



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I753216 B

(45) 公告日：中華民國 111 (2022) 年 01 月 21 日

(21) 申請案號：107139122 (22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 11 月 05 日

(51) Int. Cl. : A61M1/34 (2006.01) B01D61/14 (2006.01)

(30) 優先權：2017/11/13 美國 62/585,132

(71) 申請人：美商 EMD 密理博公司 (美國) EMD MILLIPORE CORPORATION (US)
美國(72) 發明人：古德里奇 伊莉莎白 M GOODRICH, ELIZABETH M. (US)；古普塔 亞克沙特
GUPTA, AKSHAT (IN)；魯茨 赫伯特 LUTZ, HERBERT (US)

(74) 代理人：閻啓泰；林景郁

(56) 參考文獻：

CN	101547735B	CN	104583386A
EP	2644259A1	EP	3130384A1
KR	2016-0045800A	US	2009/0173690A1
US	2017/0173537A1		

審查人員：蔡豐欽

申請專利範圍項數：26 項 圖式數：15 共 61 頁

(54) 名稱

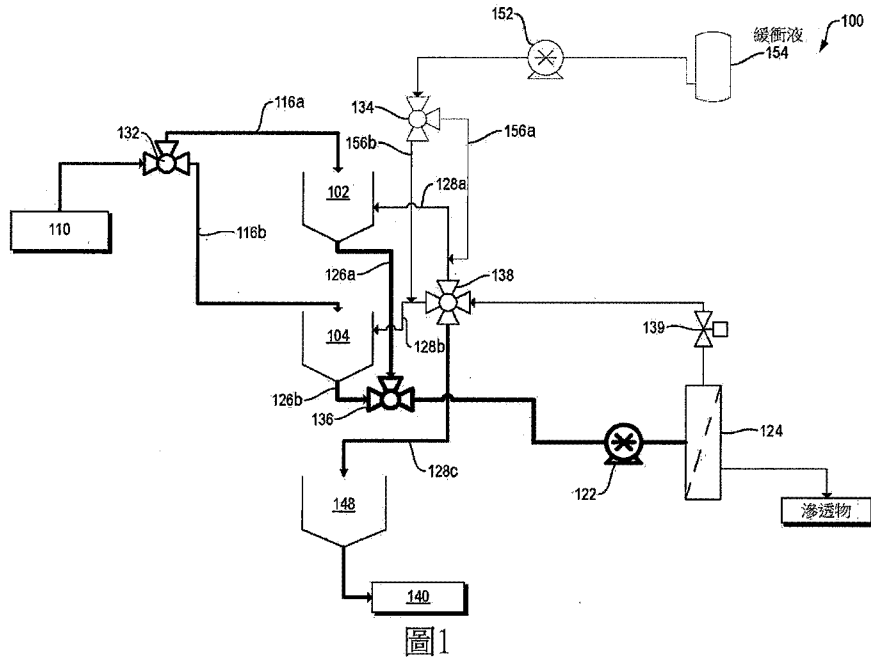
使用槽內循環的連續滲濾之程序及系統

(57) 摘要

本發明提供用於對一液體樣本進行過濾之程序及系統。多個批量之一種液體樣本可被投送至兩個或多於兩個循環槽(例如，第一循環槽及第二循環槽)。在填滿第一循環槽之後，第一批量之該液體樣本可藉由一連續滲濾程序被投送至一過濾組件，該連續滲濾程序包括將產生之滲餘物投送回至該第一循環槽或一收集容器。在填滿第二循環槽之後，第二批量之該液體樣本藉由一連續滲濾程序投送至該過濾組件，該連續滲濾程序包括將產生之滲餘物投送回至該第二循環槽或該收集容器。數個批量之該液體樣本的填滿及連續滲濾繼續在該兩個或多於兩個循環槽之間交替，直至處理了一總產物體積。

Processes and systems for filtering a liquid sample are provided. Batches of a liquid sample can be routed to two or more cycling tanks (e.g., first and second cycling tanks). Upon filling a first cycling tank, a first batch of the liquid sample can be routed to a filtration assembly by a continuous diafiltration process that includes routing produced retentate back to the first cycling tank or to a collection vessel. Upon filling a second cycling tank, a second batch of the liquid sample is routed to the filtration assembly by a continuous diafiltration process that includes routing produced retentate back to the second cycling tank or to the collection vessel. The filling and continuous diafiltration of batches of the liquid sample continues to alternate between the two or more cycling tanks until a total product volume is processed.

指定代表圖：



符號簡單說明：

100: 滲濾系統

102: 第一循環槽

104: 第二循環槽

110: 樣本容器

116a: 流體管道

116b: 流體管道

122: 進料泵

124: 連續滲濾組件

126a: 流體管道

126b: 流體管道

128a: 流體管道

128b: 流體管道

128c: 流體管道

132: 閥

134: 閥

136: 進料閥

138: 閥

139: 保留物壓力控制閥

140: 產物容器

148: 保存槽

152: 滲濾泵

154: 容器

156a: 流體管道

156b: 流體管道



I753216

【發明摘要】

公告本

【中文發明名稱】 使用槽內循環的連續滲濾之程序及系統

【英文發明名稱】 PROCESS OF AND SYSTEM FOR USING
CONTINUOUS DIAFILTRATION BY MEANS OF TANK
CYCLING

【中文】

本發明提供用於對一液體樣本進行過濾之程序及系統。多個批量之一種液體樣本可被投送至兩個或多於兩個循環槽（例如，第一循環槽及第二循環槽）。在填滿第一循環槽之後，第一批量之該液體樣本可藉由一連續滲濾程序被投送至一過濾組件，該連續滲濾程序包括將產生之滲餘物投送回至該第一循環槽或一收集容器。在填滿第二循環槽之後，第二批量之該液體樣本藉由一連續滲濾程序投送至該過濾組件，該連續滲濾程序包括將產生之滲餘物投送回至該第二循環槽或該收集容器。數個批量之該液體樣本的填滿及連續滲濾繼續在該兩個或多於兩個循環槽之間交替，直至處理了一總產物體積。

【英文】

Processes and systems for filtering a liquid sample are provided. Batches of a liquid sample can be routed to two or more cycling tanks (*e.g.*, first and second cycling tanks). Upon filling a first cycling tank, a first batch of the liquid sample can be routed to a filtration assembly by a continuous diafiltration process that includes routing produced retentate back to the first cycling tank or to a collection vessel. Upon filling a second cycling tank, a second batch of the liquid sample is routed to the filtration assembly by a continuous diafiltration process that includes routing produced retentate

back to the second cycling tank or to the collection vessel. The filling and continuous diafiltration of batches of the liquid sample continues to alternate between the two or more cycling tanks until a total product volume is processed.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

- 100：滲濾系統
- 102：第一循環槽
- 104：第二循環槽
- 110：樣本容器
- 116a：流體管道
- 116b：流體管道
- 122：進料泵
- 124：連續滲濾組件
- 126a：流體管道
- 126b：流體管道
- 128a：流體管道
- 128b：流體管道
- 128c：流體管道
- 132：閥
- 134：閥
- 136：進料閥
- 138：閥
- 139：保留物壓力控制閥

140：產物容器

148：保存槽

152：滲濾泵

154：容器

156a：流體管道

156b：流體管道

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 使用槽內循環的連續滲濾之程序及系統

【英文發明名稱】 PROCESS OF AND SYSTEM FOR USING
CONTINUOUS DIAFILTRATION BY MEANS OF TANK
CYCLING

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種用於對液體樣本進行過濾之程序及系統。

【先前技術】

【0002】 滲濾典型地涉及自諸如蛋白質、胜肽、核酸或抗體之目標分子駐留所在之生物生產樣本移除鹽類，及選擇上其他低分子量物質。滲濾之其他用途包括產物可駐留於滲餘物中或其他滲透物（或兩者）的純化。雖然滲濾可於遍佈整個生物生產過程中之數個階段執行，但其經常作為此等過程中之最終步驟而執行，以交換緩衝物質，並調整含有目標分子之最終產物池的pH值及/或傳導性。

【0003】 在滲濾期間，交替及/或同時之濃縮及稀釋步驟自樣本「洗出」鹽類。滲濾典型地作為分批操作（亦即，分批滲濾）執行，其中樣本體積數度反覆經歷通過過濾組件，其中來自過濾組件之滲餘物流經再循環回至進料槽，且新鮮緩衝溶液經引入至進料槽，以在過濾期間替換流失之溶劑。樣本之重複過濾持續，直至滿足最終處理條件，在該點處，產物自該系統回收。或者，樣本體積可行進穿過一系列單程過濾組件（亦即，串聯滲濾），其中緩衝溶液於每一過濾階段之間引入。藉由使用一系列單程過濾階段執行滲濾，樣本至滲濾系統之流入及樣本自滲濾系統之流出可為連續的。

【發明內容】

【0004】 本發明提供滲濾方法及系統，在該等方法及系統中，生物生產樣本（替代上稱作「產物」）之連續流入物及流出物可藉由使用分批過濾程序及組件來達成。此等方法及系統可提供用於連續生產，相較於串聯滲濾典型所需，卻需要較小膜面積及/或緩衝液體積。

【0005】 在一個實施方式中，本發明係關於一種用於對一液體樣本進行過濾之程序，該程序包含將一液體樣本之一第一批量自一樣本容器（或進料源）投送至一第一循環槽。在填滿該第一循環槽之後，藉由一連續滲濾程序將該第一批量自該第一循環槽投送至一滲濾組件，該連續滲濾程序包括將藉由該液體樣本之該第一批量之滲濾產生的滲餘物，投送回至該第一循環槽或一濃縮過濾組件，或用於產物回收之一容器。該連續滲濾程序進一步包括在該第一批量經歷滲濾時，將一該液體樣本之第二批量自該樣本容器或進料源投送至一第二循環槽。在填滿該第二循環槽之後，藉由該連續滲濾程序將該液體樣本之該第二批量自該第二循環槽投送至該滲濾組件，該連續滲濾程序進一步包括將藉由該液體樣本之該第二批量之連續滲濾產生的滲餘物，投送回至該第二循環槽或該濃縮過濾組件，或用於產物回收之容器。該液體樣本的數個批量之填滿及連續滲濾以及該液體樣本之排空持續以在該第一循環槽與該第二循環槽之間交替，直至已處理一定總產物體積。

【0006】 在所有實施方式中，該連續滲濾程序包括一切向流過濾（TFF）步驟。該連續滲濾程序可為，例如恆定體積滲濾程序或最佳體積滲濾程序。另外，一者可使用不連續滲濾，該不連續滲濾使用一系列交替之濃縮及稀釋步驟來完成緩衝液交換。

【0007】 在其他實施方式中，該液體樣本在傳送至該第一循環槽或該第

二循環槽之前可濃縮，藉由一單程切向流過濾（SPTFF）程序。該程序選擇上可進一步包括在將該滲餘物傳送至一後續濃縮過濾組件之前，將來自該液體樣本之第一及第二批量的該滲餘物交替地投送至一保存槽。藉由每一批量之滲濾產生之該滲餘物可藉由該濃縮過濾組件交替地過濾，例如如藉由單程切向流過濾（SPTFF），直至一總產物體積被回收為止。該程序可進一步包括在該第一循環槽及該第二循環槽中之一者處在該連續滲濾程序期間，清潔該第一循環槽及該第二循環槽中的另一者。該過濾組件在該第一循環槽或第二循環槽之該填滿期間可被清潔及/或清洗。

【0008】 又在其他實施方式中，該程序包括將一該液體樣本之第三批量自該樣本容器投送至一第三循環槽，且使該液體樣本之數個批量之該填滿及連續滲濾在第一循環槽、第二循環槽及該第三循環槽之間交替，直至一總產物體積被回收。該液體樣本之第三批量可藉由一連續滲濾程序，自該第三循環槽投送至一第二滲濾組件，該連續滲濾程序包括將由該液體樣本之該第三批量之連續滲濾所產生的滲餘物，投送回至該第三循環槽或一濃縮過濾組件，或用於產物回收的容器。該兩個滲濾組件可經建構以平行操作。

【0009】 在另一實施方式中，本發明係關於一種用於對一液體樣本進行過濾之系統，該系統包含：第一循環槽及第二循環槽；一第一閥，其經建構以將一液體樣本之一流導引至該第一或該第二循環槽；一連續滲濾（CDF）組件；一第二閥，其經建構以將該液體樣本之一流自該第一或該第二循環槽導引至該CDF組件；一滲濾泵；及一第三閥，其經建構以將一緩衝溶液流動導引至該CDF組件之滲餘物，從而傳回至該第一或該第二循環槽。該系統可進一步包括一控制器，其經建構以雙態觸發該第一閥，以將該液體樣本交替地導引至該第一循環槽及該第二循環槽中的一者，同時雙態觸發該第二閥及該第三閥，以經由一連續滲濾程序將液體樣本自該第一循環槽及該第二循環槽中的另一者導

引至該CDF組件，且導引該緩衝溶液至該滲餘物，從而傳回至該第一循環槽及該第二循環槽中的另一者。

【0010】 在一些實施方式中，該CDF組件包含一切向流過濾（TFF）組件。該系統可進一步包括在該第一循環槽及該第二循環槽上游及/或該第一循環槽及該第二循環槽下游的一單程切向流過濾（SPTFF）組件，以在滲濾之前及/或之後對樣本進行濃縮。該系統亦可包括用於容納該第一循環槽及該第二循環槽上游或下游一緩衝液體積的一保存槽或裝置。

【0011】 在其他實施方式中，該系統包含一第三循環槽，其中該控制器經進一步建構以在該CDF組件處之該連續滲濾程序中，使該液體樣本之數個批量在該第一循環槽、該第二循環槽及該第二循環槽之間循環。可包括經建構以與該第一CDF組件平行操作之一第二CDF組件。該控制器可進一步經建構以使該液體樣本之數個批量在該第一CDF組件及該第二CDF組件兩者之一連續滲濾程序中，於該第一循環槽、該第二循環槽與該第三循環槽之間循環。可添加超出第三循環槽的額外循環槽，高達如對給定應用可實際運用一樣多。每一循環槽可經建構以在另一循環槽正處於CDF時執行不同功能（例如，針對雜質滲濾之反應化學物或不同緩衝液）。

【0012】 在另一實施方式中，該系統包含一滲濾緩衝液槽。該滲濾泵可與該滲濾緩衝液槽以及該第一循環槽及該第二循環槽流體連通，或與經建構以將滲餘物導引至第一循環槽及第二循環槽的流體導管。該系統可進一步包含可具有相同或不同緩衝溶液的多個滲濾緩衝液槽。控制器可經進一步建構以在滲濾泵處控制緩衝溶液流動，以維持設定點，該設定點可例如為流率、槽準位、槽、重量或其他可量測參數。該系統亦可進一步包含與該第一循環槽及該第二循環槽以及該CDF組件流體連通的一進料泵，其中該控制器經進一步建構以在該進料泵處控制該液體樣本流動，以維持一設定點，該設定點可為例如流率、

膜入口壓力、膜壓降或其他可量測參數。

【0013】 在又一實施方式中，接觸該系統之流動路徑的該流體經滅菌或消毒以產生封閉系統，且包含滅菌/消毒組件，該等組件已使用伽馬輻射、ETO、NaOH或其他方法來滅菌/消毒，其中使用管焊接或無菌連接器之無菌連接、與在至連續滲濾系統之入口及出口管線上使用滅菌過濾器，以進行生物負荷控制

【圖式簡單說明】

【0014】 前文將從以下更具體之實施例實施方式的描述而顯而易見，如隨附圖式所說明，在不同視圖中，相同的參考符號指相同部件。圖式不必按比例繪製，而是強調說明實施方式。

圖1為本發明包含仍達成連續滲濾程序之最小組件的連續滲濾系統示意圖。

圖2為本發明之連續滲濾系統之另一實施例的示意圖，該連續滲濾系統包括用於沖洗及清潔操作之額外設備，且亦提供SPTFF單元操作在連續滲濾之前及之後可如何置放的實例。

圖3A至圖3N說明圖2之系統中連續滲濾程序的步驟。

圖4為包括第三循環槽之連續滲濾系統之另一實施例的示意圖。

圖5為使用TFF過濾器之並聯建構的小批量實驗結果之進料通量與抽汲遍數及所需面積/流率的圖形。

圖6為使用TFF過濾器之串聯組態的小批量實驗結果的進料通量與泵遍數及所需面積/流率的圖形。

圖7為說明前向模式回收程序的示意圖。

圖8為說明反向模式回收程序的示意圖。

圖9為說明具有兩個循環槽之實驗性滲濾系統的示意圖。

圖10為實驗性第一連續滲濾循環的壓力改變、跨膜壓力、產物回收UV讀取及滲透物/緩衝液消耗體積隨時間的圖形。

圖11為四個實驗性連續滲濾循環的壓力改變、跨膜壓力、產物回收UV讀取及滲透物/緩衝液消耗體積隨時間的圖形。

圖12為同一膜上DF之4個連續循環的TMP及累積滲透物體積對滲濾時間的圖形。

圖13為描述於圖9至圖12之實驗中執行的四個連續滲濾循環之循環可變性結果的表。

圖14為圖9至圖13之四個連續滲濾循環之產率與質量平衡結果的表。

圖15為圖9至圖14之四個連續滲濾循環之後無清潔情況下獲得的膜滲透率之圖形。

【實施方式】

定義

【0015】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域的一般技藝人士通常所理解相同的含義。

【0016】 如本文所用，除非上下文以不同方式明確指出，否則單數形式「一 (a/an)」及「該」包括複數形式。

【0017】 「連續滲濾程序」或「CDF程序」在本文中用以指在最低限度不間斷往滲濾組件之流入或自滲濾組件之流出下，藉由添加緩衝液與移除滲透物以發生液體樣本的緩衝液交換所藉由之程序。

【0018】 「連續滲濾組件」或「CDF組件」在本文中用以指經建構以用於連續滲濾程序中且含有一個或多個過濾模組（例如，TFF組件）的過濾組

件。

【0019】 「TFF組件」及「TFF系統」在本文中可互換地用以指流體沿著在系統之過濾模組中的過濾膜表面切向行進之切向流過濾組件。

【0020】 「SPTFF組件」及「SPTFF系統」在本文中互換地用以指經建構以用於單程模式中之操作的單程切向流過濾系統，其中流體僅通過系統一次。

【0021】 「過濾組件」指包含以下各者之一個組件：一個或多個過濾單元或過濾模組，例如（包括但不限於）卡匣、螺旋迴繞過濾器、被膜或中空纖維過濾器。過濾組件可包括串聯或並聯操作之一個或多個過濾單元或過濾模組。串聯操作指先前模組之滲餘物變成後續模組之進料的模組。

【0022】 「卡匣」指包含堆疊式過濾（例如，超過濾或微過濾）膜薄片之匣或平板過濾元件。

【0023】 「螺旋迴繞過濾元件」指包含過濾膜薄片以及視情況圍繞中心核心迴繞之分離器材料的過濾器元件。

【0024】 「被膜」指包含在無固持器匣內包含過濾膜薄片基質或過濾材料的過濾元件。

【0025】 「中空纖維過濾元件」指包含一束過濾膜管之過濾器元件。

【0026】 「過濾膜」指用以在過濾程序（例如，TFF程序、滲濾程序）中將進料分離成滲透物流及滲餘物流的選擇性滲透膜。過濾膜包括（但不限於）超過濾（ultrafiltration；UF）膜、微過濾（microfiltration；MF）膜、逆滲透（reverse osmosis；RO）膜及奈米過濾（nanofiltration；NF）膜。

【0027】 術語「超過濾膜」及「UF膜」通常定義為具有在約1奈米至約100奈米之範圍內之孔徑的膜，或替代定義為以道爾頓為單位表達且縮寫為MWCO的薄膜之「載留分子量」。在各種實施方式中，本發明利用具有在約1,000至1,000,000道爾頓之範圍內的額定MWCO的超過濾膜。

【0028】 術語「微過濾膜」及「MF膜」在本文中用以指具有在約0.1微米至約10微米之範圍內的孔徑之膜。

【0029】 術語「進料」、「進料樣本」及「進料流」指傳送（例如，連續、按批量）至過濾模組以進行過濾的溶液。傳送至過濾模組以供過濾之進料可為，例如來自系統外部或內部之進料容器（例如，容器、槽）之進料，或在滲濾系統上游之先前過濾模組的管中流動的滲餘物。

【0030】 「產物」指進料樣本中之目標化合物。通常，產物將為所關注之生物分子（例如蛋白質），如單株抗體（monoclonal antibody；mAb）。該產物可駐留於滲餘物或滲透物中或兩者之中。

【0031】 術語「過濾」一般指使用膜將進料樣本分離成兩道流，即滲透物流及滲餘物流的動作。

【0032】 術語「滲透物」及「濾液」指進料之已通過膜滲透的部分。

【0033】 術語「滲餘物」指溶液已藉由膜保留的部分，且滲餘物為富含保留物質的流。

【0034】 「進料管線」或「進料通道」指用於將進料自進料源（例如，進料容器）傳遞至過濾組件中的一個或多個處理單元的導管。

【0035】 「滲餘物管線」或「滲餘物通道」指過濾組件中用於攜載滲餘物的導管。

【0036】 「滲透物管線」或「滲透物通道」指過濾組件中用於攜載滲透物的導管。

【0037】 術語「複數個」在本文中用以描述處理單元時，指兩個或多於兩個處理單元（例如，兩個或多於兩個過濾單元）。

【0038】 「流體地連接」指過濾組件之兩個或多於兩個元件藉由一個或多個導管（例如，進料通道、滲餘物通道、滲透物通道）連接，使得液體可自

一個元件流動至另一元件。

【0039】 「處理」指對含有關注產物之進料進行過濾（例如，藉由TFF）且隨後以濃縮或純化形式回收產物的動作。

【0040】 「循環槽（cycle tank、cycling tank）」在本文中用以指經建構以儲存流體之容器，該容器可經一次性或單次使用且例如由塑膠、玻璃或金屬製成，且能夠接收或包括一內部混合器以混合所存之流體，包括例如習知批量槽、袋子及一次性使用袋子，。循環槽（cycle tank、cycling tank）亦可一體式地建構於進料管線或進料通道中，使得其可捕獲一進料體積，且不需要另外且不同的元件。對於本文中描述之槽較佳的是展現良好的混合，以便達成執行效率。此舉可藉由，例如使用內部混合器及/或槽及滲餘物流入口之協助混合的設計來實現。滲濾液可直接添加至槽，但較佳的是在組合式流體引入至槽之前，將滲濾液添加至滲餘物管線。

【0041】 「泵」本文中用以指經建構以給予如引入重力流之流，從而施加壓力差至流體的方法或裝置，包括例如磁浮泵、蠕動泵或隔膜泵。

【0042】 「跨膜壓降」為跨越過濾膜之模組平均壓降。

【0043】 「交叉流」為過濾模組之入口與出口之間的滲餘物流率。除非另行說明，否則「交叉流」指平均交叉流。

【0044】 「滲透物通量」指過濾模組之滲透物通道中滲透物的面積正規化流率（例如，公升/小時/m²，LMH）。

【0045】 「交叉流通量」指過濾模組之進料通道中滲餘物的面積正規化平均流率（例如，公升/分鐘/m²，l mm）。

【0046】 「閥」指使流體流停止及將流體重新導向流過系統導管之方法或組件。此閥可包括在開放系統中之槽之間實體地移動之管、「捏縮」導管、開關閥、控制閥及多埠閥。

【0047】 實施例實施方式之描述如下。

用於連續生產之滲濾系統及方法

【0048】 在生物醫藥工業中，滲濾傳統上以分批法執行，在該分批法中，樣本經過數次反覆過濾，其中緩衝液交換在數次反覆上逐漸發生。傳統分批滲濾為固有不連續程序，此係由於在樣本經數次反覆過濾時，產物至滲濾系統之流入及自滲濾系統之流出停止。隨著生物醫藥工業邁向針對其數個單元操作（例如，灌注生產及採集、流通層析、單程濃縮）之連續處理，需要能夠提供產物之連續流入及流出的滲濾方法及系統。雖然串聯滲濾可提供產物之連續流入及流出，但此等系統需要不合意地大的膜面積及緩衝液體積，且在cGMP環境中使多個流平衡變得極難操作。需要可在連續生產程序中執行滲濾的滲濾系統及方法，該連續生產程序並不需要不合意地大的膜面積及緩衝液體積，且係易於操作的。

【0049】 習知的分批滲濾一般在執行歷時僅幾小時，以使經過多次抽汲遍數之蛋白質降解最小化，管理生物負荷，且以時間上慮及預處理及後處理操作步驟，使分批生產管線平衡。循環使用允許對平衡生產管線之連續操作、更長之針對減小之面積需求的膜利用，且在不添加顯著的複雜度下，使得緊湊型系統能夠利用滅菌或消毒組件來管理生物負荷。

【0050】 在本發明之方法及系統中，分批滲濾可作為核心操作執行以實現緩衝液交換，其中藉由兩個或多於兩個循環槽提供在進料樣本之間循環的操作。因此，總分批體積之多個等分經提供以進行滲濾，導致產物至滲濾系統之連續流入及自滲濾系統之連續流出。此類滲濾系統可安置於任何存在於上游或下游的程序或單元操作之間，例如在SPTFF、反應層析、淨化及/或病毒過濾單元操作之間。多個此類滲濾系統可串聯或並聯地執行，且可包括邊界產物，諸如層析珠粒、細胞基質或吸附聚合物，在該等吸附聚合物處，產物在使用膜進

行之一系列連續步驟中經依序吸附、洗滌、溶離及更新以促進分離及滯留。

【0051】 滲濾系統100之實施例展示於圖1中，且包括第一循環槽102、第二循環槽104及連續滲濾組件124。循環槽102、104中之每一者藉由流體導管116a、116b連接至樣本容器110。樣本容器110可為任何經建構以儲存樣本或將樣本自上游位置投送的容器。樣本容器110亦可為一尺寸經建構以固持連接至上游程序之較大體積的流體導管之段長。

【0052】 滲濾系統100進一步包括閥132、134、136及138。樣本閥132可經雙態觸發以控制通過流體導管116a、116b中之任一者的流體樣本，使得樣本被投送至第一循環槽102或第二循環槽104。緩衝液閥134可經雙態觸發以控制自緩衝液容器154及滲濾泵152、通過流體導管156a、156b中任一者的緩衝液溶液流動，使得緩衝液經傳送至第一循環槽102或第二循環槽104。進料閥136可經雙態觸發以控制樣本溶液自第一循環槽102或第二循環槽104中任一者，通過流體導管126a、126b，至連續滲濾組件124的流動。最後，滲餘物閥138可經雙態觸發以導引退出連續滲濾組件124之滲餘物流，經由流體導管128a、128b以返回至循環槽102、104，或經由流體導管128c以退出系統，視情況在傳送至產物容器140之前儲存於保存槽148中。產物容器140可為滲餘物以最終形式捕獲以供終端使用者使用的最終填滿步驟。視情況，滲餘物壓力控制閥139位於連續過濾組件124與滲餘物閥138之間。

【0053】 具有如圖1中之所有元件的滲濾系統200之另一實施例展示於圖2中。另外，在此實施例中，第一過濾泵112及第一過濾組件114視需要位於樣本容器110與循環槽102、104之間。第二過濾泵142及第二過濾組件144視需要位於循環槽102、104下游，於槽102、104及產物容器140之間。

【0054】 滲濾前準備及滲濾後清潔元件可視需要包括於滲濾系統200中。舉例而言，關於滲濾前準備，用於儲存水（例如，逆滲透去離子（reverse

osmosis deionized ; RODI) 水) 及再生溶液 (例如, 清潔劑、酶類、酸、鹼等) 之容器180、182與第一清潔閥172流體連通, 該第一清潔閥選擇性地將緩衝液及再生溶液流動導引至連續過濾組件124。第二清潔閥174及第三清潔閥176亦可經包括以導引清潔溶液流至連續過濾組件124且自連續過濾組件124離開。

【0055】 閥132、134、136及138視需要連接至控制器160, 如由圖2中之虛線所展示。控制器160可經建構以雙態觸發閥132、134、136及138, 如下文進一步描述。控制器160亦可控制第一過濾泵112、第二過濾泵142、進料泵122、滲濾泵152及滲餘物壓力控制閥139中任一者的操作。控制器160亦可視需要控制清潔元件, 包括清潔閥172、174、176。自第一過濾泵112及第二過濾泵142、進料泵122、滲濾泵152、滲餘物壓力控制閥139以及清潔閥172、174、176至控制器160的連接亦在圖2中以虛線表示。控制器160可進一步藉由自位於裝置之元件的感測器所接收之資訊, 來監控滲濾過程, 該等感測器提供例如樣本之壓力、重量、體積、流量、時間及/或濃度讀數。舉例而言, 重量感測器可包括於循環槽102、104中或保存槽148中; 位於閥132、134、136、138、172、174、176處或附近之感測器可提供壓力、流率及/或流體體積讀數。為了清楚表示圖1之圖式, 此等感測器及其與控制器160之各別連接並未展示, 但應理解, 感測器可位於系統之任一組件, 包括位於組件之間的流體導管處或附近。控制器160可經建構以控制滲濾之起動、緩衝液添加速率及體積、回收清洗次數及系統之其他程序, 包括清潔、沖洗、整合性測試及再生程序。

【0056】 在滲濾組件124持續操作同時, 可係切換閥或多埠閥之閥132、134、136及138的建構允許主要產物流動在填充、滲濾及產物回收操作之間循環。

【0057】 圖3A至圖3N說明使用圖2之滲濾系統200之連續滲濾程序的實施

例。視情況，可執行初始使用前膜沖洗操作，如由粗箭頭301a、301b（圖3A）所示。特定言之，第一清潔閥172、第二清潔閥174及第三清潔閥176經雙態觸發以導引來自容器180之水流通過連續過濾組件124。藉由沿著流體導管128a、128b、128c關閉之滲餘物閥138及開啟之清潔閥176，水在膜清洗之後經導引以脫離滲濾系統200。另外，一選擇性的使用前膜平衡操作可在滲濾之前執行，如由粗箭頭302a、302b（圖3B）所示。特定言之，第一清潔閥172、第二清潔閥174及第三清潔閥176經雙態觸發以導引來自容器154之緩衝溶液流通過連續過濾組件124。

【0058】 在起動滲濾程序之後，閥132經雙態觸發以將產物流動自樣本容器110導引至第一循環槽102，如由粗箭頭303a（圖3C）所示。視情況，緩衝溶液流在用樣本溶液填滿槽之前或與其同時，可經引入至第一循環槽。濃縮步驟可視情況藉由第一過濾組件114執行，以在滲濾之前濃縮樣本。如自圖3C至圖3N將瞭解，在起動滲濾程序之後，至滲濾系統200之入流可保持連續，直至樣本接近處理完成。

【0059】 一旦第一循環槽102含有足以開始滲濾樣本之第一批量的體積，閥132在第一批量的滲濾開始同時，便經雙態觸發以改變樣本之流動方向至第二循環槽，如由粗箭頭303b（圖3D）所示。特定言之，閥136及138經雙態觸發以投送樣本之第一批量的流至且自滲濾組件124及第一循環槽102離開，如由粗箭頭304a所示。在第一批量之滲濾期間，閥134經雙態觸發以將緩衝溶液導引至第一循環槽102，或導引至通向第一循環槽之流體導管，如由粗箭頭304b所示。如自圖3D至圖3N將瞭解，在起動滲濾之後，滲濾組件124可保持在連續操作，直至樣本接近處理完成。

【0060】 一旦對於樣本之第一批量的處理條件已被滿足，樣本便如由粗箭頭305（圖3E）所示，經投送至保存槽148以供儲存，直至產物回收開始。保

存槽148及任何藉由滲濾組件144所進行之樣本後續過濾為選擇性的。樣本可取而代之藉由一流體導管直接投送至下一處理程序或回收階段。隨著樣本之第一批量的產物被投送至保存槽148，流至滲濾系統200之樣本流動繼續至第二循環槽104，如由粗箭頭303b所示。樣本之第一批量之產物的回收可視情況包括緩衝液沖洗，如由粗箭頭306a、306b（圖3F）所示，及如下文進一步描述。

【0061】 在樣本批量之滲濾之間，循環槽102可視情況經沖洗，如由粗箭頭307a、307b（圖3G）所示，下文進一步描述。

【0062】 一旦第二循環槽104含有足以開始滲濾之樣本第二批量的體積，閥132便在第二批量之樣本的滲濾開始同時，經雙態觸發以回復樣本至第一循環槽102之流動方向，如由粗箭頭303a（圖3H）所示。特定言之，閥136及138經雙態觸發以投送樣本第二批量流動至且自滲濾組件124及第二循環槽102離開，如由粗箭頭308a所示。在第二批量之滲濾期間，閥134經雙態觸發以將緩衝溶液導引至第二循環槽104，或導引至通向第一循環槽之流體導管，如由粗箭頭308b所示。

【0063】 一旦對於樣本第二批量之處理條件已被滿足，樣本便如由粗箭頭309（圖3I）所示，經投送至保存槽148以供儲存，直至另一產物回收步驟開始。

【0064】 一旦保存槽148含有足以開始產物回收之體積，樣本流便經由第二過濾泵142及第二過濾組件144，自保存槽148投送至容器140，如由粗箭頭310（圖3I）所示。如自圖3I至圖3N將瞭解，在起動自保存槽148之產物回收之後，來自滲濾系統200之流出可保持連續，直至樣本完成處理。

【0065】 如同樣本之第一批量一般，樣本之第二批量的產物之回收可視情況包括緩衝沖洗，如由粗箭頭311a、311b（圖3J）所示。在樣本批量之滲濾之間，循環槽104可視情況經沖洗，如由粗箭頭312a、312b（圖3K）所示。

【0066】 在選擇上，快速膜再生程序可在樣本批量之滲濾之間執行，如由粗箭頭313a至313d（圖3L）所示，在該快速膜再生程序中，滲濾組件124以緩衝液、水及/或再生溶液清洗及/或回洗。此再生程序可在不中斷來自系統之流入物及流出物情況下發生，此係由於樣本之流入可持續被投送至多個循環槽中之一者（例如，至第一循環槽102，如由圖3L中之粗箭頭303a所示），且樣本之流出物可持續被投送遠離保存槽148（如由粗箭頭310所示）。

【0067】 一旦樣本之第二批量之滲濾以及任何可選之緩衝液沖洗或再生程序完成，樣本之第三批量的滲濾開始，在該樣本之第三批量的滲濾中，投送來自第一循環槽102之樣本，且投送緩衝溶液至該第一循環槽，如由粗箭頭304a、304b（圖3M）所示。系統持續在循環槽102與104之間交替填滿與連續滲濾數個批量之樣本。在此循環中，滲濾組件124可處於連續操作。另外，流至且自系統之流入及流出（如由粗箭頭303a、303b及310所示）亦可為連續的。

【0068】 一旦樣本所有批量的滲濾接近完成，至系統之流入及過濾組件124之操作便可停止，同時允許完成產物之回收，如圖3N中所示。

【0069】 雖然滲濾系統100及200展示為包括兩個循環槽102、104及一個保存槽148，但其他建構係可能的。舉例而言，三個、四個、五個或更多循環槽可包括於系統中。另外，如上文所提及，包括儲料槽係可選的。滲濾系統之替代性建構展示於圖4中。滲濾系統300包括第三循環槽106，其中該第三循環槽可為另一單元操作。閥134a、136a及138a經建構以分別投送緩衝液流、進料流及滲餘物流至/自三個循環槽102、104及106中之任一者。系統300進一步包括經建構以控制自三個循環槽102、104及106中之任一者流出的樣本流動之出口閥146。因此，循環槽102、104及106中之任一者在滲濾之前或之後可儲存一批量之樣本，且滲濾程序可在三個槽之間循環。

【0070】 滲濾系統100、200、300可進一步視情況包括額外滲濾組件，使

得除在槽之間循環外，滲濾程序可並聯操作及/或在滲濾組件之間循環。

【0071】 在一個實施方式中，本發明之系統涵蓋係切向流過濾（tangential flow filtration；TFF）組件的連續滲濾組件。TFF組件可包括卡匣、螺旋迴繞過濾器元件、被膜或中空纖維過濾器元件。TFF為緩衝液交換提供一種有效率的方法，而亦使樣本能於同個單元操作中濃縮。因此，TFF在用於滲濾程序係有利的。

【0072】 在另一實施方式中，本發明之系統包括TFF組件，其位於滲濾組件（例如，過濾組件114及144）上游及/或下游，以在滲濾之前/之後濃縮樣本。此類TFF組件可為單程TFF組件（SPTFF）。SPTFF組件及使用同一後續滲濾的方法有利地允許較高產物回收率，經由利用緩衝液沖洗程序來進行，如下文將進一步描述。在緩衝液清洗程序中無最終SPTFF步驟情況下，經回收之產物將藉由額外緩衝液稀釋。

【0073】 在實施方式中，本發明之滲濾系統包括標準生物生產設備，如習知批量槽、泵及控制閥。系統進一步包括切換閥及/或多埠閥，其與循環槽及滲濾組件流體連通，以允許在滲濾組件持續地操作時，主要產物之流動在填充、滲濾及產物回收操作之間循環。

【0074】 本發明之系統及方法有利地允許較小等分之產物經歷滲濾，同時提供連續生產。藉由對較小等分進行滲濾，處理時間、且因此抽汲遍數之數目可較典型批量滲濾程序短。需要限制樣本之抽汲遍數的數目，此係由於生物分子在行進通過泵及過濾設備同時可能受到損傷，導致較低之產物產量。另外，此類系統及方法可與其他處理操作串聯使用，同時亦滿足對生物處理操作的高緩衝液交換要求。藉由將樣本分段成多個等分，可使用較小循環槽及過濾組件，從而提供較小系統足跡及較小循環時間。此外，藉由經連續操作之滲濾組件依序執行多個產物循環，在傳統批量滲濾中發生的批量之間的閒置時間被

消除。藉由滲濾組件之持續操作，可增加每單位膜面積負載之蛋白質，使得特別是對於大型操作而言，於程序結束時丟棄膜（且因此消除清洗時間、清洗液）、以及再次使用及重新驗證效果變得更為經濟可行。

【0075】 在實施方式中，在每一滲濾循環結束時保持充分的時間，以提供緩衝液清洗以回收較大量的產物（圖3F、圖3J）。緩衝液清洗可藉由例如引入緩衝溶液、空氣或重力抽汲，以推動位於滲濾組件之膜或其中，或者流體導管/管路中的額外產物回至當前循環槽（亦被稱作回洗或沖洗）來執行。循環槽之內容物接著提供為後續單元操作之進料。在替代上，樣本可首先自循環槽抽出，且接著由緩衝液跟隨至一另外的產物收集槽中，其內容物隨後提供為下一單元操作的進料。

【0076】 在其他實施方式中，在每一滲濾循環結束時保持足夠時間，以提供對膜執行之快速再生循環，此舉可協助在擴展循環操作上維持恆定滲濾通量。快速再生循環可不需在滲濾循環之後執行，且可週期性地或在按所需基礎上予以調用。

【0077】 又在其他實施方式中，在所有滲濾循環之後，系統經歷完整或部分就地清潔（clean-in-place；CIP）程序。或者或另外，替換所有或一些流體導管及系統元件。舉例而言，包括一次性模組之TFF過濾組件可具有該移除並丟棄之模組，或包括一次性袋子之循環槽可具有此類丟棄之袋子。

【0078】 滲濾可藉由各種控制方法來執行。在一個實施方式中，連續滲濾程序為樣本之總體積在整個滲濾過程中維持定值的恆定體積滲濾程序。在恆定體積滲濾程序中，緩衝液以與移除濾液相同之速率添加至循環槽。或者，可執行習知批量滲濾程序，在該等程序中，大體積之滲濾緩衝液添加至循環槽，且樣本經歷重複之濃縮過濾，直至達到某滲餘物體積。當達到某滲餘物體積時，再添加額外緩衝液，且此過程重複直至已添加了所需總體積之緩衝液。

【0079】 在另一實施方式中，本發明之連續滲濾程序為最佳滲濾程序。在最佳滲濾程序中，允許產物之體積及濃度在整個程序中沿著受控路徑改變，以最佳化針對特定應用之緩衝液使用、產物產率及緩衝液交換。最佳滲濾程序可特別適合於如下操作：需要移除部分保持於樣本中的組份，如在除交換緩衝液之外亦涉及自含有核酸產物之樣本分離蛋白質的滲濾程序。

【0080】 用於滲濾之控制方法可藉由各種控制策略來實現。在一個實施方式中，連續滲濾程序經由監控及調整TFF膜交叉流及跨膜壓力（transmembrane pressure；TMP）來控制。TFF膜交叉流可藉由調整進料流速率、滲餘物流率、平均交叉流速率、及/或進料泵之壓降設定點來控制。TMP可藉由滲餘物壓力控制閥或藉由施加至循環槽之覆蓋壓力來控制。在滲濾期間，再循環產物體積可經控制為恆定設定點（例如，恆定體積滲濾），或基於使循環槽中之產物及/或緩衝液物質的濃度最佳化之演算法，設定為可變設定點（例如，最佳滲濾）。體積控制可藉由位準探針或藉由與循環槽相關聯之測力器來監控。替代上，流量計、累計裝置及/或重量標尺可用以量測緩衝液添加流率及滲透物移除流率。此等量測值可提供至控制器（例如，控制器160），該控制器可監控滲濾程序且藉由雙態觸發閥或調整抽汲速度來實現對交叉流及TMP的調整。

【0081】 對滲濾之端點控制亦可藉由各種端點控制策略來實現。在一個實施方式中，滲濾端點可係基於如下各者：如藉由位於系統之流體導管及槽處或附近的流量累計器或重量標尺量測的添加之滲濾緩衝液的累計體積及/或移除之滲透物的累計體積，或者基於時間之量測值。在另一個實施方式中，滲濾端點可基於顯示緩衝液充分交換已發生的滲透物或滲餘物流之可量測性質而觸發。舉例而言，滲濾端點可為諸如傳導性減小之溶液調整，其中滲濾經執行以在諸如TFF或離子交換層析法程序之下一步驟之前減小傳導率。可量測性質之

實施例包括在管線上或管線內賦形劑、雜質或目標產物濃度的pH值、傳導率、折射係數、UV、渾濁度、粒度量測或近即時直接量測（例如，如藉由高效液相層析（high - performance liquid chromatography；HPLC）或其他分析性設備所量測）。

【0082】 產物回收亦可藉由各種回收策略實現。在一個實施方式中，流率及/或抽汲速度設定點針對進料泵及/或滲濾泵（例如，泵122、152）監控。在另一實施方式中，槽回收端點基於以下各者來監視並控制：自位準、重量及/或空氣感測器獲得之量測值、所量測之體積累計值、定時抽汲持續時間或能感測槽為空的其他方法。

【0083】 最後，緩衝液清洗回收可藉由各種回收策略來控制。在一些實施方式中，緩衝液清洗基於緩衝液抽汲流速、速度及/或排出壓力來監視及控制。緩衝液清洗端點可藉由清洗持續時間、累計之體積、緩衝液容器重量之回收容器、空氣感測器或蛋白質/緩衝溶液的其他可量測性質，諸如紫外輻射（UV）信號觸發。

【0084】 在一些實施方式中，除實現緩衝液交換外，連續滲濾系統及方法亦可視需要提供相對低分子量物質自其他樣本成分的過濾。可滲透成分自保持成分過濾的實施例包括鹽自蛋白質、蛋白質自核酸、蛋白質產物自細胞或絮凝物、病毒及宿主細胞蛋白質自細胞、複性試劑與蛋白質、醇自蛋白質、未反應之聚乙二醇（polyethylene glycol；PEG）自聚乙二醇化蛋白質、未反應之毒素自抗體藥結合物（antibody drug conjugates；ADC）及未反應之碳水化合物自共軛疫苗的過濾。

【0085】 取決於待分離之分子，本發明之系統及方法可包括藉由微過濾、超過濾、逆滲透或奈米過濾進行之滲濾。合適滲濾膜之特定實施例包括Biomax®-30kD膜及Ultracel®-30kD膜（EMD密理博，貝德福德，MA）或其他

合適膜尺寸截止值以保留所關注成分。

【0086】 用於本發明之系統及方法中的合適緩衝溶液之實施例包括水、純化水、磷酸鹽緩衝鹽水（phosphate buffered saline；PBS）、醋酸鹽及組胺酸。

範例

【0087】 實施例1：小型批量處理之可行性

【0088】 處理小型批量（大約200 mL）樣本之可行性藉由以下在實驗室工作台規模之操作證明：使用串聯或並聯配置之一或兩個膜裝置，以多種進料通量經由標準再循環TFF系統對67 g/L多株IgG溶液執行滲濾，及判定達成8倍緩衝液交換之滲濾體積需要的時間、膜面積及抽汲遍數。

【0089】 對於並聯裝置之膜面積、抽汲遍數之間的取捨、及以進料通量函數所示之進料流率展示於圖5中，且對於串聯裝置展示於圖6中。在面積的4.4倍減小情況下，並聯建構之總執行時間為13.33小時/天，對應針對等效批量滲濾系統的3小時。判定用於滲濾之最佳面積及進料通量展示於圖5之矩形盒中。等效批量滲濾系統之程序細節展示於表1中。

表1.分批法基線

生物反應器體積	200	L	
每日之容器體積	1	Vvd	
滴定量	1.5	g/L	
純化產濾	85%	%	
蛋白質濃度最終 UFDF 進料	20	g/L	
進料之體積	12.75	L	
每日 UFDF 操作時數	20	hrs	*假設每天 4 小時的停工時間
進料流率 SPTFF I	0.64	L/hr	*或 10.6 ml 分鐘
SPTFF I 外之蛋白質濃度	67	g/L	*基於當前最佳蛋白質濃度（Copt）
至 DF 系統的進料流率	3.2		
至 DF 的進料體積	190		*或 0.190 L *假設 1 小時填充時間
安裝面積	0.22	m ²	*對於當前研究
處理時間	3	小時數	
6 lmm 下的滲透通量	29.2	LMH	
批量體積	3.8	L	

針對 10 DV 之 DF 體積	38.1	L	
所需面積	0.4345	m ²	
進料通量	6	lmm	
抽汲遍數	123	遍數	

【0090】 以低於典型批量建議之進料通量串聯或並聯流執行的低膜面積在典型所需之抽汲遍數之數目的0.3至0.6倍情況下，允許多於每日2至4倍 kg/m²。

實例2：產物回收

【0091】 前向模式（離開非循環產物收集容器，圖7）及反向模式（返回至同一循環再循環容器，圖8）兩者中的產物回收經評估以相對於針對回收需要之緩衝液稀釋之程度來量化可達成百分數回收。

【0092】 在蛋白質稀釋濃度大約30至50%之情況下，在所有四個建構中產量皆大於98%。此等資料展示於表2中。

表2.在2×0.11m² Pellicon®3再生纖維30kD C網篩及DF濃度=67 g/L情況下四個建構的產物回收率

膜組態	回收方向	回收率 (%)	池濃度 (g/L)
並聯	前向	98.3%	48.9
並聯	反向	98.2%	46.56
串聯	前向	98.2%	59.65
串聯	反向	98.2%	43.9

【0093】 來自一個保留於槽中之循環的質量平衡顯示出<1%的殘餘蛋白質，此殘餘百分比將在可用時窗內易於清洗以抽汲出，使得至後續循環中之滯後將非關注點。

實例3：程序效能及一致性

【0094】 程序效能及一致性在循環之間無清潔情況下，針對展示於圖9中之2個循環槽建構的四個連續循環予以證明。每一循環之步驟展示於表3中。結果展示於圖10至圖15中。

表3.連續儲槽循環滲濾操作步驟

步驟	端點	步驟持續時間	流率 (ml/分鐘)	備註
8 DV 滲濾	滲濾緩衝液 =8 DV (1520 ml)	~32.5 minutes	220 ml 分鐘 (1 lmm)	增大至 10 DV 將增加~8 分鐘，從而增加總 DF 時間至 38 分鐘。滲透體積較高 = 8 DV DF + 系統初始緩衝液滯留量 (~85 ml) =~1600ml
槽回收	槽經充分傾注	~3 分鐘	50 ml/分鐘	
緩衝液 回收	總回收 槽 + 緩衝液回收 =290 ml/分鐘	~3 分鐘	50 ml/分鐘	根據回收率研究，端點係基於針對回收之最小稀釋以>98 %回收率
緩衝液清洗	190ml (1 DV)	~4 分鐘	50 ml/分鐘	
總循環時間		42.5 分鐘		對於 10 DV，50.5 分鐘

【0095】 進料流、滲餘物壓力、槽準位及滲濾 (DF) 緩衝液添加在四個循環上皆成功地控制至設定點。

【0096】 循環時間、滲濾體積之數量、產率、最終蛋白質濃度及質量平衡在所有四個循環上一致。

【0097】 如圖14之單元格中由箭頭所反映，用於實驗中之容器具有保持大約2 mL體積的唇口，該2 mL之體積在槽回收期間不可回收。在此實驗中，體積在循環1及2之後並未經回收，且向前帶至循環3及4，因此在循環3及4中作為槽殘餘物顯現。此體積在循環3及4之後被收集。為了計算循環產率，在循環3及4之後收集的體積被添加至循環1及2之體積。槽設計可經最佳化以改良排水能力，或可執行緩衝液添加回收方法。

【0098】 儘管在循環之間不執行清潔，在程序通量中並無發現降解，顯示程序可能維持顯著較長的持續時間。

【0099】 本文中所引用之所有專利、公開申請案及參考之教示之全文以引用之方式併入本文中。

【0100】 雖然特別展示及描述實施例實施方式，但所屬領域中具一般知識者將理解，可在不脫離隨附申請專利範圍界定的實施方式之範疇的情況下，

在本文中做出形式及細節上的各種改變。

【符號說明】

【0101】

- 100：滲濾系統
- 102：第一循環槽
- 104：第二循環槽
- 110：樣本容器
- 112：第一過濾泵
- 114：第一過濾組件
- 116a：流體導管
- 116b：流體導管
- 122：進料泵
- 124：連續滲濾組件
- 126a：流體導管
- 126b：流體導管
- 128a：流體導管
- 128b：流體導管
- 128c：流體導管
- 132：閥
- 134：閥
- 136：進料閥
- 138：閥
- 139：保留物壓力控制閥

140：產物容器
142：第二過濾泵
144：滲濾組件
148：保存槽
152：滲濾泵
154：容器
156a：流體導管
156b：流體導管
160：控制器
172：第一清潔閥
174：第二清潔閥
176：第三清潔閥
180：容器
182：容器
200：滲濾系統
300：滲濾系統
301a：粗箭頭
301b：粗箭頭
302a：粗箭頭
302b：粗箭頭
303a：粗箭頭
303b：粗箭頭
304a：粗箭頭
304b：粗箭頭

- 305：粗箭頭
- 306a：粗箭頭
- 306b：粗箭頭
- 307a：粗箭頭
- 307b：粗箭頭
- 308a：粗箭頭
- 308b：粗箭頭
- 309：粗箭頭
- 310：粗箭頭
- 311a：粗箭頭
- 311b：粗箭頭
- 312a：粗箭頭
- 312b：粗箭頭
- 313a：粗箭頭
- 313b：粗箭頭
- 313c：粗箭頭
- 313d：粗箭頭

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種用於對液體樣本進行過濾之程序，其包含：

將一液體樣本之第一批量自一樣本容器投送至一第一循環槽；

在填滿該第一循環槽之後，藉由一連續滲濾程序將該液體樣本之該第一批量自該第一循環槽投送至一滲濾組件，該連續滲濾程序包括將藉由該液體樣本之該第一批量之滲濾產生的滲餘物投送回至該第一循環槽或一濃縮過濾組件；

在該液體樣本之該第一批量之滲濾期間，將該液體樣本之一第二批量自該樣本容器投送至一第二循環槽；

在填滿該第二循環槽之後，藉由該連續滲濾程序將該液體樣本之該第二批量自該第二循環槽投送至該滲濾組件，該連續滲濾程序包括將藉由該液體樣本之該第二批量之滲濾產生的滲餘物投送回至該第二循環槽或該濃縮過濾組件；
及

持續以使數個批量之該填充及連續滲濾以及該液體樣本之排空在該第一循環槽與該第二循環槽之間交替，直至一總產物體積經處理。

【第2項】如請求項1所述用於對液體樣本進行過濾之程序，其中該連續滲濾程序包括一切向流過濾（TFF）步驟。

【第3項】如請求項1所述用於對液體樣本進行過濾之程序，其中該液體樣本在傳送至該第一循環槽或該第二循環槽之前經濃縮。

【第4項】如請求項3所述用於對液體樣本進行過濾之程序，其中該液體樣本使用一單程切向流過濾（SPTFF）程序濃縮。

【第5項】如請求項1所述用於對液體樣本進行過濾之程序，其進一步包含在將來自該液體樣本之該第一批量及該液體樣本之第二批量的該滲餘物傳送至該濃縮過濾組件之前，將該滲餘物投送至一保存槽。

【第6項】如請求項1所述用於對液體樣本進行過濾之程序，其進一步包含

經由該濃縮過濾組件對藉由該液體樣本之該第一批量之連續滲濾產生的該滲餘物與藉由該液體樣本之該第二批量之連續滲濾產生的該滲餘物交替地進行過濾，直至一總產物體積經回收。

【第7項】如請求項6所述用於對液體樣本進行過濾之程序，其中在該濃縮過濾組件中對該滲餘物進行過濾包括一單程切向流過濾（SPTFF）步驟。

【第8項】如請求項1所述用於對液體樣本進行過濾之程序，其進一步包含在該第一循環槽及該第二循環槽中之一者處在一連續滲濾程序期間清潔該第一循環槽及該第二循環槽中的另一者。

【第9項】如請求項1所述用於對液體樣本進行過濾之程序，其進一步包含在該第一循環槽或該第二循環槽之該填滿期間清洗該滲濾組件。

【第10項】如請求項1所述用於對液體樣本進行過濾之程序，其中該連續滲濾程序係一恆定體積滲濾程序。

【第11項】如請求項1所述用於對液體樣本進行過濾之程序，其中該連續滲濾程序為一最佳體積滲濾程序。

【第12項】如請求項1所述用於對液體樣本進行過濾之程序，其進一步包含將該液體樣本之一第三批量自該樣本容器投送至一第三循環槽，且使數個批量之該液體樣本之該填滿及該連續滲濾在該第一循環槽、該第二循環層與該第三循環槽之間交替，直至回收一總產物體積。

【第13項】如請求項12所述用於對液體樣本進行過濾之程序，其進一步包含藉由一連續滲濾程序將該液體樣本之該第三批量自該第三循環槽投送至一第二滲濾組件，該連續滲濾程序包括將藉由對該液體樣本之該第三批量之連續滲濾產生的該滲餘物投送回至該第三循環槽或該濃縮過濾組件用於產物回收，其中該等滲濾組件經建構以平行操作。

【第14項】一種用於對液體樣本進行過濾之系統，其包含：

一第一循環槽及一第二循環槽；

一第一閥，其經建構以將一液體樣本之一流動導引至該第一循環槽及該第二循環槽；

一連續滲濾（CDF）組件；

一第二閥，其經建構以將該液體樣本之一流動自該第一循環槽或該第二循環槽導引至該CDF組件；

一滲濾泵；

一第三閥，其經建構以將一緩衝溶液之一流動導引至該CDF組件之傳回至該第一循環槽及該第二循環槽一滲餘物；及

一控制器，其經建構以雙態觸發該第一閥，以將該液體樣本交替地導引至該第一循環槽及該第二循環槽中的一者，同時雙態觸發該第二閥及該第三閥，以經由一連續滲濾程序將液體樣本自該第一循環槽及該第二循環槽中的另一者導引至該CDF組件，且導引該緩衝溶液至傳回至該第一循環槽及該第二循環槽中的另一者之該滲餘物。

【第15項】如請求項14所述用於對液體樣本進行過濾之系統，其中該CDF組件包含一切向流過濾（TFF）組件。

【第16項】如請求項14所述用於對液體樣本進行過濾之系統，其進一步包含在該第一循環槽及該第二循環槽上游的一單程切向流過濾（SPTFF）組件。

【第17項】如請求項14所述用於對液體樣本進行過濾之系統，其進一步包含該第一循環槽及該第二循環槽下游的一保存槽。

【第18項】如請求項14所述用於對液體樣本進行過濾之系統，其進一步包含在該第一循環槽及該第二循環槽下游的一單程切向流過濾（SPTFF）組件。

【第19項】如請求項14所述用於對液體樣本進行過濾之系統，其進一步包含一第三循環槽，其中該控制器經進一步經建構以在該連續滲濾程序中，於該

CDF組件處使該液體樣本之數個批量在該第一循環槽、該第二循環槽及該第三循環槽之間循環。

【第20項】如請求項19所述用於對液體樣本進行過濾之系統，其進一步包含經建構以與該第一CDF建構平行操作之一第二CDF組件，其中該控制器經進一步經建構以在一連續滲濾程序中於該等CDF兩者之中，使該液體樣本之數個批量組件在該第一循環槽、該第二循環槽與該第三循環槽之間循環。

【第21項】如請求項14所述用於對液體樣本進行過濾之系統，其進一步包含一滲濾緩衝液槽、與該滲濾緩衝液槽以及該第一循環槽及該第二循環槽流體連通的該滲濾泵，或經建構以將該滲餘物導入至該第一循環槽及該第二循環槽的一流體導管，其中該控制器經進一步經建構以控制該滲濾泵處之該緩衝溶液的一流率。

【第22項】如請求項14所述用於對液體樣本進行過濾之系統，其進一步包含與該第一循環槽及該第二循環槽以及該CDF組件流體連通的一進料泵，其中該控制器經進一步經建構以控制該進料泵處該液體樣本的一流率。

【第23項】如請求項19所述用於對液體樣本進行過濾之程序，其中該第三循環槽為另一單元操作。

【第24項】如請求項14所述用於對液體樣本進行過濾之系統，其進一步包含一滲濾緩衝液槽、與該滲濾槽以及該第一循環槽及該第二循環槽流體連通的該滲濾泵，或經建構以將該滲餘物導引至該第一循環槽及該第二循環槽的一流體導管，其中該控制器經進一步經建構以基於該滲濾泵處之該緩衝溶液的流率、滲透物壽命、最佳滲濾濃度或該等循環槽中任一者之該位準，而控制緩衝液遞送。

【第25項】一種用於對液體樣本進行過濾之程序，其包含：

將一液體樣本之一第一批量自一樣本容器投送至一第一循環槽；

在填滿該第一循環槽之後，藉由一連續滲濾程序將該第一批量之該液體樣本自該第一循環槽投送至一滲濾組件，該連續滲濾程序包括將藉由該液體樣本之該第一批量之滲濾產生的滲餘物投送回至該第一循環槽或一產物回收容器；

在該液體樣本之該第一批量之滲濾期間，將一第二批量之該液體樣本自該樣本容器投送至一第二循環槽；

在填滿該第二循環槽之後，藉由該連續滲濾程序將該液體樣本之該第二批量自該第二循環槽投送至該滲濾組件，該連續滲濾程序包括將藉由該液體樣本之該第二批量之滲濾產生的滲餘物投送回至該第二循環槽或該產物回收容器；
及

持續以使數個批量之該填滿及連續滲濾以及該液體樣本之排空在該第一循環槽與該第二循環槽之間交替，直至一總產物體積經處理。

【第26項】如請求項25所述用於對液體樣本進行過濾之程序，其中該產物回收容器為供一終端使用者使用的一最終產物容器。

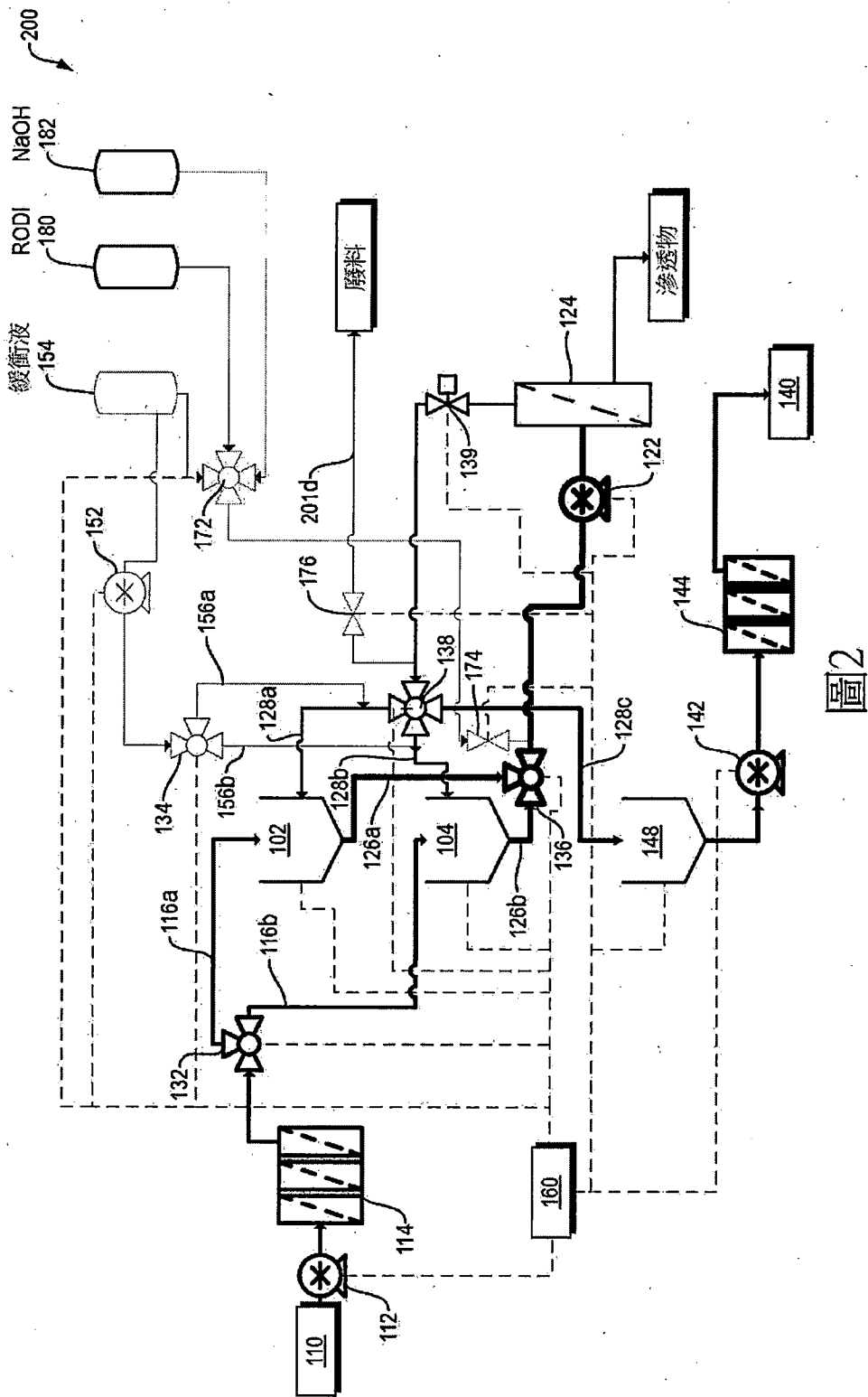


圖2

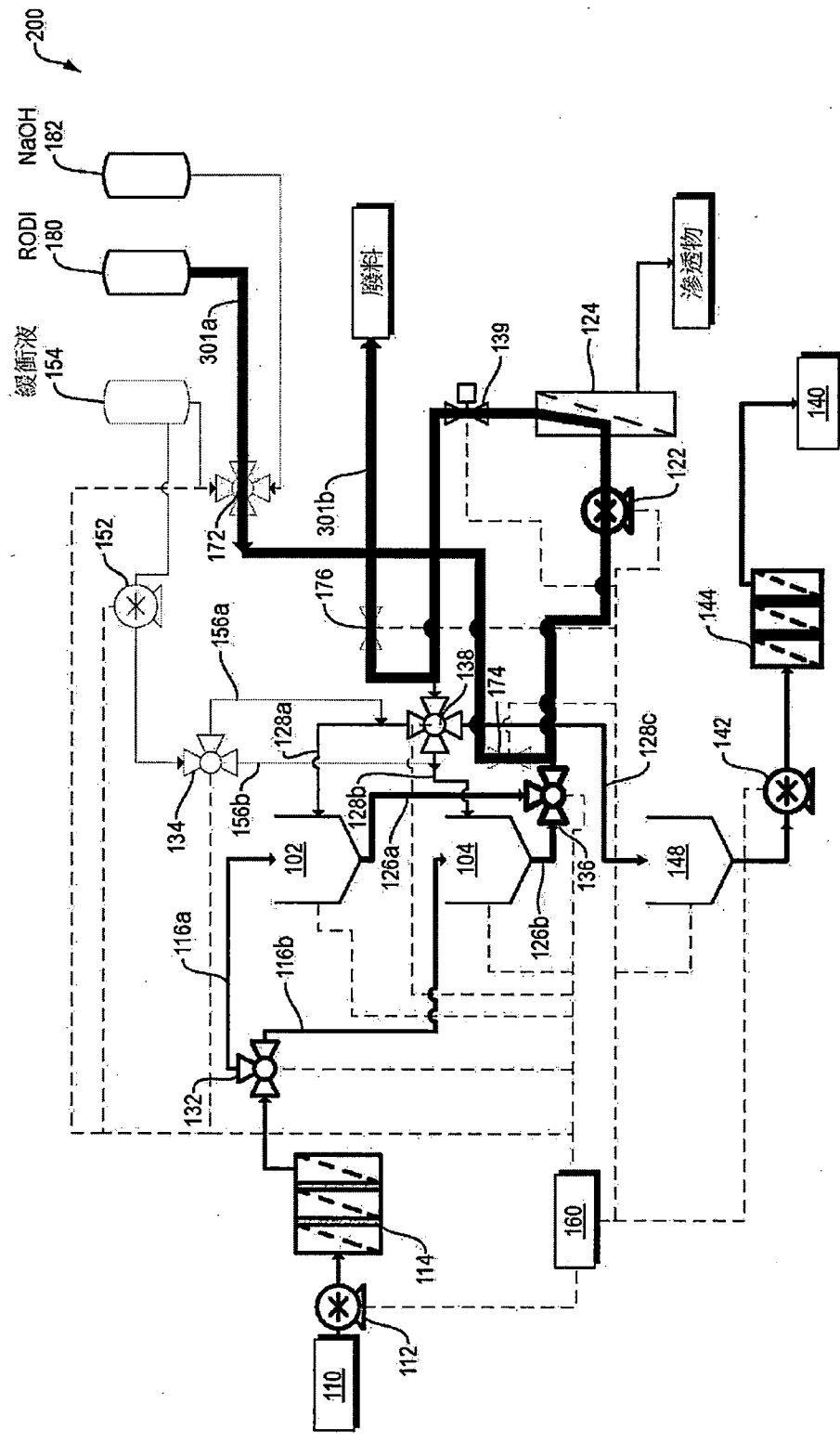


圖3A

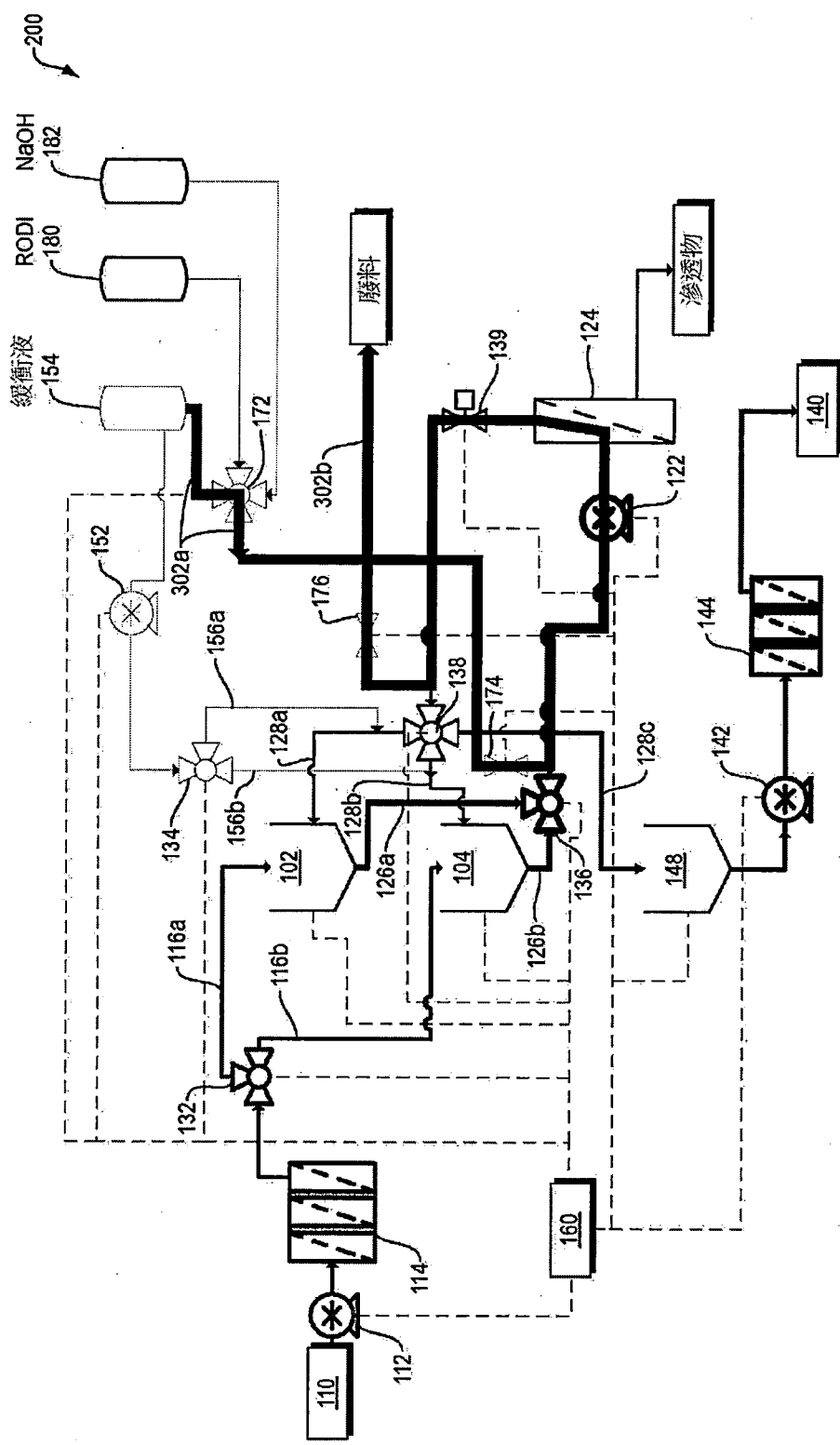


圖3B

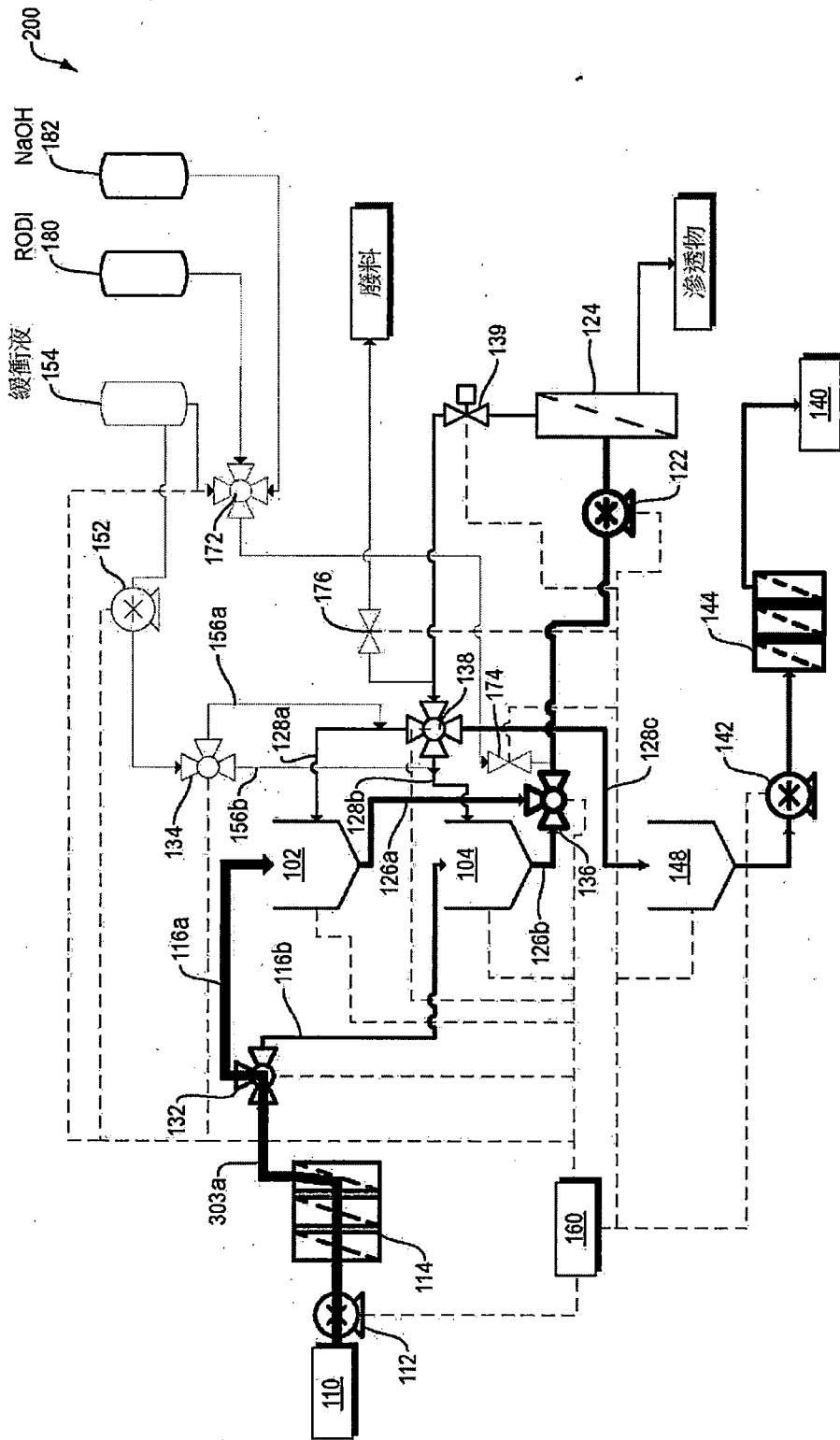


圖3C

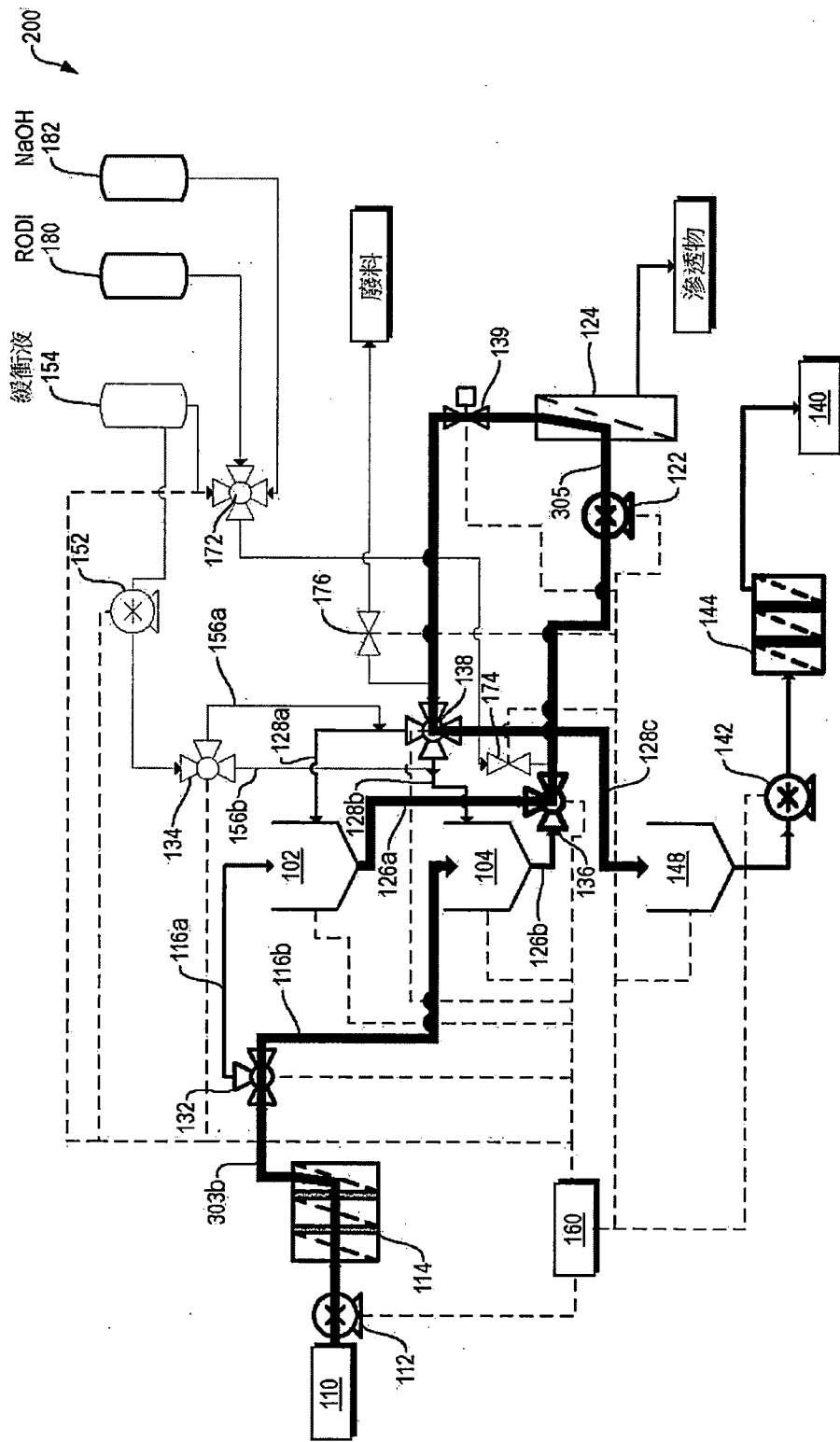


圖3E

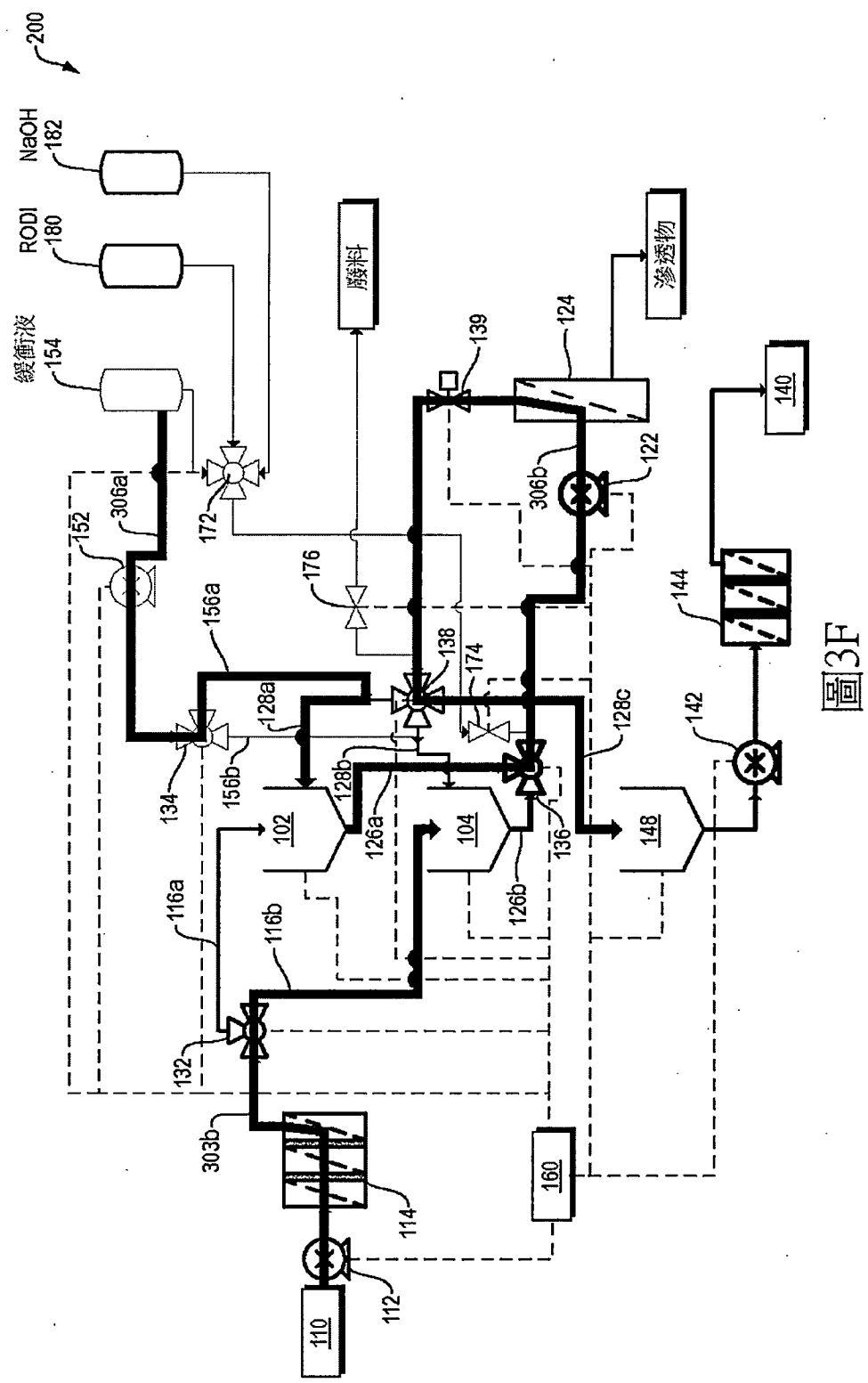


圖3F

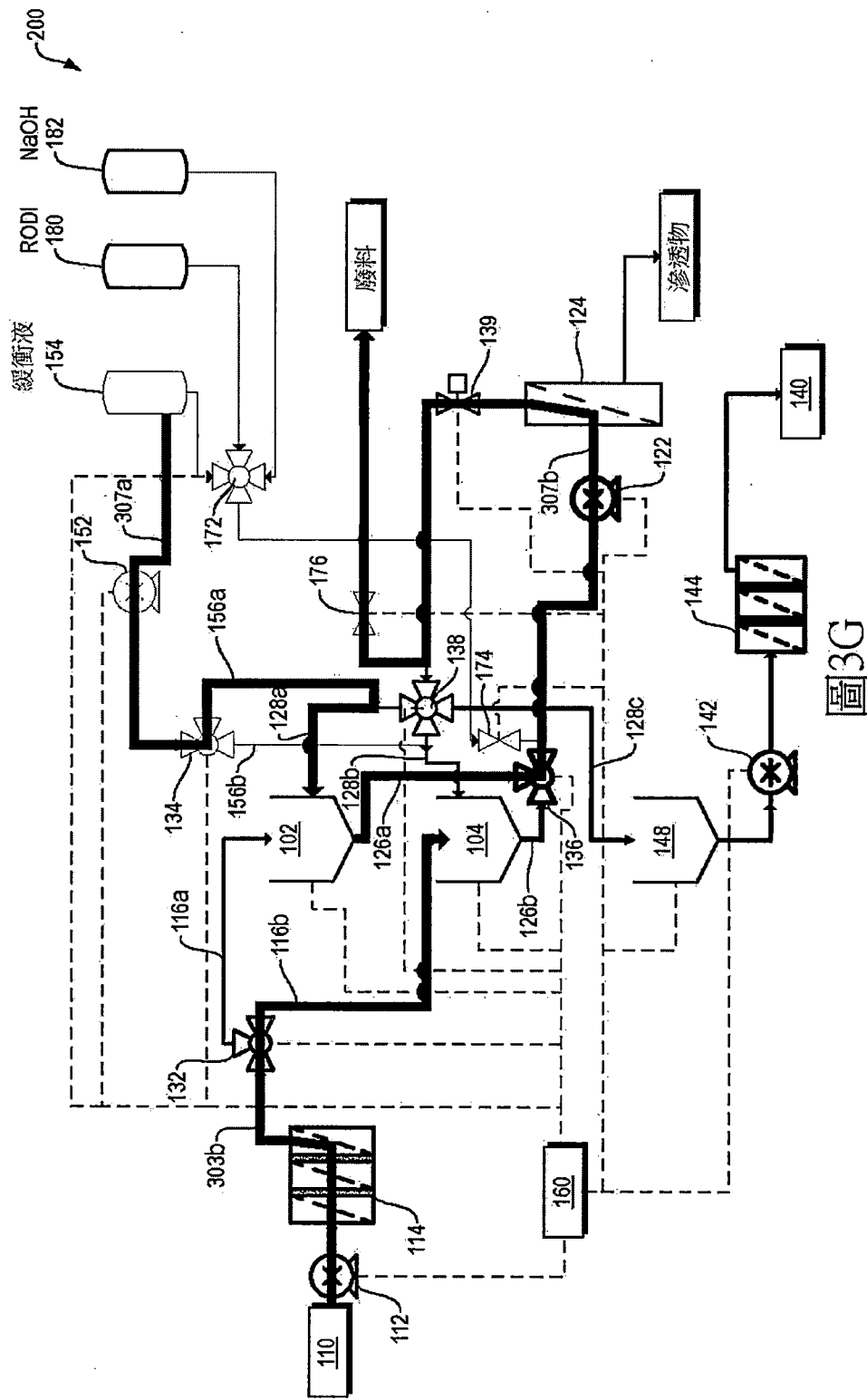


圖3G

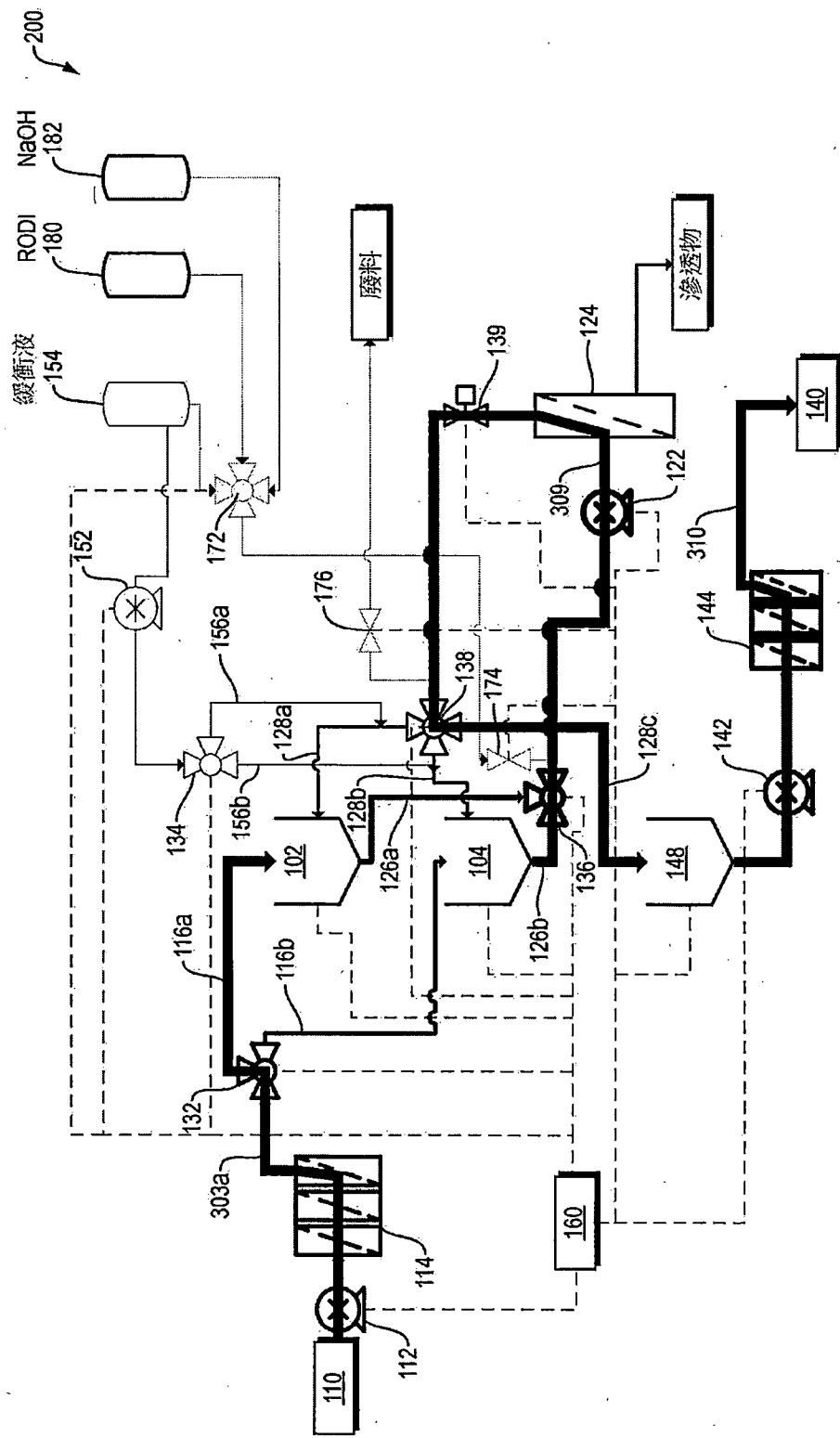


圖3I

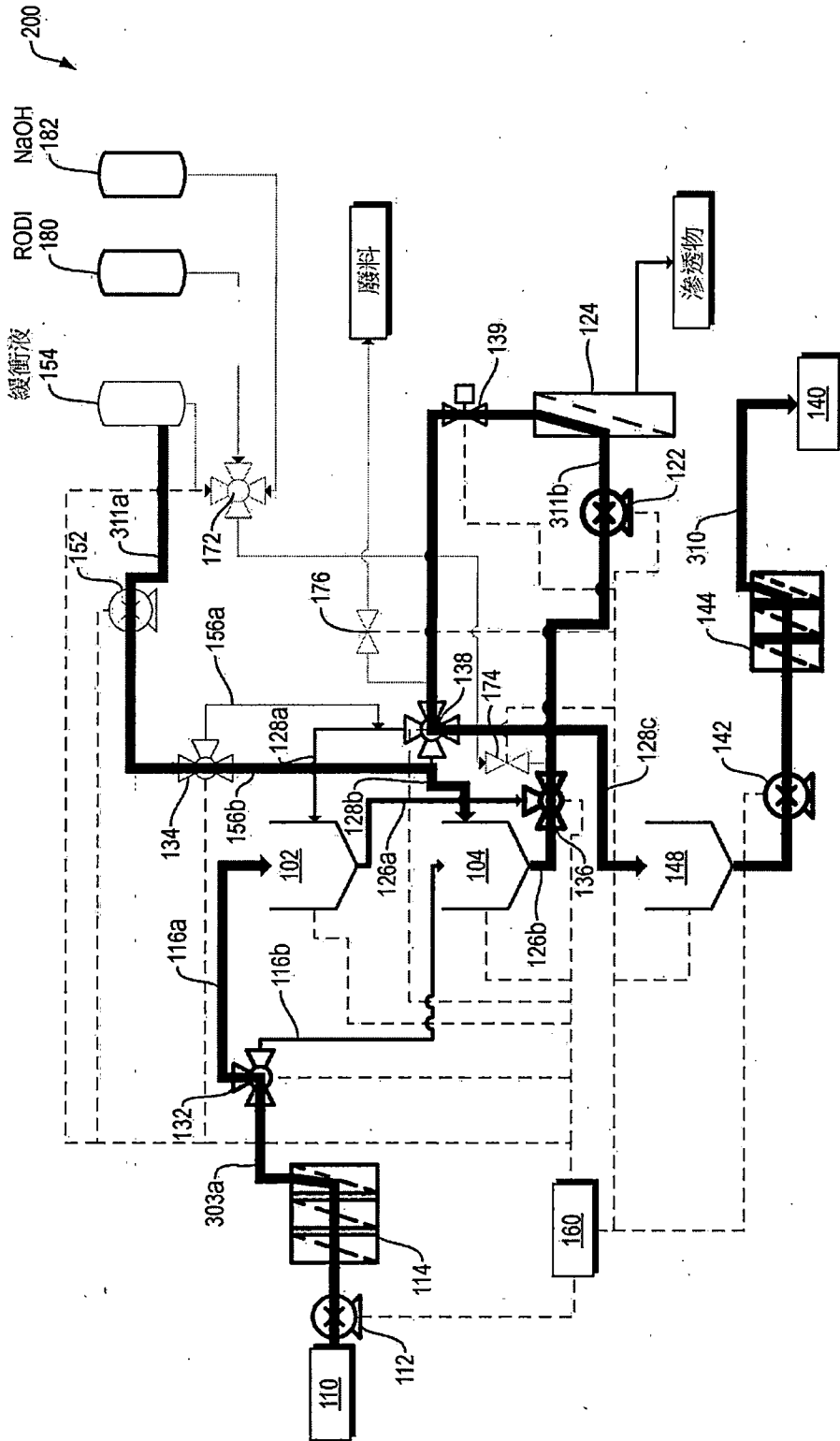


圖3J

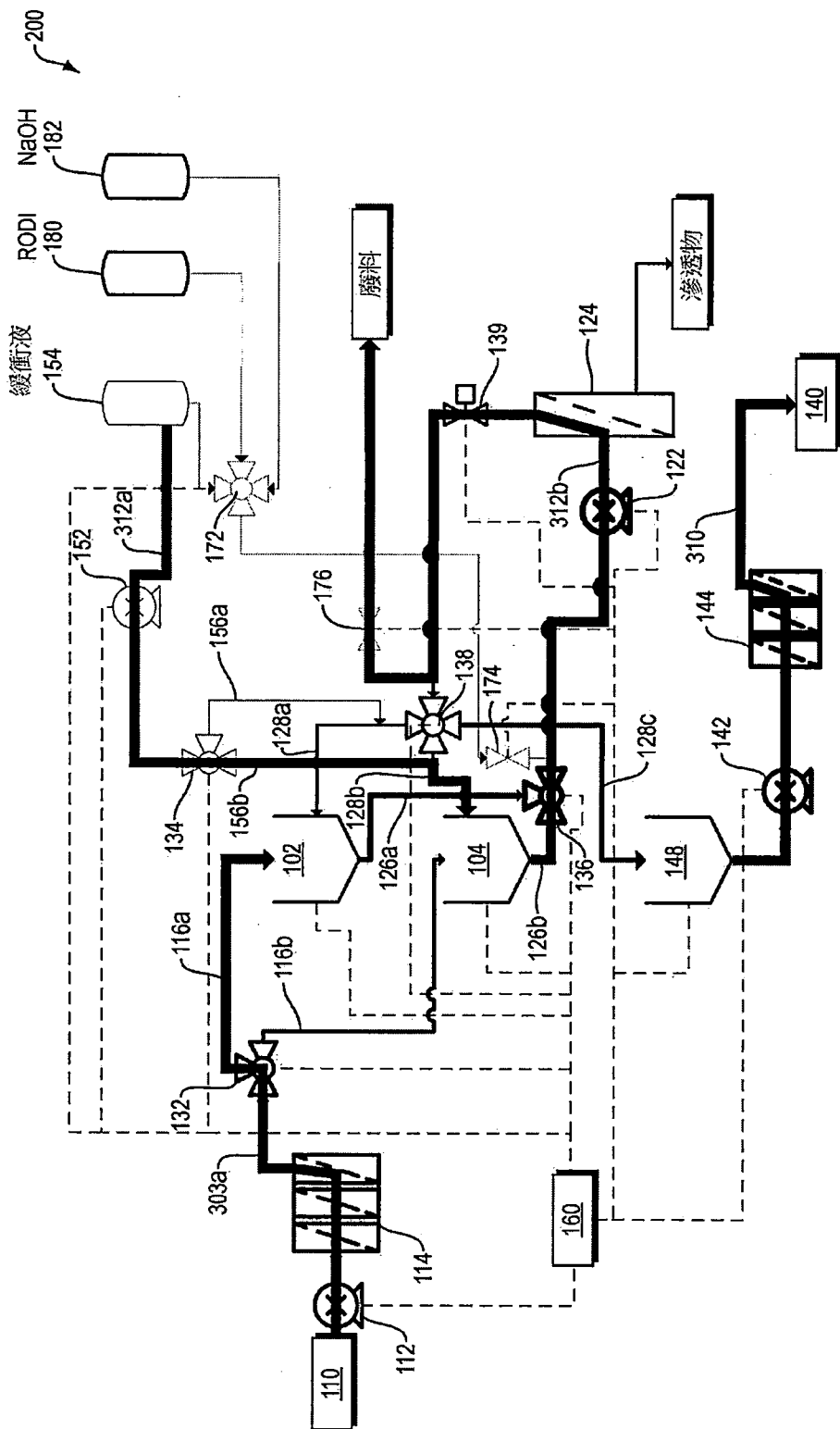


圖3K

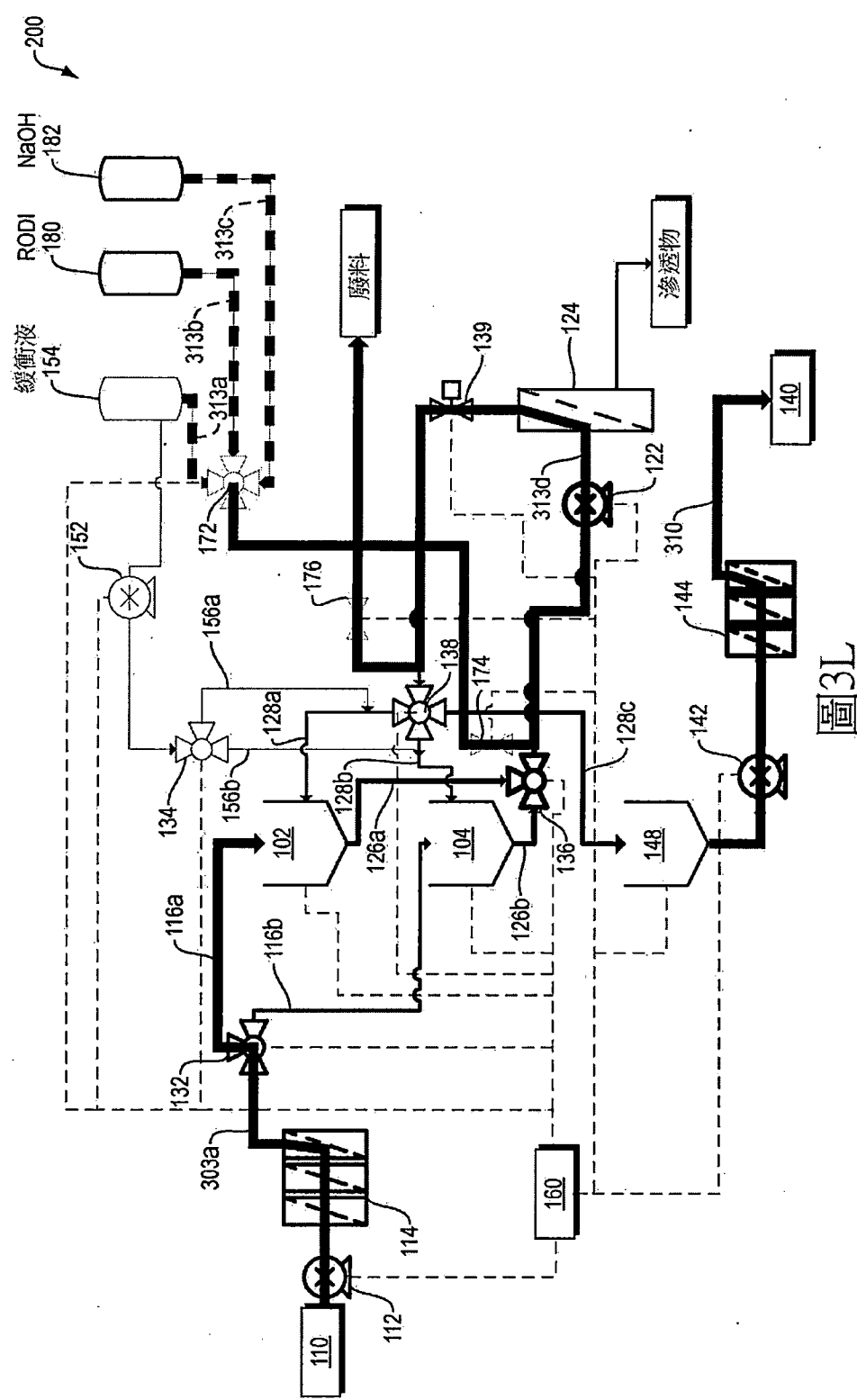


圖3L

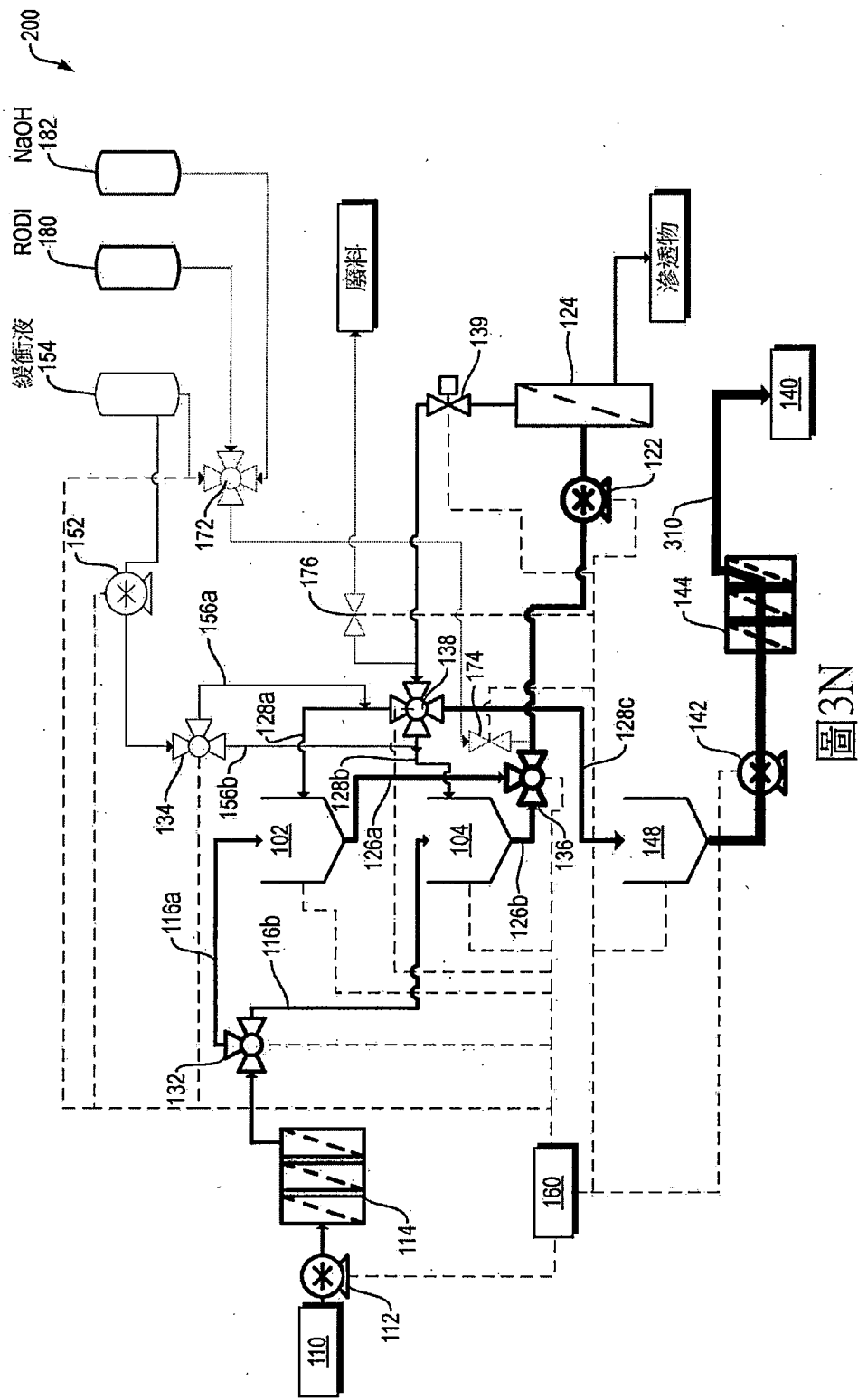
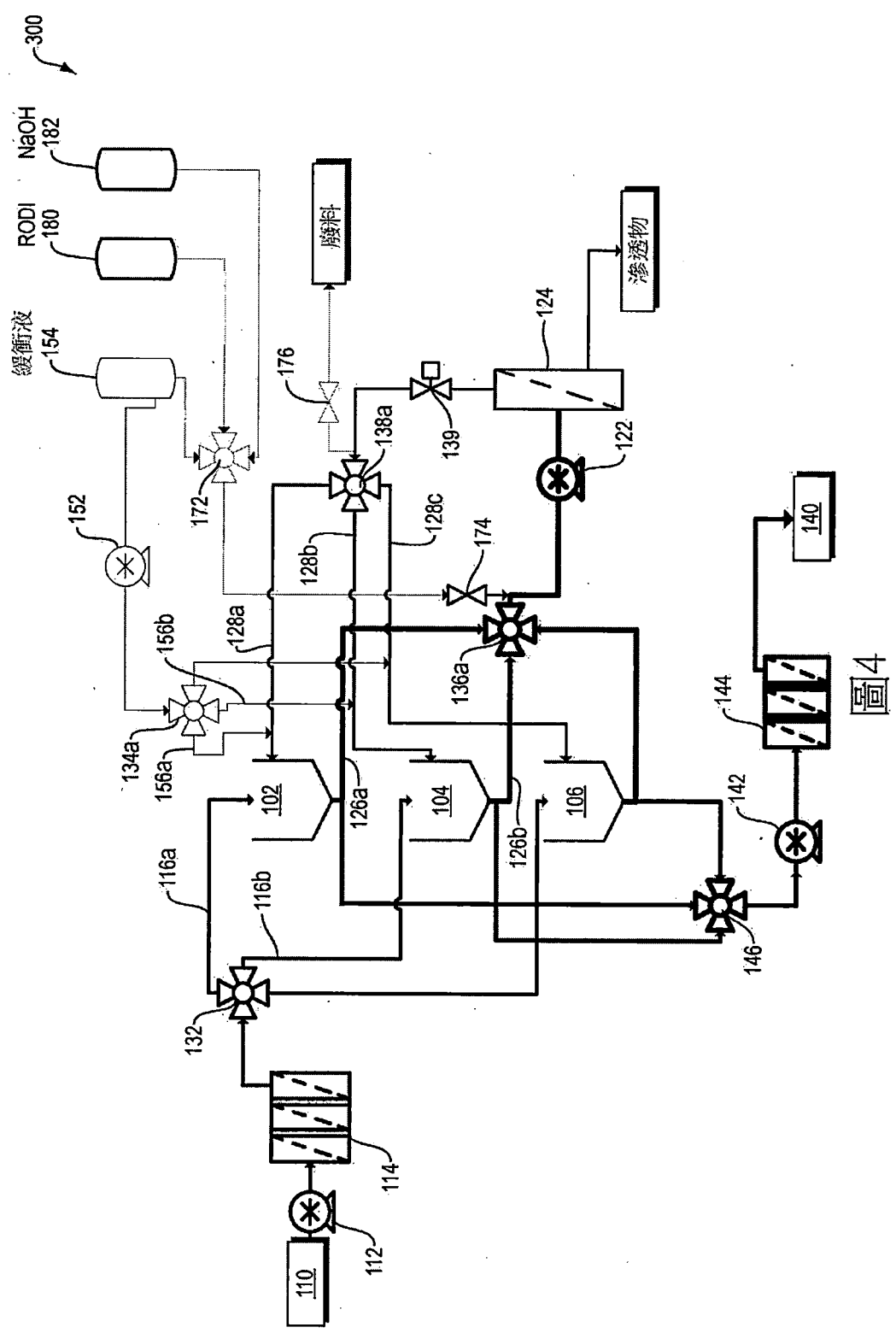


圖3N



第 17 頁，共 28 頁(發明圖式)

並聯CDF：對於每1小時循環40分鐘的DF時間所需之面積及抽汲遍數

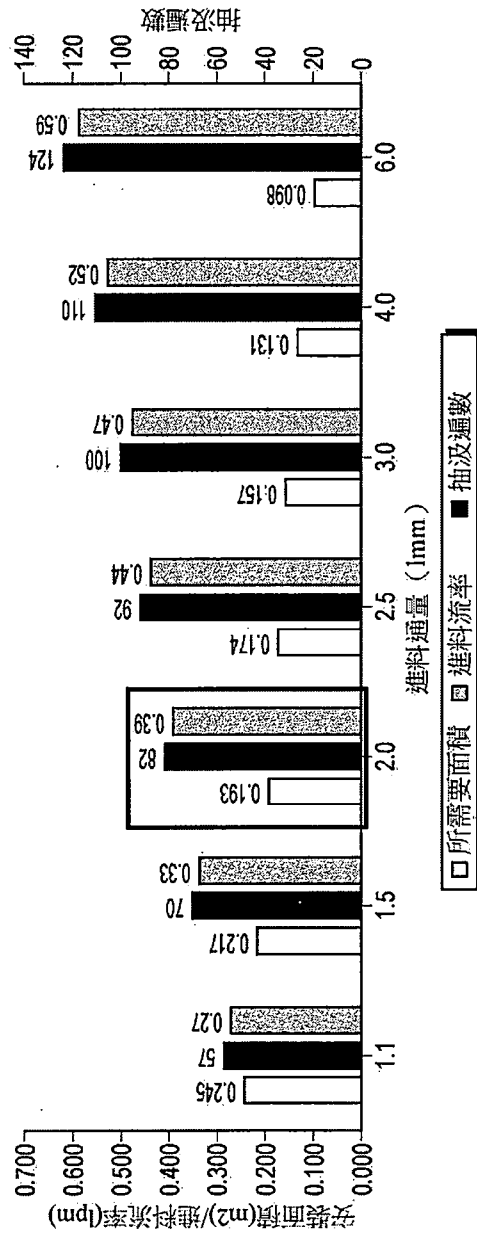


圖5

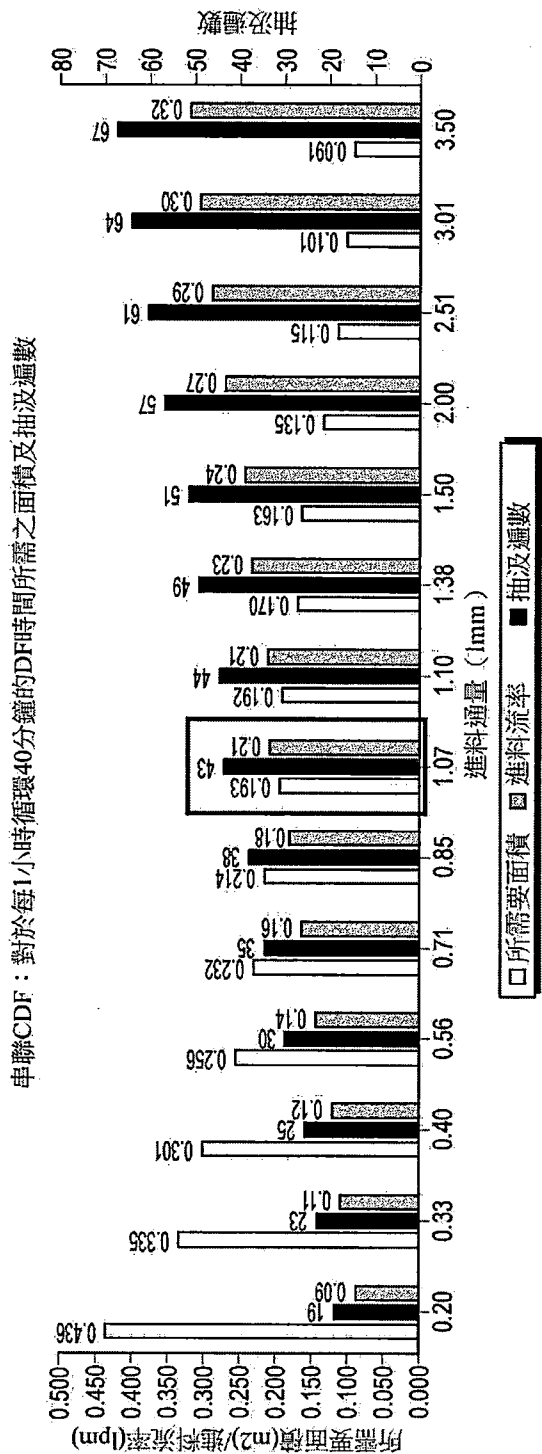


圖6

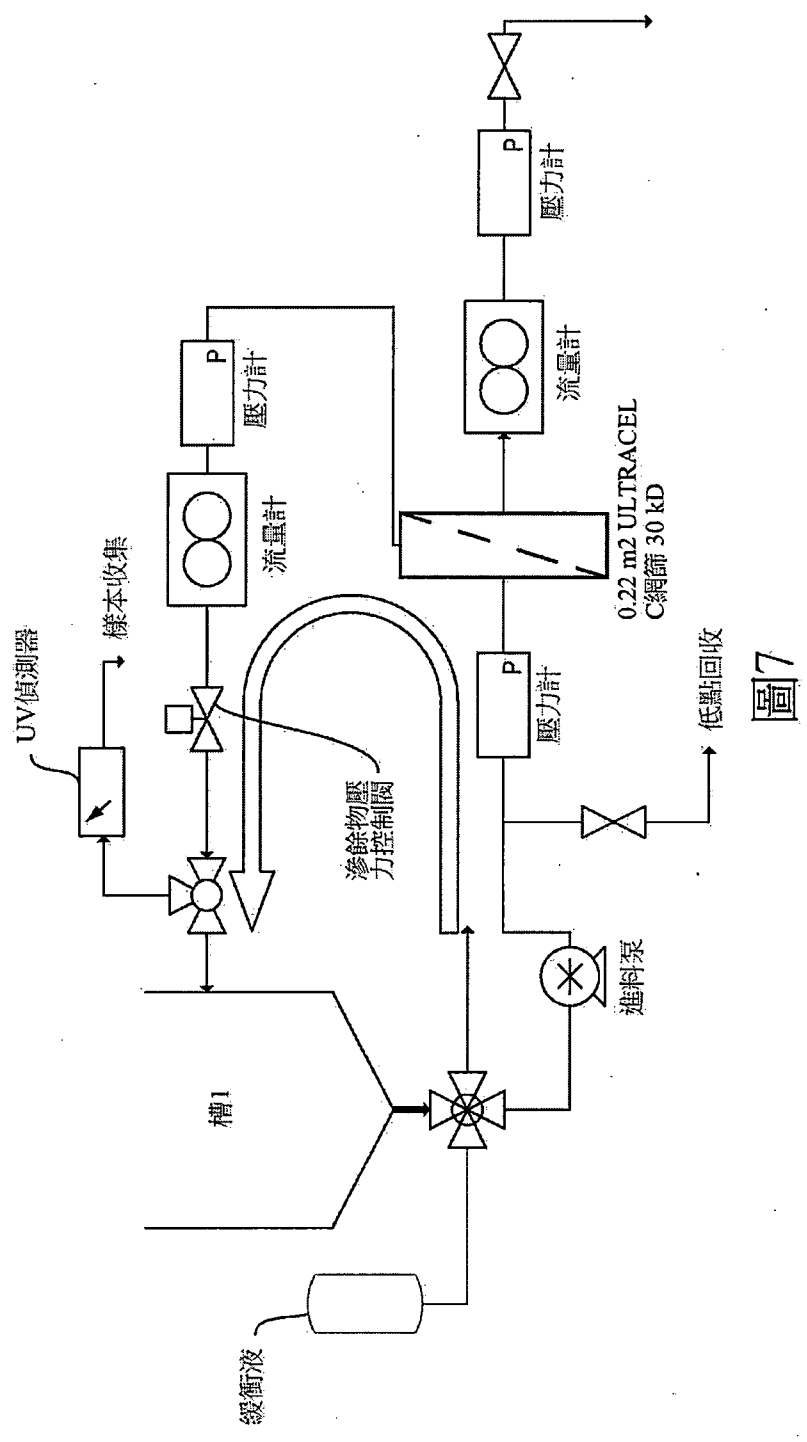


圖7

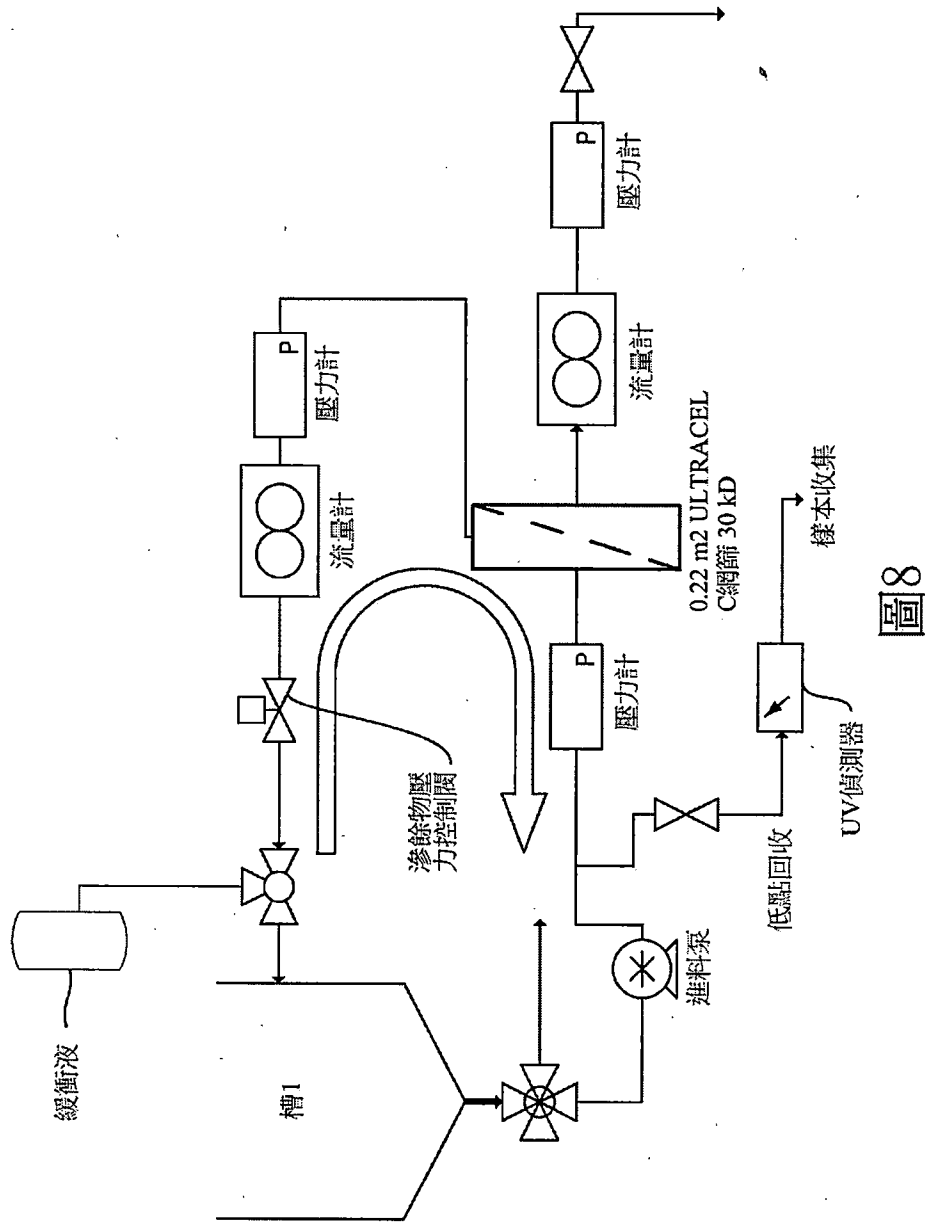


圖8

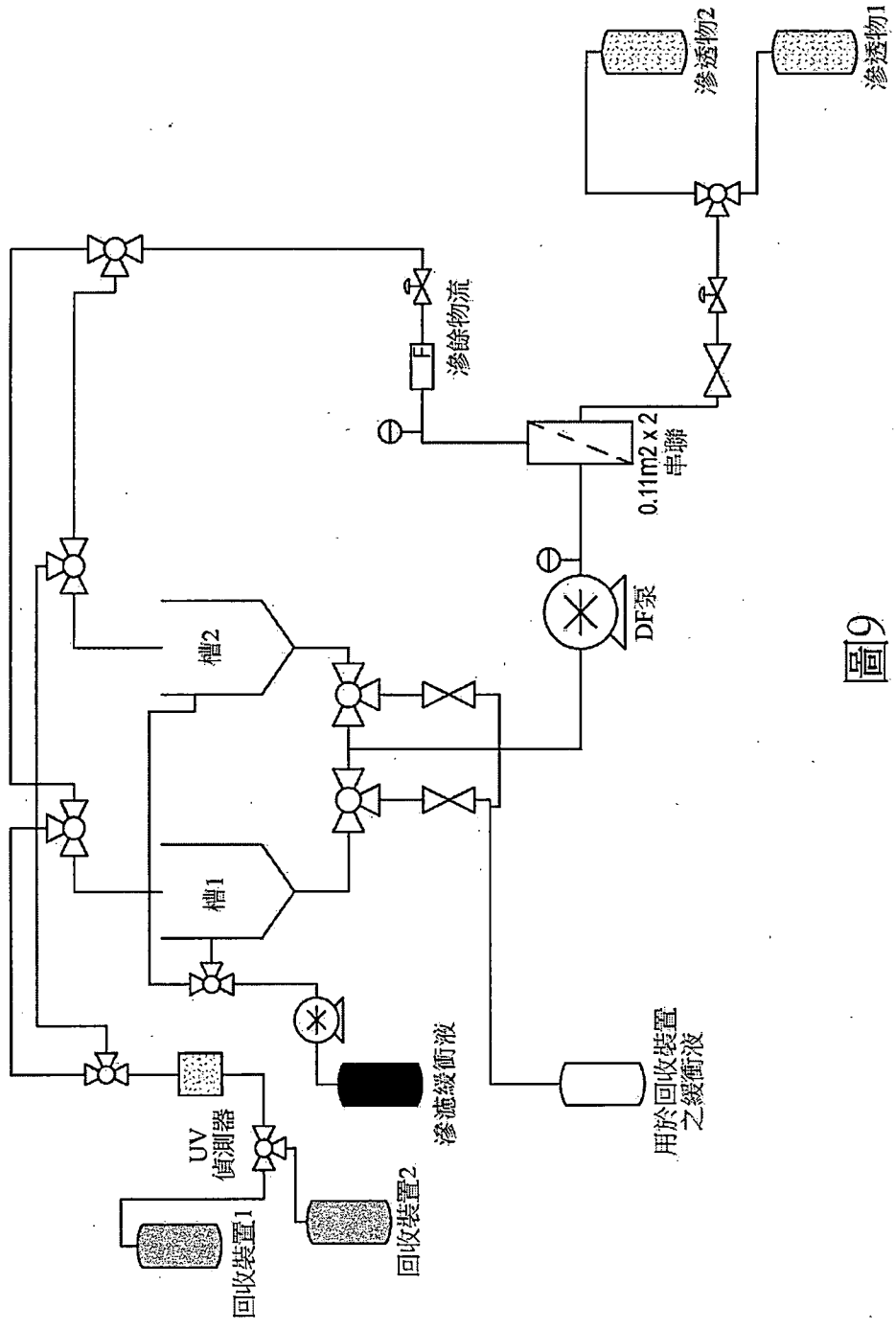


圖9

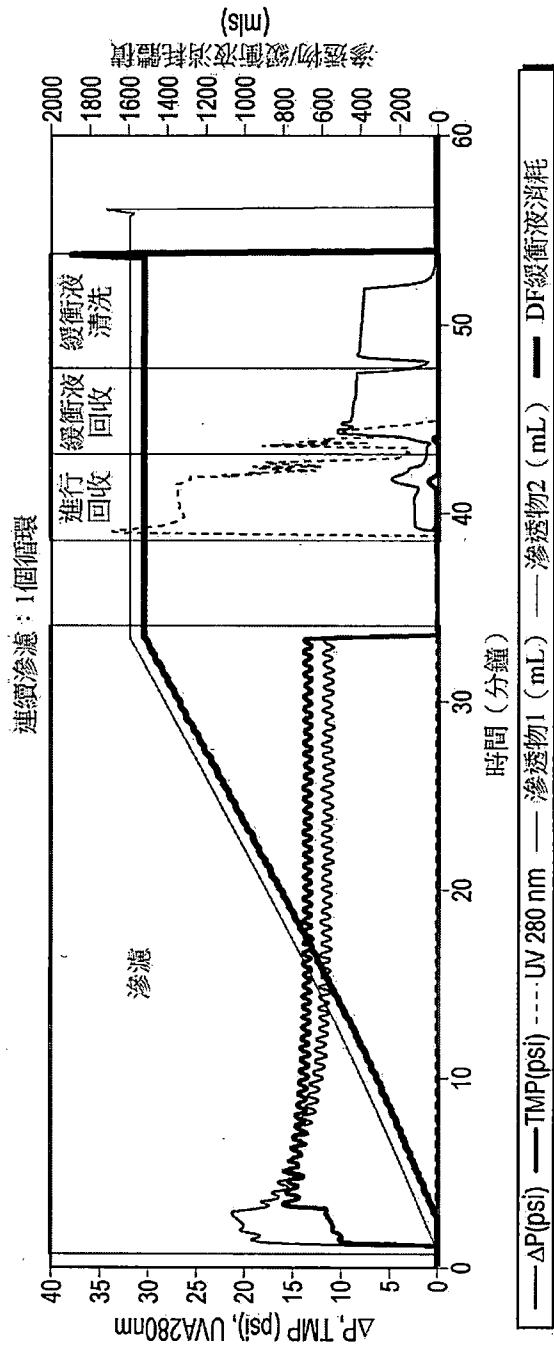


圖10

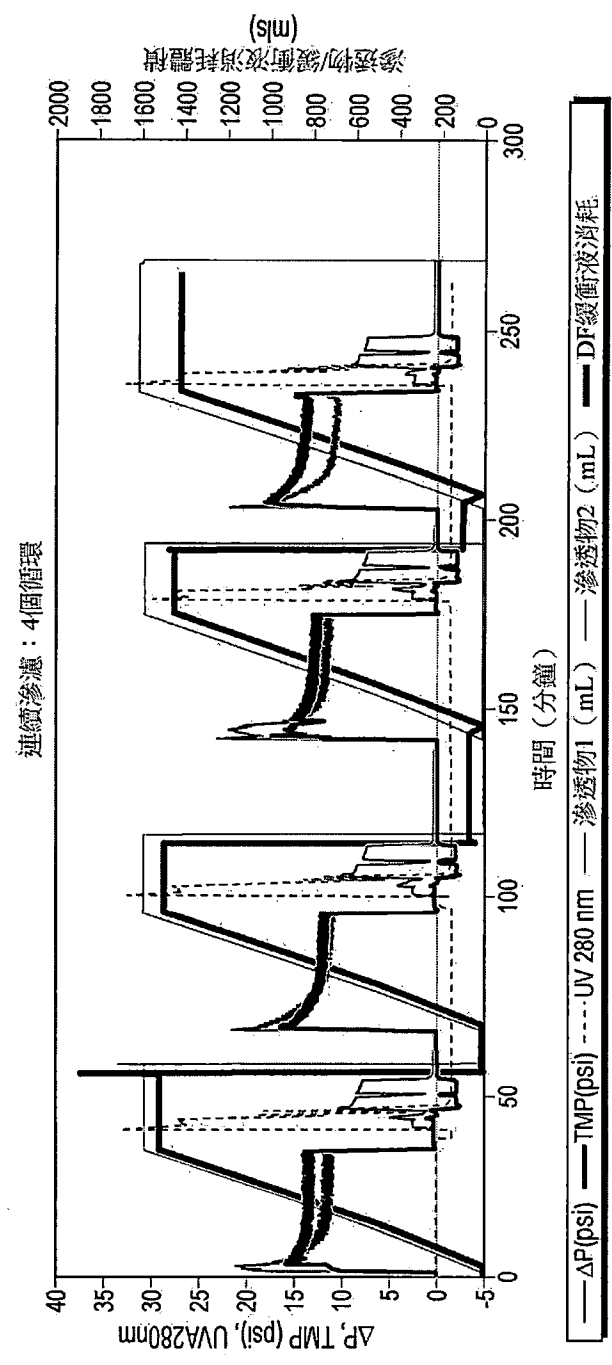


圖11

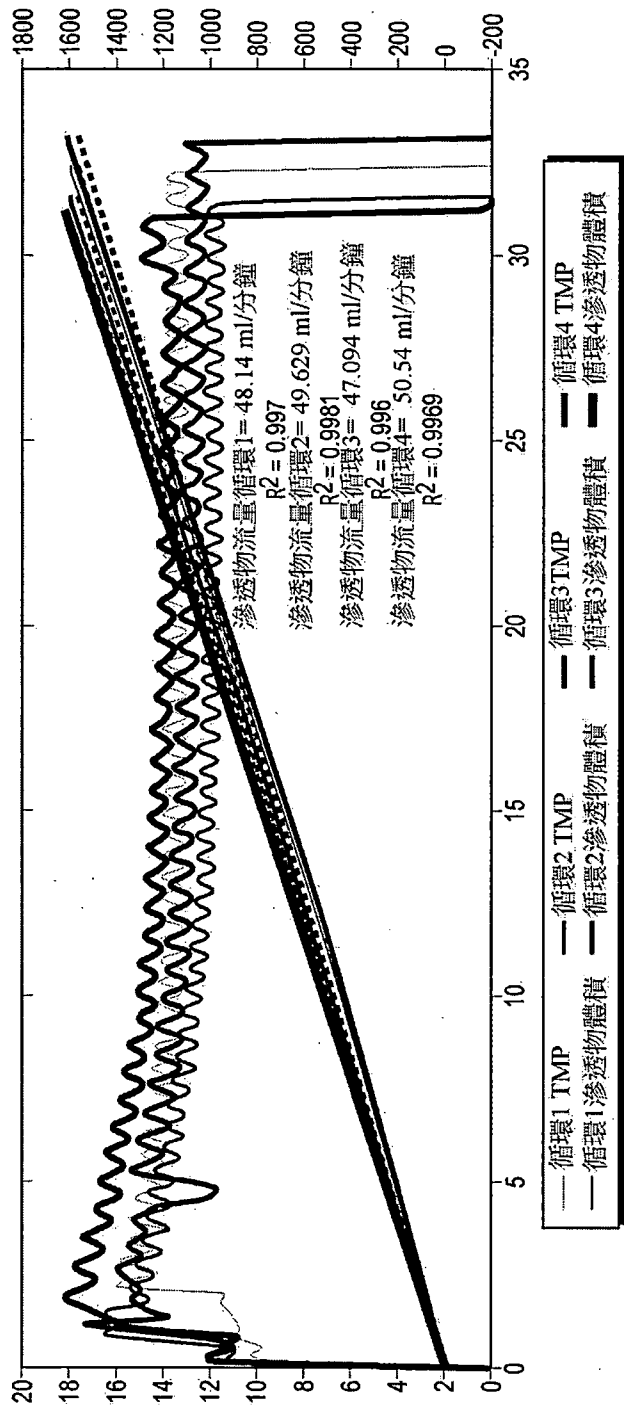


圖12

變數	循環1	循環2	循環3	循環4
DF時間(分鐘)	32.4	31.5	33.0	30.7
DF體積(L)	1520	1519	1525	1525
滲透物體積(ml)	1611	1593	1614	1611
系統滯留	90	74	89	86
滲透物通量(LMH)	13.6	13.8	13.3	14.3
進料通量(LMH)	60	60	60	60
進料通量(lmm)	1	1	1	1
轉換率	23%	23%	22%	24%
平均TMP (psi)	13.4	12.5	12.8	14.5

圖13

循環編號	進料		產物回收 (槽及緩衝液回收)		槽殘餘物		產率 (%)	緩衝液清洗		滲透物		質量 平衡
	體積(ml)	濃度(g/L)	體積(ml)	濃度(g/L)	體積 (ml)	濃度(g/L)		體積 (ml)	濃度(g/L)	體積 (ml)	濃度(g/L)	
1	195.8	73.1	295.4	47.0	NA	NA	98.5%	197.6	0.21	1610.6	0.02	99.0%
2	195.5	73.1	296.1	47.1	NA	NA	99.0%	198.3	0.27	1593.1	0.03	99.8%
3	196.7	73.1	296.1	47.9	2	110.7	98.6%	193.8	0.20	1613.8	0.02	99.1%
4	196.2	73.1	294.9	48.0	2	104	98.7%	195.9	0.19	1610.7	0.03	99.2%

圖 14

