

1. 一种用于过滤液体样品的方法,包含:

使第一批的液体样品从样品容器导向至第一循环罐;

在填充所述第一循环罐后,使所述第一批的所述液体样品通过连续透滤过程从所述第一循环罐导向至透滤组配件,所述连续透滤过程包括将缓冲溶液引入第一循环罐且使由所述第一批的所述液体样品的透滤产生的渗余物导向回到所述第一循环罐、或导向到浓缩过滤组配件,以回收由所述第一批的所述液体样品的透滤产生的渗余物,由所述第一批的所述液体样品的透滤产生的渗余物的回收包括通过缓冲溶液冲洗第一循环罐;

在所述第一批的所述液体样品的透滤期间,使第二批的所述液体样品从所述样品容器导向到第二循环罐;

在填充所述第二循环罐后,使所述第二批的所述液体样品通过连续透滤过程从所述第二循环罐导向至所述透滤组配件,所述连续透滤过程包括将缓冲溶液引入第二循环罐且使由所述第二批的所述液体样品的透滤产生的渗余物导向回到所述第二循环罐、或导向到所述浓缩过滤组配件,以回收由所述第二批的所述液体样品的透滤产生的渗余物,由所述第二批的所述液体样品的透滤产生的渗余物的回收包括通过缓冲溶液冲洗第二循环罐;以及

继续交替所述第一和第二循环罐之间的批次的填充和连续透滤以及所述液体样品的排空,直到总产物体积被处理。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述连续透滤过程包括切向流过滤(TFF)步骤。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述液体样品在递送到所述第一或第二循环罐之前被浓缩。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述液体样品使用单通切向流过滤(SPTFF)过程浓缩。

5. 根据权利要求1所述的方法,进一步包含在将来自所述第一和第二批的液体样品的所述渗余物递送至所述浓缩过滤组配件之前,使所述渗余物交替地导向至储料罐。

6. 根据权利要求1所述的方法,进一步包含通过所述浓缩过滤组配件交替过滤通过对所述第一批的所述液体样品连续透滤产生的所述渗余物和通过对所述第二批的所述液体样品连续透滤产生的所述渗余物,直到总产物体积被回收。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中在所述浓缩过滤组配件中过滤渗余物包括单通切向流过滤(SPTFF)步骤。

8. 根据权利要求1所述的方法,进一步包含在第一和第二循环罐中的一个处的连续透滤过程期间清洁所述第一和第二循环罐中的另一个。

9. 根据权利要求1所述的方法,进一步包含在填充所述第一或第二循环罐期间冲洗所述透滤组配件。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中所述连续透滤过程是恒定体积透滤过程。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中所述连续透滤过程是最佳体积透滤过程。

12. 根据权利要求1所述的方法,进一步包含使第三批的所述液体样品从所述样品容器导向至第三循环罐,并交替所述第一、第二和第三循环罐的所述液体样品批次的填充和连续透滤,直到总产物体积被回收。

13. 根据权利要求12所述的方法,进一步包含通过连续透滤过程使所述第三批的所述液体样品从所述第三循环罐导向至第二透滤组配件,所述连续透滤过程包括使由所述第三

批的所述液体样品的连续透滤而产生的渗余物导向回到所述第三循环罐,或导向到所述浓缩过滤组配件用于回收产物,其中所述透滤组配件配置为并行操作。

14. 一种用于过滤液体样品的系统,包含:

第一和第二循环罐;

第一阀,其配置为将液体样品流引导至所述第一或第二循环罐;

连续透滤组配件;

第二阀,其配置为将所述液体样品流从所述第一或第二循环罐引导至所述连续透滤组配件,以产生渗余物;

透滤泵;

第三阀,其配置为将缓冲溶液流引导至返回所述第一或第二循环罐的所述渗余物;

浓缩过滤组配件;

第四阀,其配置为使所述渗余物导向回到所述第一或第二循环罐或导向到所述浓缩过滤组配件;以及

控制器,其配置为切换所述第一阀以交替地将所述液体样品引导至所述第一和第二循环罐中的一个,同时切换所述第二和第三阀以通过连续透滤过程将液体样品从所述第一和第二循环罐中的另一个引导至所述连续透滤组配件,并将缓冲溶液引导至返回所述第一和第二循环罐中的另一个的所述渗余物,同时切换第四阀以使所述渗余物导向回到所述第一或第二循环罐、或导向到所述浓缩过滤组配件以回收由所述渗余物,所述渗余物的回收包括通过缓冲溶液冲洗所述第一或第二循环罐。

15. 根据权利要求14所述的系统,其中所述连续透滤组配件包括切向流过滤(TFF)组配件。

16. 根据权利要求14所述的系统,进一步包含在第一和第二循环罐上游的单通切向流过滤(SPTFF)组配件。

17. 根据权利要求14所述的系统,进一步包含在所述第一和第二循环罐下游的储料罐。

18. 根据权利要求14所述的系统,进一步包含在所述第一和第二循环罐下游的单通切向流过滤(SPTFF)组配件。

19. 根据权利要求14所述的系统,进一步包含第三循环罐,其中所述控制器进一步配置为在所述连续透滤组配件处的所述连续透滤过程中,循环所述第一、第二和第三循环罐的所述液体样品的批次。

20. 根据权利要求19所述的系统,其中所述第三循环罐是新单元操作。

21. 根据权利要求19所述的系统,进一步包含第二连续透滤组配件,其配置为与所述第一连续透滤组配件并行地操作,其中所述控制器进一步配置为在所述两个连续透滤组配件处的连续透滤过程中,循环所述第一、第二和第三循环罐的所述液体样品的批次。

22. 根据权利要求14所述的系统,进一步包含透滤缓冲液罐,所述透滤泵与所述透滤缓冲液罐以及所述第一和第二循环罐流体连通,或与配置为将渗余物引导至所述第一和第二循环罐的流体导管流体连通,其中所述控制器进一步配置为控制在所述透滤泵处的所述缓冲溶液的流速。

23. 根据权利要求14所述的系统,进一步包含与所述第一和第二循环罐以及所述连续透滤组配件流体连通的进料泵,其中所述控制器进一步配置为控制所述进料泵处的所述液

体样品的流速。

24. 根据权利要求14所述的系统,进一步包含透滤缓冲液罐,所述透滤泵与所述透滤罐以及所述第一和第二循环罐流体连通,或与配置为将渗余物引导至所述第一和第二循环罐的流体导管流体连通,其中所述控制器进一步配置为基于在所述透滤泵处的缓冲溶液的流速、透过物寿命、最佳透滤浓度或任一所述循环罐的液位来控制缓冲液的递送。

25. 一种用于过滤液体样品的方法,包含:

使第一批的液体样品从样品容器导向至第一循环罐;

在填充所述第一循环罐后,使所述第一批的所述液体样品通过连续透滤过程从所述第一循环罐导向至透滤组配件,所述连续透滤过程包括将缓冲溶液引入第一循环罐且使由所述第一批的所述液体样品的透滤产生的渗余物导向到产物回收器皿,以回收由所述第一批的所述液体样品的透滤产生的渗余物,由所述第一批的所述液体样品的透滤产生的渗余物的回收包括通过缓冲溶液冲洗第一循环罐;

在所述第一批的所述液体样品的透滤期间,使第二批的所述液体样品从所述样品容器导向到第二循环罐;

在填充所述第二循环罐后,使所述第二批的所述液体样品通过连续透滤过程从所述第二循环罐导向至所述透滤组配件,所述连续透滤过程包括将缓冲溶液引入第二循环罐且使由所述第二批的所述液体样品的透滤产生的渗余物导向到所述产物回收器皿,以回收由所述第二批的所述液体样品的透滤产生的渗余物,由所述第二批的所述液体样品的透滤产生的渗余物的回收包括通过缓冲溶液冲洗第二循环罐;以及

继续交替所述第一和第二循环罐之间的批次的填充和连续透滤以及所述液体样品的排空,直到总产物体积被处理。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中所述产物回收器皿是供最终用户使用的最终产物容器。

通过罐循环的连续透滤

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2017年11月13日提交的美国临时专利申请第62/585,132号的优先权的权益,其全部内容整体并入本文。

背景技术

[0003] 透滤通常涉及从生物生产样品中除去盐和任选的其他低分子量物质,在该生物生产样品中存在目标分子,诸如蛋白质、肽、核酸或抗体。透滤的其他用途包括纯化,其中产物可以留在渗余物或透过物中(或两者都有)。虽然在整个生物生产过程中可以在几个阶段进行透滤,但通常在这些过程中透滤作为最后的步骤来进行,以交换缓冲物质并改变含有目标分子的最终产物池的pH和/或电导性。

[0004] 在透滤期间,交替和/或同时进行的浓缩和稀释步骤从样品中“洗”出盐。透滤通常作为分批操作(即分批透滤)来进行,其中样品体积经历几次反复的通过过滤组配件(assembly),来自过滤组配件的渗余物流被再循环回进料罐,并且新鲜缓冲溶液被引入进料罐以代替过滤期间损失的溶剂。继续重复过滤样品,直到满足最终处理条件为止,此时从系统中回收产物。可选地,样品体积可以通过一系列单通过滤组配件(即串联式(in-line)透滤),其中在每个过滤阶段之间引入缓冲溶液。通过用一系列单通过滤阶段进行透滤,样品进出透滤系统的流入和流出可以是连续的。

发明内容

[0005] 提供了透滤方法和系统,其中可以通过使用分批过滤过程和组配件来实现生物生产样品(可选地称为“产物”)的连续流入和流出。这样的方法和系统可以提供连续生产,而所需的膜面积和/或缓冲液体积比串联式透滤通常所需的膜面积和/或缓冲液体积小。

[0006] 在一个实施例中,本发明涉及一种用于过滤液体样品的方法,所述方法包括使第一批的液体样品导向(route)从样品容器(或进料源)到第一循环罐。在填充第一循环罐后,使第一批通过连续透滤过程导向从第一循环罐至透滤组配件,所述连续透滤过程包括使由透滤第一批的液体样品产生的渗余物导向回到第一循环罐或导向到浓缩过滤组配件或用于产物回收的器皿。所述方法进一步包括当第一批进行透滤时,使第二批的液体样品导向从样品容器或进料源至第二循环罐。在填充第二循环罐后,使第二批的液体样品通过连续透滤过程导向从第二循环罐至透滤组配件,其进一步包括使由连续透滤第二批的液体样品产生的渗余物导向回到第二循环罐或导向到浓缩过滤组配件或用于产物回收的器皿。继续交替第一和第二循环罐之间的液体样品的批次的填充和连续透滤以及液体样品的排空,直到总产物体积被处理。

[0007] 在所有实施方式中,连续透滤过程包括切向流过滤(TFF)步骤。连续透滤过程可以是例如恒定体积透滤过程或最佳体积透滤过程。另外,可以采用非连续透滤,其使用一系列交替的浓缩和稀释步骤来达成缓冲液交换。

[0008] 在进一步的实施方式中,可以在将液体样品输送到第一或第二循环罐之前诸如通

过单通切向流过滤 (SPTFF) 过程来浓缩液体样品。所述方法可以任选地进一步包括在将来自第一和第二批的液体样品的渗余物递送至随后的浓缩过滤组配件之前,将渗余物交替地导向至储料罐 (holding tank)。可以通过浓缩过滤器组配件 (诸如通过单通切向流过滤 (SPTFF)) 交替过滤通过每一批的透滤产生的渗余物,直到总产物体积被回收。所述方法可以进一步包括在第一和第二循环罐中的一个处进行连续透滤过程期间清洁第一和第二循环罐中的另一个。在填充第一或第二透滤罐期间,可以清洁和/或冲洗过滤组配件。

[0009] 在又进一步的实施方式中,所述方法包括使第三批的液体样品导向从样品容器至第三循环罐,并交替第一、第二和第三循环罐的液体样品的批次的填充和连续透滤,直到总产物体积被回收。第三批的液体样品可通过连续透滤过程导向从第三循环罐至第二透滤组配件,所述连续透滤过程包括使由连续透滤第三批的液体样品产生的渗余物导向回到第三循环罐或导向到浓缩过滤组配件或用于产物回收的器皿。这两个透滤组配件可以配置为并行地操作。

[0010] 在另一实施方式中,本发明涉及一种过滤液体样品的系统,其包含第一和第二循环罐、配置为将液体样品流引导至第一或第二循环罐的第一阀、连续透滤 (CDF) 组配件、配置为将液体样品流从第一或第二循环罐引导至CDF组配件的第二阀、透滤泵以及配置为将缓冲溶液流引导至返回第一或第二循环罐的CDF组配件的渗余物的第三阀。所述系统可以进一步包括控制器,其配置为切换第一阀以交替地将液体样品引导至第一和第二循环罐中的一个,此时切换第二和第三阀以通过连续透滤过程将液体样品从第一和第二循环罐中的另一个引导至CDF组配件,并将缓冲溶液引导至返回第一和第二循环罐中的另一个的渗余物。

[0011] 在一些实施方式中,CDF组配件包括切向流过滤 (TFF) 组配件。所述系统可以进一步包括在第一和第二透滤罐的上游和/或第一和第二透滤罐的下游的单通切向流过滤 (SPTFF) 组配件,以在透滤之前和/或之后浓缩样品。所述系统还可以包括用于在第一和第二透滤罐的上游或下游容纳缓冲体积的储料罐或工具。

[0012] 在进一步的实施方式中,所述系统包括第三循环罐,其中控制器进一步配置为在CDF组配件处的连续透滤过程中循环第一、第二和第三循环罐的液体样品的批次。可以包括配置为与第一CDF组配件并行操作的第二CDF组配件。所述控制器可进一步配置为在第一和第二CDF组配件两者处的连续透滤过程中循环第一、第二和第三循环罐的液体样品的批次。可以增加第三循环罐之外的额外的循环罐,直到与可适用于给定应用的循环罐一样多。每个循环罐可配置为在另一个循环罐正在进行CDF时执行不同的功能 (例如,反应化学或用于透滤杂质的不同缓冲物)。

[0013] 在另一实施方式中,所述系统包括透滤缓冲液罐。透滤泵可以与透滤缓冲液罐以及第一和第二循环罐流体连通,或者与配置为将渗余物引导至第一和第二循环罐的流体导管流体连通。所述系统可以进一步包括多个透滤缓冲液罐,其可以具有相同或不同的缓冲溶液。所述控制器可进一步配置为控制透滤泵处缓冲溶液流以保持设定点,所述设定点可以是例如流速、罐液位、罐重量或其他可测量参数。所述系统还可进一步包括与第一和第二循环罐和CDF组配件流体连通的进料泵,其中所述控制器进一步配置为控制进料泵处的液体样品流以保持设定点,所述设定点可以是例如流速、膜入口压力、膜压降或其他可测量参数。

[0014] 在又一实施方式中,所述系统的流体接触流道被灭菌或消毒以形成封闭系统,并包括已使用伽玛辐射、ETO、NaOH或其他方法灭菌/消毒的灭菌/消毒组配件,其中使用管焊接或无菌连接器来无菌连接,并且在连续透滤系统的入口和出口线路上使用无菌过滤器用于生物负荷控制。

[0015] 附图简述

[0016] 从以下对示例性实施方式的更具体的描述中将清楚以上内容,如附图中所示,其中类似的参考标记在所有不同视图中指相同的部分。附图不一定按比例绘制,而是将重点放在说明实施方式上。

[0017] 图1是本发明的连续透滤系统的示意图,其由最少的部件构成,同时仍能实现连续透滤过程。

[0018] 图2是本发明的连续透滤系统的另一示例的示意图,其包括用于冲洗和清洁操作的额外设备,并且还提供了如何在连续透滤之前和之后进行SPTFF单元操作的示例。

[0019] 图3A至图3N示出了图2的系统中的连续透滤过程的步骤。

[0020] 图4是包括第三循环罐的连续透滤系统的另一示例的示意图。

[0021] 图5是使用TFF过滤器的并行配置的小批量实验结果的进料通量相对于泵送次数以及所需的面积/流速的图表。

[0022] 图6是使用TFF过滤器的串行配置的小批量实验结果的进料通量相对于泵送次数以及所需的面积/流速的图表。

[0023] 图7是示出正向模式回收过程的示意图。

[0024] 图8是示出反向模式回收过程的示意图。

[0025] 图9是示出具有两个循环罐的实验性透滤系统的示意图。

[0026] 图10是对于实验第一连续透滤循环的压力、跨膜压力、产物回收UV读数以及透过物/缓冲液消耗体积随时间的变化的图表。

[0027] 图11是对于四个实验连续透滤循环的压力、跨膜压力、产物回收UV读数以及透过物/缓冲液消耗体积随时间的变化的图表。

[0028] 图12是对于同一膜上4个连贯DF循环的TMP和累积透过物体积相对于透滤时间的图表。

[0029] 图13是在图9至图12中描述的实验中执行的四个连续透滤循环的循环可变性结果的表。

[0030] 图14是图9至图13的四个连续透滤循环的产率和质量平衡结果的表。

[0031] 图15是在图9至图14的四个连续透滤循环之后未经清洁而获得的膜渗透性的图表。

[0032] 发明详述

[0033] 定义

[0034] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义。

[0035] 如本文所用,单数形式的“一个(a)”、“一个(an)”和“该(the)”包括复数,除非上下文另外明确指出。

[0036] “连续透滤过程”或“CDF过程”在本文中用于指通过以最少不间断的流入和流出进

出透滤组配件来添加缓冲液并除去透过物而发生液体样品的缓冲液交换的过程。

[0037] “连续透滤组配件”或“CDF组配件”在本文中用于指配置用于连续透滤过程并包含一个或多个过滤模块的过滤组配件(例如,TFF组配件)。

[0038] “TFF组配件”和“TFF系统”在本文中可互换使用,是指切向流过滤组配件,其中流体沿系统的过滤模块中的过滤膜的表面切向行进。

[0039] “SPTFF组配件”和“SPTFF系统”在本文中可互换使用,是指配置为以单通模式操作的单通切向流过滤系统,其中流体通过系统一次。

[0040] “过滤组配件”是指包含一个或多个过滤单元或过滤模块的组配件,例如(包括但不限于)盒、螺旋缠绕式过滤器、囊或中空纤维过滤器。过滤组配件可以包括一个或多个串行或并行操作的过滤单元或过滤模块。串行操作是指其中前一个模块的渗余物成为后一个模块的进料的模块。

[0041] “盒”是指包含一个或多个堆叠式过滤(例如,超滤或微滤)膜片的匣或平板过滤器元件。

[0042] “螺旋缠绕式过滤器元件”是指包含一个或多个过滤膜片以及任选地包含缠绕在中心芯上的隔离材料的过滤器元件。

[0043] “囊”是指在无支持物的匣内包含一个或多个过滤膜片或过滤材料的基质的过滤元件。

[0044] “中空纤维过滤器元件”是指包含一束过滤膜管的过滤器元件。

[0045] “过滤膜”是指用于在过滤过程(例如,TFF过程、透滤过程)中将进料分为透过物流和渗余物流的选择性可透过膜。过滤膜包括但不限于超滤(UF)膜、微滤(MF)膜、反渗透(RO)膜和纳滤(NF)膜。

[0046] 术语“超滤膜”和“UF膜”通常被定义为具有在约1纳米至约100纳米之间的范围内的孔径的膜,或可替代地由膜的“截留分子量”来定义,表示为以道尔顿为单位,且缩写为MWC0。在多种实施方式中,本发明利用具有MWC0等级为约1000道尔顿至1000000道尔顿的范围内的超滤膜。

[0047] 术语“微滤膜”和“MF膜”在本文中用于指具有孔径在约0.1微米至约10微米之间的范围内的膜。

[0048] 术语“进料”、“进料样品”和“进料流”是指(例如,连续地,作为分批)递送至过滤模块来过滤的溶液。递送到过滤模块用于过滤的进料可以是,例如来自系统外部或内部的进料容器(例如,器皿、罐)的进料,或来自透滤系统上游的前面的过滤模块的管中流动的渗余物。

[0049] “产物”是指进料样品中的目标化合物。通常,产物将是感兴趣的生物分子(例如蛋白质),诸如单克隆抗体(mAb)。其可以存在于渗余物或透过物中,或两者皆有。

[0050] 术语“过滤”通常是指使用膜将进料样品分成两股流(透过物和渗余物)的动作。

[0051] 术语“透过物”和“滤液”是指进料中已经渗透通过膜的那部分。

[0052] 术语“渗余物”是指溶液中已被膜保留的部分,并且渗余物是富含保留的物质的流。

[0053] “进料管线”或“进料通道”是指用于将来自进料源(例如进料容器)的进料输送到过滤组配件中的一个或多个处理单元的导管。

[0054] “渗余物管线”或“渗余物通道”是指过滤组配件中用于运送渗余物的导管。

[0055] “透过物管线”或“透过物通道”是指过滤组配件中用于运送透过物的导管。

[0056] 当在本文中用来描述处理单元时,术语“多个”是指两个或更多个处理单元(例如,两个或更多个过滤单元)。

[0057] “流体连接的”是指通过一个或多个导管(例如,进料通道、渗余物通道、透过物通道)连接的过滤组配件的两个或更多个部件,使得液体可以从一个部件流向另一个部件。

[0058] “处理”是指过滤(例如,通过TFF)包含感兴趣的产物的进料并随后以浓缩的或纯化的形式回收产物的动作。

[0059] “循环罐(cycle tank)”或“循环罐(cycling tank)”在本文中用于指配置为存储流体的器皿,所述器皿可以是单次使用或多次使用的,并且可以由例如塑料、玻璃或金属构成,并且可以能够接收或包括封闭式混合机以混合容纳的流体,包括例如常规的批量罐、袋子和一次性袋子。循环罐还可以整体地配置在进料管线或进料通道中,使得它可以捕获进料的缓冲体积,并且不必是单独且不同的部件。为了实现性能效率,本文描述的罐优选表现出良好的混合。这可以例如通过使用封闭式混合机和/或通过设计罐和渗余物流入口以帮助混合来实现。可以将透滤物直接添加到罐中,但优选在将合并的流体引入罐之前将透滤物添加到渗余物管线中。

[0060] “泵”在本文中用于指配置为赋予流动(诸如诱导重力流,向流体施加压力差)的方法或装置,包括例如磁悬浮泵、蠕动泵或隔膜泵。

[0061] “跨膜压降”是跨过滤膜的模块平均压降。

[0062] “横流”是过滤模块的入口和出口之间的渗余物流速。除非另有说明,否则“横流”是指平均横流。

[0063] “透过物通量”是指过滤模块的透过物通道中的透过物的面积归一化的流速(例如,升/小时/ m^2 , LMH)。

[0064] “横流通量”是指过滤模块的进料通道中渗余物的面积归一化的平均流速(例如,升/分钟/ m^2 , 1 mm)。

[0065] “阀”是指停止流体流动并重新引导流体流过系统导管的方法或组配件。这可能包括在开放系统中的罐之间物理移动的管道、“夹紧”管道、开关阀、控制阀和多通阀。

[0066] 以下是示例实施方式的描述。

[0067] 连续生产的透滤系统和方法

[0068] 在生物制药工业中,透滤传统上是作为分批过程进行的,其中样品经历多次过滤的反复,其中在多次反复中逐渐发生缓冲液交换。传统的分批透滤是固有不连续的生产过程,因为当样品经历多次过滤的反复时,进出透滤系统的产物流入和流出会停止。随着生物制药工业朝着连续处理其若干个单元操作(例如,灌注生产和收获、流通式色谱、单通浓缩)的方向,需要能够提供产物的连续流入和流出的透滤方法和系统。尽管串联式透滤可以提供产物的连续流入和流出,但此类系统需要的膜面积和缓冲液体积不合期望地过大,并且此类系统变得非常难以在cGMP环境中操作以平衡多个流。需要可在连续生产过程中进行透滤的透滤系统和方法,其不需要不合期望地过大的膜面积和缓冲液体积并且易于操作。

[0069] 常规的分批透滤通常只运行几个小时,以使得通过多次泵送的蛋白质降解最小化、控制生物负荷并平衡批量生产线的生产时间,以允许预处理和后处理操作步骤。循环的使用

允许平衡生产线的连续操作,延长膜的利用以减少面积需求,并使得紧凑型系统带有灭菌或消毒部件来处理生物负荷,而不会显著地增加复杂性。

[0070] 在本发明的方法和系统中,分批透滤可以作为实现缓冲液交换的核心操作而进行,该操作在两个或更多个循环罐提供的进料样品之间循环。这样,提供了全部批量体积的多个等份用于透滤,导致产物连续地流入和流出进出透滤系统。可以将这种透滤系统放置在上游或下游存在的任何过程或单元操作之间,例如在SPTFF、反应、色谱、澄清和/或病毒过滤单元操作之间。多个此类透滤系统可以串行或并行运行,并且可以包括结合的产物,诸如色谱珠、细胞基质或吸附聚合物,其中在使用膜进行的一系列连续步骤中,产物被依次吸附、洗涤、洗脱和再生以便于分离和保留。

[0071] 透滤系统100的示例在图1中示出,并且包括第一和第二循环罐102、104以及连续透滤组配件124。每个循环罐102、104通过流体导管116a、116b连接到样品容器110。样品容器110可以是配置为使样品从上游位置存储或导向的任何器皿。样品容器110也可以是尺寸被配置成容纳较大体积的一段长度的流体导管,其连接到上游过程。

[0072] 透滤系统100进一步包括阀132、134、136和138。样品阀132可被切换以控制样品通过流体导管116a、116b中的任一个的流,使得样品导向至第一循环罐102或第二循环罐104。缓冲阀134可被切换以控制缓冲溶液从缓冲容器154和透滤泵152通过流体导管156a、156b中的任一个的流,使得缓冲溶液递送至第一循环罐102或第二循环罐104。进料阀136可被切换以控制样品溶液从第一循环罐102或第二循环罐104穿过流体导管126a、126b到连续透滤组配件124的流。最后,渗余物阀138可被切换以引导离开连续透滤组配件124的渗余物流通过流体导管128a、128b中的任一个以返回到循环罐102、104或通过流体导管128c以离开系统,任选地在到达产物容器140之前存储在储料罐148中。产物容器140可以是最终填充步骤,其中渗余物以最终形式被捕获,以供最终用户使用。任选地,渗余物压力控制阀139位于连续过滤组配件124与渗余物阀138之间。

[0073] 透滤系统200的另一示例在图2中示出,具有图1所有的部件。另外,在该示例中,第一过滤泵112和第一过滤组配件114任选地位于样品容器110与循环罐102、104之间。第二过滤泵142和第二过滤组配件144任选地位于循环罐102、104的下游,在罐102、104与产物容器140之间。

[0074] 透滤前准备和透滤后清洁部件可以任选地包括在系统200中。例如,关于透滤前准备,用于存储水(例如,反渗透去离子(RODI)水)和再生溶液(例如,去污剂、酶、酸、碱等)的容器180、182与第一清洁阀172流体连通,所述第一清洁阀172选择性地将缓冲溶液流和再生溶液流引导至连续过滤组配件124。还可以包括第二和第三清洁阀174、176,以引导清洁溶液流进出连续过滤组配件124。

[0075] 阀132、134、136和138任选地连接到控制器160,如图2中的虚线所示。控制器160可以配置为切换阀132、134、136和138,如下文进一步所述。控制器160还可控制第一和第二过滤泵112、142、进料泵122、透滤泵152和渗余物压力控制阀139中任何一个的操作。控制器160还可以任选地控制清洁部件,包括清洁阀172、174、176。从第一和第二过滤泵112、142、进料泵122、透滤泵152、渗余物压力控制阀139和清洁阀172、174、176到控制器160的连接也以虚线表示在图2中。控制器160可以进一步通过从位于装置的部件上的传感器接收信息来监测透滤过程,所述传感器提供例如样品的压力、重量、体积、流量、时间和/或浓度读数。例

如,重量传感器可包括在循环罐102、104中或储料罐148中;位于阀132、134、136、138、172、174、176处或附近的传感器可以提供压力、流速和/或流体体积读数。为了清楚起见,关于图1的图,未示出这些传感器及其与控制器160的相应连接,但是应当理解,传感器可以位于系统的任何部件处或附近,包括位于部件之间的流体导管。控制器160可以配置为控制透滤的开始、缓冲液添加速率和体积、回收冲洗时间以及系统的其他过程,包括清洁、冲洗、完整性测试和再生过程。

[0076] 阀132、134、136和138的配置(其可以是切换阀或多通阀)允许在透滤组配件124连续地操作时主产物流在填充、透滤和产物回收操作之间循环。

[0077] 图3A至图3N示出了使用图2的系统200的连续透滤过程的示例。任选地,可以进行初始使用前膜冲洗操作,如粗体箭头301a、301b(图3A)所示。特别地,第一、第二和第三清洁阀172、174、176被切换以引导水流从容器180通过连续过滤组配件124。在渗余物阀138沿流体导管128a、128b、128c关闭并且清洁阀176打开的情况下,水在膜冲洗之后被引导离开系统200。另外,可以在透滤之前进行任选的使用前膜平衡操作,如粗体箭头302a、302b(图3B)所示。特别地,第一、第二和第三清洁阀172、174、176被切换以引导缓冲溶液流从容器154通过连续过滤组配件124。

[0078] 在透滤过程开始后,切换阀132以将产物流从样品容器110引导至第一循环罐102,如粗体箭头303a所示(图3C)。任选地,可以在用样品溶液填充罐之前或与此同时将缓冲溶液的流引入第一循环罐。可以任选地在透滤之前由第一过滤组配件114进行浓缩步骤以浓缩样品。从图3C至图3N中将理解,在透滤过程开始后,透滤系统200的流入可以保持连续,直到样品接近处理完成。

[0079] 一旦第一循环罐102容纳的体积足以开始透滤第一批样品,就切换阀132以将样品流的方向变成第二循环罐103,如粗体箭头303b所示(图3D),同时开始第一批的透滤。特别地,如粗体箭头304a所示,切换阀136和138以使第一批样品流导向进出透滤组配件124和第一循环罐102。在第一批的透滤期间,如粗体箭头304b所示,切换阀134以将缓冲溶液引导至第一循环罐102,或引导至通向第一循环罐的流体导管。从图3D至图3N中将理解,在透滤开始后,透滤组配件124可以保持连续操作,直到样品接近处理完成。

[0080] 一旦满足了对于第一批样品的处理条件,就使样品导向至储料罐148,如粗体箭头305所示(图3E),用于存储直至开始回收产物。储料罐148以及随后的通过过滤组配件144的任何样品过滤是任选的。样品可以替代地直接通过流体导管导向到下一个处理或回收阶段。当第一批样品的产物导向到储料罐148时,样品到系统200的流继续到第二循环罐104,如粗体箭头303b所示。第一批样品的产物的回收可任选地包括缓冲液冲洗,如粗体箭头306a、306b(图3F)所示,并在下文进一步描述。

[0081] 在样品批次的透滤之间,可以任选地净化循环罐102,如粗体箭头307a、307b所示(图3G),其将在下面进一步描述。

[0082] 一旦第二循环罐104容纳的体积足以开始透滤第二批样品,就切换阀132以将样品流的方向恢复到第一循环罐102,如粗体箭头303a所示(图3H),同时开始第二批的透滤。特别地,如粗体箭头308a所示,切换阀136和138以使第二批样品流导向进出透滤组配件124和第二循环罐102。在第二批的透滤期间,如粗体箭头308b所示,切换阀134以将缓冲溶液引导至第二循环罐104,或引导至通向第一循环罐的流体导管。

[0083] 一旦满足对于第二批样品的处理条件,就使样品导向至储料罐148,如粗体箭头309所示(图3I),用于存储直到开始进一步的产物回收步骤。

[0084] 一旦储料罐148容纳的体积足以开始产物回收,样品流就从储料罐148导向通过第二过滤泵142和第二过滤组配件144至容器140,如粗体箭头310所示(图3I)。从图3I至图3N中将理解,在开始从储料罐148回收产物之后,来自透滤系统200的流出可以保持连续,直到样品完成处理。

[0085] 与第一批样品一样,第二批样品的产物的回收可以任选地包括缓冲液冲洗,如粗体箭头311a、311b所示(图3J)。在样品批次的透滤之间,可以任选地净化循环罐104,如粗体箭头312a、312b所示(图3K)。

[0086] 任选地,可以在样品批次的透滤之间进行快速的膜再生过程,如粗体箭头313a-313d所示(图3L),其中透滤组配件124用缓冲液、水和/或再生溶液冲洗和/或反冲洗。这样的再生过程可以在不中断来自系统的流入和流出的情况下发生,因为样品的流入可以继续被导向到循环罐中的一个(例如,到第一循环罐102,如图3L中的粗体箭头303a所示),并且样品的流出可以继续被导向离开储料罐148(如粗体箭头310所示)。

[0087] 一旦第二批样品的透滤以及任何任选的缓冲液冲洗或再生过程完成,就开始第三批样品的透滤,其中样品从第一循环罐102导向,并且缓冲溶液导向至第一循环罐102,如粗体箭头304a、304b所示(图3M)。系统继续交替进行在循环罐102和104之间的样品的批次的填充和连续透滤。在这样的循环期间,透滤组配件124可以处于连续操作中。另外,进出系统的流入和流出(如粗体箭头303a、303b和310所示)也可以是连续的。

[0088] 一旦所有的样品的批次的透滤接近完成,就可以停止向系统的流入和过滤组配件124的操作,此时允许产物的回收完成,如图3N所示。

[0089] 尽管透滤系统100和200示出为包括两个循环罐102、104和一个储料罐148,但是其他配置也是可能的。例如,系统中可以包括三个、四个、五个或更多的循环罐。另外,如上所述,包含储料罐是任选的。透滤系统的替代配置在图4中示出。透滤系统300包括第三循环罐106。阀134a、136a和138a分别配置为使缓冲液流、进料流和渗余物流导向进出三个循环罐102、104和106中的任何一个。系统300进一步包括出口阀146,其配置为控制样品流从三个循环罐102、104和106中的任何一个出来。这样,循环罐102、104和106中的任何一个可以在透滤之前或之后存储一批样品,并且透滤过程可以在这三个罐之间循环。

[0090] 系统100、200、300可以进一步任选地包括额外的透滤组配件,使得除了在罐之间的循环之外,透滤过程可以在透滤组配件之间并行地操作和/或循环。

[0091] 在一个实施方式中,本发明的系统涵盖连续透滤组配件,其为切向流过滤(TFF)组配件。TFF组配件可以包括盒、螺旋缠绕式过滤器元件、囊或中空纤维过滤器元件。TFF提供用于进行缓冲液交换同时还能够在同一单元操作中浓缩样品的有效方法。这样,TFF在透滤过程中使用是有利的。

[0092] 在另一实施方式中,本发明的系统包括位于透滤组配件(例如,过滤组配件114和144)上游和/或下游的TFF组配件,以在透滤之前/之后浓缩样品。这样的TFF组配件可以是单通TFF组配件(SPTFF)。SPTFF组配件以及在透滤之后使用这些SPTFF组配件的方法,有利地允许通过使用缓冲液冲洗过程来实现更高的产物回收,其将在下面进一步描述。若在缓冲液冲洗过程中没有最后的SPTFF步骤,则回收的产物将被过量的缓冲液稀释。

[0093] 在实施方式中,本发明的透滤系统包括标准生物生产设备,诸如常规的批量罐、泵和控制阀。所述系统进一步包括与循环罐和透滤组配件流体连通的切换阀和/或多通阀,以在透滤组配件连续操作的同时,允许主产物流在填充、透滤和产物回收操作之间循环。

[0094] 本发明的系统和方法在提供连续生产的同时有利地允许较小等份的产物进行透滤。通过透滤较小的等份,处理时间和因此泵送次数可以比典型的分批透滤过程更少。希望限制样品的泵送次数,因为生物分子在通过泵和过滤设备时可能会受到破坏,这可以导致较低的产物产率。另外,此类系统和方法可以与其他处理操作串行使用,同时还满足用于生物处理操作的高缓冲液交换要求。通过将样品分成多个等份,可以使用更小的循环罐和过滤组配件,这提供更小的系统占地面积和更短的循环时间。此外,通过连续操作的透滤组配件依次运行多个产物循环,消除传统分批透滤中出现的批次之间的空闲时间。随着透滤组配件的连续操作,可以增加每个膜面积的蛋白质负载量,使得在该过程结束时将膜丢弃并从而消除清洁时间、清洁溶液以及重复使用和重新验证工作,变得在经济上更切实可行,特别是对于大型操作。

[0095] 在实施方式中,在每个透滤循环的末尾剩余足够的时间以提供缓冲液冲洗以回收更高量的产物(图3F、图3J)。可以通过例如引入缓冲溶液、空气或重力排放以将位于透滤组配件的膜处或膜中或者位于流体导管/管道中的额外的产物推回到当前循环罐中进行缓冲液冲洗(也称为反冲洗或冲洗)。然后将循环罐的内容物作为进料提供给后续单元操作。可选地,可以先将样品从循环罐中抽出,并然后将其通过缓冲溶液追入单独的产物收集罐中,随后将其内容物作为进料提供给下一个单元操作。

[0096] 在进一步的实施方式中,在每个透滤循环的末尾剩余足够的时间以提供对膜进行的快速再生循环,这可以在延长的循环操作中帮助维持恒定的透滤通量。快速再生循环可能不需要在每个透滤循环之后进行,并且可以定期或根据需要调用。

[0097] 在又一些实施方式中,在所有透滤循环之后,系统经受全部或部分就地清洁(CIP)程序。可选地或额外地,替换所有或一些流体导管和系统部件。例如,包括一次性模块的TFF过滤组配件可以将这些模块移除并丢弃,或者包括一次性袋的循环罐可以将这些袋丢弃。

[0098] 透滤可以通过多种控制方法来进行。在一个实施方式中,连续透滤过程是恒定体积的透滤过程,其中在整个透滤中样品的总体积保持在恒定值。在恒定体积的透滤过程中,将缓冲液以与去除滤液相同的速率添加到循环罐中。可选地,可以进行常规的分批透滤过程,其中将大体积的透滤缓冲液添加到循环罐中,并对样品进行重复的浓缩过滤,直到达到一定的渗余物体积。当达到一定的渗余物体积时,将添加额外的缓冲液,并且重复该过程,直到已添加所需的缓冲液总体积。

[0099] 在另一实施方式中,本发明的连续透滤过程是最佳透滤过程。在最佳的透滤过程中,允许产物的体积和浓度在整个过程中沿受控路径变化,以针对特定应用优化缓冲液的使用、产物产率和缓冲液的交换。最佳的透滤过程可能特别适合其中需要去除部分保留于样品中的组分的操作,诸如例如在透滤过程中,除了交换缓冲液外,还涉及从含有核酸产物的样品中分离蛋白质。

[0100] 透滤的控制方法可以通过多种控制策略来实现。在一个实施方式中,通过监测和调节TFF膜的横流和跨膜压力(TMP)来控制连续透滤过程。通过调节进料流速、渗余物流速、平均横流流速和/或进料泵的压降设定值,可以控制TFF膜的横流。TMP可以通过渗余物压力

控制阀或通过施加在循环罐上的叠加压力来控制。在透滤期间,基于优化循环罐中产物和/或缓冲物质的浓度的算法(例如,最佳透滤),可以将再循环产物的体积控制为恒定设定点(例如,恒定体积透滤)或可变设定点。可以通过液位探针或通过循环罐相关的测力传感器来监测体积控制。可选地,流量计、累加器和/或重量秤可用于测量缓冲液添加流速和透过物去除流速。可以将这种测量结果提供给控制器(例如,控制器160),其可以监测透滤过程并实现横流和TMP的调节,诸如通过切换阀或调节泵速度。

[0101] 透滤的端点控制也可以通过多种端点控制策略来实现。在一个实施方式中,透滤终点可基于所添加的透滤缓冲液的总和的体积和/或所去除的透过物的总和的体积,如通过位于系统的流体导管和罐处或附近的流量累加器或重量秤所测量的,或基于时间的测量。在另一实施方式中,可以基于透过物或渗余物流的可测量特性来触发透滤终点,透过物或渗余物流的可测量特性指示已经发生的适当的缓冲液交换。例如,透滤终点可以是溶液调整,诸如电导率降低,其中在诸如TFF或离子交换色谱法的下一步骤之前进行透滤以降低电导率。可测量特性的示例包括:pH、电导率、折射率、UV、浊度、粒度测量,或赋形剂、杂质或目标产物浓度的近线(at-line)或在线(inline)近实时直接测量(例如,如通过高效液相色谱法(HPLC)或其他分析设备确定的)。

[0102] 产物回收还可以通过多种回收策略来实现。在一个实施方式中,针对进料泵和/或透滤泵(例如,泵122、152)监测流速和/或泵速度设定点。在进一步的实施方式中,基于从液位、重量和/或空气传感器获得的测量值、测量的体积总计、定时的排空持续时间或其他感测到罐为空的手段来监测和控制罐的回收终点。

[0103] 最后,可以通过多种回收策略来控制缓冲液冲洗回收。在一些实施方式中,基于缓冲液泵的流速、速度和/或排出压力来监测和控制缓冲液的冲洗。可以通过冲洗持续时间、总和的体积、缓冲器皿重量的回收器皿、空气传感器或蛋白质/缓冲溶液的其他可测量特性(诸如紫外线(UV)信号)来触发缓冲液冲洗终点。

[0104] 在一些实施方式中,除了实现缓冲液交换以外,连续透滤系统和方法还可以任选地提供从其他样品组分中过滤分子量相对低的物质。来自保留的组分的过滤器可透过组分的示例包括:来自蛋白质的盐、来自核酸的蛋白质、来自细胞或絮凝物的蛋白质产物、来自细胞的病毒和宿主细胞蛋白质、来自蛋白质的重折叠试剂、来自蛋白质的醇、来自聚乙二醇化蛋白质的未反应聚乙二醇(PEG)、来自抗体药物缀合物(ADC)的未反应毒素,以及来自缀合物疫苗的未反应碳水化合物。

[0105] 根据要分离的分子,本发明的系统和方法可以包括通过微滤、超滤、反渗透或纳滤的透滤。合适的透滤膜的具体示例包括Biomax®-30kD膜和Ultracel®-30kD膜(EMD Millipore,贝德福德,马萨诸塞州)或其他合适的膜尺寸截留值,以保留感兴趣的组分。

[0106] 用于本发明的系统和方法中的合适的缓冲溶液的示例包括水、纯净水、磷酸盐缓冲液(PBS)、乙酸盐和组氨酸。

实施例

[0107] 实施例1:小批量处理的可行性

[0108] 通过使用一个或两个膜装置(串行或并行排列)在多种进料通量下通过标准再循环TFF系统对67g/L多克隆IgG溶液运行透滤并确定达到8个缓冲液交换的透滤体积所需的

时间、膜面积和泵送次数,在实验室规模上证明了处理小批量(大约200mL)样品的可行性。

[0109] 膜面积、泵送次数和进料流速之间的权衡作为进料通量的函数在图5(并行装置)和图6(串行装置)中示出。并行配置的总运行时间为13.33小时/天,对比相等的分批透滤系统的3小时,面积减少了4.4倍。用于透滤的最佳面积和进料通量的确定在图5的矩形框中示出。表1显示了相等的分批透滤系统的过程细节。

[0110] 表1.分批过程基准

	生物反应器体积	200	L	
	每天器皿体积	1	Vvd	
	滴定量	1.5	g/L	
	纯化产率	85%	%	
	蛋白质浓度最终 UFDF 进料	20	g/L	
	进料体积	12.75	L	
[0111]	每天 UFDF 操作小时数	20	小时	*假设每天停机 4 小时
	进料流速 SPTFF I	0.64	L/ 小时	*或 10.6 ml/分钟
	出自 SPTFF I 的蛋白质浓度	67	g/L	*基于当前最佳蛋白质浓度(C _{opt})
	至 DF 系统的进料流速	3.2		
	至 DF 的进料体积	190		*或 0.190 L *假设 1 小时填充时间
	安装面积	0.22	m ²	*对于当前研究
	过程时间	3	小时	
	6 lmm 的透过物通量	29.2	LMH	
[0112]	分批体积	3.8	L	
	10 DV 的 DF 体积	38.1	L	
	所需面积	0.4345	m ²	
	进料通量	6	lmm	
	泵送次数	123	次	

[0113] 在低于典型分批推荐值的进料通量下以串行或并行流运行的低膜面积允许在通常所需泵送次数的0.3-0.6下每天处理2-4倍以上的kg/m²。

[0114] 实施例2:产物回收

[0115] 评估了正向模式(出自非循环产物收集器皿,图7)和反向模式(回到同一循环再循环器皿,图8)中的产物回收率,以量化可实现的百分比回收率相对于回收所需的缓冲液稀释程度。

[0116] 在所有四种配置中,产率均大于98%,其中蛋白质浓度稀释约30-50%。这些数据

在表2中示出。

[0117] 表2.四种配置的产物回收使用2x 0.11m² Pellicon®3Ultracel 30kD C screen并且DF浓度=67g/L

	膜配置	回收方向	回收率(%)	池浓度 (g/L)
[0118]	并行	正向	98.3%	48.9
	并行	反向	98.2%	46.56
	串行	正向	98.2%	59.65
	串行	反向	98.2%	43.9

[0119] 质量平衡表明,残留在罐中的来自一个循环的蛋白质<1%,可以很容易地将其冲洗掉以在可用的时间窗口内排出,使得无需担心会遗留到下一循环中。

[0120] 实施例3:过程性能和一致性

[0121] 针对图9中所示的循环之间不进行清洁的2循环罐配置的四个连续循环,证明了过程性能和一致性。表3中示出每个循环的步骤。结果示于图10至图15中。

[0122] 表3.连续罐循环透滤步骤

	步骤	终点	步骤持续 时间	流速(ml/ 分钟)	注释
[0123]	8 DV 透 滤	透滤缓冲液 =8 DV(1520 ml)	~32.5分钟	220 ml/ 分钟 (1 lmm)	增加到 10 DV 将增加~8 分钟, 将总 DF 时间增加到 38 分钟。 透过物体积较大=8 DV DF + 系统的初始缓冲液保持量 (~85 ml)~1600 ml
	罐回收	罐完全滴下	~3 分钟	50 ml/分 钟	
	缓冲液回 收	总回收罐+缓 冲液回收 =290 ml/分钟	~3 分钟	50 ml/分 钟	终点基于回收率>98%的最低 稀释,回收率来自回收率研究
	缓冲液冲 洗	190ml (1 DV)	~4 分钟	50 ml/分 钟	
	总循环时间		42.5 分钟		对于 10 DV 为 50.5 分钟

[0124] 在四个循环中,进料流量、渗余物压力、罐液位和透滤 (DF) 缓冲液添加都已成功控制到设定点。

[0125] 在所有四个循环中,循环时间、透滤体积数、产率、最终蛋白质浓度和质量平衡均保持一致。

[0126] 如图14的带箭头的单元中所示,实验中使用的器皿具有保持大约2ml体积的唇缘,该体积在罐回收期间无法回收。在该实验中,在第1和第2循环后未回收该体积,且将其遗留到第3和第4循环,因此在第3和第4循环中显示为罐剩余量。在第3和第4循环后收集该体积。为了计算循环产率,将第3和第4循环之后收集的体积加到第1和第2循环收集的体积中。可以优化罐设计以提高排出性能,或者可以进行缓冲液添加回收方法。

[0127] 即使在循环之间未进行清洁,也不会看到过程通量的降级,这表明该过程很可能可以维持显著更长的持续时间。

[0128] 本文引用的所有专利、公开的申请和参考文献的教导通过引用整体并入。

[0129] 尽管已经具体示出和描述了示例实施方式,但是本领域技术人员将理解,可以在不脱离所附权利要求所涵盖的实施方式的范围的情况下在其中进行形式和细节上的各种改变。

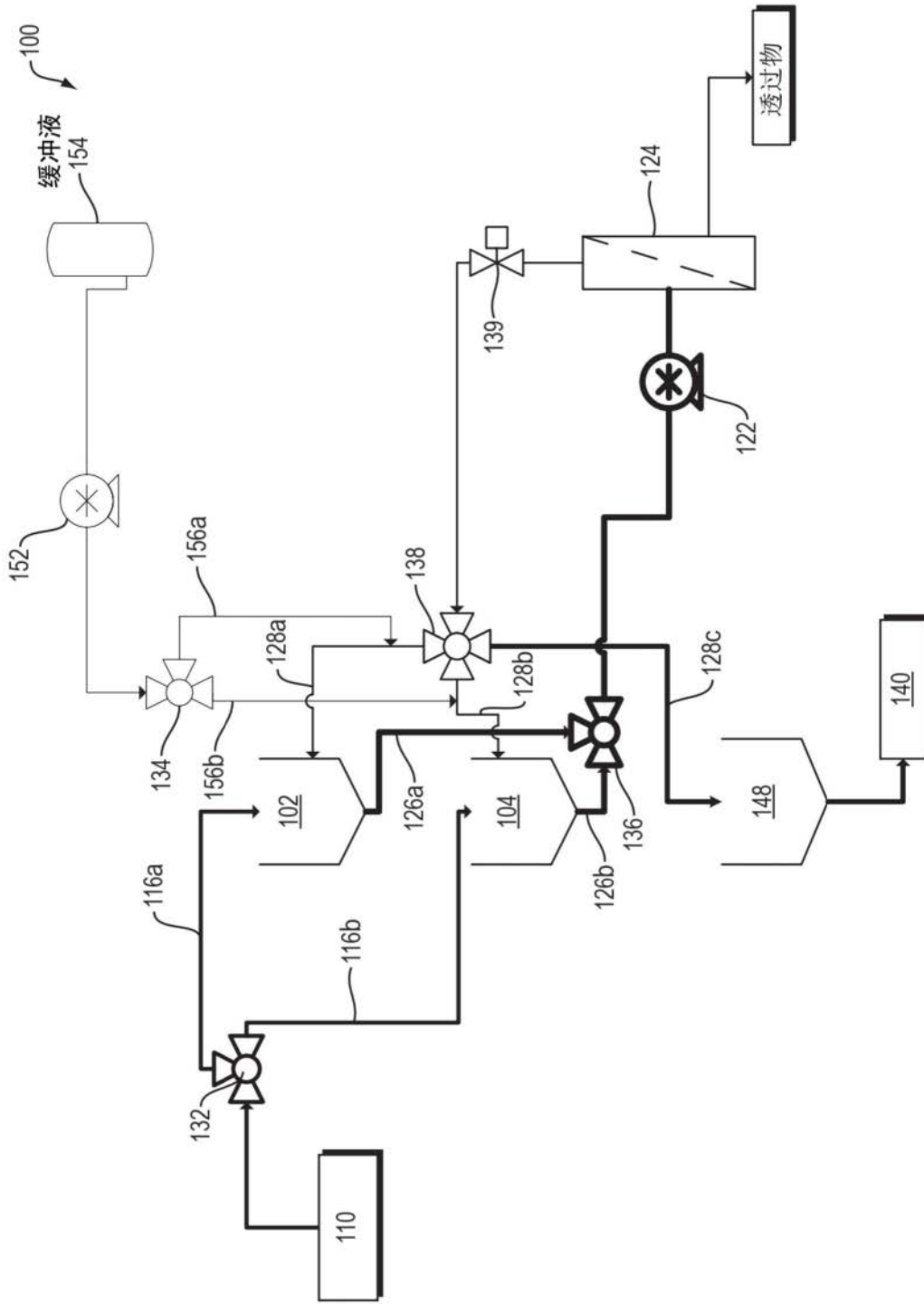


图1

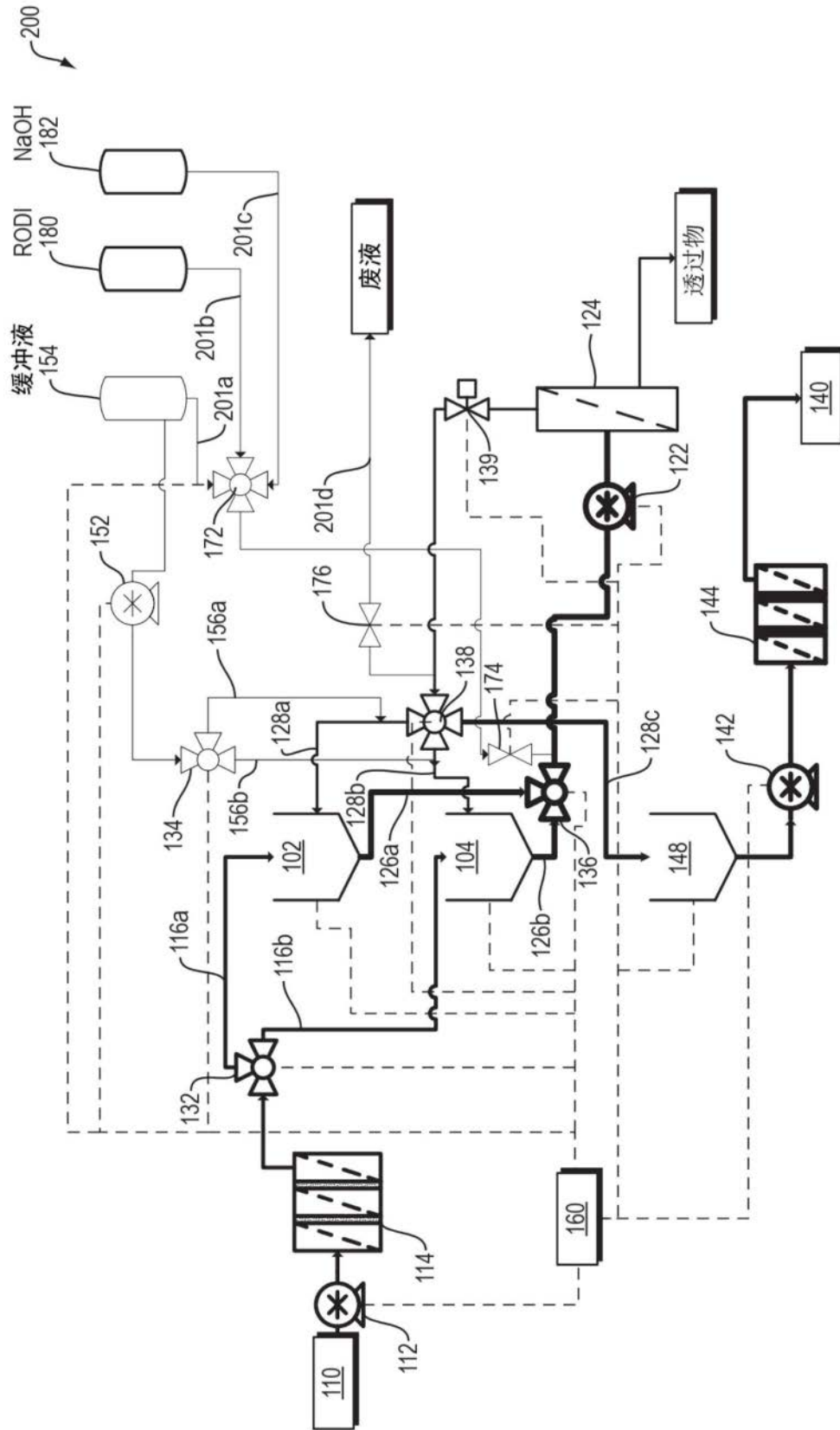


图2

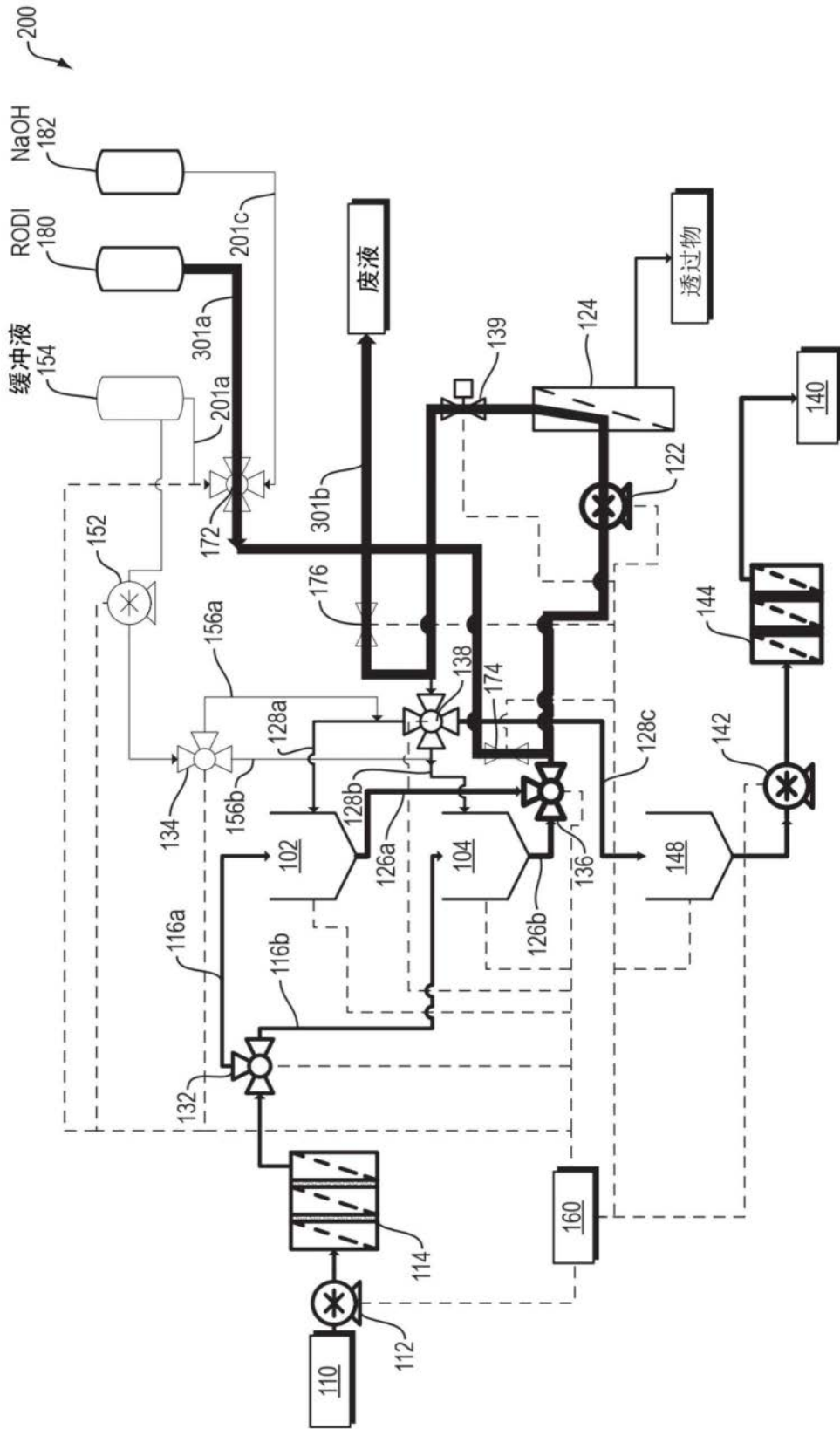


图3A

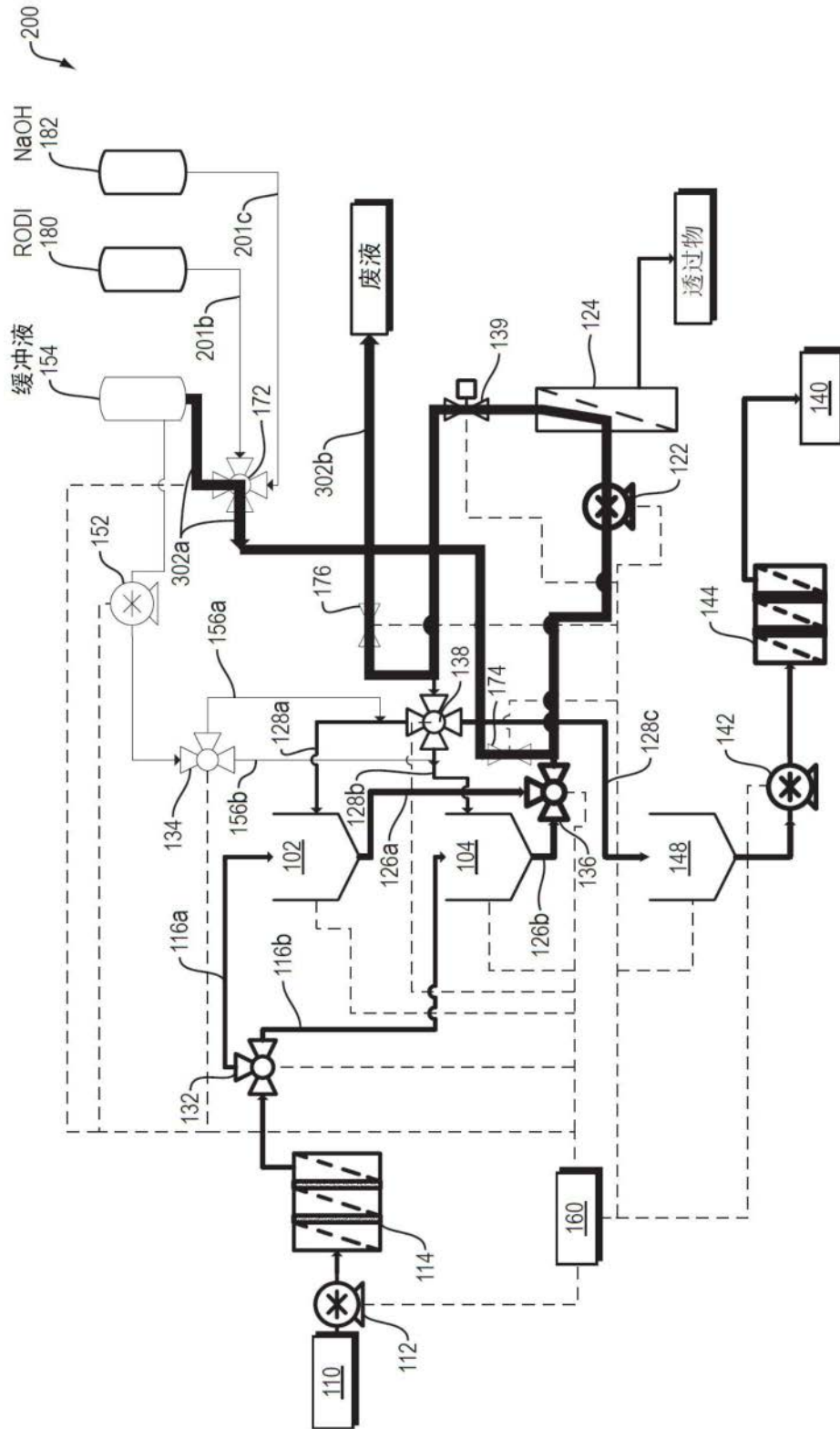


图3B

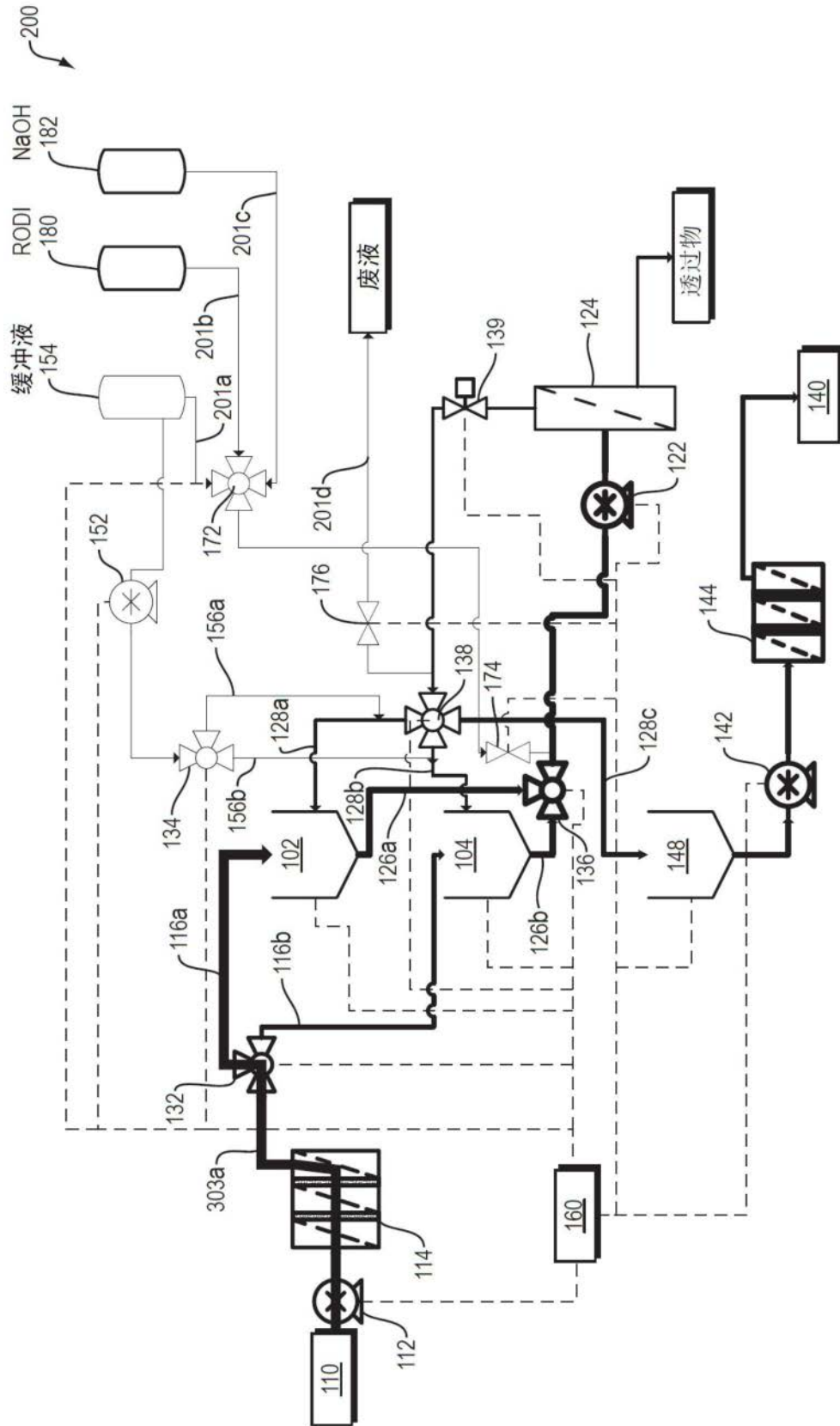


图3C

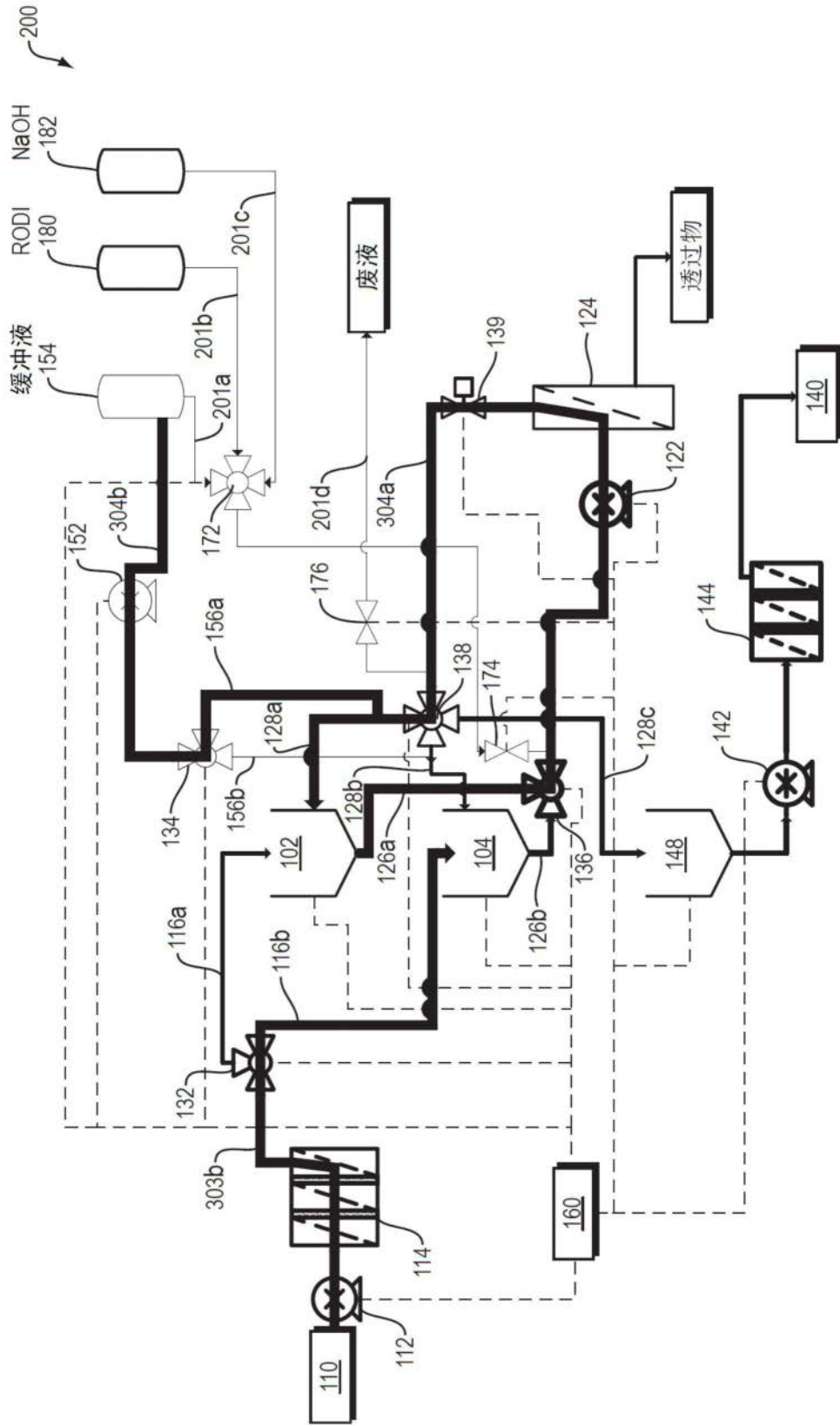


图3D

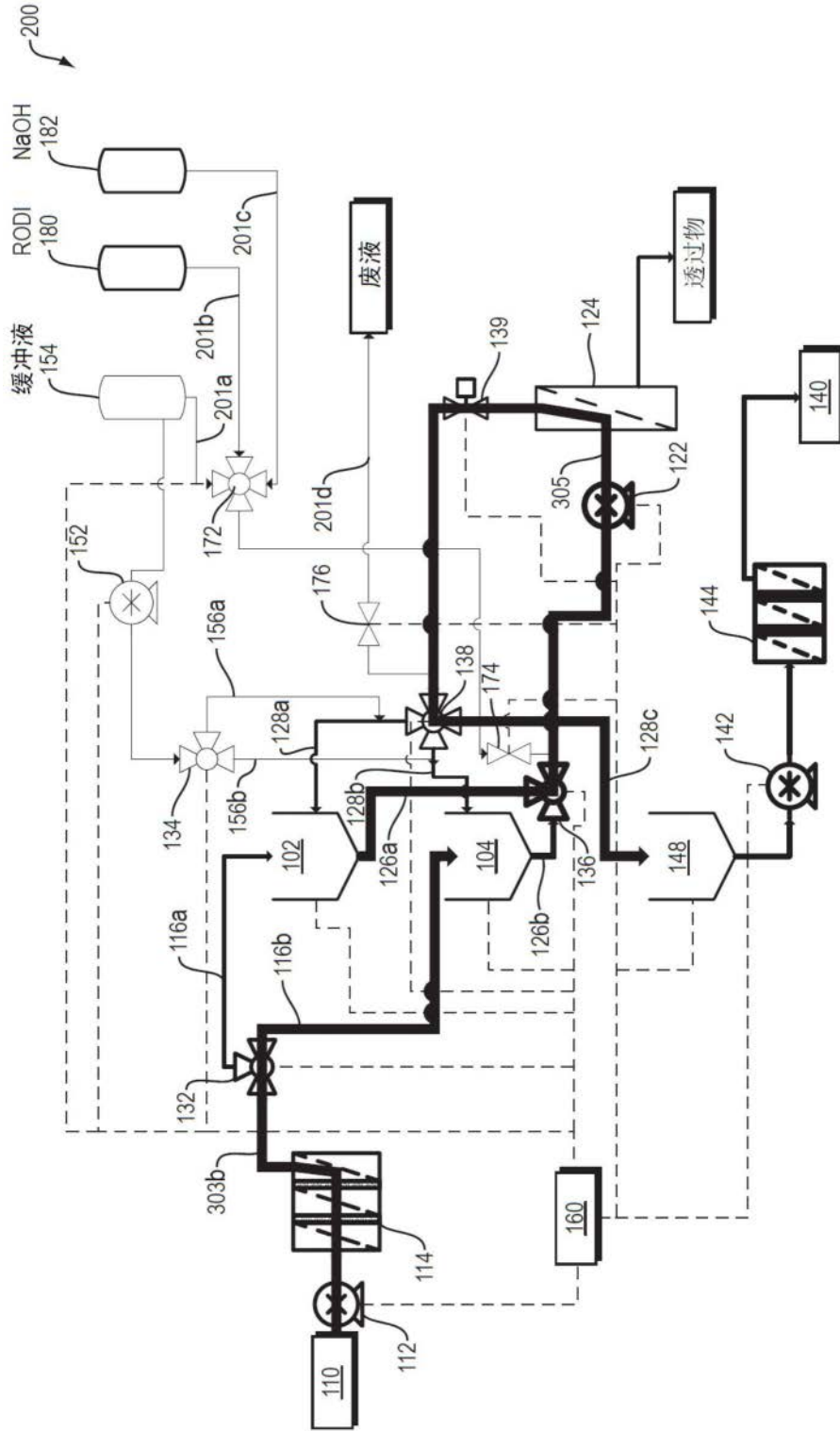


图3E

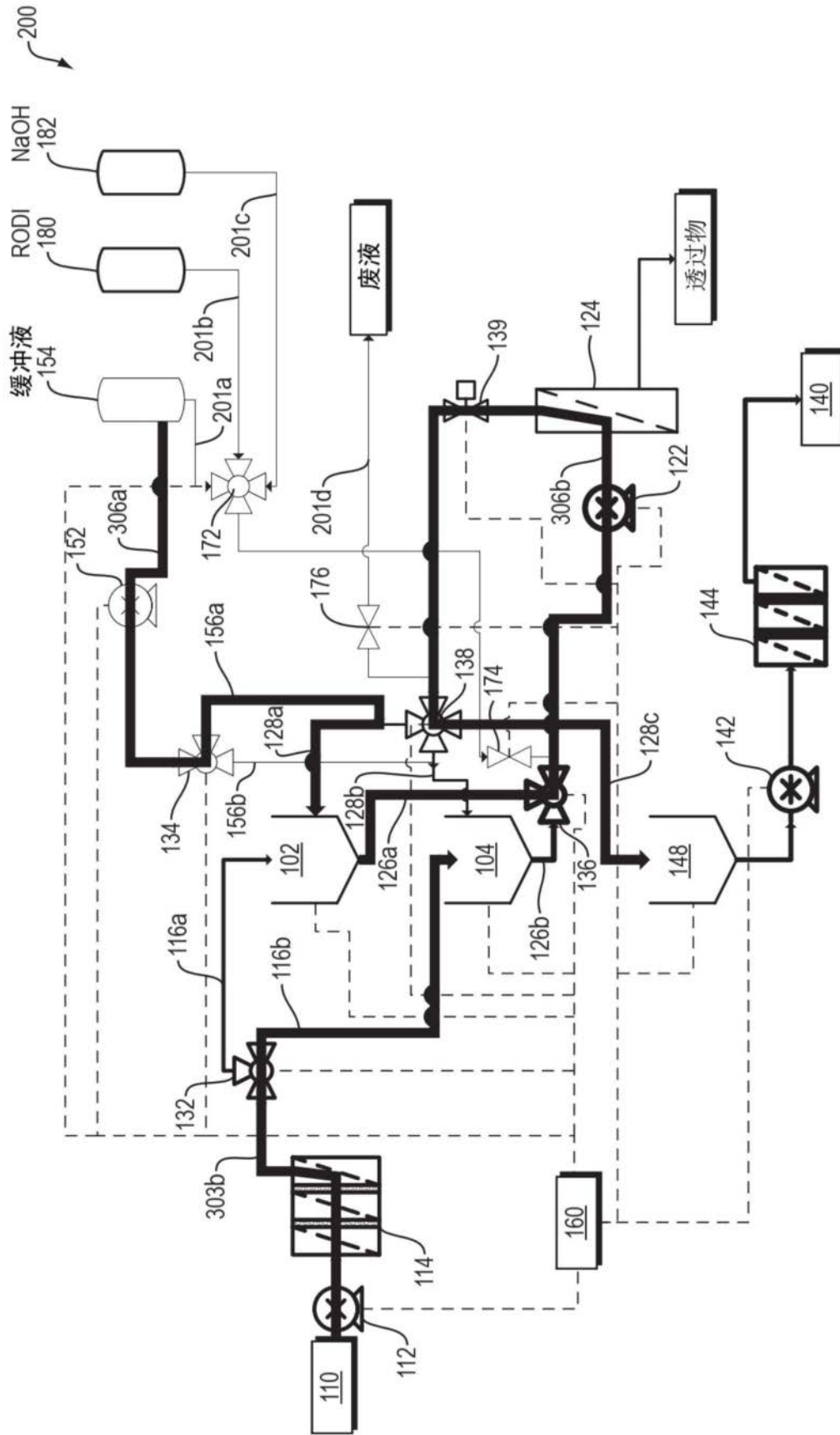


图3F

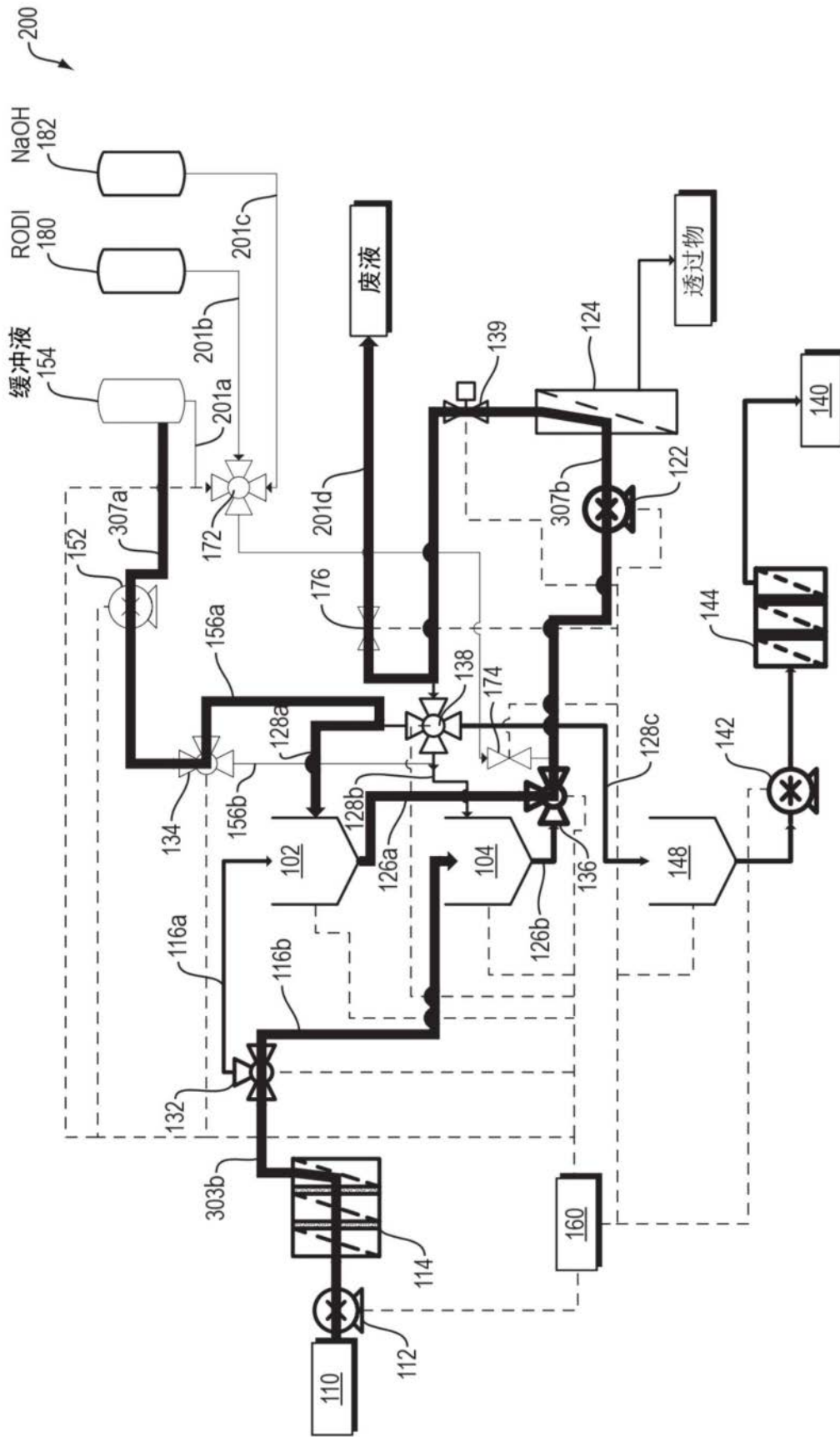


图3G

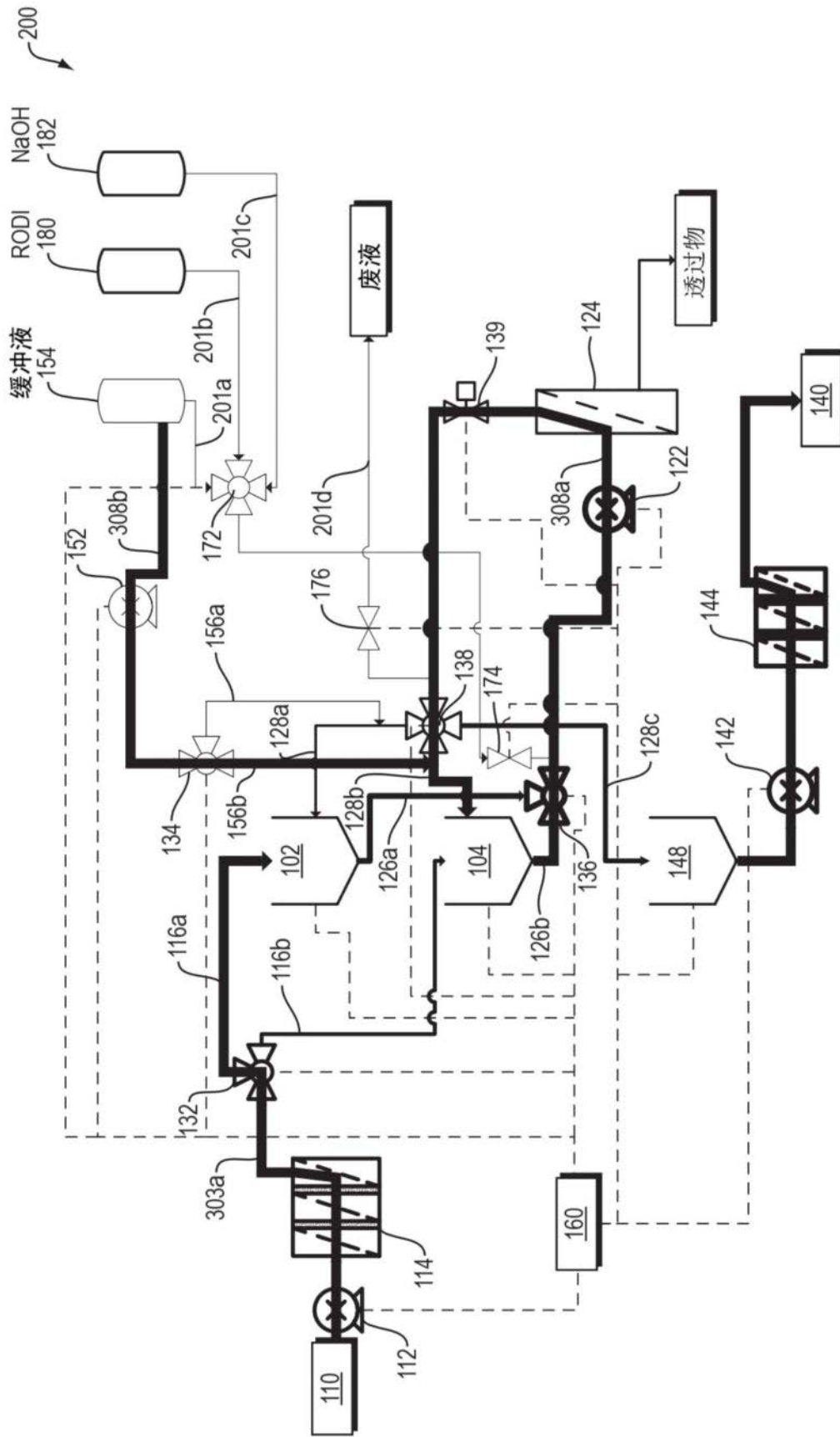


图3H

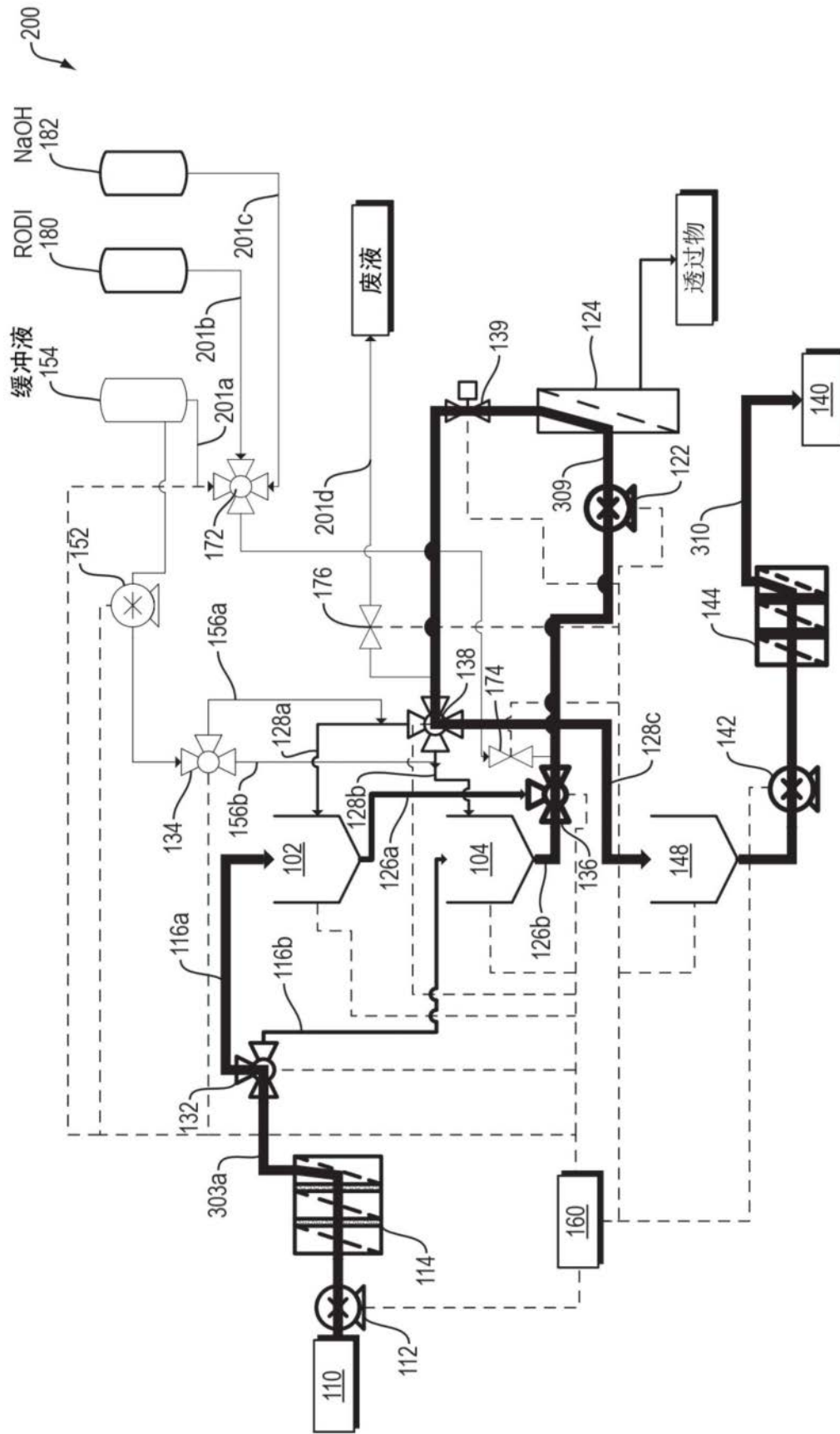


图3I

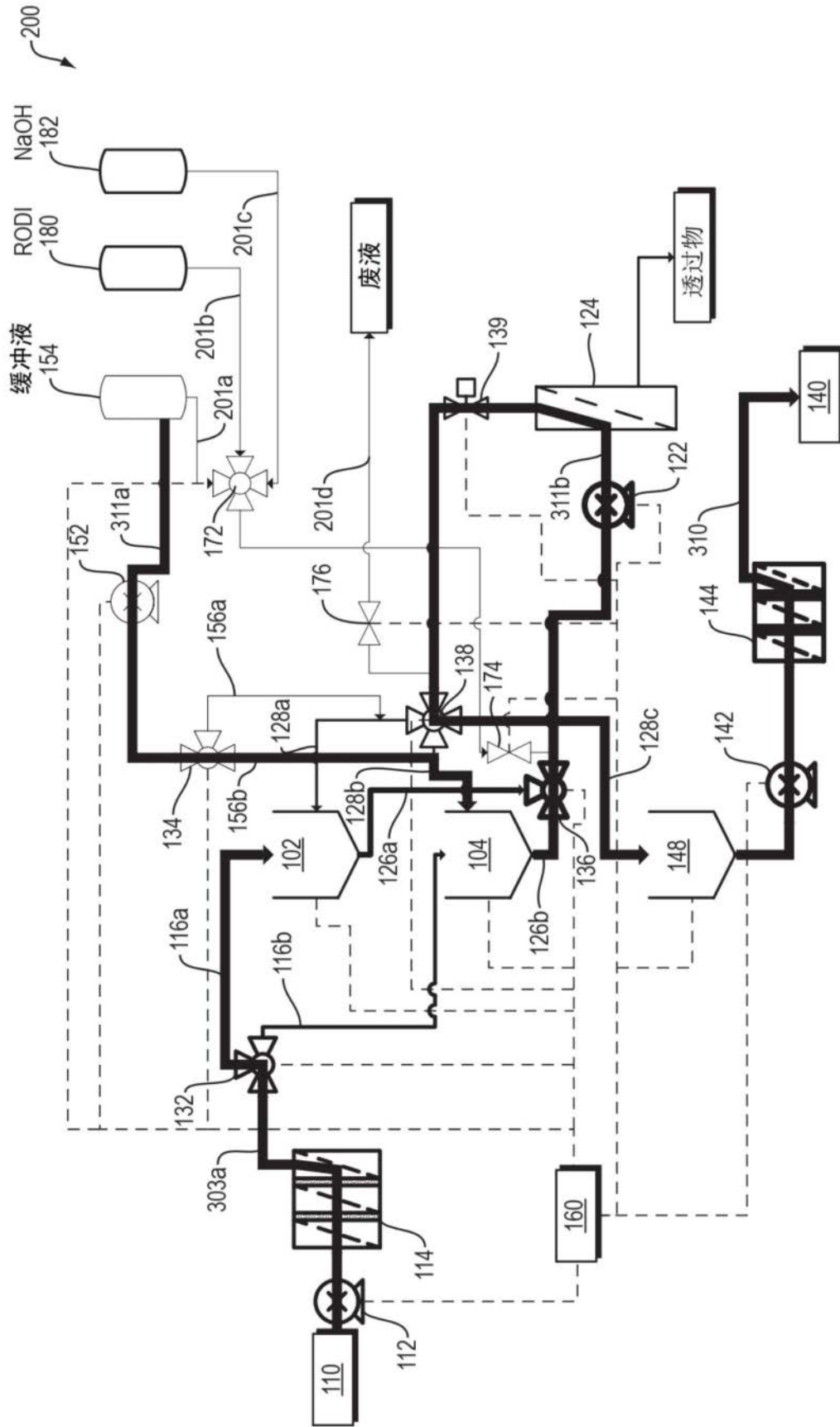


图3J

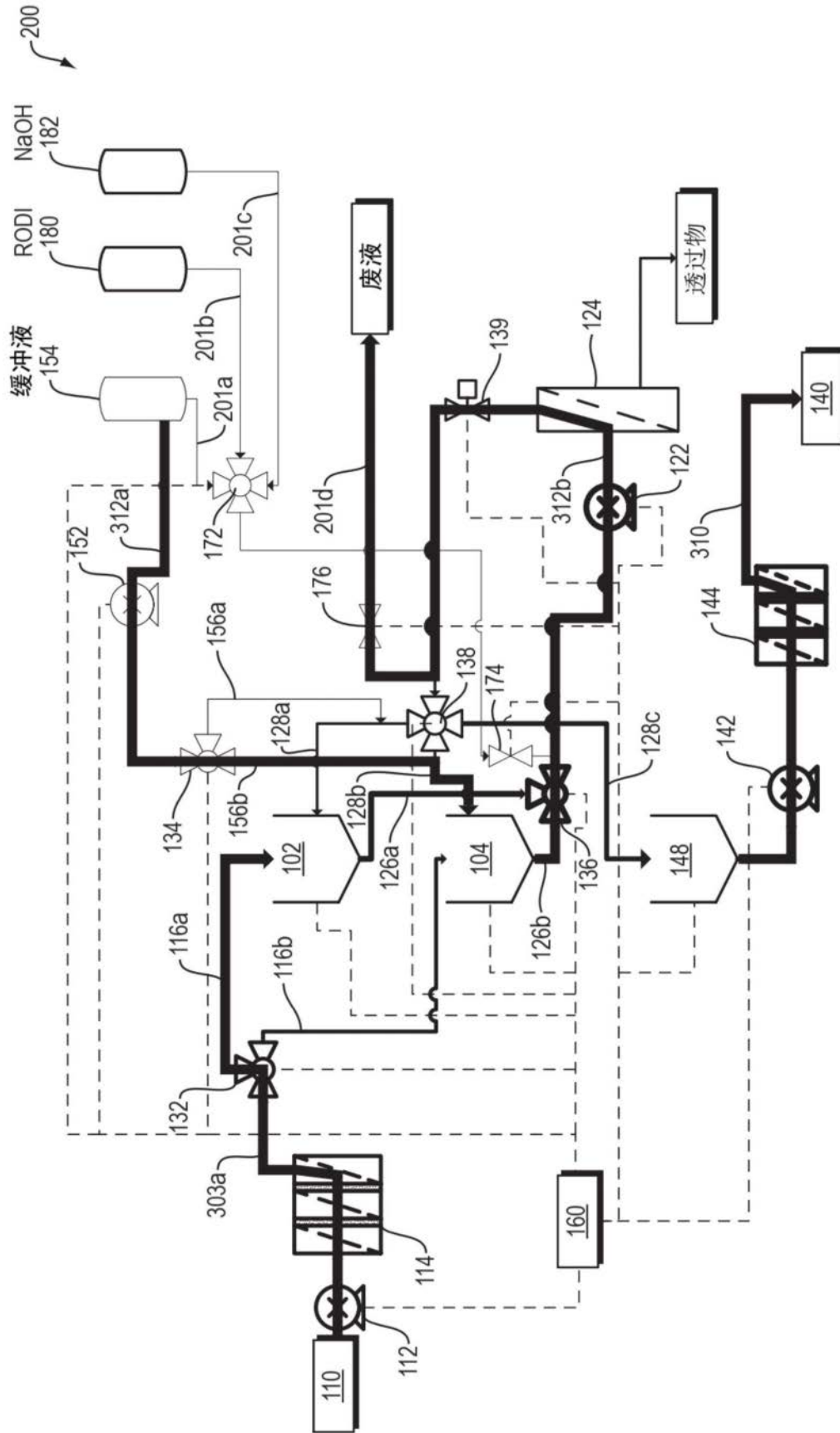


图3K

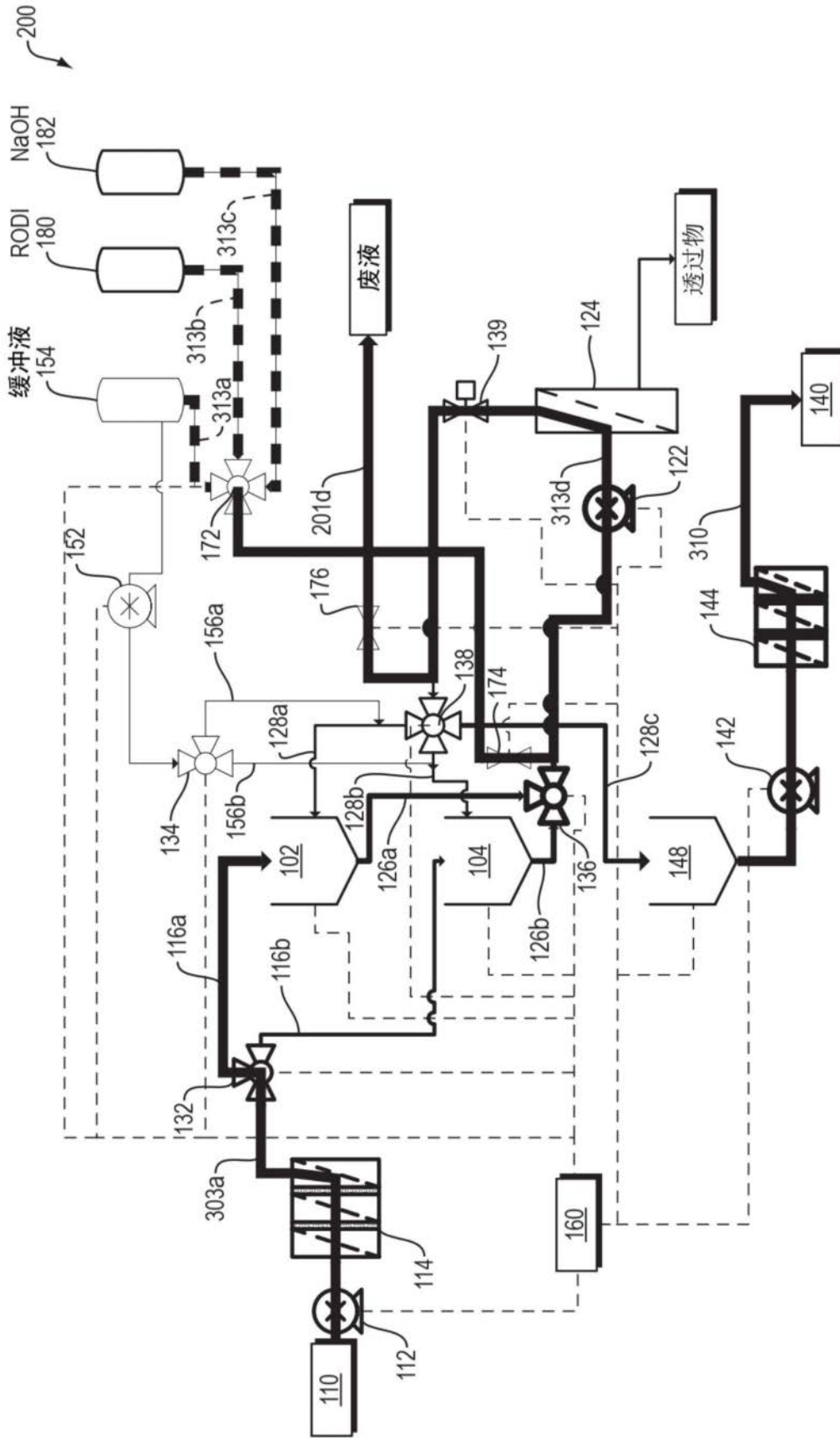


图3L

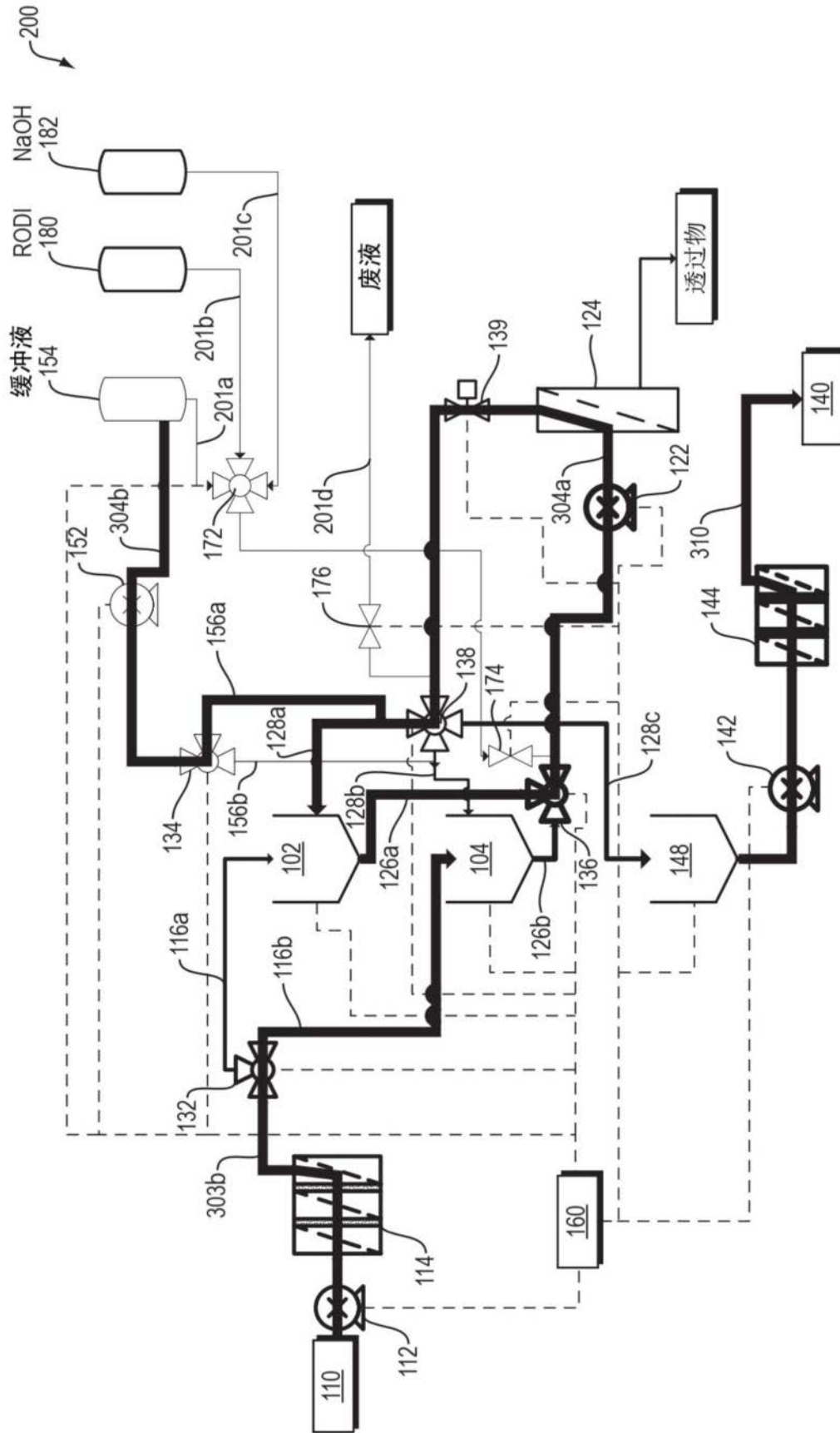


图3M

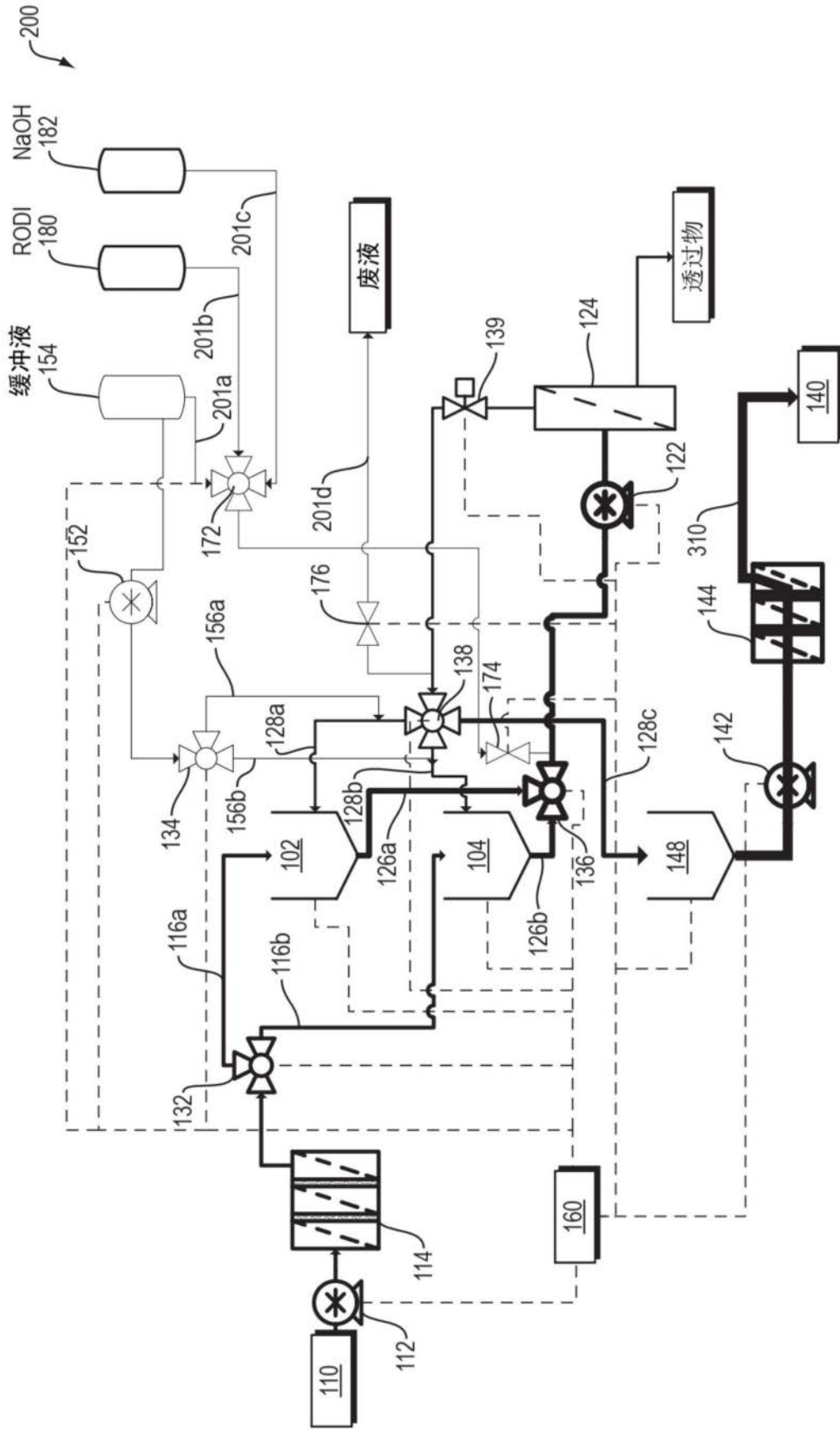


图3N

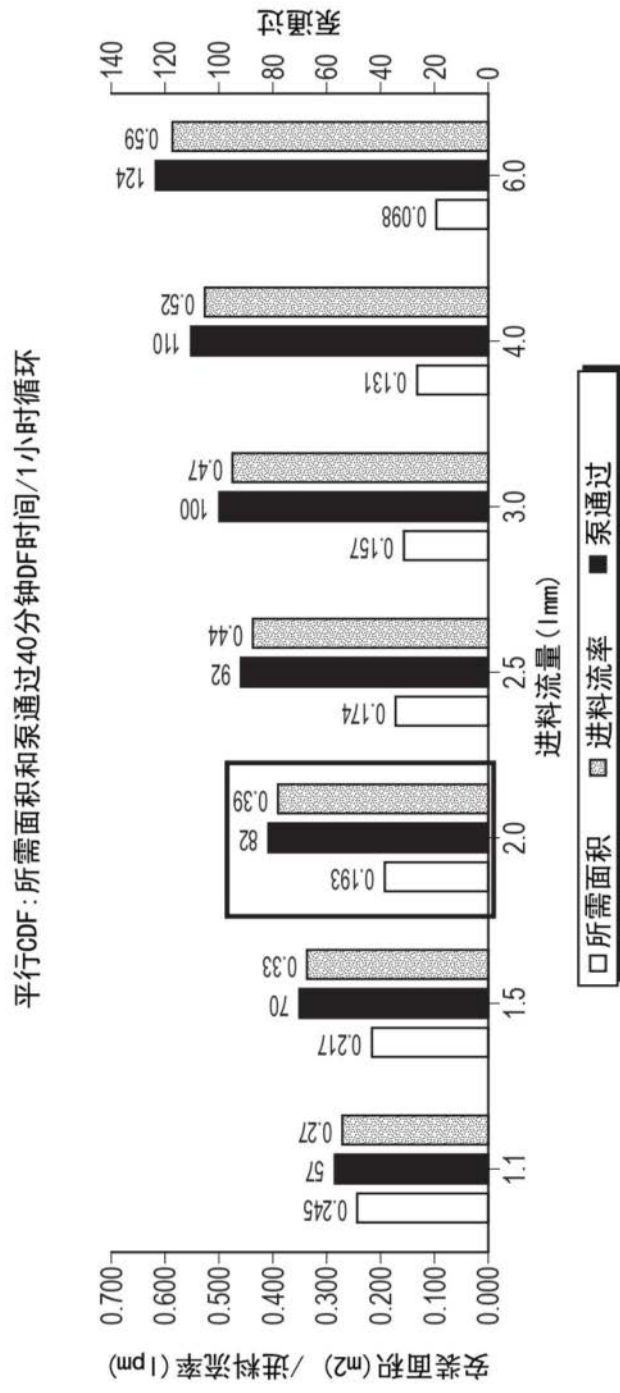


图5

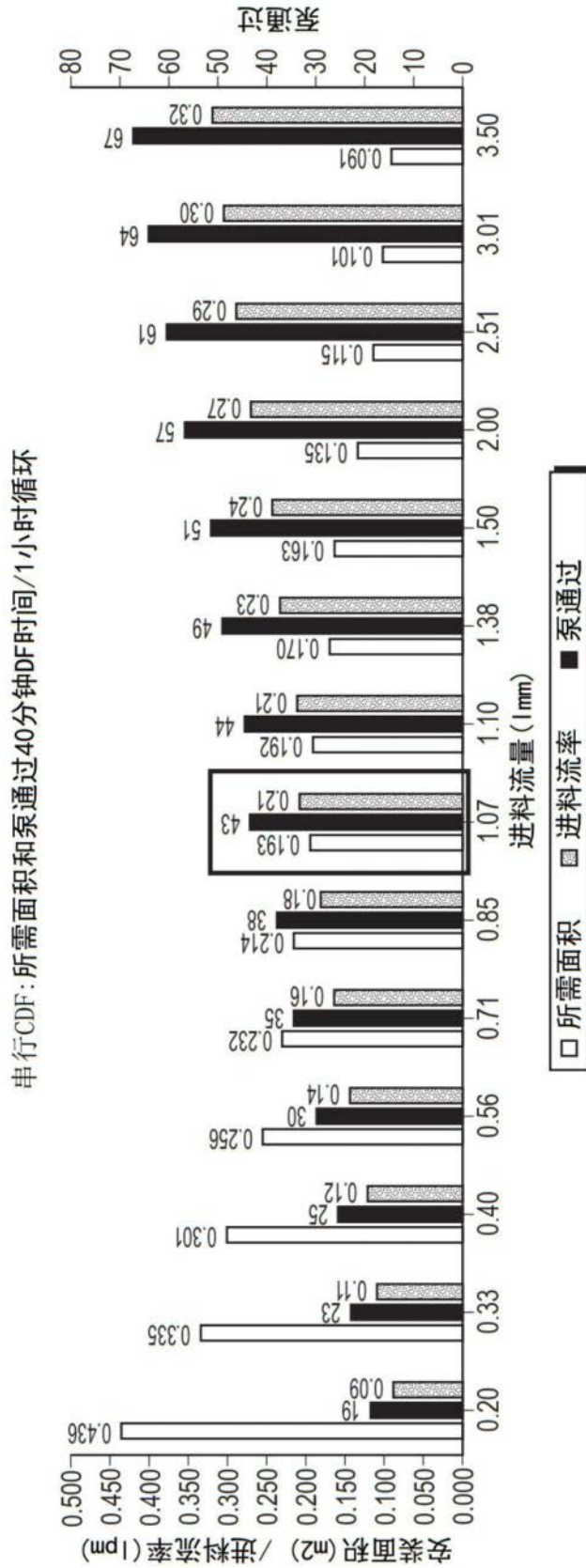


图9

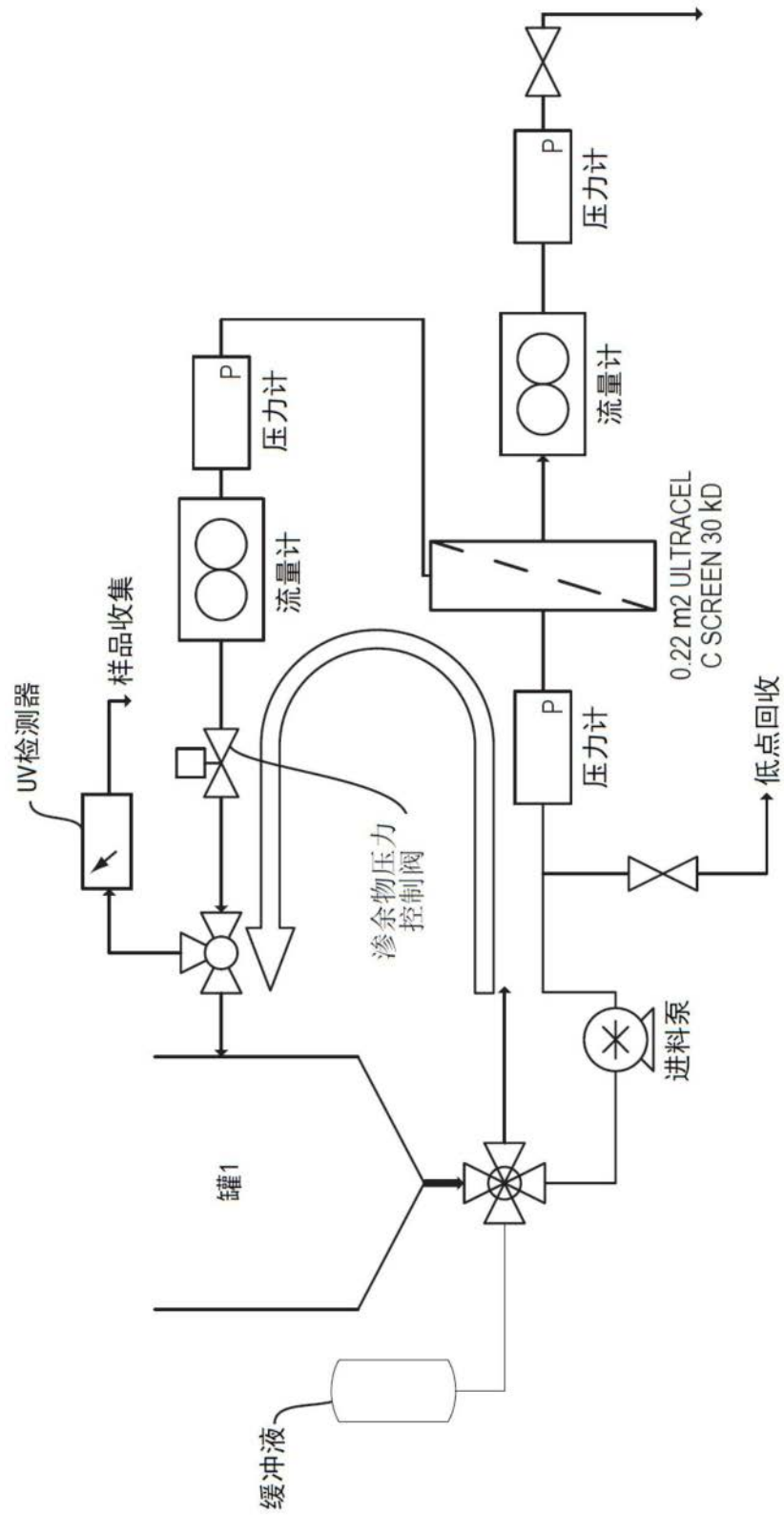


图7

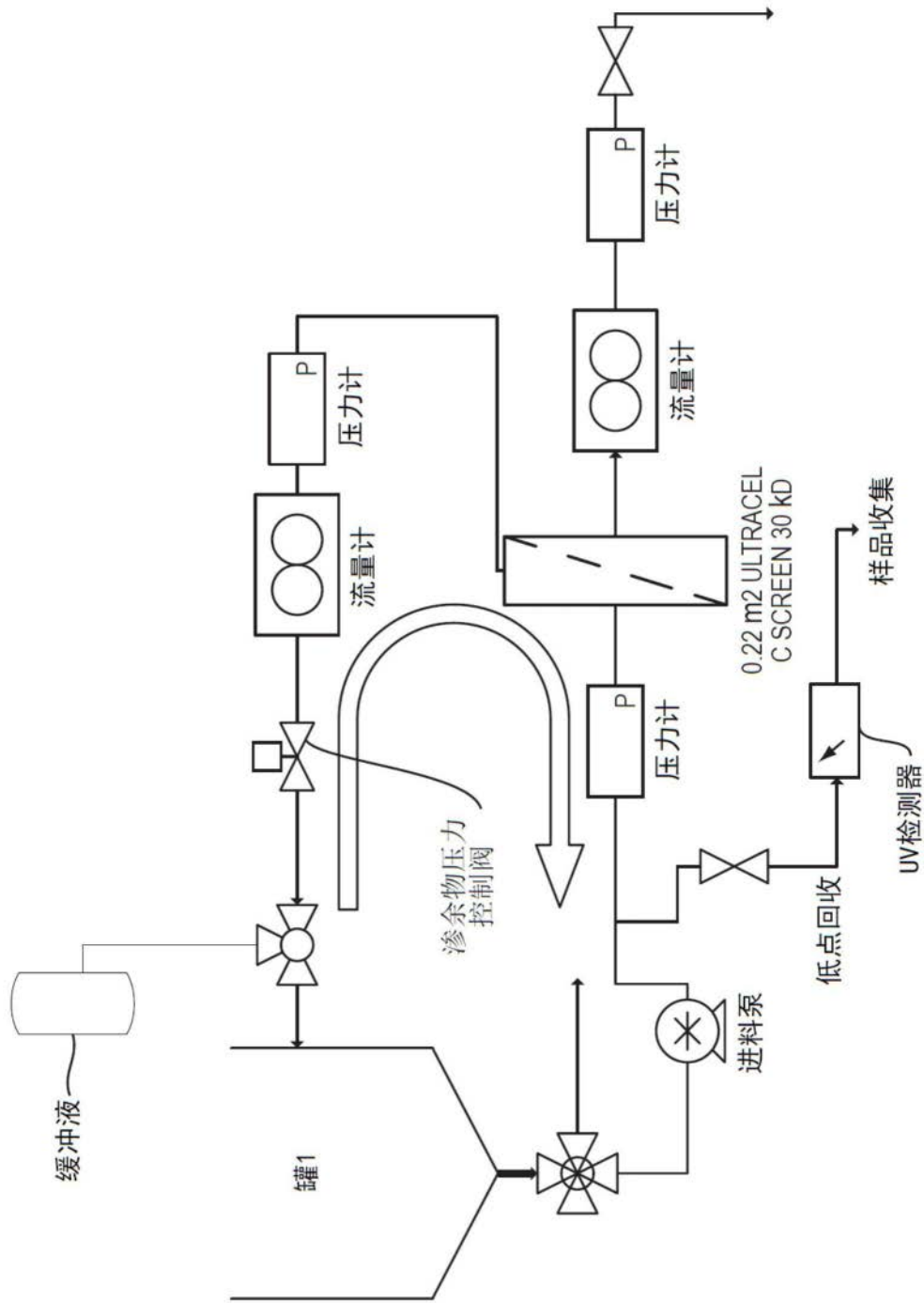


图8

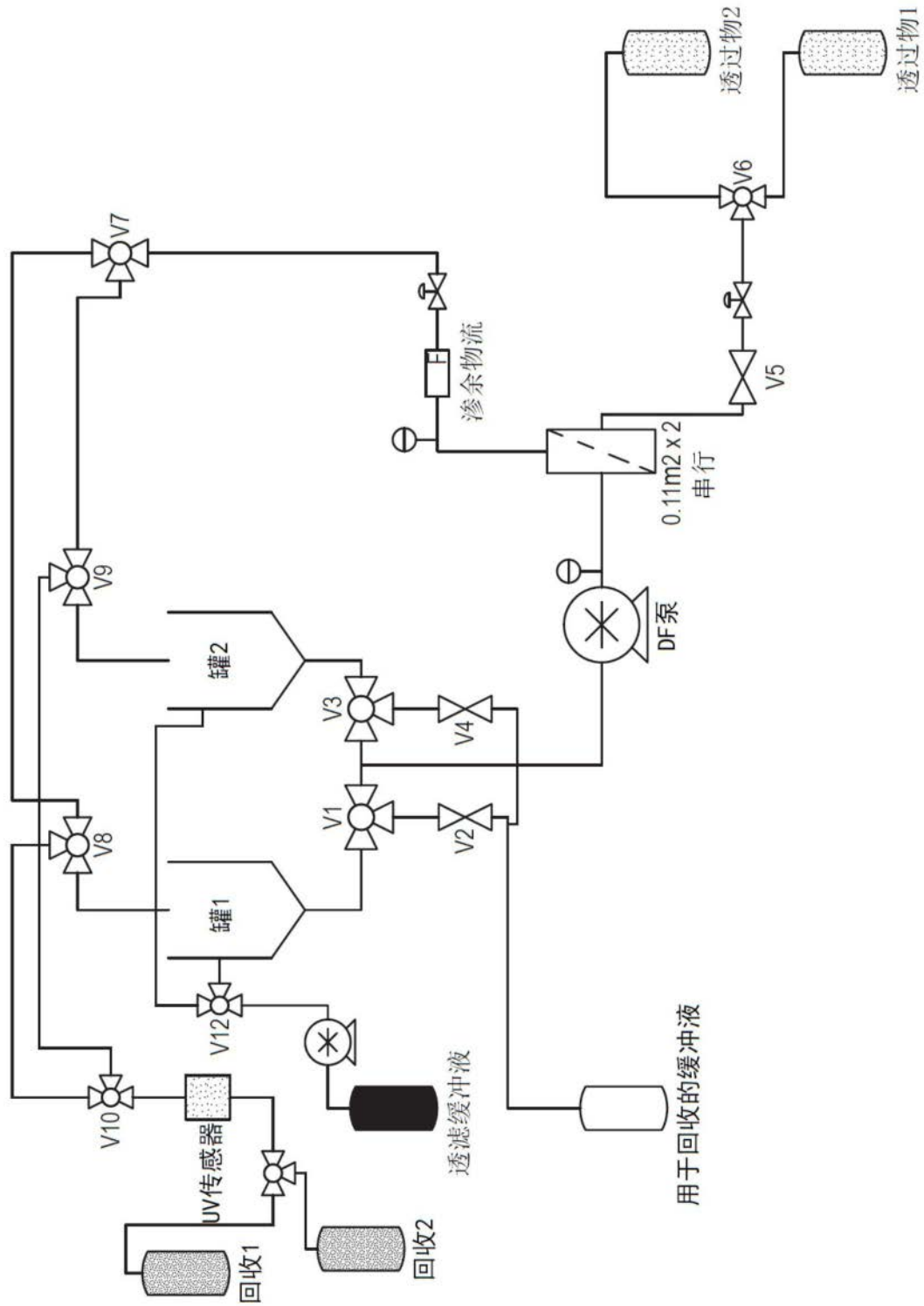


图9

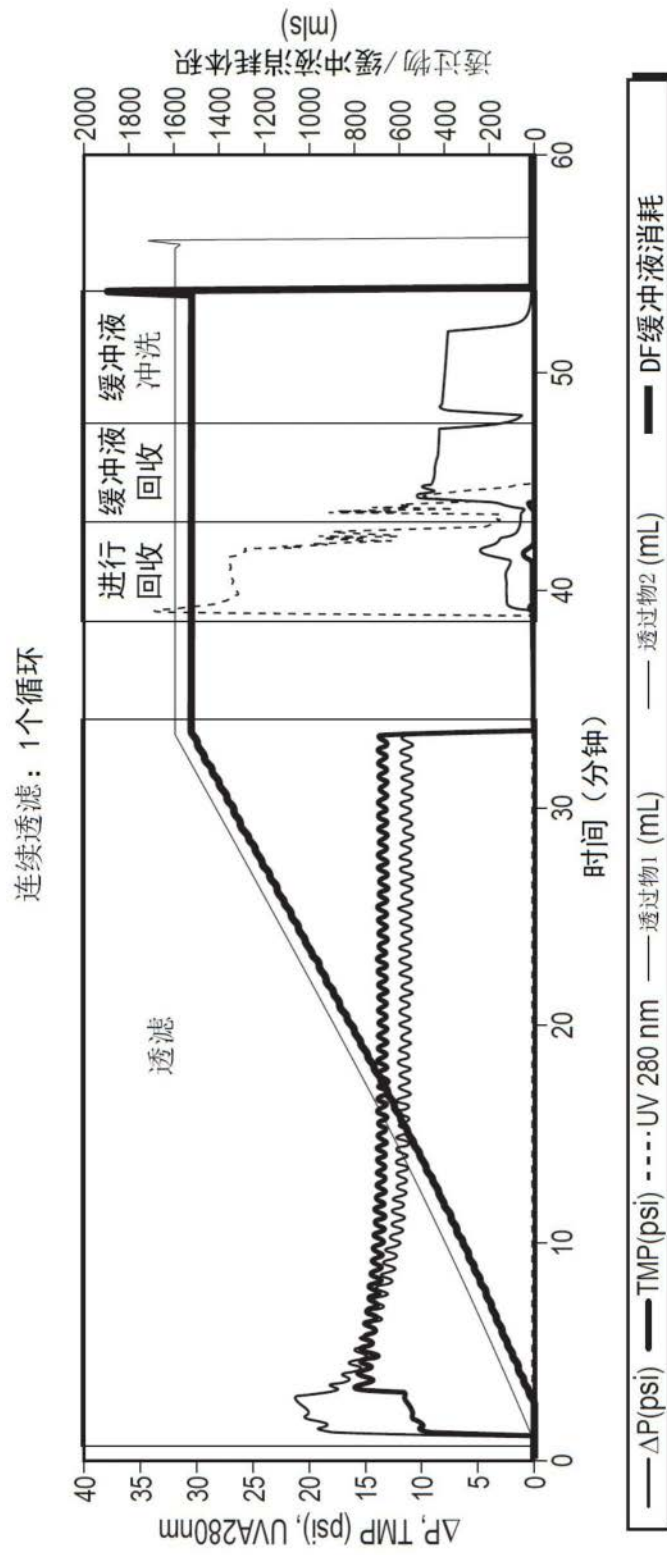


图10

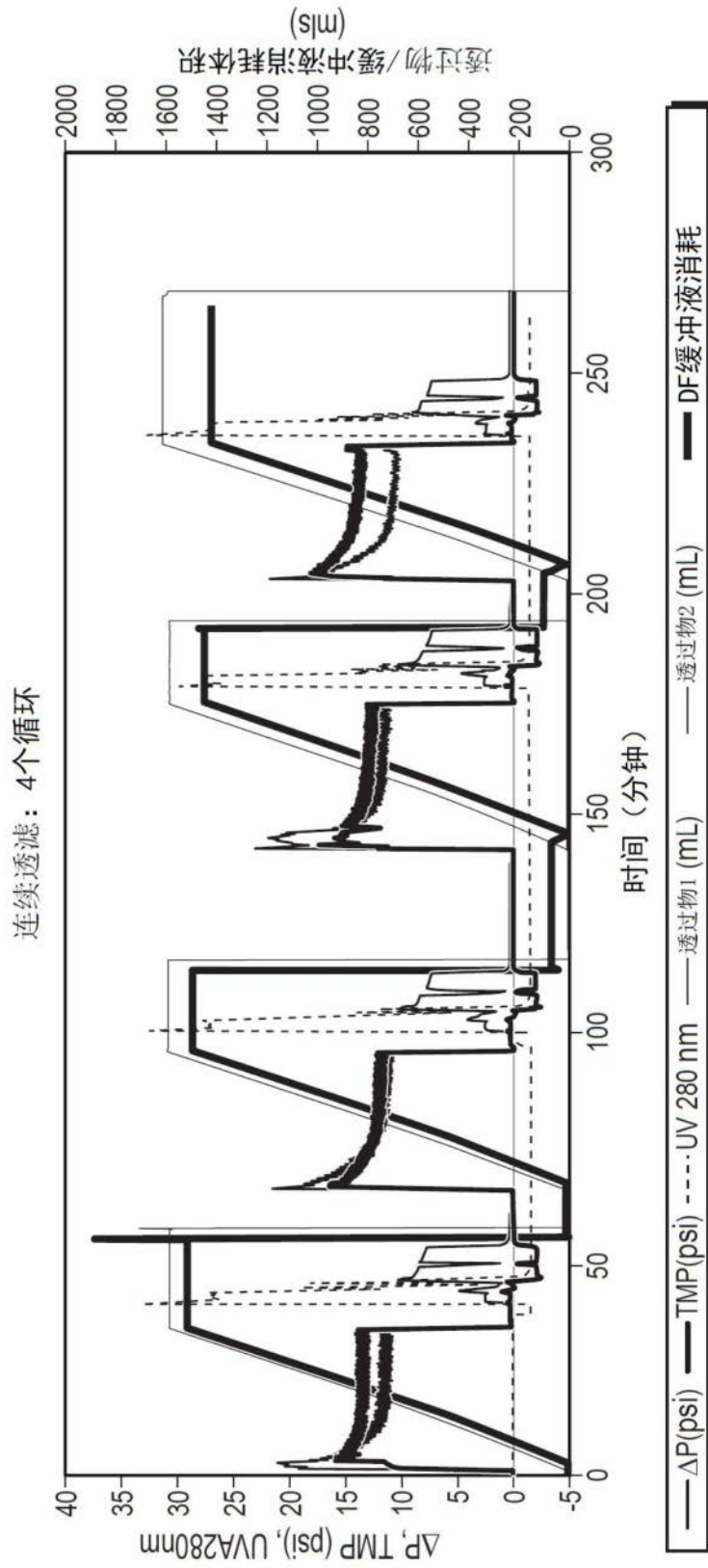


图11

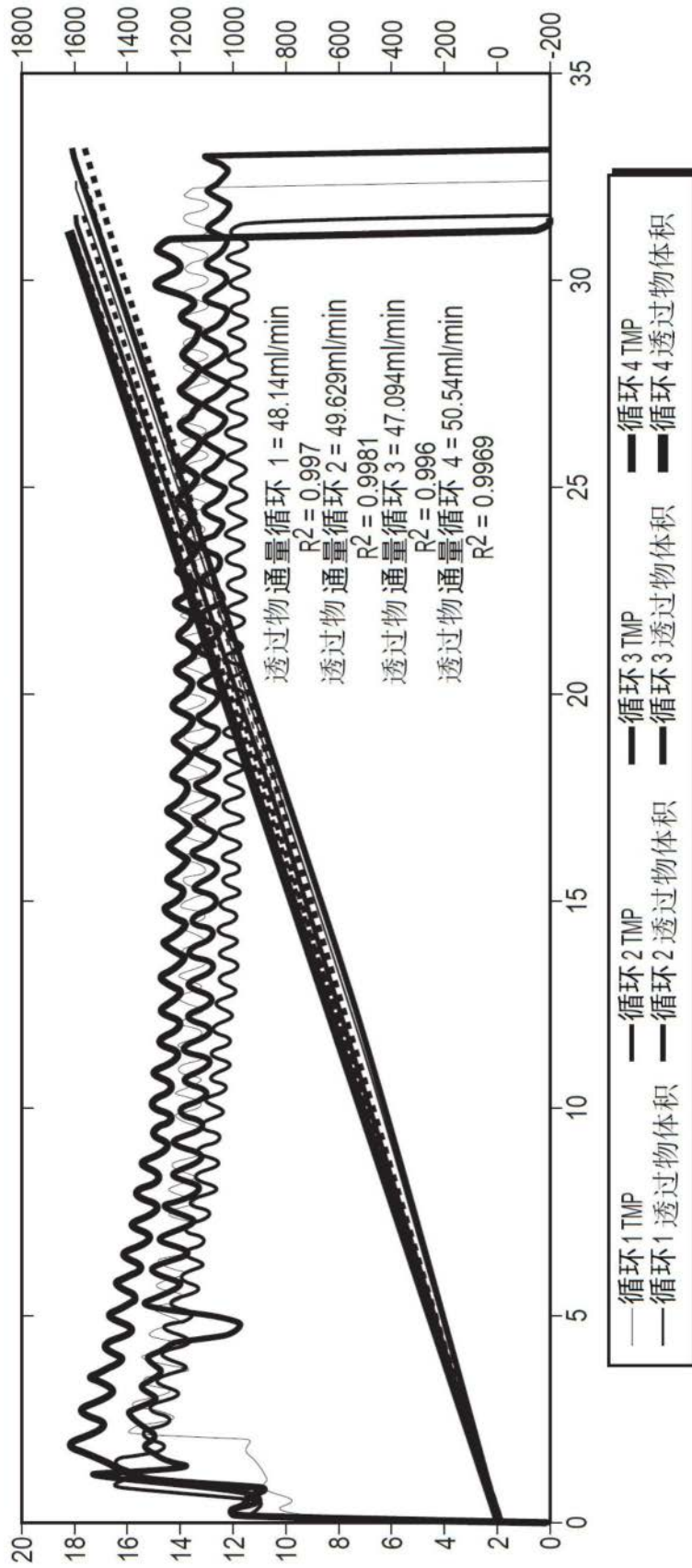


图12

变量	循环1	循环2	循环3	循环4
DF时间(min)	32.4	31.5	33.0	30.7
DF体积(L)	1520	1519	1525	1525
透过物体积(ml)	1611	1593	1614	1611
系统滞留	90	74	89	86
透过物通量(LMH)	13.6	13.8	13.3	14.3
进料通量(LMH)	60	60	60	60
进料通量(lmm)	1	1	1	1
转换	23%	23%	22%	24%
平均TMP(psi)	13.4	12.5	12.8	14.5

图13

循环数	进料		产物回收 (罐+缓冲液回收)		罐残余		产率 (%)	缓冲液冲洗		透过物		物料 平衡
	体积(ml)	浓度(g/L)	体积(ml)	浓度(g/L)	体积(ml)	浓度(g/L)		体积(ml)	浓度(g/L)	体积(ml)	浓度(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%

图14

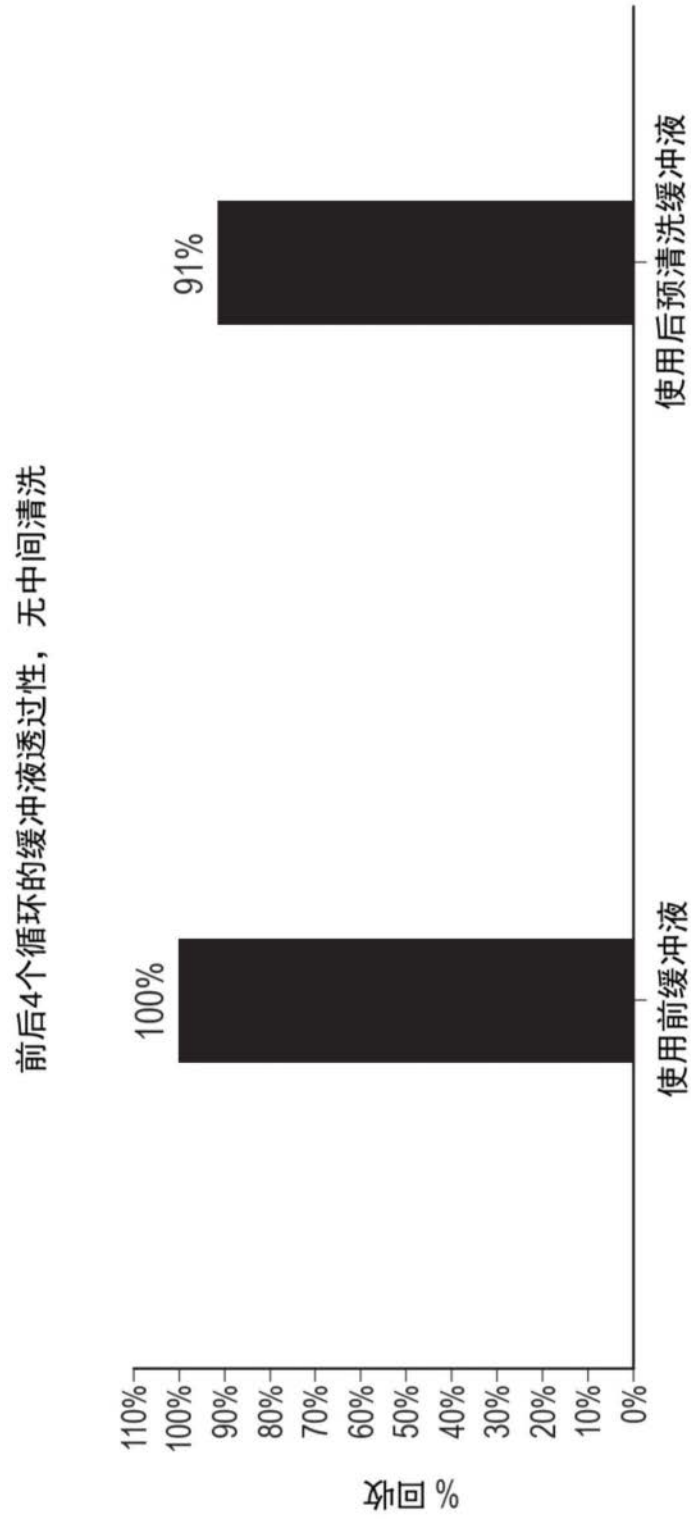


图15