

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP.

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 156460 B



(21) Patentansøgning nr.: 0820/82

(51) Int.Cl.⁴ B 01 J 4/00

(22) Indleveringsdag: 25 feb 1982

(41) Alm. tilgængelig: 03 sep 1982

(44) Fremlagt: 28 aug 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 02 mar 1981 DE 3107874

(71) Ansøger: *AKZO NV; Velperweg 76; 6824 BM Arnhem, NL

(72) Opfinder: Franz Josef *Schmitz; DE, Rudi *Wollbeck; DE, Wolfgang *Klein; DE

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) **Fremgangsmåde til boblefri indføring af gasformige reaktanter for en kemisk og/eller biologisk reaktion i et flydende reaktionsmedium**

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

820-82

Fremgangsmåde til blørefri indføring af gasformige reaktanter for en kemisk og/eller biologisk reaktion i et flydende reaktionsmedium.

Gasformige reaktanter til en kemisk og/eller biologisk reaktion indføres på boblefri måde i et flydende reaktionsmedium ved at en porøs polymermembrans porer fyldes med reaktionsmediet hvorefter den således befugtede porøse polymermembran på den ene side udsættes for den gasformige reaktant mens den anden side er neddykket i det flydende reaktionsmedium.

DK 156460 B

Den foreliggende opfindelse angår som oplyst i krav 1's indledning en fremgangsmåde til boblefri indføring af gasformige reaktanter for en kemisk og/eller biologisk reaktion i et flydende reaktionsmedium.

5 Det er allerede kendt fra DE-offentliggørelsesskrift nr. 2.808.293 at indføre gasser i et reaktionsmedium gennem en membran, idet membranen indeholder en katalysator der fra et gasafgivende reagens frigør gassen, som derpå optages af mediet. Sådanne katalytiske membraner er hidtil frem for alt
10 anvendt i kunstige lunger og i akvarier til indføring af oxygen, hvorved det netop har vist sig at være en fordel, at der, hvad der ved denne anvendelse er ønsket, indstiller sig et højt oxygenindhold og bobledannelse ikke medfører nogen ulemper ved højt oxygenbehov. Den tyske patentansøgning nr.
15 P 3.042.281,2 angår en fremgangsmåde til oxygenberigelse hvor den nævnte katalytiske membran anvendes.

Til nogle kemiske og/eller biologiske reaktioner er det nødvendigt at tilføre gasformige reaktanter på en sådan måde at de ikke danner skum med reaktionsmediet og at der
20 ikke stedvis optræder for høje koncentrationer. Som eksempel på en sådan reaktion kan nævnes vækst af cellekulturer i en næringsopløsning. Med næringsmedium skal i denne sammenhæng forstås væsker fra hvilke gassen tages og i hvilke andre reaktionspartnere er opløst og/eller dispergeret.

25 Det er således formålet med den foreliggende opfindelse at tilvejebringe en fremgangsmåde ved hjælp af hvilken det er muligt at indføre gasformige reaktanter boblefrit i indstillelige mængder i et reaktionsmedium.

30 Denne opgave løses ifølge opfindelsen ved hjælp af en fremgangsmåde der er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Det var yderst overraskende og ikke forudsigeligt at en fyldning af porerne i en porøs polymermembran som ikke trykkes ud af membranen ved hjælp af den gas der træffer mod
35 membranen ikke udgør en spærre for stofovergang af gas ind i reaktionsmediet. Man kan forestille sig at porernes væskefyldning danner en diffusionsmembran, gennem hvilken gassen ind-

føres på grund af koncentrationsfald i det reaktionsmedium, som føres forbi den porøse polymermembran. En trykforøgelse på den side af den porøse polymermembran, som er udsat for den gasformige reaktant, fører til en forøget stofovergang.

5 Årsagen hertil kan ses i at lagtykkelsen af denne "flydende diffusionsmembran" formindskes ved det forhøjede tryk. Den gasformige reaktants tryk må dog ligge under det med reaktanten tilvejebragte bobletryk men skal dog være mindst så stort at det flydende reaktionsmedium ikke træder gennem den porøse

10 polymermembran til gassiden.

Ved porøse polymermembraner bestemmes til karakterisering af porestørrelsen boblepunktet, ved hvilken prøve der angives det tryk, hvor luften begynder at træde igennem en alkoholvædet polymermembran i form af bobler [ASTM-metode

15 F 316-70 (1976)]. Det på tilsvarende måde fastlagte tryk, men hvor den porøse polymermembran i stedet for alkohol er vædet med reaktionsmediet, er fortrinsvis den øvre grænse for den gasformige reaktants tryk. Ved hjælp af trykket kan den gennem membranen diffunderende gasmængde styres, idet trykket

20 ikke bør falde under det tryk hvor det flydende reaktionsmedium træder gennem den porøse polymermembran til gassiden.

Som polymermembran kan enhver kendt porøs polymermembran finde anvendelse, hvis den er inaktiv over for reaktionsmediet eller den gasformige reaktant. Den kan anvendes i form

25 af en flademembran, en slange eller som hul fibre.

Som porøse polymerer egner sig fx regenereret cellulose, celluloseester fx celluloseacetat, polyakrylnitril, polyamid, polyester og polyolefin, navnlig også polypropylen.

Fremgangsmåder til fremstilling af sådanne porøse polymermembraner er fx beskrevet i de tyske offentliggørelses-

30 skrifter nr. 2.737.745 og 2.833.623 samt i de tyske patentansøgninger nr. P 3.006.880,5-41, P 3.026.718,6, P 3.042.110,4 samt P 3.049.557,9.

Når der foreligger bestemte betingelser ved de porøse

35 polymermembraners grænsefladeegenskaber over for reaktionsmediet støder man på vanskeligheder med at få porerne fyldt

med reaktionsmediet. Dette er fx tilfældet for porøse polypropylenmembraner. Fyldning af porerne lykkes dog uden vanskeligheder, når den porøse polymermembran gøres befugtelig for reaktionsmediet ved hjælp af egnede foranstaltninger.

5 For mange polymerer lykkes det ved behandling med kvældemidler for polymeren. En hensigtsmæssig metode for polypropylenmembraner består i at man først væder membranen med en væske med ringe overfladespænding, eksempelvis en alkohol som er blandbar med reaktionsmediet, og derpå fortrænger den-

10 ne væske ved skylning med reaktionsmediet. Hvis reaktionsmediet fx er en vandig næringsopløsning kan fortrængningen også først foretages ved hjælp af vand hvorefter vandet senere fortrænges af reaktionsmediet.

En af styringsmulighederne for den indførte mængde

15 af den gasformige reaktant er den porøse polymermembrans relative porerumfang. Dette fremgår ud fra vægtfylden af den porøse polymermembran γ_a og vægtfylden af det porefri polymermateriale γ_p efter formlen.

20
$$\text{Porerumfang} = 100 \cdot \left(1 - \frac{\gamma_a}{\gamma_p}\right)$$

Fortrinsvis udgør det relative porerumfang 50-90%.

Andre styringsmuligheder end de allerede nævnte er den porøse polymermembrans temperatur og overflade.

25 Med stigende temperatur tiltager diffusionshastigheden, men et reaktionsmediums opløselighed for den gasformige reaktant bliver mindre, således at en temperaturforøgelse kan være en fordel i det tilfælde, hvor den reaktion som forbruger den gasformige reaktant selv fremskyndes ved temperaturen

30 og kompenserer for den ringere opløselighed.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen gør det muligt på en enkel måde at overføre gasformige reaktanter i en nøje doseret mængde til et reaktionsmedium, hvori der foregår en kemisk og/eller biologisk reaktion. Ved biologiske reaktioner

35 kan fx vækst og formering af cellekulturer styres. Ved kemi-

ske reaktioner kan tilføringen af den gasformige reaktant af forskellige grunde kun være ønsket i begrænset mængde pr. tidsenhed, eksempelvis fordi det drejer sig om meget giftige og/eller værdifulde gasformige reaktanter. Som eksempler på sådanne reaktanter, ved hvilke man gerne ville undgå en tilsvarende gasatmosfære over reaktionsmediet, kan nævnes blåsyre, fosgen eller klorcyan. Særligt vigtige er imidlertid reaktioner, ved hvilke oxygen så doseret som muligt skal tilføres. Dertil hører også ved en tilsvarende stor udvekslingsoverflade anvendelsen af fremgangsmåden ifølge opfindelsen på kunstige lunger.

Anvendes der porøse polymermembraner hvis porediameter er ekstrem stor, så bliver styringsmuligheden over trykket meget stærkt indsnævret, og således foretrækkes det at de ifølge opfindelsen anvendte polymermembraner har en maksimal porediameter på 0,2-3 μm .

Eksempel 1

Et vigtigt anvendelsesområde for fremgangsmåden ifølge opfindelsen er den boblefri tilføring af oxygen i en vandig næringsopløsning, hvori der dyrkes cellekulturer. Til dette blev en 5 liter beholder lukket med en flange, der var forsynet med måleindretninger og en tilførrings- og bortledningsmulighed for en gas. I det indre af beholderen var gastilslutningerne forbundet med enderne af en 3,5 m lang polypropylen-slange af porøst polypropylen, hvilken slange var viklet til et slangerør. Polypropylen-slangens indre diameter var 5,5 mm, vægtykkelsen 1,5 mm. Udvekslingsfladen var tilsvarende 0,072 m^2 . Porerumfanget var 70%. Polypropylen-slangen blev først over et tidsrum på 15 minutter gennemvædet med ætanol og derefter skyllet to timer med vand. Porernes maximale diameter udgjorde 0,6 μm .

Beholderen blev derpå fyldt med destilleret vand, hvis oxygenindhold ved tilsætning af natriumsulfit var indstillet på 0,2 mg O_2 /l. Temperaturen var 21°C og det til denne temperatur svarende mætningsoxygenindhold er 8,7 mg O_2 /l ved normalt tryk.

Gastilføringen blev forbundet med en oxygenflaske mens gasbortledningen forsynedes med en drosselventil. Indgangstrykket indstilledes på 1,0 bar og drosselventilen på 0,95 bar. Væsken i beholderen blev bevæget ved hjælp af en magnet-
5 omrører med 130 opm. Oxygenindholdet kunne fortløbende følges ved hjælp af et oxygenmåleapparat.

Under disse forsøgsbetingelser kunne der opnås 1,4 mg O_2 /l . time tilført ved diffusion, uden at der kunne iagt-
10 tages bobledannelse. Også efter at mætningsgrænsen var nået (efter ca. 6 timer) optrådte der ingen bobledannelse. Der blev opnået en overmætning af vandet op til 9,5 mg/l O_2 , idet dog den tidsmæssige tiltagen af oxygenkoncentrationen kontinuerligt formindskedes, mens den indtil opnåelse af mætningskon-
15 centrationen var forblevet konstant. Over væskeoverfladen blev der iagttaget en dugdannelse, hvorefter det kan sluttes, at oxygenoverskuddet førtes ud fra reaktionsmediet med for-
dampningsvand.

20 Eksempel 2

I tilslutning til det i eksempel 1 beskrevne forsøg tilsattes konstante mængder af natriumsulfitopløsning, der svarer til et oxygenforbrug på 0,7 mg/l . time, 1,2 mg/l .
25 time og 1,4 mg/l . time. Ved hjælp af disse tilsætninger blev stigningen i oxygenindholdet tilsvarende langsommere henholdsvis holdtes konstant på begyndelsesværdien ved den til 1,4 mg O_2 /l . time ækvivalente mængde natriumsulfit. Det viser sig altså at det er lykkedes på doserende boblefri måde at ind-
30 føre oxygen i et flydende reaktionsmedium og at man dermed kan indstille betingelserne, der ved dyrkning af cellekulturer er af overordentlig stor betydning, idet man nemlig ved en bestemt oxygenkoncentration kun indfører så meget oxygen som det der forbruges ved vækstreaktionen.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til boblefri indføring af gasformige reaktanter for en kemisk og/eller biologisk reaktion i et flydende reaktionsmedium, k e n d e t e g n e t ved at en porøs polymermembrans porer fyldes med reaktionsmediet og at den ene side af den porøse polymermembran derefter udsættes for den gasformige reaktant, mens den anden side af den porøse polymermembran neddykkes i det flydende reaktionsmedium, idet den gasformige reaktants tryk ligger under det af reaktionsmediet tilvejebragte bobletryk og i det mindste er så stort at det flydende reaktionsmedium ikke træder gennem den porøse polymermembran til gassiden.
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at den porøse polymermembran gøres befugtelig for reaktionsmediet.
3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved at den porøse polymermembrans relative porerumfang udgør 50-90%.
4. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved at den maksimale pore-diameter er 0,2 til 3 μm .