



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 855**

51 Int. Cl.:
B01D 71/10 (2006.01)
B01D 71/12 (2006.01)
C08B 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07114167 .5**
96 Fecha de presentación : **10.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1889653**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

54 Título: **Membranas de nanofiltración celulósicas reticuladas.**

30 Prioridad: **11.08.2006 US 837381 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.09.2011

73 Titular/es: **Millipore Corporation**
290 Concord Road
Billerica, Massachusetts 01821, US

72 Inventor/es: **Charkoudian, John;**
Puglia, John P. y
Vayo, Nicole

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 364 855 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Membranas de nanofiltración celulósicas reticuladas

Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas.

5 La presente solicitud de patente reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. Nº: 60/837.381, presentada el 11 de agosto de 2.006 y se incorpora de ese modo como referencia en su totalidad.

Campo

La presente invención se refiere a una membrana resistente a los disolventes y un método para fabricarla. Más en particular se refiere a una membrana de nanofiltración para disolventes y un método para fabricarla.

Fundamento de la invención

10 Las membranas de nanofiltración (NF) presentan características de retención en el intervalo entre ultrafiltración y ósmosis inversa. Se usan membranas de nanofiltración para eliminar iones multivalentes y moléculas orgánicas pequeñas en el intervalo de peso molecular de aproximadamente 200-1.000 Daltons. La capacidad para retirar moléculas orgánicas pequeñas ha llevado a un gran interés para aplicaciones en las industrias farmacéuticas. En particular, hay interés en operar en corrientes de disolventes orgánicos para separar moléculas pequeñas tales como
15 antibióticos sintéticos y péptidos de disoluciones orgánicas. En estos tipos de aplicaciones, se requiere una alta permeabilidad para una operación económica.

Se usan disolventes orgánicos polares, tales como disolventes apróticos dipolares, en particular disolventes tales como N-metilpirrolidona (NMP), dimetilacetamida (DMAC) y dimetilsulfóxido (DMSO) como disolventes o medio para reacciones químicas para preparar productos farmacéuticos e industria de productos agroquímicos (por ejemplo, insecticidas piretroides). Estos poderosos disolventes causarán un gran daño a los filtros de membrana poliméricos
20 usados comúnmente hechos de polímeros de polisulfona, poliétersulfona, poliacrilonitrilo o fluoruro de polivinilideno.

En muchas aplicaciones, sería útil que la membrana operase con mezclas acuosas de disolventes o con tanto disoluciones acuosas como disoluciones a base de disolventes en serie. Para tales usos, las membranas hidrófobas no son útiles ya que presentan permeabilidades muy bajas para disoluciones acuosas. La baja permeabilidad acuosa en las membranas NF hidrófobas se muestra en *Advances in Solvent-Resistant Nanofiltration Membranes*,
25 Ann. N.Y. Acad. Sci. 984 159-177 2.003.

Un uso típico para estas membranas es concentrar productos en disoluciones orgánicas o acuosas/orgánicas previamente a una etapa de cristalización. En otras aplicaciones, los operarios del procedimiento pueden retirar impurezas de bajo peso molecular y sales por diafiltración, que no se puede hacer con una etapa de evaporación.
30 Los operarios también pueden intercambiar disolventes durante este tipo de procedimiento de filtración. La nanofiltración de disoluciones orgánicas puede reemplazar los evaporadores instantáneos de vacío o rotoevaporadores, proporcionando un procedimiento de coste de capital inferior.

En el proceso de péptidos y otros solutos orgánicos de bajo peso molecular, la capacidad de la membrana para ser de no unión es un atributo importante. Los solutos unidos a la membrana disminuyen la permeabilidad y reducen el rendimiento por unión de manera irreversible al soluto. Se sabe que la celulosa presenta una superficie de unión muy pequeña para tales moléculas, mientras se sabe que las membranas hidrófobas y las membranas NF de poliamida típicas se unen mucho.
35

La celulosa es estable a los disolventes, siendo sólo soluble en disolventes fuertes tales como disulfuro de carbono y disoluciones de dimetilacetamida con cloruro de litio. Cuando se reticula, la celulosa tiene incluso menos tendencia a hincharse y es, por lo tanto, una buena candidata a membrana NF estable a los disolventes. Hasta ahora no se han producido membranas comerciales debido a las dificultades implicadas en la fabricación de una membrana NF porosa a partir de celulosa.
40

Rendall, en la Patente de EE.UU. 3.864.289, describe un procedimiento para la preparación de una membrana semipermeable celulósica a partir de una formulación que contiene un material de membrana celulósico, un agente de reticulación celulósico y un agente bloqueante. El uso de un "agente bloqueante" no es deseable debido a que añade complejidad innecesariamente al procedimiento y un cambio químico adicional a la naturaleza del material de membrana. Tales agentes bloqueantes también se pueden añadir a material extraíble no deseado, que puede contaminar el filtrado purificado.
45

Wan, en la patente de EE.UU. 4.853.129, describe membranas de celulosa regeneradas para separar líquidos orgánicos, tales como disolventes desparafinados de cetona a partir de aceite desparafinado. Hacer reaccionar membranas de celulosa regeneradas con un reactivo bifuncional da como resultado la mejora de la selectividad de la membrana en aplicaciones de separaciones de líquidos orgánicos. Wan afirma que el procedimiento también sirve para reducir la hidrofiliidad de las membranas y que por el uso de los agentes reticulantes ni quedan después de
50

reacción grupos hidroxilo no reaccionados ni se introducen grupos hidroxilo por el agente reticulante. Tales membranas no serían adecuadas para uso con disoluciones acuosas o disoluciones con cantidades apreciables de agua.

Las membranas en la patente de Wan tienen valores de rechazo para aceites de pesos moleculares en el intervalo de aproximadamente 300 - 600 Daltons de 55%-90%. (Datos de pesos moleculares de la patente de EE.UU. concurrente 4.510.047.) Estos rechazos no son adecuados para los productos añadidos de alto valor de fabricantes farmacéuticos.

Beer et al, en la Patente de EE.UU. 5.739.316, reivindica un procedimiento para preparar una membrana de ultrafiltración hidratada de celulosa reticulada que comprende poner en contacto una membrana hidratada de celulosa con una disolución alcalina acuosa de un diepóxido soluble en agua. Además de estar limitados a diepóxidos solubles en agua, Beer explica lejos del uso de disolventes orgánicos en las reacciones que son técnicamente difíciles y caras. Por otra parte, Beer indica como objetivo de esta invención un procedimiento que no modifica el alto flujo de la membrana. Esto significa que las membranas así producidas no habrían aumentado el rechazo de la membrana de ultrafiltración inicial.

Charkoudian, en las solicitudes de patente de EE.UU. 11/199491 y 10/414988 indican que las membranas de ultrafiltración de celulosa reticuladas y cargadas retienen la estructura de ultrafiltración de las membranas.

La Patente de EE.UU. 6.113.794 describe una membrana de material compuesto de nanofiltración que comprende una membrana de ultrafiltración de sustrato formada a partir de polímero de nitrilo etilénicamente insaturado no reticulado y un revestimiento poroso de un polímero hidrófilo reticulado con un peso molecular de 20.000 a 2.000.000 y que contiene grupos funcionales reactivos, formados a partir de una disolución acuosa del polímero que contiene 1,5-2,5% p/p del polímero. La patente se dirige a membranas recubiertas de quitosán que se secan completamente antes de ser reticuladas. Esto producirá una película densa más bien que una membrana porosa.

La patente de EE.UU. 6.113.794 no se puede usar con disolventes apróticos dipolares tales como N-metilpirrolidona o dimetilacetamida debido a que tales disolventes disolverán la capa de soporte y destruirán la membrana de material compuesto.

Guo et al en Chinese Chemical Letters, Vol 5, (10) págs. 869-872 1.994 describen la reticulación de membranas de celulosa de poro grande con disoluciones alcalinas acuosas de DMSO de cloruro de epoxilpropano (epiclorohidrina). Estas membranas se usaron para separaciones por afinidad. Tales membranas de poro grande no serían adecuadas para separaciones de moléculas pequeñas y no hay explicación de que el método se pueda usar para preparar membranas de ultrafiltración o membranas NF.

Se han publicado diversas solicitudes de patente y artículos por autores principalmente asociados al GKSS Research Center. Todos estos parecen estar basados en la misma tecnología. Este método (patente internacional WO 97/20622) recubre una membrana de sustrato con una disolución de bajo contenido en sólidos de celulosa-hidroxiéter, tal como hidroxietilcelulosa o hidroxipropilcelulosa y después reticula el recubrimiento con aldehído, preferiblemente un dialdehído hasta el punto de insolubilidad en agua. En un artículo en JAOCS Vol 76 1, págs. 83-87 1.999, Zwijnenberg et al describen la nanofiltración de aceites vegetales en acetona usando membranas de material compuesto con una "capa superior de tipo celulosa". En Membrane Technology 107 págs. 5-8 1.999, Ebert et al describen la nanofiltración de aceites vegetales en disolventes con membranas "de tipo celulosa" en que la realización de las membranas de tipo celulosa está influida por las condiciones de reticulación. Los hidroxiéteres de celulosa son una clase de material diferente de celulosa regenerada, como se puede ver por los autores referidos que describen el material como de tipo celulosa. Los hidroxiéteres de celulosa son solubles en agua y se puede esperar que se comporten de manera diferente de las membranas de celulosa regeneradas en su utilización. Las membranas preparadas a partir de hidroxiéteres de celulosa están formadas de capas densas delgadas y tendrán una estructura diferente de la celulosa regenerada preparada por métodos de separación de fases.

La patente alemana DE 195 4 5 701 Cl describe una membrana de nanofiltración de material compuesto que comprende una membrana de soporte que tiene en su superficie una capa de separación formada de hidroalquil éter de celulosa reticulado por aldehídos.

Los autores de la presente invención han encontrado que usando una membrana de ultrafiltración porosa como precursor y controlando cuidadosamente las condiciones de reacción para mantener suficientemente hidrófila la naturaleza de la membrana, pueden producir una membrana de nanofiltración de celulosa estable a los disolventes capaz de operar a un flujo satisfactorio en disoluciones acuosas, incluyendo mixturas o mezclas de disolventes acuosos, que es también de baja unión a biomateriales orgánicos.

Sumario de la invención

La presente invención es una membrana de nanofiltración de celulosa reticulada según la reivindicación 1, que puede filtrar solutos de disolventes orgánicos, incluyendo disolventes apróticos dipolares, disoluciones acuosas y mixturas de agua y disolventes orgánicos.

La membrana comprende obtener un soporte poroso preformado capaz de actuar en disolventes apróticos dipolares, que forma una membrana de ultrafiltración de celulosa en dicho soporte y reticular la membrana de celulosa de una manera controlada para hacer que la membrana de nanofiltración resultante pueda retener solutos de más de aproximadamente 200 Daltons.

- 5 Una realización preferida de la membrana presenta una membrana microporosa capaz de actuar en disolventes apróticos dipolares como un soporte. Una realización más preferida presenta un soporte de membrana microporosa hecho de polietileno de peso molecular ultraalto como un soporte.

En una realización, la membrana precursora de ultrafiltración de celulosa tiene un límite de peso molecular menor que aproximadamente 5.000 Daltons.

- 10 En una realización, la membrana de nanofiltración comprende una membrana de nanofiltración hidrófila que comprende celulosa reticulada capaz de funcionar en disolventes apróticos dipolares.

Las membranas de nanofiltración de la invención comprenden celulosa reticulada, capaz de funcionar en disolventes apróticos dipolares, comprendiendo dicha membrana una membrana de ultrafiltración de celulosa reaccionada con un reactivo de reticulación multifuncional por grupos hidroxilo en las unidades de glucosa, en condiciones según las cuales se dejan sin reaccionar suficientes grupos hidroxilo para proporcionar una membrana hidrófila y según la cual el filtro resultante es un nanofiltro.

- 15 En una realización, la membrana de nanofiltración comprende membranas de nanofiltración hidrófilas que comprenden celulosa reticulada capaces de funcionar en disolventes apróticos dipolares, adecuadas para retirar solutos orgánicos de más de aproximadamente 400 Daltons a partir de disoluciones de disolventes orgánicos.

En una realización, la membrana de nanofiltración comprende membranas de nanofiltración hidrófilas que comprenden celulosa reticulada capaces de funcionar en disolventes apróticos dipolares, adecuadas para retirar solutos orgánicos de más de aproximadamente 400 Daltons a partir de disoluciones de disolventes orgánicos.

- 20 En una realización, la invención comprende un método para retirar solutos orgánicos a partir de disoluciones de disolventes orgánicos-acuosos o acuosos-orgánicos que comprenden hacer pasar la disolución por una membrana de nanofiltración de celulosa reticulada hidrófila según la reivindicación 1, comprendiendo dicha membrana una membrana de ultrafiltración de celulosa capaz de funcionar en disolventes apróticos dipolares.

En una realización, la invención comprende un método para retirar solutos orgánicos de disoluciones de disolventes orgánicos-acuosos o acuosos-orgánicos que comprenden hacer pasar la disolución por una membrana de nanofiltración de celulosa reticulada, comprendiendo dicha membrana una membrana precursora de ultrafiltración de celulosa capaz de funcionar en disolventes apróticos dipolares, reaccionada con un reactivo de reticulación multifuncional por grupos hidroxilo en las unidades de glucosa, en condiciones según las cuales se dejan sin reaccionar suficientes grupos hidroxilo para proporcionar una membrana hidrófila y hacer la membrana un nanofiltro.

- 25 En una realización, la invención comprende un método para retirar solutos orgánicos de disoluciones de disolventes orgánicos-acuosos o acuosos-orgánicos que comprenden hacer pasar la disolución por una membrana de nanofiltración de celulosa reticulada, comprendiendo dicha membrana una membrana precursora de ultrafiltración de celulosa capaz de funcionar en disolventes apróticos dipolares, reaccionada con un reactivo de reticulación multifuncional por grupos hidroxilo en las unidades de glucosa, en condiciones según las cuales se dejan sin reaccionar suficientes grupos hidroxilo para proporcionar una membrana hidrófila y hacer la membrana un nanofiltro.

- 30 En una realización, las membranas de nanofiltración de celulosa reticulada tienen cantidades controladas de carga o negativa o positiva. La carga añadida a las superficies interna y externa de la membrana ha demostrado proporcionar retención mejorada de moléculas cargadas de manera similar.

La membrana se usa para retirar o concentrar solutos orgánicos o inorgánicos de desde aproximadamente 200 kDa a 1.000 kDa de la disolución de alimentación por sellado de la membrana en un dispositivo de mantenimiento a presión, tal como un módulo enrollado en espiral, un cartucho plegado o una placa y estructura tipo cassette u otro dispositivo, de manera que un lado está enfrente del lado de alimentación a mayor presión y el otro lado de la membrana está en la corriente de filtrado a menor presión. Se introduce una corriente de disolución de alimentación presurizada en el lado de la membrana de celulosa y el líquido filtrado es recogido del lado aguas abajo de menor presión de la membrana. Los solutos mayores que aproximadamente 200 kDa son retenidos (rechazados) en el lado de la membrana aguas arriba. Los solutos de peso molecular menor, tales como los disolventes pasan por la membrana. Adicionalmente, otros solutos de peso molecular bajo, tales como sales e iones pasan también por la membrana nanofiltro proporcionando una desalación concurrente del soluto.

- 35 En una realización, la membrana se usa para retirar o concentrar solutos orgánicos o inorgánicos de desde aproximadamente 200 kDa a 1.000 kDa de la disolución de alimentación por sellado de la membrana en un dispositivo de mantenimiento a presión, tal como un módulo enrollado en espiral, un cartucho plegado o una placa y estructura tipo cassette u otro dispositivo, de manera que un lado está enfrente del lado de alimentación a mayor presión y el otro lado de la membrana está en la corriente de filtrado a menor presión. Se introduce una corriente de disolución de alimentación presurizada en el lado de la membrana de celulosa y el líquido filtrado es recogido del lado aguas abajo de menor presión de la membrana. Los solutos mayores que aproximadamente 200 kDa son retenidos (rechazados) en el lado de la membrana aguas arriba. Los solutos de peso molecular menor, tales como los disolventes pasan por la membrana. Adicionalmente, otros solutos de peso molecular bajo, tales como sales e iones pasan también por la membrana nanofiltro proporcionando una desalación concurrente del soluto.

En algunas aplicaciones, después de la concentración del soluto deseado, se puede añadir otro soluto u otros más en el lado aguas arriba para intercambiar disolventes. También, se puede añadir el disolvente puro de la clase usada en la disolución original, al soluto concentrado para producir una disolución más pura en relación con la alimentación original, ahora que se han retirado las impurezas de bajo peso molecular por paso por la membrana.

- 45 En algunas aplicaciones, después de la concentración del soluto deseado, se puede añadir otro soluto u otros más en el lado aguas arriba para intercambiar disolventes. También, se puede añadir el disolvente puro de la clase usada en la disolución original, al soluto concentrado para producir una disolución más pura en relación con la alimentación original, ahora que se han retirado las impurezas de bajo peso molecular por paso por la membrana.

Descripción detallada de la invención

La membrana de nanofiltración inventiva comprende una membrana celulósica reticulada integral con una capa de soporte. La membrana celulósica se fabrica a partir de una membrana de ultrafiltración celulósica, fabricada preferiblemente por el procedimiento de la patente de EE.UU. 5.522.991 (que se incorpora en la presente memoria por referencia). El cambio en la membrana causado por la reacción de reticulación es de una membrana que separa principalmente por tamaño (ultrafiltración) a una en que otras interacciones entre los materiales de poro y los solutos desempeñan un papel importante en el rechazo de los solutos. En nanofiltración, las fuerzas en la molécula de soluto que retardan la entrada de soluto en los poros o se transportan por la naturaleza porosa de la membrana proceden de la naturaleza del material de la membrana y la intimidad del soluto en la superficie del poro. Los efectos de la carga y la constante dieléctrica en el soluto y el disolvente en los poros afectan al transporte por los poros de

- 50 La membrana de nanofiltración inventiva comprende una membrana celulósica reticulada integral con una capa de soporte. La membrana celulósica se fabrica a partir de una membrana de ultrafiltración celulósica, fabricada preferiblemente por el procedimiento de la patente de EE.UU. 5.522.991 (que se incorpora en la presente memoria por referencia). El cambio en la membrana causado por la reacción de reticulación es de una membrana que separa principalmente por tamaño (ultrafiltración) a una en que otras interacciones entre los materiales de poro y los solutos desempeñan un papel importante en el rechazo de los solutos. En nanofiltración, las fuerzas en la molécula de soluto que retardan la entrada de soluto en los poros o se transportan por la naturaleza porosa de la membrana proceden de la naturaleza del material de la membrana y la intimidad del soluto en la superficie del poro. Los efectos de la carga y la constante dieléctrica en el soluto y el disolvente en los poros afectan al transporte por los poros de

una manera ausente en los poros más grandes de las membranas de ultrafiltración. Por lo tanto, cuando se fabricó una membrana de nanofiltración por el procedimiento de la presente invención, se redujo el tamaño del poro para obtener una estructura porosa en que fueran importantes las interacciones de soluto-material de la membrana y donde el rechazo simplemente por el tamaño no fuera el único mecanismo.

5 Se pueden fabricar soportes adecuados para la presente invención a partir de polímeros tales como polietileno, polipropileno o poliéter-éter cetona (PEEK) capaces de funcionar en disolventes apróticos dipolares (por ejemplo, DMSO, DMF, NMP). Los soportes requieren combinar porosidad para flujo, resistencia mecánica y flexibilidad y resistencia al hinchamiento o disolución por disolventes orgánicos. Los soportes pueden ser telas de no tejido o de tejido fabricadas, por ejemplo, de poliolefinas, poli(tereftalato de etileno) o polímeros fluorados tales como politetrafluoroetileno. Un soporte preferido es una membrana microporosa. Un soporte más preferido es una
10 membrana microporosa fabricada de polietileno (UPE) de peso molecular ultraalto producido por el procedimiento descrito en la patente de EE.UU. 4.778.601.

Se pueden formar membranas de celulosa por moldeado por inmersión de un acetato de celulosa u otra disolución de polímero de éster de celulosa sobre un soporte. El éster de celulosa es hidrolizado después a celulosa usando una base fuerte tal como NaOH 0,5 N. Un método preferido para fabricar una membrana de ultrafiltración de celulosa se describe en la patente de EE.UU. 5.522.601 en la que se recubre una disolución de acetato de celulosa sobre una membrana microporosa de UPE y se coagula en una membrana. Se hidroliza después la membrana con hidróxido de sodio para formar la membrana de celulosa.
15

Alternativamente, se puede disolver celulosa en disoluciones de disolventes tales como dimetilacetamida (DMAC) o N-metil-pirrolidona (NMP) con la adición de una sal tal como cloruro de litio. Esta disolución de celulosa se puede usar para formar la membrana y eliminar con posterioridad la necesidad de hidrólisis alcalina.
20

Las membranas de fibra hueca de ultrafiltración de celulosa se pueden fabricar por hilado de una disolución de cupramonio de celulosa en una disolución de coagulación de acetona-agua, como se describe en la patente de EE.UU. 4.604.326. Se puede usar un procedimiento similar para producir membranas de lámina plana.

Estos ejemplos no son para limitar los métodos posibles para fabricar membranas de ultrafiltración de celulosa, sino como ejemplos de algunos de los diversos métodos disponibles para un profesional habilitado de esta materia.
25

Las membranas de celulosa preferidas tienen unos valores del límite de peso molecular (LPM) de 10.000 Daltons (D) o menor, membranas de celulosa más preferidas tienen LPM menor que 5.000 D. Una membrana preferida es PLCCC, producida por Millipore Corporation de Billerica, Massachusetts.

La reticulación comprende una reacción heterogénea entre el agente reaccionante de reticulación disuelto y una membrana. La disolución de la reacción puede estar basada en un disolvente acuoso o uno orgánico o una mezcla acuosa-orgánica. Son disolventes orgánicos preferidos N-metilpirrolidona, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o disolventes similares.
30

Agentes reticulantes típicos son epóxidos di- o multifuncionales. Son ejemplos epiclorohidrina, butandioldiglicidil éter (BUDGE), etilendioldiglicidil éter (EDGE), polietilenglicoldiglicidil éteres y diepóxido de butano. También se pueden usar N-metilmetoxi-compuestos multifuncionales como reactivos reticulantes. Son ejemplos Cymel 385 y Powderlink 1174, ambos disponibles en Cytec Industries of West Patterson, Nueva Jersey.
35

La concentración de agentes reticulantes en la disolución de reacción es aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 60% en peso en un intervalo preferido de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso.
40

Un profesional habilitado experto determinará la reacción basándose en temperatura de reacción y condiciones de reacción. Generalmente, la reacción tendrá lugar a una velocidad mayor a mayores temperaturas. Un recipiente de reacción mayor requerirá más tiempo para alcanzar la temperatura de reacción y enfriarse. Se pueden usar mayores presiones para aumentar la velocidad de la reacción. Dependiendo del recipiente de reacción, el profesional habilitado puede usar un flujo continuo, tanque con agitación u otros medios para mejorar el contacto de los agentes reaccionantes con la membrana y controlar de ese modo la reacción. Concentraciones mayores aumentarán la velocidad de la reacción. El tipo de agente de reticulación también tendrá parte en la determinación del tiempo de reacción. La actividad de ión hidroxilo es otra condición de reacción importante.
45

Son tiempos de reacción preferidos de aproximadamente dos a aproximadamente cien horas con tiempos de reacción preferidos de aproximadamente 4 a aproximadamente 24 horas. La reacción se puede realizar a temperatura ambiente, y hasta aproximadamente 60 °C, siendo temperaturas preferidas de 25 °C a aproximadamente 50 °C. Un experto en la materia podrá modificar o reducir este tiempo aumentando por ejemplo las velocidades de transferencia de masa, usando una banda continua o aumentando además las velocidades de reacción ajustando la temperatura, concentraciones y otros parámetros similares.
50

Cuando se usa una resina epoxídica multifuncional, la reacción se realiza en condiciones alcalinas. Generalmente se usan hidróxidos de sodio o de potasio. Típicamente se usan disoluciones de hidróxido aproximadamente 0,1 M a
55

aproximadamente 1 M. El profesional habilitado podrá equilibrar la reacción frente al deterioro alcalino de la celulosa. Concentraciones de hidróxido mayores y temperaturas de reacción mayores acelerarán el deterioro alcalino, concentraciones menores de hidróxido y temperaturas menores disminuirán la velocidad de deterioro así como la velocidad de reacción de reticulación.

- 5 Powderlink 1174, Cymel 385 y agentes de reticulación similares (N-metilmetoxi-compuestos multifuncionales) reticulan la celulosa por los hidroxilos en la celulosa con un catalizador ácido, tal como ácido toluenosulfónico. Otros catalizadores ácidos similares son ácidos sulfónicos orgánicos y ácidos minerales no oxidantes. Las condiciones débilmente o moderadamente ácidas de pH aproximadamente 2 a 4, son apropiadas. Un catalizador preferido es Cycat 4040, un catalizador de ácido sulfónico disponible en Cytec Industries. Aunque condiciones más ácidas
10 pueden aumentar la velocidad de reacción, el profesional habilitado debe tener cuidado para no causar el deterioro ácido de la membrana de celulosa.

- La reacción entre la membrana de celulosa y los agentes reaccionantes de reticulación se puede realizar en disoluciones acuosas, o agua al 100% o mezclas con disolventes tales como metil etil cetona, metilpentanodiol, acetona, otras cetonas. Esta lista no es limitante. Un profesional habilitado experto podrá desarrollar este método
15 usando disolventes convenientes y adecuados para sus requerimientos.

Se puede hacer que la carga superficial de la presente invención tenga una carga negativa, por un procedimiento o en una etapa o en dos etapas. En el procedimiento en una etapa, se añade el agente reaccionante modificador de la carga a la disolución de reticulación. En el método en dos etapas, la reacción de adición de carga se realiza antes o después de la reacción de reticulación.

- 20 Agentes reaccionantes adecuados para formar una membrana cargada de manera negativa incluyen compuestos de la estructura $X(CH_2)_m A$ o sales de metales alcalinos de los mismos. X es un halógeno, preferiblemente cloro o bromo, A es un carboxilo o sulfonato. El tiempo de reacción, la concentración de agente reaccionante, pH y temperatura se usan para controlar la cantidad de carga negativa añadida a las superficies de la membrana.

- La carga positiva puede ser impartida a la membrana por el uso de compuestos de glicidilamonio cuaternario y haluros de alquilo de amonio cuaternario. Estas moléculas tendrían una estructura de $Y(CH_2)_m B$ donde Y es un halógeno y B es un resto cargado de manera positiva.

- En la presente invención, la reacción de reticulación se realiza preferiblemente antes de cargar, es decir, añadir grupos cargados a la membrana, debido a que cuando se añaden grupos cargados, la repulsión de carga entre grupos cargados de manera similar causa que el polímero y la membrana se hinchen, que puede tener un efecto perjudicial sobre las propiedades de la membrana. Es posible reticular y añadir carga simultáneamente, si se controla la reacción de reticulación a una velocidad en que la membrana reticulada resultante pueda restringir el hinchamiento potencial por la carga añadida.

- Los profesionales habilitados, con trabajo de laboratorio de rutina, podrán usar las explicaciones en la presente memoria, para producir membranas de nanofiltración con el equilibrio apropiado de tamaño de poro, carga y otras propiedades del material para tener una membrana de nanofiltración resistente a los disolventes que funcione y sea económicamente viable.

Ensayo de Dextrano

Este ensayo está basado en métodos publicados por L. Zeman y M. Wales, "Separation Science and Technology" 16 (3) pág. 275-390 (1.981).

- 40 Se pone una muestra de membrana humedecida en una celda de ensayo. Una disolución de alimentación que contiene una mezcla de dextranos con pesos moleculares nominales de 10.000 a 2.000.000 Daltons se pone en contacto con un modo de flujo continuo o en una celda con agitación con el lado aguas arriba de la membrana. La velocidad de permeación es controlada por una bomba peristáltica para funcionar a flujo bajo y eliminar de ese modo la polarización de concentración en el lado de alimentación.

- 45 Se examina en muestras del filtrado la distribución de peso molecular (DPM) por cromatografía de exclusión por tamaños. La distribución resultante se compara con la DPM de la disolución de alimentación. Se puede calcular un rechazo a cualquier volumen de elución a partir de $R_2 = (h(f)_v - h(p)_v) / h(f)_v$ donde $h(f)_v$ es la altura del cromatógrafo de la disolución de alimentación a volumen de elución v, y $h(p)_v$ es la de la disolución de filtrado al volumen v. De esta manera se puede encontrar una distribución de rechazos como una función de v. La relación entre volumen de elución y peso molecular del soluto se determina a partir de la DPM conocida suministrada por el fabricante del dextrano. Se puede calcular el tamaño molecular a partir de los pesos moleculares por la relación de Granath y Kuist, J. Chromatography 28 pág. 69-81 (1.967). De esta manera se genera una curva de distribución de rechazo frente a tamaño.

- Una medida del LPM es para determinar el peso molecular a 90% de rechazos (R90) y considerarlo como el LPM de la membrana.

Ensayo de Retención

Se pusieron discos de membrana en una celda de presión con una entrada para la corriente de alimentación y para permitir que se aplicara presión y una salida para líquido filtrado. Se realizaron ensayos con sulfato de magnesio diluido y disoluciones de rafinosa a 345 kPa (50 psi). Se determinó la concentración de rafinosa en la alimentación y el filtrado por HPLC con detección del índice de refracción. Se determinaron concentraciones de sulfato de magnesio por conductividad.

Ejemplos

A. Disoluciones Acuosas

PLCCC es una membrana de ultrafiltración de celulosa producida por Millipore Corporation de Billerica, Massachusetts. Tiene un límite de peso molecular considerado como se especifica en la bibliografía del fabricante de 5.000 Daltons.

BUDGE es butanodiol diglicidil éter usado como agente de reticulación.

EDGE es Etilenglicol diglicidil éter usado como agente de reticulación.

Ejemplo 1

Se trató un trozo de membrana PLCCC de 85 mm x 165 mm, con una disolución de 40 gramos de etilenglicol diglicidil éter (EDGE) disueltos en 60 gramos de NaOH 0,1 M durante 6 horas a 40 grados C por laminación de la membrana con la disolución de EDGE en una jarra de vidrio puesta en un hibridizador TECHNE HB1D de temperatura controlada. Se lavó la membrana tres veces con 200 cc de agua Milli-Q®. Se almacenó hasta su uso en 200 cc de agua Milli-Q® que contenía azida de sodio al 0,01% para evitar la contaminación bacteriana. (Membrana 1).

Se ensayó en la membrana 1 el rechazo de dextranos neutros y el flujo de tampón según el Ensayo de Dextrano descrito anteriormente. El peso molecular al que el 90% de los dextranos son rechazados (R90) se tabula en la Tabla 1 con el valor para el control de PLCCC. También se muestra en la Tabla 1 el flujo de tampón para la Membrana 1 y el control de PLCCC.

Se ensayó en la membrana 1 su capacidad para rechazar MgSO₄ según el Ensayo de Retención descrito anteriormente. Se preparó una disolución acuosa de MgSO₄ al 0,2% y se midió su conductividad para dar 2,34 miliSiemens (mS). Se puso la membrana en una celda con agitación de filtración de alta presión. Se hizo pasar la disolución de alimentación al 0,2% por la Membrana 1 a una presión de 345 kPa (50 psi) y una velocidad de agitación de 16 rad/s (150 rpm). La conductividad del líquido filtrado fue 0,68 mS que corresponde a una concentración de MgSO₄ al 0,04%. Esto es una reducción de aproximadamente 80% del MgSO₄ de alimentación. El flujo de esta membrana durante el experimento de nanofiltración fue $9,7 \times 10^{-9}$ l/(m².s.Pa) [0,24 l/mh/psi]. Estos datos se dan en la Tabla 2.

Se ensayó también en la membrana 1 su capacidad para rechazar rafinosa según el Ensayo de Retención descrito anteriormente. La rafinosa es una molécula de azúcar pequeña con un peso molecular de 594 Daltons. Se preparó una disolución acuosa de rafinosa al 0,1% para el procedimiento usando la misma celda y ajuste que para el experimento de MgSO₄ anterior. Se analizó en la disolución de alimentación y el líquido filtrado su concentración de rafinosa por HPLC usando un detector de índice de refracción (IR). Se registró una reducción del 91% en la concentración de rafinosa después de tratarse con la membrana 1. Estos datos se muestran en la Tabla 2.

B. Disoluciones Orgánicas

Ejemplo 2

Se trató un trozo de membrana PLCCC de 85 mm x 165 mm, con una disolución de 20 gramos de butanodiol diglicidil éter (BUDGE) disueltos en 40 gramos de N-metilpirrolidona y 40 gramos de NaOH 0,5 M durante 90 horas a 24 grados C por laminación de la membrana con la disolución de BUDGE en una jarra de vidrio puesta en un hibridizador de temperatura controlada. Se lavó una vez la membrana con 200 cc de metanol y dos veces con 200 cc de agua Milli-Q®. Se almacenó hasta su uso en 200 cc de agua Milli-Q® que contenía azida de sodio al 0,01% para evitar la contaminación bacteriana. (Membrana 2).

Se ensayó en la membrana 2 el rechazo de dextranos neutros y el flujo de tampón según el Ensayo de Dextrano descrito anteriormente; estos valores se dan en la Tabla 1.

Se ensayó en la membrana 2 su capacidad para rechazar rafinosa en alcohol isopropílico (IPA) según el Ensayo de Retención descrito anteriormente. Se trató una disolución al 0,1% de rafinosa en IPA, con Membrana 2 a 345 kPa (50 psi). Después de pasar por una membrana 2, se redujo la concentración a 0,029%. Esto es una disminución del 71% respecto a la concentración de alimentación. Estos datos junto con el flujo y la velocidad de agitación se muestran en la Tabla 3.

La espectacular diferencia en rechazo vista para la rafinosa en DMAC comparado con alcohol isopropílico demuestra que el tamaño de poro sólo no controla el rechazo, sino que es importante la interacción de soluto/membrana.

Ejemplo 3

5 Se trató un trozo de membrana PLCCC de 85 mm x 165 mm, con una disolución de 40 gramos de butanodiol diglicidil éter (BUDGE) disueltos en 40 gramos de N-metilpirrolidona y 40 gramos de NaOH 0,5 M durante 40 horas a 24 grados C por laminación de la membrana con la disolución de BUDGE en una jarra de vidrio puesta en un hibridizador de temperatura controlada. Después de este periodo de tiempo se desechó esta disolución y se introdujo una disolución fresca con la misma composición durante 5 horas a 40 grados C. Se lavó una vez la membrana con 200 cc de metanol y dos veces con 200 cc de agua Milli-Q®. Se almacenó hasta su uso en 200 cc de agua Milli-Q® que contenía azida de sodio al 0,01% para evitar la contaminación bacteriana. (Membrana 3).

10 Se ensayó en la membrana 3 el rechazo de dextranos neutros y el flujo de tampón según el Ensayo de Dextrano descrito anteriormente; estos valores se dan en la Tabla 1. Se ensayó en la membrana 3 su capacidad para rechazar la rafinosa en N-metilpirrolidona (NMP) según el Ensayo de Retención descrito anteriormente. Se trató una disolución al 0,1% de rafinosa en IPA, con Membrana 3 a 345 kPa (50 psi). Después de pasar por la Membrana 3, la concentración se redujo por debajo del límite de detección del equipo de HPLC que es 0,005%. Esto corresponde a una disminución de al menos 95% respecto a la concentración de alimentación. Estos datos se enumeran en la Tabla 3.

Ejemplo 4

20 Se trató un trozo de membrana PLCCC de 85 mm x 165 mm, con una disolución de 40 gramos de etilenglicol diglicidil éter (EDGE) disueltos en 60 gramos de NaOH 0,25 M durante 4 horas a 40 grados C por laminación de la membrana con la disolución de EDGE en una jarra de vidrio puesta en un hibridizador de temperatura controlada. Se lavó la membrana tres veces con 200 cc de agua Milli-Q®. Se almacenó hasta su uso en 200 cc de agua Milli-Q® que contenía azida de sodio al 0,01% para evitar la contaminación bacteriana. (Membrana 4).

25 Se ensayó en la membrana 4 el rechazo de dextranos neutros y el flujo de tampón según el Ensayo de Dextrano descrito anteriormente. El peso molecular al que el 90% de los dextranos son rechazados (R90) se tabula en la Tabla 1 con el valor para el control de PLCCC. También se muestra en la Tabla 1 el flujo de tampón para la Membrana 1 y el control de PLCCC.

30 Se ensayó en la membrana 4 su capacidad para rechazar rafinosa en N-metilpirrolidona (NMP) según el Ensayo de Retención descrito anteriormente. Se trató una disolución al 0,1% de rafinosa en IPA, con Membrana 4 a 345 kPa (50 psi). Después de pasar por la Membrana 4, la concentración se redujo por debajo del límite de detección del equipo de HPLC que es 0,005%. Esto corresponde a una disminución de al menos 95% respecto a la concentración de alimentación. Estos datos se enumeran en la Tabla 3.

TABLA 1: Características de la Membrana Antes y Después de Reticulación para Formar Membrana de Nanofiltración

Número de Membrana	Reticulación	kDaltons R90	Flujo de Tampón l/(m ² .s.Pa) [lmh/psi]
PLCCC	control	2.646	1,53x10⁻⁷ [3,8]
1	EDGE	544	8,06x10⁻⁹ [0,2]
2	BUDGE	1.113	8,06x10⁻⁹ [0,2]
3	BUDGE	886	4,03x10⁻⁹ [0,1]
4	EDGE	602	8,06x10⁻⁹ [0,2]

TABLA 2: Nanofiltración Acuosa

Número de Membrana	Reticulación	Alimentación	% Antes de la Nanofiltración	% Después de la Nanofiltración	% Reducción	Flujo l/(m ² .s.Pa) [lmh/psi]
PLCCC	control	0,2 % MgSO ₄	0,2	0,18	10	2,62x10 ⁻⁸ [0,65]
1	EDGE	0,2 % MgSO ₄	0,2	0,04	80	8,06x10 ⁻⁹ [0,2]
PLCCC	control	0,1% rafinosa	0,1	0,08	20	2,62x10 ⁻⁸ [0,65]
1	EDGE	0,1 % rafinosa	0,1	0,009	91	9,67x10 ⁻⁹ [0,24]

TABLA 3: Nanofiltración Disolución Orgánica

Número de Membrana	Reticulación	Alimentación	% Antes de la Nanofiltración	% Después de la Nanofiltración	% Reducción	Flujo l/(m ² .s.Pa) [lmh/psi]
PLCCC	control	0,1% Rafinosa/IPA	0,1	0,09	10	3,22x10 ⁻¹⁰ [0,008]
2	BUDGE	0,1% Rafinosa/l PA	0,1	0,01	90	3,22x10 ⁻¹⁰ [0,008]
3	BUDGE	0,1% Rafinosa/NMP	0,1	<0,005	>95	4,03x10 ⁻¹⁰ [0,01]
1	EDGE	0,1% Rafinosa/NMP	0,1	<0,005	>95	4,03x10 ⁻¹⁰ [0,01]

Membranas de Nanofiltración Cargadas Prophetic

Ejemplo 1 – Cargado Negativamente 1

- 5 Se trató un trozo de Membrana 1 de 85 mm x 165 mm, con una disolución de 22,5 gramos de sal sódica de ácido bromopropilsulfónico (BPSA) en 100 gramos de NaOH 0,5 M durante 4 horas a 25 grados C por laminación de la membrana con la disolución de BPSA en una jarra de vidrio puesta en un hibridador de temperatura controlada. Se lavó la membrana tres veces con 200 cc de agua Milli-Q®. Se almacenó hasta su uso en 200 cc de agua Milli-Q® que contenía azida de sodio al 0,01% para evitar la contaminación bacteriana. (Membrana Cargada Negativamente 1).
- 10

Ejemplo 2 – Cargado Negativamente 2

Se emplean las mismas condiciones de reacción de BPSA que en el Ejemplo 1 excepto el tiempo de reacción que se permitió que se tratara durante 16 horas. Esto produce una membrana modificada de ácido sulfónico con una cantidad mayor de carga negativa comparado con 1 anterior. (Membrana Cargada Negativamente 2).

Ejemplo 3 – Carga positiva 1

- 5 Un trozo de Membrana 1, 85 mm x 165 mm, se trató con una disolución de 15 gramos de una disolución acuosa al 70-75% de cloruro de trimetilamonio (GTMAC), 10 gramos de NaOH 1 M y 75 gramos de agua durante 3 horas a 25 grados C por laminación de la membrana con la disolución de GTMAC en una jarra de vidrio en un hibridizador de temperatura controlada. La membrana se lavó tres veces con 200 cc de agua Milli-Q®. Se almacenó hasta su uso en 200 cc de agua Milli-Q® que contenía azida de sodio al 0,01% para evitar la contaminación bacteriana. (Membrana Cargada Positivamente 1).
- 10

Ejemplo 4 – Carga Positiva 2

Se emplean las mismas condiciones de reacción de GTMAC que en el Ejemplo 1 excepto el tiempo de reacción que se permitió que se tratara durante 16 horas. Esto produce una membrana modificada de amonio cuaternario con una cantidad mayor de carga positiva comparado con 1 anterior. (Membrana Cargada Positivamente 2).

15

REIVINDICACIONES

1. Una membrana de nanofiltración que comprende un soporte poroso y una membrana de celulosa reticulada integral con la capa de soporte, en la que dicha membrana retiene solutos de más de 200 Daltons, en la que dicha membrana comprende una membrana de ultrafiltración de celulosa reaccionada con un reactivo de reticulación multifuncional por grupos hidroxilo en las unidades de glucosa anhidra, en condiciones según las cuales se dejan sin reaccionar suficientes grupos hidroxilo para proporcionar una membrana hidrófila y en la que dicha membrana es resistente a los disolventes orgánicos.
5
2. La membrana según la reivindicación 1, que comprende además una carga superficial negativa unida mediante enlaces químicos a sus superficies.
- 10 3. La membrana según la reivindicación 1, que comprende además una carga superficial positiva unida mediante enlaces químicos a sus superficies.
4. La membrana según la reivindicación 1, en la que la capa de soporte está formada por una membrana microporosa.
- 15 5. La membrana según la reivindicación 1, en la que la capa de soporte está formada por una membrana microporosa y en la que la membrana microporosa está constituida por polietileno de peso molecular ultraalto.
6. La membrana según la reivindicación 1, en la que el soporte poroso está formado por una tela de tejido, tela de no tejido y una membrana.
- 20 7. La membrana según la reivindicación 1, en la que el soporte poroso está formado por polietileno, poli(tereftalato de etileno) y un polímero fluorado.
8. La membrana según la reivindicación 1, en la que el soporte poroso está formado por politetrafluoroetileno.
9. La membrana según la reivindicación 1, en la que la membrana retiene solutos de un tamaño mayor que 400 Daltons.
- 25 10. Un método para retirar solutos orgánicos de disoluciones de disolventes orgánicos acuosos o acuosos-orgánicos, que comprende hacer pasar la disolución que contiene los solutos por una membrana según la reivindicación 1.
11. El método según la reivindicación 10, en el que la disolución es un disolvente orgánico polar.
12. El método según la reivindicación 10, en el que la disolución es un disolvente aprótico dipolar.
- 30 13. El método según la reivindicación 10, en el que la disolución es una mezcla de disolventes orgánicos polares acuosos.
14. El método según la reivindicación 10, en el que la disolución es una mezcla de disolventes orgánicos apróticos dipolares acuosos.