



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 141682

DANMARK

(51) Int. Cl.³ B 01 D 31/00



(21) Ansøgning nr. 531/70 (22) Indleveret den 3. feb. 1970

(23) Løbedag 3. feb. 1970

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggeskriftet offentliggjort den 27. maj 1980

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(30) Prioritet begæret fra den
5. feb. 1969, 796928, US

(71) AMICON CORPORATION, 25 Hartwell Avenue, Lexington, Massachusetts
02173, US.

(72) Opfinder: Heinrich Strathmann, 51 Aachen, Nizza Alle 57C, DE: Richard
William Baker, Apt. 14C, 230 Jay Street, Brooklyn, New York, US.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Fremgangsmåde til ultrafiltrering af opløsninger, der indeholder gel=
dannende dispergerede partikler eller geldannende makromolekyler.

Denne opfindelse angår en fremgangsmåde til ultrafiltrering af opløsninger, der indeholder geldannende dispergerede partikler eller geldannende makromolekyler.

Membran-adskillellesteknologi og dens anvendelse ved afsaltninger af typen omvendt osmose er blevet diskuteret af Brian i Industrial and Engineering Fundamentals, 4, 439 (1965) og Sherwood, Brian Fischer og Dresner i Industrial and Engineering Fundamentals 4, 113 (1965).

Her og andre steder inden for den kendte teknik er det blevet forklaret, at ved ligevægt i en membranmodereret adskillelse af opløst stof fra en opløsning er hastigheden af opløst stof J_s , der føres til membranoverfladen:

$$(1) \quad J_s = J_w \cdot C$$

hvor J_w er opløsningsmidlets gennemstrømning gennem membranen, og C er koncentrationen af saltopløsningen i en given afstand fra membranen. Faktisk varierer C mellem C_w og C_B , idet C_w er koncentrationen af det opløste stof ved membranoverfladen, og C_B er koncentrationen af opløst stof i en endelig afstand fra membranoverfladen, hvor mængden af opløst stof bestemmes af koncentrationen af fødeopløsningen og hovedsagelig er uafhængig af ophobningen af opløst stof ved membranvæggen. Hvis afstanden fra membranoverfladen, hvor det opløste stof har koncentrationen C_w , til arealet, hvor koncentrationen C_B nås, betegnes med X , og hvis endvidere bevægeligheden af det opløste stof beskrives ved en diffusionskoefficient D_s , vil koncentrationsgradienten af det opløste stof være et godt mål for den hastighed J_s , med hvilken det opløste stof diffunderer tilbage fra membranoverfladen:

$$(2) \quad J_s = -D_s \frac{dc}{dx}$$

hvor $\frac{dc}{dx}$ er koncentrationsgradienten og D_s er diffusionskoefficienten. Da ved ligevægtstilstand og i ethvert punkt X fra overfladen hastigheden af det opløste stof, der går til og fra membranen, vil være ens, følger det af ligningerne (1) og (2) at

$$(3) \quad J_w \cdot C = -D_s \frac{dc}{dx} \text{ eller ved integrering}$$

$$(4) \quad \frac{C_w}{C_B} = \text{eksponential} \frac{J_w}{D_s} X$$

Fordi D_s er omvendt proportional med molekylvægten, bliver koncentrationspolarisationen $\frac{C_w}{C_B}$, hvis størrelse er et udmærket mål for hvor dårligt det opløste stof hober op i nærheden af membranoverfladen, meget større, når molekylvægten af det opløste stof forøges. Koncentrationspolarisationen forsøger også at blive større, når den totale gennemstrømning bliver større, idet den herved forsøger at begrænse enhver forøgelse i gennemstrømningen.

Det er klart, at to faktorer, som bevirker høj polarisationskoncentration og herved nedsætter den heldige anvendelse af membranmodererede processer med høj gennemstrømning, er den høje molekylvægt af det opløste stof og de store væsketransporthastigheder (det vil sige gennemstrømning) langs membranoverfladen.

En måde til at nedsætte koncentrationspolarisationen på har været at formindske værdien af X ved at anvende en såkaldt tynd-kanalproces, hvor opløsningen, der koncentrerer eller underkastes ultrafiltrering, under laminare betingelser lades strømme langs overfladen af membranen, men gennem en tynd kanal. Typiske sådanne kanaler er fra 0,076 til 0,838 mm i tykkelse, og Reynolds tal ligger i det laminare strømningsområde. Skønt denne tynd-kanalsteknik har mødt en del succes ved afsaltning og lignende arbejde, hvor den molekylære størrelse af det opløste stof er lav, og hvor de opnåelige gennemstrømningshastigheder også er lave, er den indtil nu ikke blevet anvendt ved arbejde med opløsninger af makromolekylære materialer, især geldannende molekyler eller sådanne molekyler med molekylvægt på over 50.000. Dette er ikke kun på grund af molekylvægten af sådanne materialer, men også fordi de membraner, der er ved at blive mest nyttige under arbejdet med sådanne materialer, er i stand til at klare meget større gennemstrømning end afsaltningsmembraner selv ved moderate driftstryk. En god afsaltningsmembran kan f.eks. lade ca. 600-1200 liter pr. m^2 pr. 24 timer passere ved et driftstryk på 70-100 atm. Imidlertid vil en mikroporøs, anisotropisk ultrafiltreringsmembran af den type, der nu almindeligvis anvendes ved ultrafiltrering af opløsninger af makromolekyler (f.eks. den membran, der kan fås fra Amicon Corporation under handelsbetegnelsen "XM-50") sædvanligvis kunne anvendes ved meget lavere driftstryk til opnåelse af meget højere gennemstrømningshastigheder, f.eks. hastigheder på 4000 liter pr. m^2 pr. 24 timer til 20000 liter pr. m^2 pr. 24 timer eller endog højere ved tryk på så lave som 2,7 eller 4,5 atm. Strømningshastigheden gennem sådanne membraner er snarere afhængig af hydrauliske strømningsprincipper mere end diffusive processer af den type, der finder sted ved afsaltningsmembraner.

Følgelig ville det øjensynlig blive nødvendigt at lave sådanne meget tynde kanaler, for at bevirke nogen heraf følgende virkning på den høje koncentration af makromolekyler nærmest ved membranoverfladen, således at processen bliver upraktisk på grundlag af hydrodynamiske strømningsbetragtninger. Selv hvor tynd-kanal-processen netop kan tolereres set fra et hydrodynamisk standpunkt, vil det arbejde, der er nødvendigt for at give en makromolekylær opløsning et tilstræk-

keligt tryk og til at tvinge den gennem kanalen, ofte bevirke termisk eller mekanisk beskadigelse af det makromolekylære materiale. Almindeligvis kan det vises, at tynd-kanal-processen, som beskrevet inden for afsaltningssteknikken, har en lille eller ingen værdi ved tilfælde, hvor diffusionskonstanten af makromolekylerne, der skal holdes tilbage på membranoverfladen, er under ca. 1×10^{-7} , og især når sådanne molekyler danner gelstrukturer på modstrømsfladen af membranen, hvilken gel forhindrer enhver signifikant tilbagediffusion.

Opfindelsen angår en forbedret ultrafiltreringsfremgangsmåde ved hvilken makromolekylære opløste stoffer eller makromolekylære dispergerede stoffer økonomisk kan skilles fra eller koncentreret fra den opløsning, der underkastes en ultrafiltrering.

Ifølge den foreliggende opfindelse tilvejebringes der en fremgangsmåde til ultrafiltrering af opløsninger, der indeholder geldannende dispergerede partikler eller geldannende makromolekyler, og fremgangsmåden er ejendommelig ved at opløsningen bringes til at strømme langs overfladen af en ultrafiltreringsmembran under laminare strømningsbetingelser gennem en tynd kanal, der ikke er tykkere end 0,838 mm, ved en hastighed, der er tilstrækkelig til at udøve et hydrodynamisk tryk på en gel, der dannes på overfladen af membranen, på mindst 200 dyn/cm^2 , således at gelen med mellemrum fjernes fra overfladen af membranen, og den fjernede gel ledes bort fra membranen i opløsningen.

Det har nu vist sig, at hvis der tages særlige forholdsregler, kan makromolekylære materialer med held ultrafiltreres under laminare strømningsbetingelser, det vil sige ved et Reynolds tal under 2000. Endvidere har det vist sig, at netop egenskaberne af makromolekylær ubevægelighed, som får den praktiske anvendelse af en sådan proces til at synes umulig, under visse betingelser vil gøre processen mulig. De foranstaltninger, der må tages, er (1), at det makromolekylære materiale, der underkastes en ultrafiltrering, skal indeholde geldannende makromolekyler under anvendelsesbetingelserne, og (2) at strømningshastigheden skal holdes på et sådant niveau, at den kan udøve et forskydningstryk på denne gel på mindst fra ca. 200 dyn/cm^2 til 2000 dyn/cm^2 . Dette svarer til en værdi på ca. 50 dyn/cm^2 for kendte afsaltningsprocesser. Under disse betingelser vil den kohæsive natur af den makromolekylære gel tillade gelen at blive revet bort fra membranoverfladen. Denne bortrivning af gellaget har vist sig at ske med en tilstrækkelig regelmæssighed, således at den resulterer i en rensning af ultrafiltrets overflade, hvilken rensning har vist sig at fungere som en rimelig god erstatning for en høj diffusionskoeffi-

cient ved at rense membranoverfladen for uønskede høje koncentrationer af makromolekyler.

Endvidere har det vist sig, at det nogle gange er økonomisk fordelagtigt at pulsere denne høje forskydningshastighed og/eller at supplere anvendelsen af en høj forskydningshastighed med et pulserende temperaturforløb.

Benævnelsen "gel" og "makromolekyle" kræver her nogen forklaring. Benævnelsen "gel" er tænkt at skulle dække ethvert kohæsivt bundfald i bred betydning og referer snarere til mekaniske egenskaber af et sådant bundfald end til den præcise natur af de intermolekylære bånd, som holder bundfaldet sammen. Benævnelsen "makromolekylære opløsning" anvendes for at beskrive opløsninger af molekyler i sædvanlig betydning, men også dispersioner af geldannende uorganiske materialer. Størrelsen af de makromolekyler, som fremgangsmåden ifølge opfindelsen angår, er de, der har diffusionskoefficienter mindre end ca. 10^{-7} . Da imidlertid de fleste, der arbejder inden for ultrafiltreringsteknikken, let vil forstå betegnelserne "gel" og "makromolekyle" på den måde, der passer til deres egne interesser, anvendes disse betegnelser gennem hele denne beskrivelse med krav.

Vægforskydningstrykket, som er en vigtig parameter ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er defineret ved ligningen

$$T_w = \frac{3vu}{h}$$

hvor T_w er vægforskydningstrykket, u er viskositeten af opløsningen, der ultrafiltreres, h er højden af kanalen, og v er hastigheden af væsken.

Endvidere har det vist sig, at særlig fordelagtige resultater kan opnås ved særlige modifikationer af den her omhandlede fremgangsmåde. Det har f.eks. vist sig, at anvendelsen af varmpulsering og/eller hastighedspulsering virker i retning af at forbedre strømningshastighederne gennem membranen. I hvert tilfælde kan pulseringen udføres over et meget bredt område med hensyn til både størrelse og frekvens af den anvendte cyclus. Hastighedspulseringen kan f.eks. udføres på fra få sekunder til over adskillige timer, og hastigheden af fødevæsken langs membranoverfladen kan hæves fra ca. 10% til ca. 1000%. Ligeledes kan varmpulseringen udføres på få sekunder eller over adskillige timer, og temperaturen kan hæves fra ca. 5°C til

ca. 100°C. Naturligvis vil hver fødevæske, der skal ultrafiltreres, have sin egen optimale cyclus, men af det ovennævnte vil fagmænd være i stand til at opstille egnede betingelser for deres egen situation.

Temperaturpulseringerne menes at være effektive til dels på grund af, at de virker i retning af at tilvejebringe en effektiv måde til at desintegrere ethvert befæstet gellag. Denne effekt er f.eks. blevet demonstreret ved ultrafiltrering af en 1% vandig opløsning af kasein ved at udsætte fødeopløsningen for en temperatur på 110-120°C i et kort tidsrum og derefter føre den tilbage til en basisdriftstemperatur på 65°C. Forbedrede gennemstrømninger varer ca. 2-3 timer selv om temperaturen synker tilbage til 65°C i løbet af 30 minutter. Det har derfor vist sig, at selv om gelen kan begynde at gendannes i en brøkdelen af et sekund, bliver den ikke fuldstændig befæstet igen, før der er gået et meget længere tidsrum.

Hastighedspulseringen er endnu ikke fuldstændig forstået, men det menes, at mindst en del af dens anvendelighed skyldes det faktum, at den tillader en del af gelen, som forsøger at befæste sig på membranoverfladen, at rives bort, før den befæstes. Derfor kan denne type af hastighedspulsering også betragtes som en forskydningspulsering.

De forbedrede strømningshastigheder gennem membranen, hvilke hastigheder opnås ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, har vist sig at give et stort antal af ekstra procesfordele. Der er f.eks. en mindre mulighed for nedbrydning af fødeopløsningen under cirkulationen gennem pumpesystemet. Dette er vigtigt for opløsninger, der let nedbrydes, såsom proteiner og andre biokemiske materialer.

For mere fuldstændigt at forklare den foreliggende opfindelse, gives der i følgende specifikke eksempler som en illustrativ udførelsesform for den foreliggende fremgangsmåde og de produkter, der herved fremstilles.

De følgende eksempler udførtes på et tynd-kanalsapparat, der forhandles under handelsbetegnelsen "TC-1" fra Amicon Corporation. Dette apparat kan udstyres med et antal strømningsdirigerende organer, som bestemmer vejen af væsken, der skal filtreres, over membranoverfladen. Det anvendte afstandsstykke over membranen havde 4 spiralformede strømningskanaler hver med en længde på 41 cm, og den enkelte kanal havde en højde på 0,25 mm og en bredde på 6,4 mm. Den befugtede overflade af apparatet var dækket af en polytetrafluorethylenpolymer.

Tryk målt ved indgang og udgang af "TC-1"-apparatet, og cellemiddeltrykket beregnedes som middeltallet af de to værdier.

Den anvendte ultrafiltreringsmembran er den, der sælges under handelsbetegnelse "DIAFLO PM-10" af Amicon Corporation, hvis intet andet nævnes. Denne membran karakteriseres almindeligvis som en anisotropisk ultrafiltreringsmembran, som har en gennemstrømning af destilleret vand på ca. 4000-5000 liter pr. m² pr. 24 timer ved 4,5 atm., og som tilbageholder polysaccharidmolekyler med en molekylvægt over ca. 10.000 ved et tryk på 4,5 atm. fra en 1%'s vandig opløsning af disse molekyler.

Eksempel 1.

Vandige opløsninger, der indeholder 1%, 5% og 10% bovinserumalbumin med en middelmolekylvægt på ca. 69.000 og 0,9% NaCl cirkuleredes gennem den ovenfor beskrevne "TC-1"-ultrafiltreringscelle under adskillige forskellige tryk og recirkulationshastigheder, men i hvert tilfælde holdtes koncentrationen af albumin næsten konstant ved yderligere tilsætning. Nedenstående tabel I viser strømningshastighederne eller gennemstrømningen i liter pr. m² for et effektivt membranoverfladeareal pr. 24 timer. I alle disse forsøg tilbageholdtes 100% af albuminen.

Tabel I

Tryk	Strømningshastighed langs membranen	Gennemstrømning gennem membranen i liter pr. m ² pr. 24 timer		
		1,0%	5%	10%
1,7 atm	200 cm ³ /min	630	380	380
2,4 atm	200 cm ³ /min	960	760	550
2,4 atm	1000 cm ³ /min	1400	1050	880
2,8 atm	1000 cm ³ /min	1700	1370	1240

Eksempel 2.

En celle fremstilledes, hvor højden af cellekanalen kan modificeres til at udføre forsøg angående højden af kanalen. Denne celle var 12,0 cm lang og 4,4 cm bred. En 1%'s vandig opløsning af hæmoglobin med en middelmolekylvægt på ca. 68.000 fremstilledes og ultrafiltreredes i cellen, idet der anvendtes en ultrafiltreringsmembran, der forhandles under handelsbetegnelsen "DIAFLO XM-50" af Amicon Corporation, og som er karakteriseret ved at kunne tilbageholde 90% serumalbumin med en molekylvægt på 58.000. Denne ultrafiltrering udførtes under varierende betingelser, som vist i nedenstående tabel II.

Tabel II

Forsøg	Kanal- højde i mm	Strømning langs mem- branen i li- ter pr. m ² pr. 24 timer	Middel- tryk i atm	Hastighed i m/sek	Reynolds tal	Dyn/cm
A	1,52	620	3,1	0,31	940	0,947
B	0,23	3400	5,9	1,9	855	287
C	0,23	6100	4,6	2,8	1290	433
D	1,52	1250	5,1	1,6	5420	152

I alle forsøgene var operationstemperaturen 25°C, og hæmoglo-
binet holdtes fuldstændig tilbage af membranen.

Forsøg A viser en dårlig gennemstrømning, og denne hastighed
er afhængig af belastningsværdien. Forsøg D viser, at en betydelig
højere trykbelastningsværdi og mere turbulens, som fremgår af et
højere Reynolds tal, kun fordobler gennemstrømningen, når driftstrykket
fordobles.

Forsøgene B og C viser, at gennemstrømningen ved tilstrækkelige
belastningsværdier kan hæves proportionalt større end driftstrykket,
hvis turbulensen holdes ved en rimelig lav værdi, som kan opnås i en
tynd-kanal-operationenhed.

P a t e n t k r a v .

1. Fremgangsmåde til ultrafiltrering af opløsninger, der indeholder geldannende dispergerede partikler eller geldannende makromolekyler, k e n d e t e g n e t ved, at opløsningen bringes til at strømme langs overfladen af en ultrafiltreringsmembran under laminare strømningsbetingelser gennem en tynd kanal, der ikke er tykkere end 0,84 mm målt vinkelret på membranen, ved en hastighed, der er tilstrækkelig til at udøve et hydrodynamisk tryk på gelen, der er dannet på overfladen af membranen, på mindst 200 dyn/cm^2 , således at gelen med mellemrum fjernes fra overfladen af membranen, og den fjernede gel ledes bort fra membranen i opløsningen.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til ultrafiltrering af opløsninger indeholdende geldannende dispergerede partikler eller makromolekyler med en diffusionskonstant på mindre end ca. 1×10^{-7} , k e n d e t e g n e t ved, at temperaturen af opløsningen pulseres ved membranens overflade.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at hastigheden af opløsningen langs membranoverfladen pulseres.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at membranen er en anisotropisk ultrafiltreringsmembran.

Fremdragne publikationer:
