

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3699352号

(P3699352)

(45) 発行日 平成17年9月28日(2005.9.28)

(24) 登録日 平成17年7月15日(2005.7.15)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

B O 1 J 19/00

B O 1 J 19/00 3 1 1 B

B O 1 J 8/00

B O 1 J 8/00 C

C 1 2 M 1/40

C 1 2 M 1/40 A

請求項の数 32 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2000-503931 (P2000-503931)  
 (86) (22) 出願日 平成10年7月20日(1998.7.20)  
 (65) 公表番号 特表2001-510726 (P2001-510726A)  
 (43) 公表日 平成13年8月7日(2001.8.7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/FR1998/001592  
 (87) 国際公開番号 W01999/004894  
 (87) 国際公開日 平成11年2月4日(1999.2.4)  
 審査請求日 平成13年11月6日(2001.11.6)  
 (31) 優先権主張番号 97/09298  
 (32) 優先日 平成9年7月22日(1997.7.22)  
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 500034066  
 ユニベルシテ・ドゥ・ラ・ロシェル  
 UNIVERSITE DE LA RO  
 CHELLE  
 フランス国、エフ - 17042 ラ・  
 ロシェル・セデクス 1、アブニュ・マリ  
 ラク、ポル・シャーンヌ・エ・テクノロジ  
 ー (番地なし)  
 (74) 代理人 100058479  
 弁理士 鈴江 武彦  
 (74) 代理人 100084618  
 弁理士 村松 貞男  
 (74) 代理人 100068814  
 弁理士 坪井 淳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リアクタに応じて非一般的な媒体における固体/気体触媒による連続的な反応プロセスと、リアクタの使用

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

連続的なプロセスのリアクタであって、

(a) 少なくとも1つの液体基質から気体混合物を形成する手段を含む第1の段と、

(b) 熱交換器とバイオ触媒を含むバイオリアクタとを有する反応室を含む第2の段と、そして

(c) 反応室からの流出物の組成を制御しそして解析する手段、および反応室の出口に配置された真空調整バルブおよび真空漏洩検出器に接続された真空ポンプを含む第3の段と

を含むリアクタ。

## 【請求項 2】

第1の段はさらにベクトルガスの入口を含むことを特徴とする請求項1記載のリアクタ。

## 【請求項 3】

気体混合物を形成する手段は、

(a) 少なくとも1つの液体基質の流量を制御する少なくとも1つの流量制御部と、

(b) 各液体基質を蒸発させそして気体混合物を形成する膨張ミキサと、そして

(c) 前記膨張ミキサ内の気体混合物の温度を測定する第1の温度プローブを含む第1の温度制御部を含む、

請求項1記載のリアクタ。

## 【請求項 4】

第 1 の段はさらにベクトルガスの入口を含む請求項 3 記載のリアクタ。

## 【請求項 5】

ベクトルガスは前記膨張ミキサ内に再導入するために反応室の出口での再圧縮によりそして熱交換器の通過により再生される請求項 4 記載のリアクタ。

## 【請求項 6】

前記少なくとも 1 つの流量制御部は、膨張ミキサへの各基質の流量を調整するため流量計および調剤ポンプを含む請求項 1 記載のリアクタ。

## 【請求項 7】

膨張ミキサは超音波ヘッドを含む請求項 3 記載のリアクタ。

10

## 【請求項 8】

第 2 の段はさらに前記反応室内に第 2 の温度プローブを含む請求項 3 記載のリアクタ。

## 【請求項 9】

第 2 の温度プローブは熱電対を含み、圧力プローブはピエゾ抵抗センサを含む請求項 8 記載のリアクタ。

## 【請求項 10】

前記バイオリアクタは酵素調剤を含む請求項 1 記載のリアクタ。

## 【請求項 11】

バイオリアクタは、細胞全体、細胞の小器官、たんぱく質、またはこれらの混合物である触媒を含む請求項 1 記載のリアクタ。

20

## 【請求項 12】

流出物の組成を制御する前記手段は、反応の温度、全圧力、そして気体混合物のモル組成を制御する手段を含む請求項 1 記載のリアクタ。

## 【請求項 13】

前記真空ポンプはコンプレッサに接続されている請求項 1 記載のリアクタ。

## 【請求項 14】

分離し難い分子の場合、コンデンサ出力側に分子濾波システムが付加され、そして低温液体の使用が行われる請求項 13 記載のリアクタ。

## 【請求項 15】

バイオリアクタを通過する前に除去すべき分子の濃縮をするために、気体 / 気体パーパーレーションが固体 / 気体接触によるバイオ触媒反応に結合される請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載のリアクタ。

30

## 【請求項 16】

蒸発装置がパーパーレーションモジュールの浸透モジュールによって置換され、浸透気体がコンプレッサとして機能するガスポンプによってバイオリアクタ中に導入され、リアクタの圧力はリアクタの出口における流量制限バルブによって調整され、真空ポンプは遮断されている請求項 15 記載のリアクタ。

## 【請求項 17】

第 2 のパーパーレーションモジュールが流量制限バルブより下流に配置されている低温コンデンサまたは交換機に結合されている請求項 16 記載のリアクタ。

40

## 【請求項 18】

反応生成物が状態の変化を受けている場合、リアクタ出口に気体 / 固体分離機あるいは気体 / 液体分離機が付加され、圧力コンデンサを通過することにより、気相だけが気体ポンピンググループに向けて再循環される請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載のリアクタ。

## 【請求項 19】

連続的プロセスのリアクタであって、

- (a) 少なくとも 1 つの液体基質の流量を制御する少なくとも 1 つの流量制御部と、
- (b) 各液体基質を蒸発させそして気体混合物を形成する膨張ミキサと、
- (c) 熱交換器、および触媒を含むバイオリアクタを有する反応室と、
- (d) 前記反応室内に配置された圧力センサと、

50

(e) 前記膨張ミキサおよび前記反応室に位置する温度プローブを含む少なくとも1つの温度センサと、

(f) 反応室の出口に位置する解析サンブラと、

(g) 反応室の該出口に位置する真空調整バルブに結合されている真空ポンプと、

(h) 少なくとも1つの温度センサ、流量制御部、圧力センサ、解析サンブラ、そして真空調整バルブに接続されそしてこれらからのデータを受信する命令制御装置と、そして

(i) 命令制御装置に接続された管理プロセッサとを含み、管理プロセッサは命令制御装置からのデータを受信し、管理アルゴリズムを用いた計算を行い、そして命令制御装置に全圧力、温度、そして基体混合物のモル組成を制御するための信号を送信し、前記管理アルゴリズムは時間の経過中に解析サンブラ、温度、全圧力、反応室内のミキサ内のガス滞留時間、そして気体混合物内の各基質の分圧を管理するリアクタ。

10

【請求項20】

解析サンブラは、

(a) 空氣的に制御される多チャンネルバルブの回転により試験サンプルで満たすことのできるサンプルループと、

(b) 試験サンプルを解析する装置とを含む、

請求項19記載のリアクタ。

【請求項21】

サンプルループ内の試験サンプルは試験サンプルの組成の決定のためにガスクロマトグラフに注入される請求項20記載のリアクタ。

20

【請求項22】

ガスクロマトグラフは水の検出のためのセンサと有機分子の検出のためのセンサとを有する請求項21記載のリアクタ。

【請求項23】

気体のモル濃度が、管理アルゴリズムを使用して各基質の熱力学的活量値を決定することにより、全圧力、温度、および基質の流れを調整することによって制御される請求項19記載のリアクタ。

【請求項24】

(a) 命令制御装置は温度センサおよび圧力センサからデータを受信し、

(b) 命令制御装置はこのデータを管理プロセッサに送信し、

(c) 管理プロセッサはこのデータを管理アルゴリズムを用いて処理し、

(d) 管理プロセッサは管理アルゴリズムから得られた結果に基づき命令制御装置に信号を送信し、

(e) 命令制御装置は管理プロセッサから供給された信号に基づき真空調整バルブ、流量制御部、および温度制御部を調整する、

請求項19記載のリアクタ。

30

【請求項25】

管理アルゴリズムは各基質に関する分圧、基準飽和圧力そして熱力学的活量値を計算する請求項19記載のリアクタ。

【請求項26】

温度センサは20乃至150の温度範囲にわたって $\pm 0.1$ の正確性を有し、圧力センサは $\pm 1$ ミリバールの正確性を有し、調剤ポンプは流量計の最大容量の $\pm 0.5\%$ の正確性を有し、飽和圧力の計算は $\pm 5 \times 10^{-4}$ 気圧の最大絶対エラー値を有する請求項19記載のリアクタ。

40

【請求項27】

前記バイオリアクタは生物学的触媒を含む請求項19記載のリアクタ。

【請求項28】

前記バイオリアクタは酵素調剤を含む請求項19記載のリアクタ。

【請求項29】

前記バイオリアクタは細胞全体、細胞の小器官、たんぱく質、またはこれらの混合物で

50

ある触媒を含む請求項 19 記載のリアクタ。

【請求項 30】

リアクタであって、

(a) 気体混合物の形成が可能な第 1 の段と、

該第 1 の段は

(i) 少なくとも 1 つの液体基質を蒸発させそして気体混合物の形成を可能とする膨張ミキサと、

(ii) 少なくとも 1 つの基質の膨張ミキサへの流量を制御する少なくとも 1 つの流量制御部と、

(iii) 膨張ミキサ内の気体混合物の温度を測定する第 1 の温度センサと、

を含み、

(b) 気体混合物の反応が可能な第 2 の段と、

該第 2 の段は

(i) 熱交換器とバイオリアクタ室を含む反応室と、

(ii) 反応室に操作可能に接続された第 2 の温度センサと、

(iii) 反応室に操作可能に接続された圧力センサと、

を含み、

(c) リアクタの制御そして反応室からの流出物の解析が可能な第 3 の段と、

該第 3 の段は

(i) 反応室に接続されそして真空源調整部により制御される真空源と、

(ii) 反応室の出口に配置されたサンプリング装置と、

(iii) サンプリング装置に接続された解析装置と、

(iv) サンプリング装置内の温度を測定する第 3 の温度センサと、

(v) 制御装置に関連する制御データを送信しそして受信する複数の制御装置に接続された命令制御部と、なお該制御装置は第 1、第 2、そして第 3 の温度センサ、圧力センサ、真空源調整部、サンプリング装置、そして解析装置を含み、

(vi) 命令制御部に接続された管理プロセッサと、なお管理プロセッサは命令制御部から制御データを受信し、全圧力、温度、そして気体混合物のモル組成を制御するための制御信号を発生し、そして命令制御部に制御信号を送信し、かくして前記第 1、第 2、そして第 3 の温度センサ、圧力センサ、真空源調整部、サンプリング装置、そして解析装置が制御される、

リアクタ。

【請求項 31】

バイオリアクタ室は酵素調剤である触媒を含む請求項 30 記載のリアクタ。

【請求項 32】

バイオリアクタ室は細胞全体、細胞の小器官、たんぱく質、またはこれらの混合物である触媒を含む請求項 30 記載のリアクタ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は非一般的な媒体、即ち非水性、特に基本的に固相および気相を使用する触媒反応におけるリアクタの連続的な動作に関する。

【0002】

【従来の技術】

リアクタの固相が酵素および基質により構成され、または反応生成物が気体状態である固体/気体触媒反応は Pulvin S.、Legoy M.D.、Lortie R.、Pensa M. と Thomas D. (1986 年) の Enzyme technology and gas phase catalysis: alcohol dehydrogenase example、Biotechnol. Lett., 8, 11, 783~784 頁に記載されている。セル全体をリアクタの固相の構成成分として使用する触媒システムも知られている。

【0003】

10

20

30

40

50

固体 / 気体触媒は固体 / 液体タイプの一般的なシステムと比較してある利点を実際に与える。即ち、

- 溶剤を使用しないで、酵素の直接的環境で基質と反応生成物による単独動作を可能にし、
- 固相はバイオ触媒成分自体からなるので、結合および固定ステップが必要ではないことが保証され、
- 気相の拡散性が高く粘性が低いために質量の転送が大きいので生産性が改良され、
- 気相は純粋な基質とベクトルガスの生成物からなり、反応媒体の下流の処理を容易にする溶剤は使用されない。

【 0 0 0 4 】

固体 / 気体触媒は通常システムよりも高い動作温度を必要とする。結果としてリアクタ成分の微生物汚染の危険性は少ない。

【 0 0 0 5 】

この原理を以下説明する。

【 0 0 0 6 】

随意的にベクトルガスにより転送される気体基質の変換は固体のバイオ触媒（酵素またはセル全体）の境界部で変換を受け、反応生成物は気体の形態で再生される。

【 0 0 0 7 】

固体 / 気体触媒の原理およびそれに関連する反応パラメータの原理は、Biotechnology and Bioengineering、45巻、387～397 頁（1995年）に記載されている。

【 0 0 0 8 】

現在、固体 / 気体触媒システムによりエポキシド、アルデヒド、エステルのような幾つかの化学化合物だけを獲得することが可能である（参照）。しかしながら、既存のシステムの主な制限はアクティブバイオ触媒のメンテナンス、したがって産業上の使用との競合性である。

【 0 0 0 9 】

このタイプのリアクタの有望な応用は、大気中に放出される前に産業廃棄物から除去されることが必要な分子範囲が絶え間なく増加しているので、汚染された気体流出物の処理に関する。これらはアルデヒド、アルコール、ケトン、カルボン酸、クレゾール、フェノール、硫黄を含んだ誘導体、環状アミン、アルカンまたはエステルを含んでいる。土壌の浄化処理の改良もまたこのようなシステムにより実現されよう。

【 0 0 1 0 】

しかしながら、固体 / 気体触媒システムは第 1 の例では構成成分の多様性に関し、これは異なるパラメータ、特に水の複雑な役割に基づくパラメータを制御できない。実際に、酵素処理の水化状態は触媒の活動性と時間に対する触媒の安定性に逆の効果を与える。

【 0 0 1 1 】

現在まで開発された固相 / 気相リアクタ（LamareのTrends in Biotechnology（1993年）10（117）：413～418 頁）は、各構成成分の制御された熱力学的活量により 220 までの範囲の温度で動作できるが、大気圧力で動作するように設計されている。固体 / 気体酵素反応を実行することにおける期間の活性の定義と重要性について以下説明する。

【 0 0 1 2 】

これらは成分が揮発性が低い全ての応用、即ち沸点が 150～250 の範囲にある全ての成分に対しては無効である。今日、飽和圧力が低く使用される動作温度が 50乃至150 の間に位置する化合物を含んだ産業上の問題を表すので、多数の反応を発生することができ、温度はアクティブ形態でバイオ触媒のメンテナンスと競合する。

【 0 0 1 3 】

この既存のシステムの主な障害は、システムの全ての成分、反応基質と得られた生成物を気相へ変換を行うことにある。バイオリアクタはこの変換を許容しない。さらに、固体 / 気体リアクタに大規模な供給を行うための中性ベクトルガスの大量使用により生じる費用は産業目的で禁止されている反応処理を使用する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 4 】

多数の例は非一般的な媒体における酵素触媒における水の重要な役割について証明している。水の熱力学的活性を限定する簡単な方法は、考慮されているシステムと平衡した気相の水蒸気圧力の使用からなる。これは次式のように示される。

## 【 0 0 1 5 】

$$a_w = P_p / P_{p,ref}$$

ここで  $P_p$  はシステムを越える水の分圧力であり、 $P_{p,ref}$  は純水を越える同一温度で測定したいいわゆる基準部分圧である。システムの  $a_w$  は絶対圧力と温度のようなシステムを特徴付けする物理的パラメータの関数であり、これは水の状態が限定されることを許容する平衡パラメータであり、極性、現在の化学的エンティティの誘電定数、相数、温度がシステム

10

## 【 0 0 1 6 】

ホーリング (Halling P. (1984年) in Effect of water on equilibria catalysed by hydrolytic enzymes in biphasic reaction systems, Enzyme Microb. Technol. 6, 513~515 頁) は水の異なる状態と複雑な媒体の異なる相 (バイオ触媒およびその他の成分の水化状態と、溶剤中に溶けた水の量と、システムを越える水蒸気分圧) との間に存在するかもしれない平衡を示しており、この平衡は水の活量の関数である。

## 【 0 0 1 7 】

システムの水の熱力学的活量の値は絶対圧力と温度のようなこのシステムを特徴付ける物理的パラメータに基づいている。水の熱力学的活量の値はそれ故リアクタの異なる相間に平衡動作状況を設定するように調整され、したがってこれはリアクタとその動作状況を最適化する決定パラメータである。

20

## 【 0 0 1 8 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

本発明は圧力を減少した固相 / 気相中で触媒作用を与える反応を実行して生産性を最適化し、中性ガスベクトルの使用を最少にしたりは不要にし、水および使用される化合物の熱力学的活量を参照することにより費用を減少することによって先に述べた問題に対する解決策を提案している。

## 【 0 0 1 9 】

さらに正確に言えば、本発明の目的は一般的ではない媒体における基本的に固体 / 気体触媒による連続的な反応プロセスを得ることであり、定められた生成物を得るために異なる気体基質を構成することである。

30

## 【 0 0 2 0 】

## 【 課題を解決するための手段 】

このプロセスは温度の制御からなり、これはそれぞれの純粋な化合物の基準飽和圧力と、システムの全圧力と化合物のモルフラックスを決定して化合物の決定された熱力学活量値の関数として気体混合物のモル組成を調節する。

## 【 0 0 2 1 】

本発明はまたこのプロセスを実行する適切な手段を特徴とするリアクタに関する。このよう

なリアクタは、各液体基質のフラックスを制御するポンプと、ベクトルガスの付加のための質量流量計と、プローブとを具備し、プローブは、気相の基質の膨張ミキサの温度と、生物的触媒を含むバイオリアクタを具備し基質が熱交換装置を経て誘導される反応室の温度と、バイオリアクタの温度と、反応室出口の解析サンプラの温度とを制御する。真空調整弁に結合されている真空ポンプも反応室出口に取付けられている。ポンプ、プローブおよび弁は管理プロセッサに結合されている命令制御装置に接続されている。受信されたデータとそれが与える管理アルゴリズムの関数として、プロセッサは時間に依存した方法で命令信号を異なる装置 (ポンプ、プローブ、弁) に送信し、それによって決定された熱力学的活量値の関数として温度と全圧力とモルフラックスが調節される。

40

## 【 0 0 2 2 】

50

生物学的触媒が生体組織、例えば動物、植物、バクテリア、ウイルスまたは菌から構成され、あるいはそれらから得られる任意の触媒を意味することにより、これは細胞全体、細胞の小器官、高分子複合体または分子、特にたんぱく質、核酸またはこれらの後者の混合物であってもよく、触媒の活動性を示している。

【0023】

本発明で使用されるプロセスは、大気圧で動作するシステムと比較してシステムの生産性を増加し、温度を過度に上昇する必要なく使用されるベクトルガス量を最少にし、または不要にし、気相の基質の存在度を強化することを可能にし、一方で大気圧下のリアクタの空間的要求をなくす。これらの利点は共存し、それぞれの効果はその後調整される。

【0024】

ベクトルガスを省く可能性はこの気体を蒸気相で導入される化合物の最低の沸点の化合物と置換することにより実現され、この化合物の熱力学的活量はシステムの絶対圧力  $P_a$  の関数として減少されることができ、これは本発明のプロセスでベクトルガスの機能を満足させる。

【0025】

本発明の別の利点は、熱安定性が依存する水化が制御される事実の結果として生物的触媒の安定性を改良することにある。

【0026】

特定の実施形態では、時間の経過にわたる気相の組成の絶え間ない変化を防止するために、反応中に変換される気体は液体形態の幾つかの化合物の混合から発生し、それに続いてフラッシュ蒸発が高温（例えば 450）で行われ、例えば水の熱力学的活量の減少が所望ではないならば、蒸発後に中性ベクトルガスを随意選択的に付加する。

【0027】

本発明によるリアクタは正確にバイオ触媒の微環境を制御することを可能にする。酵素を機能させその運動動作と溶媒和/水化を観察させ、ある相互作用、例えばたんぱく質/配位子相互作用のモデリングを確認することが可能である。

【0028】

このリアクタは、熱力学的活量により定められる酵素に対する基質と水の実効的な有効性だけが考慮される優秀な工業技術への道を開き、分子レベルでの触媒における影響を定量化することを可能にする。

【0029】

本発明によるリアクタと、実行されるプロセスは以下詳細に説明する多数の工業上の利点を与え、これは、

- 得られた化合物の価格の決定、
- 利用可能な基質および生成物の範囲、ならびに触媒反応の範囲の拡大、
- 高い沸点の気体の使用、
- 反応の自由エネルギーの変化を許容することによる熱力学的活量を制御（これは例えば加水分解、エステル交換反応、リパーゼ（以下の例1）の場合における合成を含む異なる反応に対する同一触媒の使用）を可能にする。

【0030】

a) 価格の削減

第1の利点は、ベクトルガスの減少または廃止がリアクタ設計を簡単にし固定した製造価格を減少する理由で構成の結果として得られた化合物の価格に関して明白である。

【0031】

b) 生産性の増加

基質自体はその固有のベクトルであり、これはしたがってその相対的濃度を増加することを可能にし、反応の生産性を著しく増加し、即ち得られる生成物の量を増加し、事実上全圧力は最小に減少され、したがって各化合物の分圧は前記化合物の熱力学的活量の値により固定されるので各生成物  $X$  の  $n/n_{tot}$  比の増加をもたらす。例えば、この温度における基準分圧  $0.5 \text{ atm}$  で熱力学的活量  $0.1$  の化合物の  $80$  における変換では、変換

10

20

30

40

50

される気体 X の分圧は 0.05 に等しい。

【0032】

大気圧で動作するシステムでは、 $n/n_{tot}$  比は 0.05 に等しい。したがって X は 5% のみの気相のモル組成を表す。

【0033】

減少された絶対圧力 0.5 atm で動作するシステムでは、熱力学的活量を得るために必要な  $n/n_{tot}$  比は 0.1 X に等しく、したがって、変換される気相は 10% のモル組成を表す。

【0034】

2つのシステムの一定のモルフラックスの動作では、減少された圧力におけるシステムの生産性は2倍に増加される。 10

【0035】

減少された圧力で動作するシステムの生産性はしたがってこれらの2つのリアクタが一定のモルフラックスで比較されるときシステムの  $1/P_{abs}$  に等しい生産性の増加につながる。

【0036】

システムの全圧力の減少はまた所定の生産性のベクトルガスを減少させる。

【0037】

前述の比較研究では、システムの全圧力を半分にすると生産性を2倍にすることを可能にする。等しい生産性を得るための選択はリアクタに単位時間当たり2倍少ない気相を与えることを可能にする。後者のような1実施形態では、窒素等のベクトルガスの使用にかかる値段は大気圧力で動作するシステムと比較して半分に減少される。 20

【0038】

c) 高い沸点の基質

本発明の圧力を減少したリアクタはまた高い沸点の基質が使用されることを可能にする。この実施形態は水の熱力学的活量を“抑制”し、ベクトルガスの必要性を完全に除去し、リアクタの生産性を大きく増加させる。

【0039】

例えば、約 0.1 の水の活量を必要とする触媒の使用により、システムの全圧力は有効に 0.1 atm に固定され、これは 100 で行われる触媒に対して 0.1 に等しい活量を得るのに必要な水の分圧に対応する。この温度で、ベクトルガスは蒸気の形状の水だけで構成され、その中に基質は数 atm までの分圧に含まれる。 30

【0040】

本発明にしたがって限定されたシステムでは、水の熱力学的活量は水が反応により発生される場合でさえもしきい値 0.1 を越えることはない。本発明のリアクタはシステムの熱力学的活量の制御されていない増加による触媒の変性を避けることができる。基質を変換するための本発明のリアクタの生産性は大気圧力で動作するシステムと比較して 10 倍に増加される。

【0041】

d) 反応平衡の変位

ある化合物の熱力学的活量の制限はしたがって生産性を増加し、ベクトルガスの消費を減少しながら反応平衡の変位を可能にする。 40

【0042】

減少した圧力で動作する固体/気体触媒リアクタの利点は、多数の経済的な活動分野での使用を考慮することを可能にする。例を挙げる。

【0043】

1) 特にカルボン酸と1次および2次アルコールとケトンであってもよい基質から開始してアルコール、カルボン酸、チオール、チオエステル、エステル、アルデヒド、ケトン、アルカン酸化物のような有機分子を生成するためのリアクタの使用。

【0044】

本発明の別の特徴は前述の有機分子を生成するための固体 / 気体触媒リアクタの使用である。カルボン酸およびアルコールの酵素変換により得られるエステルまたはアルデヒドが関係されるとき、したがって得られた生成物は例えば化粧品或いは農業食品産業で調味料および / または香水として使用されることができる。このようにして得られた生成物の別の利点は、化学変換により得られる生成物と対照的に1988年6月22日の欧州指令に準じた自然的なものであることである。

【0045】

本発明の別の特徴は汚染する気相を発生する産業処理から生じた気体の放出を処置するための固体 / 気体触媒リアクタの使用であり、 $SO_2$ 、 $H_2S$ 、窒素酸化物のような一般的な化合物に加えて、アルデヒド、アルコール、ケトン、カルボン酸、クレゾール、フェノール、硫黄を含んだ化合物、環状アミン、アルカンまたはエステルを含んでいる (Paul C eccaldi、1993年、Biofutur、No.126、20頁)。

10

【0046】

本発明の別の特徴は、ガスクロマトグラフ (GC) 用の誘導またはアシル化のための酵素プリカラムの設計のような解析の目的のための固体 / 気体触媒リアクタの使用であり、気相親和性クロマトグラフの開発または揮発性分子の検出専用のバイオセンサの発明 (人工的なノーズの発明) は非常の多数の直接的に応用可能な使用方法である。

【0047】

本発明の別の特徴は、バクテリア、動物、植物または菌細胞全体がバイオ変換を行うために使用される酵素リアクタの使用である。このタイプの使用は問題のセルの新陳代謝活動が水の熱力学的活量の制御の結果として十分に長い期間維持され、したがって同一のリアクタ内の幾つかのステップで複雑な触媒反応を行うことが可能である。

20

【0048】

さらに、バイオ変換で細胞全体を使用する観点から、バイオ触媒の処理はその位置で実現されてもよく、新陳代謝活動またはそれらの再生は本発明によるプロセスおよびリアクタによる水の熱力学的活量の制御により維持されることができる。

【0049】

本発明にしたがったリアクタとその動作および使用についてのその他の利点および特徴は添付図面を伴って以下の説明により明白になるであろう。

【0050】

【発明の実施の形態】

本発明は、温度、以下において絶対圧力と呼ばれるシステムの全圧力、および化合物すなわち全ての気体基質のモルフラックである、固相 / 気相における減圧されたリアクタの3つのパラメータの連続的で正確な制御を利用する。

30

【0051】

モルフラックスとは、単位時間当たりリアクタ中を循環する物質の量を意味し、時間当たりのモル ( $mol/h$ ) として表される。

【0052】

絶対圧力および温度は、化合物の熱力学的活量の値で関与している。

【0053】

絶対圧力  $P_a$  は、

$$P_p X = (n / n_{tot}) \cdot P_a$$

という関係によって  $n_{tot}$  モルの気相中の化合物 X の  $n$  モルの分圧  $P_p X$  という定義で含まれているため、直接的に関与する。

40

【0054】

温度は、純粋な化合物 X の基準飽和圧力  $P_p X_{ref}$  の決定時に関係しており、この  $P_p X_{ref}$  はこの化合物 X の熱力学的活量の値  $a_X$  を調整し、 $a_X$  は、

$$a_X = P_p X / P_p X_{ref}$$

によって定義される。

【0055】

50

上述の3つのパラメータ(温度、Paおよびモルフラックス)の制御は、図1に示されている本発明によるリアクタの実施形態の例により説明される。

【0056】

3つの段階が規定される。

第1の段階は、基質の気体混合物を生成することである。純粋な生成物を含むバット2から流出した液体基質1は、パイプ3によって高圧調剤ポンプ5に0乃至1.5ml/分の範囲で移送される。調剤ポンプの出力は、50 $\mu$ lに等しいよどんだ体積(dead volume)の混合室22にプールされ、減圧された優勢な下流によってポンプが空になることを防止するためにこの混合室の下流には20パールで較正された過剰圧力装置23が配置されている。液体流に關与する全てのパイプは、与えにれる圧力制約にしたがって直径1/16インチのステンレス鋼またはテフロンPTFE管から形成され、全ての接続部分は“スエージロック(Swagelock)”タイプである。気相用のパイプは、直径が1/8インチのステンレス鋼から形成され、全ての接続部分は“スエージロック”タイプである。

10

【0057】

その後、液体混合物は、ミキサ・インジェクタ4中に導かれ、液体-蒸気フラッシュを生じさせるために450の温度で保持される。付加的な中性ガスインレットがミキサ・インジェクタ4内に集中的に形成されており、このガスフラックスは0乃至500ml/分の範囲を有するマス・フローメータ8によって制御される。

【0058】

第2の段階は、基質間の反応に関する。基質混合物は、インジェクタ4から熱交換機9を通して適切なバイオリアクタ8に運ばれる。バイオリアクタは、酵素製剤を含んでいる。バイオリアクタ8および熱交換機9は、同じ反応室10内に配置されている。温度の維持は、120に対して1.2パールで二重エンベロープ中において蒸気圧を調整することによって保証される。別の等価な電気加熱プロセスとして電気抵抗が使用されることができ

20

【0059】

第3の段階は、制御および解析用装置に関する。真空制御バルブ12および真空漏洩検出器に結合された真空ポンプ11は、反応室10の外部においてバイオリアクタの出口に配置されている。事後反応サンプリング室14は、空気力学的に制御された多チャンネルバルブ(示されていない)の助けによる転送によってこの出力ライン中に挿入される。

30

【0060】

熱電対15乃至17から構成された温度制御プローブは、ミキサ・インジェクタ4中、反応室10中、サンプリング室14中等の種々の部分に設けられている。

【0061】

プローブ18は、触媒ベッド8に入ってきたガス中の水の温度および熱力学的活量を測定することを可能にする。この同じ入口には、ピエゾ抵抗センサ19から構成された圧力プローブも設けられている。このセンサは、0乃至1250ミリパールの範囲をカバーし、絶対測定で動作する。温度および圧力プローブのセットは、バイオリアクタ8において、真空調整バルブ12を制御する制御装置20に接続されている。この制御は、異なったプローブによって伝送され、マイクロプロセッサによって記録されたデータに回答してマイクロプロセッサ21によって供給されるデータの関数として行われる。受信されたデータの関数としての動作状態の自動化および調整は、適当な管理アルゴリズムによって確保される。

40

【0062】

動作において、ミキサ4中の基質の分圧を調節するために、随意にある反応においてベクトルガスが使用される。リアクタの出口において、ベクトルガスはコンプレッサの助けにより再生され、ミキサ中に再導入するために再循環される。

【0063】

このミキサ4は、実施形態では、基質を450に加熱された気相に変換するための膨張室である。噴霧器として使用される超音波ヘッドは、霧の形態の注入の結果生じた交換面の著しい増加によって基質の蒸発を促進する。結果的にリアクタ内のガスの吐出を生じさ

50

せる減圧によって気体がバイオリアクタ中に導入され、吐出は付加的なベクトルガスの随意の存在によって促進され、あるいは促進されない。この減圧はリアクタの出口に真空ポンプを設置することによって行われる。

【 0 0 6 4 】

バイオリアクタ8の出口における気相の解析的なサンプリングは、250 $\mu$ lループによって、およびその後その組成を判断するためのGC列(ガスクロマトグラフ)上への注入によって行われる。検出は、水用の熱伝導検出器およびその他全ての有機分子用のフレイムイオン化検出器の2個のセンサによって行われる。

【 0 0 6 5 】

リアクタの異なる部分の自動制御は、16チャンネルA/D(アナログデジタル)変換チャートによって異なったプローブおよびバルブに結合されたマイクロプロセッサ21と、8チャンネルD/A変換12ビットと、40E/S TTLと、6個のカウンタ:タイマーによって行われる。管理アルゴリズムは、測定された異なる温度を記録し、異なった基質の飽和分圧を校正し、フローメータ6および8ならびに真空調整バルブ12に対する指令を出す。

10

【 0 0 6 6 】

二重パネルを有する熱電対調整装置は、20乃至150の範囲に対して+/-0.1の温度測定値の正確度を実現可能にする。フローメータの入力され、読出された値の正確度は、このフローメータの最大容量の+/-0.5%であり、圧力測定の正確度は、+/-1mバールである。飽和圧力の計算は、+/-5.10<sup>-4</sup>atmの最大絶対誤差により指数関数タイプの線形回帰によって行われる。

20

【 0 0 6 7 】

特定の実施形態において、時間による気相の組成の定常的な変化を防止するために、反応中に交換されるべきガスは、いくつかのガスの混合物から得られる。その後、このプロセスは、第1のガスを発生するために第1の純粋な物体に対して液体-蒸気平衡を使用し、その後、この第1のガスは同じ方法で得られた別のガスと混合される。

【 0 0 6 8 】

異なったパラメータを調節するために、リアクタを予想される反応に適合させるためにモデルが使用される。第1のステップは、各化合物のモルフラックスを規定することから構成される。ベクトルガスとしての窒素のモルフラックス(QN<sub>2</sub>)は、正規化された体積フラックス(正規化されたQVN<sub>2</sub>)に近付いたので、

30

$QN_2 = \text{正規化された} QVN_2 / R \cdot T$  (T = 273.15°Kでのモル/時間)に等しい。

【 0 0 6 9 】

各化合物の体積フラックスX(QV<sup>n</sup>X)の情報によって、各成分のモルフラックス(Q<sup>n</sup>X)を次式から計算できる:

$$Q^n X = QV^n X \cdot r / MM \text{ モル/時間}$$

ここで、rは生成物の密度であり、

MMは生成物のモル質量である。

【 0 0 7 0 】

その後、全てのモルフラックスおよびシステム中の絶対圧力Paを知るによってガス入力中の各化合物の分圧(P<sub>p</sub><sup>n</sup>X)を次式から計算することができる:

$$P_p^n X = P_a \cdot Q^n X / (QN_2 + \sum_i Q^i X)$$

飽和曲線P<sub>p</sub><sup>n</sup>X<sub>sat</sub> = f{T}は、言語“Prosym”で開発されたもののような物理的特性の計算用ソフトウェアを使用することによって(ソフトウェア“PROPHY”によって)決定されることが可能であり(Joulia X et al.(1988), Intern.Chem.Eng.28:36-45)、それらは、バイオリアクタの温度における各化合物の基準飽和圧力(P<sub>p</sub><sup>n</sup>X<sub>sat ref</sub>)を計算するために使用される。

40

【 0 0 7 1 】

その後、各化合物の活量の計算が次式によって行われる:

50

$$a X = P_p^n X / P_p^n X_{\text{sat ref}}$$

リアクタ内における実際の体積フラックスは、次式を使用することによって計算される：

$$Q_{\text{vtotal}} = R \cdot T \cdot (Q_{N_2} + \sum_i Q_i X) / P_a$$

ここで、Tはバイオリアクタのケルビン単位での温度である。

#### 【0072】

使用されたアルゴリズムは、蒸気圧または熱力学的活量としてプログラム可能な動作条件を変化させるために、気体フラックスに関する事象の時間シーケンスを規定し、これにより管理を行い、解析装置中へのサンプル注入シーケンスを管理し、反応室中の制御パラメータである、入力および出力フラックス、分圧、各基質および生成物のモルフラックスおよび活量、温度、滞留時間を実時間で監視する。アクセス周波数は2 Hzである。図2乃至5はリアクタの初期化(図2)、事象のテーブル(表)のアクセス(図3)、待機/スタート反応モード(図4)、および反応の終了(図5)に対する各管理アルゴリズムの一例を表している。

10

#### 【0073】

図2のアルゴリズムは、ステップ201,202 および203 に対応した適切な試験によってブロック200 において実験の初期化とチャートの較正および構成とを可能にする。一般パラメータであるリアクタの温度、圧力および体積のアクセスは、レパートリ210 においてステップ204 乃至209 によって行われる。

#### 【0074】

図3において、一般パラメータが選択されると(ステップ209)、アルゴリズムは、ステップ211 において動作条件のテーブル(ステップ221 乃至225 において命令値の関数として事象の時間および全フラックスを獲得し、ステップ226 乃至229 において事象を分類することによる)およびステップ231 乃至235 におけるプログラムされた解析シーケンスのテーブルおよびステップ236 および237 における事象の分類の生成カートリッジ220 および230 からそれぞれフラックス/解析テーブルを選択することから成る。生成されたテーブルは、ステップ238 で記憶される。

20

#### 【0075】

図4において、ブロック240 においてパラメータのアクセスおよび制御が行われ、待機ブロック250 およびスタートブロック260 からスタートする。待機ブロックは、ステップ252 乃至257 で得られたパラメータのアクセスの関数としてステップ251 においてスタートを調整する。このスタートは、ステップ261 乃至266 でフラックスおよび解析事象のファイルがロードされると開始される。獲得および制御ブロック240 は、先行するアルゴリズムの事象テーブルにおける経過した時間の獲得、表示および比較のステップ241 乃至246 を統合する。ブロック270 における解析の管理は、決定ステップ271 で事象を適用した結果行われる。ステップ272 における経過した時間と予め定められた終了時間との比較は、獲得ブロック240 に戻る。動作条件の変更のブロック280 は、獲得ブロックのエントリ時のスタートパラメータが3つのステップ(281 乃至283)で変更されることを可能にする。

30

#### 【0076】

最後に、図5は、結果の処理、すなわちリアクタの洗浄、および実験の中止にそれぞれ関連した3つのブロック300,310 および320 で実験ステップの終了を示す。処理ブロック300 は、洗浄、タイマーの解放、および結果の転送のステップ301 乃至305 を含んでいる。洗浄ブロックは、洗浄気体を解析するステップ311 および決定ステップ312 を含んでいる。停止ブロックは、試験中断、指令の取消し、リアクタの全般的な中止のステップ321 乃至323 を含んでいる。

40

異なった用途における本発明によるリアクタの使用例について、以下説明する。

#### 【0077】

##### [例 1：脂肪分解酵素の使用]

脂肪酵素の使用は、システム中の水の有効度の関数としての触媒の異なる反応を可能にする。

50

## 【 0 0 7 8 】

固相 / 気相触媒のこの特定の使用は、とくにフレーバ - または芳香のような分子に関して広い適用分野の可能性を開く。さらに、このようなシステムにおける使用の方法は比較的容易である。

## 【 0 0 7 9 】

最適な触媒活量は、触媒の最大水和作用に対して得られ、この状況は、高レベルの水和に対する触媒の含水率の急激な増加によって表される分離した液相の出現の直前に発生する。この最適水和率を越えると、触媒速度は急激に下降する。

## 【 0 0 8 0 】

この活量の損失は回復不可能であり、異なった初期水和条件で 2 4 時間連続して使用した後における、最適水和状態で測定された、残留活量曲線が示す水と温度との結合した作用による触媒の熱変性の結果である。

## 【 0 0 8 1 】

したがって、固体 / 気体触媒の利点は、生体触媒の制御された連続的な水和の可能性と、水性媒質中の温度感応性酵素の場合における熱安定性の特性の獲得とに関連して明かである。

## 【 0 0 8 2 】

[ 例 2 : エステル化反応 ]

リパーゼを使用することにより、9 個の炭素原子の最大分子鎖長のブチラートおよびアセテート族のエステルの範囲の大気圧での生成が行われた。

## 【 0 0 8 3 】

熱力学的活量の制御により、ヒドラーゼは、水性媒質中でのそれらの作用モードとは対照的に、合成 (synthetic) 反応に触媒作用を及ぼすことが可能になる。プロピルブチラートの合成は、n - プロパノールおよび酪酸からスタートする市販の触媒である NOV O Z Y M E 4 3 5 (樹脂上に固定された C . a n t a r t i c a 社製のリパーゼ) によって実行されている。

## 【 0 0 8 4 】

このエステル化反応の欠点は、反応中に水が生成されることである。本発明の実施形態では、触媒ベッドの最後のセクションで結果的に生じた水和の変化が考慮されている。実験において、低い熱力学活量で効率的に作用することのできる触媒の選択と水和の変化に対する依存性が最も低い活量とを選択することによってプロピルブチラートの生成が最適化されることが可能になることが証明されている。

## 【 0 0 8 5 】

このように、固体 / 気体触媒は、溶剤を付加せずにクリーンな生成物を製造することが技術的に可能である。

## 【 0 0 8 6 】

以下の表 I に示した結果は、5 0 m g の量のサポートされた触媒 (酵素 + サポート) により実験室レベルで得られた結果の外挿に関するものである。

## 【 0 0 8 7 】

表 I

モル比： アルコール / 酸	酸入力 分圧 (atm)	窒素消費率 (m <sup>3</sup> / h)	エステル 生成物 (kg/h)	酸変換 (%)	乾燥生成物 の純度 (%質量)
1. 0	0. 0 2 0	3 6. 9	4. 0 0	8 3. 2	8 3. 1
1. 5	0. 0 2 0	3 6. 5	4. 5 0	9 5. 0	7 7. 2
2. 0	0. 0 2 0	3 6. 0	4. 5 5	9 7. 5	6 6. 4
1. 2	0. 0 2 0	3 6. 2	5. 4 0	9 2. 3	8 3. 7

表 I は、分子、プロピルブチラートの生成物、ならびに触媒の 1 k g の容量を有するリアクタのディメンションに対する 4 つの実施形態を表している。作用 (working) 温度は 8 0

10

20

30

40

50

である。リアクタにおける滞留時間は、0.5秒程度である。平衡定数は約40であるため、達成されることのできる最大変換率は、1/1の酸/アルコール比に対して83%である。しかしながら、基質の1つの変換率は、別のものの熱力学的活量を増加することによって増加させることができる。その後、生成物を浄化し基質を過度に再循環させること(recycling)を確実にするために下流処理(蒸留)が必要である。

**【0088】**

[例 3: 氷酢酸およびブタノールからスタートするブチルアセテートの合成]

この反応の平衡定数によって、等モル(濃度)比で基質が使用された場合に90%を超えるパーセンテージ変換を容易に実現することが可能になる。ここでは、1モルにつき1モルの投入量(アルコール/酸)で作用させている。変換の割合は100%に近く、24時間の動作期間中に活量の損失は認められなかった。これらの依然準備段階の最適化されていない結果から、1kgの触媒ベッド容量に対して1時間につき純粋な生成物が約5kg生成される。この値の増加を予測することは事実上可能であるが、これは実験的に確認されなければならない。

10

**【0089】**

[例 4: 気相アフィニティークロマトグラフィの発達への固体/気体触媒によって得られた結果の適用]

ある程度の水和の維持は、酵素認識のプロセスに関連した低エネルギー相互作用(または抗体と抗原との間)の明確化を可能にする時間および3次元構造による安定性と一致し、それは気相アフィニティークロマトグラフィの概念を発達させるのに十分である。

20

**【0090】**

枝状に化学結合(graft)された配位子(ligand)を含むクロマトグラフィカラムにより、気相アフィニティークロマトグラフィの概念が発達させられることが可能になる。配位子とは、とくに反応混合物中に存在する化合物に特別に結合することのできる任意の種類の子を意味する。それは、基質に対するアフィニティを示す抗体であってもよい。それは抗原に対するアフィニティを示す抗体であってもよく、この場合、反応は、所望しない抗原に関して複合媒質が浄化されることを可能にし、随意に、一方の場合または他方の場合に確保された生成物は、媒質の物理化学的条件の変更によって浄化された形態で再生される可能性がある。

**【0091】**

これらのシステムは、気相中に低濃度で存在する分子トレース(たとえば、大気汚染物質)を見つけることができ、それによってこの分子の迅速で特定した決定を可能にする。

30

**【0092】**

[例 5: 誘導(derivatization)プレカラムの発達への固体/気体触媒によって得られた結果の適用]

触媒活量の使用は、気相クロマトグラフィ(GC)に対する誘導プレカラムの発達への道を開く。GCにおいて伝統的に直面する問題は、ある化合物(たとえば、非極性カラム上の自由脂肪酸)に対するピークの尾(trailing)、あるいは解析されるべき化合物の低い揮発性(砂糖の場合)を生じさせる2次相互作用である。それ故、実験を行なう者は、これらの問題(基準)を解決するためにかなり頻繁に誘導ステップ(メチル化またはエチル化)を再使用する。このステップを回避し、解析を容易にするための方法は、インジェクタと分離カラムとの間に少量の酵素リアクタに等しい活性カラムを挿入することである。メチル化のためのメタノールが存在する時に、解析されるべき生成物を注入することによって、たとえば、化合物を注入した後であるが、それがカラムへ到達する前に、もとの場所で誘導が生じる。

40

**【0093】**

本発明は、説明された例に限定されない。ベクトルガスを構成する気相への液体生成物の変換は、一方において注入室内におけるこれらの生成物の膨張を可能にする任意の手段によって、他方において任意の既知の手段によりリアクタの出口と入口との間で減圧を生成することによって達成されてもよい。さらに、基質は第1の反応段からのように気相中に

50

存在していてもよい。

【0094】

当業者は、最も適切な酵素リアクタを本発明によるリアクタに、すなわち固定または流動ベッドとしてどのように統合するかを認識するであろう。

【0095】

本発明のある実施形態は、ある用途にさらに適している。たとえば、中性ベクトルガスが使用される場合、とくに工業用にとってこのガスの消費を最小にすることが重要であると思われる。これを行なうために、この気体は真空ポンプ出口における再圧縮および熱交換機への移送によって再循環されることが好ましい。このようにして、コールドを圧力の上昇と結合することにより、反応生成物の凝縮、およびマス・フローメータの上流から再循環可能なベクトルガスの浄化が容易にされる。とくに、液体リング・コンプレッサに結合された真空ポンプは、吸気および圧縮の両方において著しい量の凝縮可能な生成物を許容する能力を有しているため、それらの使用が指示されている。

10

【0096】

凝縮し難い分子の場合、反応生成物の希釈を最小にするために真空ポンプの上流の制御バルブだけでなく窒素または空気の追加を不要にし、それによって凝縮ステップの効率を改善するという利点がある。全圧力は、リアクタと真空ポンプとの間に配置されたバルブによって制御され、リアクタの上流で行われる圧力の測定により調整される。

【0097】

揮発度が非常に高いか、あるいはそれらの分圧がコンデンサの温度におけるそれらの飽和圧力に比較して非常に低いため分離し難い分子の場合、分子濾波システムが、窒素流が再循環されることを可能にするコンデンサ出力側に付加される。汚染除去作業に関しては、この方法により結果的に、反応生成物が非常に高い希釈度で気相中に存在する場合、これら反応生成物をトラップするための低温液体の使用を回避することによって運転コストを減少させる。

20

【0098】

さらに汚染除去に関連した活性作業に関して、気体/気体パーペレーションを固体/気体酵素作用に結合することが有効である。したがって、非常に高い希釈度で存在する気体の処理の場合、分子がバイリアクタ中に移送される前にそれらの濃縮を除去できるようにするために、気体/気体パーペレーションステップは有効に酵素作用に先行することができる。これを行なうために、蒸発装置がパーペレーションモジュールの浸透モジュールによって置換され、浸透気体がコンプレッサとして機能するガスポンプによってバイオリアクタ中に導入される。リアクタのレベルでの圧力の増加および温度の低下は、処理されることとなる分子の活量を著しく増加させて10倍あるいは100倍にする。リアクタの圧力は、リアクタの出口におけるフラックス制限バルブによって調整され、真空ポンプは遮断されている。清浄な気体、または触媒ステップによってその有毒性が完全に除去された分子だけを含む気体を大気中に解放するために、低温コンデンサまたは交換機に結合されたパーペレーションの第2のモジュールがフラックス制限バルブの下流に配置されている。

30

【0099】

さらに、生成物が状態の変化を受けているとき、形成された生成物が固体である場合、リアクタ出口においてたとえばサイクロン効果型の気体/固体分離機を付加し、あるいは生成物が液体ならば気体/液体分離機を付加することが望ましい。圧力コンデンサを通過して移送することによって、気相だけが気体ポンピンググループに向かって再循環される。

40

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明による3段リアクタの概略図。

【図2】 本発明による連続したリアクタの主な器官の連続的な命令の管理組織図。すなわち、主なパラメータの初期化およびアクセス用のアルゴリズム。

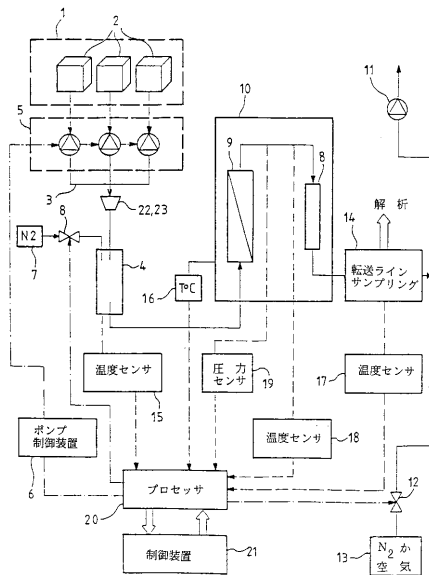
【図3】 本発明による連続したリアクタの主な器官の連続的な命令の管理組織図。すなわち、動作条件および解析シーケンスのテーブルを生成するためのアルゴリズム。

50

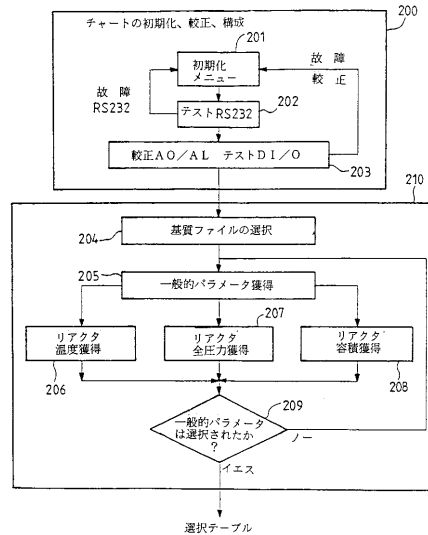
【図4】 本発明による連続したリアクタの主な器官の連続的な命令の管理組織図。すなわち、パラメータのアクセスおよび制御用のアルゴリズム。

【図5】 本発明による連続したリアクタの主な器官の連続的な命令の管理組織図。すなわち、実験の結果を処理し終了させるためのアルゴリズム。

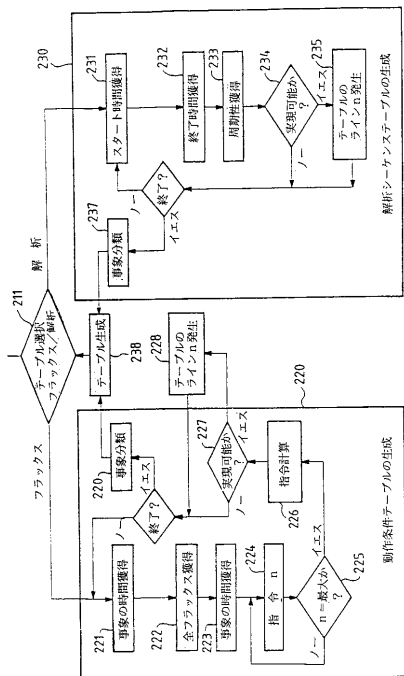
【図1】



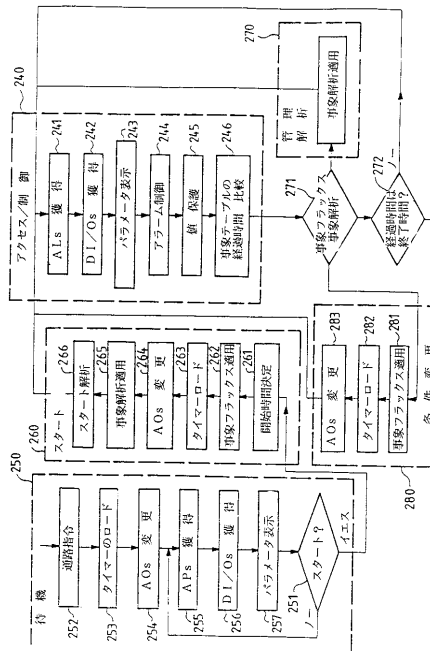
【図2】



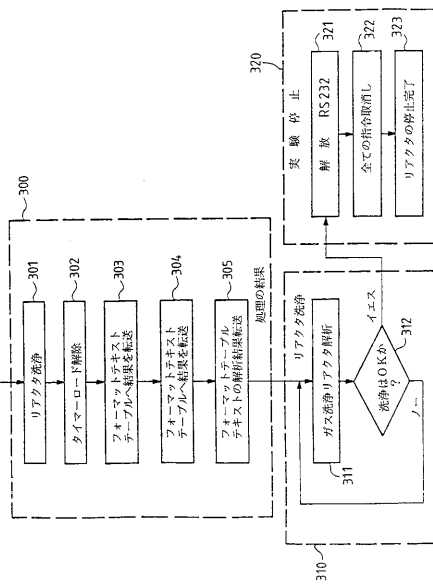
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



## フロントページの続き

- (74)代理人 100092196  
弁理士 橋本 良郎
- (74)代理人 100095441  
弁理士 白根 俊郎
- (72)発明者 ラマール、シルバン  
フランス国、エフ - 17000 ラ・ロシェル、リュ・デ・メルスイエ、9 - 11
- (72)発明者 ルゴワ、マリー・ドミニク  
フランス国、エフ - 17180 プリニュ、スクワール・デュ・バロン、4

審査官 金 公彦

- (56)参考文献 特開平05 - 165532 (JP, A)  
特開昭53 - 081680 (JP, A)  
特表平03 - 505163 (JP, A)  
特表平11 - 501808 (JP, A)  
特開平05 - 328962 (JP, A)  
特開昭59 - 154999 (JP, A)  
特開昭54 - 062387 (JP, A)  
特表2001 - 509032 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)

C12M 1/00- 3/10

B01J 8/00-12/02

B01J 14/00-19/32