

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 861**

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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2007 E 10181774 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 2269717**

54 Título: **Membranas de nanofiltración resistentes a los disolventes**

30 Prioridad:

**11.08.2006 US 837381 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**03.12.2019**

73 Titular/es:

**EMD MILLIPORE CORPORATION (100.0%)  
290 Concord Road  
Billerica, MA 01821, US**

72 Inventor/es:

**CHARKOUDIAN, JOHN;  
PUGLIA, JOHN P. y  
VAYO, NICOLE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 733 861 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 resistentes a los disolventes

5 Campo

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

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 retirar iones multivalentes y moléculas orgánicas pequeñas en el intervalo de peso molecular de aproximadamente 200 a 1000 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 fabricar productos farmacéuticos y para la industria de productos agroquímicos (por ejemplo, insecticidas piretroides). Estos poderosos disolventes causarán un gran daño a los filtros de membrana poliméricos usados comúnmente hechos de polímeros de polisulfona, poliétersulfona, poliacrilonitrilo o fluoruro de polivinilideno.

20 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*, Ann. N. Y. Acad. Sci. 984 159-177, 2003.

30 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. 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.

40 En el tratamiento 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.

45 La celulosa es estable a los disolventes, siendo solo 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.

50 Rendall, en la Patente de EE.UU. 3.864.289 A, 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  
55 contaminar el filtrado purificado.

Wan, en la patente de EE.UU. 4.853.129 A, 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 reacción grupos hidroxí no reaccionados ni se introducen grupos hidroxí por el agente reticulante. Tales membranas no serían adecuadas para uso con disoluciones acuosas o disoluciones con cantidades apreciables de agua.

65 Las membranas en la patente de Wan tienen valores de rechazo para aceites de pesos moleculares en el intervalo de aproximadamente 300 a 600 daltons de 55 % a 90 %. (Datos de pesos moleculares de la patente de EE.UU.

concurrente 4.510.047 A). Estos rechazos no son adecuados para los productos añadidos de alto valor de fabricantes farmacéuticos.

5 Tuccelli et al., en la Patente de EE.UU. 5.522.991 A, describen una membrana de ultrafiltración celulósica resistente a contrapresión que comprende un sustrato resistente de base microporosa, polimérico, no fibroso y preformado y una capa de membrana de ultrafiltración compuesta de un polímero seleccionado del grupo que consiste en celulosa, un éster de celulosa y mezclas de los mismos. El sustrato resistente de base microporosa, polimérico, tiene un tamaño de poro de 0,05  $\mu\text{m}$  a 10  $\mu\text{m}$  y está compuesto de poliolefina, polisulfona, polietersulfona, poliarilsulfona, politetrafluoroetileno o celulosa, prefiriéndose especialmente el uso de polietileno de peso molecular ultraalto.

10 Beer et al., en la Patente de EE.UU. 5.739.316 A, reivindica un procedimiento para fabricar una membrana de ultrafiltración de hidrato de celulosa reticulada que comprende poner en contacto una membrana de hidrato de celulosa con una disolución alcalina acuosa de un diepóxido soluble en agua. Además de estar limitados a diepóxidos solubles en agua, Beer explica fuera del uso de disolventes orgánicos en las reacciones que son técnicamente difíciles y caras. Por otra parte, Beer indica como objetivo de su 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.

20 Charkoudian et al., en las Solicitudes de Patente de EE.UU. 2005/272925 A2 y 2004/206693 A1 indican membranas de ultrafiltración de celulosa reticuladas y cargadas que retienen la estructura de ultrafiltración de las membranas. Según la Patente de EE.UU. 2005/272925 A1, pueden obtenerse membranas de ultrafiltración de celulosa reticuladas y cargadas haciendo reaccionar una membrana de ultrafiltración de celulosa reticulada con un agente capaz de formar un grupo iónico cargado positiva o negativamente en combinación con grupos hidroxilo residuales de la celulosa o los grupos reactivos en las reticulaciones.

25 En la Patente de EE.UU. 6.113.794 A se describe una membrana de material compuesto de nanofiltración que comprende una membrana de ultrafiltración de sustrato compuesta 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 de 1,5 % a 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.

30 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.

35 Guo et al., en *Chinese Chemical Letters*, vol. 5, 10 (1994) págs. 869-872 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 fabricar membranas de ultrafiltración o membranas NF.

40 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 A1) 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, (1999) págs. 83-87, 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 (1999) págs. 5-8, 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 la operación. Las membranas fabricadas a partir de hidroxiéteres de celulosa están compuestas de capas densas delgadas y tendrán una estructura diferente de la celulosa regenerada fabricada por métodos de separación de fases.

45 50 55 60 65 Nußbaumer et al., en la Solicitud de Patente Alemana DE 10 2004 053 787 A1, describen un método para producir membranas de ultrafiltración de hidrato de celulosa, comprendiendo el método las etapas de: (a) ablandar una membrana de ultrafiltración de éster de celulosa en un medio de ablandamiento para proporcionar una membrana de ultrafiltración de éster de celulosa ablandada, (b) saponificar la membrana de ultrafiltración de éster de celulosa ablandada para proporcionar una membrana de ultrafiltración de hidrato de celulosa, y opcionalmente (c) reticular la membrana de ultrafiltración de hidrato de celulosa usando un agente reticulador multifuncional disuelto en un disolvente acuoso, un disolvente orgánico o una mezcla de agua y un disolvente orgánico. Según la publicación, la etapa de ablandamiento tiene inesperadamente una influencia significativa sobre el valor límite de las membrana de

ultrafiltración de hidrato de celulosa obtenidas después de la saponificación. 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. La invención se define por las reivindicaciones.

#### Sumario de la Invención

La presente invención se refiere a un método para formar una membrana hidrófila de nanofiltración resistente a disolventes orgánicos capaz de operar en disolventes apróticos dipolares, capaz de retener solutos de más de aproximadamente 200 daltons (D) y teniendo un soporte poroso integral con una membrana de ultrafiltración de celulosa reticulada, comprendiendo el método las etapas de:

proporcionar un soporte microporoso fabricado partir de un polímero seleccionado de polietileno, polipropileno, poliéter éter cetona, poliolefinas, poli(tereftalato de etileno), polímeros fluorados y polietileno de peso molecular ultraalto; formar una membrana de ultrafiltración de celulosa, hidrófila, integral, con valores límite de peso molecular (LPM) de 10 000 daltons (D) o menos en dicho soporte microporoso; proporcionar una disolución de reticulación que comprenda un agente reticulante multifuncional y un agente modificador de la carga disuelto en un disolvente acuoso, un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes acuosos y orgánicos, seleccionándose dicho agente reticulante multifuncional de butanodiol diglicidil éter, etilenglicol diglicidil éter y polietilenglicol diglicidil éteres y reticular dicha membrana de ultrafiltración de celulosa hidrófila en dicho soporte microporoso haciendo reaccionar dicho agente reticulante multifuncional por grupos hidroxilo en la celulosa de la membrana de ultrafiltración de celulosa hidrófila al tiempo que uniendo simultáneamente dicho agente modificador de la carga a dicha membrana de ultrafiltración de celulosa hidrófila para proporcionar una membrana hidrófila de nanofiltración de celulosa reticulada con una carga superficial negativa o una carga superficial positiva unida a sus superficies, en donde la reacción de reticulación se lleva a cabo a una temperatura entre 25° C y 50° C durante un tiempo de 4 a 24 horas en condiciones básicas a fin de que queden sin reaccionar suficientes grupos hidroxilo que estén presentes en la celulosa de la membrana de ultrafiltración de celulosa hidrófila.

La membrana hidrófila de nanofiltración producida por el método de la invención puede filtrar solutos de disolventes orgánicos, incluyendo disolventes apróticos dipolares, disoluciones acuosas y mixturas de agua y disolventes orgánicos.

El método de la invención comprende obtener un soporte poroso preformado capaz de operar en disolventes apróticos dipolares, formar una membrana de ultrafiltración de celulosa en dicho soporte y reticular la membrana de ultrafiltración de celulosa de una manera controlada para hacer que la membrana de nanofiltración resultante pueda retener solutos de más de aproximadamente 200 daltons. Una realización preferida presenta una membrana microporosa como 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 5000 daltons.

Se describe además un método para retirar solutos orgánicos de disoluciones de disolventes orgánicos-acuosos o acuosos-orgánicos que comprende hacer pasar la disolución por la membrana hidrófila de nanofiltración producida por el método de la invención.

La membrana hidrófila de nanofiltración producida por el método de la invención tiene 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 D a 1000 D 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 casete 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 D 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 de nanofiltración proporcionando una desalación concurrente del soluto.

En algunas aplicaciones, después de la concentración del soluto deseado, se pueden 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 hidrófila de nanofiltración producida por el método de la invención 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 A1. 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 a 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.

Se pueden fabricar soportes adecuados para uso en el método de la invención a partir de un polímero capaz de operar en disolventes apróticos dipolares (por ejemplo, DMSO, DMF, NMP), ejemplos de los cuales comprenden polietileno, polipropileno y poliéter-éter cetona (PEEK). 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 membrana microporosa fabricada de polietileno (UPE) de peso molecular ultraalto producido por el procedimiento descrito en la Patente de EE.UU. 4.778.601 A.

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 A en donde 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.

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.

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 A. 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.

Una membrana de ultrafiltración de celulosa para usar en el método de la invención tiene un valor límite de peso molecular (LPM) de 10 000 daltons (D) o menor, y preferiblemente tiene un LPM menor que 5000 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 mixtura acuosa-orgánica. Son disolventes orgánicos preferidos N-metilpirrolidona, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o disolventes similares.

Agentes reticulantes para usar en el método de la invención son epóxidos multifuncionales, es decir, butandioldiglicidil éter (BUDGE), etilendioldiglicidil éter (EDGE), polietilenglicoldiglicidil éteres.

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

Un profesional habilitado experto determinará la reacción basándose en la temperatura de reacción y en las 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 así como disolvente también tendrá parte en la determinación del tiempo de reacción. La actividad de ión hidroxilo es otra condición de reacción importante.

5 Según la invención, el tiempo de reacción es de 4 a 24 horas y la reacción se realiza a una temperatura de 25 °C a 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, las concentraciones y otros parámetros similares.

10 Como 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 de aproximadamente 0,1 M a 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.

15 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 usando disolventes convenientes y adecuados para sus requerimientos.

20 En el método de la invención, la carga superficial se introduce por un procedimiento en una etapa. En el procedimiento en una etapa, se añade el agente reaccionante modificador de la carga a la disolución de reticulación. En un procedimiento en dos etapas, la reacción de adición de carga se realiza antes o después de la reacción de reticulación.

25 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, el pH y la temperatura se usan para controlar la cantidad de carga negativa añadida a las superficies de la membrana.

30 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.

35 En el método de la invención, la reacción de reticulación se realiza mientras se añaden grupos cargados a la membrana para reticular y añadir carga de manera simultánea. Para este fin, se controla la reacción de reticulación a una velocidad en que la membrana reticulada resultante pueda restringir el hinchamiento potencial por la carga añadida.

40 Los profesionales habilitados, con trabajo de laboratorio de rutina, usando 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.

45 Ensayo de dextrano  
Este ensayo está basado en métodos publicados por L. Zeman y M. Wales, «Separation Science and Technology» 16 (3) págs. 275-390 (1981).

50 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 de 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 la alimentación.

55 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  $R_2 = (h(f)_v - h(p)_p) / h(f)_v$  donde  $h(f)_v$  es la altura del cromatógrafo de la disolución de alimentación a volumen de elución v, y  $h(p)_p$  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 págs. 69-81 (1967). De esta manera se genera una curva de distribución de rechazo frente a tamaño.

65 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 fabricada por Millipore Corporation de Billerica, Massachusetts. Tiene un límite de peso molecular considerado como se especifica en la bibliografía del fabricante de 5000 daltons.

BUDGE es butanodiol diglicidil éter usado como agente de reticulación.

EDGE es etilenglicol diglicidil éter usado como agente de reticulación.

## Ejemplo 1 (no según la invención)

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 °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 cm<sup>3</sup> de agua Milli-Q®. Se almacenó hasta su uso en 200 cm<sup>3</sup> 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 MgSO<sub>4</sub> según el ensayo de retención descrito anteriormente. Se preparó una disolución acuosa de MgSO<sub>4</sub> 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 MgSO<sub>4</sub> al 0,04 %. Esto es una reducción de aproximadamente un 80 % del MgSO<sub>4</sub> de alimentación. El flujo de esta membrana durante el experimento de nanofiltración fue 9,7x10<sup>-9</sup> l/(m<sup>2</sup>.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 ajustes que para el experimento de MgSO<sub>4</sub> 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 (no según la invención)

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 °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 cm<sup>3</sup> de metanol y dos veces con 200 cm<sup>3</sup> de agua Milli-Q®. Se almacenó hasta su uso en 200 cm<sup>3</sup> 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 observada para la rafinosa en DMAC comparado con alcohol isopropílico demuestra que el tamaño de poro solo no controla el rechazo, sino que es importante la interacción de soluto/membrana.

5 Ejemplo 3 (no según la invención)  
 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 °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 °C. Se lavó una vez la membrana con 200 cm<sup>3</sup> de metanol y dos veces con 200 cm<sup>3</sup> de agua Milli-Q®. Se almacenó hasta su uso en 200 cm<sup>3</sup> de agua Milli-Q® que contenían azida de sodio al 0,01 % para evitar la contaminación bacteriana (membrana 3).

15 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 un 95 % respecto a la concentración de alimentación. Estos datos se enumeran en la tabla 3.

25 Ejemplo 4 (no según la invención)  
 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 °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 cm<sup>3</sup> de agua Milli-Q®. Se almacenó hasta su uso en 200 cm<sup>3</sup> de agua Milli-Q® que contenían azida de sodio al 0,01 % para evitar la contaminación bacteriana (membrana 4).

30 Se ensayó en la membrana 4 el rechazo de dextranos neutros y el flujo de tampón según el ensayo de dextrano descrito anteriormente.

35 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 un 95 % respecto a la concentración de alimentación. Estos datos se enumeran en la tabla 3.

40 TABLA 1: Características de la membrana antes y después de reticulación para formar membrana de nanofiltración

Número de Membrana	Reticulación	R90 (Daltons)	Flujo de tampón l/(m <sup>2</sup> .s.Pa) [l/mh/psi]
PLCCC	control	2646	1,53x10 <sup>-7</sup> [3,8]
1	EDGE	544	8,06x10 <sup>-9</sup> [0,2]
2	BUDGE	1113	8,06x10 <sup>-9</sup> [0,2]
3	BUDGE	886	4,03x10 <sup>-9</sup> [0,1]
4	EDGE	602	8,06x10 <sup>-9</sup> [0,2]

TABLA 2: Nanofiltración acuosa

Número de Membrana	Reticulación	Alimentación	% antes de la nanofiltración	% después de la nanofiltración	% Reducción	Flujo l/(m <sup>2</sup> .s.Pa) [1 mh/psi]
PLCCC	control	0,2 % MgSO <sub>4</sub>	0,2	0,18	10	2,62x10 <sup>-8</sup> [0,65]
1	EDGE	0,2 % MgSO <sub>4</sub>	0,2	0,04	80	8,06x10 <sup>-9</sup> [0,2]
PLCCC	control	0,1 % rafinosa	0,1	0,08	20	2,62x10 <sup>-8</sup> [0,65]
1	EDGE	0,1 % rafinosa	0,1	0,009	91	9,67x10 <sup>-9</sup> [0,24]

5

TABLA 3: Nanofiltración disolución orgánica

Número de Membrana	Reticulación	Alimentación	% antes de la nanofiltración	% después de la nanofiltración	% Reducción	Flujo l/(m <sup>2</sup> .s.Pa) [1 mh/psi]
PLCCC	control	0,1 % Rafinosa/IPA	0,1	0,09	10	3,22x10 <sup>-10</sup> [0,008]
2	BUDGE	0,1 % Rafinosa/IPA	0,1	0,01	90	3,22x10 <sup>-10</sup> [0,008]
3	BUDGE	0,1 % Rafinosa/NMP	0,1	<0,005	>95	4,03x10 <sup>-10</sup> [0,01]
1	EDGE	0,1 % Rafinosa/NMP	0,1	<0,005	>95	4,03x10 <sup>-10</sup> [0,01]

#### Membranas de nanofiltración cargadas Prophetic

10 Ejemplo 1 – Cargado Negativamente 1 (no según la invención)  
 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 °C por laminación de la membrana con la disolución de BPSA en una jarra de vidrio puesta en un hibridizador de temperatura controlada. Se lavó la membrana tres veces con 200 cm<sup>3</sup> de agua Milli-Q®. Se almacenó hasta su uso en 200 cm<sup>3</sup> de agua Milli-Q®  
 15 que contenían azida de sodio al 0,01 % para evitar la contaminación bacteriana (membrana cargada negativamente 1).

Ejemplo 2 – Cargado negativamente 2 (no según la invención)  
 Se emplean las mismas condiciones de reacción de BPSA que en el Ejemplo 1 excepto el tiempo de reacción que se permitió que transcurriera 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 (no según la invención)  
 25 Un trozo de membrana 1, 85 mm x 165 mm, se trató con una disolución de 15 gramos de una disolución acuosa de 70 % a 75 % de cloruro de glicidil trimetilamonio (GTMAC), 10 gramos de NaOH 1 M y 75 gramos de agua durante 3 horas a 25 °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 cm<sup>3</sup> de agua Milli-Q®. Se almacenó hasta su uso en 200 cm<sup>3</sup> de agua Milli-Q® que contenían azida de sodio al 0,01 % para evitar la contaminación bacteriana (membrana cargada positivamente 1).

30 Ejemplo 4 – Carga positiva 2 (no según la invención)

## ES 2 733 861 T3

Se emplean las mismas condiciones de reacción de GTMAC que en el Ejemplo 3 excepto el tiempo de reacción que se permitió que transcurriera durante 16 horas. Esto produce una membrana modificada de amonio cuaternario con una cantidad mayor de carga positiva comparado con 3 anterior (membrana cargada positivamente 2).

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un método para formar una membrana hidrófila de nanofiltración resistente a disolventes orgánicos capaz de operar en disolventes apróticos dipolares, capaz de retener solutos de más de aproximadamente 200 daltons (D) y teniendo un soporte poroso integral con una membrana de ultrafiltración de celulosa reticulada, comprendiendo el método las etapas de:
- 10 proporcionar un soporte microporoso fabricado a partir de un polímero seleccionado de polietileno, polipropileno, poliéter éter cetona, poliolefinas, poli(tereftalato de etileno), polímeros fluorados y polietileno de peso molecular ultraalto;
- 15 formar una membrana de ultrafiltración de celulosa, hidrófila, integral, con valores límite de peso molecular (LPM) de 10 000 daltons (D) o menos en dicho soporte microporoso;
- 20 proporcionar una disolución de reticulación que comprenda un agente reticulante multifuncional y un agente modificador de la carga disuelto en un disolvente acuoso, un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes acuosos y orgánicos, seleccionándose dicho agente reticulante multifuncional de butanodiol diglicidil éter, etilenglicol diglicidil éter y polietilenglicol diglicidil éteres y
- reticular dicha membrana de ultrafiltración de celulosa hidrófila en dicho soporte microporoso haciendo reaccionar dicho agente reticulante multifuncional por grupos hidroxilo en la celulosa de la membrana de ultrafiltración de celulosa hidrófila al tiempo que uniéndose simultáneamente dicho agente modificador de la carga a dicha membrana de ultrafiltración de celulosa hidrófila para proporcionar una membrana hidrófila de nanofiltración de celulosa reticulada con una carga superficial negativa o una carga superficial positiva unida a sus superficies.
- 25 en donde la reacción de reticulación se lleva a cabo a una temperatura entre 25°C y 50°C durante un tiempo de 4 a 24 horas en condiciones básicas.
- 30 2. El método según la reivindicación 1, en donde dicho soporte microporoso comprende una tela de tejido polimérico, una tela de no tejido polimérico o una membrana polimérica microporosa.
3. El método según la reivindicación 1 ó 2, en donde dicha disolución de reticulación comprende dicho agente reticulador multifuncional a una concentración de desde un 5 % en peso a 60 % en peso.
- 35 4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho agente reticulador multifuncional es butanodiol diglicidil éter.
5. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el valor límite de peso molecular (LPM) de dicha membrana de ultrafiltración de celulosa hidrófila es menor que 5000 daltons (D).