

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 913 262**

51 Int. Cl.:

B01D 15/18 (2006.01)

G01N 30/42 (2006.01)

G01N 30/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.12.2018 PCT/EP2018/086906**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2019 WO19201465**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.12.2018 E 18827138 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2022 EP 3781280**

54 Título: **Método de separación con lecho móvil simulado**

30 Prioridad:

20.04.2018 EP 18168553

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

01.06.2022

73 Titular/es:

**PROPHARMA GROUP EUROPE B.V. (100.0%)
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden, NL**

72 Inventor/es:

**PATHAPATI, TRINATH;
DEN BOER, PIETER JOHANNES y
RÜTZE, DENNIS NICHOLAS**

74 Agente/Representante:

CARBONELL CALLICÓ, Josep

ES 2 913 262 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

Método de separación con lecho móvil simulado

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método para la separación de al menos un componente de una mezcla en un dispositivo de lecho móvil simulado que utiliza columnas de adsorción de lecho expandido. La presente invención también se refiere a un dispositivo de separación de lecho móvil simulado con columnas de adsorción de lecho expandido.

Antecedentes de la invención

Los dispositivos de lecho móvil simulado (SMB) se han descrito en un artículo de revisión de Chin et al (2004) (Chin C.Y. y Wang N-H. L. (2004) "Simulated Moving Bed Equipment Designs", en "Separation and Purification Reviews", Volumen 33, págs. 77 - 155).

El uso de columnas de lecho expandido en la separación de un componente de una mezcla ha sido objeto de una amplia investigación, que se centró fuertemente en la purificación por adsorción/captura de macromoléculas biológicas como proteínas, péptidos, ácidos nucleicos y partículas virales. Algunas de las principales motivaciones para implementar EBA (adsorción en lecho expandido) incluyen (1) la reducción de las etapas de pretratamiento en el caso de corrientes basadas en cultivos celulares y corrientes con algunos sólidos en suspensión, puesto que las corrientes turbias, viscosas, pueden fluir a través de las columnas de EBA sin obstruirlas y, al mismo tiempo, permiten la captura de moléculas diana, y (2) la contrapresión baja o insignificante en las columnas de EBA permite velocidades de flujo elevadas, lo que se traduce en una alta productividad.

Los principios y métodos de EBA han sido descritos en detalle por Amersham Biosciences en "Expanded Bed Adsorption - Principles and Methods" (ISBN 18-1124-26) y por Frej *et al.* (2018) (K.A.-K. Frej y R.A. Hjorth (2018) "Expanded Bed Adsorption" en Biopharmaceutical Processing, Capítulo 13, páginas 269-277 (ISBN: 978-0-08-100623-8)).

Las ventajas de operar a caudales elevados debido al modo EBA se han descrito en varias patentes de Upfront, incluyendo los documentos WO98/08603, que divulga la purificación de inmunoglobulinas (una clase especial de proteínas), WO00/57982, que divulga la purificación de biomacromoléculas (ADN, ARN, bacterias, virus) y el documento WO2004/082397, que describe la purificación de biomoléculas a un caudal elevado y a alta temperatura.

La separación de componentes útiles de una mezcla en un dispositivo SMB usando columnas de lecho expandido se ha descrito en el documento de patente EP1994972. En particular, este documento se refiere al aislamiento de componentes, tales como proteínas, de fuentes agrícolas y lácteas crudas, en particular del jugo de patata.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, el control de un proceso de separación utilizando un dispositivo SMB con columnas de lecho expandido se ha simplificado considerablemente. En particular, puede hacerse funcionar un proceso, en donde la presencia de solo bombas de entrada es suficiente para un funcionamiento de EBA estable en modo SMB.

En los sistemas EBA-SMB descritos hasta ahora, se necesitaban amplias unidades de control tanto a la entrada como a la salida de cada columna para un control adecuado de la altura del lecho en las columnas, por ejemplo, múltiples componentes, incluidos adaptadores móviles, válvulas y bombas formaban las unidades de control de salida. Sorprendentemente, se encontró que el sistema podía funcionar de forma fiable con una reducción de los componentes que forman las unidades de control. En particular, se encontró que el sistema podía funcionar sin una bomba y sin un adaptador móvil en los extremos de salida de las columnas, y que todavía podía mantenerse una columna de lecho fluidizado estable durante todo el proceso de separación.

Realizaciones detalladas de la invención

De acuerdo con una realización particular, la presente invención se puede describir como un método para separar al menos un componente de una mezcla de alimentación líquida, como una suspensión celular que contiene sólidos en suspensión, en un dispositivo de separación de lecho móvil simulado ("dispositivo") en donde la separación da como resultado una corriente de salida del producto, y en donde el dispositivo de separación comprende:

- una pluralidad de unidades de separación con unidades de control de entrada y salida a través de las cuales se puede establecer un flujo líquido de la mezcla en cada unidad de separación en un flujo ascendente, dando como resultado para cada unidad una corriente de entrada y una corriente de salida;

en donde cada una de las unidades de separación comprende un lecho expandido de una matriz de separación; en donde se puede mantener un flujo ascendente a través de la pluralidad de unidades de separación durante una pluralidad de etapas; y

5 en donde cada una de las unidades de separación puede participar en una de una etapa de alimentación, una etapa de lavado, una etapa de elución, una etapa de limpieza, una etapa de equilibrado o una etapa de compensación;

- una pluralidad de unidades de control de flujo de entrada, comprendiendo cada una al menos una bomba y/o al menos una válvula, que están acopladas comunicativamente a cada una de dicha pluralidad de unidades de separación;
- 10 - una pluralidad de unidades de control de flujo de salida, consistiendo cada una en al menos una válvula, que están acopladas comunicativamente a cada una de dicha pluralidad de unidades de separación;

15 en donde las unidades de control establecen el flujo de líquido a través de dicha pluralidad de unidades de separación, y en donde, en cada una de las unidades de separación, el lecho expandido de la matriz de separación se mantiene a un nivel predeterminado.

20 De acuerdo con otra realización particular, la presente invención se refiere a un método para la separación de al menos un componente de una mezcla de alimentación líquida en un dispositivo de separación de lecho móvil simulado,

- en donde el dispositivo de separación comprende una pluralidad de unidades de separación, cada una con una entrada fija y una salida fija a través de las cuales, durante el funcionamiento del dispositivo de separación de lecho móvil simulado, se puede establecer un flujo de líquido en cada unidad de separación en dirección ascendente,
- 25 - dando como resultado, para cada unidad de separación, una corriente de entrada y una corriente de salida;
- en donde cada una de la pluralidad de unidades de separación comprende un lecho expandido de una matriz de separación;
- en donde, en cada una de las unidades de separación, el espacio por encima del lecho de la matriz de separación está completamente lleno de líquido sin vacío de gas por encima del lecho de la matriz de separación;
- 30 - en donde cada una de dicha pluralidad de unidades de separación está acoplada comunicativamente con al menos una unidad de control de flujo de entrada y con al menos una unidad de control de flujo de salida;
- en donde cada unidad de control de flujo de entrada comprende al menos una bomba y al menos una válvula;
- en donde cada unidad de control de flujo de salida comprende al menos una válvula sin bomba.
- en donde la mezcla de alimentación líquida se alimenta a la entrada de cada unidad de separación en secuencia;
- 35 - en donde cada una de las unidades de separación se somete posteriormente a una de una etapa de lavado, una etapa de elución, una etapa de limpieza, una etapa de equilibrado o una etapa de compensación; y
- en donde se recoge una corriente de salida de producto purificado que contiene al menos un componente.

40 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un dispositivo de separación de lecho móvil simulado,

- en donde el dispositivo de separación comprende una pluralidad de unidades de separación, cada una con una entrada fija y una salida fija a través de las cuales, durante el funcionamiento del dispositivo de separación de lecho móvil simulado, se puede establecer un flujo de líquido en cada unidad de separación en dirección ascendente,
- 45 - dando como resultado, para cada unidad de separación, una corriente de entrada y una corriente de salida;
- en donde cada una de la pluralidad de unidades de separación comprende un lecho expandido de una matriz de separación;
- en donde, en cada una de las unidades de separación, el espacio por encima del lecho de la matriz de separación está completamente lleno de líquido sin vacío de gas por encima del lecho de la matriz de separación;
- en donde cada una de dicha pluralidad de unidades de separación está acoplada comunicativamente con al menos una unidad de control de flujo de entrada y con al menos una unidad de control de flujo de salida;
- 50 - en donde cada unidad de control de flujo de entrada comprende al menos una bomba y al menos una válvula;
- en donde cada unidad de control de flujo de salida comprende al menos una válvula sin bomba;

55 En lugar del término "dispositivo", también se puede aplicar el término "sistema" o el término "aparato".

El documento EP2139573 da a conocer que para la regulación del caudal a través de columnas de EBA se necesitan dos bombas: una aguas arriba de la entrada de la columna y otra aguas abajo de la salida de la columna.

60 Una razón fundamental para la implementación de una bomba de salida para la columna de EBA es mantener el nivel de líquido encima del lecho expandido, como se explica en la patente US9220997B2 de Upfront. La patente describe que la bomba de salida se controla según la posición de un adaptador superior móvil en comparación con la superficie del lecho expandido y el nivel de líquido por encima. Asimismo, la bomba de salida puede mantener una presión de columna constante. Este principio se ha implementado aún más en el caso de un concepto EBA-SMB descrito en el documento EP1994972B1 por Avebe U.A., en donde las columnas de EBA se diseñaron con un adaptador superior móvil. Sin embargo, Jin (2015) describió una configuración simple de un sistema EBA discontinuo de tercera generación con solo una bomba de entrada (Z. Jin (2015) "Expanded bed adsorption- challenges and advances in

column and process design" Pharmaceutical Engineering enero/febrero de 2015, 1 - 12). Esta configuración simplifica el diseño del sistema.

5 Una "unidad de separación" de acuerdo con la presente invención puede ser cualquier unidad cromatográfica y, en particular, una unidad de adsorción de lecho expandido.

Una unidad de separación puede comprender una columna o puede comprender una pluralidad de columnas. Cuando una unidad de separación comprende dos o más columnas, estas columnas pueden funcionar en serie o en paralelo.

10 De acuerdo con la presente invención, cada una de las unidades de separación está completamente llena de líquido sin un vacío en la parte superior de la unidad de separación. En particular, cada una de las columnas de las unidades de separación está completamente llena de líquido sin un vacío que contenga aire o cualquier otro gas en la parte superior de las mismas.

15 De acuerdo con la presente invención, el diseño de EBA implica una salida fija. Esto significa que en cada unidad de separación (o en cada columna, si una unidad de separación comprende más de una columna) no hay un adaptador superior móvil y la bomba de entrada puede controlar el caudal de salida. De acuerdo con la presente invención, cada unidad de separación (o cada columna, si una unidad de separación comprende más de una columna) tiene una entrada fija. Esto significa que tampoco en la entrada del dispositivo de separación (o columna) está presente ningún adaptador móvil (inferior). Por tanto, el sistema EBA-SMB y el diseño de automatización se simplifican sin necesidad de bombas adicionales en cada salida.

20 Más bien, en el método de acuerdo con la presente invención, el nivel del lecho de la matriz de separación se puede controlar monitoreando la distancia entre la parte superior del lecho de la matriz de separación y la parte superior de la unidad (o columna) de separación y modificando el caudal de líquido en la unidad de separación ajustando la velocidad de la bomba de entrada cuando la distancia se desvía de un valor preestablecido. Una persona experta en la materia podrá proporcionar tal control de nivel sin excesiva experimentación.

30 El proceso de separación descrito en el documento EP1994972B1 se refiere a una pluralidad de columnas de EBA, cada una de las cuales está acoplada a unidades de control de entrada y salida. Cada una de estas unidades de control consiste en una bomba y una válvula para controlar el flujo de líquido a través de las respectivas columnas. Asimismo, la unidad de control de flujo de salida también contiene un adaptador móvil.

35 Las desventajas del uso de un adaptador móvil en la parte superior de una columna serán el riesgo de ensuciamiento y contaminación del espacio sobre el adaptador móvil y la complejidad del diseño y del control del método de separación.

40 Se encontró, de acuerdo con la presente invención, que el proceso de separación también podía realizarse de forma fiable cuando las bombas y el adaptador móvil en la salida de cada una de las columnas de EBA estaban ausentes.

45 Una "mezcla de alimentación líquida", como se usa en el presente documento, significa un medio líquido que contiene uno o más componentes a separar. Esta "mezcla de alimentación líquida" puede contener solo componentes disueltos o puede contener material en forma de partículas junto a los componentes a separar. Una mezcla de alimentación líquida que contiene material en forma de partículas puede ser, por ejemplo, un caldo biológico, tal como un caldo de fermentación derivado de células microbianas o de mamíferos o una corriente biológica compleja que incluye un extracto vegetal, un extracto derivado de materias primas para biocombustibles de primera, segunda y tercera generación, o una corriente biológica procedente de una industria farmacéutica, bioquímica, de procesamiento de alimentos o láctea, con una viscosidad o turbidez o densidad superior a la del agua.

50 Los componentes que se pueden separar de una mezcla de alimentación líquida de acuerdo con la presente invención pueden ser, por ejemplo, componentes de bajo peso molecular, tales como aminoácidos, azúcares, ácidos carboxílicos, ácidos orgánicos, ésteres, amidas, aminas, nitrilos, nitrocompuestos, fenoles, éteres, aldehídos, cetonas, alcoholes, lípidos, hidrocarburos, haluros, esteroides, alcaloides, péptidos pequeños.

55 Los péptidos producidos comercialmente cubren tales como dipéptidos y tripéptidos. Estos incluyen péptidos derivados de hidrolizados lácteos de vaca, cabra, oveja, búfala y camella, y comprenden dipéptidos cíclicos, péptidos derivados de la caseína, péptidos derivados del suero, caseína hidrolizada, suero hidrolizado. Los ácidos orgánicos producidos comercialmente pueden incluir ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido itacónico, ácido succínico y ácido propiónico. Los azúcares producidos comercialmente incluyen monosacáridos y disacáridos, tales como xilosa, glucosa, fructosa y sacarosa. Estos azúcares también pueden proceder de diversas materias primas tales como remolacha, caña de azúcar, patatas, pastos, madera u otras materias primas hemicelulósicas. Los alcoholes producidos comercialmente incluyen butanol, etanol, propanol, butanodiol y propanodiol. Aparte de esto, la tecnología también se aplica a compuestos de alto valor definidos bajo la terminología de molécula pequeña de acuerdo con la farmacología. Son ejemplos de estos elementos los precursores de antibióticos, alcaloides obtenidos de plantas, glucósidos, policétidos y esteroides.

Los componentes que se pueden separar de una mezcla de alimentación líquida de acuerdo con la presente invención también pueden ser, por ejemplo, moléculas macromoleculares, tales como biomacromoléculas, ejemplificadas por polipéptidos, proteínas, polinucleótidos, tales como ADN y ARN, polisacáridos.

- 5 Los componentes que se pueden separar de una mezcla de alimentación líquida de acuerdo con la presente invención también pueden ser partículas virales tales como virus o componentes virales.

De acuerdo con la presente invención, la "separación de al menos un componente de una mezcla de alimentación líquida" puede implicar la separación de un componente de la mezcla de alimentación o el fraccionamiento de dos o
10 más componentes de la mezcla de alimentación.

Un "dispositivo de separación de lecho móvil simulado" de acuerdo con la presente invención comprende una pluralidad de zonas elementales de adsorción o fraccionamiento que funcionan en serie y en un circuito cerrado, comprendiendo cada una de dichas zonas, entre dos puntos de inyección sucesivos para alimentación
15 o eluyente o alimentación diluida o regenerado o líquido de lavado, o para la extracción secuencial de extracto o refinado, un adsorbente y un volumen circulante en el circuito que está vacío de adsorbente. El lecho móvil simulado se abrevia además en el presente documento como SMB.

Por consiguiente, la separación del al menos un componente podría establecerse alimentando a cada unidad de separación en secuencia con la mezcla de alimentación líquida y siguiendo esta etapa de alimentación por una etapa de lavado, una etapa de elución, una etapa de limpieza y, opcionalmente, una etapa de equilibrado. Entre cualquiera de estas etapas podría introducirse una etapa de compensación para compensar la duración variable de la zona debido al control del nivel del lecho con respecto a las condiciones cambiantes del proceso. Las zonas de compensación ayudan a mantener un tiempo de ciclo constante cuando se trabaja en un bucle, manteniendo un estado estacionario
20 cíclico.

A modo de ejemplo, ilustramos las etapas del proceso en la siguiente descripción. En modos alternativos de llevar a cabo el proceso de la invención, también se pueden incluir una o más etapas adicionales, o se pueden eliminar una o más etapas.
30

Durante la etapa de alimentación, las condiciones en la columna de EBA son adecuadas para la unión del componente o componentes a separar en la unidad de separación. En particular, las condiciones en la matriz de separación son adecuadas para la unión del componente o componentes a separar en la unidad de separación.

- 35 En la etapa de lavado, cualquier contaminante de la mezcla de alimentación líquida puede eliminarse de la unidad de separación.

El componente o componentes a separar se pueden eluir de la unidad de separación en la etapa de elución en donde se aplican condiciones que resuelven la unión del componente particular a la matriz de separación en la unidad de separación.
40

En una etapa de limpieza posterior, los contaminantes que quedan en la unidad de separación pueden eliminarse, mientras que en la etapa de equilibrado, la unidad de separación se prepara para recibir la siguiente carga de la mezcla de alimentación líquida.
45

En el contexto de la presente invención, por "matriz de separación" se entiende un material en forma de partículas sólido unido con grupos funcionales, que puede unirse reversiblemente con los componentes a separar en el proceso de la invención. El material en forma de partículas puede estar hecho de compuestos orgánicos o inorgánicos. Los materiales inorgánicos adecuados son, por ejemplo, cerámica, sílice y perlas de vidrio. Los materiales inorgánicos preferidos son sílice. Los materiales orgánicos adecuados son, por ejemplo, agarosa, celulosa, dextrano, monómeros de estireno o acrílicos utilizando divinilbenceno como agente de reticulación. Los materiales orgánicos preferidos son matrices basadas en agarosa y estireno divinil benceno. La matriz también puede implicar una combinación de materiales orgánicos e inorgánicos como, por ejemplo, una matriz basada en agarosa con un núcleo basado en carburo de tungsteno. La matriz puede ser porosa, no porosa o tipo gel.
50

El límite inferior del diámetro medio de las partículas del material en forma de partículas que constituye la matriz de separación puede ser preferentemente de 300 μm , más preferentemente de a 150 μm , más preferentemente de 50 μm a tan bajo como 10 μm . El límite superior del diámetro medio de las partículas puede ser de 800 μm , más preferentemente de a 600 μm , más preferentemente de 300 μm . El diámetro medio de partícula varía preferentemente entre 50 y 800 μm , más preferentemente entre 20 y 400 μm y mucho más preferentemente entre 50 y 300 μm . La distribución del tamaño de las partículas puede ser una distribución no homogénea de diferentes tamaños de partícula en la misma columna con < 90 % de perlas adsorbentes de tamaño similar o una distribución homogénea, preferentemente >90 % de tamaño de partícula similar en la columna, más preferentemente > 95 %, más preferentemente 100 % de tamaño de partícula similar. Tamaño de partícula similar en el presente documento significa preferentemente como máximo +/- 20 % de desviación del tamaño medio de partícula, más preferentemente como máximo +/- 10 % de desviación del tamaño medio de partícula, más preferentemente +/- 1 % de desviación del tamaño
55
60
65

medio de partícula. Se requiere que la densidad media de partícula o la densidad relativa sea mayor que la de la corriente de alimentación y puede variar entre 1,01 y 4,0 g/ml, preferentemente entre 1,05-2 g/ml.

5 El término "lecho expandido" en el contexto de la presente invención significa que las perlas adsorbentes están en estado suspendido mediante la introducción de un flujo ascendente de corriente líquida que da como resultado un aumento en el volumen vacío de líquido entre las partículas de 1,1 a 4 veces, preferentemente entre 1,1 y 2,5 veces, más preferentemente entre 1,1 y 2 veces.

10 Los grupos funcionales unidos al material en forma de partículas anterior pueden ser grupos catiónicos o aniónicos, o grupos catiónicos y aniónicos mixtos, o grupos hidrófobos, o grupos con afinidad hacia una entidad específica para ser separada o purificada, o grupos catiónicos e hidrófobos mixtos, o grupos aniónicos e hidrófobos mixtos, o grupos de afinidad e intercambio iónico mixtos, o grupos de afinidad e hidrófobos mixtos, o cualquier grupo funcional o no funcional que pueda conducir a una separación basada en cromatografía.

15 Los grupos funcionales pueden estar unidos de forma permanente o reversible al material en forma de partículas. Preferentemente, los grupos funcionales están unidos permanentemente a través de un enlace covalente, o unidos semipermanentemente a través de interacciones electrostáticas o hidrófobas o de Vanderwaals o una combinación de múltiples tipos de enlaces.

20 El experto en la materia podrá seleccionar la matriz de separación apropiada para aislar y/o purificar el componente o componentes deseados de una mezcla de alimentación líquida particular.

25 En una realización particular de la invención, el dispositivo SMB comprende una pluralidad de detectores de flujo de entrada que pueden proporcionar una señal de salida correspondiente a la detección de un parámetro químico o físico dentro del dispositivo.

Un "detector de flujo de entrada" de acuerdo con la presente invención, en las realizaciones, es un detector, que puede monitorear un parámetro químico o físico en la corriente líquida en el dispositivo de separación.

30 El "parámetro químico o físico" de acuerdo con la presente invención puede ser, por ejemplo, pH, conductividad, absorbancia de luz, ondas electromagnéticas, ultrasonido y/o el nivel de la matriz de separación en una unidad de separación.

35 En el dispositivo de separación ejemplificado en la Figura 1, hay ocho columnas (elementos n.º 116 - 123) que se pueden vincular operativamente, por ejemplo, en 6 unidades de separación, por medio de las válvulas de entrada con n.º de elemento 67 - 106 así como por medio de las válvulas con n.º de elemento 59 - 66, que se puede utilizar para disponer dentro de una unidad de separación ciertas columnas en serie. Al usar los puertos de entrada (elementos n.º 7-11), las corrientes de alimentación respectivas (tal como la mezcla de alimentación líquida y las corrientes de alimentación para etapas tales como lavado, elución y regeneración) pueden ser transportados por las bombas (125 - 129) a las unidades de separación. A través de los puertos de salida (elementos n.º 2 a 6), la(s) corriente(s) de producto (que contienen los componentes que se van a separar, así como las corrientes de desecho de las etapas (tales como lavado, elución y regeneración) pueden salir del dispositivo de separación, por medio de las válvulas de salida con n.º de elemento 19 - 58. Los niveles del lecho en cada una de las columnas son monitoreados por los sensores de nivel (elementos n.º 108 - 115). Por otra parte, el sistema de separación comprende sensores de pH (elemento n.º 15), conductividad (elemento n.º 16) y absorbancia (elemento n.º 17) en la corriente que fluye a través del puerto de salida 3 (elemento n.º 4).

50 En una realización particular de la invención el dispositivo SMB comprende un sistema de control (C), tal como un procesador capaz de procesar la señal de salida de los detectores de flujo de entrada y regular las unidades de control de flujo de entrada y las unidades de control de flujo de salida al mismo tiempo que permite un nivel predeterminado del lecho expandido de matriz de separación en cada una de las unidades de separación. La representación esquemática del mismo se muestra en la Figura 2, en donde el sistema se ejemplifica para una única columna (C-001) que forma parte de un dispositivo de separación de acuerdo con la presente invención.

55 En el contexto de la presente invención, una "unidad de control de flujo de entrada" es una unidad, que está conectada al extremo aguas arriba de una unidad de separación, es decir, donde la corriente líquida entra en la unidad de separación. La unidad de control de flujo de entrada puede ser una sola pieza de equipo que combine las funciones de la bomba y la válvula. Como alternativa, la unidad de control de flujo de entrada puede ser una unidad funcional de una bomba y una válvula, cada una dispuesto como una pieza separada del equipo. La unidad de control de flujo de entrada puede estar ubicada en el extremo aguas arriba de la unidad de separación o puede estar ubicada en un lugar más remoto dentro del dispositivo de separación.

65 En el contexto de la presente invención, una "unidad de control de flujo de salida" es una válvula, que está conectada al extremo aguas abajo de una unidad de separación, es decir, donde la corriente líquida sale de la unidad de separación. La unidad de control de flujo de salida puede estar ubicada en el extremo aguas abajo de la unidad de separación o puede estar ubicada en un lugar más remoto dentro del dispositivo de separación.

Los términos "aguas arriba" y "aguas abajo" se refieren a una disposición de elementos o características en relación con la dirección del flujo en el dispositivo de separación, en donde con respecto a una primera posición de un medio generador de flujo (tal como una bomba), una segunda posición en el flujo de líquido más cercana a los medios generadores de flujo es "aguas arriba", y una tercera posición en el flujo de líquido más alejada de los medios generadores de flujo es "aguas abajo".

El dispositivo de separación comprende en las realizaciones una pluralidad de unidades de separación con unidades de control de entrada y salida. Las unidades de control de entrada y salida están configuradas para establecer un flujo de líquido a través de cada unidad de separación y, en particular, a través de una o más columnas en cada unidad de separación en dirección ascendente, dando como resultado, para cada unidad de separación, una corriente de entrada y una corriente de salida.

Las unidades de separación y en particular la una o más columnas en cada unidad de separación están dispuestas cada una en una posición sustancialmente vertical. Esto significa que los ejes longitudinal, vertical y lateral de las columnas se desvían de la posición vertical perfecta en no más de 10 grados, preferentemente en no más de 9 grados, preferentemente en no más de 8 grados, preferentemente en no más de 7 grados, preferentemente en no más de 6 grados, preferentemente en no más de 5 grados, preferentemente en no más de 4 grados, preferentemente en no más de 3 grados, preferentemente en no más de 2 grados, preferentemente en no más de 1 grado, preferentemente en no más de 0,5 grado, preferentemente en no más de 0,2 grado, preferentemente en no más de 0,1 grado, preferentemente en no más de 0,05 grados.

Por flujo en dirección ascendente se entiende aquí un flujo desde la parte inferior de la columna hasta la parte superior de la columna.

En el Ejemplo 1 ilustrativo y en la Figura 1, la invención se describe en una realización con un total de 8 columnas. Sin embargo, la invención se refiere a un dispositivo con cualquier número de columnas, mayor de dos. A efectos prácticos, el dispositivo contiene preferentemente no más de 50 columnas, preferentemente no más de 40 columnas, más preferentemente no más de 30 columnas, más preferentemente no más de 20 columnas, más preferentemente no más de 10 columnas.

El término "pluralidad" se refiere a dos o más. Con respecto a la citada "pluralidad de unidades de separación", el número mínimo de unidades de separación es dos. A efectos prácticos, el dispositivo contiene preferentemente no más de 20 unidades de separación, preferentemente no más de 15 unidades de separación, más preferentemente no más de 10 unidades de separación, más preferentemente no más de 8 unidades de separación, más preferentemente no más de 6 unidades de separación.

Los términos "sustancialmente" o "esencialmente" en el presente documento, y términos similares, como entenderá un experto en la materia. Los términos "sustancialmente" o "esencialmente" también pueden incluir realizaciones con "totalmente", "completamente", "todos", etc. Por lo tanto, en las realizaciones, el adjetivo sustancialmente o esencialmente también puede eliminarse. Cuando sea aplicable, el término "sustancialmente" o el término "esencialmente" también pueden referirse al 90 % o más, tal como el 95 % o más, especialmente el 99 % o más, aún más especialmente el 99,5 % o más, incluyendo el 100 %.

El término "comprende" también incluye realizaciones en donde el término "comprende" significa "consiste en".

El término "y/o" se refiere especialmente a uno o más de los elementos mencionados antes y después de "y/o". Por ejemplo, una expresión del tipo "elemento 1 y/o elemento 2" y expresiones similares pueden referirse a uno o más del elemento 1 y el elemento 2. El término "que comprende", en una realización, puede referirse a "que consiste en" pero, en otra realización, también puede referirse a "que contiene al menos las especies definidas y opcionalmente una o más especies".

Por otra parte, los términos primer/a, segundo/a, tercer/a y similares, en la descripción y en las reivindicaciones, se usan para la distinción entre elementos similares y no necesariamente para la descripción de un orden secuencial o cronológico. Se ha de entender que las expresiones y los términos similares usados son intercambiables en las circunstancias adecuadas y que las realizaciones de la invención descritas en el presente documento pueden funcionar en secuencias distintas a las descritas o ilustradas en el presente documento.

Los dispositivos, aparatos o sistemas pueden describirse en el presente documento, entre otros, durante su funcionamiento. Como quedará claro para el experto en la materia, la invención no se limita a métodos de operación, o dispositivos, aparatos o sistemas en funcionamiento.

Cabe destacar que las realizaciones mencionadas anteriormente ilustran más que limitan la invención, y que los expertos en la materia serán capaces de diseñar muchas realizaciones alternativas sin alejarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

El uso del verbo "comprender" y sus conjugaciones no excluye la presencia de elementos o etapas distintos de los indicados en una reivindicación. A menos que el contexto requiera claramente lo contrario, a lo largo de la descripción y las reivindicaciones, las palabras "comprender", "que comprende" y similares deben interpretarse en un sentido inclusivo, a diferencia de un sentido exclusivo o exhaustivo; es decir, en el sentido de "incluir, pero sin limitación".

5 El artículo "un/o" o "una" precediendo a un elemento no excluye la presencia de una pluralidad de dichos elementos.

10 La invención puede implementarse por medio de un hardware que comprende varios elementos distintos, y por medio de un ordenador adecuadamente programado. En una reivindicación de dispositivo, una reivindicación de aparato o una reivindicación de sistema, que enumere varios medios, varios de estos medios pueden estar encarnados por un mismo elemento de hardware. El mero hecho de que ciertas medidas se citen en reivindicaciones dependientes mutuamente diferentes no indica que no pueda aprovecharse una combinación de estas medidas.

15 La invención también proporciona un sistema de control, tal como un procesador que puede controlar el dispositivo, aparato, o sistema, o que puede ejecutar el método o proceso descrito en el presente documento. Es más, la invención también proporciona un producto de programa informático, cuando se ejecuta en un ordenador que está funcionalmente acoplado o compuesto por el dispositivo, aparato o sistema, controla uno o más elementos controlables de dicho dispositivo, aparato o sistema.

20 La invención se aplica además a un dispositivo, aparato o sistema que comprende uno o más de los rasgos característicos descritos en la descripción y/o mostrados en los dibujos adjuntos. La invención se refiere además a un método o proceso que comprende uno o más de los rasgos característicos descritos en la descripción y/o mostrados en los dibujos adjuntos.

25 Los diversos aspectos discutidos en esta patente se pueden combinar para proporcionar ventajas adicionales. Además, el experto en la materia entenderá que se pueden combinar realizaciones, y que también se pueden combinar más de dos realizaciones. Por otra parte, algunas de las características pueden formar la base para una o más aplicaciones divisionales.

30 El término "controlar" y términos similares se refieren especialmente al menos a determinar el comportamiento o supervisar el funcionamiento de un elemento. Por lo tanto, en el presente documento, "controlar" y términos similares pueden referirse, p. ej., a imponer un comportamiento al elemento (determinar el comportamiento o supervisar el funcionamiento de un elemento), etc., tal como, p. ej., por medición, representación, actuación, abertura, modificación, cambio de temperatura, etc. Más allá de eso, el término "controlar" y términos similares pueden incluir adicionalmente el monitoreo. Por lo tanto, el término "controlar" y términos similares pueden incluir imponer un comportamiento a un elemento y también imponer un comportamiento a un elemento y monitorear el elemento. El control del elemento se puede hacer con un sistema de control, que también puede indicarse como "controlador". De este modo, el sistema de control y el elemento pueden estar acoplados funcionalmente, al menos de forma temporal o permanente. El elemento puede comprender el sistema de control. En las realizaciones, el sistema de control y el elemento no pueden estar acoplados físicamente. El control se puede realizar mediante control con cable y/o inalámbrico. La expresión "sistema de control" también puede referirse a una pluralidad de sistemas de control diferentes, que están especialmente acoplados funcionalmente, y de los cuales, p. ej., un sistema de control puede ser un sistema de control maestro y uno o más pueden ser sistemas de control dependientes. Un sistema de control puede comprender o puede estar acoplado funcionalmente a una interfaz de usuario.

45 El sistema, aparato o dispositivo puede ejecutar una acción en un "modo" o "modo de operación" o "modo de funcionamiento". De manera análoga, en un método, una acción, fase o etapa puede ejecutarse en un "modo" o "modo de operación" o "modo de funcionamiento". El término "modo" también puede indicarse como "modo de control". Esto no excluye que el sistema, aparato o dispositivo también pueda adaptarse para proporcionar otro modo de control, o una pluralidad de otros modos de control. De manera análoga, esto puede no excluir que antes de ejecutar el modo y/o después de ejecutar el modo se puedan ejecutar uno o más modos.

50 Sin embargo, en las realizaciones un sistema de control puede estar disponible, que está adaptado para proporcionar al menos el modo de control. Si hubiera otros modos disponibles, la elección de tales modos puede ejecutarse especialmente a través de una interfaz de usuario, aunque también son posibles otras opciones, como la ejecución de un modo en función de una señal de sensor o de un esquema (temporal). El modo de operación en las realizaciones también puede referirse a un sistema, aparato o dispositivo, que solo puede funcionar en un único modo de operación (es decir, "encendido", sin más sintonizabilidad).

60 El dispositivo de separación de lecho móvil simulado puede comprender o puede estar funcionalmente acoplado a un sistema de control.

65 El sistema de control puede estar configurado para controlar la pluralidad de unidades de separación. Especialmente, el sistema de control puede estar configurado para controlar las unidades de control de entrada y salida. Por lo tanto, el sistema de control puede estar configurado para controlar la(s) corriente(s) de entrada y la(s) corriente(s) de salida. Por lo tanto, el sistema de control puede estar configurado para controlar el flujo ascendente a través de la pluralidad

de unidades de separación durante una pluralidad de etapas. Es más, en las realizaciones, el sistema de control puede estar configurado para controlar al menos una bomba y al menos una válvula de cada unidad de control de flujo de entrada. Especialmente, el sistema de control está configurado para controlar la alimentación del líquido a la entrada de cada unidad de separación en secuencia (ya que durante el funcionamiento el líquido se alimenta a la entrada de cada unidad de separación en secuencia). El sistema de control está configurado para controlar el inicio de una etapa (a la que puede someterse posteriormente cada una de las unidades de separación) y mantener las condiciones deseadas en la unidad de separación (tal como el nivel del lecho de la matriz y el caudal) y el final de la etapa. Es más, el sistema de control está especialmente configurado para controlar una o más de una etapa de lavado, una etapa de elución, una etapa de limpieza, una etapa de equilibrado o una etapa de compensación (a la que puede someterse posteriormente cada una de las unidades de separación). Además, el sistema de control puede estar configurado para controlar cada unidad de control de flujo de salida. En realizaciones específicas, el sistema de control está configurado para controlar al menos una válvula de cada una de las unidades de control de flujo de salida.

El sistema de control puede controlar en dependencia de uno o más de un parámetro químico o físico. Por lo tanto, el sistema de control puede controlar en dependencia de un parámetro. El término "parámetro" también puede referirse a una pluralidad de parámetros diferentes. En las realizaciones, el sistema de control está configurado para controlar en dependencia de un umbral predefinido del parámetro. En otras realizaciones adicionales, el sistema de control puede estar configurado para controlar en dependencia del tiempo. En otras realizaciones adicionales más, el sistema de control puede estar configurado para controlar dependiendo de un tipo de mezcla de alimentación líquida. En otras realizaciones adicionales más, el sistema de control puede estar configurado para controlar en dependencia de un flujo de mezcla de alimentación líquida al dispositivo.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: La configuración EBA-SMB se explica con más detalle en el EJEMPLO 1. El significado de la numeración en la Figura 1 se da en la siguiente tabla:

Número	Significado
2	Puerto de salida 1
3	Puerto de salida 2
4	Puerto de salida 3
5	Puerto de salida 4
6	Puerto de salida 5
7	Puerto de entrada 1
8	Puerto de entrada 2
9	Puerto de entrada 3
10	Puerto de entrada 4
11	Puerto de entrada 5
12	pH
13	µS/cm
15	QI/001
16	QI/002
17	QI/003
19	V1-001
20	V2-001
21	V3-001
22	V4-001
23	V5-001
24	V6-001
25	V7-001
26	V8-001
27	V1-002
28	V2-002
29	V3-002

Número	Significado
67	V1-007
68	V2-007
69	V3-007
70	V4-007
71	V5-007
72	V6-007
73	V7-007
74	V8-007
75	V1-008
76	V2-008
77	V3-008
78	V4-008
79	V5-008
80	V6-008
81	V7-008
82	V8-008
83	V1-009
84	V2-009
85	V3-009
86	V4-009
87	V5-009
88	V6-009
89	V7-009
90	V8-009
91	V1-010
92	V2-010

(continuación)

Número	Significado	Número	Significado
30	V4-002	93	V3-010
31	V5-002	94	V4-010
32	V6-002	95	V5-010
33	V7-002	96	V6-010
34	V8-002	97	V7-010
35	V1-003	98	V8-010
36	V2-003	99	V1-011
37	V3-003	100	V2-011
38	V4-003	101	V3-011
39	V5-003	102	V4-011
40	V6-003	103	V5-011
41	V7-003	104	V6-011
42	V8-003	105	V7-011
43	V1-004	106	V8-011
44	V2-004	108	LI-001
45	V3-004	109	LI-002
46	V4-004	110	LI-003
47	V5-004	111	LI-004
48	V6-004	112	LI-005
49	V7-004	113	LI-006
50	V8-004	114	LI-007
51	V1-005	115	LI-008
52	V2-005	116	C-001
53	V3-005	117	C-002
54	V4-005	118	C-003
55	V5-005	119	C-004
56	V6-005	120	C-005
57	V7-005	121	C-006
58	V8-005	122	C-007
59	V1-006	123	C-008
60	V2-006	124	Abs
61	V3-006	125	Bomba 1
62	V4-006	126	Bomba 2
63	V5-006	127	Bomba 3
64	V6-006	128	Bomba 4
65	V7-006	129	Bomba 5
66	V8-006		

Los elementos n.º 116 - 123 representan ocho columnas (C-001 - C008).

Los elementos n.º 108 - 115 (LI/001 - LI/008) representan sensores de nivel que monitorean cada uno el nivel (expresado en mm) de la matriz de separación en las columnas respectivas.

Los elementos n.º 19 - 106 representan válvulas de solenoide con un diámetro interno de 2 mm.

El dispositivo de separación comprende ocho columnas (numeradas de 116 a 123) con entrada y salida a través de las cuales se puede establecer un flujo líquido de la mezcla en cada columna en dirección ascendente.

Cada una de las columnas comprende un lecho expandido de una matriz de separación. Cada una de las columnas está acoplada comunicativamente a una unidad de control de flujo de entrada y a una unidad de control de flujo de salida.

Cada unidad de control de flujo de entrada comprende una bomba (P) y una válvula (uno o más de los elementos numerados del 67 al 106).

Cada unidad de control de flujo de salida consiste en una válvula (uno o más elementos numerados del 19 al 58) sin bomba.

Los detectores de flujo de entrada incluidos son el elemento 15 para la medición de pH, el elemento 16 para medir la conductividad y el elemento 17 para medir la absorbancia de luz UV.

Figura 2: Representación esquemática del control EBA-SMB, con diferentes sensores que incluyen un sensor de nivel (LI-001), pH (QI-001), conductividad (QI-002) y sensores UV (QI-003) que envían señales al controlador C, que además envía la señal a la bomba de entrada de columna activa (P-001).

Figura 3: Tiempo de ciclo frente al pH

Ejemplos

Ejemplo 1

Configuración EBA-SMB

5 La tecnología EBA-SMB, tal como se describe en las reivindicaciones, consiste en múltiples columnas de EBA, estando cada columna conectada a una unidad de control de entrada que consiste en al menos una válvula y una bomba y una unidad de control de salida que consiste en al menos una válvula. Las especificaciones de las columnas de EBA utilizadas para los ensayos en el modo EBA-SMB se describen en la Tabla 1.

10

Tabla 1: dimensión de la columna del lecho expandido

Altura total de la columna	65 cm
Altura del lecho extendido	Varía con el caudal
Diámetro de la columna	2 cm
Altura del lecho sedimentado	32 cm
Mecanismo de distribución de flujo	Lecho de perlas cerámicas de 3 cm
Factor de expansión	Varía con el caudal
Detección de nivel del lecho	Mediante el uso de un sensor de ultrasonido montado en un adaptador superior fijo en la salida de la columna

Tabla 2: La configuración EBA-SMB como se describe en la Figura 1 incluye

Número de columnas	8
Número de válvulas de entrada/columna	5
Número de válvulas de salida/columna	5
Número de válvulas en serie/columna	1
Número de bombas de entrada para 8 columnas	5 (la válvula de entrada específica de cada columna está conectada a una bomba común, por ejemplo, la válvula de entrada 1 de 5 de cada columna está conectada a la bomba 1)
Número de puertos de entrada para bombas	5
Número de puertos de salida para fraccionamiento	5
Sensores de ultrasonidos para medir el nivel del lecho EBA	8 (1 acoplado a cada salida de columna)
Unidad de control (C) descrita en la Figura 2	La Figura 2 describe que cuando una columna se controla activamente, el controlador recibe la señal de los sensores conectados a la columna o a las líneas de corriente de entrada/salida de la columna y envía la señal a la bomba de entrada según el punto de ajuste deseado.

Software EBA-SMB

15

El software EBA-SMB para uso de acuerdo con la presente invención ejecuta una receta, que es una adaptación del cambio basado en el tiempo de las posiciones de las columnas dentro de un ciclo SMB. Dado que la receta EBA-SMB puede requerir la ejecución de un control de nivel del lecho según la posición de la columna, es importante tener en cuenta que el tiempo constante por posición dará como resultado volúmenes de lecho variables de la corriente de entrada por posición. Por tanto, el volumen constante se utiliza como el punto de ajuste para el cambio, en caso de posiciones con control de nivel del lecho activo. Sin embargo, esto da como resultado tiempos de cambio inconsistentes para tales posiciones, lo que puede conducir a la acumulación o no disponibilidad de columnas en ciertas posiciones. Para evitar esto, se ha obtenido un enfoque con posiciones de compensación, que tiene en cuenta los tiempos de cambio incoherentes en el caso de las posiciones con control activo del nivel del lecho. Estas posiciones de compensación también se pueden utilizar para la optimización de EBA-SMB, dependiendo de la flexibilidad del proceso.

20

25

Tabla 3: Propiedades de la matriz tipo gel

Composición	50-55 % polímero de estireno sulfonado, divinilbenceno y etilestireno, forma Na ⁺ , 45-50 % agua
Porosidad	tipo de gel
Densidad/densidad relativa	1150-1200 g/l
pH operativo	0-14
Temperatura máxima de funcionamiento	120 °C
Diámetro de partícula	300 μm

(continuación)

Distribución de tamaño de partícula	≥ 95 %
Capacidad de intercambio iónico	1,7-1,8 equiv./l

Tabla 4: Composición de la alimentación

Mezcla de alimentación líquida	caldo de fermentación que contiene GABA
Concentración de GABA	70-110 g/l
Concentración en peso seco de biomasa	1-16 g/l
Azúcares	0,1-2 g/l
Ácidos orgánicos	0,5-5 g/l
Glicerol	0,1-1,4 g/l
Densidad	1010-1100 g/l
Viscosidad	1,1-1,3 mPa.s
pH	4-6,5

5 Condiciones de ensayo:

Los resultados se obtuvieron ensayando diversas condiciones de proceso utilizando la configuración EBA-SMB que implicaba tiempos de cambio de zona variables y uniformes durante un ciclo SMB.

10 Las propiedades de la matriz y la composición de la alimentación se describen en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Como se describe en la siguiente tabla (Tabla 5), los experimentos implicaron:

- 15
1. Cambio en la cantidad de alimentación alimentada/ml de volumen de matriz de lecho sedimentado (SBV)
 2. Variación de la concentración de NaOH en el tampón de elución
 3. Variación del número de columnas en las etapas de alimentación y elución
- 20
4. Rechazo de arrastre (ER), donde el vacío de líquido en la columna que se mueve a una nueva etapa se reemplaza con la corriente líquida de entrada de esa etapa en particular
 5. Elución extendida para evitar una distribución de flujo no ideal de una sola bomba que alimenta más de 1 etapa
- 25
6. La fracción de la corriente de elución rica en producto es para recoger la muestra del pico de elución usando un puerto de salida específico

Tabla 5: Caudal de la bomba, corriente de entrada, número de entrada, número de salida y tiempo de cambio frente a la etapa SMB para los experimentos 002, 003 y 005

N.º de bomba	N.º de entrada	Etapas	Corriente de entrada	Caudal (ml/min)	N.º de SBV	Número total de columnas	Número de columnas en serie	N.º de puerto de salida
1	1	Regeneración	4 % en peso de H ₂ SO ₄	20	2	1	ND	5
2	2	Elución	5-8 % en peso de NaOH	20	2	2	2	2 y 4
3	3	Adsorción	Caldo de fermentación sin clarificar	15	1	1	ND	5
4	4	Equilibrado	Agua desmineralizada	20	2	1	ND	5
4	4	Lavado de elución	Agua desmineralizada	20	2	1	ND	3 y 4
5	5	Lavado de adsorción	Agua desmineralizada	20	2	2	2	1

30

Tabla 6: Caudal de la bomba, corriente de entrada, número de entrada, número de salida y tiempo de cambio frente a la etapa SMB para los exp. 006 y 007

N.º de bomba	N.º de entrada	Etapa	Corriente de entrada	Caudal (ml/min)	N.º de SBV	Número total de columnas	Número de columnas en serie	N.º de puerto de salida
1	1	Regeneración	4 % en peso de H ₂ SO ₄	20	2	1	ND	5
2	2	Elución	8 % en peso de NaOH	20	2	2	2	2 y 4
3	3	Adsorción	Caldo de fermentación sin clarificar	15	0,7	2	2	5
4	4	Equilibrado	Agua desmineralizada	20	2	1	ND	5
4	4	Lavado de elución	Agua desmineralizada	20	2	1	ND	3 y 4
5	5	Lavado de adsorción	Agua desmineralizada	20	2	1	ND	1

Resultados de ensayo:

5 El perfil de pH durante el tiempo de ciclo de varios cambios se describe en la Figura 3. Se observa que el sistema exhibe un rendimiento de estado estacionario cíclico en las condiciones descritas en la Tabla 4.

Tabla 7: Resultados experimentales de los ensayos realizados en las condiciones descritas en la tabla 5 y la tabla 6

N.º de Exp.	Descripción experimental	Capacidad de unión (g GABA/l SBV)	Título del producto (g GABA/l)	Recuperación de GABA unido en elución (%)	Rendimiento en zona de alimentación (%)	Rendimiento global de GABA (%)
002	alimentación de 1 columna sin ER, 2 columnas elución de NaOH al 5 % en peso con recogida selectiva del producto	65,4	33	55,02	53	29,29
003	alimentación de 1 columna sin ER, 2 columnas elución de NaOH al 8 % en peso con recogida selectiva del producto	63	47	78,46	50	39,56
005	alimentación de 1 columna sin ER, 2 columnas fraccionamiento modificado con elución de NaOH al 8 % en peso en comparación con 003	82	47	84,45	51	43
006	2 columnas alimentación con ER, aumento de SBH, 2 columnas elución de NaOH al 8 % en peso con fraccionamiento	50	50	60	74	45
007	2 columnas alimentación con ER, aumento de SBH, 2 columnas elución extendida de NaOH al 8 % en peso con fraccionamiento	50	50	84	74	64

Conclusiones:

15 A partir de los resultados descritos en la Tabla 7, se deducen las siguientes conclusiones,

1. Reducir la cantidad de alimentación/columna y aumentar el número de columnas de la zona de alimentación de 1 a 2 junto con ER, dio como resultado un aumento de la recuperación de GABA en la zona de alimentación de aproximadamente el 50 % (EXP002, 003, 005) a aproximadamente el 74 % (EXP006, 007), pero con una capacidad de unión menor de 50 g/l de SBV. Sin embargo, teniendo en cuenta la configuración de 8 columnas y las zonas críticas de lavado y elución de adsorción, el número máximo de columnas que se pueden acomodar para la zona de alimentación es solo 2. Por tanto, para lograr un mayor aumento en el rendimiento a mayores capacidades de unión y para capturar la ruptura a través de GABA, se requiere configurar más de 2 columnas en la zona de alimentación.

25 2. Al aumentar la concentración de NaOH del 5 al 8 % en peso en el tampón de elución, la recuperación de GABA en la zona de alimentación aumentó de aproximadamente el 55 % (EXP002) a aproximadamente el 84 % (EXP005). Este cambio también dio como resultado un aumento del título del producto de 33 g/l a 47 g/l.

3. Además de los factores anteriores, se observó que parte de la fracción del producto de elución se recogió durante el ER en la zona de lavado de elución (EXP006). Durante esta receta, la zona de lavado de elución empleó la misma bomba que el lavado de regeneración. Como no ha habido un mecanismo de distribución de flujo para asegurar un flujo igual a las dos zonas diferentes, se produjo un flujo no ideal de la corriente del producto de elución durante el transcurso del ciclo SMB, lo que redujo la recuperación de elución al 60 %. Esto se evitó realizando una serie con elución extendida (EXP007), en la que se aumentó la duración de la zona de elución para recoger la fracción de producto completa antes de que la columna avance a la zona de lavado de elución. Este enfoque dio como resultado una recuperación de elución del 84 % con un título de producto de 50 g/l cuando la capacidad de unión era de 50 g/SBV.

La conclusión general de estos estudios experimentales EBA-SMB es que el sistema se puede optimizar aún más para mejorar la recuperación de GABA en la zona de alimentación y mejorar el rendimiento global. Como resultado, el título del producto se puede mejorar debido a una mayor capacidad de unión cuando hay más columnas disponibles en la zona de alimentación, sin comprometer el rendimiento. La bomba/columna de entrada individual puede evitar la necesidad de una zona de elución extendida. La tecnología EBA-SMB en sí misma funcionó consistentemente durante los estudios de optimización con un mecanismo de control de nivel del lecho definido. Basándose en el análisis de impurezas, el proceso EBA-SMB logró una pureza de ≥ 92 % GABA a partir de caldo de fermentación sin clarificar, comparable a ≥ 93 % de pureza de GABA en caso de purificación de GABA a partir de caldo clarificado mediante adsorción en lecho compacto. De los resultados hasta ahora, en las condiciones más óptimas, la productividad ha mejorado dos veces en comparación con el lecho compacto SMB. De este modo, construyendo el caso para eliminar las etapas de clarificación y aumentar la productividad.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la separación de al menos un componente de una mezcla de alimentación líquida en un dispositivo de separación de lecho móvil simulado,
- 5
- en donde el dispositivo de separación comprende una pluralidad de unidades de separación, cada una con una entrada fija y una salida fija a través de las cuales, durante el funcionamiento del dispositivo de separación de lecho móvil simulado, se puede establecer un flujo de líquido en cada unidad de separación en dirección ascendente, dando como resultado, para cada unidad de separación, una corriente de entrada y una corriente de salida;
- 10
- en donde cada una de la pluralidad de unidades de separación comprende un lecho expandido de una matriz de separación;
 - en donde, en cada una de las unidades de separación, el espacio por encima del lecho de la matriz de separación está completamente lleno de líquido sin vacío de gas por encima del lecho de la matriz de separación;
- 15
- en donde cada una de dicha pluralidad de unidades de separación está acoplada comunicativamente con al menos una unidad de control de flujo de entrada y con al menos una unidad de control de flujo de salida;
 - en donde cada unidad de control de flujo de entrada comprende al menos una bomba y al menos una válvula;
 - en donde cada unidad de control de flujo de salida comprende al menos una válvula;
 - en donde cada unidad de control de flujo de salida no comprende una bomba;
- 20
- en donde los extremos de salida de las unidades de separación están provistos de un adaptador superior fijo;
 - en donde la mezcla de alimentación líquida se alimenta a la entrada de cada unidad de separación en secuencia;
 - en donde cada una de las unidades de separación se somete posteriormente a una de una etapa de lavado, una etapa de elución, una etapa de limpieza, una etapa de equilibrado o una etapa de compensación; y
 - en donde se recoge una corriente de salida de producto purificado que contiene el al menos un componente.
- 25
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada unidad de separación comprende una o más columnas.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde una unidad de separación comprende dos o más columnas que funcionan en serie.
- 30
4. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde una unidad de separación comprende dos o más columnas que funcionan en paralelo.
5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el dispositivo comprende una pluralidad de detectores de flujo de entrada que pueden proporcionar una señal de salida correspondiente a la detección de un parámetro químico o físico.
- 35
6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el dispositivo comprende, además, un procesador capaz de procesar la señal de salida de los detectores de flujo de entrada y regular las unidades de control de flujo de entrada y salida manteniendo un nivel predeterminado del lecho expandido de la matriz de separación en cada una de las unidades de separación.
- 40
7. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la mezcla de alimentación líquida es un caldo biológico.
- 45
8. Un dispositivo de separación de lecho móvil simulado,
- en donde el dispositivo de separación comprende una pluralidad de unidades de separación, cada una con una entrada fija y una salida fija a través de las cuales, durante el funcionamiento del dispositivo de separación de lecho móvil simulado, se puede establecer un flujo líquido de la mezcla en dirección ascendente en cada unidad de separación, dando como resultado, para cada unidad de separación, una corriente de entrada y una corriente de salida;
- 50
- en donde cada una de la pluralidad de unidades de separación comprende un lecho expandido de una matriz de separación;
 - en donde, en cada una de las unidades de separación, el espacio por encima del lecho de la matriz de separación está completamente lleno de líquido sin vacío de gas por encima del lecho de la matriz de separación;
- 55
- en donde cada una de dicha pluralidad de unidades de separación está acoplada comunicativamente con al menos una unidad de control de flujo de entrada y con al menos una unidad de control de flujo de salida;
 - en donde cada unidad de control de flujo de entrada comprende al menos una bomba y al menos una válvula;
- 60
- en donde cada unidad de control de flujo de salida comprende al menos una válvula;
 - en donde cada unidad de control de flujo de salida no comprende una bomba y
 - en donde los extremos de salida de las unidades de separación están provistos de un adaptador superior fijo.
- 65
9. Un dispositivo de separación de lecho móvil simulado de acuerdo con la reivindicación 8, en donde cada unidad de separación comprende una o más columnas.

10. Un dispositivo de separación de lecho móvil simulado de acuerdo con la reivindicación 9, en donde una unidad de separación comprende dos o más columnas que funcionan en serie.

5 11. Un dispositivo de separación de lecho móvil simulado de acuerdo con la reivindicación 9, en donde una unidad de separación comprende dos o más columnas que funcionan en paralelo.

12. Un dispositivo de separación de lecho móvil simulado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 - 11, en donde el dispositivo comprende una pluralidad de detectores de flujo de entrada que pueden proporcionar una señal de salida correspondiente a la detección de un parámetro químico o físico.

10 13. Un dispositivo de separación de lecho móvil simulado de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el dispositivo comprende, además, un procesador capaz de procesar la señal de salida de los detectores de flujo de entrada y regular las unidades de control de flujo de entrada y salida manteniendo un nivel predeterminado del lecho expandido de la matriz de separación en cada una de las unidades de separación.

FIG. 1

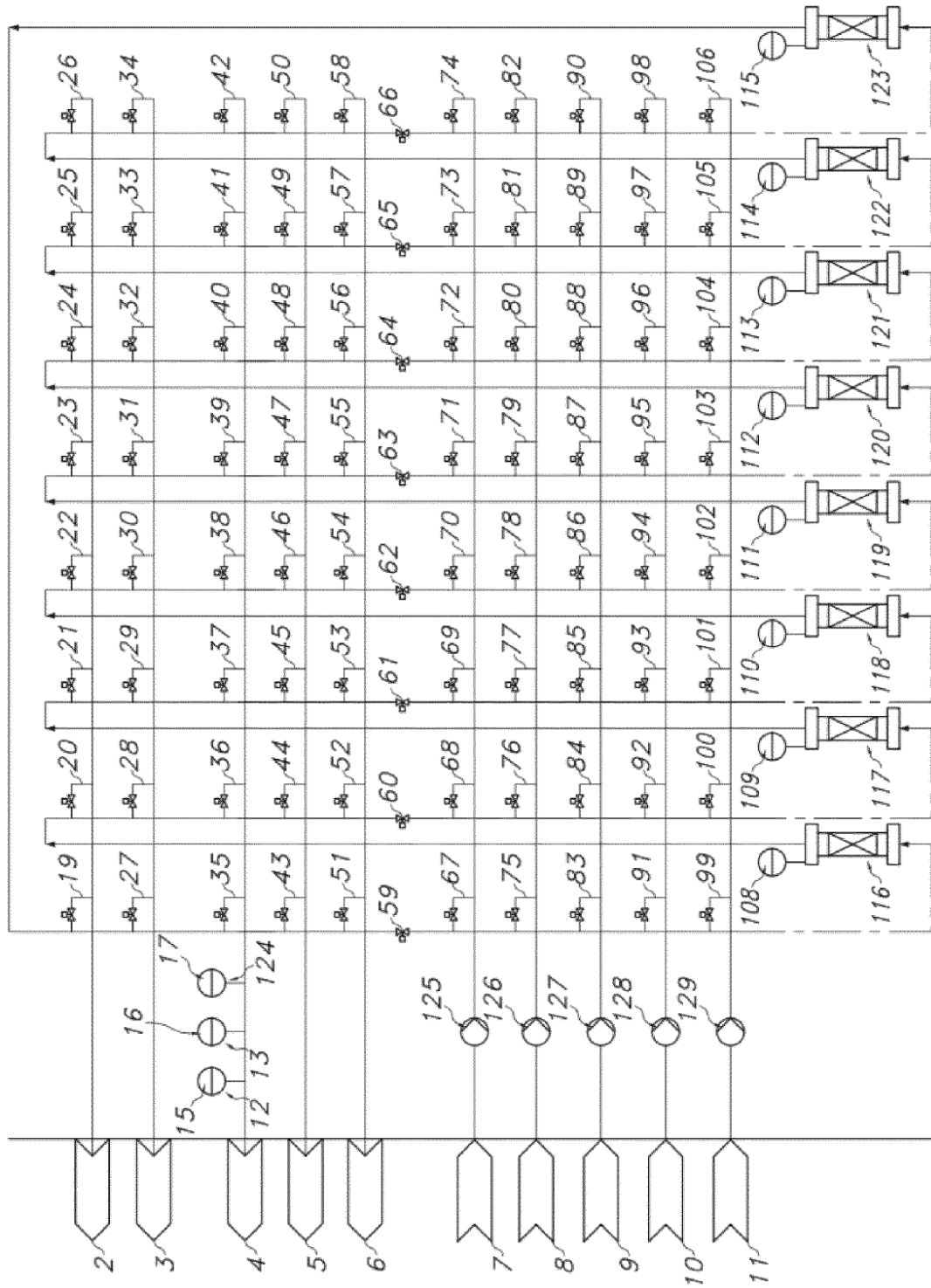


FIG. 2

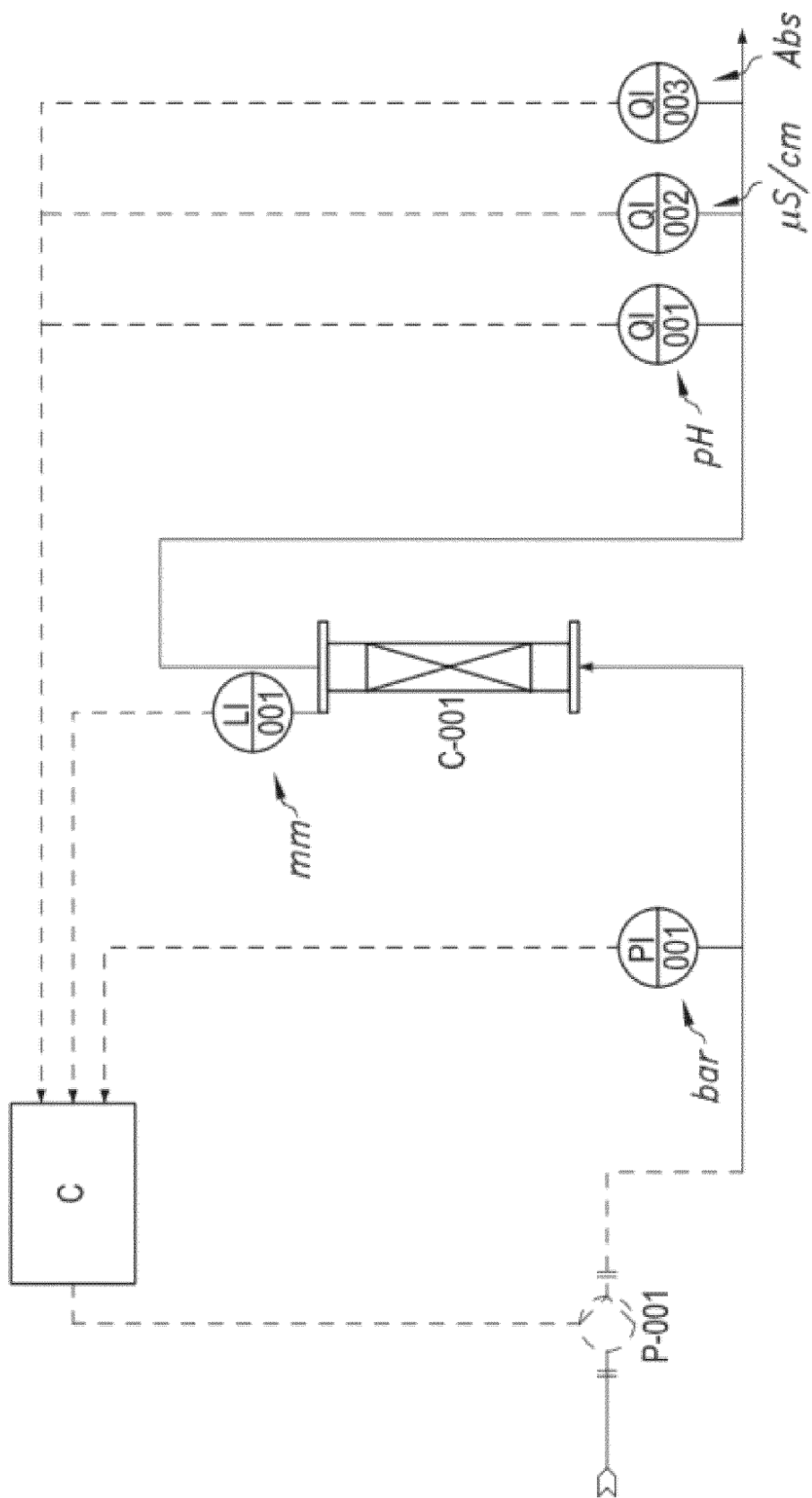


FIG. 3

