

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 850**

51 Int. Cl.:

B01D 61/14 (2006.01)

B01D 63/10 (2006.01)

B01D 65/02 (2006.01)

B01D 65/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2008 E 08831010 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2205343**

54 Título: **Filtración con control de incrustación interno**

30 Prioridad:

12.09.2007 US 971769 P

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

14.01.2014

73 Titular/es:

**DANISCO US INC. (100.0%)
925 PAGE MILL ROAD
PALO ALTO, CA 94304, US**

72 Inventor/es:

**BECKER, NATHANIEL T.;
BRAUN, RYSZARD;
CHRISTENSEN, ROBERT I.;
EKBOM, STEFAN;
FONG, ROBIN y
SCHULER, ALEXANDRA**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 437 850 T3

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

DESCRIPCIÓN

Filtración con control de incrustación interno

INTRODUCCIÓN

5 **[0001]** Los títulos de las secciones aquí usados tienen únicamente fines organizativos y de ningún modo deben interpretarse como si limitaran el tema descrito en cuestión.

[0002] La presente invención hace referencia a la filtración con un control de filtración interno y, concretamente, filtración que usa membranas que proporcionan presión transmembrana uniforme y control de filtración interno para separaciones líquido/sólido.

ANTECEDENTES

10 **[0003]** La microfiltración y la ultrafiltración se han usado para la separación de compuestos en caldos biológicos u otros líquidos. La industria de las bebidas ha utilizado la microfiltración para clarificar vino y cerveza y en la industria láctea, la microfiltración y la ultrafiltración pueden utilizarse para procesar, por ejemplo, suero de queso o leche. La microfiltración también se ha aplicado recientemente a la industria biotecnológica, aunque con algo más de moderación, para la separación y purificación del producto.

15 **[0004]** La microfiltración es, en principio, un método atractivo para separar disoluciones de altas suspensiones de sólidos, por ejemplo, suspensiones de fermentación, leche o pulpa de zumo. En la práctica, se ha utilizado una variedad de diferentes formatos de microfiltración, entre los que se incluyen sistemas de membranas, de fibra hueca, tubos de cerámica y de placa y bastidor. Las de placa y bastidor no se usan a menudo, pero permiten manejar altas concentraciones de sólidos. Sin embargo, este formato es relativamente caro y requiere un amplio espacio para el
20 equipo cuando se usa en actividades a escala industrial. Los tubos de cerámica se utilizan bastante en la industria láctea y alimentaria debido a su alto rendimiento, facilidad de funcionamiento, facilidad de esterilización/limpieza y la larga duración de la membrana. Sin embargo, los sistemas de tubos de cerámica son generalmente muy caros y requieren más energía que otros sistemas de microfiltración para mantener los altos flujos cruzados necesarios para minimizar la incrustación. Las fibras huecas son una alternativa a los tubos de cerámica. No son tan robustos
25 funcionalmente ni tan fáciles de manejar y utilizar como los tubos de cerámica, pero son menos costosos y requieren un espacio para el equipo mucho menor que los tubos de cerámica o que los sistemas de placa y bastidor.

[0005] Las membranas enrolladas en espiral también se han usado en determinadas actividades de microfiltración. Las construcciones de membrana enrolladas en espiral normalmente incluyen una envoltura de membrana laminar enrollada alrededor de un tubo de permeado que se perfora para permitir la recogida del permeado. En referencia a la fig. 3, un
30 diseño de módulo de membrana enrollada en espiral de ejemplo incluye una carcasa protectora externa cilíndrica y un tubo de recogida central sellado en la carcasa que tiene una pluralidad de agujeros o ranuras en el mismo que sirven como medio de recogida de permeado. Una hoja que comprende dos capas de membrana y una capa de canal de permeado entre las membranas se enrolla en forma de espiral alrededor del tubo con un separador de canal de alimentación que separa las capas de la hoja enrollada. La capa del canal de permeado es normalmente un material
35 poroso, que dirige el permeado desde cada capa de membrana en una trayectoria de espiral al tubo de recogida. En funcionamiento, se introduce una solución de alimentación que ha de separarse en un extremo del cilindro y fluye directamente de forma axial a lo largo del canal de alimentación y el separador de alimentación y se elimina una corriente de retentado del otro extremo axial de la carcasa. Los bordes de la membrana y la capa del canal de permeado que no están junto al tubo de recogida se sellan para retener y dirigir el flujo de permeado por la capa del canal de permeado entre las membranas hacia el tubo de recogida. El permeado que pasa por las hojas de membrana fluye de forma radial por el medio de recogida de permeado hacia el tubo central y se elimina del tubo central en la
40 salida de permeado.

[0006] El uso de espirales a escala comercial se ha limitado generalmente a tratamientos de fluidos de proceso altamente diluidos (bajos en sólidos). Los módulos de membrana enrollados en espiral se emplean normalmente solos o
45 combinados para la separación de materiales de contenido relativamente bajo en sólidos mediante ósmosis inversa de alta presión, por ejemplo, para la producción de agua pura a partir de salmuera; o ultrafiltración de baja presión, por ejemplo, en el campo lácteo, por ejemplo, para la concentración de proteína de suero de leche. En teoría, una configuración de membrana enrollada en espiral ofrece un área de superficie de membrana relativamente grande para el procesamiento de separación en relación al espacio de utilización del módulo de filtración. Cuanto mayor es el área de la membrana en un sistema de filtros, mayor es la velocidad de permeación que está disponible de forma potencial, siendo todo lo demás igual. Sin embargo, las membranas enrolladas en espiral tienden a obstruirse a mayor velocidad. La incrustación lleva a la disminución del flujo, lo que determina el rendimiento del sistema y a la disminución del paso, que determina el rendimiento del producto. Desafortunadamente, la presión transmembrana (PTM) en la entrada de la membrana enrollada en espiral es mucho mayor que la PTM en la salida. Esto ocurre debido a que la resistencia de la membrana crea un gradiente de presión en el lado de retentado, mientras que la presión de permeado es
50 uniformemente baja en toda la membrana. Así, la mejor condición de PMT solo puede conseguirse normalmente en una

zona relativamente corta a lo largo de la membrana. Antes de esta zona óptima, la membrana se sobrepresuriza y tiende a obstruirse, mientras que más allá de esta zona, la baja PTM tiene como resultado un flujo que no llega a ser óptimo. Las membranas enrolladas en espiral se hacen funcionar normalmente en series, lo que intensifica el problema de incrustación.

5 **[0007]** El retrolavado es una técnica conocida generalmente que busca restaurar el flujo y reducir la incrustación en los filtros. El retrolavado se ha realizado en membranas en espiral, por ejemplo, haciendo que el permeado recogido vaya
 10 hacia atrás por el canal de permeado con el fin de generar una sobrepresión significativa desde el lado de permeado de la membrana. Anteriormente, las estrategias de retrolavado no han proporcionado presiones de transmembrana locales uniformes en el lado de permeado de la membrana. El gradiente de presión en el espacio de permeado ha tendido a ser
 15 relativamente más alto en la entrada de reflujo de permeado y relativamente menor en las ubicaciones distales en el canal de permeado desde la fuente del reflujo. Por lo tanto, el nivel de desincrustación localizada y restauración del flujo ha variado de forma considerable e impredecible a lo largo de la longitud axial de la membrana. En enfoques anteriores de retrolavado, o bien se desarrolló una presión de reflujo insuficientemente baja en el espacio de permeado lo que resultó en una limpieza por debajo de un nivel óptimo o bien altas presiones de reflujo desarrolladas en el lado de permeado suficientes para inducir algún nivel de desincrustación llevarían al daño de la membrana por exfoliación. El retrolavado basado en dichas técnicas de retorno de flujo de permeado puede generar una onda de choque hidrodinámica o un efecto de golpe de ariete por inducir la desincrustación, que daña la membrana. Asimismo, el nivel de cualquier restauración de flujo y desincrustación conseguido tiende a disminuir de forma progresiva tras múltiples ciclos de filtración usando dichos tratamientos de retrolavado. En algunos casos, se ha usado el aire presurizado para mejorar el efecto del retrolavado. Sin embargo, algunas membranas en espiral en concreto pueden no ser lo suficientemente fuertes para tolerar el retrolavado neumático. Algunos comerciantes, p. ej., Trisep y Grahamtek, producen membranas en espiral diseñadas para soportar los esfuerzos del retrolavado.

[0008] Baruah, G., *et al.*, *J Membrane Sci*, 274 (2006) 56-63 describe una planta de microfiltración probada en leche de cabra transgénica que presenta una membrana de microfiltración cerámica configurada con un dispositivo de retrolavado, recirculación de permeado que fluye en paralelo para conseguir supuestamente una presión transmembrana uniforme (PTMU) y un sistema de control de temperatura/enfriado. El retrolavado se realiza atrapando el permeado. Esto se lleva a cabo cerrando la válvula de retrolavado y una válvula tras la salida de la bomba. Al ajustar la desviación del dispositivo de retrolavado, a continuación, una cantidad variable de líquido se fuerza en el sistema con el fin de conseguir el retrolavado. Sin embargo, no se recomiendan las modalidades que se espera provoquen una contrapresión no uniforme en el paso de filtrado durante el retrolavado ya que los efectos de desincrustación conseguidos en la membrana también tenderán a no ser uniformes. Asimismo, los filtros de cerámica generalmente son más costosos que cualquier otro formato de microfiltración, por ejemplo, membranas en espiral, y ofrecerán un área de superficie de trabajo por longitud menor que un formato en espiral. Brandsma, R.L., *et al.*, *J Dairy Sci*, (1999) 82:2063-2069, describe la disminución de proteínas de suero de leche y calcio mediante microfiltración de leche desnatada acidificada anterior a la producción de queso en un sistema de MF que presenta la capacidad de PTMU. Las membranas cerámicas con base de alúmina se describen como los medios de filtrado que se limpiaron usando un ciclo de 1,5 porcentaje en peso de NaOH y 1,5 porcentaje en peso de ácido nítrico con uso del sistema de PTMU como mecanismo de retrolavado. Como tal, el ciclo de retrolavado como lo describe Brandsma *et al.* implica el uso de sustancias químicas externas para limpiar la membrana de cerámica. El uso de sustancias químicas duras y pausas de producción significativas asociadas con su uso para limpiar filtros no es ideal.

[0009] Existe una necesidad de estrategias de filtros que puedan conseguir un alto paso y rendimientos en separaciones líquido/sólido dirigidas en corrientes de alimentación que tienen de bajo a alto contenido en sólidos de forma más continua y menos interrumpida con un equipo y costes de funcionamiento reducidos y una desincrustación eficaz sin añadir productos químicos de limpieza.

45 **[0010]** La filtración de flujo cruzado también se puede usar para separar disoluciones o componentes similares basados en diferencias por peso molecular. La separación de azúcar utilizando la nanofiltración es un ejemplo. La separación de proteínas de leche (principalmente caseína y suero de leche) es otro ejemplo que ha sido estudiado de forma activa por la industria láctea. Ha habido algo de éxito con membranas de cerámica tubulares que emplean altas velocidades de flujo cruzado. Desafortunadamente, la hidrodinámica de las membranas enrolladas ha hecho previamente que este tipo de proceso sea muy ineficaz con membranas enrolladas en espiral poliméricas, debido al desarrollo de una capa de partículas polarizadas que finalmente se forma durante su funcionamiento. Esta capa de incrustación lleva a flujos reducidos y al rechazo de disoluciones, concretamente proteínas de suero de leche. El desarrollo de la capa de incrustación es más extremo ya que la relación entre la PTM y la velocidad del flujo cruzado aumenta. Un sistema que pueda separar el flujo cruzado de la PTM permitiría un funcionamiento bajo condiciones de incrustación mínima.

55 RESUMEN

[0011] En un aspecto, la invención proporciona un proceso de filtración que consiste en proporcionar un módulo de membrana que incluye una membrana que define los lados opuestos de retentado y permeado, una entrada y una salida, una corriente de alimentación que fluye desde la entrada a la salida de forma axial a lo largo del lado de retentado de la membrana, una corriente de permeado que fluye de forma axial desde la entrada a la salida a lo largo

del lado de permeado de la membrana y un bucle de recirculación de permeado para proporcionar un flujo de recirculación de permeado en paralelo con el módulo; ajustar la presión o caudal de flujo en el lado de permeado o retentado de la membrana para proporcionar presiones de referencia en la entrada y la salida de los lados de retentado y permeado de la membrana de forma que la diferencia en las presiones de referencia entre los lados de permeado y retentado de la membrana sea considerablemente la misma en la entrada y la salida, donde la presión de referencia en el lado de permeado de la membrana es mayor en la entrada que la presión de referencia en la salida y la presión de referencia en el lado de retentado de la membrana es mayor en la entrada que la presión de referencia en la salida; y ajustar de forma periódica la presión en el lado de permeado de la membrana con el fin de reducir la diferencia en las presiones entre los lados de retentado y permeado de la membrana en la entrada y la salida en al menos aproximadamente un 50 % en relación con la diferencia entre las presiones de referencia. En un modo de realización, la membrana es una membrana enrollada en espiral.

[0012] En algunos modos de realización, el ajuste periódico de la presión en el lado de permeado de la membrana tiene lugar aproximadamente en intervalos de 1 minuto a 6 horas durante aproximadamente una duración de 1 a 60 segundos y los periodos de tiempo intermedios comprenden fases de separación de funcionamiento. En un modo de realización, cuando la presión se reduce de forma periódica en el lado de permeado de la membrana, la diferencia en las presiones entre los lados de retentado y permeado de la membrana se reduce prácticamente a cero en la entrada y en la salida.

[0013] En algunos modos de realización, el proceso consiste además en llevar a cabo de forma periódica un proceso de presión transmembrana uniforme inversa (PTMUi) ya sea aumentando la presión del permeado o disminuyendo la presión del retentado, lo que tiene como resultado una sobrepresurización controlable en el lado de permeado de la membrana comparado con la presión del lado de retentado de la membrana con el fin de proporcionar un refluo a través de la membrana mientras que el flujo axial se mantiene desde la entrada a la salida en ambos lados de la membrana, donde la diferencia en las presiones entre los lados de retentado y permeado de la membrana es considerablemente la misma en la entrada y en la salida durante dicho proceso de PTMUi. En algunos modos de realización, el proceso de PTMUi tiene lugar de forma periódica en intervalos de aproximadamente 1 minuto a 6 horas con duraciones de aproximadamente 1 a 60 segundos y los periodos de tiempo intermedios comprenden fases de separación de funcionamiento.

[0014] En otro aspecto, la invención presenta un proceso de filtración que consiste en proporcionar un módulo de membrana enrollada en espiral que incluye una membrana que define los lados opuestos de retentado y permeado, una entrada y una salida, una corriente de alimentación que fluye desde la entrada a la salida de forma axial a lo largo del lado de retentado de la membrana, una corriente de permeado que fluye de forma axial desde la entrada a la salida a lo largo del lado de permeado de la membrana y un bucle de recirculación de permeado para proporcionar un flujo de recirculación de permeado en paralelo con el módulo; y ajustar el caudal de flujo de la corriente de permeado con el fin de proporcionar presiones de referencia en la entrada y la salida en los lados de retentado y permeado de la membrana de forma que la diferencia en las presiones de referencia entre los lados de permeado y retentado de la membrana sea considerablemente la misma en la entrada y la salida, donde la presión de referencia en el lado de permeado de la membrana es mayor en la entrada que la presión de referencia en la salida y la presión de referencia en el lado de retentado de la membrana es mayor en la entrada que la presión de referencia en la salida. En un modo de realización, la membrana es una membrana enrollada en espiral.

[0015] En algunos modos de realización, el proceso consiste además en ajustar de forma periódica la presión en el lado de permeado de la membrana con el fin de reducir la diferencia en las presiones entre los lados de retentado y permeado de la membrana en la entrada y la salida en al menos aproximadamente un 50 % en relación con la diferencia entre las presiones de referencia. En un modo de realización, cuando la presión se reduce de forma periódica en el lado de permeado de la membrana, la diferencia en las presiones entre los lados de retentado y permeado de la membrana se reduce prácticamente a cero en la entrada y en la salida. En algunos modos de realización, el ajuste periódico de la presión en el lado de permeado de la membrana tiene lugar aproximadamente en intervalos de aproximadamente 1 a 30 minutos durante aproximadamente una duración de 1 a 10 segundos y los periodos de tiempo intermedios comprenden fases de separación de funcionamiento

[0016] En algunos modos de realización, el proceso consiste además en llevar a cabo de forma periódica un proceso de presión transmembrana uniforme inversa (PTMUi) ya sea aumentando la presión del permeado o disminuyendo la presión del retentado, lo que tiene como resultado una sobrepresurización controlable en el lado de permeado de la membrana comparado con la presión del lado de retentado de la membrana con el fin de proporcionar un refluo a través de la membrana mientras que el flujo axial se mantiene desde la entrada a la salida en ambos lados de la membrana, donde la diferencia en las presiones entre los lados de retentado y permeado de la membrana es considerablemente la misma en la entrada y en la salida durante dicho proceso de PTMUi.

[0017] En otro aspecto, la invención presenta un proceso de filtración que consiste en proporcionar un módulo de membrana que incluye una membrana que define los lados opuestos de retentado y permeado, una entrada y una salida, una corriente de alimentación que fluye desde la entrada a la salida de forma axial a lo largo del lado de retentado de la membrana, una corriente de permeado que fluye de forma axial desde la entrada a la salida a lo largo

del lado de permeado de la membrana y un bucle de recirculación de permeado para proporcionar un flujo de recirculación de permeado en paralelo con el módulo; ajustar el caudal de flujo de la corriente de permeado de forma que la diferencia en las presiones de referencia entre los lados de permeado y retentado de la membrana sea considerablemente la misma en la entrada y la salida, donde la presión en el lado de permeado de la membrana es mayor en la entrada que en la salida y la presión en el lado de retentado de la membrana es mayor en la entrada que en la salida y llevar a cabo de forma periódica un proceso PTMUi en dicho lado de permeado de la membrana, ya sea aumentando la presión del permeado o disminuyendo la presión del retentado, lo que tiene como resultado una sobrepresurización controlable en el lado de permeado de la membrana comparado con la presión del lado de retentado de la membrana con el fin de proporcionar un reflujo a través de la membrana mientras que el flujo axial se mantiene desde la entrada a la salida en ambos lados de la membrana, donde la diferencia en las presiones entre los lados de retentado y permeado de la membrana es considerablemente la misma en la entrada y en la salida durante dicho proceso de PTMUi. En un modo de realización, la membrana es una membrana enrollada en espiral.

[0018] En otro aspecto, la invención presenta un proceso de filtración para la separación de una corriente de fluidos filtrable mediante un módulo de membrana de filtración enrollada en espiral en una corriente de permeado y una corriente de retentado, proceso que consiste en: (a) hacer fluir una corriente de alimentación que ha de separarse con un caudal de flujo de la corriente de alimentación hacia una entrada de corriente de alimentación y de forma axial a través de un lado de retentado de una membrana enrollada en espiral bajo presión positiva en una primera dirección de flujo por un canal de retentado del módulo de membrana; (b) retirar una corriente de retentado que fluye de forma axial en una salida de retentado del módulo de membrana; (c) recoger una corriente de permeado que fluye de forma radial por un canal de permeado ubicado en el lado de permeado de la membrana opuesto al lado de retentado de la misma, en un tubo de recogida de permeado en comunicación fluida con este, donde el tubo de recogida contiene al menos un elemento de resistencia al flujo; (d) hacer fluir la corriente de permeado recogida por el tubo de recogida de permeado central hacia una salida de permeado para que se descargue del módulo; (e) devolver una parte del permeado descargado de dicho tubo de recogida de permeado a una entrada de permeado del mismo con un caudal de flujo de permeado; y (f) ajustar el caudal de flujo de la corriente de permeado con el fin de proporcionar presiones de referencia en la entrada y la salida de los lados de permeado y retentado de la membrana de forma que la diferencia en las presiones de referencia entre los lados de permeado y retentado de la membrana sea considerablemente la misma en la entrada y en la salida, donde la presión de referencia en el lado de permeado de la membrana es mayor en la entrada que la presión de referencia en la salida y la presión de referencia en el lado de retentado de la membrana es mayor en la entrada que la presión de referencia en la salida.

[0019] En un modo de realización, el proceso consiste además en (g) ajustar de forma periódica la presión en el lado de permeado de la membrana con el fin de reducir la diferencia en las presiones entre los lados de retentado y permeado de la membrana en la entrada y la salida en al menos aproximadamente un 50 % en relación con la diferencia entre las presiones de referencia. En algunos modos de realización, el ajuste periódico de la presión en el lado de permeado de la membrana tiene lugar en intervalos de aproximadamente 1 minuto a 6 horas durante una duración de aproximadamente 1 a 60 segundos y los periodos de tiempo intermedios comprenden fases de separación de funcionamiento. En un modo de realización, cuando la presión se reduce de forma periódica en el lado de permeado de la membrana, la diferencia en las presiones entre los lados de retentado y permeado de la membrana se reduce prácticamente a cero en la entrada y la salida.

[0020] En un modo de realización, el proceso consiste además en (g) llevar a cabo de forma periódica un proceso de PTMUi en dicho lado de permeado de la membrana, ya sea aumentando la presión del permeado o disminuyendo la presión del retentado, lo que tiene como resultado una sobrepresurización controlable en el lado de permeado de la membrana comparado con la presión en el lado de retentado de la membrana con el fin de proporcionar un reflujo a través de la membrana mientras que el flujo axial se mantiene desde la entrada a la salida en ambos lados de la membrana, donde la diferencia en las presiones entre los lados de retentado y permeado de la membrana es considerablemente la misma en la entrada y en la salida durante dicho proceso de PTMUi. En algunos modos de realización, el proceso de PTMUi tiene lugar de forma periódica en intervalos de aproximadamente 1 minuto a 6 horas con duraciones de aproximadamente 1 a 60 segundos y los periodos de tiempo intermedios comprenden fases de separación de funcionamiento. En algunos modos de realización, durante el proceso PTMUi, la presión transmembrana (PTM) varía menos de un 40 % a lo largo de toda la longitud de la membrana en comparación con el valor de PTM en cualquier extremo axial de la membrana. En algunos modos de realización, los canales de permeado y retentado se mantienen continuamente bajo presiones positivas de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 bar durante dicho proceso de PTMUi.

[0021] En algunos modos de realización de cualquiera de los procesos aquí descritos, se incluye un elemento de resistencia al flujo en el lado de permeado de la membrana, donde el permeado fluye a través del elemento de resistencia al flujo y donde el caudal de flujo del permeado que fluye a través del elemento de resistencia al flujo se varía con el fin de crear un gradiente de presión controlado. En algunos modos de realización, el elemento de resistencia al flujo se selecciona del grupo formado por una inserción unitaria afilada, un medio poroso compacto en un espacio interno definido mediante un tubo de recogida por el que fluye el permeado, un dispositivo de mezcla estático alojado en un tubo de recogida por el que fluye el permeado y al menos un deflector que se extiende de forma radial hacia dentro desde una pared interna de un tubo de recogida por el que fluye el permeado. En un modo de realización,

- el elemento de resistencia al flujo comprende una inserción unitaria afilada. En un modo de realización, el elemento de resistencia al flujo comprende una inserción unitaria afilada retenida dentro del tubo de recogida mediante al menos un anillo de sellado elástico ubicado entre la inserción y una pared interna del tubo de recogida y dicha inserción unitaria afilada que incluye al menos una muesca que se extiende por debajo de dicho anillo de sellado elástico que permite el paso del fluido por debajo del anillo de sellado y a lo largo de la superficie externa de la inserción unitaria afilada. En algunos modos de realización, el elemento de resistencia al flujo comprende un medio poroso elegido de cuentas y espumas. En algunos modos de realización, el elemento de resistencia al flujo comprende cuentas poliméricas esféricas. En algunos modos de realización, el elemento de resistencia al flujo comprende un dispositivo de mezcla estático.
- 5
- 10 **[0022]** En algunos modos de realización de cualquiera de los procesos aquí descritos, la membrana se elige de entre una membrana de PVDF, polisulfona o polietersulfona y dicha membrana tiene un tamaño de poro de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 5 micrómetros. En algunos modos de realización, la membrana comprende una membrana de polisulfona o polietersulfona que tiene un tamaño de poro de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 2 micrómetros.
- 15 **[0023]** En algunos modos de realización de cualquiera de los procesos aquí descritos, la corriente de alimentación comprende un polipéptido, un ácido nucleico, una glicoproteína o un biopolímero. En algunos modos de realización, la corriente de alimentación comprende un producto de fermentación de un organismo de producción bacteriana. En algunos modos de realización, el organismo de producción bacteriana se elige de entre el grupo formado por *Bacillus sp*, *Escherichia sp*, *Pantoea sp*, *Streptomyces sp*, y *Pseudomonas sp*. En algunos modos de realización, la corriente de alimentación comprende un producto de fermentación de un huésped de producción fúngica. En algunos modos de realización, el huésped de producción fúngica se selecciona del grupo formado por *Aspergillus sp*, *Trichoderma sp*, *Schizosaccharomyces sp*, *Saccharomyces sp*, *Fusarium sp*, *Humicola sp*, *Mucor sp*, *Kluyveromyces sp*, *Yarrowia sp*, *Acremonium sp*, *Neurospora sp*, *Penicillium sp*, *Myceliophthora sp*, y *Thielavia sp*. En algunos modos de realización, la corriente de alimentación comprende una proteasa y la filtración se produce a una temperatura mantenida a aproximadamente 15 °C o menor. En algunos modos de realización, la corriente de alimentación comprende una amilasa y la filtración se lleva a cabo a una temperatura mantenida a aproximadamente 55 °C o menor.
- 20
- 25
- 30 **[0024]** En otro aspecto, la invención presenta un sistema de filtración que comprende: (a) un módulo de membrana de filtración enrollada en espiral que comprende: una membrana enrollada en espiral, un canal de retentado que se extiende a lo largo del lado de retentado de la membrana para recibir una corriente de alimentación de una entrada de corriente de alimentación y flujo de retentado de forma axial a través del lado de retentado de la membrana hacia una salida de retentado para que se descargue del módulo; un canal de permeado ubicado en un lado de permeado de la membrana opuesto al lado de retentado, para el flujo radial de permeado que pasa a través de la membrana hacia un tubo de recogida de permeado central en comunicación fluida con este, conteniendo dicho tubo de recogida al menos un elemento de resistencia al flujo y definiendo un canal o flujo de fluido del permeado recogido hacia una salida de permeado para que se descargue el permeado recogido del módulo y dicho tubo de recogida tiene una entrada de permeado para introducirse al menos una parte del permeado descargado de nuevo en el tubo de recogida; (b) una bomba de permeado para devolver una parte del permeado descargado desde dicho tubo de recogida de permeado con una velocidad controlable hacia la entrada de permeado del tubo de recogida; (c) una bomba de corriente de alimentación para suministrar la corriente de alimentación a la entrada de corriente de alimentación con una velocidad controlable, donde dicha bomba de permeado y bomba de corriente de alimentación se pueden controlar de forma mutua; (d) un controlador para el control mutuo de la bomba de permeado y la bomba de corriente de alimentación de forma que los respectivos caudales de permeado y corriente de alimentación en el módulo de membrana se controlan mutuamente de forma eficaz para proporcionar fases alternas de separación y desincrustación durante una secuencia de producción donde la presión transmembrana uniforme se mantiene considerablemente de forma axial a lo largo de la membrana durante ambas fases de funcionamiento. En algunos modos de realización, el sistema comprende además (e) una línea de agua presurizada en comunicación fluida con el canal de permeado.
- 35
- 40
- 45
- 50 **[0025]** En algunos modos de realización, el sistema de filtración comprende además una carcasa que tiene un primer y segundo extremo axial y que define un espacio anular en el que se ubica el tubo de recogida de permeado central; una hoja de membrana enrollada en espiral alrededor del tubo de recogida de permeado, comprendiendo dicha hoja de membrana un elemento poroso aislado entre hojas de membrana semipermeables con el fin de definir el paso de permeado como un canal de flujo radial y un separador dispuesto entre bobinas de la hoja de membrana con el fin de definir el canal de retentado, donde un borde axial externo y los bordes laterales de los lados de la hoja de membrana se sellan y el borde axial interno de esta está en comunicación de flujo de permeado con dicho tubo de recogida de permeado.
- 55 **[0026]** En algunos modos de realización, la bomba de permeado y la bomba de corriente de alimentación se pueden además controlar para sobrepresurizar lo suficiente y de forma periódica el lado de permeado de la membrana en relación con el lado de retentado con el fin de generar un reflujo por la membrana desde el lado de permeado hacia el lado de retentado mientras se mantiene el flujo hacia delante, positivo, axial y en la misma dirección en los canales de permeado y retentado.

5 **[0027]** En algunos modos de realización, la bomba de corriente de alimentación se puede controlar para reducir la velocidad de la alimentación mientras que la bomba de permeado se controla para mantener el permeado descargado con una velocidad de retorno constante. En algunos modos de realización, la bomba de permeado se puede controlar para aumentar la velocidad de retorno del permeado descargado hacia la entrada de permeado mientras que la bomba de corriente de alimentación se controla para mantener la corriente de alimentación a una velocidad constante.

10 **[0028]** En algunos modos de realización, el elemento de resistencia al flujo se elige de entre el grupo formado por una inserción unitaria afilada, un medio poroso compacto en un espacio interno definido mediante un tubo de recogida por el que fluye el permeado, un dispositivo de mezcla estático alojado en un tubo de recogida por el que fluye el permeado y al menos un deflector que se extiende de forma radial hacia dentro desde una pared interna de un tubo de recogida por el que fluye el permeado. En un modo de realización, el elemento de resistencia al flujo comprende una inserción unitaria afilada. En un modo de realización, el elemento de resistencia al flujo comprende una inserción unitaria afilada retenida dentro del tubo de recogida mediante al menos un anillo de sellado elástico ubicado entre la inserción y una pared interna del tubo de recogida e incluyendo dicha inserción unitaria afilada al menos una muesca que se extiende por debajo de dicho anillo de sellado elástico que permite el paso de fluido por debajo del anillo de sellado y a lo largo de una superficie externa de la inserción unitaria afilada. En un modo de realización, el elemento de resistencia al flujo comprende un medio poroso que comprende esferas compactas en un espacio interno definido por el tubo de recogida.

20 **[0029]** En algunos modos de realización, la membrana tiene un tamaño de poro de filtro desde aproximadamente 0,005 micrones a aproximadamente 5 micrones. En algunos modos de realización, la membrana tiene un tamaño de poro de filtro desde aproximadamente 0,05 micrones a aproximadamente 0,5 micrones. En algunos modos de realización, la membrana se elige de entre una membrana de PVDF, polisulfona o polietersulfona y dicha membrana tiene un tamaño de poro de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 5 micrómetros. En un modo de realización, la membrana comprende una membrana de polisulfona o polietersulfona que tiene un tamaño de poro de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 2 micrómetros.

25 **[0030]** En algunos modos de realización, el sistema de filtración comprende además una pluralidad de válvulas para regular el flujo de fluido en el sistema, una pluralidad de sensores para obtener datos sobre el fluido al tiempo que fluye por el sistema y una red de procesamiento de datos electrónica capaz de, al menos, recibir, transmitir, procesar y registrar los datos asociados al funcionamiento de dichas bombas, válvulas y sensores, donde los datos registrados recogidos durante el proceso de filtración del flujo son lo suficientemente exhaustivos para permitir el control del proceso de filtración de flujo. En algunos modos de realización, los sensores se eligen de entre al menos sensores de caudal, sensores de presión, sensores de concentración, sensores de pH, sensores de conductividad, sensores de temperatura, sensores de turbidez, sensores de absorbancia ultravioleta, sensores de fluorescencia, sensores del índice de refracción, sensores de osmolaridad, sensores de sólidos secos, sensores de luz infrarroja cercana o sensores de luz infrarroja transformada de Fourier.

35 **[0031]** En otro aspecto, la invención presenta un producto de permeado o un producto de retentado producido de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en la presente memoria.

40 **[0032]** En otro aspecto, la invención presenta un módulo de filtro de membrana enrollada en espiral que comprende una membrana enrollada en espiral que define los lados de permeado y retentado, un tubo de recogida de permeado en comunicación fluida con el lado de permeado de la membrana, al menos un elemento de resistencia al flujo incluido en el tubo de recogida de permeado que funciona para reducir la presión de fluido en el permeado que fluye entre la entrada y los extremos de descarga del tubo de recogida. En un modo de realización, el tubo de recogida de permeado se ubica de forma aproximadamente central en el módulo. En algunos modos de realización, el elemento de resistencia al flujo se elige de entre el grupo formado por una inserción unitaria afilada, un medio poroso compacto en un espacio interno definido mediante un tubo de recogida por el que fluye el permeado, un dispositivo de mezcla estático alojado en un tubo de recogida por el que fluye el permeado y, al menos, un deflector que se extiende de forma radial hacia dentro desde una pared interna de un tubo de recogida por el que fluye el permeado. En un modo de realización, el elemento de resistencia al flujo comprende una inserción unitaria afilada. En un modo de realización, el elemento de resistencia al flujo comprende una inserción unitaria afilada retenida dentro del tubo de recogida mediante al menos un anillo de sellado elástico ubicado entre la inserción y una pared interna del tubo de recogida e incluyendo dicha inserción unitaria afilada al menos una muesca que se extiende por debajo de dicho anillo de sellado elástico permitiendo el paso del fluido por debajo del anillo de sellado y a lo largo de una superficie externa de la inserción unitaria afilada. En un modo de realización, el elemento de resistencia al flujo comprende un medio poroso compacto en un espacio interno definido por el tubo de recogida. En algunos modos de realización, el elemento de resistencia al flujo se elige del grupo formado por esferas poliméricas huecas o sólidas, esferas poliméricas sólidas, cuentas de vidrio, esferas de cerámica sólidas, esferas de metal sólidas, esferas de metal huecas, esferas compuestas y una combinación de estas. En un modo de realización, el elemento de resistencia al flujo comprende un dispositivo de mezcla estático alojado en el tubo de recogida. En un modo de realización, el elemento de resistencia al flujo comprende un impulsor adaptado para rotar en el tubo de recogida. En un modo de realización, el elemento de resistencia al flujo comprende al menos un deflector que se extiende de forma radial hacia dentro desde una pared interna del tubo de recogida.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0033] El especialista cualificado entenderá que los dibujos descritos a continuación tienen únicamente fines ilustrativos. Los dibujos no pretenden limitar el alcance de las indicaciones de la solicitud de ningún modo. Las características numeradas de forma similar en las diferentes figuras hacen referencia a las mismas características a menos que se indique lo contrario. Los dibujos no están dibujados necesariamente a escala.

5 **[0034]** La fig. 1 ilustra un espectro de los procesos de filtración.

[0035] La fig. 2 es un dibujo simplificado que ilustra un sistema de microfiltración, de acuerdo con varios modos de realización de la presente invención, con una membrana en espiral dispuesta para la recirculación de permeado en paralelo y que tiene un elemento de resistencia al flujo en el tubo de recogida de permeado.

[0036] La fig. 3A es una representación esquemática de una membrana enrollada en espiral.

10 **[0037]** La fig. 3B es una vista parcial en sección transversal de una membrana enrollada en espiral.

[0038] La fig. 4A es una vista parcial en sección transversal de una membrana en espiral para un sistema de microfiltración en el que se instala una inserción unitaria afilada en el tubo de recogida como elemento de resistencia al flujo (FRE por sus siglas en inglés) de acuerdo con un modo de realización de la presente invención.

15 **[0039]** La fig. 4B es una vista en perspectiva de una parte del extremo del componente de inserción unitaria afilada de la fig. 4A.

[0040] La fig. 4C es una vista en perspectiva de una parte del extremo del componente de inserción unitaria afilada de la fig. 4A de acuerdo con otro modo de realización de la presente invención.

[0041] La fig. 4D es una vista en perspectiva de una parte del extremo del componente de inserción unitaria afilada de la fig. 4A de acuerdo con otro modo de realización de la presente invención.

20 **[0042]** La fig. 5 es una vista parcial en sección transversal de una membrana en espiral para un sistema de microfiltración en el que se instalan esferas compactas huecas en el tubo de recogida como FRE de acuerdo con un modo de realización de la presente invención.

25 **[0043]** La fig. 6 es una vista parcial en sección transversal de una membrana en espiral para un sistema de microfiltración en el que se instala un mezclador impulsor en el tubo de recogida como FRE de acuerdo con un modo de realización alternativo de la presente invención.

[0044] La fig. 7 es una vista parcial en sección transversal de una membrana en espiral para un sistema de microfiltración en el que se instalan deflectores en el tubo de recogida como FRE de acuerdo con un modo de realización alternativo de la presente invención.

30 **[0045]** La fig. 8 es una vista parcial en sección transversal de una membrana en espiral de acuerdo con la fig. 7 a lo largo de la dirección longitudinal de la misma de acuerdo con otro modo de realización alternativo de la presente invención.

[0046] La fig. 9 es un dibujo simplificado de un sistema de microfiltración con una membrana enrollada en espiral de comparación.

35 **[0047]** La fig. 10 es una representación gráfica de las presiones de fluido de los lados de retentado y permeado en un proceso de separación puesto en marcha sobre el sistema de filtración enrollado en espiral de comparación de acuerdo con la fig. 9

[0048] La fig. 11 es una representación gráfica de las presiones de fluido de los lados de retentado y permeado en un modo de PTMU llevado a cabo sobre el sistema de filtración enrollado en espiral de comparación de acuerdo con la fig. 2.

40 **[0049]** La fig. 12 es una representación gráfica de las presiones de fluido de los lados de retentado y permeado cuando se emplea una función de retrolavado de comparación en el sistema de filtración enrollado en espiral de acuerdo con la fig. 2.

45 **[0050]** La fig. 13 es una representación gráfica de las presiones de fluido de los lados de retentado y permeado durante una función de retrolavado de comparación cuando la bomba de alimentación se apaga en el sistema de filtración enrollado en espiral de acuerdo con la fig. 2.

[0051] La fig. 14 es una representación gráfica de las presiones de fluido de los lados de retentado y permeado en un modo de PTMU inversa (PTMUi) activado por la recirculación del permeado paralelo en el sistema de filtración enrollado

en espiral de acuerdo con la fig. 2 en un modo de realización de acuerdo con la presente invención.

5 **[0052]** Las figs. 15A-15I son dibujos simplificados que ilustran un sistema de microfiltración con una membrana en espiral dispuesta para diferentes configuraciones de flujo de retentado y permeado. La fig. 15A ilustra una configuración con un único flujo de alimentación del sistema de microfiltración. Las figs. 15B-15E ilustran, en concreto, modos de realización de acuerdo con la presente invención. La fig. 15B ilustra una configuración del sistema de microfiltración que proporciona condiciones de recirculación de permeado paralela (CCPR por sus siglas en inglés) con el fin de proporcionar PTMU sobre la membrana en espiral de los modos de realización de la presente invención. La fig. 15C ilustra una configuración del sistema de microfiltración que proporciona condiciones de PTMU nula (PTMUn) sobre la membrana en espiral. Las figs. 15D y 15E ilustran configuraciones de flujo alternativas del sistema de microfiltración para proporcionar condiciones de PTMU inversa (PTMUi) sobre la membrana en espiral. La fig. 15F ilustra una configuración del sistema de microfiltración que proporciona condiciones de diafiltración de flujo libre único. La fig. 15G ilustra una configuración del sistema de microfiltración que proporciona condiciones de diafiltración PTMU. La fig. 15H ilustra una configuración del sistema de microfiltración que proporciona condiciones de recirculación de flujo libre único. La figura 15I ilustra una configuración del sistema de microfiltración que proporciona condiciones de recirculación PTMU.

[0053] La fig. 16 es una gráfica que muestra los ajustes del equipo de ejemplo para los diferentes modos de funcionamiento de las configuraciones del sistema de microfiltración ilustradas en las figs. 15A-15I.

[0054] La fig. 17 es un dibujo simplificado de un sistema de microfiltración con una membrana en espiral usada para llevar a cabo estudios experimentales descritos en los ejemplos que aquí se presentan.

20 **[0055]** La fig. 18 ilustra los datos obtenidos a partir de un experimento que investiga los parámetros de filtración que incluyen el flujo de permeado y el factor de concentración volumétrica (VCF por sus siglas en inglés), donde la enzima y el organismo huésped en el caldo de alimentación es un caldo *Bacillus subtilis* y una enzima proteasa. "LMH" representa las unidades de L/m²/h.

25 **[0056]** La fig. 19 ilustra los datos obtenidos a partir del experimento mencionado anteriormente en relación con los parámetros de filtración que se investigan en la fig. 18 que incluyen el promedio de flujo de permeado por tiempo y el VCF, donde la enzima y el organismo huésped en el caldo de alimentación es un caldo *Bacillus subtilis* y una enzima proteasa.

30 **[0057]** La fig. 20 ilustra los datos obtenidos a partir de otro experimento que investiga los parámetros de filtración que incluyen el paso acumulativo y el VCF, donde la enzima y el organismo huésped en el caldo de alimentación es un caldo *Bacillus subtilis* y una enzima proteasa.

[0058] La fig. 21 ilustra los datos obtenidos a partir de otro experimento que investiga los parámetros de filtración que incluyen el flujo de permeado y el VCF, donde la enzima y el organismo huésped en el caldo de alimentación es un caldo *Bacillus subtilis* y una enzima proteasa diferentes al experimento a partir del que se obtuvieron los datos y que se ilustra en las figs. 18-20.

35 **[0059]** La fig. 22 ilustra los datos obtenidos a partir del experimento mencionado anteriormente en relación con los parámetros de filtración que se investigan en la fig. 21 que incluyen el promedio de flujo de permeado por tiempo y el VCF, donde la enzima y el organismo huésped en el caldo de alimentación es un caldo *Bacillus subtilis* y una enzima proteasa.

40 **[0060]** La fig. 23 ilustra los datos obtenidos a partir del experimento mencionado anteriormente en relación con los parámetros de filtración que se investigan en la fig. 21 que incluyen el paso acumulativo y el VCF en concreto, donde la enzima y el organismo huésped en el caldo de alimentación es un caldo *Bacillus subtilis* y una enzima proteasa.

[0061] La fig. 24 muestra el impacto de diferentes modos de funcionamiento en los datos del paso general obtenidos a partir del experimento mencionado anteriormente en relación a la fig. 21.

45 **[0062]** La fig. 25 muestra un esquema de una organización experimental sobre la que se llevan a cabo los ensayos con el fin de estudiar los efectos de la distribución de presión para los diferentes flujos de permeado totales en un sistema de tubo de permeado.

[0063] Las figs. 26-30 ilustran los datos obtenidos en la organización experimental de la fig. 25.

[0064] La fig. 31 es una gráfica que muestra los modos de realización ilustrativos y sin carácter limitativo de acuerdo con los aspectos de la presente invención indicando las condiciones de proceso generales asociadas a cada escenario.

50 **[0065]** La fig. 32 es una representación esquemática de un sistema de filtración de flujo cruzado a escala piloto como se muestra en las figuras 15A a 15I. En esta representación, el sistema se configura para que funcione en modo

continuo, donde la alimentación entra por la válvula 41 VC60 y el retentado y el permeado se descargan a distintas velocidades por las válvulas 41 VC63 y 43VC60, respectivamente.

[0066] La fig. 33 muestra el flujo de caldo limpio determinado al medir la cantidad de caldo diluido suministrada al sistema representado en la fig. 32.

5 **[0067]** La fig. 34 muestra el flujo de permeado instantáneo del mismo experimento que en la fig. 33. Esto demuestra las variaciones de flujo generadas por el sistema PTMU/PTMUi sobre el transcurso de una secuencia.

10 **[0068]** La fig. 35 muestra una vista expandida del gráfico representado por la fig. 34, que muestra las tendencias del flujo para un ciclo de PTMU/PTMUi de forma más clara. Cuando solo se utiliza el modo PTMU, se observa un descenso del flujo y el inicio de un ciclo PTMUi se representa mediante una rápida caída en el flujo al tiempo que la PTMU se reduce a PTMUn. Por lo tanto, existe un breve periodo seguido por una recuperación de flujo cuando las presiones vuelven al valor de ajuste. El flujo tras un ciclo de PTMUi es mucho mayor que el flujo anterior al ciclo PTMUi.

[0069] La fig. 36 es un gráfico que representa el paso de proteasas en varios momentos durante el experimento descrito en el ejemplo 4.

15 **[0070]** La fig. 37 es un gráfico que representa el paso instantáneo de proteasa como función de la presión del flujo cruzado (ΔP) durante el experimento descrito en el ejemplo 5. Las muestras para el cálculo del paso se tomaron una vez el proceso había estado funcionando con una condición concreta durante 30 minutos.

[0071] La fig. 38 es un gráfico que representa el paso instantáneo de proteasa como función de presión transmembrana uniforme (PTMU) durante el experimento descrito en el ejemplo 5. Las muestras para el cálculo del paso se tomaron una vez el proceso había estado funcionando con una condición específica durante 30 minutos.

20 **[0072]** La fig. 39 es un gráfico que representa los flujos de caldo limpios observados durante el experimento descrito en el ejemplo 5.

[0073] La fig. 40 es un gráfico que representa el flujo de permeado sobre el transcurso de la concentración 3X de leche desnatada en el experimento descrito en el ejemplo 6.

25 **[0074]** La fig. 41 es un gráfico que representa el flujo de permeado observado durante el experimento descrito en el ejemplo 7.

[0075] La fig. 42 es un gráfico que representa el flujo de permeado observado durante el experimento descrito en el ejemplo 8.

30 **[0076]** La fig. 43 muestra un análisis electroforético de muestras de permeado recogidas mientras se filtraba la leche desnatada como se describía en el ejemplo 6 con diferentes PTMU, que variaban desde 0,5 a 4,0 bar tal y como se indica. La membrana era una membrana enrollada en espiral de polietersulfona de 0,05 μm de Microdyn. En la filtración, la corriente de permeado se recicló al tanque de alimentación. También se analizó una muestra de retentado en el gel, que es un 10 % Bis-Tris gel de Invitrogen (Carlsbad, CA), llevado a cabo usando la solución amortiguadora MES. Primero se calentaron las muestras y se trataron con agente de reducción antes de cargarlas al gel. Las bandas de proteína se tiñeron usando tinte Coomassie. Para cada muestra se indica el volumen de la muestra (μL) cargado en cada línea de gel. La norma de peso molecular Invitrogen SeeBlue Plus2 se incluye para referencia del tamaño de proteína.

[0077] La fig. 44 representa la organización del equipo usado para el experimento descrito en el ejemplo 10.

[0078] La fig. 45 representa los gradientes de presión predichos para la organización del equipo representado en la fig. 44.

40 **[0079]** La fig. 46 muestra los resultados del experimento descrito en el ejemplo 9.

DESCRIPCIÓN DE DIFERENTES MODOS DE REALIZACIÓN

45 **[0080]** Se entenderá que las siguientes descripciones son únicamente explicativas y de ejemplo. Los ejemplos adjuntos se incorporan a esta solicitud y forman parte de ella e ilustran varios modos de realización de ejemplo con la descripción. A continuación, se hará referencia a varios modos de realización, ejemplos de los cuales se ilustran en los dibujos adjuntos.

[0081] En la solicitud, las descripciones de los diferentes modos de realización utilizan la palabra “comprende”, sin

embargo, los expertos en la técnica entenderán que, en algunos ejemplos concretos, un modo de realización puede ser descrito de forma alternativa utilizando palabras como “consiste básicamente en” o “consiste en”.

5 **[0082]** Con el fin de entender mejor la solicitud y en ningún caso limitar el alcance de las indicaciones, quedará claro para el experto en la técnica que el uso de singular incluye el plural a menos que se indique lo contrario de forma específica. Por lo tanto, los términos “un/a”, “al menos un/a” se utilizan indistintamente en esta solicitud.

10 **[0083]** A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades, porcentajes o proporciones y otros valores numéricos usados en la especificación y reivindicaciones han de entenderse como estuvieran modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos descritos en la siguiente especificación y reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se quieran conseguir. En algunos casos, “aproximadamente” puede entenderse como si indicara un valor dado de $\pm 5\%$. Por lo tanto, por ejemplo, aproximadamente 100 ml podría significar 95-105 ml. En última instancia, cada parámetro numérico debería interpretarse teniendo en cuenta el número de dígitos significativos indicados y aplicando técnicas de redondeo comunes.

15 **[0084]** De acuerdo con diferentes modos de realización, se presentan métodos que hacen referencia a procesos o acciones implicados en la preparación de la muestra u otros procedimientos. Se entenderá que en diferentes modos de realización, un método o proceso puede llevarse a cabo en el orden en el que se presentan los procesos, sin embargo, en modos de realización relacionados, ese orden puede cambiarse según lo considere adecuado un experto en la técnica con el fin de conseguir el resultado deseado.

20 **[0085]** Para el fin de esta solicitud, se emplean las siguientes definiciones.

[0086] Retrolavado hace referencia al cambio de dirección del flujo por la membrana, con el fin de desplazar las incrustaciones que se van acumulando en el lado de retentado o alimentación de la membrana. El flujo de fluido irá del lado de permeado al lado de retentado/alimentación durante el retrolavado.

25 **[0087]** Recirculación de permeado paralela (CCPR por sus siglas en inglés) hace referencia a cuando el permeado se bombea de forma activa (recircula) por el lado de permeado de un sistema de membrana en la misma dirección que la alimentación. En nuestro caso, este es el modo de flujo que nos permite conseguir PTMU por el elemento de membrana.

[0088] La velocidad de flujo cruzado hace referencia a la velocidad superficial de la alimentación cuando viaja por el sistema de membrana. Esta normalmente se indica en m/s.

30 **[0089]** Desincrustación hace referencia a la eliminación de materiales que causan la incrustación de la superficie de membrana de filtración.

[0090] Alimentación o corriente de alimentación hacen referencia al líquido que ha de filtrarse en la membrana y durante el proceso puede también denominarse retentado.

35 **[0091]** Flujo se refiere a la velocidad con la que el fluido pasa por la membrana. Esta normalmente se indica en LMH (litros por metro cuadrado del área de membrana por hora).

40 **[0092]** Elemento de resistencia al flujo (FRE por sus siglas en inglés) hace referencia a cualquier tipo de característica o unidad estructural usada para aumentar la velocidad de la caída de presión de permeado en el espacio de recogida de permeado. Esto puede hacerse generando una resistencia al flujo de permeado por el tubo de recogida de un módulo de filtro, ya sea restringiendo el área del canal de flujo o bien generando turbulencia. La resistencia al flujo tiene como resultado una caída de presión mayor que el flujo no restringido, lo que permite facilidad en la manipulación de una amplia variedad de caídas de presión en toda una unidad de filtración de membrana.

[0093] Por incrustación debe entenderse obstrucción de poros en una membrana mediante una capa de gel, capa de masa, bloqueo de poros mediante materia particulada o mediante unión interna de moléculas a los poros de la membrana o mediante oclusión física de los poros mediante insolubles.

45 **[0094]** Paso es la fracción de una disolución que pasa por la membrana durante la filtración. En la práctica, el paso se determina calculando la relación de concentración de permeado entre la concentración de retentado de la disolución y normalmente se expresa como un porcentaje.

[0095] El permeado es el líquido que ha pasado (penetrado) por la membrana de filtración. También se puede denominar filtrado.

50 **[0096]** El retentado es el líquido que se retiene en el lado de alimentación de la membrana de filtración y durante el

proceso también se puede denominar alimentación. También puede llamarse concentrado.

- [0097]** Presión transmembrana uniforme inversa (PTMUi) hace referencia a la diferencia de presión en una membrana de filtración donde la presión es mayor en el lado de permeado que en el lado de retentado de la membrana y la diferencia de presión es básicamente uniforme a lo largo del sistema de membrana.
- 5 **[0098]** Presión transmembrana (PTM) hace referencia a la diferencia de presión entre el lado de retentado y el lado de permeado. La presión transmembrana de entrada (PTME) hace referencia a la diferencia de presión entre la corriente de retentado y la corriente de permeado en la entrada del módulo de membrana o el sistema de filtración. La presión transmembrana de salida (PTMS) hace referencia a la diferencia de presión entre la corriente de retentado y la corriente de permeado en la salida del módulo de membrana o sistema de filtración.
- 10 **[0099]** Presión transmembrana uniforme (PTMU) hace referencia a la diferencia de presión entre el lado de retentado y el lado de permeado de una membrana, donde la diferencia de presión es básicamente uniforme a lo largo de la membrana de filtración y/o donde la diferencia con las presiones de referencia entre los lados de retentado y permeado de la membrana es básicamente la misma en la entrada y en la salida siendo la presión de referencia en la entrada mayor que la presión de referencia en la salida tanto en el lado de permeado como de retentado de la membrana.
- 15 **[0100]** ΔP hace referencia a la caída de presión en la alimentación del líquido entre la entrada y salida de alimentación del líquido de forma axial a lo largo del lado de retentado en el sistema de membrana.
- [0101]** ΔP de permeado hace referencia a la caída de presión desde la entrada a la salida de forma axial a lo largo del lado de permeado de la membrana.
- 20 **[0102]** El factor de concentración volumétrica (VCF por sus siglas en inglés) hace referencia al volumen de retentado que fluye fuera del módulo de filtración dividido por el volumen de alimentación que fluye al módulo para un sistema continuo o al volumen de alimentación o caldo neto dividido por el volumen de retentado en el sistema de filtración para un sistema por lotes.
- [0103]** Por caldo biológico debe entenderse fluido biológico crudo producido mediante cultivo o fermentación de organismos biológicos, por ejemplo, bacterias, hongos, células de insectos o mamíferos o células vegetales. El caldo biológico puede contener un producto deseado, medios de fermentación y células o restos celulares. Los caldos biológicos también se pueden obtener mediante extracción de muestras biológicas, por ejemplo, materia vegetal o tejidos animales o puede incluir el uso de productos intermedios de proceso, por ejemplo, precipitados, cristales o extractos.
- 25 **[0104]** Por separación celular debe entenderse el proceso por el cual se eliminan células, restos celulares y/o material particulado con el fin de permitir la separación y recuperación de los componentes deseados y clarificar un caldo para un procesamiento adicional. Los procedimientos de lisis celular pueden preceder a la separación celular.
- 30 **[0105]** Por clarificación debe entenderse la eliminación de materia particulada de una solución.
- [0106]** Por pasta celular debe entenderse el material en la parte de retentado del módulo de filtración cuando se filtra un caldo biológico y, normalmente, hace referencia al retentado que sale del sistema de filtración.
- 35 **[0107]** Por concentración debe entenderse la eliminación de agua de un caldo y puede hacer referencia al uso de una membrana, por ejemplo, en microfiltración, ultrafiltración, nanofiltración o procesos de ósmosis inversa, cromatografía, precipitación y cristalización. La concentración también puede conseguirse mediante técnicas de evaporación.
- [0108]** Por polarización de concentración debe entenderse la acumulación de moléculas retenidas (capa de gel) en la superficie de una membrana y puede ser provocada por una combinación de factores: presión transmembrana, velocidad de flujo cruzado, viscosidad de la muestra y concentración de la solución.
- 40 **[0109]** Por diafiltración debe entenderse el proceso de fraccionamiento por el que se lavan los componentes más pequeños en la membrana, dejando los componentes mayores deseados en el retentado. Puede ser una técnica eficaz para eliminar o intercambiar sales, soluciones amortiguadoras, eliminar detergentes, materiales de bajo peso molecular o cambiar el medio del pH o iónico. El proceso puede utilizar normalmente una membrana de microfiltración o ultrafiltración que se emplea para separar un producto de interés de una mezcla mientras que la concentración del componente mayor se mantiene constante. La diafiltración puede conseguirse, por ejemplo, con una solución de sales amortiguadoras, agua o permeado de filtración.
- 45 **[0110]** Fluidos se usa en sentido general y, a menos que se indique lo contrario en un contexto concreto, puede abarcar materiales líquidos que contienen especies solubilizadas y/o dispersas, líquidos puros u otros materiales fluidos.
- 50 **[0111]** Por fraccionamiento debe entenderse la separación preferente de moléculas basándose en propiedades físicas

o químicas.

[0112] Por capa de gel o capa límite debe entenderse la capa microscópicamente fina de compuestos que se pueden formar en el lado de retentado de una membrana. Puede afectar a la retención de moléculas obstruyendo la superficie de membrana, o incrustándose en ella, y reduciendo así el flujo.

5 **[0113]** Por filtración, por ejemplo, microfiltración o ultrafiltración, debe entenderse un proceso que utiliza membranas para separar compuestos mayores de compuestos menores, por ejemplo, compuestos de mayor peso molecular de compuesto de menor peso molecular. Puede utilizarse para concentrar mezclas y su eficacia viene determinada por factores, por ejemplo, el punto de corte del peso molecular o el tamaño de poro y el tipo del medio de filtro, las condiciones de procesamiento y las propiedades de la mezcla que se separa. Los compuestos de un peso molecular inferior pueden ser mayores que los compuestos de un peso molecular inferior separados por ultrafiltración. Las capacidades de separación relativas entre las capacidades de ultrafiltración y microfiltración pueden encontrarse descritas en la fig. 1. Obviamente, cabe observar que existe un solapamiento entre los dos procesos de filtración. Sin embargo, el sistema y métodos aquí descritos pueden aplicarse a todas las filtraciones, entre las que se incluyen, por ejemplo, sistemas de membrana como sistemas de purificación (por ejemplo, membranas de MF, membranas de UF).
10 En modos de realización de acuerdo con la presente invención, se puede utilizar la microfiltración para separar partículas suspendidas que varían desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 micrones, que varían desde aproximadamente 0,1 a 8 micrones, que varían desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrones, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 micrones, 125 micrones o más, de fluidos, tales como fluidos biológicos, por ejemplo, caldo de fermentación.

20 **[0114]** Por punto de corte de peso molecular (MWCO por sus siglas en inglés) debe entenderse la denominación de tamaño (kilodalton) para las membranas de ultrafiltración. El MWCO se define como el peso molecular de la proteína globular que retiene la membrana en un 90 %.

[0115] La velocidad de permeado es el caudal o el volumen de permeado por unidad de tiempo, que fluye por una membrana y se expresa normalmente en litros por minuto (LPM).

25 **[0116]** El rendimiento del producto o rendimiento es la cantidad total de producto recogido en la corriente del producto, expresada normalmente como un porcentaje de la cantidad total en la corriente de alimentación.

30 **[0117]** Por proteínas, polipéptidos o polímeros derivados biológicamente debe entenderse moléculas de origen biológico o bioquímico o de procesos *in vitro*. Están formadas por bloques condensados de aminoácidos e incluyen enzimas, proteínas estructurales y polímeros derivados de células, por ejemplo, celulosas, almidón, ácido polihidroxibutírico y polilactato.

[0118] La corriente del producto es una corriente de permeado o retentado que contiene un producto que es de interés. Por ejemplo, en un proceso de concentración, la corriente del producto es el retentado porque el producto se retiene mientras que el disolvente (agua) se permea. En un proceso de separación celular, la corriente del producto es el permeado porque el producto pasa por el filtro mientras que las células y los restos celulares se retienen.

35 **[0119]** La pureza del producto o la pureza es el grado de aislamiento del producto en la corriente del producto. Puede entenderse como la cantidad del compuesto aislado deseado comparada con la cantidad total de los otros componentes en la corriente y puede expresarse como porcentaje en peso. De forma alternativa, puede entenderse como la ratio de la concentración del producto en relación con aquella de otro componente seleccionado en la corriente del producto y puede expresarse como porcentaje en peso. En diferentes modos de realización, la pureza se mide de forma instrumental o manual directa o indirectamente, por ejemplo, mediante la determinación de la actividad enzimática (por ejemplo, determinado de forma colorimétrica) y/o mediante la determinación del color del producto por la medición de la absorbancia, la fórmula CIELAB o monógrafos de la farmacopea de Estados Unidos (USP por sus siglas en inglés), etc. con el fin de medir el color del producto y/o mediante medición del nivel de impureza (por ejemplo, medición de impurezas microbianas en el producto fresco o como parte de estudios sobre la vida útil) y/o contenido de proteína total u otro componente del producto y/o de forma organoléptica por olor, sabor, textura, color visual, etc. (por ejemplo, en el producto fresco o como parte de estudios sobre la vida útil).
40
45

50 **[0120]** Por rechazo se entenderá la incapacidad de un compuesto para pasar por el medio del filtro debido a, por ejemplo, la formación de una capa de gel, una capa de masa o capa límite en una superficie de membrana; interacciones de carga electrostática entre el compuesto y una superficie de membrana o el pequeño tamaño de poro de la membrana.

[0121] La filtración de flujo tangencial (FFT) debería entenderse como un proceso en el que la mezcla de fluido que contiene los componentes que han de separarse mediante filtración se recircula por el plano de la membrana.

[0122] Por ultrafiltración debería entenderse un proceso que emplea membranas para separar compuestos con gran peso molecular de compuestos con un bajo peso molecular. Se utiliza para concentrar una solución y su eficacia se

determina por el punto de corte de peso molecular de la membrana. Las capacidades de separación relativas entre las capacidades de microfiltración y ultrafiltración pueden encontrarse descritas en la fig. 1. Obviamente, cabe destacar que existe una superposición entre los dos procesos de filtración. La ultrafiltración puede usarse para concentrar sólidos suspendidos y disoluciones de peso molecular mayor a 1.000 daltons y un tamaño mayor de aproximadamente 0,005 micrones y hasta aproximadamente 0,1 micrones.

[0123] La recogida de permeado activa hace referencia a un proceso en el que se controla la presión del permeado y se controla la velocidad a la que se recoge o elimina el permeado del bucle de permeado mediante una válvula u otro dispositivo de medición.

[0124] De acuerdo con diferentes modos de realización, se presentan sistemas, funciones, módulos y procesos de separación sólido/líquido con control de incrustación interno. Entre otros resultados y ventajas sorprendentes, los procesos y sistemas de acuerdo con diferentes modos de realización de la presente invención hacen que sea factible explotar de forma más completa la alta área de superficie por la longitud y comprimir la superficie ocupada de las membranas de filtración en espiral en concreto con el fin de obtener un rendimiento y paso de producto aumentados mientras que se controla la incrustación de membrana con la manipulación en proceso de los fluidos de proceso y sin añadir productos químicos de limpieza externos o dañar las membranas.

[0125] De acuerdo con diferentes modos de realización, el proceso de filtración se lleva a cabo en formatos de membrana que funcionan para proporcionar modalidades únicas de presión de transmembrana uniforme (PTMU) de funcionamiento que son eficaces para el control de incrustación de membrana. Entre los formatos de membrana adecuados para usarse con los procesos de filtración aquí descritos se incluyen, por ejemplo, los sistemas de fibra hueca, tubo de cerámica, hoja plana, en espiral y de placa y bastidor.

[0126] De acuerdo con diferentes modos de realización, el proceso de filtración se lleva a cabo en un formato de membrana que consiste en presentar un módulo de membrana que incluye una membrana que define los lados opuestos de retentado y permeado, una entrada y una salida, una corriente de alimentación que fluye desde la entrada a la salida de forma axial a lo largo del lado de retentado de la membrana, una corriente de permeado que fluye de forma axial desde la entrada a la salida a lo largo del lado de permeado de la membrana y un bucle de recirculación de permeado para proporcionar un flujo de recirculación de permeado en paralelo con el módulo. La presión y/o caudal de flujo de la corriente de permeado y/o retentado se ajusta para proporcionar presiones de referencia en la entrada y la salida de los lados de retentado y permeado de la membrana de forma que la diferencia en las presiones de referencia entre los lados de permeado y retentado de la membrana sea considerablemente la misma en la entrada y la salida, donde la presión de referencia en el lado de permeado de la membrana es mayor en la entrada que la presión de referencia en la salida y la presión de referencia en el lado de retentado de la membrana es mayor en la entrada que la presión de referencia en la salida.

[0127] En algunos modos de realización, la presión en el lado de permeado se regula de forma periódica con el fin de reducir la diferencia en las presiones entre los lados de retentado y permeado de la membrana en la entrada y la salida cualquiera de al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % en relación a la diferencia entre las presiones de referencia ("PTMU reducida"). En un modo de realización adicional, cuando la presión se aumenta de forma periódica en el lado de permeado de la membrana, la diferencia en las presiones entre los lados de retentado y permeado de la membrana se reduce prácticamente a cero en la entrada y la salida. En este modo de realización, se presentan presiones iguales y opuestas en los lados de permeado y alimentación opuestos de la membrana, de forma que se crea una condición de gradiente de presión nula o cero a través de la membrana. Esto proporciona una condición de "PTMU nula" en el módulo que permite el flujo cruzado de alimentación para limpiar el lado de retentado de la membrana. En un modo de realización, este modo de funcionamiento de PTMU nula puede inducirse una o más veces durante una secuencia de producción de filtración, de forma periódica o intermitente con intervalos de tiempo regulares o intervalos de tiempo irregulares (p. ej., según sea necesario) durante distintas condiciones de flujo de funcionamiento normales de las condiciones de recirculación de permeado paralela y, concretamente, las condiciones de PTMU. En algunos modos de realización, la PTMU nula o reducida tiene lugar en intervalos de 1 minuto a 6 horas, de 4 horas a 8 horas, de 1 minuto a 30 minutos, de 1 minuto a 10 minutos, de 10 minutos a 30 minutos o de 10 minutos a 1 hora, durante una duración de 1 segundo a 1 minuto, de 1 segundo a 30 segundos o de 1 segundo a 10 segundos. La duración hace referencia al tiempo durante el cual la PTM se reduce al nivel deseado y no incluye la cantidad de tiempo que le lleva al permeado a alcanzar la presión reducida. En un modo de realización concreto, este modo de funcionamiento de PTMU nula o reducida puede llevarse a cabo en una membrana enrollada en espiral, aunque no se limita a esta. También puede llevarse a cabo en una variedad de otros formatos de microfiltración de placa y bastidor, tubos de cerámica, fibra hueca, etc.

[0128] En algunos modos de realización, se presenta la presión transmembrana uniforme inversa (PTMU_i). En dicho modo de realización, el lado de permeado de la membrana se retrolava de forma periódica, es decir, se consigue un flujo inverso por la membrana tanto aumentando la presión del permeado como disminuyendo la presión del retentado, lo que tiene como resultado una sobrepresurización controlable en el lado de permeado de la membrana en comparación con la presión en el lado de retentado de la membrana. Esta condición de sobrepresurización controlable proporciona un reflujo a través de la membrana mientras se mantiene el flujo axial desde la entrada a la salida en ambos

5 lados de la membrana. La diferencia en las presiones entre los lados de permeado y retentado de la membrana es prácticamente la misma en la entrada que en la salida durante el retrolavado (PTMU_i). La fase de retrolavado (PTMU_i) elimina la masa incrustada u otro material incrustado de la membrana. En modos de realización más concretos sobre desincrustar mediante PTMU_i, el flujo inverso interno y periódico puede proporcionarse aumentando la presión del permeado y/o disminuyendo la presión del retentado en relación a la otra, por ejemplo, ajustando el caudal o caudales del permeado y/o retentado y/o ajustando la velocidad de recirculación del permeado, lo que tiene como resultado una sobrepresurización controlable en el lado de permeado. El reflujo a través de la membrana se presenta mientras que el flujo positivo se mantiene en ambas líneas de permeado y alimentación.

10 **[0129]** En un modo de realización, un proceso de PTMU tiene dos fases de desincrustación donde la primera fase incluye proporcionar condiciones de PTMU reducida o PTMU_n tal y como se describe en la presente memoria seguido de una fase posterior del ciclo PTMU_i que incluye proporcionar la condición de sobrepresurización controlable.

15 **[0130]** De acuerdo con otros modos de realización diferentes, se lleva a cabo un proceso de filtración, tal como al menos uno de los procesos mencionados anteriormente, en un formato de membrana enrollada en espiral donde se incluye al menos un elemento de resistencia al flujo (FRE) en un espacio de permeado, tal como un tubo de recogida, del módulo de filtración enrollado en espiral. En diferentes modos de realización, el FRE se utiliza junto con la recirculación de permeado paralela al módulo del filtro mediante un bucle de recirculación de permeado. El elemento de resistencia al flujo impide u obstruye de forma parcial el movimiento hacia delante del permeado por el tubo de recogida de forma que se puede crear una caída de presión en el tubo de recogida entre la entrada y salida de permeado de este. Al alterar el caudal del permeado mediante el FRE, puede inducirse un gradiente de presión controlado en el lado de permeado, cercano en magnitud al gradiente de presión del retentado, a lo largo de la longitud del lado de permeado de la membrana. Al incluir el elemento de resistencia al flujo (FRE) en el espacio de permeado del tubo de recogida del módulo de filtración junto con la variación periódica del caudal de permeado por el elemento de resistencia al flujo dispuesto en el tubo de recogida, puede inducirse un gradiente de presión controlado, cercano en magnitud al gradiente de presión del retentado, a lo largo de la longitud del lado de permeado de la membrana. Por lo tanto, la presión en el lado de permeado positiva puede crearse de forma controlada en el canal de permeado durante las fases de PTMU_i y/o PTMU nula o reducida alternas mientras que el flujo tanto de la corriente de alimentación como de las corrientes de permeado recirculado se mantiene hacia delante por el módulo. Las contrapresiones y flujos resultantes son ligeros y uniformes a lo largo de la membrana, evitando sobrepresión excesiva o presión negativa, lo que tiene como resultado un retorno óptimo de la incrustación y se minimiza el riesgo de dañar la membrana, por ejemplo, mediante exfoliación del módulo de membrana enrollado en espiral. Uno de los resultados conseguidos es flujos considerablemente mayores y la capacidad de procesar de forma eficaz líquidos que contienen altas concentraciones de sólidos que serían extremadamente problemáticos en un sistema de membrana en espiral. El mantenimiento del flujo positivo por el paso de retentado durante las fases de PTMU_i y/o PTMU nula o reducida facilita la eliminación de los materiales incrustados desplazados parcialmente del lado de retentado de la membrana que pueden eliminarse antes de que se depositen de nuevo en el lado de retentado cuando se atenúa la presión de retrolavado. Ya que se consigue una desincrustación considerablemente uniforme a lo largo la membrana, se restaura el flujo de forma considerablemente uniforme a lo largo de la longitud de la membrana. Este es un régimen de desincrustación ligero que minimiza el riesgo de daño mecánico a las membranas poliméricas, por ejemplo, diseños enrollados en espiral, mientras que se mantiene suficiente reflujo y flujo cruzado para invertir la incrustación haciendo salir al material particulado y afectando a la capa de masa en la membrana. Asimismo, se evita la incrustación debido a la sobrepresión.

45 **[0131]** Los elementos de resistencia al flujo pueden adoptar diferentes formas. En diferentes modos de realización, son un medio pasivo, por ejemplo, una inserción unitaria afilada, un medio poroso, por ejemplo, cuentas y espumas. En otros modos de realización diferentes, son medios activos, por ejemplo, un mezclador estático u otros medios para inducir resistencia al flujo de fluido por el tubo de recogida eficaz para que se desarrolle una caída de presión entre la entrada y la salida del tubo. La magnitud del gradiente de presión en el lado de permeado se determina mediante la resistencia lineal o la porosidad de los elementos de resistencia al flujo y la velocidad del flujo de recirculación, lo que permite un control independiente de la velocidad del flujo cruzado y la PTM. Cuando los gradientes de presión en los lados de retentado y permeado de la membrana están compensados por una diferencia de presión constante, se obtiene una presión transmembrana uniforme (PTMU). Al ajustar la PTM al nivel óptimo a lo largo de la longitud de la membrana, toda la membrana se usa de forma eficaz, no solo una parte como cuando la presión de permeado queda sin limitar. Además, se evita la incrustación debido a la sobrepresión en el lado de retentado. Esto tiene como resultado pasos de producto considerablemente mayores.

55 **[0132]** En diferentes modos de realización, se consigue y se mantiene una incrustación de la membrana considerablemente reducida en sistemas de filtración de membrana en espiral, permitiendo así una recuperación y mantenimiento mejorados de los altos flujos y pasos después de que los numerosos ciclos de filtración (es decir, ciclos de separación/desincrustación) duren periodos de tiempo de producción significativos. Los modos de realización de acuerdo con la presente invención pueden crear nuevas oportunidades para el uso de la filtración basada en membranas en espiral en el proceso de separación aplicado a suministros con alto contenido en sólidos. En diferentes modos de realización, se consiguen ventajas de flujo significativas de la PTMU en un formato de membrana en espiral en líquidos con altas concentraciones de sólidos. A diferencia del agua salobre para sistemas de purificación de agua y similares, los presentes procesos de los modos de realización pueden llevarse a cabo en mezclas de alimentación que

tienen cargas de sólidos que son varios órdenes de magnitud mayores que muchas aplicaciones convencionales de membranas de espiral.

[0133] En diferentes modos de realización, la corriente de alimentación que ha de separarse comprende al menos 25 %, por ejemplo, al menos 15 % y, por ejemplo, al menos 5 % de contenido de sólidos dispersos. De forma sorprendente, en diferentes modos de realización de la presente invención, un flujo cruzado menor cuando se filtran determinados caldos de alta concentración, por ejemplo, caldos *B. subtilis* tiene como resultado un flujo inicial mayor. Este resultado es sorprendente e inesperado ya que una alta velocidad de flujo cruzado se menciona normalmente en el campo de la membrana como un factor importante a la hora de establecer flujos altos creyendo que se necesitan mayores velocidades para dejar la superficie de membrana limpia y mantener el flujo.

[0134] En diferentes modos de realización, las fases de desincrustación de procesos de acuerdo con los modos de realización de la presente invención (PTM nula o reducida y/o PTMUi) se controlan para que tengan lugar de forma periódica, por ejemplo, en intervalos de aproximadamente 1 minuto a 6 horas, de 4 horas a 8 horas, de 1 minuto a 30 minutos, de 1 minuto a 10 minutos, de 10 minutos a 30 minutos o de 10 minutos a 1 hora, durante una duración de 1 segundo a 1 minuto, de 1 segundo a 30 segundos o de 1 segundo a 10 segundos. Los pasos o canales de retentado y permeado se mantienen de forma continua bajo presiones positivas de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 bar durante los ciclos de desincrustación. En diferentes modos de realización, durante la desincrustación, la presión transmembrana (PTM) varía menos del 40 %, por ejemplo, menos del 20 % y, por ejemplo, menos del 10 % a lo largo de toda la longitud axial de la membrana comparada con el valor de PTM en cualquier extremo axial de la membrana. Como se indica, el fluido de proceso se usa en el régimen de retrolavado, de forma que no se necesitan elementos químicos externos y alteraciones de proceso significativas para la limpieza del filtro.

[0135] El producto puede recuperarse del permeado, retentado o de ambas corrientes que salen del módulo de la membrana en los sistemas de filtración que están configurados y funcionan de acuerdo con los modos de realización de la presente invención. De acuerdo con diferentes modos de realización, se presenta un proceso rentable a escala industrial en diferentes modos de realización que puede recuperar proteínas, por ejemplo, enzimas. La corriente de alimentación puede comprender una proteína, un polipéptido, un ácido nucleico, una glicoproteína o un biopolímero. La corriente de alimentación puede comprender un producto de fermentación de un organismo de producción bacteriana, por ejemplo, *Bacillus sp*, *Escherichia sp*, *Pantoea sp*, *Streptomyces sp*, y/o *Pseudomonas sp*. La corriente de alimentación puede comprender un producto de fermentación de un huésped de producción fúngica, por ejemplo, *Aspergillus sp*, *Trichoderma sp*, *Schizosaccharomyces sp*, *Saccharomyces sp*, *Fusarium sp*, *Humicola sp*, *Mucor sp*, *Kluyveromyces sp*, *Yarrowia sp*, *Acremonium sp*, *Neurospora sp*, *Penicillium sp*, *Myceliophthora sp*, y/o *Thielavia sp*. La corriente de alimentación puede comprender una proteasa serina y la filtración puede llevarse a cabo con una temperatura mantenida de aproximadamente 12 °C a aproximadamente 18 °C o amilasa y la filtración se lleva a cabo con una temperatura mantenida de aproximadamente 20 °C o 35 °C a aproximadamente 45 °C o aproximadamente 60 °C. En algunos modos de realización, la corriente de alimentación es una corriente de alimentación láctea, por ejemplo, leche (p. ej., leche entera cruda, leche entera, leche desnatada), suero de leche, hidrolizado de suero de leche, suero de mantequilla, caseína cuajada (ácido o enzima) o similares.

[0136] En otros modos de realización diferentes, también se presentan sistemas de filtración para poner en práctica los procesos. El sistema de filtración puede comprender un módulo de membrana de filtración enrollada en espiral, una bomba de permeado para devolver una parte del permeado descargado de un tubo de recogida de permeado que contiene al menos un elemento de resistencia al flujo a una velocidad controlable a la entrada de permeado del tubo de recogida y una bomba de corriente de alimentación para suministrar la corriente de alimentación a la entrada de la corriente de alimentación a una velocidad controlable. Se presenta un controlador, ya sea manual, automático o una combinación de estos, para el control conjunto de la bomba de permeado y la bomba de corriente de alimentación de forma que la respectiva corriente de alimentación y los caudales de permeado en el módulo de membrana se controlan mutuamente de forma eficaz con el fin de proporcionar fases de desincrustación y separación alternas durante una secuencia de producción donde la presión transmembrana uniforme se mantiene considerablemente de forma axial a lo largo de la membrana durante ambas fases de funcionamiento. Como alternativa, las bombas y/o válvulas pueden controlarse de forma independiente. El sistema de filtración puede comprender una pluralidad de válvulas para regular el flujo de fluido por el sistema, una pluralidad de sensores para recoger datos sobre el fluido al tiempo que fluye por el sistema y una red de procesamiento de datos electrónica capaz de, al menos, recibir, transmitir, procesar y registrar los datos asociados al funcionamiento de las bombas, válvulas y sensores donde los datos registrados recogidos durante un proceso de filtración de flujo son lo suficientemente exhaustivos para permitir el control automático del proceso de filtración. En diferentes modos de realización, la membrana puede comprender una membrana de PVDF, polisulfona o polietersulfona que tiene un tamaño de poro de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 5 micrómetros o de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 20 micrómetros.

[0137] El bucle de permeado del sistema de funcionamiento puede incluir una válvula que permite la eliminación de permeado del bucle de circulación. El bucle de permeado incluye una válvula, ubicada corriente arriba a la bomba de permeado, que está conectada a una línea de agua presurizada. La válvula se puede controlar. Cuando la presión del agua se fija más alta, entonces la presión del permeado dentro del bucle que abre la válvula permite que se sobrepresurice lo suficiente el bucle de permeado en relación al lado del retentado para generar reflujo por la membrana

desde el lado de permeado al lado de retentado mientras que se mantiene el flujo positivo axial hacia delante en la misma dirección por los canales de permeado y retentado.

[0138] En otros modos de realización diferentes, se presenta un módulo de filtro de membrana enrollada en espiral que comprende una membrana que define los lados de retentado y permeado, un tubo de recogida de permeado en comunicación fluida con el lado de permeado de la membrana, al menos un elemento de resistencia al flujo incluido en el tubo de recogida de permeado que funciona para reducir la presión de fluido en el permeado que fluye entre los extremos de entrada y descarga del tubo de recogida.

[0139] Los sistemas y procesos de filtración de diferentes modos de realización de acuerdo con la presente invención también puede proporcionar reducciones de costes significativas así como mejoras en la calidad del producto. En diferentes modos de realización, se pueden utilizar en microfiltración, ultrafiltración, nanofiltración, por separado o en escenarios que se solapen. La reducción del coste proviene tanto del alto rendimiento al separar y/o concentrar de manera eficaz soluciones y/o disoluciones de suspensiones con un alto contenido de sólidos así como de la eliminación de materiales crudos usados en otras operaciones de filtración. Diferentes modos de realización de la presente invención permiten además ahorros en los costes por reducciones en los costes de la membrana y en el equipo asociado que resulta de flujos de permeado mayores por unidad de área de membrana y potencialmente por una limpieza mejorada y un riesgo reducido de dañar las membranas durante la desincrustación. Diferentes modos de realización de la presente invención pueden usarse, en diferentes modos de realización, en caldos de fermentación, productos farmacéuticos, productos químicos, lácteos, soja y otras industrias alimentarias, por ejemplo, zumo de frutas, zumo de verduras, elaboración de cerveza, destilación, etc. Diferentes modos de realización incluyen la recuperación y purificación de enzimas u otras macromoléculas a partir de caldos de fermentación, clarificación de zumo y descontaminación de leche o concentración y/o separación de componentes de la leche y similares.

[0140] De acuerdo con diferentes modos de realización, se presenta un proceso de filtración para la separación de una corriente de fluido filtrable mediante un módulo de membrana de filtración enrollada en espiral en una corriente de permeado y una corriente de retentado, donde el proceso consiste en hacer fluir una corriente de alimentación que ha de separarse hacia una entrada de corriente de alimentación y de forma axial a través de un lado de retentado de una membrana enrollada en espiral bajo la presión positiva en una primera dirección de flujo por un paso de retentado del módulo de membrana. Una corriente de retentado que fluye de forma axial se elimina en una salida de retentado del módulo de membrana. Se recoge una corriente de permeado que fluye de forma radial por un paso de permeado ubicado en un lado de permeado del módulo de membrana opuesto al lado de retentado en un tubo de recogida de permeado central en comunicación fluida con este. El tubo de recogida contiene al menos un elemento de resistencia al flujo que impide parcialmente pero no bloquea el flujo de permeado hacia delante por el tubo. La corriente de permeado recogido fluye por el tubo de recogida de permeado central hacia una salida de permeado para descargarse del módulo. Un parte del permeado descargado de dicho tubo de recogida de permeado se devuelve al tubo por una entrada de permeado con el fin de proporcionar una recirculación de permeado paralela por el módulo de membrana durante el proceso de separación. Los caudales de la corriente de alimentación y permeado en el módulo de membrana se controlan mutuamente de forma eficaz para proporcionar ciclos de filtración sucesivos que comprenden fases de separación y desincrustación alternas durante una secuencia de producción en la que se mantiene la presión transmembrana uniforme a lo largo de la longitud axial de la membrana en ambas fases de funcionamiento. En diferentes modos de realización, la presión en el lado de permeado de la membrana se regula de forma periódica para reducir la diferencia en las presiones entre los lados de retentado y permeado de la membrana en la entrada y la salida al menos aproximadamente un 50 % en relación a la diferencia entre las presiones de referencia.

[0141] Por lo que respecta la fig. 2, se ilustra de forma esquemática un sistema de microfiltración generalizado 100 para poner en práctica diferentes modos de realización de acuerdo con la presente invención. El sistema de filtración 100 incluye una membrana en espiral 101, una bomba de permeado 103, una bomba de corriente de alimentación 109 y otros componentes, por ejemplo, válvulas, manómetros, indicadores de temperatura, medidores de flujo, tanques de alimentación/recogida, etc. para proporcionar un sistema de separación funcional integrado. El módulo de membrana de filtración enrollada en espiral 101 se dispone para proporcionar un flujo de permeado paralelo mediante un bucle de recirculación de permeado 104 que incluye una válvula de control 106 y una bomba de permeado 103. La bomba de permeado 103 se controla con el fin de devolver una parte del permeado descargado en la salida de permeado 105 del módulo 101 (es decir, un extremo de salida de un tubo de recogida de permeado) a una velocidad controlable a una entrada de permeado 107 del tubo de recogida de permeado dispuesto en el módulo de filtro 101. Las características del módulo 101 se ilustran con más detalle a continuación. La bomba de corriente de alimentación 109 se presenta para suministrar una corriente de alimentación que ha de separarse a una entrada de alimentación 111 del módulo de filtro 101 a una velocidad controlable. La corriente de alimentación pasa por el intercambiador de calor 115 antes de introducirse en el módulo de filtro 101. El retentado sale del módulo de filtro 101 por la salida 113 ubicada en el extremo opuesto axial del módulo. La válvula 106, la bomba de permeado 103 y la bomba de corriente de alimentación 109 se controlan mutuamente como se describe con más detalle a continuación con el fin de proporcionar los modos de funcionamiento PTMU, PTMU nula y PTMU_i. La presión transmembrana uniforme (PTMU) se presenta en diferentes modos de realización durante las fases de separación como la condición de funcionamiento normal al proporcionar la recirculación de permeado paralela por el tubo de recogida del módulo de filtración en espiral durante la separación del suministro recirculando una parte del permeado a la entrada del tubo de recogida para que refluya por el tubo. La

membrana en espiral 101, la bomba de permeado 103, la bomba de corriente de alimentación 109 y la válvula 106 pueden controlarse de forma que la modalidad PTMU se presente durante las fases de separación de una secuencia de producción que se alternan con las fases de PTMU nula (PTMUn) o PTMU inversa (PTMUi) proporcionadas con intervalos de tiempo regulados como fases de desincrustación alternas aplicadas a la membrana a lo largo de toda su longitud axial. Para los fines que aquí se expresan, la longitud axial se determina paralela a la dimensión axial 110 del módulo de filtro 101.

[0142] En diferentes modos de realización, la membrana en espiral 101 tiene características en común con el módulo de filtro ilustradas en la fig. 3A, aunque no se limitan a estas. La fig. 3B muestra la membrana en espiral 101 en una sección transversal de acuerdo con un modo de realización de la presente invención sin carácter limitativo. Sin embargo, la membrana en espiral también tiene modificaciones significativas de acuerdo con diferentes modos de realización de la presente invención, tal y como se ilustra en las figs. 4-8 y se describe con más detalle a continuación. Como se muestra en la fig. 3B, la membrana en espiral 101 normalmente incluye un tubo de recogida central perforado 10 que tiene aberturas 11 para la introducción del permeado desde el canal de permeado 12 al espacio interior 13 del tubo 10. El tubo 10 puede ser un material rígido o semirrígido, por ejemplo, una construcción de cerámica, metal, plástico, etc. El canal de permeado 12 está aislado entre las membranas 14 y 15 con el fin de formar una hoja de membrana 16 que está enrollada en espiral alrededor del tubo 10 una o múltiples veces. Los bordes de la membrana y la capa del canal de permeado que no están junto al tubo de recogida normalmente se sellan, por ejemplo, de forma convencional con adhesivo u otros medios de sellado, con el fin de retener y dirigir el flujo de permeado por el canal de permeado entre las membranas del tubo 10. El canal de permeado 12 puede ser una capa o material de medio poroso, por ejemplo, una lámina o tira de tela, fieltro, malla u otro material poroso. Las membranas 14 y 15 pueden ser desde materiales de láminas flexibles que son semipermeables hasta materiales sólidos separados y dispersos, dependiendo del tamaño de los materiales dispersos. Las membranas pueden ser de materiales de láminas poliméricas microporosas, por ejemplo, láminas microporosas de películas termoplásticas. El separador del canal de alimentación 17 separa las capas de la hoja enrollada 16 y se utiliza para la introducción de material fluido que ha de separarse en la membrana en espiral 101. Con el fin de simplificar esta ilustración, solo se muestra una parte del enrollado de la hoja de membrana 16 alrededor del tubo 10. Para los fines que aquí se expresan, la dimensión radial 112 del módulo de filtro 101 es ortogonal a la dimensión axial 110.

[0143] Por lo que respecta a las figs. 4-8, en diferentes modos de realización de la presente invención, puede proporcionarse un elemento de resistencia al flujo en el espacio de permeado 13. Para los fines aquí descritos, un elemento de resistencia al flujo o "FRE" puede ser un componente individual o una pluralidad de componentes usados de forma conjunta, como se entenderá mejor a partir de las siguientes ilustraciones sin carácter limitativo.

[0144] Por lo que respecta a la fig. 4A, se coloca una inserción unitaria afilada 102 en el tubo de recogida 10. Las aberturas del tubo 11 mostradas en esta figura por las que se introduce el permeado en el espacio interior 13 del tubo 10 de la membrana en espiral 101 durante el funcionamiento de filtración son meramente ilustrativas, puesto que el número, frecuencia y tamaño de las mismas puede variar y ser diferente en la práctica. La inserción afilada 102 tiene un extremo axial 114 cerca de la entrada del tubo 107 que tiene un diámetro en sección transversal que es mayor que el del extremo opuesto axial 116 más cercano a la salida del tubo 105. En esta ilustración, la inserción afilada 102 tiene normalmente una inclinación negativa (que disminuye) entre sus extremos 114 y 116. La inserción afilada 102 puede tener un tipo de construcción de metal, plástico, cerámica u otro tipo que sea estable y duradero en el medio del permeado. El diseño afilado de la inserción 102 promueve un gradiente de caída de presión más uniforme puesto que la permeación por la membrana ayuda al flujo de permeado total a lo largo de la longitud axial del tubo de recogida de permeado. Un anillo de sellado elástico o junta 117, 118, tal como una junta tórica, se ubica entre la inserción 102 y una pared interna 119 del tubo de recogida 10 en cada extremo axial de la inserción 102 con el fin de retener la inserción en posición lateral dentro del espacio interior 13 del tubo 10. Se ilustra un dispositivo antitelescópico (ATD por sus siglas en inglés) 108 que sujeta uno de los extremos longitudinales opuestos 121 de la inserción 102 en su lugar con el fin de impedir un movimiento longitudinal de este.

[0145] Como se muestra con más detalle en la fig. 4B, se presenta una pluralidad de muescas 120 en la superficie de la inserción afilada 102 en cada extremo axial 114 y 116 de esta que se extienden por debajo de la ubicación en la que se instala el anillo de sellado elástico 117 o 118, según sea necesario, lo que permite el paso de fluido de permeado por debajo del anillo de sellado y a lo largo de una superficie externa 121 de la inserción unitaria afilada 102 por debajo del anillo de sellado. Esta ilustración muestra las muescas en el extremo del lado de entrada 114 de la inserción afilada 102, sin embargo, se entenderá que puede aplicarse una configuración de muescas similar en el extremo axial opuesto de la inserción 102 con el fin de permitir que el permeado fluya por la región en la que se usa el anillo de sellado 118 para retener el extremo axial 116 en la posición lateral fija en relación a la pared interna 119. Como se muestra en la fig. 4A, el ATD también puede incluir un medio de sellado de anillo elástico 108A donde sea adecuado en la entrada 107 del espacio interior 13 del tubo 10. Las muescas (no mostradas) pueden presentarse en la parte de superficie del ATD extendiéndose hacia la entrada del tubo 10 similar al presentado en la inserción 102 con el fin de permitir el flujo de permeado al espacio del tubo 13. Puede usarse un sistema de retención con ATD similar en el extremo opuesto de la inserción 102 para estabilizar ambos extremos opuestos de la inserción 102.

[0146] La fig. 4C ilustra un extremo axial alternativo 114A para la inserción afilada 102 configurada para que se

enganche de forma mecánica con una parte correspondiente del ATD 108 (no mostrado). Con el fin de reducir la caída de presión en el ATD, se modificó el extremo de la inserción. Se colocaron cortes de 60 grados en el centro de los extremos para ayudar a distribuir el flujo al perímetro de la inserción.

5 **[0147]** La fig. 4D ilustra un extremo axial alternativo 114B para la inserción afilada 102 configurada para que se enganche de forma mecánica con una parte correspondiente del ATD (no mostrado). Los extremos axiales opuestos de la inserción 102 se eliminan y se aumentan las muescas 117A bajo las ubicaciones en las que se reciben las juntas tóricas 117. Con el fin de sujetar la inserción 102 en este modo de realización, se clavan finas aletas 114B en los extremos de esta.

10 **[0148]** La inserción afilada 102 tiene un efecto significativo en los caudales de recirculación de permeado, disminuyendo los caudales para mantener una caída de presión importante, p. ej., aproximadamente 2 bar, en las membranas. Comparada con una inserción de diámetro constante, la inserción afilada 102 tiene resultados extremadamente similares. Al aumentar el diámetro de la inserción, es decir, al disminuir el área de flujo en el tubo de permeado, se obtiene una disminución en el caudal requerido con el fin de mantener una caída de presión importante, p. ej., aproximadamente 2 bar. Sin querer limitarse a la teoría, se cree que el eje o inserción afilada de forma negativa tiene como resultado un aumento gradual en el área de flujo, lo que crea una presión mayor en la entrada y una presión menor en la salida del tubo de recogida de permeado. La inserción afilada está diseñada para suministrar el flujo de permeado añadido hacia abajo hacia el tubo de permeado así como para crear la caída de presión significativa deseada, p. ej., una caída de presión de aproximadamente 2 bar.

20 **[0149]** Por lo que respecta a la fig. 5, en otro modo de realización, se muestran las esferas 19 compactas en el espacio del tubo de recogida de permeado 13 en posiciones relativamente inmovilizadas que definen espacios intercalados para canalizar el permeado por el tubo. El elemento de resistencia al flujo en el tubo de recogida tiene el efecto de inducir una caída de presión en el espacio de permeado entre la entrada y la salida de este. El FRE disminuye la contrapresión del fluido ejercida contra el lado de permeado de las membranas durante las fases de flujo inverso, lo que permite que se aplique una contrapresión más uniforme, ligera y positiva a lo largo de la longitud de la membrana. Las esferas pueden ser bolas de plástico huecas o sólidas separadas, cuentas de vidrio, esferas de cerámica sólidas, esferas de metal sólidas o huecas, esferas compuestas y similares. Los elementos de resistencia al flujo no se limitan a formas geométricas esféricas. El material de resistencia al flujo debería ser estable en el medio de fluido e inerte a este. Se reserva suficiente espacio vacío intercalado en el tubo compacto 10 de forma que pueda mantenerse el flujo de permeado hacia delante.

30 **[0150]** En referencia a la fig. 6, de forma alternativa, el elemento de resistencia al flujo puede ser un mezclador estático 20, por ejemplo, un impulsor que se extiende de forma radial fijado para rotar en una varilla orientable que se inserta de forma axial en el espacio 13 y que puede accionarse de forma mecánica en rotación con un motor u otros medios de transmisión (no mostrados) ubicados fuera del tubo 10, con el fin de agitar el fluido de permeado en el tubo 10. Se puede colocar uno o una pluralidad de mezcladores estáticos de esta forma en el interior del tubo 10 para interrumpir el flujo laminar del permeado por el tubo 10 en una única ubicación o múltiples ubicaciones en intervalos de tiempo regulares o irregulares a lo largo del tubo.

40 **[0151]** En referencia a las figs. 7 y 8, de forma alternativa, el elemento de resistencia al flujo puede ser uno o más deflectores 201 y 202 que se extienden de forma radial hacia dentro desde una pared interna 119 del tubo de recogida 10 en el espacio de permeado 13 definido por el tubo de recogida. Como se muestra en la fig. 8, en diferentes modos de realización, la pluralidad de deflectores 201 y 202, etc. se puede disponer a lo largo de la pared interna 119 del tubo de recogida 10 en una formación separada y escalonada con intervalos de tiempo regulares o irregulares a lo largo de la dirección longitudinal del tubo 10 con el fin de inducir el flujo no lineal, tal como un flujo direccional serpentino, del permeado por el tubo 10. Los deflectores pueden tener otras formas y configuraciones. Los deflectores pueden formarse de forma integral en la pared interna del tubo de recogida de permeado 10 o, de forma alternativa, pueden readaptarse en estructuras de tubos de recogida existentes. Por ejemplo, se puede proporcionar una inserción con forma generalmente tubular que soporte los deflectores en su superficie interna y que tenga un diámetro externo con un tamaño relativo al diámetro interno de un tubo de recogida existente con el fin de permitir que la inserción se inserte o se pliegue dentro del tubo de recogida existente.

50 **[0152]** Los elementos de resistencia al flujo 18, 20, 201, 202, etc. obstruyen o impiden de forma parcial el movimiento hacia delante del permeado por el tubo de recogida 10 e interrumpen el flujo laminar del permeado por el tubo de recogida, de forma que pueda crearse una caída de presión en el tubo de recogida a lo largo del tubo de recogida entre su entrada y salida. La presión positiva del lado de permeado puede crearse de forma controlada en el canal de permeado 12 durante las fases de desincrustación alternas y mientras se mantiene el flujo axial hacia delante tanto de la corriente de alimentación como de las corrientes de permeado recirculado. Estos efectos ayudan a proporcionar una contrapresión positiva uniforme y ligera en el lado de permeado de la membrana durante el flujo inverso que puede desplazar la masa acumulada en el lado de retentado de la membrana y permitir que se elimine mediante el flujo hacia delante prolongado de la corriente de alimentación.

[0153] En diferentes modos de realización, y haciendo referencia a la fig. 2, la bomba de permeado 103 y la bomba de

corriente de alimentación 109 se pueden controlar de forma que se mantenga una presión transmembrana considerablemente uniforme entre los lados de retentado y permeado del filtro a lo largo de toda la longitud axial de la membrana entre la entrada y la salida del módulo. El sistema de filtración comprende válvulas para regular el flujo de fluido por el sistema. El sistema de filtración puede además comprender una pluralidad de sensores para recoger datos sobre el fluido al tiempo que fluye por el sistema, una red de procesamiento de datos electrónica capaz de, al menos, recibir, transmitir, procesar y registrar datos asociados con el funcionamiento de las bombas, válvulas y sensores y donde los datos registrados recogidos durante un proceso de filtración de flujo son lo suficientemente exhaustivos para permitir el control automático del proceso de filtración de flujo.

[0154] La fig. 9 es un dibujo simplificado de un sistema de microfiltración sin recirculación de permeado paralela de comparación. La figura 10 es una representación gráfica de las presiones de fluido en un sistema de filtración enrollado en espiral de acuerdo con la fig. 9. El lado de alimentación tiene una caída de presión significativa por el sistema debido a la resistencia al flujo que se encuentra cuando pasa por los estrechos canales de alimentación en el elemento de membrana. El permeado se recoge en un tubo central hueco con resistencia insignificante. Junto con el hecho de que los caudales de permeado son una fracción de los caudales de retentado, no existe ΔP que se pueda medir. Asimismo, el permeado normalmente se descarga a presión atmosférica, por lo que no existe una presión de fluido significativa en el lado de permeado del sistema. Un fenómeno típico de este sistema es la gran diferencia en PTM entre la entrada (PTM 1) y la salida (PTM2) del sistema.

[0155] La fig. 11 es una representación gráfica de las presiones de fluido en el modo PTMU cuando se aplica a un sistema de filtración enrollado en espiral de acuerdo con la fig. 2. Puesto que el permeado se recircula por el tubo de permeado con un elemento de resistencia al flujo (FRE), por ejemplo, el tubo recibe una inserción afilada o un conjunto de esferas de plástico, se introduce una presión de fluido que se puede medir y controlar en el lado de permeado del sistema de membrana. Esto permite que exista una PTM prácticamente constante a lo largo de la membrana, independiente de la velocidad del flujo cruzado.

[0156] La fig. 12 es una representación gráfica de las presiones de fluido cuando se emplea una función de retrolavado sobre un sistema de filtración enrollado en espiral de acuerdo con la fig. 2, pero sin incluir el elemento de resistencia al flujo. El permeado se bombea de nuevo al tubo de permeado desde el lado de salida. Puesto que no existe una caída que se pueda medir en el tubo de permeado, la presión de permeado se igualará rápidamente a lo largo del sistema de membrana. Cuando la alimentación de retentado se mantiene, se dan grandes variaciones en la magnitud de la presión de retrolavado en diferentes puntos a lo largo del sistema. En este caso, el lado de entrada no verá suficiente retrolavado para eliminar de forma eficaz los restos incrustados y el lado de salida estará sujeto a las presiones de flujo inverso que pueden ser extremadamente perjudiciales para la membrana enrollada en espiral.

[0157] La fig. 13 es una representación gráfica de las presiones de fluido cuando se emplea una función de retrolavado sobre un sistema de filtración enrollado en espiral de acuerdo con la fig. 2 cuando la alimentación se desactiva durante el retrolavado. La ventaja de este modo es que se consigue una presión inversa uniforme, por lo que todos los puntos de la membrana ven prácticamente la misma velocidad de retrolavado y se pueden evitar presiones inversas extremas. Sin embargo, puesto que no existe un flujo de alimentación hacia delante positivo durante el retrolavado, no existe flujo cruzado en el lado de retentado, por lo que aunque los restos incrustados puedan desplazarse de la superficie, no se eliminarán de forma eficaz de la interfaz membrana-líquido. Por lo tanto, hay una alta probabilidad de que exista una rápida reincrustación debido a la alta concentración de restos incrustados en la interfaz una vez que se reanuda la presión de alimentación positiva. Asimismo, no es funcionalmente eficaz porque este modo requiere que se pare la bomba de alimentación y se engrane la bomba de contrapresión de permeado u otro dispositivo de contrapresión. Dependiendo de cómo se haga funcionar, se obtendrá un intervalo de retrolavado lento, que llevará a tiempos de procesamiento más largos o un cambio súbito en las presiones, lo que llevará a un fallo de la membrana.

[0158] Aunque no se busca limitarse a la teoría, la incrustación aumenta cuando la fuerza de accionamiento empuja partículas a la membrana lo que tiene como resultado que la presión transmembrana (PTM) sea mayor que la capacidad del flujo de fluido tangencial para limpiar las partículas de la superficie. El paso y el flujo de microfiltración óptimos requieren el control de la PTM dentro de un margen limitado. Cuando la PTM es demasiado baja, los flujos no llegan a ser óptimos y con una PTM alta, puede darse una rápida e irreversible incrustación. Los sistemas de comparación ilustrados en referencia a la fig. 12 no pueden conseguir el equilibrio correcto en este sentido sobre la longitud axial de la membrana.

[0159] La fig. 14 es una representación gráfica de las presiones de fluido en el modo PTMUi activado por CCPR cuando se utiliza en un sistema de filtración enrollado en espiral de acuerdo con la fig. 2. Se puede ralentizar la bomba de alimentación o se puede acelerar la bomba de recirculación de permeado con el fin de sobrepresurizar el lado de permeado del sistema de membrana. En este caso, se consigue un flujo de retrolavado prácticamente equivalente en el sistema de membrana, sin presiones inversas excesivas y con un método ligero y rápido para conseguir el flujo inverso. El abundante flujo cruzado de retentado se mantiene para eliminar los restos incrustados que se desplazan del lado de retentado de la superficie de membrana.

[0160] Se ha hallado que la combinación de recirculación de permeado paralela y la inclusión de un elemento de

resistencia al flujo en el espacio de permeado de los módulos de membrana enrollada en espiral permiten un control independiente de la velocidad del flujo cruzado y las presiones transmembranas, permitiendo así la función de presión transmembrana uniforme en la membrana en espiral. Asimismo, esta combinación también permite el retrolavado mediante la presión transmembrana uniforme inversa (PTMUi) que es una modalidad funcional para mantener pasos y flujos increíblemente altos a lo largo de la membrana. Las condiciones de flujo de PTMUi tienen como resultado un reflujo por la membrana mientras que se mantiene el flujo axial tanto en la línea de permeado como de alimentación. Las contrapresiones y flujos resultantes son ligeros y uniformes a lo largo de la membrana, lo que evita una sobrepresión o presión negativa, teniendo como resultado un retroceso óptimo de la incrustación. Esto da lugar a flujos considerablemente mayores y a la capacidad de procesar de forma eficaz líquidos con altas concentraciones de sólidos que serían extremadamente problemáticos en un sistema de espiral típico. Asimismo, se ha hallado de forma sorprendente que los flujos cruzados menores pueden dar resultados mejorados en cuanto al flujo de determinados caldos de fermentación con altas concentraciones de sólidos u otros materiales de alimentación.

[0161] Los procedimientos de acuerdo con diferentes modos de realización de la presente invención pueden conseguir una contrapresión uniforme ya sea aumentando la velocidad de la bomba de permeado o bien disminuyendo la velocidad de la bomba de retentado.

[0162] Otro modo de realización para hacer funcionar el procedimiento expuesto en la fig. 2 consiste en atrapar el permeado en un bucle de circulación, en el que se incluye una bomba y se crea una capa de presión conectando un recipiente de presión al bucle. Esto se realiza cerrando la conexión del bucle de circulación al vertido para el permeado. Al cerrar la conexión del vertido de permeado, el permeado queda atrapado en el bucle de circulación y equilibra la presión. A continuación, se abre el recipiente de presión que se ha conectado anteriormente a la entrada de la bomba. La circulación del permeado continúa sin cesar mientras que se aumenta la presión en el lado del permeado mediante un recipiente presurizado. Esto permite una PTM uniforme en la membrana, incluso cuando la presión en el lado de permeado excede la del lado de retentado, condición conocida en la presente memoria como PTMUi. Se proporcionan detalles adicionales sobre este y otros modos de funcionamiento útiles del sistema de microfiltración en referencia a las figs. 15A-15I.

[0163] Las figs. 15A-15I muestran diferentes trayectorias de flujo del retentado y el permeado durante los modos de funcionamiento que pueden llevarse a cabo en el sistema de microfiltración de la presente invención. Aunque uno o más modos ilustrados en estas figuras puedan incluirse en una función de procesamiento de la presente invención, los modos ilustrados en las figs. 15B-15E son de especial interés de acuerdo con diferentes modos de realización de la presente invención. En estas figuras, los flujos activos se representan con líneas más gruesas, p. ej., la corriente de alimentación hacia el módulo de filtración SWM y las corrientes de retentado y permeado que salen de este como se ilustran en la fig. 15. Asimismo, en estas figuras, las válvulas sombreadas de forma más oscura, p. ej., la válvula 43HV45 en la figura 15B, están cerradas al flujo y las válvulas sombreadas de forma más clara, p. ej., 43VC60 en la fig. 15B, están abiertas al flujo.

[0164] La fig. 16 es una gráfica que resume los ajustes de equipo básicos para proporcionar las diferentes condiciones de funcionamiento ilustradas en las figs. 15A-15I. Antes de accionar el sistema de filtración, se abren las válvulas de la línea de suministro y retorno de glicol al intercambiador de calor, las válvulas de agua de suministro por diafiltración y las válvulas de suministro de aire comprimido al sistema de filtración como parte de las funciones iniciales. La instrumentación se configura con los valores predeterminados iniciales tal y como se indica en la fig. 16. Cuando el sistema de filtración se acciona, todas las partes automatizadas (válvulas, bombas, etc.) están configuradas con unos ajustes pre establecidos por defecto. En un modo de realización, el sistema de filtración se puede preparar para procesar accionando primero el modo de recirculación de agua. El modo de recirculación de agua es el punto inicial para todos los modos de funcionamiento. El resto de modos cambian a partir de la recirculación de agua. Por lo tanto, para los dos procesos principales, solo flujo de alimentación (FFO por sus siglas en inglés) y flujo de permeado paralelo (CCPR por sus siglas en inglés), los ajustes predeterminados son para el modo de recirculación. Una vez el proceso está listo para funcionar (la disolución y mezcla, la alimentación a temperatura, etc.) el operario cambia los ajustes predeterminados a los ajustes de procesamiento experimental adecuados con el fin de accionarlo en otro modo (por tandas, diafiltración o suministro por lotes).

[0165] El sistema de filtración en las figs. 15A-15I, por ejemplo, incluye la membrana en espiral SWM, la bomba de permeado 41 PF40, la bomba de corriente de alimentación 41 PF30 y otros componentes, por ejemplo, válvulas (43HV41, 43HV45, 43VA40, 43VC60, 43HV42, 42VC60, 41VC62, 72VC60), manómetros (PI), controladores de la válvula de presión (PIC), transmisores de presión (PT), transmisores de temperatura (TT), controlador de la válvula de temperatura (TIC), medidores de flujo (FI), transmisores de la indicación de flujo (FIT), controladores de la válvula de flujo (FIC), tanques de recogida/alimentación (TANK), intercambiador de calor (HE), transmisor del nivel del tanque (LT), controlador de la válvula de alimentación (LICZ), etc, para proporcionar un sistema de separación funcional integrado. En muchas de las configuraciones ilustradas, el módulo de membrana de filtración enrollada en espiral SWM se dispone para proporcionar un flujo de permeado paralelo mediante un bucle de recirculación de permeado 1501 (p. ej., véanse las figs. 15B-15E). En estos modos de realización, una parte de permeado descargado en la salida de permeado del módulo SWM (es decir, un extremo de salida de un tubo de recogida de permeado) se devuelve a una velocidad controlable a la entrada de permeado del tubo de recogida de permeado en el módulo de filtro SWM. Las características

del módulo SWM se ilustraban anteriormente. Una corriente de alimentación 1502 se bombea a una entrada de corriente de alimentación del módulo de filtro SWM a una velocidad controlable. La corriente de alimentación pasa por un intercambiador de calor HE antes de introducirse en el módulo de filtro SWM. El retentado sale del módulo de filtro SWM por una salida ubicada en el extremo axial opuesto del módulo SWM.

5 **[0166]** Más concretamente, la fig. 15A ilustra las condiciones de alimentación hacia delante (Modo FFO) sin que se presenten las condiciones CCPR. No se presenta una recirculación de permeado paralela en esta configuración.

[0167] En referencia a la fig. 15B, se ilustra una configuración de flujo CCPR para proporcionar condiciones de PTMU sobre una membrana en espiral como la condición de funcionamiento normal del proceso de acuerdo con un modo de realización de la presente invención. Las figs. 15G y 15I, que se tratan con más detalle a continuación, también muestran variaciones de este modo de flujo.

10 **[0168]** En referencia a la fig. 15C, puede usarse un sistema de membrana enrollada en espiral que presenta el proceso ilustrado expuesto para llevar a cabo modos de realización de PTMU nula (PTMUn) de acuerdo con la presente invención. En este modo de funcionamiento no se recoge ningún permeado. La válvula 42VC60, la bomba de recirculación de permeado y la bomba de alimentación se mantienen con sus ajustes establecidos con el fin de mantener los valores de ajuste de la presión del lado de alimentación y las velocidades del flujo cruzado tanto del permeado como del retentado. La válvula 43VC60 se cierra durante este modo de funcionamiento. Se presenta suficiente recirculación de permeado paralela para igualarse con la corriente de alimentación de forma que la PTM sea prácticamente cero en todos los lados y de forma axial en la membrana. Las configuraciones de flujo PTMUn y PTMUi ilustradas en las figs. 15C-15E representan esas fases específicas solo de un proceso de PTMUn y/o PTMUi y para el resto del tiempo del proceso, los flujos de proceso se representan mediante el modo CCPR tal y como se ilustra en la fig. 15B.

15 **[0169]** En referencia a la fig. 15D, puede usarse un sistema de membrana enrollada en espiral que presenta el proceso ilustrado expuesto para llevar a cabo modos de realización de PTMU inversa (PTMUi) de acuerdo con un la presente invención. La primera fase de PTMUi de acuerdo con cualquiera de las figs. 15D o 15E, es la provisión de condiciones de PTMUn tal y como se ilustra en la fig. 15C. En la segunda fase, los ajustes del equipo indicados en la fig. 16 se presentan para sobrepresurizar el lado de permeado del sistema. En concreto, la válvula de pulso 43VA40 puede abrirse para sobrepresurizar el lado de permeado hasta que el flujo neto en FD4261 se aproxime a cero, lo que indica que las condiciones de retrolavado se han establecido sobre la membrana del módulo SWM.

20 **[0170]** En referencia a la fig. 15E, se trata de un modo para proporcionar las condiciones de PTMUi alternativo al ilustrado en la fig. 15D. Esta primera fase de PTMUi de acuerdo con la fig. 15E también es la provisión de condiciones de PTMUi tal y como se ilustra en la fig. 15C. A continuación, el lado de alimentación del sistema presenta presión negativa usando los ajustes del equipo tal y como se indica en la fig. 16, lo que indica que las condiciones de retrolavado se han establecido sobre la membrana del módulo SWM. En concreto, la válvula 41 VC62 puede abrirse para permitir el desvío del flujo de alimentación desde la salida a la entrada de la bomba de alimentación, reduciendo así el flujo de alimentación a la membrana.

25 **[0171]** La lógica de control de ejemplo para proporcionar los modos de funcionamiento de PTMUn o PTMUi en el sistema de microfiltración de las figs. 15C-E incluye los siguientes pasos, con las siguientes definiciones del temporizador:

- 40 T20= tiempo de cierre antes de la reactivación del control automático.
 T21= tiempo del ciclo PTMUn.
 T22= tiempo del ciclo en modo de PTMUi 1.
 T23= tiempo del ciclo en modo de PTMUi 2.
 T24= tiempo entre el final del ciclo y el inicio del siguiente ciclo.

Pasos de la lógica de control:

- 45 1. Inicio de la secuencia PTMUn.
 2. Bloquee la velocidad de la bomba de alimentación (41PF30).
 3. Bloquee la velocidad de la bomba de reciclado de permeado (41PF40).
 4. Bloquee la posición de la válvula de control de salida de retentado (42VC60).
 5. La válvula de control de bucle de permeado (43VC60) cierra.
 50 6. El valor diferencial de flujo (FD 4261) cae por debajo de 0,05 LPM.
 7. Si T22=0, vaya al paso 9.
 8. Si T22=X segundos, inicie la subrutina PTMUi 1.
- 55 1. Abra la válvula de pulso PTMUi (43VA40).
 2. Inicie la cuenta atrás T22.
 3. Una vez ha transcurrido T22, cierre la válvula de pulso PTMUi (43VA40).

4. Vaya al paso 11.

9. Si $T_{23}=0$, vaya al paso 11.

10. Si $T_{23}=X$ segundos, inicie la subrutina PTMUi 2.

1. Active la válvula de desvío de retentado (41VC62).

2. Abra la válvula hasta que el valor diferencial de flujo (FD 4261) alcance el valor SP (valor de ajuste). Nota: SP será un flujo neto negativo.

3. Una vez se ha alcanzado SP, inicie la cuenta atrás T23.

4. Una vez ha transcurrido T23, cierre la válvula de desvío de retentado (41 VC62).

5. Vaya al paso 11.

11. Una vez el tiempo del ciclo ha transcurrido, reactive el control automatizado de la válvula de control del bucle de permeado (43VC60).

12. Inicie la cuenta atrás T20.

13. Una vez ha transcurrido T20, reactive el control automatizado de la bomba de alimentación (41 PF30), la bomba de reciclaje de permeado (41PF40) y la válvula de control de salida de retentado (42VC60).

14. Fin de la secuencia PTMUn o PTMUi.

15. Inicio de la cuenta atrás T24 para el siguiente ciclo.

[0172] La fig. 15F, al igual que la fig. 15A, ilustra condiciones de alimentación hacia delante (Modo FFO) sin que se presenten condiciones CCPR. No se presenta una recirculación de permeado paralela en esta configuración. A diferencia de la fig. 15A, las válvulas 41 VC60 y 41VH41 se abren para permitir la introducción de agua por diafiltración en esta ilustración.

[0173] La fig. 15G, al igual que la figura 15B, ilustra las condiciones CCPR que se presentan. Como variación de la fig. 15B, en la figura 15G, las válvulas 41 VC60 y 41VH41 se abren para permitir la introducción de agua por diafiltración en esta ilustración.

[0174] La fig. 15H, al igual que la fig. 15A, ilustra solo las condiciones de alimentación hacia delante, sin la recirculación de permeado paralela (Modo FFO). No se presenta una recirculación de permeado paralela en esta configuración. A diferencia de la fig. 15A, la válvula de permeado 43VA42 se abre para permitir el desvío de una parte del permeado al tanque de sujeción de retentado 41B20 para reciclar el permeado al lado de retentado del sistema.

[0175] La fig. 15I, al igual que la figura 15B, ilustra las condiciones CCPR que se presentan. Como variación de la fig. 15C, en la figura 15I, la válvula de permeado 43VA42 se abre para permitir el desvío de una parte del permeado al tanque de sujeción de retentado 41B20 para la recirculación del permeado también por el lado de retentado del sistema.

[0176] De acuerdo con diferentes modos de realización de la presente invención como los que se ilustran en la fig. 15B, se mantiene un flujo durante el modo de flujo CCPR (PTMU) de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 L/m²/h, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 L/m²/h a lo largo de la membrana en espiral durante las fases de separación de los ciclos de filtración.

[0177] En diferentes modos de realización, las fases de desincrustación (PTMU nula o reducida y/o PTMUi) de los procesos de acuerdo con modos de realización de la presente invención se controlan para que tengan lugar de forma periódica, por ejemplo, a intervalos de aproximadamente 1 minuto a 12 minutos durante aproximadamente de 1 a 60 segundos. El tipo de corriente de alimentación que se procesa puede afectar a la selección de estas variables. Por ejemplo, para algunas corrientes de alimentación, puede aplicarse una fase de desincrustación cada pocos minutos (p. ej., algunas proteasas) y para una corriente más diluida, puede aplicarse con menos frecuencia, incluso, por ejemplo, aproximadamente cada hora o varias horas (p. ej., agua salobre). En diferentes modos de realización, durante la desincrustación, la presión transmembrana (PTM) varía menos de un 40 %, por ejemplo, menos de un 20 % y, por ejemplo, menos de un 10 % a lo largo de toda la longitud axial de la membrana en comparación con el valor de la PTM en cualquier extremo axial de la membrana. En diferentes modos de realización, los pasos de retentado y permeado se mantienen de forma continua bajo presiones positivas de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 60 bar, concretamente de 0,1 a aproximadamente 10 bar, durante los ciclos de retrolavado. De acuerdo con diferentes modos de realización, el proceso de filtración puede llevarse a cabo con presiones transmembranas que varían desde 0,1 bar a aproximadamente 60 bar, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 bar, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 bar, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 bar. El límite más bajo de la gama de PTM puede determinarse por la elección del sistema de membrana. El término "bar" se define como una unidad de presión correspondiente a 10⁵ Pa. Se puede considerar que las presiones convencionales están dentro de la gama de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 bar; sin embargo, esta gama puede variar dependiendo de, por ejemplo, la proteína que se filtre o del medio de filtración que se use. Se puede considerar que las presiones altas comienzan por encima de aproximadamente 2,0 bar. El sistema y los procesos aquí descritos pueden funcionar con presiones altas y/o convencionales.

5 **[0178]** En un modo de realización adicional de acuerdo con las indicaciones de la presente invención, puede usarse la limpieza con aire como una mejora del proceso. La limpieza con aire puede utilizarse inyectando de forma periódica burbujas de aire micronizadas en el bucle de recirculación de permeado antes de la entrada del módulo de filtración. Las burbujas de aire proporcionarían fuerza extra al eliminar los restos incrustados que pueden acumularse en el lado de retentado de la membrana. Esto proporciona la ventaja de una desincrustación más eficaz o de que se necesite menos flujo de permeado inverso para proporcionar un nivel equivalente de desincrustación. Se prefiere un sistema orientado de forma vertical para este modo de realización opcional que implica limpieza con aire, donde los flujos de líquido se dirigen hacia arriba. Esto facilitaría la limpieza del aire del sistema.

10 **[0179]** Entre los ejemplos de diferentes materiales de membrana que pueden usarse en las membranas del proceso o sistema se encuentran polisulfona (PS), polietersulfona (PES), polifluoruro de vinilideno (PVDF), poliarilsulfona, celulosa regenerada, poliamida, polipropileno, polietileno, politetrafluoroetileno (PTFE), acetato de celulosa, poliacrilonitrilo, copolímero de vinilo, poliamidas, policarbonato o mezclas de estos o similares. Las dimensiones del poro de la membrana pueden variar dependiendo del material de la membrana y su aplicación. En diferentes modos de realización, la membrana puede tener un tamaño de poro de filtro de aproximadamente 0,005 micrones a aproximadamente 0,05 micrones, de aproximadamente 0,05 micrones a aproximadamente 0,5 micrones, de aproximadamente 0,5 micrones a aproximadamente 1 micrón, de aproximadamente 1 micrón a aproximadamente 5 micrones, de aproximadamente 5 micrones a aproximadamente 10 micrones o de aproximadamente 10 micrones a aproximadamente 100 micrones. En un modo de realización de ejemplo, la membrana comprende una membrana de PVDF, polisulfona o polietersulfona que tiene un tamaño de poro de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 5 micrómetros y, en concreto, por ejemplo, de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 2 micrómetros.

[0180] Aunque las presentes indicaciones se ilustran aquí puestas en marcha con membranas de hoja en espiral, donde concretamente se consiguen resultados beneficiosos y sorprendentes, se entenderá que las presentes indicaciones incluyen modos de realización en otros formatos de filtro, por ejemplo, de placa y bastidor, tubos de cerámica, fibra hueca, un filtro de acero inoxidable u otras configuraciones de filtro.

25 **[0181]** En diferentes modos de realización, un sistema de filtración puede controlarse mediante un controlador. El controlador puede tener un papel a la hora de regular diferentes parámetros del proceso de filtración, por ejemplo, PTM, CF, velocidad de permeado neta, flujo, pureza y rendimiento. El sistema puede también comprender válvulas que ayudan en la regulación del sistema. Puede determinarse un esquema de control adecuado basándose en las necesidades para filtrar o purificar compuestos que sean de interés.

30 **[0182]** De acuerdo con diferentes modos de realización, el sistema de filtración puede comprender una pluralidad de sensores para recoger datos sobre una muestra de fluidos al tiempo que fluye por la trayectoria de proceso de fluido. En diferentes modos de realización, el sistema de filtración puede comprender una red de procesamiento de datos electrónica capaz de, al menos, recibir, transmitir, procesar y registrar los datos asociados al funcionamiento de dichas bombas, válvulas y sensores y donde los datos registrados recogidos durante el proceso de filtración de flujo son lo suficientemente exhaustivos para permitir el control del proceso de filtración.

35 **[0183]** De acuerdo con diferentes modos de realización, los sensores pueden comprender detectores que miden el caudal, la presión, la concentración, el pH, la conductividad, la temperatura, la turbidez, la absorbancia ultravioleta, la fluorescencia, el índice de refracción, la osmolaridad, los sólidos secos, la luz infrarroja cercana o la luz infrarroja transformada de Fourier. Dichos detectores pueden usarse supervisar y controlar el progreso y la seguridad de los procedimientos de filtración.

[0184] De acuerdo con diferentes modos de realización, el sistema puede comprender un sistema de microfiltración que está diseñado o adaptado de forma que el sistema de filtración está dispuesto para la automatización parcial o completa del autocontrol durante una secuencia de producción.

45 **[0185]** Aquellos expertos en la técnica deben entender que el funcionamiento óptimo del sistema depende del conocimiento de cómo un material de alimentación concreto y un compuesto del producto se comporta bajo diferentes condiciones de funcionamiento y que este conocimiento se recoja normalmente en estudios a escala piloto o industrial.

50 **[0186]** Para un conjunto de condiciones de proceso y una configuración de equipo dados, puede realizarse una muestra previa del sistema de fabricación para conocer de forma empírica cómo un producto y alimentación concreta responderá a diferentes conjuntos de condiciones de procesamiento aplicadas sobre el sistema aquí ejemplificado. Por ejemplo, dichos estudios empíricos pueden usarse para desarrollar un modelo predictivo, que incluya algoritmos matemáticos, de las relaciones entre los valores de parámetros detectados, un ajuste deseado para cambiar el valor de un parámetro funcional y la elección y grado de ajustes que han de hacerse a los parámetros funcionales para mantenerlos constantes durante el ajuste del resto de parámetros. Con el fin de poner en práctica dicho modelo predictivo, el controlador puede comprender un controlador lógico programable (PLC por sus siglas en inglés) que tiene acceso al código informático, incluido en un hardware microelectrónico fijado sobre una placa madre o similar y/o un software cargado sobre un ordenador remoto (no mostrado) en comunicación con este mediante la interfaz gráfica inferior. Los módulos PLC disponibles comercialmente pueden modificarse para soportar estas funcionalidades

basándose en las indicaciones y orientaciones provistas en la presente memoria. El sistema controlador puede tener tanto componentes de hardware como de software, que pueden adaptarse para desarrollar y poner en práctica dichos algoritmos para el control del procesamiento tal como se ejemplifica en la presente memoria.

5 **[0187]** De acuerdo con diferentes modos de realización, todos los procesos, aparatos y sistemas aquí descritos se pueden utilizar con caldos de fermentación, productos farmacéuticos, productos químicos, lácteos, soja y otras industrias alimentarias, etc. De acuerdo con diferentes modos de realización, todos los procesos, aparatos y sistemas aquí descritos se pueden utilizar con separaciones líquido/sólido llevadas a cabo en soluciones acuosas de proteínas, polipéptidos y polímeros producidos de forma biológica y pequeños compuestos de moléculas, que pueden estar en una mezcla de virus o células (bacterianas, fúngicas, anfibias, reptiles, aves, mamíferas, insectos, vegetales o quimeras),
10 restos celulares, componentes de medios residuales, biopolímeros no deseados producidos por las células huésped y contaminantes introducidos en el sistema durante el tratamiento del caldo que pueden darse en la preparación para la microfiltración. Los procesos, aparatos y sistemas pueden usarse para el procesamiento de las corrientes de alimentación que se producen durante la recuperación de las moléculas deseadas, por ejemplo, precipitados, solventes de extractos acuosos y pastas de cristal. En diferentes modos de realización, un sistema de filtración puede comprender un aparato de filtración, sin embargo, en algunos modos de realización se hace referencia a un sistema de filtración que puede usarse indistintamente en referencia a un aparato de filtración o una máquina de filtración.

20 **[0188]** En diferentes modos de realización, los compuestos o componentes de interés pueden ser una proteína, un polipéptido, un ácido nucleico, una glicoproteína, otro biopolímero o un pequeño compuesto de moléculas. En diferentes modos de realización, los compuestos pueden comprender proteínas terapéuticas, por ejemplo, anticuerpos, proteínas terapéuticas activas de forma enzimática (enzimas) y hormonas. También pueden comprender, por ejemplo, proteínas estructurales, por ejemplo, colágeno, elastina y moléculas relacionadas. Las hormonas pueden incluir, sin carácter limitativo, una hormona que estimula el folículo, una hormona luteinizante, factor que libera corticotropina, somatostatina, hormona gonadotroina, vasopresina, oxitocina, eritropoyetina, insulina y similares. Las proteínas terapéuticas pueden incluir, sin carácter limitativo, factor de crecimiento, que es una proteína que se une a receptores en la superficie celular con el resultado primario de activar la proliferación celular y/o diferenciación, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento de fibroblastos, factores de crecimiento similares a la insulina, factores de crecimiento de transformación y similares.

30 **[0189]** De acuerdo con diferentes modos de realización, las enzimas pueden producirse mediante un proceso a escala industrial. Se puede usar cualquier enzima, y una lista de enzimas sin carácter limitativo incluye fitasas, xilanasas, β -glucanasas, fosfatasas, proteasas, amilasas (alfa o beta), glucoamilasas, celulasas, fitasas, lipasas, cutinasas, oxidasas, transferasas, reductasas, hemicelulasas, mananasas, esterases, isomerasas, pectinasas, lactasas, peroxidasas, lacasas, otras enzimas redox y mezclas de estas.

35 **[0190]** En diversos modos de realización, la enzima recuperada es una hidrolasa, que incluye, sin carácter limitativo, proteasas (bacterianas, fúngicas, ácidas, neutras o alcalinas), amilasas (alfa o beta), lipasas, celulasas y mezclas de estos, por ejemplo, enzimas vendidas bajo las marcas comerciales Purafect®, Purastar®, Properase®, Puradax®, Clarase®, Multifect®, Maxacal®, Maxapem®, y Maxamyl® de Genecor Division, Danisco US, Inc. (Patente estadounidense 4.760.025 y WO 91/06637); Alcalase®, Savinase®, Primase®, Durazyme®, Duramyl®, Clazinase®, y Termamyl® vendidas por Novo Industries A/S (Dinamarca).

40 **[0191]** Las celulasas son enzimas que hidrolizan las uniones β -D-glucosídicas en celulosas. Las enzimas celulolíticas se han dividido normalmente en tres clases principales: endoglucanasas, exoglucanasas o celobiohidrolasas y β -glucosidasas (J. Knowles *et al.*, *TIBTECH* (1987) 5:255-261). Un ejemplo de una celulasa es Multifect® BGL, disponible en Genecor Division, Danisco US, Inc.. Las celulasas pueden hacerse a partir de las especies, por ejemplo, *Aspergillus*, *Trichoderma*, *Penicillium*, *Humicola*, *Bacillus*, *Cellulomonas*, *Thermomonospora*, *Clostridium*, e *Hypocrea*.
45 Se han descrito numerosas celulasas en la literatura científica, ejemplos de las cuales incluyen: de *Trichoderma reesei*, S. Shoemaker *et al.*, *Bio/Technology* (1983) 1:691-696, que revela CBHI; T. Teeri *et al.*, *Gene* (1987) 51:43-52, que revela CBHII; M. Penttila *et al.*, *Gene* (1986) 45:253-263, que revela EGI; M. Saloheimo *et al.*, *Gene* (1988) 63:11-22, que revela EGII; M. Okada *et al.*, *Appl Environ Microbiol* (1988) 64:555-563, que revela EGIII; M. Saloheimo *et al.*, *Eur J Biochem* (1997) 249:584-591, que revela EGIV; y A. Saloheimo *et al.*, *Molecular Microbiology* (1994) 13:219-228, que revela EGV. También se han descrito exo-celobiohidrolasas y endoglucanasas de especies diferentes a *Trichoderma*, por ejemplo, Ooi *et al.*, 1990, que revela la secuencia de ADNc que codifica endoglucanasa F1-CMC producida por *Aspergillus aculeatus*; T. Kawaguchi *et al.*, 1996, que revela la clonación y secuenciación del ADNc que codifica beta-glucosidasa 1 de *Aspergillus aculeatus*; Sakamoto *et al.*, 1995, que revela la secuencia de ADNc que codifica endoglucanasa CMCasa-1 de *Aspergillus kawachii* IFO 4308; y Saarihtti *et al.*, 1990 que revela una endoglucanasa de *Erwinia carotovora*.
50

55 **[0192]** Las proteasas incluyen, sin carácter limitativo, serina proteasa, metaloproteasa, tiol proteasa o proteasa ácida. En algunos modos de realización, la proteasa será una serina proteasa (por ejemplo, subtilisina). Las serina proteasas son bastante conocidas en la técnica y se hace referencia a Markland *et al.*, *Honne-Seyler's Z Physiol. Chem* (1983) 364:1537 - 1540; J. Drenth *et al.* *Eur J Biochem* (1972) 26:177 - 181; Patentes estadounidenses nº 4.760.025 (RE

34.606), 5.182.204 y 6.312.936 y EP 0 323.299. Los medios para medir la actividad proteolítica se revelan en K.M. Kalisz, "Microbial Proteinases" *Advances in Biochemical Engineering and Biotechnology*, A. Fiecht Ed. 1988.

5 **[0193]** Las xilanasas incluyen, sin carácter limitativo, xilanasas de *Trichoderma reesei* y una variante de xilanasas de *T. reesei* ambas disponibles en Danisco A/S, Dinamarca y/o Genencor Division, Danisco US Inc., Palo Alto, California, así como otras xilanasas de *Aspergillus niger*, *Aspergillus kawachii*, *Aspergillus tubigensis*, *Bacillus circulans*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus subtilis*, *Neocallimastix patriciarum*, *Streptomyces lividans*, *Streptomyces thermoviolaceus*, *Thermomonospora fusca*, *Trichoderma harzianum*, *Trichoderma reesei*, *Trichoderma viride*.

10 **[0194]** Ejemplos de fitasas son Finase L®, una fitasa de *Aspergillus* sp., disponible en AB Enzymes, Darmstadt, Alemania; Phyzyme™ XP, una fitasa de *E. coli*, disponible en Danisco, Copenhague, Dinamarca, y otras fitasas de, por ejemplo, las siguientes especies: *Trichoderma*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Buttiauxella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Penicillium*, *Humicola*, *Bacillus*, y *Peniophora*.

15 **[0195]** Las amilasas pueden ser, por ejemplo, de especies como *Aspergillus*, *Trichoderma*, *Penicillium*, *Bacillus*, por ejemplo, *B. subtilis*, *B. stearothermophilus*, *B. lentus*, *B. licheniformis*, *B. coagulans*, y *B. amyloliquefaciens*. Se derivan amilasas fúngicas adecuadas de *Aspergillus*, por ejemplo, *A. oryzae* y *A. niger*. Las proteasas pueden ser de especies *Bacillus amyloliquefaciens*, *Bacillus lentus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*, y *Aspergillus* y *Trichoderma*

20 **[0196]** Las listas de enzimas anteriores son solo ejemplos y no pretenden ser exclusivos. Por ejemplo, otros organismos huésped que producen enzimas pueden incluir *Mucor* sp, *Kluyveromyces* sp, *Yarrowia* sp, *Acremonium* sp, *Neurospora* sp, *Myceliophthora* sp, y *Thielavia* sp. Puede usarse cualquier enzima en los modos de realización de acuerdo con las presentes indicaciones, incluyendo de tipo salvaje, recombinantes y variantes de enzimas de fuentes bacterianas, fúngicas, vegetales y animales y enzimas ácidas, neutras o alcalinas de pH activo.

[0197] De acuerdo con diferentes modos de realización, este proceso también puede usarse para la purificación de polímeros producidos de forma biológica, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido polihidroxibutírico y compuestos similares. Sin embargo, de ningún modo, el método o sistema pretender limitarse a la preparación o procesamiento de los polímeros anteriores.

25 **[0198]** De acuerdo con diferentes modos de realización, este proceso también puede utilizarse para la purificación de pequeños compuestos de moléculas producidos de forma biológica, por ejemplo, vitaminas (por ejemplo, ácido ascórbico), etanol, propanediol, aminoácidos, tintes orgánicos (por ejemplo, colorante índigo), nutracéuticos (por ejemplo, betaina y carnitina), sabores (por ejemplo, butilo, butirato), fragancias (por ejemplo, terpenos), ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido succínico, cítrico y oxálico), antibióticos (por ejemplo, eritromicina), productos farmacéuticos (por ejemplo, estatinas y taxanos), antioxidantes (por ejemplo, carotenoides), esteroides y ácidos grasos. Sin embargo, de ningún modo, este método o sistema pretende limitarse a la preparación o procesamiento de los pequeños compuestos de moléculas.

35 **[0199]** La pureza deseada del componente o compuesto de interés en el permeado, retentado o pasta celular puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 100 %. En diferentes modos de realización, la pureza del componente de interés puede ser de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % puro, por ejemplo, de aproximadamente 25 % a aproximadamente 50 % puro, por ejemplo, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 75 % puro, por ejemplo, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 90 % puro, por ejemplo, de aproximadamente 90 % a aproximadamente 95 % puro, por ejemplo, de aproximadamente 95 % a aproximadamente 97 % puro o de aproximadamente 97 % a aproximadamente 99 % puro.

40 **[0200]** De acuerdo con diferentes modos de realización, el líquido de alimentación para el proceso puede obtenerse de un organismo de producción o de células de producción. El organismo de producción puede ser un virus, bacteria u hongo. Las células de producción pueden comprender células procariotas o eucariotas. En diferentes modos de realización, las células de producción pueden comprender células bacterianas, células de insectos, células mamíferas, células fúngicas, células vegetales o una línea celular de lo que anteriormente se ha denominado células. Las líneas celulares pueden comprender células de mamíferos, aves, anfibios o insectos. Las células pueden estar transformadas o transfectadas con ADN u otros ácidos nucleicos de interés, de forma que las células expresen un biopolímero de interés. Los métodos de transformación y/o transfección celular son ya conocidos en la técnica y pueden encontrarse, por ejemplo, en la patente estadounidense nº 7.005.291, que se incorpora aquí en su totalidad como referencia.

50 **[0201]** En diferentes modos de realización, el líquido de alimentación puede obtenerse a partir de células no transformadas o no transfectadas o a partir de otras fuentes, por ejemplo, tejido vegetal o animal, de forma que el líquido de alimentación obtenido a partir de la fuente puede hacerse fluir por un sistema de filtración con múltiples etapas. En diferentes modos de realización, el líquido de alimentación puede obtenerse de organismos o células transgénicas, por ejemplo, mamíferos transgénicos. Los resultados del proceso pueden ser independientes de la materia prima o de inicio que entra en el proceso como líquido de alimentación. El proceso puede aplicarse a caldos obtenidos a partir de la extracción de materia vegetal o animal y procesar formas intermedias o finales de productos que pueden comprender pastas de cristal, precipitados, permeados, retentados, pasta celular o extractos. En diferentes

modos de realización, la corriente de alimentación que ha de separarse puede comprender, por ejemplo, al menos un 25 %, por ejemplo, al menos un 15 % y, por ejemplo, al menos un 5 % de contenido de sólidos dispersos.

[0202] De acuerdo con diferentes modos de realización, un organismo de producción bacteriana puede ser de cualquier especie bacteriana, por ejemplo, *Bacillus*, *Streptomyces* o *Pseudomonas* sp., por ejemplo, de *Bacillus subtilis*, *Bacillus clausii*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus alkalophilus*, *Escherichia coli*, *Pantoea citrea*, *Streptomyces lividans*, *Streptomyces rubiginosus* o *Pseudomonas alcaligenes*.

[0203] De acuerdo con diferentes modos de realización, el sistema de filtración puede comprender un intercambiador de calor en comunicación fluida con las corrientes de alimentación y permeado para enfriar las especies enzimáticas por debajo de las temperaturas de activación hasta el punto en el que las temperaturas de activación sean más bajas que la temperatura ambiente en el área de proceso. De esta forma, puede evitarse o inhibirse la autólisis de las enzimas durante el procesamiento. Por ejemplo, una corriente de alimentación que comprende una proteasa sérica puede procesarse con temperaturas de proceso mantenidas en una gama de temperatura que varía desde aproximadamente 15 °C o menos. Con este fin, los intercambiadores de calor pueden colocarse a lo largo de la línea de corriente de alimentación corriente arriba del módulo de membrana y de la línea de permeado corriente abajo del módulo.

[0204] En la práctica comercial, es útil disponer un conjunto de elementos de membrana en serie en una única carcasa. Por ejemplo, puede haber varios (p. ej., 4, 6 o más) elementos de membrana dispuestos de extremo a extremo en una única carcasa. Esto proporciona ahorros frente a las carcasas con un único elemento al reducirse la cantidad de accesorios necesarios, espacio ocupado en general, canalización, válvulas de control e instrumentación. Sin embargo, esto crea un problema para la filtración de baja presión (microfiltración y ultrafiltración). Como la caída de presión en cada elemento es normalmente significativa comparada con la presión transmembrana del elemento corriente arriba, 10 % o más, la presión transmembrana puede reducirse de forma considerable en los elementos corriente abajo. Esto lleva normalmente a sistemas que funcionan con PTM óptima en los elementos corriente arriba y también restringe cuánto flujo cruzado puede usarse debido al aumento de PTM resultante. Esto es más importante en la microfiltración donde se prefieren PTM más bajas y altos flujos cruzados para minimizar la incrustación. También es una consecuencia importante para la limpieza, donde la permeación por los elementos corriente arriba podría ser tan alta cuando la membrana queda limpia y recupera su flujo de agua limpio, que básicamente priva a los elementos corriente abajo de la alimentación de limpieza, evitando así la exposición a los flujos cruzados de solución de limpieza necesarios para una limpieza eficaz. El resultado sería una limpieza incompleta o tiempos de ciclos de limpieza más largos.

[0205] El hecho de recircular el permeado con el fin de controlar la presión transmembrana conlleva estos problemas. Como la PTM y el flujo cruzado pueden controlarse de forma independiente, la velocidad del flujo cruzado de la alimentación puede aumentarse o reducirse sin impactar de forma negativa a la PTM. Esto tiene ventajas en un único elemento, pero esta ventaja se acentúa en una serie de elementos. Cuanto más larga sea la longitud de trayectoria de la alimentación, mayor será la discrepancia entre la PTM alta y baja en cualquier extremo del sistema de filtración. Asimismo, para la limpieza u otros procesos en los que la permeación por el elemento corriente arriba es lo suficientemente alta para impactar en el flujo cruzado de alimentación en los elementos corriente abajo, se puede disminuir la PTMU para el sistema con el fin de reducir la velocidad de permeación, garantizando así un flujo cruzado adecuado para todos los elementos.

[0206] Asimismo, se pueden manipular determinados diseños de FRE para usarlos en un sistema en serie. Como los tubos de recogida de permeado de un conjunto de membranas en serie están todos interconectados, el flujo de permeado aumenta cuando el flujo progresa desde la entrada a la salida de un sistema de filtración. Dependiendo de la velocidad de recirculación del permeado y la contribución de permeación de la filtración, se puede imaginar que el flujo de permeado total en la salida podría sobrepasar el flujo de permeado total (solo la velocidad de recirculación) en la entrada. En este caso, la caída de presión por unidad de longitud variará en todo el sistema cuando la caída de presión sea una función de la velocidad del flujo al cuadrado. Con el fin de mantener una caída de presión más lineal a lo largo de todo el sistema de filtración, se necesita un FRE que proporcione menos resistencia cuando el flujo avance hacia abajo por el tubo de recogida de permeado. Se puede regular cualquier FRE con el fin de proporcionar más o menos resistencia, p. ej., se puede aumentar el tamaño de los rodamientos de bolas para reducir la resistencia al flujo. La inserción tubular afilada tiene la ventaja dual de que no solo está diseñada fácilmente para proporcionar una caída de presión predicha en una gama de flujos predicha en un elemento, sino que también tiene diámetros afilados regulados para responder al aumento de velocidades de flujo de varios elementos en serie. Por ejemplo, el área de flujo de permeado de un elemento corriente abajo podría aumentarse al disminuir el diámetro de la inserción del tubo de permeado, reduciendo así la resistencia al flujo con el fin de responder al aumento en la velocidad de flujo debido a la permeación por el filtro.

EJEMPLOS

[0207] Los siguientes ejemplos representan simplemente diferentes modos de realización de la presente invención. Los ejemplos no pretenden limitar la presente invención de ningún modo.

[0208] En los ejemplos 1-3, los experimentos se llevaron a cabo para determinar el flujo y el paso de los diferentes

caldos *Bacillus* en un sistema en espiral que tiene la disposición de procesamiento ilustrada en la fig. 17, que es similar a las disposiciones descritas en relación con las figs. 15B-15E con varias modificaciones. Se probaron en este sistema de filtración los diferentes elementos de membrana proporcionados por el vendedor y los diferentes caldos de fermentación. En referencia a la fig. 17, se usó un sistema de membrana enrollada en espiral que tiene la disposición de procesamiento ilustrada para poner en práctica los modos de flujo CCPR y PTMU inversa (PTMUi) intermitente de acuerdo con la presente invención. El sistema de filtración ilustrado en la fig. 17 incluye una membrana en espiral 1701 (SWM), una bomba de permeado 1703, una bomba de corriente de alimentación 1709 y otros componentes, por ejemplo, válvulas (1706, 1720-1723), manómetros (PI), transmisores de presión (PT), controladores de válvulas, transmisores de temperatura (TT), medidores de flujo (FI), transmisores de la indicación de flujo (FIT), controladores de la válvula de flujo (FIC), tanques de recogida/alimentación (TANK), intercambiador de calor 1715 (HE), controlador de la temperatura de la válvula (TIC), transmisor del nivel del tanque (LT), controlador de la válvula de alimentación (LICZ), etc, para proporcionar un sistema de separación funcional integrado. El módulo de membrana de filtración enrollada en espiral 1701 está dispuesto para proporcionar un flujo de permeado paralelo mediante un bucle de recirculación de permeado 1704 que incluye la válvula de restricción 1706 y la bomba de permeado 1703. La bomba de permeado 1703 se puede controlar para devolver una parte del permeado descargado en la salida de permeado 1705 del módulo 1701 (es decir, un extremo de salida de un tubo de recogida de permeado) a una velocidad controlable hacia la entrada de permeado 1707 del tubo de recogida de permeado dispuesto en el módulo de filtro 1701. Las características del módulo 1701 se ilustran con más detalle a continuación. La bomba de corriente de alimentación 1709 se proporciona para suministrar una corriente de alimentación que ha de separarse a una entrada de corriente de alimentación 1711 del módulo de filtro 1701 a una velocidad controlable. La corriente de alimentación se pasa por un intercambiador de calor 1715 antes de introducirse en el módulo de filtro 1701. El retentado sale del módulo de filtro 1701 por la salida 1713 ubicada en el extremo opuesto axial del módulo. La bomba de permeado 1703, la bomba de corriente de alimentación 1709 y las válvulas de control se controlan mutuamente como se ha descrito en la presente memoria con el fin de proporcionar los modos de funcionamiento PTMU y PTMUi.

Ejemplo 1.

[0209] En las secuencias 1-4, los experimentos de VCF se llevaron a cabo en un caldo de fermentación usando membranas de polisulfona (PS) con un tamaño de poro nominal de 0,2 µm de Alfa Laval. El organismo huésped y la enzima en el caldo de alimentación es un caldo *B. subtilis* y la enzima proteasa, obtenida como caldo FNA de Genencor Division, Danisco US, Inc.. La temperatura de funcionamiento era 15 °C, el pH del caldo era 5,8 y se usaron bolas de plástico sólidas con un diámetro de 3 mm como elemento de resistencia al flujo (FRE). Los FRE se compactaron en el tubo de recogida de la membrana enrollada en espiral hasta que llenaron el tubo entre sus extremos axiales y se sujetaron con placas de disco perforadas en cada extremo del tubo. Se evaluó el funcionamiento de los modos de filtración PTMU y PTMU/PTMUi. Inicialmente, se evaluaron dos formas diferentes de sobrepresurizar el permeado, que eran retrasar la bomba de alimentación o acelerar la bomba de recirculación de permeado.

[0210] Las secuencias 1-4 se llevaron a cabo bajo las siguientes condiciones. La secuencia 1 era una secuencia de control en la que no se aplicaba PTMU. La PTM media era 1,5 bar y el flujo de alimentación era 9,9 m³/h. En la secuencia 2, solo se aplicó el modo PTMU sin PTMUi. Se incluyó el FRE en el tubo de recogida de permeado pero no se aplicó la fase de desincrustación. La PTMU era 1 bar y el flujo de alimentación era 11,8 m³/h. En la secuencia 3, se llevó a cabo el modo PTMU/PTMUi con la PTMU a 1 bar y el flujo de alimentación a 12 m³/h. Se realizó el PTMUi durante 1 minuto cada 10 minutos reduciendo la velocidad de la bomba de alimentación. La velocidad de la bomba se redujo hasta que se observó un flujo de permeado negativo neto. Esto indicaba el flujo inverso en la membrana. En la secuencia 4, se llevó a cabo el modo PTMU/PTMUi con la PTMU a 1 bar y el flujo de alimentación a 12 m³/h. Se realizó el PTMUi durante 1 minuto cada 10 minutos aumentando la velocidad de la bomba de permeado. La velocidad de la bomba se aumentó hasta que se observó un flujo de permeado negativo neto. Esto indicaba el flujo inverso en la membrana.

[0211] Los resultados de las secuencias 1-4 se indican en las tablas 1-4. Los resultados para el flujo con diferentes resultados para VCF se marcan en las figs. 18 y 19 y los resultados del paso se marcan en la fig. 15. Entre otros descubrimientos, los resultados en las figs. 18 y 19 muestran que añadir PTMU tuvo como resultado un flujo más lento a menos que se combinara con PTMUi. Donde se observó menos disminución de flujo fue en la secuencia 3 en la que se llevó a cabo el modo PTMU/PTMUi que incluía el ajuste de la velocidad de la bomba de alimentación. La fig. 20 indica que todas las secuencias que usan PTMU tenían mejoras importantes en el paso general.

Tabla 1

Secuencia 1	Alfa Laval 0,2 um, Control					Paso acumulativo (%)
Permeado (L)	Tiempo (H)	VCF	Sólidos (%)	Flujo de permeado (LMH)	Promedio flujo de permeado por tiempo (LMH)	
0	0,00	0,34		34,65		
10	0,11	0,37		31,27	33,57	118%
20	0,23	0,40		27,64	29,09	88%

30	0,38	0,45		23,64	25,67	76%
40	0,54	0,50		19,64	21,82	72%
50	0,75	0,58		15,27	17,45	70%
60	1,00	0,67		13,53	14,55	82%
70	1,35	0,80		8,29	10,39	73%
80	1,92	1,00		5,89	6,42	70%

Tabla 2

Secuencia 2	Alfa Laval 0,2 um, PTMU					
Permeado (L)	Tiempo (H)	VCF	Sólidos (%)	Flujo de permeado (LMH)	Promedio flujo de permeado por tiempo (LMH)	Paso acumulativo (%)
10	0,10	0,35	6,54	26,40		77%
20	0,29	0,39	6,47	20,07	18,97	98%
30	0,50	0,43	6,8	17,45	17,45	90%
40	0,71	0,48	7,23	15,05	17,45	94%
50	0,95	0,55	7,75	12,65	15,05	89%
60	1,24	0,64	8,33	10,04	12,59	90%
70	1,54	0,76	8,97	7,42	12,09	92%
80	2,17	0,95	10,2	4,15	5,80	88%

Tabla 3

Secuencia 3	Alfa Laval 0,2 um PTMU/PTMUi (A _{abajo})					
Permeado (L)	Tiempo (H)	VCF	Sólidos (%)	Flujo de permeado (LMH)	Promedio flujo de permeado por tiempo (LMH)	Paso acumulativo (%)
10	0,10	0,38	6,57	30,55		56%
20	0,22	0,42	6,88	29,24	30,95	100%
30	0,39	0,46	7,16	23,78	20,88	112%
40	0,59	0,52	7,71	18,76	18,70	94%
50	0,80	0,59	7,79	15,49	16,63	100%
60	1,03	0,68	8,55	16,58	16,51	95%
70	1,28	0,81	9,15	13,53	14,08	99%
79	1,55	0,98	9,5	13,09	12,27	94%

Tabla 4

Secuencia 4	PTMU/PTMUi, Alfa Laval 0,2 um (P _{arriba})					
Permeado (L)	Tiempo (H)	VCF	Sólidos (%)	Flujo de permeado (LMH)	Promedio flujo de permeado por tiempo (LMH)	Paso acumulativo (%)
10	0,06	0,35	5,98	31,64		96%
20	0,20	0,39	6,17	27,27	25,57	73%
30	0,36	0,44	6,53	22,25	22,65	89%
40	0,54	0,50	6,9	20,51	20,71	98%
50	0,73	0,58	7,5	17,45	18,97	95%
60	0,96	0,69	7,81	13,31	16,06	87%
70	1,30	0,86	9,15	11,35	10,73	93%

5 [0212] En la siguiente tabla 5, el VCF conseguido, el paso general y la concentración mediante UF se resumen para las secuencias 1-4. "C" hace referencia a la disolución, "C_o" hace referencia a la concentración inicial de una disolución, "V_o" hace referencia al volumen de alimentación inicial, "V" hace referencia al volumen de retentado y "σ" hace referencia al rechazo, donde $C=C_o(V_o/V)^\sigma$

Tabla 5

Secuencia	VCF conseguido	Paso general	C	C _o	V _o	V	σ
1	0,80	73%	7,57	6	120,6	50,6	0,267657
2	0,76	91%	2,92	2,70	121	51	0,090674

3	0,81	95%	3,1	2,96	122,6	52,6	0,054653
4	0,86	93%	2,91	2,72	111,8	41,8	0,068637

Ejemplo 2

5 [0213] En las secuencias 5-11, los experimentos de VCF se llevaron a cabo en un caldo de fermentación diferente usando una configuración de procesamiento similar indicada para el ejemplo 1 donde también se evaluaron diferentes membranas entre las que se incluye una membrana en espiral con un tamaño de poro nominal de 1,2 µm de Koch como control, una membrana de polisulfona (PS) con un tamaño de poro nominal de 0,2 µm de Alfa Laval como control y también para la recogida de permeado activa y una membrana de polietersulfona con un tamaño de poro nominal de 0,05 µm de Microdyn como control y también para la recogida de permeado activa. El organismo huésped usado para producir el caldo de alimentación era el caldo *B. subtilis* y la enzima era una enzima proteasa, obtenida como caldo FN3 de Genencor Division, Danisco US, Inc.. La temperatura de funcionamiento era 15 °C.

15 [0214] Las secuencias 5-11 se llevaron a cabo bajo las siguientes condiciones. La secuencia 5 era una secuencia de control usando la membrana en espiral de Koch (Koch Membrane Systems, Inc.) en la que solo había una recogida de permeado pasiva, lo que significa que no existía ni PTMU ni recirculación de permeado paralela (es decir, no existía recogida de permeado activa). La PTM media era 1,5 bar y el flujo de alimentación era 9 m³/h. La secuencia 6 era un control usando la membrana de polisulfona (PS) de 0,2 µm en la que solo existía recogida de permeado pasiva, lo que significa que no existía ni PTMU ni recirculación de permeado paralela. La PTM media era 1,5 bar y el flujo de alimentación era 9 m³/h. En la secuencia 7, se usó una membrana de polisulfona (PS) de 0,2 µm de Alfa Laval donde se llevó a cabo el modo PTMU/PTMUi con la PTMU a 1 bar y el flujo de alimentación a 8,4 m³/h. Se realizó la PTMUi durante 30 segundos cada 10 minutos reduciendo la velocidad de la bomba de alimentación. La velocidad de la bomba se redujo hasta que se observó un flujo de permeado negativo neto. Esto indicaba el flujo inverso en la membrana. En la secuencia 8, se usó una membrana de polisulfona (PS) de 0,2 µm de Alfa Laval donde se llevó a cabo el modo PTMU/PTMUi con la PTMU a 1 bar y el flujo de alimentación a 8,2 m³/h. Se realizó la PTMUi durante 5 segundos cada 2 minutos reduciendo la velocidad de la bomba de alimentación. La velocidad de la bomba se redujo hasta que se observó un flujo de permeado negativo neto. Esto indicaba el flujo inverso en la membrana. En la secuencia 9, se usó una membrana de polietersulfona (PES) de 0,5 µm de Microdyn donde solo existía recogida pasiva de permeado, lo que significa que no existía ni PTMU ni recirculación de permeado paralela. La PTM era 1,5 bar y el flujo de alimentación era 9,8 m³/h. En la secuencia 10, se usó una membrana de polietersulfona (PES) de 0,05 µm de Microdyn donde se llevó a cabo el modo PTMU/PTMUi con la PTMU a 0,9 bar y el flujo de alimentación a 8,1 m³/h. Se realizó la PTMUi durante 5 segundos cada 2 minutos reduciendo la velocidad de la bomba de alimentación. La velocidad de la bomba se redujo hasta que se observó un flujo de permeado negativo neto. Esto indicaba el flujo inverso en la membrana. En la secuencia 11, se usó una membrana de polietersulfona (PES) de 0,05 µm de Microdyn donde se llevó a cabo el modo PTMU/PTMUi con la PTMU a 0,8 bar y el flujo de alimentación a 8,1 m³/h. Se realizó la PTMUi durante 5 segundos cada 2 minutos reduciendo la velocidad de la bomba de alimentación. La velocidad de la bomba se redujo hasta que se observó un flujo de permeado negativo neto. Esto indicaba el flujo inverso en la membrana.

35 [0215] Los resultados de las secuencias 5-11 se indican en las tablas 6-12. Los resultados para el flujo con diferentes resultados para VCF se marcan en las figs. 21 y 22 y los resultados del paso se marcan en la fig. 23. Entre otros descubrimientos, los resultados en las figs. 21-23 muestran que añadir PTMU tuvo como resultado flujos más lentos a menos que se combinara con PTMU. La fig. 23 indica que todas las secuencias que usan PTMU tenían mejoras importantes en el paso general. Donde se observó menos disminución de flujo fue en las secuencias 7, 8, 10 y 11 en las que se llevó a cabo el modo PTMU/PTMUi.

Tabla 6

Secuencia 5	Koch 1,2um, control				Promedio flujo de permeado por tiempo (LMH)	Paso acumulativo (%)
Permeado (L)	Tiempo (H)	VCF	Sólidos (%)	Flujo de permeado (LMH)		
5	0,05	0,35		33,45	39,67	
10	0,10	0,36	6,18	29,05	31,17	49%
15	0,17	0,38		24,84	26,72	56%
20	0,25	0,40	6,48	21,78	23,38	64%
30	0,44	0,45	6,93	16,95	18,70	66%
40	0,70	0,50	7,25	13,31	14,23	63%
50	1,08	0,57	7,75	9,60	9,49	62%
60	1,50	0,67	8,65	6,87	8,73	56%
70	2,17	0,80	9,31	4,58	5,45	63%

Tabla 7

ES 2 437 850 T3

Secuencia 6		Alfa Laval 0,2 um, control			
Permeado (L)	Tiempo (H)	VCF	Sólidos (%)	Flujo de permeado (LMH)	Promedio flujo de permeado por tiempo (LMH)
10,00	0,09	0,37		27,71	40,4
20,00	0,24	0,41		20,95	30,3
30,00	0,44	0,45		17,02	24,8
40,00	0,66	0,51		14,40	22,0
50,00	0,92	0,58		12,00	19,8
60,00	1,24	0,67		9,82	17,6
70,00	1,66	0,80		7,42	15,3
80,00	2,28	1,00		5,45	12,8

Tabla 8

Secuencia 7		Alfa Laval 0,2 um PTMU/PTMUi (A _{abajo} - 30s/10m)				
Permeado (L)	Tiempo (H)	VCF	Sólidos (%)	Flujo de permeado (LMH)	Promedio flujo de permeado por tiempo (LMH)	Paso acumulativo (%)
10	0,08	0,34	5,27	31,85	43,64	67%
20	0,23	0,38	5,42	33,38	25,67	64%
30	0,37	0,42	5,91	35,78	25,92	61%
40	0,50	0,48	6,31	20,51	27,56	71%
50	0,64	0,55	6,49	19,85	24,70	77%
60	0,80	0,64	7,21	18,55	23,80	85%
70	0,98	0,78	7,76	15,49	19,54	87%
80	1,18	1,00	8,81	12,00	18,70	86%

Tabla 9

Secuencia 8		Alfa Laval 0,2 um, PTMU/PTMUi (A _{abajo} - 5s/2m)				
Permeado (L)	Tiempo (H)	VCF	Sólidos (%)	Flujo de permeado (LMH)	Promedio flujo de permeado por tiempo (LMH)	Paso acumulativo (%)
0	0,05	0,34		43,64		
10	0,14	0,37		35,35	40,91	17%
20	0,26	0,41		30,55	30,30	70%
30	0,39	0,46		25,53	27,97	90%
40	0,52	0,53		29,89	27,50	85%
50	0,65	0,62		26,18	27,33	91%
60	0,79	0,75		24,00	27,73	89%
70	0,92	0,95		22,47	26,55	84%

Tabla 10

Secuencia 9		Microdyn 0,05 µm PES con separador P., control				
Permeado (L)	Tiempo (H)	VCF	Sólidos (%)	Flujo de permeado (LMH)	Promedio flujo de permeado por tiempo (LMH)	Paso acumulativo (%)
10	0,08	0,37	5,3	39,27	47,78	
20	0,18	0,41	5,67	26,40	34,54	12%
30	0,35	0,47	6,02	18,55	22,15	33%
40	0,55	0,55	6,46	13,53	17,67	39%
50	0,88	0,65	7,26	8,95	11,24	45%
60	1,41	0,81		5,45	6,84	43%

Tabla 11

Secuencia 10		Microdyn 0,05 µm PES, PTMU/PTMUi (A _{abajo} - 5s/2m)				
Permeado	Tiempo	VCF	Sólidos	Flujo de	Promedio flujo de permeado	Paso

(L)	(H)		(%)	permeado (LMH)	por tiempo (LMH)	acumulativo (%)
10	0,07	0,38		40,58	52,36	87%
20	0,18	0,41		40,36	32,73	102%
30	0,29	0,46		39,49	34,63	86%
40	0,38	0,51		37,75	37,19	86%
50	0,49	0,58		36,22	34,91	88%
60	0,59	0,68		33,60	35,00	83%
70	0,70	0,81		30,98	34,36	84%
80	0,83	1,00		26,84	27,97	86%
90	0,98	1,31		19,20	24,47	82%

Tabla 12

Secuencia	Microdyn 0,05 µm PES, PTMU/PTMUi (A _{abajo} - 5s/2m)						
11	Permeado (L)	Tiempo (H)	VCF	Sólidos (%)	Flujo de permeado (LMH)	Promedio flujo de permeado por tiempo (LMH)	Paso acumulativo (%)
	10	0,09	0,37		42,76	41,43	80%
	20	0,18	0,40		41,24	39,19	80%
	30	0,27	0,45		42,33	38,85	84%
	40	0,37	0,50		40,58	36,57	78%
	50	0,48	0,58		39,27	35,87	85%
	60	0,57	0,67		37,96	36,88	81%
	70	0,68	0,80		32,07	34,00	82%
	80	0,83	1,00		26,40	24,70	83%

[0216] En la siguiente tabla 13, se resume el VCF conseguido, el paso general y la concentración mediante UF para las secuencias 6-11.

Tabla 13

Secuencia	VCF conseguido	Paso general	C	C _o	V _o	V	σ
6	0,80	55%	3,5	2,38	121	51	0,44641
7	0,78	83%	4,68	4,00	116,2	46,2	0,17023
8	0,75	90%	4,54	4,2	108	48	0,096029
9	0,81	42%	6,2	3,7	101,64	41,64	0,578474
10	0,81	83	5,3	4,6	122,2	52,2	0,166539
11	0,80	81	5,06	4,3	120,65	50,65	0,187514

5 **Ejemplo 3**

[0217] Se llevaron a cabo estudios experimentales para investigar la distribución de la caída de presión desde la entrada a la salida en un tubo de recogida de permeado ajustado con una inserción afilada instalada en el tubo de recogida como elemento de resistencia al flujo. Con el fin de conseguir resultados adecuados, se desarrolló y retiró un sistema de membrana en espiral, Koch Membrane Systems, Inc., y se usó por separado el tubo de recogida de permeado interior para estos experimentos. El tubo de permeado se readaptó para que se pudiera inyectar agua de forma sellada en intervalos regulares a lo largo de la longitud del tubo y se midió la presión local y el caudal en los sitios de inyección mientras que se bloquearon las otras aberturas del tubo a lo largo de este. El tubo tenía aberturas de entrada y salida en los extremos opuestos para introducir agua recirculada u otro permeado de ensayo y para descargar el agua/permeado recogido en este y que pasa por el tubo particular. En referencia a la fig. 25, con motivo de este experimento, se obtuvieron de esta forma dos tubos de permeado 251 y 252 y se modificaron para instalar ocho (8) lugares de inyección, manómetros y medidores de flujo en cada tubo de permeado. Solo se muestra de forma esquemática el tubo 251 en la fig. 25 con el fin de simplificar la ilustración, ya que el tubo 252 es idéntico a este. Se instaló en cada tubo de recogida de permeado una inserción afilada que tiene la configuración general mostrada en las figs. 4A y 4D. Se interconectaron los dos tubos de permeado usando un dispositivo antitelescópico (Alfa Laval). También se instaló un dispositivo antitelescópico en cada extremo externo de los tubos de permeado. El equipo se instaló para proporcionar la configuración general mostrada en la fig. 25 donde las velocidades de inyección de permeado y recirculación de permeado paralela podrían controlarse y supervisarse.

[0218] Los ensayos se realizaron con diferentes ΔP (3,4, 3,2, 3,0, 2,5, 2,0 bar) y caudales de permeado (8 LPM, 22, LPM, 32 LPM). La inserción afilada tenía un diseño afilado con los diámetros de .91" a .90" y .90" a .89" (dos inserciones para dos tubos). Los resultados se muestran en las figs. 26-30. Estas figuras hacen referencia a los manómetros 1-8 instalados en el tubo de permeado 251 (desde la entrada a la salida de este) y a los manómetros 9-16 instalados en el tubo de permeado 252 (desde la entrada a la salida de este). Tal y como se muestra con los datos en las figs. 26-30, se observó que existía una importante caída de presión distribuida de forma relativamente uniforme desde la entrada inicial

a la última salida de los tubos de permeado. Asimismo, se observó que los efectos de la caída de presión del ATD ubicado entre los dos tubos de permeado 251 y 252, es decir, entre los manómetros 8 y 9, eran mínimos.

Ejemplo 4

5 [0219] Se llevó a cabo un experimento usando un equipo y un proceso como se señala en la figura 32. El objetivo de este experimento era demostrar la eficacia del sistema PTMU/PTMUi en un proceso continuo de estilo industrial.

[0220] Se agruparon 37,5 kg de un caldo de fermentación *Bacillus subtilis*, que contenía proteasa alcalina, en el tanque de alimentación junto con 22,5 kg de agua. Se inició el sistema y se permitió que se establecieran las siguientes condiciones de funcionamiento:

Presión entrada de alimentación	2,8 bar
Presión salida de alimentación	1,3 bar
Presión entrada de permeado	1,8 bar
Presión salida de permeado	0,3 bar
Temperatura de alimentación	15 °C

10 [0221] Estos ajustes tuvieron como resultado una PTMU de 1,0 bar y una ΔP de 1,5 bar tanto en el lado de alimentación como de permeado. Se recirculó tanto la alimentación como el permeado durante el inicio. La membrana que se usó para este experimento era una Koch MFK 601 3838 con un separador de 80 ml.

15 [0222] Una vez el sistema estaba estable, se inició el experimento. El permeado se envió a un tanque de recogida. El retentado se descargó a una velocidad de 4,7 partes de permeado frente a 1 parte de retentado. Se suministró la alimentación desde un tanque de sujeción de salida al tanque de alimentación del sistema con el fin de mantener un peso líquido del sistema total de 60 kg. La alimentación desde el tanque de sujeción de salida se realizó mezclando 166,6 kg de caldo de fermentación *Bacillus subtilis*, que contenía proteasa alcalina, con 633 kg de agua. Esta alimentación se mantuvo a 10 °C.

[0223] El sistema se configuró para usar la característica PTMUi periódica. Los ajustes de PTMUi eran:

Intervalo entre los tiempos de los ciclos PTMUi	3 minutos
Duración PTMUi	5 segundos
Intensidad PTMUi	-0,5 LPM de flujo de permeado neto (0,1 bar exceso de presión de permeado)

20 [0224] El experimento se realizó durante 6 horas. Los resultados se muestran en las figs. 32-36.

Ejemplo 5

[0225] Se llevó a cabo un experimento usando el equipo y el proceso tal y como se indica en la figura 15 I.

[0226] Este era un experimento de flujo crítico, diseñado para mostrar el impacto de las diferentes PTMU y ΔP funcionales.

25 [0227] El procedimiento experimental fue como se muestra a continuación:

1. Obstruir previamente la membrana haciéndola funcionar durante 1 hora con las condiciones esperadas para que dé el mayor grado de incrustación. En este caso era una PTMU de 1,5 bar y ΔP de 0,8 bar.
2. Accionar de forma manual un ciclo de PTMUi para eliminar los restos incrustados. Esto restaura la membrana a un estado de semincrustación.
- 30 3. Hacer funcionar la primera condición de ensayo durante 30 minutos, tomando una muestra al final del ciclo de 30 minutos para comprobar el paso de enzima.
4. Repetir los pasos 2 y 3 para todas las condiciones de ensayo.

35 [0228] Se agruparon 40 kg de un caldo de fermentación *Bacillus subtilis*, que contenía proteasa alcalina, en el tanque de alimentación junto con 40 kg de agua. Se inició el sistema y se permitió que se estabilizara con las siguientes condiciones de procesamiento:

Presión entrada de alimentación	2,8 bar
Presión salida de alimentación	2,0 bar
Presión entrada de permeado	1,3 bar
Presión salida de permeado	0,5 bar
Temperatura de alimentación	15 °C

[0229] Esta condición se practicó durante 1 hora para obstruir previamente la membrana y, a continuación, se llevaron a cabo las siguientes condiciones como se indicaban anteriormente.

Condición CF	Tiempo Cond. (min)	P ent. Aliment. (bar)	P sal. Aliment. (bar)	P ent. Perm. (bar)	P sal. Perm. (bar)	PTM (bar)	ΔP (bar)
1	30	2,8	2,0	2,3	1,5	0,5	0,8
2	30	2,8	2,0	1,8	1,0	1,0	0,8
3	30	2,8	2,0	1,3	0,5	1,5	0,8
4	30	3,5	2,0	3,0	1,5	0,5	1,5
5	30	3,5	2,0	2,5	1,0	1,0	1,5
6	30	3,5	2,0	2,0	0,5	1,5	1,5

[0230] La membrana usada para este experimento era una Koch MFK 601 3838 con un separador de 80 ml.

[0231] Los resultados se muestran en las figs. 37-39.

5 **Ejemplo 6**

Concentración de leche desnatada

[0232] Se añadieron 252 kg de agua a un tanque de 500 L y se calentó a 50 °C. Una vez que el agua alcanzó esa temperatura, se añadieron lentamente 25 kg de polvo de leche desnatada seca y se dejó que se mezclara con agitación. Se dejó que la solución de leche se humedeciera durante 90 minutos a 50 °C.

10 [0233] Se bombearon 92 kg de alimentación en un bastidor de MF piloto (un sistema en espiral como se muestra en las figs. 15A a 15I) que contenía un módulo de membrana de microfiltración PES 3838 de 0,05 μ m proporcionado por Microdyn Technologies Inc.. El tubo de permeado se llenó con bolas de plástico de 8 mm que actuaban como FRE. El sistema se inició y se dejó que alcanzara la temperatura bajo condiciones de PTMU muy bajas (0,2 bar). Una vez que el sistema se calentó y que la alimentación se estabilizó a 50 °C, se inició un proceso de concentración. El sistema se ajustó a los siguientes parámetros de funcionamiento para la concentración de la leche.

Temperatura	50 °C
Presión entrada de alimentación	2,5 bar
Presión salida de alimentación	1,5 bar
Presión entrada de permeado	1,5 bar
Presión salida de permeado	0,5 bar

[0234] La alimentación se proporcionó de forma constante desde un tanque de 500 L para compensar la pérdida de volumen cuando el permeado salió del sistema, de forma que el nivel de alimentación del sistema se mantuvo a 92 kg durante todo el experimento. El proceso se llevó a cabo hasta que se suministraron los 277 kg de leche desnatada con un volumen residual de 92 kg, lo que resultó en una concentración 3X.

20 [0235] Los resultados se muestran en la fig. 40.

Ejemplo 7

Concentrado de leche desnatada sobre flujo crítico

25 [0236] El concentrado de leche 3X generado como se describe en el ejemplo 6 se usó como experimento para evaluar el paso y el flujo con diferentes PTMU. Para todas las condiciones, la presión de flujo cruzado era 0,8 bar y la temperatura de alimentación era 50 °C. El retentado y permeado se recircularon de forma continua por el tanque de alimentación, por lo que la composición de la alimentación era equivalente durante todo el experimento. La leche se recirculó en cada condición durante 30 minutos.

Condición CF	Tiempo Cond. (min)	P ent. Aliment. (bar)	P sal. Aliment. (bar)	P ent. Perm. (bar)	P sal. Perm. (bar)	PTM (bar)	ΔP (bar)
1	30	5,0	4,2	4,5	3,7	0,5	0,8
2	30	5,0	4,2	4,0	3,2	1,0	0,8
3	30	5,0	4,2	3,0	2,2	2,0	0,8

4	30	5,0	4,2	2,0	1,2	3,0	0,8
5	30	5,0	4,2	1,0	0,2	4,0	0,8

[0237] Los resultados se muestran en las figs. 41 y 43.

Ejemplo 8

Diafiltración de concentrado de leche 3X

5 [0238] Tras el experimento de flujo crítico mencionado anteriormente, se conectó una línea de suministro de agua desionizada al tanque de alimentación del bastidor de MF. Se dejó que el sistema se estabilizara con los siguientes parámetros de funcionamiento:

Temperatura	50 °C
Presión entrada de alimentación	2,3 bar
Presión salida de alimentación	1,3 bar
Presión entrada de permeado	1,5 bar
Presión salida de permeado	0,5 bar

[0239] Después, el permeado se envió a un tanque de recogida de permeado y se siguió suministrando agua al tanque de alimentación para mantener un peso de 92 kg de alimentación en el sistema. Este proceso se practicó hasta que se recogieron 185 kg de permeado.

10 [0240] Los resultados se muestran en la fig. 42.

Ejemplo 9

15 [0241] En el equipo representado en la fig. 15I, se llevó a cabo un experimento de flujo crítico con un caldo de alfa-amilasa de *Bacillus licheniformis*. Se realizó la lisis en las células con lizozima de Innovapure. Se reguló el pH del caldo a 10 con NaOH. Se mezclaron 40 litros de caldo con 40 litros de agua y se dejó que alcanzara una temperatura de 50 °C. Se obstruyó previamente la membrana durante 1 hora con una PD de 1,0 bar y una PTMU de 1,5 bar. A continuación, la membrana fue objeto de una fase de PTMUi manual durante 10 segundos antes de iniciar el experimento. Se llevó a cabo una fase de PTMUi manual de 10 segundos entre cada condición. La membrana usada era una membrana de PES Koch MFK 601 de 1,2 µm con separadores de 80 ml.

[0242] Se practicaron las siguientes condiciones de funcionamiento (todas las presiones en bar):

	Temp	P _{ent} Aliment.	P _{sal} Aliment.	P _{ent} Perm.	P _{sal} Perm.	ΔP	UTMP
1	50 °C	4,3	2,8	3,8	2,3	1,5	0,5
2	50 °C	4,3	2,8	3,3	1,8	1,5	1,0
3	50 °C	4,3	2,8	2,8	1,3	1,5	1,5
4	50 °C	4,3	2,8	2,3	0,8	1,5	2,0
5	50 °C	4,3	2,8	3,8	2,3	1,5	0,5
6	50 °C	4,3	2,8	3,3	1,8	1,5	1,0
7	50 °C	4,3	2,8	2,8	1,3	1,5	1,5
8	50 °C	4,3	2,8	2,3	0,8	1,5	2,0

20 [0243] Cada condición se llevó a cabo durante 20 minutos, punto en el que se tomaron muestras de retentado y permeado para el análisis. Los resultados se muestran en la fig. 46.

Ejemplo 10

[0244] La fig. 24 muestra el impacto de los diferentes modos de funcionamiento en el paso general para las secuencias que usan la membrana de polisulfona de 0,2 µm de Laval con VCF 1.

25 [0245] Se llevaron a cabo cuatro experimentos en el equipo representado en la fig. 44 para probar el rendimiento relativo de cuatro modos de funcionamiento diferentes: normal (sin FRE o recirculación de permeado), solo PTMU, PTMU/PTMUn y PTMU/PTMUi. En todos los casos se usó un caldo de fermentación de proteasa alcalina de *Bacillus subtilis*. Los volúmenes de las tandas y las disoluciones fueron los mismos para las cuatro secuencias. Se usó el mismo módulo de MF de polisulfona de 0,2 µm de Alfa Laval para los cuatro experimentos.

30 [0246] Se utilizaron las siguientes condiciones de funcionamiento:

	Normal	PTMU	PTMUn	PTMU _i
P ent. Aliment.	2,0	2,0	2,0	2,0
P sal. Aliment.	1,0	1,0	1,0	1,0
P ent. Perm.	0	1,0	1,0	1,0
P sal. Perm.	0	0,1	0,1	0,1
Temperatura	15 °C	15 °C	15 °C	15 °C
ΔP Aliment.	1,0	1,0	1,0	1,0
PTM	1,5	0,95	0,95	0,95

[0247] Para cada experimento, se mezclaron 40 kg de caldo con 80 kg de agua y se dejó que alcanzaran los 15 °C. A continuación, se iniciaron los experimentos. Se recogió el permeado en un tanque diferente y el proceso se llevó a cabo hasta que el peso de alimentación restante en el sistema fuera 40 kg, que es equivalente a un VCF = 1,0. El permeado recogido se analizó para proteasa alcalina y se determinó el paso general para cada experimento.

5 [0248] El ciclo PTMUn se hizo funcionar durante 5 segundos cada 3 minutos. La PTMUn se realizó cerrando simplemente la válvula de escape de permeado como se muestra en la fig. 44. Esto permitió que la presión de permeado se igualara con la presión del lado de alimentación debido a la permeación continua desde la alimentación al permeado que crea presión en el lado de permeado una vez que el bucle de recirculación se convierte en un bucle cerrado. La PTMU_i se llevó a cabo durante 5 segundos cada 2 minutos. El modo de llevar a cabo la PTMU_i fue el modo
10 que se ha descrito anteriormente, reduciendo la velocidad de la bomba de alimentación.

[0249] La fig. 24 también incluye datos de la secuencia 7 del ejemplo 2 (A_{abajo} 30s/10m)

Ejemplo 11

[0250] Durante el transcurso del desarrollo del proceso y el equipo, se realizaron algunos cambios en el equipo que llevaron a características de control e hidrodinámica mejoradas. Los principales cambios se representan en las
15 siguientes figuras.

[0251] Fig. 17: se trata de un diagrama de la configuración del equipo de filtración original para PTMU y PTMU_i.

[0252] Fig. 44: muestra una modificación realizada al equipo mostrado en la fig. 17. En lugar de tener un tanque de permeado en el bucle de recirculación de permeado, se cierra el bucle de recirculación. Esto activa la PTMUn cerrando la válvula de escape de permeado.

20 [0253] Figs. 15A a 15I: representan el equipo rediseñado, que incluye un control automatizado de PTMU, PTMUn y 2 modos de PTMU_i. Aún se pueden utilizar los modos originales de PTMU_i (reducir la velocidad de la bomba de alimentación o aumentar la velocidad de la bomba de permeado), pero el ciclo PTMU_i no estaría automatizado.

[0254] Una posible ventaja principal del sistema completamente automatizado representado en la fig. 15 es un ciclo PTMU_i más preciso. En la configuración original, si la velocidad de la bomba de alimentación se reduce, esto reducirá la caída de presión cuando la alimentación pase por el módulo de filtro, por lo que las presiones de entrada y salida de la alimentación no se reducirán de la misma forma. Si suponemos que el permeado recircula con una velocidad constante cercana durante este ciclo, el flujo inverso será mayor en la entrada del módulo que en la salida.
25

[0255] En cambio, cuando se aumenta la velocidad de la bomba de permeado, la caída de presión por el tubo de recogida de permeado aumenta. Si suponemos que la velocidad de recirculación de alimentación tiene una velocidad constante cercana, de nuevo, el flujo será mayor en la entrada del módulo que en la salida. Los gradientes de presión predichos se representan en la fig. 45.
30

[0256] El sistema representado en la fig. 15 tiene un control completamente automatizado tanto de las bombas como de las válvulas de control de presión (43VC60 y 42VC60). Esto permite que se mantenga la diferencia de presión equivalente entre la entrada y la salida del módulo de filtro durante un ciclo PTMU_i, como se representa en la fig. 14.

35 [0257] Leyenda del equipo usada en los ejemplos:

Ejemplo 1	Fig. 17
Ejemplo 2	Fig 17
Ejemplo 3	Fig 25
Ejemplo 4	Fig 32
Ejemplo 5	Fig 15I
Ejemplos 6 a 8	Figs 15
Ejemplo 9	Figs 15
Ejemplo 10	Fig 44

[0258] La fig. 31 es una gráfica que muestra los modos de realización ilustrativos sin carácter limitativo, según las series 1 a 4 y las series 10 a 15, de acuerdo con los aspectos anteriores o adicionales de la presente invención, con las condiciones de procesamiento generales asociadas a cada escenario que se indica.

5 **[0259]** Serán obvios otros modos de realización de la presente invención para aquellos expertos en la técnica tras considerar la presente especificación y poner en práctica las presentes indicaciones aquí reveladas. Se busca que la especificación y los ejemplos se consideren únicamente como ejemplos y no limiten las reivindicaciones.

Reivindicaciones

1. Un proceso de filtración que consiste en

proporcionar un módulo de membrana que incluye una membrana que define los lados opuestos de retentado y permeado, una entrada y una salida, una corriente de alimentación que fluye desde la entrada a la salida de forma axial a lo largo del lado de retentado de la membrana, una corriente de permeado que fluye de forma axial desde la entrada a la salida a lo largo del lado de permeado de la membrana y un bucle de recirculación de permeado para proporcionar un flujo de recirculación de permeado en paralelo con el módulo;

regular la presión o caudal de flujo en el lado de permeado o retentado de la membrana para proporcionar presiones de referencia en la entrada y en la salida de los lados de retentado y permeado de la membrana de forma que la diferencia en las presiones de referencia entre los lados de permeado y retentado de la membrana sea considerablemente la misma en la entrada y en la salida, donde la presión de referencia en el lado de permeado es mayor en la entrada que la presión de referencia en la salida y la presión de referencia en el lado de retentado de la membrana es mayor en la entrada que la presión de referencia en la salida; y

regular de forma periódica la presión en el lado de permeado con el fin de reducir la diferencia en las presiones entre los lados de retentado y permeado de la membrana en la entrada y la salida en al menos un 50 % en relación a la diferencia entre las presiones de referencia.

2. Proceso de filtración de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho ajuste periódico de la presión en el lado de permeado de la membrana tiene lugar en intervalos de aproximadamente 1 minuto a 6 horas durante una duración de aproximadamente 1 a 60 segundos y los periodos de tiempo intermedios comprenden fases de separación de funcionamiento.

3. Proceso de filtración de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cuando la presión se reduce de forma periódica en el lado de permeado de la membrana, la diferencia en las presiones entre los lados de retentado y permeado de la membrana se reduce prácticamente a cero en la entrada y la salida.

4. Proceso de filtración de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la membrana es una membrana enrollada en espiral.

5. Proceso de filtración de acuerdo con la reivindicación 1, que consiste además en llevar a cabo de forma periódica un proceso de presión transmembrana uniforme inversa (PTMUi) ya sea aumentando la presión del permeado o disminuyendo la presión del retentado, lo que tiene como resultado una sobrepresurización controlable en el lado de permeado de la membrana comparado con la presión en el lado de retentado de la membrana con el fin de proporcionar un reflujo a través de la membrana mientras que el flujo axial se mantiene desde la entrada a la salida en ambos lados de la membrana, donde la diferencia en las presiones entre los lados de retentado y permeado de la membrana es considerablemente la misma en la entrada y en la salida durante dicho proceso de PTMUi.

6. Proceso de filtración de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho proceso de PTMUi tiene lugar de forma periódica en intervalos de aproximadamente 1 minuto a 6 horas con duraciones de aproximadamente 1 a 60 segundos y los periodos de tiempo intermedios comprenden fases de separación de funcionamiento.

7. Proceso de filtración de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la membrana es una membrana enrollada en espiral.

8. Proceso de filtración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se incluye un elemento de resistencia al flujo en el lado de permeado de la membrana, donde el permeado fluye a través del elemento de resistencia al flujo y donde el caudal del permeado que fluye a través del elemento de resistencia al flujo se varía con el fin de crear un gradiente de presión controlado y donde el elemento de resistencia al flujo se selecciona del grupo formado por una inserción unitaria afilada, un medio poroso compacto en un espacio interno definido por un tubo de recogida por el que fluye el permeado, un dispositivo de mezcla estático alojado en un tubo de recogida por el que fluye el permeado y, al menos, un deflector que se extiende de forma radial hacia dentro desde una pared interna de un tubo de recogida por el que fluye el permeado.

9. Proceso de filtración de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el elemento de resistencia al flujo comprende una inserción unitaria afilada retenida dentro del tubo de recogida mediante al menos un anillo de sellado elástico ubicado entre la inserción y una pared interna del tubo de recogida e incluyendo dicha inserción unitaria afilada al menos una muesca que se extiende por debajo de dicho anillo de sellado elástico permitiendo el paso de fluido por debajo del anillo de sellado y a lo largo de la superficie externa de la inserción unitaria afilada.

10. Proceso de filtración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones, en el que la membrana se elige de entre una membrana de PVDF, polisulfona o polietersulfona y dicha membrana tiene un tamaño de poro de 0,005 a 5

micrómetros.

11. Proceso de filtración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la corriente de alimentación comprende un polipéptido, un ácido nucleico, una glicoproteína o un biopolímero.
- 5 12. Proceso de filtración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la corriente de alimentación comprende un producto de fermentación de un organismo de producción bacteriana elegido de entre el grupo formado por *Bacillus sp*, *Escherichia sp*, *Pantoea sp*, *Streptomyces sp*, y *Pseudomonas sp*.
13. Proceso de filtración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11, en el que la corriente de alimentación comprende un producto de fermentación de un huésped de producción fúngica.
- 10 14. Proceso de filtración de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el huésped de producción fúngica se selecciona del grupo formado por *Aspergillus sp*, *Trichoderma sp*, *Schizosaccharomyces sp*, *Saccharomyces sp*, *Fusarium sp*, *Humicola sp*, *Mucor sp*, *Kluyveromyces sp*, *Yarrowia sp*, *Acremonium sp*, *Neurospora sp*, *Penicillium sp*, *Myceliophthora sp*, y *Thielavia sp*.
- 15 15. Proceso de filtración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones en el que la corriente de alimentación comprende o bien una proteasa y la filtración se produce con una temperatura mantenida a 15 °C o menor, o bien la corriente de alimentación comprende una amilasa y la filtración se lleva a cabo con una temperatura mantenida a 55 °C o menor.

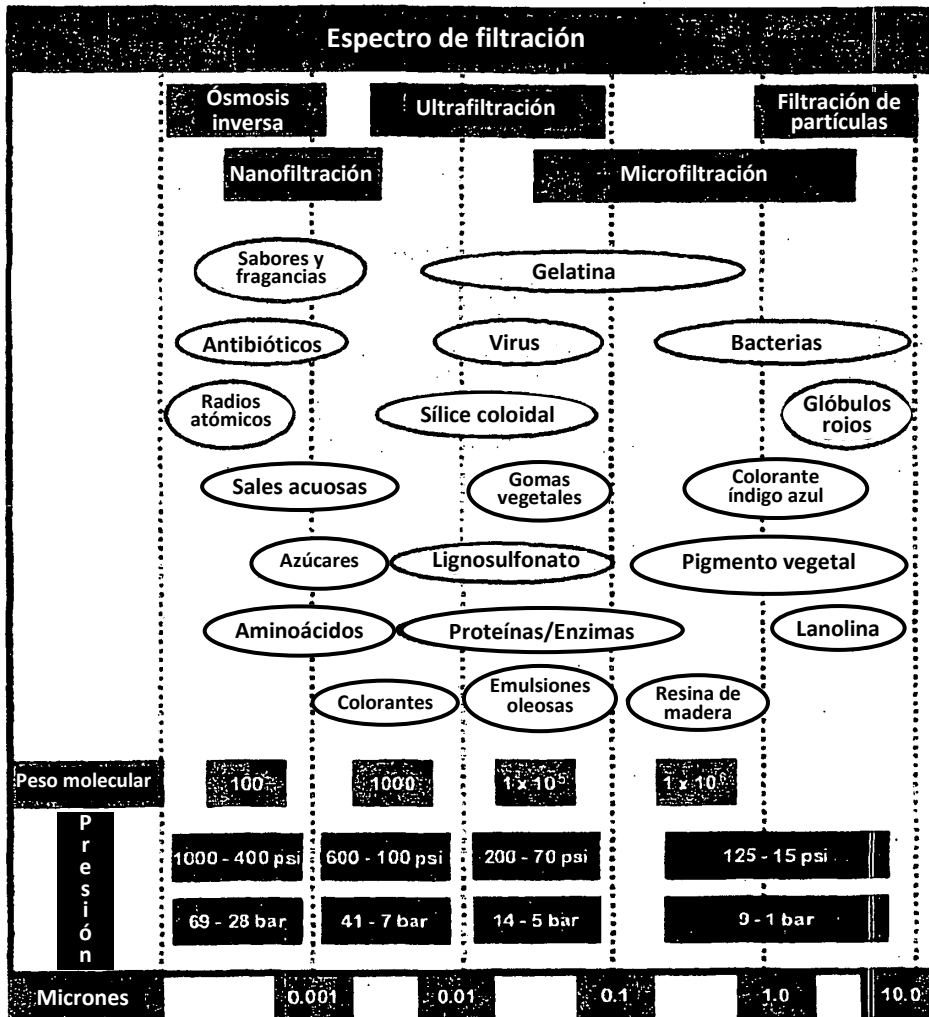


Fig. 1

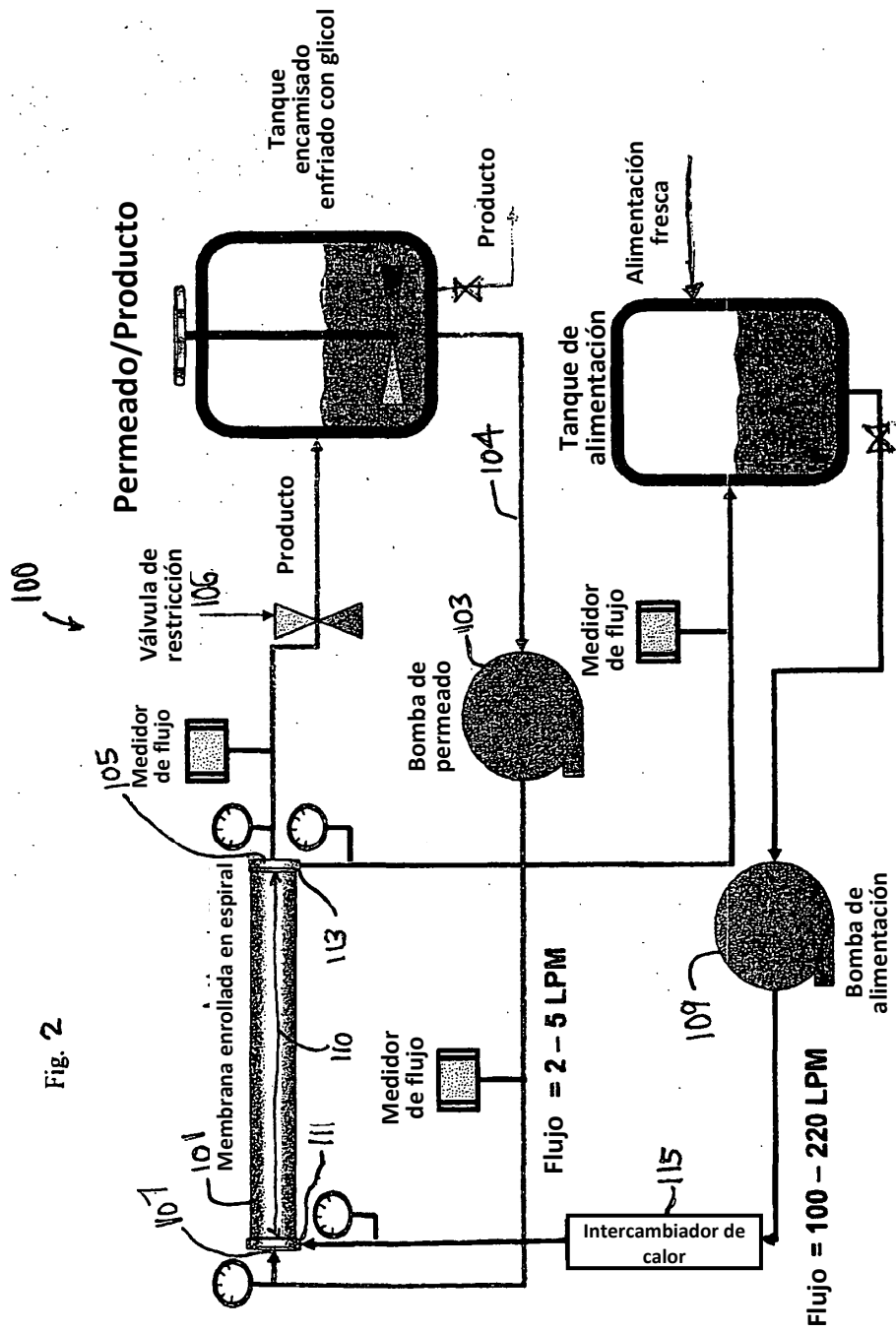


Fig. 2

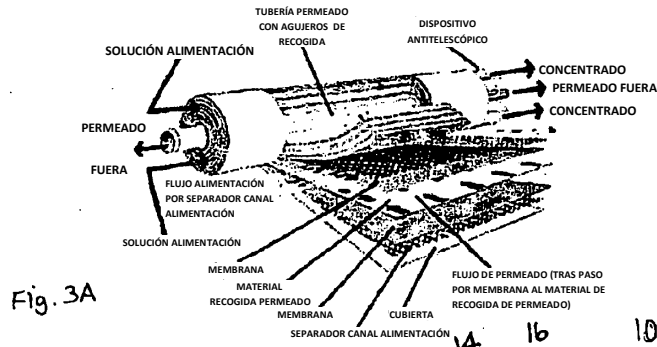


Fig. 3A

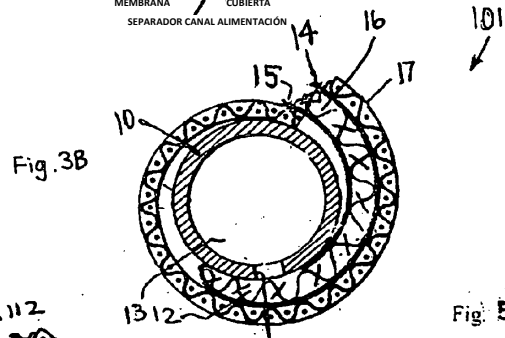


Fig. 3B

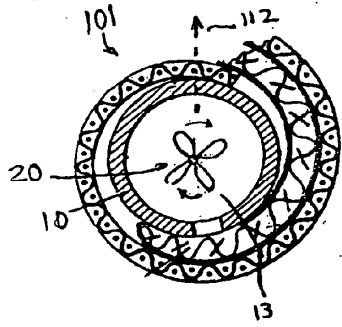
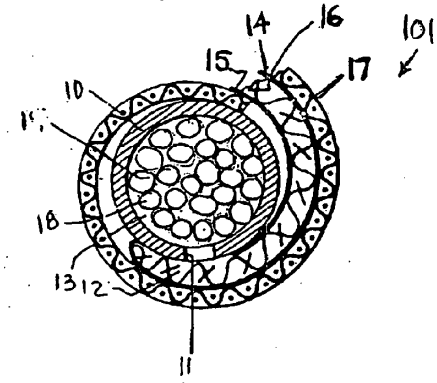


Fig. 5

Fig. 6



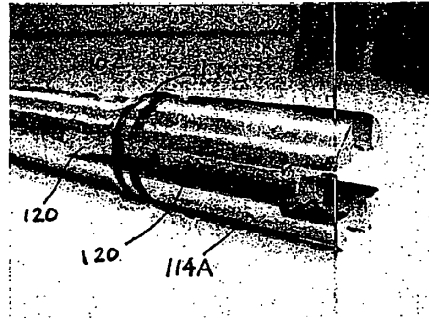
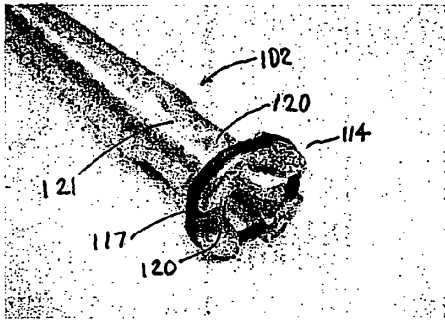
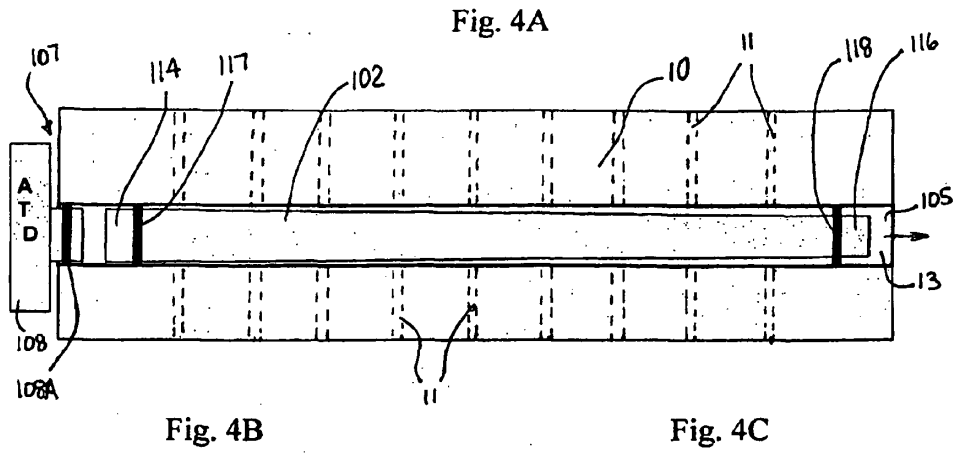
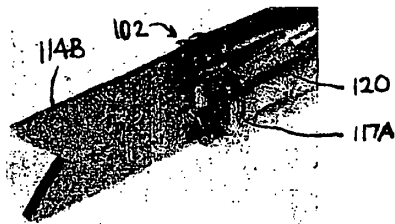


Fig. 4D



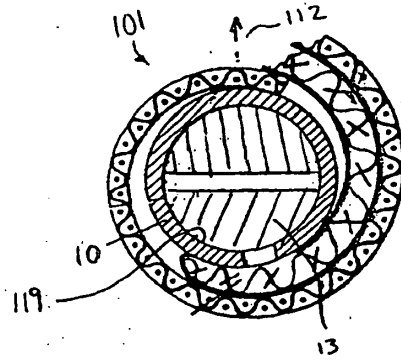


Fig. 7

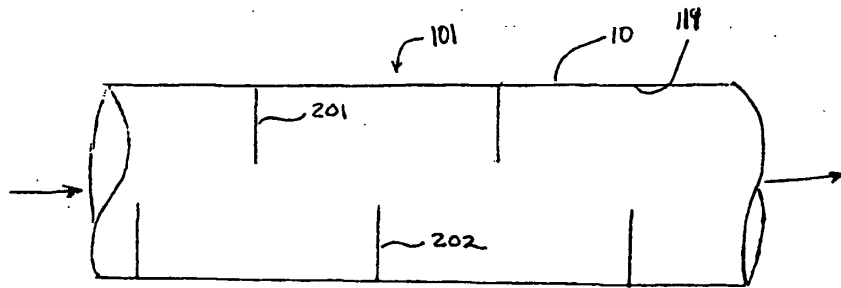


Fig. 8

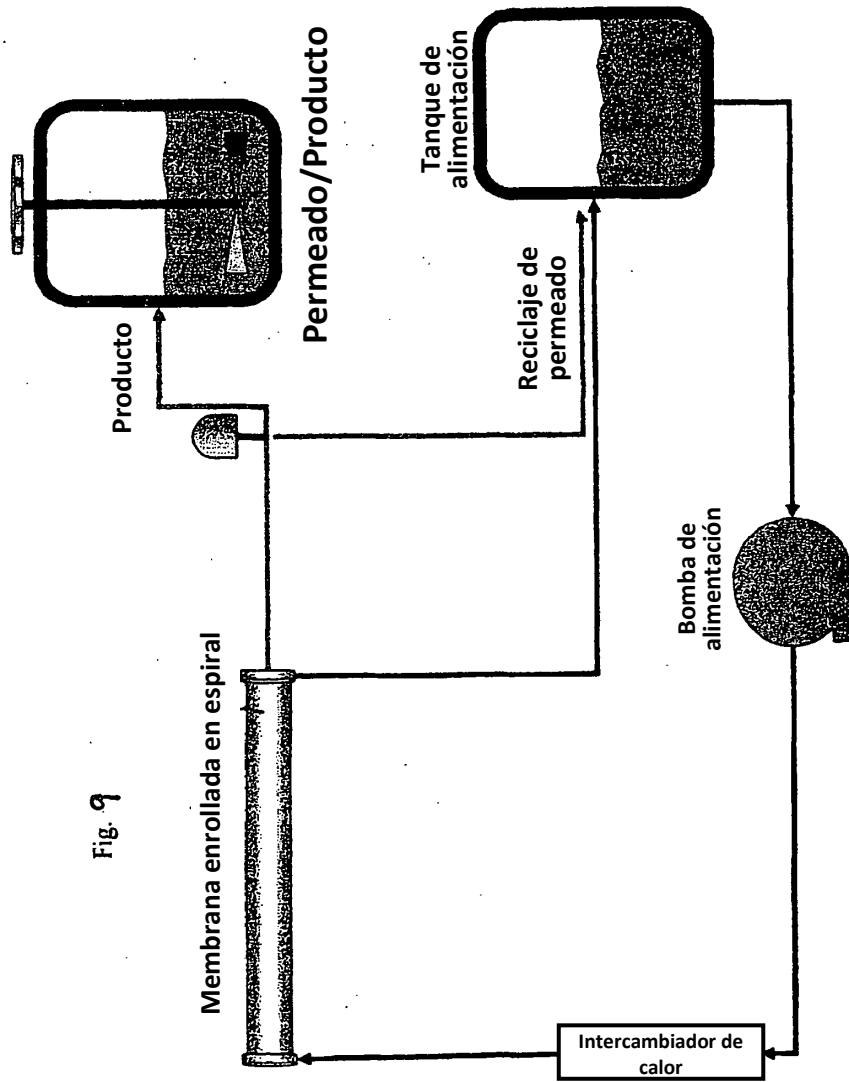


Fig. 9

Fig. 10

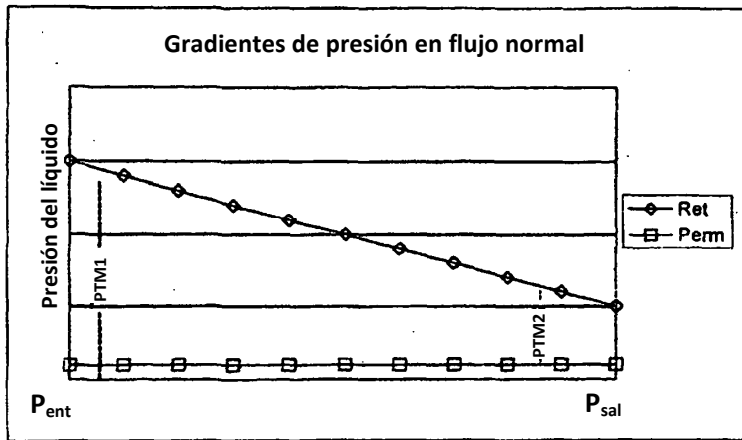


Fig. 11

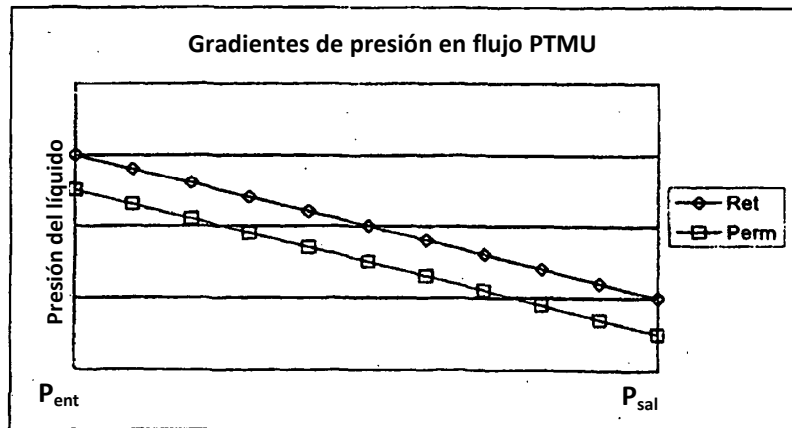


Fig. 12

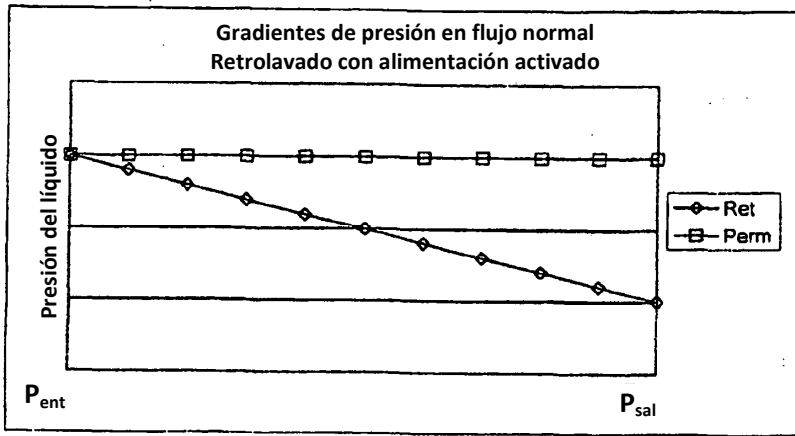


Fig. 13

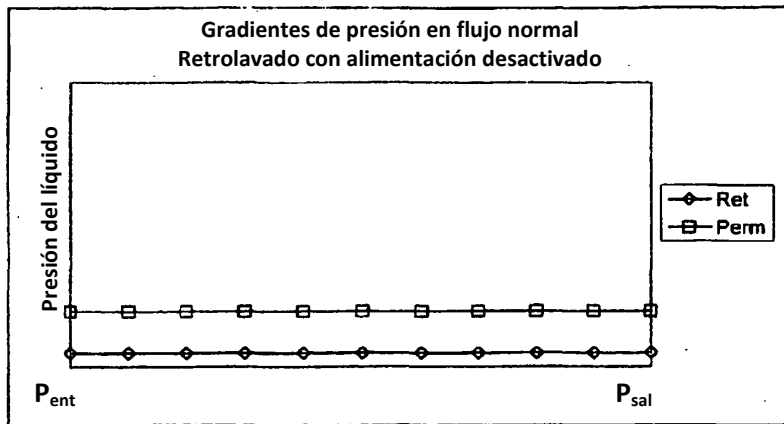
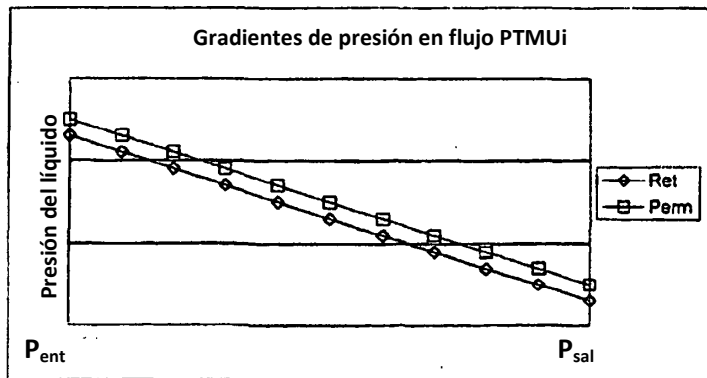
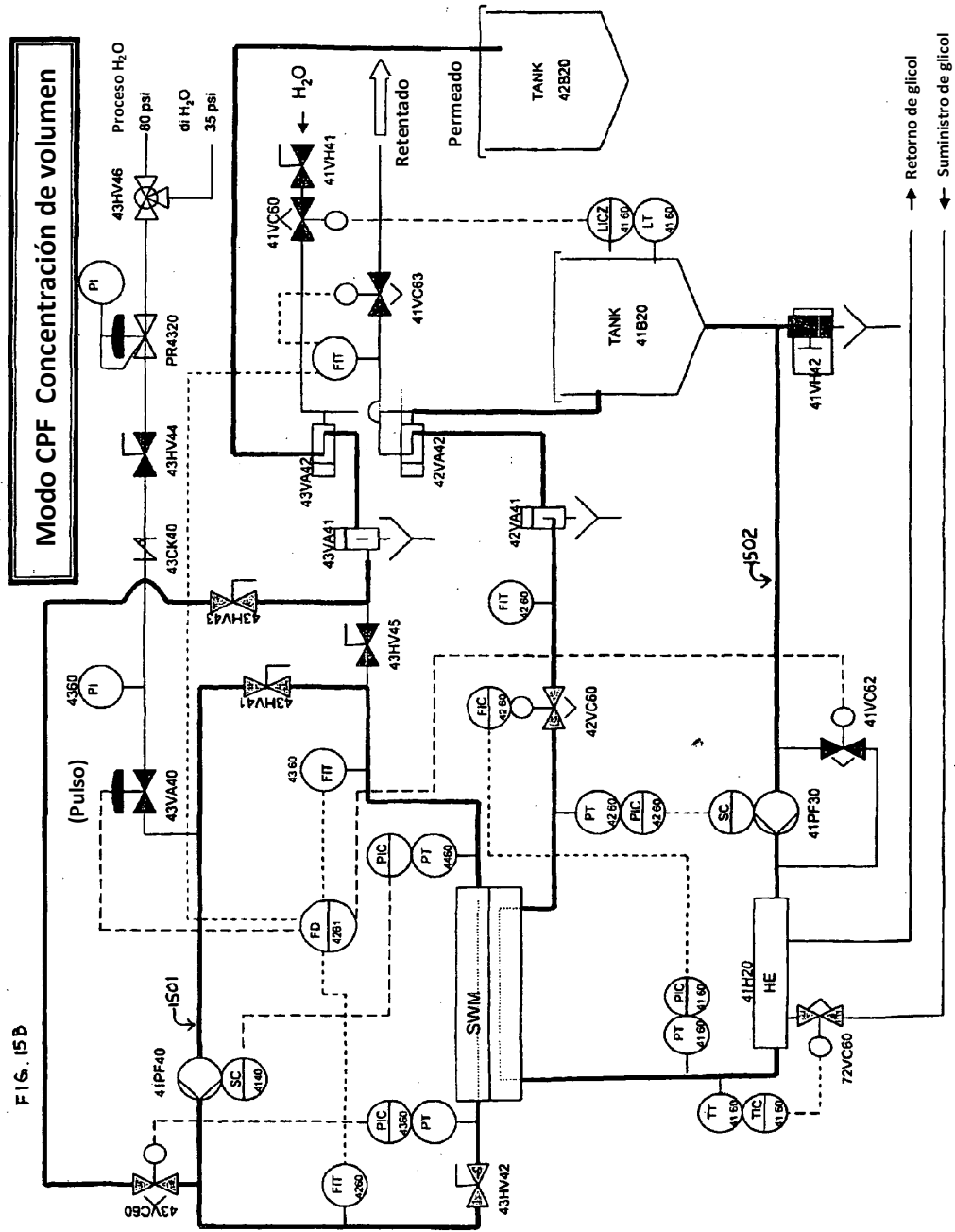
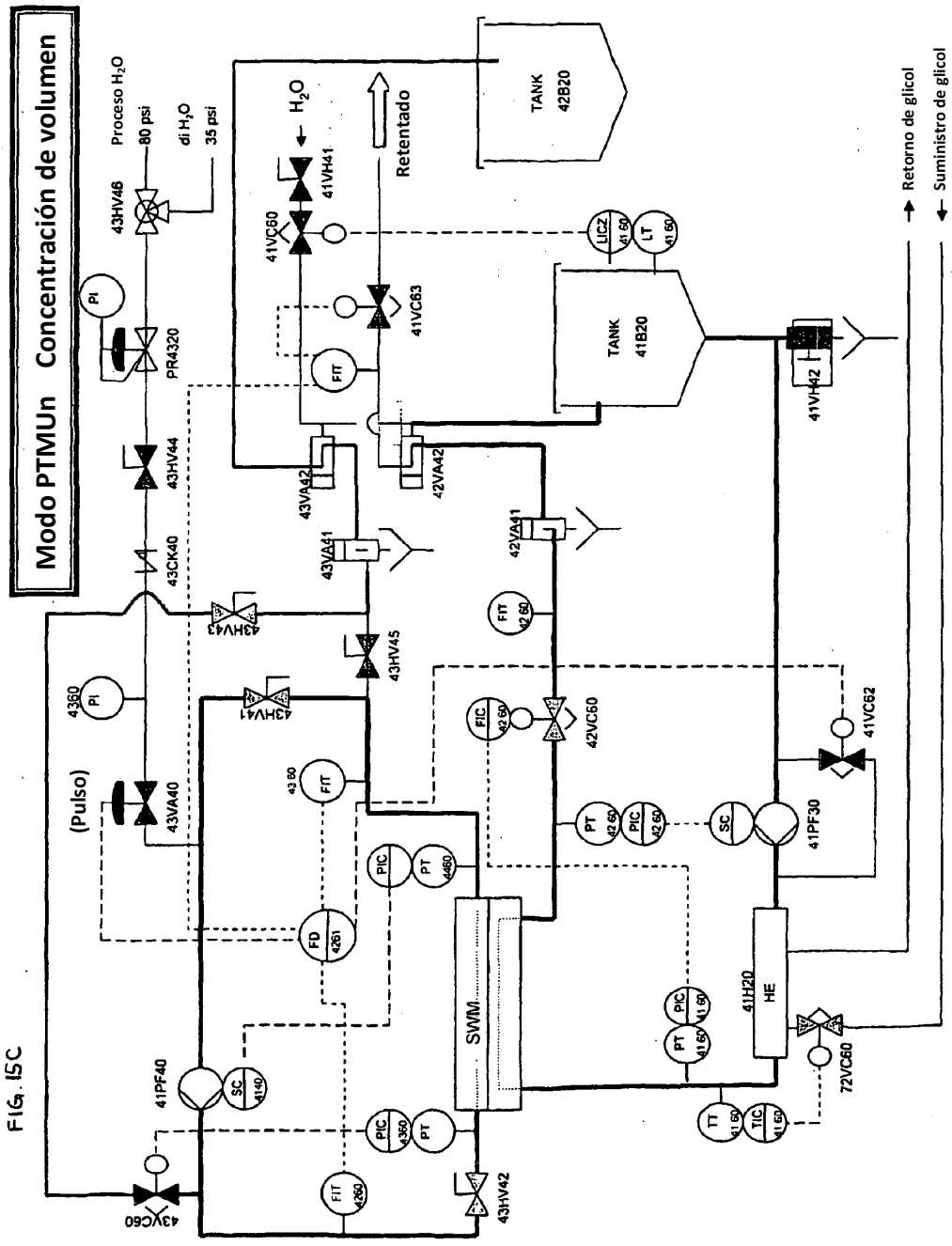
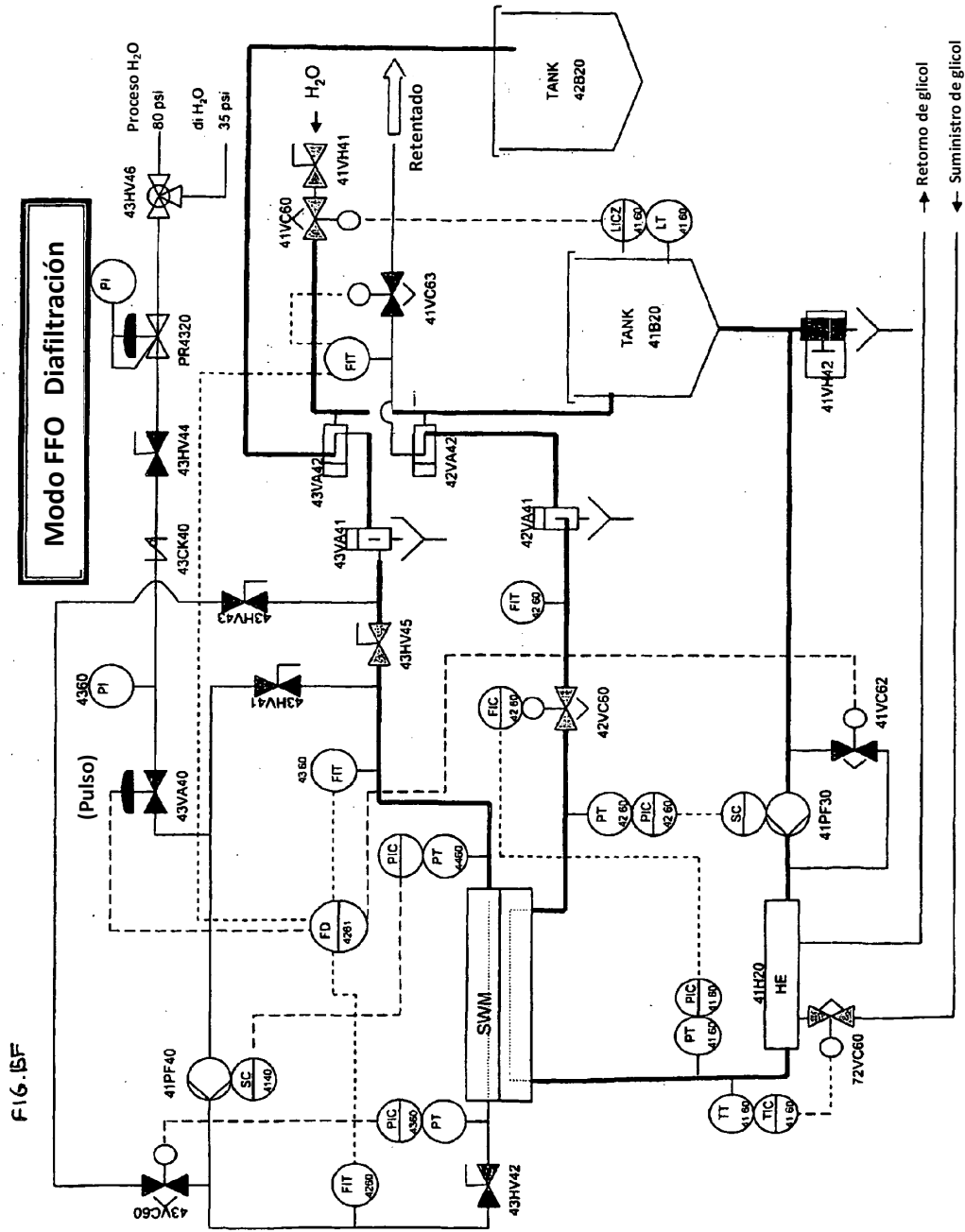


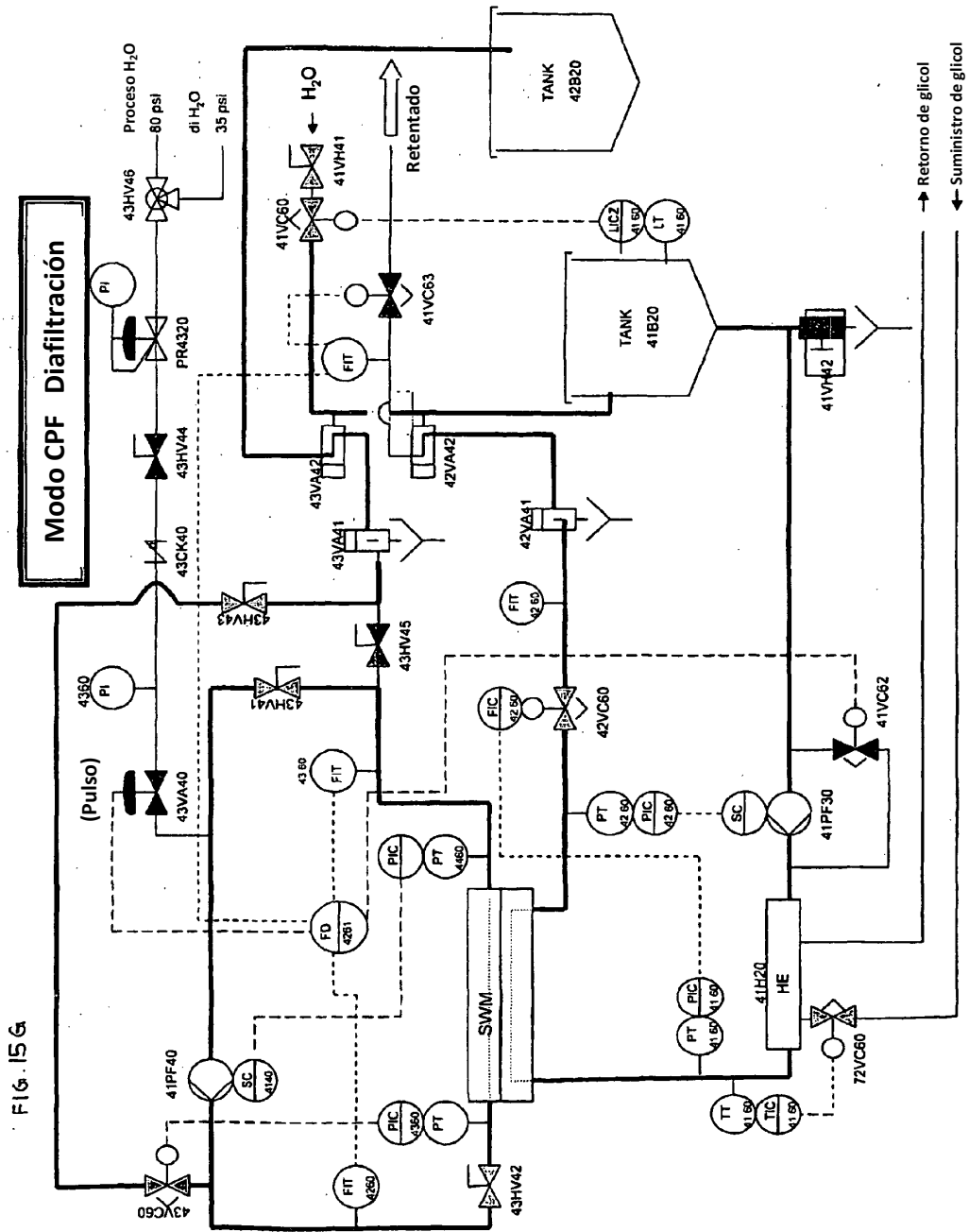
Fig. 14











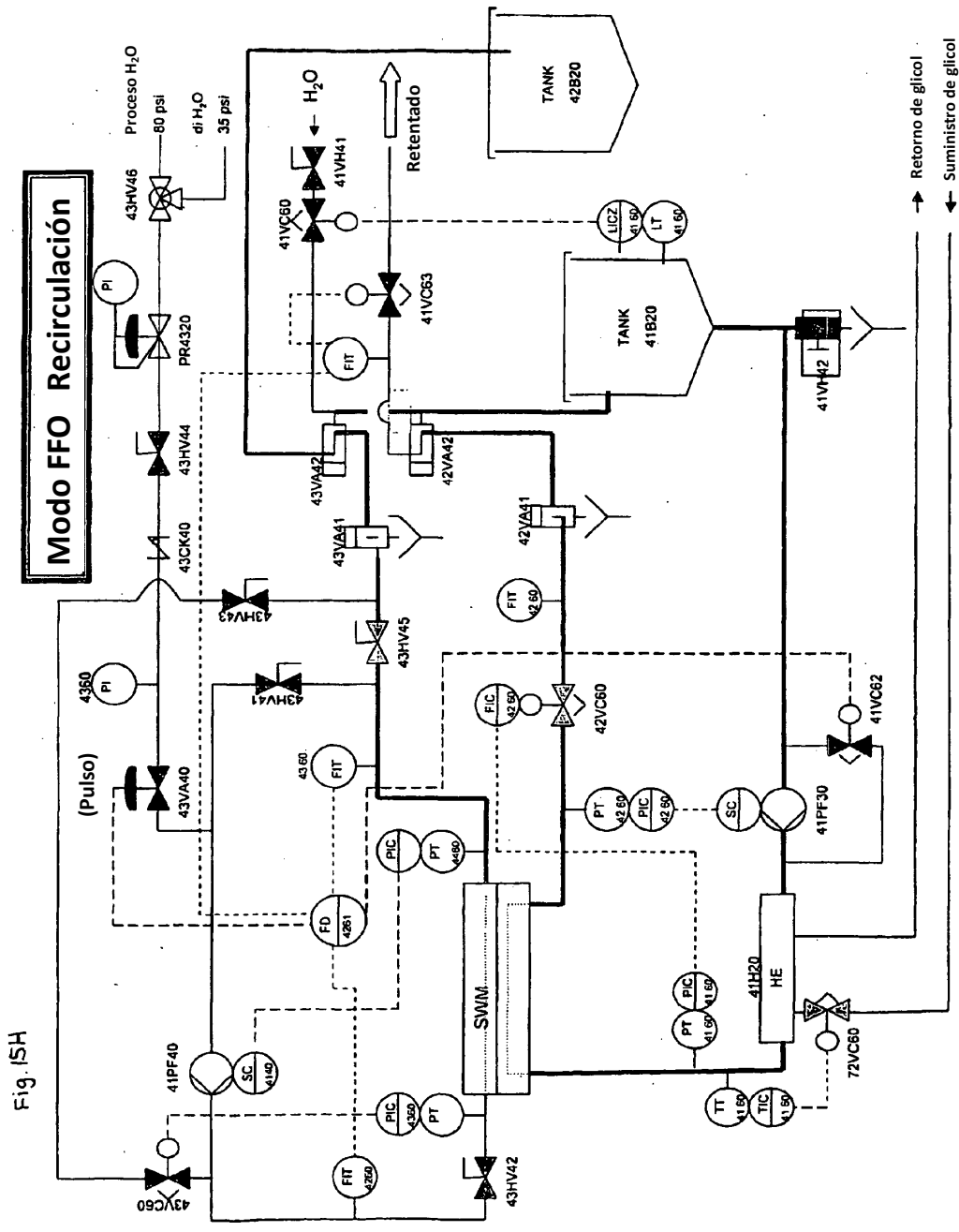


Fig. ISH

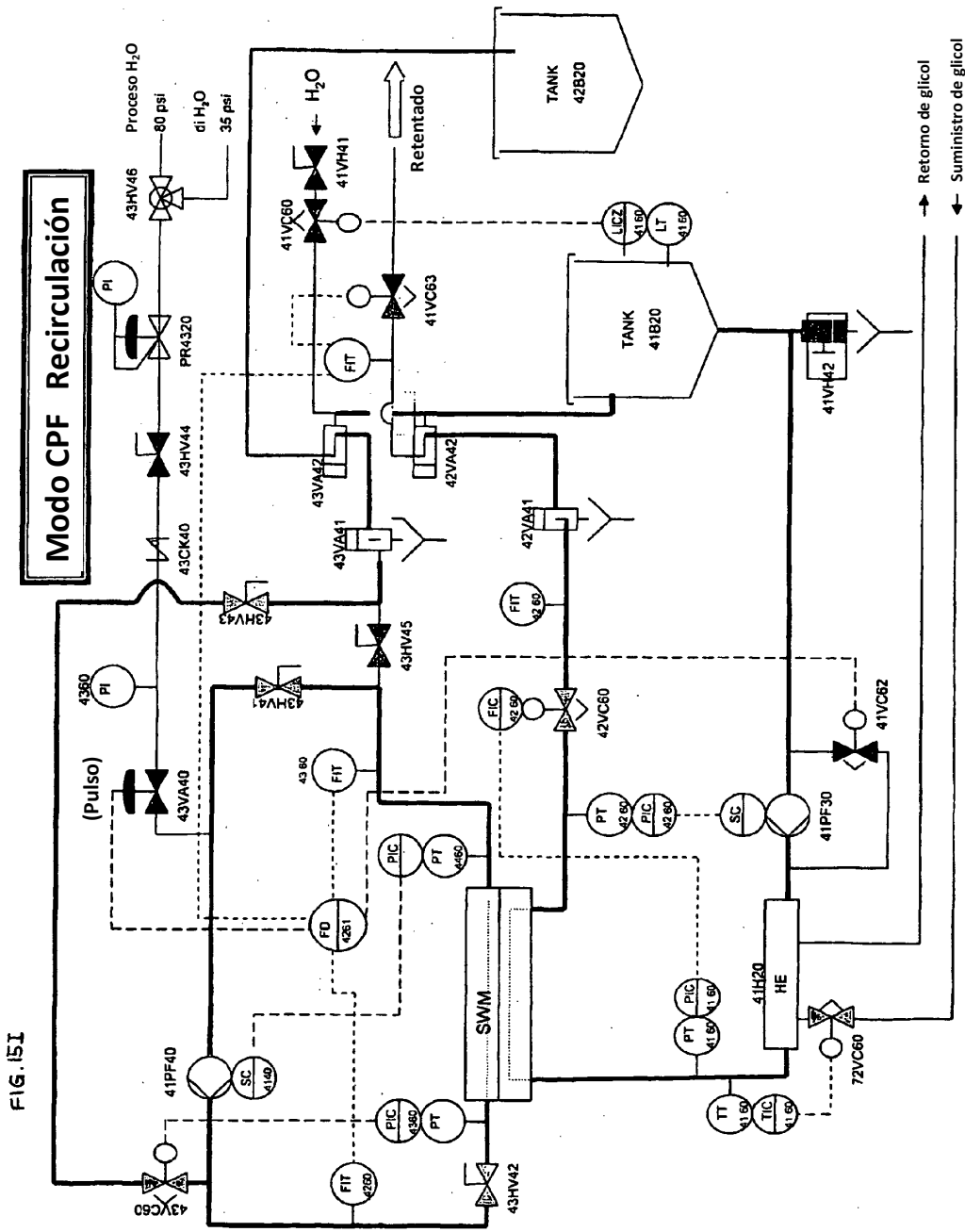


FIG. 15I

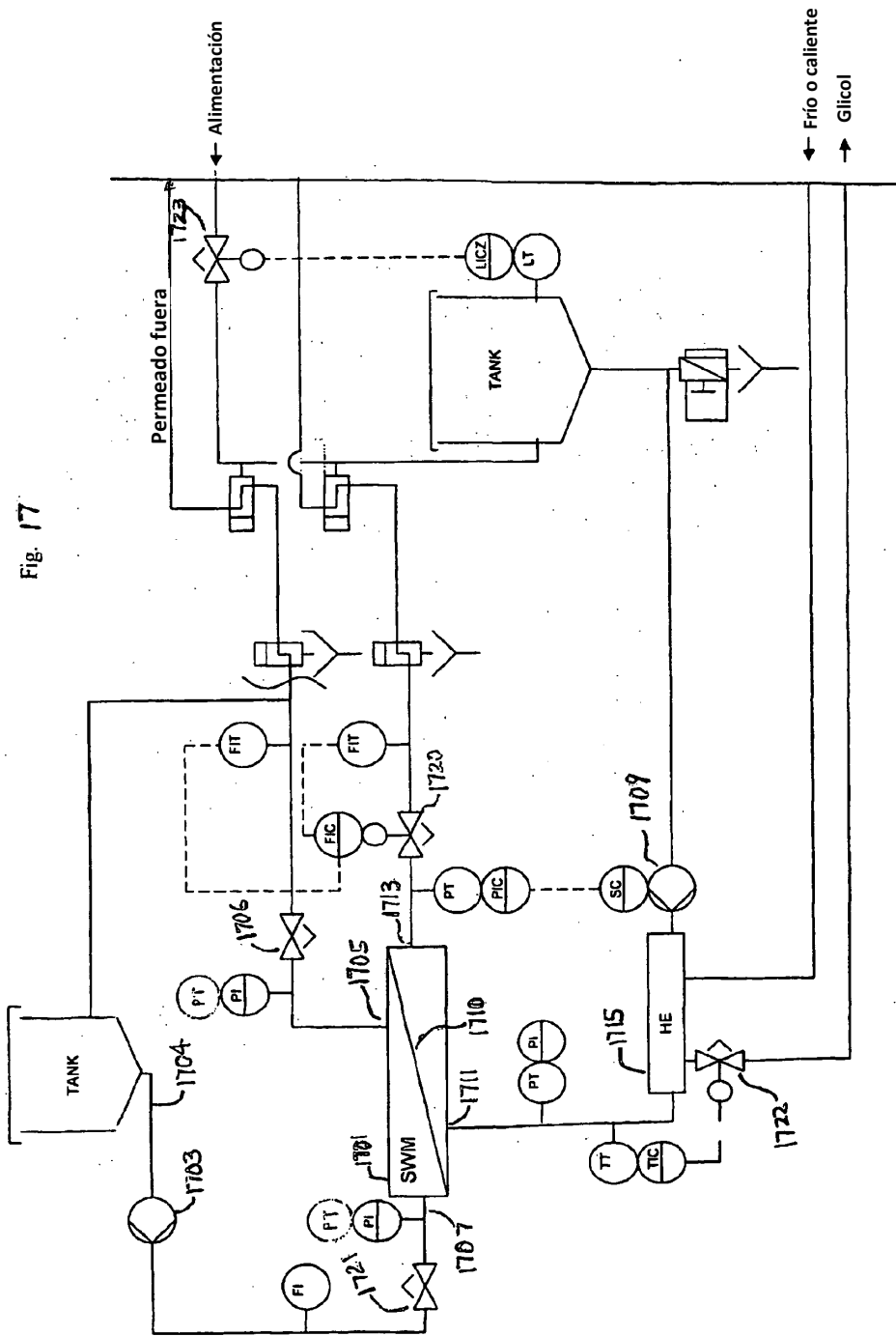


Fig. 17

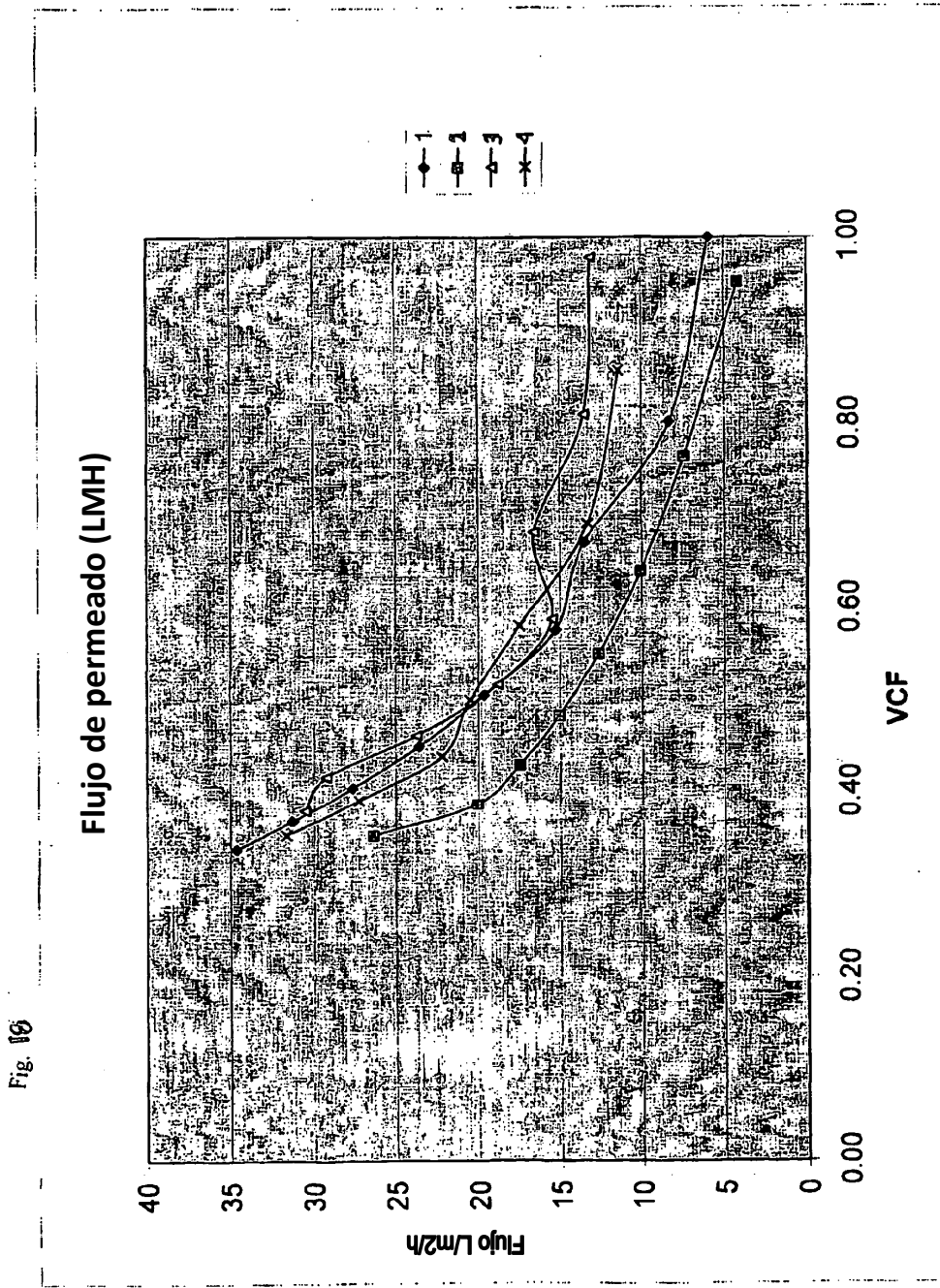
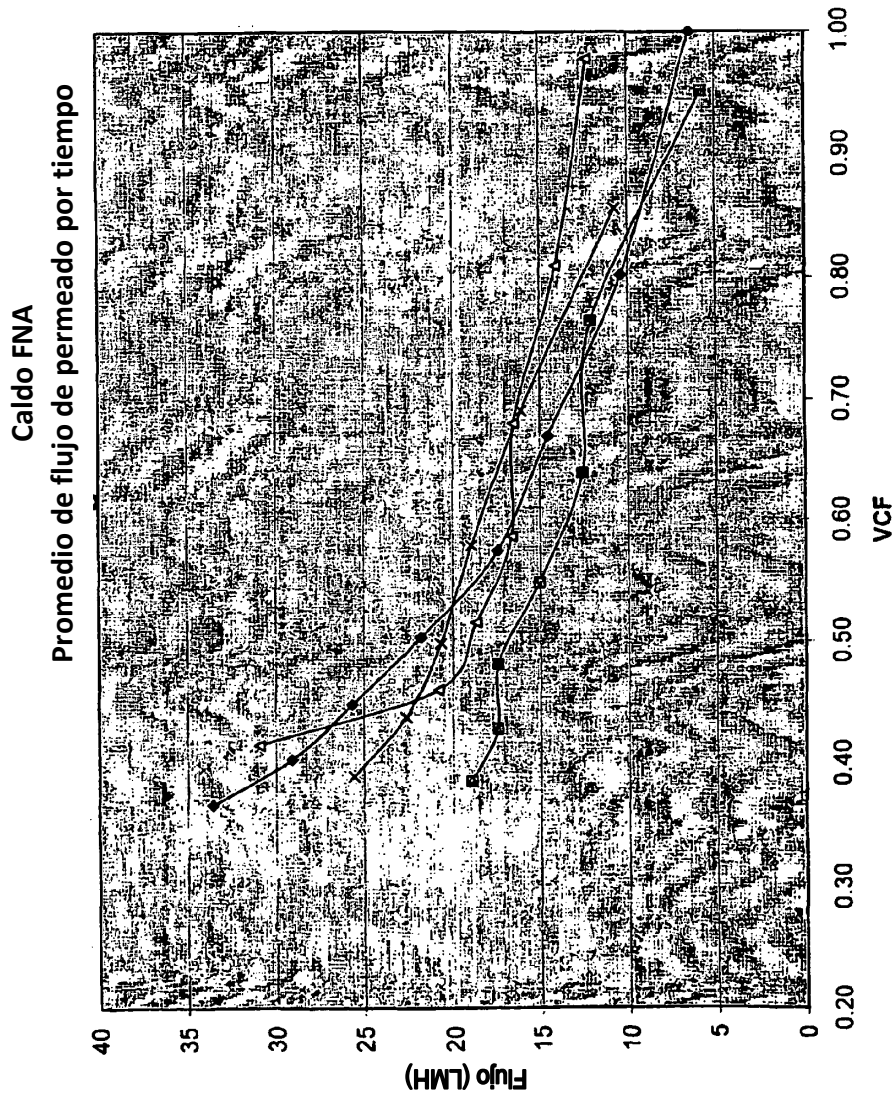


Fig. 19



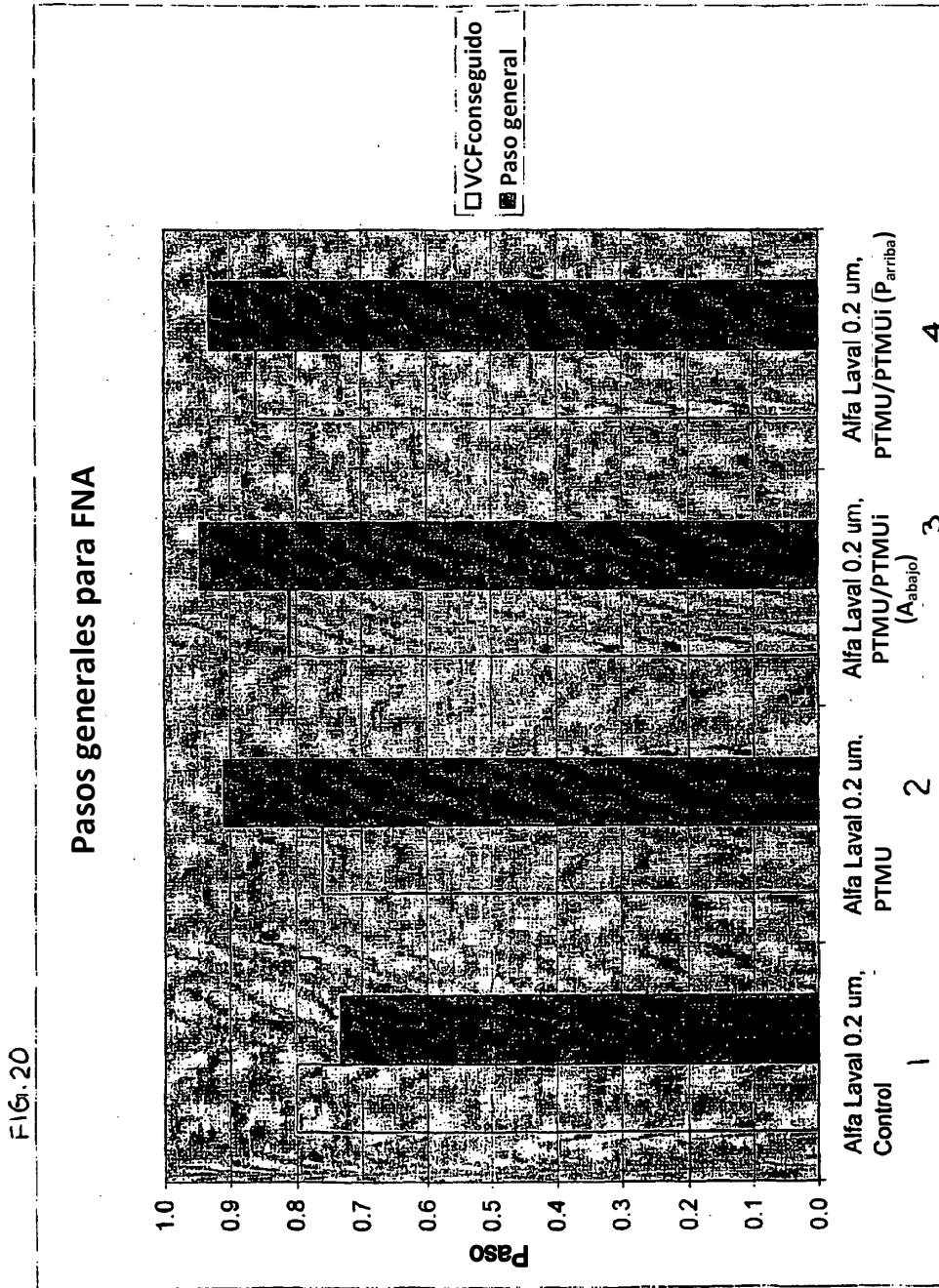


FIG. 20

Fig. 21

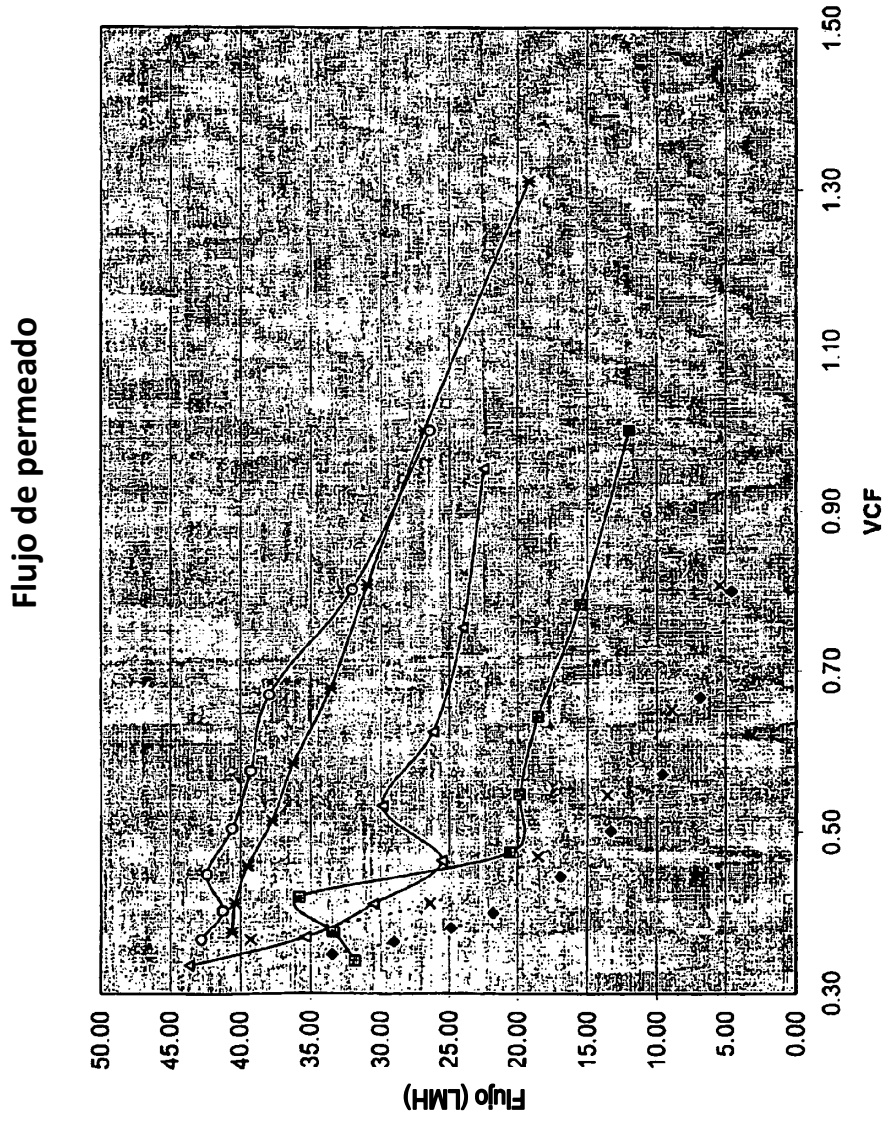


Fig. 22 Caldo FN3
Promedio de flujo de permeado por tiempo

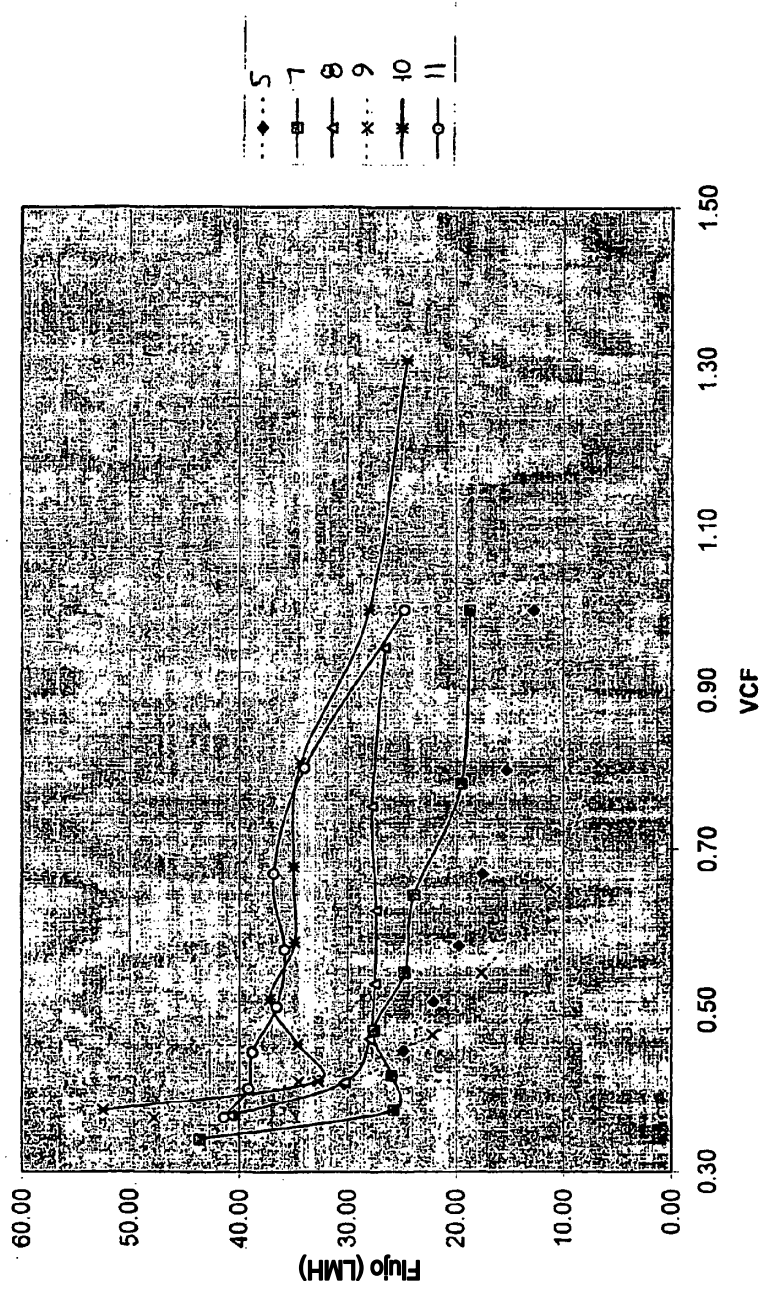


Fig. 23

Pasos generales para FN3
Impacto de PTMUj en diferentes
membranas

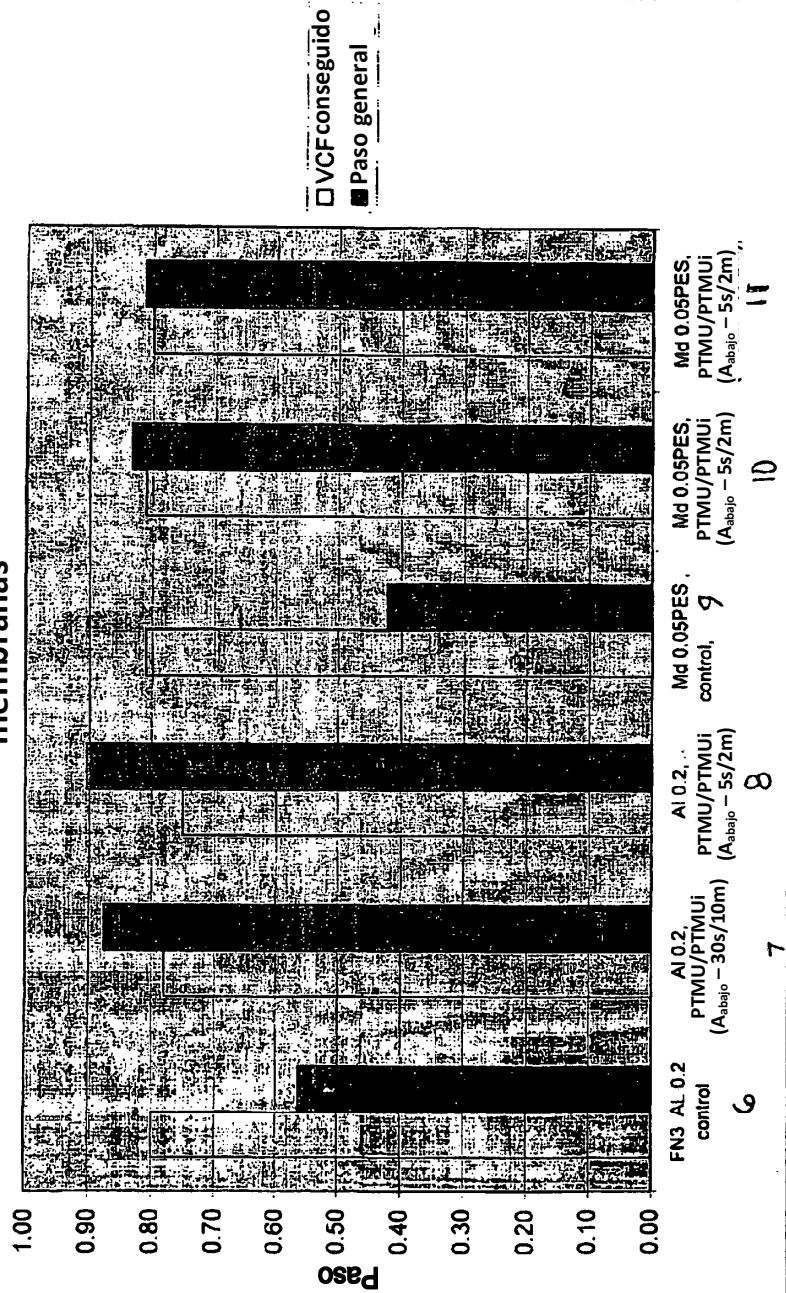


FIG. 24

Pasos generales para FN3
 Impacto de diferentes modos de funcionamiento
 Alfa Laval 0,2 um, VCF=1

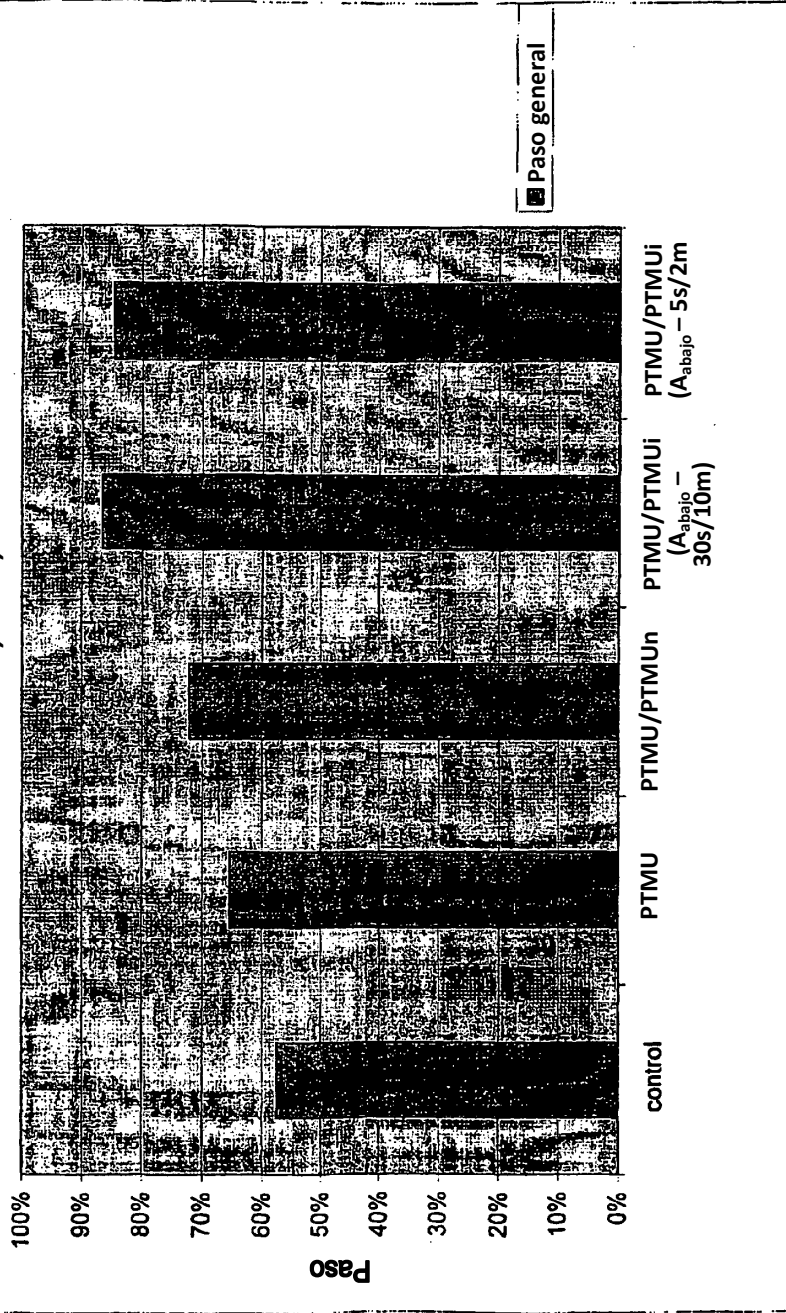


Fig. 25

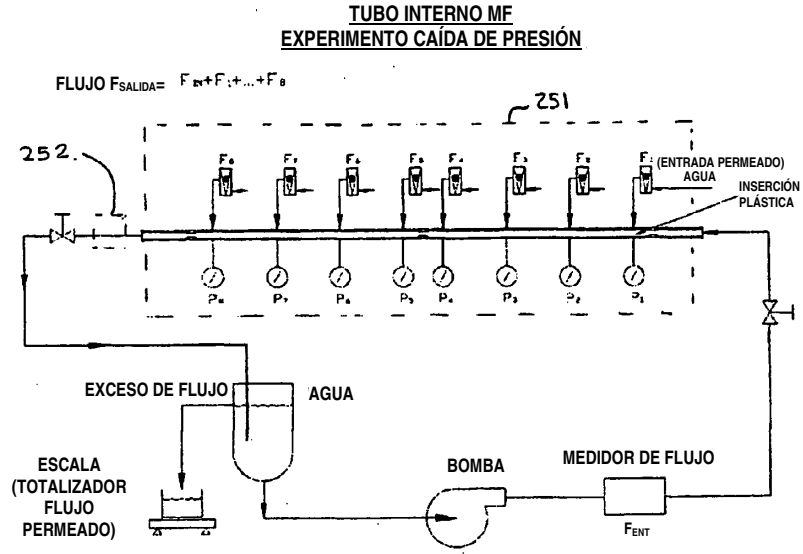


FIG. 26

$\Delta P = 3.4$ Bar Distribución de presión para diferentes flujos de permeado totales
KOCH 10K 38" de largo, ID = 1,025/1,138

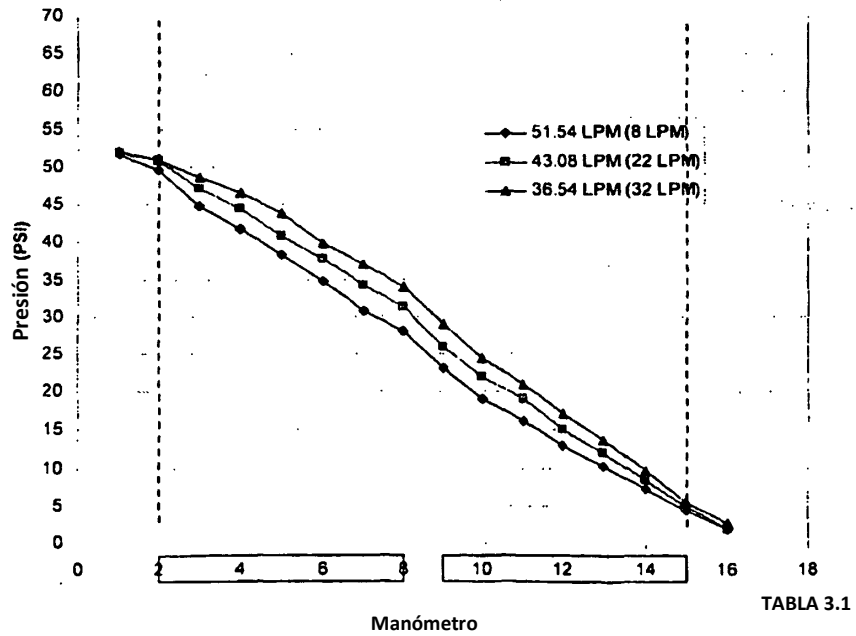


FIG. 27

$\Delta P = 3.2$ Bar Distribución de presión para diferentes flujos de permeado totales
Koch 10K 38" de largo, ID = 1,025/1,138

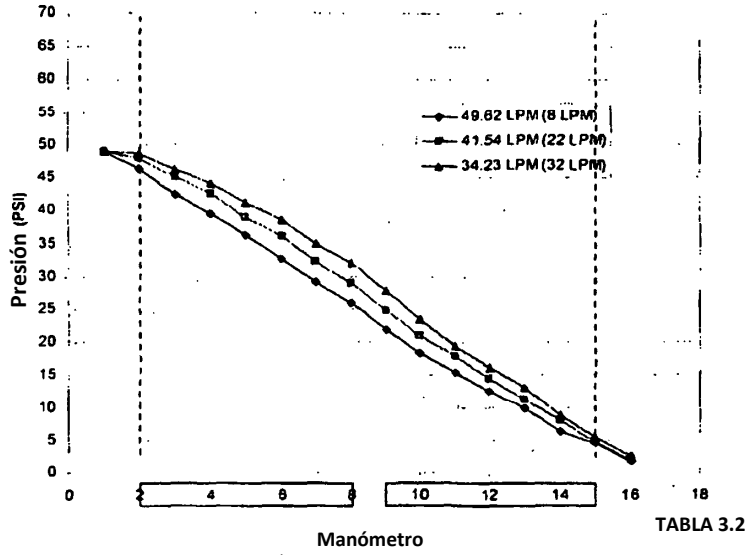


TABLA 3.2

$\Delta P = 3.0$ Bar Distribución de presión para diferentes flujos de permeado totales
Koch 10K 38" de largo, ID = 1,025/1,138

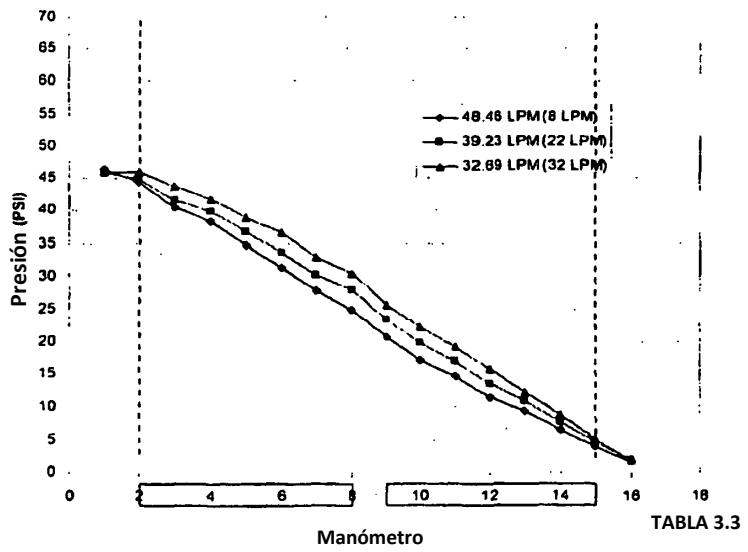


TABLA 3.3

FIG. 28

FIG. 29

$\Delta P = 2.5$ Bar Distribución de presión para diferentes flujos de permeado totales KOCH 10K 38" de largo, ID = 1,025/1,138

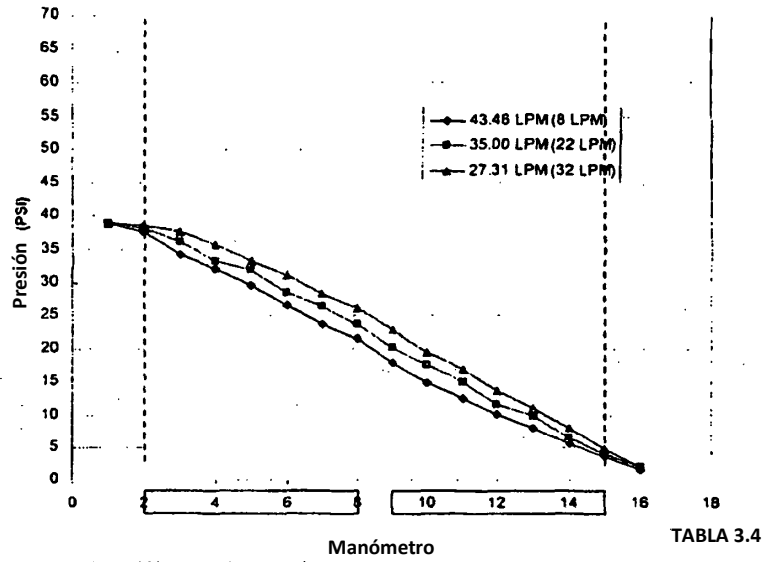


TABLA 3.4

$\Delta P = 2.0$ Bar Distribución de presión para diferentes flujos de permeado totales KOCH 10K 38" de largo, ID = 1,025/1,138

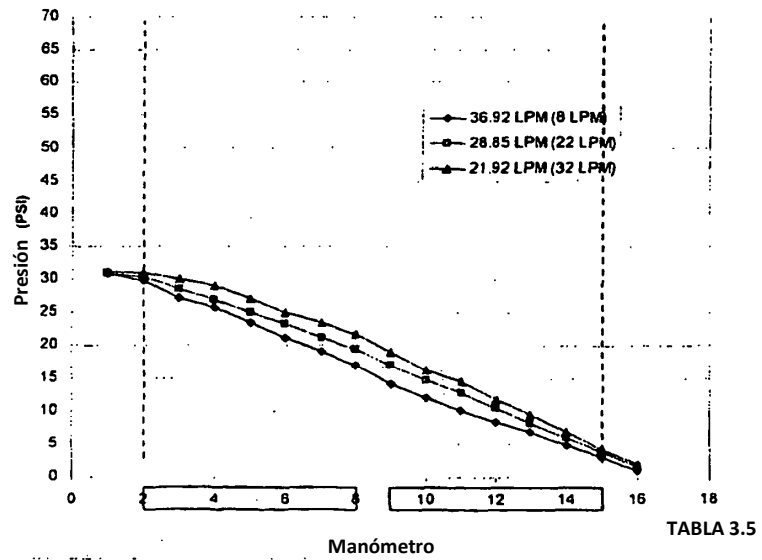


TABLA 3.5

FIG. 30

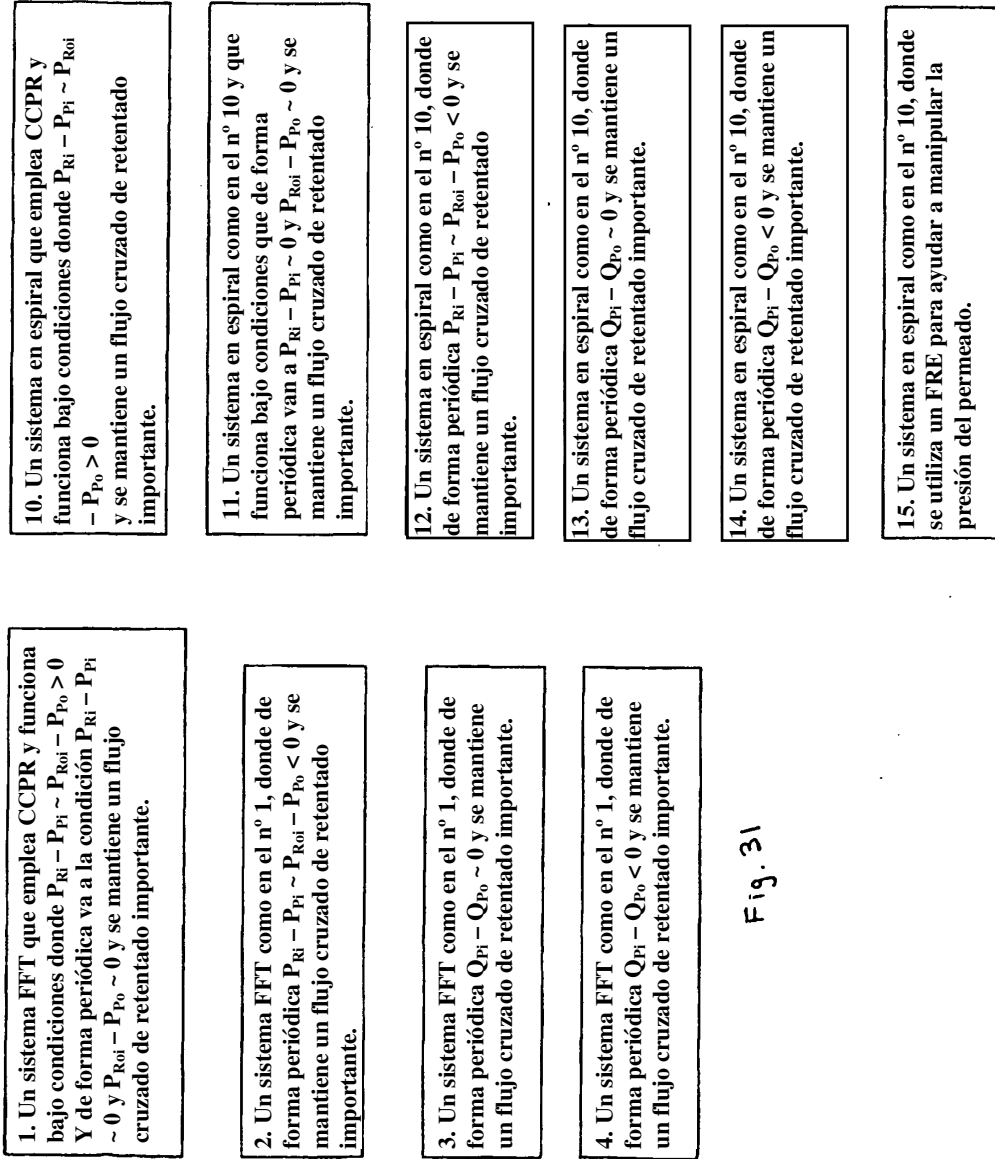


Fig. 31

FIGURA 32

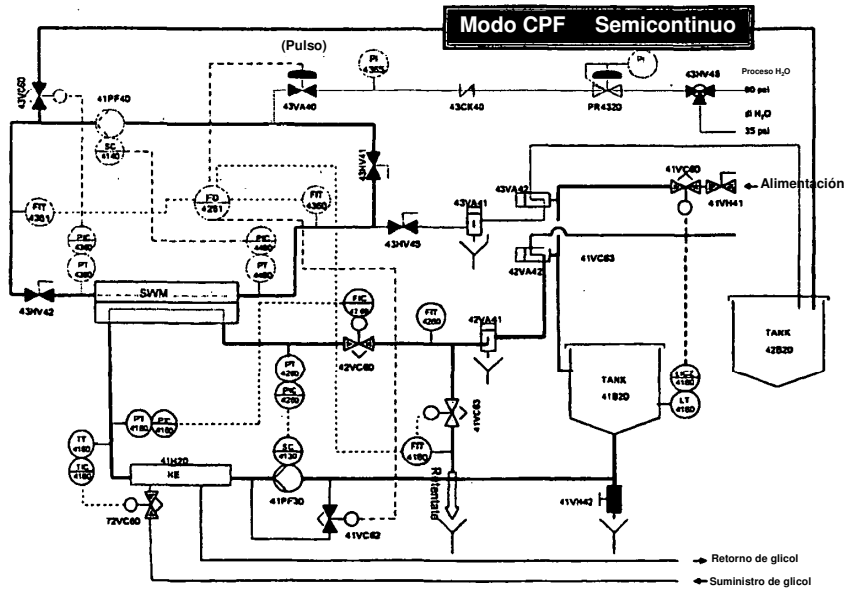


FIGURA 33

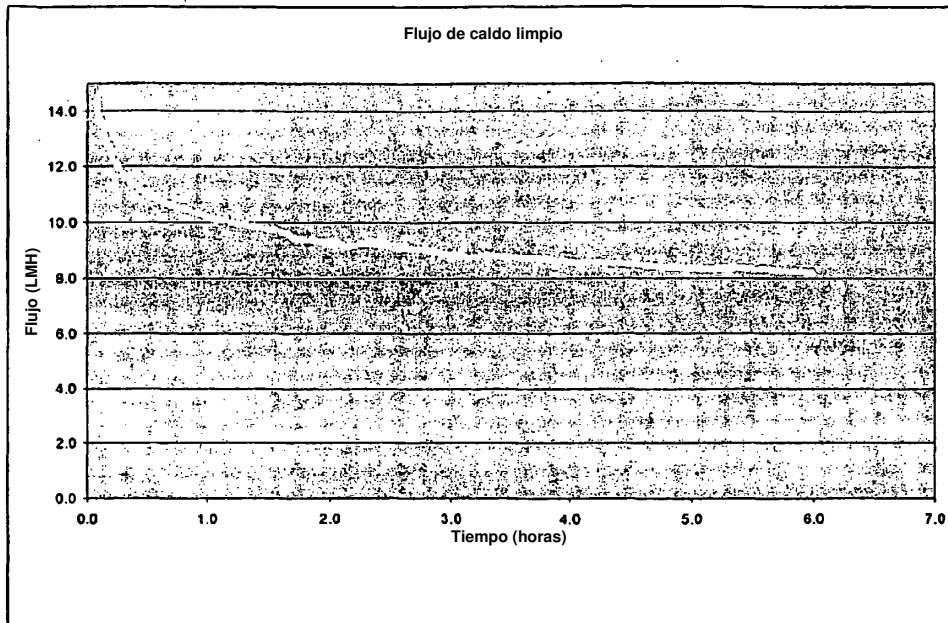


FIGURA 34

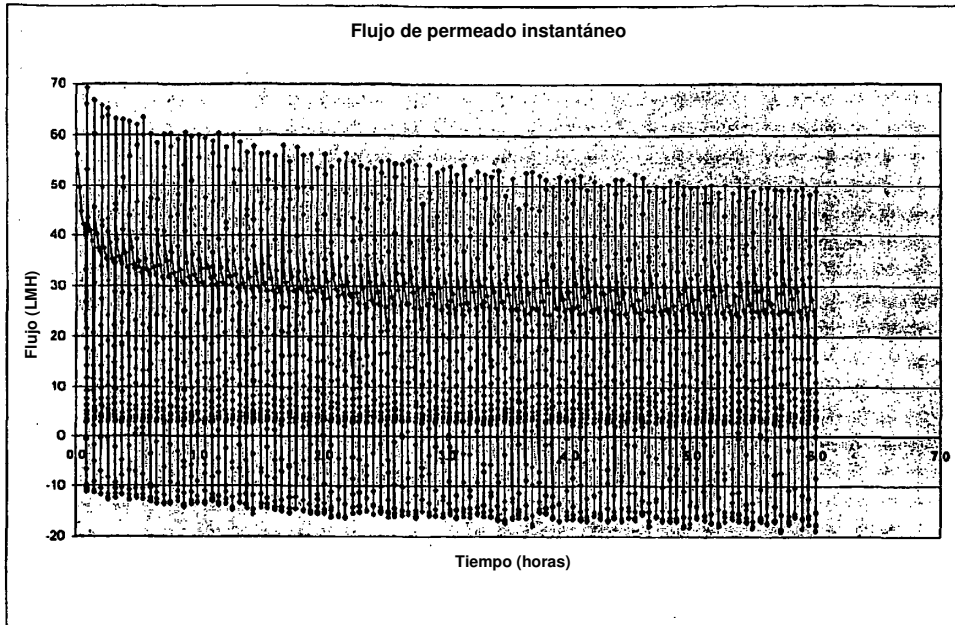


FIGURA 35

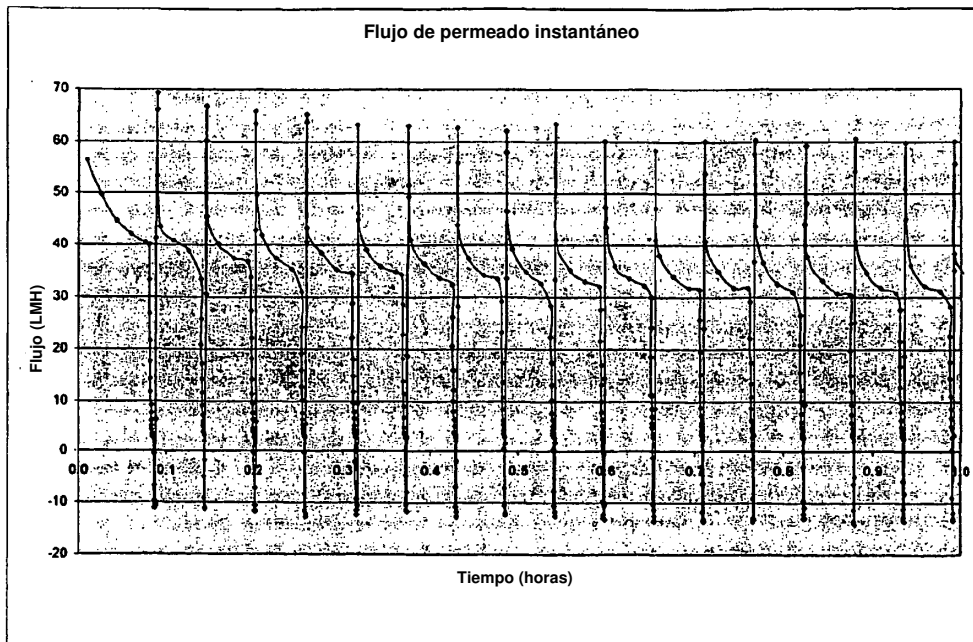


FIGURA 36

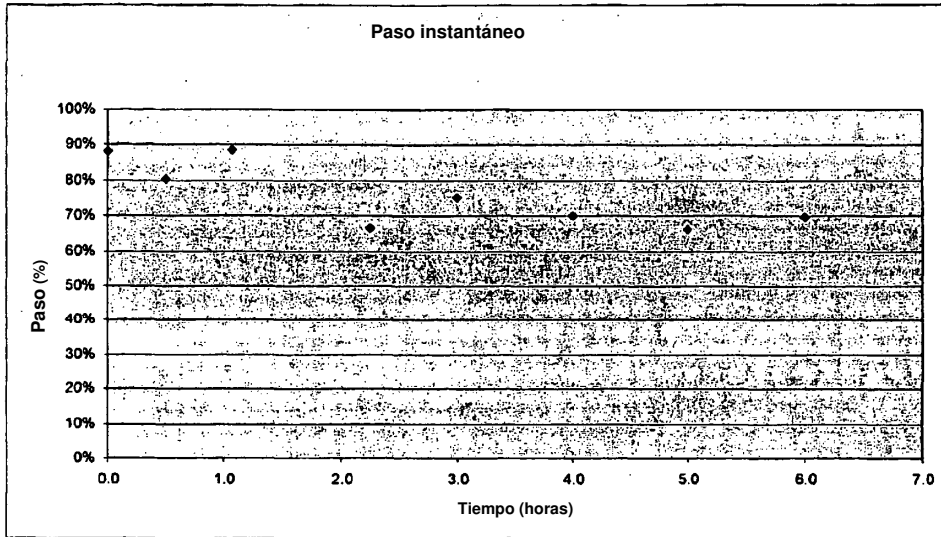


FIGURA 37

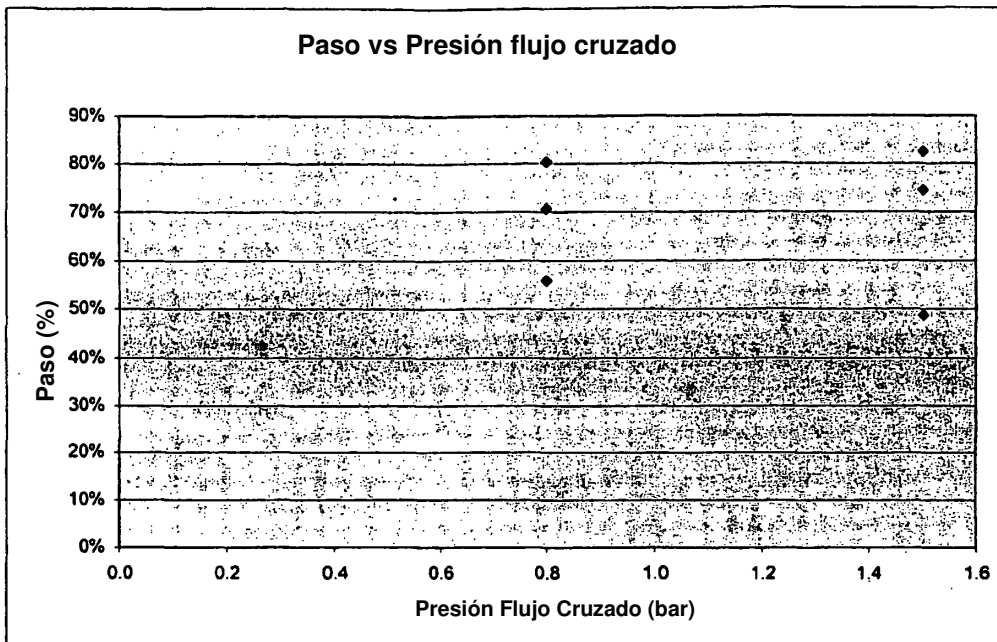


FIGURA 38

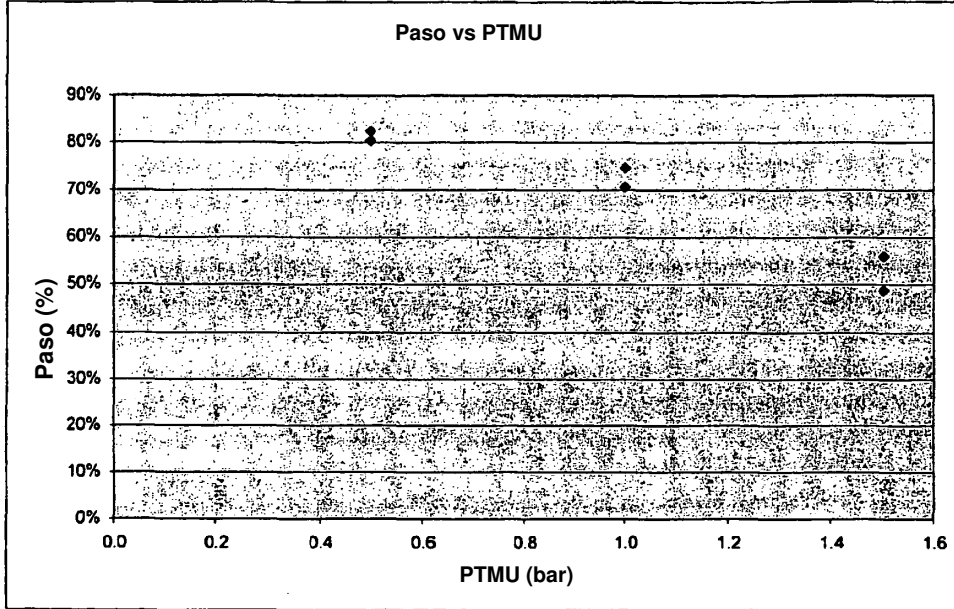
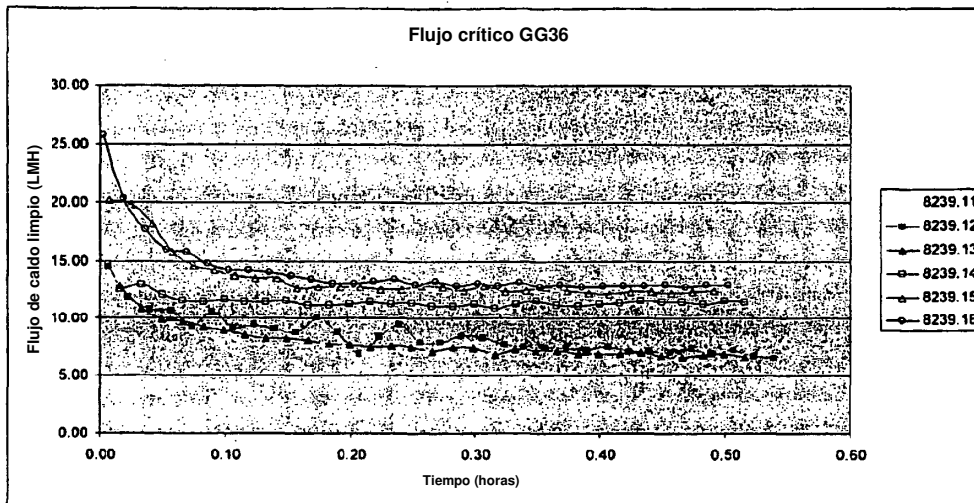


FIGURA 39



<u>Condición</u>	<u>PTMU</u>	<u>ΔP</u>
8239.11	0.5 bar	0.8 bar
8239.12	1.0 bar	0.8 bar
8239.13	1.5 bar	0.8 bar
8239.14	0.5 bar	1.5 bar
8239.15	1.0 bar	1.5 bar
8239.16	1.5 bar	1.5 bar

FIGURA 40

Concentración Leche Desnatada

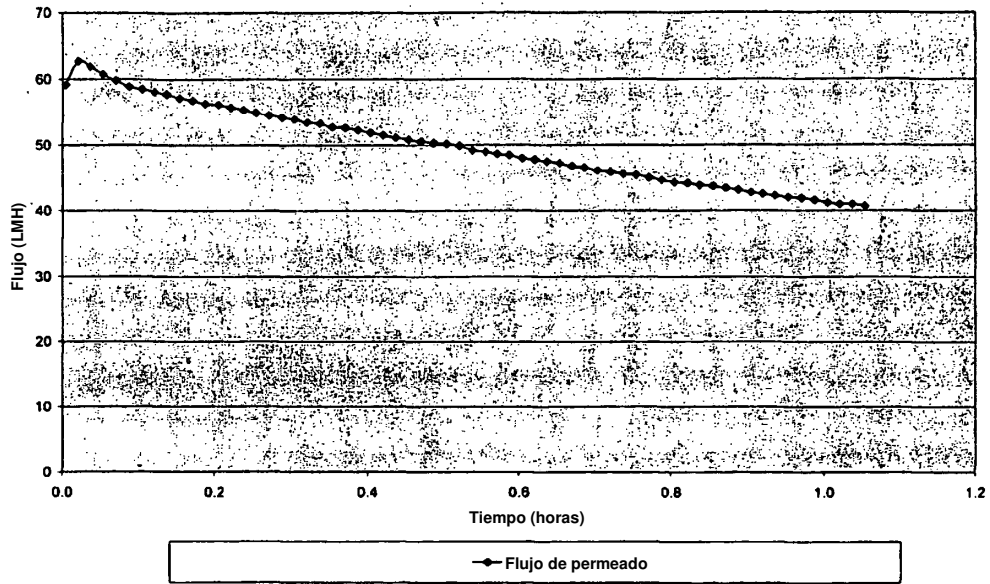


FIGURA 41

Flujo Crítico de Procesamiento Leche Desnatada

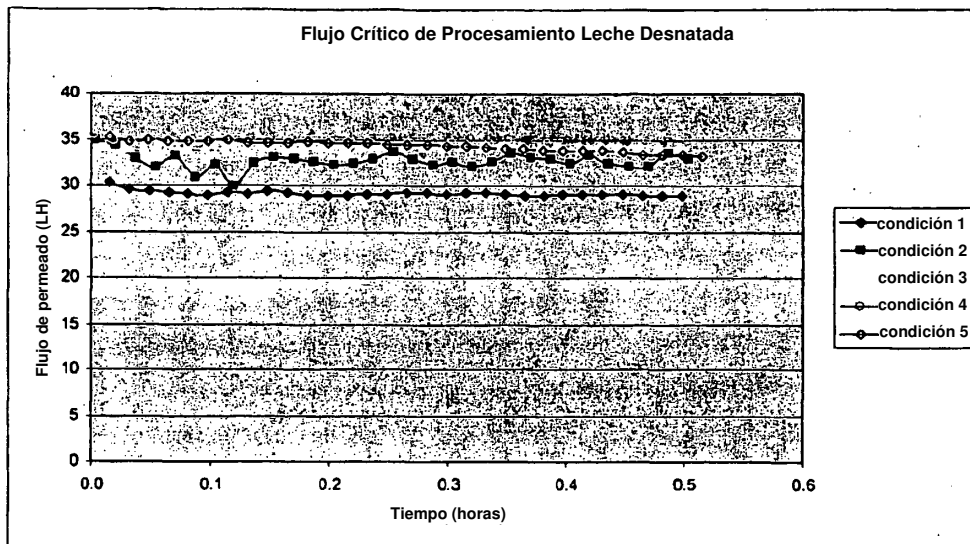


FIGURA 42

Flujo de permeado durante Diafiltración de Concentrado de Leche

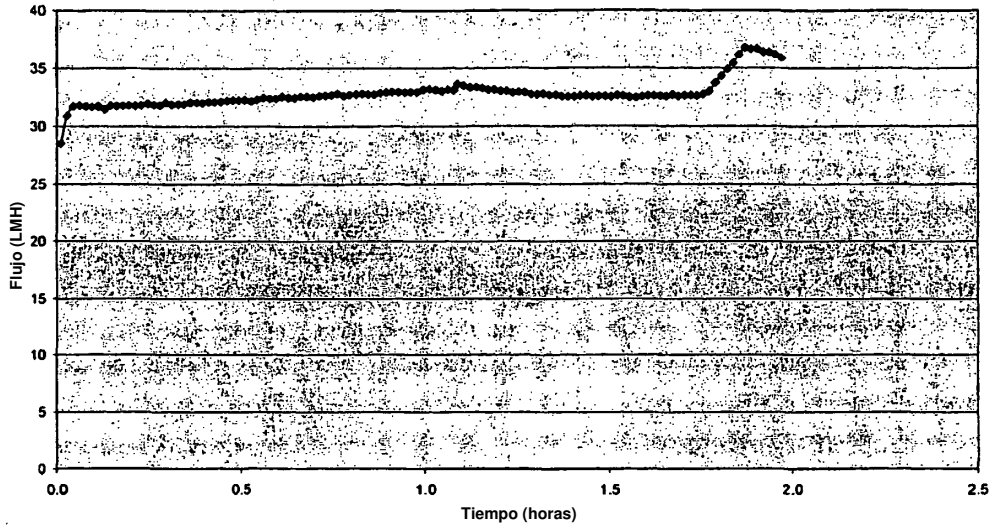


FIGURA 43

Experimento flujo crítico

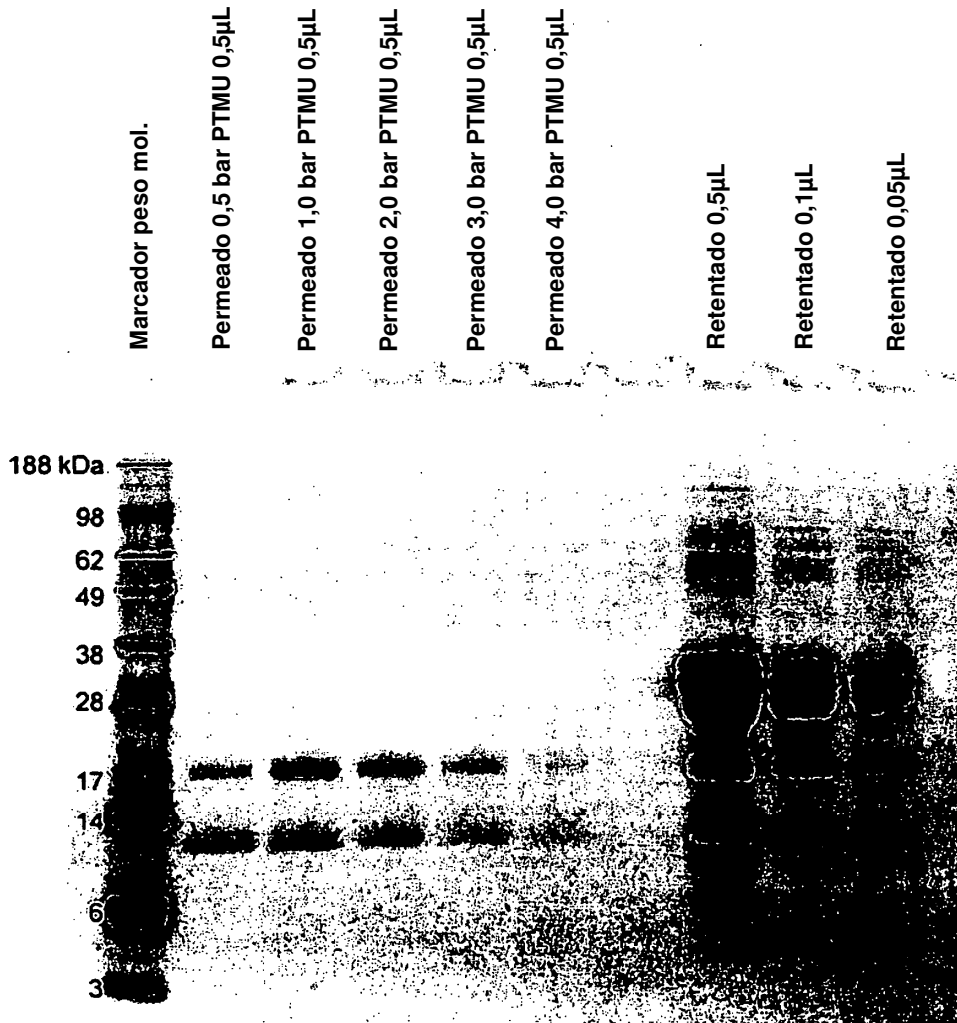


FIGURA 44

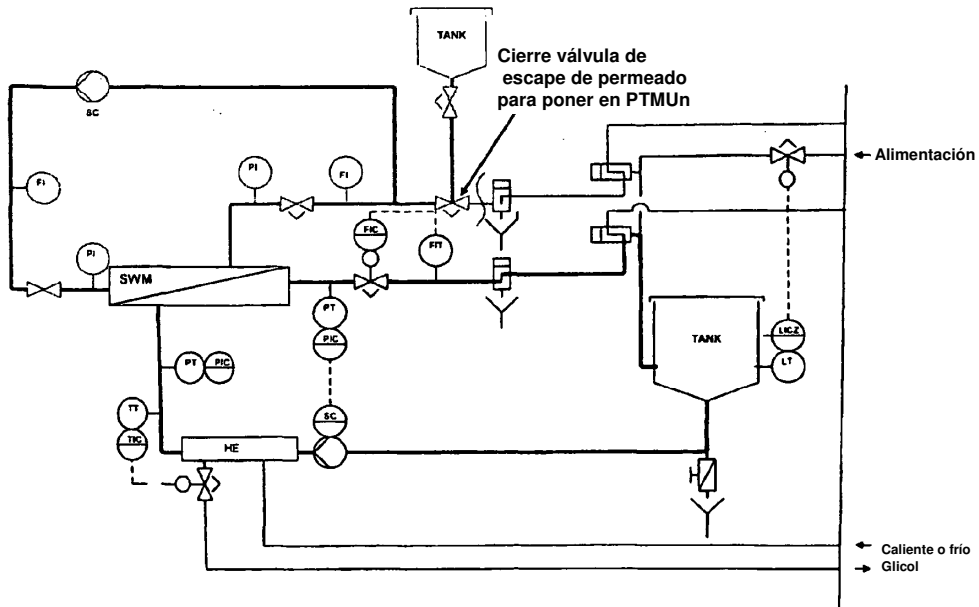


FIGURA 45

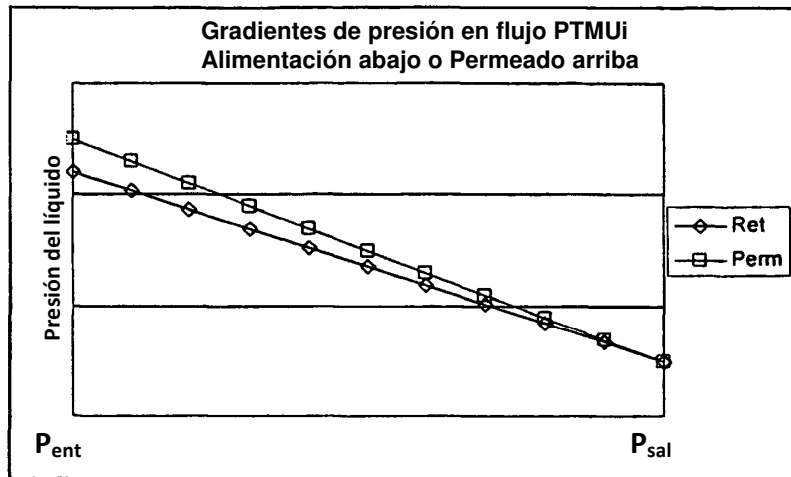


FIGURA 46

