằng cách lên men nguyên liệu thô có nguồn gốc sinh học sử dụng chủng vi sinh vật thích hợp. Nguyên liệu thô có nguồn gốc sinh học được sử dụng ở đây có thể bao gồm nhân quả, gỗ và/ hoặc nguyên liệu từ tinh bột. Theo các phương án được lấy làm ví dụ, nguyên liệu từ tinh bột được sử dụng làm nguyên liệu thô có nguồn gốc sinh học, và các ví dụ về nguyên liệu từ tinh bột được sử dụng ở đây bao gồm tinh bột chứa trong những hạt nhỏ cứng của cây

lượng thực như ngô và lúa mạch đen, bột sắn, đường thô, glucoza và các loại tương tự.

Chủng vi sinh vật là các vi sinh vật có khả năng sản xuất các sản phẩm lên men chứa diol, là các chủng thể được sử dụng mà không có giới hạn cụ thể. Ví dụ, vi sinh vật *Klebsiella*, *Bacillus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Clostridium*, Nấm men, *E. coli*, v.v. được sử dụng.

Nguyên liệu thô có nguồn gốc sinh học và chủng vi sinh vật có thể được lựa chọn căn cứ vào diol đích mong muốn. Theo các phương án được lấy làm ví dụ của sáng chế, diol đích là 2,3-butandiol. Theo một phương án, diol đích bao gồm 2R,3S-butandiol trong số các chất đồng phân quang học 2,3-butandiol.

Theo một vài phương án, để điều chế 2,3-butandiol, có thể sử dụng bột sắn làm nguyên liệu thô có nguồn gốc sinh học và chủng vi sinh vật là *Klebsiella*. Ví dụ, chủng vi sinh vật *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), và các chủng tương tự được sử dụng, và *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*) được ưu tiên sử dụng.

Theo các phương án được lấy làm ví dụ, việc tạo ra chất lỏng nuôi cấy lên men bao gồm quá trình đường hóa và quá trình lên men được thực hiện riêng biệt. Quá trình đường hóa được thực hiện ở pha lỏng. Ví dụ, chất lỏng đường hóa được điều chế bởi cách nghiền mịn các nguyên liệu thô có nguồn gốc sinh học, sau đó trộn chúng trong chất lỏng như là nước ngọt, và bổ sung enzym đường hóa vào để phản ứng với nguyên liệu thô có nguồn gốc sinh học. Enzym đường hóa có thể bao gồm, ví dụ, các enzym amylaza.

Sau đó, chủng vi sinh vật được cho vào chất lỏng đường hóa để tạo ra chất lỏng nuôi cấy lên men. Chất lỏng nuôi cấy lên men có thể bao gồm, ví dụ, 2,3-butandiol là diol đích, cũng như các đường đơn và các glycol khác (ví dụ, etylen glycol, dietylen glycol, 1,3-propandiol, 1,2-propylen glycol, dipropylen glycol, v.v.). Ngoài ra, chất lỏng nuôi cấy lên men có thể bao gồm các tạp chất khác nhau như các muối vô cơ, các axit hữu cơ, và các sản phẩm phụ có nguồn gốc sinh học tách ra từ chủng vi sinh vật hoặc các chất chuyển hóa của nó.

Như được mô tả trên đây, bằng cách thực hiện riêng rẽ quá trình đường hóa và quá trình lên men, ví dụ, có thể giảm tương đối sự tạo thành các sản phẩm phụ có nguồn gốc sinh học và tăng hiệu suất điều chế diol so với trường hợp thực hiện cùng lúc sự đường hóa/ sự lên men.

Loại bỏ tạp chất (S20)

Bằng quá trình xử lý sơ bộ đối với chất lỏng nuôi cấy lên men chứa các diol được sinh tổng hợp, quy trình loại bỏ tạp chất được thực hiện. Nhờ vậy, các tạp chất chứa trong chất lỏng nuôi cấy lên men nói trên được loại bỏ.

Như được minh họa trong FIG. 2, quá trình loại bỏ tạp chất bao gồm việc xử lý thẩm tách điện và trao đổi ion (S25). Theo một vài phương án, như được minh họa trong FIG. 3, quá trình lọc (S23) có thể được thực hiện trước khi xử lý thẩm tách điện và trao đổi ion (S25).

Quá trình lọc (S23)

Theo các phương án được lấy làm ví dụ của sáng chế, quá trình lọc bao gồm

quá trình vi lọc và siêu lọc. Chất lỏng nuôi cấy lên men được truyền liên tục và liên tiếp qua màng vi lọc và màng siêu lọc để loại bỏ các sản phẩm phụ có nguồn gốc sinh học.

Ví dụ, các tế bào vi khuẩn được tạo thành từ chủng vi sinh vật và các chất rắn (các chất rắn lơ lửng hoặc các chất rắn hòa tan) của vi sinh vật được loại bỏ qua quá trình vi lọc. Quá trình vi lọc được thực hiện bằng cách lọc chất lỏng nuôi cấy lên men qua màng polyme hoặc màng gốm được lắp vào mô đun bộ lọc và có kích thước lỗ lọc, ví dụ, khoảng từ 0,05 đến 10 μm . Chất lỏng nuôi cấy lên men có thể được vi lọc lặp đi lặp lại nhiều lần nhờ sự di chuyển tuần hoàn. Theo một phương án, kích thước lỗ lọc của màng vi lọc là khoảng từ 0,05 đến 0,2 μm .

Sau khi loại bỏ các tế bào vi khuẩn và các chất rắn trong chất lỏng nuôi cấy lên men qua vi lọc, các protein được loại bỏ bằng cách siêu lọc.

Quá trình siêu lọc được thực hiện bằng cách đưa chất lỏng nuôi cấy lên men qua màng polyme hữu cơ hoặc tấm màng sợi rỗng hữu cơ lắp trong mô đun bộ lọc và có kích thước lỗ lọc, ví dụ, trọng lượng phân tử cắt (MWCO) nằm trong khoảng từ 1,000 đến 100,000.

Như được mô tả trên đây, các tế bào và các chất rắn tách ra từ chủng vi sinh vật hoặc vi sinh vật được loại bỏ trước tiên bởi quá trình vi lọc và siêu lọc liên tục, và sau đó các protein được loại bỏ. Nhờ vậy, bằng cách loại bỏ lần thứ nhất các sản phẩm phụ có nguồn gốc sinh học trước khi thực hiện xử lý thẩm tách điện và trao đổi ion, tích tụ bẩn bởi các sản phẩm phụ có nguồn gốc sinh học bị hạn chế giúp cải thiện hiệu

quả của quá trình loại bỏ tạp chất tiếp theo.

Ngoài ra, ví dụ, vi lọc/siêu lọc có thể được thực hiện mà không cần đến cơ chế lọc nano, do vậy cải thiện tính đặc hiệu của quá trình lọc hướng đến các sản phẩm phụ có nguồn gốc sinh học. Ví dụ, khi sử dụng lọc nano thay cho vi lọc/siêu lọc liên tục, các tế bào vi sinh vật, các chất rắn và các protein có thể được loại bỏ đồng thời. Vì vậy, do mức tải nạp để lọc tăng, các diol mong muốn được kết tụ hoặc hút bám vào các sản phẩm phụ có nguồn gốc sinh học và được loại bỏ cùng nhau. Do đó, sản lượng của diol đích thu được sau quá trình tinh chế có thể bị giảm.

Tuy nhiên, theo các phương án được lấy làm ví dụ của sáng chế, bằng cách thực hiện liên tục quá trình vi lọc và siêu lọc được thiết kế riêng dựa trên mục đích lọc, chỉ có các sản phẩm phụ có nguồn gốc sinh học được loại bỏ một cách chọn lọc, điều này giúp cải thiện tính hiệu quả và hiệu suất của các quá trình loại bỏ các muối vô cơ và axit hữu cơ tiếp theo và quá trình tinh chế diol đích.

Xử lý thẩm tách điện và trao đổi ion (S25)

Theo các phương án được lấy làm ví dụ của sáng chế, quá trình khử muối để loại bỏ các muối vô cơ và các axit hữu cơ chứa trong dịch lọc thu được qua quá trình vi lọc và siêu lọc được thực hiện bằng cách xử lý thẩm tách điện và trao đổi ion tiếp theo.

Sự thẩm tách điện có thể thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị màng lọc bao gồm màng trao đổi cation và màng trao đổi anion. Ví dụ, màng trao đổi cation và màng trao đổi anion được đặt giữa cực âm và cực dương để chia thiết bị thẩm tách

điện thành các ngăn, và dòng điện một chiều được tạo ra nhờ cực âm và cực dương này.

Ví dụ, các cation đơn trị như là Na^+ và K^+ , và các cation hóa trị hai như Ca^{2+} và Mg^{2+} không đi qua màng trao đổi anion, vì vậy bị tích lại trong ngăn. Theo đó, dịch lọc đã loại bỏ các muối vô cơ như các muối kim loại được làm loãng ra và loại bỏ ở trạng thái được khử muối.

Dịch lọc trong đó các muối vô cơ đã được loại bỏ, ví dụ, đã được xử lý trao đổi ion để loại bỏ các axit hữu cơ.

Dịch lọc được thẩm tách điện chứa diol đích và các rượu khác, cũng như các axit hữu cơ ở dạng muối yếu hoặc ion yếu. Các axit hữu cơ ở dạng muối yếu hoặc ion yếu được loại bỏ bằng quy trình trao đổi ion để thu được chất lỏng đã xử lý sơ bộ về cơ bản và chủ yếu là chứa diol đích và các rượu khác.

Các ví dụ về chất trao đổi ion được sử dụng trong xử lý trao đổi ion bao gồm nhựa trao đổi ion, sợi trao đổi ion, chất trao đổi ion dạng gel, chất trao đổi ion dạng lỏng, zeolit, chất trao đổi ion cacbon nitro hóa và các chất tương tự. Theo các phương án của sáng chế, hạt nhựa trao đổi ion được sử dụng.

Ví dụ, xử lý trao đổi ion sử dụng hạt nhựa trao đổi cation và hạt nhựa trao đổi anion được thực hiện cùng nhau. Hạt nhựa trao đổi cation được phục hồi bởi dung dịch axit yếu như axit clohydric được sử dụng ở dạng H. Hạt nhựa trao đổi anion được phục hồi bởi dung dịch kiềm yếu như natri hydroxit được sử dụng ở dạng OH.

Phương pháp khử muối bởi hạt nhựa trao đổi ion bao gồm phương pháp gián

đoạn hoặc phương pháp dùng cột. Theo các phương án được lấy làm ví dụ, phương pháp dùng cột được sử dụng để khử muối nhiều lần. Ví dụ, dịch lọc được xử lý bởi sự thẩm tách điện được cho chảy liên tiếp qua cột nhựa trao đổi cation và cột nhựa trao đổi anion.

Theo một phương án được ưu tiên, dịch lọc được xử lý bằng thẩm tách điện được cho đi qua cột nhựa trao đổi cation, và sau đó đi qua cột nhựa trao đổi anion. Tuy nhiên, dịch lọc cũng có thể đi qua cột nhựa trao đổi anion, và sau đó đi qua cột nhựa trao đổi cation. Như vậy, các phương án của sáng chế không bị giới hạn bởi thứ tự đi qua các cột.

Theo các phương án được lấy làm ví dụ, các muối vô cơ được loại bỏ bằng xử lý thẩm tách điện, và các axit hữu cơ và các muối vô cơ còn lại được loại bỏ cùng nhau bởi phương pháp trao đổi ion.

Bằng cách thực hiện lần lượt và liên tiếp thẩm tách điện và trao đổi ion, hiệu quả của quá trình khử muối của dịch lọc, trong đó các sản phẩm phụ có nguồn gốc sinh học được loại bỏ qua quá trình lọc, tăng đáng kể, và cũng cải thiện độ chọn lọc và sản lượng của diol đích thu được trong các quá trình cô đặc và tinh chế tiếp theo.

Như được mô tả trên đây, khi sử dụng các nguyên liệu thô có nguồn gốc sinh học (ví dụ, bột sắn) và các chủng vi sinh vật (ví dụ, *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*)) đặc hiệu với 2,3-butandiol, sẽ tạo ra một lượng lớn các tạp chất vô cơ và hữu cơ so với quá trình sản xuất công nghiệp nói chung hoặc quá trình sinh học để sản xuất các diol khác (ví dụ, 1,3-propandiol).

Do đó, khi chỉ loại bỏ các tạp chất vô cơ và hữu cơ bằng sự trao đổi ion, nếu việc nạp vào quá trình trao đổi ion tăng quá mức, hiệu quả khử muối cần thiết có thể không được đảm bảo. Ngoài ra, khi tăng quá mức số giai đoạn (ví dụ, số cột) trong thiết bị trao đổi ion để đảm bảo hiệu quả khử muối mong muốn thì hiệu quả của quy trình bị giảm, và sản lượng diol đích trong quá trình tinh chế bị giảm.

Tuy nhiên, theo các phương án của sáng chế, mức nạp để trao đổi ion giảm đi nhờ sự thẩm tách điện lần thứ nhất trước khi trao đổi ion. Do đó, có thể thiết kế số giai đoạn cần để trao đổi ion theo cơ chế hai giai đoạn, chẳng hạn như giai đoạn hạt nhựa trao đổi cation và giai đoạn hạt nhựa trao đổi anion. Nhờ đó, hiệu quả khử muối mong muốn được đảm bảo trong khi không làm sản lượng diol đích bị giảm do tăng số giai đoạn trao đổi ion.

Cô đặc (S30)

Nước có trong chất lỏng đã xử lý sơ bộ sau khi thẩm tách điện và trao đổi ion được loại bỏ bằng cách cô đặc. Ví dụ, việc cô đặc được thực hiện qua quá trình bay hơi trong chân không. Tỷ lệ loại bỏ nước bởi quá trình cô đặc được thiết lập để đáp ứng hiệu quả quá trình tinh chế diol đích tiếp theo và quá trình chiết được mô tả dưới đây. Nếu tỷ lệ loại bỏ nước quá cao, hiệu quả của quá trình chiết bị giảm. Ngoài ra, nếu tỷ lệ loại bỏ nước quá thấp, hiệu quả của quá trình tinh chế bị giảm, do đó dẫn đến làm giảm sản lượng diol đích.

Ví dụ, khoảng từ 90 đến 95% lượng nước có trong chất lỏng đã xử lý sơ bộ được loại bỏ bằng quá trình cô đặc. Theo một phương án, mức độ cô đặc của sản

phẩm lên men trong chất lỏng nuôi cấy được kiểm soát là nằm trong khoảng từ 500 đến 900 g/L qua quá trình cô đặc.

Tinh chế diol đích (S40)

Chất được cô đặc chứa sản phẩm lên men được thu gom qua quá trình cô đặc, và diol đích thu được từ chất được cô đặc qua quá trình tinh chế.

Theo các phương án của sáng chế, quá trình tinh chế bao gồm việc chưng cất. Quá trình chưng cất bao gồm, ví dụ, chưng cất ngắn, chưng cất ở áp suất khí quyển, chưng cất màng mỏng, chưng cất chân không và các loại tương tự. Theo một vài phương án, quy trình chưng cất chân không được dùng để tinh chế diol đích. Điểm sôi của diol đích thấp hơn do chưng cất chân không, và vì vậy việc tạo ra các tạp chất trong quá trình chưng cất được ngăn chặn.

Theo một vài phương án, quá trình tinh chế bao gồm chưng cất chân không lần thứ nhất và chưng cất chân không lần thứ hai.

Chưng cất chân không lần hai được thực hiện ở nhiệt độ cao hơn chưng cất chân không lần thứ nhất. Ví dụ, chưng cất chân không lần thứ nhất được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ 40 đến 70°C để loại bỏ các tạp chất có điểm sôi thấp hơn diol đích (ví dụ, 2,3-butandiol) nổi lên trên. Chưng cất chân không lần hai cho chất được cô đặc có chứa diol đích được thực hiện trong khoảng nhiệt độ 100 đến 130°C.

Nếu nhiệt độ chưng cất chân không lần hai thấp hơn 100°C, tỉ lệ thu hồi 2,3-butandiol thấp. Nếu nhiệt độ chưng cất chân không lần hai vượt quá 130°C, các sản phẩm phụ được tạo ra do phản ứng của diol đích (ví dụ, 2,3-butandiol) hoặc một

lượng không đáng kể các chất hữu cơ còn lại.

Khử màu hoặc khử mùi (S50)

Theo các phương án của sáng chế, quá trình khử màu hoặc khử mùi có thể thực hiện tùy ý dựa trên việc sử dụng diol đích. Ví dụ, khi dùng 2,3-butandiol làm thành phần của mỹ phẩm hoặc hợp chất sử dụng cho mỹ phẩm, quá trình khử màu hoặc khử mùi có thể được thực hiện.

Quá trình chiết (S32)

FIG. 4 là lưu đồ sơ lược mô tả phương pháp sản xuất diol theo một vài phương án của sáng chế. Ví dụ, như được minh họa trong FIG. 4, quá trình chiết có thể được thực hiện để loại bỏ bổ sung các tạp chất còn lại.

Theo một vài phương án, quá trình chiết có thể được thực hiện giữa các quá trình cô đặc. Ví dụ, quá trình chiết được thực hiện với chất lỏng đã xử lý sơ bộ mà nước được loại bỏ một phần bởi quá trình cô đặc lần thứ nhất (S31), và dung môi chiết được sử dụng trong quá trình chiết được phục hồi qua quá trình cô đặc lần hai (S35).

Quá trình chiết bao gồm việc chiết dung môi (hoặc kết tủa dung môi), chiết hai thành phần trong nước, chiết tách pha và các loại tương tự. Việc chiết dung môi bao gồm cơ chế kết tủa các tạp chất sử dụng, ví dụ, dung môi chiết. Việc chiết hai thành phần trong nước bao gồm cơ chế tách và loại bỏ pha tạp chất, ví dụ, bằng cách bổ sung các muối vô cơ. Việc chiết tách pha bao gồm cơ chế tăng sản lượng diol đích thông qua việc tách pha vô cơ và pha hữu cơ.

Theo các phương án được lấy làm ví dụ của sáng chế, quá trình chiết dung môi

được sử dụng để ngăn chặn các tạp chất do việc bổ sung hoặc các thành phần bổ sung trong quá trình chiết, và để quá trình thu hồi và các loại tương tự được dễ dàng.

Ví dụ, dung môi nồng độ còn thấp là dung môi chiết được bổ sung vào chất lỏng đã xử lý sơ bộ trong quá trình cô đặc lần thứ nhất. Nhờ dung môi chiết, các muối vô cơ và các muối axit hữu cơ không được loại bỏ bởi quá trình loại bỏ tạp chất (S20) chẳng hạn, có thể tạo thành sự kết tủa ở dạng rắn.

Dung môi chiết có nồng độ còn thấp có 3 nguyên tử các bon hoặc ít hơn được sử dụng để phân tách diol đích như là 2,3-butandiol. Ví dụ, metanol, etanol và/ hoặc isopropanol được sử dụng làm dung môi chiết, và isopropanol được ưu tiên sử dụng.

Chất lỏng đã xử lý sơ bộ là đối tượng của quá trình chiết được lọc để loại bỏ chất kết tủa. Nhờ đó, dung môi chiết được phục hồi trong quá trình cô đặc lần hai (S35). Dung môi chiết phục hồi được quay vòng để lại bổ sung vào quá trình chiết.

Quá trình thu hồi bổ sung

FIG. 5 là lưu đồ sơ lược mô tả phương pháp sản xuất diol theo một vài phương án của sáng chế. Ví dụ, quá trình thu hồi bổ sung có thể được thực hiện ở phần còn lại được tạo ra sau khi tinh chế diol đích. Như được minh họa trong FIG. 5, phần còn lại được rửa sạch dung môi (S45), và phần còn lại được rửa sạch được quay vòng vào, ví dụ, quá trình chiết (S32) hoặc quá trình cô đặc lần hai (S35) để lặp lại sự tinh chế diol đích.

Theo một phương án, việc rửa sạch dung môi được thực hiện bởi cơ chế về cơ bản giống hoặc tương tự với quá trình chiết mô tả ở trên. Ví dụ, phần còn lại được rửa

sạch với dung môi chứa isopropanol và chất kết tủa được loại bỏ qua việc lọc, sau đó phần còn lại được rửa sạch được quay vòng.

Theo một vài phương án, phần còn lại được rửa sạch được phục hồi để tham gia vào quá trình chiết (S32), như thế, quá trình chiết dung môi như được mô tả ở trên được thực hiện lặp lại. Theo một vài phương án, cặn được rửa sạch được phục hồi để tham gia vào quá trình cô đặc lần hai (S35) để loại bỏ dung môi bằng cách chưng cất chân không, và sau đó diol đích được thu hồi bởi quá trình tinh chế diol đích (S40). Theo một vài phương án, cặn được rửa sạch được đưa trực tiếp vào quá trình tinh chế diol đích (S40).

Theo một vài phương án, sau khi khử màu/khử mùi (S50), ví dụ, cặn được tạo ra ở dạng bùn hoặc đóng bánh để có thể tiếp tục được phục hồi lại. Như được minh họa trong FIG. 5, cặn được khử màu/ khử mùi được rửa sạch dung môi (S45), sau đó sản phẩm được quay vòng vào quá trình phân tách, cô đặc và/ hoặc tinh chế.

Từ phần dưới đây, các quy trình trong phương pháp sản xuất diol theo các phương án của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết liên quan đến các ví dụ thực hiện cụ thể. Các ví dụ và các ví dụ so sánh bao gồm trong các ví dụ thực hiện chỉ được đưa ra nhằm mục đích minh họa sáng chế và không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế, và những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu được là các thay đổi và sửa đổi khác nhau có thể thực hiện trong phạm vi và tinh thần của sáng chế, cũng như các thay đổi và sửa đổi này sẽ bao gồm trong phạm vi các yêu cầu bảo hộ đi kèm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

1) Điều chế chất lỏng nuôi cấy lên men

Chất lỏng nuôi cấy lên men chứa 2,3-butandiol được điều chế làm diol đích bằng cách nghiền mịn và đường hóa bột sắn để sử dụng làm nguyên liệu thô và sử dụng chủng vi sinh vật *K. oxytoca* GSC112 LK. Cụ thể là, 1mL chủng vi sinh vật *K. oxytoca* GSC112 (KCTC 11888BP) LK, được bảo quản trong dung dịch glyxerol 15% ở -70°C , được cấy vào 20mL môi trường thiên nhiên chứa nguyên liệu thô 10g/L được đường hóa, được ủ ở 37°C và ly tâm với tốc độ 150 vòng/phút trong 8 giờ. 3,0mL chất lỏng nuôi cấy được điều chế được lần lượt đưa vào 300mL môi trường tự nhiên chứa 10 g/L nguyên liệu thô được đường hóa và được nuôi cấy lại ở 37°C và khuấy với tốc độ 150 vòng/phút trong 8 giờ.

Chủng vi sinh vật LK là chủng vi sinh vật trong đó gen *ldhA* mã hóa enzym lactat dehydrogenaza tham gia vào việc tạo thành axit lactic của chủng vi sinh vật được loại bỏ. 300 mL chất lỏng nuôi cấy được ủ bởi các quy trình mô tả trên đây được cấy vào bình phản ứng sinh học chứa 2,7L môi trường tự nhiên chứa 10g/L nguyên liệu thô để thực hiện việc lên men, trong đó các điều kiện nuôi cấy được thiết lập với nguyên liệu thô được đường hóa 300mM, nhiệt độ nuôi cấy 37°C , tốc độ khuấy là 150 vòng/phút.

Nồng độ tế bào trong quá trình nuôi cấy được tính bằng phương tiện máy quang phổ sử dụng độ hấp thụ được đo từ trước (OD600) và đường xác nhận trọng lượng của các tế bào khô. Nồng độ của các axit hữu cơ khác nhau bao gồm axit

succinic và các rượu khác, được tạo ra để làm chất chuyển hóa trong quá trình nuôi cấy, được lấy mẫu định kỳ từ bình phản ứng sinh học, và sau đó được ly tâm ở 4°C với vận tốc 13000 vòng/phút trong 10 phút, tiếp theo là phân tích dịch nuôi cấy bởi phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

Kết quả là, như được minh họa trong Bảng 1 dưới đây, chất lỏng nuôi cấy lên men chứa 2,3-butandiol nồng độ khoảng 120g/L là diol đích thu được và là sản phẩm cuối cùng.

[Bảng 1]

Thành phần	2,3-butandiol	Axit fomic	Etanol	Axit lactic	Axit succinic	Axit axetic	Axetoin
Dung tích (g/L)	120,1	3,88	0,92	0,17	0,21	4,56	3,98

2) Quá trình lọc

2-1) Vi lọc

Chất lỏng nuôi cấy lên men trước tiên được cho qua màng vi lọc có kích thước lỗ lọc 0,05 μm với tốc độ chảy 25L/m²/giờ ở nhiệt độ 30 đến 40°C trong điều kiện áp suất hệ thống là 2 đến 3 bar.

2-2) Siêu lọc

Môi trường nuôi cấy sau vi lọc được tiếp tục cho qua màng siêu lọc có sợi rỗng MWCO 10000. Áp suất và nhiệt độ hệ thống được duy trì ở nhiệt độ 30-40°C và

áp suất 5-6 bar tương ứng. Tốc độ chảy của chất lỏng nuôi cấy được duy trì ở 20L/m²/giờ.

Sau khi vi lọc, ít nhất khoảng 99% tổng số lượng các tế bào và các chất rắn chứa trong chất lỏng nuôi cấy lên men được loại bỏ, và sau khi siêu lọc, khoảng 70% các protein trong chất lỏng nuôi cấy lên men được loại bỏ. Số lượng các protein bị loại bỏ được đo bằng thử nghiệm protein Bradford.

3) Xử lý thẩm tách điện và trao đổi ion

Chất lỏng nuôi cấy lên men được cho qua vi lọc và siêu lọc như được mô tả ở trên được cho vào thiết bị thẩm tách điện bao gồm ba ngăn được lắp màng nhựa trao đổi cation và màng nhựa trao đổi anion trong đó. Cường độ dòng điện 1 chiều 180V được lần lượt sử dụng cho cực âm và cực dương, và tốc độ dòng chảy trong các ngăn được duy trì lần lượt ở 60 đến 80 (lít/min).

Chất lỏng nuôi cấy sau khi thẩm tách điện tiếp tục được xử lý trao đổi ion. Cụ thể là, nhựa trao đổi anion bazơ yếu và nhựa trao đổi cation axit mạnh được nạp vào cột, và chất lỏng nuôi cấy được thẩm tách điện được cho qua nhựa trao đổi cation và nhựa trao đổi anion theo trật tự này qua một bơm ở tốc độ chảy 5 lít/phút ở nhiệt độ phòng. Các thành phần của chất lỏng đã xử lý sơ bộ, trong đó việc xử lý thẩm tách điện và trao đổi ion (xử lý sơ bộ) đã hoàn thành, được phân tích sử dụng HPLC và IC, và các kết quả được phân tích được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây.

[Bảng 2]

Thành phần	Axit hữu cơ	Cation hóa trị hai	Cation đơn trị	Sunfat	Photphat	Clorua	Amoniac
Trước khi xử lý sơ bộ (phần triệu)	2.498	62	3313	66	4355	31	1.200
Sau khi xử lý sơ bộ (phần triệu)	130	5	51	8	17	2	51

Liên quan đến Bảng 2, bằng cách thực hiện liên tục thẩm tách điện và trao đổi ion, ít nhất khoảng 95% axit hữu cơ được loại bỏ, và ít nhất khoảng 90 đến 99% các ion/ muối cũng được loại bỏ.

Mặt khác, khi thực hiện trao đổi ion ở điều kiện như các quy trình trên, trừ việc bỏ qua bước thẩm tách điện, nồng độ của thành phần ion cuối cùng đạt được mức tương đương, nhưng khi sử dụng nhựa với cùng lượng, sản lượng của chất lỏng nuôi cấy lên men giảm 50% hoặc ít hơn. Do đó, trong trường hợp này, lượng nước thải được phục hồi tăng do tăng mẻ thực hiện, và tỉ lệ pha loãng 2,3-butandiol có thể tăng để thu được tỉ lệ phục hồi tương tự.

4) Cô đặc

Chất lỏng đã xử lý sơ bộ sau khi thẩm tách điện và trao đổi ion được làm bay

hơi chân không trong điều kiện 50°C và áp suất 50 mbar để điều chế chất cô đặc diol có nồng độ 50% theo trọng lượng của chất cô đặc, trong đó 90% nước được loại bỏ.

5) Tinh chế diol đích

Chất cô đặc được chưng cất chân không lần thứ nhất trong điều kiện áp suất 50 mbar và 40°C để loại bỏ các tạp chất có điểm sôi thấp hơn điểm sôi của 2,3-butandiol. Tiếp đó, 2,3-butandiol được thu hồi bằng cách chưng cất chân không lần thứ hai trong điều kiện áp suất 50 mbar và nhiệt độ 105°C .

Kết quả của việc tinh chế là thu được 2,3-butandiol có độ tinh khiết 99,5% với tỉ lệ thu hồi 85% chất lỏng nuôi cấy lên men.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất diol bao gồm:

điều chế chất lỏng nuôi cấy lên men có chứa diol;

lọc chất lỏng nuôi cấy lên men trong đó việc lọc bao gồm quá trình vi lọc và siêu lọc liên tục và các tế bào và các chất rắn tách ra từ các vi sinh vật chứa trong chất lỏng nuôi cấy lên men được loại bỏ bằng vi lọc, và các protein được loại bỏ bằng siêu lọc.

thực hiện liên tục thẩm tách điện và trao đổi ion cho chất lỏng nuôi cấy lên men đã được lọc để tạo ra chế chất lỏng được xử lý sơ bộ đã được loại bỏ các tạp chất; và

tinh chế chất lỏng đã được xử lý sơ bộ để thu được diol.

2. Phương pháp sản xuất diol theo điểm 1, trong đó các muối vô cơ và các axit hữu cơ có trong chất lỏng nuôi cấy lên men được loại bỏ bằng cách thẩm tách điện và trao đổi ion.

3. Phương pháp sản xuất diol theo điểm 1, trong đó trao đổi ion bao gồm việc cho liên tục chất lỏng nuôi cấy lên men qua cột nhựa trao đổi cation và cột nhựa trao đổi anion.

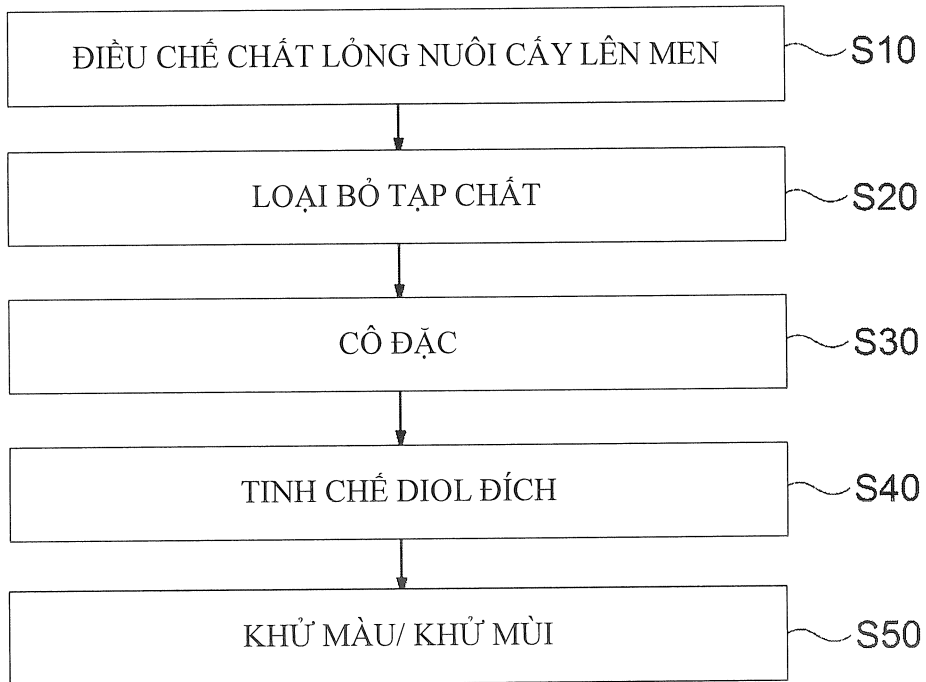
4. Phương pháp sản xuất diol theo điểm 1, trong đó vi lọc sử dụng màng polyme hoặc màng gốm có kích thước lỗ lọc từ 0,05 đến 10 μ m.

5. Phương pháp sản xuất diol theo điểm 1, trong đó siêu lọc sử dụng màng polyme hữu cơ hoặc tấm màng sợi rỗng hữu cơ có kích thước lỗ lọc trong khoảng MWCO 1.000 đến 100.000.

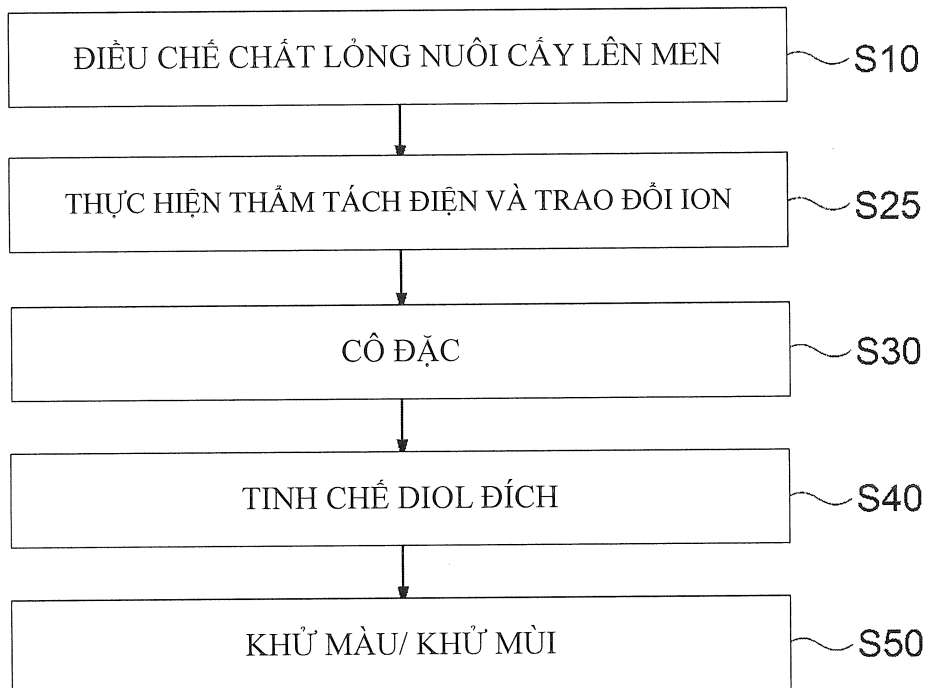
6. Phương pháp sản xuất diol theo điểm 1, trong đó việc thẩm tách điện và trao đổi ion liên tục được thực hiện ngay sau quá trình vi lọc và siêu lọc liên tục.

7. Phương pháp sản xuất diol theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó phương pháp này còn bao gồm việc cô đặc chất lỏng đã xử lý sơ bộ để loại bỏ độ ẩm.
8. Phương pháp sản xuất diol theo điểm 7, trong đó bước cô đặc bao gồm sự bay hơi chân không, trong đó 90 đến 95% độ ẩm chứa trong chất lỏng đã xử lý sơ bộ được loại bỏ.
9. Phương pháp sản xuất diol theo điểm 1, trong đó quá trình tinh chế chất lỏng đã xử lý sơ bộ bao gồm việc chưng cất chân không.
10. Phương pháp sản xuất diol theo điểm 9, trong đó việc chưng cất chân không bao gồm chưng cất chân không lần thứ nhất và chưng cất chân không lần thứ hai, và chưng cất chân không lần hai được thực hiện ở nhiệt độ cao hơn chưng cất chân không lần thứ nhất.
11. Phương pháp sản xuất diol theo điểm 1, trong đó diol là 2,3-butandiol.
12. Phương pháp sản xuất diol theo điểm 1, trong đó bước điều chế chất lỏng nuôi cấy lên men bao gồm:
- điều chế chất lỏng đường hóa sử dụng nguyên liệu thô có nguồn gốc sinh học;
- và
- điều chế chất lỏng lên men sử dụng chủng vi sinh vật trong chất lỏng đường hóa.
13. Phương pháp sản xuất diol theo điểm 12, trong đó nguyên liệu thô có nguồn gốc sinh học bao gồm bột sắn, và chủng vi sinh vật bao gồm *Klebsiella*.

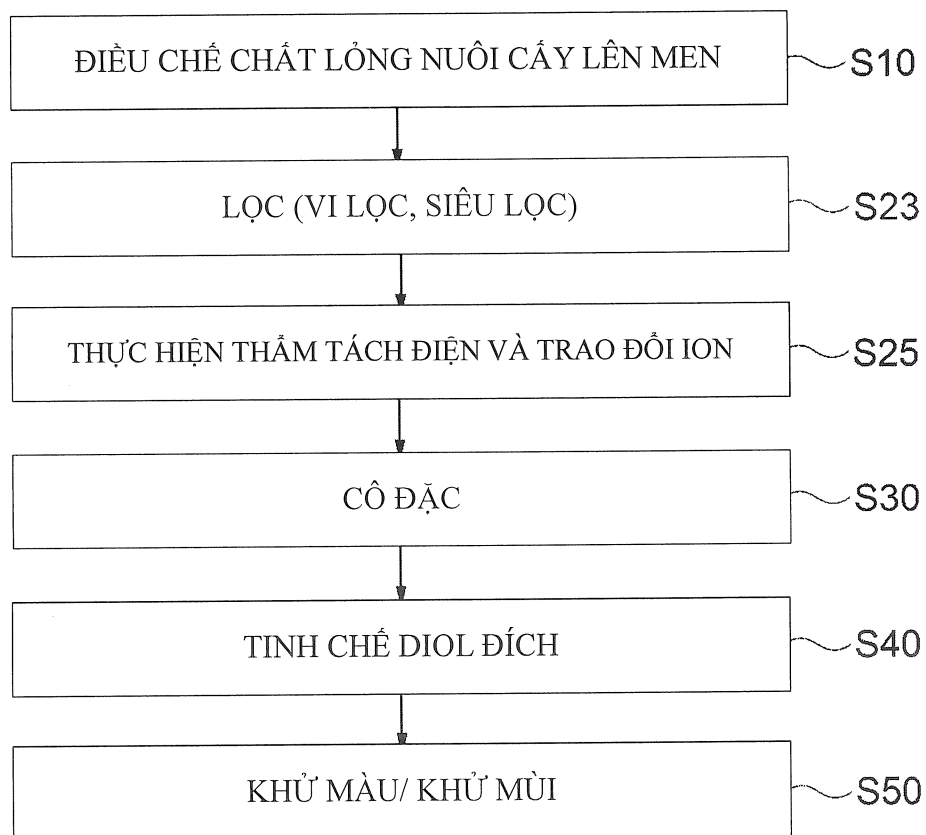
[FIG. 1]



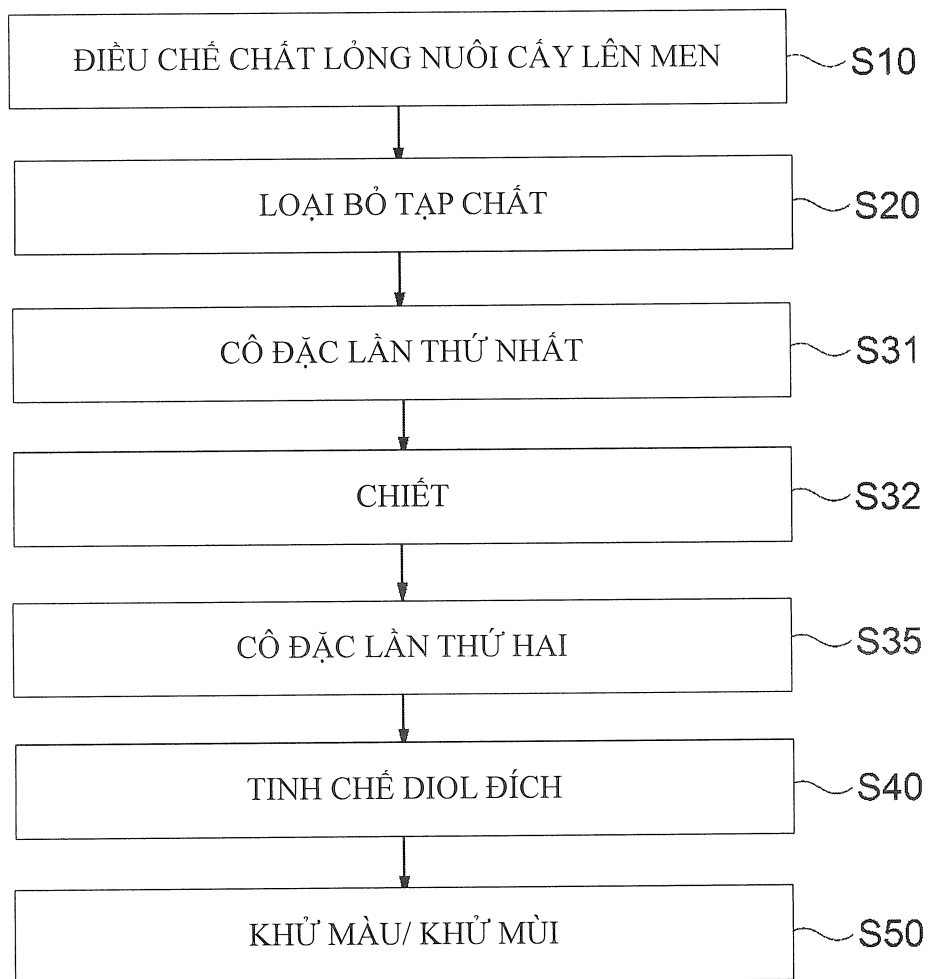
[FIG. 2]



[FIG. 3]



[FIG. 4]



[FIG. 5]

