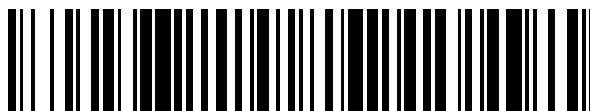


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 926 043**

51 Int. Cl.:

B01D 61/14 (2006.01)

B01D 63/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2015** **PCT/US2015/047574**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2016** **WO16033546**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2015** **E 15760041 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2022** **EP 3185996**

54 Título: **Sistemas de filtración de flujo tangencial de paso único y sistemas de filtración de flujo tangencial con recirculación de retenido**

30 Prioridad:

29.08.2014 US 201462043811 P

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

21.10.2022

73 Titular/es:

EMD MILLIPORE CORPORATION (100.0%)
400 Summit Drive
Burlington, MA 01803, US

72 Inventor/es:

STEEN, JONATHAN;
KOZLOV, MIKHAIL;
LUTZ, HERBERT;
PARRELLA, JOSEPH;
GOODRICH, ELIZABETH, M. y
RAGHUNATH, BALA

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 926 043 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

Sistemas de filtración de flujo tangencial de paso único y sistemas de filtración de flujo tangencial con recirculación de retenido

5

Antecedentes de la invención

La filtración de flujo tangencial (FFT) es un proceso de separación que utiliza membranas para separar los componentes en una solución o suspensión líquida en función del tamaño, el peso molecular u otras diferencias. La serialización de la trayectoria de flujo de la alimentación de líquido desde un módulo de filtración al siguiente en el sistema de FFT puede mejorar la conversión al aumentar el tiempo de residencia del fluido en los módulos de membrana. Los procesos de FFT tradicionales se basan, habitualmente, en componentes del sistema de FFT agregados, tales como placas desviadoras, para serializar la trayectoria de flujo de la alimentación de líquido a través del sistema de FFT. Las placas desviadoras, sin embargo, agregan coste y cierta complejidad al sistema, y requieren capacitación adicional por parte del operador.

En consecuencia, existe la necesidad de sistemas y procesos de FFT mejorados que no requieran placas desviadoras o conjuntos de módulos personalizados, para un procesamiento en serie eficaz de líquidos. De manera adicional, existe una necesidad actual de sistemas y procesos de FFT que incluyan diafiltración mediante el uso de una trayectoria de flujo serializada para permitir un flujo continuo y un bioprocesamiento potencialmente más eficiente a escala industrial.

El documento WO 2007/076496 divulga un sistema, un método y un dispositivo para bioprocasar una corriente de alimentación y proporcionar una salida constante mediante el funcionamiento de un proceso continuo de flujo tangencial de paso único. El proceso de paso único proporciona una alta concentración de conversión al mismo tiempo que funciona a tasas de flujo de alimentación relativamente bajas y el proceso también se puede utilizar para proporcionar una diafiltración de salida constante.

El documento US 5.147.542 divulga una realización de un aparato de filtración de flujo tangencial adecuado para una alimentación en paralelo a los segmentos de colector y otra realización de un aparato de filtración de flujo tangencial adecuado para una alimentación en serie a los segmentos de colector.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de filtración de una alimentación de líquido de acuerdo con la reivindicación 1.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método de filtración de una alimentación de líquido de acuerdo con la reivindicación 2.

40

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un diagrama de un sistema de FFTPU que tiene placas desviadoras entre casetes para serializar la trayectoria de flujo.

La figura 2 es un diagrama que compara un sistema de FFTPU que tiene placas desviadoras para serializar la trayectoria de flujo a través de tres módulos de filtración (arriba) con un sistema de FFTPU que se basa en disposiciones de colector (que no se muestran) en los segmentos de colector para serializar la trayectoria de flujo a través de tres módulos de filtración en ausencia de placas desviadoras (abajo).

La figura 3 es un diagrama de un sistema de FFTPU con tres módulos de filtración que tiene una disposición de colector diseñada para serializar un flujo de alimentación.

La figura 4 es un diagrama que representa una vista superior de un único nivel en un sistema de FFTPU que incluye placas desviadoras.

La figura 5 es un diagrama que representa un sistema de FFTPU con válvulas abiertas en los canales de flujo entre casetes de FFT para un procesamiento en paralelo.

La figura 6 es un diagrama de una pieza de carrete a modo de ejemplo para su ubicación entre casetes de FFT que pueden procesarse en paralelo o en serie.

La figura 7 es un diagrama que muestra una vista isométrica de un sistema de FFTPU que tiene tres módulos de filtración apilados verticalmente que se procesan en serie como resultado de las disposiciones de colector en los segmentos de colector.

La figura 8 es un sistema de FFT de ejemplo configurado para la recirculación de al menos una porción del retenido; n representa la cantidad de módulos de filtro (n=0 a 8).

La figura 9 es un sistema de FFT de ejemplo configurado para una diafiltración continua y una recirculación parcial de retenido.

Lo anterior resultará evidente a partir de la siguiente descripción más particular de realizaciones de ejemplo de la invención, tal como se ilustra en los dibujos adjuntos, en los que los caracteres de referencia similares hacen

referencia a partes iguales en las diferentes vistas. Los dibujos no están necesariamente a escala, sino que se pone énfasis en ilustrar las realizaciones de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

5

A continuación, sigue una descripción de realizaciones de ejemplo de la invención.

Definiciones

10 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que comúnmente entendería un experto habitual en la materia a la que pertenece esta invención.

15 "Conjunto de FFTPU", "sistema de FFTPU" y "aparato de FFTPU" se utilizan indistintamente en el presente documento para referirse a un sistema de filtración de flujo tangencial de paso único que está configurado para funcionar en un modo de paso único, donde el fluido pasa una vez a través del sistema.

20 "Conjunto de FFT", "sistema de FFT" y "aparato de FFT" se utilizan indistintamente en el presente documento para referirse a un sistema de filtración de flujo tangencial que está configurado para funcionar en un modo de recirculación donde al menos una porción del retenido se devuelve al sistema como alimentación.

25 Los términos "alimentación", "muestra de alimentación" y "corriente de alimentación" se refieren a la solución que se suministra (por ejemplo, de manera continua, como lote) a un módulo de filtración para filtrarse. La alimentación que se suministra a un módulo de filtración para su filtración puede ser, por ejemplo, alimentación procedente de un recipiente de alimentación (por ejemplo, contenedor, tanque) externo al sistema, o retenido procedente de un módulo de filtración anterior en el mismo sistema (por ejemplo, en sistemas de FFTPU y FFT hechos funcionar en modo de procesamiento en serie).

30 El término "filtración" se refiere, en términos generales, al acto de separar la muestra de alimentación en dos corrientes, un permeado y un retenido, mediante el uso de membranas.

Los términos "permeado" y "filtrado" se refieren a la porción de la alimentación que ha permeado a través de la membrana.

35 El término "retenido" se refiere a la porción de la solución que ha sido retenida por la membrana y el retenido es la corriente enriquecida en una especie retenida.

40 "Línea de alimentación" o "canal de alimentación" se refiere a un conducto para transportar una alimentación desde una fuente de alimentación (por ejemplo, un recipiente de alimentación) hasta una o más unidades de procesamiento en un conjunto de filtración (por ejemplo, un sistema de FFTPU o FFT).

"Línea de retenido" o "canal de retenido" se refiere a un conducto en un conjunto de filtración para transportar retenido.

45 "Línea de permeado" o "canal de permeado" se refiere a un conducto en un conjunto de filtración para transportar permeado.

50 La expresión "trayectoria de flujo" se refiere a un canal que admite el flujo de un líquido (por ejemplo, alimentación, retenido, permeado) a través de todo o parte de un sistema de FFTPU o FFT. Por tanto, un sistema de FFTPU y FFT puede tener múltiples trayectorias de flujo, incluyendo una trayectoria de flujo a través de la totalidad del sistema desde la entrada de alimentación hasta la salida de retenido, una trayectoria de flujo dentro de un módulo de filtración (por ejemplo, una trayectoria de flujo a través de casetes de FFT y/o un segmento de colector en un módulo de filtración) y una trayectoria de flujo entre dos o más módulos de filtración adyacentes (por ejemplo, una trayectoria de flujo entre segmentos de colector en módulos de filtración adyacentes). La trayectoria de flujo puede tener cualquier topología que admita un flujo tangencial (por ejemplo, recto, en espiral, dispuesto en forma de zigzag). La trayectoria de flujo puede ser en paralelo o en serie. Una trayectoria de flujo también puede referirse a una trayectoria que dé como resultado un paso único a través de un sistema de FFTPU o una trayectoria para recircular retenido a través de un sistema de FFT. Así mismo, una trayectoria de flujo puede ser abierta, como en un ejemplo de canales formados por membranas de fibra hueca, o tener una o más obstrucciones de flujo, como en el caso, por ejemplo, de canales rectangulares formados por membranas de lámina plana espaciadas mediante espaciadores tejidos o no tejidos.

60 Un "módulo de filtración" se refiere a una unidad en un sistema de FFTPU o FFT que comprende un segmento de colector y uno o más casetes de FFT.

65

Un "segmento de colector" se refiere a un bloque que tiene una pluralidad de colectores, incluyendo un colector para

portar una alimentación, un colector para portar un retenido y un colector para portar un permeado.

Un "casete de FFT" o "casete" se refiere a una estructura de placa y marco que comprende una membrana de filtración (por ejemplo, una membrana de ultrafiltración, una membrana de microfiltración) y canales de flujo separados de alimentación retenido y permeado adecuados para procesos de FFTPU y FFT.

"Membrana de filtración" se refiere a una membrana selectivamente permeable para separar una alimentación en una corriente de permeado y una corriente de retenido mediante el uso de un proceso de FFTPU o FFT. Las membranas de filtración incluyen, pero sin limitación, membranas de ultrafiltración (UF), membranas de microfiltración (MF), membranas de ósmosis inversa (OI) y membranas de nanofiltración (NF).

Los términos "membrana de ultrafiltración" y "membrana de UF" se utilizan en el presente documento para referirse a una membrana que tiene tamaños de poro en el intervalo de aproximadamente 1 nanómetro a aproximadamente 100 nanómetros.

Los términos "membranas de microfiltración" y "membranas de MF" se utilizan en el presente documento para referirse a membranas que tienen tamaños de poro en el intervalo de aproximadamente 0,1 micrómetros a aproximadamente 10 micrómetros.

El término "pluralidad", cuando se utiliza en el presente documento para describir unidades de procesamiento, se refiere a dos o más unidades de procesamiento.

"Conectados de manera fluida" se refiere a dos o más componentes de un sistema de FFTPU o FFT (por ejemplo, dos o más segmentos de colector, dos o más casetes de FFT, un segmento de colector y uno o más casetes de FFT), que están conectados mediante uno o más conductos (por ejemplo, un canal de alimentación, un canal de retenido, un canal de permeado) de tal manera que un líquido pueda fluir desde un componente hasta el otro.

"Producto" se refiere a un compuesto diana en una alimentación. Habitualmente, un producto será una biomolécula (por ejemplo, proteína) de interés, tal como un anticuerpo monoclonal (AcM).

"Procesar" se refiere al acto de filtrar (por ejemplo, mediante FFTPU o FFT) una alimentación que contiene un producto de interés y, posteriormente, recuperar el producto en forma concentrada. El producto concentrado se puede recuperar del sistema de filtración (por ejemplo, un sistema de FFTPU o FFT) en la corriente de retenido o en la corriente de permeado en función del tamaño del producto y el tamaño de poro de la membrana de filtración.

Las expresiones "procesamiento paralelo", "procesamiento en paralelo", "funcionamiento paralelo" y "funcionamiento en paralelo" se refieren a la distribución de un líquido en un sistema de FFTPU o FFT a dos o más unidades de filtración (por ejemplo, módulos de filtración, casetes de FFT) en el conjunto de manera concurrente, o en una rápida sucesión, para una filtración de flujo tangencial posterior.

Las expresiones "procesamiento serial", "procesamiento en serie", "funcionamiento serial" y "funcionamiento en serie" se refieren a la distribución de un líquido en un sistema de FFTPU o FFT a una unidad de filtración (por ejemplo, módulo de filtración, casete de FFT) a la vez, de tal manera que el flujo de retenido de una unidad anterior sirve como flujo de alimentación para una unidad posterior adyacente.

Las expresiones "conversión" y "conversión por paso" se utilizan en el presente documento para indicar la fracción del volumen de alimentación que permea a través de la membrana en un paso a través de los canales de flujo, expresada como porcentaje del volumen de corriente de alimentación.

El término "tiempo de residencia" se refiere al volumen de retención en el lado de alimentación de la membrana dividido por la tasa de flujo.

El término "modo de FFT de paso único" se refiere a unas condiciones de funcionamiento de un sistema de FFT en las que el retenido no se recircula a través del sistema.

Ventajas de los sistemas de FFTPU y FFT de la invención

Los procesos de FFTPU tradicionales se basan, habitualmente, en componentes del sistema agregados, tales como placas desviadoras, para serializar la trayectoria de flujo de la alimentación de líquido a través del sistema de FFTPU. Por ejemplo, la figura 1 muestra un sistema de FFTPU que tiene placas desviadoras **1** entre casetes de FFT **2** para serializar la trayectoria de flujo (indicada mediante flechas). Las líneas discontinuas muestran las ubicaciones de los conductos para un flujo de alimentación y de retenido. La alimentación entra por la izquierda a través de una entrada de alimentación **3** y sale por la unidad de la derecha a través de una salida de retenido **4**.

En contraposición, los métodos descritos en el presente documento, también denominados "métodos de la invención", se pueden realizar mediante el uso de un sistema de FFTPU o un sistema de FFT que comprende

segmentos de colector para serializar la trayectoria de flujo de la alimentación y del retenido sin necesidad de placas desviadoras (véase la figura 2, diagrama inferior). La figura 2 muestra una comparación de un sistema de FFTPU que tiene placas desviadoras **1** para serializar la trayectoria de flujo a través de tres módulos de filtración **5** (diagrama superior) con un sistema de FFTPU que se basa en disposiciones de colector (que no se muestran) en los segmentos de colector **6** para serializar la trayectoria de flujo a través de tres módulos de filtración **5** en ausencia de placas desviadoras (diagrama inferior). Ambos sistemas de FFTPU tienen un área de filtración total de 30 m² (10 m² por módulo). En el diagrama superior, las flechas horizontales representan trayectorias de flujo de colector de placa desviadora y de casete y las flechas verticales representan la trayectoria de flujo tangencial a través de los casetes. En el diagrama inferior, las flechas horizontales representan trayectorias de flujo de conducto donde las líneas punteadas son el fondo y las líneas sólidas son el primer plano. Las flechas verticales representan la trayectoria de flujo a través del colector de casete. El flujo tangencial en los casetes es hacia dentro o hacia fuera de la página.

Como se puede observar en los diagramas que se muestran en la figura 2, los sistemas de FFTPU que emplean placas desviadoras requieren, en términos generales, una opción de trayectoria de flujo de colector de casete más larga (que se muestra en la figura 2 como líneas horizontales a través de cada módulo de filtración en la opción de placa desviadora (diagrama superior) y como líneas verticales a través de cada módulo de filtración en el segmento de colector (diagrama inferior)), mayor tamaño de sistema y/o tuberías externas para lograr un procesamiento en serie eficaz (compárense los diagramas superior e inferior de la figura 2), todo lo cual puede tener un impacto adverso en la distribución y la conversión de flujo. Véase también la figura 7 para una ilustración detallada de la trayectoria de flujo en un lado del colector.

En contraposición, los sistemas de FFTPU y FFT descritos en el presente documento no requieren placas desviadoras. En su lugar, los sistemas de FFTPU y FFT divulgados en el presente documento incluyen segmentos de colector que se pueden conectar de manera fluida, o acoplar, a casetes de FFT en ambas caras del segmento de colector en cada módulo de filtración (véase la figura 2, diagrama inferior). Cuando los casetes de FFT se apilan en paralelo en ambas caras del segmento de colector, la longitud de trayectoria de flujo a través de cada pila de casetes paralelos se puede reducir aproximadamente un 50 %, lo cual puede mejorar la distribución de flujo a través del módulo de filtración. Así mismo, el apilamiento de los propios segmentos de colector permite una multiplicación del tamaño de sistema al mismo tiempo que se mantiene un diseño compacto y requiere únicamente unas tuberías externas mínimas. De manera adicional, los conductos de alimentación y de retenido en cada segmento de colector se pueden reducir en cada nivel del sistema a medida que se reduce el flujo debido a una mayor conversión (en contraste con los sistemas que utilizan placas desviadoras, en los que el tamaño de colector viene fijado por las dimensiones de orificio de casete).

Sistemas y métodos de filtración de flujo tangencial de paso único (FFTPU) de la invención

En una realización, la invención se refiere a un método de filtración de una alimentación de líquido que comprende hacer pasar una alimentación de líquido a través de un sistema de filtración de flujo tangencial de paso único (FFTPU) y recuperar el retenido y el permeado del sistema en recipientes separados.

La alimentación de líquido puede ser cualquier líquido (por ejemplo, un líquido biológico) que contiene partículas (por ejemplo, partículas víricas, proteínas de la célula huésped) que se desean filtrar. Por ejemplo, la alimentación de líquido puede contener una molécula diana de interés (por ejemplo, una proteína diana, tal como una proteína recombinante) y una o más impurezas (por ejemplo, proteínas no diana). Habitualmente, la alimentación de líquido se obtiene a partir de una fuente de la molécula diana (por ejemplo, un hibridoma u otra célula huésped que expresa un anticuerpo monoclonal (AcM)). En una realización particular, la molécula diana en la alimentación de líquido es un AcM y las moléculas no diana son proteínas de la célula huésped (PCH) (por ejemplo, proteínas a partir de las células huésped hibridoma). Las proteínas no diana son, en términos generales, una mezcla heterogénea de proteínas de tamaños variables, hidrofobicidades y densidades de carga. En otra realización, la alimentación de líquido contiene uno o más virus (por ejemplo, para procesos de filtración de virus). En otra realización más, la alimentación de líquido incluye productos de plasma.

El funcionamiento de un sistema de FFTPU en modo de paso único permite una concentración de flujo directo de un producto (por ejemplo, proteína diana) en ausencia de recirculación, lo cual reduce el tamaño global del sistema mediante la eliminación de componentes mecánicos y permite un funcionamiento continuo a altos niveles de conversión. Por tanto, los sistemas y procesos de FFT de paso único (FFTPU) brindan varias ventajas sobre los sistemas y procesos de FFT de recirculación tradicionales.

En general, los sistemas de FFTPU que son útiles para la presente invención se pueden ensamblar y hacer funcionar mediante el uso de componentes de sistema de FFT estándar existentes que son bien conocidos y que están disponibles comercialmente. Los componentes de sistema de FFT estándar incluyen, por ejemplo, casetes de FFT que comprenden membranas de filtración, soportes de casete, conductos (por ejemplo, entubado, tuberías) para la alimentación, el retenido y el permeado, un alojamiento o recinto, válvulas, juntas, un módulo de bomba (por ejemplo, módulo de bomba que comprende un alojamiento de bomba, diafragma y válvula de retención), uno o más depósitos (por ejemplo, recipientes de proceso para la alimentación, el retenido y el permeado) y un manómetro.

De conformidad con la invención, la alimentación de líquido es hecha pasar (por ejemplo, bombeada) a través de un sistema de FFTPU que comprende al menos un módulo de filtración. En general, cada módulo de filtración comprende un segmento de colector que incluye un primer colector para recibir y portar la alimentación hacia el módulo de filtración, un segundo colector para recibir y portar el retenido fuera del módulo de filtración, y un tercer colector para recibir y portar el permeado a través del módulo de filtración. El segmento de colector está conectado de manera fluida a una pluralidad de casetes de FFT que están apilados en una o ambas caras del segmento de colector. Cuando el sistema de FFTPU contiene únicamente un módulo de filtración, ese módulo comprende tanto una entrada de alimentación como una salida de retenido, mientras que, en sistemas que comprenden una pluralidad de módulos de filtración, la entrada de alimentación está en el primer módulo de filtración del sistema (por ejemplo, el módulo que recibe en primer lugar la alimentación directamente a través de un canal que comprende la bomba de alimentación) y la salida de retenido está en el último módulo de filtración (o final) en el sistema.

En una realización particular, el sistema de FFTPU contiene únicamente un módulo de filtración. En otra realización, el sistema de FFTPU contiene una pluralidad de módulos de filtración.

Cada segmento de colector tiene una estructura de colector, o disposición, que permite que el segmento se conecte de manera fluida a segmentos de colector en módulos de filtración adyacentes. Los segmentos de colector se conectan de una manera que promueve una trayectoria de flujo en serie desde un segmento de colector hasta otro segmento de colector. Por ejemplo, los segmentos de colector adyacentes están dispuestos de manera que el primer colector en cada segmento de colector está conectado al segundo colector de un segmento de colector adyacente. Como resultado de esta disposición, el retenido de un módulo (que sale del módulo a través del segundo colector en el segmento de colector) sirve como alimentación para el siguiente módulo (que se recibe en el primer colector del segmento de colector). Un tercer colector en el segmento de colector proporciona una trayectoria separada para descargar el permeado desde los módulos de filtración.

Los colectores en los segmentos de colector en un sistema de FFTPU pueden tener diámetros idénticos, o diámetros diferentes, de un segmento de colector a otro segmento de colector. Por ejemplo, el diámetro de los colectores puede ser progresivamente más pequeño de un segmento de colector a otro segmento de colector. La disminución del diámetro del colector en serie ayuda a mantener una velocidad de fluido para un enjuague y una limpieza a través de las diferentes secciones, ya que el fluido se pierde en el permeado de cada sección. Esto también puede ayudar a retirar el aire, aumentando un factor de concentración máxima y aumentando una recuperación de producto y/o reduciendo una dilución de producto. En realizaciones particulares, cada segmento de colector tiene colectores que tienen el mismo diámetro desde un extremo hasta el siguiente (por ejemplo, los colectores no son ahusados). En otras realizaciones, los colectores pueden ser ahusados.

La figura 3 es un diagrama de sección transversal de un sistema de FFTPU que muestra segmentos de colector conectados de manera fluida de tres módulos de filtración adyacentes. Las flechas verticales indican la dirección de la trayectoria de flujo a través de casetes paralelos (que no se muestran) que están apilados a los lados de los segmentos de colector y sobresalen hacia dentro y hacia fuera de la página. Las flechas horizontales indican la dirección de la trayectoria de flujo entre segmentos de colector, que tienen una disposición de colector (líneas discontinuas) diseñada para serializar el flujo de alimentación. La alimentación entra al sistema por la izquierda a través de una entrada de alimentación 3 y sale por la derecha a través de una salida de retenido 4. La trayectoria de permeado no se muestra por simplicidad.

Un flujo en paralelo entre segmentos de colector adyacentes se puede impedir mediante el uso de segmentos de colector que no tengan colectores completamente perforados para portar alimentación y retenido (véanse, por ejemplo, los colectores representados en la figura 3). Por ejemplo, los segmentos de colector con el primer y el segundo colectores que no se extienden a través de la totalidad del segmento de colector se pueden utilizar para impedir un flujo en paralelo de alimentación y de retenido, respectivamente, entre segmentos de colector adyacentes para facilitar una trayectoria de flujo en serie entre módulos. Habitualmente, tales segmentos de colector contendrán un tercer colector separado para portar permeado que sí se extiende por la totalidad de la longitud del segmento para portar permeado hasta segmentos adyacentes.

En una realización alternativa a la que se muestra en la figura 3, y de acuerdo con la invención, un flujo en paralelo entre segmentos de colector adyacentes se impide mediante el uso de válvulas (por ejemplo, válvulas sanitarias) para facilitar una trayectoria de flujo en serie entre módulos. Las válvulas se sitúan en los colectores que portan alimentación y retenido para impedir que el líquido fluya de manera paralela hacia segmentos de colector adyacentes. El uso de válvulas para impedir un flujo en paralelo es particularmente deseable cuando los segmentos de colector están totalmente perforados, de tal manera que el primer, el segundo y el tercer colectores se extienden cada uno completamente a través del segmento de colector.

Sellos adecuados (por ejemplo, sellos mecánicos) para su ubicación en colectores incluyen, pero sin limitación, anillos (por ejemplo, juntas tóricas, anillos de metal), moldeo, empaquetado, selladores y juntas. Preferentemente, el sello es una junta, tal como, por ejemplo, una junta que cierra una abertura o una junta que tiene una longitud suficiente para cerrar cualquier volumen muerto entre la abertura y un primer pasadizo en un colector. Preferentemente, la junta es flexible y sanitaria (por ejemplo, una junta que no se desprende, que se puede limpiar,

que se puede higienizar y que tiene bajos extraíbles). La junta puede incluir un material elastomérico o metal (por ejemplo, una lámina de metal). Una junta a modo de ejemplo es la pieza# A84MP-G de Newman Gasket Co., Lebanon, Ohio.

- 5 El uso de válvulas en lugar de sellos proporciona una mayor flexibilidad de funcionamiento al permitir un flujo en paralelo entre segmentos de colector cuando las válvulas están abiertas y un flujo en serie cuando las válvulas están cerradas. Válvulas adecuadas para su uso en colectores incluyen, por ejemplo, válvulas de estrangulación (por ejemplo, válvula de diafragma). Preferentemente, la válvula es de bajo cizallamiento y sanitaria (por ejemplo, compatible, no tóxica, que se puede higienizar, que no se desprende). Tal como se utiliza en el presente documento,
- 10 una "válvula sanitaria" es una válvula que puede mantener una conexión estéril independientemente de si la válvula está abierta o cerrada. Habitualmente, una válvula sanitaria será compatible, no tóxica, higienizable y que no se desprende.

- Los ejemplos de segmentos de colector que se pueden utilizar en los procesos descritos en el presente documento se divulgan en la patente de los Estados Unidos n.º 5.147.542.

- El segmento de colector en cada módulo de filtración también está conectado de manera fluida a uno o más casetes de FFT (por ejemplo, uno o más casetes de FFT separados, uno o más casetes de FFT empaquetados en un único soporte de casete). Por ejemplo, el segmento de colector se puede conectar de manera fluida a casetes de FFT a través de un canal de flujo que se extiende desde el primer colector, o de alimentación, en el segmento de colector a través de la pluralidad de casetes de FFT, y un canal de flujo de retenido que se extiende a través de la pluralidad de casetes de FFT de regreso al segundo canal, o de retenido, en el segmento de colector.

- Los casetes de FFT están ubicados (apilados) en una o ambas caras del segmento de colector. Habitualmente, cada módulo de filtración puede acomodar hasta aproximadamente 10 m² del área de membrana de filtración en cada cara del segmento de colector para un total de aproximadamente 20 m² de área por módulo de filtración. Por tanto, en algunas realizaciones, el área de filtración total de un módulo de filtración es aproximadamente 20 m² o menos, tal como, por ejemplo, aproximadamente 10 m², aproximadamente 5 m², aproximadamente 2 m², aproximadamente 1 m², aproximadamente 0,5 metros² o aproximadamente 0,1 m² del área de membrana de filtración. En consecuencia, la cantidad de casetes que se pueden apilar en cada lado del segmento de colector depende del área de membrana del casete particular (véase, por ejemplo, la Tabla 1). Preferentemente, los módulos de filtración en un sistema de FFTPU contienen cada uno la misma cantidad y disposición de casetes de FFT.

- Tabla 1. Cantidades a modo de ejemplo de casetes de FFT de EMD Millipore particulares adecuados para los sistemas de FFTPU y FFT descritos en el presente documento

Casetes					Soporte	Área (m²)
Tipo de casete		área (m²)	Cantidad de casetes/lado del segmento de colector	Cantidad de casetes/nivel del sistema de FFT	Niveles/Módulos de filtración apilados	4 niveles
Pellicon® 2 (EMD Millipore)						
Número de catálogo de EMD Millipore	P2B030A25	2,5	1 a 4	1 a 8	1 a 6	80
	P2C030C25	2,5	1 a 4	1 a 8	1 a 6	80
	P2C030V25	2,0	1 a 4	1 a 8	1 a 6	64
	P2GVPPC25	2,5	1 a 4	1 a 8	1 a 6	80
	P2B030A05	0,5	20	40	1 a 6	80
Pellicon® 3 (EMD Millipore)						
Número de catálogo de EMD Millipore	P3C030C10	1,14	10	20	1 a 6	91,2
	P3C030D10	1,14	10	20	1 a 6	91,2

- En una realización, unos casetes de FFT (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más casetes de FFT) están ubicados en ambas caras del segmento de colector. En otra realización, unos casetes de FFT (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más casetes de FFT) están ubicados en únicamente una cara del segmento de colector. Cuando los casetes de FFT están ubicados en ambas caras de un segmento de colector, la cantidad de casetes de FFT en cada cara del segmento de colector puede diferir o ser la misma. Preferentemente, la cantidad total de casetes de FFT en cada cara del segmento de colector es idéntica.

- Los casetes utilizados en los procesos de FFTPU pueden configurarse para ser procesados en serie, en paralelo o ambos. El procesamiento en serie puede mejorar la conversión al aumentar la transferencia de masa a través del funcionamiento a tasas de flujo de alimentación más bajas. Si bien el procesamiento de los casetes en serie puede

mejorar el rendimiento de FFTPU y la recuperación de producto, a menudo es preferente el procesamiento en paralelo para enjuagar los conjuntos de FFTPU con líquidos para retirar la solución conservante o de almacenamiento, medir la permeabilidad, equilibrar las membranas, limpiar las membranas o preparar las membranas para el almacenamiento, particularmente porque el procesamiento en serie requiere tiempo y material adicionales (por ejemplo, agua, tampón, soluciones de limpieza, soluciones de almacenamiento), lo cual aumenta el coste global de funcionamiento en comparación con un procesamiento en paralelo.

En los métodos descritos en el presente documento, los casetes de FFT en los módulos de filtración están configurados, habitualmente, para procesar en paralelo (por ejemplo, los casetes carecen de placas desviadoras). Sin embargo, en algunas realizaciones, los casetes de FFT pueden configurarse para procesar en serie (por ejemplo, mediante el uso de placas desviadoras). Por ejemplo, la figura 4 es un diagrama que representa una vista superior de un único nivel en un sistema de FFTPU que incluye placas desviadoras **1**. Un bloque/segmento de colector central **6** que comprende una entrada de alimentación **3** está conectado de manera fluida a tres casetes de FFT **2** en cada uno de los dos lados/caras del bloque. Las placas desviadoras **1** entre el primero y el segundo, y el segundo y el tercer, casetes **2** en cada lado garantizan una trayectoria de flujo en serie a través de los casetes. Las placas de extremo **7** después del tercer casete en cada lado contienen salidas de retenido **4**. Las flechas muestran la dirección de la trayectoria de flujo a través del sistema. Las líneas discontinuas muestran las ubicaciones de los conductos para un flujo de alimentación y de retenido.

En otras realizaciones, los casetes de FFT pueden configurarse para funcionar en modo en paralelo y en modo en serie. Por ejemplo, una o más válvulas (por ejemplo, válvulas sanitarias) se pueden situar en los canales de alimentación y de retenido entre los casetes de FFT para detener de manera reversible el flujo entre casetes adyacentes, permitiendo que los casetes se procesen en paralelo cuando las válvulas están abiertas o en serie cuando las válvulas están cerradas. Por ejemplo, las válvulas se pueden unir a los casetes directamente o situarse en entubado o tuberías entre casetes adyacentes.

La figura 5 muestra tres casetes de FFT **2** que están conectados de manera fluida a través de canales de flujo **8** para alimentación y retenido. Una primera válvula **9** está ubicada en un canal de flujo **8** entre los casetes inferior y medio, y una segunda válvula **9** está ubicada en un canal de flujo entre los casetes medio y superior. Unas piezas de carrete sin válvula **10** también se sitúan en los canales de flujo de alimentación y de retenido **8** y en un canal de flujo de permeado **11**, entre casetes. La alimentación entra a los casetes a través de una entrada de alimentación **3** y sale de los casetes a través de una salida de retenido **4**. Las válvulas **9** en el diagrama están abiertas para permitir un procesamiento en paralelo de los casetes **2** (por ejemplo, para enjuagar o limpiar el conjunto). Cuando las válvulas **9** están ambas cerradas, los casetes **2** se procesan en serie (por ejemplo, para procesamiento y recuperación de producto).

En general, la pieza de carrete es un conducto abierto con extremos sanitarios que conecta el canal de retenido de un soporte de proceso al canal de alimentación del soporte de proceso siguiente, o conecta los canales de permeado de soportes de proceso adyacentes. Preferentemente, la longitud de la pieza de carrete se elige para que se equilibre con la de la válvula sanitaria de modo que el conjunto tenga una altura equilibrada. Una pieza de carrete a modo de ejemplo se representa en la figura 6. La pieza de carrete en la figura 6 incluye un cuerpo cilíndrico abierto capaz de actuar como conducto de fluido con una brida ubicada en cada extremo.

En realizaciones adicionales, los sistemas de FFTPU pueden incluir uno o más módulos de filtración con casetes que están configurados para procesar en paralelo y uno o más módulos de filtración con casetes que están configurados para procesar en serie (por ejemplo, mediante el uso de válvulas, juntas o placas desviadoras). Preferentemente, los módulos de filtración con casetes que están configurados para procesar en paralelo preceden a los módulos de filtración que tienen casetes que están configurados para procesar en serie en el sistema de FFTPU. En una realización particular, todos los módulos de filtración en un sistema de FFTPU tienen casetes que están configurados para procesar en paralelo, a excepción del último módulo de filtración (o final), que tiene casetes dispuestos para procesar en serie (por ejemplo, mediante el uso de placas desviadoras) (véase, por ejemplo, la figura 4).

Los casetes de FFT a modo de ejemplo que son útiles para los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, casetes de FFT suministrados por EMD Millipore Corporation (Billerica, Massachusetts), tales como, por ejemplo, casetes Pellicon® (por ejemplo, 2 casetes Pellicon®, 2 minicasetes Pellicon®, 2 maxicasetes Pellicon®, 3 casetes Pellicon®) con membrana Biomax™, Membrana Ultracel™ o membrana Durapore®. Otros ejemplos de casetes de FFT que se pueden utilizar en los métodos descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, casetes Centrasette™ y casetes de uso único Cadence™ (Pall Corporation, Port Washington, Nueva York), casetes de flujo Kwick™ (GE Healthcare Bio-Sciences, Piscataway, Nueva Jersey) y casetes Hydrosart® (Sartorius AG, Bohemia, Nueva York).

En términos generales, se utiliza una placa de extremo o un soporte de casete para soportar, o sellar, los casetes de FFT en el módulo de filtración. Las placas de extremo y los soportes de casete se pueden instalar para su uso con casetes particulares. Los ejemplos de placas de extremo y de soportes de casete disponibles comercialmente que son adecuados para su uso en los sistemas de FFTPU empleados en los métodos descritos en el presente

documento incluyen, pero sin limitación, soportes de casete Pellicon® (EMD Millipore Corporation, Billerica, Massachusetts) tales como, por ejemplo, 2 minisoportes Pellicon®, soportes de acrílico Pellicon®, soportes de acero inoxidable Pellicon®, soportes de escalado de proceso Pellicon®. Otros soportes de casete adecuados incluyen, pero sin limitación, soportes de casete de membrana de FFT Centramate™, soportes de casete de membrana de FFT Centrasette™, soportes de casete de membrana de FFT Maximate™ y soportes de casete de membrana de FFT Maxisette™ (Pall Corporation, Port Washington, Nueva York). En algunas realizaciones, los soportes de casete existentes (por ejemplo, soportes de casete Pellicon® (EMD Millipore Corporation)) pueden modificarse para funcionar en los sistemas de FFTPU descritos en el presente documento para su uso en los métodos de la invención.

Los módulos de filtración en el sistema de FFTPU están apilados (por ejemplo, en una pila vertical) para formar niveles, en donde cada nivel comprende un único módulo de filtración. Por ejemplo, el sistema puede incluir aproximadamente 2, 3, 4, 5 o más módulos de filtración apilados. En la escalada de proceso (por ejemplo, mediante el uso de casetes Pellicon®-3 (EMD Millipore)), el sistema de FFTPU contiene, habitualmente, aproximadamente 5 módulos de filtración apilados (por ejemplo, un sistema de 5 niveles), teniendo cada módulo de filtración preferentemente un área de filtración eficaz de aproximadamente 20 m² por módulo.

La figura 7 es un diagrama que muestra una vista isométrica de un sistema de FFTPU que tiene tres módulos de filtración **5** apilados verticalmente que se procesan en serie como resultado de la disposición de los colectores (que se muestran como cilindros) en los segmentos de colector **6**. Los círculos negros gruesos muestran los puntos donde el fluido entra o sale de un colector. Tres casetes de FFT **2** paralelos se muestran sobresaliendo desde el lado izquierdo de cada segmento de colector **6** en cada uno de los tres módulos de filtración **5** y soportado en su lugar mediante una placa de extremo **7**. La solución de alimentación se bombea desde el recipiente de alimentación **12** hacia el sistema de FFTPU a través de una entrada de alimentación **3** en el segmento de colector **6** del módulo inferior **5**. El retenido y el permeado salen del sistema a través de salidas de retenido **4** y de permeado **13**, respectivamente, en el segmento de colector **6** del módulo superior **5** antes de ser recogidos en receptáculos para retenido **14** y para permeado **15**. Las flechas indican la dirección de la trayectoria de flujo (línea discontinua), que es paralela a través de los casetes en cada módulo y en serie a través de los segmentos de colector.

Los sistemas de FFTPU utilizados en los métodos descritos en el presente documento también incluyen una entrada de alimentación y una salida de retenido. La entrada de alimentación se sitúa en el primer módulo de filtración en el sistema de FFTPU y está, en general, conectado en un extremo a un conducto (por ejemplo, tubería, tubo) que está conectado al tanque de alimentación y está conectado en el otro extremo al primer colector en el segmento de colector en el primer módulo para recibir alimentación hacia el sistema. La salida de retenido se sitúa en el último módulo de filtración (o final) en el sistema de FFTPU y, habitualmente, está conectado en un extremo al segundo colector en el segmento de colector en el último módulo y está conectado en el otro extremo a un conducto (por ejemplo, tubería, canal) que está conectado a un recipiente de retenido.

Los sistemas de FFTPU útiles para realizar los métodos descritos en el presente documento pueden contener, además, uno o más componentes adicionales útiles para realizar procesos de FFTPU, incluyendo, aunque sin limitación, los siguientes, ejemplos de los cuales son conocidos en la técnica: uno o más puertos de muestreo, una línea T (por ejemplo, para adición de tampón en línea), un sensor de presión, un diafragma para un sensor de presión, un sensor de válvula para indicar si alguna válvula en el sistema está abierta o cerrada, y un medidor de flujo. En una realización particular, el sistema de FFTPU incluye un puerto de muestreo (por ejemplo, puerto de muestreo sanitario) en una o más ubicaciones en el sistema. Por ejemplo, se pueden incluir puertos de muestreo en el extremo de la línea de retenido, la línea de permeado o ambas. Habitualmente, el puerto de muestreo estará ubicado en el segmento de colector en un módulo de filtración. En una realización, el sistema de FFTPU carece de placas desviadoras.

En algunas realizaciones, uno o más componentes del sistema de FFTPU pueden ser desechables. Los componentes de sistema de FFT desechables son bien conocidos y están disponibles comercialmente. Los componentes desechables están hechos, habitualmente, a partir de materiales desechables (por ejemplo, plástico, caucho, metal), preferentemente plástico. Los componentes desechables a modo de ejemplo para conjuntos de FFTPU incluyen, pero sin limitación, componentes de conjuntos Flexware® para FlexReady Solution de Mobius® para FFT (EMD Millipore Corporation, Billerica, Massachusetts). Otros componentes desechables para conjuntos de FFTPU incluyen, por ejemplo, componentes de conjuntos de FFT Allegro™ (Pall Corporation, Port Washington, Nueva York).

Sistemas de FFT de la invención con recirculación del retenido

En contraste con los sistemas de FFTPU de la invención, donde la alimentación de líquido pasa una vez a través del sistema, los sistemas de FFT de la invención funcionan recirculando al menos una porción del retenido de regreso a la alimentación. En consecuencia, una realización de la invención se refiere a un método de filtración de una alimentación de líquido, que comprende hacer pasar una alimentación de líquido a través de un sistema de filtración de flujo tangencial (FFT), recuperar el permeado y una porción del retenido del sistema en recipientes separados sin recirculación a través del sistema de FFT, y recircular el resto del retenido a través del sistema de FFT al menos una

vez. El retenido se recircula durante el funcionamiento de la totalidad del proceso de filtración o en determinados momentos durante el funcionamiento del proceso de filtración. Por ejemplo, recircular todo o una porción del retenido durante la puesta en marcha proporciona un método mediante el cual se garantiza que el sistema haya alcanzado un equilibrio y que el retenido haya logrado la concentración deseada antes de recogerlo en el contenedor de producto.

- 5 También proporciona una manera conveniente de responder a los cambios de estado del sistema durante el procesamiento para brindar un proceso más sólido. La fracción de retenido que se recircula se puede ajustar mediante la modulación de la bomba o la válvula de control como manera de ajustar el sistema con el fin de garantizar una concentración constante de retenido y/o una tasa de flujo constante de retenido al contenedor de recogida de producto en cada ejecución, incluso si la concentración de proteína de carga de alimentación, la permeabilidad de la nueva membrana, el ensuciamiento de la membrana, la permeabilidad de la membrana, la transferencia de masa de la membrana o la caída de presión varían de un lote a otro lote. Esta estrategia tiene beneficios particulares en el contexto del procesamiento continuo, donde el éxito de funcionamientos posteriores depende del resultado de un funcionamiento anterior. La recirculación del retenido puede mejorar la eficacia de la limpieza a través de una mayor velocidad de flujo cruzado y reducir la solución de limpieza a través de la recirculación. Los sistemas de FFT empleados en los métodos de FFT de la invención que involucran recirculación pueden incluir, adicionalmente, al menos una bomba o válvula de control para recircular retenido a través de todo o parte del sistema e incluye al menos un conducto para recircular (por ejemplo, portar) retenido.

- 20 Habitualmente, al menos aproximadamente 50 % del retenido se recoge después de un único paso, mientras que el resto del retenido se recircula. Preferentemente, aproximadamente 10 % o menos (por ejemplo, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %) del retenido se recircula después del primer paso a través del sistema de FFT.

- 25 La cantidad de retenido que se recircula se puede controlar mediante el uso de, por ejemplo, una bomba o una válvula. Se puede utilizar un medidor de flujo para proporcionar un valor de proceso para que la bomba o válvula controle la cantidad de retenido que se recircula. Preferentemente, la válvula o bomba y/o el medidor de flujo está/están situados en la salida de retenido o en la línea de flujo que porta el retenido fuera del sistema hasta el receptáculo de retenido.

- 30 El retenido que se recircula puede devolverse a cualquier ubicación aguas arriba en o antes del sistema de FFT. En una realización, el retenido se recircula al tanque de alimentación. En otra realización, el retenido se recircula a la línea de alimentación cerca de la bomba de alimentación antes de la entrada de alimentación en el sistema de FFT.

- 35 En la figura 8, se muestra un sistema de FFT de ejemplo configurado para la recirculación del retenido, donde la cantidad de módulos de filtración **5** dispuestos en serie puede diferir en función del diseño del sistema. La alimentación entra al sistema por la izquierda a través de una entrada de alimentación **3** y una porción del retenido se recircula de regreso para alimentarse a través de una línea de recirculación **16**. El retenido y el permeado salen del sistema a través de salidas de retenido **4** y de permeado **13**. En una configuración alternativa (que no se muestra), la bomba de recirculación puede estar en la línea de recirculación de retenido **16**.

- 40 Los sistemas y métodos descritos en el presente documento con respecto a FFTPU son aplicables a sistemas y métodos de FFT.

Sistemas de FFTPU y FFT de la invención que emplean diafiltración

- 45 En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden, además, la realización de diafiltración (por ejemplo, para retirar o reducir la concentración de sales o disolventes en la alimentación de líquido, o para lograr un intercambio de tampón). En una realización preferente, la diafiltración se realiza concentrando la alimentación de líquido (por ejemplo, mediante FFTPU o FFT) para reducir el volumen de diafiltración y, después, restaurando la alimentación a su volumen inicial agregando solución de diafiltración, un proceso que se conoce en la técnica como diafiltración discontinua o por lotes. En otra realización, la diafiltración se realiza agregando la solución de diafiltrado al retenido para aumentar el volumen de diafiltración y, después, concentrando la muestra para restaurarla a su volumen original. En otra realización más, la diafiltración se realiza agregando la solución de diafiltración a alimentación sin filtrar a la misma tasa que se retira el permeado del sistema de FFTPU o FFT, un proceso que se conoce en la técnica como diafiltración continua o de volumen constante. La diafiltración continua a contracorriente se puede realizar con los sistemas y métodos de FFT de la invención. Las soluciones de diafiltración adecuadas son bien conocidas e incluyen, por ejemplo, agua y diversas soluciones tampón acuosas.

- 60 Para realizar la diafiltración, el sistema de FFT puede incluir un depósito o recipiente para solución de diafiltración y uno o más conductos para portar la solución de diafiltración desde el recipiente de solución de diafiltración hasta el tanque de alimentación de líquido.

- 65 Para evitar extremos de concentración y dilución en línea como parte del proceso de diafiltración (por ejemplo, >90 %), es preferente inyectar el diafiltrado en múltiples secciones del conjunto de filtración para restaurar el flujo en la sección de retenido al mismo flujo que en la alimentación inicial. Esto requiere equilibrar la tasa de agregado de tampón de diafiltrado con la tasa de retirada de permeado. Un método preferente es utilizar una única bomba con

- múltiples cabezales de bomba que contengan las líneas de flujo de agregado de diafiltrado y de retirada de permeado (por ejemplo, bomba peristáltica de Ismatec, Glattbrugg, Suiza). Cada cabezal de bomba tendrá tasas de bombeo muy equilibradas, por lo que este proceso se equilibrará y mantendrá un intercambio de tampón eficiente. Se recomienda igualar los flujos para cada una de las múltiples secciones mediante el uso de bombas que
- 5 contengan hasta 24 canales. El diafiltrado se puede inyectar en los puertos de retenido en colectores o placas separadoras. La figura 9 muestra una configuración a modo de ejemplo de tres módulos de FFT con un circuito 17 para una recirculación parcial de retenido y puntos de entrada potenciales para tampón de diafiltración (DF) **18**. De manera adicional, podría introducirse un colector de permeado segmentado (que no se muestra) para permitir una diafiltración a contracorriente. La diafiltración a contracorriente es un concepto bien conocido en la técnica (véase,
- 10 por ejemplo, H. Lutz, Ultrafiltration for Bioprocessing, 2015, pág. 93). En una realización alternativa (que no se muestra en la figura 9), el reciclaje de retenido puede volver a un punto antes de la bomba de alimentación u otro método para presurizar la alimentación, tal como dirigir el reciclaje de retenido hasta el tanque de alimentación.
- 15 Si bien esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencias a realizaciones de ejemplo de esta, los expertos en la materia entenderán que se pueden hacer diversos cambios en la forma y en los detalles de esta sin desviarse del alcance de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método de filtración de una alimentación de líquido, que comprende:

- 5 a) hacer pasar una alimentación de líquido en un modo de paso único a través de un sistema de filtración de flujo tangencial de paso único (FFTPU) que comprende:
- 10 una pluralidad de módulos de filtración (5) que están apilados para formar niveles, en donde cada nivel comprende un único módulo de filtración (5) y la pluralidad de módulos de filtración (5) están conectados de manera fluida, comprendiendo cada módulo de filtración (5):
- 15 un segmento de colector (6) que comprende un primer colector para recibir y portar la alimentación hacia el módulo de filtración (5), un segundo colector para recibir y portar el retenido fuera del módulo de filtración (5), y un tercer colector para recibir y portar el permeado a través del módulo de filtración (5);
- una pluralidad de casetes de FFT (2) que están apilados en una o ambas caras de, y que están conectados de manera fluida a, el segmento de colector (6);
- 20 una entrada de alimentación (3) en el primer módulo de filtración (5) en el sistema;
- una salida de retenido (4) en el último módulo de filtración (5) en el sistema; y
- válvulas situadas en el primer y el segundo colectores, permitiendo las válvulas un flujo en paralelo entre segmentos de colector cuando las válvulas están abiertas, y un flujo en serie entre segmentos de colector cuando las válvulas están cerradas;
- 25 teniendo el sistema de FFTPu una trayectoria de flujo de líquido que es en paralelo a través de los casetes (2) en cada módulo de filtración (5) y en serie a través de los segmentos de colector (6) en módulos de filtración (5) adyacentes mediante el acoplamiento del primer colector en cada segmento de colector (6) al segundo colector de un segmento de colector (6) adyacente, de tal manera que el retenido de un módulo (5) sirve como alimentación para el siguiente módulo (5), excepto que el primer colector en el primer módulo de filtración (5) en el sistema está conectado a la entrada de alimentación (3) y el segundo colector en el último módulo de filtración (5) en el sistema está conectado a la salida de retenido (4); y
- 30 b) recuperar el retenido y el permeado del sistema en recipientes (14, 15) separados sin recirculación a través del sistema de FFTPu, filtrando, de este modo, la alimentación de líquido.

35 2. Un método de filtración de una alimentación de líquido, que comprende:

- a) hacer pasar una alimentación de líquido a través de un sistema de filtración de flujo tangencial (FFT) que comprende:
- 40 una pluralidad de módulos de filtración (5) que están apilados para formar niveles, en donde cada nivel comprende un único módulo de filtración (5) y la pluralidad de módulos de filtración (5) están conectados de manera fluida, comprendiendo cada módulo de filtración (5):
- 45 un segmento de colector (6) que comprende un primer colector para recibir y portar la alimentación hacia el módulo de filtración (5), un segundo colector para recibir y portar el retenido fuera del módulo de filtración (5), y un tercer colector para recibir y portar el permeado a través del módulo de filtración (5);
- una pluralidad de casetes de FFT (2) que están apilados en una o ambas caras de, y que están conectados de manera fluida a, el segmento de colector (6);
- 50 una entrada de alimentación (3) en el primer módulo de filtración (5) en el sistema;
- una salida de retenido (4) en el último módulo de filtración (5) en el sistema;
- un circuito de recirculación (16) para recircular retenido a través de todo o parte del sistema;
- al menos un conducto para recircular retenido; y
- 55 válvulas situadas en el primer y el segundo colectores, permitiendo las válvulas un flujo en paralelo entre segmentos de colector cuando las válvulas están abiertas, y
- un flujo en serie entre segmentos de colector cuando las válvulas están cerradas;
- 60 teniendo el sistema de FFT una trayectoria de flujo de líquido que es en paralelo a través de los casetes (2) en cada módulo de filtración (5) y en serie a través de los segmentos de colector (6) en módulos de filtración (5) adyacentes mediante el acoplamiento del primer colector en cada segmento de colector (6) al segundo colector de un segmento de colector (6) adyacente, de tal manera que el retenido de un módulo (5) sirve como alimentación para el siguiente módulo (5), excepto que el primer colector en el primer módulo de filtración (5) en el sistema está conectado a la entrada de alimentación (3) y el segundo colector en el último módulo de filtración (5) en el sistema está conectado a la salida de retenido (4); y
- 65 b) recuperar el permeado en un recipiente de permeado y una porción del retenido del sistema en un recipiente

de retenido (14, 15) separado sin recirculación a través del sistema de FFT; y

c) recircular el resto del retenido a través del sistema de FFT al menos una vez, filtrando, de este modo, la alimentación de líquido.

- 5 3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde cada módulo de filtración (5) contiene uno o más casetes de FFT (2) en una o ambas caras del segmento de colector (6).
- 10 4. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el área de filtración para cada módulo de filtración (5) es aproximadamente 20 m² o menos; aproximadamente 10 m²; aproximadamente 1 m²; o aproximadamente 0,1 m².
- 15 5. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el al menos un módulo de filtración (5) comprende, además, válvulas (9) en canales de flujo entre los casetes de FFT (2), en donde los casetes (2) se procesan en paralelo cuando las válvulas (9) están abiertas o en serie cuando las válvulas (9) están cerradas.
- 20 6. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende, además, una etapa de diafiltración, en donde la etapa de diafiltración incluye etapas de concentración y dilución.
- 25 7. El método de la reivindicación 1, en donde el sistema de FFTPU comprende, además:
un depósito para solución de diafiltración y un conducto para suministrar diafiltración al depósito de alimentación (12), o
uno o más de: uno o más puertos de muestreo, una línea T para agregado de tampón en línea, un sensor de presión, un diafragma para un sensor de presión.
- 30 8. El método de la reivindicación 1, en donde el sistema de FFTPU carece de placas desviadoras.
- 35 9. El método de la reivindicación 2, en donde:
aproximadamente 10 % o menos del retenido se recircula después del primer paso a través del sistema de FFT,
o
el retenido se recircula de regreso al recipiente de alimentación (12) o de regreso a la línea de alimentación después de una bomba de alimentación.
- 40 10. El método de la reivindicación 2, en donde el sistema de FFT incluye una válvula o medidor de flujo que se sitúa en la salida o conducto de retenido que porta retenido desde el sistema hasta el recipiente de retenido (14) para controlar la cantidad de retenido que se recircula.
- 45 11. El método de la reivindicación 2, en donde el sistema de FFT:
comprende, además, uno o más de: uno o más puertos de muestreo, una línea T para agregado de tampón en línea, un sensor de presión, un diafragma para un sensor de presión, y un depósito para solución de diafiltración, y un conducto para suministrar la diafiltración al depósito de alimentación, o
carece de placas desviadoras.
12. El método de la reivindicación 2, en donde cualquiera de los módulos de filtración (5) contiene un área de filtración diferente.

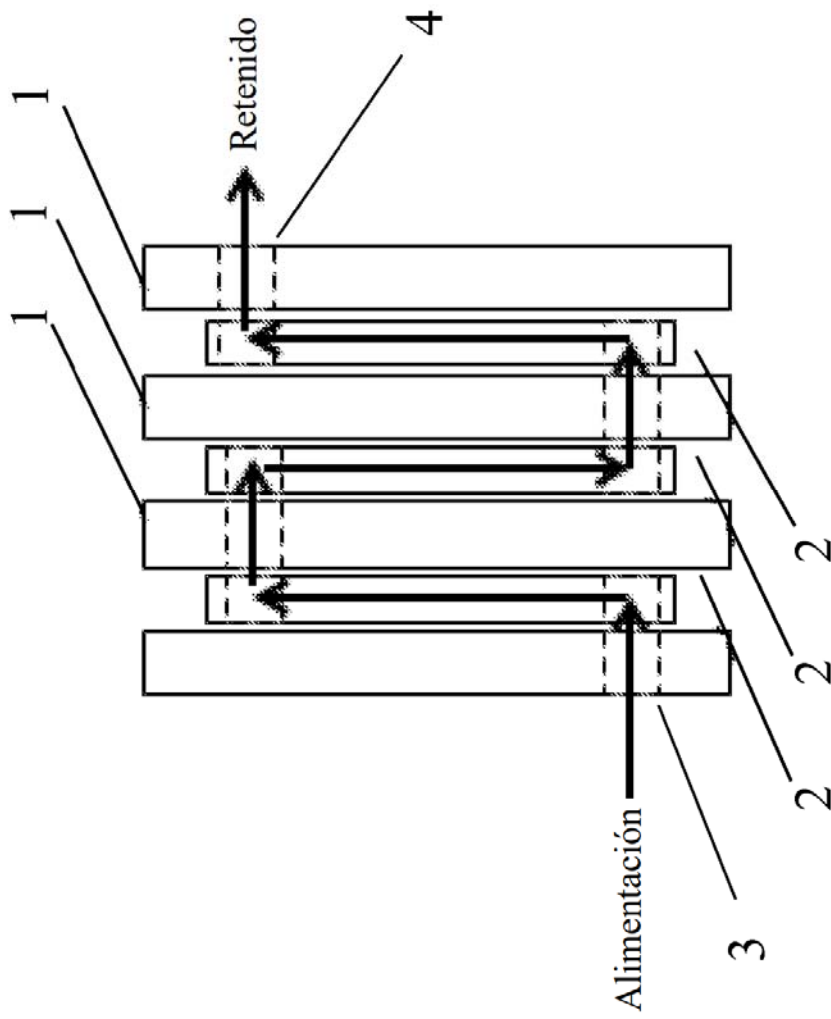
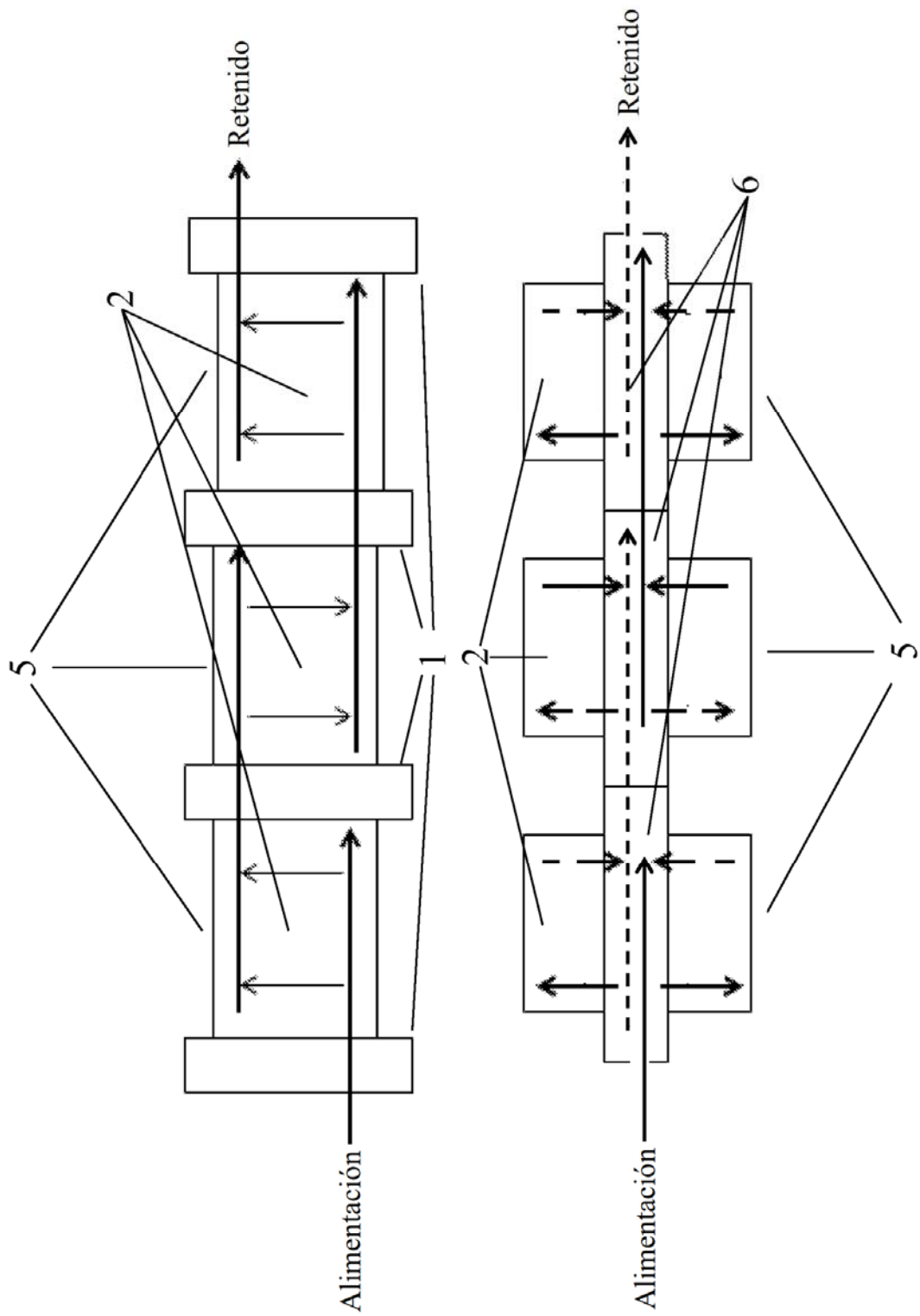


FIG. 1



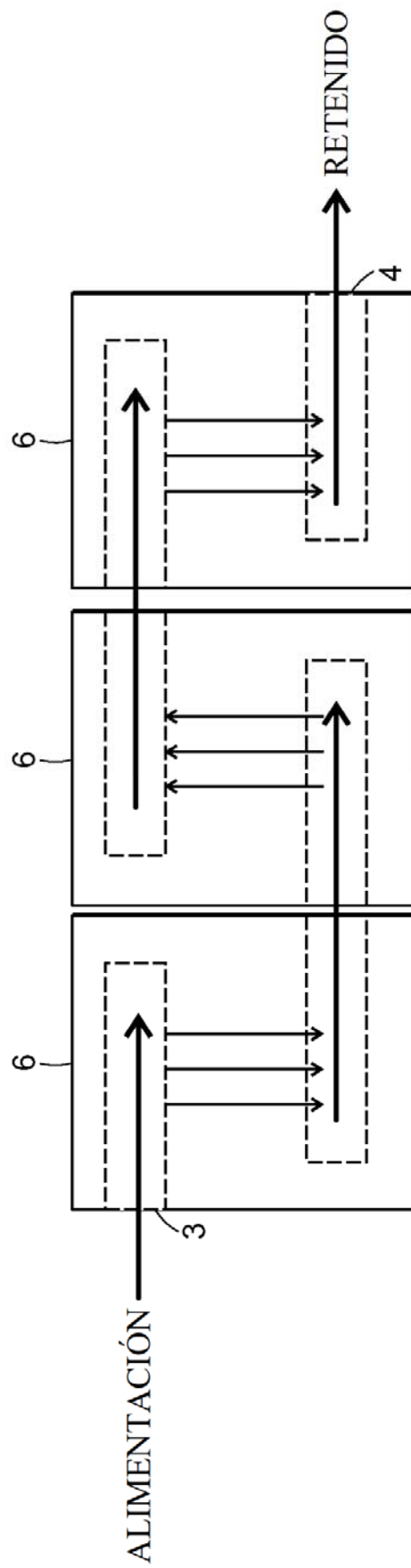


FIG. 3

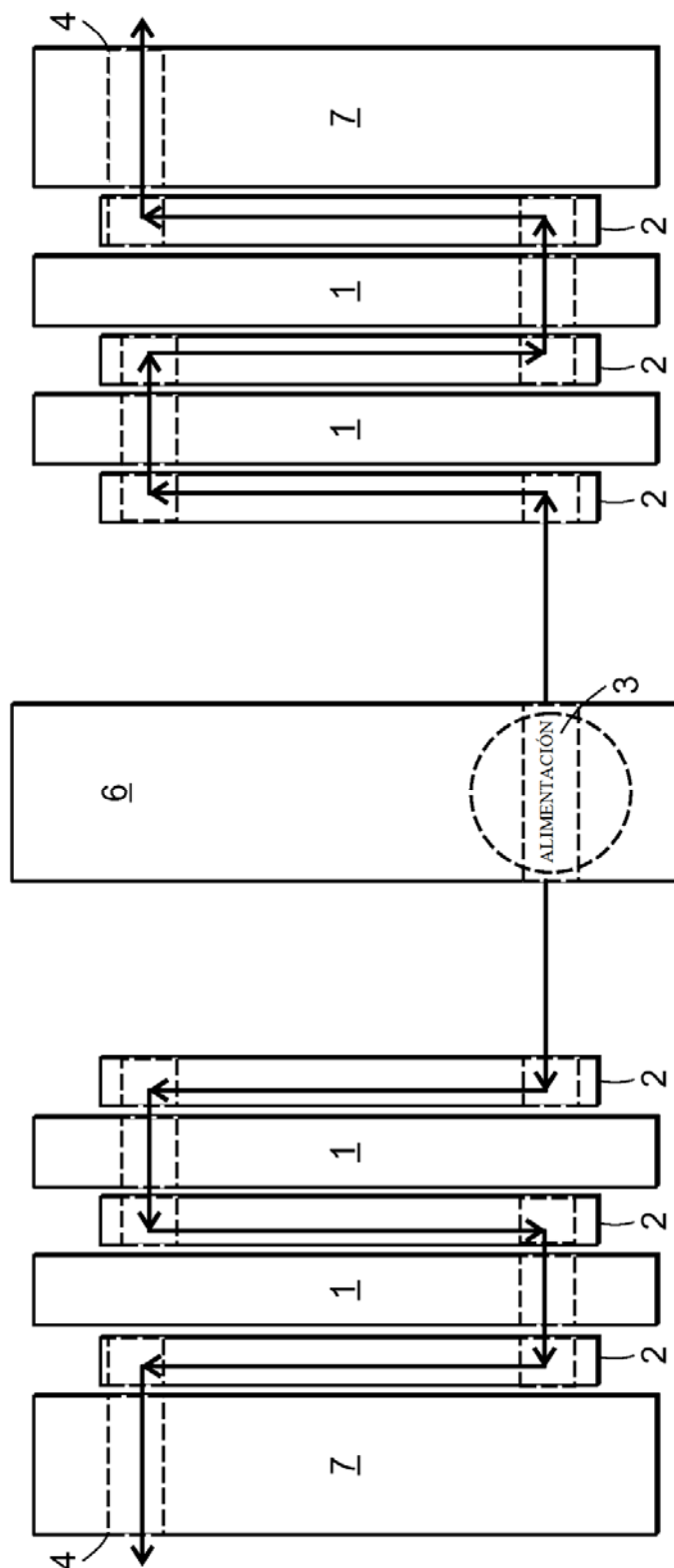


FIG. 4

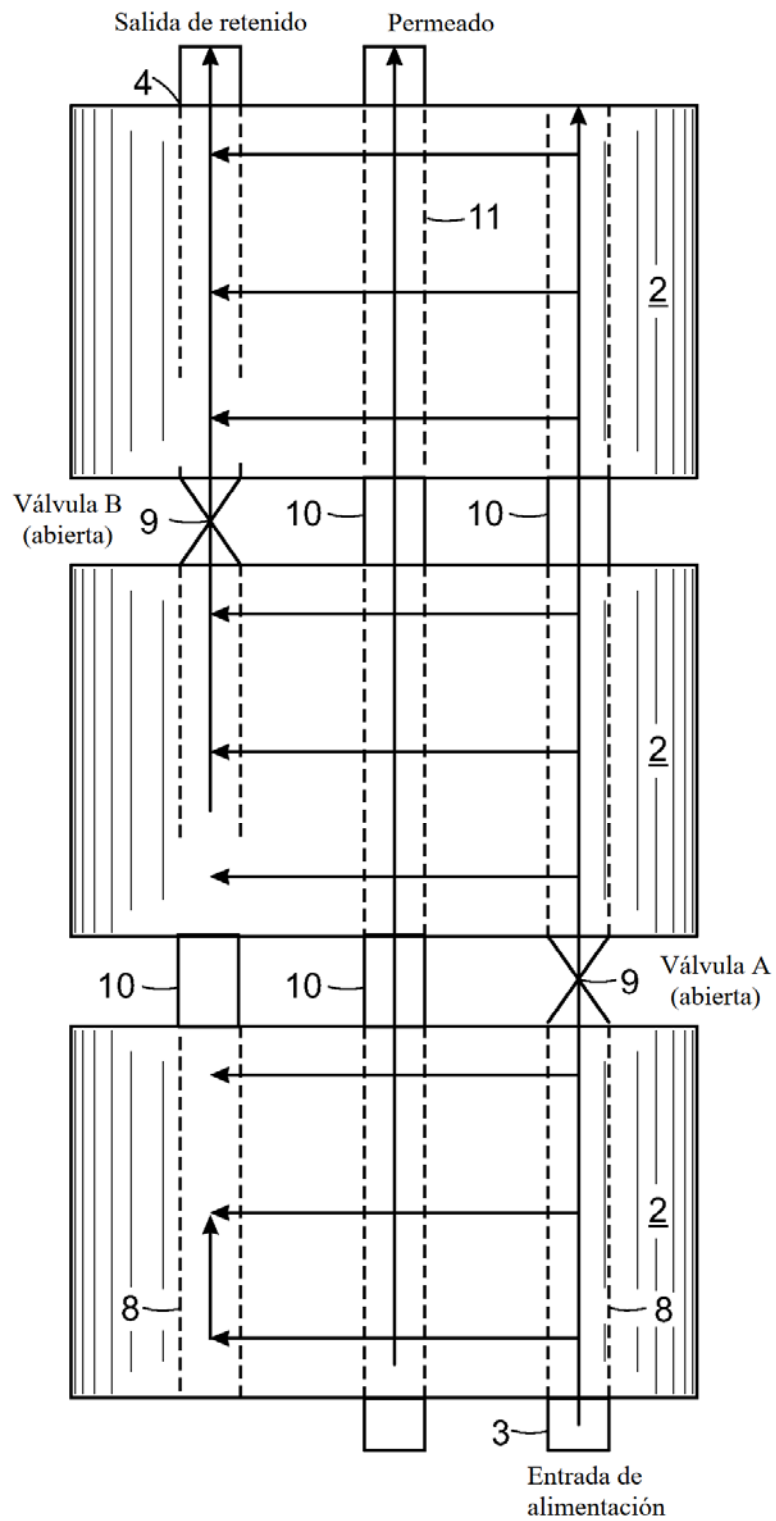


FIG. 5

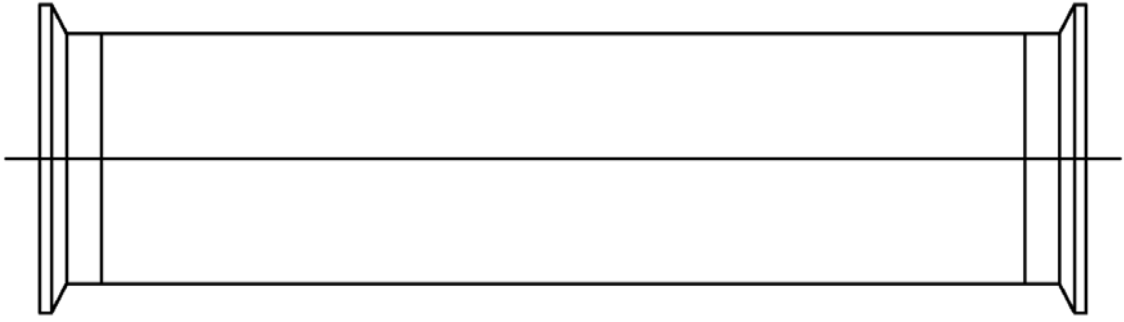


FIG. 6

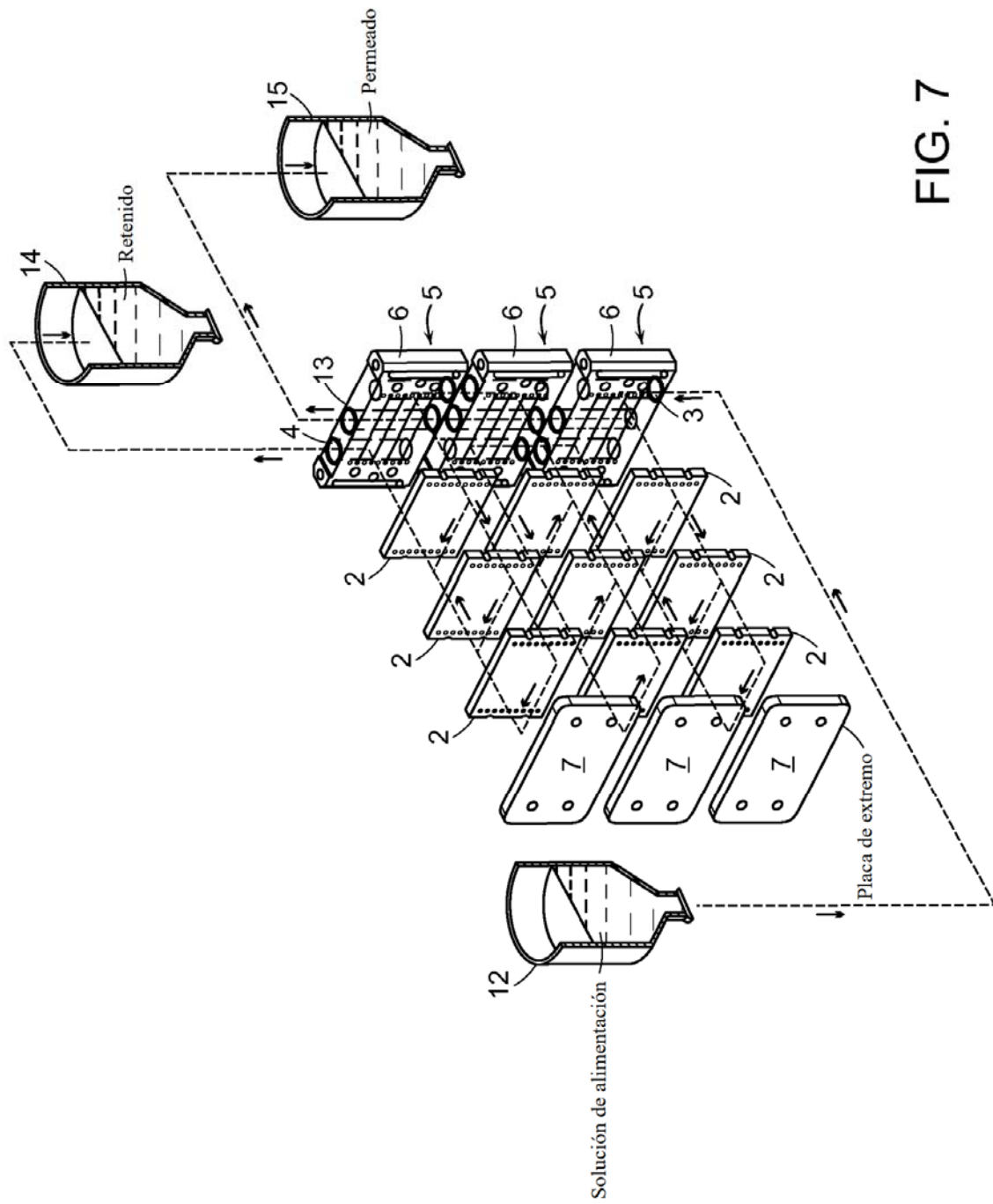
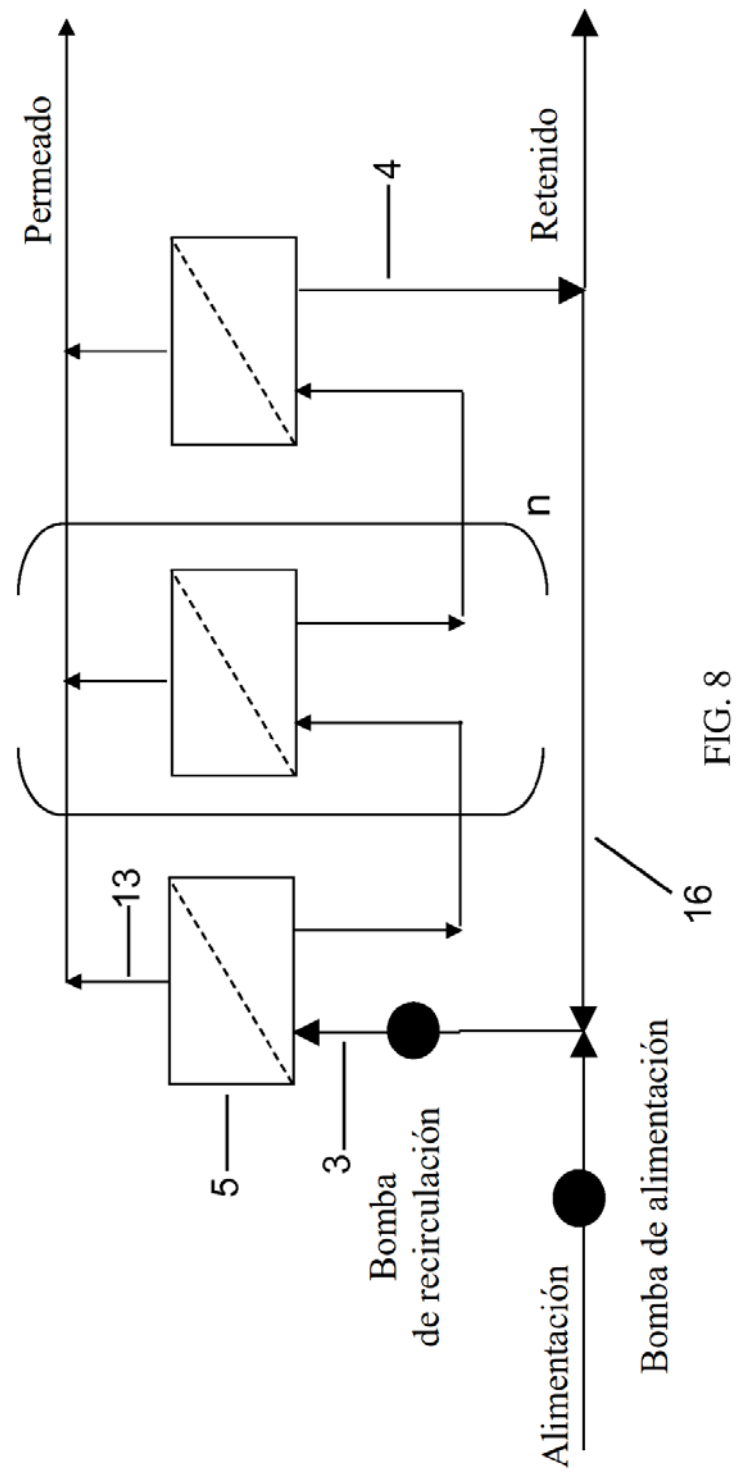


FIG. 7



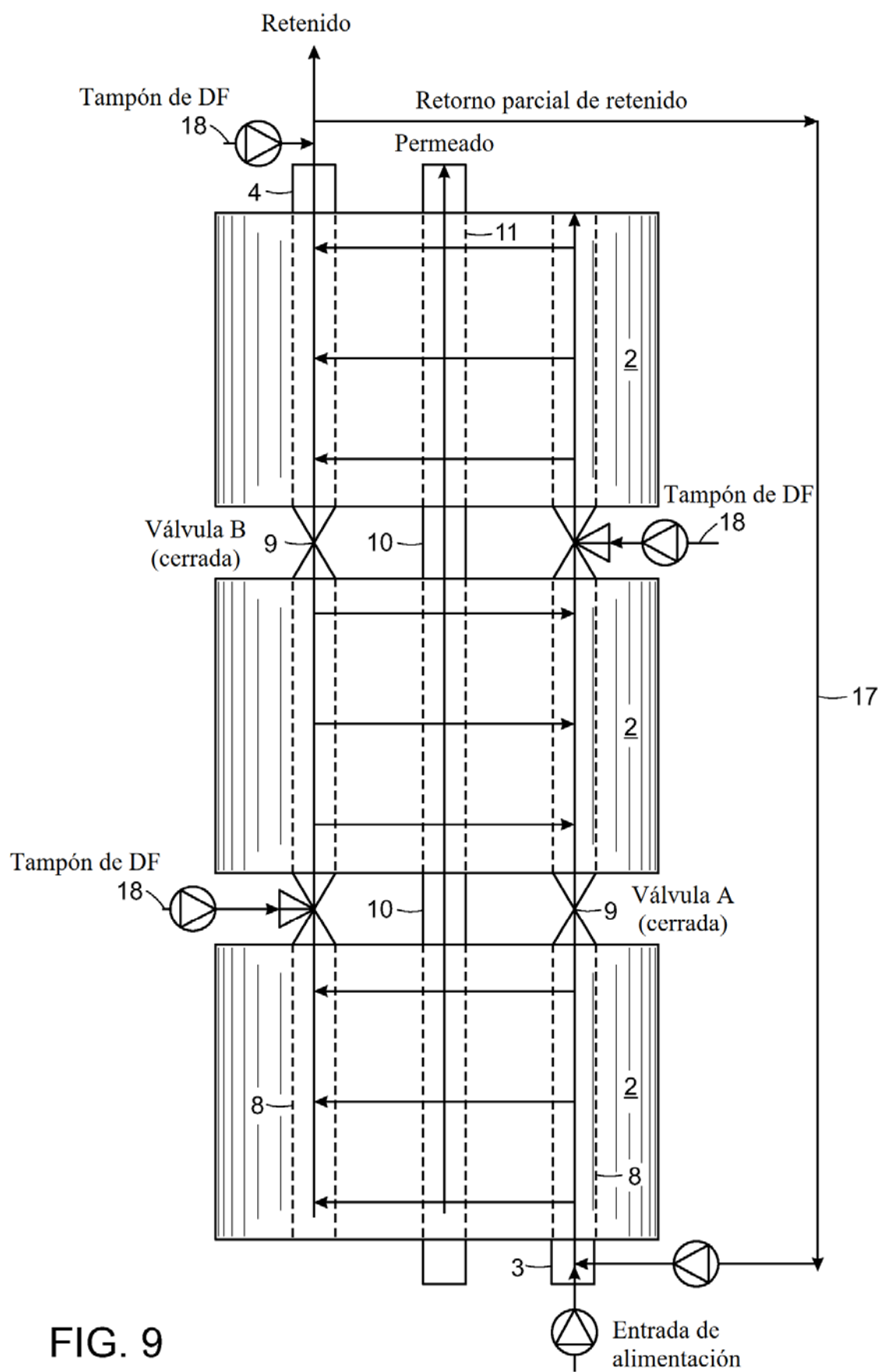


FIG. 9