

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 017 059**

51 Int. Cl.:

B26D 3/16 (2006.01)

C12M 3/00 (2006.01)

C12M 1/00 (2006.01)

C12M 1/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2021 PCT/US2021/063840**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2022 WO22133105**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2021 E 21848354 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2025 EP 4244330**

54 Título: **Desconexión estéril para sistemas de bioproceso y método para su uso**

30 Prioridad:

18.12.2020 US 202063127337 P

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

12.05.2025

73 Titular/es:

**LONZA BIOLOGICS INC. (100.00%)
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801, US**

72 Inventor/es:

CANNELL, JULIANNA

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 3 017 059 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

Desconexión estéril para sistemas de bioproceso y método para su uso

5 Antecedentes

Los biorreactores, que son aparatos en los que pueden llevarse a cabo reacciones o procesos biológicos a escala de laboratorio o industrial, se utilizan ampliamente en la industria biofarmacéutica. Los biorreactores pueden utilizarse para producir todo tipo de bioproductos. Los bioproductos pueden incluir, por ejemplo, cultivos celulares y materiales derivados de cultivos celulares, incluyendo vacunas, bebidas, biocombustibles, bioenergía, bioquímicos, antibióticos, aminoácidos, enzimas, anticuerpos monoclonales, monómeros, proteínas, cultivos alimentarios, biopolímeros, alcoholes, aromatizantes, fragancias y similares.

15 Los cultivos celulares se realizan típicamente en procesos discontinuos donde el material biológico permanece en el biorreactor hasta el final del tiempo de reacción. En algunos de estos procesos, el medio fluido contenido en el biorreactor puede extraerse y reabastecerse periódica o continuamente para reponer los nutrientes contenidos en el medio fluido y para eliminar posiblemente los subproductos dañinos que se producen durante el proceso.

20 Durante el crecimiento y la cosecha de cultivos celulares, se formulan varios fluidos que se alimentan a diferentes equipos de proceso. Dichos fluidos, por ejemplo, pueden incluir medios nutrientes, distintos tipos de reactivos, formulaciones tampón y similares. Además, también se transportan fluidos entre distintos componentes del proceso. Por ejemplo, los cultivos celulares suelen crecer en biorreactores y, a continuación, se someten a distintos procesos de purificación. Los procesos de purificación pueden incluir patines de cromatografía, dispositivos de filtración y similares. Cada uno de estos diferentes pasos del proceso también puede producir flujos de productos y subproductos que se eliminan durante el proceso y se almacenan en diferentes contenedores, como bolsas de bioproceso.

25 A medida que continúa el desarrollo de productos biológicos, es imperativa la capacidad de producir en masa cultivos celulares en grandes volúmenes para producir bioproductos. La reciente pandemia de coronavirus, por ejemplo, ha puesto aún más de manifiesto la necesidad de contar con procesos robustos para fabricar productos biológicos. Por ejemplo, actualmente se están produciendo y probando vacunas contra la cepa del coronavirus. Muchas de estas vacunas se basan en productos biológicos obtenidos a partir de microorganismos, como las entregas terapéuticas de ARN mensajero. Una vez que se ha probado y aprobado una vacuna, será necesario producir posiblemente miles de millones de dosis de la misma. Así pues, es necesario producir sistemas de cultivo celular a gran escala que funcionen de forma fiable y eficiente.

35 Durante la transferencia de fluidos en procesos biológicos a gran escala, se necesitan tubos de bioproceso más grandes para acomodar los caudales volumétricos de los fluidos. Tras la transferencia de fluidos, muchos de estos tubos de bioproceso deben desconectarse de los distintos equipos de proceso. Actualmente, la única solución para conectar y desconectar tubos de bioproceso de mayor tamaño es adquirir tubos de bioproceso con desconexiones automáticas o instalar desconexiones en el tubo. Sin embargo, estos dispositivos de desconexión pueden formar áreas debilitadas a lo largo del tubo de bioproceso y son susceptibles de sufrir fugas durante las operaciones de alta presión. Además, los dispositivos de desconexión no sólo son caros, sino que tampoco ofrecen la posibilidad de realizar ajustes con respecto a la ubicación en el tubo de bioproceso donde se puede desear una desconexión. En consecuencia, los dispositivos de desconexión premontados no sólo son poco prácticos, sino que también pueden reducir la eficacia del proceso global.

45 En vista de lo anterior, existe la necesidad de un sistema y un método para desconectar fácilmente tubos de bioproceso de escala media y grande en un proceso biológico.

50 Breve descripción

La presente divulgación se dirige en general a un sistema y método para cultivar, cosechar y purificar cultivos celulares y bioproductos producidos a partir de los mismos. Más particularmente, la presente divulgación se dirige a un sistema y método de bioproceso capaz de producir lotes relativamente grandes de materiales biológicos. Todos los componentes contenidos dentro del sistema están dimensionados para producir grandes cantidades de bioproductos beneficiosos de todo tipo, incluidas vacunas contra distintos virus. De acuerdo con la presente divulgación, el método y el sistema de bioproceso incluyen tubos de bioproceso relativamente grandes que transportan fluidos y conectan los diferentes componentes. La presente divulgación se dirige a un método de desconexión de los tubos de bioproceso después del flujo de fluidos de una manera eficiente y estéril.

60 Por ejemplo, en un aspecto, la presente divulgación se dirige a un sistema de bioproceso que comprende un primer dispositivo de bioproceso y un segundo dispositivo de bioproceso. Un tubo de bioproceso está en comunicación fluida con el primer dispositivo de bioproceso y el segundo dispositivo de bioproceso. El tubo de bioproceso comprende un elastómero termoplástico. El tubo de bioproceso define un pasaje hueco que tiene un diámetro interno, un diámetro externo y una superficie externa. El diámetro interno del tubo de bioproceso es superior a aproximadamente 260 mm, tal como superior a aproximadamente 280 mm, tal como superior a aproximadamente 300 mm, tal como superior a

aproximadamente 320 mm, tal como superior a aproximadamente 340 mm, tal como superior a aproximadamente 360 mm, tal como superior a aproximadamente 380 mm, tal como superior a aproximadamente 400 mm. De acuerdo con la presente divulgación, el sistema incluye además un collar de separación para facilitar el corte del tubo de bioproceso para desconectar el primer dispositivo de bioproceso del segundo dispositivo de bioproceso. El collar de separación está montado de forma deslizante en la superficie exterior del tubo de bioproceso. El collar de separación tiene una forma cilíndrica y una longitud que se extiende desde un primer extremo hasta un segundo extremo opuesto. El collar de separación está hecho de un material rígido y maleable. El collar de separación define al menos un par de bordes de separación adyacentes que se extienden sobre la longitud del collar. El par de bordes de separación adyacentes permite instalar y retirar el collar de separación de un tubo de bioproceso. Por ejemplo, en un aspecto, un par de bordes de separación adyacentes forman una hendidura que se extiende a lo largo del cuello.

El dispositivo de separación puede estar hecho de varios materiales diferentes, como materiales metálicos, materiales poliméricos y similares. El collar de separación puede estar hecho de una sola capa de material o puede estar hecho de múltiples capas de material. En una realización, el collar de separación puede estar hecho de aluminio. Durante el corte del tubo de bioproceso, se utiliza un dispositivo de corte para cortar el collar de separación y el tubo subyacente. Durante el corte, el collar de separación y el tubo de bioproceso se comprimen. El collar de separación está hecho de un material con suficiente rigidez y maleabilidad, de tal manera que después de cortar el tubo de bioproceso, el collar de separación mantiene los extremos abiertos del tubo de bioproceso en una configuración cerrada. Por consiguiente, el collar de separación está fabricado con un material capaz de soportar las fuerzas de flexión naturales del tubo de bioproceso una vez que se libera la acción de sujeción de la herramienta de corte.

Como se ha descrito anteriormente, el collar de separación puede definir una hendidura a lo largo de la longitud del collar. La hendidura puede tener una anchura, en un aspecto, superior a aproximadamente 0,5 mm, tal como superior a aproximadamente 1 mm, tal como superior a aproximadamente 1,5 mm, tal como superior a aproximadamente 2 mm, e inferior a aproximadamente 5 mm, tal como inferior a aproximadamente 3 mm. En otro aspecto, la hendidura puede ser más ancha. Por ejemplo, la hendidura puede tener una anchura superior a aproximadamente 3 mm, tal como superior a aproximadamente 10 mm, tal como superior a aproximadamente 20 mm, tal como superior a aproximadamente 30 mm, y generalmente inferior a aproximadamente 100 mm. En general, la hendidura debe tener una anchura que facilite la apertura del collar para colocarlo alrededor de un tubo de bioproceso. La longitud del collar de separación puede ser generalmente de aproximadamente 600 mm a aproximadamente 3000 mm.

En una realización alternativa, los extremos opuestos del collar de separación pueden solaparse a lo largo de la hendidura. Por ejemplo, los extremos libres opuestos del collar de separación pueden solaparse más de aproximadamente 1 mm, tal como más de aproximadamente 5 mm, y generalmente menos de 300 mm, tal como menos de aproximadamente 15 mm.

En otra realización alternativa, el collar de separación comprende un primer miembro de collar y un segundo miembro de collar separado. El primer y segundo miembros de collar cooperan entre sí para formar la forma cilíndrica. En esta realización, el collar de separación puede formar dos pares de bordes de separación adyacentes donde el primer miembro del collar se cruza con el segundo miembro del collar.

La presente divulgación también se dirige a un proceso para separar un tubo de bioproceso contenido en un bioproceso. El método incluye colocar un collar de separación en una superficie exterior de un tubo de bioproceso. El tubo de bioproceso está hecho de un elastómero termoplástico y tiene un diámetro interno superior a aproximadamente 260 mm, tal como superior a aproximadamente 300 mm. El collar de separación está montado de forma deslizante en la superficie exterior del tubo de bioproceso. El collar de separación tiene una forma cilíndrica que tiene una longitud. Al menos un par de bordes de separación adyacentes se extienden a lo largo del collar de separación. El par de bordes de separación adyacentes permite instalar y retirar el collar de separación del tubo de bioproceso. El método incluye además el paso de cortar a través del collar de separación y el tubo de bioproceso para producir un primer extremo libre y un segundo extremo libre. Durante el corte, el collar de separación y el tubo de bioproceso subyacente se deforman, comprimiendo las paredes del tubo de bioproceso en cada extremo libre. El collar de separación está hecho de un material con suficiente rigidez y maleabilidad para mantener los extremos abiertos del tubo de bioproceso en un estado o condición cerrado.

En un aspecto, el método puede incluir además el paso de bloquear el flujo de fluido a través del tubo de bioproceso aguas arriba del dispositivo de separación utilizando un dispositivo de detención de flujo y bloquear el flujo de fluidos a través del tubo de bioproceso aguas abajo del dispositivo de separación utilizando un segundo dispositivo de detención de flujo. Los dispositivos de detención de flujo, por ejemplo, pueden comprender abrazaderas y pueden instalarse a cada lado del dispositivo de separación antes de cortar el tubo de bioproceso.

La presente divulgación también se dirige a un aparato de bioproceso que comprende un collar de separación como el descrito anteriormente montado de forma removible y deslizable en un tubo de bioproceso que tiene un diámetro interno superior a aproximadamente 260 mm.

Otras características y aspectos de la presente divulgación se discuten en mayor detalle a continuación.

Breve descripción de los dibujos

Una divulgación completa y habilitante de la presente divulgación se expone más particularmente en el resto de la memoria descriptiva, incluyendo referencia a las figuras adjuntas, en las que:

5 La Figura 1 es un diagrama esquemático de una realización de un sistema de biorreactor que puede utilizarse en conjunción con la presente divulgación;

10 La Figura 2 es una vista en perspectiva con porciones cortadas de una realización de un aparato biorreactor hecho de acuerdo con la presente divulgación;

La Figura 3 es una vista en sección transversal de un tubo de bioproceso que puede utilizarse de acuerdo con la presente divulgación;

15 La Figura 4 es una vista en perspectiva de una realización de un dispositivo de corte junto con un aparato de bioproceso de la presente divulgación que ilustra una manera en la que el tubo de bioproceso puede ser cortado;

20 La Figura 5 es una vista en perspectiva con porciones cortadas del aparato de bioproceso de la presente divulgación después de haber realizado un corte;

La Figura 6 es una vista en perspectiva con porciones cortadas de otra realización de un aparato biorreactor hecho de acuerdo con la presente divulgación;

25 La Figura 7 es una vista en sección transversal del aparato de bioproceso ilustrado en la Figura 6;

La Figura 8 es una vista en perspectiva de una realización de un collar de separación hecho de acuerdo con la presente divulgación mostrada en una configuración desmontada; y

30 La Figura 9 es una vista en perspectiva del collar de separación ilustrado en la Figura 8 mostrado en una configuración ensamblada.

El uso repetido de caracteres de referencia en la presente memoria descriptiva y dibujos pretende representar las mismas características o elementos de la presente invención o análogos.

35 Descripción detallada

Debe entenderse por un experto en la materia que la presente discusión es sólo una descripción de realizaciones ejemplares y no pretende limitar los aspectos más amplios de la presente divulgación.

40 En general, la presente divulgación se dirige a un sistema y método para propagar cultivos celulares, cosechar los cultivos celulares, purificar los cultivos celulares y producir un producto biológico. Se pueden producir muchos tipos diferentes de productos biológicos de acuerdo con la presente divulgación. Por ejemplo, el producto biológico puede ser una proteína o cualquier otro metabolito producido por el cultivo celular. En una realización, el cultivo celular puede utilizarse para producir una vacuna contra virus, como ARN mensajero recombinante.

45 Actualmente, un obstáculo importante para la producción de productos biológicos, como las vacunas, es la capacidad de producir los productos biológicos a gran escala de manera fiable. En concreto, se necesitan sistemas y métodos de bioproceso que funcionen con un rendimiento relativamente alto. Cuando se sobredimensionan los equipos y componentes, pueden existir diversos obstáculos que reduzcan la eficacia. Por ejemplo, los sistemas de bioproceso a mediana y gran escala necesitan tubos de bioproceso que tienen mayor tamaño y diámetro para conectar entre sí los distintos componentes. La presente divulgación se dirige a una forma eficiente de desconectar tubos de bioproceso más grandes después del flujo de fluidos con el fin de aislar un componente en el sistema y/o recoger un producto o un subproducto en, por ejemplo, una bolsa de bioproceso.

55 Sólo con fines ejemplares, la Figura 1 ilustra un ejemplo de un sistema de bioproceso que puede incorporar los elementos de la presente divulgación para conectar y desconectar los distintos componentes y dispositivos de bioproceso. El sistema de biorreactor incluye un biorreactor 10. En general, el sistema y el proceso de la presente divulgación pueden utilizar cualquier biorreactor adecuado. El biorreactor, por ejemplo, puede comprender un fermentador, un reactor de tanque agitado, un biorreactor adherente, un biorreactor de tipo ondulado, un biorreactor desechable, y similares. En la realización ilustrada en la Figura 1, el biorreactor 10 comprende un recipiente o contenedor hueco que incluye un volumen de biorreactor 12 para recibir un cultivo celular dentro de un medio de crecimiento fluido. Como se muestra en la Figura 1, el sistema biorreactor puede incluir además un eje giratorio 14 acoplado a un agitador tal como impulsores duales 16 y 18 y a un motor 24.

60

El biorreactor 10 puede estar hecho de varios materiales diferentes. En una realización, por ejemplo, el biorreactor 10 puede estar hecho de metal, como acero inoxidable. Alternativamente, el biorreactor 10 puede comprender un biorreactor de un solo uso hecho de un polímero rígido o de una película de polímero flexible.

5 El biorreactor 10 puede tener cualquier volumen adecuado. En general, sin embargo, el biorreactor 10 tiene un volumen de más de aproximadamente 5 L, tal como superior a aproximadamente 50 L, tal como superior a aproximadamente 100 L, tal como superior a aproximadamente 500 L, tal como superior a aproximadamente 700 L, tal como superior a aproximadamente 1000 L, tal como superior a aproximadamente 1500 L, tal como superior a aproximadamente 2000 L, tal como superior a aproximadamente 2500 L, tal como superior a aproximadamente 3000 L, tal como superior a aproximadamente 3500 L, tal como superior a aproximadamente 4000 L, tal como superior a aproximadamente 4500 L, tal como superior a aproximadamente 5000 L. El volumen del biorreactor 10 puede ser incluso superior a aproximadamente 7000 L, tal como superior a aproximadamente 10.000 L, tal como superior a aproximadamente 15.000 L, tal como superior a aproximadamente 20.000 L. El volumen del biorreactor 10 es generalmente inferior a aproximadamente 50.000 L, tal como inferior a aproximadamente 30.000 L.

15 Además de los impulsores 16 y 18, el biorreactor 10 puede incluir diversos equipos adicionales, como deflectores, rociadores, suministros de gas, intercambiadores de calor o puertos de circulación térmica, y similares que permiten el cultivo y propagación de células biológicas. Por ejemplo, en la realización ilustrada en la Figura 1, el biorreactor 10 incluye un rociador 20 y un deflector 22.

20 Como se muestra en la Figura 1, el biorreactor 10 también incluye una pluralidad de puertos. Los puertos pueden permitir que las líneas de suministro y las líneas de alimentación entren y salgan del biorreactor 10 para añadir y eliminar fluidos y otros materiales. Además, uno o más puertos pueden conectarse a una o más sondas para monitorear las condiciones dentro del biorreactor 10. Además, el biorreactor 10 puede estar asociado a una célula de carga para medir la masa del cultivo dentro del biorreactor.

25 En la realización ilustrada en la Figura 1, el biorreactor 10 incluye un puerto inferior 26 conectado a un efluente 28 para retirar materiales del biorreactor de forma continua o periódica. Los materiales pueden extraerse del biorreactor 10 mediante cualquier método adecuado. Por ejemplo, en una realización alternativa, puede extraerse un efluente del biorreactor 10 desde la parte superior del biorreactor utilizando un tubo de inmersión. Además, el biorreactor 10 incluye una pluralidad de puertos superiores, como los puertos 30, 32 y 34. El puerto 30 está en comunicación fluida con una primera alimentación de fluido 36, el puerto 32 está en comunicación fluida con una segunda alimentación 38 y el puerto 34 está en comunicación fluida con una tercera alimentación 40. Los alimentadores 36, 38 y 40 sirven para alimentar el biorreactor 10 con distintos materiales, como un medio nutriente.

35 Como se muestra en la Figura 1, el biorreactor puede estar en comunicación con múltiples alimentaciones de nutrientes. De este modo, se puede alimentar al biorreactor con un medio nutriente que contenga un solo nutriente para controlar mejor la concentración del nutriente en el biorreactor durante el proceso. Además o alternativamente, las diferentes líneas de alimentación pueden utilizarse para alimentar gases y líquidos por separado al biorreactor.

40 Una vez que un cultivo celular se ha propagado en el biorreactor 10, en una realización, el cultivo celular se alimenta a un sistema de cosecha por cosechar un bioproducto. No se muestra, por ejemplo, el sistema puede incluir un tanque de cosecha, y una centrífuga. En muchos sistemas, el bioproducto cosechado puede introducirse en procesos de purificación posteriores. Por ejemplo, en la Figura 1, el bioproducto cosechado del biorreactor 10 puede alimentarse a un primer dispositivo de filtración 42, a un dispositivo de cromatografía 44 y a un segundo dispositivo de filtración 46. Debe entenderse que el sistema ilustrado en la Figura 1 es meramente ejemplar y que el sistema puede incluir más de un dispositivo de cromatografía, menos de dos dispositivos de filtración o más de dos dispositivos de filtración, según se desee.

50 Los dispositivos de filtración 42 y 46 pueden incluir una variedad de mecanismos de filtración. Por ejemplo, en una realización, uno de los dispositivos de filtración puede comprender un dispositivo de filtración de flujo tangencial (TFF, por sus siglas en inglés). Un dispositivo de filtración de flujo tangencial, por ejemplo, puede permitir la diafiltración de la corriente de producto. Un dispositivo de filtración de flujo tangencial puede incluir dos etapas: reducción de volumen y diafiltración. Durante la etapa de reducción de volumen, el volumen a granel de los medios de cultivo celular se filtra a través del lado de permeado del filtro hasta que se alcanza una concentración de producto deseada en el tanque de retención. En una etapa de diafiltración posterior a la etapa de reducción de volumen, el producto concentrado se lava con un fluido, como un tampón, para eliminar los componentes del cultivo celular o de los medios de recolección que no se desean o son inaceptables. También puede llevarse a cabo una reducción adicional de volumen tras la diafiltración para alcanzar la densidad de producto deseada.

60 En una realización, los dispositivos de filtración 42 y 46 pueden utilizar ultrafiltración. Durante la ultrafiltración, la corriente de producto se alimenta a través de una membrana semipermeable. Los sólidos en suspensión y los solutos de alto peso molecular se retienen como retentado, mientras que el agua y los solutos de bajo peso molecular atraviesan la membrana como el permeado. La ultrafiltración es especialmente adecuada para purificar y concentrar soluciones proteínicas. En una realización, la ultrafiltración puede utilizarse con la diafiltración como descrita anteriormente. El dispositivo de cromatografía 44 como mostrado en la Figura 1 puede utilizar varios métodos de

5 cromatografía diferentes, como la cromatografía de afinidad, la cromatografía de filtración en gel, la cromatografía de intercambio iónico, la cromatografía en fase inversa, la cromatografía de interacción hidrofóbica, y similares.

El proceso y sistema de la presente divulgación, por ejemplo, puede utilizar cualquier método cromatográfico adecuado.

De forma similar a los dispositivos de filtración 42 y 46, el dispositivo de cromatografía 44 también puede necesitar un tampón para el correcto funcionamiento del dispositivo.

10 Como se muestra en la Figura 1, el sistema puede incluir además un dispositivo de tampón 60 que almacena y/o formula tampones para alimentar a los diferentes componentes.

15 Como se muestra en la Figura 1, el sistema puede incluir además un controlador 70. El controlador puede comprender uno o más dispositivos programables o microprocesadores. Como se muestra, el controlador 70 puede estar en comunicación con uno o más alimentadores 36, 38 y 40 y con uno o más efluentes 28.

20 Además de los dispositivos de bioproceso ilustrados en la Figura 1, pueden incorporarse al sistema otros dispositivos de bioproceso. Por ejemplo, el sistema puede incluir dispositivos de membrana, dispositivos de intercambio catiónico, dispositivos de filtración de reducción de virus y similares.

25 Como se muestra en la Figura 1, cada uno de los dispositivos de bioproceso puede estar en comunicación fluida entre sí utilizando varios tubos de bioproceso diferentes 110. Además, los distintos dispositivos de bioproceso contenidos dentro del sistema también pueden producir una corriente de subproductos que puede recogerse en un contenedor o bolsa de bioproceso. Un tubo de bioproceso puede proporcionar la conminación de fluido entre el contenedor de bioproceso y el otro dispositivo de bioproceso.

30 La presente divulgación se dirige generalmente a un aparato de bioproceso que puede desconectar eficientemente un dispositivo de bioproceso de otro dispositivo de bioproceso en cualquier ubicación a lo largo de un tubo de bioproceso que se utilizó previamente para conectar los dispositivos para el flujo de fluidos. El aparato de bioproceso de la presente divulgación es particularmente adecuado para formar desconexiones en tubos de bioproceso que se utilizan en sistemas de mediana y gran escala. Más particularmente, el aparato de bioproceso está diseñado para formar una separación a lo largo de un tubo de bioproceso que tiene un diámetro interno relativamente grande. En un aspecto, el dispositivo de bioproceso puede utilizarse para producir una desconexión estéril a lo largo del tubo de bioproceso.

35 Refiriéndose a la Figura 2, se muestra una realización de un aparato de bioproceso 112 hecho de acuerdo con la presente divulgación. El aparato de bioproceso 112 incluye un tubo de bioproceso 110 en combinación con un collar de separación 120. Refiriéndose a la Figura 3, se ilustra una vista en sección transversal del tubo de bioproceso 110. El tubo de bioproceso 110 define un pasaje interior 124 que está rodeado por una superficie interior 118. El tubo de bioproceso 110 incluye un espesor de pared 114 que también define una superficie exterior 116.

40 El tubo de bioproceso 110 puede estar hecho de un material polimérico, particularmente un polímero termoplástico. En un aspecto, el tubo de bioproceso 110 está hecho de un elastómero termoplástico. Por ejemplo, el tubo de bioproceso 110 puede estar hecho de un polímero de silicona. Otros elastómeros que pueden utilizarse para producir el tubo de bioproceso incluyen polímeros de cloruro de polivinilo, polímeros de polipropileno, polímeros de polietileno o un polímero de poliéster. Tal como se utiliza aquí, un polímero puede referirse a un homopolímero, un copolímero, un copolímero en bloque, un copolímero aleatorio, un terpolímero y similares. Por ejemplo, pueden utilizarse elastómeros de polipropileno que contengan un homopolímero de polipropileno combinado con un copolímero aleatorio de polipropileno. Si se desea, la composición polimérica utilizada para producir el tubo de bioproceso 110 puede contener un plastificante.

45 50 Como se ha descrito anteriormente, el tubo de bioproceso 110 tiene un tamaño relativamente grande capaz de transportar un flujo de fluidos significativo a través del mismo. El tubo de bioproceso 110 puede tener un diámetro interno medido desde la superficie interior 118 y un diámetro exterior medido desde la superficie exterior 116. En general, el diámetro interno del tubo de bioproceso 110 de acuerdo con la presente divulgación es superior a aproximadamente 260 mm. Por ejemplo, el diámetro interno del tubo de bioproceso 110 puede ser superior a aproximadamente 300 mm, tal como superior a aproximadamente 350 mm, tal como superior a aproximadamente 400 mm, tal como superior a aproximadamente 450 mm, tal como superior a aproximadamente 500 mm, tal como superior a aproximadamente 550 mm, tal como superior a aproximadamente 600 mm, tal como superior a aproximadamente 650 mm, tal como superior a aproximadamente 700 mm, tal como superior a aproximadamente 750 mm, tal como superior a aproximadamente 800 mm, tal como superior a aproximadamente 850 mm, tal como superior a aproximadamente 900 mm, tal como superior a aproximadamente 950 mm, tal como superior a aproximadamente 1000 mm. El diámetro interno del tubo de bioproceso 110 es generalmente inferior a aproximadamente 2000 mm, tal como inferior a aproximadamente 1500 mm. En un aspecto particular, el diámetro interno del tubo de bioproceso 110 es de aproximadamente 260 mm a aproximadamente 780 mm, incluyendo todos los incrementos de 5 mm entre ellos.

El grosor de la pared 114 del tubo de bioproceso 110 puede variar dependiendo de varios factores incluyendo el tipo de polímero termoplástico usado para hacer el tubo de bioproceso, y la cantidad de presión que puede acumularse dentro del tubo de bioproceso 110 durante la operación. En general, el espesor de la pared 114 es generalmente superior a aproximadamente 5 mm, tal como superior a aproximadamente 6 mm, tal como superior a aproximadamente 7 mm, y generalmente inferior a aproximadamente 12 mm, tal como inferior a aproximadamente 10 mm, tal como inferior a aproximadamente 8 mm.

Refiriéndose de nuevo a la Figura 2, el collar de separación 120 de la presente divulgación se muestra montado en la superficie exterior 116 del tubo de bioproceso 110. El collar de separación 120 generalmente tiene una forma cilíndrica que está diseñada para acomodar el diámetro exterior del tubo de bioproceso 110. El collar de separación 120 incluye un par de bordes de separación adyacentes que definen una hendidura 122 que se extiende a lo largo de la longitud del collar de separación 120 desde un primer extremo hasta un segundo extremo opuesto.

En una realización alternativa, los extremos opuestos del collar de separación 120 a lo largo de la hendidura 122 pueden solaparse. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 6 y Figura 7, el collar de separación 120 define una hendidura 122. Los extremos o bordes opuestos del collar de separación 120 se solapan a lo largo de la hendidura 122. El grado de solapamiento puede depender de varios factores. En general, los extremos opuestos se solapan más de aproximadamente 1 mm, tal como superior a aproximadamente 5 mm, tal como superior a aproximadamente 8 mm, tal como superior a aproximadamente 10 mm. La cantidad de solapamiento de los extremos opuestos es generalmente inferior a aproximadamente 300 mm, tal como inferior a aproximadamente 200 mm, tal como inferior a aproximadamente 100 mm, tal como inferior a aproximadamente 50 mm, tal como inferior a aproximadamente 25 mm, tal como inferior a aproximadamente 15 mm.

La hendidura 122 puede tener varios propósitos diferentes. En un aspecto, por ejemplo, la hendidura 122 permite que el collar de separación 120 se ajuste sobre tubos de bioproceso 110 que tienen diferentes diámetros externos. Además, la hendidura 122 puede utilizarse para colocar el collar de separación 120 sobre la superficie exterior 116 del tubo de bioproceso 110. Por ejemplo, agarrando los extremos opuestos del collar de separación 120 a lo largo de la hendidura 122, se puede aumentar el tamaño de la hendidura para que el collar de separación 120 se pueda colocar sobre el tubo de bioproceso 110. En una realización alternativa, se puede utilizar un dispositivo o herramienta que pueda acoplar los extremos opuestos del collar de separación a lo largo de la hendidura 122 para proporcionar la fuerza necesaria para que la hendidura se abra para alojar un tubo de bioproceso. En otra realización, el collar de separación puede fabricarse en un estado abierto que permite colocar el collar sobre un tubo de bioproceso. Una vez colocado sobre el tubo de bioproceso, el collar de separación puede doblarse para darle la forma deseada que se ajuste a la superficie exterior del tubo de bioproceso.

Además de lo anterior, la hendidura 122 también permite que el dispositivo de separación 120 se monte de forma deslizante en el tubo de bioproceso 110. De esta manera, el collar de separación 120 puede moverse a cualquier ubicación deseada en el tubo de bioproceso. La capacidad de deslizarse el collar de separación 120 sobre la superficie exterior 116 del tubo de bioproceso 110 proporciona una flexibilidad significativa en la determinación posterior de la mejor ubicación para separar el tubo de bioproceso después de que el flujo de fluidos se haya detenido.

La anchura de la hendidura 122 a lo largo de la longitud del collar de separación 120 puede variar dependiendo del tipo de material utilizado para producir el collar de separación 120, el diámetro exterior del tubo de bioproceso 110, y similares. En un aspecto, por ejemplo, la hendidura 122 puede ser relativamente estrecha. Por ejemplo, la hendidura puede tener una anchura inferior a aproximadamente 3 mm, tal como inferior a aproximadamente 2 mm, tal como inferior a aproximadamente 1,5 mm, tal como inferior a aproximadamente 1 mm, y generalmente superior a aproximadamente 0,5 mm, tal como superior a aproximadamente 1 mm. Alternativamente, la hendidura puede ser más ancha, especialmente cuando el collar de separación 120 se va a instalar en tubos de bioproceso más grandes. Por ejemplo, la anchura de la hendidura puede ser superior a aproximadamente 3 mm, tal como superior a aproximadamente 10 mm, tal como superior a aproximadamente 20 mm, tal como superior a aproximadamente 30 mm, y generalmente inferior a aproximadamente 100 mm.

La longitud del collar de separación 120 y, por lo tanto, la longitud de la hendidura, puede ser generalmente de aproximadamente 600 mm a aproximadamente 10.000 mm, incluyendo todos los incrementos de 5 mm entre ellos. La longitud del collar de separación 120, por ejemplo, debe ser suficiente para mantener el tubo de bioproceso en una condición cerrada después del corte, como se explicará con más detalle a continuación. El límite superior de la longitud no es un factor y puede haber aplicaciones donde la longitud puede ser superior a aproximadamente 3.000 mm, tal como superior a aproximadamente 5.000 mm, tal como superior a aproximadamente 10.000 mm, tal como superior a aproximadamente 15.000 mm.

En las Figuras 2, 6 y 7, el collar de separación está hecho de una sola pieza integral de material que incluye un solo par de bordes de separación adyacentes que definen una hendidura. En otras realizaciones, sin embargo, el collar de separación puede estar hecho de múltiples piezas de material.

Por ejemplo, refiriéndose a las Figuras 8 y 9, se ilustra un collar de separación 120 que incluye un primer miembro de collar 134 y un segundo miembro de collar 136. El primer miembro de collar 134 y el segundo miembro de collar 136

son capaces de ser unidos como se muestra particularmente en la Figura 9. Por ejemplo, el collar de separación 120 como se muestra en la Figura 9 define un primer par de bordes de separación adyacentes 146 y un segundo par de bordes de separación adyacentes 148. Al estar hecho de dos piezas separadas de material, el collar de separación 120 puede colocarse fácilmente sobre un tubo de bioproceso.

5 Como se muestra en la Figura 8, el primer miembro de collar 134 y el segundo miembro de collar 136 son capaces de ser unidos entre sí a lo largo de los bordes de separación 146 y 148. En general, puede utilizarse cualquier dispositivo de fijación adecuado para conectar el primer miembro de collar 134 al segundo miembro de collar 136. En la realización ilustrada en la Figura 8, el primer miembro de collar 134 incluye bordes rizados 140 y 144 que están adaptados para acoplar los bordes rizados 138 y 142 en el segundo miembro de collar 136. Debe entenderse, sin embargo, que cualquier conexión macho y hembra puede hacerse entre los miembros de collar 134 y 136 a lo largo de sus bordes adyacentes.

15 En una realización alternativa, el primer miembro de collar 134 puede conectarse al segundo miembro de collar 136 a lo largo de una bisagra en un primer par de bordes de separación adyacentes. El segundo par de bordes de separación adyacentes, por otra parte, puede incluir un dispositivo de conexión que permite que los dos bordes se conecten.

20 Refiriéndose a las Figuras 4 y 5, se ilustra una realización de un proceso de desconexión de acuerdo con la presente divulgación. El tubo de bioproceso 110 en la Figura 4 puede proporcionar comunicación fluida entre dos dispositivos de bioproceso diferentes. El tubo de bioproceso 110 puede utilizarse para la transferencia de fluidos entre los dos dispositivos. Una vez finalizada la transferencia de fluidos, en muchas operaciones es deseable desconectar el primer dispositivo de bioproceso del segundo dispositivo de bioproceso. El aparato de bioproceso de la presente divulgación proporciona una manera eficiente y conveniente de desconectar los dos dispositivos entre sí.

25 Como se ha explicado anteriormente, el collar de separación 120 se monta primero de forma deslizante en el tubo de bioproceso 110. El collar de separación 120 puede entonces moverse a cualquier lugar deseado donde pueda tener lugar una operación de desconexión. Una vez posicionado en el lugar adecuado, se puede utilizar una herramienta de corte 150, como se muestra en la Figura 4, para cortar tanto el dispositivo de separación 120 como el tubo de bioproceso subyacente 110. En la realización ilustrada en la Figura 4, la herramienta de corte 150 es un dispositivo manual. En otras realizaciones, sin embargo, también puede utilizarse un dispositivo motorizado.

35 Se utiliza un dispositivo de corte 150 que comprime el collar de separación 120 y el tubo de bioproceso 110 mientras corta simultáneamente ambos materiales. Por ejemplo, el dispositivo de corte 150 puede deformar el dispositivo de separación 120 y comprimir el tubo de bioproceso apretando la pared interior del tubo de bioproceso entre ellos. Una vez que el tubo de bioproceso 110 y el collar de separación 120 se comprimen juntos, el dispositivo de corte 150 corta a través de ambos materiales y forma un primer extremo libre 130 y un segundo extremo libre 132, como se muestra en la Figura 5. Como se muestra en la Figura 5, el collar de separación 120 hecho de acuerdo con la presente divulgación está hecho de un material con suficiente maleabilidad y rigidez para deformarse durante el corte y luego mantener cada extremo libre 130 y 132 en una condición cerrada. De esta manera, el aparato de bioproceso de la presente divulgación puede producir una desconexión estéril e incluso un cierre aséptico.

45 En una realización, para asegurar que ningún fluido gotee o se derrame del tubo de bioproceso 110 durante la operación de corte, pueden instalarse dispositivos de detención de flujo aguas arriba y aguas abajo del collar de separación 120. El dispositivo de detención de flujo puede ser cualquier abrazadera adecuada capaz de cortar el flujo de fluidos a través del tubo de bioproceso 110.

50 El material utilizado para producir el collar de separación 120 debe seleccionarse de manera que el collar de separación 120 pueda ajustarse sobre un tubo de bioproceso, pueda comprimirse durante un proceso de corte y pueda mantener los extremos libres formados durante el proceso de corte en una posición cerrada. El collar de separación 120, por ejemplo, puede estar hecho de un material polimérico, un material polimérico reforzado, un metal o mezclas de los mismos. El collar de separación 120 puede estar hecho de una sola capa de material o puede tener un diseño multicapa.

55 En un aspecto, el collar de separación 120 está hecho de un metal, tal como aluminio. El grosor del collar de separación 120 puede ser generalmente superior a aproximadamente 0,5 mm, tal como superior a aproximadamente 0,75 mm, tal como superior a aproximadamente 1 mm, tal como superior a aproximadamente 1,1 mm, tal como superior a aproximadamente 1,2 mm, tal como superior a aproximadamente 1,3 mm, tal como superior a aproximadamente 1,4 mm, tal como superior a aproximadamente 1,5 mm. El grosor es generalmente inferior a aproximadamente 4 mm, tal como inferior a aproximadamente 3 mm, tal como inferior a aproximadamente 2 mm, tal como inferior a aproximadamente 1,8 mm.

65 El dispositivo de separación 120 puede ser utilizado en cualquier ubicación deseada dentro de un sistema de bioproceso, tal como cualquier lugar mostrado en el sistema de bioproceso de la Figura 1. En un aspecto, el collar de separación puede utilizarse para desconectar un biorreactor de cualquier dispositivo de bioproceso anterior o posterior. El collar de separación, por ejemplo, puede utilizarse para desconectar un biorreactor de un suministro de medios,

suministro de tampón, suministro de gas o similar. El collar de separación también puede utilizarse para desconectar un biorreactor de un dispositivo aguas abajo, como un dispositivo de filtración.

5 El collar de separación también puede utilizarse durante la recolección y la purificación. Por ejemplo, el dispositivo de separación puede utilizarse para separar un dispositivo de cromatografía de un dispositivo de filtración o un dispositivo de filtración de una bolsa de proceso.

10 Los dispositivos, instalaciones y métodos aquí descritos son adecuados para cultivar cualquier línea celular deseada, incluyendo líneas celulares procariotas y/o eucariotas. Además, en algunas realizaciones, los dispositivos, servicios de utilidad y métodos son adecuados para el cultivo de células en suspensión o células dependientes de anclaje (adherentes) y son adecuados para operaciones de producción configuradas para la producción de productos farmacéuticos y biofarmacéuticos, como productos polipeptídicos, productos de ácido nucleico (por ejemplo, ADN o ARN), o células y/o virus como los utilizados en terapias celulares y/o virales.

15 En algunas realizaciones, las células expresan o producen un producto, como un producto terapéutico o de diagnóstico recombinante. Como se describe con más detalle a continuación, los ejemplos de productos producidos por células incluyen, entre otros, moléculas de anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales, anticuerpos biespecíficos), miméticos de anticuerpos (moléculas polipeptídicas que se unen específicamente a antígenos pero que no están estructuralmente relacionadas con los anticuerpos como, por ejemplo, DARPins, afibodies, adnectinas o IgNARs),
 20 proteínas de fusión (por ejemplo, proteínas de fusión Fc, citoquinas quiméricas), otras proteínas recombinantes (por ejemplo, proteínas glicosiladas, enzimas, hormonas), terapias virales (por ejemplo, virus oncolíticos anticancerígenos, vectores virales para terapia génica e inmunoterapia viral), terapias celulares (por ejemplo, células madre pluripotentes, células madre mesenquimales y células madre adultas), vacunas o partículas encapsuladas en lípidos (por ejemplo, exosomas, partículas similares a virus), ARN (como, por ejemplo, ARNsi) o ADN (como, por ejemplo, ADN plasmídico), antibióticos o aminoácidos. En algunas realizaciones, los dispositivos, instalaciones y métodos
 25 pueden utilizarse para producir biosimilares.

30 Como se ha mencionado, en las realizaciones, los dispositivos, instalaciones y métodos permiten la producción de células eucariotas, por ejemplo, células de mamíferos o células eucariotas inferiores como, por ejemplo, células de levadura o células de hongos filamentosos, o células procariotas como células Gram-positivas o Gram-negativas y/o productos de las células eucariotas o procariotas, por ejemplo, proteínas, péptidos, antibióticos, aminoácidos, ácidos nucleicos (como ADN o ARN), sintetizados por las células eucariotas a gran escala. A menos que se indique lo contrario en el presente documento, los dispositivos, instalaciones y métodos pueden incluir cualquier volumen o capacidad de producción que se desee, incluidas, pero no se limitan a, las capacidades a escala de banco, a escala
 35 piloto y a escala de producción completa.

Además, y a menos que se indique lo contrario en el presente documento, los dispositivos, instalaciones y métodos pueden incluir cualquier reactor o reactores adecuados, incluidos, pero no se limitan a, reactores de tanque agitado, de aerotransporte, de fibra, de microfibra, de fibra hueca, de matriz cerámica, de lecho fluidizado, de lecho fijo y/o
 40 de lecho vertido. Tal como se utiliza aquí, "reactor" puede incluir un fermentador o unidad de fermentación, o cualquier otro recipiente de reacción y el término "reactor" se utiliza indistintamente con "fermentador" Por ejemplo, en algunos aspectos, una unidad de biorreactor de ejemplo puede realizar uno o más, o todos, de los siguientes: alimentación de nutrientes y/o fuentes de carbono, inyección de gas adecuado (por ejemplo, oxígeno), flujo de entrada y salida del medio de fermentación o cultivo celular, separación de las fases gaseosa y líquida, mantenimiento de la temperatura, mantenimiento de los niveles de oxígeno y CO₂, mantenimiento del nivel de pH, agitación (por ejemplo, mezclado),
 45 y/o limpieza/esterilización. Ejemplos de unidades de reactores, como una unidad de fermentación, pueden contener múltiples reactores dentro de la unidad, por ejemplo, la unidad puede tener 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, o 100, o más biorreactores en cada unidad y/o una instalación puede contener múltiples unidades que tengan uno o múltiples reactores dentro de la instalación. En diversas realizaciones, el biorreactor puede ser adecuado para procesos por lotes, semilotes alimentados, lotes alimentados, perfusión y/o fermentación continua. Puede utilizarse cualquier diámetro de reactor adecuado. En algunas realizaciones, el biorreactor puede tener un volumen comprendido entre unos 100 ml y unos 50.000 L. Ejemplos no limitantes incluyen un volumen de 100 ml, 250 ml, 500 ml, 750 ml, 1 litro, 2 litros, 3 litros, 4 litros, 5 litros, 6 litros, 7 litros, 8 litros, 9 litros, 10 litros, 15 litros, 20 litros, 25 litros, 30 litros, 40 litros, 50 litros, 60 litros, 70 litros, 80 litros, 90 litros, 100 litros, 150 litros, 200 litros, 250 litros, 300
 55 litros, 350 litros, 400 litros, 450 litros, 500 litros, 550 litros, 600 litros, 650 litros, 700 litros, 750 litros, 800 litros, 850 litros, 900 litros, 950 litros, 1000 litros, 1500 litros, 2000 litros, 2500 litros, 3000 litros, 3500 litros, 4000 litros, 4500 litros, 5000 litros, 6000 litros, 7000 litros, 8000 litros, 9000 litros, 10.000 litros, 15.000 litros, 20.000 litros y/o 50.000 litros. Además, los reactores adecuados pueden ser multiuso, de un solo uso, desechables o no desechables y pueden estar formados por cualquier material adecuado, incluidas aleaciones metálicas como acero inoxidable (por ejemplo, 316L o cualquier otro acero inoxidable adecuado) e Inconel, plásticos y/o vidrio.

60 En las realizaciones y a menos que se indique lo contrario en el presente documento, los dispositivos, instalaciones y métodos descritos en el presente documento también pueden incluir cualquier operación de unidad y/o equipo adecuado no mencionado de otro modo, como operaciones y/o equipos para la separación, purificación y aislamiento de dichos productos. Se puede utilizar cualquier instalación y entorno adecuados, como instalaciones tradicionales de construcción sin pre-ensamblaje, instalaciones modulares, móviles y temporales, o cualquier otra construcción,

instalación y/o disposición adecuadas. Por ejemplo, en algunas realizaciones pueden utilizarse salas blancas modulares. Además, y a menos que se indique lo contrario, los dispositivos, sistemas y métodos aquí descritos pueden alojarse y/o ejecutarse en una única ubicación o instalación o, alternativamente, alojarse y/o ejecutarse en ubicaciones y/o instalaciones separadas o múltiples.

5 A modo de ejemplos no limitativos y sin limitación, las publicaciones estadounidenses número 2013/0280797; 2012/0077429; 2011/0280797; 2009/0305626; y las patentes estadounidenses número 8,298,054; 7,629,167; y 5,656,491 describen instalaciones, equipos y/o sistemas de ejemplo que pueden ser adecuados.

10 En algunas realizaciones, las células son células eucariotas, por ejemplo, células de mamífero. Las células de mamífero pueden ser, por ejemplo, líneas o cepas celulares humanas o de roedores o bovinos. Ejemplos de tales células, líneas celulares o cepas celulares son, por ejemplo, líneas celulares de mieloma de ratón (NSO), líneas celulares de ovario de hámster chino (CHO), HT1080, H9, HepG2, MCF7, MDBK Jurkat, NIH3T3, PC12, BHK (célula renal de hámster bebé), VERO, SP2/0, YB2/0, Y0, C127, célula L, COS, por ejemplo, COS1 y COS7, QC1-3, HEK-293, VERO, PER.C6, HeLA, EBI, EB2, EB3, líneas celulares oncolíticas o de hibridoma. Preferiblemente, las células de mamífero son líneas de células CHO. En una realización, la célula es una célula CHO. En una realización, la célula es una célula CHO-K1, una célula CHO-K1 SV, una célula DG44 CHO, una célula DUXB11 CHO, una célula CHOS, una célula CHO GS knock-out, una célula CHO FUT8 GS knock-out, una CHOZN, o una célula derivada de CHO. La célula CHO GS knockout (por ejemplo, célula GSKO) es, por ejemplo, una célula CHO-K1 SV GS knockout. La célula CHO FUT8 knockout es, por ejemplo, la Potelligent® CHOK1 SV (Lonza Biologics, Inc.). Las células eucariotas también pueden ser células aviares, líneas celulares o cepas celulares, como, por ejemplo, las células EBx®, EB14, EB24, EB26, EB66 o EBv13.

25 En una realización, las células eucariotas son células madre. Las células madre pueden ser, por ejemplo, células madre pluripotentes, incluidas células madre embrionarias (ESC, por sus siglas en inglés), células madre adultas, células madre pluripotentes inducidas (iPSC, por sus siglas en inglés), células madre de tejidos específicos (por ejemplo, células madre hematopoyéticas) y células madre mesenquimales (MSC, por sus siglas en inglés).

30 En una realización, las células son para terapia celular.

En una realización, las células pueden incluir células T o células inmunitarias. Por ejemplo, las células pueden incluir células B, células asesinas naturales, células dendríticas, linfocitos infiltrantes de tumores, monocitos, megacariocitos o similares.

35 En una realización, la célula es una forma diferenciada de cualquiera de las células aquí descritas. En una realización, la célula es una célula derivada de cualquier célula primaria en cultivo.

40 En algunas realizaciones, la célula es un hepatocito, como un hepatocito humano, un hepatocito animal o una célula no parenquimatosa. Por ejemplo, la célula puede ser un hepatocito humano cualificado para metabolismo en placa, un hepatocito humano cualificado para inducción en placa, un hepatocito humano Qualyst Transporter Certified™ en placa, un hepatocito humano cualificado para suspensión (incluidos hepatocitos agrupados de 10 donantes y 20 donantes), células kupffer hepáticas humanas, células estrelladas hepáticas humanas, hepatocitos de perro (incluidos los hepatocitos Beagle individuales y agrupados), hepatocitos de ratón (incluidos los hepatocitos CD-1 y C57Bl/6), hepatocitos de rata (incluidos los hepatocitos Sprague-Dawley, Wistar Han y Wistar) hepatocitos de mono (incluidos hepatocitos de mono Cynomolgus o Rhesus), hepatocitos de gato (incluidos hepatocitos de gato doméstico de pelo corto) y hepatocitos de conejo (incluidos hepatocitos de conejo blanco de Nueva Zelanda). Los hepatocitos ejemplo están disponibles comercialmente de Triangle Research Labs, LLC, 6 Davis Drive Research Triangle Park, Carolina del Norte, EE.UU. 27709.

50 En una realización, la célula eucariota es una célula eucariota inferior como, por ejemplo, una célula de levadura (por ejemplo, Género Pichia (por ejemplo, Pichia pastoris, Pichia methanolica, Pichia kluyveri y Pichia angusta), género Komagataella (por ejemplo, Komagataella pastoris, Komagataella pseudopastoris o Komagataella phaffii), Saccharomyces genus (por ejemplo, Saccharomyces cerevisiae, cerevisiae, Saccharomyces kluyveri, Saccharomyces uvarum), Kluyveromyces genus (por ejemplo, Kluyveromyces lactis, Kluyveromyces marxianus), el género Candida (por ejemplo, Candida utilis, Candida cacaoi, Candida boidinii), el género Geotrichum (por ejemplo, Geotrichum fermentans), Hansenula polymorpha, Yarrowia lipolytica, o Schizosaccharomyces pombe. Se prefiere la especie Pichia pastoris. Ejemplos de cepas de Pichia pastoris son X33, GS115, KM71, KM71H y CBS7435.

60 En una realización, la célula eucariota es una célula fúngica (por ejemplo, Aspergillus (como A. niger, A. fumigatus, A. oryzae, A. nidula), Acremonium (como A. thermophilum), Chaetomium (como C. thermophilum), Chrysosporium (como C. thermophile), Cordyceps (como C. militaris), Corynascus, Ctenomyces, Fusarium (como F. oxysporum), Glomerella (como G. graminicola), Hypocrea (como H. jecorina), Magnaporthe (como M. oryzae), Myceliophthora (como M. thermophile), Nectria (como N. heamatococca), Neurospora (como N. crassa), Penicillium, Sporotrichum (como S. thermophile), Thielavia (como T. terrestris, T. heterothallica), Trichoderma (como T. reesei), o Verticillium (como V. dahlia)).

65

- 5 En una realización, la célula eucariota es una célula de insecto (por ejemplo, células Sf9, Mimic™ Sf9, Sf21, High Five™ (BT1-TN-5B1-4), o BT1-Ea88), una célula de alga (por ejemplo, del género Amphora, Bacillariophyceae, Dunaliella, Chlorella, Chlamydomonas, Cyanophyta (cianobacterias), Nannochloropsis, Spirulina, u Ochromonas), o una célula de planta (por ejemplo, células de plantas monocotiledóneas (por ejemplo, maíz, arroz, trigo o Setaria), o de una dicotiledónea (por ejemplo, yuca, patata, soja, tomate, tabaco, alfalfa, Physcomitrelapatens o Arabidopsis).
- En una realización, la célula es una célula bacteriana o procariota.
- 10 En realizaciones, la célula procariota es una célula Gram-positiva como Bacillus, Streptomyces Streptococcus, Staphylococcus o Lactobacillus. Los bacilos que pueden utilizarse son, por ejemplo, el B.subtilis, el B.amyloliquefaciens, el B.licheniformis, el B.natto o el B.megaterium. En algunas realizaciones, la célula es B.subtilis, como B.subtilis 3NA y B.subtilis 168. El Bacillus se puede obtener, por ejemplo, del Bacillus Genetic Stock Center, Biological Sciences 556, 484 West 12th Avenue, Columbus OH 43210-1214.
- 15 En una realización, la célula procariota es una célula Gram-negativa, como Salmonella spp. o Escherichia coli, como por ejemplo, TG1, TG2, W3110, DH1, DHB4, DH5a, HMS 174, HMS174 (DE3), NM533, C600, HB101, JM109, MC4100, XL1-Blue y Origami, así como las derivadas de cepas B de E.coli, como por ejemplo BL-21 o BL21 (DE3), todas ellas disponibles comercialmente.
- 20 Las células huésped adecuadas están disponibles comercialmente, por ejemplo, en colecciones de cultivos como la DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen y Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Alemania) o la American Type Culture Collection (ATCC).
- 25 En realizaciones, las células cultivadas se utilizan para producir proteínas, por ejemplo, anticuerpos, por ejemplo, anticuerpos monoclonales, y/o proteínas recombinantes, para uso terapéutico. En algunas realizaciones, las células cultivadas producen péptidos, aminoácidos, ácidos grasos u otros intermediarios bioquímicos o metabolitos útiles. Por ejemplo, en algunas realizaciones, pueden producirse moléculas que tienen un peso molecular de aproximadamente 4000 daltons a más de aproximadamente 140.000 daltons. En algunas realizaciones, estas moléculas pueden tener un rango de complejidad y pueden incluir modificaciones postraduccionales, incluida la glicosilación.
- 30 En realizaciones, la proteína es, por ejemplo, BOTOX, Myobloc, Neurobloc, Dysport (u otros serotipos de neurotoxinas botulínicas), alglucosidasa alfa, daptomicina, YH-16, coriogonadotropina alfa, filgrastim, cetrorelix, interleucina-2, aldesleucina, teceleulina, denileucina difitox, interferón alfa-n3 (inyección), interferón alfa-n1, DL-8234, interferón, Suntory (gamma-1a), interferón gamma, timosina alfa 1, tasonermin, DigiFab, ViperaTAb, EchiTAb, CroFab, nesiritide, abatacept, alefacept, Rebif, eptoterminalfa, teriparatide (osteoporosis), calcitonina inyectable (enfermedad ósea), calcitonina (nasal, osteoporosis), etanercept, hemoglobina glutamer 250 (bovina), drotrecogina alfa, colagenasa, carperitide, factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (gel tópico, cicatrización de heridas), DWP401, darbepoetina alfa, epoetina omega, epoetina beta, epoetina alfa, desirudina, lepirudina, bivalirudina, nonacog alfa, Mononina, eptacog alfa (activado), Factor VIII+VWF recombinante, Recombinate, Factor VIII recombinante, Factor VIII (recombinante), Alphanmate, octocog alfa, Factor VIII, palifermina, Indiquinasa, tenectepasa, alteplasa, pamiteplasa, reteplasa, nateplasa, monteplasa, folitropina alfa, rFSH, hpFSH, micafungina, pegfilgrastim, lenograstim, nartograstim, sermorelina, glucagón, exenatida, pramlintida, iniglucerasa, galsulfasa, leucotropina, molgramostirn, acetato de triptorelina, histrelina (implante subcutáneo, Hydron), deslorelina, histrelina, nafarelina, leuprolida depósito de liberación sostenida (ATRIGEL), leuprolida implante (DUROS), goserelina, Eutropina, programa KP-102, somatropina, mecasermina (fallo de crecimiento), enfavirtida, Org-33408, insulina glargina, insulina glulisina, insulina (inhalada), insulina lispro, insulina deternir, insulina (bucal, RapidMist), mecasermina rinfabate, anakinra, celmoleukina, 99 mTc-apcitida inyectable, mielopid, Betaseron, acetato de glatiramer, Gepon, sargramostim, oprelvekin, interferones alfa derivados de leucocitos humanos, Bilive, insulina (recombinante), insulina humana recombinante, insulina aspart, mecasenina, Roferon-A, interferón alfa 2, Alfaferona, interferón alfacon-1, interferón alfa, hormona luteinizante humana recombinante Avonex', dornasa alfa, trafermina, ziconotida, taltirelina, diboterminalfa, atosiban, becaplermina, eptifibatida, Zemaira, CTC-111, Shanvac-B, Vacuna contra el VPH (tetavalente), octreotida, lanreotida, aneastirn, agalsidasa beta, agalsidasa alfa, laronidasa, acetato de cobre prezatida (gel tópico), rasburicasa, ranibizumab, Actimmune, PEG-Intron, Tricomín, inyección recombinante para la desensibilización de la alergia a los ácaros del polvo doméstico, hormona paratiroidea humana recombinante (PTH) 1-84 (sc, osteoporosis), epoetina delta, antitrombina transgénica III, Granditropin, Vitrase, insulina recombinante, interferón-alfa (pastilla oral), GEM-21S, vaporetida, idursulfasa, omnapatrilat, albúmina sérica recombinante, certolizumab pegol, glucarpidasa, inhibidor de la esterasa C1 recombinante humana (angioedema), lanotepasa, hormona de crecimiento humana recombinante, enfuvirtida (inyección sin aguja, Biojector 2000), VGV-1, interferón (alfa), lucinactant, aviptadil (inhalado, enfermedad pulmonar), icatibant, ecallantide, omiganan, Aurograb, pexigananacetato, ADI-PEG-20, LDI-200, degarelix, cintredelinbesudotox, Favld, MDX-1379, ISAtx-247, liraglutida, teriparatida (osteoporosis), tifacogina, AA4500, loción liposomal T4N5, catumaxomab, DWP413, ART-123, Chrysalin, desmotepasa, amediplasa, corifollitropinalpha, TH-9507, teduglutida, Diamyd, DWP-412, hormona de crecimiento (inyección de liberación sostenida), G-CSF recombinante, insulina (inhalada, AIR), insulina (inhalada, Technosphere), insulina (inhalada, AERx), RGN-303, DiaPep277, interferón beta (infección por el virus de la hepatitis C [VHC]), interferón alfa-n3 (oral), belatacept, parches transdérmicos de insulina, AMG- 531, MBP-8298, Xerecept, opebacan, AIDS-VAX, GV-1001, LymphoScan, ranpirnase, Lipoxysan, lusupultide, MP52 (portador de beta-tricalcifosfato, regeneración ósea), vacuna contra el melanoma, sipuleucel-T, CTP-37, Insegia,

vitespen, trombina humana (congelada, hemorragia quirúrgica), trombina, TransMID, alfimeprasa, Puricase, terlipresina (intravenosa, síndrome hepatorenal), EUR-1008M, FGF-I recombinante (inyectable, enfermedad vascular), BDM-E, rotigaptide, ETC-216, P-113, MBI-594AN, duramicina (inhalada, fibrosis quística), SCV-07, OPI-45, Endostatina, Angiostatina, ABT- 510, Inhibidor Bowman Birk Concentrado, XMP-629, 99 mTc-Hynic-Anexina V, kahalalide F, CTCE-9908, teverelix (liberación prolongada), ozarelix, rornidepsina, BAY- 504798, interleukin4, PRX-321, Pepscan, iboctadekin, rh lactoferrin, TRU-015, IL- 21, ATN-161, cilengitide, Albuferon, Biphasix, IRX-2, omega interferon, PCK-3145, CAP-232, pasireotida, huN901-DMI, vacuna inmunoterapéutica contra el cáncer de ovario, SB-249553, Oncovax-CL, OncoVax-P, BLP-25, CerVax-16, vacuna peptídica multiepitopo contra el melanoma (MART-1, gp100, tirosinasa), nemifitida, rAAT (inhalada), rAAT (dermatológica), CGRP (inhalada, asma), pegsunercept, timosinbeta4, plitidepsina, GTP-200, ramoplanina, GRASPA, OBI-1, AC-100, calcitonina de salmón (oral, eligen), calcitonina (oral, osteoporosis), examorelina, capmorelina, Cardeva, velafermin, 131I-TM-601, KK-220, T-10, ularitide, depelestat, hematide, Crisalina (tópica), rNAPc2, Factor V111 recombinante (liposomal PEGilado), bFGF, estafilocinasa recombinante PEGilada variante, V-10153, SonoLysis Prolyse, NeuroVax, CZEN-002, terapia de neogénesis de células de los islotes, rGLP-1, BIM-51077, LY- 548806, exenatida (liberación controlada, Medisorb), AVE-0010, GA-GCB, avorelina, ACM-9604, eacetato de linaclotida, CETi-1, Hemospan, VAL (inyectable), insulina de acción rápida (inyectable, Viadel), insulina intranasal, insulina (inhalada), insulina (oral, eligen), metionil leptina humana recombinante, pitrakinra inyección subcutánea, eczema), pitrakinra (polvo seco inhalado, asma), Multikine, RG-1068, MM-093, NBI-6024, AT-001, PI-0824, Org-39141, Cpn10 (enfermedades autoinmunes/inflamación), talactoferrina (tópica), rEV-131 (oftálmica), rEV-131 (enfermedad respiratoria), insulina humana recombinante oral (diabetes), RPI-78M, oprelvekin (oral), CYT-99007 CTLA4-Ig, DTY-001, valategrast, interferón alfa-n3 (tópico), IRX-3, RDP-58, Tauferon, lipasa estimulada por sales biliares, Merispase, fosfatasa alalina, EP-2104R, Melanotan-11, bremelanotida, ATL-104, microplasmína humana recombinante, AX-200, SEMAX, ACV-1, Xen-2174, CJC-1008, dinorfina A, SI-6603, LAB GHRH, AER- 002, BGC-728, vacuna contra la malaria (viroomas, PeviPRO), ALTU-135, vacuna contra el parvovirus B19, vacuna contra la gripe (neuraminidasa recombinante), vacuna contra la malaria/HBV, vacuna contra el ántrax, Vacc-5q, Vacc-4x, vacuna contra el VIH (oral), vacuna contra el VPH, toxoide Tat, YPSL, CHS-13340, crema liposomal de PTH(1-34) (Novasome), Ostabolin-C, análogo de PTH (tópico, psoriasis), MBRI-93.02, vacuna MTB72F (tuberculosis), vacuna MVA- Ag85A (tuberculosis), FARA04, BA-210, vacuna recombinante contra la plaga FIV, AG-702, OxSODrol, rBetV1, Vacuna dirigida contra alérgenos Der-p1/Der-p2/Der-p7 (alergia a los ácaros del polvo), PR1 peptide antigen (leukemia), vacuna ras mutante, Vacuna lipopéptida VPH-6 E7, vacuna labyrinthin (adenocarcinoma), vacuna CML, vacuna peptídica WT1- (cáncer), IDD-5, CDX-110, Pentrys, Norelin, CytoFab, P-9808, VT- 111, icrocaptide, telbermin (dermatológico, úlcera del pie diabético), rupintrivir, reticulosa, rGRF, HA, alfa-galactosidasa A, ACE-011, ALTU-140, CGX-1160, vacuna terapéutica contra la angiotensina, D-4F, ETC-642, APP-018, rhMBL, SCV-07 (oral, tuberculosis), DRF-7295, ABT-828, inmunotoxina específica ErbB2 (anticancerígena), DT3SSIL-3, TST-10088, PRO-1762, Combotox, péptidos de unión colecistoquinina-B/receptor de gastrina, 111In-hEGF, AE-37, trasnizumab-DM1, Antagonista G, IL-12 (recombinante), PM-02734, IMP-321, rhIGF-BP3, BLX-883, CUV-1647 (tópico), radioinmunoterápicos basados en L- 19 (cáncer), Re-188-P-2045, AMG-386, vacuna DC/1540/KLH (cáncer), VX-001, AVE-9633, AC-9301, vacuna NY-ESO-1 (péptidos), NA17.A2 péptidos, vacuna contra el melanoma (antígeno terapéutico pulsado), vacuna contra el cáncer de próstata, CBP-501, lactoferrina humana recombinante (ojo seco), FX- 06, AP-214, WAP-8294A (inyectable), ACP-HIP, SUN-11031, péptido YY [3-36] (obesidad, intranasal), FGLL, ataccept, BR3-Fc, BN-003, BA-058, hormona paratiroidea humana 1-34 (nasal, osteoporosis), F-18-CCR1, AT-1100 (enfermedad celíaca/diabetes), JPD-003, PTH(7-34) crema liposomal (Novasome), duramicina (oftálmica, ojo seco), CAB-2, CTCE-0214, eritropoyetina glicoPEGilada, EPO- Fc, CNTO-528, AMG-114, JR-013, Factor XIII, aminocandina, PN-951, 716155, SUN-E7001, TH-0318, BAY-73-7977, teverelix (liberación inmediata), EP-51216, hGH (liberación controlada, Biosphere), OGP-I, sifuvirtida, TV4710, ALG-889, Org-41259, rhCC10, F-991, timopentina (enfermedades pulmonares), r(m)CRP, insulina hepatoselectiva, subalina, proteína de fusión L19-IL-2, elafina, NMK-150, ALTU-139, EN-122004, rhTPO, agonista del receptor de trombotopoyetina (trastornos trombocitopénicos), AL-108, AL-208, antagonistas del factor de crecimiento nervioso (dolor), SLV-317, CGX-1007, INNO-105, teriparatida oral (eligen), GEM-OS1, AC-162352, PRX-302, vacuna de fusión LFn-p24 (Therapore), EP-1043, vacuna pediátrica contra S pneumoniae, vacuna contra la malaria, vacuna contra Neisseria meningitidis del grupo B, vacuna neonatal contra estreptococos del grupo B, vacuna contra el ántrax, vacuna contra el VHC (gpE1+gpE2+MF-59), tratamiento de la otitis media, vacuna contra el VHC (antígeno del núcleo+ISCOMATRIX), hPTH(1-34) (transdérmica, ViaDerm), 768974, SYN-101, PGN-0052, aviscumnina, BIM-23190, vacuna contra la tuberculosis, péptido multiepitopo de la tirosinasa, vacuna contra el cáncer, enkastim, APC-8024, GI-5005, ACC-001, TTS-CD3, TNF dirigido vascularmente (tumores sólidos), desmopresina (bucal de liberación controlada), onercept y TP-9201.

En algunas realizaciones, el polipéptido es adalimumab (HUMIRA), infliximab (REMICADE™), rituximab (RITUXAN™/MAB THERA™) etanercept (ENBREL™), bevacizumab (AVASTIN™), trastuzumab (HERCEPTIN™), pegrilgrastim (NEULASTA™), o cualquier otro polipéptido adecuado, incluidos biosimilares y biobetéres.

Otros polipéptidos adecuados son los enumerados a continuación y en la Tabla 1 del documento US2016/0097074:

TABLA 1

| 65 | Producto de proteína | Medicamento de referencia listado |
|----|----------------------|-----------------------------------|
|----|----------------------|-----------------------------------|

ES 3 017 059 T3

| | |
|---|----------------------|
| interferón gamma-1b | Actimmune ® |
| alteplasa; activador tisular del plasminógeno | Activase ®/Cathflo ® |
| Factor antihemofílico recombinante | Advate |
| albúmina humana | Albutein ® |
| Laronidasa | Aldurazyme ® |
| Interferón alfa-N3, derivado de leucocitos humanos | Alferon N ® |
| factor antihemofílico humano | Alfanato ® |
| factor IX de coagulación humano filtrado por virus | AlphaNine ® SD |
| Alefacept; proteína de fusión dimérica recombinante LFA3-Ig | Amevive ® |
| Bivalirudina | Angiomax ® |
| darbepoetina alfa | Aranesp ™ |
| Bevacizumab | Avastin ™ |
| interferón beta-1a; recombinante | Avonex ® |
| factor IX de coagulación | BeneFix ™ |
| Interferón beta-1b | Betaseron ® |
| Tositumomab | BEXXAR ® |
| factor antihemofílico | Bioclata ™ |
| hormona del crecimiento humano | BioTropin ™ |
| toxina botulínica tipo A | BOTOX ® |
| Alemtuzumab | Campath ® |
| acritumomab; marcado con tecnecio-99 | CEA-Scan ® |
| alglucerasa; forma modificada de la beta-glucocerebrosidasa | Ceredase ® |
| imiglucerasa; forma recombinante de beta-glucocerebrosidasa | Cerezyme ® |
| Fab inmune polivalente crotalidae, ovino | CroFab ™ |

ES 3 017 059 T3

| | |
|---|--------------------------|
| digoxina inmune fab [ovino] | DigiFab TM |
| Rasburicase | Elitek [®] |
| Etanercept | ENBREL [®] |
| epoietina alfa | Epogen [®] |
| Cetuximab | Erbitux TM |
| algasidasa beta | Fabrazyme [®] |
| Urofolitropina | Fertinex TM |
| folitropina beta | Follistim TM |
| Teriparatida | FORTEO [®] |
| somatropina humana | GenoTropin [®] |
| Glucagón | GlucaGen [®] |
| folitropina alfa | Gonal-F [®] |
| factor antihemofílico | Helixato [®] |
| Factor antihemofílico; Factor XIII | HEMOFIL |
| adefovir dipivoxil | Hepsera TM |
| Trastuzumab | Herceptin [®] |
| Insulina | Humalog [®] |
| complejo factor antihemofílico/factor von Willebrand-humano | Humate-P [®] |
| Somatotropina | Humatrope [®] |
| Adalimumab | HUMIRA TM |
| insulina humana | Humulin [®] |
| hialuronidasa humana recombinante | Hylenex TM |
| interferón alfacon-1 | Infergen [®] |
| eptifibatida | Integrilin TM |
| interferón alfa | Intron A [®] |
| Palifermin | Kepivance |

ES 3 017 059 T3

| | |
|---|---|
| Anakinra | Kineret TM |
| factor antihemofílico | Kogenate [®] FS |
| insulina glargina | Lantus [®] |
| factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos | Leukine [®] /Leukine [®] Líquido |
| lutropina alfa inyectable | Luveris |
| Lipoproteína OspA | LYMERix TM |
| Ranibizumab | LUCENTIS [®] |
| gemtuzumab ozogamicina | Mylotarg TM |
| Galsulfasa | Naglazyme TM |
| Nesiritide | Natrecor [®] |
| Pegfilgrastim | Neulasta TM |
| Oprelvekin | Neumega [®] |
| Filgrastim | Neupogen [®] |
| Fanolesomab | NeuroSpec TM (anteriormente LeuTech [®]) |
| somatropina [ADNr] | Norditropin [®] /Norditropin Nordiflex [®] |
| Mitoxantrona | Novantrone [®] |
| insulina; suspensión de zinc; | Novolin L [®] |
| insulina; suspensión de isofano | Novolin N [®] |
| insulina, regular; | Novolin R [®] |
| Insulina | Novolin [®] |
| factor de coagulación VIIa | NovoSeven [®] |
| Somatropina | Nutropin [®] |
| inmunoglobulina intravenosa | Octagam [®] |
| PEG-L-asparaginasa | Oncaspar [®] |

ES 3 017 059 T3

| | |
|---|--------------------------------|
| abatacept, proteína de fusión totalmente humana soluble | Orencia TM |
| muromomab-CD3 | Orthoclone OKT3 [®] |
| hialuronano de alto peso molecular | Orthovisc [®] |
| gonadotropina coriónica humana | Ovidrel [®] |
| bacillus Calmette-Guerin vivo atenuado | Pacis [®] |
| peginterferón alfa-2a | Pegasys [®] |
| versión pegilada de interferón alfa-2b | PEG-Intron TM |
| Abarelix (suspensión inyectable); hormona liberadora de gonadotropina | Plenaxis TM |
| antagonista | |
| epoietina alfa | Procrit [®] |
| Aldesleukin | Proleucina, IL-2 [®] |
| Somatrem | Protropin [®] |
| dornasa alfa | Pulmozyme [®] |
| Efalizumab; bloqueante selectivo y reversible de células T | RAPTIVA TM |
| combinación de ribavirina e interferón alfa | Rebetron TM |
| Interferón beta 1a | Rebif [®] |
| factor antihemofílico | Recombinado [®] rAHF/ |
| factor antihemofílico | ReFacto [®] |
| Lepirudina | Refludan [®] |
| Infliximab | REMICADE [®] |
| Abciximab | ReoPro TM |
| Retepase | Retavase TM |
| Rituxima | Rituxan TM |
| interferón alfa-2a | Roferon-A [®] |

| | |
|--|------------------------|
| Somatropina | Saizen ® |
| secretina porcina sintética | SecreFlo™ |
| Basiliximab | Simulect ® |
| Eculizumab | SOLIRIS (R) |
| Pegvisomant | SOMAVERT ® |
| Palivizumab; mAb humanizado de producción recombinante | Synagis™ |
| tirotropina alfa | Thyrogen ® |
| Tenecteplase | TNKase™ |
| Natalizumab | TYSABRI ® |
| soluciones al 5% y 10% de inmunoglobulina humana intravenosa | Venoglobulina-S ® |
| interferón alfa-n1, linfoblastoide | Wellferon ® |
| drotrecogina alfa | Xigris™ |
| Omalizumab; monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante | Xolair ® |
| anticuerpo dirigido a la inmunoglobulina E | |
| Daclizumab | Zenapax ® |
| ibritumomab tiuxetan | Zevalin™ |
| Somatotropina | Zorbtive™ (Serostim ®) |

En algunas realizaciones, el polipéptido es una hormona, un factor coagulante/de coagulación sanguínea, una citocina/factor de crecimiento, una molécula de anticuerpo, una proteína de fusión, una vacuna proteica o un péptido, como se muestra en la Tabla 2.

5

Tabla 2. Productos ejemplares

| Tipo de producto terapéutico | Producto | Nombre comercial |
|------------------------------|----------|------------------|
|------------------------------|----------|------------------|

ES 3 017 059 T3

| | | |
|---|---|--|
| <p>Hormona</p> | <p>Eritropoyetina, Epoéina-α</p> <p>Darbepoetin-α</p> <p>Hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés), somatotropina</p> <p>Hormona foliculoestimulante humana (FSH, por sus siglas en inglés)</p> | <p>Epogen, Procrit</p> <p>Aranesp</p> <p>Genotropin, Humatrope, Norditropin, NovlVitropin, Nutropin, Omnitrope, Protropin, Siazen, Serostim, Valtropin Gonal-F, Follistim</p> <p>Ovidrel</p> |
| | <p>Gonadotropina coriónica humana</p> <p>Lutropina-α</p> <p>Glucagón</p> <p>Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH, por sus siglas en inglés)</p> <p>Secretina</p> <p>Hormona estimulante del tiroides (TSH, por sus siglas en inglés), tirotropina</p> | <p>Luveris</p> <p>GlcaGen</p> <p>Geref</p> <p>ChiRhoStim (péptido humano), SecreFlo (péptido porcino)</p> <p>Thyrogen</p> |
| <p>Factores de Coagulación/Coagulantes de la Sangre</p> | <p>Factor VIIa</p> <p>Factor VIII</p> <p>Factor IX</p> <p>Antitrombina III (AT-III)</p> <p>Concentrado de proteína C</p> | <p>NovoSeven</p> <p>Bioclote, Helixate, Kogenate, Recombinate, ReFacto</p> <p>Benefix</p> <p>Thrombate III</p> <p>Ceptrotin</p> |
| <p>Citocina/Factor de crecimiento</p> | <p>Interferón alfa de tipo I</p> <p>Interferón-α3 (IFN-α3)</p> <p>Interferón-β1a (rIFN-β)</p> <p>Interferón-β1b (rIFN-β)</p> <p>Interferón-γ1b (IFN γ)</p> <p>Aldeleucina (interleucina 2(IL2), factor activador de los timocitos epidérmicos; ETAF</p> | <p>Infergen</p> <p>Alferon N</p> <p>Avonex, Rebif</p> <p>Betaseron</p> <p>Actimmune</p> <p>Proleucina</p> <p>Kepivance</p> <p>Regranex</p> <p>Anril, Kineret</p> |

ES 3 017 059 T3

| | | |
|---|--|--|
| | <p>Palifermina (factor de crecimiento de los queratinocitos; KGF, por sus siglas en inglés)</p> <p>Becaplemina (factor de crecimiento derivado de las plaquetas; PDGF, por sus siglas en inglés)</p> <p>Anakinra (antagonista recombinante de la IL1)</p> | |
| Moléculas de anticuerpos | <p>Bevacizumab (VEGFA mAb)</p> <p>Cetuximab (EGFR mAb)</p> <p>Panitumumab (EGFR mAb)</p> <p>Alemtuzumab (CD52 mAb)</p> <p>Rituximab (Ab quimérico CD20)</p> <p>Trastuzumab (mAb HER2/Neu)</p> <p>Abatacept (fusión CTLA Ab/Fc)</p> <p>Adalimumab (TNFα mAb)</p> <p>Etanercept (receptor TNF/fusión Fc)</p> <p>Infliximab (TNFα mAb quimérico)</p> <p>Alefacept (proteína de fusión CD2)</p> <p>Efalizumab (CD11a mAb)</p> <p>Natalizumab (integrina subunidad α4 mAb)</p> <p>Eculizumab (C5mAb)</p> <p>Muromonab-CD3</p> | <p>Avastin</p> <p>Erbitux</p> <p>Vectibix</p> <p>Campath</p> <p>Rituxan</p> <p>Herceptin</p> <p>Orencia</p> <p>Humira</p> <p>Enbrel</p> <p>Remicade</p> <p>Amevive</p> <p>Raptiva</p> <p>Tysabri</p> <p>Soliris</p> <p>Orthoclone, OKT3</p> |
| Otros: Proteínas de fusión/Vacunas proteicas /Péptidos | <p>Insulina</p> <p>Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)</p> <p>Vacuna contra el VPH</p> <p>OspA</p> <p>Inmunoglobulina G anti-Rhesus(Rh)</p> <p>Enfuvirtida</p> <p>Seda de araña, por ejemplo, fibrion</p> | <p>Humulin, Novolin</p> <p>Engerix, Recombivax HB</p> <p>Gardasil</p> <p>LYMERix</p> <p>Rhophylac</p> <p>Fuzeon</p> <p>QMONOS</p> |

En realizaciones, la proteína es una proteína multiespecífica, por ejemplo, un anticuerpo biespecífico como se muestra en la Tabla 3.

5

Tabla 3: Formatos biespecíficos

| Nombre (otros nombres, organizaciones patrocinadoras) | Formato BsAb | Objetivos | Mecanismos de acción propuestos | Etapas de desarrollo | Enfermedades (o voluntarios sanos) |
|---|----------------|------------|--|---|--|
| Catumaxomab (Removab®, Fresenius Biotech, Trion Pharma, Neopharm) | BsIgG: Triomab | CD3, EpCAM | Reorientación de células T al tumor, funciones efectoras mediadas por Fc | Aprobado en UE | Ascitis maligna en tumores EpCAM positivos |
| Ertumaxomab (Neovii Biotech, Fresenius Biotech) | BsIgG: Triomab | CD3, HER2 | Reorientación de las células T hacia el tumor | Fase I/II | Tumores sólidos avanzados |
| Blinatumomab (Blinicyto®, AMG 103, MT 103, MEDI 538, Amgen) | BiTE | CD3, CD19 | Reorientación de las células T hacia el tumor | Aprobado en EE.UU Fase II y III Fase II Fase I | Células B precursoras ALL ALL DLBCL NHL |

ES 3 017 059 T3

| | | | | | |
|--|---|------------------|---|-----------|---------------------------------|
| REGN1979 (Regeneron) | BsAb | CD3, CD20 | | | |
| Solitomab (AMG 110, MT110, Amgen) | BiTE | CD3, EpCAM | Reorientación de las células T hacia el tumor | Fase I | Tumores sólidos |
| MEDI 565 (AMG 211, MedImmune, Amgen) | BiTE | CD3, CEA | Reorientación de las células T hacia el tumor | Fase I | Adenocarcinoma gastrointestinal |
| RO6958688 (Roche) | BsAb | CD3, CEA | | | |
| BAY2010112 (AMG 212, Bayer; Amgen) | BiTE | CD3, PSMA | Reorientación de las células T hacia el tumor | Fase I | Cáncer de próstata |
| MGD006 (Macrogenética) | DART | CD3, CD123 | Reorientación de las células T hacia el tumor | Fase I | AML |
| MGD007 (Macrogenética) | DART | CD3, gpA33 | Reorientación de las células T hacia el tumor | Fase I | Cáncer colorrectal |
| MGD011 (Macrogenética) | DART | CD19, CD3 | | | |
| SCORPION (Emergent Biosolutions, Trubion) | BsAb | CD3, CD19 | Reorientación de las células T hacia el tumor | | |
| AFM11 (Affimed Therapeutics) | TandAb | CD3, CD19 | Reorientación de las células T hacia el tumor | Fase I | NHL y ALL |
| AFM12 (Affimed Therapeutics) | TandAb | CD19, CD16 | Reorientación de las células NK hacia las células tumorales | | |
| AFM13 (Affimed Therapeutics) | TandAb | CD30, CD16A | Reorientación de las células NK hacia las células tumorales | Fase II | Linfoma de Hodgkin |
| GD2 (Instituto del Cáncer Barbara Ann Karmanos) | Células T precargadas con BsAb | CD3, GD2 | Reorientación de las células T hacia el tumor | Fase I/II | Neuroblastoma y osteosarcoma |
| pGD2 (Instituto del Cáncer Barbara Ann Karmanos) | Células T precargadas con BsAb | CD3, Her2 | Reorientación de las células T hacia el tumor | Fase II | Cáncer de mama metastásico |
| Células T activadas autólogas armadas con EGFRBi (Centro Médico Roger Williams) | Células T precargadas con BsAb | CD3, EGFR | Células T activadas autólogas para tumor EGFR-positivo | Fase I | Pulmón y otros tumores sólidos |
| Células T activadas armadas contra el EGFR (Instituto del Cáncer Barbara Ann Karmanos) | Células T precargadas con BsAb | CD3, EGFR | Células T activadas autólogas para tumor EGFR-positivo | Fase I | Cánceres de colon y páncreas |
| rM28 (Hospital de la Universidad de Tubinga) | ScFv en tandem | CD28, MAPG | Reorientación de las células T hacia el tumor | Fase II | Melanoma metastásico |
| IMCgp100 (Immunocore) | ImmTAC | CD3, MHC péptido | Reorientación de las células T hacia el tumor | Fase I/II | Melanoma metastásico |
| DT2219ARL (NCI, Universidad de Minnesota) | 2 scFv vinculados a la toxina diftérica | CD19, CD22 | Dirigir la toxina proteínica al tumor | Fase I | Leucemia o linfoma de células B |
| XmAb5871 (Xencor) | BsAb | CD19, CD32b | | | |
| NI-1701 (NovImmune) | BsAb | CD47, CD19 | | | |
| MM-111 (Merrimack) | BsAb | ErbB2, ErbB3 | | | |

ES 3 017 059 T3

| | | | | | |
|---|--------------------------------------|------------------------------|---|-------------------------|---|
| MM-141 (Merrimack) | BsAb | IGF-1R, ErbB3 | | | |
| NA (Merus) | BsAb | HER2, HER3 | | | |
| NA (Merus) | BsAb | CD3, CLEC12A | | | |
| NA (Merus) | BsAb | EGFR, HER3 | | | |
| NA (Merus) | BsAb | PD1, no divulgado | | | |
| NA (Merus) | BsAb | CD3, no divulgado | | | |
| Duligotuzumab (MEHD7945A, Genentech, Roche) | DAF | EGFR, HER3 | Bloqueo de 2 receptores, ADCC | Fases I y II Fase II | Cáncer de cabeza y cuello Cáncer colorrectal |
| LY3164530 (Eli Lilly) | No divulgado | EGFR, MET | Bloqueo de 2 receptores | Fase I | Cáncer avanzado o metastásico |
| MM-111 (Merrimack Pharmaceuticals) | Cuerpo HSA | HER2, HER3 | Bloqueo de 2 receptores | Fase II Fase I | Cáncer gástrico y esofágico Cáncer de mama |
| MM-141, (Merrimack Pharmaceuticals) | IgG-scFv | IGF-1R, HER3 | Bloqueo de 2 receptores | Fase I | Tumores sólidos avanzados |
| RG7221 (RO5520985, Roche) | CrossMab | Ang2, VEGF A | Bloqueo de 2 proangiogénicos | Fase I | Tumores sólidos |
| RG7716 (Roche) | CrossMab | Ang2, VEGF A | Bloqueo de 2 proangiogénicos | Fase I | AMD húmeda |
| OMP-305B83 (OncoMed) | BsAb | DLL4/VEGF | | | |
| TF2 (Immunomedics) | Muelle y cierre | CEA, HSG | Preorientación tumoral para PET o radioimagen | Fase II | Cáncer colorrectal, de mama y de pulmón |
| ABT-981 (AbbVie) | DVD-Ig | IL-1 α , IL-1 β | Bloqueo de 2 citoquinas proinflamatorias | Fase II | Osteoartritis |
| ABT-122 (AbbVie) | DVD-Ig | TNF, IL-17A | Bloqueo de 2 citoquinas proinflamatorias | Fase II | Artritis reumatoide |
| COVA322 | IgG-finómero | TNF, IL17A | Bloqueo de 2 citoquinas proinflamatorias | Fase I/II | Psoriasis en placas |
| SAR156597 (Sanofi) | IgG tándem biespecífica tetravalente | IL-13, IL-4 | Bloqueo de 2 citoquinas proinflamatorias | Fase I | Fibrosis pulmonar idiopática |
| GSK2434735 (GSK) | Dominio de doble objetivo | IL-13, IL-4 | Bloqueo de 2 citoquinas proinflamatorias | Fase I | (Voluntarios sanos) |
| Ozoralizumab (ATN103, Ablynx) | Nanocuerpo | TNF, HSA | Bloqueo de la citocina proinflamatoria, se une a la HSA para aumentar su vida media | Fase II | Artritis reumatoide |
| ALX-0761 (Merck Serano, Ablynx) | Nanocuerpo | IL-17A/F, HSA | Bloqueo de 2 citoquinas proinflamatorias, se une a la HSA para aumentar su vida media | Fase I | (Voluntarios sanos) |
| ALX-0061 (AbbVie, Ablynx) | Nanocuerpo | IL-6R, HSA | Bloqueo de la citocina proinflamatoria, se une a la HSA para aumentar su vida media | Fase I/II | Artritis reumatoide |

ES 3 017 059 T3

| | | | | | |
|--------------------------------|------------|----------------------|---|---------|-----------------------------|
| ALX-0141 (Ablynx, Eddingpharm) | Nanocuerpo | RANKL, HSA | Bloqueo de la resorción ósea, se une a la HSA para aumentar su vida media | Fase I | Pérdida ósea posmenopáusica |
| RG6013/ACE91 (Chugai, Roche) | ART-Ig | Factor IXa, factor X | Coagulación con plasma | Fase II | Hemofilia |

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de bioproceso que comprende:
 - 5 un primer dispositivo de bioproceso;
 - un segundo dispositivo de bioproceso;
 - un tubo de bioproceso en comunicación fluida con el primer dispositivo de bioproceso y el segundo dispositivo de bioproceso, el tubo de bioproceso que comprende un elastómero termoplástico, el tubo de bioproceso que define un pasaje hueco y que tiene un diámetro interno, un diámetro externo y una superficie externa, siendo el diámetro interno superior a aproximadamente 260 mm; y
 - 10 un collar de separación para facilitar el corte del tubo de bioproceso para desconectar el primer dispositivo de bioproceso del segundo dispositivo de bioproceso, estando el collar de separación montado de forma deslizante en la superficie exterior del tubo de bioproceso, teniendo el collar de separación una forma cilíndrica y teniendo una longitud que se extiende desde un primer extremo hasta un segundo extremo opuesto, definiendo el collar de separación al menos un par de bordes de separación adyacentes que se extienden sobre la longitud del collar, el par de bordes de separación adyacentes que permiten que el collar de separación sea instalado y retirado de un tubo de bioproceso, caracterizado porque el collar de separación está hecho de un material que es suficientemente rígido y maleable de tal manera que cuando el collar de separación se corta con una herramienta de corte para formar extremos cortados, los extremos cortados del collar de separación mantienen los extremos cortados del tubo de bioproceso en una configuración cerrada.
- 20 2. Un sistema de bioproceso como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el collar de separación está hecho de un metal, preferentemente donde el metal comprende aluminio.
- 25 3. Un sistema de bioproceso como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el par de bordes de separación adyacentes definen una hendidura, teniendo la hendidura una anchura superior a aproximadamente 0,5 mm, tal como superior a aproximadamente 1 mm, tal como superior a aproximadamente 1,5 mm, tal como superior a aproximadamente 2 mm e inferior a aproximadamente 3 mm, o donde el par de bordes de separación adyacentes definen una hendidura, teniendo la hendidura una anchura superior a 3 mm, tal como superior a aproximadamente 10 mm, tal como superior a aproximadamente 20 mm, tal como superior a aproximadamente 30 mm, e inferior a aproximadamente 100 mm, o donde el par de bordes de separación adyacentes en el collar de separación comprenden bordes libres opuestos y donde los bordes libres se solapan a lo largo de la longitud del collar de separación.
- 30 4. Un sistema de bioproceso como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el collar de separación comprende un primer miembro de collar y un segundo miembro de collar separado, el primer y segundo miembros de collar cooperando juntos para formar la forma cilíndrica, preferiblemente donde el collar de separación forma dos pares de bordes de separación adyacentes donde el primer miembro de collar se cruza con el segundo miembro de collar.
- 35 5. Un sistema de bioproceso como el definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el collar de separación tiene una longitud de aproximadamente 600 mm a aproximadamente 10.000 mm.
- 40 6. Un sistema de bioproceso como el definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el primer dispositivo de bioproceso comprende un dispositivo de cromatografía, y/o donde el segundo dispositivo de bioproceso comprende un dispositivo de filtración.
- 45 7. Un sistema de bioproceso como se define en la reivindicación 1, donde el primer dispositivo de bioproceso comprende un dispositivo de cromatografía y el segundo dispositivo de bioproceso comprende un dispositivo de filtración, o donde el primer dispositivo de bioproceso comprende un dispositivo de filtración y donde el segundo dispositivo de bioproceso comprende una bolsa de bioproceso.
- 50 8. Un método para desconectar dos dispositivos de bioproceso que comprende:
 - colocar un collar de separación en una superficie exterior de un tubo de bioproceso, estando el tubo de bioproceso hecho de un elastómero termoplástico, definiendo el tubo de bioproceso un pasaje hueco y teniendo un diámetro interno y un diámetro externo, siendo el diámetro interno superior a aproximadamente 260 mm, estando el collar de separación montado de forma deslizante en la superficie exterior del tubo de bioproceso, el collar de separación que tiene una forma cilíndrica y que tiene una longitud que se extiende desde un primer extremo hasta un segundo extremo, el collar de separación que define al menos un par de bordes de separación adyacentes que se extienden sobre la longitud del collar que permite la colocación del collar de separación en la superficie exterior del tubo de bioproceso; y
 - 55 cortar a través del collar de separación y el tubo de bioproceso para producir un primer extremo libre y un segundo extremo libre, donde durante el corte, el collar de separación y el tubo de bioproceso subyacente se deforman, comprimiendo las paredes del tubo de bioproceso entre sí, estando el collar de separación hecho de un material con suficiente rigidez y maleabilidad para mantener los extremos libres del tubo de bioproceso en una condición comprimida después del corte.
- 60 9. Un proceso como se define en la reivindicación 8, donde el collar de separación está hecho de un metal, preferiblemente donde el metal comprende aluminio.
- 65

5 10. Un proceso como se define en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, donde, después de transferir una composición de bioproceso a través del tubo de bioproceso desde un primer dispositivo de bioproceso a un segundo dispositivo de bioproceso, se cortan el collar de separación y el tubo de bioproceso, preferentemente donde el primer dispositivo de bioproceso comprende un dispositivo de cromatografía.

10 11. Un proceso como se define en la reivindicación 10, donde el segundo dispositivo de bioproceso comprende un dispositivo de filtración, preferentemente donde el dispositivo de filtración es un dispositivo de ultrafiltración que filtra una composición de bioproceso, alimentándose la composición filtrada a través del tubo de bioproceso antes de cortar el tubo con el dispositivo de separación.

12. Un proceso como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, donde al menos uno de los dispositivos de bioproceso conectados al tubo de bioproceso comprende una bolsa de bioproceso.

15 13. Un proceso como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, donde, antes de cortar el tubo de bioproceso, el proceso incluye bloquear el flujo de fluidos a través del tubo de bioproceso aguas arriba del dispositivo de separación utilizando un dispositivo de detención de flujo y bloquear el flujo de fluidos a través del tubo de bioproceso aguas abajo del dispositivo de separación utilizando un dispositivo de detención de flujo.

20 14. Un aparato para transportar un fluido de bioproceso que comprende:

un tubo de bioproceso hecho partir de un elastómero termoplástico, el tubo de bioproceso que define un pasaje hueco y que tiene un diámetro interno, un diámetro externo y una superficie externa, siendo el diámetro interno del tubo de bioproceso superior a aproximadamente 260 mm; y

25 un collar de separación montado de forma removible en la superficie externa del tubo de bioproceso, estando el collar de separación montado de tal manera que el collar de separación es deslizante a lo largo de la superficie externa del tubo de bioproceso, teniendo el collar de separación una forma cilíndrica y teniendo una longitud que se extiende desde un primer extremo hasta un segundo extremo, definiendo el collar de separación al menos un par de bordes de separación adyacentes que se extienden sobre la longitud del collar, el par de bordes de separación adyacentes permite que el collar de separación se instale y se retire de un tubo de bioproceso, el collar de separación está hecho de un material rígido y maleable que, cuando se realiza un corte a través del collar de separación y el tubo de bioproceso subyacente, el collar de separación comprime y mantiene los extremos cortados del tubo de bioproceso en un estado cerrado después del corte.

30

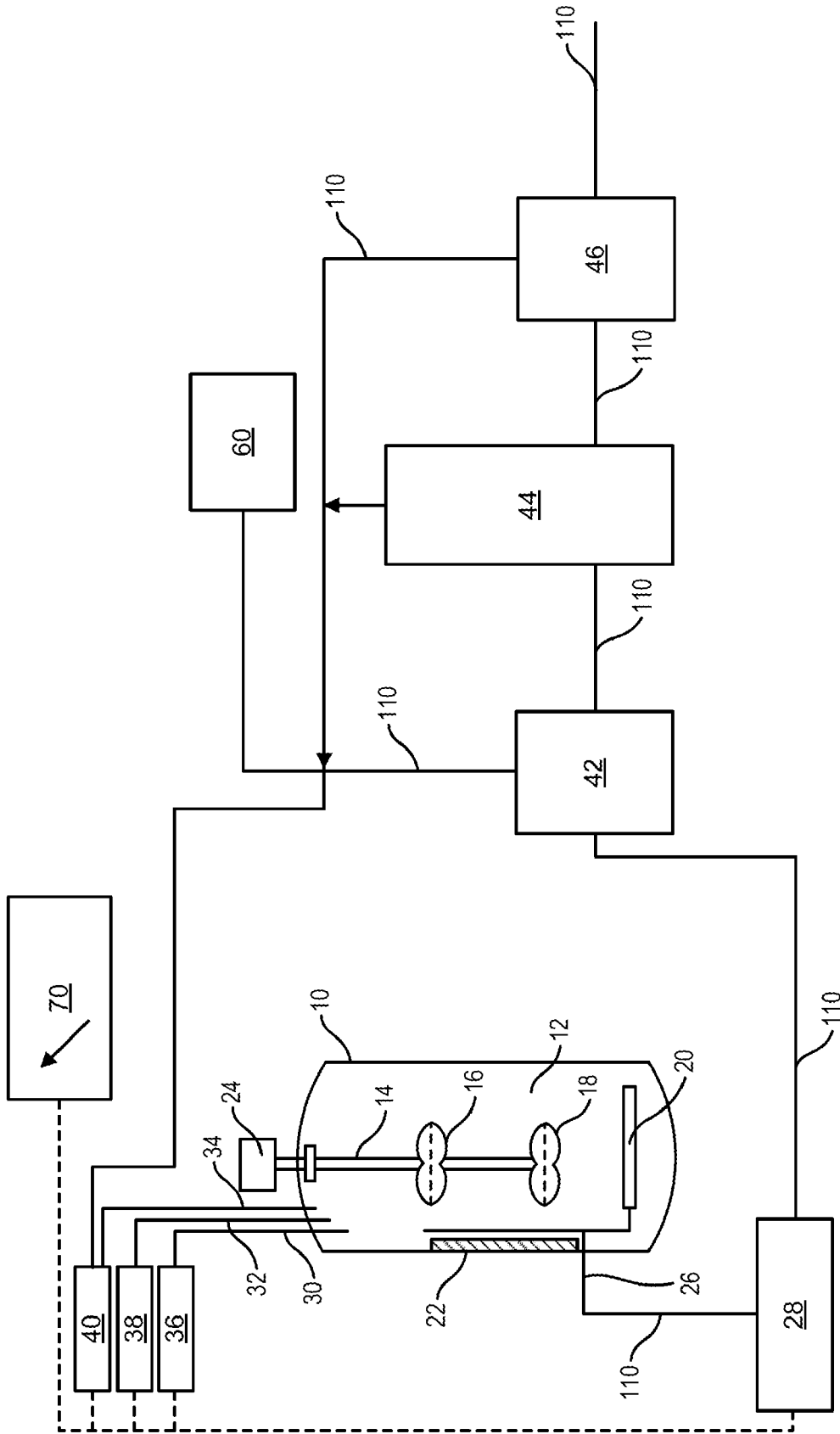


FIG. 1

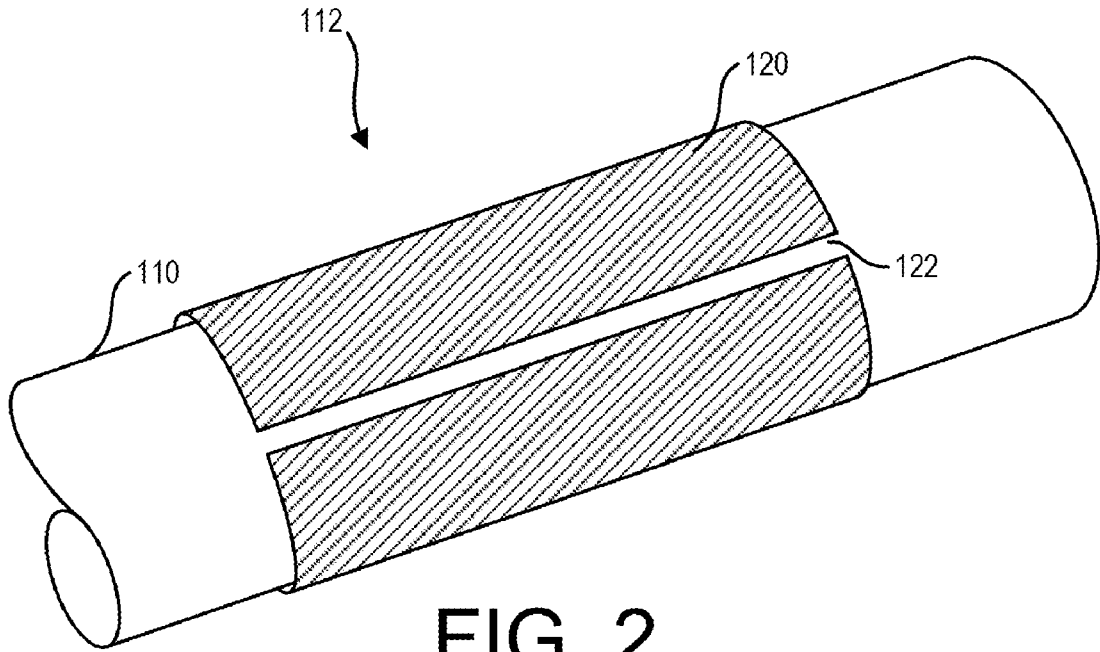


FIG. 2

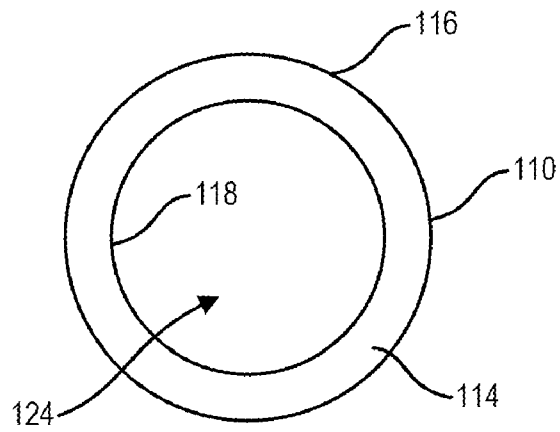


FIG. 3

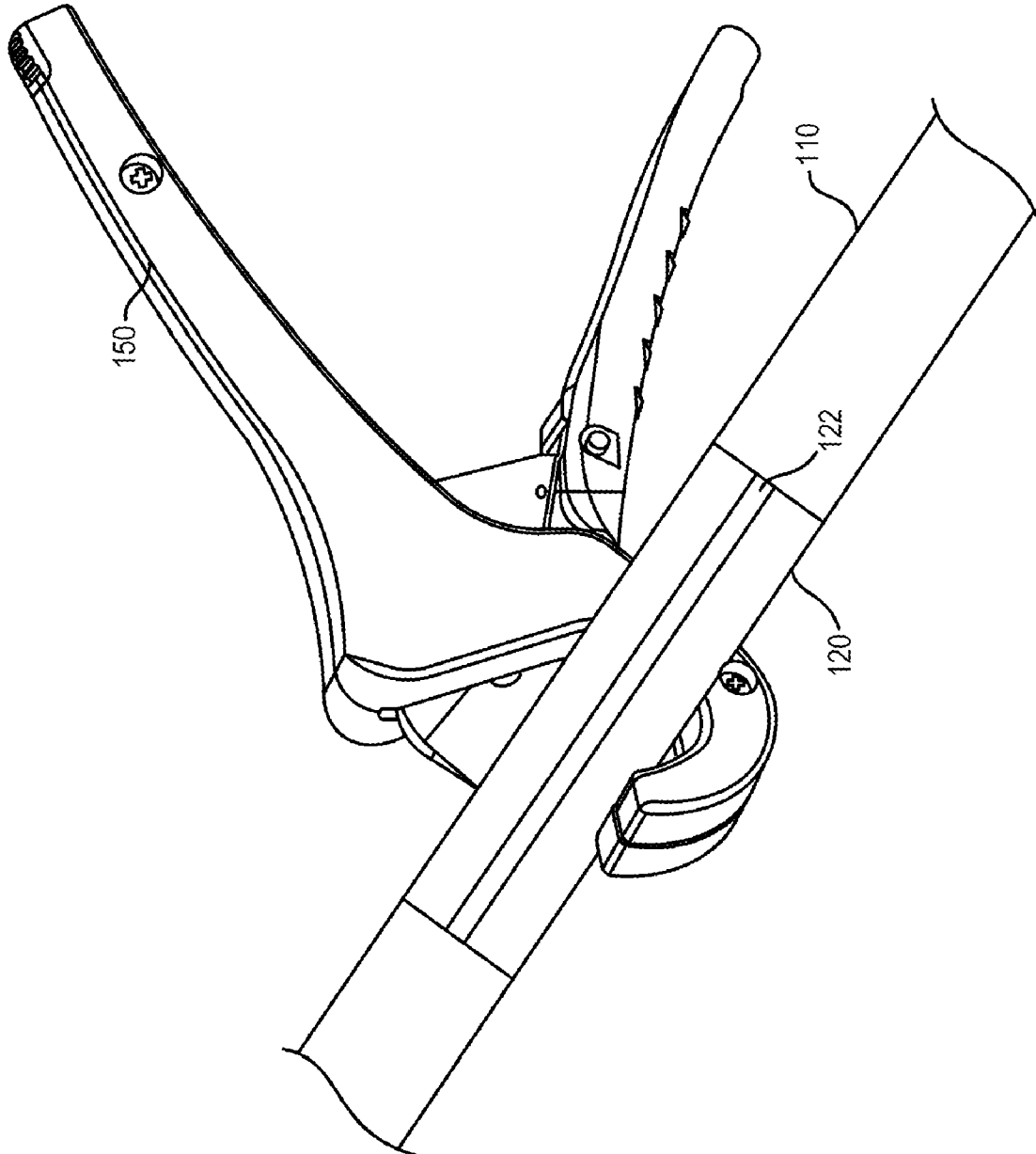


FIG. 4

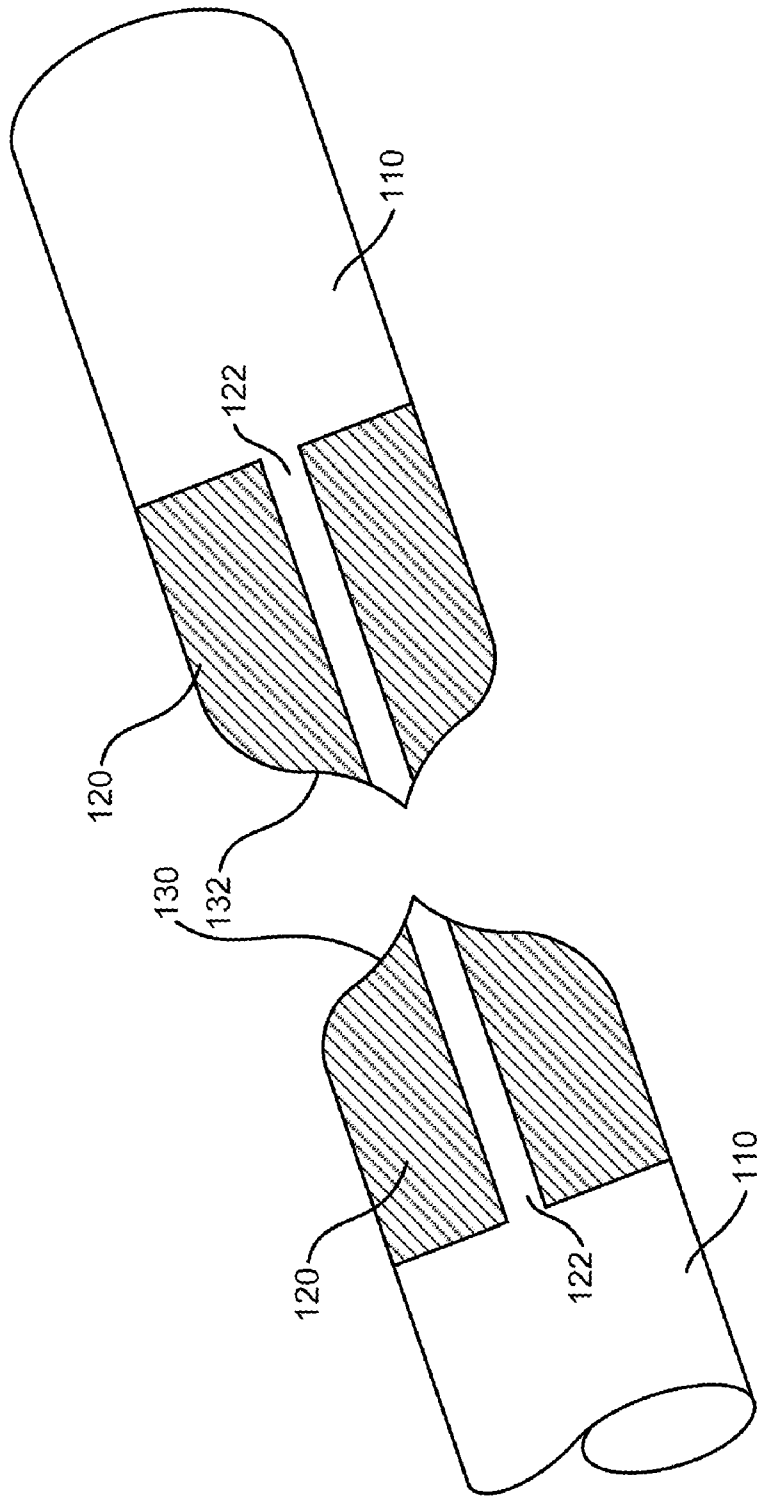


FIG. 5

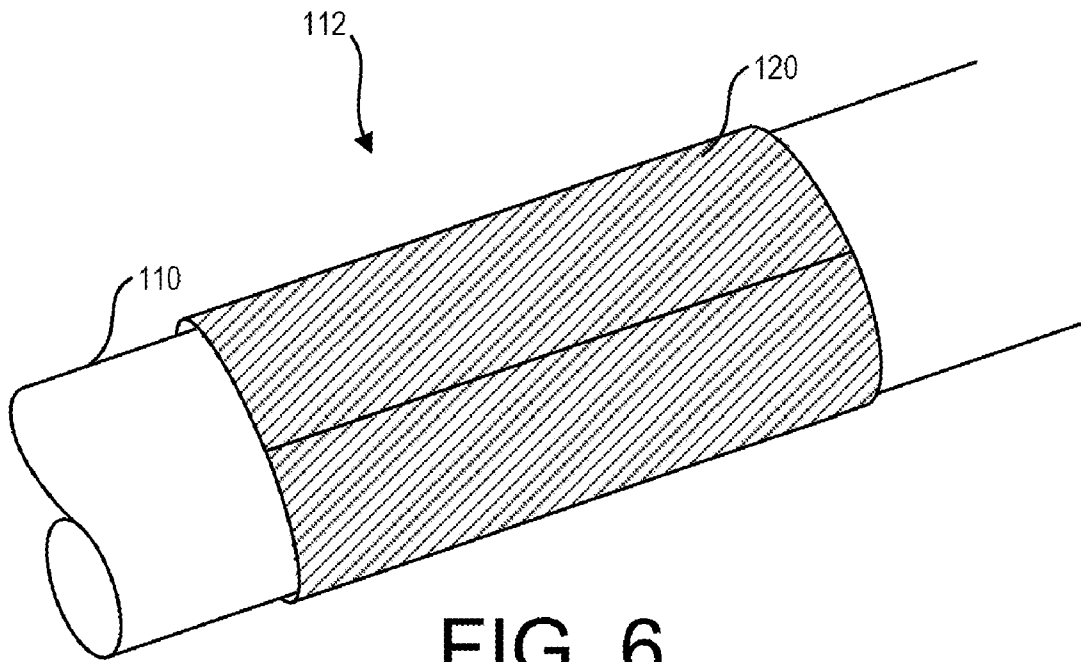


FIG. 6

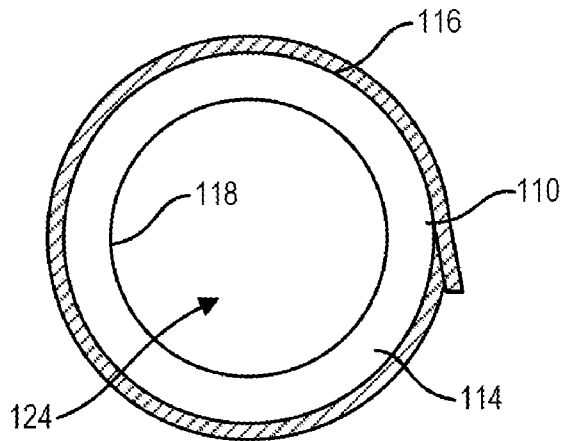


FIG. 7

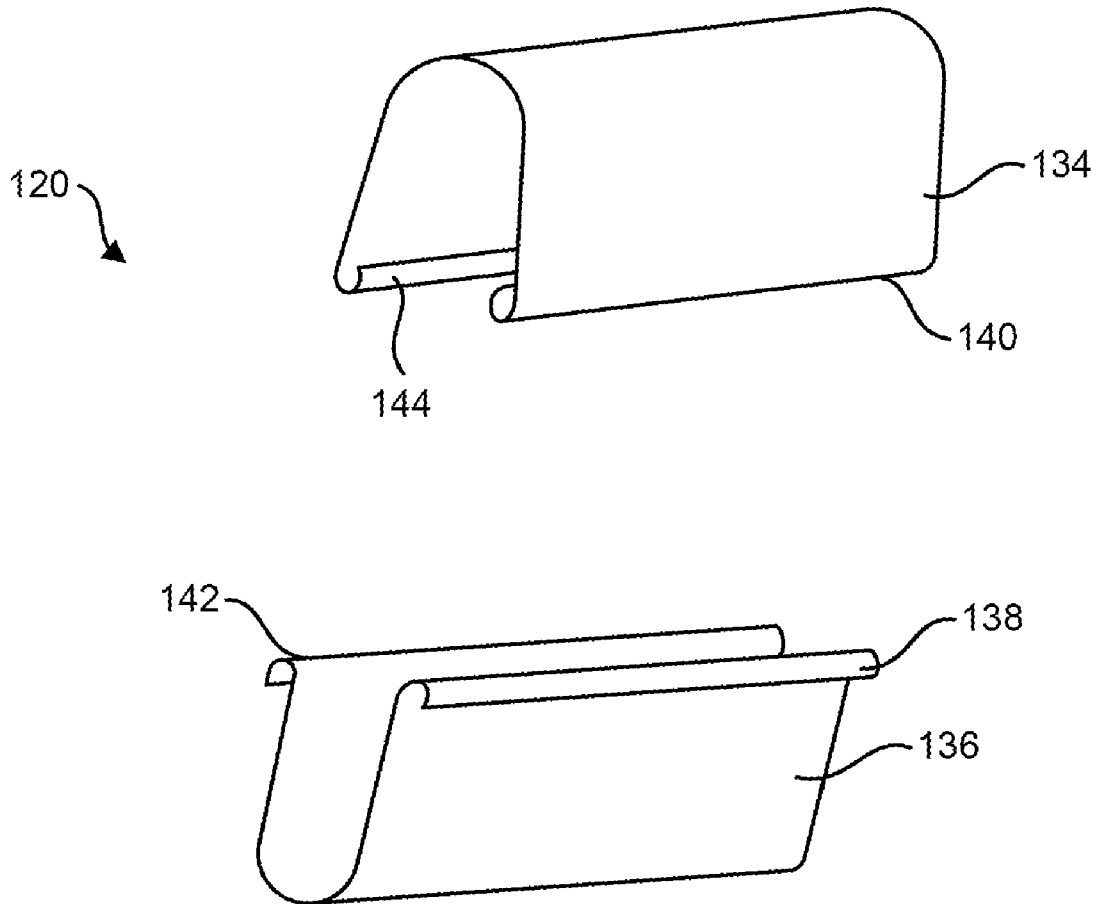


FIG. 8

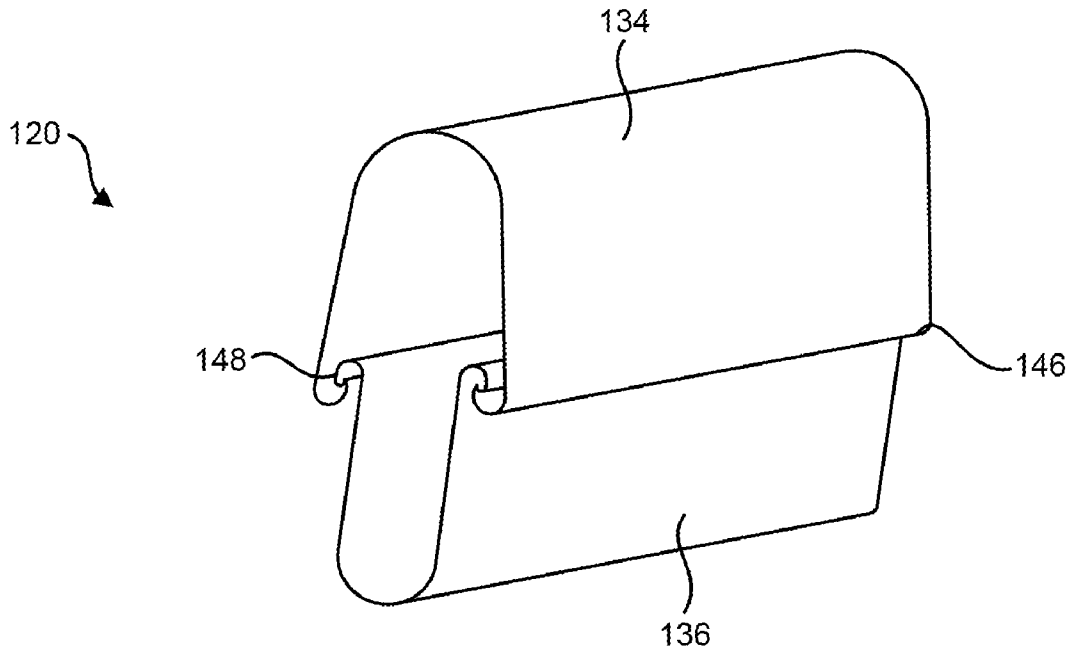


FIG. 9