



Secretaría de Educación Pública



TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO
Instituto Tecnológico de Veracruz

**Microfiltración de emulsiones aceite en agua (O/W)
empleando membranas orgánicas e inorgánicas**

Tesis

**Que para obtener el grado de:
Doctor en Ciencias en Alimentos**

Presenta:

M.C. Violeta Carpintero Tepole

Asesores:

Dra. Beatriz Torrestiana Sánchez

Dr. Edmundo Brito de la Fuente

H. Veracruz Ver.

Febrero 2017

**Microfiltración de una emulsión aceite en agua (O/W) empleando
membranas orgánicas e inorgánicas**

Por:

M.C. VIOLETA CARPINTERO TEPOLE

Tesis propuesta a la

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN ALIMENTOS

DEL

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE VERACRUZ

Como requerimiento parcial para

obtener el grado de

DOCTOR EN CIENCIAS EN ALIMENTOS

FEBRERO 2017

DEDICATORIAS

A Dios, por permitirme lograr esta meta, darme la salud y fortaleza necesaria para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mi esposo Lucio Abel, te agradezco por estar en mi vida y balancear mi mundo, porque tener a alguien que te entienda y te acepte es un gran tesoro. Gracias por tu apoyo incondicional, por creer en mi capacidad, ser mi motivación, brindarme tu comprensión y compartir tus conocimientos en todo momento.

A mi familia, por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos y los valores inculcados. Gracias por la motivación constante que me han brindado, la cual me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, muchas gracias por su amor.

A mis compañeros del Laboratorio de Bioprocesos por su amistad, paciencia y colaboración durante los 4 años de este proyecto. Gracias por estar a mi lado apoyándome y echándome porras para que esto fuera posible.

RECONOCIMIENTOS

Mi más profundo y sincero reconocimiento a todas aquellas personas que con su ayuda colaboraron en la realización del presente trabajo, en especial a mi directora de tesis, **Dra. Beatriz Torrestiana Sánchez**. Gracias por darme la oportunidad y confianza de trabajar en este proyecto de investigación, por su seguimiento y supervisión continua, pero sobre todo, por el apoyo recibido a lo largo de estos años.

A mi asesor, **Dr. Edmundo-Brito de la fuente**, por su valiosa dirección, experiencia y conocimientos que impulsaron la realización y término de este trabajo. Mi más sincero agradecimiento por la oportunidad y el apoyo brindado durante mi estancia de investigación en Fresenius Kabi Deutche Deutschland GmbH.

A mi comité revisor, Dr. Miguel Ángel García Alvarado, Dra. Rosa María Oliart Ros, Dra. María Guadalupe Aguilar Uscanga, Dra. Patricia Guillermina Mendoza García y Dr. José Alberto Morroy Rivera por su valioso tiempo y sus aportaciones.

Gracias al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología Nacional de México por el apoyo financiero para el desarrollo de este proyecto de Investigación.

RESUMEN

Carpintero Tepole Violeta. M.C Unidad de Investigación y Desarrollo en Alimentos (UNIDA). Febrero 2017. **“Microfiltración de emulsiones aceite en agua (O/W) empleando membranas orgánicas e inorgánicas”**. Asesores: Dra. Beatriz Torrestiana Sánchez y Dr. Edmundo Brito de-la Fuente.

Emulsiones farmacéuticas modelo y comerciales al 10, 20 y 30 % aceite, fueron procesadas usando membranas orgánicas (policarbonato, PCTE; acetato de celulosa, CA y nailon, NY) e inorgánicas (Oxido de Titanio, TiO_2 ; Oxido de Aluminio, Anodisc y micromallas, *microsieves*) de diferente microestructura interna (poros uniformes e interconectados), geometría (tubular y plana), propiedades de superficie (hidrofilicidad, porosidad y espesor) y tamaños de poro ($d_{poro} = 0.2$ a $0.8 \mu\text{m}$). Se evaluó el efecto de las características de la membrana sobre el rendimiento de la microfiltración (MF) y sobre las propiedades fisicoquímicas de las emulsiones (distribución de tamaño de gota, concentración de gotas, potencial- ζ , pH y viscosidad aparente). Los resultados sugieren que el mejor rendimiento durante el procesamiento de una emulsión farmacéutica comercial al 20 % aceite, se obtuvo con el uso de *microsieves*. El flux de permeado fue de uno a dos órdenes de magnitud por arriba de lo reportado en la literatura, lo cual fue gracias a las propiedades de superficie del *microsieve* (elevada hidrofilicidad y bajos espesores, $\delta \approx 1 \mu\text{m}$) comparadas con las membranas convencionales (baja hidrofilicidad y $\delta \approx 10$ a $120 \mu\text{m}$). Esto explica el bajo desempeño obtenido con las membranas cerámicas de TiO_2 ($d_{poro} = 0.8 \mu\text{m}$), el cual se vio afectado por la relación d_{gota}/d_{poro} , observándose retención de la fase oleosa cuando se procesó una emulsión farmacéutica modelo al 20 % aceite. Sin embargo, el uso de membranas orgánicas de PCTE de 0.8 y $0.4 \mu\text{m}$, permitieron el procesamiento de emulsiones farmacéuticas comerciales al 10, 20 y 30 % aceite, sin afectar sus propiedades fisicoquímicas. Una reducción en el tamaño de poro a $0.22 \mu\text{m}$ de membranas orgánicas (PCTE, CA y NY) e inorgánicas (Anodisc), ocasionó fenómenos de ruptura, coalescencia y en algunos casos retención total de las gotas de una emulsión farmacéutica comercial al 20 %. Finalmente, el uso de estrategias anti-taponamiento (*back-pulsing*) mejoró el rendimiento de la MF y disminuyó el ensuciamiento de las membranas (*microsieves*). Los valores de flux de permeado obtenidos con *microsieves* de diferentes tamaños de poro ($d_{poro} = 0.26, 0.35, 0.5$ y $0.8 \mu\text{m}$) fueron de 2 a 4 órdenes de magnitud por arriba de lo reportado con membranas convencionales.

ABSTRACT

Carpintero Tepole Violeta. M.C. Food Research & Development Unit, February 2017. **“Microfiltration of oil-in-water (O/W) emulsions using organic and inorganic membranes”**. Advisors: Dra. Beatriz Torrestiana Sánchez and Dr. Edmundo Brito-de la Fuente.

Commercial and model pharmaceutical emulsions at 10, 20 and 30 % oil, were processed using organic (polycarbonate, PCTE; cellulose acetate, CA and Nylon, NY) and inorganic (Titanium oxide, TiO₂; Aluminum oxide, Anodisc and microsieves) membranes of different internal microstructure (uniform and interconnected pores), geometry (tubular and flat), physical surface properties (hydrophilicity, porosity and thickness) and pore sizes ($d_{pore} = 0.2$ to $0.8 \mu\text{m}$). The effect of membrane characteristics on the (MF) microfiltration performance and the physicochemical properties of the emulsions (droplet size distribution, droplets concentration, potential- ζ , pH and apparent viscosity) were evaluated. The results suggest that the best performance during the processing of a commercial pharmaceutical emulsion at 20 % oil, was obtained with microsieves. The permeate flux was one to two orders of magnitude higher than reported in the literature for conventional membranes, thanks to its surface properties (high hydrophilicity and low thicknesses, $\delta \approx 1 \mu\text{m}$) compared with the conventional membranes (low hydrophilicity and high thickness, $\delta \approx 10$ to $120 \mu\text{m}$). This explains the low performance obtained with TiO₂ ceramic membranes ($d_{pore} = 0.8 \mu\text{m}$), which it was affected by the $d_{droplet}/d_{pore}$ ratio, being observed retention of the oil phase when a model pharmaceutical emulsion (20% oil) was processed. However, the use of (PCTE) polycarbonate organic membranes of 0.8 and $0.4 \mu\text{m}$ allowed the processing of commercial pharmaceutical emulsions at 10, 20 and 30 % oil without affecting their physicochemical properties. However, a reduction in the pore size at $0.22 \mu\text{m}$ of organic (PCTE, CA and NY) and inorganic (Anodisc) membranes caused phenomena of rupture, coalescence and in some cases total retention of the oil droplets of a commercial pharmaceutical emulsion at 20% oil. Finally, the use of anti-fouling strategies (back-pulsing) improved the performance of the MF and decreased the fouling of the membranes (microsieves). The permeate flux values obtained with microsieves of different pore sizes ($d_{pore} = 0.26, 0.35, 0.5$ y $0.8 \mu\text{m}$) were 2 to 4 orders of magnitude higher than reported with conventional membranes.

CONTENIDO

DEDICATORIA.....	i
RECONOCIMIENTOS	ii
RESUMEN.....	iii
ABSTRACT	iv
CONTENIDO	v
LISTA DE TABLAS.....	viii
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE SIMBOLOS, ABREVIATURAS Y NOMENCLATURA	xiii
1 INTRODUCCIÓN.....	1
2 ANTECEDENTES	3
2.1 Emulsiones farmacéuticas O/W.....	3
2.1.1 Composición de las emulsiones farmacéuticas	4
2.1.1.1 Fase oleosa	4
2.1.1.2 Fase acuosa	4
2.1.1.3 Emulsificante	5
2.1.2 Método de elaboración de las emulsiones farmacéuticas	5
2.1.2.1 Pre-emulsificación	5
2.1.2.2 Homogenización.....	6
2.1.2.3 Esterilización (tratamiento térmico).....	6
2.1.3 Efecto del tratamiento térmico sobre la estabilidad de las emulsiones O/W	6
2.2 Microfiltración (MF).....	10
2.3 Clasificación de las membranas de MF	13
2.3.1 Membranas Poliméricas	13
2.3.1.1 Membranas simétricas: isoporosas	14
2.3.1.2 Membranas Asimétricas	17
2.3.2 Membranas cerámicas	17
2.3.2.1 Membranas cerámicas tubulares	17
2.3.2.2 Membranas Anodisc.....	19
2.3.3 Membranas de última generación: Micromallas o “ <i>microsieves</i> ”.....	19
2.4 Efecto de características de las membranas sobre el desempeño de la MF	22
2.4.1 Tamaño de poro	22
2.4.2 Formas de los poros de la membrana.....	23
2.4.3 Arquitectura del poro	25
2.4.4 Porosidad	26
2.4.5 Hidrofilicidad de las membranas	27
2.4.6 Potencial zeta de las membranas	28
2.4.6.1 Determinación del potencial- ζ : Método electroviscoso	29
2.4.6.2 Efecto del tipo de sales sobre el potencial- ζ de las membranas	31
2.5 Teoría de la Microfiltración.....	32
2.5.1 Polarización por concentración	33
2.5.2 Modelo de resistencias en serie.....	36

2.5.3	Taponamiento o "fouling"	37
2.6	Métodos para control de ensuciamiento de membranas de MF	41
2.7	Microfiltración de emulsiones O/W	44
2.7.1	Microfiltración de leche	44
2.7.2	Emulsificación por membranas	50
2.7.3	Separación de la fase oleosa de la fase acuosa a partir de emulsiones O/W	52
2.7.4	Homogenización de la distribución de tamaño de gota de emulsiones O/W	56
3	JUSTIFICACION	58
4	OBJETIVOS	59
4.1	Objetivo General	59
4.2	Objetivos Específicos	59
5	MATERIALES Y MÉTODOS	60
5.1	Metodología general	60
5.2	Características de las emulsiones farmacéuticas modelo y comerciales	61
5.2.1	Preparación de las emulsiones modelo O/W	61
5.2.2	Emulsiones comerciales O/W	63
5.3	Membranas de MF empleadas en el procesamiento de emulsiones O/W	63
5.3.1	Membranas cerámicas tubulares	63
5.3.2	Membranas isoporosas de microfiltración	64
5.4	Sistemas de filtración empleados en el procesamiento de emulsiones O/W	66
5.4.1	Sistema de flujo tangencial Tami®: membranas cerámicas tubulares	66
5.4.1.1	Estrategia experimental: sistema de flujo tangencial Tami®	67
5.4.1.2	Determinación del potencial zeta de las membranas cerámicas	67
5.4.1.3	Microfiltración de mezclas de minerales al PI de las membranas cerámicas	68
5.4.2	Sistema de flujo pistón millipore®: membranas isoporosas	69
5.4.2.1	Estrategia experimental: membranas isoporosas	70
5.4.2.2	Análisis de resistencias en serie durante la MF de emulsiones O/W	71
5.4.3	Sistema de flujo tangencial fluXXion®: <i>microsieves</i>	72
5.5	Permeabilidad al agua pura de las membranas de microfiltración	74
5.5.1	Membranas cerámicas tubulares	74
5.5.2	Membranas orgánicas e inorgánicas isoporosas	74
5.5.3	Microsieves: hidrofiliación	75
5.6	Determinación de las propiedades fisicoquímicas de las emulsiones O/W	76
5.7	Protocolos de limpieza en los sistemas de microfiltración	78
5.7.1	Sistema tangencial (membranas tubulares)	78
5.7.2	Sistema flujo pistón (membranas isoporosas)	79
5.7.3	Sistema tangencial (microsieves)	79
6	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	81
6.1	Permeabilidad al agua pura de las membranas orgánicas e inorgánicas	81
6.1.1	Membranas cerámicas de TiO ₂	81
6.1.2	Membranas orgánicas e inorgánicas isoporosas	82
6.2	Potencial zeta de las membranas cerámicas de TiO ₂	83
6.2.1	Efecto de la concentración de NaCl sobre el flux de permeado de membranas cerámicas de 0.8 y 0.2 µm.	83
6.2.2	Efecto del pH de soluciones de NaCl sobre el flux de permeado de membranas de 0.2 y 0.8 µm.	87

6.2.3	Determinación del potencial- ζ de las membranas cerámicas de TiO ₂	91
6.3	Desempeño de las membranas cerámicas ajustadas a su PI	95
6.4	EMULSIONES O/W.....	97
6.4.1	Propiedades fisicoquímicas de las emulsiones O/W	97
6.4.1.1	Emulsiones farmacéutica modelo al 20 % aceite.....	97
6.4.1.2	Emulsiones modelo O/W: Formula láctea Nutramigen LGG*	98
6.4.1.3	Emulsiones comerciales O/W	99
6.5	Microfiltración de emulsiones farmacéuticas modelo usando membranas cerámicas de TiO₂.....	102
6.5.1	Emulsiones farmacéuticas modelo al 20 % aceite.....	102
6.5.2	Emulsiones modelo Nutramigen LGG®	103
6.6	Microfiltración de emulsiones farmacéuticas comerciales utilizando un sistema flujo pistón 105	
6.6.1	Efecto del tamaño de poro durante la MF de emulsiones farmacéuticas comerciales al 10, 20 y 30 % aceite	106
6.6.2	Rendimiento de membranas orgánicas isoporosas de PCTE	106
6.6.3	Efecto de la Morfología de membranas orgánicas e inorgánicas de 0.2 μm sobre las propiedades fisicoquímicas de las emulsiones O/W.....	115
6.6.3.1	Rendimiento de membranas isoporosas de 0.2 μm	115
6.6.3.2	Rendimiento de una membrana orgánica modificada de PCTE de 0.2 μm	119
6.6.3.3	Rendimiento de membranas con poros interconectados.....	121
6.7	Efecto de las estrategias anti-taponamiento sobre el desempeño de los microsieves durante la MF en flujo cruzado de una emulsión comercial farmacéutica al 20 % aceite	127
6.7.1	Efecto del tamaño de poro del microsieve sobre el desempeño de la MF	128
6.7.2	Efecto del tamaño de poro del microsieve y de las condiciones de operación sobre las propiedades fisicoquímicas de una emulsión comercial farmacéutica al 20 % aceite.	129
7	CONCLUSIONES.....	133
8	REFERENCIAS.....	135
	APÉNDICES.....	144
	Apéndice A.....	145
	Apéndice B.....	146
	ARTÍCULO.....	¡Error! Marcador no definido.

LISTA DE TABLAS

Tabla 2.1. Procesos de obtención de membranas cerámicas tubulares (Benito <i>et al.</i> , 2004).	19
Tabla 2.2. Propiedades y características de los “ <i>microsieves</i> ” de Nitruro de silicio (Si_3N_4).	21
Tabla 2.3. Porcentaje de retención de partículas de látex de 0.198 μm (0.04 %) usando membranas de MF de 0.2 μm	23
Tabla 2.4. Efecto de las condiciones de operación sobre el desempeño de la microfiltración de leche usando membranas convencionales adaptada de Brito de la Fuente <i>et al.</i> , (2010).	45
Tabla 2.5. Desempeño de los microsieves durante la MF de leche y sus componentes.	49
Tabla 2.6. Emulsificación por membranas para la obtención de emulsiones monodispersas O/W, adaptado de Joscelyne y Trägårdh (2000).	51
Tabla 2.7. Efecto de las condiciones de operación sobre el desempeño de la microfiltración de emulsiones O/W para la separación de emulsiones O/W, fuente Emani <i>et al.</i> , (2014b)	53
Tabla 2.8. Efecto de las condiciones hidrodinámicas sobre el transporte de las gotas de aceite durante la microfiltración de emulsiones O/W.	55
Tabla 5.1. Características de las membranas cerámicas tubulares de MF de TiO_2	64
Tabla 5.2. Características morfológicas de las membranas de MF empleadas durante la MF de emulsiones comerciales O/W.	65
Tabla 5.3. Variables de respuesta evaluadas en las emulsiones farmacéuticas modelo y comerciales, antes y después de la microfiltración.	77
Tabla 6.1. Permeabilidad y resistencia al agua pura de membranas de MF usadas para el procesamiento de emulsiones O/W.	82
Tabla 6.2. Efecto de la MF sobre el potencial zeta y conductividad de soluciones de NaCl a diferentes concentraciones empleando una membrana cerámica de 0.2 y 0.8 μm a pH 5.0.	86
Tabla 6.3. Efecto de la MF sobre el potencial- ζ y conductividad de soluciones de NaCl a diferentes valores de pH empleando una membrana cerámica de 0.2 μm (0.001 M) y 0.8 μm (0.03 M).	91
Tabla 6.4. Valores de punto isoeléctrico reportados en la literatura para membranas de TiO_2	94
Tabla 6.5. Propiedades fisicoquímicas de mezclas concentradas de minerales antes y después de la microfiltración empleando una membrana cerámica de TiO_2 de 0.45 μm	96
Tabla 6.6. Propiedades fisicoquímicas de las emulsiones farmacéuticas comerciales O/W	100
Tabla 6.7. Efecto del pH sobre el desempeño de la MF de una emulsión Nutramigen LGG*, en función de sus componentes.	104

Tabla 6.8. Efecto de la MF sobre las propiedades fisicoquímicas de una emulsión modelo de Nutramigen Premium LGG® ajustada a pH 9.....	105
Tabla 6.9. Efecto de la MF sobre el pH y potencial- ζ de emulsiones comerciales con diferente concentración de aceite procesadas con una membrana de PCTE de 0.8 μm	109
Tabla 6.10. Efecto de la MF sobre el potencial- ζ y pH de emulsiones comerciales con diferente concentración de aceite usando una membrana de PCTE de 0.4 μm	113
Tabla 6.11. Efecto de la MF sobre las propiedades fisicoquímicas de una emulsión comercial al 20 % aceite.....	117
Tabla 6.12. Efecto de la MF sobre las propiedades fisicoquímicas de una emulsión 10 % procesada con una membrana modificada de PCTE de 0.2 μm	121
Tabla 6.13. Efecto del tamaño y concentración de gotas promedio sobre el rendimiento de una membrana de acetato de celulosa de 0.22 μm	125
Tabla 6.14. Efecto de la MF sobre las propiedades fisicoquímicas de emulsiones O/W utilizando una membrana de CA de 0.22 μm a $\Delta P= 1.0$ bar.	126
Tabla 6.15. Efecto de la MF tangencial sobre el potencial- ζ y pH de una emulsión 20 % usando microsieves con diferente tamaño de poro.	130
Tabla 6.16. Valores de "k" and "n" de una emulsión farmacéutica comercial al 20 % aceite, procesada con microsieves de diferentes tamaño de poro.	132

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1. Selectividad de los diferentes procesos de membranas aplicable a la industria láctea; Fuente: Brans <i>et al.</i> , (2004) reportado por Villalobos (2005).....	10
Figura 2.2. Microfiltración convencional (flujo pistón, <i>dead-end</i>) versus filtración tangencial (<i>cross-flow</i>).....	12
Figura 2.3. Representación esquemática de membranas de MF, a) <i>simétricas</i> y b) <i>asimétricas</i> (Scott, 1995).....	15
Figura 2.4. SEM de membranas simétricas de MF: a) Membrana de policarbonato (PCTE), b) acetato de celulosa (CA) y c) Nailon (NY) (Fuente de Sartorius™).....	16
Figura 2.5. Micrografía de la sección transversal de una membrana cerámica tubular (Tami®, Industries).....	18
Figura 2.6. Micrografía de la superficie de un <i>microsieve</i> (Kuiper <i>et al.</i> , 1998).....	20
Figura 2.7. Distribución de tamaño de poro de diferentes tipos de membranas de microfiltración (van Rijn y Elwenspoek, 1995).....	21
Figura 2.8. Representación esquemática de la polarización por concentración durante MF/UF de coloides y macromoléculas.	34
Figura 2.9. Efecto del tipo de taponamiento sobre el flux de permeado y sobre la distribución de tamaño de poro. Constricción del poro (Caso A), bloqueo de poro (Caso B) y deposición de solutos y formación de la torta (Caso C) (Belfort <i>et al.</i> , 1993).....	38
Figura 2.10. Mecanismos de bloqueo de poro de membranas de MF (Hermia, 1982).	40
Figura 2.11. Métodos usados para aumentar el rendimiento de la MF (Pabby <i>et al.</i> , 2008).....	41
Figura 2.12. Diagrama de la relación Flux-TMP vs tiempo de filtración en un sistema de MF en modo flujo cruzado con adición de <i>back-pulsing</i> (Mores <i>et al.</i> , 2000).....	43
Figura 5.1. Metodología general para la microfiltración de emulsiones O/W usando membranas orgánicas e inorgánicas.	61
Figura 5.2. Elaboración de una emulsión farmacéutica modelo al 20 % aceite en agua.	62
Figura 5.3. Representación Esquemática del sistema piloto de membrana de flujo cruzado (Sivalab-TAMI, Francia)	66
Figura 5.4. Sistema de flujo pistón usado para la microfiltración de emulsiones farmacéuticas comerciales al 10, 20 y 30 % aceite.....	70
Figura 5.5. Esquema del sistema tangencial fluXXion®, utilizado para el procesamiento de una emulsión farmacéutica comercial al 20 % aceite.	72
Figura 5.6. Esquema del módulo de punto de burbuja para la verificación de la integridad de los <i>microsieves</i>	76

Figura 6.1. Flux de agua pura de las membranas cerámicas de TiO ₂ , empleando diferentes tamaños de poro (0.8, 0.45 y 0.2 μm).....	81
Figura 6.2. Efecto de la concentración de NaCl (0.0001 a 0.3 M) sobre el flux de permeado de soluciones de NaCl ajustadas a pH 5.0, empleando una membrana cerámica: a) $d_{poro}=0.2$ y b) $d_{poro}=0.8$ μm.	84
Figura 6.3. Efecto de la concentración de NaCl (0.0001 a 0.3 M) sobre el efecto electroviscoso (μa/μo) empleando una membrana cerámica, a) $d_{poro}=0.2$ y b) $d_{poro}=0.8$ μm.	85
Figura 6.4. Efecto del pH sobre el flux de permeado de soluciones de NaCl, empleando membranas cerámicas de diferentes tamaños de poro. a) $d_{poro}=0.2$ μm con una concentración de 0.001 M de NaCl y b) $d_{poro}=0.8$ μm con una concentración de 0.03 M de NaCl.....	88
Figura 6.5. Efecto del pH sobre la concentración de iones Cl ⁻ en la alimentación (○) y en el permeado (Δ) de soluciones 0.001 M de NaCl, empleando una membrana de $d_{poro}=0.2$ μm.....	89
Figura 6.6. Efecto del pH (5.0, 5.5, 6.0, 7.0 y 8.0) sobre el efecto electroviscoso (μa/μo) de soluciones de NaCl, empleando una membrana cerámica a) $d_{poro}=0.2$ μm (0.001 M) y b) $d_{poro}=0.8$ μm (0.03 M).	92
Figura 6.7. Potencial-ζ de las membranas cerámicas de TiO ₂ de diferente tamaño de poro. $d_{poro}=0.2$ μm (○) y $d_{poro}=0.8$ μm (◇).	93
Figura 6.8. Flux de permeado de mezclas concentradas de minerales utilizando una membrana de 0.45 μm	96
Figura 6.9. Distribución del tamaño de gota de una emulsión farmacéutica modelo al 20 % aceite, ajustada a pH 6.0 y 9.0.....	97
Figura 6.10. Distribución de tamaño de gota de una emulsión modelo comercial Nutramigen LGG® ajustada a pH 6.0 y 9.0.	98
Figura 6.11. Distribución de tamaño de gota de emulsiones farmacéuticas comerciales O/W	99
Figura 6.12. Viscosidad aparente de emulsiones farmacéuticas comerciales O/W	101
Figura 6.13. Flux de permeado de una emulsión modelo Nutramigen Premium LGG® ajustadas a pH 9.0, empleando una membrana cerámica de TiO ₂ de 0.8 μm.....	103
Figura 6.14. Efecto de la presión de filtración sobre el flux de permeado de emulsiones comerciales con diferente concentración de aceite usando membranas de PCTE con diferente tamaño de poro: a) 0.8 μm y b) 0.4 μm.....	106
Figura 6.15. Efecto de la MF sobre la distribución de tamaño de gota de emulsiones comerciales con diferente concentración de aceite, procesada con una membrana de PCTE de 0.8 μm. a) Emulsión 10 %, b) emulsión 20 % y c) emulsión 30 %.....	108
Figura 6.16. Efecto de la MF sobre la viscosidad aparente de emulsiones comerciales con diferente concentración de aceite, en un rango de velocidad de corte de 10 a 500 s ⁻¹ , usando una membrana de PCTE de 0.8 μm.....	110

Figura 6.17. Efecto de la MF sobre la distribución de tamaño de gota de emulsiones comerciales con diferente concentración de aceite, procesada con una membrana de PCTE de 0.4 μm . a) Emulsión 10 %, b) emulsión 20 % y c) emulsión 30 %.....	112
Figura 6.18. Flux de permeado de emulsiones comerciales usando una membrana de PCTE y CA de 0.2 μm	114
Figura 6.19. Flux de permeado de una emulsión comercial al 20 % aceite, usando un <i>microsieve</i> de 0.26 μm a una $\Delta P = 0.50$ bar (Δ) y 0.75 bar (\circ).	116
Figura 6.20. Efecto de la MF sobre la distribución de tamaño de gota de una emulsión comercial al 20 % aceite, procesada con una membrana de PCTE de 0.2 μm a $\Delta P = 1.25$ bar.....	117
Figura 6.21. Efecto de la MF sobre la viscosidad aparente de una emulsión comercial al 20 %, usando un <i>microsieve</i> de 0.26 μm	118
Figura 6.22. Efecto de la modificación química de una membrana de PCTE de 0.2 μm sobre el desempeño de la MF. a) Flux de agua y b) Flux de una emulsión durante el procesamiento de una emulsión farmacéutica comercial al 20 %, usando una membrana sin modificar (Δ) y una membrana modificada (\circ).	119
Figura 6.23. Efecto de la MF sobre la distribución de tamaño de gota de una emulsión comercial al 20 %, procesada con una membrana modificada de PCTE de 0.2 μm a $\Delta P = 1.0$ bar..	120
Figura 6.24. Efecto de la MF sobre la distribución de tamaño de gota de una emulsión comercial al 20 % aceite, procesada con una membrana de AC de 0.2 μm	122
Figura 6.25. Efecto de la MF sobre la distribución de tamaño de gota de emulsiones comerciales con diferente concentración de aceite utilizando una membrana de CA de 0.22 μm a $\Delta P = 1.0$ bar.....	124
Figura 6.26. Muestras obtenidas durante la MF de emulsiones comerciales con baja concentración de aceite, empleando membranas de CA de 0.22 μm . a) Emulsión al 1 % aceite; b) Emulsión al 5 %, c) Emulsión al 7.5 % aceite, d) Emulsión al 10 % aceite...	127
Figura 6.27. Efecto de la TMP sobre el flux de permeado de una emulsión comercial al 20 % aceite, usando <i>microsieves</i> de diferente tamaño de poro	128
Figura 6.28. Efecto de la MF tangencial sobre la distribución de tamaño de gota de una emulsión farmacéutica comercial 20 %, usando un <i>microsieve</i> de 0.26 μm	130
Figura 6.29. Efecto de la MF tangencial sobre la viscosidad aparente de una emulsión comercial al 20 % aceite, usando un <i>microsieve</i> de 0.26 μm	131

LISTA DE SIMBOLOS, ABREVIATURAS Y NOMENCLATURA

θ	Angulo de contacto entre la interface aceite agua ($^{\circ}$)
A_m	Área de filtración de la membrana (m^2)
e	Carga eléctrica elemental (1.6×10^{-19} C)
Q	Caudal (L/min)
K	Coefficiente de transferencia de masa (m/s)
C_G	Concentración de solutos en la membrana (mgL^{-1})
C_B	Concentración de solutos rechazados en la alimentación (mgL^{-1})
C_p	Concentración de especies en el permeado (mgL^{-1})
Λ	conductividad molar ($\Omega^{-1}cm^2mol^{-1}$)
k	Constante de Debye (m^{-1})
d_{poro}	Diámetro de poro promedio (μm)
d_{gota}	Diámetro de gota promedio (μm)
δ	Espesor de la membrana (μm)
τ_w	Esfuerzo constante (Pa)
J	Flux de permeado ($Lm^{-2}h^{-1}$)
J_w	Flux de agua utilizando una membrana limpia ($Lm^{-2}h^{-1}$)
$DCCP_{freq}$	Frecuencias generadas por la unidad dinámica de flujo cruzado (Hz)
ΔP	Gradiente de presión en flujo pistón (bar)
$P_1 - P_2$	Gradiente de presión de entrada/salida (mbar)
Re	Numero de Reynolds
ζ	Potencial zeta (mV)
ε	Porosidad de la membrana
P_c	Presión de capilaridad
$P_{crítica}$	Presión critica (bar)
PI	Punto isoeléctrico (mV)
TMP	Presión transmembrana en flujo tangencial (mbar)
TMP_{pos}	Presión transmembrana positiva (mbar)
TMP_{neg}	Presión transmembrana negativa (mbar)
UTP	Presión transmembrana Uniforme (bar)
P_1	Presión a la entrada de la membrana (mbar)
P_2	Presión a la salida de la membrana (mbar)
P_3	Presión a la salida del permeado (mbar)
$\Delta\pi$	Presión osmótica (bar)
r_{gota}	Radio de gota (μm)

r_{poro}	Radio de poro (μm)
R_{irrev}	Resistencia por adsorción (m^{-1})
R_{rev}	Resistencia reversible debido al bloqueo de poro (m^{-1})
R_{cp}	Resistencia de la capa de polarización (m^{-1})
R_m	Resistencia intrínseca de la membrana (m^{-1})
R_t	Resistencia total al flux de permeado (m^{-1})
$\sigma_{O/W}$	Tensión interfacial entre el aceite y el agua (Dinas/cm)
V_x	Velocidad de flujo cruzado (ms^{-1})
μ_a	Viscosidad aparente de la alimentación (mPa.s)
μ_p	Viscosidad aparente del permeado (mPa.s)
V	Volumen del permeado (mL)

1 INTRODUCCIÓN

Las emulsiones aceite en agua (O/W) juegan un papel muy importante en la industria farmacéutica como una fuente de ácidos grasos esenciales y energía (Mirtallo *et al.*, 2010). Las emulsiones farmacéuticas O/W, están disponibles comercialmente en formulaciones del 10, 20 y 30 % aceite (Kalfarentzos *et al.*, 1998). Estas emulsiones poseen diversos componentes (glucosa, aminoácidos y lípidos) que son sensibles a altas temperaturas, lo cuales pueden ocasionar una inestabilidad y degradación de éstas durante su esterilización (Gonyon *et al.*, 2008). Una alternativa es la microfiltración (MF), ya que reduce la carga microbiana y mantiene íntegras las propiedades fisicoquímicas del producto (Baker, 2000).

La mayoría de los trabajos reportados sobre MF de emulsiones se ha enfocado a cuatro aplicaciones: (1) Esterilización en frío de leche entera (Brito-de la Fuente *et al.*, 2010; Verwijst *et al.*, 2015) y descremada (Madaeni *et al.*, 2011; Pinto *et al.*, 2014). (2) Emulsificación por membranas para la producción de emulsiones mono-dispersas (van der Graaf *et al.*, 2005; Charcosset, 2009). (3) Separación de las fases (oleosa y acuosa) a partir de una emulsión modelo ≤ 10 % aceite en agua, para el tratamiento de aguas residuales (Fang *et al.*, 2013; Emani *et al.*, 2014a). (4) Homogenización en la distribución del tamaño de gota de emulsiones farmacéuticas para la obtención de $d_{gota} \leq 1 \mu\text{m}$ (Búllon *et al.*, 2002; Brouillet *et al.*, 2003). Los resultados de estas investigaciones señalan que el procesamiento de emulsiones modelo al 20 y 30 % aceite, con el uso de membranas cerámicas tubulares con $d_{poro} \leq 1.2 \mu\text{m}$ genera un rompimiento de la emulsión debido a que la relación $d_{gota}/d_{poro} \geq 1$. Diversos autores, han reportado que la morfología de las membranas juega un papel importante en el desempeño de la MF de partículas esféricas (Polimetil metacrilato, PMMA) y proteínas (albumina de suero bovino, BSA) (Hwang *et al.*, 2008; Hwang y Chiang, 2014). Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de la morfología de membranas orgánicas e inorgánicas con $d_{poro} \leq 0.8 \mu\text{m}$, sobre el rendimiento de la MF de emulsiones farmacéuticas modelo y comerciales (10, 20 y 30 % aceite). En la primera etapa, se evaluó el desempeño de membranas cerámicas tubulares de TiO_2 en modo flujo tangencial, durante la MF de una emulsión farmacéutica modelo al 20 % aceite en agua. En la segunda etapa, se evaluó el desempeño de membranas orgánicas e inorgánicas en

función de la microestructura de sus poros (poros uniformes e interconectados), propiedades físicas de superficie (hidrofilicidad, espesor y porosidad) y tamaños de poro ($d_{poro} = 0.22$ a $0.8 \mu\text{m}$) durante el procesamiento de emulsiones farmacéuticas comerciales (10, 20 y 30 %) en modo flujo pistón. Finalmente, se estudió el efecto de las estrategias anti-taponamiento (flujo pulsátil o “*backpulsing*”) sobre el rendimiento de la MF, durante el procesamiento de una emulsión farmacéutica comercial al 20 % aceite, con el uso de *microsieves* de diferentes tamaños de poro ($d_{poro} = 0.26, 0.35, 0.5$ y $0.8 \mu\text{m}$). Las propiedades fisicoquímicas de las emulsiones (distribución de tamaño de gota, concentración de gotas, pH, potencial- ζ y viscosidad aparente) se evaluaron antes y después de la MF para determinar el efecto de la morfología de las membranas y condiciones del proceso sobre estas.

Los resultados de este trabajo confirmaron lo reportado en la literatura para membranas tubulares de TiO_2 ($d_{poro} = 0.8 \mu\text{m}$), donde se observó una retención de la fase oleosa de una emulsión farmacéutica modelo al 20 % aceite, atribuido a que la relación d_{gota}/d_{poro} fue $\gg 1$. Sin embargo, cuando se usaron membranas orgánicas de PCTE de 0.8 y $0.4 \mu\text{m}$, se logró el procesamiento de emulsiones farmacéuticas comerciales (10, 20 y 30 % aceite), atribuido a que la relación d_{gota}/d_{poro} fue ≤ 1 y a la microestructura de estas membranas (poros uniformes y $\delta \approx 10 \mu\text{m}$). Cuando el d_{poro} de las membranas de PCTE se redujo a $0.2 \mu\text{m}$, el rendimiento estuvo en función de la relación d_{gota}/d_{poro} ; es decir, si $d_{gota}/d_{poro} < 1$, la emulsión se filtró completamente, b) si $d_{gota}/d_{poro} \approx 1$ se produjo ruptura parcial de las grandes gotas y c) si $d_{gota}/d_{poro} \gg 1$, ocurrió retención y coalescencia de las gotas de aceite. Contrario a esto, el rendimiento de membranas de CA (poros interconectados) estuvo en función de la concentración de gotas de aceite en la emulsión, observándose un rompimiento de éstas cuando la concentración fue $\geq 2.42 \times 10^{12}$ gotas/mL. Estos fenómenos fueron despreciables cuando se filtró una emulsión farmacéutica comercial al 20 % aceite con *microsieves*. Esto se atribuyó a la elevada hidrofilicidad y bajo espesor del *microsieve* ($\delta \approx 1 \mu\text{m}$), lo que ayudó a disminuir la resistencia al transporte de las gotas de aceite a través de los poros. Finalmente, el *backpulsing* demostró ser una técnica eficaz para la limpieza de las membranas (*microsieves*) y mejoró el rendimiento de la MF. Los valores de flux obtenidos con *microsieves* de diferentes tamaños de poro ($d_{poro} = 0.26, 0.35, 0.5$ y $0.8 \mu\text{m}$) fueron de 2 a 4 órdenes de magnitud por arriba de lo reportado en la MF de emulsiones O/W con membranas convencionales.

2 ANTECEDENTES

Una emulsión O/W es un sistema coloidal, donde la fase oleosa se dispersa en la fase acuosa (agua) en forma de pequeñas gotas (Friberg *et al.*, 2003). Las emulsiones O/W se encuentran estabilizadas por emulsificantes que reducen la tensión interfacial y proporcionan una barrera mecánica que evita la coalescencia permitiendo la estabilización del sistema (Friberg *et al.*, 2003; Aulton, 2004; McClements *et al.*, 2009). En la industria farmacéutica y biomédica las emulsiones O/W son utilizadas ampliamente por el gran interés en el desarrollo de nuevos alimentos funcionales (Leal-Calderon y Cansell, 2012) que permitan servir como sistemas acarreadores de fármacos liposolubles e hidrosolubles (Aulton, 2004).

2.1 Emulsiones farmacéuticas O/W

Las emulsiones farmacéuticas, son emulsiones del tipo O/W y se clasifican según la forma de administración en el cuerpo humano, tales como: enteral (vía el tracto gastrointestinal) y parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea) (Aulton, 2004; Leal-Calderon y Cansell, 2012). Las emulsiones parenterales aportan ácidos grasos esenciales y cubren el requerimiento energético en personas quienes no son capaces de obtener y adsorber sus propios nutrientes por vía oral (Benita y Levy, 1993; Floyd, 1999; Farias y Klaassen, 2011; Leal-Calderon y Cansell, 2012). Las emulsiones parenterales, por ser por vía intravenosa deben cumplir con ciertos requisitos de la farmacopea. Éstas deben ser estériles, isotónicas, no tóxicas, biodegradables, fluidas y físico-químicamente estables. Además, el tamaño de las gotas de aceite debe estar en el rango de tamaños de 0.1 a 0.5 μm , ya que las gotas más grandes ($> 5 \mu\text{m}$) podrían ocasionar una embolia provocada por la obstrucción de los vasos sanguíneos (Márquez *et al.*, 2007; Leal-Calderon y Cansell, 2012).

2.1.1 Composición de las emulsiones farmacéuticas

La composición exacta de las emulsiones farmacéuticas va a depender de los requerimientos del paciente y de las funciones vitales que se quiera cumplir sobre el organismo (Industry, 2012).

2.1.1.1 Fase oleosa

Actualmente las emulsiones farmacéuticas comerciales emplean aceites con triglicéridos de cadena larga (LCT) y de cadena media (MCT), ya que estos se metaboliza más rápidamente por su alto grado de solubilidad en agua, lo cual mejora la habilidad de disolver fármacos liposolubles (Floyd, 1999; Márquez *et al.*, 2007). El aceite más empleado en la preparación de estas emulsiones, es el aceite de soya por su alto contenido de LCT: ácido Linoleico (C18:2) 50-57%, ácido oleico (C18:1) 17-26%, ácido Linolenico (C18:3) 5-10%, ácido palmítico (C16:0) y ácido esteárico (C18:0) 3-6% (Bueno *et al.*, 2004; Márquez *et al.*, 2007).

2.1.1.2 Fase acuosa

La fase acuosa de emulsiones farmacéuticas puede estar compuesta de aditivos tales como: agentes isotónicos (glicerol), vitaminas, péptidos bioactivos, minerales, fitoesteroles, antioxidantes, antimicrobianos y conservantes (Márquez *et al.*, 2007). Estos aditivos son necesarios para ajustar el pH, la tonicidad de las emulsiones y llevar acabo funciones biológicas adicionales (Chen *et al.*, 2006; Ubbink y Krüger, 2006). Estos componentes tienen una amplia variedad de conformaciones, polaridades, cargas y pesos moleculares, las cuales conducen a diferencias en las propiedades físico-químicas como solubilidad, características ópticas, estabilidad química y tipo de interacciones (Playne *et al.*, 2003; Ward y German, 2004). La adición de cada uno de estos componentes debe cumplirse con los requerimientos de la farmacopea con el fin de mantener la estabilidad y seguridad de las emulsiones farmacéuticas (Floyd, 1999).

2.1.1.3 Emulsificante

Los emulsificantes más usados en las emulsiones O/W son fosfolípidos de lecitinas que generalmente son obtenidas de la yema de huevo (McClements *et al.*, 2009). Los principales constituyentes de la lecitina son: fosfatidilcolina y fosfatidil-etanolamina, los cuales se encuentran como no-ionizados a un pH fisiológico, por lo tanto no contribuyen a la carga superficial de la lecitina (Márquez *et al.*, 2007). Por otra parte, la fosfatidilserina, ácido fosfatídico y fosfatidilglicerol se encuentran cargados negativamente a pH 7, por lo que contribuyen en mayor proporción a la carga superficial de las emulsiones (Floyd, 1999; Márquez *et al.*, 2007; Leal-Calderon y Cansell, 2012).

2.1.2 Método de elaboración de las emulsiones farmacéuticas

Las emulsiones farmacéuticas son producidas en equipos de última generación, utilizando homogenizadores de alta presión totalmente automatizados bajo buenas prácticas de manufactura (GMP), a partir de lotes que van desde 5 a 6000 L (Industry, 2012). La elaboración de las emulsiones farmacéuticas puede variar de acuerdo a las condiciones y especificaciones de cada proceso. Sin embargo pueden resumirse en tres etapas pre-emulsificación, homogenización y esterilización (Márquez *et al.*, 2007).

2.1.2.1 Pre-emulsificación

La solubilización de los componentes se puede realizar de diferentes formas, pero la forma más común consiste en agregar los componentes hidrosolubles en la fase acuosa y aquellos componentes liposolubles en la fase oleosa (Floyd, 1999; Márquez *et al.*, 2007). Cabe señalar que en esta etapa se puede utilizar calentamiento (60 o 70 °C) y con la ayuda de un mezclador de cizallamiento se adiciona el emulsificante a la fase acuosa para facilitar su dispersión. La emulsificación de ambas fases se lleva a cabo empleando un mezclador de alto cizallamiento (Herman y Groves, 1992). Se adiciona la fase oleosa a la fase acuosa, optimizando la velocidad de adición para asegurar que el aceite sea solubilizado totalmente en la fase acuosa. En esta etapa se obtiene una emulsión gruesa con diámetros de gota promedio entre 5 y 10 μm (Floyd, 1999; Márquez *et al.*, 2007).

2.1.2.2 Homogenización

La emulsión gruesa resultante de la pre-emulsificación es dispersada con homogeneizadores de alta presión (Jumaa y Müller, 1998a) o microfluidizadores (Jumaa y Müller, 1998a; Maindarkar *et al.*, 2012; Marco-Molés *et al.*, 2012), obteniéndose una emulsión fina y monodispersa (0.1 - 0.5 μm). El número de veces y la presión empleada depende del tamaño de gota que se requiera alcanzar y de la efectividad del mismo (Hosokawa *et al.*, 2002). Estos parámetros deben ser estrictamente vigilados ya que esta tecnología logra la estabilidad deseada del sistema, sin embargo se ha observado que altas presiones (150 y 250 MPa) pueden afectar no sólo a los glóbulos de grasa, sino también a otros componentes, como macromoléculas (proteínas, aminoácidos, vitaminas) o coloides (Jumaa y Müller, 1998a; Maindarkar *et al.*, 2012).

2.1.2.3 Esterilización (tratamiento térmico)

Las emulsiones farmacéuticas están diseñadas para cumplir los requisitos de la farmacopea y uno de los requisitos más importantes es que deben ser estériles para su consumo (Floyd, 1999; Marco-Molés *et al.*, 2012). Actualmente, la industria farmacéutica lleva a cabo la esterilización de las emulsiones lipídicas empleando tratamientos térmicos, debido a que estos métodos garantizan la eliminación de microorganismos de sus productos en función de bajos costos y facilidad de uso (Floyd, 1999). Antes de la etapa de esterilización térmica, el pH de las emulsiones es ajustado a un valor de 8.0, esto para minimizar la hidrólisis de la lecitina. Finalmente la emulsión es filtrada para retirar las partículas más grandes y se procede a la esterilización por autoclave (121 °C, 2.0 bar, por 15 min) (Daufin *et al.*, 2001; Hippalgaonkar *et al.*, 2010).

2.1.3 Efecto del tratamiento térmico sobre la estabilidad de las emulsiones O/W

Es conocido que la esterilización térmica provoca inestabilidad en algunas emulsiones debido a la sensibilidad de sus componentes al tratamiento térmico (hidrólisis de lípidos y fosfolípidos) (Jumaa y Müller, 1998b).

A continuación se presenta una revisión de los trabajos más sobresalientes sobre el efecto de la temperatura sobre la estabilidad de emulsiones O/W:

Chaturvedi *et al.*, (1991) estudiaron el efecto del pH (5.0 a 10.0) y la esterilización térmica por autoclave sobre la estabilidad de emulsiones modelo O/W. La estabilidad de las emulsiones fue evaluada en función del diámetro de gota (d_{gota}) y potencial zeta (potencial- ζ). Los resultados de este trabajo mostraron un aumento en el d_{gota} , en emulsiones procesadas a valores de pH ácidos y neutros (5.0 a 7.0). Estos resultados se atribuyeron a la hidrólisis de la fosfatidilcolina, lo cual provocó una degradación de la película que rodea a las gotas de aceite y una subsecuente coalescencia de las emulsiones. Contrario a esto, aquellas emulsiones que fueron ajustadas a valores de pH alcalinos (8.0 a 10.0) permanecieron estables. Finalmente, un aumento en el potencial- ζ de todas las emulsiones (-40 a -50 mV) fue observado después del proceso de esterilización debido a un incremento de los ácidos grasos libres presentes en la emulsión.

Herman y Groves, (1993) evaluaron el efecto del tratamiento térmico sobre el contenido de ácidos grasos libres en emulsiones lipídicas. Estos autores observaron un incremento de los ácidos grasos libres como resultado de la degradación del emulsificante "lecitina de huevo". Los niveles elevados de ácidos grasos libres ocasionaron un aumento en el potencial- ζ de las emulsiones. Sin embargo según la farmacopea, el nivel de ácidos grasos libres presentes en la formulación de una emulsión farmacéutica debe ser controlada ($\leq 0,07$ mEq/g de aceite). Ya que es conocido que un exceso de ácidos grasos libres puede causar efectos adversos graves, tales como: estrés oxidativo y daños en los tejidos del hígado.

Jumaa y Müller (1998b) estudiaron el efecto de la esterilización (121 °C, 20 minutos) en autoclave sobre la estabilidad de emulsiones preparadas a partir de diferentes emulsificantes no iónicos, esto con el fin de desarrollar una formulación estable. La estabilidad de las emulsiones se determinó en función del tamaño de gota de las emulsiones. Las emulsiones preparadas a partir de triglicéridos de cadena media (MCT) 1:1 (W: W) y un emulsificante polimérico no iónico (F68) no mostraron cambios significativos en el tamaño de gota (120 a 140 nm) a los diferentes valores de pH (5 - 9). Estos autores lo atribuyeron a la elevada resistencia de estos emulsificantes a elevadas temperaturas, lo cual impidió la ruptura de la película que protege a las gotas de aceite, evitando la coalescencia de éstas durante su esterilización.

En contraste, se observó una ruptura y coalescencia de las gotas de aceite cuando las emulsiones fueron preparadas con emulsificantes no iónicos (mono-oleato de PEG-sorbitol, Tween 80; polioxietileno-660-hidroxiestearato, Solutol H15 y polioxietileno-35 ricinoleato, Cremophor EL), debido a la baja estabilidad de estos a las altas temperaturas.

Lu *et al.*, (2008) estudiaron el efecto del tratamiento térmico sobre la estabilidad de emulsiones de claritromicina con vitamina E (CLAE). Esto se llevó a cabo empleando un baño de agua giratorio a 100 °C con diferentes tiempos de esterilización, concentraciones de fármaco y valores de pH (6 a 9). El potencial- ζ (-20.46 a -22.29 mV) y tamaño de gota (212.8 a 213.6 nm) de las emulsiones incrementaron ligeramente después de la esterilización por la liberación de ácidos grasos libres debido a la hidrólisis de la lecitina de huevo. El principio activo (CLAE) antes y después de la esterilización térmica fue de 98.6 % y 96.5 % respectivamente, concluyendo que la CLAE tiene suficiente estabilidad físico-química para resistir el proceso de esterilización.

Shi *et al.*, (2009) desarrollaron una emulsión intravenosa de cinarizina para uso comercial y estudiaron el efecto de la esterilización térmica sobre su estabilidad en función del tamaño de gota (d_{gota}) y potencial zeta (potencial- ζ). La esterilización se llevó a cabo a diferentes temperaturas y tiempos de esterilización (115 °C: 30 minutos 121°C: 8 minutos y 126 °C: 3 minutos), empleando un baño de vapor de agua. El mejor tratamiento fue a 121 °C, considerando el d_{gota} y potencial- ζ de las emulsiones. Estos autores observaron que la degradación de cinarizina fue nula en los primeros 15 minutos (99.5 %) y después de 20 minutos el contenido de cinarizina se redujo a un 98%. Este resultado se atribuyó a la pérdida de eficacia que sufre la lecitina para encapsular el fármaco, debido a la hidrólisis que sufre por las altas temperaturas. Estos autores sugieren que 15 minutos es un tiempo crítico para mantener la estabilidad de las emulsiones durante la esterilización y sugieren que esto debe ser determinado para cada emulsión.

Los antecedentes demuestran que la degradación del emulsificante (lecitina de soya) es el problema más frecuente asociado con la esterilización térmica de emulsiones farmacéuticas. Esta degradación ocasiona un incremento de los fosfolípidos y ácidos grasos en la fase acuosa, los cuales pueden propiciar múltiples interacciones con los demás componentes de la emulsión (minerales, vitaminas, etc.).

Estas interacciones se dan principalmente entre ácidos grasos de la lecitina y los minerales, debido a que son los componentes mayoritarios de la fase acuosa de emulsiones farmacéuticas. Las interacciones que se llevan a cabo entre ácidos grasos de la lecitina y minerales son explicadas mediante dos mecanismos: (Washington, 1996).

- *Adsorción no-específica*: ocurre cuando un ion es atraído a la superficie de la lecitina por fuerzas electrostáticas (atracción o repulsión). En este caso no hay interacción química entre los minerales y la lecitina, por lo tanto la estabilidad de la emulsión va estar en función de la concentración del electrolito. Este comportamiento es típicamente observado con cationes monovalentes (ej.: Na^+ , K^+) que son atraídos por los fosfolípidos de la lecitina. El potencial- ζ cae conforme la concentración del electrolito incrementa debido a que la estabilidad de las fuerzas de repulsión de los coloides llega a ser débil, hasta un punto crítico en el que las fuerzas de atracción (Van der Waals) predominan y se presenta la floculación de las gotas.
- *Adsorción específica*: ocurre cuando un ion interactúa químicamente y electrostáticamente con la superficie lipídica de la lecitina. Por ejemplo, el Ca^{2+} y el H^+ pueden formar complejos con los grupos fosfatos de los ácidos grasos de la lecitina. Estas interacciones pueden provocar cambios en la carga superficial y adquirir una carga de signo contrario en las gotas (Washington, 1996), por lo que un incremento en la concentración de minerales, podría generar un aumento de las fuerzas de atracción entre las gotas con el resto de los componentes de la emulsión farmacéutica.

Por lo tanto, la incompatibilidad de los nutrientes de estas emulsiones puede resultar en una degradación e inestabilidad durante su esterilización y almacenamiento (Washington *et al.*, 1990; Washington, 1996). En la industria farmacéutica, esta limitación ha originado la búsqueda de nuevas alternativas que permitan el procesamiento de estas emulsiones (≥ 10 % aceite). Una alternativa muy interesante para el procesamiento de estas emulsiones O/W es el uso de la microfiltración.

2.2 Microfiltración (MF)

La microfiltración (MF) se refiere a un proceso de filtración que utiliza membranas porosas para separar partículas en suspensión con diámetros entre 0.2 y 2.0 μm , como se muestra en la Figura 2.1. Este rango de tamaños de poro permite usualmente la retención de la mayoría de las esporas, bacterias, hongos y levaduras, por lo que la MF es considerada como un método de “esterilización en frío” ya que no requiere de tratamientos térmicos (Villalobos, 2005). En la industria láctea, la MF retiene todas las partículas residuales como grasas, proteínas desnaturalizadas y residuos microbianos; permitiendo el paso de componentes solubles como: proteínas de suero, lactosa y minerales. Esto permite que posteriormente se emplee ultrafiltración (UF), donde el permeado estará compuesto de lactosa y otras sales, mientras que el retenido de proteínas lácteas (Villalobos, 2005).

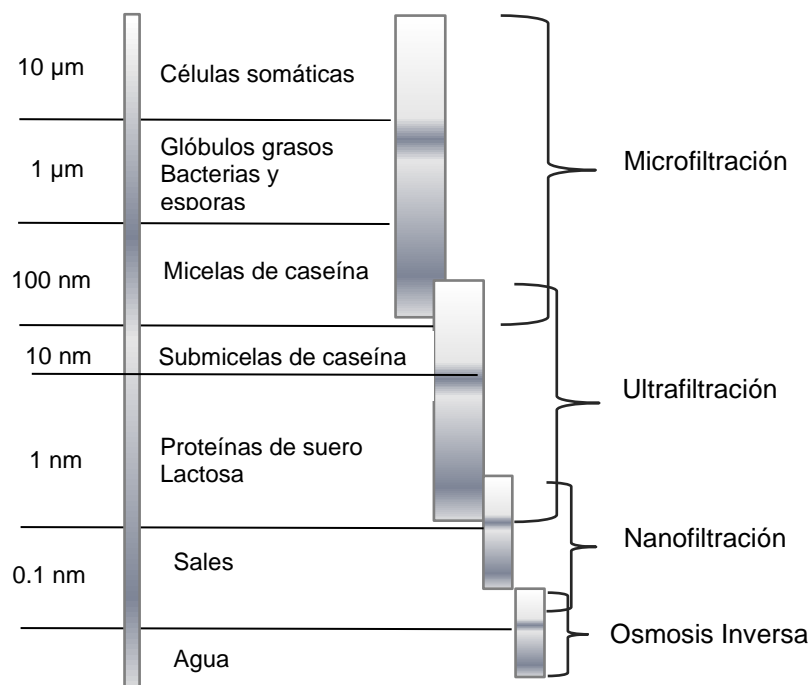


Figura 2.1. Selectividad de los diferentes procesos de membranas aplicable a la industria láctea; Fuente: Brans *et al.*, (2004) reportado por Villalobos (2005).

El número de aplicaciones de la MF ha ido incrementado no solo en la industria láctea sino también en diversos campos, entre los que destacan (Scott y Hughes, 2012):

- Remoción de partículas en la industria de alimentos, química, biológica y farmacéutica.
- Clarificación y esterilización de productos que son sensibles a altas temperaturas.
- Recuperación de solventes y purificación de productos, en la industria química.
- Tratamiento de aguas residuales.

La MF puede ser una alternativa a escala industrial si cumple con las siguientes consideraciones: (i) generar un producto libre de microorganismos, sin promover cambios negativos en las propiedades fisicoquímicas del producto. (ii) asegurar la estabilidad del producto final (biológico, coloidal, color, aroma y sabor); (iii) lograr un flujo alto, estable y económico (Baker, 2000).

a) Microfiltración convencional vs tangencial

La MF puede ser llevada a cabo en dos modos de operación: filtración en flujo pistón (*dead-end*) y flujo tangencial (*cross-flow*) (Noble y Stern, 1995; Baker, 2000). En MF modo flujo pistón la dirección del flujo es perpendicular a la membrana, es decir, la alimentación es bombeada directamente hacia la membrana (Figura 2.2a). Una corriente de alimentación entra al módulo del filtro para atravesar la membrana y salir del otro lado de la membrana (permeado). Las partículas suspendidas son depositadas sobre la membrana o en el interior de los poros de la membrana. La deposición de partículas permite un incremento en la resistencia al flujo y un decrecimiento del flux de permeado. Para reducir los problemas de deposición de partículas, se usa la microfiltración en flujo tangencial, donde la dirección del flujo es tangencial a la membrana (Figura 2.2b). En estos sistemas la alimentación se hace circular en forma paralela a la superficie de la membrana. En el modo de operación flujo tangencial, una corriente de alimentación entra al módulo y dos corrientes salen del módulo: un permeado libre de partículas que no son requeridas y un retenido concentrado que contiene las partículas que son rechazadas (Roesink, 1989; Baker, 2000; Heldman, 2012).

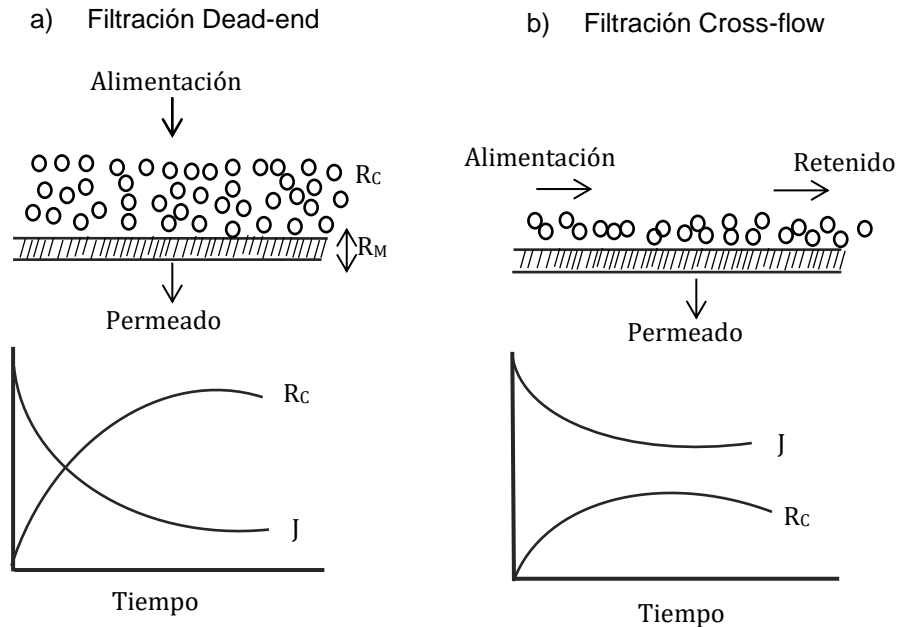


Figura 2.2. Microfiltración convencional (flujo pistón, *dead-end*) versus filtración tangencial (*cross-flow*). R_c es la resistencia de la torta formada sobre la superficie de la membrana, R_M es la resistencia intrínseca de la membrana y J es el flux de permeado.

Las diferencias entre MF tangencial y pistón se pueden analizar desde el mecanismo de retención. Una ventaja del modo flujo tangencial es que limita la formación de sólidos sobre la superficie de la membrana. Las elevadas velocidades de flujo tangencial aumentan la velocidad de recirculación (y por tanto el número de Reynolds), lo cual promueve la turbulencia y por lo tanto incrementa la velocidad de dispersión de los sólidos retenidos en la alimentación. El control de la capa de polarización por concentración es reducido gracias a la velocidad de flujo transversal y en menor grado a la presión transmembrana (TMP) (Baker, 2000). Por otro lado, la retención en modo pistón es dado por la acumulación de una capa de partículas o gel sobre la membrana. La presión aplicada conduce a toda la alimentación a fluir a través de la membrana produciendo un permeado que es libre de partículas no deseadas, mientras que las partículas rechazadas forman una torta de filtración. La retención en flujo tangencial no excede del 20 % y se encuentra a menudo en el rango de 1 a 5 %, mientras que en modo pistón la retención alcanza hasta el 100 % (Baker, 2000).

2.3 Clasificación de las membranas de MF

Existe gran diversidad de membranas de microfiltración, las cuales pueden ser clasificadas en función a los siguientes parámetros (Ulbricht, 2006):

- *Material de la membrana:* Polímeros orgánicos, materiales inorgánicos (óxidos, cerámicas, metales), matriz mixta o materiales compuestos.
- *Sección transversal de la membrana:* Membranas isotrópicas (simétricas), membranas anisotrópicas (asimétrica), bi o multicapa, en capa fina o material compuesto de matriz mixta.
- *Método de preparación:* Separación de fases (inversión de fase) de los polímeros, proceso sol-gel, la reacción de interfaz, estiramiento, extrusión, pista de grabado (PCTE), micro-fabricación (*microsieves*).
- *Forma de la membrana:* membranas planas, fibra hueca y tubular.

Estas membranas pueden ser manufacturadas por diversas compañías a partir de métodos ya patentados, las cuales estas disponibles en diferentes configuraciones (planas y tubulares). Para que estas membranas sean consideradas como membranas de separación industrial deben exhibir las siguientes características: 1) alto flux, (2) alta selectividad (rechazo), (3) estabilidad mecánica, (4) tolerancia a las variaciones de temperatura, (5) reproducibilidad de manufactura, (6) bajos costos de manufactura y (7) adaptabilidad a módulos de elevadas áreas de superficie. De estos requerimientos, el flux y la selectividad determinan las propiedades de transporte del fluido de una membrana. La selectividad determina la amplitud de la separación, y por lo tanto la pureza del producto deseado (Baker, 2000)

2.3.1 Membranas Poliméricas

Actualmente la mayoría de las membranas comerciales son elaboradas de polímeros amorfos, entre los cuales destacan: Acetato de celulosa (CA); Celulosa regenerada (RC); Nitrato de celulosa (CN); Nailon (NY); Poliamida (PA); Polisulfona (PS); Poli(etersulfona) (PES); Policarbonato (PCTE); Poliéster (PET); Poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF); Politetrafluoruro de etileno (PTFE); Polipropileno (PP); Ester de celulosa mixta (CME) (Mulder, 2012).

Las membranas poliméricas se clasifican según su estructura y pueden ser divididas en *simétricas (isotrópica)* ó *asimétricas (anisotrópica)*, como se observa en la Figura 2.3. La estructura de una membrana simétrica es uniforme en todo su espesor (Figura 2.3a), mientras que las membranas asimétricas tienen un gradiente en su estructura (Figura 2.3b). Las membranas asimétricas constan de dos elementos estructurales: una capa selectiva fina y una sub-estructura microporosa, donde esta última es altamente porosa (99 %) y proporciona resistencia mecánica (Scott, 1995; Baker, 2000).

2.3.1.1 Membranas simétricas: isoporosas

Las membranas porosas simétricas pueden tener poros cilíndricos, poros en forma de red o esponja y poros en forma de rendijas. Las membranas isoporosas tienen poros cilíndricos uniformes con una distribución de tamaño de poro controlado (Figura 2.3a). Los métodos de elaboración de estas membranas incluyen: irradiación, estiramiento de una capa de polímero semi-cristalino en estado fundido, lixiviación, separación de fases inducida por la temperatura, y separación de fases por vapor-inducido (Ulbricht, 2006). El método de elaboración va a depender del tipo de aplicación que se requiera, tales como: filtración de medios de cultivo celular, análisis microbiológico de partículas, aplicaciones generales de microbiología, filtración general y/o aplicaciones de baja absorción de proteínas (Whatman®).

Las membranas con poros cilíndricos uniformes son principalmente elaboradas por el proceso de irradiación de grabado por nucleación (Ho y Zydney, 1999; Hwang y Lin, 2002; Chandler y Zydney, 2006; Hwang *et al.*, 2008; Hwang y Chiang, 2014). En la primera etapa de este proceso, una hoja de polímero de policarbonato o poliéster es irradiada por una fuente de radiación que libera partículas de alta energía (iones metálicos). En la segunda etapa, la hoja es sumergida en una solución de hidróxido de sodio, en donde las zonas irradiadas son atacadas de manera selectiva siguiendo la trayectoria de los iones dentro de la materia (Guizard, 1999). Durante este proceso, los poros son formados por ataque químico donde el polímero es parcialmente degradado a lo largo de las pistas de nucleación.

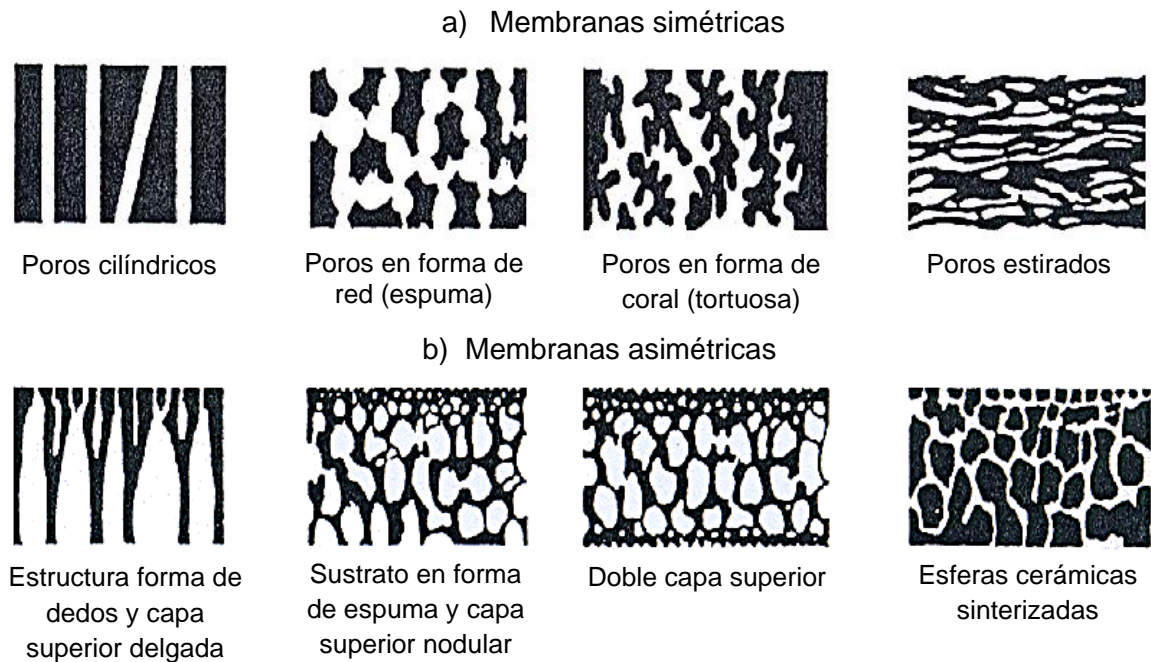


Figura 2.3. Representación esquemática de membranas de MF, a) *simétricas* y b) *asimétricas* (Scott, 1995).

Las membranas preparadas por el método de irradiación de grabado por nucleación tienen un tamaño de poro muy uniforme, como se puede ver en la Figura 2.4a, donde se muestra la micrografía (Microscopía electrónica de barrido, SEM) de una membrana comercial de policarbonato (PCTE) (Nucleopore, Whatman). El tamaño de poro y la porosidad de las membranas de PCTE pueden ser controlados por el tiempo de irradiación y el tiempo de ataque químico, respectivamente (Baker, 2000). Sin embargo, una limitante es que este método genera membranas con una baja porosidad ($\approx 10\%$).

Las membranas con estructura en forma de red o esponja son manufacturadas a partir de materiales fibrosos tales como celulosa, fibras de vidrio o nailon (Ver Figura 2.4b-c). Los métodos para elaborar estas membranas son diversos sin embargo la precipitación por vapor/evaporación es el método más usado ya que produce membranas altamente porosas (70%). El vapor induce separación de fases en el estado inicial de la solución del polímero estable. Después de la separación, el solvente y los componentes no solventes son evaporados por soplado de una corriente de aire caliente a través de la membrana (Baker, 2000).

El tamaño de poro y la porosidad de este tipo de membranas puede ser controlada por: la concentración de polímero en la solución de moldeo y la composición de la atmósfera de vapor. Cabe señalar que estas membranas presentan canales tortuosos entre las fibras, los cuales pueden interferir con el transporte de las partículas durante su procesamiento y ocasionar un atascamiento o atrapamiento de partículas dentro de las fibras, lo cual hace difícil su recuperación (Baker, 2000).

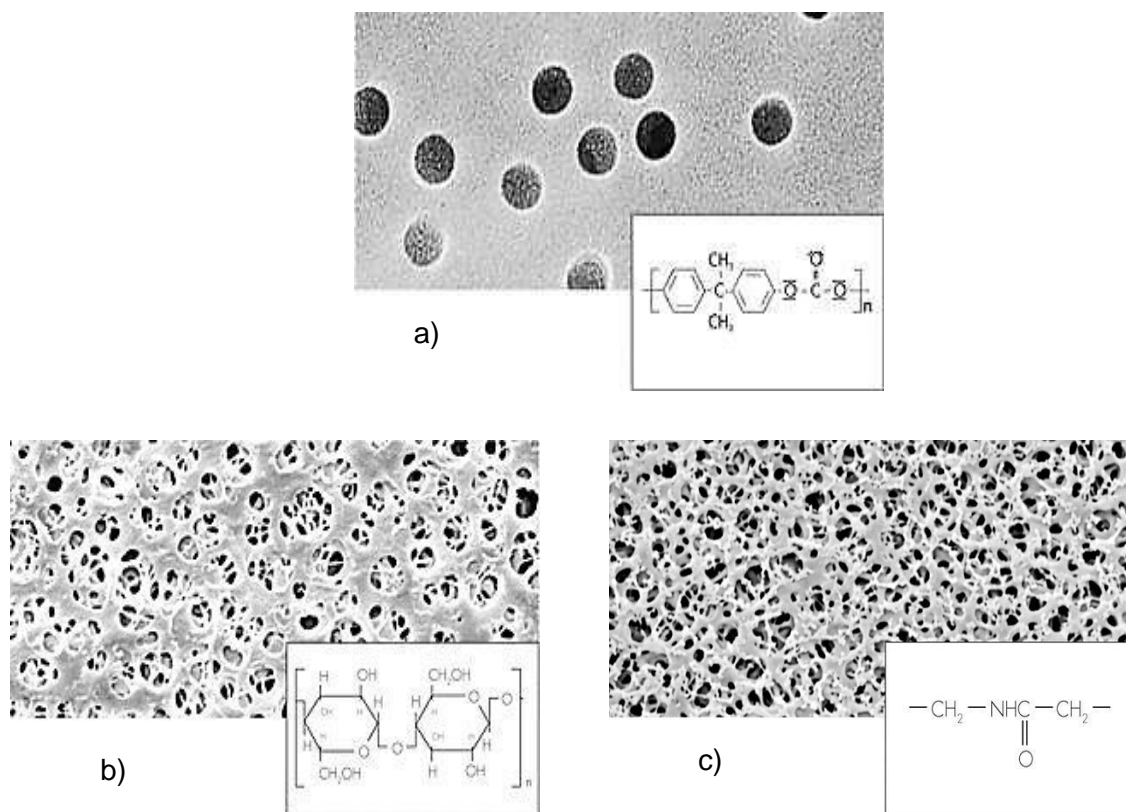


Figura 2.4. SEM de membranas simétricas de MF: a) Membrana de policarbonato (PCTE), b) acetato de celulosa (CA) y c) Nailon (NY) (Fuente de Sartorius™).

Un ejemplo de este tipo de membranas son las membranas comerciales de AC (Sartorius), las cuales tienen una extensa distribución de tamaños de poro, siendo el tamaño de poro sobre la superficie más grande que el tamaño nominal promedio (Kuiper *et al.*, 1998; Ning Koh *et al.*, 2008) (Ver Figura 2.4b). Las membranas de NY (GVS, Life science) tienen una estructura en forma de queso suizo con áreas lisas definidas entre las aperturas de los poros (Ho y Zydney, 1999) (Ver Figura 2.4c).

Estas membranas tienen poros tortuosos e interconectados (73 ± 22 nm) con una distribución de tamaño de poro cerrado y una buena rigidez mecánica (Riedl *et al.*, 1998).

2.3.1.2 Membranas Asimétricas

Las membranas asimétricas comúnmente usadas son: a) asimétrica integral con una capa de piel porosa, b) asimétrica integral con una capa densa y c) membranas compuestas de capa delgada (2.3b). Las membranas asimétricas integrales consisten de una capa delgada, una capa selectiva y una estructura porosa. Estas membranas son aplicadas en UF y MF, mientras las membranas asimétricas integrales con una capa densa son usadas en Ósmosis inversa (RO) y separación de gases. Las membranas de capa compuesta delgada consisten de una capa de polímero y un soporte poroso, por lo que son usadas en nanofiltración (NF), separación de gases y Pervaporación (PV).

2.3.2 Membranas cerámicas

Las membranas cerámicas de MF pueden ser elaboradas por una gran variedad de óxidos, tales como, los óxidos de Titanio (TiO_2), Aluminio (Al_2O_3) y Zirconio (ZrO_2) (Benito *et al.*, 2004). Las membranas cerámicas son químicamente inertes, operan a altas temperaturas y ofrecen importantes ventajas sobre las membranas poliméricas (Baker, 2000).

2.3.2.1 Membranas cerámicas tubulares

La estructura típica de una membrana tubular corresponde a un sistema multicapa (Ver Figura 2.5). Estas membranas son estructuras asimétricas que constan de un soporte poroso, una subcapa y una capa activa. El soporte se obtiene por extrusión y posee espesores en el orden de milímetros para dar resistencia mecánica a la membrana (Benito *et al.*, 2004). Una capa intermedia es depositada sobre el soporte, con el fin de minimizar la rugosidad y proporcionar una superficie lisa. La capa activa es depositada para controlar la distribución de tamaño de poro de la membrana (Benito *et al.*, 2004).

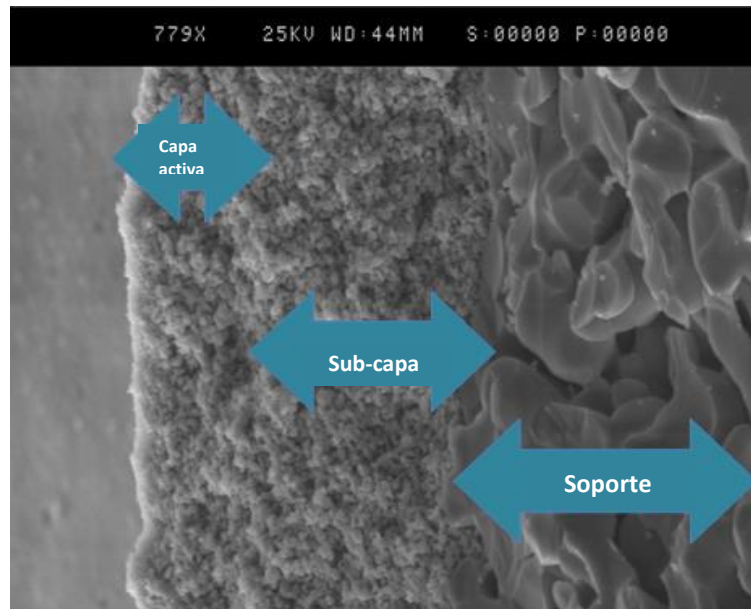


Figura 2.5. Micrografía de la sección transversal de una membrana cerámica tubular (Tami©, Industries).

Existen diferentes procesos de preparación de membranas cerámicas, los cuales se resumen en la Tabla 2.1. Las membranas de MF con d_{poro} en el rango de 0.01 a 10 μm son típicamente elaboradas por sinterización de recubrimiento antideslizante. En el proceso de sinterización, un tubo de cerámica poroso es elaborado por una dispersión torrencial de un material cerámico y un aglutinante en un molde. Esta mezcla es después sinterizada a altas temperaturas, dando como resultado un tubo poroso que es cubierto con una mezcla de partículas de óxido y un aglutinante. Una vez que la mezcla es sinterizada a altas temperaturas se forma una capa porosa fina. Por otra parte, el método sol-gel permite obtener membranas con d_{poro} de 10 a 100 Å . Donde el óxido es disuelto en alcohol y es hidrolizado por adición de un exceso de agua. Después la solución de hidróxido inorgánico es enfriado y colocado sobre un soporte microporoso. En la etapa final, la sinterización de la cubierta se lleva a cabo usando temperaturas elevadas en un rango de 500 a 800 $^{\circ}\text{C}$ (Benito *et al.*, 2004). Las membranas elaboradas por este proceso son usadas en una gran variedad de aplicaciones por su estabilidad a las elevadas temperaturas y medios inestables.

Tabla 2.1. Procesos de obtención de membranas cerámicas tubulares (Benito *et al.*, 2004).

Método de elaboración	Material	d_{poro} (nm)
Sinterización de polvos	α -Al ₂ O ₃ , ZrO ₂ , TiO ₂	≈ 100
Sol-gel	SiO ₂ , α -Al ₂ O ₃ , ZrO ₂ , TiO ₂	1-50
Disposición química en fase vapor	SiO ₂	< 1
Tratamiento hidrotérmico	Zeolita	< 1
Oxidación anódica	Al ₂ O ₃ (amorfa)	≈ 10
Lixiviación	SiO ₂	≈ 4

2.3.2.2 Membranas Anodisc

Las membranas Anopore (Anodisc membrane filters, Whatman) tienen una estructura en forma de panal de abeja, debido a que sus poros son formados por anodización de óxido de aluminio (Ho y Zydney, 1999; Apel, 2001). Estas membranas tienen una elevada porosidad (25-50 %) y una distribución de tamaño de poro cerrada con poros circulares rectos y uniformes (Md Jani *et al.*, 2013; Kikuchi *et al.*, 2014). Las membranas de óxido de aluminio pueden alcanzar $d_{\text{poro}} \approx 200$ nm. Para preparar estas membranas, se oxida anódicamente una delgada hoja de aluminio en un electrolito ácido, tal como ácido sulfúrico o ácido crómico, formándose un óxido de aluminio (Kikuchi *et al.*, 2014). La fracción que no es afectada del metal, es subsecuentemente removida usando un ácido fuerte. El tamaño de poro de estas membranas es determinado por el voltaje y el tipo de ácido (Baker, 2000).

2.3.3 Membranas de última generación: Micromallas o “*microsieves*”

La necesidad de reducir problemas de taponamiento en membranas y proporcionar altos rendimientos en términos de flux ha llevado al uso de otras técnicas (tecnología de semiconductores) para la fabricación de membranas de MF (Ning Koh *et al.*, 2008).

Las micromallas o *microsieves* son membranas micro fabricadas que se caracterizan por su capacidad de filtración superior debido a que poseen una superficie con poros uniformes (Figura 2.6) y una capa selectiva extremadamente delgada (espesores, $\delta \approx 0.1$ a $5 \mu\text{m}$) (Gironès *et al.*, 2006b). Los *microsieves* son manufacturados de una capa de nitruro de silicio (Si_3N_4) pegada a un soporte de silicón macro-perforado por técnicas fotolitográficas de interferencia de rayos láser.

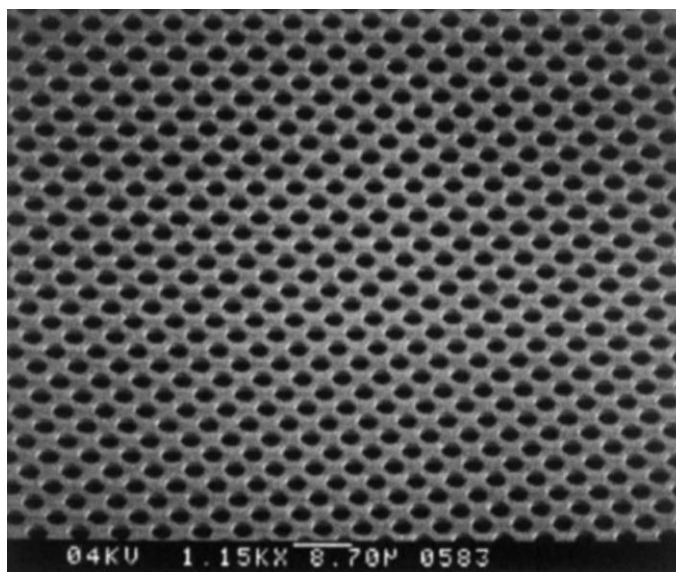


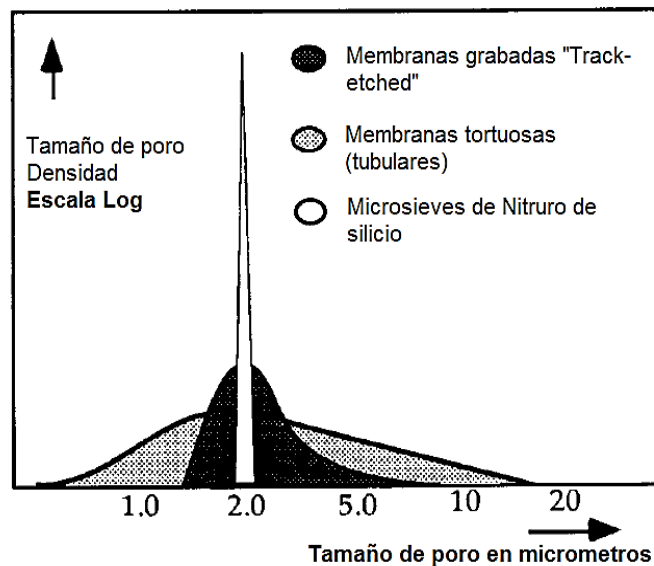
Figura 2.6. Micrografía de la superficie de un *microsieve* (Kuiper *et al.*, 1998).

Las técnicas de fotolitografía permiten obtener membranas con una distribución de tamaño de poro cerrada $\leq 1 \mu\text{m}$, diversidad de geometrías de poros (circular, rectangular y triangular) (Ver Tabla 2.2.) con espesores en algunos casos $\approx 1 \mu\text{m}$ (Kuiper *et al.*, 1998; Akiya *et al.*, 2016). Estas características han permitido alcanzar altos rendimientos (permeabilidad y selectividad) con bajos costos de operación y ahorros de energía. Los *microsieves* han demostrado superar el papel de las membranas convencionales en varias aplicaciones tales como filtración de levadura de cerveza (Kuiper *et al.*, 2002b), proteínas de leche (Carpintero-Tepole *et al.*, 2014) y leche (Brito-de la Fuente *et al.*, 2010).

Tabla 2.2. Propiedades y características de los “*microsieves*” de Nitruro de silicio (Si_3N_4).

Propiedades	Características
Tamaño de membrana	1 a 150 mm
Forma del poro	Circular, rectangular, triangular
Espesor de membrana	0.1 a 5 μm
Tamaño de poro	0.1 a 100 μm
Material de membrana	Cerámica/ polimérica
Soporte	Silicón
Espesor del soporte	0 a 500 μm
Rugosidad de la superficie	1 a 100 nm
Presión de operación	0 a 3 bar

Contrario a los *microsieves*, el pobre control en la distribución de tamaño de poro y el amplio espesor de la capa selectiva de las membranas convencionales (50-1000 veces más grande) (Figura 2.7), provoca una reducción en la velocidad del flujo y elevados costos de operación (van Rijn y Elwenspoek, 1995). La permeabilidad al agua en algunos casos es hasta 30 veces más alta en *microsieves* que en membranas convencionales.

**Figura 2.7.** Distribución de tamaño de poro de diferentes tipos de membranas de microfiltración (van Rijn y Elwenspoek, 1995).

2.4 Efecto de características de las membranas sobre el desempeño de la MF

El rendimiento de la microfiltración depende en gran medida de las características morfológicas de las membranas, entre las que destacan:

- Tamaño del poro
- Forma del poro
- Arquitectura del poro
- Porosidad
- Espesor de la membrana
- Propiedades superficiales tales como potencial zeta
- Carácter hidrófilo/hidrófobo

Las características morfológicas deben ser consideradas para aplicaciones de separación específicas. Es necesario conocer el efecto de éstas sobre el desempeño de la microfiltración, por lo que a continuación se abordan algunas de ellas.

2.4.1 Tamaño de poro

La distribución de tamaño de poro es una característica estructural que influye tanto en la permeabilidad como en el grado de retención. Es decir, cuando el tamaño de partícula es menor o igual al tamaño de los poros de la membrana ($d_{particula} \leq d_{poro}$), las partículas tienen la oportunidad de penetrar o bloquear los poros (Abrahamse *et al.*, 2002). Actualmente existen cuatro tipos de modelos de bloqueo: bloqueo completo, bloqueo intermedio, bloqueo estándar y filtración de la torta (Hermans y Bredée, 1936). La distribución del tamaño de poro también proporciona información sobre los valores de reducción logarítmica (LRV) en función a los tamaños de poro de la membrana. Un filtro es considerado como estéril por la FDA si éste alcanza una retención de 1×10^7 unidades formadoras de colonias (ufc) por centímetro cuadrado de área efectiva del filtro (EFA) (Ulbricht, 2006). El propósito de las membranas de microfiltración de 0.2/0.22 μm es garantizar la captura y remoción de bacterias *Brevundimonas diminuta* ATCC-19146.

El porcentaje de retención de diferentes tipos de membranas de 0.2 μm usando partículas látex de 0.198 μm se muestra en la Tabla 2.3. Las membranas con tamaño de poro de 0.45 μm garantizan la retención de 1×10^5 bacterias/cm² para *Serratia marcescens* y *B. diminuta*, mientras que un tamaño de poro de 0.1 μm garantiza la retención de *Acholiplasma laidlawii*.

Tabla 2.3. Porcentaje de retención de partículas de látex de 0.198 μm (0.04 %) usando membranas de MF de 0.2 μm .

Membrana	Agua	Tritón x-100
PCTE	100	100
Polisulfona	100	100
PVDF	74.8	19.2
Nylon 66	82.1	1.0
Ésteres de celulosa	89.4	25.1

2.4.2 Formas de los poros de la membrana

La morfología de los poros de la membrana depende del material y de los procesos utilizados para su fabricación. Las membranas isoporosas con poros uniformes, a pesar de poseer una alta regularidad en su estructura (poros rectos y uniformes) aún no encuentran aplicación en la industria farmacéutica (Cheryan, 1998). Esto debido a que uno de los principales problemas de estas membranas es el taponamiento ocasionado por partículas con tamaños más grandes que el tamaño de poro de la membrana.

Por otra parte las membranas con poros interconectados en forma de red polimérica se caracterizan por poseer canales irregulares y en algunos casos tortuosos, los cuales pueden ser más extensos en su superficie que en el interior de la matriz de la membrana. Los poros están marcados por diámetros irregulares restringidos que podrían proporcionar puntos de estrangulamiento que interfieren con el paso de partículas. Debido a la estructura de sus canales, las partículas pueden ser retenidas por los caminos más tortuosos de la membrana y promover la captura de partículas dentro de sus canales. La geometría de membranas con

poros interconectados es compleja debido a que los canales varían en todo el espesor de la membrana y terminan en varias vías de tránsito del fluido.

No obstante, cuando las retenciones de partículas interfieren con el tránsito del flujo, los canales interconectados dan lugar a nuevas alineaciones del flujo.

Diversos autores han estudiado el efecto de la forma de los poros sobre el desempeño y el taponamiento de las membranas de microfiltración.

Hwang y Lin (2002) estudiaron el efecto de la morfología de diferentes tipos de membrana (MF-Millipore®, Durapore® e Isopore®) de $d_{poro} = 0.1 \mu\text{m}$ sobre el rendimiento de la MF de partículas de poli-metacrilato (PMA) de $d_{particula} = 0.4 \mu\text{m}$. Estos autores observaron un bloqueo completo en la membrana Isopore®, atribuido a la distribución uniforme del tamaño de poro de esta membrana, por lo que las partículas no tuvieron ninguna oportunidad de migrar a través de los poros, siendo depositadas sobre la superficie de ésta. Un bloqueo estándar en la membrana MF-Millipore® debido a que esta membrana posee poros más abiertos en la superficie que en la estructura interna, por lo que las partículas pasaron a través de los poros superficiales pero fueron retenidos en la estructura interna de la membrana. Finalmente fue observado un bloqueo intermedio en la membrana Durapore® debido a la estructura de poros en forma de red de esponja y a la amplia distribución de tamaño de poro de estas membranas.

Hwang y Liao (2012) utilizaron diferentes tipos de membranas de MF (Isopore®, Durapore® y MF-Millipore®) de tamaño de poro de $0.45 \mu\text{m}$ para el procesamiento de partículas de PMMA de $0.15 \mu\text{m}$. Un bloqueo completo fue observado en membranas de PCTE, mientras un bloqueo estándar e intermedio ocurrió cuando se emplearon membranas Durapore®, es decir las membranas con poros interconectados tuvieron el flujo de filtración más alto debido a un menor bloqueo de la membrana. El desempeño de las membranas en función al grado de taponamiento siguió la siguiente secuencia: Isopore > Durapore > membrana MF-Millipore.

Hwang y Chiang (2014) estudiaron el taponamiento de la membrana y el rendimiento de la MF en modo flujo cruzado de BSA/dextrano usando membranas con diferentes morfologías. Las membranas empleadas para dicho estudio fueron membranas hidrofílicas de poros uniformes (PCTE) y poros en forma de red (MCE y PVDF). Los resultados mostraron que la secuencia del bloqueo de la membrana fue MCE > PVDF > PCTE. La baja resistencia de la

membrana al bloqueo de membranas de MCE y PVDF fue debido a sus estructuras de red de esponja, mientras que la más alta resistencia fue obtenida con la membrana de PCTE, atribuido a sus poros uniformes y rectos.

2.4.3 Arquitectura del poro

En membranas poliméricas, la estructura de los poros se deriva de la solución de polímero utilizada durante su elaboración. El polímero fundido crea segmentos de cadenas de polímero, los cuales se separan uno a otro por distancias que reflejan el grado de dilución. Las distancias inter-segmentales entre las cadenas poliméricas son los "poros" de la membrana terminada. Diversas concentraciones de polímero dan lugar a diferentes separaciones intersegmentales y en última instancia membranas con diferentes porosidades, una amplia distribución de tamaño de poro y algunos poros anisotrópicos.

En el caso de las membranas isoporosas de poros uniformes, los poros son formados a partir de áreas abiertas intersegmentales, los cuales son de diversas formas, separados por paredes poliméricas o zeolitas y en algunos casos son interconectados por aperturas en sus paredes comunes. Cuando membranas isoporosas de poros uniformes son utilizadas (ej. membranas de pista grabada, PCTE) la microfiltración es un proceso de filtración simple, debido a que el fluido pasa directamente a través de una película muy delgada (espesor, $\epsilon \sim 10 \mu\text{m}$) de baja porosidad ($\epsilon \sim 10 \%$). El sistema de filtración se considera complejo cuando se usan membranas con poros interconectados, debido a que estas membranas poseen una amplia distribución de tamaños de poro (porosidad $\geq 50 \%$) con elevados espesores ($\epsilon \geq 100 \mu\text{m}$). Por lo que las partículas que atraviesan los poros de la membrana se seleccionaran por el mecanismo de exclusión por tamaño, debido a que cada poro representa un camino continuo e integral de la membrana.

En sistemas reales como jugos de frutas (naranja y limón), el flux de permeado es afectado fuertemente por la arquitectura de los poros. Elevados valores de flux de permeado son obtenidos con membranas cerámicas rugosas que con membranas lisas (Zhao *et al.*, 2005a; Velikovská y Mikulášek, 2006; 2007). Por su parte, Riedl *et al.*, (1998) observaron que se formó una capa de gel suave, regular y densa en la superficie de membranas de NY (rugosidad = $73 \pm 22 \text{ nm}$) y PS (rugosidad = $71 \pm 11 \text{ nm}$) durante el procesamiento de zumo

de manzana. Sin embargo, superficies irregulares de PVDF (rugosidad= 117 ± 15 nm) y PES (rugosidad = 226 ± 45 nm) produjeron una torta mucho más flexible con capas de ensuciamiento superficiales más abiertos.

Hwang y Lin (2007), observaron diferentes tipos de bloqueo durante la filtración de partículas esféricas de polimetacrilato de metilo (PMMA). Se observó un bloqueo estándar en membranas de MF-Millipore® atribuido a que los poros superficiales de estas membranas eran abiertos y grandes. El uso de membranas Durapore® con poros interconectados ocasionó un bloqueo intermedio, mientras que membranas Isotrópicas provocaron un bloqueo completo por la uniformidad de sus poros. La resistencia más baja de la membrana se obtuvo con una membrana Durapore, debido a que PMMA pudo fluir alrededor de los poros bloqueados, es decir, a través de su estructura de poros interconectados.

Más adelante, Dizge *et al.*, (2011) estudió el comportamiento en la disminución del flujo de lodo activado en un sistema de microfiltración tangencial, utilizando cuatro tipos diferentes de membrana (CA, PES, ME y PCTE). Los resultados mostraron que el flujo de filtración fue afectado fuertemente por la estructura de los poros y la rugosidad de la superficie de la membrana. Se obtuvo el mayor valor de flux de permeado con el uso de membranas de PCTE y PES, mientras que el menor flux se obtuvo con las membranas de CA debido a la superficie irregular y rugosa de estas membranas. Las membranas de PCTE tuvieron la mayor resistencia al flujo de lodo a los diferentes tamaños de poros empleados, debido a la estructura de poros uniformes y a la baja porosidad de estas membranas.

2.4.4 Porosidad

La porosidad indica el porcentaje de los huecos o poros de un filtro, es decir, la relación de espacios del sólido en la matriz de la membrana. Una porosidad dada puede estar constituida por una combinación aleatoria de varios números de poros, no uniformes en sus diámetros y con diversas formas. Mientras mayor porosidad tenga una membrana es probable obtener un flujo más alto. Sin embargo, la retención de la membrana estará en función de la distribución del tamaño de los poros y porosidad, lo cual decidirá que partículas pueden penetrar o retenerse por el poro.

Diversos autores han reportado que la tasa de bloqueo está en función de la porosidad de la membrana. Ho y Zydney (1998) estudiaron el efecto de la porosidad de membranas de MF sobre la velocidad inicial del ensuciamiento de albúmina de suero bovino (BSA).

Estos autores observaron una mayor deposición de agregados de proteína de BSA en membranas con baja porosidad (membranas de PCTE). Las membranas de poros interconectados y elevada porosidad (70 %) se ensuciaron más lentamente debido a que las proteínas pudieron transportarse alrededor de los poros bloqueados, formando un camino a través de la estructura de los poros interconectados.

Por su parte, Marbelia *et al.*, (2016) estudiaron el grado de ensuciamiento de membranas de poliacrilonitrilo (PAN) con ocho especies de microalgas. Se evaluaron membranas de PAN con diferente porosidad y carga superficial. Estos autores reportaron un mayor taponamiento para las membranas de mayor porosidad (81-90 %), siendo el taponamiento irreversible la principal causa en la disminución del proceso.

2.4.5 Hidrofilicidad de las membranas

Un incremento de la hidrofilicidad mejora el desempeño del proceso y disminuye los problemas de taponamiento (debido a la adsorción). Es conocido que materiales hidrofílicos muestran una baja tendencia a adsorber componentes macromoleculares, ej. proteínas, azúcares, entre otros. La adsorción de los componentes del flujo de alimentación resulta en una fuerte disminución de la permeabilidad de las membranas de MF durante la filtración. Desafortunadamente, la mayoría de los polímeros que son hidrofílicos no son resistentes térmica y químicamente. Esto significa que, en la práctica que es casi imposible la combinación de propiedades de membrana como resistencia térmica, mecánica y química con una alta naturaleza hidrofílica. Existen diversos métodos para lograr un carácter hidrofílico en membranas hidrofóbicas, entre los que destacan (Roesink, 1989):

- Unión química de polímeros hidrofílicos seleccionados y/o monómeros sobre la superficie de un soporte
- Cubierta de la superficie de un soporte de membrana por una solución de polímeros hidrofílicos insolubles en agua seguido de una etapa de curado.

- Polimerización de monómeros sobre el soporte de una membrana, lo cual resulta en estructuras poliméricas que contienen grupos hidrofílicos.
- Luz ultravioleta para iniciar las reacciones de polimerización e inserción sobre un soporte de membrana para impartir propiedades hidrofílicas.

Diversos autores han estudiado el efecto de la hidrofiliidad de las membranas sobre el desempeño del proceso y el grado de taponamiento. Zhao et al. (2010), modificaron la superficie de una membrana de polipropileno (PP) de $d_p = 0.6 \mu\text{m}$, utilizando un método de polimerización por inserción de un polímero Zwitteriónico (poli-metacrilato de sulfobetaina, SBMA). Estos autores reportaron que el ángulo de contacto de las membranas modificadas (35°) fue menor que en membranas no modificadas (106°), es decir, la modificación mejoró la hidrofiliidad de las membranas. Un incremento en la hidrofiliidad de las membranas disminuyó los problemas de taponamiento durante el procesamiento de soluciones de BSA. Estos autores observaron que la recuperación del flux incrementó de un 41 a un 89.7 % con una membrana modificada. Por su parte Chang et al. (2010), modificaron una membrana comercial de Al_2O_3 de $d_p = 0.2 \mu\text{m}$ con granos de Al_2O_3 de tamaño nanométrico por el método de polimerización in situ. Los resultados mostraron que la superficie de la membrana modificada fue más hidrofílica que membranas no modificadas. La modificación disminuyó el tamaño promedio de los poros un 12.5 %, pero aumentó el flux de agua pura un 27 %. Estas características mejoraron el desempeño de la microfiltración de emulsiones O/W (1 g/L de aceite) observándose un rechazo de aceite $> 98.5\%$.

2.4.6 Potencial zeta de las membranas

El potencial- ζ de las membranas depende de la naturaleza y de la composición de los materiales empleados en su fabricación. Dentro de las especificaciones de membranas disponibles comercialmente no se incluye la composición de los materiales usados para su fabricación, lo cual obliga al usuario a evaluar por sí mismo estas propiedades y así llevar a cabo una estrategia experimental para aplicaciones específicas. Los métodos para la determinación de la carga superficial de membranas de MF y ultrafiltración (UF) van desde una titulación potencio-métrica de la superficie hasta procedimientos más severos, incluyendo micro-electroforesis, potencial eléctrico (*streaming potential*) y electro-ósmosis

(Mullet *et al.*, 1997). Estos métodos evalúan el PI a diferentes valores de pH, el cual se identifica como el punto donde ocurre una transición de cargas positivas a negativas.

Para la determinación del potencial- ζ de las membranas se ha empleado un método basado en la cuantificación del efecto electro viscoso (Huisman *et al.*, 1998). La ventaja del método electroviscoso, es que sólo se necesita el equipo de filtración y dispositivos de medición de temperatura, presión y flux.

Debido a lo anterior, el método electroviscoso fue seleccionado en este trabajo para llevar a cabo la determinación del PI y potencial- ζ de las membranas cerámicas.

2.4.6.1 Determinación del potencial- ζ : Método electroviscoso

El método basado en la cuantificación del efecto electroviscoso relaciona la viscosidad aparente (μ_a) de soluciones de sal con el potencial- ζ de la superficie de la membrana (Ec. 1) (Levine *et al.*, 1975):

$$\frac{\mu_a}{\mu_0} = \left[1 - \frac{8\beta \left(\frac{e\zeta}{kT} \right)^2 (1-G)F}{(kr_p)^2} \right]^{-1} \quad \text{Ec. 1}$$

Donde k es la constante de Debye, e es la carga eléctrica elemental, y r_p es el radio del poro. Los valores de G y F pueden ser determinados a partir de gráficas de ξ (potencial zeta normalizado) vs kr (1975); para grandes valores de kr , $G \approx 0$ y $F \approx 1$. Por otro lado, β es un parámetro adimensional que incluye las propiedades del electrolito. Para soluciones monovalentes a 20 °C, $\beta = 35.8/\Lambda$ (donde Λ denota la conductividad molar en $\Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$). La viscosidad aparente (μ_a) se obtiene de la resistencia aparente de la membrana (R_a) evaluada a partir de datos de flux, cuando se procesan soluciones de sal a diferentes concentraciones y presión transmembrana (TMP) constante, aplicando la ley de Darcy:

$$R_a = \frac{TMP}{J \cdot \mu_0} \quad \text{Ec. 2}$$

Para altas concentraciones de sal ($[NaCl] > 0.05$ M) el efecto electroviscoso es considerado insignificante, y la resistencia aparente (R_a) se iguala a la resistencia de la membrana (R_m). Bajo estas condiciones la magnitud del efecto electroviscoso (μ_a/μ_0) es similar a R_a/R_m :

$$\frac{\mu_a}{\mu_0} = \frac{R_a}{R_a(max[NaCl])} \quad \text{Ec. 3}$$

Donde $R_a(max[NaCl])$ es la resistencia aparente de la membrana obtenida cuando se procesa la solución con la mayor concentración de NaCl y μ_0 es la viscosidad de la solución electrolítica.

Por otro lado, la longitud de Debye ($1/\kappa$) es una función de la concentración sal:

$$1/\kappa = 0.304/\sqrt{[NaCl]} \quad \text{Ec. 4}$$

Donde $1/\kappa$ está dada en nm y la concentración de sal $[NaCl]$ se expresa en mol/L. La viscosidad de la solución de alimentación (μ_0) es función de la temperatura (White, 1994) y de la concentración de NaCl (Weast, 1975):

$$\mu_0 = 3.253 \cdot 10^{-4} e^{\frac{-1449}{T} + \frac{5.219 \cdot 10^5}{T^2}} (1 + 0.02841 \cdot [NaCl]) \quad \text{Ec. 5}$$

Donde T es la temperatura en $^{\circ}K$. Por otro lado, la conductividad de la solución (λ) puede ser determinada experimentalmente y el radio del poro es proporcionado por el fabricante. El potencial- ζ se calcula de la Ec. 1, ya que todas las variables son conocidas. Los valores obtenidos son valores absolutos, en el que el signo negativo es adicionado a los valores que se obtienen por debajo del punto isoeléctrico. Además cabe señalar que esta ecuación es válida a 20 $^{\circ}C$ para valores de $\zeta \leq 100$ mV.

2.4.6.2 Efecto del tipo de sales sobre el potencial- ζ de las membranas

La MF de minerales se ha llevado a cabo principalmente para determinar el potencial- ζ de diferentes tipos de membranas cerámicas y su influencia en el desempeño del proceso (Levine *et al.*, 1975; Bowen y Cao, 1998). Estos trabajos reportan que el potencial ζ de la membrana depende del tipo y concentración de sal (monovalente, divalente y/o multivalente); de la carga superficial de la membrana y de los iones; de la composición y el material de la membrana (TiO_2 , ZrO_2 , Al_2O_3); y finalmente del método empleado para la determinación del potencial- ζ . A continuación se describen algunas investigaciones que han estudiado el efecto de las sales monovalentes (NaCl), divalentes (MgCl_2) y multivalentes sobre el potencial zeta de membranas cerámicas:

Mullet *et al.*, (1997) estudiaron las propiedades electroquímicas de la superficie (potencial ζ y densidad de carga superficial) de membranas cerámicas de $0.9 \mu\text{m}$, cuya composición reportada fue de 64% de óxido de aluminio (Al_2O_3), 27% de óxido de titanio (TiO_2), y 9% de sílice. El potencial- ζ fue determinado mediante velocidad electro-osmótica, empleando diferentes tipos y concentraciones de sales (NaCl : 0.01 y 0.001 M; CaCl_2 y Na_2SO_4 : 0.001 M), a diferentes valores de pH (4-9). La densidad de la carga superficial fue obtenida a partir de la titulación potenciométrica de muestras de membrana triturada. El PI reportado para estas membranas fue de 4.7, 4.2 y 5.7 para NaCl , Na_2SO_4 y CaCl_2 respectivamente, donde el PI obtenido con el NaCl , fue el mismo independientemente de la concentración de sal. Estos autores concluyeron que no se presentó adsorción de los iones Cl^- y Na^+ , pero sí de los aniones SO_4^{2-} , quienes ocasionaron un desplazamiento del PI a un valor de pH más bajo; y de los cationes Ca^{2+} , quienes desplazaron el valor del PI a un valor de pH más elevado.

Zhao *et al.*, (2005a) estudiaron el efecto de los aniones y cationes de diferentes sales (NaCl : 0.001, 0.01 y 0.1 M; NH_4Cl , FeCl_2 , AlCl_3 , Na_2SO_4 , Na_3PO_4 : 0.01 M) sobre el desempeño de membranas cerámicas de MF de Al_2O_3 de $0.2 \mu\text{m}$. El potencial ζ de la membrana disminuyó y el PI fue el mismo al incrementar la fuerza iónica de NaCl ; indicando la ausencia de adsorción de iones Cl^- y Na^+ . El uso de sales, como FeCl_2 , CaCl_2 y AlCl_3 , proporcionó un valor de PI a un pH más elevado (9.5), comparado con el obtenido con NaCl , atribuyéndolo a la adsorción de los cationes (Fe^+ , Ca^+ y Al^+) sobre la superficie de la membrana. El uso de sales como: Na_2S , Na_2SO_4 y Na_3PO_4 , desplazó el valor del PI hacia un valor de pH ácido (3.5-4.4) debido a la adsorción de los aniones (S^- , SO_4^- y PO_4^-). Finalmente, sales como

FeSO₄ y Al₂(SO₄)₃ proporcionaron un valor de potencial-ζ muy bajo, debido a la disminución de la densidad de la carga superficial de la membrana por la adsorción de cationes y aniones (Szymczyk *et al.*, 1998; Van Gestel *et al.*, 2002; Zhao *et al.*, 2005c).

Como se mostró anteriormente, el desempeño de la MF de membranas cerámicas está en función del tipo de interacciones que se dan entre el tipo de ión y la membrana. Estas interacciones van a depender de las propiedades fisicoquímicas de la solución (pH, tipo y concentración de sal) y de las propiedades de superficie de la membrana (PI y potencial-ζ).

2.5 Teoría de la Microfiltración

El desempeño del proceso de microfiltración se expresa en términos del flux, J , el cual es el volumen de permeado que pasa a través de la membrana por unidad de área y por unidad de tiempo (Cheryan, 1998).

$$J = \frac{1}{A_m} \frac{dV}{dt} \quad \text{Ec. 6}$$

Donde A_m es el área de la membrana, V es el volumen de permeado y t es el tiempo. La fuerza motriz que determina el flux es la presión transmembrana (TMP). Las presiones típicas de la microfiltración están en el rango de 10 a 100 KPa (0.1 a 1.0 bar). El flux incrementa linealmente con la presión transmembrana, esta relación se encuentra descrita por la Ley de Darcy (Choi *et al.*, 2005).

$$J = \frac{TMP}{\mu R_m} \quad \text{Ec. 7}$$

Representado por:

J : Flux de permeado (Lm⁻²h⁻¹)

μ : Viscosidad del producto (mPa.s)

R_m : Resistencia hidráulica de la membrana al flujo de permeado (m^{-1})

Donde la presión transmembrana (TPM) se define como:

$$TMP = [(P_1 + P_2)/2] - P_3 \quad \text{Ec. 8}$$

P_1 es la presión a la entrada de la membrana.

P_2 es la presión a la salida de la membrana.

P_3 es la presión del flujo de permeado.

2.5.1 Polarización por concentración

La polarización por concentración es una complicación adicional que aumenta con la filtración de hidro-coloides, macromoléculas (proteínas) y otros solutos (Field, 2010). Estos componentes son rechazados por la membrana y tienden a formar una capa sobre la superficie de la membrana. Dependiendo del tipo de soluto, esta capa podría llegar a ser viscosa y gelatinosa, por lo que la resistencia al flujo de permeado aumenta en la capa límite, como se muestra esquemáticamente en la Figura 2.8. Esta capa adicional de soluto es conocida por varios términos como “capa de gel”, “torta” o “capa de polarización”. Esta capa no debe ser confundida con el ensuciamiento de la superficie que ocurre por las interacciones soluto-membrana durante la filtración (Ripperger y Altmann, 2002). La concentración por polarización tiene un impacto sobre el rendimiento de la MF y UF. La reducción en el flux ocurre por uno o dos mecanismos: el incremento de la concentración de solutos sobre la superficie de la membrana resulta en un incremento de la presión osmótica causando una disminución en la fuerza conductora (TMP) y flux. Las presiones osmóticas de UF y MF tienden a ser más pequeñas que en la ósmosis inversa. Sin embargo, la presión osmótica llega a ser considerable si la concentración de solutos es suficientemente alta.

El resultado del transporte convectivo del soluto hacia la membrana, ocasiona la acumulación pronunciada de solutos dentro de la capa límite. Esto causa un transporte reverso de los solutos hacia la alimentación por difusión. Eventualmente, se alcanza un estado estable donde los dos fenómenos establecen un balance.

La concentración de solutos en la capa de gel aumenta hasta un máximo, por lo que más solutos ya no se pueden acomodar debido a una disposición y movilidad restringida del soluto o también llamado “empaquetamiento compacto” (C_G).

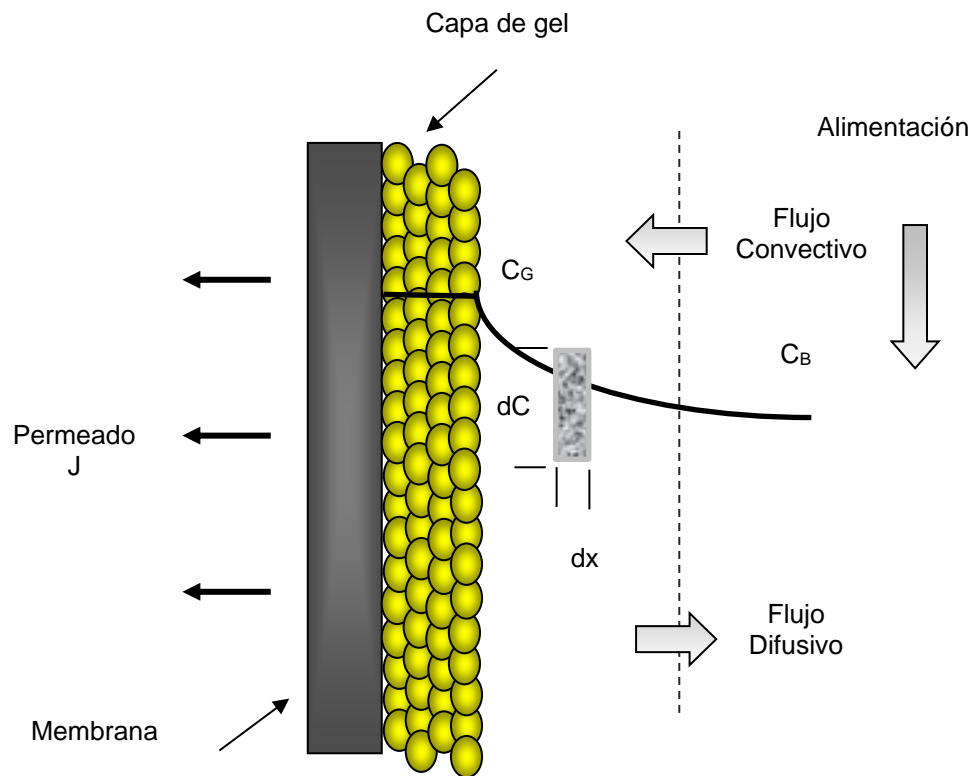


Figura 2.8. Representación esquemática de la polarización por concentración durante MF/UF de coloides y macromoléculas.

Si C_G es suficientemente alta, causa la precipitación del soluto y el ensuciamiento de la membrana. Esto significa que la capa de gel formada sobre la membrana causa que el flux sea independiente de la presión, por lo que en este punto, un incremento en la TMP resultaría en un incremento del espesor de la capa de solutos por lo cual genera la caída del flux (Ripperger y Altmann, 2002).

Conforme la solución es filtrada, el soluto es llevado a la superficie de la membrana por transporte convectivo a una velocidad J_S , la cual se define como (Ripperger y Altmann, 2002):

$$J_S = J C_B \quad \text{Ec. 9}$$

Donde J es el flux de permeado en unidades de volumen/ tiempo y C_B es la concentración de los solutos rechazados de la alimentación. El gradiente de concentración causa que el soluto sea transportado de regreso hacia la alimentación de la solución debido al efecto de difusión. Los gradientes de concentración axial son despreciables, por lo que la velocidad de transporte del soluto está dado por:

$$J_S = D \frac{dC}{dx} \quad \text{Ec. 10}$$

Donde D es el coeficiente de difusión y dC/dx es el gradiente de concentración sobre un elemento diferencial en la capa límite. Se alcanza un estado estable y los dos mecanismos se igualan, por lo que las ecuaciones son integradas sobre el límite de la capa para dar:

$$J = \frac{D}{\delta} \ln \frac{C_G}{C_B} = k \ln \frac{C_G}{C_B} \quad \text{Ec. 11}$$

Donde C_G es la concentración del gel (concentración del soluto sobre la superficie de la membrana), k es el coeficiente de transferencia de masa y el flux J es calculado como sigue:

$$J = \frac{D}{\delta} \quad \text{Ec. 12}$$

Se puede notar que en este modelo, el término de presión no existe, ya que es solo valido en la región donde es independiente de la presión. En efecto el flux deberá ser controlado por la velocidad a la cual el soluto es transferido de regreso de la superficie de la membrana hacia el fluido de alimentación.

2.5.2 Modelo de resistencias en serie

El modelo de resistencias en serie describe el efecto del ensuciamiento de la membrana por un incremento en la resistencia del flujo de permeado (Zhao *et al.*, 2003), donde la ecuación de Darcy puede ser descrita como:

$$J = \frac{TMP}{\mu R_t} \quad \text{Ec. 13}$$

Y la resistencia total (R_t) puede definirse como:

$$R_t = R_m + R_{cp} + R_{rev} + R_{irrev} \quad \text{Ec. 14}$$

Donde J_v es el flujo del permeado de fluido (m/s), ΔP la presión de filtración (KPa), R_t es la resistencia total (m^{-1}) y μ es la viscosidad de la emulsión (Pa.s). En este estudio R_m , R_{cp} , R_{rev} y R_{irrev} son la resistencia de la limpia membrana, la resistencia de polarización por concentración, la resistencia reversible y la resistencia del ensuciamiento interno de la membrana respectivamente (Zhao *et al.*, 2003; Li *et al.*, 2007).

La resistencia de la torta puede ser calculada por la ecuación de kozeny-Carman (Carman, 1938) si la fracción nula de la torta, ε , el espesor de la capa y δ_c son conocidos. Donde a es el radio de la partícula.

$$R_{cp} = \frac{45(1 - \varepsilon)^2}{a^2 \varepsilon^3} \delta_c \quad \text{Ec. 15}$$

La fracción nula de la torta, ε , puede depender de varios parámetros tal como TMP y velocidad de flujo, distribución de tamaño de partícula, forma y compresibilidad y el efecto de las interacciones partícula-partícula.

El enfoque del modelo de resistencias en serie es útil para analizar las causas del decline del flux (capa de torta, bloqueo del poro, etc.), especialmente para valores de flux que se encuentran en el límite y para situaciones donde un estado estable no ha sido encontrado.

2.5.3 Taponamiento o “fouling”

La principal limitante en las membranas de microfiltración es la polarización por concentración y el subsecuente ensuciamiento (*fouling*) (Field, 2010). La concentración por polarización es la acumulación de solutos rechazados en la capa límite líquida cerca de la membrana resultando en la disminución desfavorable del flujo en función del tiempo y la efectividad del rechazo de las membranas (Vogel y Todaro, 1996).

El grado de ensuciamiento depende de las propiedades del soluto, las propiedades de la membrana y las condiciones hidrodinámicas utilizadas durante la filtración. El ensuciamiento puede adoptar las siguientes formas (Noble y Stern, 1995; Field, 2010):

- *Adsorción*: Esto ocurre cuando hay interacciones específicas entre la membrana y el soluto. Se puede formar una monocapa de solutos, incluso en ausencia de flujo de permeado, lo cual lleva a una resistencia hidráulica adicional.
- *Bloqueo de poro*: durante la filtración, se puede producir bloqueo de los poros, lo que genera una reducción en el flujo de permeado debido al cierre de los poros.
- *Deposición*: la deposición de partículas puede formar una capa de polarización en la superficie de la membrana, incrementando la resistencia hidráulica de la membrana.
- *Formación de gel*: para ciertas macromoléculas, el nivel de polarización de la concentración puede dar lugar a la formación de un gel en la superficie de la membrana, por ejemplo, una solución de proteínas concentradas.

El efecto de los diferentes tipos de ensuciamiento sobre la distribución de tamaño de poro de la membrana y sobre el flujo de permeado es esquematizado en la Figura 2.9. Considerando un diámetro de partícula $d_{particula}$ y un diámetro de poro d_{poro} , las partículas podrían entrar en la mayoría de los poros y reducir el área de los poros abiertos impidiendo el flujo, cuando $d_{particula} \ll d_{poro}$. Esto da como resultado una pérdida de los poros de la membrana y un decrecimiento en la pendiente del permeado (Figura 2.9).

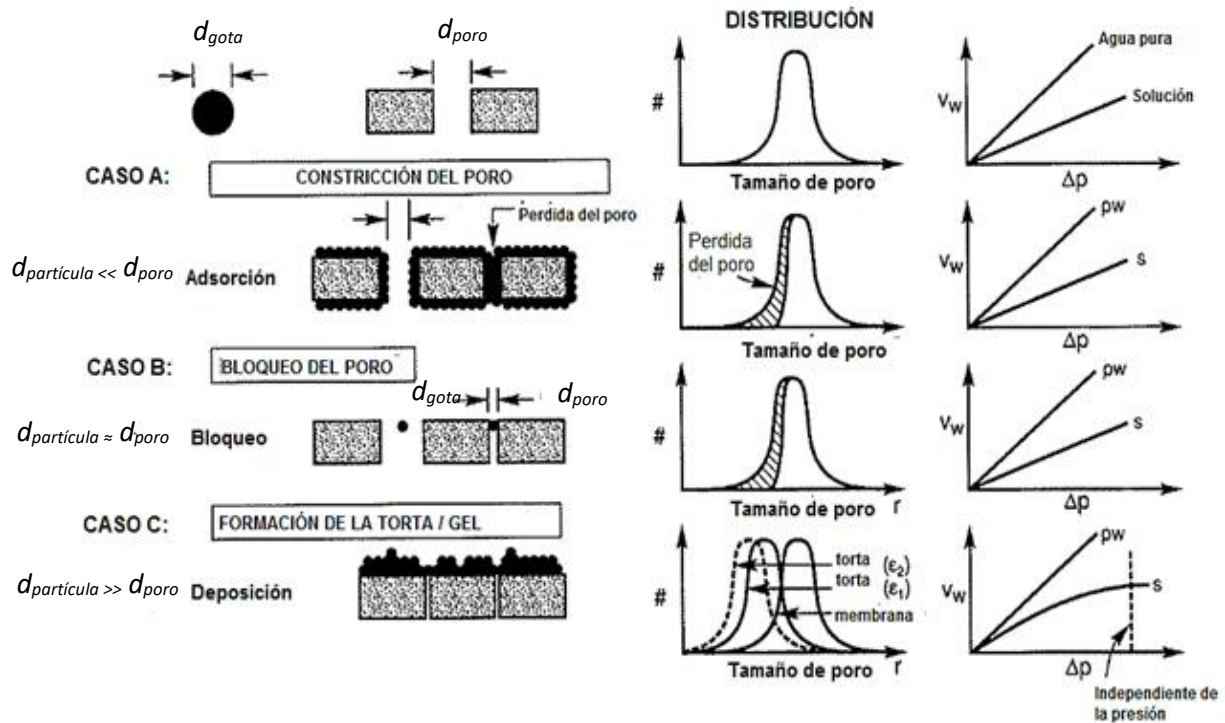


Figura 2.9. Efecto del tipo de taponamiento sobre el flux de permeado y sobre la distribución de tamaño de poro. Constricción del poro (Caso A), bloqueo de poro (Caso B) y deposición de solutos y formación de la torta (Caso C) (Belfort *et al.*, 1993).

Un efecto similar ocurre cuando $d_{particula} \approx d_{poro}$, las partículas son incapaces de entrar a la mayoría de los poros y aumentan su deposición sobre la superficie de la membrana, resultando en la formación de una torta/gel. En este caso la pendiente de la curva de flux vs presión transmembrana decrecerá con el incremento de la presión debido a un incremento del espesor del depósito y/o efecto osmótico (Belfort *et al.*, 1993).

Durante la MF, el ensuciamiento de la membrana es una de las principales limitantes a escala industrial (Huisman *et al.*, 2000; Duclos-Orsello *et al.*, 2006). En la industria láctea, los principales responsables del ensuciamiento de las membranas, son los glóbulos de grasa y proteínas de leche. Las proteínas de suero (4-10 nm de tamaño) son adsorbidas sobre la superficie de la membrana mientras que las micelas de caseína (20 a 300 nm de tamaño) son depositadas en la capa de polarización por TMP. Estos fenómenos dan lugar a cambios permanentes e irreversibles en la superficie de la membrana (Verwijst *et al.*, 2015). En

función al tamaño de las proteínas de leche y de los glóbulos de grasa (0.6 μm) se deduce que las proteínas causan “ensuciamiento intrínseco”, mientras que los glóbulos de grasa contribuyen fuertemente con el “ensuciamiento extrínseco” de las membranas. El grado de la polarización por concentración va a depender de las condiciones hidrodinámicas, las propiedades fisicoquímicas de la solución y de las membranas (Gironès *et al.*, 2006b).

a) Clasificación de los mecanismos de bloqueo

Los diferentes mecanismos de bloqueo que explican el decline del flux durante la filtración por membranas destacan (Bowen *et al.*, 1995) (Figura 2.10):

- a) Bloqueo completo (bloqueo del poro): es causado por el rechazo de partículas más grandes que el tamaño de poro. Este mecanismo asume que cada partícula llega a la membrana e inactiva completamente uno o más poros, causando un decline del flux.
- b) Bloque estándar (estrechamiento del poro): es causado por solutos que son adheridos a la pared interna del poro, los cuales son acumulados y pegados al poro.
- c) Bloqueo intermedio (deposición a largo plazo): ocurre cuando las partículas llegan a la superficie de la membrana y son acumuladas una sobre otra, hasta formar un bloqueo completo.
- d) Formación de la torta (capa de gel/ torta): ocurre cuando las partículas se depositan sobre la superficie de la membrana y forman una capa sobre esta.

Los mecanismos de bloqueo son determinados a partir del modelo de ensuciamiento estándar propuesto por Hermia, el cual es usado para analizar el flux vs tiempo (Field, 2010).

$$\frac{d^2t}{dV^2} = k \left(\frac{dt}{dV} \right)^n$$

Ec. 16

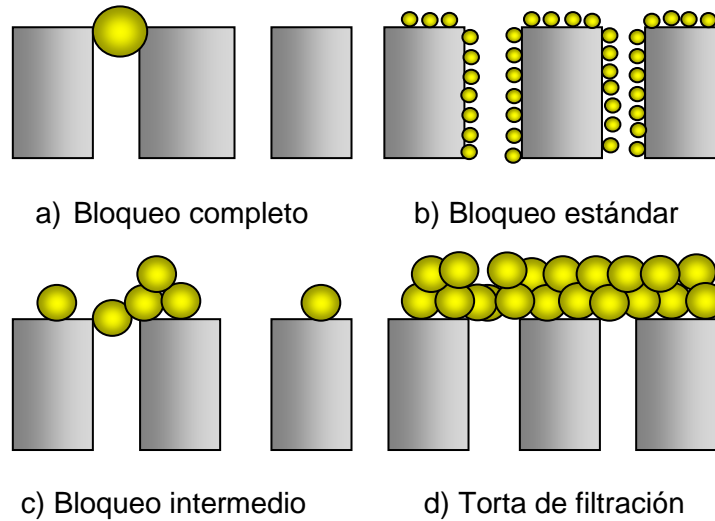


Figura 2.10. Mecanismos de bloqueo de poro de membranas de MF (Hermia, 1982).

Donde t es el tiempo de filtración, V es el volumen del filtrado total, k es el coeficiente de ensuciamiento y n es una constante de filtración adimensional. Básicamente, el modelo describe tres posibles mecanismos de ensuciamiento: bloqueo de poro, constricción de poro y formación de la torta (Ver Figura 2.10). La formación de la torta corresponde a un valor de $n = 0$, el bloqueo completo de poro a $n = 2$, bloqueo estándar a $n = 1.5$ y bloque intermedio a $n = 1.0$. El flux de permeado vs tiempo es graficado como d^2t/dV^2 versus dt/dV como se describe en la Ec. 16. Los requerimientos derivados son evaluados en términos de flux de permeado:

$$\frac{dt}{dV} = \frac{1}{JA} \tag{Ec. 17}$$

$$\frac{d^2t}{dV^2} = -\frac{1}{J^3A^2} \frac{dJ}{dt} \tag{Ec. 18}$$

Con respecto al método de caracterización, varias técnicas experimentales innovadoras, tales como difracción de rayos X, espectroscopia de reflexión interna de infrarrojos, ángulo de contacto, microscopía de fuerza atómica y ángulo de dispersión de neutrones han sido exploradas para la caracterización del tipo de taponamiento de la membrana (Field, 2010).

2.6 Métodos para control de ensuciamiento de membranas de MF

La prevención efectiva de los diferentes mecanismos de taponamiento sobre la superficie de la membrana es de suma importancia para obtener un rendimiento óptimo de filtración. En la Figura 2.11 se muestran los métodos más usados para control de ensuciamiento de la membrana, entre los cuales incluyen métodos químicos, hidrodinámicos y físicos (Pabby *et al.*, 2008). El enfoque químico más directo para el control de ensuciamiento es la modificación de las propiedades superficiales de las membranas, tales como la carga superficial e hidrofiliidad.

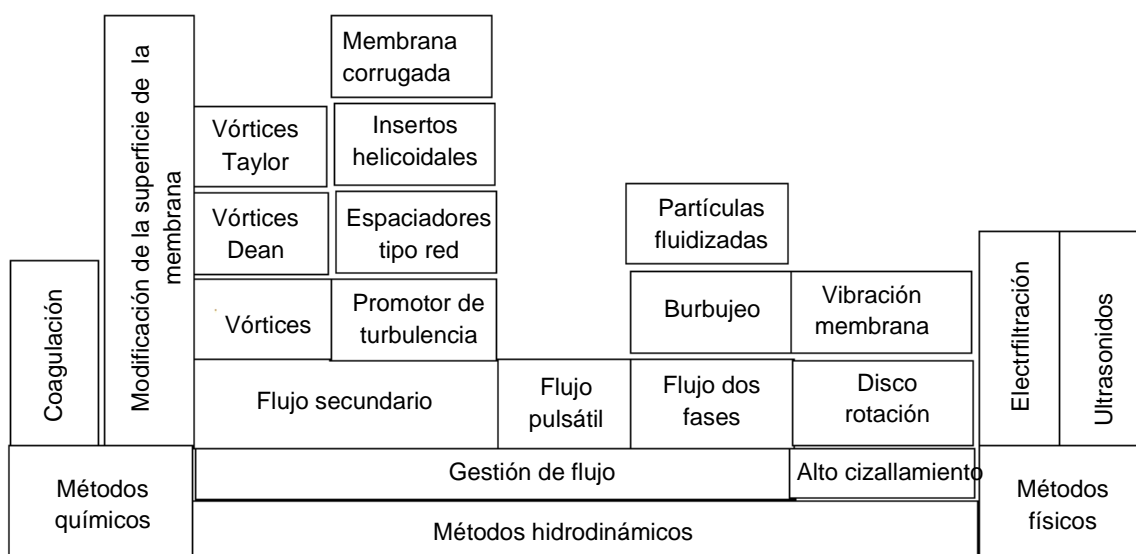


Figura 2.11. Métodos usados para aumentar el rendimiento de la MF (Pabby *et al.*, 2008).

Algunos métodos utilizados para modificar las propiedades de las membranas incluyen la modificación química heterogénea (Huisman *et al.*, 2000), la adsorción de polímeros hidrófilos (Steuck, 1986), métodos de irradiación y activación con plasma a baja temperatura (Kim *et al.*, 1988). Los métodos químicos también incluyen: la aplicación de coagulantes para cambiar la distribución de tamaño de los solutos, la adición de sales inorgánicas y poli-electrolitos, así como también cambios de pH en las soluciones para desestabilizar a los coloides, etc. Se ha reportado que el ajuste del pH de la solución de alimentación puede alterar las interacciones soluto-membrana y reducir el ensuciamiento (Kramer *et al.*, 1989).

Por otro lado los métodos hidrodinámicos incluyen flujos secundarios, flujo por impulsos, dispositivos de alta velocidad de cizallamiento, vibraciones etc. (Rabiller-Baudry *et al.*, 2005; Bouzid *et al.*, 2008). El modo en flujo transversal se utiliza ampliamente para prevenir la formación de la capa de polarización en procesos de filtración. Esto debido a que el cizallamiento inducido por el flujo transversal genera que las grandes partículas sean arrastradas de manera efectiva de la superficie de la membrana. La velocidad requerida del flujo transversal para inducir suficiente cizallamiento para la eliminación de partículas depende de varias variables, tales como la relación de tamaño entre la partícula y el poro, de la TMP y de las dimensiones deseadas del canal del flujo transversal (Pabby *et al.*, 2008). Sin embargo el flujo transversal no siempre es suficiente para proporcionar suficiente efecto anti-taponamiento y lograr mantener un flux sostenible, por lo tanto, son necesarias medidas adicionales de limpieza para los poros de las membranas.

a) Inversión de flujo pulsátil (*Backpulsing*)

La inversión de flujo pulsátil o "*backpulsing*" es una técnica que disminuye la acumulación de solutos en la superficie de la membrana, por lo que aumenta el rendimiento total y prolonga el tiempo de filtración (Beolchini *et al.*, 2004; Gironès i Nogué *et al.*, 2006; Gironès *et al.*, 2006b). El *backpulsing* ocurre cuando la presión transmembrana es invertida, es decir, la presión de alimentación cae por debajo de la presión del permeado, lo cual provoca un pulso reverso "*back-pulse*" (presión negativa) que permite el desalojo de los depósitos que se encuentran en la superficie de la membrana (Brito-de la Fuente *et al.*, 2010). El *backpulsing* ocurre a altas frecuencias por milisegundos y los pulsos son aplicados por periodos cortos de tiempo (< 1s) (Gironès *et al.*, 2006a).

Mores, Browman *et al.*, (2000) representaron un diagrama para explicar el funcionamiento del *back-pulsing* durante la filtración, el cual se muestra en la Figura 2.12. Este diagrama muestra la relación del flux de permeado vs tiempo, de dos ciclos de filtración uno positivo (hacia adelante) y otro negativo (flujo reverso). Cabe señalar que estos autores solo consideran el ensuciamiento de partículas que se encuentran sobre la superficie de la membrana (ensuciamiento externo). El flux de permeado disminuye durante la filtración positiva, debido al ensuciamiento de la membrana y alcanza un valor de estado estacionario, J_s , debido al ensuciamiento causado por la deposición de las partículas (Figura 2.12).

Cuando el *backpulsing* entra en operación, una fracción de la capa de ensuciamiento es levantada de la superficie de la membrana y es arrastrada por el flujo transversal, causando un aumento en el flujo negativo, J_{neg} . Una vez que se llevó a cabo la eliminación de las impurezas “foulants”, el fluido nuevamente comienza a fluir a través de los poros de la membrana. Sin embargo, si el soluto es adhesivo, el flux de permeado que se reanuda después de cada retro-impulso es inferior al flujo obtenido por la membrana virgen.

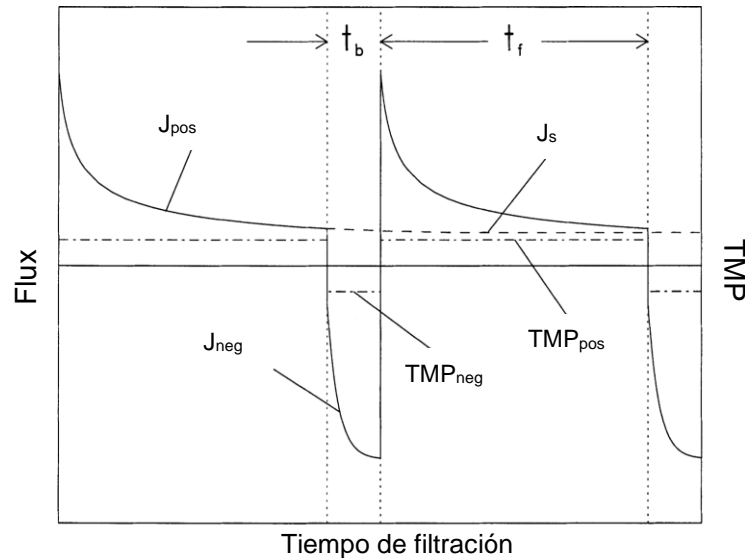


Figura 2.12. Diagrama de la relación Flux-TMP vs tiempo de filtración en un sistema de MF en modo flujo cruzado con adición de *back-pulsing*. Curvas sólidas, son el flujo de permeado positivo (J_{pos}) y negativo (J_{neg}), líneas punteadas son las TMP positiva (TMP_{pos}) y negativa (TMP_{neg}) y la curva punteada es el flux de permeado sin *backpulsing* (J_s) (Mores *et al.*, 2000).

El *Backpulsing* puede ser utilizado en suspensiones coloidales así como en soluciones que requieren alta transmisión de proteínas a través de la membrana (Redkar *et al.*, 1996; Mores *et al.*, 2000) y su eficiencia depende de:

- La duración del pulso (La longitud del tiempo que el sistema de filtración opera bajo TMP negativa).
- La amplitud del pulso (El valor absoluto de la TMP promedio durante el pulso).
- El intervalo del pulso (La duración del tiempo entre dos pulsos consecutivos).
- El material y tipo de membrana.

2.7 Microfiltración de emulsiones O/W

La mayoría de los trabajos reportados en la literatura sobre microfiltración de emulsiones O/W se ha enfocado principalmente a 4 aplicaciones: 1) esterilización en frío de leche (considerando que la leche es una emulsión), 2) emulsificación por membranas, 3) Rompimiento de la emulsión para la separación de las fase (oleosa y acuosa) 4) Homogenización de la distribución del tamaño de gotas de emulsiones farmacéuticas.

2.7.1 Microfiltración de leche

La leche es un alimento complejo y desafiante para las membranas de microfiltración, debido a su amplia distribución de tamaño de partícula (0.001 a 20 μm) procedente de los glóbulos de grasa y a su composición exacta, la cual varía según la estación de su recolección (Brans *et al.*, 2004). La ultra pasteurización puede extender la vida útil de la leche refrigerada a 45 días, sin embargo ésta le imparte un sabor cocido a la leche debido al uso de altas temperaturas (Hwang y Liao, 2012). La MF a diferencia de la pasteurización UHT, puede reducir la carga microbiana sin afectar el sabor de la leche y proporcionar una vida útil más larga que la pasteurización (Chapman y Boor, 2001) (Chapman y Boor, 2001; Elwell y Barbano, 2006). Las bacterias formadoras de esporas, que son las principales especies de supervivencia de la pasteurización son retenidas (reducción de hasta 4.5 ciclos log) usando membranas de MF (Kosikowski y Mistry, 1990; Daufin *et al.*, 2001). La elevada retención de *Bacillus cereus* con el uso de membranas de MF (99.95 y 99.98 %) incrementa la vida útil de la leche de 16 a 21 días, esto es, el doble del tiempo por arriba de la pasteurización convencional (6-8 días) (Saboyainsta y Maubois, 2000). Cabe señalar que los factores de reducción decimal para MF son también más altos que en bactofugación, la cual sólo alcanza una reducción de esporas del 98 % (Kosikowski y Mistry, 1990).

Holm *et al.* (1989), citado por Brans *et al.*, (2004) desarrollaron una de las patentes más importantes en la industria láctea, el proceso de “*Bactocatch*” y ahora propiedad de Tetra Pak. En este proceso, la crema es retirada de la leche entera por centrifugación y es procesada con una membrana de MF de 1.4 μm bajo una presión transmembrana uniforme (UTMP) de 0.5 bar y una velocidad de flujo transversal de 7.2 ms^{-1} .

La leche producida por esta patente alcanza una reducción de bacterias de hasta el 99.99 % (Elwell y Barbano, 2006). El retenido de MF y la crema se someten a un tratamiento de ultra pasteurización (115 a 130 °C durante 4 a 6 s) y luego se combinan con la leche descremada libre de bacterias (Olesen y Jensen, 1989; Saboyainsta y Maubois, 2000). Los valores de flux de permeado obtenidos con este proceso están en el rango de 500 a 800 L/m²h por 10 h de funcionamiento, dando una reducción decimal de bacterias por arriba de 3.5 ciclos log, mientras que la transmisión de proteínas y de sólidos totales es de ≈ 99 y 99.5 % respectivamente (Elwell y Barbano, 2006). Los valores de flux de permeado obtenidos con este proceso están en el rango de 500 a 800 L/m²h por 10 h de funcionamiento, dando una reducción decimal de bacterias por arriba de 3.5 ciclos log, mientras que la transmisión de proteínas y de sólidos totales es de ≈ 99 y 99.5 % respectivamente (Elwell y Barbano, 2006).

A continuación en la Tabla 2.4 se resumen los estudios más importantes llevados a cabo en esta línea de investigación. Estos autores han dedicado sus estudios principalmente al efecto de las condiciones de operación sobre el desempeño de la MF de leche

Tabla 2.4. Efecto de las condiciones de operación sobre el desempeño de la microfiltración de leche usando membranas convencionales adaptada de Brito de la Fuente *et al.*, (2010).

Autor	Condiciones de operación	Resultados
Holm <i>et al.</i> (1989) Alfa Laval, patente	Proceso Bactocatch®. Leche descremada, membrana cerámica membralox de $d_{poro} = 1.4 \mu\text{m}$.	$J = 500 \text{ Lh}^{-1}\text{m}^{-2}$, $V_x = 6-8 \text{ ms}^{-1}$, $T = 50 \text{ }^\circ\text{C}$, $t = 6 \text{ h}$ y $CVF = 10$. Retención de esporas: $N_{Si}/N_{Sf} = 103$. El permeado es estandarizado a $65 \text{ }^\circ\text{C}$, pasteurizado a $77 \text{ }^\circ\text{C}$ por 15 s y enfriado a $4 \text{ }^\circ\text{C}$.
Pafylas <i>et al.</i> (1996)	Reconstitución de leche 1 % grasa, membrana cerámica membralox $d_{poro} = 1.4 \mu\text{m}$, $A_m = 0.2 \text{ m}^2$, $V_x = 5 \text{ ms}^{-1}$; $TMP = 1 \text{ bar}$, $T = 50 \text{ }^\circ\text{C}$.	$J_{CF} = 350 \text{ Lh}^{-1} \text{ m}^{-2}$ y $CVF = 10$ ($J_{CPF} = J_{CF} = 350 \text{ Lh}^{-1}\text{m}^{-2}$). La caseína fue parcialmente retenida (0.2%) con una reducción bacteriana de 4-5 ciclos log y una reducción de grasa ≈55%.

Continúa **Tabla 2.4.**

Autor	Condiciones de operación	Resultados
Guerra <i>et al.</i> (1997)	Leche descremada pasteurizada, membrana cerámica Ceraflex (alúmina) con $d_{poro} = 1 \mu\text{m}$ y membranas poliméricas PES-PVP de fibra hueca con $d_{poro} = 0.54$ y $0.87 \mu\text{m}$, $A_m = 0.1$ y 0.01 m^2 . Back-shock (1 s con una frecuencia ≈ 0.2 a 1 s^{-1}).	<p>$J_{av} = 125 \text{ Lh}^{-1}\text{m}^{-2}$, $V_x = 1.5\text{-}2.0 \text{ ms}^{-1}$ y $TMP = 0.25$ bar, back-shock a frecuencias $= 0.33 \text{ s}^{-1}$ durante 0.022 s.</p> <p>$J = 100 \text{ Lh}^{-1}\text{m}^{-2}$, $V_x = 0.5 \text{ ms}^{-1}$, $TMP = 0.05$ bar, $t = 13 \text{ h}$ con back-shock y con membranas poliméricas de $d_{poro} = 0.87 \mu\text{m}$.</p> <p>$J = 400 \text{ Lh}^{-1}\text{m}^{-2}$ por 4h, sin back-shock. Reducción de esporas: $N_{Si}/N_{St} = 10^4$ a 10^5 y transmisión de caseínas $= 100\%$.</p>
Saboya y Maubois (2000)	Leche descremada, membrana Cerámica (Sterilox®) con $d_{poro} = 1.4 \mu\text{m}$.	<p>$J = 500 \text{ Lh}^{-1}\text{m}^{-2}$ at $50 \text{ }^\circ\text{C}$, $V_x = 7.2 \text{ ms}^{-1}$, $UTP = 0.5$ bar, $t = 10 \text{ h}$. Retención de bacterias $\geq 99.5\%$, Reducción decimal microbiana: $DR > 3.5$ ($20,000 \text{ CFU ml}^{-1}$ inicial, 10 CFU ml^{-1} final. Reducción de esporas $DR > 4.5$).</p>
Daufin <i>et al.</i> (2001)	Leche descremada UHT, membrana cerámica con $d_{poro} = 1.4 \mu\text{m}$	<p>$J_0 = 500\text{-}700 \text{ Lh}^{-1}\text{m}^{-2}$ a una $V_x = 6\text{-}9 \text{ ms}^{-1}$, $t = 6\text{-}9 \text{ h}$. La transmisión de caseínas fue $>99\%$ y la retención de bacterias $>99\%$. La leche fue pasteurizada e incremento su vida útil de $6\text{-}8$ días a un tiempo de $16\text{-}21$ días.</p>
Al-Akoum <i>et al.</i> (2002)	Leche descremada UHT, membrana de teflón de $d_{poro} = 1.0 \mu\text{m}$	<p>$J_{max} = 95 \text{ Lh}^{-1}\text{m}^{-2}$, $TMP = 1$ bar y $T = 45 \text{ }^\circ\text{C}$ con una retención de bacterias $> 90\%$.</p>
Krokamp y Van Rijn, (2001) citado por Brans <i>et al.</i> (2004)	Leche ultrafiltrada e inoculada con <i>Bacillus subtilis</i> , microsieve de $d_{poro} = 0.5 \mu\text{m}$	<p>Reducción de bacterias con un factor de reducción decimal de 6.6 usando muy bajas TMP</p>

Continúa **Tabla 2.4.**

Autor	Condiciones de operación	Resultados
Hoffmann <i>et al.</i> (2006)	Leche descremada cruda. Membrana cerámica membralox de alúmina con $d_{poro} = 1.4 \mu\text{m}$ y $A_m = 0.2 \text{ m}^2$	El retenido no se recircula a la leche entera final. El permeado fue pasteurizado a $73 \text{ }^\circ\text{C}$ por 20 s, la grasa fue estandarizada con homogeneización y tratada con <i>UHT</i> para extender la vida útil de la leche (3-6 semanas).
Madaeni <i>et al.</i> , (2011)	Leche entera (3.5-4 %) y descremada (0.05-0.5 %), membranas hidrofílicas de PVDF de $d_{poro} = 0.22 \mu\text{m}$	Leche entera: bloqueo estándar; leche descremada, 3 mecanismos de bloqueo: bloqueo estándar, bloqueo intermedio y deposición de la torta. Condiciones óptimas $TMP=2 \text{ bar}$, $V_x = 1.3 \text{ m/s}$ a una $T = 50 \text{ }^\circ\text{C}$, retención del 95 % de bacterias y esporas

J = flux de permeado, A_m = área de la membrana, TMP =presión transmembrana, UTP =presión transmembrana uniforme, d_{poro} = diámetro de poro, V_x =velocidad de flujo cruzado, VCF = factor de concentración de volumen, DR = reducción decimal microbiana, t = tiempo del proceso, CFU = unidades formadoras de colonias y *UHT*= Temperaturas ultra altas.

Como se pudo observar en la Tabla 2.4, la MF puede reducir la carga microbiana (bacterias y esporas) y aumentar el tiempo de vida de leche sin afectar sus propiedades fisicoquímicas. El uso de membranas cerámicas de $1.4 \mu\text{m}$ permite lograr el equilibrio adecuado entre el rechazo bacteriano y un valor de flux constante por un periodo largo tiempo de filtración sin rechazar los componentes de la leche (proteínas, lactosa y ceniza) (Fernández García y Riera Rodríguez, 2014). Tamaños de poro $< 1.4 \mu\text{m}$ provoca la retención de los componentes de la leche, siendo los glóbulos de grasa los principales responsables del taponamiento de las membranas, los cuales afectan directamente el desempeño del proceso.

a) Filtración de leche usando *microsieves*

Durante el procesamiento de leche con membranas convencionales, la MF tiene que llevarse a cabo con leche descremada y operar a altas velocidades de flujo transversal (V_x), para obtener altos valores de flux, debido a que el tamaño de los glóbulos de grasa se encuentra en el rango de tamaño de las bacterias. A pesar de que la calidad microbiológica en la leche es buena, desafortunadamente el ensuciamiento de las membranas por proteínas es el principal responsable del bajo rendimiento de la filtración (flux).

La necesidad de reducir los problemas de taponamiento y proporcionar altos rendimientos en la MF, ha llevado al uso de los *microsieves*, los cuales gracias a sus características (poros uniformes, espesores $\leq 1 \mu\text{m}$) han sido un éxito durante la filtración de leche entera y semidescremada como se muestra en la Tabla 2.5 (Brito-de la Fuente *et al.*, 2010; Verwijst *et al.*, 2015).

Brito de la Fuente *et al.*, (2010) y Verwijst *et al.*, (2015) procesaron leche entera y descremada usando microsieves en un sistema de flujo cruzado con estrategias anti-taponamiento. Estos autores obtuvieron valores de permeación en un rango de 5000 a 27,000 $\text{L h}^{-1}\text{m}^{-2}$ dependiendo de las variables hidrodinámicas (Ver Tabla 2.5). Estos valores fueron de un orden de magnitud por arriba de lo reportado para MF de leche descremada. Estas investigaciones sugieren que es necesario usar elevadas frecuencias del *backpulsing* para aumentar la velocidad de permeación y suprimir el decline del flux de permeado. Valores de frecuencia en el rango de 15 a 20 Hz generaron altos valores de flux, incrementando el rendimiento de los microsieves y disminuyendo al mínimo el taponamiento.

Se observó una disminución en el flux de permeado cuando se utilizaron frecuencias > 20 Hz, lo cual se atribuyó a que la frecuencia de inversión de flujo es tan alta, que el flujo es capaz de pasar a través de la membrana y reducir la eficiencia del microsieve (Brito-de la Fuente *et al.*, 2010; Verwijst *et al.*, 2015). Así también Brito-de la Fuente *et al.*, (2010) observaron que el ensuciamiento de la membrana fue bastante bajo cuando la presión transmembrana positiva (TMP_{pos}) fue igual a la presión transmembrana negativa (TMP_{neg}) " $TMP_{pos} = TMP_{neg}$ ", cabe señalar que estos autores mantuvieron constantes las demás condiciones hidrodinámicas ($DCP_{freq} = 15$ Hz, gradiente de presión de entrada-salida $P1 - P2 = 200$ mbar; ciclo de trabajo = 20% y bomba= 60 %).

Tabla 2.5. Desempeño de los microsieves durante la MF de leche y sus componentes.

Autor	Sistema de filtración	Condiciones de operación	Resultados
Brito-de la Fuente et al., 2010	Leche entera (3.5 % grasa), $d_{particula} \approx 0.2 \mu\text{m}$ microsieve Si_3N_4 , $d_{poro} = 0.8 \mu\text{m}$, $A_m = 4 \text{ cm}^2$. Sistema piloto fluXXion®	$TMP_{pos} = TMP_{neg}$ $TMP_{pos} = 150 \text{ mbar}$ $P_1 - P_2 = 200 \text{ mbar}$ $P_1 = 400-500 \text{ mbar}$ $DCP_{freq} = 15 \text{ HZ}$ $T = 40 \text{ }^\circ\text{C}$	$J = 5000$ a $27,000 \text{ Lm}^{-2}\text{h}^{-1}$ con la TMP (50 a 300 mbar) $DCP_{freq} = 5$ a 15 Hz , aumento del J y $DCP_{freq} \geq 20 \text{ Hz}$, decremento del J
Carpintero-Tepole et al., 2014	*Dispersiones de proteína de leche (MPC-80) + minerales. Proteína = 30, 60 y 90 gL^{-1} , pH= 7.6 y 9.0, $d_{particula} = 0.192 - 0.199 \mu\text{m}$. *microsieve Si_3N_4 , $A_m = 4 \text{ cm}^2$, $d_{poro} = 0.8$ y $0.5 \mu\text{m}$, Sistema piloto fluXXion®	$TMP_{pos} = TMP_{neg}$ $TMP_{pos} = 200 \text{ mbar}$ $P_1 - P_2 = 200 \text{ mbar}$ $P_1 = 400$ a 500 mbar $DCP_{freq} = 15 \text{ HZ}$ $T = 40 \text{ }^\circ\text{C}$	$J = 7,500$ a $20,000 \text{ Lm}^{-2}\text{h}^{-1}$ con $d_{poro} = 0.8 \mu\text{m}$; pH 7.6; 30, 60 y 90 gL^{-1} proteína. $J = 36,481 \text{ Lm}^{-2}\text{h}^{-1}$ con $d_{poro} = 0.8 \mu\text{m}$; pH 9.0; 30 gL^{-1} $J = 0 \text{ Lm}^{-2}\text{h}^{-1}$ con $d_{poro} = 0.5 \mu\text{m}$; pH 7.6; 30 gL^{-1} $J = 8,000 \text{ Lm}^{-2}\text{h}^{-1}$, $d_{poro} = 0.5 \mu\text{m}$; pH 9.0; 30 gL^{-1}
Verwijst et al., 2015	*Leche descremada y leche entera (3.6 % grasa), $d_{particula} \approx 0.2 \mu\text{m}$; microsieve Si_3N_4 , $A_m = 2 \text{ cm}^2$, $d_{poro} = 0.9 \mu\text{m}$, Sistema Cross-flow rotatorio para microsieve (RMFS)	$TMP_{pos} = 50$ a 400 mbar . $DCP_{freq} = 5, 10, 15, 20$ y 25 Hz ; Flujo reverso= 3.6 L/min ; Bomba= 40% , $T = 50 \text{ }^\circ\text{C}$	J incremento con TMP = 50 a 250 mbar. El J disminuyo cuando TMP > 250 mbar. J leche entera= $2.5 - 13 \text{ m}^3\text{h}^{-1}\text{m}^{-2}$ de 50 a 150 mbar. J leche descremada= $8.0 - 27.5 \text{ m}^3\text{h}^{-1}\text{m}^{-2}$ de 50 a 150 mbar. J incremento con $DCP_{freq} = 5$ a 15 Hz y J decreció a $DCP_{freq} \geq 20 \text{ Hz}$.

J = flux de permeado, A_m = área de la membrana, TMP = presión transmembrana, TMP_{pos} = presión transmembrana positiva, TMP_{neg} = presión transmembrana negativa "flujo reverso", P_1 = Presión de entrada, P_2 = Presión de salida, $P_1 - P_2$ gradiente de presión de entrada-salida, DCP_{freq} = frecuencia del *back-pulsing*, d_{poro} = diámetro de poro, $d_{particula}$ = diámetro de partícula, ΔP = presión de filtración en flujo pistón.

Por otra parte, Carpintero-Tepole *et al.*, (2014) estudiaron el efecto del pH (6.0 a 9.0) de dispersiones de proteína (30 a 90 gL⁻¹) de leche sobre el desempeño de microsieves de 0.8 y 0.5 µm. Los resultados indicaron que el rendimiento de los microsieves estuvo en función de las interacciones proteína-membrana generadas a los diversos valores de pH probados. Cuando el pH de las dispersiones incrementó de 7.6 a 9.0, el flux de permeado aumentó de 19,702 a 36,481 Lm²h⁻¹ y de 0 a 8,000 L m²h⁻¹ cuando se usaron microsieves de 0.8 y 0.5 µm respectivamente. Estos autores indicaron que las micelas de caseína estaban cargadas negativamente a pH 9.0, por lo que se incrementaron al máximo las interacciones de repulsión proteína-membrana. Estos resultados sugieren que el desempeño de los microsieves está en función tanto de las propiedades de su superficie como de las propiedades fisicoquímicas del producto.

2.7.2 Emulsificación por membranas

La emulsificación por membranas (ME) es ampliamente utilizada para la producción de emulsiones monodispersas con tamaños de gota promedio que varía de 0.5 a 5 µm (Elwell y Barbano, 2006). La distribución del tamaño de gota va a estar en función de los parámetros de proceso tales como: propiedades de la membrana (tamaño de poro, porosidad, espesor, tipo de superficie, forma y distribución del tamaño de poro), las propiedades de la fase oleosa y acuosa (tensión interfacial, concentración, tipo de emulsificante, viscosidad, densidad y pH) y condiciones de operación (cizallamiento, TMP, temperatura y configuración del módulo de membrana) (Vladisavljević y Schubert, 2003).

La ME consiste en hacer pasar la fase dispersa a través de una membrana porosa, donde la fase continua se encuentra en movimiento y esta se va mezclando con las gotas de aceite que van saliendo de los poros de la membrana. En el caso de ME a partir de una pre-emulsión (*premix*), ésta se hace pasar a través de la membrana para la obtención de pequeñas gotas que salen directamente de los poros de la membrana. En la Tabla 2.6 se muestran algunas investigaciones sobre la producción de emulsiones O/W por emulsificación por membranas. Éstas emulsiones son elaboradas a partir de membranas hidrófilas, como: membranas de vidrio poroso Shirasu (SPG) (Joscelyne y Trägårdh, 2000; van der Graaf *et al.*, 2005; Charcosset, 2009), membranas cerámicas de óxido de aluminio (α -Al₂O₃) (Joseph

y Bunjes, 2014), membranas de α -alúmina y zirconio (Schröder *et al.*, 1998), membranas macroporosas de vidrio y sílice (Joscelyne y Trägårdh, 2000) y microsieves (Abrahamse *et al.*, 2002; Vladislavljević y Williams, 2006).

Tabla 2.6. Emulsificación por membranas para la obtención de emulsiones monodispersas O/W, adaptado de Joscelyne y Trägårdh (2000).

Autor	Membrana/ d_{poro}	Superficie	Condiciones de operación	Emulsión	$d_{gota}(\mu\text{m})$
Schröder, Schubert et al., 1997	Membraflow cerámica de 0.1, 0.2 y 0.8 μm	hidrofílica	Fase oleosa: aceite vegetal Fase agua: agua + 2% wt SDS y Fase agua: agua+ 0.1 % wt Tween 20, flux: 10-40 L/m ² h	O/W	$<d_{poro}$
Kawakatsu, Kikuchi et al., 1997	Membrana de silicón/ 6 μm	Hidrofílica o hidrofóbica	Fase oleosa: aceite de girasol + 0.3 % wt monolaurato de sorbitan. Fase acuosa: agua + SDS	O/W y W/O	$4 d_{poro}$
Peng and Williams 1998	Capilares de vidrio/ 5-200 μm		Fase oleosa: aceite mineral + 3 % ácido iso esteárico. Fase acuosa: agua + 3.5 % tri- etanolamina + 0.3 % wt sodio nipastat, $V_x: 1 \text{ ms}^{-1}$	O/W	$15 d_{poro}$ $50 d_{poro}$
Williams, Peng et al., 1998	Cerámica/ 0.2 y 0.5 μm	hidrofílica	Fase oleosa: aceite mineral. Fase acuosa: agua + 36.4 % sorbital (70) + 2.16 % wt dobanol 91-8 + 0.04 % wt formalin, flux: 7.41 L/m ² h, $V_x: 1 \text{ ms}^{-1}$	O/W	$4 d_{poro}$
Joscelyne y Trägårdh 1999	Cerámica/ 0.1 μm	hidrofílica	Fase oleosa: aceite vegetal + 8% v/v monoglicerido. Fase acuosa: leche descremada. J:140 L/m ² h $V_x: 9 \text{ ms}^{-1}$	O/W	$3 d_{poro}$

Continúa **Tabla 2.6.**

Autor	Membrana/ d_{poro}	Superficie	Condiciones de operación	Emulsión	d_{gota} (μm)
(Hancocks <i>et al.</i> , 2016)	Membrana de vidrio porosa Shirasu 1 μm , cerámica (TiO ₂)/ 1 μm	Hidrofílica	Fase oleosa: aceite de girasol + Tween20, Tween80, SDS y lecitina de soya	O/W	1.0
(Zanatta <i>et al.</i> , 2017)	Membranas microporosas de SPG 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 1.1 μm	Hidrofílica	Fase oleosa: aceite de soya + Tween 20, Tween 80, poloxámero 188, SDS, laurato de sacarosa.	O/W	$d_{gota}/$ d_{poro} 1:0.4, 1:8.2

Como se observó en la Tabla 2.6, se usan tamaños de poro de 0.05 a 14 μm para la producción de emulsiones O/W, siendo los surfactantes sintéticos los más usados (polisorbato 20 “tween 20”, polisorbato 80 “tween 80”, oleato de sorbitán, poloxámero 188, dodecilsulfato de sodio “SDS” y laurato de sacarosa) debido a que estos garantizan la obtención de pequeñas gotitas de aceite por sus altos valores de HLB (HLB > 10) (Zhu y Barrow, 2005). Actualmente son muy pocos los estudios que aborden la producción de emulsiones O/W a partir de emulsificantes naturales como lecitina de yema de huevo, debido a sus bajos valores de HLB (HLB > 8) comparado con los emulsificantes sintéticos.

2.7.3 Separación de la fase oleosa de la fase acuosa a partir de emulsiones O/W

La MF es empleada para la producción de aguas potables a partir de aguas residuales con una elevada concentración de aceite (0.1 a 20 %), donde el objetivo principal es la separación de la fase oleosa del agua (fase acuosa) usando membranas tubulares. Se encuentra reportado que el uso de membranas con tamaños de poro de 0.02 a 3 μm , permite la obtención de aguas puras con rechazos de aceite ≥ 85 % (Tabla 2.7) (Lin y Lan, 1998; Ebrahimi *et al.*, 2009; Vasanth *et al.*, 2011; Fang *et al.*, 2013; Vasanth *et al.*, 2013; Emani *et al.*, 2014b; a; Tummons *et al.*, 2016).

Tabla 2.7. Efecto de las condiciones de operación sobre el desempeño de la microfiltración de emulsiones O/W para la separación de emulsiones O/W, fuente Emani *et al.*, (2014b)

Autor	Propiedades de la membrana		Concentración aceite (mg/L)	Tiempo (min)	Permeabilidad ($\text{m}^3/\text{m}^2 \text{ skPa}$)	Presión (kPa)	Rechazo (%)
	d_{poro} (μm)	ε (%)					
Vasanth <i>et al.</i> , 2011	1.30	30	125	30	2.21×10^{-6}	276.4	85
Monash <i>et al.</i> , 2011	0.98	44	200	30	2.31×10^{-7}	345.4	96
Nandi <i>et al.</i> , 2009	0.55	42	50	30	3.28×10^{-7}	41.37	97.3
Vasanth <i>et al.</i> , 2013	1.21	26	200	30	3.39×10^{-8}	69.0	96
Emani <i>et al.</i> , 2014	2.16	37.4	400	30	3.65×10^{-8}	206.70	97.9

Por otra parte, algunos autores han estudiado el mecanismo de transporte de las gotas de aceite durante la microfiltración de emulsiones O/W, con el objetivo de establecer bajo qué condiciones de operación las gotas pueden ser permeadas, rechazadas y sufrir rompimiento. Park *et al.*, (Park *et al.*, 2001) estudiaron el efecto de la presión crítica ($P_{\text{crítica}}$) sobre la distribución de tamaño de gota de una emulsión de queroseno. Estos autores observaron que las gotas de aceite con tamaños menores o similares al tamaño de poro ($d_{\text{gota}}/d_{\text{poro}} \approx 1$) pueden pasar a través de los poros sin sufrir destrucción. Sin embargo, cuando la relación $d_{\text{gota}}/d_{\text{poro}} > 1$, las gotas de aceite sufrieron rompimiento para la formación de gotas pequeñas debido a que la $P_{\text{crítica}}$ fue similar a la presión de capilaridad (P_c).

Recientemente, algunos autores se han dedicado a estudiar el transporte de las gotas de aceite a través de los poros de la membrana en base a simulaciones numéricas. Darvishzadeh y Priezjev (2012) y Darvishzadeh *et al.*, (2013) estudiaron numéricamente el efecto de la TMP y la velocidad de flujo cruzado sobre la entrada dinámica de las gotas de aceite a través de poros circulares. Los resultados de estas investigaciones sugieren que si la TMP excede a la $P_{\text{crítica}}$, las gotas de aceite pueden penetrar la membrana. Sin embargo, si la TMP se encuentra por debajo de la $P_{\text{crítica}}$, ocurre la separación de las fases (oleosa y acuosa).

La $P_{critica}$ es la presión necesaria para lograr el movimiento de las gotas a través de los poros, es decir, es la suma de las caídas de presión a través de las interfaces aceite-agua y se puede calcular usando la ecuación de Laplace (Ec. 19) (Nazzal y Wiesner, 1996).

$$TMP_{crit} = \left(\frac{2\sigma_{O/W}}{r^*} \right) - \left(\frac{2\sigma_{O/W}}{R^*} \right) \quad \text{Ec. 19}$$

Dónde: $\sigma_{O/W}$ es la tensión interfacial entre el aceite y el agua, r^* el radio de la curvatura de la porción avanzada de la gota; $r^* = r_{poro}/\cos \theta$, R^* es el radio de la curvatura de la gota rechazada. R^* puede ser calculada a partir de la diferencia que existe entre el volumen de la gota de aceite total y la porción de gota introducida en el poro de la membrana. Por lo tanto, la presión crítica necesaria para forzar que una gota de aceite pueda pasar a través de un poro de una membrana, puede ser calculada por la Ec. 20:

$$TMP_{crit} = 2\gamma_{O/W} \frac{\cos \theta}{r_{poro}} x \left[1 - \left\{ \frac{2 + 3 \cos \theta - \cos^3 \theta}{4 \left(\frac{r_{gota}}{r_{poro}} \right)^3 \cos^3 \theta - (2 - \sin \theta + \sin^3 \theta)} \right\}^{1/3} \right] \quad \text{Ec. 20}$$

Donde, r_{poro} es el radio nominal del poro, r_{gota} es el radio de la gota de aceite y θ el ángulo de contacto entre la interface aceite y agua. Las investigaciones más sobresalientes sobre el transporte de gotas de aceite a través de los poros son mostradas en la Tabla 2.8. Estas investigaciones señalan que la $P_{critica}$, es un predictor razonable que proporciona el valor de TMP necesario para que las gotas de aceite puedan ser permeadas, rechazadas o sufrir algún tipo de rompimiento. Sin embargo, un inconveniente de la ecuación de Young-Laplace (Ec. 20), es que esta ecuación supone que las gotas se transportan a través de los poros por efectos de tensión superficial y que la acumulación y el rechazo de las gotas de aceite es superada. A nivel experimental, esto no ocurre ya que durante el procesamiento de emulsiones O/W, el principal problema es el taponamiento de la membrana causado por la aglomeración y coalescencia de las gotas de aceite.

Tabla 2.8. Efecto de las condiciones hidrodinámicas sobre el transporte de las gotas de aceite durante la microfiltración de emulsiones O/W.

Autor	Tipo de emulsión/ membranas	Resultados
Nazzal y Wiesner (1996)	Emulsión clorobenceno/agua (500 mg/L), $\sigma = 52$ dinas/cm, $\theta = 155^\circ\text{C}$ y $d_{gota} = 1.0 \mu\text{m}$. Membranas α -Alúmina de 0.05, 0.2, 0.5 y 0.8 μm , TMP= 0.2 a 2 bar, Re= 600	TMP $\geq P_{crítica}$, permeación de las gotas. $P_{crítica} = 2$ bar las gotas atravesaron los poros de 0.5 y 0.8 μm . TMP $< P_{crítica}$ ruptura de las gotas Rechazo de gotas con reducción del poro
Darvishzadeh y Priezjev (2012)	Emulsión queroseno/agua: $\rho_0 = 889$ Kg/m ³ , $\mu_o/\mu_w = 2.4$, $\sigma = 0.0191$ N/m, $r_{gota} = 1.0 \mu\text{m}$ Modelamiento: Software FLUENT, $r_{poro} = 0.15$ a 1.4 μm , TMP= 0.85 a 1.15 bar, $\theta = 90^\circ$.	TMP $< P_{crítica}$ retención de las gotas a cualquier V_x . TMP $> P_{crítica}$ permeación de las gotas a bajas V_x y deformación de gotas a alta V_x TMP y V_x elevadas, ruptura de las gotas.
Darvishzadeh y Tarabara (2013)	$r_{poro} = 0.5 \mu\text{m}$, TMP= 0.85 a 1.15 bar, $\theta = 115$ a 155° , $V_x = 0$ a 55 (10 ⁵ s ⁻¹). Emulsión queroseno/ agua: Software ANSYS-FLUENT, $\rho_0 = 889$ Kg/m ³ , $\mu_o/\mu_w = 1$ a 20, $\sigma = 9.55$ a 38.2 mN/m, $r_{gota}/r_{poro} = 3$ a 5	TMP $> P_{crítica}$ permeación de las gotas cuando aumenta la V_x . $d_{gota} > d_{poro}$, grandes gotas sufren un alargamiento y ruptura. $d_{gota} < d_{poro}$, gotas pequeñas penetraron en el poro a baja $P_{crítica}$ y sufrieron ruptura.

J = flux, TMP =presión transmembrana, V_x = velocidad de flujo cruzado, $P_{crítica}$ = presión crítica.

El transporte de las gotas de aceite de emulsiones O/W ha sido estudiado usando observación directa a través de membranas (DOM). Tummons *et al.*, (2016) estudiaron el tipo de ensuciamiento que se genera en membranas de MF durante el procesamiento de emulsiones modelo (0.1 % hexadecano) preparadas con SDS. Estos autores emplearon un microscopio (Axio Imager.M1, Zeiss) equipado con una cámara (Digital Color video camera model TK-C921BEG, JVC) para determinar el tipo de ensuciamiento que se genera en tiempo real en una membrana Anopore ($d_{poro} = 0.2 \mu\text{m}$) y una membrana de PCTE ($d_{poro} = 5 \mu\text{m}$).

Los resultados de esta investigación revelaron que el ensuciamiento con este tipo de membranas ocurre en tres etapas: (1) deposición y agrupamiento, (2) deformación (3) coalescencia de las gotas de aceite. Cuando emplearon una membrana Anopore de 0.2 μm , las gotas de aceite fueron rechazadas por completo. Sin embargo, las gotas más pequeñas ($d_{poro} < 5 \mu\text{m}$) pasaron a través de los poros y las gotas más grandes ($d_{poro} > 5 \mu\text{m}$) fueron deformadas y permeadas, cuando se usó una membrana de PCTE. El rechazo de la fase oleosa fue $\geq 98\%$ y el flux de permeado disminuyó $\approx 10\%$ del valor inicial.

2.7.4 Homogenización de la distribución de tamaño de gota de emulsiones O/W

La MF se usa para homogenizar la distribución de tamaño de gota de emulsiones farmacéuticas con el fin de obtener emulsiones con tamaños de gota $\leq 1 \mu\text{m}$ (Benita y Levy, 1993). La principal característica de estas emulsiones por ser por vía intravenosa, es el control del tamaño de gota, ya que tiene un efecto directo sobre su toxicidad y estabilidad (Floyd, 1999).

Bullón *et al.*, (2002) estudiaron el efecto de la hidrofobicidad de las membranas sobre el desempeño de la microfiltración de emulsiones modelo al 30 % aceite (emulsificante sintético, Itan 100). Las emulsiones modelo fueron procesadas utilizando membranas tubulares de cerámica con diferentes tamaños de poro (0.2, 1.2 y 1.4 μm). Los resultados mostraron que los principales parámetros que afectaron el rendimiento del proceso fueron las condiciones de operación y las interacciones que existen entre la membrana y la emulsión. Cuando una emulsión modelo 30 % fue procesada con una membrana hidrófila de 1.2 y 1.4 μm , el flux de permeado aumentó con la TMP y las propiedades fisicoquímicas (tamaño de gota promedio y viscosidad) de las muestras de permeado permanecieron iguales con respecto a la emulsión original. Sin embargo, cuando se usó una membrana hidrofóbica de 1.4 μm se observó coalescencia de las gotas de aceite, incluso a pesar de que el tamaño de poro era mayor que el tamaño de las gotas. Los resultados obtenidos con una membrana de 0.2 μm mostraron que el flux de permeado disminuyó con la TMP y que las muestras de permeado estaban formadas exclusivamente de agua.

Mientras tanto, Brouillet *et al.*, (2003) estudiaron la modificación de la distribución de tamaño de gota de emulsiones modelo al 20 % aceite usando membranas cerámicas de MF de diferente tamaño de poro (0.8, 1.2 y 1.4 μm). El rendimiento de la MF se vio afectada por el método de preparación de las emulsiones. Las emulsiones que se prepararon por el método convencional (alto cizallamiento con Ultra Turrax), dieron como resultado en todos los casos rompimiento de las gotas de aceite durante su microfiltración, mientras que el método de emulsificación por concentración permitió la producción de emulsiones más estables (sin coalescencia). Los resultados mostraron que cuando se procesaron emulsiones modelo (donde el emulsificante fue Tween 80) con el uso de una membrana de 1.2 μm , fue posible disminuir el tamaño de gota promedio de 2 a \approx 1 μm . Estos autores observaron que el d_{gota} decreció con el aumento de la TMP (0 a 11 bar) y de la velocidad lineal (0 a 3 m/s).

Como se vio anteriormente, la MF se lleva a cabo principalmente con emulsiones O/W preparadas a partir de emulsificantes sintéticos (Intan-100, Tweens 20 y 80). Los emulsificantes sintéticos mejoran la estabilidad de la emulsión por su alto Balance hidrófilo-lipofílico (HLB \approx 11,0) y reducen las interacciones entre las gotas de aceite con la superficie de la membrana. Actualmente, no existen estudios sobre la MF de emulsiones farmacéuticas O/W preparadas a partir de emulsificantes de origen natural (lecitina de yema de huevo) con el propósito "de esterilización en frío" utilizando membranas de diámetros de poro $<1.2 \mu\text{m}$. Esto hace más complejo el procesamiento de estas emulsiones debido a su alta composición de fosfolípidos y su bajo ($\leq 8,0$) valor de HLB proporcionada por lecitina. Por otro lado, la mayoría de las investigaciones sobre la microfiltración de emulsiones O/W ha reportado el uso de membranas cerámicas tubulares para su procesamiento. Sin embargo las propiedades de superficie y morfología de las membranas tubulares (elevados espesores, alta tortuosidad y rugosidad de sus canales) podrían estar provocando un taponamiento severo por la deposición de la fase oleosa sobre la membrana. Por lo que el objetivo de este trabajo fue evaluar el rendimiento de las membranas MF de diferente microestructura interna (poros uniformes e interconectados), naturaleza (poliméricas y cerámicas), forma (tubular y plana) y tamaños de poro (0.2 a 0.8 μm) durante el procesamiento de emulsiones O/W con una elevada concentración de aceite (10, 20 y 30 %) usando sistemas en flujo pistón y flujo cruzado. Las propiedades fisicoquímicas de emulsiones O/W fueron evaluadas antes y después de cada experimento de MF. Esto con el fin de determinar el efecto de la morfología de la membrana y condiciones del proceso sobre la estabilidad de las emulsiones O/W.

3 JUSTIFICACION

La mayoría de los trabajos reportados en la literatura sobre microfiltración de emulsiones O/W se ha dedicado principalmente a cuatro aplicaciones: 1) esterilización en frío de leche entera y descremada considerando a la leche como una emulsión, 2) emulsificación por membranas, 3) separación de la fase oleosa de la fase acuosa a partir de emulsiones O/W y 4) distribución de tamaño de gota para la obtención de emulsiones farmacéuticas mono-dispersas. Actualmente no existen estudios sobre la microfiltración de emulsiones farmacéuticas elaboradas a partir de emulsificantes de origen natural (soya o lecitina de yema de huevo), con el propósito de "esterilización en frío" usando membranas con diámetros de poro $< 1.2 \mu\text{m}$. Un factor que no ha sido considerado en estas investigaciones y que tiene un impacto en el rendimiento de la microfiltración, son las propiedades de superficie y morfología de las membranas utilizadas para estos propósitos. La mayor parte de las investigaciones sobre la microfiltración de emulsiones O/W ha reportado el uso de membranas cerámicas tubulares para su procesamiento. Sin embargo, es necesario probar diferentes tipos de membranas para obtener más información sobre qué características morfológicas (espesor, porosidad y distribución de tamaño de poro) tienen un mayor impacto sobre fenómenos de coalescencia o ruptura de las gotas durante la microfiltración de emulsiones O/W preparadas con lecitina de yema de huevo. En la literatura hay antecedentes sobre el efecto de la morfología de membranas orgánicas e inorgánicas sobre el rendimiento de la microfiltración en sistemas, tales como coloides, partículas y proteínas (Benito *et al.*, 2004; Villalobos, 2005) pero no existen para emulsiones farmacéuticas O/W.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Evaluar el desempeño de membranas orgánicas e inorgánicas con diferente microestructura interna (poros uniformes e interconectados), propiedades de superficie (espesor, porosidad e hidrofiliicidad), geometría (tubular y plana) y tamaños de poro ($d_{poro} = 0.22$ a $0.8 \mu\text{m}$) durante la microfiltración (modo flujo pistón y tangencial) de emulsiones farmacéuticas modelo y comerciales (10, 20 y 30% aceite en agua).

4.2 Objetivos Específicos

1. Evaluar el desempeño de membranas cerámicas tubulares ($d_{poro} = 0.8 \mu\text{m}$) durante el procesamiento de una emulsión farmacéutica modelo al 20 % de aceite en agua, ajustada al PI de la membrana y operada en un sistema de flujo de tangencial (Tami®).
2. Evaluar el desempeño de membranas orgánicas de PCTE (poros uniformes) con tamaños de poro de 0.8 y 0.4 μm , durante el procesamiento de emulsiones farmacéuticas comerciales al 10, 20 y 30 % de aceite en agua, procesadas en una celda de flujo pistón.
3. Estudiar el efecto de la microestructura interna (poros uniformes e interconectados) y de las propiedades de superficie (espesor, porosidad e hidrofiliicidad) de membranas orgánicas (PCTE, CA y NY) e inorgánicas (Anodisc y microsieves), de tamaños de poro de 0.22 - 0.26 μm , sobre el desempeño de la MF de una emulsión farmacéutica comercial al 20 % de aceite en agua, procesada en una celda de flujo pistón.
4. Estudiar el efecto de la estrategia anti-taponamiento de flujo pulsátil (*backpulsing*) sobre el desempeño de membranas de última generación (*microsieves*) con diferentes tamaños de poro ($d_{poro} = 0.26$ a $0.8 \mu\text{m}$) durante el procesamiento de una emulsión farmacéutica comercial al 20% de aceite en agua, en un sistema piloto de flujo tangencial (fluXXion®).
5. Evaluar el efecto de las propiedades físicas de las membranas y de las condiciones del proceso de MF sobre las propiedades fisicoquímicas (distribución de tamaño de gota, potencial zeta, pH, conductividad y viscosidad aparente) de las emulsiones procesadas.

5 MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Metodología general

La metodología general para el procesamiento de emulsiones farmacéuticas comerciales y modelo, consistió de tres etapas (Figura 5.1). En la *primera etapa* se llevó a cabo la determinación de las propiedades de superficie (punto isoeléctrico, PI y potencial- ζ) de las membranas cerámicas tubulares de TiO_2 , empleando el método electro-viscoso. La determinación de las propiedades de superficie proporcionó información sobre la carga de las membranas cerámicas a diferentes valores de pH, así como el PI de éstas. Una vez obtenidos estos datos, se llevó a cabo el procesamiento de una emulsión farmacéutica modelo al 20 % aceite, ajustada al PI de la membrana cerámica de TiO_2 de 0.8 μm , utilizando un sistema tangencial Tami®. En la *segunda etapa* se llevó a cabo la MF de emulsiones farmacéuticas comerciales al 10, 20 y 30 % aceite en agua, utilizando membranas orgánicas (PCTE, CA y NY) e inorgánicas (Anodisc y *microsieves*) de diferentes tamaños de poro (0.2, 0.4 y 0.8 μm). Primero se evaluó el desempeño de membranas orgánicas de PCTE (poros uniformes) con tamaños de poro de 0.4 y 0.8 μm , sobre la MF de emulsiones farmacéuticas comerciales al 10, 20 y 30 % aceite en agua, procesadas en una celda millipore® de flujo pistón. En la segunda ronda de experimentos se evaluó el desempeño de membranas orgánicas e inorgánicas de 0.2-0.26 μm , con diferente microestructura interna (poros uniformes e interconectados) y propiedades de superficie (espesor, porosidad e hidrofiliidad), durante el procesamiento de una emulsión farmacéutica comercial al 20 % aceite en agua, procesada en una celda de flujo pistón®. Finalmente, en la tercera etapa se estudió el efecto de las estrategias anti-taponamiento (*backpulsing*), sobre el desempeño de membranas inorgánicas de última generación (*microsieves*) con diferentes tamaños de poro (0.26, 0.5 y 0.8 μm), durante el procesamiento de una emulsión farmacéutica comercial al 20 % aceite en un sistema flujo tangencial fluXXion®, bajo condiciones de operación constantes ($TMP_{pos} = TMP_{neg}$, P_1 , $P_1 - P_2$ y DCP_{freq}). Cabe señalar que las propiedades fisicoquímicas de las emulsiones O/W (distribución de tamaño de gota, concentración de gotas, potencial zeta, pH y viscosidad aparente) fueron evaluadas antes y después de la MF con el fin de determinar su efecto sobre la estabilidad de las mismas.

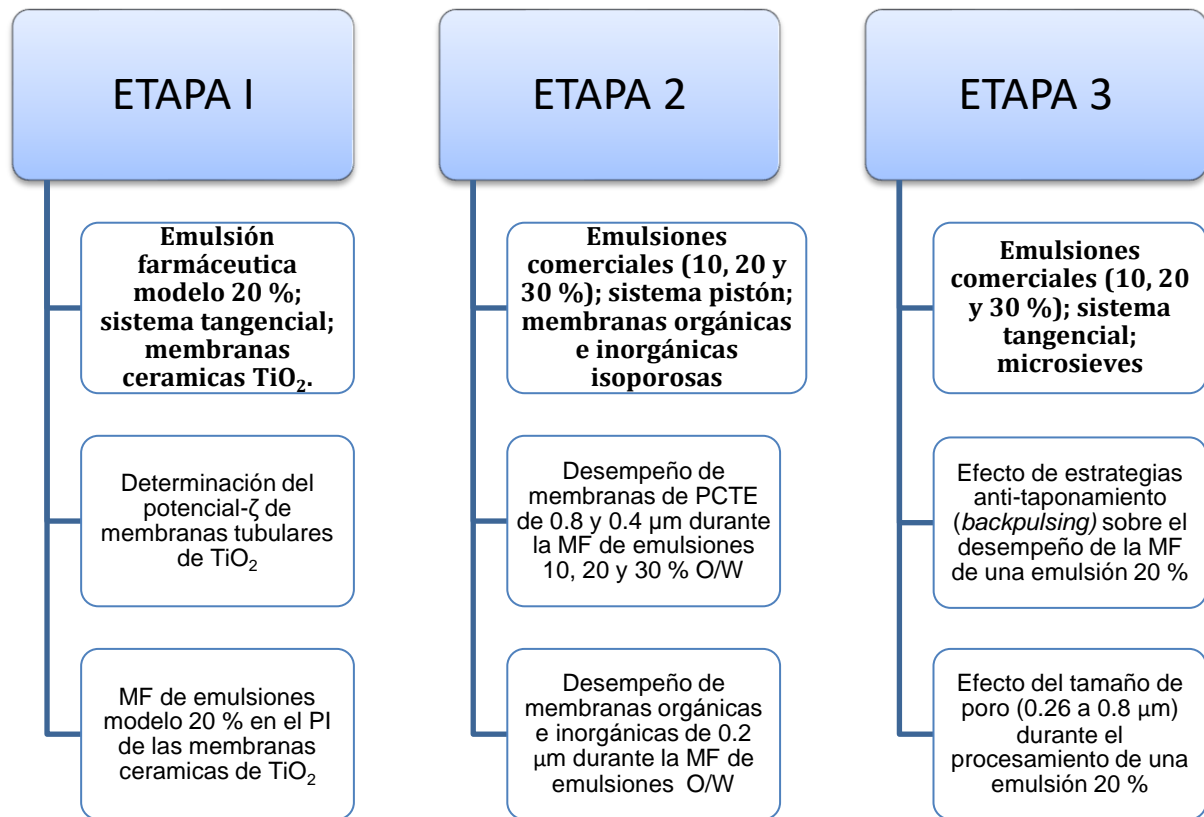


Figura 5.1. Metodología general para la microfiltración de emulsiones O/W usando membranas orgánicas e inorgánicas.

5.2 Características de las emulsiones farmacéuticas modelo y comerciales

5.2.1 Preparación de las emulsiones modelo O/W

a) Emulsiones preparadas por el método convencional: Se preparó una emulsión modelo O/W con una composición similar a una emulsión farmacéutica comercial al 20 % de aceite, usando el método convencional (homogeneizador de alto cizallamiento). La fase oleosa fue preparada a partir de aceite de soya (20 %) y la fase acuosa de agua, donde el emulsificante fueron fosfolípidos de lecitina de yema de huevo. La elaboración de las emulsiones modelo se resumen en tres etapas: pre-emulsificación, ajuste de pH y

microfiltración como se observa en la Figura 5.2. Las fases fueron preparadas por separado, por una parte la fase oleosa se obtuvo a partir de la mezcla de aceite de soya y fosfolípidos de lecitina de yema de huevo, los cuales fueron mezclados en un recipiente de acero inoxidable a 70 °C por 18 minutos (20 fuerzas g). En cuanto a la fase acuosa, el agua y glicerol fueron mezclados a 70 °C por 10 minutos (14 fuerzas g). La pre-emulsificación consistió en adicionar la fase oleosa a la fase acuosa empleando un homogeneizador de alto cizallamiento (Pro-Scientific 3D) por 10 a 12 minutos (3629 fuerzas g). Es esta etapa se obtuvo una emulsión gruesa con $d_{gota} \approx 0.5$ a 10 μm , la cual fue ajustada al pH deseado (Thermo Scientific Orion A 215) para finalmente ser llevada al sistema de filtración tangencial (Sivalab-TAMI®, Francia).

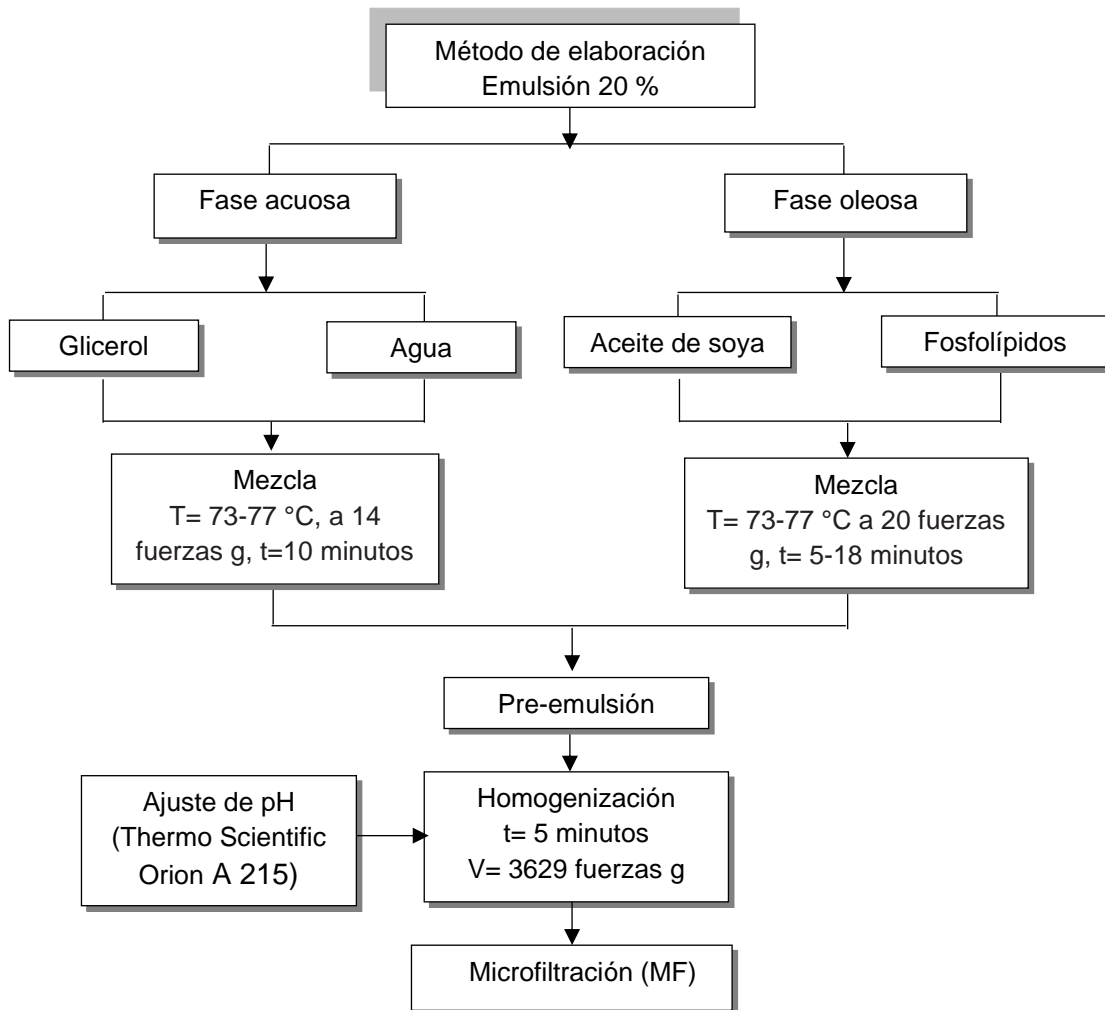


Figura 5.2. Elaboración de una emulsión farmacéutica modelo al 20 % aceite en agua.

- b) Fórmula láctea Nutramigen Premium con LGG*: La fórmula láctea para lactantes, Nutramigen Premium con LGG® fue utilizada en este trabajo, debido a que posee una composición similar a una emulsión farmacéutica O/W (26 % de aceite vegetal, 17% de hidrolizados de caseína, 7% de almidón de maíz, 2 % de vitaminas, minerales y prebióticos LGG).

La reconstitución de la fórmula láctea Nutramigen consistió en la preparación de 60 ml de dispersión de Nutramigen (60 ml agua + 9 g de Nutramigen polvo).

1. Nutramigen en polvo fue dispersada en agua des-ionizada a 50/55 °C por 5 minutos empleando un agitador magnético.
2. La dispersión de Nutramigen fue mezclada con un homogenizador de alto cizallamiento (Pro-Scientific 3D) a 1120 fuerzas g por 5 minutos.
3. Las dispersiones fueron ajustadas a pH 6.0 (PI de la membrana) con HCL (0.1 M).

5.2.2 Emulsiones comerciales O/W

Emulsiones comerciales O/W en formulaciones del 10, 20 y 30 % aceite (aceite de soya) fueron utilizadas en este trabajo, donde el emulsificante fueron fosfolípidos de lecitina de yema de huevo y la fase acuosa agua.


5.3 Membranas de MF empleadas en el procesamiento de emulsiones O/W

5.3.1 Membranas cerámicas tubulares

Las propiedades de superficie y características morfológicas de las membranas cerámicas que se emplearon para el procesamiento de una emulsión modelo al 20 % aceite se observan en la Tabla 5.1. Las membranas fueron proporcionadas por la empresa francesa TAMI, las cuales están formadas por un soporte tubular de cerámica (tubo de ZrO₂ con 7 canales) con una capa activa de TiO₂.

Estas membranas son hidrofílicas y cuentan con canales en forma de pétalos en toda su longitud, los cuales permiten una mayor superficie de filtración con un mismo diámetro de tubo exterior.

Tabla 5.1. Características de las membranas cerámicas tubulares de MF de TiO₂.

Características	Membranas de TiO ₂	Canales
Diámetro de poro	0.2, 0.45 y 0.8 μm	
Diámetro hidráulico	2.0 mm	
Diámetro externo	10.0 mm	
Nº canales	7	
Área (A)	0.031 m ²	
Dimensiones	60 x 10 mm	
Capa activa	Oxido de Titanio	
Soporte	Oxido de zirconio	

5.3.2 Membranas isoporosas de microfiltración

Las membranas usadas en este trabajo tenían un diámetro de 47 mm y un área efectiva de 15 cm². En la Tabla 5.2 son mostradas las características de cada membrana. Las membranas usadas fueron membranas isoporosas y pueden ser clasificadas de acuerdo a la morfología de sus poros en poros uniformes y poros interconectados. Las membranas de PCTE, Anopore y microsieve tienen poros rectos y una distribución de tamaño de poro estrecha. Estas membranas tienen una porosidad muy baja, siendo la porosidad más baja para membranas de PCTE, mientras que los *microsieves* poseen el menor grosor (< 1 μm). Las membranas de poliéster/NY y CA se caracterizaron por poseer una estructura de red fibrosa con poros interconectados y una alta porosidad. Estas membranas poseen el mayor espesor y una amplia distribución de tamaño de poro (Tabla 5.2).

Es importante mencionar que membranas de PCTE son modificadas químicamente mediante un tratamiento superficial con polivinilpirrolidona (PVP) (Lettmann *et al.*, 1999; Ulbricht, 2006) con el fin incrementar su carácter hidrofílico, mientras que las membranas Anopore, CA y NY son naturalmente hidrófilas. En el caso de los *microsieves*, estos son de naturaleza hidrofóbica por su capa de nitruro de silicio, por lo que deben recibir un pretratamiento o activación previo a cada experimento de MF para inducir su hidrofiliidad. La activación de los *microsieves* se llevó a cabo como fue descrito por Brito-de la Fuente *et al.*, (2010).

Tabla 5.2. Características morfológicas de las membranas de MF empleadas durante la MF de emulsiones comerciales O/W.

Conectividad del poro	Material de membrana	Tamaño poro (μm)	Espesor (μm)	Porosidad (%)	Densidad del poro (poros/cm ²)
Poros rectos e uniformes	Policarbonato ^a	0.22	10	10	3×10^8
		0.4	10	13	1.5×10^8
		0.8	9	15	3×10^7
	Alumina anodizada ^a	0.22	60	31	1×10^9
	Nitruro de silicio ^b	0.26, 0.35, 0.5 y 0.8	1.0	30-40	3×10^8
Poros interconectados	Acetato de celulosa ^c	0.22	120	70	-
	Poliéster / Nylon ^d	0.22	85-125	70-80	-

*Tamaño de poro, espesor, porosidad y densidad de poro fueron proporcionados por la manufactura: ^aWhatman filters-GE Healthcare, ^bfluXXion, B.V., ^cSartorius AG; ^dGVS, Life science.

5.4 Sistemas de filtración empleados en el procesamiento de emulsiones O/W

5.4.1 Sistema de flujo tangencial Tami®: membranas cerámicas tubulares

Los experimentos de MF fueron conducidos en un sistema piloto de membranas de flujo cruzado (Sivalab-TAMI, Francia), como se esquematiza en la Figura 5.3. En este sistema el volumen de muestra empleado fue de 8 L a una temperatura de alimentación de 25 °C para cada experimento de MF. Las presiones de entrada (alimentación, P1), salida (retenido, P2) y permeado (P3) fueron ajustadas por manómetros hasta obtener el valor deseado de TMP (TMP= 0.2 a 1.0 bar).

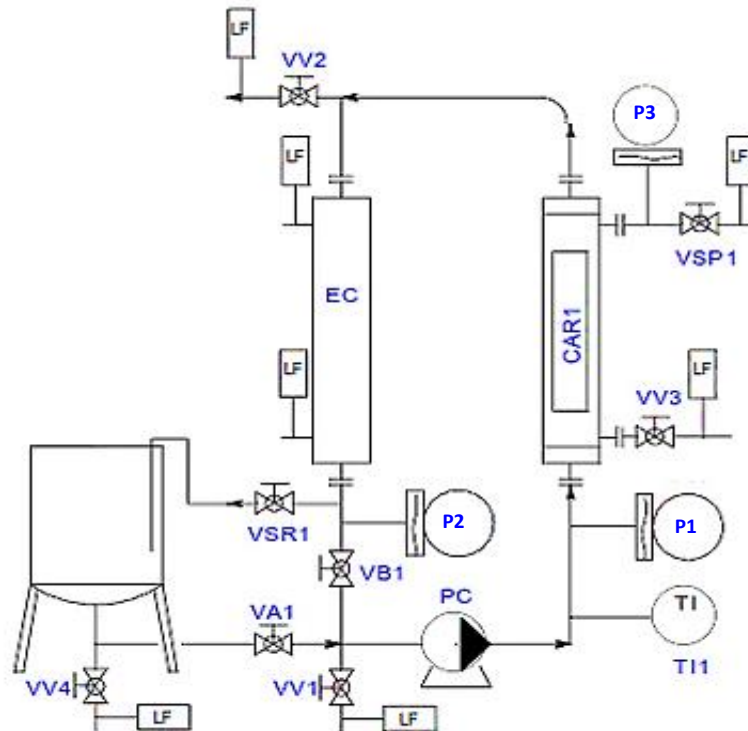


Figura 5.3. Representación Esquemática del sistema piloto de membrana de flujo cruzado (Sivalab-TAMI, Francia). Válvula de alimentación (VA1); Válvula de circulación (VB1); Válvula del retenido (VSR1); Válvula de drenaje (VV1); Válvula de purga (VV2); Válvula de drenaje del permeado (VV3); Válvula de drenaje BL/BN (VV4); Termómetro (TI1); Manómetro de entrada (P_1); Manómetro de salida (P_2); Manómetro permeado (P_3); Válvula de salida de permeado (VSP1); Bomba de circulación (PC); Carcasa (CAR).

El permeado fue re-colectado en un vaso de precipitado que se encontraba colocado sobre una balanza Ohaus Explorer (EP12001C), la cual estaba conectada a una computadora portátil. La variación de peso del permeado fue registrado cada 5 s por el programa Windwedge. La resistencia total (R_T) fue calculada a partir de datos del flux de permeado estable, usando la ecuación $R_T = \Delta P_{TM} (\mu.J)$. Una vez completada la corrida, las membranas cerámicas fueron enjuagadas con agua des-ionizada para retirar la capa de polarización formada y el protocolo de limpieza se llevó a cabo para la limpieza general del sistema.

5.4.1.1 Estrategia experimental: sistema de flujo tangencial Tami®

La estrategia experimental en el sistema tangencial de membranas de flujo cruzado (Sivalab-TAMI, Francia) consistió en dos etapas. En la primera etapa se obtuvieron los valores de potencial zeta y PI de las membranas cerámicas de TiO_2 . Una vez obtenidos estos datos, se prosiguió al procesamiento de mezclas de minerales al PI de las membranas para corroborar que en este punto se minimizan las interacciones entre soluto-membrana, como se ha reportado en la literatura. En la segunda etapa se llevó a cabo el procesamiento de una emulsión modelo al 20 % aceite utilizando un tamaño de poro de $0.8 \mu m$. Cabe señalar que en esta serie de experimentos, las pruebas de microfiltración se llevaron a cabo ajustando el pH de las emulsiones al PI de la membrana y a un valor por arriba de este, con el objetivo de ver el efecto de las interacciones electrostáticas entre emulsión-membrana sobre el rendimiento de la MF. Todas las pruebas de filtración se realizaron por duplicado y las propiedades fisicoquímicas (distribución de tamaño de gota, ζ -potencial y pH de las emulsiones) fueron evaluadas antes y después de la MF con el fin de estudiar la estabilidad de las emulsiones.

5.4.1.2 Determinación del potencial zeta de las membranas cerámicas

La determinación del potencial- ζ de las membranas cerámicas de TiO_2 (0.8 y $0.2 \mu m$) fue llevado a cabo por el método electroviscoso (Huisman *et al.*, 1998). La metodología para la determinación del potencial- ζ fue la siguiente:

Etapa 1: En la primera etapa el flux de permeado de las membranas cerámicas fue calculado usando soluciones de NaCl a diferentes concentraciones ($1 \cdot 10^{-4}$ M a 0.1 M), manteniendo constantes el pH (5.0) y la temperatura (20 °C) de la solución. Los resultados obtenidos a la máxima concentración de NaCl evaluada (0.1 M) permitieron obtener la resistencia máxima aparente ($R_{a_{max}}$) de la membrana y la concentración de sal a la cual se obtiene el valor máximo del flux. Con los resultados obtenidos se calculó el radio de poro estimado de la membrana a partir de la relación: $r = 2.5/\kappa_{max}$.

Etapa 2: En la segunda etapa, se estudió el efecto del pH (5.0 a 8.0) sobre el flux de permeado de membranas cerámicas usando concentraciones de NaCl de 0.001 M y 0.03 M. La temperatura (20 °C) y las condiciones hidrodinámicas (TMP=0.2 bar, velocidad tangencial= 5 m/s) se mantuvieron constantes en todos los experimentos. El rango de pH donde se obtienen los mayores valores de flux está relacionado con el valor del punto isoeléctrico, siendo μ_a/μ_0 cercano a 1 debido a que el efecto electroviscoso es insignificante, por lo que la resistencia aparente (R_a) se iguala a la resistencia de la membrana (R_m).

Etapa 3: Se determinó el potencial- ζ de las membranas (0.2 y 0.8 μm) usando la ecuación 1, que relaciona la viscosidad aparente (μ_a) de las soluciones de sal con el potencial- ζ de la superficie de la membrana (*Levine et al., 1975*).

5.4.1.3 Microfiltración de mezclas de minerales al PI de las membranas cerámicas

Las mezclas de minerales fueron preparadas a partir de varios grupos de sal (5 cloruros, 3 citratos, 4 fosfatos y 2 carbonatos). Para estas pruebas se utilizaron membranas cerámicas de TiO_2 de tamaño de poro de 0.45 y 0.2 μm . Durante la filtración, la P1 fue incrementada paso a paso de 0.2 a 1.5 bar con incrementos de 0.1 bar. Por otra parte, estas mezclas se prepararon incrementando al doble y al triple (2.2, 4.5 y 6.8 M) la concentración mínima de sal empleada en las emulsiones farmacéuticas de interés particular. A continuación se describe la preparación de las mezclas de minerales:

1. Los minerales de uso farmacéutico fueron separados en cuatro grupos: cloruros, citratos, fosfatos y carbonatos.

2. Para cada grupo de minerales: se pesó en una balanza analítica cada una de las sales según la concentración deseada (g/L) y se aforó con agua desionizada MilliQ ($0.5 \mu\text{Scm}^{-1}$) con agitación constante durante 10 min.
3. Los grupos de minerales fueron mezclados y homogeneizados con un rotor-stator (Pro-Scientific 3D) por 10 minutos a una velocidad de 36 a 45 fuerzas g y las mezclas fueron ajustadas a pH 6.0 con la adición de HCl concentrado.

Finalmente, se llevó a cabo una prueba de determinación de iones cloruro (Cl^-) con el fin de evaluar si todos estos iones lograron pasar a través de los poros de la membrana. Esta medición se llevó a cabo de acuerdo a la norma mexicana NMX-AA-073-SCFI-2001; que consiste en utilizar el método de Mohr (1998), para una valoración de las muestras con nitrato de plata (AgNO_3) utilizando como indicador cromato de potasio (K_2CrO_4).

5.4.2 Sistema de flujo pistón millipore®: membranas isoporosas

Las pruebas de MF se realizaron en una celda agitada Millipore (XFUF 047 01), la cual tiene un diámetro de 47 mm y un área efectiva de la membrana de 15 cm^2 . El volumen de la emulsión fue de 75 mL para cada prueba de MF, donde se utilizaron diferentes gradientes de presión (ΔP), $\Delta P = 0.25, 0.5, 0.75$ y 1.0 bar para la obtención del flux de permeado (Figura 5.4). Los gradientes de presión se generaron con el uso de nitrógeno comprimido, donde cada prueba se llevó a cabo a 20 ± 2 °C con una agitación de 1000 rpm. El flux de permeado fue determinado utilizando una balanza Ohaus (Adventurer, AX2202) la cual fue conectada por el puerto USB a una PC. La adquisición automática de los datos de peso de la balanza se llevó a cabo usando el programa Winwedge 32. Estos datos se exportaron a una hoja de Excel donde fueron convertidos a flux de permeado. Cabe señalar que Los experimentos de MF se realizaron por duplicado.

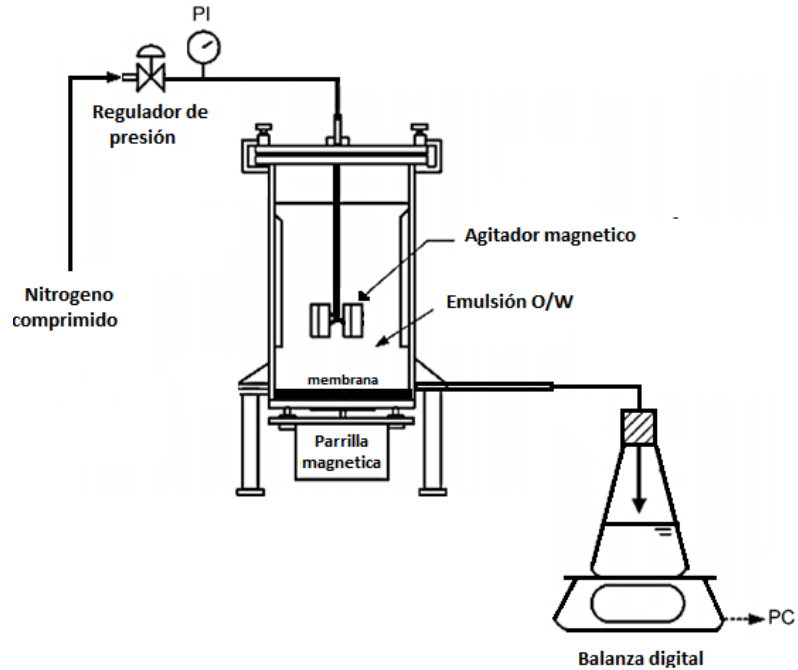


Figura 5.4. Sistema de flujo pistón usado para la microfiltración de emulsiones farmacéuticas comerciales al 10, 20 y 30 % aceite.

5.4.2.1 Estrategia experimental: membranas isoporosas

En primer lugar, se llevaron a cabo experimentos de microfiltración de emulsiones comerciales concentradas (10, 20 y 30 %) mediante el uso de membranas isoporosas de PCTE de diferentes tamaños de poro de (0.2, 0.4 y 0.8 μm), con el fin de estudiar el efecto del tamaño de poro y concentración de la fase oleosa sobre el flux de permeado y las propiedades fisicoquímicas de las emulsiones. En un segundo grupo de experimentos, se determinó el rendimiento de membranas de MF con tamaños de poro similar (0.22 a 0.26 μm) pero con diferentes propiedades de morfología y superficie durante el procesamiento de una emulsión al 20 % aceite. Emulsiones diluidas (1.0, 5.0 y 7.5 %) se procesaron con una membrana de CA de 0.22 μm con el fin de estudiar los diferentes fenómenos que ocurren durante la filtración de emulsiones O/W a lo largo de una estructura fibrosa en forma de red. Las propiedades fisicoquímicas de emulsiones O/W se evaluaron mediante distribución de tamaño de gota, ζ -potencial, pH y comportamiento reológico.

Cabe señalar que una membrana de PCTE de $0.22\ \mu\text{m}$ fue modificada químicamente para la obtención de una superficie excesivamente negativa propuesta por Hadidi y Zydney (2016). La metodología consistió en sumergir la membrana en $0.1\ \text{M}$ de NaOH por 2 horas. Después, ésta fue colocada en una solución de sal sódica de ácido sulfónico 3-bromopropano con NaOH al $0.1\ \text{M}$ por 12 horas a temperatura ambiente. Finalmente, la membrana fue enjuagada con agua des-ionizada. El objetivo de esta parte experimental fue evaluar el efecto de la carga negativa de la membrana sobre el rendimiento de la MF de emulsiones O/W. Las pruebas de MF se realizaron por duplicado bajo condiciones de operación constantes y el uso de nuevas membranas en cada prueba.

5.4.2.2 Análisis de resistencias en serie durante la MF de emulsiones O/W

Para comprender los mecanismos que ocasionaron una reducción en el flujo, se evaluaron las resistencias hidráulicas en serie. A partir de los datos de filtración, los valores de R_t fueron calculados con la Ec. 13, mientras que R_m se obtuvo del flux de agua pura antes de la filtración de la emulsión. R_{cp} , la resistencia de la capa de polarización fue removida por el enjuague de la membrana con agua pura usando un caudal muy bajo. R_{rev} , la resistencia reversible causada por la deposición de las gotas sobre la superficie de la membrana, se eliminó por enjuague con agua utilizando una tasa de flujo alta. R_{irrev} , la resistencia del ensuciamiento interno que resulta de la obstrucción de las gotas grandes y pequeñas en los poros de la membrana, se removió con el método de limpieza química.

Experimentalmente, las resistencias fueron determinadas a partir del valor de flujo en cuatro periodos diferentes. En primer lugar, el flujo de agua pura (J_{w1}) fue obtenido utilizando una membrana limpia. Después el flujo constante fue obtenido de la emulsión O/W (J_{em}). Una vez llevado a cabo la filtración de la emulsión, la membrana fue enjuagada con agua pura para eliminar todos los rastros de ésta. El objetivo de este enjuague fue eliminar la capa de polarización y el flujo de agua fue medido después, siendo J_{w2} . El siguiente paso fue la limpieza química de la membrana con detergente enzimático; seguido de un enjuague con agua pura. Esta limpieza fue para quitar la torta depositada y el flujo de agua fue medido después siendo J_{w3} . Finalmente, cada resistencia fue calculada utilizando los datos de flujo experimentales.

5.4.3 Sistema de flujo tangencial fluXXion®: *microsieves*

Los experimentos de MF de una emulsión farmacéutica comercial al 20 %, se llevaron a cabo en un sistema piloto de membranas de flujo cruzado Fluxxlab (fluXXion®, B.V., Eindhoven, The Netherlands) (Ver Figura 5.5). El volumen de la emulsión en este sistema fue de 5 L, el cual fue mantenido a 40 °C para cada experimento de MF. Las presiones de entrada y salida (P_1 y P_2 , respectivamente) y presión del permeado (P_3) fueron ajustadas automáticamente por el programa fluxx control L8.00. En el lado del permeado, una válvula automática controla y mantiene la TMP deseada (también llamada TMP_{pos}) definida como:

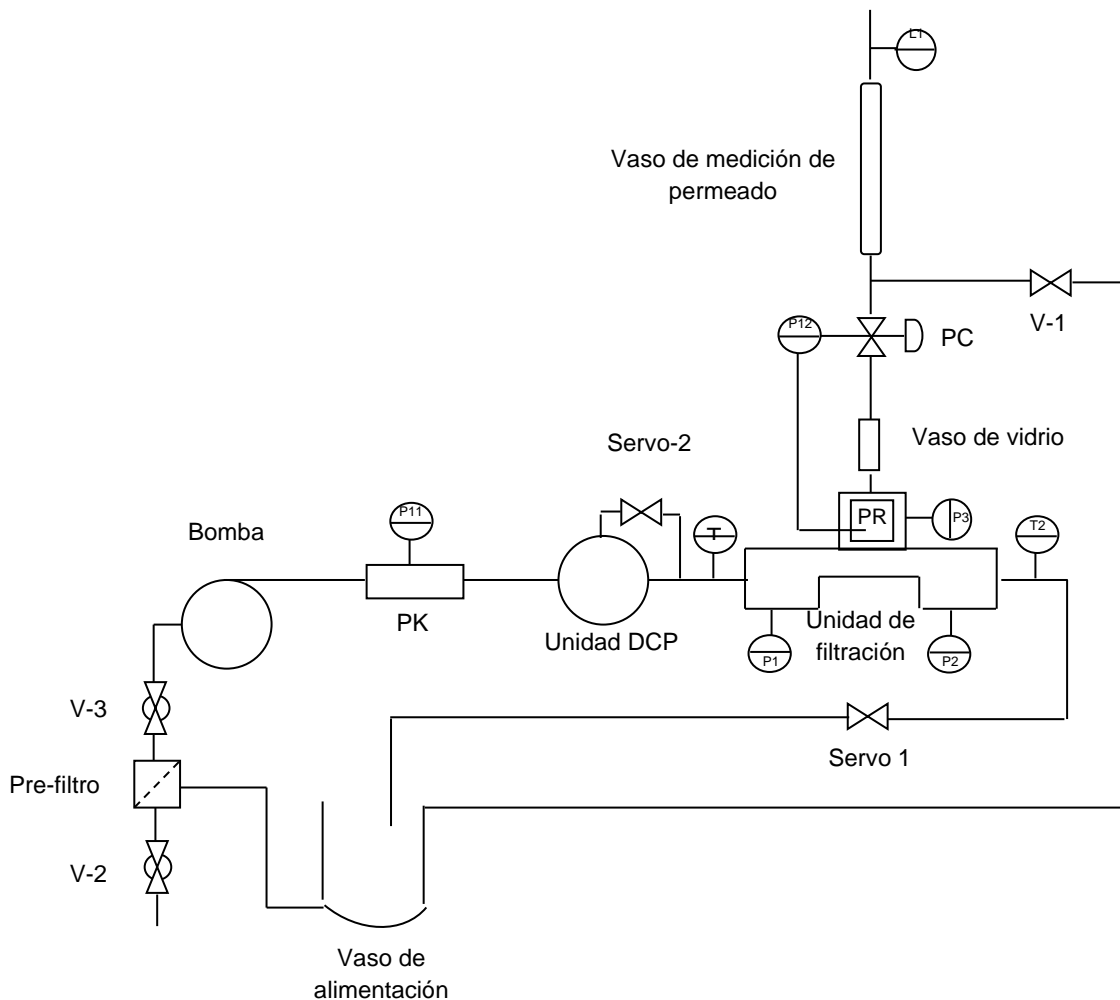
$$TMP = [(P_1 + P_2)/2] - P_3.$$


Figura 5.5. Esquema del sistema tangencial fluXXion®, utilizado para el procesamiento de una emulsión farmacéutica comercial al 20 % aceite.

La presión de alimentación (P_1) fue regulada con una bomba de lóbulos y se usó un reductor de picos para evitar daños de variaciones de presión sobre las membranas; mientras que el retorno del flujo cruzado fue controlado por una válvula automática que mantiene el gradiente de presión lineal deseado (P_1-P_2). El flux de permeado (J) y variables de operación fueron automáticamente registrados cada 30 s.

Este sistema está equipado con la unidad Dinámica de pulso de flujo cruzado (DCP) encargada de la inversión de la presión sobre la membrana para evitar el taponamiento de las membranas. La unidad DCP abre y cierra el canal del flujo de alimentación momentáneamente ajustando los tiempos, creando un “*back-pulse*” (presión negativa) sobre la membrana. Esto ocurre cuando la presión de alimentación cae por debajo de la presión del permeado, generando presiones negativas con frecuencias de hasta 50 Hz.

La unidad DCP es manejada por un motor de paso. Un ciclo del motor (también conocido como longitud de ciclo) consiste de 400 pasos. Estos son cuatro periodos de apertura y cierre. Un periodo de apertura y cierre consiste de 100 pasos. Un periodo de apertura y cierre puede ser dividido en cuatro segmentos:

- Un periodo en el que el motor gira de la posición cerrada a la posición abierta.
- Un periodo donde el canal de flujo está completamente abierto.
- Un periodo donde el motor gira de la posición abierta a la posición cerrada.
- Un periodo donde el canal de flujo se cierra completamente.

El tiempo de apertura y cierre es ajustado por el programa de operación FluXXcontrol L8.00. El ciclo de trabajo o “*duty cycle*” representa el periodo activo del back-pulse y este es reportado como el porcentaje (%) del tiempo de filtración por ciclo de filtración. El “*duty cycle*” está en función de la frecuencia y de la longitud del pulso. La longitud del pulso puede variar de 2 a 200 ms y frecuencias de 0 a 50 Hz.

a) Estrategia experimental en el sistema piloto de flujo cruzado fluXXion®

Se estudió el efecto de la combinación de estrategias anti-taponamiento con el uso de microsieves de diferentes tamaños de poro (0.26, 0.35, 0.5 y 0.8 μm) sobre el desempeño de la MF durante el procesamiento de una emulsión comercial al 20 %.

El volumen de la emulsión utilizada en cada experimento fue de 5 L. Cabe señalar que las condiciones hidrodinámicas utilizadas en este sistema operativo se mantuvieron constantes durante todos los experimentos, como sigue: $P1 = 500$ a 600 mbar; $P1 - P2 = 200$ mbar; $DCP_{freq} = 20$ Hz; $duty\ cycle = 20\ %$; $TMP_{pos} = TMP_{neg}$. En cada experimento de MF, la longitud del pulso vario de 10 a 20 ms con el fin de obtener un “*duty cycle*” de 20 %, con una longitud de ciclo de 50 ms y una longitud de pulso de 10 ms. Durante la MF de emulsiones la TMP fue iniciada en cero y luego fue incrementada cada 25-50 mbar hasta llegar a 400 mbar. Cabe señalar que en cada incremento en la TMP, el flux de permeado fue medido por tiempos de 15 a 30 min para el estudio del efecto TMP sobre el flux de permeado. Las propiedades físico-químicas fueron evaluados antes y después de cada experimento MF para estudiar el efecto de las variables del proceso sobre la estabilidad de emulsiones O/W.

5.5 Permeabilidad al agua pura de las membranas de microfiltración

5.5.1 Membranas cerámicas tubulares

La permeabilidad de las membranas cerámicas (ZrO_2/TiO_2) de MF se llevó a cabo en el sistema tangencial TAMI en un rango de presión de alimentación de 0.2 a 1.5 bar empleando agua ultra pura MilliQ ($0.5\ \mu S\ cm^{-1}$), con el fin de comprobar la hidrofiliidad de las membranas antes del proceso de microfiltración.

5.5.2 Membranas orgánicas e inorgánicas isoporosas

Las membranas isoporosas se caracterizaron con agua desionizada ($18.2\ M\Omega\ cm$, $0.056\ \mu S/cm$) en una celda agitada Millipore (XFUF 047 01). La permeabilidad de estas membranas fue obtenida a diferentes presiones de operación (ΔP), $\Delta P = 0.25, 0.5, 0.75$ y 1.0 bar a una temperatura de $20 \pm 2\ ^\circ C$.

5.5.3 Microsieves: hidrofiliación

Los microsieves fueron activados antes de cada prueba de permeabilidad de agua pura. La activación es indispensable ya que promueve la hidrofiliación de la superficie de nitruro de silicio. A continuación se describe la metodología de la activación de los microsieves:

1. La membrana fue colocada en un crisol con agua des-ionizada (500 ml) durante 10 minutos a temperatura ambiente.
2. Se adicionó detergente alcalino (Divos 123) al agua durante 20 minutos a 50 °C con agitación magnética constante.
3. Se lavó la membrana con agua des-ionizada durante 10 minutos.
4. Se adicionaron agentes antibacterianos (Divos 2; 3 ml y Divos LS; 3 ml) al agua durante 20 minutos a 50 °C.
5. Finalmente la membrana se lavó con agua des-ionizada durante 10 minutos.

Una vez que los microsieves fueron activados (hidrofilizados), su permeabilidad fue medida en un rango de $\Delta P = 0.2$ a 0.75 bar, empleando agua MilliQ ($18.2 \text{ M}\Omega \text{ cm}$) a $19.9 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ ($\rho = 0.9989 \text{ g/ml}$). Estas mediciones se llevaron a cabo en una celda de acero inoxidable en modo flujo pistón, donde el flujo de permeado fue determinado utilizando una balanza Ohaus (Adventurer, AX2202), la cual fue conectada a una PC. Los valores de permeabilidad obtenidos fueron comprobados con los valores de permeabilidad de FluXXion®.

a) Integridad de los microsieves: Prueba punto de burbuja

La integridad de la membrana se probó antes y después de cada experimento de MF usando la técnica de punto de burbuja (Ning Koh *et al.*, 2008). El procedimiento se llevó a cabo en un módulo que fue desarrollado por la compañía de FluXXion® (Figura 5.6). El principio de esta técnica consiste en humedecer la membrana con etanol (99.9 %), donde una presión de corriente de aire es aplicada a la superficie de la membrana. El *microsieve* se encuentra íntegro e intacto si no presentaba burbujas de aire con la presión aplicada. La presión aplicada va a depender del tamaño de poro del *microsieve* a utilizar, es decir, para un *microsieve* con diámetro de poro de $0.5 \text{ }\mu\text{m}$ se utilizó una presión máxima de 0.7 bar y para un *microsieve* con diámetro de poro de $0.8 \text{ }\mu\text{m}$ se empleó una presión de 1.2 bar.

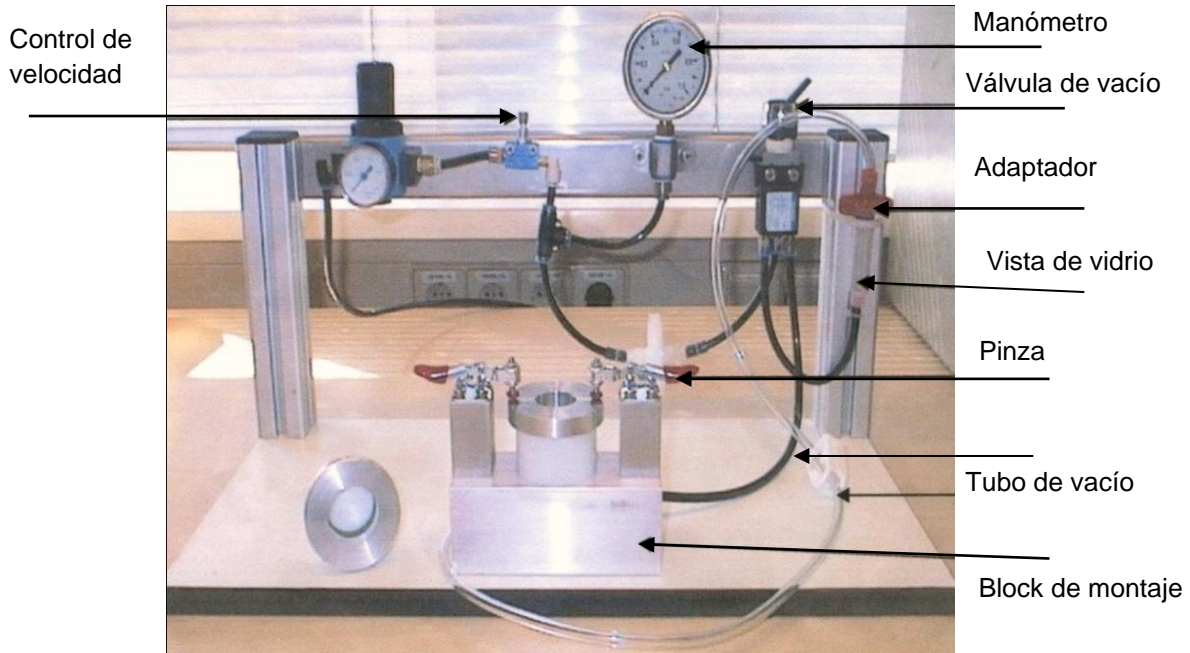


Figura 5.6. Esquema del módulo de punto de burbuja para la verificación de la integridad de los *microsieves*.

5.6 Determinación de las propiedades fisicoquímicas de las emulsiones O/W

Las variables de respuesta evaluadas en las emulsiones O/W fueron determinadas antes y después de cada experimento, con el fin de determinar el efecto de las características morfológicas de la membrana y las condiciones del proceso sobre éstas (Tabla 5.3). Cabe señalar que los resultados experimentales se reportan como media, \pm desviación estándar para mostrar las variaciones en los grupos. Para evaluar las diferencias significativas con valor de probabilidad menor al 5 % ($p < 0.05$), se realizó el análisis estadístico mediante análisis de varianza de una vía (ANOVA), seguido por la prueba de pares de Tukey.

Tabla 5.3. Variables de respuesta evaluadas en las emulsiones farmacéuticas modelo y comerciales, antes y después de la microfiltración.

Propiedad fisicoquímica	Emulsión	Equipo utilizado para la evaluación
Distribución de tamaño de gota	modelo	<p>Zeta-sizer Nano series ZS90 (dispersión de luz dinámica, Malvern Instruments Ltd.).</p> <p>*Medición de tamaño de partícula de 0.3 nm a 5 µm utilizando una óptica de dispersión de 90°.</p> <p>*El diámetro de gota promedio usado para el análisis estadístico fue el $D(1,0)$ (también llamado aritmético) (Alderliesten, 2005).</p>
	comercial	<p>LS 13 320 (Difracción Laser Beckmann Coulter) con la incorporación de PIDS (Dispersión Diferencial de Intensidad de Polarización).</p> <p>*PIDS mide las diferencias de luz polarizada tanto horizontal como vertical a tres longitudes de onda (450, 600 y 900 nm), proporcionando información de tamaños en el rango submicrómetro (0.017 to 0.4 µm).</p> <p>*El diámetro de gota promedio usado para el análisis estadístico fue el $D(4,3)$ (también llamado Brouckere) (Alderliesten, 2005).</p>
Concentración de gotas (Número de gotas/ mL de emulsión) (Driscoll, 1997)	comercial	<p>Ecuación, Número de gotas:</p> $\text{No. de gotas total} = \frac{M (\text{masa total})}{m (\text{masa de la gota individual})}$ <p>Dónde:</p> <p>M= masa total de la fase dispersa (fase oleosa); m= masa de la gota individual = (densidad) (volumen) = $\rho \cdot v$; ρ= densidad del aceite de soya (g/cm^3); $v = \pi D^3/6 (\text{cm}^3)$.</p>

Continúa **Tabla 5.3.**

Propiedad fisicoquímica	Emulsión	Equipo utilizado para la evaluación
Potencial- ζ	modelo	Zeta-sizer Nano series ZS90 (Malvern Instruments Ltd).
	comercial	DelsaTM Nano submicron (versión de software 3.73 Beckmann Coulter).
pH/ Conductividad	modelo	pH/ conductivity meter Thermo Scientific Orión star A215.
	comercial	pH/ conductivity meter Mettler Toledo, seven Multi.
Comportamiento reológico	modelo	Reómetro rotacional (Rheolab ® MC 1)/ geometría de cilindros concéntricos Z1DIN
	comercial	Reómetro Haake Marte III (Thermo Scientific 379-0400)/ geometría de cilindros concéntricos de doble Gap (sensor: DG41; rotor: 222 a 1463).

*Ecuación de Ley de la potencia: σ es el esfuerzo de corte (Pa), γ es la velocidad de corte (s^{-1}), K es el índice de consistencia (Pas^n) y n es el índice de comportamiento de flujo. $n=1$ indica un fluido newtoniano, $n < 1$ indica un fluido pseudo-plástico y $n > 1$ indica un fluido dilatante.

5.7 Protocolos de limpieza en los sistemas de microfiltración

5.7.1 Sistema tangencial (membranas tubulares)

El protocolo de limpieza consistió en un lavado alcalino, donde se recirculó una solución de NaOH (20 g NaOH/L de agua desionizada) a través del sistema por 30 min a 80 °C, seguido de un lavado ácido de HNO_3 (5 mL HNO_3 / L de agua desionizada), por 15 min a 80 °C. Al final de cada lavado, el sistema se enjuagó con agua des-ionizada hasta que el pH del agua alcanzara un pH neutro.

Finalmente las membranas fueron esterilizadas en una autoclave Yamato (SM510). La esterilización de las membranas se utilizó como método de limpieza para eliminar iones o solutos que pudieron haber quedado adsorbidos dentro de los poros de las membranas después del proceso de microfiltración.

5.7.2 Sistema flujo pistón (membranas isoporosas)

Una vez terminada la microfiltración de las emulsiones O/W, las membranas convencionales isoporosas fueron retiradas de la celda de filtración y se colocaron en un cristizador con 50 mL de agua desionizada con una agitación de 100 rpm por 10 min con el fin de eliminar las gotas de aceite depositados sobre la superficie de las mismas. Las membranas fueron escurridas y colocadas de nuevo en la celda de agitación para finalmente medir el flux de agua pura a las diferentes presiones de filtración (ΔP), $\Delta P = 0.25, 0.5, 0.75$ y 1.0 bar a una temperatura de 20 ± 2 °C. Después de haber determinado la pérdida de flux, las membranas fueron colocadas en un cristizador con 200 mL de solución enzimática al 5 % (Tergazyme) y se sometieron a una agitación de 100 rpm a 45 °C por 10 min. Posteriormente la membrana fue colocada en la celda de agitación para recircular la solución enzimática a $\Delta P = 0.5$ bar. Finalmente se hizo un enjuague con agua desionizada de tres a cuatro veces para eliminar los residuos de la solución enzimática.

5.7.3 Sistema tangencial (microsieves)

Limpieza antes de MF: Se enjuagó el sistema tangencial con agua desionizada con el fin de eliminar todos los residuos que pudieron quedar de la prueba anterior. Se hizo recircular una solución de detergente alcalino Divos 123 (150 mL Divos 123/ 5 L de agua desionizada) a través del sistema durante 10 min. Finalmente, se realizó el enjuague del sistema con agua desionizada hasta comprobar que el pH del agua fuera neutro.

Limpieza después de MF: La membrana fue sustituida por una membrana diseñada para los procedimientos de limpieza. El sistema se enjuagó con agua desionizada para eliminar los residuos de las emulsiones. Después se hizo recircular una solución de detergente alcalino Divos 123 (150 ml Divos 123/ 5 L de agua desionizada) a través del sistema durante 10 min. Se enjuagó el sistema de dos a tres veces con agua desionizada para eliminar residuos de los detergentes y finalmente se recirculó agua desionizada con agentes antibacterianos Divos 2 y Divos LS (30 mL Divos 2 y Divos LS/ 1L de agua desionizada) por 10 min.

6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Permeabilidad al agua pura de las membranas orgánicas e inorgánicas

6.1.1 Membranas cerámicas de TiO_2

El flux de agua pura de las membranas cerámicas de $\text{ZrO}_2/\text{TiO}_2$ de diferentes tamaños de poros se muestra en la Figura 6.1. La permeabilidad fue obtenida a partir de la pendiente Flux vs TMP, observando un incremento al aumentar el diámetro de poro, mientras que la resistencia de la membrana se redujo.

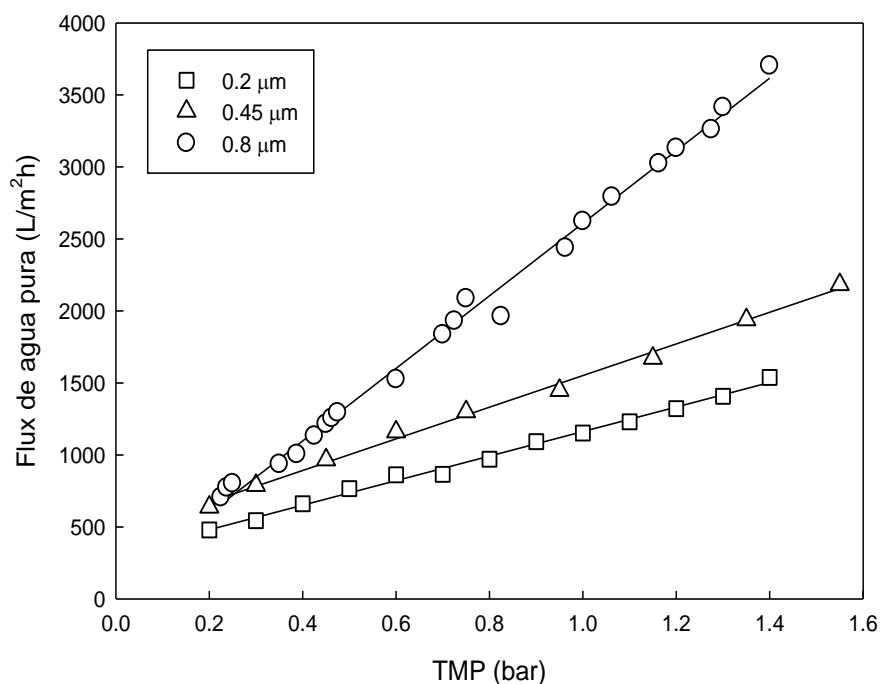


Figura 6.1. Flux de agua pura de las membranas cerámicas de TiO_2 , empleando diferentes tamaños de poro (0.8, 0.45 y 0.2 μm).

Los valores de permeabilidad fueron 857.91, 1107.08 y 2518.85 $\text{Lm}^2\text{h}^{-1}\text{bar}^{-1}$ y los valores de resistencias fueron 4.7, 3.7 y $1.7 \times 10^{11}\text{m}^{-1}$ para $d_{\text{poro}} = 0.2, 0.4$ y $0.8 \mu\text{m}$ respectivamente. Estos valores fueron similares a los obtenidos por Nazzal y Wiesner (1996), quienes reportaron un valor de permeabilidad de $2725 \text{Lm}^2\text{h}^{-1}\text{bar}^{-1}$ y una resistencia de $1.5 \times 10^{11} \text{m}^{-1}$ para una membrana cerámica de $\text{AlO}_2/\text{ZrO}_2$ con $d_{\text{poro}} = 0.8 \mu\text{m}$.

6.1.2 Membranas orgánicas e inorgánicas isoporosas

La permeabilidad al agua pura de las membranas isoporosas de diferentes tamaños de poro se muestra en la Tabla 6.1. Se observó un incremento en la permeabilidad y una disminución en la resistencia de la membrana al aumentar el tamaño de poro de membranas de PCTE (0.22 a $0.8 \mu\text{m}$) y microsieves (0.26 a $0.8 \mu\text{m}$).

Tabla 6.1. Permeabilidad y resistencia al agua pura de membranas de MF usadas para el procesamiento de emulsiones O/W.

Conectividad de los poros	Membrana	Diámetro de poro (μm)	Permeabilidad * 10^3 ($\text{Lm}^2\text{h}^{-1}\text{bar}^{-1}$)	Resistencia* 10^{11} (m^{-1})	
Poros rectos uniformes	PCTE	0.80	2.50 ± 80.29	1.440 ± 0.25	
		0.40	0.47 ± 41.71	7.641 ± 1.20	
		0.22	0.05 ± 2.70	71.990 ± 2.10	
	Microsieves		0.80	778.14 ± 28.12	0.0128 ± 0.002
			0.5	296.50 ± 12.25	0.0337 ± 0.001
			0.35	122.84 ± 22.60	0.0814 ± 0.002
0.26			15.42 ± 30.80	0.155 ± 0.014	
	Anodisc	0.22	0.03 ± 2.97	114.78 ± 2.13	
Poros interconectados	AC	0.22	1.28 ± 33.08	2.802 ± 0.11	
	NY	0.22	0.52 ± 16.54	6.890 ± 1.04	

El orden de permeabilidad del valor más alto al más bajo para un tamaño de poro de 0.22-0.26 μm fue el siguiente: microsieves > AC > NY > PCTE > Anodisc. Cabe señalar que la permeabilidad obtenida con microsieves fue de 2 a 3 órdenes de magnitud mayor que las membranas convencionales (PCTE, AC, NY y Anodisc). Esto fue atribuido a la elevada hidrofiliación de la superficie de nitruro de silicio del *microsieve* con la etapa de activación (Gironès *et al.*, 2005). En el caso de las membranas convencionales, la hidrofiliación depende de su naturaleza hidrofílica (Anodisc, NY and AC) y en algunos casos es necesario la modificación química con tratamientos superficiales para aumentar su hidrofiliación (PCTE). Estos resultados fueron similares a los obtenidos por otros autores para membranas orgánicas e inorgánicas (van Rijn y Elwenspoek, 1995; Kuiper *et al.*, 2002a; Gironès *et al.*, 2005).

6.2 Potencial zeta de las membranas cerámicas de TiO_2

6.2.1 Efecto de la concentración de NaCl sobre el flux de permeado de membranas cerámicas de 0.8 y 0.2 μm .

En las figuras 6.2a y 6.2b se muestra el efecto de la concentración de NaCl (0.001 M a 0.1 M) sobre el flux de permeado de membranas con $d_{poro} = 0.2$ y 0.8 μm . Los resultados señalaron que el flux de permeado incrementó al aumentar la concentración de NaCl (0.001 a 0.01 M) y alcanzó un valor máximo a una concentración de 0.1 M (Figura 6.2a y b) para después decrecer a una concentración de 0.3 M (Figura 6.2b). Estos resultados fueron atribuidos a la compresión de la doble capa difusa (disminución de la longitud de Debye, κ^{-1}) con el incremento de la concentración de NaCl (0.001 M a 0.01 M). En otras palabras, más contra-iones pudieron penetrar la capa compacta (capa Stern), dando como resultado una menor densidad de carga en la capa difusa (Huisman *et al.*, 1998; Zhao *et al.*, 2005b). Estos resultados fueron similares a otros autores quienes también reportaron un aumento en el flux de permeado con el incremento en la concentración de NaCl de 0.001 a 0.1 M cuando utilizaron membranas cerámicas de $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ de 0.8 (Zhao *et al.*, 2005a) y 0.2 μm (Zhao *et al.*, 2005b).

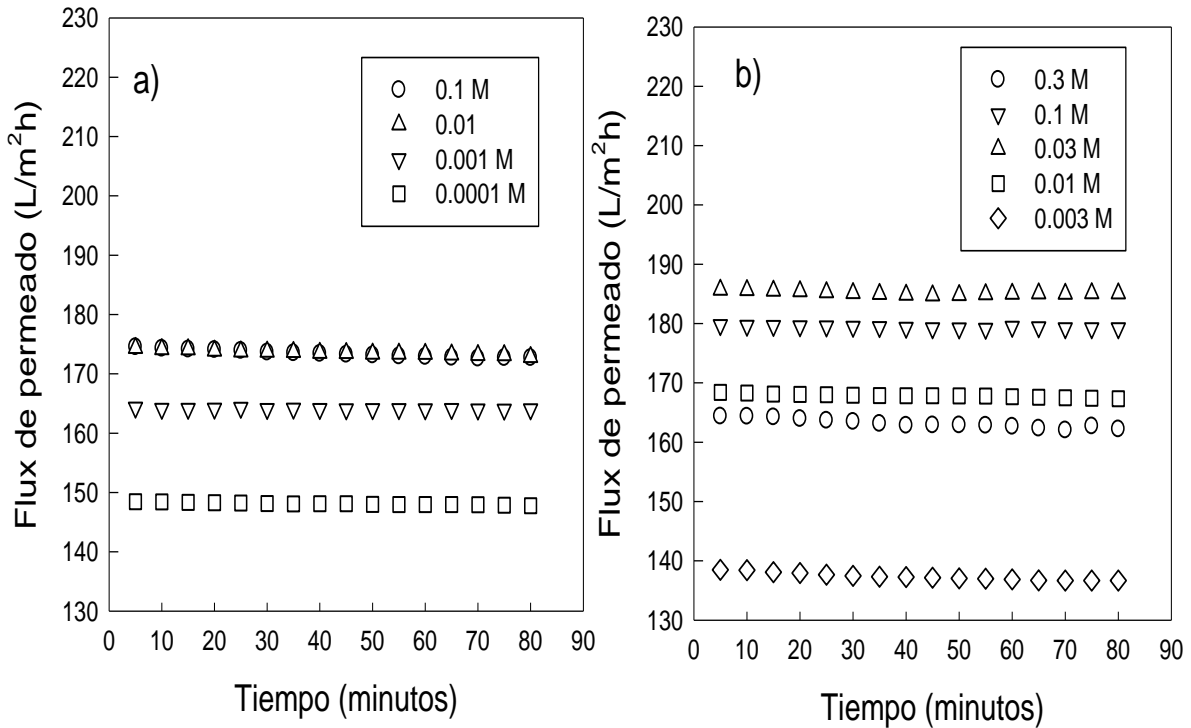


Figura 6.2. Efecto de la concentración de NaCl (0.0001 a 0.3 M) sobre el flux de permeado de soluciones de NaCl ajustadas a pH 5.0, empleando una membrana cerámica: a) $d_{poro} = 0.2$ y b) $d_{poro} = 0.8 \mu m$.

En las Figuras 6.3a y b se muestra el efecto de la concentración de NaCl sobre la relación μ_a/μ_o usando una membrana de 0.2 y 0.8 μm . La relación μ_a/μ_o disminuye con un incremento en la concentración de NaCl (0.001 a 0.01 M) y llega a ser cercana a 1.0 en el rango de concentración de 0.01 a 0.1 M de NaCl, para ambas membranas (Figura 6.3a y b). Estos resultados se atribuyeron a que el aumento de la concentración de NaCl incrementa el valor del parámetro adimensional “ kr ” de la Ec. 1 (sección 2.4.6.1), de modo que la viscosidad aparente de la solución se aproxima a la viscosidad de la solución de alimentación ($\mu_a/\mu_o \approx 1.0$) (Huisman *et al.*, 1998). Por lo tanto, la composición de iones (Na^+ y Cl^-) es la misma en la solución de alimentación y permeado.

Sin embargo, cuando se procesaron concentraciones de 0.3 M NaCl, se observó un incremento del efecto electroviscoso μ_a/μ_o (Figura 6.3a y b), lo cual se relacionó con la reducción del flux de permeado en la membrana de 0.8 μm (Figura 6.2b).

Estos resultados fueron similares a los obtenidos por Huisman *et al.*, (Huisman *et al.*, 1998) y Zhao *et al.*, (Zhao *et al.*, 2005a); quienes observaron el mismo comportamiento al procesar soluciones de KCl usando membranas tubulares de α -Alumina, Zirconio y Titanio de 0.2 μm .

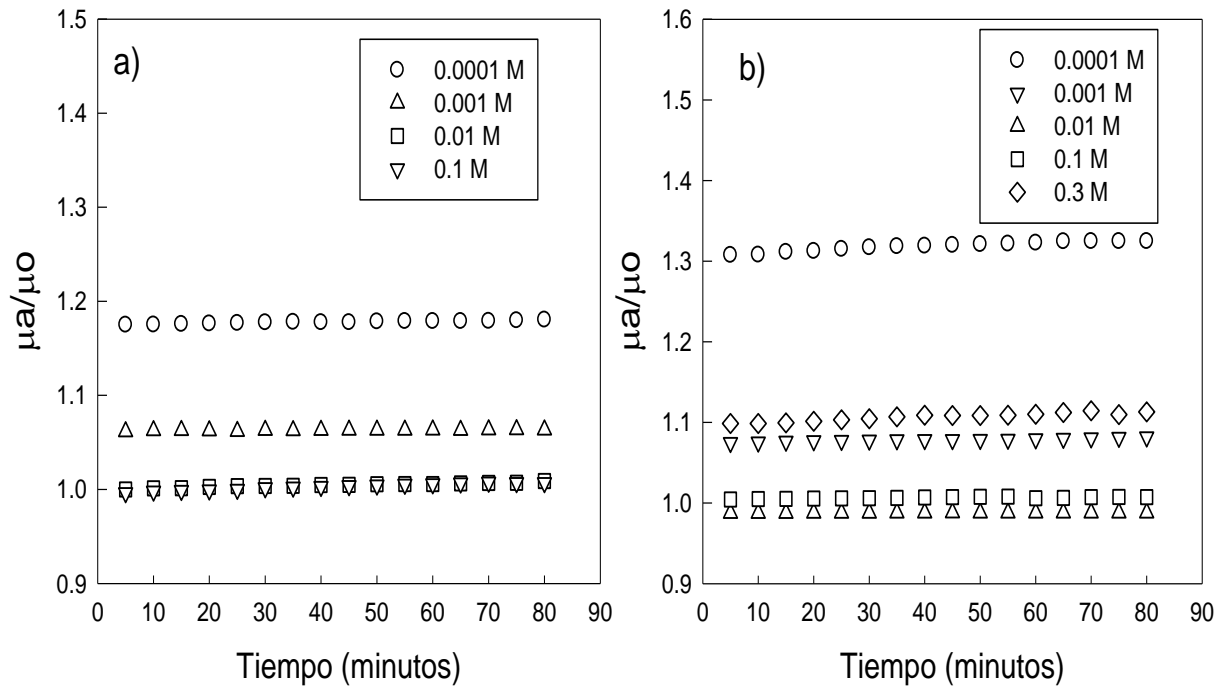


Figura 6.3. Efecto de la concentración de NaCl (0.0001 a 0.3 M) sobre el efecto electroviscoso (μ_a/μ_o) empleando una membrana cerámica, a) $d_{poro} = 0.2$ y b) $d_{poro} = 0.8$ μm .

Los resultados obtenidos con las membranas de 0.2 y 0.8 μm se relacionaron con las mediciones de potencial- ζ y conductividad de las soluciones salinas (Tabla 6.2). Cuando se procesaron soluciones de NaCl a concentraciones de 0.0001 a 0.001 M, el potencial- ζ de las soluciones de NaCl fue significativamente mayor en la alimentación que en el permeado.

Tabla 6.2. Efecto de la MF sobre el potencial zeta y conductividad de soluciones de NaCl a diferentes concentraciones empleando una membrana cerámica de 0.2 y 0.8 μm a pH 5.0.

d_{poro} (μm)	Concentración (Mol/L)	Muestra	Potencial Zeta (mV)	Conductividad ($\mu\text{s/cm}$)
0.2	0.0001	Alimentación	-25.35 ± 0.38^b	75.86 ± 1.29^b
		Permeado	-20.03 ± 1.46^a	60.60 ± 1.15^b
	0.001	Alimentación	-25.56 ± 2.25^b	173.20 ± 1.00^{ab}
		Permeado	-23.39 ± 0.57^a	148.57 ± 0.80^{ab}
	0.01	Alimentación	-25.37 ± 2.26^b	1195.15 ± 0.49^{ab}
		Permeado	-26.03 ± 0.36^b	1194.56 ± 1.50^{ab}
	0.1	Alimentación	-25.77 ± 1.24^b	10727.44 ± 1.50^a
		Permeado	-25.77 ± 0.72^b	10727.56 ± 1.50^a
0.8	0.003	Alimentación	-19.85 ± 0.07^{cde}	327.50 ± 3.54^g
		Permeado	-10.61 ± 2.11^{ab}	332.00 ± 4.24^g
	0.01	Alimentación	-23.25 ± 1.20^{def}	1092.00 ± 7.07^f
		Permeado	-22.65 ± 2.19^{def}	1099.00 ± 2.83^f
	0.03	Alimentación	-19.40 ± 0.85^{cd}	3112.50 ± 3.54^e
		Permeado	-19.40 ± 1.84^{cd}	3146.50 ± 4.95^d
	0.1	Alimentación	-26.50 ± 0.70^f	9693.00 ± 4.24^c
		Permeado	-25.54 ± 2.18^{ef}	9886.00 ± 5.66^c
	0.3	Alimentación	-14.97 ± 1.37^{bc}	26502.00 ± 2.83^b
		Permeado	-5.58 ± 0.59^a	27288.00 ± 2.83^{ab}

En el intervalo de concentración de 0.01 a 0.1 M de NaCl, los valores de potencial- ζ y conductividad de las soluciones de alimentación y permeado no mostraron diferencia significativa, lo cual fue atribuido a que los iones Cl^- y Na^+ se transportaron a través de los poros sin ser retenidos. Sin embargo, cuando se procesó una solución de 0.3 M de NaCl usando una membrana con tamaño de poro de 0.8 μm , el valor de potencial- ζ del permeado fue significativamente menor a la solución de alimentación, lo cual fue atribuido a la retención de los iones Cl^- y Na^+ .

Los resultados de esta sección indicaron que la resistencia al transporte de los iones Na^+ y Cl^- fue mayor cuando se procesaron soluciones de NaCl a concentraciones < 0.01 M. En base a esto, se seleccionaron dos concentraciones de NaCl para la determinación de los valores del potencial- ζ de membranas cerámicas de TiO_2 de 0.8 y 0.2 μm . Las concentraciones de NaCl seleccionadas fueron 0.001 M, donde se conoce que hay retención de iones y 0.03 M, donde el transporte de iones se da sin problemas. El objetivo de esta sección fue evaluar el efecto de la concentración de NaCl sobre el desempeño de las membranas y su influencia en el potencial- ζ de las membranas.

6.2.2 Efecto del pH de soluciones de NaCl sobre el flux de permeado de membranas de 0.2 y 0.8 μm .

Al procesar soluciones de 0.001 M de NaCl con un tamaño de poro de 0.2 μm , se observó un incremento en el flux del 2.6 y 2.2 % cuando el pH de la solución paso de 5.0 a 5.5 y de 5.5 a 6.0, respectivamente (Figura 6.4a). Sin embargo, cuando el pH de la solución se ajustó a 7.0 y 8.0, el flux de permeado decreció un 7.0 y 9.5 % respectivamente. Estos cambios en el flux estuvieron en función del pH y de la fuerza iónica de las soluciones y pudo ser descrito usando el principio de exclusión de Donnan. En sales simétricas como el NaCl, los iones con carga opuesta a la superficie de la membrana (contra-iones) son atraídos, mientras que iones que tienen la misma carga a la superficie de la membrana (co-iones) son rechazados (Childress y Elimelech, 2000; Vezzani y Bandini, 2002; Luo y Wan, 2013). Esto se confirmó con determinaciones de iones cloruro (de acuerdo a la norma NMX-AA-073-SCFI-2001) que se llevaron a cabo en soluciones de 0.001 M que fueron procesadas usando una membrana con tamaño de poro de 0.2 μm (Figura 6.5).

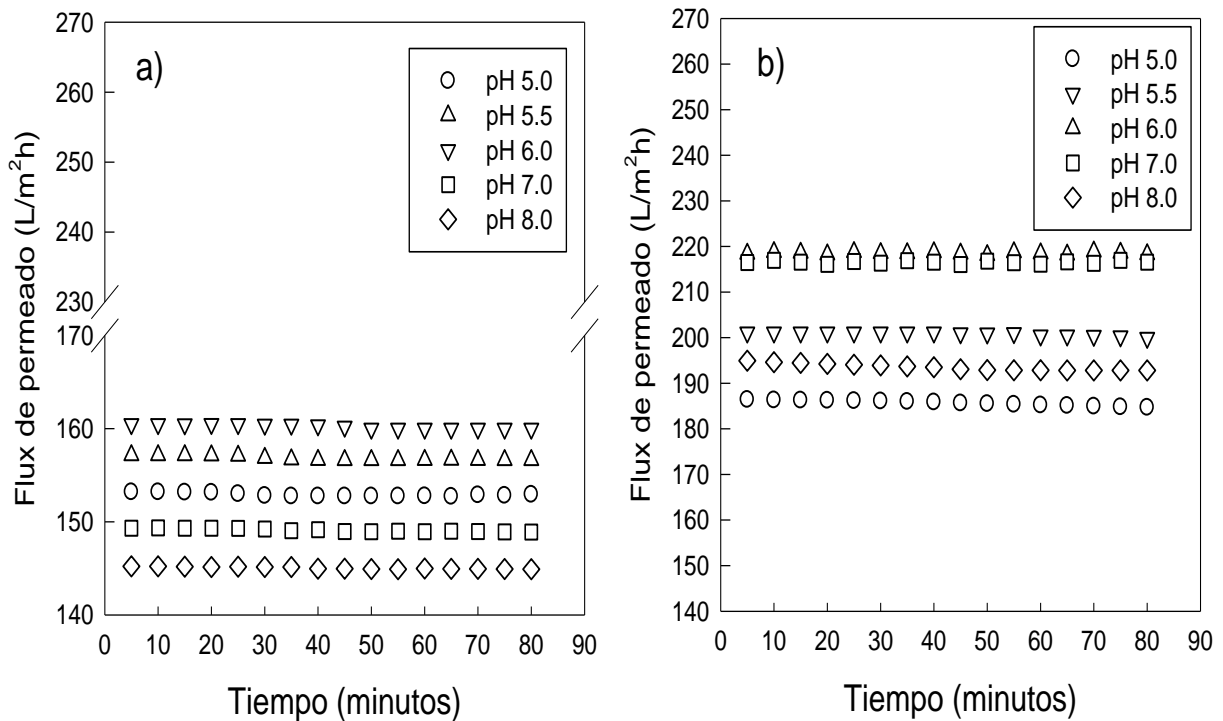


Figura 6.4. Efecto del pH sobre el flux de permeado de soluciones de NaCl, empleando membranas cerámicas de diferentes tamaños de poro. a) $d_{poro}= 0.2 \mu\text{m}$ con una concentración de 0.001 M de NaCl y b) $d_{poro}= 0.8 \mu\text{m}$ con una concentración de 0.03 M de NaCl.

Los resultados del el efecto de la MF sobre la retención de iones Na^+ y Cl^- de una solución 0.001 M de NaCl fueron explicados en función al pH:

- Valores de pH 5.0 y 5.5: la membrana se cargó positivamente [$\text{TiO}_2 + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{TiOH}_2^+$], por lo que bajo esta condición se presentaron interacciones de atracción entre los grupos TiOH_2^+ que se encuentran en la superficie de la membrana y los iones negativos de la sal [$\text{TiOH}_2^+ + \text{Cl}^-$]. Esto provocó la retención parcial de iones Na^+ y disminuyó el flux de la membrana comparado con el flux obtenido a pH 6.0 (Figura 29 a y b). Esto se comprobó con los resultados del análisis de cloruros en el permeado (Figura 6.5) donde se determinó un incremento de los iones Cl^- en el permeado de 6.9 y 4.2 % a pH 5.0 y 5.5, respectivamente.

- A Valores de pH 6.0: se obtuvo el mayor flux de permeado, debido a que los cationes (Na^+) y aniones (Cl^-) pasaron a través de los poros de la membrana sin ser retenidos (Labbez *et al.*, 2002; Rice *et al.*, 2011; Luo y Wan, 2013). La determinación de iones cloruro (Figura 6.5) muestra que la concentración de iones Cl^- fue similar en la alimentación y el permeado (0.0357 mg/L Cl^-).
- A valores de pH 7.0 y 8.0: la membrana se cargó negativamente [TiO^-], por lo que en esta condición se presentaron interacciones de repulsión entre la membrana y los iones Cl^- , lo que ocasionó un rechazo de estos iones y por lo tanto una disminución de iones Cl^- en el permeado del 8.33 y del 11 % para un valor de pH 7.0 y 8.0, respectivamente.

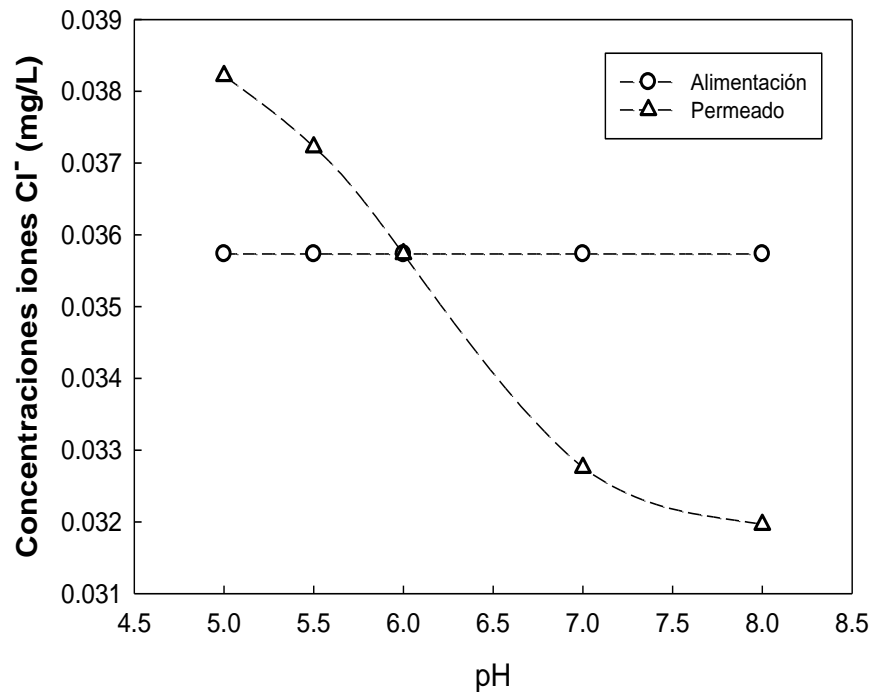


Figura 6.5. Efecto del pH sobre la concentración de iones Cl^- en la alimentación (\circ) y en el permeado (Δ) de soluciones 0.001 M de NaCl, empleando una membrana de $d_{poro} = 0.2 \mu\text{m}$.

Durante el procesamiento de soluciones de NaCl a una concentración de 0.03 M con un $d_{poro} = 0.8 \mu\text{m}$, el flux de permeado fue dependiente del pH (Figura 6.4b). Se observó un incremento del flux de permeado cuando el pH de las soluciones de NaCl aumento de 5.5 a 7.0, mientras que en el intervalo de pH 7.0 a 8.0 el flux permaneció estable.

Los porcentajes en el incremento del flux de permeado al aumentar el pH de la solución de 5.0 a 5.5, 5.5 a 6.0 y 6.0 a 7.0 fueron 4.3, 3.8 y 8.9 % respectivamente (Figura 6.4b). En la literatura de nanofiltración (NF), es conocido que un incremento en la concentración de sales monovalentes (≥ 0.3 M de NaCl), genera un aumento de los contra-iones sobre los sitios de la membrana cargada (efecto de coraza), lo que genera una disminución de las fuerzas de repulsión de la membrana sobre los co-iones (Childress y Elimelech, 2000; Vezzani y Bandini, 2002; Luo y Wan, 2013). Por lo que a continuación se explica el efecto del pH sobre el rendimiento de una membrana de $0.8 \mu\text{m}$ durante el procesamiento de una solución de 0.3 M de NaCl:

- A valores de pH 5.0 y 5.5: la membrana se cargó positivamente [TiO^+], por lo que, los cationes Na^+ tendrían que ser retenidos, sin embargo lograron atravesar los poros de la membrana, debido a que se formó un efecto tipo coraza sobre la membrana al incrementar la concentración de NaCl.
- A Valores de pH 6.0: se obtuvo el mayor flux de permeado, debido a que los iones se transportaron a través de los poros de la membrana sin ser retenidos (Labbez *et al.*, 2002; Rice *et al.*, 2011; Luo y Wan, 2013).
- A valores de pH 7.0 y 8.0: la membrana se cargó negativamente [TiO^-], lo cual explica el incremento de los iones Cl^- y la disminución de los iones Na^+ en el permeado.

Los resultados fueron relacionados con las determinaciones de potencial- ζ y conductividad de las soluciones de NaCl (0.001 y 0.03 M). En la Tabla 6.3 se muestra el efecto de la microfiltración sobre los valores de potencial- ζ y conductividad de las soluciones de NaCl utilizando membranas de 0.2 y $0.8 \mu\text{m}$. Los resultados muestran que cuando se ajustó el pH de las soluciones a 5.0, el potencial- ζ de las muestras de permeado fue significativamente diferente a la solución de alimentación. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en los valores del potencial- ζ de la solución de alimentación y permeado cuando el pH se ajustó a valores ≥ 5.5 .

Tabla 6.3. Efecto de la MF sobre el potencial- ζ y conductividad de soluciones de NaCl a diferentes valores de pH empleando una membrana cerámica de 0.2 μm (0.001 M) y 0.8 μm (0.03 M).

pH	Solución de NaCl	0.8 μm (0.03 M)		0.2 μm (0.001 M)	
		Potencial- ζ (mV)	Conductividad (mS/cm)	Potencial- ζ (mV)	Conductividad (mS/cm)
5.0	Alimentación	-26.24 \pm 1.29 ^b	131.32 \pm 0.05 ^{de}	-28.50 \pm 0.71 ^{bc}	3138.50 \pm 2.12 ^a
	Permeado	-22.45 \pm 1.85 ^a	129.16 \pm 0.15 ^{de}	-24.00 \pm 1.41 ^a	3123.00 \pm 4.24 ^b
5.5	Alimentación	-28.50 \pm 0.10 ^b	127.83 \pm 1.10 ^e	-35.05 \pm 3.36 ^{bcd}	3061.88 \pm 3.00 ^c
	Permeado	-27.74 \pm 0.44 ^b	128.05 \pm 0.49 ^e	-34.40 \pm 2.44 ^{bcd}	3056.00 \pm 5.21 ^{cd}
6.0	Alimentación	-26.66 \pm 1.40 ^b	131.05 \pm 1.34 ^{de}	-36.90 \pm 0.42 ^d	3047.50 \pm 3.54 ^{def}
	Permeado	-26.07 \pm 2.38 ^b	132.79 \pm 1.39 ^{cd}	-36.35 \pm 0.92 ^{cd}	3041.50 \pm 2.12 ^{efg}
7.0	Alimentación	-18.70 \pm 0.33 ^a	136.10 \pm 0.49 ^c	-30.70 \pm 1.13 ^{abcd}	3038.00 \pm 2.83 ^{fg}
	Permeado	-20.96 \pm 1.80 ^a	135.37 \pm 0.10 ^c	-27.60 \pm 2.69 ^{ab}	3031.50 \pm 2.12 ^g
8.0	Alimentación	-19.84 \pm 1.99 ^a	150.01 \pm 1.05 ^a	-30.55 \pm 2.47 ^{abcd}	3057.00 \pm 3.54 ^{cd}
	Permeado	-24.47 \pm 0.43 ^b	145.79 \pm 1.75 ^b	-29.25 \pm 2.76 ^{abcd}	3052.50 \pm 3.54 ^{cde}

6.2.3 Determinación del potencial- ζ de las membranas cerámicas de TiO₂

Durante el procesamiento de soluciones de 0.001 M de NaCl con una membrana de 0.2 μm , el valor del efecto electroviscoso fue $\mu_a/\mu_o > 1$ a los diferentes valores de pH probados (Figura 6.6a). Cabe señalar que a pH 6.0 se observó que $\mu_a/\mu_o \approx 1.0$ siendo su valor de 1.058, es decir la concentración de iones Na⁺ y Cl⁻ fue la misma en las muestras de alimentación y permeado. A valores de pH 5.0 y 5.5 la concentración de iones Na⁺ fue mayor en la alimentación que en el permeado. Mientras que valores de pH 7.0 y 8.0, ocurrió lo contrario: hubo un incremento en el transporte de los iones Na⁺ hacia el permeado por lo que consecuentemente los iones Cl⁻ aumentaron en la alimentación.

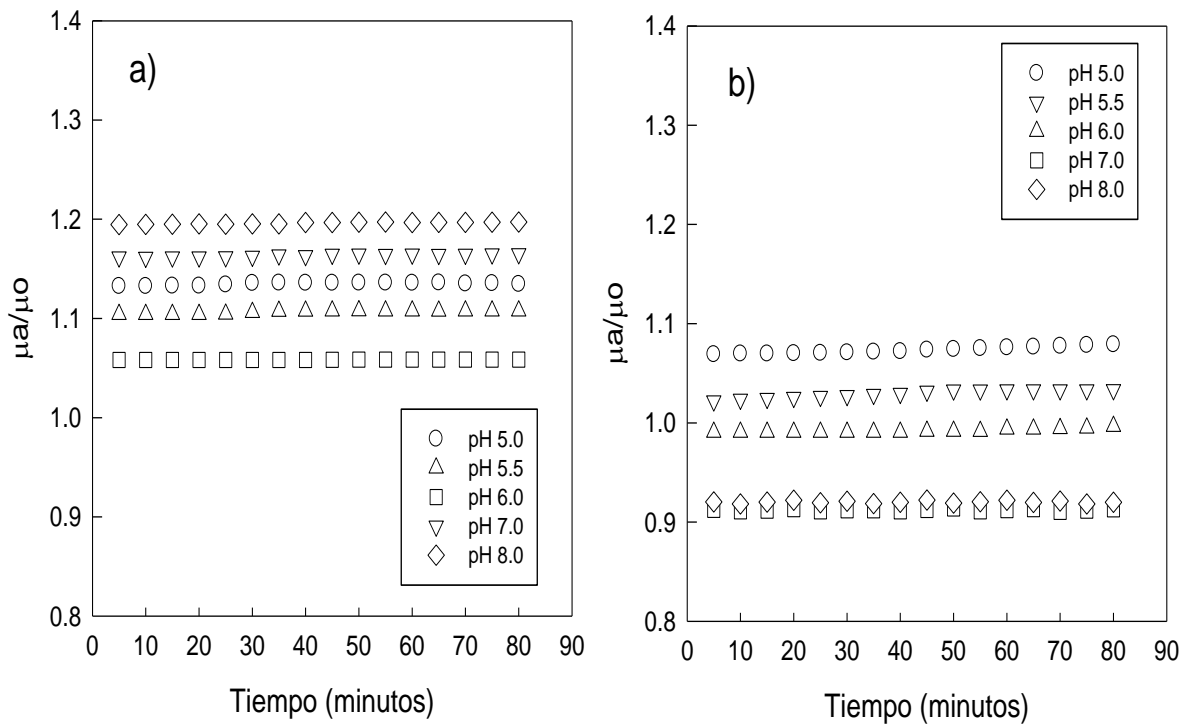


Figura 6.6. Efecto del pH (5.0, 5.5, 6.0, 7.0 y 8.0) sobre el efecto electroviscoso (μ_a/μ_o) de soluciones de NaCl, empleando una membrana cerámica a) $d_{poro} = 0.2 \mu\text{m}$ (0.001 M) y b) $d_{poro} = 0.8 \mu\text{m}$ (0.03 M).

Los resultados obtenidos con la membrana de $0.8 \mu\text{m}$ indicaron una disminución del parámetro (μ_a/μ_o) conforme el pH de las soluciones incrementó de 5 a 8, llegando a valores $\mu_a/\mu_o < 1$ cuando se ajustó el pH de la solución a 7.0 y a 8.0 (Figura 6.6b). Esto se atribuye a un incremento de la concentración de los contra-iones sobre la membrana (efecto coraza). A valores de pH 5.0 y 5.5 hay una mayor retención de iones Cl^- por la membrana, mientras que a valores de pH 7.0 y 8.0 hay un rechazo de los iones Na^+ y por lo tanto un incremento de iones Cl^- en el permeado, por lo que los valores del efecto electroviscoso fueron menores a 1 ($\mu_a/\mu_o < 1$). Por otro lado, cuando el pH de la solución se ajustó a pH 6.0 para ambas membranas (0.2 y $0.8 \mu\text{m}$), el parámetro $\mu_a/\mu_o \approx 1$, es decir la viscosidad aparente de la solución que se transporta en el interior de los poros es igual a la viscosidad de la solución en el tanque de alimentación (Figura 6.6a y b). Estos resultados indican que el punto isoeléctrico (PI) de las membranas es cercano a pH 6.

Los valores del efecto electroviscoso (μ_a/μ_o) y diámetro de poro (r) obtenido experimentalmente para ambas membranas ($0.2 \mu\text{m}$; $d_p=0.15 \mu\text{m}$ y $0.8 \mu\text{m}$; $d_p=0.48 \mu\text{m}$), fueron empleados en la Ec. 1, para obtener los valores de potencial- ζ de las membranas cerámicas, los cuales se muestran en la Figura 6.7. Los resultados de potencial- ζ indican que el PI obtenido para las dos membranas (0.2 y $0.8 \mu\text{m}$) es de ≈ 5.74 .

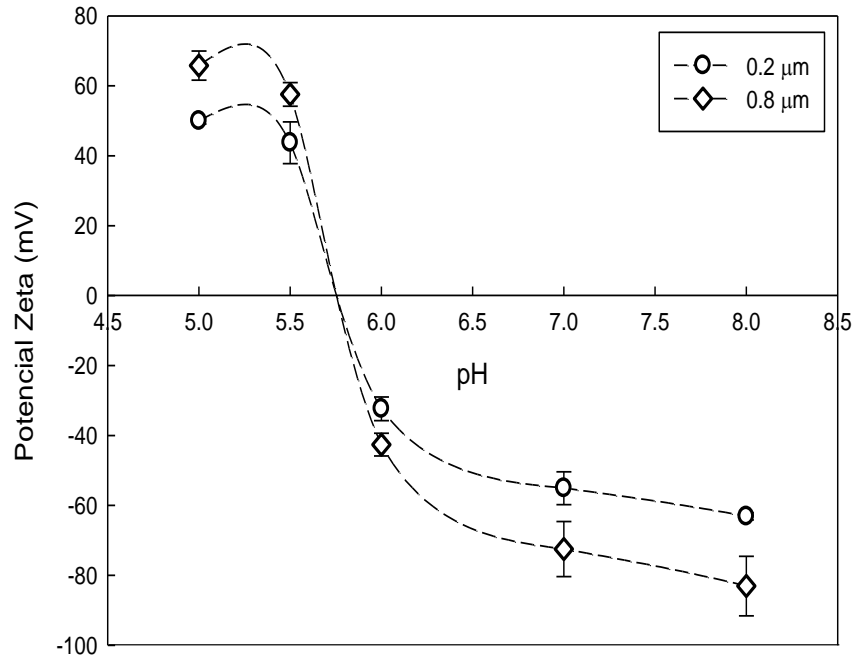


Figura 6.7. Potencial- ζ de las membranas cerámicas de TiO_2 de diferente tamaño de poro. $d_{\text{poro}} = 0.2 \mu\text{m}$ (○) y $d_{\text{poro}} = 0.8 \mu\text{m}$ (◇).

El valor de $\text{PI} \approx 5.7$ indica que a este pH, la carga de los grupos TiO_2 que existen en la superficie de la membrana es cero, y no existe interacción con los grupos disociados del cloruro de sodio (Na^+ , Cl^-) presentes en la solución, evitando la adsorción de éstos en la superficie de la membrana. El PI determinado en este trabajo se encuentra en el intervalo de valores de PI reportados en la literatura por diversos autores para membranas cerámicas TiO_2 (Tabla 6.4).

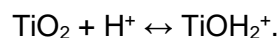
Las diferencias en los valores reportados para el PI, pueden atribuirse a diversos factores, tales como: diferencias en la composición de los materiales empleados para su fabricación (Zhang *et al.*, 2008), el método utilizado para determinar el PI (Zhao *et al.*, 2005a), el uso que se le ha dado a la membrana y el protocolo de limpieza (Huisman *et al.*, 1998).

Tabla 6.4. Valores de punto isoeléctrico reportados en la literatura para membranas de TiO₂.

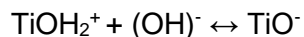
Autor	d_{poro} (μm)	Punto isoeléctrico (PI)	Método empleado
(Subramanian <i>et al.</i> , 1988)	-	3.8	Titulación
(Yoko <i>et al.</i> , 1988)	-	5.8	Titulación
(Mullet <i>et al.</i> , 1997)	0.9	4.7	Electro-osmosis
(Huisman <i>et al.</i> , 1998)	0.2	5.8-6.0	Efecto electroviscoso
(Szymczyk <i>et al.</i> , 1998)	0.45 y 0.2	4.7, 4.5	Electro-osmosis y Potencial eléctrico
(Moritz <i>et al.</i> , 2001)	0.01 y 0.03	3.4, 3.8	Potencial eléctrico
(Kosmulski, 2003)	-	5.8	Titulación
Este trabajo (2016)	0.2 y 0.8	5.7	Efecto electroviscoso

Los resultados de este trabajo confirmaron que los óxidos con el que son elaboradas las membranas cerámicas desarrollan una carga eléctrica debido a que los grupos OH⁻ de la superficie tienen un comportamiento anfotérico cuando entran en contacto con medios acuosos (Huisman *et al.*, 1998; Kosmulski, 2003). A continuación se resumen el efecto del pH sobre el desempeño de las membranas de microfiltración de TiO₂:

- A pH 6.0: la membrana se encuentra cercana a su PI \approx 5.7, la movilidad electroforética es nula y por lo tanto no presenta carga.
- A pH < 6.0 (ácidos): la membrana se carga positivamente, por lo que esta puede interactuar con componentes de carga negativa.



- A pH > 6.0 (alcalinos): la membrana se carga negativamente por lo que esta puede interactuar con componentes que están cargados positivamente.



Esto explica por qué a pH 6.0 se observó un incremento en el flux sin presentarse cambios en las propiedades fisicoquímicas (Tabla 6.2 y 6.3) de las soluciones de NaCl (0.001 y 0.03 M), lo que confirma que los iones se transportaron libremente a través de la membrana.

6.3 Desempeño de las membranas cerámicas ajustadas a su PI

a) Filtración de mezclas de minerales

Una vez obtenido el valor de PI de las membranas cerámicas, se procesaron mezclas de minerales al PI de las membranas (pH 6.0), esto con el fin de estudiar su efecto sobre el desempeño de la MF. Durante el procesamiento de mezclas concentradas de minerales (2.2, 4.5 y 6.8 M), el flux de permeado tuvo un efecto lineal conforme la presión (P1) incrementaba. En la Figura 6.8 se observa que los valores de flux de permeado fueron similares en las mezclas 1 y 2, siendo independientes de la concentración de minerales. Los valores de permeabilidad fueron 572.73 y 576.23 $\text{Lm}^2\text{h}^{-1}\text{bar}^{-1}$ y los valores de resistencia fueron 6 y 5 $\times 10^{11} \text{ m}^{-1}$ para mezclas 1 y 2 respectivamente. Sin embargo, cuando se procesó la mezcla 3 (6.8 M), la permeabilidad y la resistencia de la membrana decrecieron ligeramente un 30 y 5 % respectivamente, lo cual fue atribuido a la elevada concentración de iones presentes en la solución. Los resultados de las propiedades fisicoquímicas de las mezclas indicaron que no hubo diferencia significativa en los valores del potencial- ζ y conductividad después de la MF (Tabla 6.5). Estos resultados claramente señalan que las interacciones soluto-membrana fueron mínimas cuando las mezclas fueron ajustadas al PI (pH \approx 6.0) de las membranas. Esto permitió el procesamiento de mezclas con una elevada fuerza iónica (2.2 a 6.8 M) sin presentar problemas de adsorción de iones sobre la superficie de la membrana.

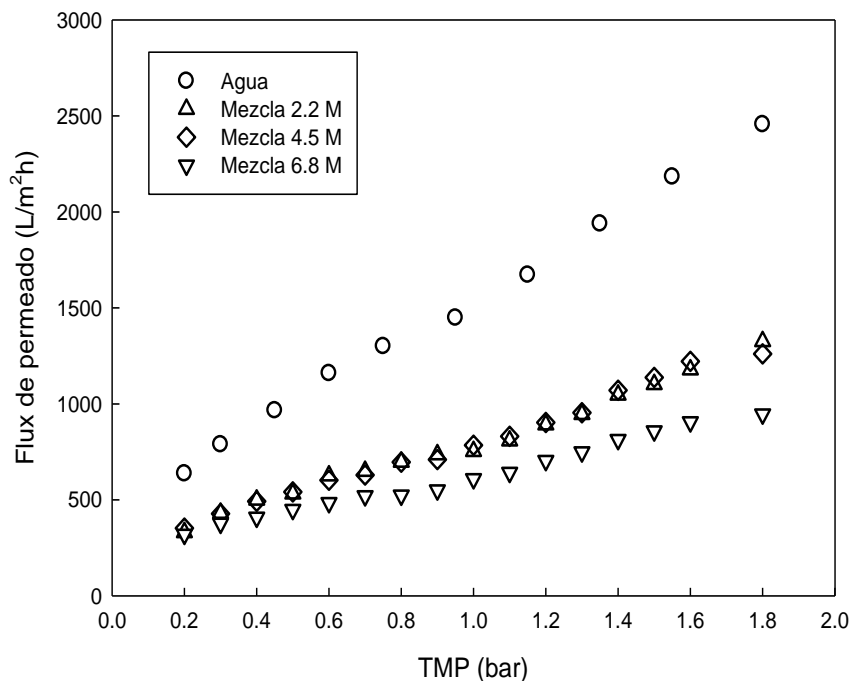


Figura 6.8. Flux de permeado de mezclas concentradas de minerales utilizando una membrana de 0.45 μm . Agua (\circ), mezcla 2.2 M (Δ), mezcla 4.5 M (\diamond) y mezcla 6.8 M (∇).

Tabla 6.5. Propiedades fisicoquímicas de mezclas concentradas de minerales antes y después de la microfiltración empleando una membrana cerámica de TiO_2 de 0.45 μm .

Mezcla	Muestra	Conductividad (mS/cm)	Potencial- ζ (mV)
Mezcla 1 (2.2 M)	Antes MF	51.60 \pm 0.61 ^a	-27.77 \pm 0.31 ^c
	Después MF	49.77 \pm 0.93 ^a	-26.65 \pm 1.46 ^c
Mezcla 2 (4.5 M)	Antes MF	82.33 \pm 2.82 ^b	-20.63 \pm 0.18 ^b
	Después MF	81.41 \pm 2.71 ^b	-20.45 \pm 2.62 ^b
Mezcla 3 (6.8 M)	Antes MF	107.9 \pm 3.11 ^c	-17.56 \pm 1.61 ^a
	Después MF	101.91 \pm 2.95 ^c	-16.18 \pm 2.00 ^a

6.4 EMULSIONES O/W

6.4.1 Propiedades fisicoquímicas de las emulsiones O/W

Es importante conocer las propiedades fisicoquímicas (distribución y tamaño de gota, pH, potencial zeta y comportamiento reológico) de las emulsiones farmacéuticas modelo y comerciales antes de su procesamiento para entender el rendimiento de la MF.

6.4.1.1 Emulsiones farmacéutica modelo al 20 % aceite

La distribución del tamaño de gota de una emulsión farmacéutica modelo al 20 % aceite, se observa en la Figura 6.9. A pesar de que la carga negativa de estas emulsiones fue elevada (-48.6 ± 1.2 y -50.5 ± 0.5 para un pH 6.0 y 9.0 respectivamente), la distribución de tamaño de gota fue multimodal (3 picos), con un tamaño de gota promedio de 4.40 ± 0.035 y 4.17 ± 0.28 μm para un pH 6.0 y 9.0, respectivamente.

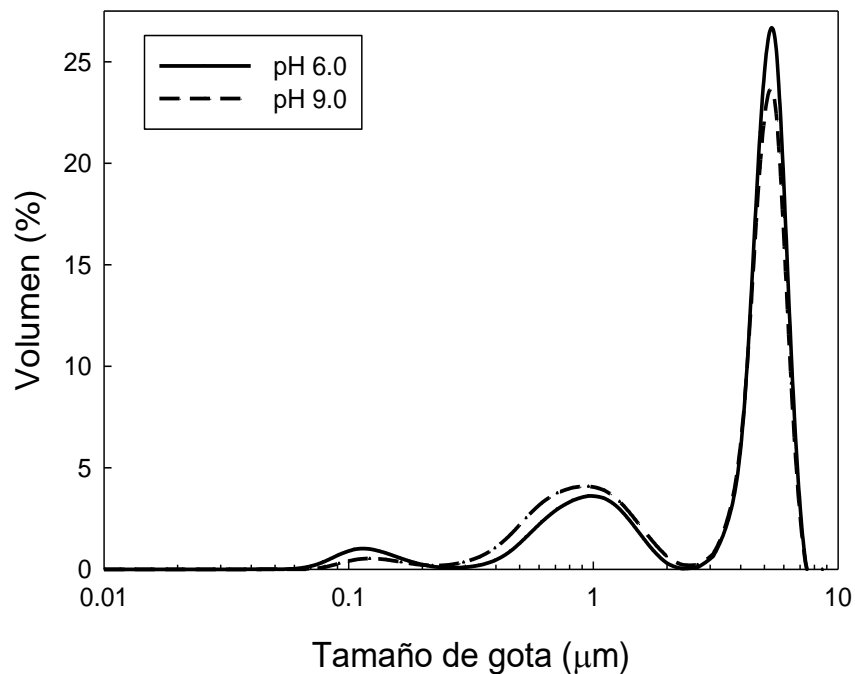


Figura 6.9. Distribución del tamaño de gota de una emulsión farmacéutica modelo al 20 % aceite, ajustada a pH 6.0 y 9.0.

La amplia distribución de tamaños de gota obtenida en una emulsión modelo al 20 % fue atribuida al método de preparación convencional “homogenización de alto cizallamiento” (Pro-Scientific 3D), observándose la presencia de grandes gotas en un rango de 1.0 a 8 μm . Los resultados indican que el tamaño de gota es más grande que el tamaño de poro (0.8 μm), por lo que éstas podrían afectar el desempeño de las membranas. Los resultados de distribución de tamaño de gota estuvieron de acuerdo a los obtenidos por Brouillet *et al.*, (2003), quienes obtuvieron tamaños de gota promedio de 3.2 μm (con la presencia de gotas $\geq 10 \mu\text{m}$) con el método de homogenización con un Ultra Turrax.

6.4.1.2 Emulsiones modelo O/W: Formula láctea Nutramigen LGG*

Los resultados de la distribución de tamaños de gota de una emulsión comercial Nutramigen LGG® ajustadas a pH 6.0 y 9.0 se muestran en la Figura 6.10. La distribución de tamaño de gota de las emulsiones Nutramigen LGG® fue unimodal y cerrada para ambos valores de pH (6.0 y 9.0). El tamaño de gota promedio de estas emulsiones fue de 0.547 y $0.528 \pm 0.02 \mu\text{m}$ para un pH 6.0 y 9.0, respectivamente.

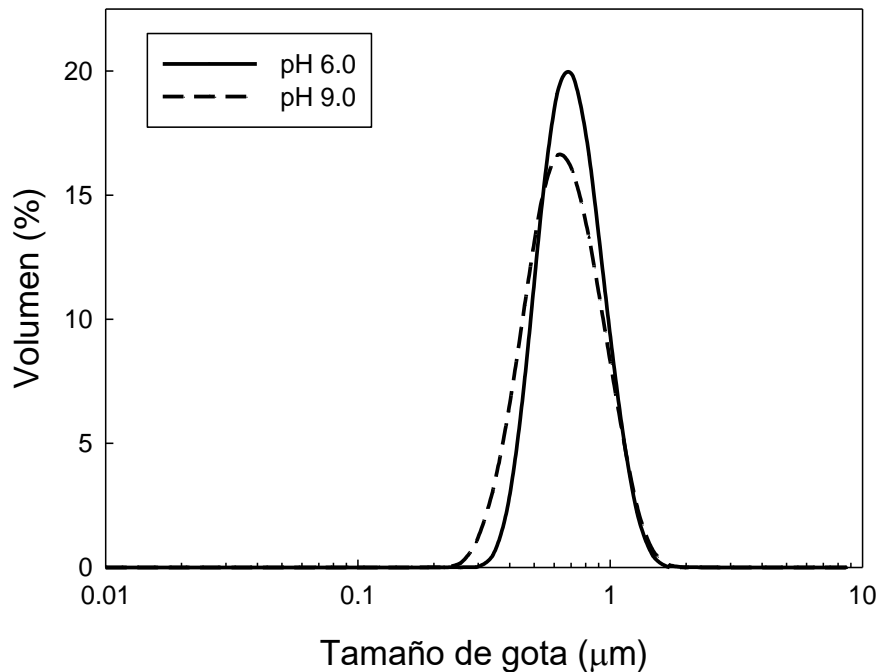


Figura 6.10. Distribución de tamaño de gota de una emulsión modelo comercial Nutramigen LGG® ajustada a pH 6.0 y 9.0.

La distribución uniforme de tamaño de gota de la emulsión Nutramigen® fue atribuida a que es una fórmula elaborada por un método patentado que tiene una distribución de gota homogénea ya que es utilizada para neonatos. Por otra parte, la carga negativa de las emulsiones Nutramigen® fue menor (-15.7 y -14.7 para un pH 6.0 y 9.0 respectivamente) que la carga obtenida con una emulsión modelo al 20 %. Esto fue atribuido a que esta fórmula contiene diversos componentes (caseínas hidrolizadas, minerales, vitaminas, lípidos, etc.) que afectan la carga de la emulsión.

6.4.1.3 Emulsiones comerciales O/W

La distribución de tamaño de gota de emulsiones farmacéuticas comerciales con diferente concentración de aceite (10, 20 y 30 %) se muestra en Figura 6.11. La distribución de tamaño de gota fue bimodal con un tamaño de gota promedio de $d_{gota} = 0.352 \pm 0.001 \mu\text{m}$ y $0.357 \pm 0.005 \mu\text{m}$ para una concentración de aceite del 10 y 20 % respectivamente (Tabla 6.6).

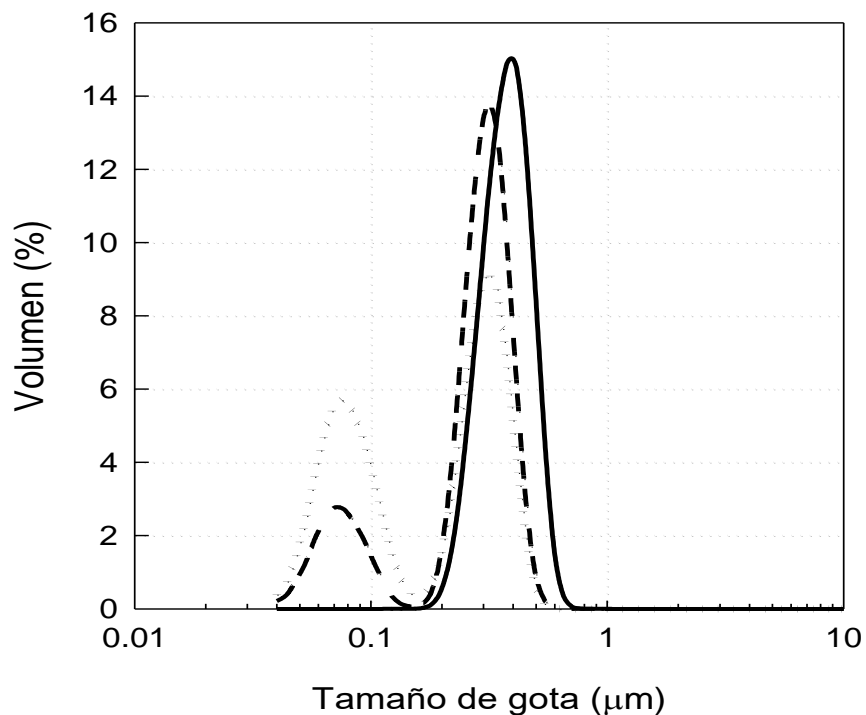


Figura 6.11. Distribución de tamaño de gota de emulsiones farmacéuticas comerciales O/W. Emulsión 10 % (.....), emulsión 20 % (---) y emulsión 30 % (—).

Cabe señalar que no hubo diferencia significativa en el tamaño de gota promedio para emulsiones del 10 y 20 %. Sin embargo cuando la concentración de aceite incremento al 30 %, la distribución de tamaño de gota fue mono-modal y uniforme con un tamaño promedio de $d_{gota} = 0.439 \pm 0.001 \mu\text{m}$, siendo significativamente diferente comparado con una emulsión al 10 y 20 %. Estos resultados fueron similares a los de otros autores para emulsiones O/W (Dapčević Hadnađev *et al.*, 2013; Ng *et al.*, 2014).

Por otro lado, la concentración de gotas promedio fue de 4.83, 9.23 y 7.43 x 10¹² gotas de aceite/mL de emulsión para concentraciones de aceite de 10, 20 y 30 % respectivamente, (Tabla 6.6). El número de gotas aumentó con el incremento en la concentración de aceite de 10 a 20 % mientras que a una concentración del 30 % se observó un decremento en la concentración de gotas debido a la presencia de una mayor concentración de grandes gotas, las cuales ocupan un mayor volumen dentro de la emulsión. Estos resultados fueron diferentes a los reportados por Driscoll (1997), quien reportó una concentración de gotas aproximada de 2.7 x 10¹³ gotas de aceite / mL de emulsión para una concentración de 20 %. Esta diferencia puede deberse a que este autor utilizó el diámetro promedio D(1,0) o d50 para su determinación. Finalmente, los valores de pH de las emulsiones no mostraron diferencia significativa, mientras que los valores de potencial- ζ si fueron significativamente diferentes al incrementar la concentración de aceite del 10 a 30 %.

Tabla 6.6. Propiedades fisicoquímicas de las emulsiones farmacéuticas comerciales O/W

Aceite (%)	d_{gota} (μm)	Concentración de gotas (No. gotas x 10 ¹² / mL)	pH	Potential- ζ (mV)
10	0.352 ± 0.001 ^a	4.83 ± 0.030 ^a	8.07 ± 0.03 ^a	-59.18 ± 0.71 ^c
20	0.357 ± 0.005 ^a	9.23 ± 0.110 ^b	8.14 ± 0.06 ^a	-55.28 ± 0.18 ^b
30	0.439 ± 0.001 ^b	7.43 ± 0.010 ^c	7.96 ± 0.02 ^a	-50.98 ± 0.38 ^a

El comportamiento reológico de las emulsiones farmacéuticas comerciales, con diferente concentración de aceite se muestra en la Figura 6.12. Las curvas de flujo mostraron una disminución en la viscosidad aparente de la emulsión con el incremento en la velocidad de cizallamiento, es decir, las emulsiones mostraron un comportamiento pseudoplástico.

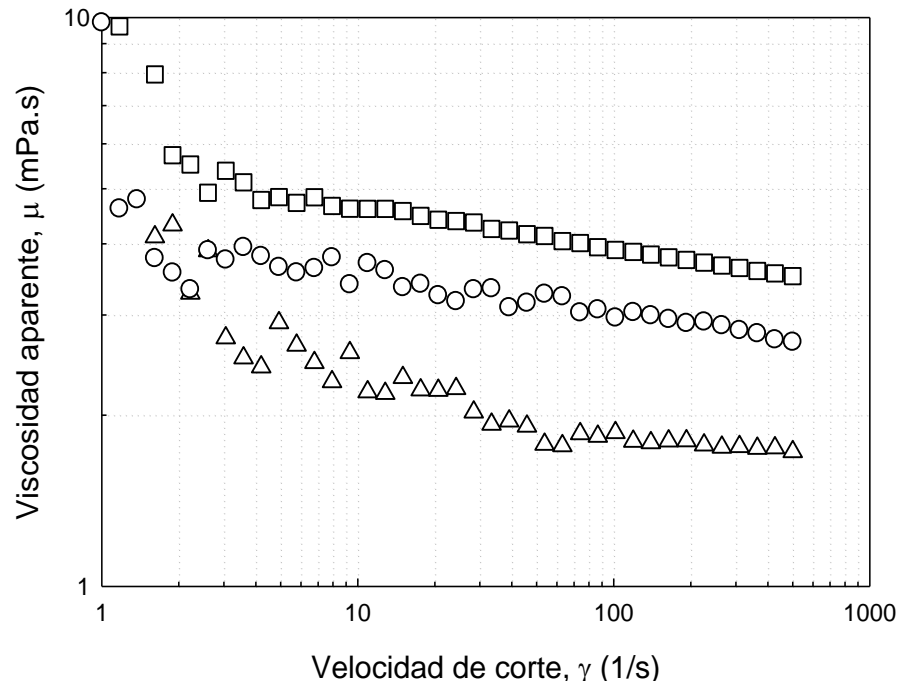


Figura 6.12. Viscosidad aparente de emulsiones farmacéuticas comerciales O/W. Emulsión 10 % (Δ), emulsión 20 % (\circ) y emulsión 30 % (\square).

Los valores de los parámetros de la ley de la potencia fueron: “ n ” = 0.9059, 0.9327 y 0.9279 y “ K ”= 0.002825, 0.004132 y 0.005482 para emulsiones con concentraciones de aceite del 10, 20 y 30 %, respectivamente. Se ha reportado que los valores del índice de consistencia “ K ” de las emulsiones O/W depende del porcentaje de aceite presente en la emulsión, observándose un incremento de estos con la concentración de aceite (Chatsisvili *et al.*, 2012; Ng *et al.*, 2014). Por lo que un aumento en la concentración de aceite incrementó los valores de K un 46.27 y 32.67 % cuando la concentración de aceite aumentó del 10 al 20 % y del 20 al 30 %, respectivamente (Figura 6.12). Estos resultados fueron similares a otros autores para emulsiones con concentraciones similares de aceite (Chatsisvili *et al.*, 2012; Ng *et al.*, 2014).

6.5 Microfiltración de emulsiones farmacéuticas modelo usando membranas cerámicas de TiO₂

6.5.1 Emulsiones farmacéuticas modelo al 20 % aceite

A pesar de que el pH de las emulsiones fue ajustado al PI (6.0) de la membrana cerámica de TiO₂, la filtración de una emulsión modelo al 20 % no fue posible usando una membrana de 0.8 μm. A continuación se describen los factores que pudieron influir en el rendimiento de la MF con el uso de membranas cerámicas tubulares:

- ✓ La relación $d_{gota}/d_{poro} \geq 1.0$: La amplia distribución del tamaño de gota (0.1 a 8.0 μm) de una emulsión modelo al 20 % ocasionó que la relación d_{gota}/d_{poro} fuera ≥ 5.0 . Es decir, el tamaño de gota promedio fue 6 veces mayor que el tamaño de poro promedio de la membrana cerámica (0.8 μm), por lo que las grandes gotas (≥ 1.0 μm) no pudieron a travesar los poros de la membrana generando un taponamiento severo de la membrana.
- ✓ La microestructura de las membranas cerámicas tubulares: La compleja estructura de estas membranas (estructura asimétrica de sus capas, elevados espesores y rugosidad de sus canales) incrementaron la resistencia al transporte de las gotas de aceite a través de los poros ocasionando una ruptura de la emulsión.

Los resultados obtenidos en esta sección fueron similares a los obtenidos por otros autores en el procesamiento de leche y emulsiones modelo (20 y 30 %) con membranas cerámicas tubulares. El uso de membranas cerámicas tubulares con $d_{poro} > 1.0$ μm garantizan la homogenización y disminución del tamaño de gota de emulsiones modelo O/W, sin embargo la ruptura de la emulsión ocurre cuando el tamaño del poro se reduce a ≤ 1 μm (Búllon *et al.*, 2002; Brouillet *et al.*, 2003). Por otra parte, es conocido que en microfiltración de leche, el uso de membranas cerámicas con $d_{poro} > 1.4$ μm genera el equilibrio adecuado entre el rechazo bacteriano y un flux a largo plazo sin rechazo de los componentes de la leche, como las proteínas, lactosa y cenizas (Fernández García y Riera Rodríguez, 2014).

6.5.2 Emulsiones modelo Nutramigen LGG®

El rendimiento de una membrana cerámica de 0.8 μm , durante el procesamiento de una emulsión modelo Nutramigen LGG® se describen a continuación:

- ✓ A pH 6.0. A pesar de que el pH de la emulsión fue ajustado al PI (6.0) de la membrana y de que la relación $d_{gota}/d_{poro} \ll 1$, no fue posible obtener flujo de permeado. Estos resultados sugirieron un taponamiento severo de la membrana, siendo los principales responsables las caseínas y la fase oleosa. La permeabilidad hidráulica de la membrana se redujo un 80%, por lo que fueron necesarios varios ciclos de lavado (alcalinos y ácidos) para lograr su recuperación.
- ✓ A pH 9.0. Cuando una emulsión Nutramigen Premium LGG® fue ajustada a pH 9, el flux de permeado fue $\approx 32 \text{ L/m}^2\text{h}$ a $\text{TMP} \geq 0.5 \text{ bar}$ como se observa en la Figura 6.13. Conforme se incrementó la TMP, se observó una disminución en el flux de permeado, lo cual se vio reflejado en el color amarillo ámbar de las muestras de permeado atribuido a la ruptura de la emulsión.

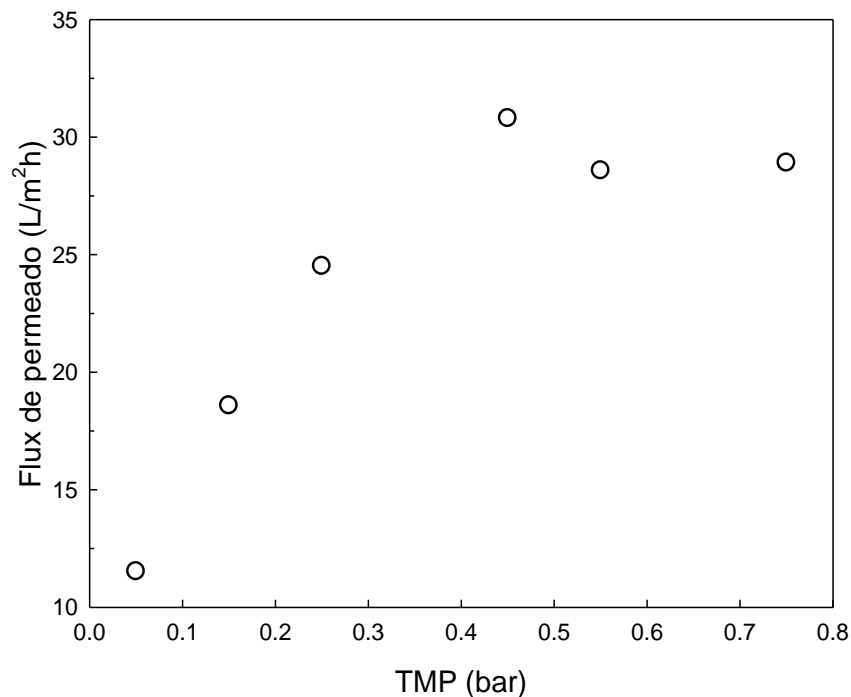


Figura 6.13. Flux de permeado de una emulsión modelo Nutramigen Premium LGG® ajustadas a pH 9.0, empleando una membrana cerámica de TiO_2 de 0.8 μm .

Se encuentra reportado en la literatura que las membranas cerámicas elaboradas a partir de óxidos desarrollan una carga eléctrica en función al pH de la solución de alimentación, debido a que los grupos OH⁻ de su superficie tienen un comportamiento anfotérico. Los fenómenos de taponamiento ocurridos en las membranas cerámicas fueron explicados en función al pH de la emulsión Nutramigen Premium LGG® (Tabla 6.7).

Tabla 6.7. Efecto del pH sobre el desempeño de la MF de una emulsión Nutramigen LGG*, en función de sus componentes.

Componentes Nutramigen LGG®	Efecto del pH
60 % aminoácidos (Triptófano, tirosina y cistina) y 40 % péptidos.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ pH 6.0: La membrana (PI= 5.7) y aminoácidos (PI= 5.5-5.8) se encuentran cercanos a su PI por lo que ellos no pueden interactuar entre sí. ✓ pH 9.0: La membrana se encuentra cargada negativamente (TiO⁻) y los aminoácidos están en su pKa2 (50 % protonados y 50 % desprotonados). La fracción de aminoácidos protonados pudo interactuar con la membrana.
Ácidos grasos (26 g ácidos grasos /100 g de polvo). Ácidos grasos saturados (10.9 g), ácidos grasos mono-insaturados (9.6 g), y ácidos grasos poli-insaturados (5.6 g).	<ul style="list-style-type: none"> ✓ pH 6.0: Los ácidos grasos se encuentran parcialmente ionizados (COOH⁻), sin embargo la membrana no pudo interactuar con éstos debido a que se encontraba sin carga. ✓ pH 9.0: Al ajustar el pH de la emulsión, los ácidos grasos pudieron reaccionar con el NaOH y formar sales iónicas (RCOONa). Por lo que estas pudieron depositarse sobre la superficie de la membrana.
Minerales: cationes en mayor proporción (Na ⁺ , Ca ⁺² , Fe ⁺³ , Mg ⁺² , Zn ⁺² , Cu ⁺ , Mn ⁺² , K ⁺ , Se ⁺³ , I ⁺) y en menor proporción iones negativos (Cl ⁻ , I ⁻).	<ul style="list-style-type: none"> ✓ pH 6.0: Al ajustar el pH de la emulsión a 6.0, la adición de HCl pudo probablemente incrementar los iones H⁺ y generar la disociación de los cationes (ej. Na⁺), lo cual provocó agregados sobre la superficie de la membrana. ✓ pH 9.0: La adición de NaOH para ajustar el pH de la emulsión pudo incrementar los iones OH⁻ y la disociación de los cationes (ej. Na⁺), lo que provocó interacciones de atracción entre el ión y membrana.

Las propiedades fisicoquímicas de una emulsión modelo Nutramigen Premium LGG® procesada con una membrana cerámica de 0.8 μm se muestran en la Tabla 6.8. Se observó una disminución significativa en el tamaño de gota promedio y un incremento significativo del potencial- ζ y conductividad en las muestras de permeado, conforme se incrementó la TMP (0.25 a 0.75 bar). Los resultados claramente señalan que la fase acuosa pasó a través de la membrana en mayor proporción, lo cual explica el incremento significativo del tamaño de gota (0.502 μm a 0.580 μm) en las muestras del retenido con respecto a la emulsión original.

Tabla 6.8. Efecto de la MF sobre las propiedades fisicoquímicas de una emulsión modelo de Nutramigen Premium LGG® ajustada a pH 9.

Muestra	TMP (bar)	d_{gota} (μm)	pH	Potencial- ζ (mV)	Conductividad (mS/cm)
Alimentación	0.00	0.503 \pm 0.001 ^b	8.90 \pm 0.08 ^{ab}	-15.15 \pm 0.21 ^a	6.68 \pm 0.02 ^{bc}
Permeado 1	0.25	0.219 \pm 0.004 ^c	9.07 \pm 0.01 ^a	-21.65 \pm 0.92 ^b	6.77 \pm 0.04 ^{ab}
Permeado 2	0.50	0.192 \pm 0.001 ^d	9.08 \pm 0.03 ^a	-26.30 \pm 1.56 ^c	6.84 \pm 0.03 ^{ab}
Permeado 3	0.75	0.171 \pm 0.001 ^e	9.16 \pm 0.06 ^a	-36.75 \pm 1.06 ^d	6.93 \pm 0.03 ^a
Retenido	0.00	0.580 \pm 0.002 ^a	8.60 \pm 0.14 ^b	-15.20 \pm 0.14 ^a	6.54 \pm 0.09 ^a

6.6 Microfiltración de emulsiones farmacéuticas comerciales utilizando un sistema flujo pistón

Cuando se probaron emulsiones comerciales con membranas isoporosas en un sistema flujo pistón, si fue posible la permeación de estas emulsiones. Esto fue atribuido a las características morfológicas de las membranas isotrópicas tales como: bajos espesores (10 a 120 μm), una superficie lisa y una alta porosidad (10 a 40 %), comparado con las membranas cerámicas tubulares.

6.6.1 Efecto del tamaño de poro durante la MF de emulsiones farmacéuticas comerciales al 10, 20 y 30 % aceite

6.6.2 Rendimiento de membranas orgánicas isoporosas de PCTE

El rendimiento de las membranas de PCTE durante la MF de emulsiones farmacéuticas comerciales estuvo en función de la relación d_{gota}/d_{poro} . El procesamiento de emulsiones comerciales con diferente concentración de aceite fue posible usando un tamaño de poro de 0.8 y 0.4 μm . El flux de permeado estuvo en función de la concentración de aceite y de ΔP (presión de filtración), para ambos tamaños de poro (ver Figura 6.14a y 6.14b). Cuando se usó un tamaño de poro de 0.8 μm , se observó una reducción del flux de permeado del 11 y 48 % cuando la concentración de aceite incremento de 10 a 20 y de 20 a 30 % respectivamente (Figura 6.14a).

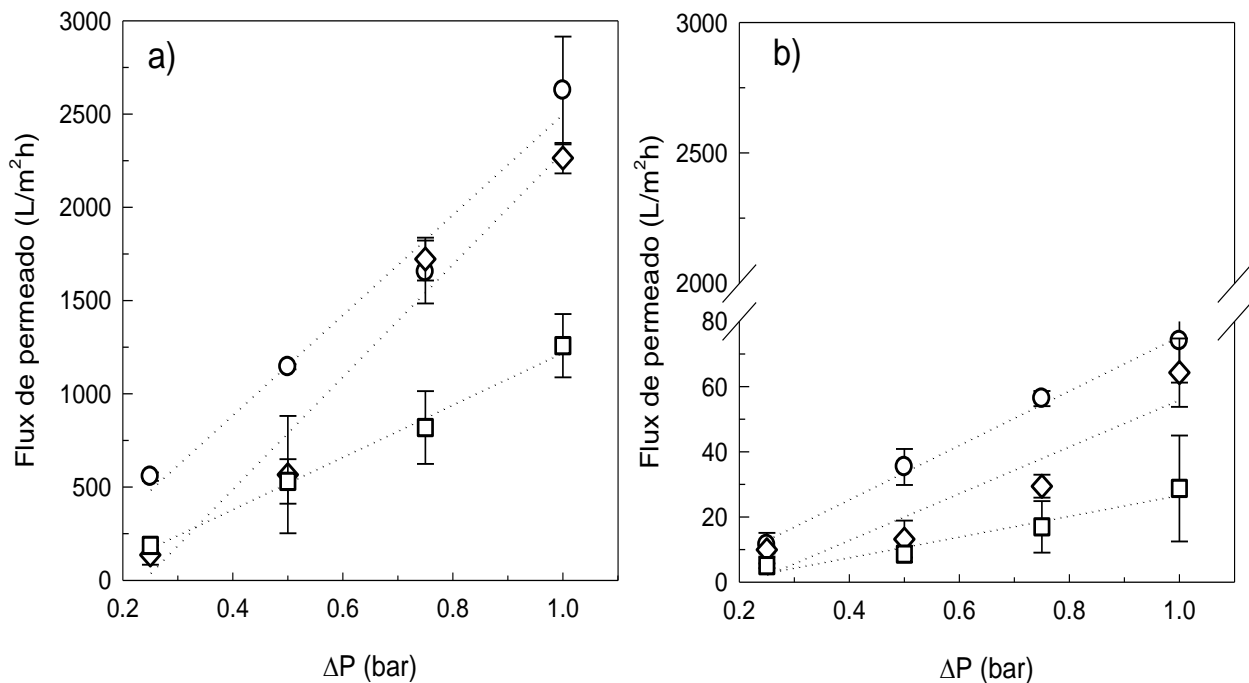


Figura 6.14. Efecto de la presión de filtración sobre el flux de permeado de emulsiones comerciales con diferente concentración de aceite usando membranas de PCTE con diferente tamaño de poro: a) 0.8 μm y b) 0.4 μm . Emulsión 10 % (○), emulsión 20 % (Δ) y emulsión 30 % (□).

Al reducir el tamaño de poro de 0.8 a 0.4 μm , los valores de flux de permeado disminuyeron aproximadamente un 97 % como es observado en Figura 6.14b. Un incremento en la concentración de aceite redujo el flux de permeado un 14.01 y 55.68 % cuando la concentración de aceite incrementó de 10 a 20 y de 20 a 30 % respectivamente. A pesar de ésta reducción en el flux de permeado, el rendimiento obtenido con la membrana de PCTE de 0.4 μm fue un orden de magnitud mayor que lo reportado en la literatura para emulsiones modelo O/W procesadas con membranas cerámicas de $d_{poro} \geq 1 \mu\text{m}$ (Búllon *et al.*, 2002; Brouillet *et al.*, 2003). Esto puede ser atribuido a las diferencias en la microestructura de estas membranas, es decir, membranas de PCTE con poros uniformes rectos vs a la compleja tortuosidad de las membranas cerámicas.

Los resultados del flux de permeado fueron consistentes con los resultados de las resistencias hidráulicas, como se muestra en el “apéndice a”, donde se observó un incremento de R_{cp} , R_{rev} , y R_{irrev} , con el incremento de la concentración de aceite. Sin embargo, R_{cp} , R_{rev} , y R_{irrev} , disminuyeron cuando ΔP fue incrementada de 0.25 a 0.75 bar, para ambos tamaños de poro. Por lo tanto, un incremento en el gradiente de presión ayudó al flujo convectivo de las gotas a través de los poros de la membrana y decreció la acumulación de gotas sobre la superficie de la membrana.

Por otra parte, las propiedades fisicoquímicas de las emulsiones farmacéuticas comerciales procesadas con una membrana de PCTE de 0.8 μm no mostraron diferencia significativa de acuerdo a la prueba de Tukey. La distribución de tamaño de gota de las emulsiones comerciales con diferente concentración de aceite (10, 20 y 30 %), se observa en la Figura 6.15. Las distribuciones de tamaño de gotas de las emulsiones procesadas con una membrana de PCTE de $d_{poro} = 0.8 \mu\text{m}$ no mostraron cambios después de MF a las diferentes ΔP (0.25 a 1.0 bar).

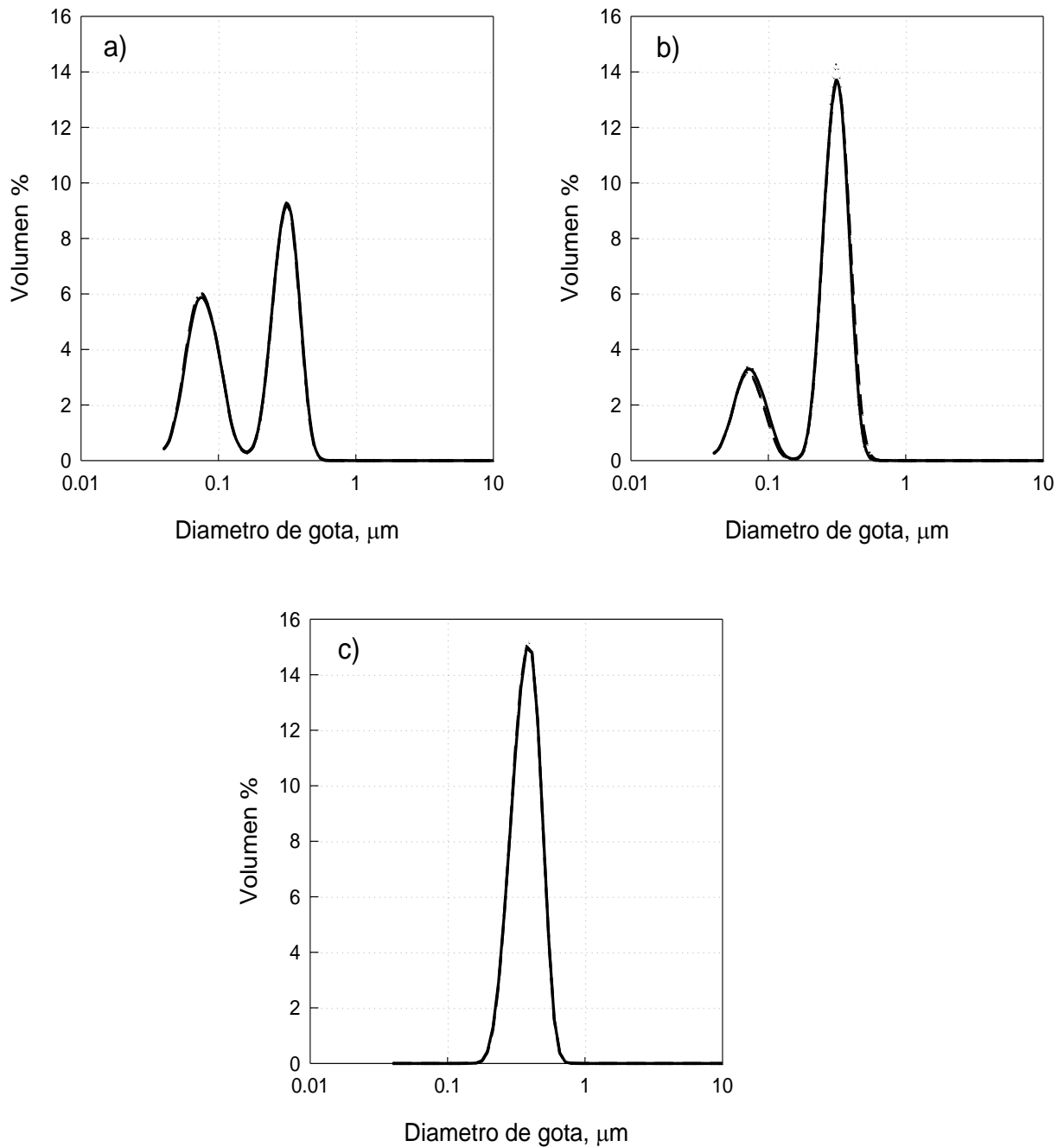


Figura 6.15. Efecto de la MF sobre la distribución de tamaño de gota de emulsiones comerciales con diferente concentración de aceite, procesada con una membrana de PCTE de $0.8 \mu\text{m}$. a) Emulsión 10 %, b) emulsión 20 % y c) emulsión 30 %. Muestra de emulsión: antes de MF (—), después de MF a $\Delta P = 0.5$ bar (---) y $\Delta P = 1.0$ bar (.....).

Los valores de pH y potencial zeta de las emulsiones procesadas tampoco mostraron diferencia significativa comparada con la emulsión original, como se observa en Tabla 6.9. Estos resultados fueron atribuidos a que la relación d_{gota}/d_{poro} fue menor a 1 ($d_{gota}/d_{poro} \leq 1$) cuando se procesaron emulsiones comerciales al 10, 20 y 30 % con una membrana de PCTE de $d_{poro} = 0.8 \mu\text{m}$ ($d_{gota}/d_{poro} = 0.44, 0.45$ y 0.55 para concentraciones de aceite del 10, 20 and 30 % respectivamente). En otras palabras, el tamaño de poro fue más grande que el tamaño de gota, por lo que las gotas pasaron a través de los poros de la membrana sin sufrir ruptura. Estos resultados fueron similares a los obtenidos por Park et al., (1997), quienes reportaron que las gotas pueden pasar a través de los poros sin destrucción, cuando la relación d_{gota}/d_{poro} es cercana a 1.

Tabla 6.9. Efecto de la MF sobre el pH y potencial- ζ de emulsiones comerciales con diferente concentración de aceite procesadas con una membrana de PCTE de $0.8 \mu\text{m}$.

% aceite	Emulsión	d_{gota} (μm)	Potencial- ζ	pH
10	Antes MF	0.352 ± 0.001^b	-51.08 ± 0.98^{ab}	7.97 ± 0.23^a
	Después MF (0.5 bar)	0.351 ± 0.001^b	-50.04 ± 0.02^a	7.72 ± 0.05^a
	Después MF (1.0 bar)	0.351 ± 0.001^b	-52.46 ± 0.01^{abc}	7.67 ± 0.03^a
20	Antes MF	0.352 ± 0.006^b	-57.04 ± 0.17^{def}	8.13 ± 0.04^a
	Después MF (0.5 bar)	0.355 ± 0.008^b	-54.59 ± 0.01^{bcd}	7.82 ± 0.16^a
	Después MF (1.0 bar)	0.347 ± 0.001^b	-55.82 ± 2.45^{cde}	7.78 ± 0.03^a
30	Antes MF	0.437 ± 0.004^a	-59.15 ± 0.95^{ef}	8.09 ± 0.14^a
	Después MF (0.5 bar)	0.340 ± 0.006^a	-60.71 ± 0.33^g	8.15 ± 0.20^a
	Después MF (1.0 bar)	0.429 ± 0.007^a	-63.83 ± 0.75^g	8.16 ± 0.04^a

Los valores que comparten letras para cada propiedad fisicoquímica no son significativamente diferentes ($p < 0.05$). Los valores presentados son el promedio de los duplicados y desviaciones estándar.

El comportamiento reológico pseudoplástico de las emulsiones comerciales con diferente concentración de aceite (10, 20 y 30 %), fue el mismo, como se observa en la Figura 6.16, donde se muestra la viscosidad aparente vs velocidad de corte en un rango de 10 a 500 s^{-1} .

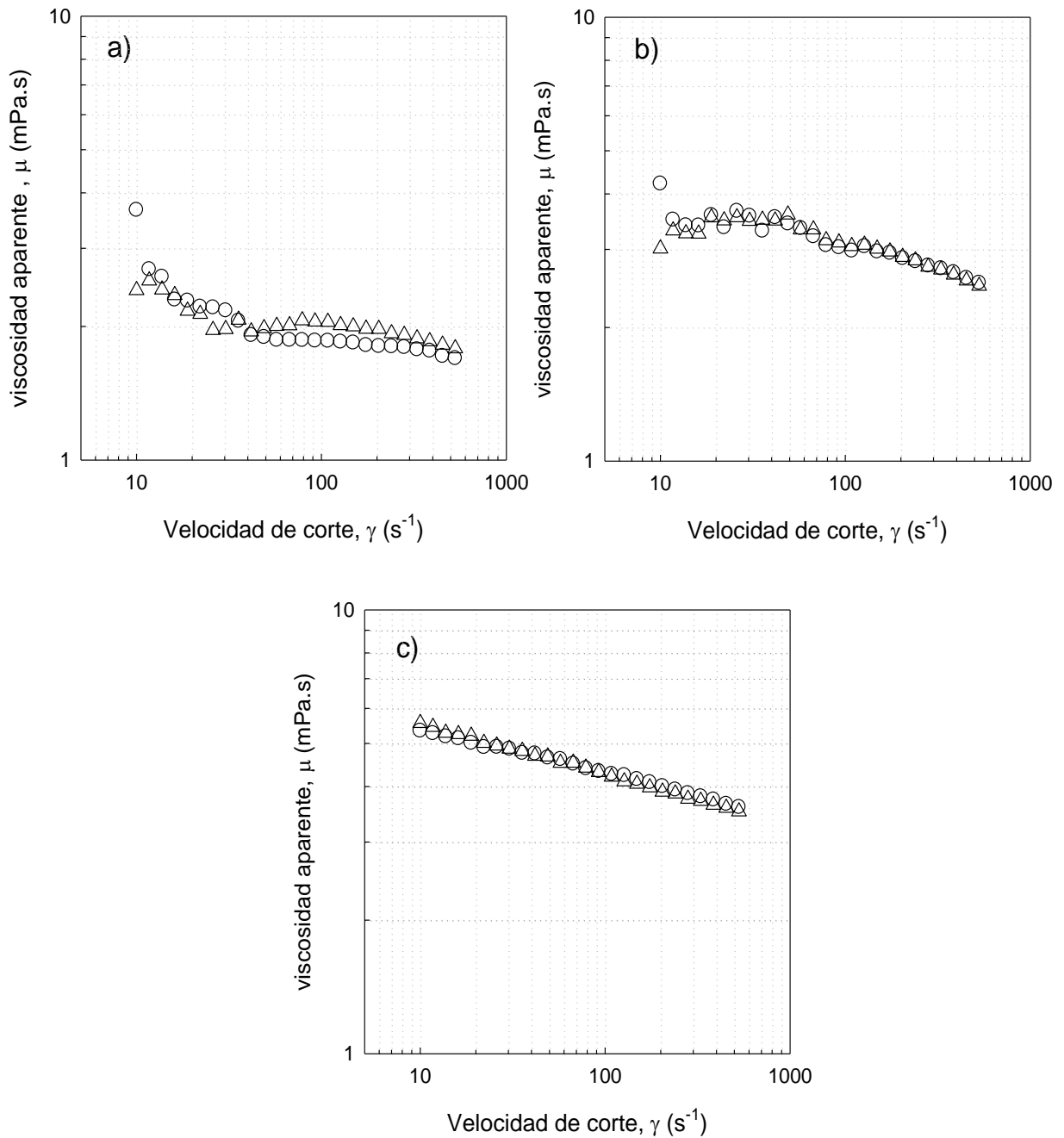


Figura 6.16. Efecto de la MF sobre la viscosidad aparente de emulsiones comerciales con diferente concentración de aceite, en un rango de velocidad de corte de 10 a 500 s^{-1} , usando una membrana de PCTE de 0.8 μm . a) Emulsión 10 %, b) emulsión 20 % y c) emulsión 30 % antes (\circ) y después (Δ) de la MF a $\Delta P= 1.0$ bar.

Cuando el tamaño de poro de una membrana de PCTE se redujo de 0.8 a 0.4 μm , los resultados de distribución de tamaño claramente muestran que las interacciones entre los poros de la membrana y las gotas de aceite llegaron a ser significativas con un tamaño de poro de 0.4 μm . Para concentraciones del 10 y 20 % (Figura 6.17a y b) la distribución de tamaño de gota no mostró diferencias significativas a las diversas presiones de filtración debido a que el d_{gota} de estas emulsiones ($d_{gota} = 0.352 \pm 0.001 \mu\text{m}$ y $0.357 \pm 0.005 \mu\text{m}$ para emulsiones al 10 y 20 %, respectivamente) fue menor que el tamaño de poro ($d_{gota}/d_{poro} \leq 1.0$). Sin embargo, cuando la concentración de aceite se incrementó a 30 % (Figura 6.17c) se observó un rompimiento de las grandes gotas ($> 0.4 \mu\text{m}$), debido a que el tamaño del poro de la membrana fue más grande que el d_{gota} ($d_{gota} = 0.439 \pm 0.001 \mu\text{m}$), siendo la relación d_{gota}/d_{poro} mayor que 1. Se ha reportado que las gotas de aceite tienen la capacidad de sufrir una transformación de una forma esférica a una forma elipsoidal cuando son sometidas a presión durante la filtración (Park *et al.*, 2001).

El rompimiento de las gotas de aceite a $\Delta P = 0.25 \text{ bar}$ fue atribuido a que la presión de capilaridad fue igual a la presión de filtración del sistema. Por lo que las gotas de aceite se comportaron como fase líquida, las cuales sufrieron ruptura para formar gotas pequeñas, como fue reportado por Park *et al.*, (2001). Cuando la presión de filtración fue incrementada $\Delta P \geq 0.5 \text{ bar}$, el transporte de las gotas de aceite mejoró, ya que las gotas de aceite pasaron a través de poros de la membrana sin sufrir rompimiento. La no destrucción de las gotas fue atribuida a que la ΔP fue mayor que la presión de capilaridad ejercida en los poros, es decir, las gotas fueron deformadas (sin sufrir destrucción) y después restauradas a su forma original, gracias a la fuerza generada por la tensión interfacial. Dicha tensión interfacial ayudó a mantener íntegra la gota de aceite sin sufrir ruptura durante su transporte a través de membrana (Park *et al.*, 2001). Tummons *et al.*, (2016) utilizaron observación directa a través de membranas (DOTM) durante la MF en flujo transversal de emulsiones de hexadecano 0.1 % utilizando membranas PCTE. Estos autores reportaron que las gotas más grandes que el tamaño de poro pasaron sin problema, debido a la "presión que ejercen los racimos de gotas durante la filtración". La fuerza de arrastre del flujo tangencial ejerce una presión sobre los racimos de gotas que se encuentran depositados sobre la superficie de membrana, ayudando a empujar y transportar las gotas a través de los poros.

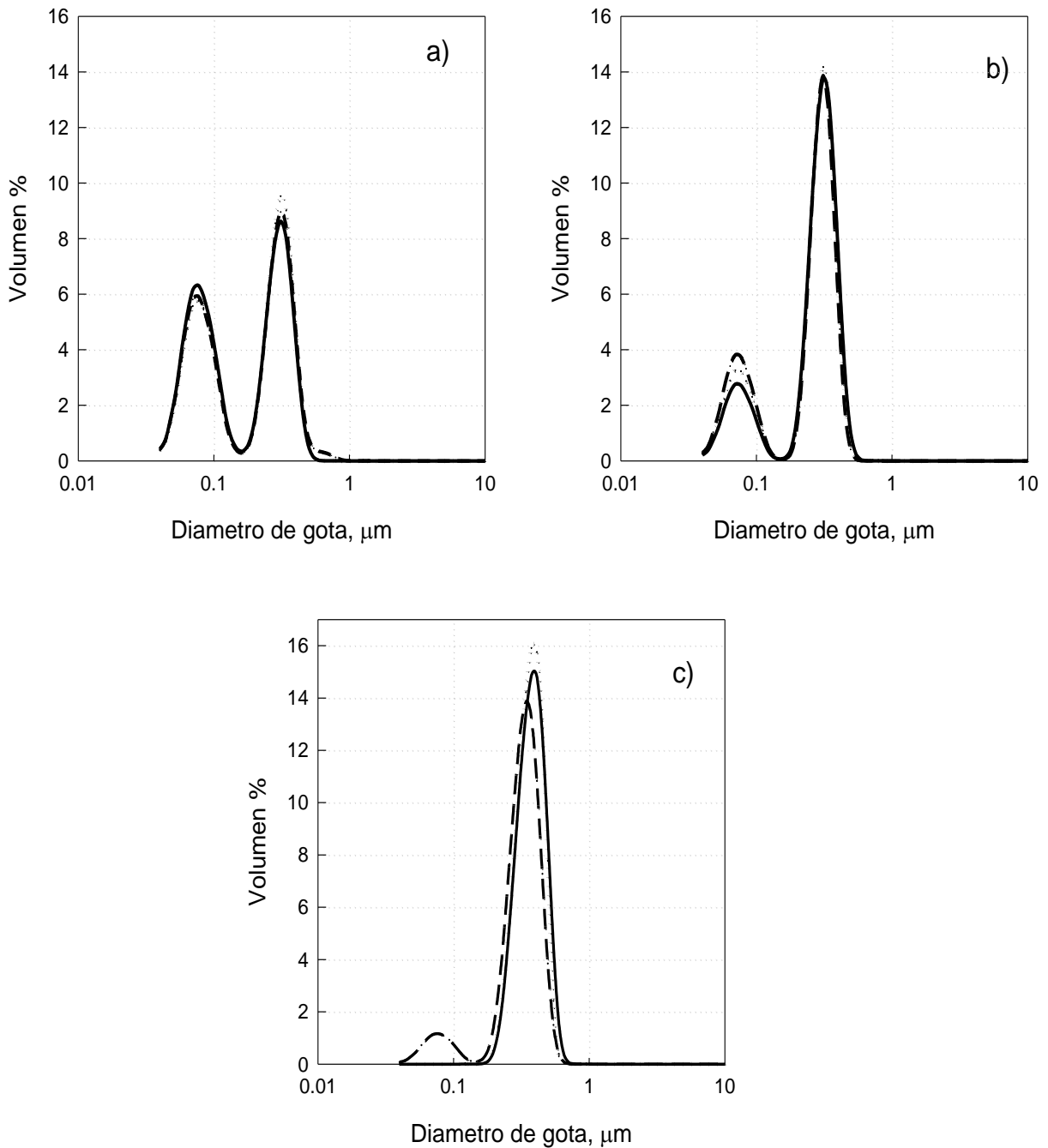


Figura 6.17. Efecto de la MF sobre la distribución de tamaño de gota de emulsiones comerciales con diferente concentración de aceite, procesada con una membrana de PCTE de 0.4 μm . a) Emulsión 10 %, b) emulsión 20 % y c) emulsión 30 %. Emulsión muestra: antes de MF (—), después de MF a $\Delta P = 0.25$ bar (---) y $\Delta P = 0.5$ bar (.....).

En cuanto a los valores de potencial- ζ de las emulsiones procesadas, estos fueron iguales antes y después de la MF como se muestra en la Tabla 6.10. Sin embargo, se observó una reducción en los valores de pH (0.15 a 0.24 puntos) del permeado, lo cual fue correlacionado con la retención parcial de algunas gotas de aceite.

Tabla 6.10. Efecto de la MF sobre el potencial- ζ y pH de emulsiones comerciales con diferente concentración de aceite usando una membrana de PCTE de 0.4 μm .

Aceite (%)	Emulsión	d_{gota} (μm)	Potencial- ζ	pH
10	Antes de MF	0.346 ± 0.008^c	-50.18 ± 0.30^a	8.00 ± 0.03^{ab}
	Después de MF (0.25 bar)	0.354 ± 0.015^{bc}	-50.16 ± 0.38^a	7.75 ± 0.01^{def}
	Después de MF (0.5 bar)	0.343 ± 0.001^c	-50.43 ± 0.33^{ab}	7.74 ± 0.00^{ef}
	Después de MF (0.75 bar)	0.351 ± 0.001^c	-51.57 ± 0.12^{ab}	7.86 ± 0.00^{cd}
	Después de MF (1.0 bar)	0.351 ± 0.001^c	-50.65 ± 0.23^{ab}	7.93 ± 0.00^{bc}
20	Antes de MF	0.353 ± 0.004^{bc}	-56.04 ± 1.25^{cd}	8.03 ± 0.01^{ab}
	Después de MF (0.25 bar)	0.338 ± 0.001^c	-53.17 ± 0.00^{abc}	7.73 ± 0.04^{efg}
	Después de MF (0.5 bar)	0.339 ± 0.002^c	-54.73 ± 1.24^{bc}	7.64 ± 0.05^{fg}
	Después de MF (0.75 bar)	0.346 ± 0.001^c	-52.24 ± 2.60^{abc}	7.66 ± 0.06^{efg}
	Después de MF (1.0 bar)	0.350 ± 0.001^c	-54.34 ± 1.51^{abc}	7.62 ± 0.02^g
30	Antes de MF	0.437 ± 0.002^a	-60.28 ± 0.64^{de}	8.06 ± 0.01^a
	Después de MF (0.25 bar)	0.378 ± 0.013^b	-60.49 ± 1.99^e	7.73 ± 0.01^{efg}
	Después de MF (0.5 bar)	0.423 ± 0.011^a	-61.41 ± 0.27^e	7.77 ± 0.05^{de}
	Después de MF (0.75 bar)	0.425 ± 0.001^a	-62.42 ± 0.56^e	7.74 ± 0.01^{ef}
	Después de MF (1.0 bar)	0.418 ± 0.004^a	-60.31 ± 0.50^{de}	7.50 ± 0.01^h

Los valores que comparten letras para cada propiedad fisicoquímica no son significativamente diferentes ($p < 0.05$). Los valores presentados son el promedio de los duplicados y desviaciones estándar.

Cuando las emulsiones al 10 y 20 % fueron procesadas con una membrana de PCTE de 0.2 μm , el gradiente de presión tuvo que ser elevado hasta 1.25 bar para obtener un flux de permeado. Como se observa en la Figura 6.18, el flux de permeado cayó severamente a alrededor de 6 $\text{L}/\text{m}^2\text{h}$ para ambas concentraciones de aceite. Cuando se probó una concentración de aceite del 30% usando una membrana de PCTE de 0.2 μm no fue posible obtener flux de permeado con ninguno de los gradientes de presión probados. Esto fue atribuido a que la relación $d_{\text{gota}}/d_{\text{poro}}$ fue de 1 a 2 para todas las emulsiones O/W; es decir $d_{\text{gota}}/d_{\text{poro}} = 1.60, 1.62$ y 2.0 para emulsiones 10, 20 y 30 % respectivamente. Por lo que, los resultados experimentales sugieren que el rendimiento de las membranas de PCTE durante la MF de emulsiones O/W estuvieron en función de la relación $d_{\text{gota}}/d_{\text{poro}}$, como sigue: a) si $d_{\text{gota}}/d_{\text{poro}} < 1$, la emulsión es filtrada fácilmente, b) si $d_{\text{gota}}/d_{\text{poro}} \approx 1$, podría ocurrir una ruptura parcial de las gotas más grandes y c) $d_{\text{gota}}/d_{\text{poro}} \gg 1$, probablemente retención y coalescencia de las gotas más grandes, seguido de un taponamiento y bloqueo total de los poros.

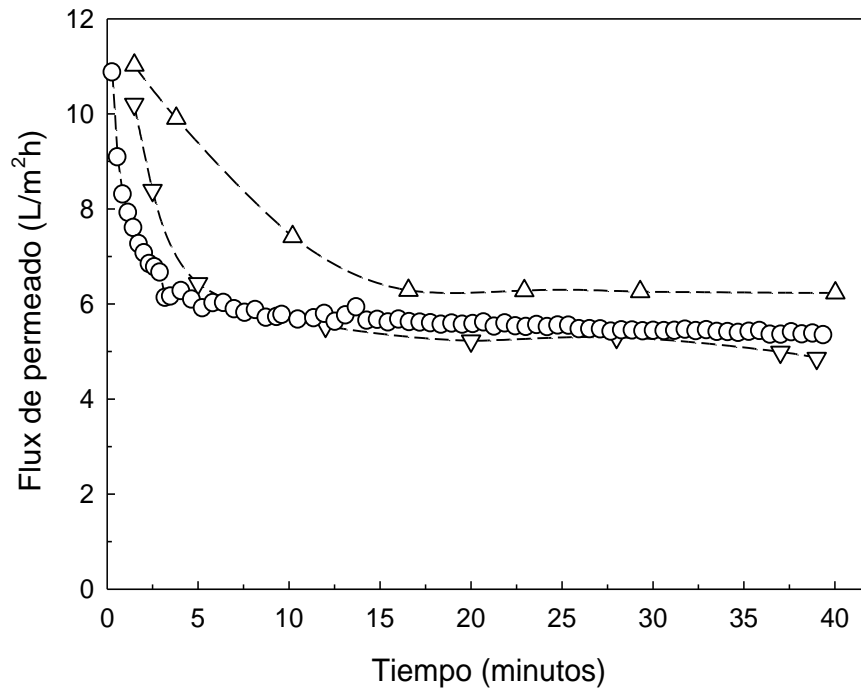


Figura 6.18. Flux de permeado de emulsiones comerciales usando una membrana de PCTE y CA de 0.2 μm . Emulsión 10 % (Δ) y 20 % (∇) usando una membrana de PCTE con una $\Delta P = 1.25$ bar. Emulsión 20% usando una membrana de CA con una $\Delta P = 0.25$ bar (\circ).

6.6.3 Efecto de la Morfología de membranas orgánicas e inorgánicas de 0.2 μm sobre las propiedades fisicoquímicas de las emulsiones O/W

En este grupo de experimentos, el rendimiento de las membranas de microfiltración con tamaños de poro similares (0.22-0.26 μm) pero con diferentes propiedades de superficie y morfología fueron evaluados con una emulsión de aceite 20 %. Esta emulsión fue elegida debido a que el tamaño de las gotas de aceite estaba cerca del tamaño promedio de los poros de estas membranas.

6.6.3.1 Rendimiento de membranas isoporosas de 0.2 μm

Los resultados mostraron que la filtración fue nula a las diferentes presiones de filtración cuando se utilizó una membrana Anopore de 0.2 μm . Teniendo en cuenta que la porosidad de la superficie de las membranas Anopore es 3.1 veces mayor que la porosidad de las membranas PCTE, se esperaba un efecto de estancamiento de gotas de aceite más alta en las membranas de PCTE. Sin embargo, este resultado sugiere que las interacciones entre las gotas de aceite y la superficie de las membranas Anopore fue suficientemente grande para retener gotas de aceite e inducir la formación de una capa de polarización densa y/o un bloqueo total de los poros. Estos fenómenos pueden ser atribuidos a una hidrofiliidad más baja (como sugieren los datos de la Tabla 6.1) y a un mayor espesor (60 μm) de las membranas Anodisc en comparación con las membranas de PCTE. Es conocido que las membranas de PCTE son cubiertas con polivinilpirrolidona (PVP) (Lettmann *et al.*, 1999; Ulbricht, 2006) para mejorar su hidrofiliidad, lo cual aumenta las interacciones repulsivas entre las gotas y la superficie de la membrana. Mientras que el carácter hidrófilo de las membranas Anodisc está en función de la naturaleza del material (alúmina anodizada) utilizado en su fabricación. Estos resultados fueron similares a los reportados por Tummons *et al.*, (2016), quienes procesaron emulsiones modelo de hexadecano 0.1 %.

Por otra parte, los microsieves ($d_{poro}=0.26 \mu\text{m}$) permitieron el procesamiento de una emulsión comercial al 20 % aceite (Figura 6.19), a pesar de que el d_{gota} fue mayor que el tamaño de poro. Esto fue atribuido a la elevada hidrofiliidad inducida por el tratamiento de activación, que se llevó a cabo antes de cada prueba de MF, al bajo espesor de su capa selectiva (<1 m) y a la uniformidad de sus poros.

La baja resistencia hidráulica de los microsieves al transporte de las gotas de aceite también pudo explicar el aumento del flux de permeado cuando la ΔP incrementó de 0.5 a 0.75 bar (Figura 6.19).

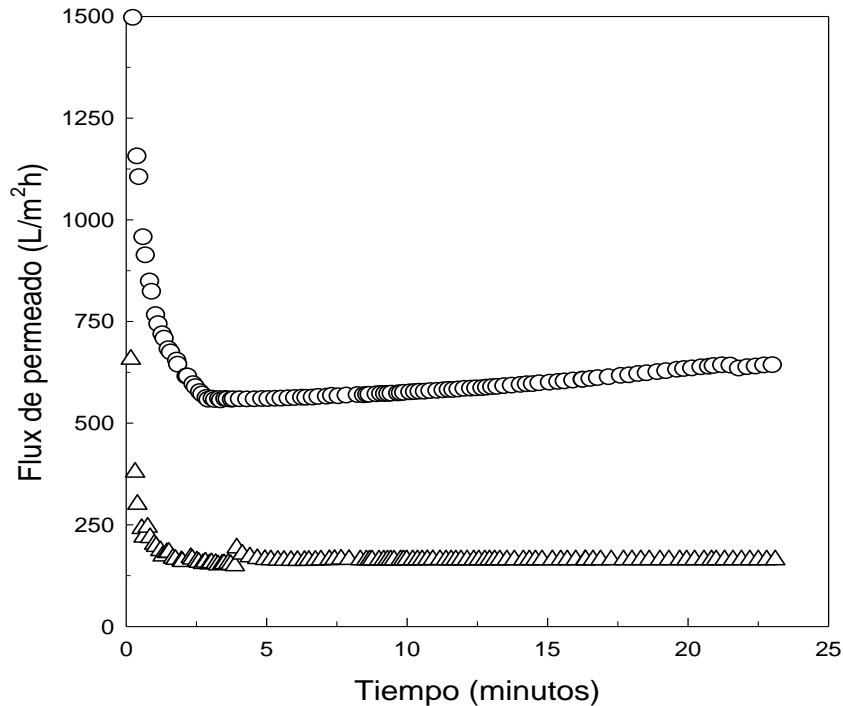


Figura 6.19. Flux de permeado de una emulsión comercial al 20 % aceite, usando un *microsieve* de $0.26 \mu\text{m}$ a una $\Delta P = 0.50$ bar (Δ) y 0.75 bar (\circ).

Las propiedades fisicoquímicas (pH y potencial- ζ) de las emulsiones comerciales al 20 %, disminuyeron después de la filtración con una membrana de PCTE $0.2 \mu\text{m}$, como se observa en la Tabla 6.11. Así también, la distribución del tamaño de gota señaló una concentración elevada de las gotas más pequeñas en el permeado y la formación de gotas más grandes en el retenido en comparación con la emulsión de alimentación (Figura 6.20). Los resultados de distribución de tamaño de gota obtenidos con una membrana de PCTE de $0.2 \mu\text{m}$ sugieren que algunas gotas sufrieron ruptura y otras coalescieron durante el procesamiento de una emulsión al 20 %. Sin embargo, cuando se utilizó un *microsieve* de $0.26 \mu\text{m}$, las propiedades fisicoquímicas (d_{gota} , pH y potencial- ζ) fueron iguales antes y después de la MF (Tabla 6.11).

Tabla 6.11. Efecto de la MF sobre las propiedades fisicoquímicas de una emulsión comercial al 20 % aceite

Membrana	Muestra	d_{gota} (μm)	Potential- ζ (mV)	pH
PCTE 0.22 μm	Antes	0.352 ± 0.001^a	-50.18 ± 0.88^{bc}	8.11 ± 0.130^a
	Después	0.340 ± 0.001^b	-26.13 ± 2.30^a	7.42 ± 0.130^b
Microsieve 0.26 μm	Antes	0.352 ± 0.001^a	-58.30 ± 0.28^d	8.05 ± 0.10^a
	Después	0.348 ± 0.004^a	-58.68 ± 0.96^d	8.16 ± 0.06^a
CA 0.22 μm	Antes	0.352 ± 0.001^a	-54.85 ± 1.01^{cd}	8.08 ± 0.01^a
	Después	0.223 ± 0.001^c	-40.44 ± 1.36^b	7.17 ± 0.08^b

Los valores que comparten letras para cada propiedad fisicoquímica no son significativamente diferentes ($p < 0.05$). Los valores presentados son el promedio de los duplicados y desviaciones estándar.

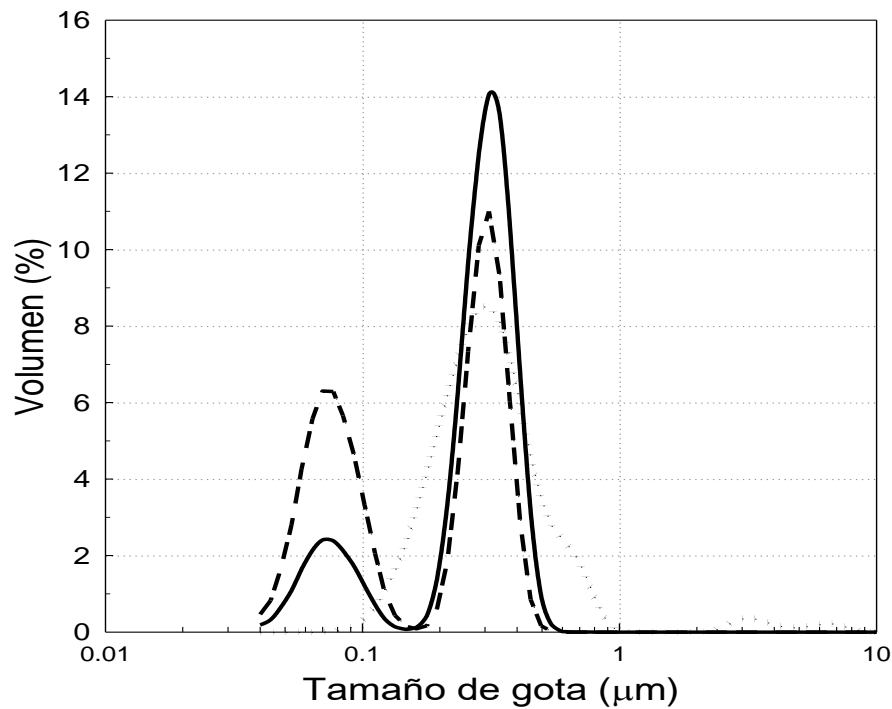


Figura 6.20. Efecto de la MF sobre la distribución de tamaño de gota de una emulsión comercial al 20 % aceite, procesada con una membrana de PCTE de 0.2 μm a $\Delta P = 1.25$ bar. Emulsión muestra: alimentación (—), permeado (---) y retenido (·····).

El comportamiento reológico de una emulsión comercial al 20 % aceite, antes y después de la MF usando un microsieve de $0.26 \mu\text{m}$ se muestra en la Figura 6.21. Las curvas de viscosidad confirmaron que el comportamiento pseudoplástico propio de las emulsiones fue similar en las emulsiones de alimentación y permeado. Los valores de n obtenidos con una emulsión al 20 % a $\Delta P = 0.5 \text{ bar}$ fueron: $n = 0.9266$ y 0.9361 , mientras que se observó una ligera disminución del 12 % en los valores de K , siendo $K = 0.004281$ y 0.003764 para muestras de alimentación y permeado, respectivamente. Estos resultados confirman que las gotas grandes fueron capaces de presionar y atravesar los poros del *microsieve* sin sufrir ruptura (Tabla 6.11), a pesar de que $d_{\text{gota}}/d_{\text{poro}} > 1$.

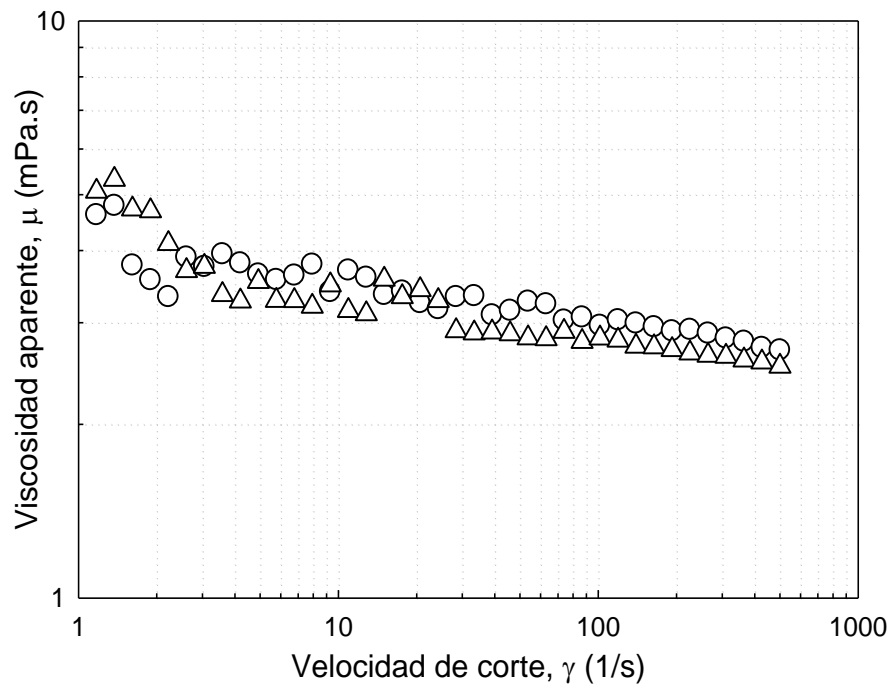


Figura 6.21. Efecto de la MF sobre la viscosidad aparente de una emulsión comercial al 20 %, usando un *microsieve* de $0.26 \mu\text{m}$. Antes de MF (\circ) y después de MF a $\Delta P = 0.5 \text{ bar}$ (Δ).

Los resultados experimentales sugieren que el grado de hidrofiliicidad en las membranas isoporosas es un tema crítico y determina altamente los fenómenos que ocurren durante la MF de emulsiones O/W, es decir: permeación de las gotas de aceite (*microsieves*), rompimiento /coalescencia (membranas de PCTE) o retención total /parcial de las gotas de aceite (Anodisc) cuando el tamaño de gota es mayor al tamaño de poro.

6.6.3.2 Rendimiento de una membrana orgánica modificada de PCTE de 0.2 μm

El rendimiento de una membrana de PCTE modificada químicamente de 0.2 μm se muestra en la Figura 6.22. La modificación química mejoró el grado de hidrofiliicidad un 46.34 % y por consiguiente, el flux de permeado de una emulsión 20 % se incrementó un 28.87 %. El flux de permeado obtenido con una membrana modificada fue constante y estable con respecto al tiempo de filtración en comparación con una membrana sin modificar.

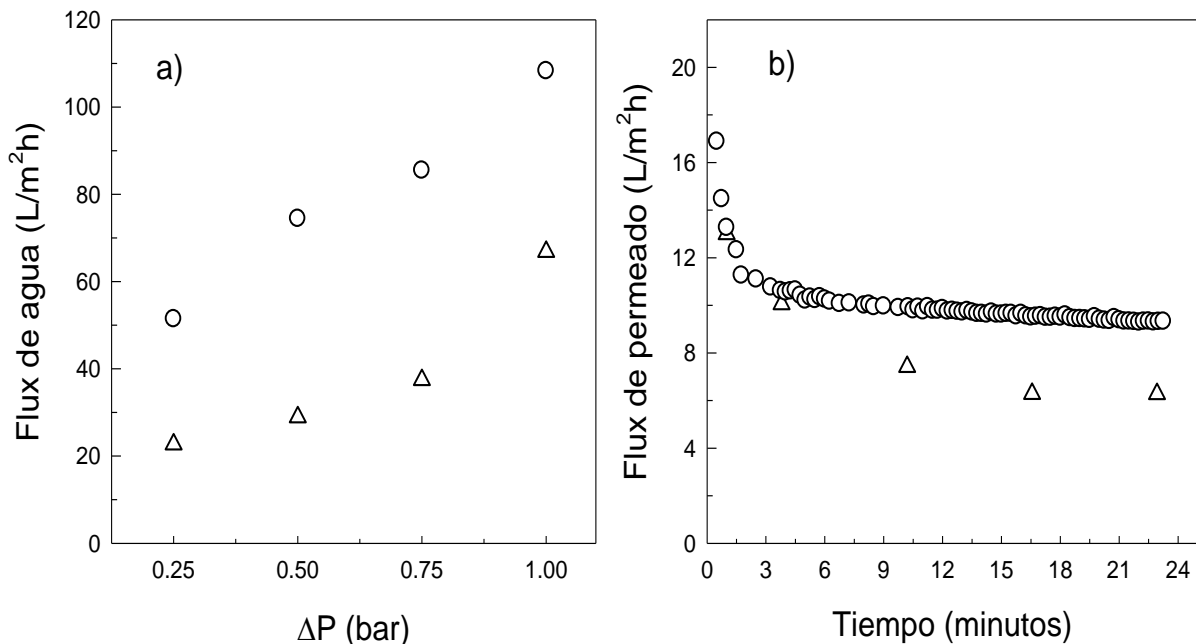


Figura 6.22. Efecto de la modificación química de una membrana de PCTE de 0.2 μm sobre el desempeño de la MF. a) Flux de agua y b) Flux de una emulsión durante el procesamiento de una emulsión farmacéutica comercial al 20 %, usando una membrana sin modificar (Δ) y una membrana modificada (\circ).

El efecto de la MF sobre la distribución del tamaño de gota de una emulsión al 20 % procesada con una membrana modificada de PCTE de 0.2 μm se muestra en la Figura 6.23. Los resultados muestran una disminución y homogeneización de la distribución de tamaño de las gotas en las muestras de permeado.

Las gotas de aceite con tamaños $< 0.2 \mu\text{m}$ pasaron a través de los poros sin sufrir rompimiento, mientras que las gotas grandes ($> 0.2 \mu\text{m}$) fueron deformadas y probablemente sufrieron ruptura para formar gotas más pequeñas a la salida del poro. Cabe señalar que al final del proceso se obtuvo un tamaño de gota promedio ($d_{gota} = 0.20 \mu\text{m}$), similar al diámetro de poro nominal de la membrana ($d_{gota} \approx d_{poro}$).

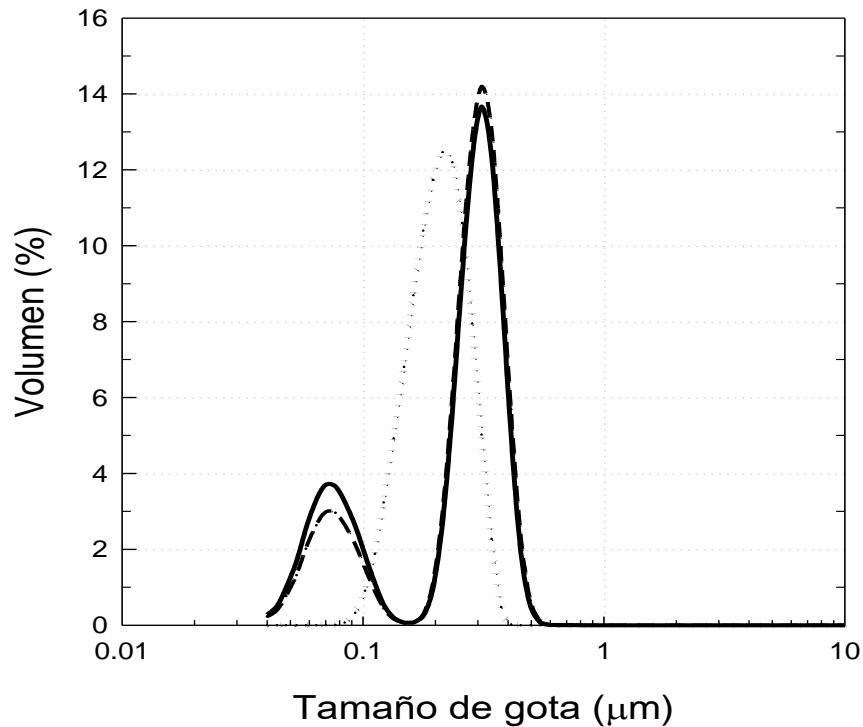


Figura 6.23. Efecto de la MF sobre la distribución de tamaño de gota de una emulsión comercial al 20 %, procesada con una membrana modificada de PCTE de $0.2 \mu\text{m}$ a $\Delta P = 1.0$ bar. Emulsión muestra: Alimentación (—), permeado (---) y retenido (.....).

Los resultados de las propiedades fisicoquímicas indicaron que la modificación química de una membrana de PCTE de $0.2 \mu\text{m}$ mejoró el desempeño del proceso. Sin embargo, no fue suficiente para lograr permear todas las gotas de aceite de la emulsión, observándose una disminución en los valores del potencial- ζ y pH (Tabla 6.12).

Tabla 6.12. Efecto de la MF sobre las propiedades fisicoquímicas de una emulsión 10 % procesada con una membrana modificada de PCTE de 0.2 μm .

Emulsión	d_{gota} (μm)		Potencial- ζ (mV)	
	Sin modificar	Modificada	Sin modificar	Modificada
Alimentación	0.351 \pm 0.006	0.350 \pm 0.002	-48.15 \pm 0.04	-50.73 \pm 1.46
Retenido	0.362 \pm 0.001	0.359 \pm 0.002	-38.19 \pm 1.26	-50.19 \pm 1.84
Permeado	0.337 \pm 0.001	0.342 \pm 0.002	-24.35 \pm 1.96	-42.86 \pm 0.71

6.6.3.3 Rendimiento de membranas con poros interconectados

La MF de una emulsión al 20 % no fue posible utilizando una membrana de nylon de 0.22 μm , a pesar de la extensa distribución y porosidad de la membrana (70-80 %). Las membranas de NY tienen poros interconectados y tortuosos (como queso suizo), los cuales se caracterizan por poseer diámetros irregulares (Riedl *et al.*, 1998) que pudieron proporcionar cuellos de botella que interfirieron con el paso de las gotas de aceite.

Contrario a las membranas de NY, la filtración de una emulsión al 20 % fue posible usando membranas de poros interconectados de CA de 0.2 μm . Cabe señalar que el flux de permeado fue similar al obtenido para una membrana de PCTE, como se puede ver en la Figura 6.18 a una $\Delta P=1.25$ bar (≈ 6.0 L/m²h), incluso aunque el espesor (120 μm) de la membrana de CA fue mayor que una membrana de PCTE (10 μm). Los resultados de resistencias y los porcentajes relativos sugieren que la resistencia al transporte de las gotas a través de los poros es menor en membranas de CA que en membranas de PCTE (Apéndice b). Los valores de las resistencias hidráulicas fueron un orden de magnitud por debajo de los valores obtenidos con una membrana de PCTE de 0.2 μm . La R_t aumentó significativamente con el incremento en el gradiente de presión de 0.25 a 1.0 bar. Los resultados señalan que R_{cp} es la principal causa de las resistencias del ensuciamiento, la cual fue ≈ 80 a 95 % de R_t . Cabe señalar que R_{cp} aumentó significativamente con el incremento de ΔP , mientras R_{rev} y R_{irrev} fueron despreciables. Los porcentajes de R_{rev} y R_{irrev} fueron ≈ 10 y 12 %, siendo despreciables comparado con las resistencias del ensuciamiento, la cual fue sólo del 1 a 3 % de R_t .

Las diferencias en el desempeño de membranas PCTE vs membranas de CA, están en función de las diferencias en su microestructura interna, es decir, la estructura de red de poros interconectados de las membranas de CA vs a los poros rectos y uniformes de las membranas de PCTE. Otros autores han reportado un taponamiento menor y una baja resistencia en membranas de CA en relación con las membranas con poros rectos uniformes durante el procesamiento de solutos de diferente naturaleza, tales como: partículas de poli metacrilato (PMA); proteínas (BSA) y polisacáridos (dextrano) (Hwang y Lin, 2002; Hwang *et al.*, 2007; Hwang y Chiang, 2014).

El efecto de la MF sobre la distribución del tamaño de gota de una emulsión 20 % procesada con una membrana AC de 0.2 μm se muestra en la Figura 6.24. Se observó una disminución y homogeneización de la distribución de tamaño de las gotas en las muestras de permeado. Las gotas de aceite con tamaños $< 0.2 \mu\text{m}$, pasaron a través de los poros sin sufrir destrucción, mientras que las gotas grandes ($> 0.2 \mu\text{m}$) fueron deformadas y probablemente sufrieron ruptura para formar gotas más pequeñas a la salida del poro.

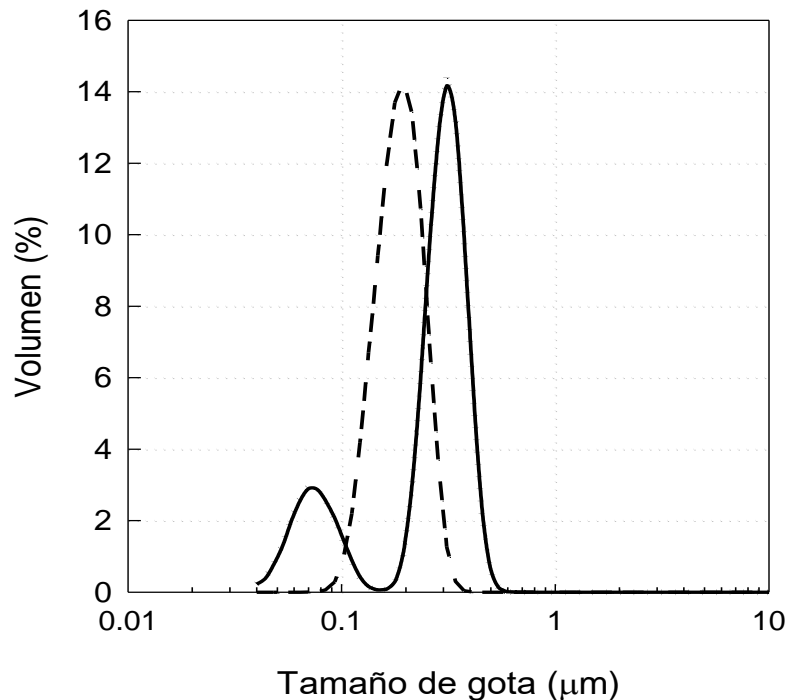


Figura 6.24. Efecto de la MF sobre la distribución de tamaño de gota de una emulsión comercial al 20 % aceite, procesada con una membrana de AC de 0.2 μm . Emulsión muestra: alimentación (—), permeado (---) y retenido (.....).

La distribución del tamaño de gota obtenida a partir de una emulsión después de la filtración con una membrana de CA fue uni-modal, con un diámetro promedio de gota menor que la emulsión de alimentación ($d_{gota} = 0.223 \pm 0.001 \mu\text{m}$). Además, no se observaron cambios en la distribución de tamaño de gota del retenido comparado con la alimentación (Figura 6.24). Esto es interesante porque indica que no hubo retención o coalescencia de las gotas de aceite sobre la superficie de la membrana. Al parecer, los canales interconectados que se encuentran en la microestructura de las membranas de CA indujo un efecto de homogenización, debido a la ruptura de las gotas grandes $> 0.20 \mu\text{m}$ y a una coalescencia de las gotas con un $d_{gota} \ll 0.20 \mu\text{m}$, las cuales se contrarrestaron entre sí, dando lugar a un tamaño de gota promedio ($d_{gota} = 0.223 \mu\text{m}$), el cual fue semejante al diámetro de poro nominal de la membrana ($d_{gota} \approx d_{poro}$). El cambio observado en la distribución del tamaño de gota en emulsiones al 20 % con una membrana de CA de $0.22 \mu\text{m}$ podría explicar las variaciones en los valores de pH y potencial- ζ (Tabla 6.11).

- a) Efecto de la concentración de gotas de aceite contenidas en la emulsión sobre el rendimiento de una membrana de CA de $0.2 \mu\text{m}$.

Los resultados de distribución de tamaño de gota de emulsiones con una concentración de aceite del 1 al 10 %, usando una membrana de CA de $0.2 \mu\text{m}$ se muestran en la Figura 6.25a-d. Se observó un comportamiento bimodal en la distribución de tamaño de gota de éstas emulsiones (es decir, dos picos con tamaños de gota de 0.075 y $0.3 \mu\text{m}$).

A pesar de que el tamaño de gota promedio fue similar a las diferentes concentraciones de aceite (antes de la microfiltración), el flux de permeado de la membrana decreció proporcionalmente con el incremento en la concentración de aceite (1 al 10 % aceite) (Tabla 6.13). La disminución en el flux de permeado fue correlacionada con el número de gotas de aceite que se encuentran en la emulsión. Los datos de la Tabla 6.13, muestran que el flux de permeado disminuyó 10 veces cuando se incrementó la concentración de aceite de la emulsión del 1 al 10 %, donde el número de gotas varió de 0.489 a 4.812×10^{12} gotas/mL, respectivamente.

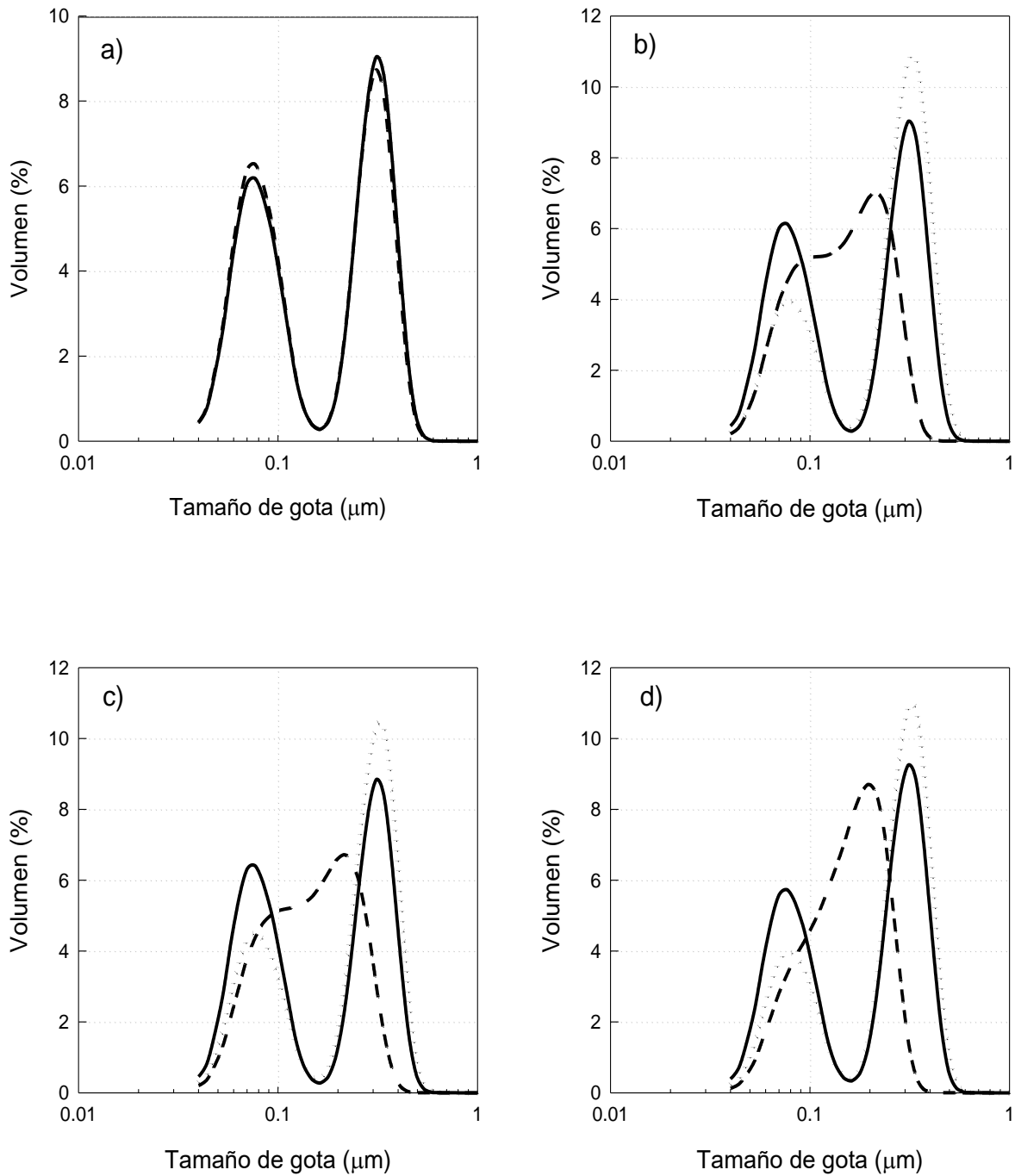


Figura 6.25. Efecto de la MF sobre la distribución de tamaño de gota de emulsiones comerciales con diferente concentración de aceite utilizando una membrana de CA de 0.22 μm a $\Delta P= 1.0$ bar. A) Emulsión 1 %, b) emulsión 5 %, c) emulsión 7.5 % y d) emulsión 10 %. Antes de MF (—), después de MF (---) y retenido (·····).

Tabla 6.13. Efecto del tamaño y concentración de gotas promedio sobre el rendimiento de una membrana de acetato de celulosa de 0.22 μm .

% aceite	d_{gota} (μm)	Concentración de gotas (No. gotas $\times 10^{12}$ / mL)	Flux de permeado (L/m ² h)
1.0	0.350 ± 0.001^a	0.489 ± 0.001^d	32.96
5.0	0.351 ± 0.002^a	2.427 ± 0.001^c	14.62
7.5	0.350 ± 0.001^a	3.671 ± 0.002^b	9.88
10.0	0.352 ± 0.001^a	4.812 ± 0.001^a	3.33

La distribución de tamaño de gota del retenido y permeado indicaron que todas las gotas pasaron a través de los poros interconectados sin sufrir ruptura o coalescencia, cuando una emulsión al 1 % fue procesada con una membrana de CA de 0.22 μm (Figura 6.25a). La morfología de poros interconectados y la amplia distribución de tamaño de poro de las membranas de CA ayudaron a que las gotas pasaran a través de la profundidad de la matriz del polímero. Sin embargo, cuando la concentración de aceite en la emulsión fue incrementada a ≥ 5 %, una población de gotas con tamaño intermedio aparece en la distribución del permeado ($d_{gota} = 0.244 \mu\text{m}$). Así como también un porcentaje menor de las gotas pequeñas y un aumento en el tamaño de gota promedio fueron observados en el retenido ($d_{gota} = 0.356 \mu\text{m}$) (Figura 6.25b-c y Tabla 6.14). Estos resultados señalaron que cuando el número de gotas de aceite en la emulsión es incrementada a $\geq 2.42 \times 10^{12}$ gotas/mL, se producen tanto fenómenos de coalescencia como de ruptura, debido a la gran cantidad de gotas de aceite que compiten para pasar por el mismo número de poros (Tabla 6.14). Como resultado, se obtuvo un pequeño tamaño de gota promedio en las muestras del permeado (ejemplo, para una emulsión 7.5 %, $d_{gota} = 0.253 \pm 0.001 \mu\text{m}$), observándose una homogeneización en la distribución del tamaño de gota (mono-modal). Por el lado del retenido, se observó un incremento en el volumen de las grandes gotas, cuando la concentración de aceite fue ≥ 5 % (Figura 6.25b-d).

Tabla 6.14. Efecto de la MF sobre las propiedades fisicoquímicas de emulsiones O/W utilizando una membrana de CA de 0.22 μm a $\Delta P= 1.0$ bar.

Aceite %	Emulsión	d_{gota} (μm)	No. de gotas $\times 10^{12}/\text{mL}$	pH	Potencial- ζ (mV)
1.0	Alimentación	0.350 ± 0.001^{bc}	0.48 ± 0.005^h	6.96 ± 0.06^{fg}	-51.91 ± 2.91^a
	Permeado	0.344 ± 0.001^c	0.51 ± 0.043^h	6.95 ± 0.07^{fg}	-51.18 ± 2.27^a
	Retenido	0.351 ± 0.001^{bc}	0.49 ± 0.001^h	6.93 ± 0.01^g	-50.97 ± 1.15^a
5.0	Alimentación	0.351 ± 0.001^{bc}	2.42 ± 0.003^g	7.35 ± 0.07^{de}	-49.42 ± 0.07^a
	Permeado	0.244 ± 0.001^d	7.26 ± 0.078^c	7.23 ± 0.01^e	-52.08 ± 0.44^a
	Retenido	0.356 ± 0.001^{ab}	2.32 ± 0.001^g	7.65 ± 0.01^{bc}	-52.29 ± 1.68^a
7.5	Alimentación	0.350 ± 0.001^{bc}	3.67 ± 0.001^f	7.53 ± 0.04^{cd}	-49.34 ± 1.21^a
	Permeado	0.253 ± 0.001^d	9.67 ± 0.024^b	7.15 ± 0.07^{ef}	-49.39 ± 0.81^a
	Retenido	0.359 ± 0.001^{ab}	3.40 ± 0.028^f	7.68 ± 0.11^{bc}	-49.88 ± 0.95^a
10.0	Alimentación	0.352 ± 0.010^{bc}	4.81 ± 0.001^d	7.85 ± 0.07^{ab}	-50.33 ± 0.57^a
	Permeado	0.227 ± 0.001^e	17.94 ± 0.02^a	7.19 ± 0.03^e	-49.69 ± 0.76^a
	Retenido	0.364 ± 0.001^a	4.33 ± 0.023^e	7.94 ± 0.01^a	-51.97 ± 1.08^a

Los ligeros decrementos del potencial- ζ y pH en las muestras del retenido fueron relacionados con la retención de las gotas de aceite. Estos resultados se pueden corroborar con una disminución en el color blanquecino en las muestras del permeado al incrementar la concentración de aceite a ≥ 5.0 %, como se observa en la Figura 6.26.

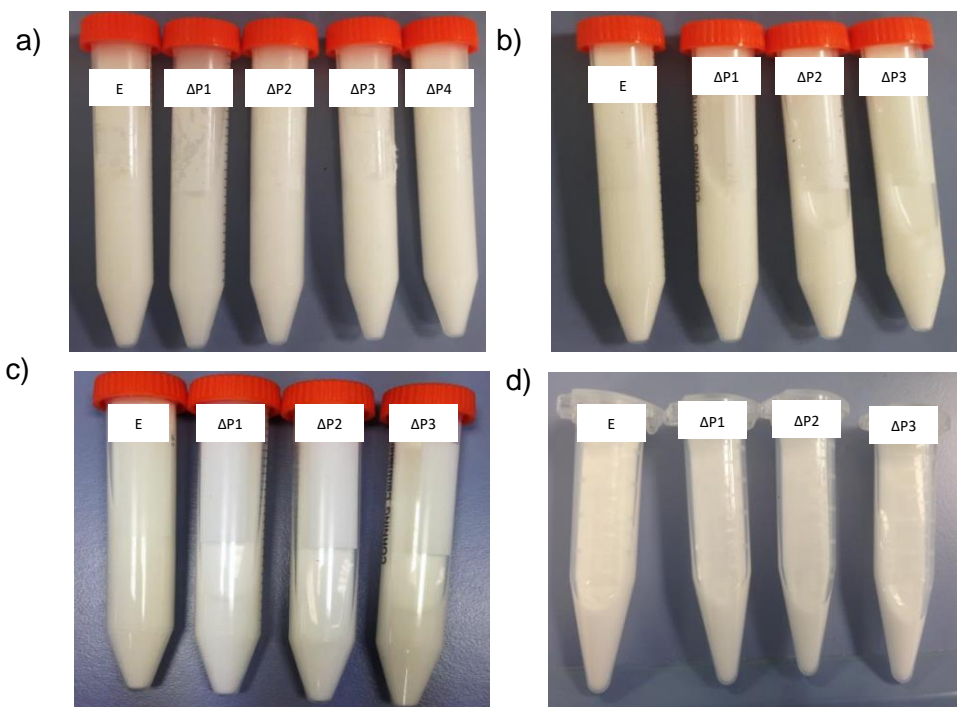


Figura 6.26. Muestras obtenidas durante la MF de emulsiones comerciales con baja concentración de aceite, empleando membranas de CA de $0.22 \mu\text{m}$. a) Emulsión al 1 % aceite; b) Emulsión al 5 %, c) Emulsión al 7.5 % aceite, d) Emulsión al 10 % aceite. Donde, E= Emulsión (antes de MF), ΔP = Permeado ($\Delta P1= 0.25 \text{ bar}$; $\Delta P2= 0.5 \text{ bar}$, $\Delta P3= 0.75 \text{ bar}$ y $\Delta P4=1.0 \text{ bar}$ respectivamente).

6.7 Efecto de las estrategias anti-taponamiento sobre el desempeño de los microsieves durante la MF en flujo cruzado de una emulsión comercial farmacéutica al 20 % aceite

Se evaluó el desempeño de los *microsieves* de diferentes tamaños de poro (0.26 , 0.35 , 0.5 y $0.8 \mu\text{m}$) durante el procesamiento de una emulsión comercial al 20 % empleando estrategias hidrodinámicas para prevenir el taponamiento.

6.7.1 Efecto del tamaño de poro del microsieve sobre el desempeño de la MF

El flux de permeado de una emulsión farmacéutica comercial con una concentración de aceite del 20 %, estuvo en función de TMP y del tamaño de poro de los *microsieves*, como se muestra en la Figura 6.27. El flux de permeado aumentó linealmente en un rango de 700 hasta 10000 $Lh^{-1}m^{-2}$ con el aumento del tamaño de poro de 0.26 a 0.8 μm , en un amplio rango de TMP (50 a 400 mbar). Cabe señalar que los valores de flujo fueron sostenibles y estables durante más de 1 hora, como se observa para el tamaño de poro de 0.26 y 0.8 μm . Los valores de flux están en el intervalo de permeación (5.000 a 27.000 $Lm^{-2}h^{-1}$) que se encuentran reportados en MF tangencial de leche entera (3.5 % grasa) con *microsieves* de 0.8 μm (Brito-de la Fuente *et al.*, 2010) y 0.9 μm (Verwijst *et al.*, 2015).

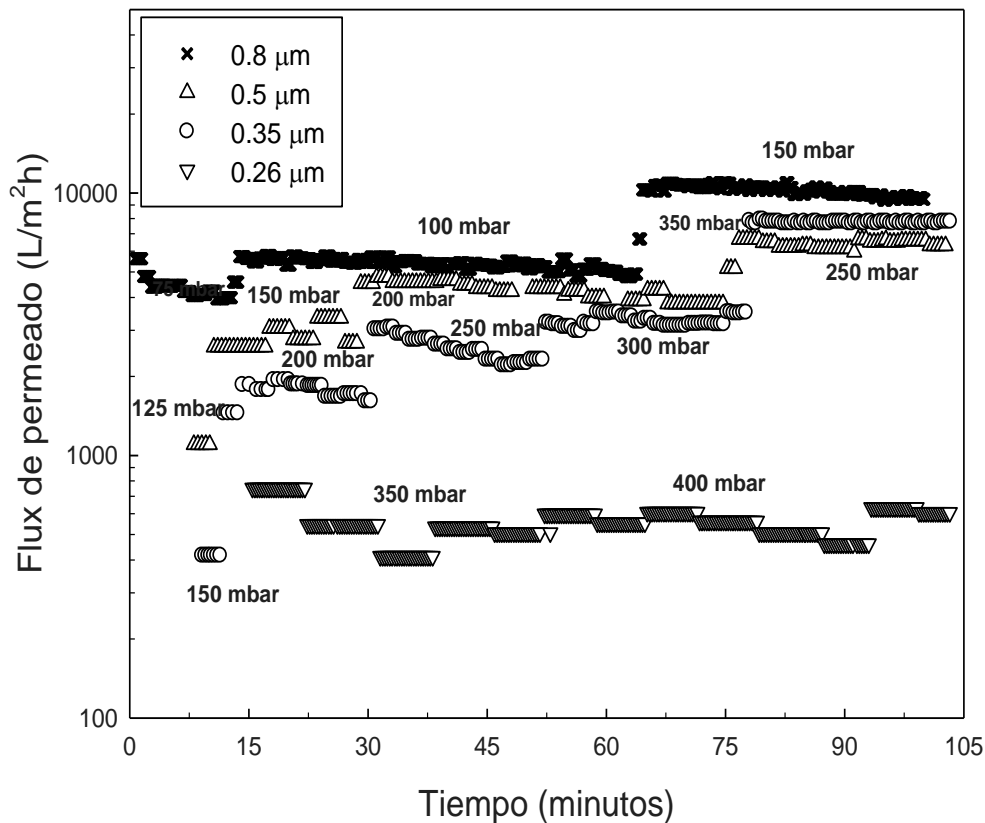


Figura 6.27. Efecto de la TMP sobre el flux de permeado de una emulsión comercial al 20 % aceite, usando *microsieves* de diferente tamaño de poro: 0.8 μm (x), 0.35 μm (Δ), 0.5 μm (\circ) y 0.26 μm (∇).

Es importante mencionar que los valores de flux obtenidos en microfiltración con flujo cruzado fueron de 2 a 4 órdenes de magnitud por encima de los resultados reportados por Bullón *et al.*, (2002) y Brouillet *et al.*, (2003) quienes procesaron emulsiones 20 y 30 % (Tween 20 y Itan 100 como emulsificante) utilizando membranas cerámicas tubulares de tamaño de poro $\geq 1.0 \mu\text{m}$. Además los valores de flux también se compararon con los resultados obtenidos con una emulsión 20 % usando membranas convencionales y *microsieves* en un sistema pistón sin estrategias anti-taponamiento. Los valores de flux obtenidos con *microsieves* en esta sección fueron de 1 a 2 órdenes de magnitud por encima de los valores de flux obtenidos con membranas convencionales de 0.8 y 0.4 μm y fueron 2 veces más grandes que los obtenidos con un *microsieve* de 0.26 μm en flujo pistón. Estos resultados sugieren claramente que la combinación de backpulsing y flujo tangencial redujeron el taponamiento en *microsieves* (bloqueo y constricción), mejorando el rendimiento de la filtración durante el procesamiento de emulsiones O/W.

6.7.2 Efecto del tamaño de poro del microsieve y de las condiciones de operación sobre las propiedades fisicoquímicas de una emulsión comercial farmacéutica al 20 % aceite.

Los resultados de las propiedades fisicoquímicas de una emulsión comercial al 20 % aceite, procesada con *microsieves* de diferente tamaño de poro (0.8, 0.5, 0.35 y 0.26 μm) no mostraron diferencias significativas según la prueba de Tukey. En la Figura 6.28 se puede observar que la distribución del tamaño de gota fue la misma antes y después de MF en flujo tangencial utilizando un *microsieve* de 0.26 μm . A pesar de que el tamaño de poro se redujo de 0.8 a 0.26 μm , no se observaron cambios en los valores de potencial- ζ y pH de las emulsiones como se muestra en la Tabla 6.15.

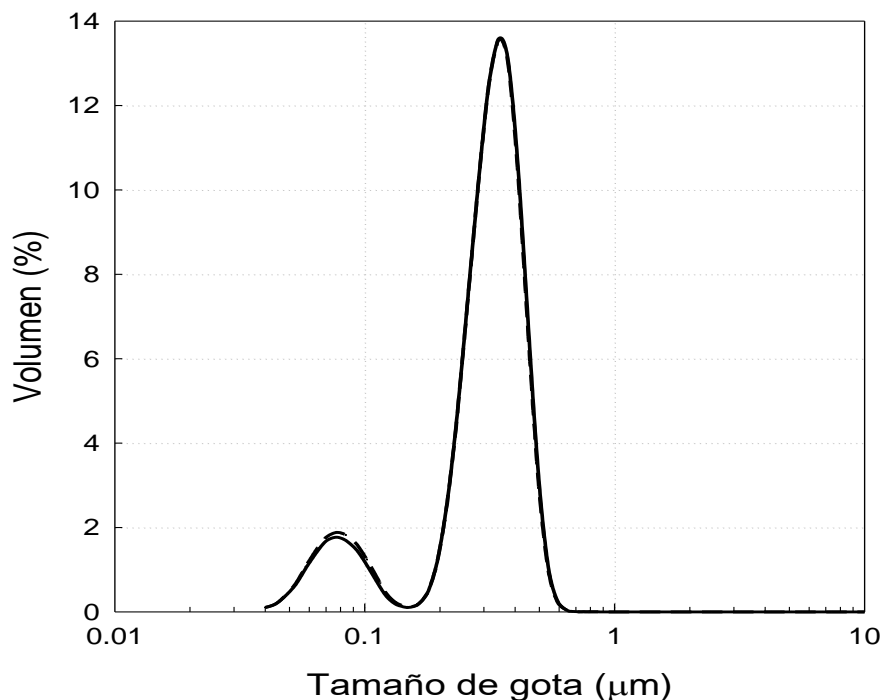


Figura 6.28. Efecto de la MF tangencial sobre la distribución de tamaño de gota de una emulsión farmacéutica comercial 20 %, usando un microsieve de 0.26 μm . Antes de MF (\circ) y después de MF TMP = 350 mbar (Δ).

Tabla 6.15. Efecto de la MF tangencial sobre el potencial- ζ y pH de una emulsión 20 % usando microsieves con diferente tamaño de poro.

d_{poro} (μm)	Muestra	d_{gota} (μm)	Potencial- ζ (mV)	pH
0.26	Antes de MF	0.323 ± 0.001	-53.61 ± 0.42	8.12 ± 0.02
	Después de MF	0.321 ± 0.002	-53.32 ± 1.49	8.11 ± 0.05
0.35	Antes de MF	0.321 ± 0.001	-52.46 ± 0.96	7.95 ± 0.01
	Después de MF	0.322 ± 0.001	-51.01 ± 0.84	7.87 ± 0.04
0.5	Antes de MF	0.323 ± 0.002	-53.86 ± 0.01	8.17 ± 0.03
	Después de MF	0.320 ± 0.002	-52.98 ± 1.00	8.16 ± 0.04
0.8	Antes de MF	0.313 ± 0.002	-52.82 ± 1.46	8.12 ± 0.02
	Después de MF	0.315 ± 0.001	-51.11 ± 1.14	8.03 ± 0.05

*Después de MF= Muestras de permeado a diferentes TMP. Tamaños de poro de 0.26, 0.35 y 0.8 μm fueron procesadas a 350 mbar mientras el tamaño de poro de 0.5 μm fue procesada a 250 mbar.

El efecto de la MF sobre la viscosidad aparente de una emulsión al 20 % usando un *microsieve* de 0.26 μm se muestra en la Figura 6.29. El comportamiento reológico pseudoplástico de una emulsión al 20 % no fue afectado con el uso de un *microsieve* de 0.26 μm . En la Tabla 6.16, se muestran los valores de "*n*" y "*k*" de una emulsión al 20 % que fue procesada con un *microsieve* de diferentes tamaños de poro (0.26, 0.35, 0.5 y 0.8 μm). Los resultados muestran que no hubo diferencia significativa en los valores de "*n*" y "*k*" antes y después de la MF, para los diferentes tamaños de poro. Estos resultados fueron similares a los de otros autores, quienes observaron que durante el procesamiento de sistemas como proteínas (caseínas), leche entera y descremada, las propiedades fisicoquímicas de estos sistemas permanecen sin cambios después de la filtración con *microsieves*. Brito-de la Fuente *et al.*, (2010) reportaron que propiedades físicas de leche como la viscosidad y distribución de tamaño de partícula no fueron modificadas después de la MF con un *microsieve* de 0.8 μm . Por su parte Gironès *et al.*, (2006a) reportaron que la retención de proteínas de leche fue nula durante el procesamiento de leche descremada con un *microsieve* de polietersulfona de 2.0 μm .

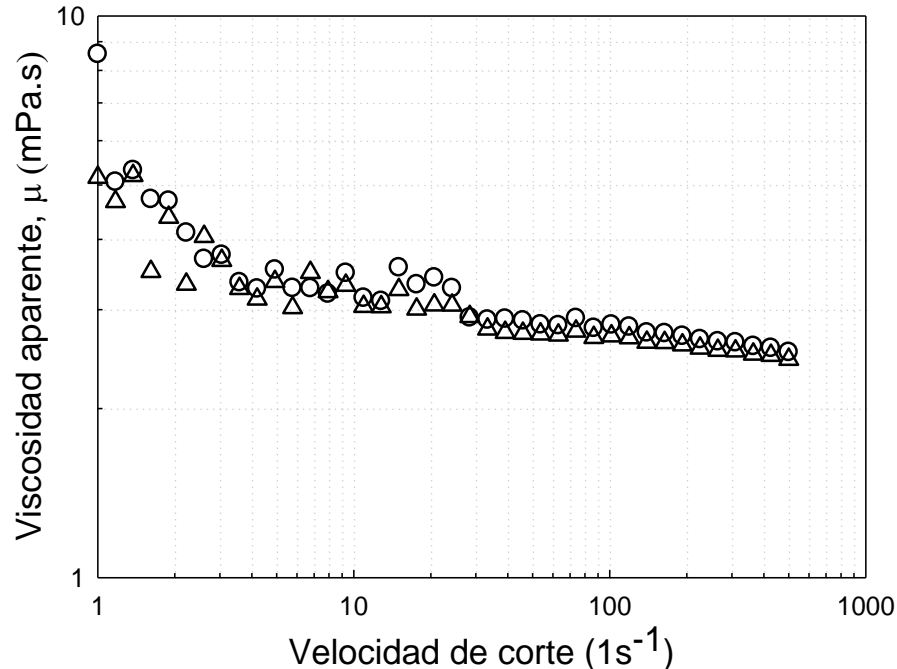


Figura 6.29. Efecto de la MF tangencial sobre la viscosidad aparente de una emulsión comercial al 20 % aceite, usando un *microsieve* de 0.26 μm . Antes de MF (○) y después de MF a 350 mbar (Δ).

Tabla 6.16. Valores de “*k*” and “*n*” de una emulsión farmacéutica comercial al 20 % aceite, procesada con microsieves de diferentes tamaño de poro.

d_{Poro} (μm)	Muestra	K	n	R ²
0.26	Antes de MF	0.0042	0.937	0.998
	Después MF	0.0037	0.936	0.999
0.35	Antes de MF	0.0033	0.944	1.000
	Después MF	0.0034	0.926	0.999
0.5	Antes de MF	0.0027	0.951	0.999
	Después MF	0.0025	0.968	1.000
0.8	Antes de MF	0.0031	0.949	1.000
	Después MF	0.0033	0.944	1.000

* $d_{\text{Poro}}= 0.26$ y $0.35 \mu\text{m}$ fueron procesadas a 350 mbar y $d_{\text{Poro}}= 0.5$ y $0.8 \mu\text{m}$ a 250 y 150 mbar respectivamente

Los resultados de este trabajo sugieren que los microsieves representaron la mejor opción para el procesamiento de emulsiones farmacéuticas comerciales (10, 20 y 30 % aceite), proporcionando valores de flux de permeado de uno a dos órdenes de magnitud en modo flujo pistón y de dos a cuatro órdenes de magnitud en modo flujo tangencial con estrategias anti-taponamiento (*back-pulsing*), por arriba de lo reportado en la literatura con membranas convencionales. Los microsieves permitieron el procesamiento de estas emulsiones, sin afectar sus propiedades fisicoquímicas (distribución de tamaño de gota, potencial- ζ , pH y viscosidad aparente). Estos resultados positivos fueron gracias a la microestructura (poros uniformes, espesores $\approx 1 \mu\text{m}$) y la elevada hidrofiliidad de los microsieves.

7 CONCLUSIONES

- El desempeño de membranas cerámicas de TiO_2 ($d_{\text{poro}} = 0.8 \mu\text{m}$), operadas en un sistema de flujo tangencial, durante la MF de emulsiones farmacéuticas modelo al 20% de aceite en agua y $\text{pH} = 6.0$ (PI de la membrana), fue afectado principalmente por la amplia distribución del tamaño de gota de la emulsión modelo y a la compleja microestructura de estas membranas (elevado espesor, tortuosidad y rugosidad). Esto ocasionó la retención de la fase oleosa sobre la superficie de las membranas.
- La microfiltración de emulsiones farmacéuticas comerciales al 10, 20 y 30 % de aceite en agua, fue lograda al emplear membranas orgánicas isoporosas de PCTE de 0.8 y 0.4 μm , operadas en modo flujo pistón. El transporte de las gotas a través de los poros de estas membranas fue posible debido a que la relación $d_{\text{gota}}/d_{\text{poro}} \leq 1$ y a las características físicas de su superficie (estructura simétrica, poros rectos uniformes y bajo espesor). El flux de permeado obtenido con estas membranas fue de un orden de magnitud por arriba de lo reportado en la literatura para membranas tubulares ($d_{\text{poro}} \geq 1.0 \mu\text{m}$).
- Los *microsieves* ($d_{\text{poro}} = 0.26 \mu\text{m}$) presentaron valores de flux más elevados que las membranas isoporosas (PCTE y Anodisc) y las membranas con poros interconectados (CA, NY), cuando se procesó una emulsión farmacéutica al 20 % de aceite en agua. Además se mantuvieron íntegras las propiedades fisicoquímicas de la emulsión. Estos resultados se atribuyeron a las propiedades físicas de superficie ($\delta = 1 \mu\text{m}$ y $\varepsilon = 30$ a 40 %) y la elevada hidrofiliidad del microsieve comparada con las membranas convencionales.
- El desempeño de los *microsieves* se mejoró cuando se empleó la estrategia anti-taponamiento de flujo pulsátil (backpulsing) durante la MF de una emulsión farmacéutica al 20% de aceite en agua. Esto se atribuyó a una menor retención de las gotas de aceite sobre la superficie de la membrana, facilitando su transporte a través de los poros. Los valores de flux de permeado obtenidos a los diferentes tamaños de poro ($d_{\text{poro}} = 0.26, 0.35, 0.5$ y $0.8 \mu\text{m}$) fueron de 2 a 4 órdenes de magnitud (700 a $10,000 \text{ Lh}^{-1}\text{m}^{-2}$) por arriba de los valores reportados con membranas convencionales.

RECOMENDACIONES

- Se requieren más estudios para modificar la microestructura y/o propiedades de superficie de membranas convencionales para que puedan procesarse emulsiones farmacéuticas conteniendo una alta concentración de aceite ($\geq 10\%$).
- Deben emplearse estrategias anti-taponamiento para prevenir la retención de gotas de aceite y facilitar el transporte de éstas a través de los poros de membranas convencionales.

8 REFERENCIAS

- Abrahamse, A., Van Lierop, R., Van der Sman, R., Van der Padt, A. y Boom, R. 2002. Analysis of droplet formation and interactions during cross-flow membrane emulsification. *Journal of membrane science* **204**(1):125-137.
- Akiya, S., Kikuchi, T., Natsui, S., Sakaguchi, N. y Suzuki, R.O. 2016. Self-ordered Porous Alumina Fabricated via Phosphonic Acid Anodizing. *Electrochimica Acta* **190**:471-479.
- Alderliesten, M. 2005. Mean particle diameters. From statistical definition to physical understanding. *Journal of biopharmaceutical statistics* **15**(2):295-325.
- Apel, P. 2001. Track etching technique in membrane technology. *Radiation Measurements* **34**(1-6):559-566.
- Aulton, M.E. 2004. Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Harcourt Brace de Espana, S.A.
- Baker, R.W. 2000. Membrane technology. Wiley Online Library.
- Belfort, G., Pimbley, J.M., Greiner, A. y Chung, K.Y. 1993. Diagnosis of membrane fouling using a rotating annular filter. 1. Cell culture media. *Journal of membrane science* **77**(1):1-22.
- Benita, S. y Levy, M. 1993. Sub-micron emulsions as colloidal drug carriers for intravenous administration: comprehensive physicochemical characterization. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **82**(11):1069-1079.
- Benito, J., Conesa, A. y Rodríguez Barbero, M.Á. 2004. Membranas cerámicas. Tipos, métodos de obtención y caracterización.
- Beolchini, F., Vegho, F. y Barba, D. 2004. Microfiltration of bovine and ovine milk for the reduction of microbial content in a tubular membrane: a preliminary investigation. *Desalination* **161**(3):251-258.
- Bouزيد, H., Rabiller-Baudry, M., Paugam, L., Rousseau, F., Derriche, Z. y Bettahar, N.E. 2008. Impact of zeta potential and size of caseins as precursors of fouling deposit on limiting and critical fluxes in spiral ultrafiltration of modified skim milks. *Journal of Membrane Science* **314**(1-2):67-75.
- Bowen, W.R., Calvo, J.I. y Hernández, A. 1995. Steps of membrane blocking in flux decline during protein microfiltration. *Journal of Membrane Science* **101**(1-2):153-165.
- Bowen, W.R. y Cao, X. 1998. Electrokinetic effects in membrane pores and the determination of zeta-potential. *Journal of Membrane Science* **140**(2):267-273.
- Brans, G., Schroën, C.G.P.H., van der Sman, R.G.M. y Boom, R.M. 2004. Membrane fractionation of milk: state of the art and challenges. *Journal of Membrane Science* **243**(1-2):263-272.
- Brito-de la Fuente, E., Torrestiana-Sánchez, B., Martínez-González, E. y Mainou-Sierra, J.M. 2010. Microfiltration of whole milk with silicon microsieves: Effect of process variables. *Chemical Engineering Research and Design* **88**(5-6):653-660.
- Brouillet, F., Bullón, J., Cárdenas, A., Sánchez, J., Marti-Mestres, G. y Briceño, M.I. 2003. Modification of the droplet size and distribution of parenteral emulsions by tangential microfiltration. *Journal of Membrane Science* **221**(1-2):199-206.
- Bueno, A.E., Bootello, E.M. y Gallego, A.S. 2004. Nutrición enteral. C. Gómez Candela, A. Sastre Gallego.
- Bullón, J., Cárdenas, A. y Sánchez, J. 2002. Emulsion Filtration Through Surface Modified Ceramic Membranes. *Journal of Dispersion Science and Technology* **23**(1):269-277.

- Carpintero-Tepole, V., Brito-de la Fuente, E., Martínez-González, E. y Torrestiana-Sánchez, B. 2014. Microfiltration of concentrated milk protein dispersions: The role of pH and minerals on the performance of silicon nitride microsieves. *LWT - Food Science and Technology* **59**(2, Part 1):827-833.
- Chandler, M. y Zydney, A. 2006. Effects of membrane pore geometry on fouling behavior during yeast cell microfiltration. *Journal of Membrane Science* **285**(1–2):334-342.
- Chapman, K. y Boor, K. 2001. Acceptance of 2% ultra-pasteurized milk by consumers, 6 to 11 years old. *Journal of dairy science* **84**(4):951-954.
- Charcosset, C. 2009. Preparation of emulsions and particles by membrane emulsification for the food processing industry. *Journal of Food Engineering* **92**(3):241-249.
- Chatsisvili, N.T., Amvrosiadis, I. y Kiosseoglou, V. 2012. Physicochemical properties of a dressing-type o/w emulsion as influenced by orange pulp fiber incorporation. *LWT - Food Science and Technology* **46**(1):335-340.
- Chaturvedi, P., Patel, N. y Lodhi, S. 1991. Effect of terminal heat sterilization on the stability of phospholipid-stabilized submicron emulsions. *Acta Pharmaceutica Nordica* **4**(1):51-55.
- Chen, L., Remondetto, G.E. y Subirade, M. 2006. Food protein-based materials as nutraceutical delivery systems. *Trends in Food Science & Technology* **17**(5):272-283.
- Cheryan, M. 1998. Ultrafiltration and microfiltration handbook. CRC press.
- Childress, A.E. y Elimelech, M. 2000. Relating Nanofiltration Membrane Performance to Membrane Charge (Electrokinetic) Characteristics. *Environmental Science & Technology* **34**(17):3710-3716.
- Choi, H., Zhang, K., Dionysiou, D.D., Oerther, D.B. y Sorial, G.A. 2005. Influence of cross-flow velocity on membrane performance during filtration of biological suspension. *Journal of Membrane Science* **248**(1–2):189-199.
- Dapčević Hadnađev, T., Dokić, P., Krstonošić, V. y Hadnađev, M. 2013. Influence of oil phase concentration on droplet size distribution and stability of oil-in-water emulsions. *European Journal of Lipid Science and Technology* **115**(3):313-321.
- Darvishzadeh, T. y Priezjev, N.V. 2012. Effects of crossflow velocity and transmembrane pressure on microfiltration of oil-in-water emulsions. *Journal of Membrane Science* **423–424**:468-476.
- Darvishzadeh, T., Tarabara, V.V. y Priezjev, N.V. 2013. Oil droplet behavior at a pore entrance in the presence of crossflow: Implications for microfiltration of oil–water dispersions. *Journal of Membrane Science* **447**:442-451.
- Daufin, G., Escudier, J.P., Carrère, H., Bérot, S., Fillaudeau, L. y Decloux, M. 2001. Recent and Emerging Applications of Membrane Processes in the Food and Dairy Industry. *Food and Bioproducts Processing* **79**(2):89-102.
- Dizge, N., Soydemir, G., Karagunduz, A. y Keskinler, B. 2011. Influence of type and pore size of membranes on cross flow microfiltration of biological suspension. *Journal of membrane science* **366**(1):278-285.
- Driscoll, D.F. 1997. Physicochemical assessment of total nutrient admixture stability and safety: Quantifying the risk. *Nutrition* **13**(2):166-167.
- Duclos-Orsello, C., Li, W. y Ho, C.-C. 2006. A three mechanism model to describe fouling of microfiltration membranes. *Journal of Membrane Science* **280**(1):856-866.
- Ebrahimi, M., Ashaghi, K.S., Engel, L., Willershausen, D., Mund, P., Bolduan, P. y Czermak, P. 2009. Characterization and application of different ceramic membranes for the oil-field produced water treatment. *Desalination* **245**(1–3):533-540.
- Elwell, M. y Barbano, D. 2006. Use of microfiltration to improve fluid milk quality. *Journal of dairy science* **89**:E20-E30.

- Emani, S., Uppaluri, R. y Purkait, M.K. 2014a. Cross flow microfiltration of oil–water emulsions using kaolin based low cost ceramic membranes. *Desalination* **341**:61-71.
- Emani, S., Uppaluri, R. y Purkait, M.K. 2014b. Microfiltration of oil–water emulsions using low cost ceramic membranes prepared with the uniaxial dry compaction method. *Ceramics International* **40**(1, Part A):1155-1164.
- Fang, J., Qin, G., Wei, W., Zhao, X. y Jiang, L. 2013. Elaboration of new ceramic membrane from spherical fly ash for microfiltration of rigid particle suspension and oil-in-water emulsion. *Desalination* **311**:113-126.
- Farias, M.M. y Klaassen, J. 2011. Nuevas emulsiones lipídicas enriquecidas con Omega-3: Beneficios reales en nutrición parenteral. *Revista chilena de nutrición* **38**(1):77-83.
- Fernández García, L. y Riera Rodríguez, F.A. 2014. Combination of microfiltration and heat treatment for ESL milk production: Impact on shelf life. *Journal of Food Engineering* **128**:1-9.
- Field, R. 2010. Fundamentals of fouling. *Membranes for water treatment* **4**:1-23.
- Floyd, A.G. 1999. Top ten considerations in the development of parenteral emulsions. *Pharmaceutical Science & Technology Today* **2**(4):134-143.
- Friberg, S., Larsson, K. y Sjöblom, J. 2003. Food emulsions. CRC Press.
- Gironès i Nogué, M., Akbarsyah, I.J., Bolhuis-Versteeg, L.A.M., Lammertink, R.G.H. y Wessling, M. 2006. Vibrating polymeric microsieves: Antifouling strategies for microfiltration. *Journal of Membrane Science* **285**(1-2):323-333.
- Gironès, M., Akbarsyah, I.J., Bolhuis-Versteeg, L.A.M., Lammertink, R.G.H. y Wessling, M. 2006a. Vibrating polymeric microsieves: Antifouling strategies for microfiltration. *Journal of Membrane Science* **285**(1–2):323-333.
- Gironès, M., Borneman, Z., Lammertink, R.G.H. y Wessling, M. 2005. The role of wetting on the water flux performance of microsieve membranes. *Journal of Membrane Science* **259**(1–2):55-64.
- Gironès, M., Lammertink, R.G.H. y Wessling, M. 2006b. Protein aggregate deposition and fouling reduction strategies with high-flux silicon nitride microsieves. *Journal of Membrane Science* **273**(1-2):68-76.
- Gonyon, T., Carter, P.W., Dahlem, O., Denet, A.-R., Owen, H. y Trouilly, J.-L. 2008. Container effects on the physicochemical properties of parenteral lipid emulsions. *Nutrition* **24**(11–12):1182-1188.
- Guizard, C. 1999. Clasificación de las membranas y de los procesos que las utilizan. *Departamento de ingeniería química. Universidad de los Andes*.
- Hancocks, R.D., Spyropoulos, F. y Norton, I.T. 2016. The effects of membrane composition and morphology on the rotating membrane emulsification technique for food grade emulsions. *Journal of Membrane Science* **497**:29-35.
- Heldman, D.R. 2012. Food process engineering. Springer Science & Business Media.
- Herman, C. y Groves, M. 1992. Hydrolysis kinetics of phospholipids in thermally stressed intravenous lipid emulsion formulations. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **44**(7):539-542.
- Herman, C. y Groves, M. 1993. The Influence of Free Fatty Acid Formation on the pH of Phospholipid-Stabilized Triglyceride Emulsions. *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists* **10**(5):774-776.
- Hermans, P. y Bredée, H. 1936. Principles of the mathematical treatment of constant-pressure filtration. *Journal of the Chemical Society* **55**:1-4.
- Hermia, J. 1982. Constant pressure blocking filtration law application to powder-law non-Newtonian fluid. *Transactions of the Institution of Chemical Engineers* **60**:183-187.

- Hippalgaonkar, K., Majumdar, S. y Kansara, V. 2010. Injectable lipid emulsions—advancements, opportunities and challenges. *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists* **11**(4):1526-1540.
- Ho, C.-C. y Zydney, A.L. 1999. Effect of membrane morphology on the initial rate of protein fouling during microfiltration. *Journal of Membrane Science* **155**(2):261-275.
- Holm, S., Malmberg, R. y Svensson, K. 1989. Method for producing milk with a lowered bacterial content. Google Patents.
- Hosokawa, T., Yamauchi, M., Yamamoto, Y., Iwata, K., Kato, Y. y Hayakawa, E. 2002. Formulation Development of a Filter-Sterilizable Lipid Emulsion for Lipophilic KW-3902, a Newly Synthesized Adenosine A_{2A}-Receptor Antagonist. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin- Tokyo* **50**(1):87-91.
- Huisman, I.H., Prádanos, P. y Hernández, A. 2000. The effect of protein–protein and protein–membrane interactions on membrane fouling in ultrafiltration. *Journal of Membrane Science* **179**(1):79-90.
- Huisman, I.H., Trägårdh, G., Trägårdh, C. y Pihlajamäki, A. 1998. Determining the zeta-potential of ceramic microfiltration membranes using the electroviscous effect. *Journal of Membrane Science* **147**(2):187-194.
- Hwang, K.J. y Chiang, Y.C. 2014. Comparisons of membrane fouling and separation efficiency in protein/polysaccharide cross-flow microfiltration using membranes with different morphologies. *Separation and Purification Technology* **125**:74-82.
- Hwang, K.J. y Liao, C.Y. 2012. Effects of membrane morphology and operating conditions on microfiltration particle fouling. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers* **43**(1):46-52.
- Hwang, K.J., Liao, C.Y. y Tung, K.L. 2007. Analysis of particle fouling during microfiltration by use of blocking models. *Journal of Membrane Science* **287**(2):287-293.
- Hwang, K.J., Liao, C.Y. y Tung, K.L. 2008. Effect of membrane pore size on the particle fouling in membrane filtration. *Desalination* **234**(1–3):16-23.
- Hwang, K.J. y Lin, T.T. 2002. Effect of morphology of polymeric membrane on the performance of cross-flow microfiltration. *Journal of Membrane Science* **199**(1–2):41-52.
- Industry, I.P. 2012. Manufacturing V2i1. *Fresenius Kabi Volume 2* (Issue 1):1-3.
- Joscelyne, S.M. y Trägårdh, G. 2000. Membrane emulsification — a literature review. *Journal of Membrane Science* **169**(1):107-117.
- Joseph, S. y Bunjes, H. 2014. Evaluation of Shirasu Porous Glass (SPG) membrane emulsification for the preparation of colloidal lipid drug carrier dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **87**(1):178-186.
- Jumaa, M. y Müller, B.W. 1998a. The effect of oil components and homogenization conditions on the physicochemical properties and stability of parenteral fat emulsions. *International Journal of Pharmaceutics* **163**(1–2):81-89.
- Jumaa, M. y Müller, B.W. 1998b. The stabilization of parenteral fat emulsion using non-ionic ABA copolymer surfactant. *International Journal of Pharmaceutics* **174**(1):29-37.
- Kalfarentzos, F., Kokkinis, K., Leukaditi, K., Maroulis, J., Onoufriou, A. y Alexopoulos, K. 1998. Comparison between two fat emulsions: Intralipid® 30%vs Intralipid® 10% in critically ill patients. *Clinical Nutrition* **17**(1):31-34.
- Kikuchi, T., Yamamoto, T., Natsui, S. y Suzuki, R.O. 2014. Fabrication of Anodic Porous Alumina by Squaric Acid Anodizing. *Electrochimica Acta* **123**:14-22.
- Kim, K., Fane, A. y Fell, C. 1988. The performance of ultrafiltration membranes pretreated by polymers. *Desalination* **70**(1):229-249.

- Kosikowski, F.V. y Mistry, V.V. 1990. Microfiltration, Ultrafiltration, and Centrifugation Separation and Sterilization Processes for Improving Milk and Cheese Quality. *Journal of Dairy Science* **73**(6):1411-1419.
- Kosmulski, M. 2003. A literature survey of the differences between the reported isoelectric points and their discussion. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **222**(1-3):113-118.
- Kramer, P., Yeh, Y. y Yasuda, H. 1989. Low temperature plasma for the preparation of separation membranes. *Journal of Membrane Science* **46**(1):1-28.
- Kuiper, S., Brink, R., Nijdam, W., Krijnen, G.J.M. y Elwenspoek, M.C. 2002a. Ceramic microsieves: influence of perforation shape and distribution on flow resistance and membrane strength. *Journal of Membrane Science* **196**(2):149-157.
- Kuiper, S., van Rijn, C., Nijdam, W., Raspe, O., van Wolferen, H., Krijnen, G. y Elwenspoek, M. 2002b. Filtration of lager beer with microsieves: flux, permeate haze and in-line microscope observations. *Journal of Membrane Science* **196**(2):159-170.
- Kuiper, S., van Rijn, C.J.M., Nijdam, W. y Elwenspoek, M.C. 1998. Development and applications of very high flux microfiltration membranes. *Journal of Membrane Science* **150**(1):1-8.
- Labbez, C., Fievet, P., Szymczyk, A., Vidonne, A., Foissy, A. y Pagetti, J. 2002. Analysis of the salt retention of a titania membrane using the "DSPM" model: effect of pH, salt concentration and nature. *Journal of Membrane Science* **208**(1-2):315-329.
- Leal-Calderon, F. y Cansell, M. 2012. The design of emulsions and their fate in the body following enteral and parenteral routes. *Soft Matter* **8**(40):10213-10225.
- Lettmann, C., Möckel, D. y Staude, E. 1999. Permeation and tangential flow streaming potential measurements for electrokinetic characterization of track-etched microfiltration membranes. *Journal of Membrane Science* **159**(1-2):243-251.
- Levine, S., Marriott, J.R., Neale, G. y Epstein, N. 1975. Theory of electrokinetic flow in fine cylindrical capillaries at high zeta-potentials. *Journal of Colloid and Interface Science* **52**(1):136-149.
- Li, M., Zhao, Y., Zhou, S., Xing, W. y Wong, F.-S. 2007. Resistance analysis for ceramic membrane microfiltration of raw soy sauce. *Journal of Membrane Science* **299**(1):122-129.
- Lin, S.H. y Lan, W.J. 1998. Waste oil/water emulsion treatment by membrane processes. *Journal of Hazardous Materials* **59**(2-3):189-199.
- Lu, Y., Wang, Y. y Tang, X. 2008. Formulation and thermal sterile stability of a less painful intravenous clarithromycin emulsion containing vitamin E. *International Journal of Pharmaceutics* **346**(1-2):47-56.
- Luo, J. y Wan, Y. 2013. Effects of pH and salt on nanofiltration—a critical review. *Journal of Membrane Science* **438**:18-28.
- Madaeni, S.S., Yasemi, M. y Delpisheh, A. 2011. Milk sterilization using membranes. *Journal of Food Process Engineering* **34**(4):1071-1085.
- Maindarkar, S.N., Raikar, N.B., Bongers, P. y Henson, M.A. 2012. Incorporating emulsion drop coalescence into population balance equation models of high pressure homogenization. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **396**:63-73.
- Marbelia, L., Mulier, M., Vandamme, D., Muylaert, K., Szymczyk, A. y Vankelecom, I.F.J. 2016. Polyacrylonitrile membranes for microalgae filtration: Influence of porosity, surface charge and microalgae species on membrane fouling. *Algal Research* **19**:128-137.

- Marco-Molés, R., Hernando, I., Llorca, E. y Pérez-Munuera, I. 2012. Influence of high pressure homogenization (HPH) on the structural stability of an egg/dairy emulsion. *Journal of Food Engineering* **109**(4):652-658.
- Márquez, R., Forgiarini, A. y Bullon, J. 2007. Emulsiones parenterales. *Universidad de los Andes- Facultad de ingeniería Química, Mérida Venezuela*. (Cuaderno FIRP S485-A).
- McClements, D.J., Decker, E.A., Park, Y. y Weiss, J. 2009. Structural Design Principles for Delivery of Bioactive Components in Nutraceuticals and Functional Foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **49**(6):577-606.
- Md Jani, A.M., Losic, D. y Voelcker, N.H. 2013. Nanoporous anodic aluminium oxide: Advances in surface engineering and emerging applications. *Progress in Materials Science* **58**(5):636-704.
- Mirtallo, J.M., Dasta, J.F., Kleinschmidt, K.C. y Varon, J. 2010. State of the art review: intravenous fat emulsions: current applications, safety profile, and clinical implications. *Annals of Pharmacotherapy* **44**(4):688-700.
- Mores, W.D., Bowman, C.N. y Davis, R.H. 2000. Theoretical and experimental flux maximization by optimization of backpulsing. *Journal of Membrane Science* **165**(2):225-236.
- Moritz, T., Benfer, S., Árki, P. y Tomandl, G. 2001. Influence of the surface charge on the permeate flux in the dead-end filtration with ceramic membranes. *Separation and Purification Technology* **25**(1-3):501-508.
- Mulder, J. 2012. Basic principles of membrane technology. Springer Science & Business Media.
- Mullet, M., Fievet, P., Reggiani, J.C. y Pagetti, J. 1997. Surface electrochemical properties of mixed oxide ceramic membranes: Zeta-potential and surface charge density. *Journal of Membrane Science* **123**(2):255-265.
- Nazzari, F.F. y Wiesner, M.R. 1996. Microfiltration of Oil-in-Water Emulsions. *Water Environment Research* **68**(7):1187-1191.
- Ng, S.P., Lai, O.M., Abas, F., Lim, H.K. y Tan, C.P. 2014. Stability of a concentrated oil-in-water emulsion model prepared using palm olein-based diacylglycerol/virgin coconut oil blends: Effects of the rheological properties, droplet size distribution and microstructure. *Food Research International* **64**:919-930.
- Ning Koh, C., Wintgens, T., Melin, T. y Pronk, F. 2008. Microfiltration with silicon nitride microsieves and high frequency backpulsing. *Desalination* **224**(1-3):88-97.
- Noble, R.D. y Stern, S.A. 1995. Membrane separations technology: principles and applications. Elsevier.
- Olesen, N. y Jensen, F. 1989. Microfiltration. The influence of operation parameters on the process. *Food Science and Technology Dairy Science* **44**(8):476-479.
- Pabby, A.K., Rizvi, S.S. y Requena, A.M.S. 2008. Handbook of membrane separations: chemical, pharmaceutical, food, and biotechnological applications. CRC press.
- Park, S.-H., Yamaguchi, T. y Nakao, S.-i. 2001. Transport mechanism of deformable droplets in microfiltration of emulsions. *Chemical Engineering Science* **56**(11):3539-3548.
- Pinto, M.S., Pires, A.C.S., Sant'Ana, H.M.P., Soares, N.F.F. y Carvalho, A.F. 2014. Influence of multilayer packaging and microfiltration process on milk shelf life. *Food Packaging and Shelf Life* **1**(2):151-159.
- Playne, M., Bennett, L. y Smithers, G. 2003. Functional dairy foods and ingredients. *Australian journal of dairy technology* **58**(3):242-264.
- Rabiller-Baudry, M., Gesan-Guiziu, G., Roldan-Calbo, D., Beaulieu, S. y Michel, F. 2005. Limiting flux in skimmed milk ultrafiltration: impact of electrostatic repulsion due to casein micelles. *Desalination* **175**(1):49-59.

- Redkar, S., Kuberkar, V. y Davis, R.H. 1996. Modeling of concentration polarization and depolarization with high-frequency backpulsing. *Journal of Membrane Science* **121**(2):229-242.
- Rice, G., Barber, A.R., O'Connor, A.J., Stevens, G.W. y Kentish, S.E. 2011. Rejection of dairy salts by a nanofiltration membrane. *Separation and Purification Technology* **79**(1):92-102.
- Riedl, K., Girard, B. y Lencki, R.W. 1998. Influence of membrane structure on fouling layer morphology during apple juice clarification. *Journal of Membrane Science* **139**(2):155-166.
- Ripperger, S. y Altmann, J. 2002. Crossflow microfiltration – state of the art. *Separation and Purification Technology* **26**(1):19-31.
- Roesink, H.D.W. 1989. Microfiltration: membrane development and module design. University of Twente.
- Saboyainsta, L.V. y Maubois, J.-L. 2000. Current developments of microfiltration technology in the dairy industry. *Le Lait* **80**(6):541-553.
- Scott, K. 1995. Handbook of industrial membranes. Elsevier.
- Scott, K. y Hughes, R. 2012. Industrial membrane separation technology. Springer Science & Business Media.
- Schröder, V., Behrend, O. y Schubert, H. 1998. Effect of dynamic interfacial tension on the emulsification process using microporous, ceramic membranes. *Journal of Colloid and Interface Science* **202**(2):334-340.
- Shi, S., Chen, H., Cui, Y. y Tang, X. 2009. Formulation, stability and degradation kinetics of intravenous cinnarizine lipid emulsion. *International Journal of Pharmaceutics* **373**(1-2):147-155.
- Steuck, M.J. 1986. Porous membrane having hydrophilic surface and process. Google Patents.
- Subramanian, S., Noh, J.S. y Schwarz, J.A. 1988. Determination of the point of zero charge of composite oxides. *Journal of Catalysis* **114**(2):433-439.
- Szymczyk, A., Fievet, P., Mullet, M., Reggiani, J.C. y Pagetti, J. 1998. Comparison of two electrokinetic methods – electroosmosis and streaming potential – to determine the zeta-potential of plane ceramic membranes. *Journal of Membrane Science* **143**(1-2):189-195.
- Tummons, E.N., Tarabara, V.V., Chew, Jia W. y Fane, A.G. 2016. Behavior of oil droplets at the membrane surface during crossflow microfiltration of oil–water emulsions. *Journal of Membrane Science* **500**:211-224.
- Ubbink, J. y Krüger, J. 2006. Physical approaches for the delivery of active ingredients in foods. *Trends in Food Science & Technology* **17**(5):244-254.
- Ulbricht, M. 2006. Advanced functional polymer membranes. *Polymer* **47**(7):2217-2262.
- van der Graaf, S., Schroën, C.G.P.H. y Boom, R.M. 2005. Preparation of double emulsions by membrane emulsification—a review. *Journal of Membrane Science* **251**(1-2):7-15.
- Van Gestel, T., Vandecasteele, C., Buekenhoudt, A., Dotremont, C., Luyten, J., Leysen, R., Van der Bruggen, B. y Maes, G. 2002. Salt retention in nanofiltration with multilayer ceramic TiO₂ membranes. *Journal of Membrane Science* **209**(2):379-389.
- van Rijn, C.J.M. y Elwenspoek, M.C. 1995. Microfiltration membrane sieve with silicon micromachining for industrial and biomedical applications. Micro Electro Mechanical Systems, 1995, MEMS '95, Proceedings. IEEE. p. 83.
- Vasanth, D., Pugazhenthii, G. y Uppaluri, R. 2011. Fabrication and properties of low cost ceramic microfiltration membranes for separation of oil and bacteria from its solution. *Journal of Membrane Science* **379**(1-2):154-163.

- Vasanth, D., Pugazhenth, G. y Uppaluri, R. 2013. Cross-flow microfiltration of oil-in-water emulsions using low cost ceramic membranes. *Desalination* **320**:86-95.
- Velikovská, P. y Mikulášek, P. 2006. The influence of inorganic ions on the ζ -potential of titanium dioxide dispersion and its microfiltration process. *Desalination* **200**(1-3):292-293.
- Velikovská, P. y Mikulášek, P. 2007. The influence of Cl^- , SO_4^{2-} and PO_4^{3-} ions on the ζ -potential and microfiltration of titanium dioxide dispersions. *Separation and Purification Technology* **58**(2):295-298.
- Verwijst, T., Baggerman, J., Liebermann, F. y van Rijn, C.J.M. 2015. High-frequency flow reversal for continuous microfiltration of milk with microsieves. *Journal of Membrane Science* **494**:121-129.
- Vezzani, D. y Bandini, S. 2002. Donnan equilibrium and dielectric exclusion for characterization of nanofiltration membranes. *Desalination* **149**(1-3):477-483.
- Villalobos, A.C. 2005. Tecnologías de membranas en la agroindustria láctea. *Agronomía Mesoamericana* **17**(2):243-264.
- Vladisavljević, G.T. y Schubert, H. 2003. Influence of process parameters on droplet size distribution in SPG membrane emulsification and stability of prepared emulsion droplets. *Journal of Membrane Science* **225**(1-2):15-23.
- Vladisavljević, G.T. y Williams, R.A. 2006. Manufacture of large uniform droplets using rotating membrane emulsification. *Journal of colloid and interface science* **299**(1):396-402.
- Vogel, H.C. y Todaro, C.M. 1996. Fermentation and biochemical engineering handbook: principles, process design and equipment. William Andrew.
- Ward, R.E. y German, J.B. 2004. Understanding milk's bioactive components: a goal for the genomics toolbox. *The Journal of nutrition* **134**(4):962S-967S.
- Washington, C. 1996. Stability of lipid emulsions for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* **20**(2-3):131-145.
- Washington, C., Athersuch, A. y Kynoch, D.J. 1990. The electrokinetic properties of phospholipid stabilized fat emulsions. IV. The effect of glucose and of pH. *International Journal of Pharmaceutics* **64**(2-3):217-222.
- Yoko, T., Kamiya, K., Yuasa, A., Tanaka, K. y Sakka, S. 1988. Surface modification of a TiO_2 film electrode prepared by the sol-gel method and its effect on photoelectrochemical behavior. *Journal of Non-Crystalline Solids* **100**(1-3):483-489.
- Zanatta, V., Rezzadori, K., Penha, F.M., Zin, G., Lemos-Senna, E., Petrus, J.C.C. y Di Luccio, M. 2017. Stability of oil-in-water emulsions produced by membrane emulsification with microporous ceramic membranes. *Journal of Food Engineering* **195**:73-84.
- Zhang, Q., Jing, W., Fan, Y. y Xu, N. 2008. An improved Parks equation for prediction of surface charge properties of composite ceramic membranes. *Journal of Membrane Science* **318**(1-2):100-106.
- Zhao, Y., Xing, W., Xu, N. y Shi, J. 2003. Hydraulic resistance in microfiltration of titanium white waste acid through ceramic membranes. *Separation and purification technology* **32**(1):99-104.
- Zhao, Y., Xing, W., Xu, N. y Wong, F.-S. 2005a. Effects of inorganic electrolytes on zeta potentials of ceramic microfiltration membranes. *Separation and Purification Technology* **42**(2):117-121.
- Zhao, Y., Xing, W., Xu, N. y Wong, F.-S. 2005b. Effects of inorganic salt on ceramic membrane microfiltration of titanium dioxide suspension. *Journal of Membrane Science* **254**(1-2):81-88.

- Zhao, Y., Zhang, Y., Xing, W. y Xu, N. 2005c. Influences of pH and ionic strength on ceramic microfiltration of TiO₂ suspensions. *Desalination* **177**(1-3):59-68.
- Zhu, J. y Barrow, D. 2005. Analysis of droplet size during crossflow membrane emulsification using stationary and vibrating micromachined silicon nitride membranes. *Journal of membrane science* **261**(1):136-144.

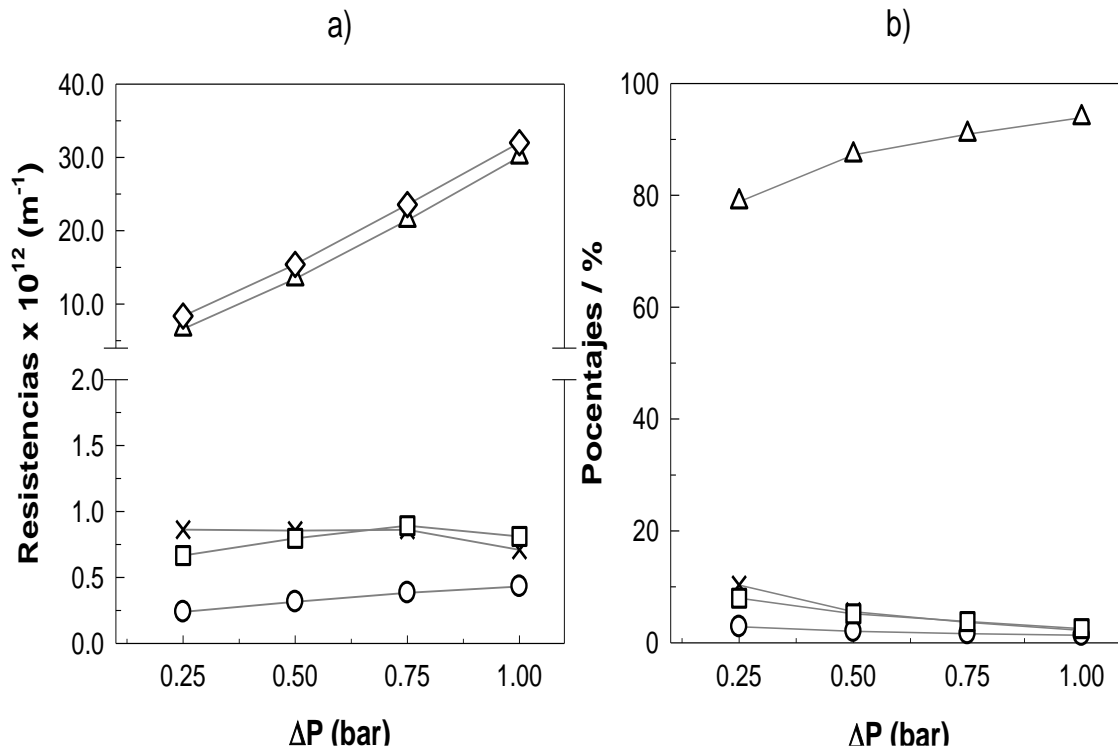
APÉNDICES

Apéndice A

Efecto de la presión sobre las resistencias hidráulicas ($R \times 10^{11} \text{ m}^{-1}$) durante el procesamiento de emulsiones con membranas de PCTE de 0.4 y 0.8 μm .

Aceite %	ΔP (bar)	0.4 μm					0.8 μm				
		R_m	R_{cp}	R_{rev}	R_{irrev}	R_t	R_m	R_{cp}	R_{rev}	R_{irrev}	R_t
10	0.25	15.79	29.67	22.46	15.74	83.66	0.57	0.82	0.84	0.73	2.96
	0.50	14.87	25.71	19.39	15.98	75.95	0.68	0.79	0.80	0.80	3.08
	0.75	12.69	24.18	19.07	12.91	68.85	0.82	0.82	0.91	0.85	3.41
	1.00	9.17	24.55	16.07	11.78	61.57	0.74	0.69	0.88	0.86	3.17
20	0.25	15.79	41.91	30.78	16.74	105.22	0.57	1.15	0.92	0.87	3.51
	0.50	14.87	37.83	22.35	15.61	90.66	0.68	1.11	1.05	0.88	3.73
	0.75	12.69	32.20	21.60	12.91	79.39	0.82	0.55	1.00	0.88	3.25
	1.00	9.17	19.65	20.62	11.78	61.21	0.74	0.56	0.95	0.88	3.13
30	0.25	15.79	48.76	43.55	55.81	163.91	0.57	2.15	1.20	0.97	4.89
	0.50	14.87	41.76	33.93	32.53	123.09	0.68	0.79	1.15	1.03	3.65
	0.75	12.69	37.04	27.19	48.56	125.48	0.82	0.77	1.22	0.94	3.75
	1.00	9.17	29.13	30.22	45.22	113.73	0.74	0.67	1.09	0.92	3.42

Apéndice B



Efecto de la presión de filtración sobre las resistencias y porcentajes durante la MF de una emulsión 20 %. a) Efecto de la presión sobre las resistencias hidráulicas: R_m (○), R_{cp} (Δ), R_{rev} (X), R_{irrev} (□) y R_t (◇). b) Efecto de la presión sobre los porcentajes en función de R_t : R_m/R_t (○), R_{cp}/R_t (Δ), R_{rev}/R_t (X), R_{irrev}/R_t (□).

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Chemical Engineering Research and Design

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cherd

iChemE ADVANCING CHEMICAL ENGINEERING WORLDWIDE

Microfiltration of oil in water (O/W) emulsions: Effect of membrane microstructure and surface properties



Violeta Carpintero-Tepole^a, Edmundo Brito-de la Fuente^b,
Beatriz Torrestiana-Sánchez^{a,*}

^a Food Research and Development Unit, Instituto Tecnológico de Veracruz, Av. M.A. de Quevedo # 2779, Veracruz, Ver. 91860, Mexico

^b Innovation & Development Center, CF&PT, Pharmaceuticals Division, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Rathausplatz 12, D-61352 Bad Homburg, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 March 2017

Received in revised form 17 August 2017

Accepted 26 August 2017

Available online 5 September 2017

Keywords:

Microfiltration membranes

O/W emulsions

Permeation

Retention

Breaking

Coalescence

ABSTRACT

In this work, oil in water (O/W) emulsions prepared with a natural emulsifier and different oil phase concentrations were processed by using Anodisc, cellulose acetate (CA), polyester/nylon, silicon nitride microsieves and polycarbonate track etched (PCTE) membranes of different pore sizes (0.22–0.8 μm). The effect of membrane characteristics on properties of the emulsions was assessed by droplet size distribution, ζ-potential and pH. Results suggest that membrane hydrophilicity is critical to avoid breaking during microfiltration of O/W emulsions. Partial or total retention of oil droplets from concentrated emulsions (10–30% oil) occurred with all 0.22 μm membranes, except with the 0.26 μm microsieves. PCTE membrane (uniform straight pores) performance was function of the $\bar{d}_{\text{droplet}}/d_{\text{pore}}$ ratio, i.e. (a) if $\bar{d}_{\text{droplet}}/d_{\text{pore}} < 1$, emulsions fully filtered, (b) if $1.0 < \bar{d}_{\text{droplet}}/d_{\text{pore}} \leq 1.5$, partial breaking of larger droplets occurs and (c) if $\bar{d}_{\text{droplet}}/d_{\text{pore}} \geq 2$, retention and probably coalescence of larger drops led to fouling and total pore blockage. Performance of CA membranes (interconnected pores) was rather related to the oil concentration and the number of droplets found in the emulsion. Breaking into the pores and coalescence onto the 0.22 μm CA membrane surface started when processing a 5% oil emulsion with estimated concentration of $\geq 2.42 \times 10^{12}$ oil droplets/mL.

© 2017 Institution of Chemical Engineers. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Using membranes to separate the oil phase from oil in water (O/W) emulsions is a quite established process, however maintaining the integrity of concentrated O/W emulsions with small pore microfiltration membranes is still a challenge. A wide variety of emulsions having 10%, 20% or 30% oil concentration are available worldwide, i.e. intravenous (i.v.) nutritional O/W emulsions. Intravenous (i.v.) oil-in-water emulsions have been used as key components of total nutritional admixtures for many years, serving as an effective delivery vehicle for essential fatty acids and energy (Brown et al., 1986; Gonyon et al., 2007).

However, the incompatibility and thermal sensitivity of their nutrients can result in emulsion degradation during sterilization and instability along the storage. Hence, there is a need to search for new alternatives that allow processing these emulsions ($\geq 10\%$ oil) in the pharmaceutical industry. An alternative is using cold processing based on cross-flow or dead-end microfiltration (MF) which has been used in the food industry to reduce the microbial load and to enhance shelf life of skimmed milk (0.05–0.5% fat) (Hoffmann et al. 2006; Madaeni et al. 2011; Pinto et al. 2014). So far, microfiltration has not been explored to process i.v. concentrated emulsions, probably because of the challenge to maintain its

* Corresponding author.

E-mail address: btorrest@itver.edu.mx (B. Torrestiana-Sánchez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cherd.2017.08.023>

0263-8762/© 2017 Institution of Chemical Engineers. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.