

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 015**

51 Int. Cl.:

B01D 35/143 (2006.01)

B01D 65/10 (2006.01)

G01N 15/06 (2006.01)

B01D 61/22 (2006.01)

B01D 29/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2007** **E 12153005 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017** **EP 2463005**

54 Título: **Un método para mantener una concentración de proteína deseada en la superficie de membrana**

30 Prioridad:

12.04.2006 US 402437

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

17.08.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DILEO, ANTHONY

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 630 015 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

Un método para mantener una concentración de proteína deseada en la superficie de membrana

El uso de la comunicación inalámbrica se ha vuelto predominante, especialmente en la gestión de activos, en particular las aplicaciones asociadas con la gestión de inventarios. Por ejemplo, el uso de etiquetas RFID permite el monitorización de la línea de producción y el movimiento de activos o componentes a través de la cadena de suministro.

Para ilustrar mejor este concepto, una entidad de fabricación puede adherir etiquetas RFID a componentes a medida que entran en la instalación de producción. Estos componentes se insertan entonces en el flujo de producción, forman subconjuntos en combinación con otros componentes y finalmente dan como resultado un producto acabado.

El uso de etiquetas RFID permite al personal dentro de la entidad de fabricación rastrear el movimiento del componente específico durante todo el proceso de fabricación. También permite a la entidad ser capaz de identificar los componentes específicos que comprenden cualquier ensamblaje o producto final.

Además, el uso de etiquetas RFID también se ha defendido dentro de las industrias farmacéutica y farmacológica. En febrero de 2004, la Administración Federal y de Medicamentos de los Estados Unidos publicó un informe que abogaba por el uso de etiquetas RFID para etiquetar y monitorear medicamentos. Se trata de un intento de proporcionar pedigrí y limitar la infiltrado de medicamentos falsificados de venta con receta en el mercado y para los consumidores.

Desde su introducción, las etiquetas RFID se han utilizado en muchas aplicaciones, tales como identificar y proporcionar información para el control de procesos en productos de filtro. La patente de Estados Unidos 5,674,381, expedida a Den Dekker en 1997, revela el uso de "etiquetas electrónicas" en conjunción con aparatos de filtrado y conjuntos de filtro reemplazables. Específicamente, la patente revela un filtro que tiene una etiqueta electrónica que tiene una memoria de lectura/escritura y un aparato de filtrado asociado que tiene medios de lectura que responden a la etiqueta. La etiqueta electrónica está adaptada para contar y almacenar las horas reales de funcionamiento del filtro reemplazable. El aparato de filtrado está adaptado para permitir el uso o rechazo del filtro, basado en este número en tiempo real. La patente también revela que la etiqueta electrónica puede usarse para almacenar información de identificación sobre el filtro reemplazable.

Una solicitud de patente de Baker y otros, publicada en 2005 como publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° US2005/0205658 revela un sistema de seguimiento de equipos de proceso. Este sistema incluye el uso de etiquetas RFID junto con equipos de proceso. La etiqueta RFID se describe como capaz de almacenar "por lo menos un evento rastreado". Estos eventos rastreables se enumeran como fechas de limpieza y fechas de proceso por lotes. La publicación también revela un lector de RFID que se puede conectar a un PC o Internet, donde existe una base de datos de equipos de proceso. Esta base de datos contiene múltiples eventos rastreables y puede proporcionar información útil para determinar "una vida útil del equipo de proceso basado en los datos acumulados". La aplicación incluye el uso de este tipo de sistema con una variedad de equipos de proceso, tales como válvulas, bombas, filtros y lámparas ultravioletas.

Otra solicitud de patente, presentada por Jornitz y otros y publicada en 2004 como publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2004/0256328, revela un dispositivo y un método para monitorizar la integridad de instalaciones de filtrado. Esta publicación describe el uso de filtros que contienen un chip de memoria integrado y un dispositivo de comunicaciones, junto con una carcasa de filtro. La carcasa de filtro actúa como un probador de monitorización e integridad. Dicha solicitud también revela un conjunto de pasos a utilizar para asegurar la integridad de los elementos de filtrado utilizados en carcasas multi-rondas. Estos pasos incluyen consultar el elemento de memoria para verificar el tipo de filtro que se está utilizando, sus datos de límite y sus datos de liberación de producción.

A pesar de las mejoras que se han producido mediante el uso de etiquetas RFID, hay otras áreas que no han sido abordadas satisfactoriamente. Por ejemplo, hay una serie de aplicaciones, tales como pruebas de integridad y monitorización de proteínas, en las cuales la monitorización en tiempo real de la concentración de una sustancia particular sería extremadamente beneficiosa. Aunque las etiquetas RFID ofrecen una realización de la presente invención, también se prevén soluciones que utilizan comunicación por cable.

Por el documento WO 2006/026253 se conoce proporcionar un dispositivo de desarrollo de proceso TTF de volumen bajo automatizado que tiene una pluralidad de sensores situados a lo largo de la corriente de proceso fluida para adquirir datos sobre muestras de líquido en sus respectivas áreas de sensibilidad.

El documento WO 2004/082743 revela una disposición de filtro de flujo cruzado que tiene una membrana de flujo pasante en la cual los sensores en la región del filtro detectan la concentración de al menos una sustancia contenida en un líquido en los compartimientos primero y segundo.

Sumario de la invención

Las deficiencias de la técnica anterior son superadas por la presente invención, que describe un método como se define en la reivindicación 1.

- 5 En una aplicación, la capacidad de monitorizar la concentración de proteína dentro de la carcasa de filtro permite ajustar las condiciones operativas para mantener la concentración de proteína en la superficie de membrana para un rendimiento más fiable y reproducible.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una realización representativa de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

- 10 La figura 1 ilustra un sistema de filtrado representativo usado para el método de acuerdo con la presente invención. El elemento de filtro 10 está encerrado con un carcasa 20. El elemento de filtro puede ser simplemente un material poroso, tal como papel plisado. Alternativamente, el elemento de filtro puede ser más complejo; por ejemplo, que comprende un bastidor, tal como de plástico, y un material poroso. Se fija al elemento de filtro 10 un sensor de concentración 30. Este sensor 30 es capaz de generar una salida, que varía en función de la concentración circundante de una sustancia particular. Esta salida puede tener la forma de una tensión o corriente analógica, o puede ser un valor digital o un pulso. En la realización preferida, la salida varía linealmente con la concentración, sin embargo esto no es un requisito. Se puede emplear cualquier salida que tenga una relación conocida, tal como logarítmica o exponencial, con la concentración circundante. En tal situación, se puede realizar una transformación de la salida para determinar la concentración real medida.

- 20 El sensor de concentración 30 está preferentemente montado en el lado de aguas abajo del elemento de filtro 10. En aplicaciones en las que la concentración de interés es homogénea, la posición del sensor 30 no es crítica, y puede estar en cualquier parte del lado de aguas abajo del elemento de filtro, tal como, pero sin limitarse a, la superficie interna del elemento de filtro o en la salida común. En aquellas aplicaciones en las que la concentración es discreta y no homogénea, el sensor de concentración puede estar situado en la proximidad de la salida del elemento de filtro.
- 25 En otras realizaciones, el sensor de concentración 30 puede estar situado dentro de la salida común. En algunas aplicaciones, la temperatura del elemento de filtro puede exceder los 145 °C, por lo tanto debe emplearse un sensor capaz de soportar esta temperatura. De forma similar, la temperatura con la carcasa 20 puede ir desde temperaturas más bajas a temperaturas más altas y a la inversa, por lo tanto el sensor debe ser capaz de soportar ciclos de temperatura. Hay múltiples realizaciones de este sensor de concentración. Por ejemplo, en ciertas aplicaciones, este
- 30 sensor es un dispositivo de estado sólido que utiliza un compuesto particular que se sabe que interactúa con el gas deseado. En una realización de un sensor de hidrógeno, se utiliza un diodo MOS, donde la capa de aleación metálica comprende una aleación PdAg, el óxido en SiO₂ y el semiconductor es silicio. El hidrógeno afecta la unión entre las capas de metal y de óxido, cambiando así las características del diodo. Esta variación de la unión puede entonces traducirse a un nivel de concentración. En otra realización, se utiliza un dispositivo de película gruesa de semiconductor de óxido metálico en el que el óxido es SnO₂. La presencia de gases oxidantes cerca del sensor cambia las características de resistencia del dispositivo, permitiendo así que se determine la concentración del gas. Alternativamente, otros sensores utilizan dispersión infrarroja (IR) para detectar sustancias particulares. En estos sensores, un haz de IR se transmite hacia un receptor. La sustancia particular de interés, tal como un gas, absorbe parte de la radiación IR cuando pasa del transmisor al receptor. La cantidad de absorción está relacionada con la
- 40 concentración de la sustancia. También se puede usar luz IR y UV, típicamente junto con un cable de fibra óptica, para medir la concentración de soluto mediante el uso de refracción. Otro tipo de sensor es un sensor basado en afinidad basado en una metodología de detección óptica, eléctrica o piezoeléctrica. Uno de tales sensores basados en afinidad utiliza una microbalanza en la que se coloca un ligando adecuado. La sustancia en cuestión está unida y se adhiere al ligando. Esto da lugar a un pequeño aumento en la masa situada en la microbalanza. Esta masa se
- 45 puede convertir a una tasa de concentración, basada en el caudal. Estos ejemplos pretenden ser ilustrativos de algunos de los tipos de sensores que pueden usarse; esto no pretende ser una lista exhaustiva de todos estos sensores de concentración adecuados.

- Un transmisor 40 está también situado cerca o integrado con el sensor 30. En la realización preferida, el transmisor 40 y el sensor de concentración 30 están encapsulados en un único componente integrado. Alternativamente, el
- 50 transmisor 40 y el sensor 30 pueden estar separados, y en comunicación entre ellos, tal como a través de señales eléctricas. Son posibles diversos tipos de dispositivos de comunicación. Se utiliza comunicación inalámbrica y se prefiere el uso de una etiqueta RFID. Una etiqueta RFID activa permite una comunicación regular con el lector. Alternativamente, se puede usar una etiqueta RFID pasiva, por lo que la energía para transmitir y detectar la temperatura se obtiene a partir del campo electromagnético transmitido por el lector RFID. En otra realización, no
- 55 según la invención, se utiliza comunicación cableada entre el sensor y un módulo de control fuera de la carcasa.

Un elemento de almacenamiento 50 se utiliza junto con el transmisor 40 y el sensor de concentración 30. Este elemento de almacenamiento 50, que es preferiblemente una memoria de acceso aleatorio (RAM) o dispositivo

EPROM FLASH, puede utilizarse para almacenar un conjunto de lecturas de concentración, tal como pueden generarse mediante muestreo regular del sensor.

5 Esto permite que la tasa a la que el transmisor 40 envía datos sea diferente de la tasa a la que se muestrea la concentración. Por ejemplo, la concentración se puede muestrear 10 veces por segundo, mientras que los datos se transmiten sólo una vez por segundo.

10 Un receptor inalámbrico 60, situado fuera del carcasa 20 de filtro, se utiliza para comunicar con el transmisor. En la realización preferida, se usa un lector de RFID o estación base. El lector puede configurarse de tal manera que consulta el transmisor a intervalos regulares. Alternativamente, el lector puede ser accionado manualmente de modo que las lecturas se realicen cuando el operador del equipo lo solicite. En otra realización, el receptor inalámbrico 60 también incluye un elemento de almacenamiento. Esto reduce la complejidad requerida del dispositivo dentro de la carcasa. En esta realización, el receptor inalámbrico consulta el transmisor inalámbrico/sensor de concentración a intervalos preferentemente regulares. Este recibe desde el transmisor inalámbrico la medición del sensor de concentración de corriente según se determina en ese momento. El receptor inalámbrico 60 almacena entonces este valor en su elemento de almacenamiento. La capacidad del elemento de almacenamiento puede variar y se puede determinar basándose en una diversidad de factores. Estos incluyen, pero no se limitan a, la tasa a la que se reciben las mediciones, la tasa a la que se procesan los datos almacenados y la frecuencia con la que este elemento de almacenamiento está en comunicación con su entorno exterior.

20 Como ejemplo, considérese un elemento de filtro que tiene un transmisor inalámbrico 40, tal como una etiqueta RFID, acoplado a un sensor de concentración 30. En esta realización, la etiqueta RFID es pasiva, es decir, sólo envía datos tras la recepción de una consulta desde el receptor inalámbrico, o estación base. Tras la recepción de dicha consulta, el transmisor transmite el valor actualmente disponible del sensor de concentración 30. En un escenario, el receptor inalámbrico, que está acoplado a un dispositivo informático, tal como un ordenador, almacena entonces estos valores, opcionalmente con una marca de tiempo asociada, tal como en un archivo de registro. En un escenario diferente, si el receptor inalámbrico está separado de la computadora, el receptor tendrá que almacenar internamente una serie de mediciones de concentración, hasta el momento el que se conecte al dispositivo principal de computación y/o almacenamiento. En este caso, es necesario integrar un elemento de almacenamiento con el receptor.

30 Se han revelado mecanismos para transmitir señales inalámbricas fuera de la carcasa y se conocen en la técnica. La publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos 2004/0256328 describe el uso de una antena para retransmitir información entre los transpondedores situados en la carcasa de filtro a una unidad de monitorización y prueba externa a la carcasa.

Habiendo definido la estructura física de la presente invención, hay un número de aplicaciones en las que es beneficiosa. Lo que sigue pretende ilustrar algunas de estas aplicaciones, sin embargo no se pretende que sea una recitación de todas esas aplicaciones.

35 Una disposición, que no está de acuerdo con la presente invención, se utiliza conjuntamente con ensayos de integridad in situ. Este proceso permite al operador certificar la integridad de los filtros dentro de la carcasa de filtro en el lugar del cliente sin equipo adicional. En una disposición, un gas indicador, tal como helio o hidrógeno, se añade a un soporte y se inyecta en el sistema. Un sensor, preferiblemente un sensor de gas de estado sólido capaz de medir concentraciones del gas marcador, está situado en el lado aguas abajo del filtro, con el fin de medir la ruptura del gas marcador. El sensor puede estar opcionalmente protegido por un filtro hidrófobo para evitar el ensuciamiento con proteínas y otros materiales. La concentración de gas marcador a una presión transmembrana operativa específica es indicativa de que la burbuja apunta a poros específicos en el filtro. La concentración de gas marcador indica la integridad del filtro, por lo que se pueden establecer criterios de apto/no apto para cada tipo de filtro. Este ensayo dará una indicación más sensible del punto de burbuja y de la presencia de defectos que una prueba de difusión estándar. Esta prueba es aplicable a cualquier filtro, pero es ideal para los filtros de flujo normal de Parvovirus (NFP).

50 En una segunda disposición, no conforme a la presente invención, dos gases, en una proporción conocida, se introducen en el carcasa de filtro. Esta disposición se describe con más detalle en la solicitud provisional de EE.UU. Nº de serie 60/725.238, presentada el 11 de octubre de 2005. En la disposición preferida, el elemento de filtro se humedece con un líquido adecuado, y los gases seleccionados tienen permeabilidad diferente en ese líquido. Los gases utilizados pueden ser de diversas composiciones, incluyendo gases nobles, gases perfluorados o dióxido de carbono. Debido a la diferencia de permeabilidad, los gases se difunden a través del elemento de filtro a diferentes tasas, creando de este modo una relación diferente en el lado aguas abajo del elemento de filtro. Basándose en esta relación, se puede verificar la integridad del elemento de filtro. El uso de uno o más sensores de concentración permite la monitorización de esta relación aguas abajo.

55 Una aplicación de la presente invención se refiere a la monitorización de proteínas. En este escenario, se utiliza un sensor capaz de medir la concentración de soluto, más preferiblemente la concentración de proteína, para controlar los procesos de filtrado. En esta aplicación, el sensor es preferiblemente una fibra óptica a través de la cual puede hacerse una medición ultravioleta o infrarroja; un sensor basado en afinidad basado en un método de detección

5 óptico, eléctrico o piezoeléctrico o un sensor basado en afinidad utilizando una microbalanza y un ligando adecuado. En aplicaciones de filtrado de flujo tangencial (TFF), el sensor está situado en el filtro, preferiblemente en la superficie de membrana físicamente integral con el filtro en el extremo de salida del canal de flujo. El sensor es entonces capaz de medir la concentración de proteína en la superficie de membrana. Basándose en esta lectura, las condiciones operativas, tales como la presión transmembrana, pueden ajustarse para mantener la concentración de proteína a un nivel particular. Este tipo de control es particularmente muy adecuado para el filtrado de flujo tangencial donde una capa límite de concentración se construye sobre la membrana de filtro. El rendimiento de la membrana, tanto de flujo como de tamizado, se determina por la concentración de la pared de la proteína depositada. Así, al variar la presión transmembrana, la concentración de proteína en la pared de la membrana puede mantenerse dentro de una ventana especificada.

10 En funcionamiento, el sensor 30 mide la concentración. Este valor se comunica entonces fuera del carcasa de filtro por el transmisor 40. El receptor externo 60 recibe este valor de concentración medido. Utilizando un bucle de control convencional que emplea un algoritmo, tal como la derivada proporcional-integral (PID) o la derivada proporcional (PD), puede calcularse una presión transmembrana deseada actualizada en base a la presión de corriente y a la medida de la concentración recibida. Este nuevo valor se aplica entonces al sistema. Mediante el ajuste dinámico de la presión, las variaciones de lote a lote se pueden acomodar fácilmente.

15 En una realización, se utiliza un carcasa de filtro de plástico, que permite al transmisor inalámbrico transmitir datos de presión a través de la carcasa en cualquier momento.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un método para mantener una concentración de proteína deseada en la superficie de membrana en un sistema, comprendiendo dicho sistema un filtro de flujo tangencial (TFF) (10) que comprende una membrana a través de la cual puede pasar un filtrado, un sensor de concentración (30) situado en el filtro capaz de medir la concentración de soluto, y un transmisor (40) situado cerca y en comunicación con dicho sensor, comprendiendo el método:
- utilizar dicho sensor para medir una concentración de una proteína en una superficie de membrana de dicho filtro;
 - almacenar un conjunto de dichas concentraciones medidas en un elemento de almacenamiento (50);
 - 10 utilizar dicho transmisor para retransmitir dicha concentración medida a un receptor externo (60), donde dicho transmisor utiliza comunicación inalámbrica;
 - usar un bucle de control para calcular una presión transmembrana deseada actualizada basada en dicha concentración recibida y una presión transmembrana actual; y
 - aplicar dicha presión transmembrana deseada a dicho sistema para mantener dicha concentración de proteína deseada.
- 15 **2.** El método de la reivindicación 1, en el que dicho sensor de concentración (30) está situado en el extremo de salida del canal de flujo.
- 3.** El método de la reivindicación 1, que comprende además un controlador, externo a dicha carcasa.
- 4.** El método de la reivindicación 1, en el que dicho sensor (30) comprende una fibra óptica a través de la cual se realiza una medición de IR o UV.
- 20 **5.** El método de la reivindicación 1, en el que dicho sensor (30) comprende un sensor basado en afinidad, basado en un método de detección óptico, eléctrico o piezoeléctrico.
- 6.** El método de la reivindicación 1, en el que dicho sensor (30) comprende un sensor basado en afinidad que tiene una microbalanza y un ligando adecuado.
- 7.** El sistema de la reivindicación 1, en el que dicho transmisor inalámbrico (40) comprende una etiqueta RFID.
- 25 **8.** El sistema de la reivindicación 1, en el que dicho bucle de control emplea un algoritmo PID para calcular dicha presión transmembrana.

Figura 1: Sonda de temperatura/RFID
Dispositivo de comunicaciones dentro de tapa extrema de filtro

