



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102210977 A

(43) 申请公布日 2011. 10. 12

(21) 申请号 201110074368. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2007. 03. 02

B01D 63/08(2006. 01)

(30) 优先权数据

B01D 65/10(2006. 01)

2006-055645 2006. 03. 02 JP

B01D 69/10(2006. 01)

2006-081759 2006. 03. 23 JP

B01D 71/10(2006. 01)

2006-133022 2006. 05. 11 JP

C08J 9/00(2006. 01)

2006-144764 2006. 05. 25 JP

C08J 9/36(2006. 01)

2006-166752 2006. 06. 15 JP

(62) 分案原申请数据

200780007580. 5 2007. 03. 02

(71) 申请人 真锅征一

地址 日本福冈县

(72) 发明人 真锅征一 花田纱织 关千惠子

大坪桂子

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

公司 11127

代理人 丁香兰

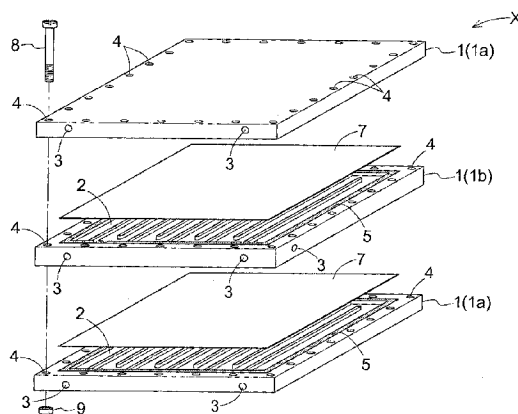
权利要求书 1 页 说明书 28 页 附图 5 页

(54) 发明名称

孔扩散用再生纤维素多孔膜及其制造方法

(57) 摘要

本发明提供一种孔扩散用再生纤维素多孔膜及其制造方法,其中,所述多孔膜是平均孔径  $2r_f$  为  $5\text{nm} \sim 500\text{nm}$ 、膜厚  $d$  为  $50\mu\text{m} \sim 500\mu\text{m}$ 、孔隙率  $Pr$  为  $0.6 \sim 0.9$  的具有 2 层以上结构的再生纤维素膜,并且所述膜的分子间氢键的发达度为 40% 以下,在所述制造方法中,在作为纤维素衍生物的纤维素酯的溶液中添加有 1 重量% 以上的金属盐,在此状态下利用微相分离法形成多孔膜,其后在 pH 为  $11 \sim 13$  的  $50^\circ\text{C}$  以下的碱性水溶液中进行皂化处理,由此制造出孔扩散用再生纤维素多孔膜。



1. 一种孔扩散用再生纤维素多孔膜,其中,所述多孔膜是平均孔径  $2r_f$  为  $5\text{nm} \sim 500\text{nm}$ 、膜厚  $d$  为  $50\ \mu\text{m} \sim 500\ \mu\text{m}$ 、孔隙率  $Pr$  为  $0.6 \sim 0.9$  的具有 2 层以上结构的再生纤维素膜,并且所述膜的分子间氢键的发达度为 40% 以下。

2. 如权利要求 1 所述的孔扩散用再生纤维素多孔膜,其中,所述孔扩散用再生纤维素多孔膜是平均孔径  $2r_f$  为  $8\text{nm} \sim 100\text{nm}$ 、膜厚  $d$  为  $100\ \mu\text{m} \sim 300\ \mu\text{m}$ 、孔隙率  $Pr$  与膜厚  $d$  的乘积为  $50\ \mu\text{m}$  以上的多孔膜。

3. 如权利要求 2 所述的孔扩散用再生纤维素多孔膜,其中,所述孔隙率  $Pr$  与所述膜厚  $d$  的乘积为  $100\ \mu\text{m} \sim 200\ \mu\text{m}$ 。

4. 一种孔扩散用再生纤维素多孔膜的制造方法,该方法为权利要求 1 所述的孔扩散用再生纤维素多孔膜的制造方法,其中,在作为纤维素衍生物的纤维素酯的溶液中添加有 1 重量% 以上的金属盐,在此状态下利用微相分离法形成多孔膜,其后在  $\text{pH}$  为  $11 \sim 13$  的  $50^\circ\text{C}$  以下的碱性水溶液中进行皂化处理,由此制造出孔扩散用再生纤维素多孔膜。

5. 一种孔扩散用再生纤维素多孔膜的制造方法,该方法为权利要求 2 所述的孔扩散用再生纤维素多孔膜的制造方法,其中,在作为纤维素衍生物的乙酸纤维素的溶液中添加有 1 重量% 以上的金属盐,在此状态下利用微相分离法形成多孔膜,其后在  $\text{pH}$  为  $11 \sim 13$  的  $50^\circ\text{C}$  以下的碱性水溶液中进行皂化处理,由此制造出孔扩散用再生纤维素多孔膜。

6. 一种孔扩散用再生纤维素多孔膜的制造方法,该方法为权利要求 3 所述的孔扩散用再生纤维素多孔膜的制造方法,其中,在作为纤维素衍生物的纤维素酯的溶液中添加有 1 重量% 以上的金属盐,在此状态下利用通过所述纤维素酯的良溶剂的蒸发而引起的微相分离法来形成多孔膜,其后在  $\text{pH}$  为  $11 \sim 13$  的  $50^\circ\text{C}$  以下的碱性水溶液中进行皂化处理,由此制造出孔扩散用再生纤维素多孔膜。

## 孔扩散用再生纤维素多孔膜及其制造方法

[0001] 本申请是分案申请,其原申请的中国国家申请号为 200780007580.5,申请日为 2007 年 3 月 2 日,发明名称为“孔扩散式平膜分离装置、平膜浓缩装置、孔扩散用再生纤维素多孔膜和非破坏式的平膜检查方法”。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及利用平膜的孔扩散机构进行固液分离的孔扩散式平膜分离装置、使用了平膜的平膜浓缩装置、作为平膜的再生纤维素多孔膜和平膜检查方法。

### 背景技术

[0003] (孔扩散式平膜分离装置)

[0004] 以往,在用于液体分离的膜分离装置中有中空丝膜模块、管状膜模块、平膜型膜模块、螺旋型膜模块、褶(プリーツ)型膜模块等,它们均为以过滤分离为主的装置。此外,这些模块为了保持膜而用树脂等将膜的一部分与支持体粘结固定。特别是当有效过滤面积大于 0.1 平方米时,为了承受膜间压差,容器(外壳)、支持体为不锈钢制造,从而成为难以搬运的模块,或者成为与膜的一部分一起用树脂等粘结固定而成的中空丝膜模块。

[0005] 在膜过滤法中,施加膜间压差是不可避免的,在平膜模块的情况中,主要由模块的最外层分担该压力,因此由于在最外层附加增强用材料而难以观察模块内。

[0006] 在膜过滤法中,由于膜内部的孔发生堵塞,因此膜的再生处理困难。并且,利用膜过滤法的分离依赖于膜的孔径,因此如果要分离的分子尺寸较小,则所适用的分离膜的平均孔径也必须变小,单位有效过滤面积的过滤量减少,并且还易出现孔堵塞。

[0007] 但是,对于利用上述树脂粘结固定的模块则存在如下问题:为了保持膜而将膜的一部分和支持体粘结固定,因此当只是膜发生破损或只是模块的一部分发生破损时,难以只更换破损的部分。

[0008] 此外,在采用膜过滤法的模块中,存在如下问题:当进行过滤分离时,膜易发生孔堵塞,因此难以维持稳定的膜过滤性能,并且,考虑到卫生方面,一般是一次性使用,结果增加了制造成本。

[0009] (平膜浓缩装置)

[0010] 作为将溶液中的特定物质进行浓缩的技术,蒸发、凝结、冷冻干燥、沉淀、吸附法等正在被人们实际使用。在利用蒸发和凝结来除去水分的过程中不会伴随出现相分离。并且大量消耗能量。

[0011] 此外,所述浓缩造成蛋白等生理活性物质失去活性。

[0012] 在沉淀法中,至少需要添加第 3 成分,并且与冷冻干燥的情况相同,浓缩成分变为固体状。

[0013] 吸附法的选择性的浓缩,但脱附导致稀释以及成本较高。

[0014] 对此,利用膜的浓缩能够在温和条件下而且低能耗下进行浓缩,因此人们特别期待其在生物化学工业中的应用。

[0015] 利用膜的浓缩法一般通过过滤来实施。过滤速度与膜间压差具有正相关性,因此通过增大膜间压差来实施膜浓缩。为了增大膜间压差,选择中空丝膜或在平膜的情况中使用支持体。但是,如果提高膜间压差,则分子量较高的成分在膜表面发生浓缩,引起过滤速度下降和回收率降低。

[0016] 为了提高回收率,作为膜模块,从原理上来说,平膜模块比中空丝膜模块更有优势。即,这是因为,在平膜模块中模块能够解体、组装并能够只取出膜部分来加以回收。

[0017] 对于现有的平膜浓缩装置的模块,作为装置的结构,以最简单的平板型为代表,可以举出管型、螺旋型、褶型、旋转膜型等。如果利用平膜进行过滤,则需要对承受膜间压差的装置进行设计。

[0018] 为了解决这些耐压性和膜填充密度的问题,从设计上来说,常用的是,装置结构复杂、大型化较多并且支持体的材料为金属质。因此,装置模块的各部件形成一体或者装置模块为不能简单地进行解体的形状,从而运输、设置、支持体和液体流入口/流出口连接器的清洗、消耗部件和平膜的更换不容易。因此,人们认为不可能将利用平膜的浓缩装置实用化。

[0019] 本发明中提到的平膜是指如下膜:膜的厚度为 $1\mu\text{m}$ 以上且小于 $1\text{mm}$ ,膜平面的面积与膜厚方向的截面积之比为20以上,并且在圆筒状的膜的情况中该圆筒的半径为 $5\text{mm}$ 以上。

[0020] 作为过滤方法,包括:使过滤前的原液以平行于膜表面的方式进行流动并同时得到过滤的方法(平行过滤或者横向流过滤、切向流过滤)、不使原液流动而进行过滤的方法(垂直过滤或者死端过滤)。

[0021] 通常,在使用中空丝的膜浓缩法中,采用平行过滤方法,而在使用平膜的膜浓缩法中,采用平行过滤和垂直过滤这两种方法。在平行过滤的情况中,在加压侧通常不使用支持体。浓缩率定义为回收液中的浓度和原液中的浓度之比。

[0022] 在利用不使用支持体的平行过滤的膜浓缩中,为了有效地利用膜面,而垂直地设定膜。但是,当在原液中存在密度大的分散体的情况中,该分散体沉淀到下层,膜的有效过滤面积出现降低。

[0023] 并且,当回收浓缩液时,必须颠倒上下方向而送入气体。并且,作为膜浓缩共同的问题,在膜浓缩中,渗透压随着浓缩率的增大而增大,因此浓缩速度随之降低,也应回收到滤液中的成分被滤出。

[0024] (再生纤维素多孔膜)

[0025] 以往,对于膜分离技术,以膜间压差为物质移动的驱动力的过滤是核心技术。在过滤中,处理液作为流体而流入多孔膜中的孔,因此孔发生堵塞以及在膜表面上出现浓差极化,膜能够处理的液量随着膜的平均孔径的降低而急速下降。

[0026] 此外,过滤速度与平均孔径的4次方或2次方(孔隙率相同的情况)成比例,因此如果平均孔径减小,则过滤速度急速降低。

[0027] 能够在温和条件下进行分离的膜分离在以生物资源为原料的生物技术领域中的利用日益增加。特别是在生物医药品的制造和食品领域的精制工序中,膜分离技术正成为不可缺少的分离精制手段。在这些领域中,膜分离技术用于除去感染性颗粒(感染性蛋白质、病毒、细菌等),在安全性措施中发挥重要的作用。

[0028] 本发明中的膜分离技术是指如下技术：

[0029] (1) 膜过滤技术, 该膜过滤技术以膜的表里面之间的压力差为物质传输的驱动力, 引起流体力学上的流动, 利用孔径和粒径之间的关系将物质分离；

[0030] (2) 孔扩散技术, 该孔扩散技术以中间隔着膜的 2 种液体间的浓度差为物质移动的驱动力, 不发生作为液体的流动, 利用物质的分子所具有的热运动性 (所谓的布朗运动) 的差别进行分离, 以及利用由膜中的孔径与粒径之间的关系产生的筛分效果进行分离；

[0031] (3) 扩散透析技术, 该扩散透析技术以隔着半透膜的浓度差为物质移动的驱动力, 利用膜与物质之间的亲和力之差、因构成膜的材料高分子的热运动性 (微布朗运动) 产生的自由体积的空间部的尺寸与物质的分子的尺寸之差进行分子分离。

[0032] 孔扩散技术的示意图列于图 9 ~ 10。

[0033] 图 9 为用于孔扩散的膜的与膜平面平行的截面图。如该图所示的结构是在膜的厚度方向层积为层状的结构, 从而该膜形成多层结构。

[0034] 在图 10 中给出了通过孔扩散对包含白蛋白颗粒和应除去的病毒、感染性蛋白质颗粒的溶液进行分离的情况。具有最小粒径的白蛋白基本上能够通过存在于膜中的孔, 因此其沿扩散方向通过膜。另一方面, 在膜中, 基本上不存在病毒、感染性蛋白质 (它们的粒径大于白蛋白) 能够通过孔径的孔, 因此它们通过孔需要较长时间。

[0035] 作为在膜分离技术中采用的膜, 从形态上来划分, 大致分为中空丝膜和平膜。

[0036] 对于中空丝膜, 不需要膜的支持体, 但容器和中空丝膜一体化作为膜分离机, 因此不能单独更换膜, 要连带容器一起更换。

[0037] 另一方面, 对于平膜, 需要支持体以支持膜, 存在单位膜面积的模块变大、填充液量增大的问题。但是, 由于能够只更换膜, 因此能够降低膜分离成本。

[0038] 作为分离用膜的制作方法, 有 (1) 微相分离法、(2) 利用溶剂的蚀刻法、(3) 利用随拉伸而产生空穴的方法等 (例如参见非专利文献 1)。

[0039] 作为以除去微粒为目的的分离用膜的制造方法, 微相分离法是适合的。微相分离法是指以下方法 (例如参见非专利文献 2)。

[0040] 即, 在湿式制膜法或干式制膜法中, 制膜用原液处于均匀的单相液体状态。在制造平膜时的流延过程中或者在制造中空丝膜时的纺丝过程中, 高分子发生相分离, 分离成浓厚相和稀薄相。此时, 相分离可能是, 在产生约数纳米的尺寸的核后生长为一次颗粒。进而, 主要一次颗粒发生缔合、熔合, 由此向二次颗粒 (直径 50 纳米 ~ 数百纳米) 成长。

[0041] 该二次颗粒比较稳定, 将该状态定义为微相分离状态。一次颗粒与二次颗粒发生凝聚而堆积, 并经连续化制成多孔膜, 该制膜方法称为微相分离法。

[0042] 作为再生纤维素的制膜法, 如下方法是为人们所知的: 在铜铵法制成的再生纤维素原液中添加水玻璃等无机盐或者丙酮等有机溶剂, 利用干式法或者湿式法产生微相分离, 膜固化后用酸除去残留的盐或金属 (例如, 参见专利文献 1、2)。在该方法中, 相分离需要的时间较长, 因此在工业上难以使膜厚为 200  $\mu\text{m}$  以上并且使孔隙率为 80% 以上。此外, 也难以使平均孔径为 10nm 以下。

[0043] 另一方面, 由纤维素衍生物 (例如乙酸纤维素) 通过微相分离法制作多孔膜的方法是为人们所知的 (例如, 参见非专利文献 1)。通过皂化反应使由该方法得到的乙酸纤维素多孔膜变为再生纤维素多孔膜, 这在原理上是可能的。

[0044] 但是,在该方法中,主链发生断裂,机械强度显著降低,因此该方法特别难以应用于孔隙率较大的多孔膜。并且,皂化处理还使孔特性发生变化,因此利用微相分离法与皂化处理的组合来制造再生纤维素膜的实用例尚不为人们所知。

[0045] 再生纤维素固体内部存在分子间氢键高度发达的部分和不发达的部分。分子间氢键最发达的区域为结晶区域,一般认为,为了赋予多孔膜形态稳定性,适度的结晶度是必要的。

[0046] 并且,将多孔膜浸渍于水等液体中时多孔膜的溶胀度较强烈地依赖于分子间氢键的发达度(发达度)。根据分子间氢键的方向,溶胀度出现各向异性。因而,由于该各向异性,膜在使用时因液体种类的不同,导致物质的透过功能出现变化,并且使用时膜发生变形。

[0047] 分子间氢键的发达度通过动态粘弹性温度特性来评价(例如,参见非专利文献3)。在基本上没有分子间氢键的区域内,纤维素分子链的微布朗运动产生的力学吸收出现在 $115^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ 的温度区域。在结晶区域外的区域的分子间氢键最发达的区域内,纤维素分子链的微布朗运动产生的力学吸收出现在 $285^{\circ}\text{C}\sim 305^{\circ}\text{C}$ 的温度区域。

[0048] 因而,以如下数学式1定义分子间氢键发达度。

[0049] [数学式1]

[0050] 分子间氢键发达度 $= (T_s - T_0) / (T_{100} - T_0) \times 100 (\%)$

[0051] 在此, $T_s$ 是试样的力学损耗角正切值为0.1时的温度、 $T_0$ 是分子间氢键最不发达的试样的力学损耗角正切值为0.1时的温度( $115^{\circ}\text{C}$ ), $T_{100}$ 是分子间氢键最发达的试样的力学损耗角正切值为0.1时的温度( $305^{\circ}\text{C}$ )。

[0052] 作为现有的再生纤维素固体试样的分子间氢键发达度的实例,铜铵法衣料用纤维中为 $85\%\sim 95\%$ ,人工肾脏用中空丝中为 $75\%\sim 85\%$ 、除去病毒用中空丝膜中为 $45\%\sim 55\%$ ,粘胶法的平膜(赛璐玢)中为 $45\%\sim 60\%$ 。该值越大,在水中浸渍时试样的溶胀各向异性越大。

[0053] 对于平膜,如果有效膜面积变大,则必须增大膜的支持体的力学强度,因此支持体的材质为不锈钢制造,从而膜分离装置因较重而存在操作性方面的问题,而且价格变得昂贵。

[0054] 通过制成轻质、价廉的膜分离装置且能够再利用平膜模块的外壳,使膜分离成本大大降低。由于膜分离成本的降低,使膜分离技术能够在各种产业中得到利用。

[0055] 生物医药工业、食品工业中所利用的膜技术可以认为是针对微生物感染而采取的安全性措施。将来还有可能出现未知的感染性物质,因此必须事先明确的是,即使对这些未知的感染物质,安全性措施也能够可靠地将其除去。

[0056] 因此,除去机构必须是明确的膜分离技术。如吸附机构等那样,如果利用与亲和力有关的作用来除去,则对未知感染物质的除去效果无法预测,因此必须将利用该作用的除去效果最小化。

[0057] 用于防止微粒造成的感染的膜的平均孔径逐级减小。

[0058] 例如,在除去AIDS病毒的应用中,采用平均孔径为100nm的除去膜,在除去B型肝炎病毒和C型肝炎病毒的应用中,采用平均孔径为35nm的除去膜,在除去细小病毒的应用中,采用平均孔径为15nm或20nm的除去膜。

[0059] 今后这些膜不仅必须具有除去病毒的性能,而且还必须具有除去小的感染性蛋白

质的性能。如果平均孔径减小,则不仅处理速度降低,而且过滤时易发生孔堵塞。

[0060] 对于所要求的微粒除去性能,一般要求以对数除去系数计为 4 以上或 5 以上的高除去性能。为了使平膜满足该性能,必须明确微粒除去能力与膜结构的关系。但是,到现在尚不清楚该关系。平膜中的膜厚的作用是获得力学强度和处理容易性,因此将膜厚设计为约  $10\ \mu\text{m} \sim 100\ \mu\text{m}$ 。一般认为,通过使膜表面的孔径分布变窄来提高膜分离性能是可能的,但是这种想法对于实现本发明的目的来说基本上没有用处。

[0061] 为了提高膜分离速度,可以考虑减小膜厚,并且增大平均孔径和孔隙率。如果微粒中的除去对象为小颗粒,则当然必须减小平均孔径。在这样的状况下为了使膜处理速度增加,只要增大孔隙率 (Pr) 即可,这在原理上是显然的。

[0062] 但是,如果增大孔隙率 (Pr),则膜的力学性质就会降低。通常将孔隙率设定为  $0.6 \sim 0.7$ 。如果对力学性质的要求不高,则有必要进一步增大孔隙率 (Pr)。但是,到现在尚未提出能够在保持较小的平均孔径的同时得到 0.7 以上的孔隙率 (Pr) 的方法。

[0063] 在安全措施中利用的膜模块在使用前通常接受灭菌处理。该处理可能导致膜的形态发生变化。因此,需要预测灭菌处理导致的形态变化,以预先确定膜的形态。但是,如果形态变化是各向同性的,并且该变化是微小的,则易于设计膜模块。

[0064] 将平均孔径减小到 10nm 以下,将膜厚提高到  $200\ \mu\text{m}$  以上,并将孔隙率 (Pr) 增大到 0.8 以上,使具有多层结构的再生纤维素平膜的分子间氢键的发达度为 40% 以下,即使是这样的制膜法,利用过滤的处理量也较小,膜处理成本也大幅上升,无法实用化。

[0065] (非破坏式的平膜检查方法)

[0066] 作为在温和条件下分离物质的技术,膜分离技术是重要的技术。特别是,对于在生物医药品和食品的制造等中利用的膜,人们还期待着该膜具有除去感染性颗粒(病毒、细菌等)的作用。

[0067] 在生物技术中,在其原料物质中所含有的微粒中,除了感染性蛋白质、病毒、细菌等感染性微粒以外,还有蛋白质等缔合体或变性物等。如果这些微粒混入最终制品之中,则成为各种感染症或发热的病因。

[0068] 因此,在利用生物技术得到的制品的制造工序中,需要除去上述微粒的工序或者使其失活的工序。特别是,在生物医药品和食品的制造工序中,对微粒的处理措施是不可缺少的。

[0069] 病毒除去膜和除菌用过滤器已被商品化,感染性蛋白质除去膜技术也可能在不远的将来出现在市场上。

[0070] 作为膜分离方法,膜过滤技术、孔扩散技术、扩散透析技术是为人们所知的。

[0071] 膜过滤技术以膜间压差为物质移动的驱动力。

[0072] 孔扩散技术为如下技术:以物质通过膜中的孔产生的浓度梯度为驱动力,利用物质的分子自身所具有的热运动性(所谓的布朗运动)的差别进行分离以及利用膜中的孔径与物质粒径之间的关系产生的筛分效果进行分离。

[0073] 扩散透析技术为如下技术:以隔着半透膜的浓度差为物质移动的驱动力,利用膜与物质之间的亲和力差、以及因膜材料高分子的热运动性(微布朗运动)而产生的自由体积的空间部的尺寸与分子的尺寸之差将分子分离。

[0074] 在生物医药品的制造工序中,病毒除去膜在过滤技术中得到利用。

[0075] 此处,病毒除去膜是指具有如下三方面的膜:(1)病毒除去性能以对数除去系数计为4以上(即,相对于 $10^4$ 个病毒,处理液中的病毒为1个以下),(2)病毒除去机构为筛分机构,(3)除去性能具有再现性。

[0076] 对于病毒除去膜和除菌膜或者预计将来出现的感染性蛋白质除去膜来说,对使用后的膜,有实施完全性试验的义务。即,在实际使用膜期间,膜保持了预先设定的除去性能以上的性能,膜使用者必须实施对这一点进行实际验证的试验。

[0077] 完全性试验是指,对于使用后的膜,膜的使用者进行确认如下状况的试验:在膜被利用的状况下膜发挥出的功能与当初设定的相同。

[0078] 对于膜的完全性试验法,人们提出了直接法和间接法这两种方法。

[0079] 直接法是指如下试验法:将具有某特定的尺寸的微粒视为同等尺寸的病毒的模型物质,使用分散有该微粒的水溶液对膜的微粒除去性能进行测定。实际使用的微粒为金胶体颗粒(例如,参见专利文献3)。

[0080] 利用过滤对除去性能进行测定,确认其值为预先设定的值以上。

[0081] 在该方法中,由于对膜除去颗粒的性能进行直接测定,因此原理上是清楚的,作为具有根据尺寸来除去颗粒的功能的膜的完全性试验法,该直接法是优异的。但是,对于利用该方法的检查,在检查后,金胶体颗粒残存于膜内部,因此无法再利用检查后的膜。几乎不可能完全除去孔中的金,因此实际上试验后的膜作为废弃物被处理。即,膜的孔结构被完全性试验所破坏。即,作为检查,其为破坏检查。

[0082] 在利用分光器测定金颗粒浓度时,作为除去性能,在测定中以对数阻止系数表示,结果为3(原液中的浓度和处理液中的浓度之比为1000),直接法的性能试验具有精度不足这样的问题。现在,一般解释为,利用该方法所确认的是孔径分布宽度的变化。

[0083] 此外,金胶体颗粒易与蛋白质结合,因此,存在如下问题:进行完全性试验前,需要使用氢氧化钠等对使用后的膜进行清洗。

[0084] 此处,微粒对数阻止系数由以下的数学式2来定义。

[0085] [数学式2]

[0086] 微粒对数阻止系数 =  $\log(\text{处理前液中的微粒浓度} / \text{处理后的微粒浓度})$

[0087] 另一方面,对于在完全性试验中的间接法而言,并不直接测定膜的除去微粒的性能,而对与膜的孔特性有关的特定的物性值进行测定。利用该物性值,对使用后的膜间接地确认是否微粒的除去性能保持在所设定的基准以上。而且,可以说,该方法并不对孔特性本身直接观察,大部分是确认界面特性的检查方法。因此,对使用后的膜进行清洗,使界面特性处于设定的范围内,这一点是不可缺少。

[0088] 在利用间接法的实际例中,例如,对产生恒定的膜间压差时的液体透过膜的速度进行测定(例如参见专利文献4)。或者,隔着膜中的孔使处于平衡状态的2种液相发生接触时产生界面张力,为了抵抗该界面张力,对一方液体加压,利用液体通过孔的瞬间的压力来确定孔径,通过使该压力为预定的压力以上,可从原理上确认膜中的最大孔的尺寸处于所设定的孔径范围内(例如,参见专利文献4)。

[0089] 到目前为止已提出的间接法均利用界面特性,因此膜的清洗是不可缺少的。并且,在界面张力较大的流体的情况中,负载到膜上的压力增大,因此完全性试验导致孔发生力学上的变形或者破损。因此,尽管依赖于所利用的液体的种类,但对于试验法来说,成为破

坏试验法的情况很多。

[0090] 对于以往提出的直接法或者间接法的完全性试验法而言,现状是无论哪种方法均必须对使用后的膜进行清洗来提高完全性试验的精确度。其理由有两个。第一个理由是,在直接法中,所采用的微粒为金胶体颗粒,该颗粒与蛋白的相互作用较强,当这些物质残存在膜中时,孔中捕捉金胶体颗粒的能力发生变化。第二个理由是,由于采用膜过滤技术作为膜分离技术,所以过滤对象水溶液中的成分在膜表面出现浓差极化,这些成分在膜表面或膜内部的孔中浓缩。因此,完全性试验前对膜进行清洗是不可缺少的。

[0091] 作为确定膜的微粒除去能力的性能试验(被称为膜的确认试验,通常膜制造商来实施)的方法,有直接法和间接法这两种。性能试验是膜使用前膜的制造商进行的试验。直接法包括使用金胶体颗粒的方法,该方法是破坏性测试,因此是抽样检查。即,目前提出的直接法是以制造批次内的整体的平均值来确定性能试验的等级的方法。

[0092] 对于全数检查的性能试验到现在仅提出了间接法。由于是全数检查,因此检查绝不能破坏膜。作为该试验法,例如,利用隔着孔的气体与液体的表面张力,对最大径或接近最大径的孔贡献的气体的透过速度进行测定。作为此时的液体,选择表面张力较小并且检查后在膜中残留的可能性较小的低沸点液体。

[0093] 在该方法中,要求膜处于干燥状态,并且必须膜中不含有能溶解到使用的液体中的成分。如果孔径减小,则在本检查法中应用的膜间压差为 10 个大气压以上。

[0094] 另外,完全性试验本身是破坏膜的孔结构的试验,这一观点扎根在人们头脑中,人们一直未尝试再利用膜。特别是,作为膜的提供方的膜的制造者甚至有禁止再利用膜倾向。因此,完全性试验结束后一般将膜作废。

[0095] 如此,一般认为膜的再利用在微粒除去领域是不可能的。其理由为如下方面:(1)使用过一次的膜的微粒除去能力是不明确的,而且完全性试验大部分为破坏测试,(2)几乎不可能完全除去使用后的膜中残存的物质,无法将除去定量化。(3)包括膜的再生工序的工艺验证是困难的。

[0096] 对经过确定的再生处理后的膜,如果利用膜制造商所实施的方法确定了该膜的微粒除去性能,即,如果排除了理由(1),只要采用适当的膜处理法系统,就容易排除理由(2)、(3)。

[0097] 例如,如果即使反复进行 4 次再生处理,微粒除去性能也为目标值以上,则假设以未使用膜、1 次再生后膜、2 次再生处理前膜、3 次再生处理前膜、4 次再生处理前膜这 5 个膜处理工艺为单元的膜处理系统,作为膜系统整体,往往能够再现性良好地实现与膜系统相同的性能。作为应对在工艺验证中所必需的最差情况,是仅由 4 次再生处理后的膜构成的膜处理工艺。

[0098] 专利文献 1:日本特公昭 62-044017 号公报

[0099] 专利文献 2:日本特公平 2-46608 号公报

[0100] 专利文献 3:日本特开 2005-40756 号公报

[0101] 专利文献 4:日本特开平 7-132215 号公报

[0102] 非专利文献 1:分離膜に関する調査第 1 卷、第 2 卷、第 3 卷(株)大阪ケミカルマーケティングセンター(1980,1981,1982)

[0103] 非专利文献 2:高分子学会編、「高分子の物性(3)」共立出版、50 項、1995 年

[0104] 非专利文献 3 :S, Manabe et al. Polymer J. Vol. 18 (No17), pp 1-14 (1986)

## 发明内容

[0105] 本发明的第 1 目的涉及孔扩散式平膜分离装置,该目的在于低成本地提供孔扩散式平膜分离装置,其固液分离方法并不是需要施加膜间压差的过滤,而是使用孔扩散,由此能够缓解膜的孔堵塞,进而能够再利用膜。

[0106] 本发明的第 2 目的涉及解决孔扩散的缺点(目标物质浓度降低)的平膜浓缩装置,该目的在于提供一种平膜浓缩装置,其特征在于,所述装置具有将溶液中的特定成分进行浓缩的功能,并且因重量轻且构成简单而容易处理。

[0107] 即,本发明的目的在于提供一种浓缩装置,该浓缩装置具有以下特征:(a)经浓缩的成分的回收率的增大,(b)浓缩中的渗透压增加的最小化,(c)重量变轻,(d)分子量为 1000 以上的中分子量的成分的浓缩,(e)能够连续浓缩,(f)能够再利用具有清洁卫生性的膜外壳。

[0108] 本发明的第 3 目的涉及再生纤维素多孔膜,该目的在于提供一种该多孔膜的制法,在该方法中,从孔扩散的实用化的观点出发,设计出不仅能除去微生物,而且还兼顾了有用物质的透过性、利用的容易性的多孔膜。

[0109] 本发明的第 4 目的涉及平膜检查方法,该目的在于提供平膜检查方法,为了能够将膜再次用作微粒除去用膜,该平膜检查方法使用非破坏式、直接法的膜的完全性试验法。

[0110] [1] 孔扩散式平膜分离装置

[0111] 本发明中所谓的孔扩散是指,穿过膜中的孔并利用了浓度差的物质移动,其具有根据物质分子的布朗运动的活跃度(活甃度)的不同来进行分离的功能。现有的扩散透析是物质通过半透膜的移动,利用膜与物质的亲和力以及膜材料分子的热运动性(即,微布朗运动)来进行分离。在孔扩散中,如果物质与膜材料分子的亲和力增大,则扩散系数降低,但是在透析扩散中,扩散系数反而增大。

[0112] 于是,本发明人鉴于这种状况,对平膜模块的构成、结构和部件进行了研究,结果发现,形成支持平膜部分的支持板结构,并对适于进行孔扩散的模块的结构进行多种研究,从而能够解决上述问题。

[0113] 用于实现上述第 1 目的的本发明的孔扩散式平膜分离装置的第一特征构成在于以下方面:该分离装置分别装备有 2 个以上平膜和 2 个以上平板状支持体,所述平膜具有 2 个以上的孔并利用孔扩散方式将溶液中特定的分散物分离,在所述平板状支持体的一面或者两面上设有流路,并且平膜和平板状支持体交替配置,将所述流路的空间体积和所述平膜的膜面积之比设定在 0.04 ~ 0.4cm 的范围,在所述平板状支持体侧面的至少 2 个位置设有与所述流路连通的通水路,并使隔着所述平膜的上下的所述平板状支持体的所述流路中的所述溶液的流动方向实质上为同一方向,并且,外侧的平板状支持体的一面设置有所述流路,与该流路连通的通水路设置在该外侧的平板状支持体的侧面;中间的平板状支持体的两面设置有所述流路,与各流路连通的通水路设置在所述中间的平板状支持体的侧面;并且,该分离装置以接受扩散处理的处理液在所述平膜的下方流通、扩散物质流入的扩散液在所述平膜的上方流通的方式构成,所述平板状支持体和所述平膜能够分开和组装。

[0114] 本构成的最主要特征在于限定为孔扩散式。在孔扩散中,事实上不能负载膜间压

差。即,膜上几乎不负载压力(膜间压差)。因此,与过滤用膜的情况不同,有效过滤面积较大的平膜模块成为可能。在孔扩散用模块中,膜的支持体的作用在于,将液体的流动线路合理化和防止随液体的流动而出现压力。

[0115] 在具有本构成的孔扩散式平膜分离装置中分别装备有2个以上平膜和2个以上平板状支持体,所述平膜具有2个以上的孔并利用孔扩散方式将溶液中特定的分散物分离,在所述平板状支持体的一面或者两面上设有流路,并且平膜和平板状支持体交替配置,将所述流路的空间体积和所述平膜的膜面积之比设定在0.04~0.4的范围,在所述平板状支持体侧面的至少2个位置设有与所述流路连通的通水路,并使隔着所述平膜的上下的所述平板状支持体的所述流路中的所述溶液的流动方向实质上为同一方向。

[0116] 实质上同一方向是指,使2种液体流动所需要的各自的压力梯度的方向在90度以内,以使其方向一致。

[0117] 如果流路的空间体积与膜面积之比小于0.04,则液体的流动可能会显著受阻,妨碍顺畅的孔扩散。并且,如果该比大于0.4,则液体与膜的接触部分减少,难以效率良好地进行孔扩散。

[0118] 因此,只要所述比处于0.04~0.4(单位为厘米)的范围,就能够平稳地保持液体的流动,从能够高效率地进行孔扩散的方面考虑,将所述比设定在0.04~0.4(单位为厘米)的范围,能够充分地得到进行孔扩散时的优点。

[0119] 为了进行孔扩散,使隔着膜的上下的支持体的流路为同一方向,由此能够在膜的上下使随着液体的流动产生的压力(使流动产生的压力梯度的方向相同)相同,从而能够抑制膜间压差的出现。

[0120] 此外,在该支持体的侧面的2个以上位置设置与流路连通的通水路,由此能够以恒定速度使接受扩散处理的液体(以下,简称为被扩散液)和扩散物质流入的扩散液(以下,简称为扩散液)流通。扩散时,被扩散液以在膜的下方流通的方式沿着流路流动,并且,扩散液以在膜的上方流通的方式沿着流路流动。只要隔着膜发生孔扩散,并且被扩散液和扩散液不混合而以恒定速度流动,就能够实现扩散中的稳态。即,达到稳定扩散状态。

[0121] 如果能够实现稳态扩散,则作为利用孔扩散的物质分离工序,就能够成为连续工艺。并且,由于将该支持体的通水路设在侧面,从而能够层积该支持体,也能够实现作为装置整体的小型化,同时能够容易地调节膜面积,因此能够自由地改变有效膜面积。

[0122] 此外,在本构成中,上述平板状支持体与上述平膜能够解体和组装。通过将多片支持体重叠,能够调节成任意的膜面积,并且所述支持体能够与平膜、模块一起再利用。

[0123] 此处,在利用现有的过滤的分离方法中,由于对膜施加压力,使液体在孔内作为流体发生流动,也对液体中的物质施加剪切应力,在孔内出现分子的力学变化和堵塞。并且,由于对膜施加了压力,因此膜自身也出现压实化,因而不优选。即,在利用过滤进行分离的情况下,膜、支持体均难以再利用,结果存在成本升高的问题。

[0124] 在本构成中,利用孔扩散的分离方法是利用布朗运动(即,物质的分子自身所具有的热运动性)的方法,因此也缓和了孔的堵塞,并且也没有分子的力学变形。从而,不对膜施加较大的力学负担,因此例如,通过实施仅清洗膜表面等简单的再生处理,就能够再利用包含膜和支持体的模块,因此所使用的膜成本得到降低。

[0125] 本发明的孔扩散式平膜分离装置的第二特征构成在于以下方面:在上述平板状支

持体的上表面和下表面的至少一面的周边部具有由高分子弹性体形成的密封垫。

[0126] 根据本构成,使膜与支持体密合固定,并且为了防止液体泄漏和促进孔扩散,在膜支持体的一面或两面上施加密封垫,并与支持体形成一体,由此容易处理和组装。作为密封垫材料,优选高分子弹性体且具有耐热性和耐碱性的材料。

[0127] 本发明的孔扩散式平膜分离装置的第三特征构成在于以下方面:上述平板状支持体为兼具耐热性、耐冲击性、耐碱性、耐酸性、轻质且透明性的材料,并且上述平板状支持体选自聚碳酸酯、聚酰胺、聚缩醛、聚砜、聚醚砜、聚醚醚酮组成的组中的材料。

[0128] 根据本构成,膜支持体具有耐热性、强韧性、耐碱性、耐酸性,并且兼具轻质且透明性。此处,耐热性是指能耐受 100℃ 的热水或者 110℃ 的蒸气处理的性质,耐碱性是指对 0.1 当量的氢氧化钠水溶液的耐受性,耐酸性是指对 0.1 当量的盐酸的耐受性。具体地说,膜支持体选自聚碳酸酯、聚酰胺、聚缩醛、聚砜、聚醚砜、聚醚醚酮材料。

[0129] 本发明的孔扩散式平膜分离装置的第四特征构成在于以下方面:上述平板状支持体的通水路具有可拆卸的耐热性的连接部件,且上述平板状支持体为聚碳酸酯。

[0130] 根据本构成,为了使模块的清洁卫生性更可靠,在膜支持体的通水路中使用可拆卸的连接部件为佳。当对使用后的模块进行清洗时,易于拆下该连接部件并进行清洗。作为连接部件的材料,优选聚碳酸酯制造的且具有耐热性的材料。

[0131] [2] 平膜浓缩装置

[0132] 用于实现上述第 2 目的的本发明的平膜浓缩装置的第一特征构成在于以下方面:所述平膜浓缩装置具有至少 2 片平膜和至少 3 片平板状支持体,所述平膜具有平均孔径为 1nm ~ 3nm 的 2 个以上的孔并利用膜过滤将溶液中特定的分散物分离,并且用所述支持体夹持所述平膜,其中,在所述支持体上形成所述溶液的流入口、流路和流出口,利用平行过滤将所述溶液中的成分浓缩,所述平行过滤为如下过滤方式:将所述平膜的作为原液的所述溶液侧的压力加压至大气压以上,同时将通过了所述平膜的滤液侧减压至大气压以下,由此产生膜间压差,在过滤的同时发生渗透汽化,使所述溶液大体平行于所述平膜的表面流动,并同时得到过滤。

[0133] 本构成的最主要特征在于利用平膜作为膜。通过利用平膜,能够提高浓缩时的回收率。在使用中空丝膜时,由于不使用支持体,因而能够提高膜间压差,在原理上能够提高浓缩率。但是,浓缩率最高的成分残存在中空丝内壁部的情况比较多,该成分的回收率降低。为了提高回收率,高效率地将在膜表面上的浓度较高的部分进行回收是不可缺少的。

[0134] 如本构成那样,通过采用平膜,易于使用少量水等将膜表面上的浓度高的部分溶解回收,此外还能够将平膜模块解体成各个部件,从而对平膜的表面进行物理清洗并将其回收。

[0135] 根据操作性和水的膜透过速度,平膜的厚度优选为 10 μm ~ 50 μm。

[0136] 在本构成中,使用平均孔径为 1nm ~ 3nm 的膜。通过使平均孔径为 1nm 以上,将分子量为 200 以下的水溶性物质(例如,金属盐、氨基酸、乙酸、乙醇等)的浓缩率抑制在较低水平,能够形成膜间压差为 1 个大气压以下的膜浓缩。通过使平均孔径为 3nm 以下,能够将分子量为 1000 以上的物质进行浓缩。

[0137] 此外,在本构成中,将上述平膜的作为原液的上述溶液侧的压力加压至大气压以上,同时将通过了所述平膜的滤液侧减压至大气压以下,由此产生膜间压差,此外在支持板

上设置 2 个以上的液体的流出口,以便能够利用平行过滤将上述溶液中的成分浓缩。

[0138] 隔着膜组合加压和减压来使膜间压差产生,从而能够使作为模块整体所负载的压力大大减少,并能够减轻膜模块的重量。并且,过滤和渗透汽化分离同时发生,因此浓缩速度增加。

[0139] 本发明的平膜浓缩装置的第二特征构成在于以下方面:所述平膜浓缩装置具有能够解体为所述平膜、所述支持体、所述流入口、所述流出口各部件的构成,进而能够清洗并且能够再组装。

[0140] 根据本构成,通过使用平膜而能够容易地实现解体成平膜、支持体、流入口、流出口各部件和组装所述各部件的设计。通过将使用后的平膜模块解体,并进行清洗、组装,从而确保作为膜模块的清洁卫生性。

[0141] 由于可将平膜、支持体、流入口、流出口自由解体成各部件,因此能够容易地对支持体、流入口、流出口进行清洗,并能够容易地对消耗部件和平膜进行更换。

[0142] 并且,通过仅收集使用后的平膜而收集膜表面的浓缩成分,从而能够提高回收率。

[0143] 本发明的平膜浓缩装置的第三特征构成在于以下方面:所述支持体由聚碳酸酯制造,在所述支持体的表面上刻出沿所述溶液的流动方向的槽作为所述流路,所述流入口和所述流出口位于所述支持体的侧面,并且在所述支持体的上表面和下表面的至少一面的周边部粘贴有密封垫。

[0144] 在本构成中,在轻质的塑料之中使用耐压性和耐化学性优异的聚碳酸酯作为支持体,由此能够减轻装置整体的重量,从而能够容易地进行装置的运输、组装和解体以及清洗时的作业。

[0145] 在支持板的表面上形成用于控制液体的流动方向的槽。

[0146] 通过将流入口和流出口设定在支持体的侧面上,能够容易地改变过滤面积。

[0147] 进而,在支持体的上表面和下表面的至少一面的周边部预先粘贴上密封垫,由此使装置的组装作业简便化。密封垫的密合状态优选为能够用手容易地揭下的程度。

[0148] 本发明的平膜浓缩装置的第四特征构成在于以下方面:在组装时使配置在最外侧的 2 片所述支持体与各自相邻的所述平膜之间处于减压状态。

[0149] 根据本构成,例如作为支持体的聚碳酸酯与不锈钢等金属相比存在缺乏刚性的缺点,但是通过将 2 个以上的支持体重叠,并使最外侧的支持体和平膜之间的空间为减压状态,从而能够向装置整体的内侧方向施加力,能够保持稳定状态,因此可以解决所述缺点。

[0150] 本发明的平膜浓缩装置的第五特征构成在于以下方面:上述平膜的平均孔径为 2nm 以下。

[0151] 根据本构成,通过使平均孔径为 2nm 以下,能够将肽等中分子量物质有效地浓缩。因此,在利用多孔膜中的孔进行扩散分离时,能够有效地将扩散液中的功能物质浓缩。

[0152] 此外,当平均孔径小于 1nm 时,如果对混有多种分子量小于 200 的物质的通常水溶液进行膜浓缩,则随着浓缩率的增大,必须使膜间压差增大。膜间压差的增大使支持板的耐压性必须提高,从而模块变重,处理变难。

[0153] 本发明的平膜浓缩装置的第六特征构成在于以下方面:利用亲水性高分子构成上述平膜。

[0154] 如果如本构成那样用亲水性高分子构成上述平膜,则平膜难以吸附蛋白等水溶性

物质。

[0155] 本发明的平膜浓缩装置的第七特征构成在于以下方面：上述亲水性高分子为再生纤维素。

[0156] 根据本构成，再生纤维素对其他物质（蛋白等）的吸附性低，耐热性高，能够进行高压蒸气灭菌，因此容易处理。

[0157] [3] 再生纤维素多孔膜

[0158] 用于实现上述第3目的的本发明的再生纤维素多孔膜的第一特征构成在于以下方面：该再生纤维素多孔膜是平均孔径(2rf)为5nm~500nm、膜厚(d)为50 $\mu$ m~500 $\mu$ m、孔隙率(Pr)为0.6~0.9的具有多层结构的再生纤维素膜，该膜的分子间氢键的发达度为40%以下。

[0159] 本构成的特征在于选用孔扩散用平膜作为膜。如果利用孔扩散，则在原理上膜间压差可以是零，因此从功能上来说对膜的力学性质的要求可以是低水平。在孔扩散中，仅取决于物质的膜扩散速度，与平均孔径几乎没有关系。在孔扩散中，膜内部的孔不发生堵塞。在平膜模块中，由于几乎不出现流动阻力以使液体流动，因此孔扩散是最适合的。当然，本发明的平膜也能够用于过滤，但是在过滤中，孔扩散的特征消失。

[0160] 在本构成中，利用再生纤维素作为膜材料。当从水溶液中将有用物质分离回收时，再生纤维素对其他物质（蛋白等）的吸附性较低，耐热性高，高压蒸气灭菌是可能的。对于以除去微粒为目的的分离膜来说，微粒除去机构必须是明确的。对于该目的，再生纤维素多孔膜是适合的。

[0161] 对于降低通过对纤维素衍生物（特别是纤维素酯）进行皂化处理而得到的再生纤维素膜的结晶度，再生纤维素是适合的。结晶度的增加会破坏颗粒的层积结构。

[0162] 在本构成中，平均孔径为5nm~500nm。此处，平均孔径利用水的过滤速度法来测定。现有的分离膜在过滤法中被利用，因此对于分离用膜，尚未开发出平均孔径为10nm以下的膜。

[0163] 人们要求从血浆分离制剂或者牛血清等中除去感染性蛋白质。为了实现该目的，利用平均孔径5nm~10nm的平膜的孔扩散法是最受期待的。在现有的微相分离法中，如果平均孔径减小，则孔隙率也减小。因此，即使开发出平均孔径为10nm以下的膜，如果是过滤用膜，则也因过滤速度小而难以实用化。

[0164] 如本发明那样，通过采用孔扩散法，首次实现了使5nm~10nm的小孔径膜能够实用化。

[0165] 例如平均孔径9nm~10nm的膜用于除去感染性蛋白质、平均孔径20nm的膜用于除去病毒、平均孔径500nm的膜用于除菌和除支原体。

[0166] 此处，如果平均孔径小于5nm，则水溶液中的蛋白等有用物质在膜中的透过速度降低，失去了作为产业用分离膜的实用性。在一些情况下，产生渗透压，渗透压使水发生流动。另一方面，如果平均孔径为500nm以上，则从单位膜面积的物质透过速度和处理液量这两方面考虑，利用孔扩散的过滤法都是有利的。

[0167] 在本构成中，在干燥状态下的膜厚(d)为50 $\mu$ m~500 $\mu$ m，而且具有多层结构。

[0168] 膜中的物质的移动速度与膜厚成反比，因此膜厚一般越小越好。另一方面，对于具有多层结构的膜的微粒除去性能来说，膜厚越大越好。如果膜厚小于50 $\mu$ m，则由于在膜中

存在的针孔的影响,微粒除去性能显著降低。如果膜厚大于  $500\ \mu\text{m}$ ,则物质的膜透过速度降低。

[0169] 在孔扩散法中,对膜的力学强度的要求程度较低,因此没有理由为了提高膜强度而增加膜厚。在利用孔扩散的膜分离中,如果使膜厚为  $500\ \mu\text{m}$  以上,则扩散液中的有用物质浓度显著降低。

[0170] 在本构成中,将孔隙率 (Pr) 设为  $0.6 \sim 0.9$ 。已知平均孔径对作为孔扩散的特征的物质的膜透过速度几乎没有贡献,而孔隙率 (Pr) 对其有贡献。因而,作为孔隙率 (Pr),更优选  $0.7 \sim 0.85$ 。

[0171] 在本构成中,分子间氢键的发达度为  $40\%$  以下。该发达度的降低一般带来结晶度的降低。进而,使在水中发生溶胀时的形态变化的各向异性减小。如果该发达度处于  $40\%$  以下,则在水中浸渍时膜没有形态变化,当将平膜固定在支持体上时膜破损的可能性降低。进而,孔特性 (平均孔径、孔隙率、膜厚) 和膜的形态基本上不随高压蒸气灭菌处理而发生变化。

[0172] 本发明的再生纤维素多孔膜的第二特征构成在于以下方面:平均孔径 (2rf) 为  $8\text{nm} \sim 100\text{nm}$ ,膜厚 (d) 为  $100\ \mu\text{m} \sim 300\ \mu\text{m}$ ,孔隙率 (Pr) 与膜厚 (d) 的乘积为  $50\ \mu\text{m}$  以上。

[0173] 如本构成那样,如果平均孔径为  $8\text{nm} \sim 100\text{nm}$ ,则本发明的再生纤维素多孔膜就能够适宜地应用于除去作为对象物的感染性蛋白质和病毒等。

[0174] 并且,在作为膜分离的除去对象的微粒为病毒和感染性蛋白质的情况中,从除去性能和有用物质的透过性的平衡的角度考虑,优选膜厚 (d) 为  $100\ \mu\text{m} \sim 300\ \mu\text{m}$ 。

[0175] 在孔扩散中,膜间压差接近零,因此在膜上的力学负荷较小,能够将孔隙率 (Pr) 提高到极限,但如果孔隙率 (Pr) 增大,则微粒除去性能降低。通过增大膜厚 (d),能够防止微粒除去性能的降低。如果孔隙率 (Pr) 与膜厚 (d) 的乘积为  $50\ \mu\text{m}$  以上,则能够在微粒除去性能和有用物质的膜透过速度之间获得平衡。

[0176] 本发明的再生纤维素多孔膜的第三特征构成在于以下方面:孔隙率 (Pr) 与膜厚 (d) 的乘积为  $100\ \mu\text{m} \sim 200\ \mu\text{m}$ 。

[0177] 如本构成那样,如果孔隙率 (Pr) 与膜厚 (d) 的乘积为  $100\ \mu\text{m} \sim 200\ \mu\text{m}$ ,则能够在微粒除去性能和有用物质的膜透过速度之间获得更好的平衡。

[0178] 本发明的再生纤维素多孔膜的制造方法的第一特征构成在于以下方面:所述制造方法为上述再生纤维素多孔膜的第一特征构成中记载的孔扩散用再生纤维素多孔膜的制造方法,其中,在作为纤维素衍生物的纤维素酯的溶液中添加有  $1$  重量%以上的金属盐,在此状态下利用微相分离法形成多孔膜,其后在 pH 为  $11 \sim 13$  的  $50^\circ\text{C}$  以下的碱性水溶液中进行皂化处理,由此制造孔扩散用再生纤维素多孔膜。

[0179] 根据本构成,该孔扩散用再生纤维素多孔膜可以通过如下方法制成:(1) 利用微相分离法对纤维素衍生物进行成膜的方法、(2) 利用皂化反应使纤维素衍生物成为再生纤维素的方法。特别是能够通过组合如下手段来制作该孔扩散用再生纤维素多孔膜:在微相分离用溶液中含有  $1$  重量%以上的金属盐以及选择特定的皂化条件。

[0180] 作为纤维素衍生物,从获得的容易性和能够选择非水系的溶剂作为引起微相分离的溶剂系的角度出发,特别优选纤维素酯 (特别是乙酸纤维素)。通过使用非水系溶剂,能够在短时间内发生微相分离,并能够利用以干式法进行的微相分离。

[0181] 如果能够在短时间内发生微相分离,则易于制作膜厚较大的多层结构膜。在乙酸纤维素的情况中,良溶剂的种类也多,也能够简单地选择不含重金属的有机溶剂作为溶剂系。特别是在这种情况中,丙酮是合适的。

[0182] 在通过皂化反应使纤维素衍生物成为再生纤维素固体时,发现分子间氢键的发达度降低。如果该氢键的发达度降低,则耐热性降低,但是作为孔扩散用膜来说,耐热性降低到 200℃ 以上时不会出现问题。

[0183] 并且,在乙酸纤维素的皂化反应的情况中,微相分离后的膜内的分子间氢键的方向是无规的,因此在水中的溶胀不产生各向异性。并且,变形也不随在高压、高温下的热水处理而显示出各向异性。通过皂化反应,一般孔隙率增加,同时平均孔径减小。

[0184] 但是,在皂化前的膜的平均孔径为 9nm 以下的情况中,通过皂化反应,平均孔径反而增大。利用该性质,能够制作出平均孔径 10nm 以下的再生纤维素膜。

[0185] 如果除了良溶剂、不良溶剂和界面张力调节剂以外,在流延用溶液中还含有 1 重量%以上的金属盐,则微相分离后膜易于从支持体上剥离,并且易于调控表面和里面的膜的孔特性。

[0186] 作为金属盐,以碱土金属的盐酸盐和乙酸盐为宜。特别以氯化钙为宜。添加金属盐时,以通过制成结合了结晶水的化学物质来使其包含一定量的水分为宜。添加量以还包含该结晶水的总重量来确定。

[0187] 对微相分离后的平膜进行皂化处理时,需要在纤维素衍生物的分子量不显著降低的条件下进行。即,在 pH 为 11 ~ 13 的碱性水溶液中,在温度为 50℃ 以下的温和条件下实施。

[0188] 碱性水溶液用氢氧化钠或氢氧化钾调配。即使在这样的温和条件下,反应时间在 24 小时以内也足以,微相分离后的膜可以是干燥状态或湿润状态。皂化反应快速进行的原因是,微相分离后的平膜为多孔体,并且固体部分处于非晶状态。

[0189] 本发明的再生纤维素多孔膜的制造方法的第二特征构成在于如下方面:所述制造方法为上述再生纤维素多孔膜的第二特征构成中记载的孔扩散用再生纤维素多孔膜的制造方法,在作为纤维素衍生物的乙酸纤维素的溶液中添加 1 重量%以上的金属盐,在此状态下利用微相分离法制成多孔膜,其后在 pH 为 11 ~ 13 的 50℃ 以下的碱性水溶液中进行皂化处理,由此制造出所述孔扩散用再生纤维素多孔膜。

[0190] 在本构成中,由于应用乙酸纤维素作为纤维素酯,因此本构成的方法不仅具有上述再生纤维素多孔膜的制造方法的第一特征构成的作用效果,而且从获得的容易性和安全性的角度出发,该方法是优异的。

[0191] 本发明的再生纤维素多孔膜的制造方法的第三特征构成在于以下方面:所述制造方法为上述再生纤维素多孔膜的第三特征构成中记载的孔扩散用再生纤维素多孔膜的制造方法,其中,在作为纤维素衍生物的纤维素酯的溶液中添加 1 重量%以上的金属盐,在此状态下利用通过上述纤维素酯的良溶剂的蒸发而产生的微相分离法制成多孔膜,其后通过在 pH 为 11 ~ 13 的 50℃ 以下的碱性水溶液中进行皂化处理来制造所述孔扩散用再生纤维素多孔膜。

[0192] 根据本构成,通过纤维素酯的良溶剂的蒸发而引发微相分离法,因此本构成的方法具有上述再生纤维素多孔膜的制造方法的第一特征构成的作用效果,而且该方法能够在

蒸发过程中良好地产生微相分离。

[0193] [4] 非破坏式的平膜检查方法

[0194] 用于实现上述第 4 目的的本发明的非破坏式的平膜检查方法的第一特征构成在于以下方面：为了能够再利用将溶液中的特定的分散物分离的平膜，该平膜检查方法具有完全性试验工序，在该工序中，通过利用了除贵金属以外的微粒的直接法，采用孔扩散式确认具有 2 个以上的孔的所述平膜将颗粒除去的能力未降低。

[0195] 在本构成中，微粒除去性能的检查法和膜的完全性试验法是同一方法。一般而言，微粒除去性能的检查法由膜制造商实施，完全性试验由膜的使用者进行，因此两试验法是不同的。膜制造商指导人们一次性使用膜，因此完全性试验是破坏试验，而且作为除去性能的检查法，检出灵敏度依然不够，几乎没有技术进步。通过使两方法为相同方法，能够以完全性试验得到的实测值直接显示出除去性能的值。

[0196] 在本构成中，以非破坏式使用直接法作为完全性试验法。由于是非破坏式，因此确认了使用后的膜是具有在完全性试验中得到的微生物除去性能的膜。即，完全性试验起到了再利用膜时对膜的性能进行试验的作用。

[0197] 并且，由于是直接法，能够将膜的界面的变化的影响最小化。更优选进行完全性试验前对膜实施再生处理。

[0198] 无论是完全性试验还是除去性能试验，如果用胶体分散液进行膜处理时采用孔扩散，则胶体颗粒不会随着试验而残留在膜内部，因此试验后的膜再生是容易的。在性能试验后如果在利用膜进行分离精制的工序中采用孔扩散法，则在膜的孔中几乎没有残存物，膜的再生利用就变得容易。

[0199] 在本构成中，对在使用了平膜的膜分离技术中使用后的膜进行完全性试验。在使用了平膜的膜分离技术中进行完全性试验是必要的，这是为了确认微粒除去性能。在此情况中，采用膜过滤技术和孔扩散技术作为膜分离技术。

[0200] 膜过滤技术是使溶液流动的同时进行过滤（被称为平行过滤、切向流过滤、横向流过滤的过滤）的技术，所负载的膜间压差也低于死端过滤。即，在使用平膜除去微粒的膜分离技术中，在降低浓差极化的效果的条件上实施膜分离。因此，实施完全性试验前常常不必对使用后的膜进行溶解除去处理。如果能预先确认吸附在膜上的成分和在完全性试验中使用的微粒在水溶液中不会发生吸附，则不需要在完全性试验前对膜进行溶解除去。

[0201] 如果使用平膜的膜分离技术为孔扩散技术，则在绝大多数情况下没有必要在完全性试验前进行膜的溶解除去。在孔扩散技术中，颗粒等基本上不会堵塞膜内部。因此，优选利用孔扩散技术作为膜分离技术。但是有时特定的成分会吸附在膜表面上并发生层积。在该情况下，在用于完全性试验的微粒和已层积的物质之间有可能发生吸附等相互作用，因此在完全性试验前需要进行膜的溶解除去。

[0202] 在完全性试验前需要进行膜的溶解除去的情况中，一般而言，如果以如下顺序进行溶解除去，则也有利于膜的再利用。即，(1) 膜的灭菌处理；浸渍于高氯酸水溶液中或将过氧化氢水填充在模块内，(2) 以加入了表面活性剂的 0.1 当量的氢氧化钠水溶液填充模块内，(3) 以蒸馏水等的纯水进行反洗，进而 (4) 浸渍于 0.1 当量的氢氧化钠水溶液中，(5) 对模块内外进行水洗，(6) 浸渍于 0.1 当量的盐酸水溶液中，(7) 进行水洗，由此将 pH 调整到 7 左右。

[0203] 现有的对平膜的完全性试验法是间接法。在对平膜采用的间接法中,由于模块的力学限制,所负载的膜间压差通常为 1 个大气压以下。因此,在完全性试验中可放心使用的溶剂为除水以外的溶剂,由于溶剂在该试验后残存在膜内部,并且使膜的物理化学性质发生变化,因此对于膜而言,完全性试验是破坏试验。用直接法进行非破坏型的完全性试验的必要性不限于如现有技术那样一次性使用的微粒除去膜。

[0204] 通过将再利用膜的目的纳入膜分离技术开发中,从而首次出现了需要以直接法对平膜进行非破坏型的完全性试验,从而能够实现本发明。

[0205] 由于是非破坏型的完全性试验,该试验中利用的微粒必须是化学和物理上稳定的微粒。具体地说,需要使用除贵金属以外的微粒。因此,在现有的直接法中采用的金胶体颗粒是不适合的。

[0206] 作为完全性试验,在非破坏型的直接法中,通过使用除贵金属以外的微粒,在完全性试验后除去附着在膜上的微粒是容易的。

[0207] 本发明的非破坏式的平膜检查方法的第二特征构成在于如下方面:在上述完全性试验工序之后,进行将上述微粒溶解去除的溶解去除工序。

[0208] 在本构成中,对于完全性试验所使用的膜,由于吸附或孔堵塞,使膜以外的物质残存在膜中。特别是如果采用过滤作为膜处理法,则残存物存在于膜内部的量增加。通过溶解去除工序使该残存物溶解,由此膜得到再生。

[0209] 利用对该膜的完全性试验来确认微粒除去性能。通过完全性试验,能够搞清楚较大的孔对物质传输的贡献,但是孔整体的平均性能有可能未被再生。为了更可靠地确认再利用的可能性,优选的是,对再生后的膜在恒定的膜间压差下测定水的过滤速度,确认该速度处于设定范围内。

[0210] 作为溶解的方法,有如下方法:将完全性试验终止后的膜浸渍于(A)用于溶解去除的溶液中;(B)用清洗液对膜进行反洗;(C)在模块内填充用于溶解去除的溶液;并且在保存一定时间后将所述溶液去除。

[0211] 本发明的非破坏式的平膜检查方法的第三特征构成在于以下方面:用于所述溶解去除工序的溶解去除剂不与构成所述平膜的材料发生化学反应而使所述平膜溶解、溶胀,并且该溶解去除剂具有将在所述完全性试验工序中使用的所述微粒溶解的性质。

[0212] 根据本构成,用于溶解去除工序的溶解去除剂不与构成平膜的材料发生化学反应而使平膜发生溶解、溶胀,因此能够稳定地进行溶解去除工序。

[0213] 本发明的非破坏式的平膜检查方法的第四特征构成在于:上述微粒为氢氧化铁胶体颗粒。

[0214] 作为在直接法的完全性试验中使用的微粒,以无定形的低分子胶体颗粒为宜。由于其是无定形的,因此利用溶解去除液的溶解速度较快。

[0215] 如本构成那样,如果微粒为氢氧化铁胶体颗粒,则胶体颗粒的配制容易、且稳定,并易于对胶体颗粒浓度进行测定。

[0216] 此外,通过用盐酸等将氢氧化铁离子化而形成铁离子,并利用分光法来测定氢氧化铁胶体颗粒的浓度。

[0217] 对于氢氧化铁胶体颗粒来说,在完全性试验后使用酸,能够简单地将该颗粒溶解去除。如果在分散有氢氧化铁胶体颗粒的水溶液中添加亲水性高分子添加剂和阳离子表面

活性剂或者非离子型表面活性剂,则在完全性试验时胶体颗粒的稳定性增加。

[0218] 本发明的非破坏式的平膜检查方法的第五特征构成在于以下方面:上述平膜的材料为亲水性高分子,并且上述溶解除去剂为盐酸。

[0219] 在实施完全性试验之前根据需要进行膜的再生处理。为了防止水溶液中的已溶解或已分散的颗粒等在膜处理时发生吸附,亲水性高分子作为微粒除去用膜的材料是适合的。

[0220] 为了在试验后将氢氧化铁胶体颗粒溶解除去,如果在试验后立即进行酸处理,则能够容易地将微粒溶解。作为该酸,从获得和处理的容易性等出发,优选盐酸。

[0221] 作为盐酸浓度,多数情况下 0.1 当量~1 当量的盐酸对高分子膜材料的影响可以忽略,因此盐酸浓度优选为 0.1 当量~1 当量。为了使用溶解除去剂而完全地进行微粒的溶解除去,预先在包含该微粒的水溶液中混合溶解除去剂,确定处理时间与微粒成分的离子化率之间的关系,将处理时间设定为完全离子化所需时间的 2 倍以上并将处理温度设定为比进行完全性试验时的温度高 10℃ 的温度即可。溶解除去后进行水洗以将溶解除去剂完全地除去。

[0222] 本发明的非破坏式的平膜检查方法的第六特征构成在于:所述亲水性高分子为再生纤维素。

[0223] 根据本构成,特别是在包含蛋白质的水溶液的膜处理中,作为材料高分子,再生纤维素是最适合的。作为对再生纤维素膜进行再生处理的方法,其典型方法如下,将非离子型表面活性剂溶解在 0.1 当量~0.2 当量的氢氧化钠溶液中,使非离子型表面活性剂达到 0.01 重量%~0.1 重量%,在所得到的溶液中在一定条件下对再生纤维素膜进行浸渍处理。完全性试验前的再生处理的目的是为了防止由于吸附在使用后的膜上的成分或者堵塞使用后的膜孔的成分而使完全性试验用的胶体颗粒的分散状态发生变化,并非将膜再生为使用前的状态。

## 附图说明

[0224] 图 1 是本发明的孔扩散式平膜分离装置的示意图。

[0225] 图 2 是平膜的俯视示意图。

[0226] 图 3 是孔扩散式平膜分离装置的截面示意图。

[0227] 图 4 是本发明的平膜浓缩装置的示意图。

[0228] 图 5 是平膜浓缩装置的截面示意图。

[0229] 图 6 是支持体的俯视示意图。

[0230] 图 7 是显示再生纤维素多孔膜的膜截面的电子显微镜照片(3 万倍)的图。

[0231] 图 8 是显示完全性试验用装置的整体图的图。

[0232] 图 9 是表示用于孔扩散的膜的与膜平面平行的截面的示意图。

[0233] 图 10 是表示孔扩散技术的示意图。

[0234] 图 11 是表示处理液与扩散液各自的停留时间与浓度的关系的曲线图。

[0235] 图 12 是表示回收率与流量的关系的曲线图。

[0236] 符号的说明

[0237] X 孔扩散式平膜分离装置

- [0238] 1 平板状支持体  
[0239] 2 流路  
[0240] 3 通水路  
[0241] 7 平膜

### 具体实施方式

[0242] [1] 孔扩散式平膜分离装置

[0243] 以下,对利用膜的孔扩散机构进行固液分离的孔扩散式平膜分离装置进行说明。

[0244] 如图 1~3 所示,本发明的孔扩散式平膜分离装置 X 装备有 2 片以上平膜 7 和 2 片以上平板状支持体 1,所述平膜 7 具有 2 个以上的孔并利用孔扩散方式将溶液中特定的分散物分离,所述平板状支持体 1 在其一面或者两面设有流路 2,并且平膜 7 和平板状支持体 1 交替配置。

[0245] 以使流路 2 的空间体积与平膜 7 的膜面积之比为 0.04~0.4 的方式进行设定。

[0246] 在平板状支持体 1 的侧面的至少 2 个以上的位置设置与流路 2 连通的通水路 3,以使隔着平膜 7 的上下平板状支持体 1 的流路 2 中的溶液的流动方向实质上为同一方向。

[0247] 图 1 中给出了使用 3 片平板状支持体 1、2 片平膜 7 组装而成的孔扩散式平膜分离装置 X,图 2 中给出了平板状支持体 1 的俯视示意图。本发明中使用的平板状支持体 1 支持着平膜 7,并从上下夹持平膜 7。

[0248] 固液分离方法为扩散式并且所使用的膜为较薄的平板状的平膜,因此支持体的形状为平板状。并且,在平板状支持体 1 的一面或两面上设有用于使处理液顺畅地流通的流路 2。

[0249] 在流路 2 中的处理液为包含扩散物质并以恒定速度接受扩散处理的溶液,该处理液从通水路 3 的入口 3a 向着出口 3b 流动。并且,流路 2 在平板状支持体 1 的表面被加工成凹型,并将流路 2 形成为从通水路 3 的入口 3a 到出口 3b 的弯曲的迂回形。由此,由于能够使平膜 7 的整体与处理液接触,因此孔扩散效率得到提高。并且,由于在支持体 1 上设有流路 2,因而能够防止平膜 7 整体与支持体 1 密合。

[0250] 流路 2 的深度可以是任意的,只要能够高效率地进行孔扩散即可,但是为了使处理液与平膜 7 接触的面积尽量地大,流路 2 的深度越浅越好。优选该深度为约 0.05 厘米~约 0.3 厘米。当深度大于 0.3 厘米时,平板状支持体 1 的厚度也必须随之增加,处理变难。并且,如果厚度为 0.05 厘米以下,处理液与平膜 7 接触的面积减少,因此不能高效率地进行孔扩散,液体的流动出现停滞。

[0251] 在平板状支持体 1 的侧面的 2 个以上的位置设有与流路 2 连通的通水路 3,形成处理液的出入口。此时,为了不对平膜 7 施加压力而进行扩散,使隔着平膜 7 的上下液体的流动为同一方向。

[0252] 本发明的孔扩散式平膜分离装置 X 通过在垂直方向上层积 2 片以上该支持体,可以调节至任意的膜面积。

[0253] 平板状支持体 1 的固定优选在平板状支持体 1 的周围开螺纹孔 4,并利用作为固定部件的螺钉 8、螺母 9 来固定。可以根据模块的尺寸、面积来调节螺纹孔 4 的个数、间隔。作为固定部件 8、9,可以使用耐腐蚀性优异的不锈钢等制造。并且,不利用粘结剂等将平膜

7 与平板状支持体 1 固定,因此它们能够被解体、组装。因此,即使平膜 7 和平板状支持体 1 的一部分破损,也可以仅更换该部分,此外易于进行膜的再生处理,能够降低孔扩散式平膜分离装置 X 的成本。

[0254] 在平板状支持体 1 的上表面和下表面的至少一面的周边部具有由高分子弹性体形成的密封垫 5。

[0255] 作为密封垫 5 的材料,可以是任意的材料,只要该材料能够以包围平板状支持体 1 的所述周边部的方式实施,并能够以密封垫 5 将平膜 7 固定、能够防止处理液从孔扩散式平膜分离装置 X 的侧面泄漏,从而能够高效率地进行孔扩散即可。

[0256] 优选兼具耐热性、耐化学性的高分子弹性体,例如,可以使用有机硅系橡胶等。关于密封垫 5 与平板状支持体 1 的粘结程度,如果在利用固定部件 8、9 达到加压的状态下,所述粘结程度为密合,在将平膜 7 和平板状支持体 1 分离的状态下,所述粘结程度为较弱地粘结,必要时优选为能够用手剥离密封垫的状态。

[0257] 作为平板状支持体 1 的材料,可以应用诸如聚碳酸酯、聚酰胺、聚缩醛、聚砜、聚醚砜、聚醚醚酮、聚乙烯等塑料、诸如不锈钢、陶瓷等无机材料等。考虑到反复使用等,优选所述材料兼具耐热性、耐冲击性、耐碱性、耐酸性、轻质且某种程度的透明性。作为具有这样的性质的塑料,有工程塑料。例如,特别适合使用聚碳酸酯。

[0258] 在平板状支持体 1 的通水路 3 中可拆卸地设置有与外部的流路连接的连接部件 6。作为该连接部件 6 的材料,可以是任意的材料,可以使用例如聚乙烯和特氟龙(注册商标)等塑料。但是,为了能够在生产线上灭菌(インライン滅菌)等,优选具有耐热性或耐蒸气性的材料,例如结晶性高分子材料聚乙烯、聚丙烯。

[0259] 本发明的平膜 7 与平板状支持体 1 不需要特别的粘结固定,并且平膜 7 本身也不必进行特别的加工,因此平膜 7 可以是任意的膜,只要是平板状的膜即可。但是,为了在分离方法中使用孔扩散,优选平均孔径为约 2nm ~ 约 2 μ m 并且孔隙率为 40% ~ 90% 的多孔膜。

[0260] 实施例

[0261] (实施例 1)

[0262] 由聚碳酸酯板制作的平板状支持体 1(以下,称为支持体)为板厚约 0.6 厘米、长 40 厘米、宽 50 厘米的平板状。在支持体 1 的一面或者两面上加工出宽 1.5 厘米、深 0.1 厘米的凹型的流路 2,并使流路 2 在通水路 3 的入口 3a 与出口 3b 之间连通。

[0263] 通水路 3 为处理液的出入口。该通水路 3 在支持体 1 的侧面上形成有直径约 0.4 厘米的孔且该孔达到流路 2 的前端与末端,并且该孔与流路 2 连接。由此,能够确保处理液在恒定方向上流动。

[0264] 螺纹孔 4 之间的间隔为 5 厘米。在支持体 1 上直接开有孔。向其中插入螺钉 8,将支持体 1 固定。不需要使用所有螺纹孔 4 来固定,可以根据需要来调节螺钉 8 的数量和位置。

[0265] 将有机硅系粘结剂直接粘结在支持体 1 的流路 2 与螺纹孔 4 之间,并使其宽约为 0.7 厘米,在聚合固化后形成厚度为 0.05 厘米的密封垫 5。利用该密封垫 5 能够将孔扩散式平膜分离装置 X 内进一步密封,从而能够将平膜 7 固定。

[0266] 在图 1 中给出了使用 3 片支持体 1、2 片平膜 7 而组装成的孔扩散式平膜分离装置

X。在外侧的支持体 1a 的一面设置有流路 2、密封垫 5，在侧面设有通水路 3。在中间的支持体 1b 的两面上设置有流路 2、密封垫 5，在侧面设有通水路 3。

[0267] 平膜 7 为再生纤维素制造的多孔性平膜，其平均孔径为 30nm、孔隙率为 65%、膜厚为 170 微米。该平膜 7 为单片膜，该膜的膜面积（约 2000 平方厘米）的尺寸大于或等于形成在支持体 1 上的密封垫 5 所包围的面积。以支持体 1 夹持该平膜 7 并用螺钉 8 进行固定。此时，使流路 2 的朝向相同来设置支持体 1 的朝向。在通水路 3 中插入聚乙烯的连接部件 6，制作出孔扩散式平膜分离装置 X，从而组装出了通过联动泵能够进行孔扩散的装置。

[0268] 作为处理液，使用平均粒径 27nm 的氢氧化铁胶体溶液。在本发明的孔扩散式平膜分离装置 X 中，扩散时为使以恒定速度接受扩散处理的处理液在平膜 7 之下流动，所述处理液由入口侧的通水路 3a 沿各流路 2 流进，通过出口侧的通水路 3b 而在外部被收集。并且，为使用于扩散物质流入的扩散液在平膜 7 之上流动，所述扩散液由入口侧的通水路 3a 沿流路 2 流进，通过出口侧的通水路 3b 而在外部被收集。

[0269] 此时，通过平膜 7，发生孔扩散，存在于处理液中的扩散物质流入扩散液中，进而只要被扩散液和扩散液不混合而以恒定速度发生流动，就能够在扩散中实现稳态。

[0270] 此外，利用密封垫 5，提高装置的密封度并且也能够充分地固定平膜 7。并且，平膜 7 与平板状支持体 1 各自独立，因此在将孔扩散式平膜分离装置 X 解体后能够容易进行再次重新组装或者能够容易地增加平膜 7 的片数以增加膜面积。

[0271] 此外，对于处理液，由入口侧的通水路 3a 流入的处理液量为  $V_A$ 、浓度为  $C_{Ain}$ ，由出口侧的通水路 3b 流出的浓度为  $C_{Aout}$ ；对于扩散液，由入口侧的通水路 3a 流入的处理液量为  $V_B$ 、浓度为  $C_{Bin}$ ，由出口侧的通水路 3b 流出的浓度为  $C_{Bout}$ ；基于上述参数，以下的数学式 3、4 成立。

[0272] 式中，D 为孔内扩散常数，S 为膜面积，d 为平膜的厚度。

[0273] [数学式 3]

[0274]

$$C_{Aout} = \left( \frac{v_B (C_{Ain} - C_{Bin})}{v_A + v_B} \right) \exp \left( - \frac{DS(v_A + v_B)}{v_A v_B d} \right) + \frac{v_A C_{Ain} + v_B C_{Bin}}{v_A + v_B}$$

[0275] [数学式 4]

[0276]

$$C_{Bout} = \left( \frac{v_A (C_{Bin} - C_{Ain})}{v_A + v_B} \right) \exp \left( - \frac{DS(v_A + v_B)}{v_A v_B d} \right) + \frac{v_A C_{Ain} + v_B C_{Bin}}{v_A + v_B}$$

[0277] 例如，将运转条件设为  $V_A = V_B = V$ 、 $C_{Bin} = 0$  时，以下的数学式 5、6 成立。此时， $C_{Aout}$  为处理液的浓度变化， $C_{Bout}$  为扩散液的浓度变化。

[0278] [数学式 5]

$$C_{Aout} = \frac{C_{Ain}}{2} \left( 1 + \exp \left( - \frac{2DS}{vd} \right) \right)$$

[0280] [数学式 6]

$$[0281] \quad C_{Bout} = \frac{C_{Ain}}{2} \left( 1 - \exp \left( - \frac{2DS}{vd} \right) \right)$$

[0282] 表示处理液和扩散液各自的停留时间 (h)、浓度 (g/dL) 的关系的曲线图示于图 11。此外,停留时间可以通过流路的容积除以流量来求出。

[0283] 回收率 (%) 可以通过处理液浓度减少量除以处理液入口浓度来求出。表示回收率 (%) 与流量 (L/h · m<sup>2</sup>) 的关系的曲线图示于图 12。

[0284] 在上述的孔扩散式平膜分离装置 X 中,物质通过多孔膜所具有的孔时出现扩散现象,利用了该扩散现象的平膜 7 能够再利用,由此能够低成本地提供孔扩散式平膜分离装置 X。

[0285] [2] 平膜浓缩装置

[0286] 下面,对平膜浓缩装置进行说明,该平膜浓缩装置对含有生理活性物质的水溶液、含有从产业废弃物中提取出的处理液中的有用物质等的溶液进行利用平膜的平行过滤,由此以高回收率将所述溶液中的有用物质浓缩。

[0287] 该平膜浓缩装置装备有平膜,该平膜具有平均孔径为 1nm ~ 3nm 的 2 个以上的孔,并利用膜过滤将溶液中的特定的分散物分离。如图 4 ~ 6 所示,平膜浓缩装置 Y 以平板状的支持体 1 夹持平膜 7,并且所述装置 Y 具有至少 2 片平膜 7 和至少 3 片支持体 1,在支持体 1 上形成有溶液的流入口 3a、流路 2 和流出口 3b。

[0288] 在平膜浓缩装置 Y 中,通过平行过滤,将溶液中的成分浓缩,所述平行过滤为,将平膜 7 的作为原液的溶液侧的压力加压至大气压以上,同时将通过平膜 7 的滤液侧减压至大气压以下,由此产生膜间压差,使溶液大体平行于平膜 7 的表面流动的同时进行过滤。

[0289] 在 95℃ 的热水中对以公知方法湿式成膜得到的赛璐玢膜以不固定两端的方式进行 1 小时处理。处理后除去水,在氮气气压中在 180℃ 进行干热处理,从而制作出平均孔径为 1.5nm、孔隙率为 20% 的再生纤维素膜。再生纤维素为亲水性高分子的一实例。

[0290] 通过表观密度法,算出再生纤维素的密度为 1.54g/ml 的膜的表观密度的实测值,根据该实测值计算出孔隙率。通过对纯水的在恒定膜间压差下的过滤速度进行测定,从而计算出平均孔径 (被称为过滤速度法的方法)。

[0291] 在聚碳酸酯制造的支持体 1 (厚度 6mm,纵向长度 45cm × 横向长度 55cm) 上形成深度约 1mm 的槽,从而构成流路 2。在支持体 1 的周围将硅系填充剂粘结而形成密封垫 5。密封垫 5 的厚度例如为 0.5mm ~ 1mm。在流路 2 中,用于与支持体 1 的外部的流路连接的流入口 3a、流出口 3b (内径 3mm) 设置于支持体 1 的侧面的两个位置上,在流入口 3a、流出口 3b 中插入可拆卸的连接部件。

[0292] 将 2 片再生纤维素膜和 3 片支持体 1 组装,以使用支持体 1 夹持用上述方法制作出的再生纤维素膜,用螺栓紧固支持体 1。其后,将连接部件插入流入口 3a、流出口 3b,从而与外部流路连接。以加压状态使处理液流入中间的支持体 1b,并使外侧的 2 片支持体 1a 的空间部为 -0.2 个大气压、膜间压差为 0.3 个大气压。例如,为将 3L 的处理前的液体浓缩至 300mL,在有效过滤面积为 1m<sup>2</sup> 的情况下需要进行约 12 小时的过滤。

[0293] (实施例 2)

[0294] 图 4 为简单地表示平膜浓缩装置 Y 的图,平膜浓缩装置 Y 具有支持体 1 与平膜 7

交替重叠而成的结构。大气压作用在外侧的支持体 1a 上,支持体相互的密合性增大,密封的效果增大。

[0295] 图 5 为表示图 4 的平膜浓缩装置 Y 的纵截面图的简略图。点线表示省略了夹在中间的多片支持体和平膜。此时,配置在外侧的支持体 1a 和平膜 7 之间的空间 10 为减压状态,空间 11 为加压状态。在加压侧的支持体上也形成有流路。通过该流路容易回收浓缩液,必要时能够反洗。

[0296] 关于图 5 的配置在中间的支持体 1b 和平膜 7,夹持平膜 7 形成的上侧空间为加压、下侧空间为减压。为了容易区分加压侧与减压侧,可以预先使连接部件的位置错开而插入。

[0297] 如果使处理液在处于加压状态的空间流动,则利用与处于减压状态的空间的膜间压差进行过滤,透过平膜 7 的处理液流向处于减压状态的空间。

[0298] 为了在过滤中有效地利用膜面积,必须除去处于加压状态的空间部的空气。因此,为了使空气易于向流入口 3a、流出口 3b 流出,需要将平膜浓缩装置 Y 垂直竖起或使其倾斜。降低溶液的流动速度或者进行反复过滤,以提高处理液的浓缩率。为了不造成回收率的降低,以 10 倍以下的浓缩率为宜。

[0299] 图 6 为支持体 1 的平面图。在支持体 1 的上表面和下表面的至少一面的周边部形成有密封垫 5,在处理液流动的整个面上沿处理液的流动方向形成有流路 2。这些的加工是在两个面上实施的,但是对于配置在最外侧的支持体 1a 来说,仅在一个面上实施这些加工。支持体 1 的材料由聚碳酸酯制造,耐热性和耐冲击性优异。

[0300] 当以模块的状态长期保存时,应当避免在装有 pH > 9 的碱性水溶液的状态下保存,这是因为这样支持体 1 上有可能出现龟裂。因此,以 50% 的乙醇水溶液代替碱性水溶液为宜。

[0301] 由于在支持体 1 上设置了流路 2,能够防止平膜 7 整体与支持体 1 密合,能够使处理液在整个平膜 7 上顺畅地流动。在设计流路 2 的槽的形状时,除使其具有上述作用以外,还应使浓缩液的回收容易,并且在清洗时平膜 7 也不与支持体密合。优选槽的深度为 1mm ~ 2mm,并优选槽间的间隔为 2cm 以下。

[0302] 通过使图 5 的空间 10 为减压状态,外侧的支持体 1 向平膜浓缩装置 Y 的内部呈凹状变形,密封垫的效果得到提高,防止了液体泄漏。

[0303] 此外,由于能够根据目的调节支持体 1 和平膜 7 的片数,因此能够改变膜面积。因此能够对从少量到多量的各种处理液进行处理,但是从防止孔堵塞、提高浓缩效率的方面考虑,最优选使通过孔扩散式平膜分离后的扩散液流通。

[0304] 如上所述,本发明的平膜浓缩装置成功实现了装置整体的轻量化,并且使装置的结构简单化,使解体和组装容易,由此能够进行简便的处理。

[0305] 根据本发明能够在温和条件下进行成分浓缩。并且,与现有的膜浓缩法相比容易进行如下方面:

[0306] (1) 能够利用在 1 个大气压以下的较低的膜间压差下的操作进行连续浓缩,

[0307] (2) 所浓缩的成分是肽等分子量为 500 以上的成分、分子量为 1000 以上的成分,可由 1% 以下的稀薄浓度达到 10 倍浓缩率,

[0308] (3) 防止氨基酸等分子量为 200 以下的成分导致的在膜表面的浓度上升,从而能够进行连续浓缩,

[0309] (4) 形成能够组装、解体、再利用的外壳，

[0310] (5) 均匀地维持浓缩侧的液体流动并保持清洁卫生性，

[0311] (6) 重量轻且使有效膜面积在  $0.001\text{m}^2 \sim 10\text{m}^2$  的范围内变化。

[0312] [3] 再生纤维素多孔膜

[0313] 以下，对于作为安装在孔扩散式平膜分离装置上的膜的再生纤维素多孔膜和该膜的制造方法进行说明。更详细地说，对最适合于如下技术的平膜及其制造方法进行说明，该技术为物质通过了多孔膜中的孔而扩散（孔扩散），由此将目标物质分离精制的技术。

[0314] 本发明的再生纤维素多孔膜为平均孔径 (2rf) 为  $5\text{nm} \sim 500\text{nm}$ 、膜厚 (d) 为  $50\ \mu\text{m} \sim 500\ \mu\text{m}$ 、孔隙率 (Pr) 为  $0.6 \sim 0.9$  的具有多层结构的再生纤维素膜，并且该膜的分子间氢键的发达度为 40% 以下。

[0315] 优选的是，平均孔径 (2rf) 为  $8\text{nm} \sim 100\text{nm}$ ，膜厚 (d) 为  $100\ \mu\text{m} \sim 300\ \mu\text{m}$ ，孔隙率 (Pr) 与膜厚 (d) 的乘积为  $50\ \mu\text{m}$  以上。

[0316] 更优选的是，孔隙率 (Pr) 与膜厚 (d) 的乘积为  $100\ \mu\text{m} \sim 200\ \mu\text{m}$ 。

[0317] 在作为纤维素衍生物的纤维素酯的溶液中添加 1 重量% 以上的金属盐，在此状态下利用微相分离法制成多孔膜，其后用 pH 为  $11 \sim 13$  的  $50^\circ\text{C}$  以下的碱性水溶液进行皂化处理，由此制造出该再生纤维素多孔膜。

[0318] 所述纤维素酯优选为乙酸纤维素。

[0319] 作为金属盐，可以例示出碱土金属的盐酸盐和乙酸盐，特别优选氯化钙。

[0320] 并且，上述微相分离法优选通过纤维素酯的良溶剂的蒸发而引发。

[0321] 将所述乙酸纤维素溶解于丙酮中，并使平均取代度为 2.46 的乙酸纤维素（聚合度为 190）在流延溶液中的浓度达到 3 重量%  $\sim$  13 重量%。另一方面，制作出甲醇 /  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  / 环己醇的浓度在流延溶液中为 4 重量%  $\sim$  8 重量% / 1 重量%  $\sim$  10 重量% / 15 重量%  $\sim$  35 重量% 的混合溶液。利用反复自转和公转的溶解机将这两种溶液完全溶解，由此通过脱泡和过滤来提高溶液的清纯度，从而制作出流延用溶液。

[0322] 在玻璃板上以厚度  $0.5\text{mm} \sim 2\text{mm}$  进行流延，使外部气温与玻璃板的温度差为  $10^\circ\text{C}$  以上，从而主要使良溶剂（在这种情况下为丙酮）蒸发。在蒸发过程中产生微相分离，使流延液呈白色。将在 20 分钟  $\sim$  60 分钟后制作出的流延膜和玻璃板浸渍于甲醇中，将在膜中残存的溶剂和氯化钙除去。

[0323] 用纯水置换膜中的甲醇，并将膜浸渍于  $50^\circ\text{C}$  以下的氢氧化钠水溶液 (pH = 12) 中，不时地进行搅拌，进行 20 小时皂化反应，其后进行水洗，即可以得到本发明的再生纤维素多孔膜。将该多孔膜保持在聚碳酸酯制造的平板状的支持体上，即完成了孔扩散式平膜分离装置。

[0324] （实施例 3）

[0325] 分别使平均取代度为 2.50 的乙酸纤维素（平均聚合度为 210）的重量浓度（流延用原液中的重量浓度）达到 11.5%、丙酮达到 51.6 重量%、甲醇达到 6.5 重量%、 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  达到 1.2 重量% 和环己醇达到 29.2 重量%，来将这些物质溶解。对溶解后的溶液实施脱泡和过滤。

[0326] 在玻璃板上流延，以使流延厚度为 1mm。于  $25^\circ\text{C}$  放置 30 分钟，产生微相分离，其后与玻璃板一起浸渍于  $25^\circ\text{C}$  的甲醇中，停止进行微相分离。用纯水将在相分离后的膜中残存

的成分清洗除去。

[0327] 将膜在利用氢氧化钠调整到  $\text{pH} = 12.0$  的  $25^\circ\text{C}$  的水中浸渍 12 小时,使皂化反应发生。

[0328] 皂化反应后的再生纤维素多孔膜的膜厚为  $180\ \mu\text{m}$ ,平均孔径为  $9.5\text{nm}$ ,孔隙率为 0.82。

[0329] 此外,利用与上述方法同样的方法制作出再生纤维素多孔膜。此时,甲醇为 15 重量%,环己醇为 20.7 重量%,所得到的再生纤维素多孔膜的平均孔径为  $40\text{nm}$ ,孔隙率为 0.67。

[0330] 将所得到的多孔膜干燥后,通过电子显微镜对用钼酸染色后的膜截面的超薄切片(膜厚  $100\text{nm}$ )进行观察。其结果,观察到了平行于膜面的厚度为  $100\text{nm} \sim 200\text{nm}$  的层状结构。在图 7 中给出 3 万倍的电子显微镜照片。在图 7 中,纵向为膜的厚度方向。确认了层数为  $1000 \sim 2000$  的层状结构。

[0331] 将所得到的再生纤维素多孔膜安装在孔扩散型平膜分离装置上。使处理前的溶液在有效膜面积为  $100\text{cm}^2$  的膜的表面上流动 ( $2\text{mL}/\text{分钟}$ ),在膜的里面侧流通纯水(扩散液)(流速  $3\text{mL}/\text{分钟}$ )。

[0332] 为了使膜间压差事实上为零,在纯水侧的流入口与流出口上设置联动泵。作为处理液,可以直接使用市售的牛奶。仅牛奶中溶解的成分流出到扩散液中,颗粒成分被完全除去。蛋白的透过率为  $5\% \sim 7\%$ 。即使处理液量为  $5\text{L}$ ,也基本上未观察到扩散液中的蛋白浓度的降低。

[0333] 本发明的再生纤维素多孔膜能够安装在孔扩散式平膜分离装置中,并发挥出高的微粒除去性能。当然即使用作过滤用膜,与现有的病毒除去用中空丝膜相比也容易使病毒除去性能得到提高。

[0334] 对于平膜而言,例如将膜厚设定为  $200\ \mu\text{m}$  是容易的,但对于中空丝膜而言几乎不可能。而该膜厚的差别与病毒除去性能有直接关系。由于能够仅更换膜,因此也容易使单位处理液量的膜模块成本为中空丝膜模块成本的  $1/5$  以下。

[0335] 并且,在本发明的再生纤维素多孔膜中几乎不发生堵塞,因此可以作为如下技术起作用:在很多产业中的微粒除去技术,以及仅使微粒处于封闭空间而使其他分子处于开放空间的隔膜技术。

[0336] [4] 非破坏式的平膜检查方法

[0337] 以下,对微粒除去用膜的检查法进行说明。该平膜检查方法是非破坏检查法,是对具有除去感染性蛋白质、病毒、细菌等微粒的能力的膜检查其微粒除去能力的方法,对所述膜应用该检查法后,还能够作为微粒除去用膜而再利用。

[0338] 本发明的非破坏式的平膜检查方法能够再利用将溶液中的特定分散物进行分离的平膜,因此该平膜检查方法具有完全性试验工序,在该完全性试验工序中,通过利用除贵金属以外的微粒的直接法,确认具有 2 个以上的孔的所述平膜利用孔扩散方式将颗粒除去的能力未降低。此外,在完全性试验工序之后,进行将微粒溶解除去的溶解除去工序。

[0339] 图 8 表示孔扩散式平膜分离装置 (MDPM) 33 的完全性试验用装置的整体图。

[0340] 图中的符号如下。

[0341] 21:装载一种样式的完全性试验用装置的架台

[0342] 22 :装载完全性试验用胶体颗粒分散液 (IS) 与纯水 (W) 的架台,架台 22 与架台 26 一体地上下移动

[0343] 23 :架台的第一层 (固定)

[0344] 24 :电动马达 25 的控制器,用于调节架台的第二层的高度

[0345] 25 :使第二层的架台 26 上下移动的电动马达

[0346] 26 :为第二层的架台,上下移动

[0347] 27 :支持架台 21 的台

[0348] 28 :用于使架台 26 移动的链,利用电动马达上下移动

[0349] 29 :盛放纯水 (W) 的容器

[0350] 30 :盛放胶体颗粒分散液 (IS) 的容器

[0351] 31 :扩散液的接受器

[0352] 32 :胶体颗粒分散液的完全性试验后的液体的接受器

[0353] 33 :孔扩散式平膜分离装置 (MDPM)

[0354] 34 :用于使物质在纯水 (W) 中扩散的联动式送液泵

[0355] 35 :用于控制胶体颗粒分散液 (IS) 的流速的阀门

[0356] 36 :纯水 (W) 的传输管,该纯水用于分散通过了孔而得到扩散的物质 (回收目标物质)

[0357] 37 :目标物质的扩散回收用管

[0358] 38 :用于将容器 29 与外气连通的具有病毒除去能力的通气筒

[0359] 对球蛋白 (分子量约 40 万) 水溶液 (浓度 1 重量%) 使用平均孔径 30nm 的再生纤维素制多孔膜 (孔隙率 68%,膜厚 170 微米;亲水性高分子的一个例子) 的平膜 (膜面积 100 平方厘米),下面给出实施在此情况下的本发明的最佳方式。

[0360] 在容器 30 中放入球蛋白水溶液,在容器 29 中放入纯水,利用联动泵 34 在孔扩散式平膜分离装置 33 中装满纯水,将泵 34 的流速设定为 2 毫升 / 分钟。用流量调节用阀门 35 设定球蛋白水溶液以 1 毫升 / 分钟流动。调节流量使接受器 32 中的球蛋白水溶液的球蛋白浓度为容器 30 中的浓度的 50%~90%。

[0361] 利用孔扩散式平膜分离装置 33 对 10L 球蛋白水溶液进行处理,然后使用泵 34 以容器 29 中的纯水对孔扩散式平膜分离装置 33 中的平膜进行反洗。

[0362] 作为直接法的完全性试验用的水溶液,选择包含粒径 30nm 的氢氧化铁胶体颗粒并且包含聚乙烯醇和阳离子表面活性剂作为稳定剂的水溶液,将该水溶液填充到容器 30 内,关上阀门 35。用泵 34 使 100 毫升纯水流通后,停止泵 34。停止 10 分钟后,使泵 34 工作,对回路 36 内的试验液进行采样,测定该液体中的铁浓度。由容器 30 内的水溶液中的铁浓度与回路 36 内的水溶液中的铁浓度之比利用下面的数学式 7 对微粒对数除去系数  $\Phi$  进行计算。

[0363] [数学式 7]

[0364]  $\Phi = \log C_0 / C_d$

[0365] ( $C_0$  表示容器 30 内的水溶液中的铁浓度、 $C_d$  表示回路 36 内的水溶液的铁浓度)

[0366] 在铁浓度测定中,将液体中的氢氧化铁离子化,并用络合物形成法将其着色,用分光器测定该液体,求出吸光度。 $C_0$  和  $C_d$  均与吸光度成比例,因此能够确定  $\Phi$ 。如果  $\Phi$  的

值为预先设定的值以上,则可以确认到所使用的膜保持着微粒除去性能。在上述情况中,具体地说  $\Phi$  为 3 以上。

[0367] 完全性试验后,将作为溶解除去液的 0.2 当量的盐酸放入容器 29、30 中,将孔扩散式平膜分离装置 33 内的水溶液全部变为该溶解除去液。在 1 小时后将纯水放入容器 29、30 中,使水溶液的 pH 为 1.0,以该水溶液装满孔扩散式平膜分离装置 33 内。

[0368] 在放置 12 小时后在容器 29、30 中放入纯水,使用阀门 35 和联动泵 34 将孔扩散式平膜分离装置 33 内的水溶液置换为纯水。置换后的孔扩散式平膜分离装置 33 再次作为从球蛋白水溶液中除去微粒的膜而被再利用。

[0369] 在完全性试验后进行了溶解除去处理的孔扩散式平膜分离装置 33 中未残存有氢氧化铁胶体颗粒,但是如果存在将孔扩散式平膜分离装置 33 应用于其他物质的水溶液的目的,则在完全性试验前或试验后附加以下工序为宜。

[0370] 即, (A) 将高氯酸水溶液填充在 MDPM 中,1 小时后 (B) 利用含有表面活性剂的水溶液进行溶解除去,然后 (C) 添加氢氧化钠水溶液,制成 0.1 当量水溶液,将该溶液填充到 MDPM 中。约 10 小时后, (D) 用纯水置换 MDPM 内部, (E) 进而用 0.1 当量的氢氧化钠水溶液置换纯水,假设孔扩散式平膜分离装置 33 为组装式,则将平膜与外壳解体后直接保存,直到再使用时。 (F) 再使用前使 0.1 当量的盐酸水溶液流入孔扩散式平膜分离装置 33 中,将氢氧化钠水溶液中和,进而 (G) 用纯水对 MDPM 进行溶解除去。

[0371] (实施例 4-1)

[0372] 用蛋白质分解酶 (THERMOASE PC-10, 大和化成社制造) 对鳗鱼进行酶分解,然后利用离心分离将水溶液成分回收。以平均孔径 25nm、孔隙率 65%、膜厚 180 微米的再生纤维素多孔膜构成孔扩散式平膜分离装置 (外壳为聚碳酸酯制造),使用该孔扩散式平膜分离装置利用孔扩散法将约 2L 的所述水溶液分离。

[0373] 有效扩散面积为 100 平方厘米。

[0374] 扩散液中的主成分为肽和氨基酸,酶残留在扩散残液中。

[0375] 如图 8 那样设置使用后的孔扩散式平膜分离装置。在容器 29 中加入纯水,在容器 30 中加入包含平均粒径 25nm 的氢氧化铁胶体颗粒 (0.02 重量%)、聚乙烯醇 (0.01 重量%) 和阳离子表面活性剂 (1 重量%, 日本油脂制造的 Cation AB) 的水溶液 (IS)。

[0376] 运转联动泵 34,在孔扩散式平膜分离装置 33 中填充纯水。打开流速控制用阀门 35,将该水溶液 IS 填充在孔扩散式平膜分离装置 33 内,关闭该阀门 35。在 10 分钟后运转联动泵 34,对扩散液进行取样。

[0377] 对该水溶液 IS 中的铁浓度以及扩散液中的铁浓度进行测定。即,在各液体中加入盐酸,使 pH = 1.0,进而在 50℃ 加热 10 分钟,添加微量硫氰酸钾,进行着色。

[0378] 用分光器对该溶液的吸光度进行测定。其结果,利用数学式 3 计算出的  $\Phi$  为 3 以上。在容器 30 中装满 1 当量的盐酸水溶液,利用孔扩散式平膜分离装置 33 的入口侧的联动泵 34 以该盐酸水液进行溶解除去后,立即由回路从孔扩散式平膜分离装置 33 中排出,再使整个孔扩散式平膜分离装置 33 浸渍于 0.1 当量的 NaOH 水溶液中。

[0379] 保持浸渍状态,将孔扩散式平膜分离装置 33 解体成平膜和外壳。对构成模块的外壳进行水洗,并于 110℃ 进行加热干燥。平膜在 0.1 当量的 NaOH 水溶液中继续浸渍 2 天,然后进行水洗。将水洗后的平膜再次组装,从而制作出孔扩散式平膜分离装置 33。

[0380] 以下,与上述同样地在孔扩散实验中利用了再生后的孔扩散式平膜分离装置 33。反复 5 次该再生操作,但是孔扩散特性未变化。

[0381] 在以除去微粒为目的的膜分离技术中,使用者对使用后的膜有义务进行完全性试验。在以往技术中,该完全性试验是破坏型的,因此该破坏型试验堵住了膜的再利用之路。通过本发明的完全性试验,使该试验后的膜有可能再利用。

[0382] 特别是,通过与孔扩散技术组合,能够再利用膜。直接法的完全性试验也能够适用于平膜,不仅能够降低将沉积在完全性试验前的膜的表面上的成分溶解除去的必要性,而且使完全性试验所开销的成本降低。即,在本发明的直接法中利用的微粒为除贵金属以外的微粒,因此其配制容易,并且成本低。

[0383] (实施例 4-2)

[0384] 利用乙酸钠的丙酮溶液以流延法进行制膜后,用平均粒径 20nm 的氢氧化铁胶体颗粒分散液,并通过孔扩散法对利用皂化处理制作出的再生纤维素多孔膜(平均孔径 9nm、孔隙率 85%、膜厚 160 微米)的微粒除去性能进行评价。

[0385] 在分散液中混合有聚乙烯醇与非离子表面活性剂。颗粒对数阻止系数为 4.5 以上。将除去性能检查后的膜在 1 当量的 40℃ 的盐酸水溶液中浸渍 3 小时。为了确认膜表面的氢氧化铁被完全溶解除去,再次浸渍于 1 当量的 40℃ 的盐酸中,添加硫氰酸钾,从而以分光光度计对水溶液中的铁离子浓度进行确认。用纯水对确认后的膜进行清洗。

[0386] 使用清洗后的膜,利用孔扩散法以每平方米膜面积处理 500 升 1% 的球蛋白水溶液的方式对该水溶液进行处理,然后,利用与上述性能检查相同的氢氧化铁胶体颗粒分散液并采用孔扩散法进行完全性试验,结果颗粒对数阻止系数为 4.5 以上。

[0387] 完全性试验后在室温将所述膜在 1 当量的盐酸水溶液中浸渍放置 24 小时。然后,在 0.15 当量的氢氧化钠液中浸渍 48 小时,其后进行水洗。水洗后的膜的过滤速度(0.15 个大气压的膜间压差)与使用前完全一致。

[0388] (实施例 4-3)

[0389] 用水将 0.0045 摩尔/升的氯化铁与氯化亚铁的混合物(摩尔比 1:2)溶解,然后将聚合度为 500 的聚乙烯醇溶解,并使聚乙烯醇浓度为 0.01 重量%。进而,混入阳离子表面活性剂(商品名为 Cation AB,日本油脂制造),并使其为 2 重量%,于 75℃ 进行加热,制作出平均粒径 20nm 的氢氧化铁胶体颗粒的分散液。

[0390] 另一方面,利用微相分离法和皂化法制作出平均孔径 25nm、孔隙率 80%、膜厚 180 微米的再生纤维素平膜。对于该平膜,使用粒径 20nm 的氢氧化铁胶体颗粒并采用孔扩散法测定颗粒除去性能,结果对数阻止系数为 5 以上。

[0391] 将试验后的膜立即在 30℃ 的 0.2 当量的盐酸水溶液中浸渍 1 小时,由此将残留的氢氧化铁胶体颗粒溶解除去。

[0392] 使用进行了溶解除去的膜,利用孔扩散法以 500 升/平方米的比例对 3 重量%的  $\gamma$ -球蛋白水溶液进行处理后,使用上述胶体颗粒的分散液,利用扩散法进行完全性试验。

[0393] 颗粒对数阻止系数为 5 以上。将完全性试验后的膜浸渍于 0.1 当量的氢氧化钠水溶液中。

[0394] 氢氧化铁颗粒的浓度测定如下进行。首先,将试验液制成 0.5 当量的盐酸水溶液的组成,于 50℃ 进行 30 分钟搅拌,使氢氧化铁形成 3 价铁离子,向其中添加硫氰酸钾。用分

光光度计对该溶液测定波长 480nm 的吸光度,由此测定浓度。

[0395] 根据本发明,在微粒除去用膜使用后的完全性试验之后,也确立了能够再利用平膜的可能性。特别是对于利用孔扩散法的微粒除去用膜,在完全性试验后平膜能够再利用。

[0396] 工业实用性

[0397] 本发明的孔扩散式平膜分离装置能够用于要求在温和条件下进行分离、精制的产业(例如,制药产业、食品产业),特别是能够用于蛋白质等具有生理活性的物质的分离、精制。并且,在处理胶体颗粒类的工业中,作为对包含胶体颗粒的特定微粒进行精制、分离的方法,能够组合到工业过程中。特别是本发明的孔扩散式平膜分离装置适于长期利用病毒除去性高的平膜。

[0398] 本发明的平膜浓缩装置能够用于如下成分的浓缩:所述成分是在生物医药品的制造工序中利用孔扩散式平膜分离装置实施了微粒除去的扩散液中的成分。在该平膜浓缩装置的膜浓缩中,将目标分子量物质浓缩而水溶性金属盐浓度不上升。

[0399] 本发明的再生纤维素多孔膜可以安装在孔扩散式平膜分离装置中而被利用,并发挥出高的微粒除去性能。并且,在该再生纤维素多孔膜中几乎不出现孔堵塞,因此可以作为如下技术起到作用:在很多产业中的微粒除去技术,以及仅使微粒处于封闭空间而使其他分子处于开放空间的隔膜技术。

[0400] 本发明的非破坏式的平膜检查方法能够用于对具有除去感染性蛋白质、病毒、细菌等微粒的能力的膜检查其微粒除去能力的方法。

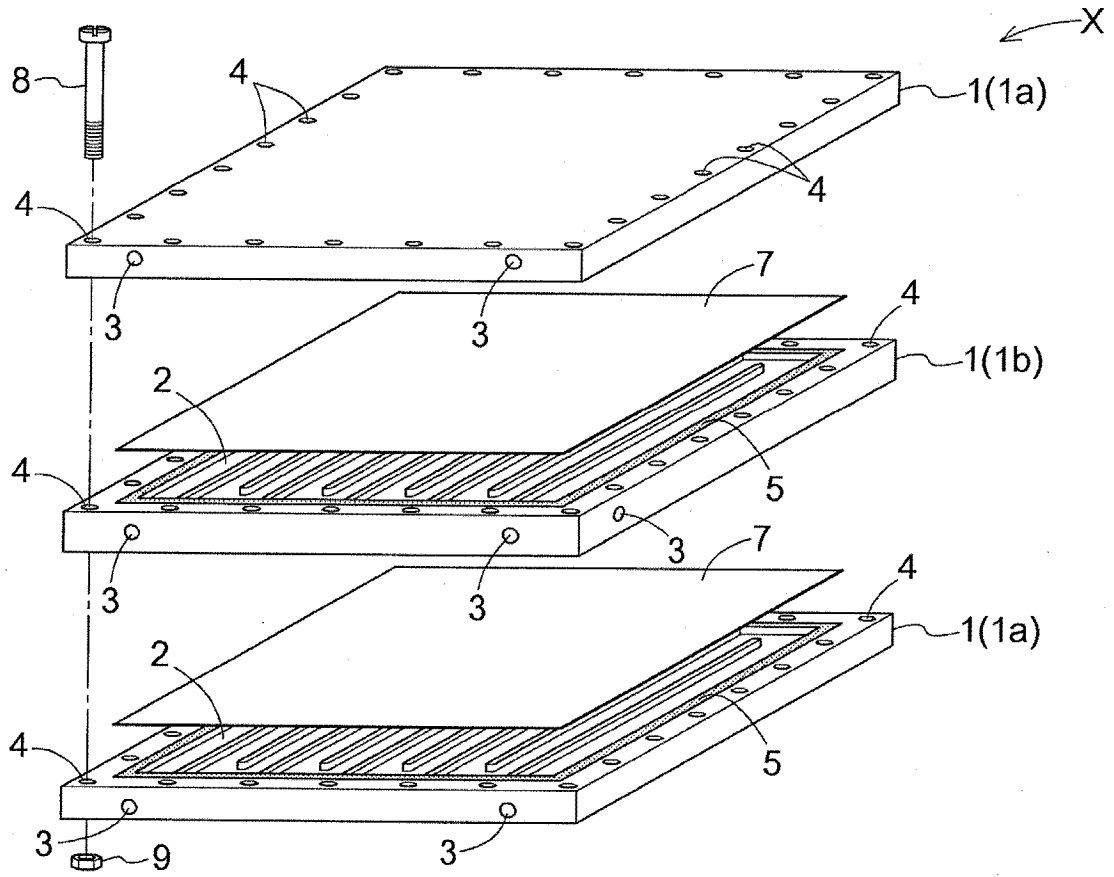


图 1

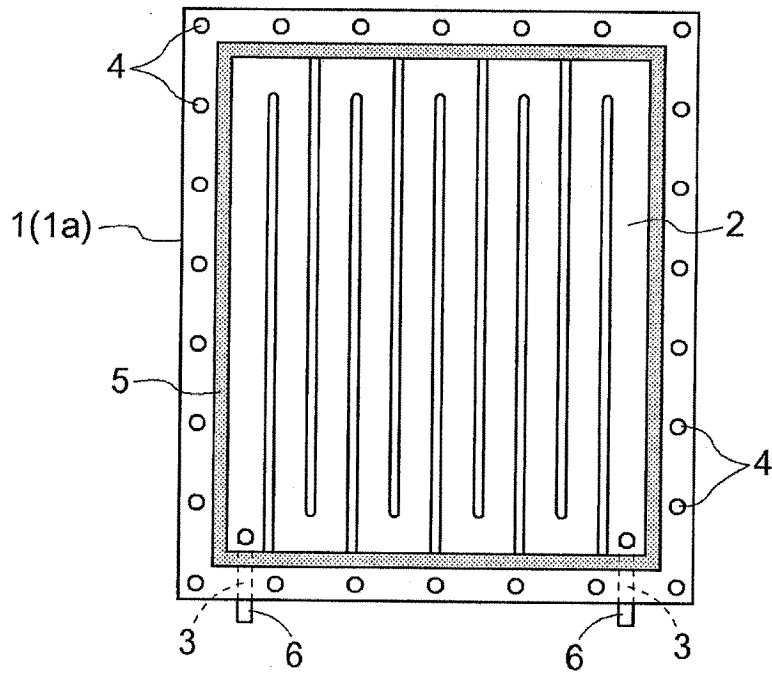


图 2

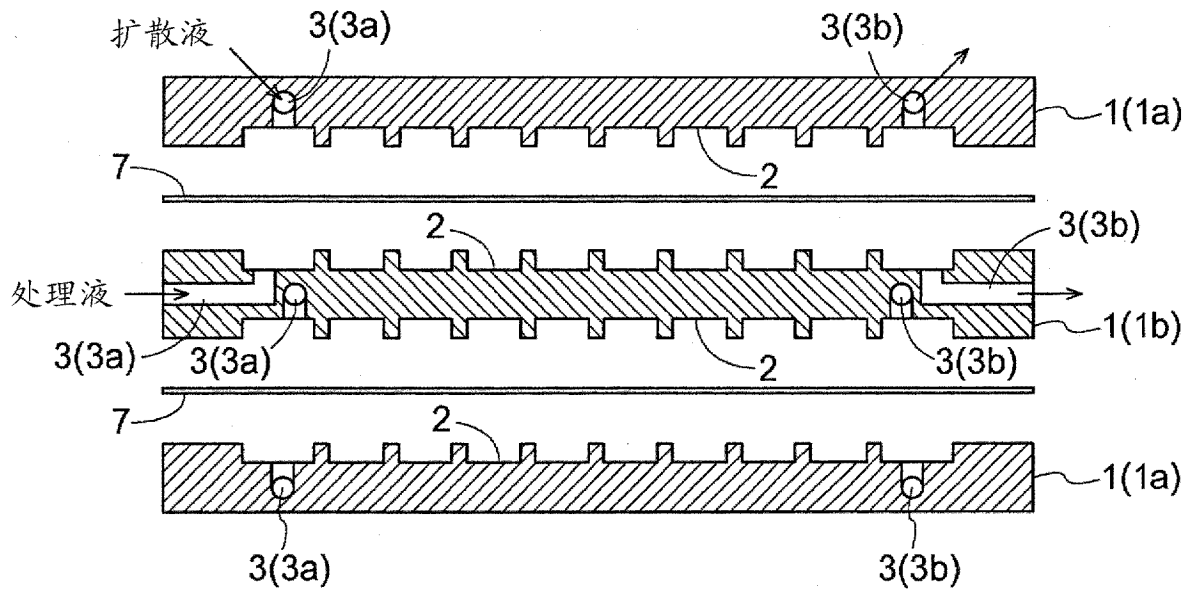


图 3

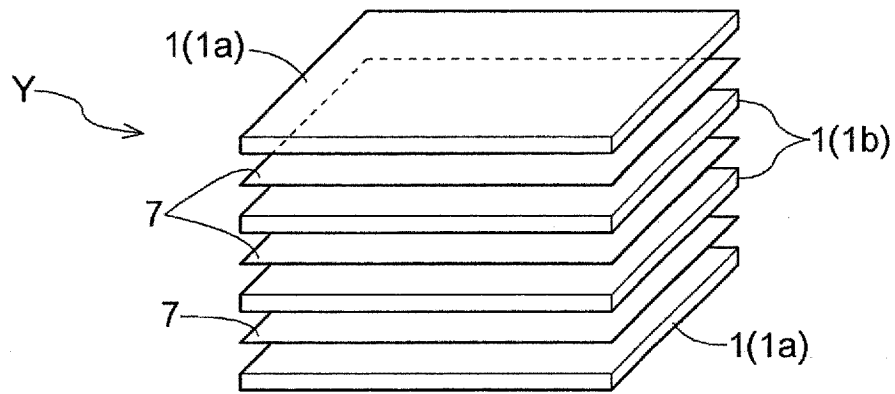


图 4

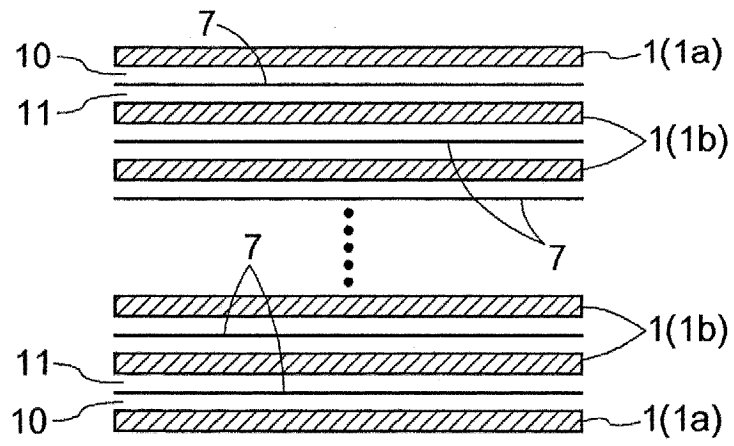


图 5

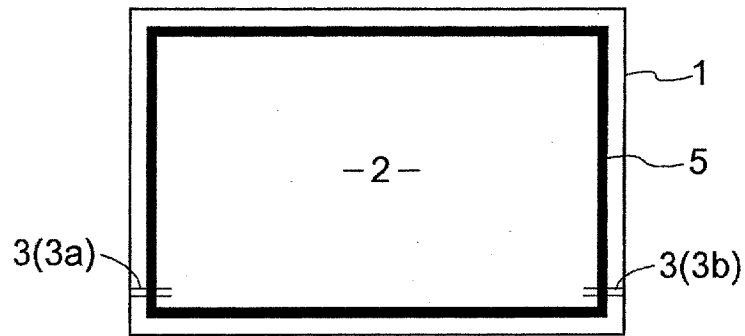
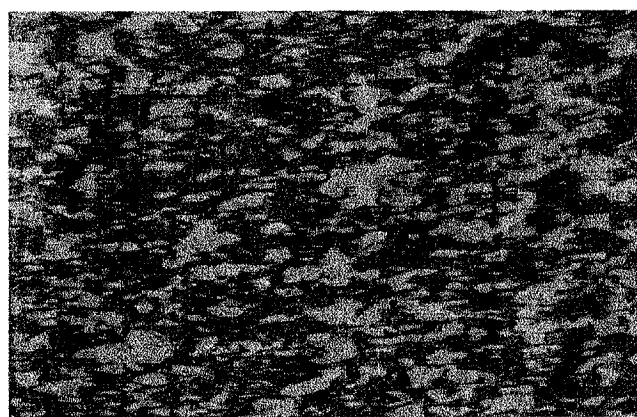


图 6



× 30000

图 7

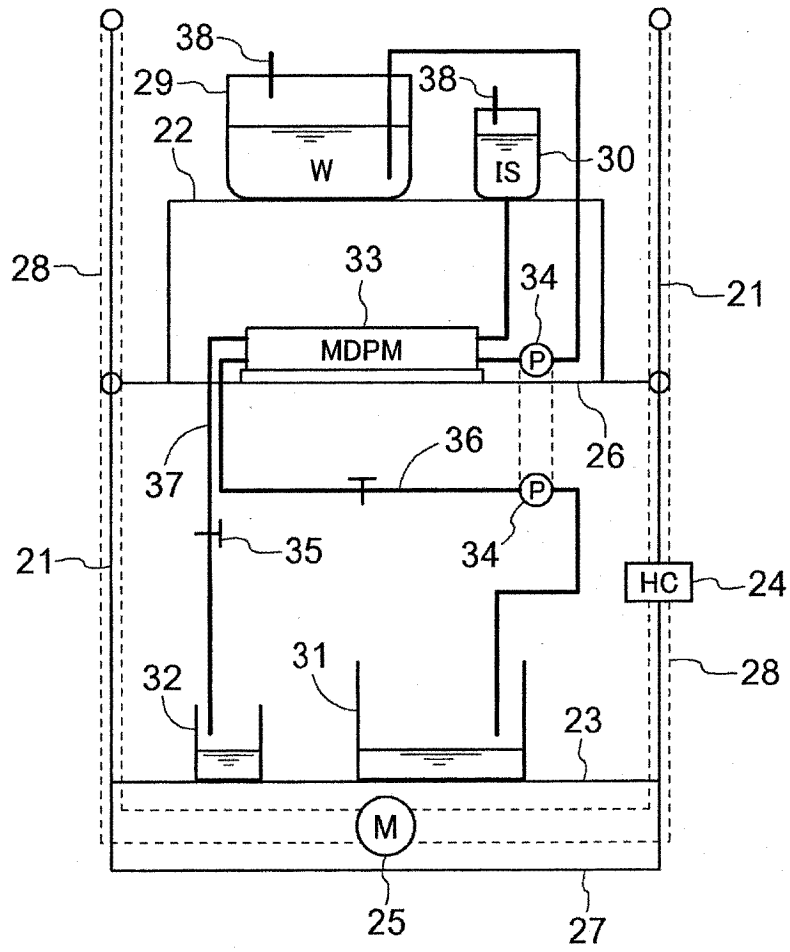


图 8

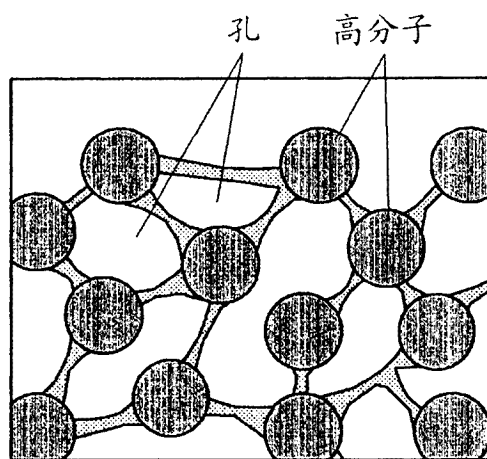


图 9

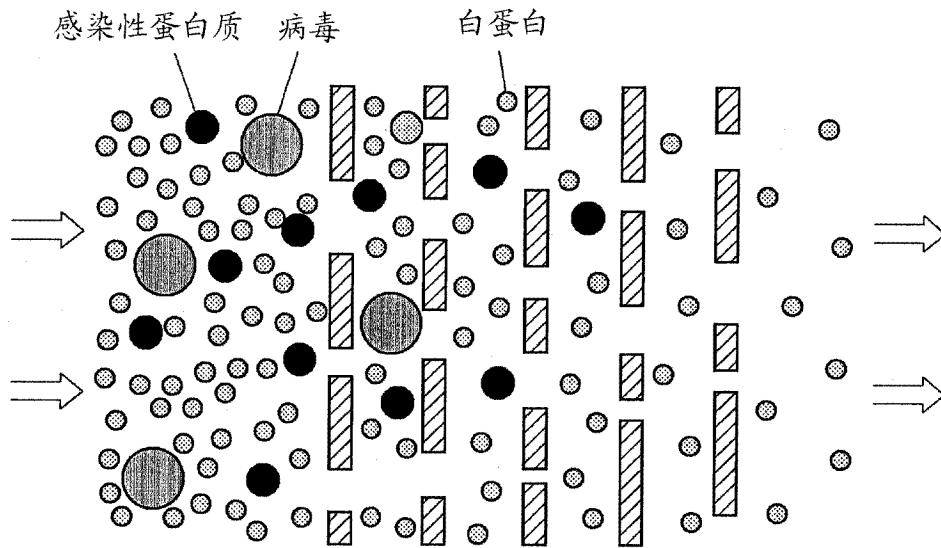


图 10

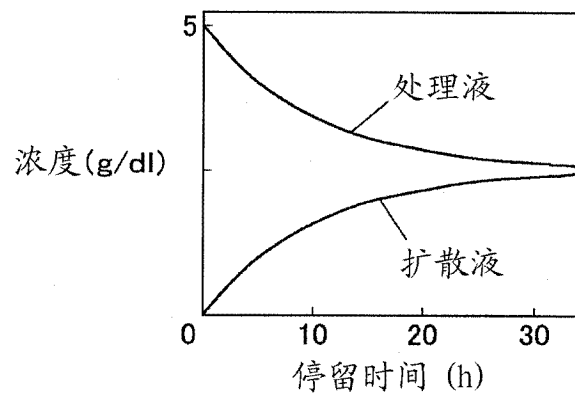


图 11

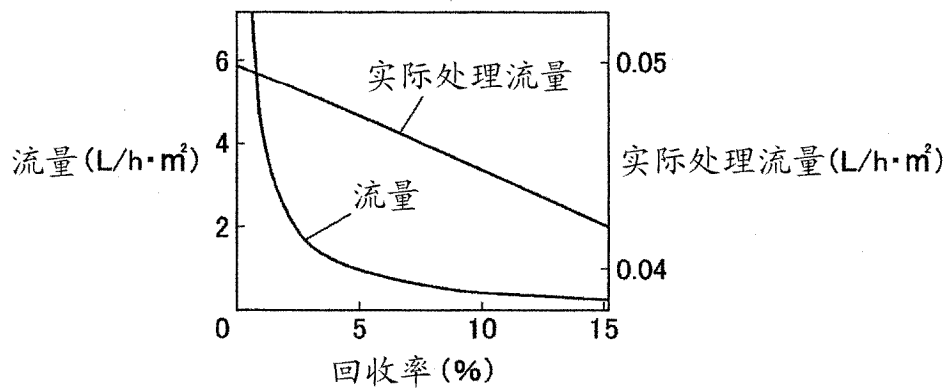


图 12