



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0045800
(43) 공개일자 2016년04월27일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>B01D 61/14</i> (2006.01) <i>B01D 29/52</i> (2006.01) <i>B01D 29/60</i> (2006.01) <i>B01D 29/90</i> (2006.01) <i>B01D 63/08</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 <i>B01D 61/142</i> (2013.01) <i>B01D 29/52</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7007236</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년08월28일 심사청구일자 2016년03월18일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년03월18일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2015/047574</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2016/033546 국제공개일자 2016년03월03일</p> <p>(30) 우선권주장 62/043,811 2014년08월29일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인 이엠디 밀리포어 코포레이션 미국 01821 매사추세츠 빌레리카 콘코드 로드 290</p> <p>(72) 발명자 스틴 조나단 미국 01821 매사추세츠주 빌레리카 콘코드 로드 290 이엠디 밀리포어 코포레이션 내 코즐로프 미하일 미국 01821 매사추세츠주 빌레리카 콘코드 로드 290 이엠디 밀리포어 코포레이션 내 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 양영준, 김영</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 **잔류물의 재순환을 이용한 싱글 패스 접선 유동 여과 시스템 및 접선 유동 여과 시스템**

(57) 요약

액체 공급물을 싱글 패스 접선 유동 여과(SPTFF) 시스템으로 통과시키는 단계와, 개별 용기에서 시스템으로부터 잔류물 및 투과물을 회수하는 단계를 포함하는, 액체 공급물을 여과하는 방법이 기재된다. 또한, 액체 공급물을 접선 유동 여과(TFF) 시스템을 통과시키는 단계와, TFF 시스템을 통한 재순환 없이 개별 용기 내에서 시스템으로부터 투과물 및 잔류물의 일부분을 회수하는 단계와, TFF 시스템을 통하여 적어도 한 번 잔류물 중 나머지를 재순환시키는 단계를 포함하는 액체 공급물을 여과하는 방법이 기재된다. 본 발명의 방법은 디버터 플레이트를 필요로 하지 않고 공급물 및 잔류물의 유로를 직렬화하기 위해 매니폴드 세그먼트를 포함하는 SPTFF 또는 TFF 시스템을 사용하여 수행될 수 있다.

(52) CPC특허분류

B01D 29/603 (2013.01)

B01D 29/908 (2013.01)

B01D 61/145 (2013.01)

B01D 61/147 (2013.01)

B01D 63/082 (2013.01)

B01D 2313/105 (2013.01)

B01D 2313/125 (2013.01)

B01D 2313/21 (2013.01)

B01D 2315/10 (2013.01)

(72) 발명자

루츠 허버트

미국 01821 매사추세츠주 빌레리카 콘코드 로드
290 이엠디 밀리포어 코포레이션 내

파렐라 조셉

미국 01821 매사추세츠주 빌레리카 콘코드 로드
290 이엠디 밀리포어 코포레이션 내

굿리치 엘리자베스 엠

미국 01821 매사추세츠주 빌레리카 콘코드 로드
290 이엠디 밀리포어 코포레이션 내

라구나트 발라

미국 01821 매사추세츠주 빌레리카 콘코드 로드
290 이엠디 밀리포어 코포레이션 내

명세서

청구범위

청구항 1

액체 공급물을 여과하는 방법으로서,

a) 액체 공급물을 싱글 패스 모드로 싱글 패스 접선 유동 여과(SPTFF) 시스템으로 통과시키는 단계로서, 상기 싱글 패스 접선 유동 여과(SPTFF) 시스템은, 각각 공급물을 수용하여 여과 모듈 내로 운반하는 제1 매니폴드와, 잔류물을 수용하여 여과 모듈로부터 외부로 운반하는 제2 매니폴드와, 투과물을 수용하여 여과 모듈을 통하여 운반하는 제3 매니폴드를 포함하는 매니폴드 세그먼트; 및 상기 매니폴드 세그먼트의 일면 또는 양면에 적층되고 이에 유체 연결되는 복수의 TFF 카세트를 포함하며 서로 유체 연결되는 복수의 여과 모듈; 상기 시스템 내의 제1 여과 모듈에서의 공급물 입구; 및 상기 시스템 내의 최후 여과 모듈에서의 잔류물 출구를 포함하며,

상기 SPTFF 시스템은, 각 매니폴드 세그먼트의 제1 매니폴드를 인접하는 매니폴드 세그먼트의 제2 매니폴드에 결합시키는 것에 의해, 각 여과 모듈 내의 카세트를 통하여 병렬이고 인접하는 여과 모듈 내의 매니폴드 세그먼트를 통하여 직렬인 액체 유로를 가져, 상기 시스템 내의 상기 제1 여과 모듈의 상기 제1 매니폴드가 상기 공급물 입구에 연결되고 상기 시스템의 최후 여과 모듈의 상기 제2 매니폴드가 상기 잔류물 출구에 연결되는 것을 제외하고, 하나의 모듈의 잔류물이 다음의 모듈에 대한 공급물로서의 역할을 하는 단계; 및

b) 상기 SPTFF 시스템을 통한 재순환 없이, 상기 시스템으로부터 개별 용기에 잔류물 및 투과물을 회수하는 단계를 포함하여, 액체 공급물을 여과하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 매니폴드 세그먼트 내의 상기 제1 및 제2 매니폴드는 쉘 또는 밸브를 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

각 여과 모듈은 상기 매니폴드 세그먼트의 일면 또는 양면에서 하나 이상의 TFF 카세트를 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

각 여과 모듈의 여과 면적은 약 20m^2 이하; 약 10m^2 ; 약 1m^2 ; 또는 약 0.1m^2 인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 적어도 하나의 여과 모듈은 상기 TFF 카세트 사이의 유로에서 밸브를 더 포함하고, 상기 카세트는 상기 밸브가 개방될 때 병렬로 처리되거나, 상기 밸브가 폐쇄될 때 직렬로 처리되는, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

투석 여과 단계를 더 포함하고, 상기 투석 여과 단계는 농축 및 희석 단계를 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 SPTFF 시스템은 투석 여과 용액용 리저버와, 투석 여과를 상기 공급물 리저버에 전달하기 위한 도관을 더 포함하는, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 SPTFF 시스템은 하나 이상의 샘플링 포트, 인-라인 버퍼 부가용 T-라인, 압력 센서, 압력 센서용 다이어프램 중 하나 이상을 더 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 SPTFF 시스템은 디버터 플레이트를 갖지 않는, 방법.

청구항 10

액체 공급물을 여과하는 방법으로서,

a) 액체 공급물을 접선 유동 여과(TFF) 시스템으로 통과시키는 단계로서, 상기 접선 유동 여과(TFF) 시스템은, 각각 공급물을 수용하여 여과 모듈 내로 운반하는 제1 매니폴드와, 잔류물을 수용하여 여과 모듈로부터 외부로 운반하는 제2 매니폴드와, 투과물을 수용하여 여과 모듈을 통하여 운반하는 제3 매니폴드를 포함하는 매니폴드 세그먼트; 및 상기 매니폴드 세그먼트의 일면 또는 양면에 적층되고 이에 유체 연결되는 복수의 TFF 카세트를 포함하며 서로 유체 연결되는 복수의 여과 모듈; 상기 시스템 내의 제1 여과 모듈에서의 공급물 입구; 상기 시스템 내의 최후 여과 모듈에서의 잔류물 출구; 상기 시스템의 전부 또는 일부를 통하여 잔류물을 재순환시키기 위한 재순환 루프; 및 잔류물을 재순환시키기 위한 적어도 하나의 도관을 포함하며,

상기 TFF 시스템은, 각 매니폴드 세그먼트의 제1 매니폴드를 인접하는 매니폴드 세그먼트의 제2 매니폴드에 결합시키는 것에 의해, 각 여과 모듈 내의 카세트를 통하여 병렬이고 인접하는 여과 모듈 내의 매니폴드 세그먼트를 통하여 직렬인 액체 유로를 가져, 상기 시스템 내의 상기 제1 여과 모듈의 상기 제1 매니폴드가 상기 공급물 입구에 연결되고 상기 시스템의 최후 여과 모듈의 상기 제2 매니폴드가 상기 잔류물 출구에 연결되는 것을 제외하고, 하나의 모듈의 잔류물이 다음의 모듈에 대한 공급물로서의 역할을 하는 단계;

b) 상기 TFF 시스템을 통한 재순환 없이, 개별 용기에 상기 시스템으로부터 투과물 및 상기 잔류물의 일부분을 회수하는 단계; 및

c) 상기 잔류물의 나머지를 적어도 한 번 상기 TFF 시스템을 통하여 재순환시키는 단계를 포함하여, 액체 공급물을 여과하는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 TFF 시스템을 통한 첫 번째 통과 이후, 약 10% 이하의 상기 잔류물이 재순환되는, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 TFF 시스템은, 재순환되는 잔류물의 양을 제어하기 위해, 상기 잔류물 출구 또는 잔류물을 상기 시스템으로부터 상기 잔류물 용기로 운반하는 도관에 위치되는 밸브 또는 유량계를 포함하는, 방법.

청구항 13

제10항에 있어서,

잔류물은 상기 공급물 용기로 다시 재순환되거나 공급물 펌프 이후에 상기 공급물 라인으로 다시 재순환되는, 방법.

청구항 14

제10항에 있어서,

상기 매니폴드 세그먼트 내의 상기 제1 및 제2 매니폴드는 쉘 또는 밸브를 포함하는, 방법.

청구항 15

제10항에 있어서,

각 여과 모듈은 상기 매니폴드 세그먼트의 일면 또는 양면에서 하나 이상의 TFF 카세트를 포함하는, 방법.

청구항 16

제10항에 있어서,

각 여과 모듈의 여과 면적은 약 20m^2 이하; 약 10m^2 ; 약 1m^2 ; 또는 약 0.1m^2 인, 방법.

청구항 17

제10항에 있어서,

상기 적어도 하나의 여과 모듈은 상기 TFF 카세트 사이의 유로에서 밸브를 더 포함하고, 상기 카세트는 상기 밸브가 개방될 때 병렬로 처리되거나, 상기 밸브가 폐쇄될 때 직렬로 처리되는, 방법.

청구항 18

제10항에 있어서,

투석 여과 단계를 추가하는 단계를 더 포함하고, 상기 투석 여과 단계는 농축 및 희석 단계를 포함하는, 방법.

청구항 19

제10항에 있어서,

상기 TFF 시스템은 하나 이상의 샘플링 포트, 인-라인 버퍼 부가를 위한 T-라인, 압력 센서, 압력 센서용 다이어프램 및 투석 여과 용액용 리저버 및 투석 여과를 상기 공급물 리저버로 전달하기 위한 도관 중 하나 이상을 더 포함하는, 방법.

청구항 20

제10항에 있어서,

상기 TFF 시스템은 디버터 플레이트를 갖지 않는, 방법.

청구항 21

제10항에 있어서,

임의의 상기 여과 모듈은 상이한 여과 면적을 포함하는, 방법.

청구항 22

액체 공급물을 여과하는 방법으로서,

a) 액체 공급물을 싱글 패스 모드로 싱글 패스 접선 유동 여과(SPTFF) 시스템으로 통과시키는 단계로서, 상기 싱글 패스 접선 유동 여과(SPTFF) 시스템은, 공급물을 수용하여 여과 모듈 내로 운반하는 제1 매니폴드와, 잔류물을 수용하여 여과 모듈로부터 외부로 운반하는 제2 매니폴드와, 투과물을 수용하여 여과 모듈을 통하여 운반하는 제3 매니폴드를 포함하는 매니폴드 세그먼트; 상기 매니폴드 세그먼트의 일면 또는 양면에 적층되고 이에 유체 연결되는 복수의 TFF 카세트; 공급물 입구; 및 잔류물 출구를 포함하는 하나의 여과 모듈로 구성되며,

상기 시스템은 상기 카세트를 통해서 병렬이고 상기 매니폴드 세그먼트를 통해서 직렬인 액체 유로를 갖는 단계; 및

b) 상기 SPTFF 시스템을 통한 재순환 없이, 상기 시스템으로부터 개별 용기에 잔류물 및 투과물을 회수하는 단계를 포함하여, 액체 공급물을 여과하는, 방법.

청구항 23

제10항에 있어서,

상기 SPTFF 시스템 내의 상기 최종 모듈은 상기 TFF 카세트 사이에 디버터 플레이트를 포함하는, 방법.

청구항 24

제10항에 있어서,

SPTFF 시스템은, 각각 투석 여과물 부가 및 투과물 제거 유동 라인을 포함하는 다수의 펌프 헤드를 갖는 투석 여과물 펌프를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련출원

[0002] 본 출원은 2014년 8월 29일자로 출원된 미국 가출원 번호 62/043,811의 이익을 주장한다. 위 출원의 전체 교시가 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 접선 유동 여과(TFF)는 크기, 분자 중량 또는 다른 차이점을 기준으로 액체 용액 내의 성분 또는 현탁액을 분리하는 멤브레인을 사용하는 분리 공정이다. TFF 시스템에서 하나의 여과 모듈로부터 다음의 여과 모듈로의 액체 공급물의 유로를 직렬화하는 것은 멤브레인 모듈 내에서의 유체 잔류 시간을 증가시키는 것에 의해 변환을 향상시킬 수 있다. 종래의 TFF 공정은 통상적으로 디버터(diverter) 플레이트와 같은 추가적인 TFF 시스템 부품에 의존하여 TFF 시스템을 통과하는 액체 공급물의 유로를 직렬화한다. 그러나, 디버터 플레이트는 시스템에 비용 및 특정 복잡성을 부가하며, 추가적인 작동자 트레이닝을 필요로 한다.

[0004] 따라서, 액체의 효과적인 직렬 처리를 위해, 디버터 플레이트 또는 보통의 모듈 조립체를 필요로 하지 않는 개선된 TFF 시스템 및 공정에 대한 요구가 있다. 또한, 현재, 공업적인 규모에서 연속적인 유동 및 잠재적으로 보다 효율적인 생물학적 처리를 허용하도록 직렬화된 유동을 사용하는 투석 여과를 포함하는 TFF 시스템 및 공정에 대한 요구가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 일 실시예에서, 본 발명은, 액체 공급물을 싱글 패스 모드로 싱글 패스 접선 유동 여과(SPTFF) 시스템으로 통과시키는 단계와, SPTFF 시스템을 통한 재순환 없이 개별 용기에서 시스템으로부터 잔류물 및 투과물을 회수하여 액체 공급물을 여과하는 단계를 포함하는, 액체 공급물을 여과하는 방법에 관한 것이다.

[0006] 이 실시예의 일 양태에서, SPTFF 시스템은 유체 연결되는 복수의 여과 모듈을 포함한다. 각 여과 모듈은, 공급물을 수용하여 여과 모듈 내로 운반하는 제1 매니폴드와, 잔류물을 수용하여 여과 모듈로부터 외부로 운반하는 제2 매니폴드와, 투과물을 수용하여 여과 모듈을 통하여 운반하는 제3 매니폴드를 포함하는 매니폴드 세그먼트를 포함한다. 매니폴드 세그먼트 내의 제1 매니폴드를 인접하는 모듈에서의 매니폴드 세그먼트의 제2 매니폴드에 결합하는 것에 의해, 여과 모듈이 여과 모듈 사이에 직렬 유로를 제공하도록 매니폴드 세그먼트를 통하여 유체 연결되어, 하나의 모듈의 잔류물이 다음의 모듈에 대한 공급물로서의 역할을 한다. 또한, 각각의 모듈에서 매니폴드 세그먼트는 매니폴드 세그먼트의 일면 또는 양면에 적층되는 복수의 TFF 카세트에 유체 연결된다. 또한, SPTFF 시스템은, 시스템 내의 제1 모듈에서의 공급물 입구와, 시스템 내의 최후 모듈에서의 잔류물 출구를 포함한다.

[0007] 이 실시예의 다른 양태에서, SPTFF 시스템은 하나의 여과 모듈로 구성된다. 여과 모듈은, 공급물 입구와, 잔류물 출구와, 공급물을 수용하여 여과 모듈 내로 운반하는 제1 매니폴드, 잔류물을 수용하여 여과 모듈로부터 외부로 운반하는 제2 매니폴드, 투과물을 수용하여 여과 모듈을 통하여 운반하는 제3 매니폴드를 포함하는 매니폴드 세그먼트를 포함하며, 매니폴드 세그먼트를 통과하는 유로는 직렬이고, 매니폴드 세그먼트의 일면 또는 양면에 적층되는 복수의 TFF 카세트가 이에 유체 연결되며, 카세트를 통과하는 액체 유로는 병렬이다.

[0008] 다른 실시예에서, 본 발명은, 액체 공급물을 접선 유동 여과 (TFF) 시스템을 통하여 통과시키는 단계와, TFF 시스템을 통한 재순환 없이 개별 용기 내에서 시스템으로부터 투과물 및 잔류물의 일부분을 회수하는 단계와, TFF 시스템을 통하여 적어도 한 번 잔류물 중 나머지를 재순환시켜 액체 공급물을 여과하는 단계를 포함하는, 액체 공급물을 여과하는 방법에 관한 것이다.

[0009] 이 실시예의 일 양태에서, TFF 시스템은 유체 연결되는 복수의 여과 모듈을 포함한다. 각 여과 모듈은, 공급물을 수용하여 여과 모듈 내로 운반하는 제1 매니폴드와, 잔류물을 수용하여 여과 모듈로부터 외부로 운반하는 제2 매니폴드와, 투과물을 수용하여 여과 모듈을 통하여 운반하는 제3 매니폴드를 포함하는 매니폴드 세그먼트를 포함한다. 매니폴드 세그먼트 내의 제1 매니폴드를 인접하는 모듈에서의 매니폴드 세그먼트의 제2 매니폴드에 결합하는 것에 의해, 여과 모듈이 여과 모듈 사이에 직렬 유로를 제공하도록 매니폴드 세그먼트를 통하여 유체 연결되어, 하나의 모듈의 잔류물이 다음의 모듈에 대한 공급물로서의 역할을 한다. 또한, 각각의 모듈에서 매니폴드 세그먼트는 매니폴드 세그먼트의 일면 또는 양면에 적층되는 복수의 TFF 카세트에 유체 연결된다. 또한, TFF 시스템은, 시스템 내의 제1 모듈에서의 공급물 입구와, 시스템 내의 최후 모듈에서의 잔류물 출구와, 시스템의 전부 또는 일부를 통하여 잔류물을 재순환시키기 위한 재순환 루프(예를 들면, 펌프)와, 잔류물을 재순환시키기 위한 적어도 하나의 도관을 포함한다.

[0010] 이 실시예의 다른 양태에서, TFF 시스템은 하나의 여과 모듈로 구성된다. 여과 모듈은, 공급물 입구와, 잔류물 출구와, 시스템의 전부 또는 일부를 통하여 잔류물을 재순환시키기 위한 재순환 루프(예를 들면, 펌프)와, 잔류물을 재순환시키기 위한 적어도 하나의 도관과, 공급물을 수용하여 여과 모듈 내로 운반하는 제1 매니폴드, 잔류물을 수용하여 여과 모듈로부터 외부로 운반하는 제2 매니폴드, 투과물을 수용하여 여과 모듈을 통하여 운반하는 제3 매니폴드를 포함하는 매니폴드 세그먼트를 포함하며, 매니폴드 세그먼트를 통과하는 유로는 직렬이고, 매니폴드 세그먼트의 일면 또는 양면에 적층되는 복수의 TFF 카세트가 매니폴드 세그먼트에 유체 연결되며, 카세트를 통해서는 액체 유로는 병렬이다.

[0011] 본원에 설명된 공정은 디버터 플레이트를 갖지 않은 SPTFF 및 TFF 시스템을 사용하여 수행될 수 있으며, 이에 따라, 효과적인 직렬 처리를 달성하기 위해 요구되는 유로의 길이를 감소시키고, 개선된 유동 분배 및 소형 디자인 및 최소 외부 배관을 갖는 시스템 크기의 증가와 같은 다른 이점을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 유로를 직렬화하기 위해 카세트 사이에 디버터 플레이트를 갖는 SPTFF 시스템의 도면이다.

도 2는 세 개의 여과 모듈(상부)을 통과하는 유로를 직렬화하기 위해 디버터 플레이트를 갖는 SPTFF 시스템과 디버터 플레이트(하부) 없이 매니폴드 세그먼트 내의 매니폴드 장치(미도시)에 의존하여 세 개의 여과 모듈을 통과하는 유로를 직렬화하는 SPTFF 시스템을 비교하는 도면이다.

도 3은 공급물 유동을 직렬화하도록 설계되는 매니폴드 구성을 갖는 세 개의 여과 모듈을 갖는 SPTFF 시스템의 도면이다.

도 4는 디버터 플레이트를 포함하는 SPTFF 시스템의 단일 수준의 평면도를 도시하는 도면이다.

도 5는 병렬 처리용 TFF 카세트 사이의 유로에서 개방 밸브를 갖는 SPTFF 시스템을 나타내는 도면이다.

도 6은 병렬 또는 직렬로 처리될 수 있는 TFF 카세트 사이에 위치되기 위한 예시적인 스폴 피스의 도면이다.

도 7은 매니폴드 세그먼트 내의 매니폴드의 구성의 결과로서 직렬로 처리되는 세 개의 수직으로 적층된 여과 모듈을 갖는 SPTFF 시스템의 등각도를 나타내는 도면이다.

도 8은 n이 필터 모듈의 개수를 나타내는(n=0 내지 8) 잔류물의 적어도 일부분을 재순환하도록 구성되는 TFF 시스템의 일 예이다.

도 9는 연속적인 투석 여과 및 부분적인 잔류물 재순환을 위해 구성되는 TFF 시스템의 일 예이다.

상술한 바는, 상이한 도면 전체에서 동일 부호가 동일한 부품을 나타내는 첨부된 도면에 도시된 바와 같이, 후술하는 본 발명의 실시예의 보다 구체적인 설명으로부터 명확해 질 것이다. 도면은 반드시 축적에 맞출 필요가 없으며, 대신, 본 발명의 실시예의 도시에 따라 강조가 이루어진다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0013] 본 발명의 실시예가 아래에서 설명된다.
- [0014] 정의
- [0015] 달리 정의되지 않는다면, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의하여 보통 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0016] 본원에서 "SPTFF 조립체," "SPTFF 시스템" 및 "SPTFF 장치"는, 유체가 시스템을 한 번 통과하는 싱글 패스 모드에서의 작동을 위해 구성되는 싱글 패스 접선 유동 여과 시스템을 호환 가능하게 지칭하는 데에 사용된다.
- [0017] 본원에서 "TFF 조립체," "TFF 시스템" 및 "TFF 장치"는, 잔류물의 적어도 일부가 공급물(feed)로서 시스템으로 복귀되는 재순환 모드에서의 작동을 위해 구성되는 접선 유동 여과 시스템을 지칭하는 데에 호환 가능하게 사용된다.
- [0018] "공급물", "공급물 샘플" 및 "공급물 흐름"이라는 용어는 여과되기 위해 (예를 들면, 연속적으로, 일괄적으로) 여과 모듈로 전달되는 용액을 지칭한다. 여과를 위해 여과 모듈로 전달되는 공급물은, 예를 들면, 시스템 외부의 공급물 용기(예를 들면, 용기(vessel), 탱크)로부터의 공급물일 수 있거나 동일한 시스템(예를 들면, 직렬 처리 모드로 작동되는 SPTFF 및 TFF 시스템) 내의 선행 여과 모듈로부터의 잔류물일 수 있다.
- [0019] "여과"라는 용어는 일반적으로 멤브레인을 사용하여 공급물 샘플을 두 개의 흐름인, 투과물(permeate) 및 잔류물(retentate)로 나누는 작용을 지칭한다.
- [0020] "투과물" 및 "여과물"이라는 용어는 멤브레인을 통하여 투과된 공급물의 일부분을 지칭한다.
- [0021] "잔류물"이라는 용어는 멤브레인에 의해 유지된 용액의 일부분을 나타내며, 잔류물은 잔류되는 종류(retained species) 내에 농축된 흐름이다.
- [0022] "공급물 라인" 또는 "공급물 유로"는 공급원(예를 들면, 공급물 용기)으로부터 여과 조립체(예를 들면, SPTFF 또는 TFF 시스템) 내의 하나 이상의 처리 유닛으로 공급물을 이송하기 위한 도관을 지칭한다.
- [0023] "잔류물 라인" 또는 "잔류물 유로"는 잔류물을 운반하기 위한 여과 조립체 내의 도관을 지칭한다.
- [0024] "투과물 라인" 또는 "투과물 유로"는 투과물을 운반하기 위한 여과 조립체 내의 도관을 지칭한다.
- [0025] "유로"라는 표현은 SPTFF 또는 TFF 시스템 모두 또는 일부를 통과하는 액체(예를 들면, 공급물, 잔류물, 투과물)의 유동을 지원하는 유로를 지칭한다. 그러므로, SPTFF 및 TFF 시스템은, 공급물 입구로부터 잔류물 출구로의 전체 시스템을 통과하는 유로와, 여과 모듈 내의 유로(예를 들면, TFF 카세트 및/또는 여과 모듈 내의 매니폴드 세그먼트를 통과하는 유로)와, 둘 이상의 인접하는 여과 모듈 사이의 유로(예를 들면, 인접하는 여과 모듈 내의 매니폴드 세그먼트 사이의 유로)를 포함하는 다수의 유로를 가질 수 있다. 유로는 접선 유동을 지원하는 임의의 위상(topology)(예를 들면, 직선형, 코일형, 지그재그 형태로 배치)을 가질 수 있다. 유로는 병렬이거나 직렬일 수 있다. 또한, 유로는 SPTFF 시스템을 통과하는 싱글 패스를 발생시키는 통로 또는 TFF 시스템을 통하여 잔류물을 재순환시키기 위한 통로를 지칭할 수 있다. 뿐만 아니라, 중공의 섬유 멤브레인으로 형성되는 유로의 예로서, 유로는 개방될 수 있거나, 예를 들면, 직조되거나 직조되지 않은 스페이서에 의하여 이격된 평탄 시트(flat-sheet) 멤브레인으로 형성되는 직사각형 유로인 경우로서, 유로는 하나 이상의 유동 장애물을 가질 수 있다.
- [0026] "여과 모듈"은 매니폴드 세그먼트 및 하나 이상의 TFF 카세트를 포함하는 SPTFF 또는 TFF 시스템 내의 유닛을 지칭한다.
- [0027] "매니폴드 세그먼트"는, 공급물을 운반하기 위한 매니폴드와, 잔류물을 운반하기 위한 매니폴드와, 투과물을 운반하기 위한 매니폴드를 포함하는 복수의 매니폴드를 갖는 블록을 지칭한다.
- [0028] "TFF 카세트" 또는 "카세트"는 여과 멤브레인(예를 들면, 한외여과(ultrafiltration) 멤브레인, 정밀여과(microfiltration) 멤브레인)를 포함하는 플레이트 및 프레임 구조를 지칭하며, SPTFF 및 TFF 공정에 적합한 공급물/잔류물 및 투과물 유로를 분리한다.
- [0029] "여과 멤브레인"은 SPTFF 또는 TFF 공정을 사용하여 공급물을 투과물 흐름 및 잔류물 흐름으로 분리하기 위한 선택적 투과성 멤브레인을 지칭한다. 여과 멤브레인은 한외여과(UF) 멤브레인, 정밀여과(MF) 멤브레인, 역삼투(RO) 멤브레인 및 나노여과(NF) 멤브레인을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

- [0030] 본원에서 "한외여과 멤브레인" 및 "UF 멤브레인"이라는 용어는 약 1 나노미터 내지 약 100 나노미터 사이의 범위의 기공(pore) 크기를 갖는 멤브레인을 나타내는 데에 사용된다.
- [0031] 본원에서 "정밀여과 멤브레인" 및 "MF 멤브레인"이라는 용어는 약 0.1 마이크로미터 내지 약 10 마이크로미터 사이의 범위의 기공 크기를 갖는 멤브레인을 나타내는 데에 사용된다.
- [0032] 본원에서 "복수"라는 용어는, 처리 유닛을 설명하는 데에 사용되는 경우, 둘 이상의 처리 유닛을 지칭한다.
- [0033] "유체 연결된(fluidly connected)"은 액체가 하나의 부품으로부터 다른 부품으로 유동할 수 있도록 하나 이상의 도관(예를 들면, 공급물 유로, 잔류물 유로, 투과물 유로)에 의해 연결되는 SPTFF 또는 TFF 시스템의 둘 이상의 부품(예를 들면, 둘 이상의 매니폴드 세그먼트, 둘 이상의 TFF 카세트, 매니폴드 세그먼트 및 하나 이상의 TFF 카세트)을 지칭한다.
- [0034] "생성물(product)"은 공급물 내의 표적 화합물을 지칭한다. 통상적으로, 생성물은 단일클론 항체(mAb)와 같은 관심 생체분자(예를 들면, 단백질)일 것이다.
- [0035] "처리(processing)"는 (예를 들면, SPTFF 또는 TFF에 의해) 관심 생성물을 함유하는 공급물을 여과하고 후속적으로 농축된 형태의 생성물을 회수하는 작용을 지칭한다. 농축된 생성물은 생성물의 크기 및 여과 멤브레인의 기공 크기에 따라 잔류물 흐름 또는 투과물 흐름에서 여과 시스템(예를 들면, SPTFF 또는 TFF 시스템)으로부터 회수될 수 있다.
- [0036] "병렬 처리(parallel processing, processing in parallel)" 및 "병렬 작동(parallel operation, operation in parallel)"이라는 표현은 SPFTT 또는 TFF 시스템 내의 액체를, 후속하는 접선 유동 여과를 위해, 동시에 또는 연거푸, 조립체 내의 둘 이상의 여과 유닛(예를 들면, 여과 모듈, TFF 카세트)으로 분배하는 것을 지칭한다.
- [0037] "직렬 처리(serial processing, processing in series)" 및 "직렬 작동(serial operation, operation in series)"이라는 표현은, 선행 유닛의 잔류물 유동이 후속하는 인접 유닛에 대한 공급물 유동으로서의 역할을 하도록, SPTFF 또는 TFF 시스템 내의 액체를 한 번에 하나의 여과 유닛(예를 들면, 여과 모듈, TFF 카세트)으로 분배하는 것을 지칭한다.
- [0038] 본원에서 "변환(conversion)" 및 "통과 당 변환(conversion per pass)"이라는 표현은 공급물 흐름 체적의 백분율로서 표현되는, 유로를 통한 통과에 있어 멤브레인을 통과하는 공급물 체적의 분율을 나타내는 데에 사용된다.
- [0039] "잔류 시간"이라는 용어는 유량으로 나눈 멤브레인의 공급물 측의 지체(holdup) 체적을 지칭한다.
- [0040] "싱글 패스 TFF 모드"라는 용어는 잔류물이 시스템을 통하여 재순환되지 않는 TFF 시스템의 작동 조건을 지칭한다.
- [0041] 본 발명의 SPTFF 및 TFF 시스템의 이점
- [0042] 종래의 SPTFF 공정은 통상적으로 디버터(diverter) 플레이트와 같은 추가적인 시스템 부품에 의존하여 SPTFF 시스템을 통과하는 액체 공급물의 유로를 직렬화한다. 예를 들면, 도 1은 유로(화살표로 도시됨)를 직렬화하기 위해 TFF 카세트(2) 사이에 디버터 플레이트(1)를 갖는 SPTFF 시스템을 도시한다. 파선은 공급물 및 잔류물 유동용 도관의 위치를 나타낸다. 공급물은 좌측에서 공급물 입구(3)를 통하여 유입되며, 잔류물 출구(4)를 통하여 우측 유닛에서 배출된다.
- [0043] 반면에, "본 발명의 방법"이라고도 하는 본원에 설명된 방법은 디버터 플레이트를 필요로 하지 않고 공급물 및 잔류물의 유로를 직렬화하기 위해 매니폴드 세그먼트를 포함하는 SPTFF 시스템 또는 TFF 시스템을 사용하여 수행될 수 있다(도 2 하부 도면 참조). 도 2는 세 개의 여과 모듈(5)(상부 도면)을 통과하는 유로를 직렬화하기 위한 디버터 플레이트(1)를 갖는 SPTFF 시스템을 디버터 플레이트(하부 도면) 없이 매니폴드 세그먼트(6) 내의 매니폴드 장치(미도시)에 따라 세 개의 여과 모듈(5)을 통과하는 유로를 직렬화하는 SPTFF 시스템과 비교한 것이다. 두 SPTFF 시스템은 30m²의 총 여과 면적을 갖는다(모듈 당 10m²). 상부 도면에서, 수평 화살표는 디버터 플레이트 및 카세트 매니폴드 유로를 나타내며, 수직 화살표는 카세트를 통과하는 접선방향 유로를 나타낸다. 하부 도면에서, 수평 화살표는 접선이 배경이고 실선이 전경인 도관 유로를 나타낸다. 수직 화살표는 카세트 매니폴드를 통과하는 유로를 나타낸다. 카세트 내의 접선 유동은 페이지 내로 또는 페이지로부터 외측으로 진행된다.

- [0044] 도 2에 도시된 도면에서 알 수 있듯이, 디버터 플레이트를 채용하는 SPTFF 시스템은 일반적으로 보다 긴 카세트 매니폴드 유로 옵션(디버터 플레이트 옵션(상부 도면) 내의 각 여과 모듈을 통과하는 수평 라인 및 매니폴드 세그먼트(하부 도면) 내의 각 여과 모듈을 통과하는 수직 라인으로서 도 2에 도시됨)을 필요로 하고, 효과적인 직렬 처리(도 2의 상부 및 하부 도면을 비교)를 달성하기 위해 증가된 시스템 크기 및/또는 외부 배관을 필요로 하며, 이 모두는 유동 분배 및 변환에 악영향을 줄 수 있다. 또한, 매니폴드 일측의 유로의 상세한 도면에 대하여 도 7을 참조한다.
- [0045] 반면에, 본원에 설명된 SPTFF 및 TFF 시스템은 디버터 플레이트를 필요로 하지 않는다. 오히려, 본원에 개시된 SPTFF 및 TFF 시스템은 각각의 여과 모듈의 매니폴드 세그먼트의 양면의 TFF 카세트에 유체 연결되거나 결합될 수 있는 매니폴드 세그먼트를 포함한다(도 2의 하부 도면 참조). TFF 카세트가 매니폴드 세그먼트의 양면에 병렬로 적층된 경우, 병렬 카세트의 적층체를 통과하는 유로 길이는 약 50% 저감되어 여과 모듈을 통과하는 유로 분배를 개선할 수 있다. 뿐만 아니라, 매니폴드 세그먼트 자체를 적층시키는 것은 소형 디자인을 유지하고 최소 외부 배관만을 필요로 하면서 시스템 크기의 증대를 허용한다. 또한, 각 매니폴드 세그먼트 내의 공급물 및 잔류물 도관이 (매니폴드 크기가 카세트-홀 치수에 의해 고정된 디버터 플레이트를 활용하는 시스템에 대조적으로) 증가된 변환으로 인해 유동이 감소함에 따라 시스템의 각 레벨이 감소할 수 있다.
- [0046] 본 발명의 싱글 패스 접선 유동 여과(SPTFF) 시스템 및 방법
- [0047] 일 실시예에서, 본 발명은, 액체 공급물을 싱글 패스 접선 유동 여과(SPTFF) 시스템으로 통과시키는 단계와, 개별 용기에서 시스템으로부터 잔류물 및 투과물을 회수하는 단계를 포함하는, 액체 공급물을 여과하는 방법에 관한 것이다.
- [0048] 액체 공급물은 여과될 파티클(예를 들면, 바이러스 파티클, 숙주 세포(host cell) 단백질)를 함유하는 임의의 액체(예를 들면, 생물학적 액체)일 수 있다. 예를 들면, 액체 공급물은 표적 관심 분자(예를 들면, 재조합(recombinant) 단백질과 같은 표적 단백질) 및 하나 이상의 불순물(예를 들면, 비표적 단백질)을 함유할 수 있다. 통상적으로, 액체 공급물은 표적 분자의 공급원(예를 들면, 하이브리도마(hybridoma) 또는 단일클론 항체(MAb)를 나타내는 다른 숙주 세포)으로부터 얻어진다. 특정 실시예에서, 액체 공급물 내의 표적 분자는 MAb이고, 비-표적 분자는 숙주 세포 단백질(HCP)(예를 들면, 숙주 하이브리도마 세포로부터의 단백질)이다. 비-표적 단백질은 일반적으로 다양한 크기를 갖는 단백질, 소수성(hydrophobicity) 및 전하 밀도(charge density)의 불균질 혼합물이다. 다른 실시예에서, 액체 공급물은 (예를 들면, 바이러스 여과 공정을 위한) 하나 이상의 바이러스를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 액체 공급물은 플라즈마 생성물을 포함한다.
- [0049] SPTFF 시스템을 싱글 패스 모드로 작동시키는 것은 재순환 없이 생성물(예를 들면, 표적 단백질)의 직접적인 통과 유동(flow-through) 농도를 허용하며, 기계적 부품의 제거를 통하여 전체 시스템 크기를 줄이고 높은 변환 레벨의 연속적인 작동을 허용한다. 그러므로, 싱글 패스 TFF (SPTFF) 시스템 및 공정은 종래의 재순환 TFF 시스템 및 공정을 넘는 여러 가지의 이점을 제공한다.
- [0050] 일반적으로, 본 발명에 유용한 SPTFF 시스템은 잘 알려져 있으며 시판되는 기존의 표준 TFF 시스템 부품을 사용하여 조립되고 작동될 수 있다. 표준 TFF 시스템 부품은, 예를 들면, 여과 멤브레인, 카세트 홀더, 공급물, 잔류물 및 투과물용 도관(예를 들면, 배관(tubing, piping)), 하우징 또는 인클로저, 밸브, 개스킷, 펌프 모듈(예를 들면, 펌프 하우징, 다이어프램 및 체크 밸브를 포함하는 펌프 모듈) 하나 이상의 리저버 (예를 들면, 공급물, 잔류물 및 투과물용 공정 용기) 및 압력 게이지를 포함하는 TFF 카세트를 포함한다.
- [0051] 본 발명에 따라, 액체 공급물이 적어도 하나의 여과 모듈을 포함하는 SPTFF 시스템을 통과한다(예를 들면, 펌핑된다). 일반적으로, 각 여과 모듈은, 공급물을 수용하여 여과 모듈 내로 운반하는 제1 매니폴드와, 잔류물을 수용하여 여과 모듈로부터 외부로 운반하는 제2 매니폴드와, 투과물을 수용하여 여과 모듈을 통하여 운반하는 제3 매니폴드를 포함하는 매니폴드 세그먼트를 포함한다. 매니폴드 세그먼트는 매니폴드 세그먼트의 일면 또는 양면에 적층되는 복수의 TFF 카세트에 유체 연결된다. SPTFF 시스템이 공급물 입구 및 잔류물 출구 모두를 포함하는 여과 모듈을 단지 하나 포함하는 반면 복수의 시스템은 복수의 여과 모듈을 포함하는 경우, 공급물 입구는 시스템 내의 제1 여과 모듈(예를 들면, 공급물 펌프를 포함하는 유로를 직접 통과하는 공급물을 먼저 수용하는 모듈)에 있고, 잔류물 출구는 시스템 내의 최종 또는 최후 여과 모듈에 있다.
- [0052] 특정 실시예에서, SPTFF 시스템은 단지 하나의 여과 모듈을 포함한다. 다른 실시예, SPTFF 시스템은 복수의 여과 모듈을 포함한다.
- [0053] 각 매니폴드 세그먼트는, 세그먼트가 인접하는 여과 모듈 내의 매니폴드 세그먼트에 유체 연결되도록 하는 매니

폴드 구조 또는 장치를 갖는다. 매니폴드 세그먼트는 매니폴드 세그먼트로부터 매니폴드 세그먼트로의 직렬 유로를 증진시키는 방식으로 연결된다. 예를 들면, 각 매니폴드 세그먼트 내의 제1 매니폴드가 인접하는 매니폴드 세그먼트의 제2 매니폴드에 연결되도록 인접하는 매니폴드 세그먼트가 배치된다. 이러한 구성의 결과로서, (매니폴드 세그먼트 내의 제2 매니폴드를 통하여 모듈을 빠져나가는) 하나의 모듈의 잔류물은 (매니폴드 세그먼트의 제1 매니폴드 내에 수용되는) 다음의 모듈에 대해 공급물로서의 역할을 한다. 매니폴드 세그먼트 내의 제3 매니폴드는 여과 모듈로부터 투과물을 배출하기 위한 개별적인 통로를 제공한다.

[0054] SPTFF 시스템 내의 매니폴드 세그먼트 내의 매니폴드는 매니폴드 세그먼트로부터 매니폴드 세그먼트까지 동일한 직경 또는 상이한 직경을 가질 수 있다. 예를 들면, 매니폴드의 직경은 매니폴드 세그먼트로부터 매니폴드 세그먼트까지 점진적으로 작아질 수 있다. 매니폴드 직경을 직렬로 감소시키는 것은 유체가 각 구간에서 투과물로 손실됨에 따라 상이한 구간을 통한 세정 및 정화를 위한 유체 속도를 유지하는 것을 돕는다. 이는 또한 공기를 제거하고, 최대 농축 계수를 증가시키고, 생성물 회수를 증가시키고/증가시키거나 생성물 회수를 줄이는 것을 도울 수 있다. 특정 실시예에서, 각 매니폴드 세그먼트는 일 단부로부터 다음의 단부까지 동일한 직경을 갖는 매니폴드를 갖는다(예를 들면, 매니폴드는 테이퍼지지 않는다). 다른 실시예에서, 매니폴드는 테이퍼질 수 있다.

[0055] 도 3은 인접하는 세 개의 여과 모듈로부터 유체 연결된 매니폴드 세그먼트(6)를 도시하는 SPTFF 시스템의 단면도이다. 수직 화살표는 매니폴드 세그먼트(6)의 측면에 적층되며 페이지 내로 그리고 페이지로부터 외부로 돌출되는 병렬 카세트(미도시)를 통과하는 유로의 방향을 나타낸다. 수평 화살표는 공급물 유동을 직렬화하도록 설계되는 매니폴드 장치(파선)를 갖는 매니폴드 세그먼트(6) 사이의 유로 방향을 나타낸다. 공급물은 좌측에서 공급물 입구(3)를 통하여 시스템으로 유입되며, 우측에서 잔류물 출구(4)를 통하여 유출된다. 단순성을 위해 투과물 통로가 도시되지 않는다.

[0056] 일 실시예에서, 공급물 및 잔류물을 운반하기 위한 완전히 보어링된 매니폴드를 갖지 않는 매니폴드 세그먼트를 사용하여 인접하는 매니폴드 세그먼트 사이의 병렬 유동이 방지될 수 있다(예를 들면, 도 3에 도시된 매니폴드 참조). 예를 들면, 매니폴드 세그먼트 전체를 통하여 연장되지 않는 제1 및 제2 매니폴드를 갖는 매니폴드 세그먼트가 모듈 사이의 직렬 유로를 이용 가능하게 하기 위해 인접하는 매니폴드 세그먼트 사이에서, 각각, 공급물 및 잔류물의 병렬 유동을 방지하는 데에 사용될 수 있다. 통상적으로, 이러한 매니폴드 세그먼트는 인접하는 세그먼트로 투과물을 운반하기 위한 세그먼트의 전체 길이로 연장되는 투과물을 운반하기 위한 별개의 제3 매니폴드를 포함할 것이다.

[0057] 도 3에 도시된 것에 대한 대안적인 실시예에서, 모듈 사이의 직렬 유로를 가능하게 하기 위해, 쉘 또는 밸브(예를 들면, 위생(sanitary) 밸브)를 사용하여 인접하는 매니폴드 세그먼트 사이의 병렬 유동을 방지한다. 예를 들면, 쉘 또는 밸브는 액체가 병렬 방식으로 인접하는 매니폴드 세그먼트 내로 유동하는 것을 차단하기 위해 공급물 및 잔류물을 운반하는 매니폴드 내에 위치될 수 있다. 병렬 유동을 방지하기 위한 쉘 또는 밸브의 사용은 매니폴드 세그먼트가 완전히 보어링된 경우 특히 바람직하며, 제1, 제2 및 제3 매니폴드는 각각 연장되어 매니폴드 세그먼트를 완전히 통과한다.

[0058] 매니폴드 내에 위치되는 적합한 쉘(예를 들면, 기계적 쉘)은 링(예를 들면, o-링, 금속 링), 몰딩, 패키징, 실린드 및 개스킷을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 쉘은, 예를 들면, 개구를 폐쇄하는 개스킷, 또는 매니폴드의 개구 및 제1 통로 사이의 임의의 사체적(dead volume)을 폐쇄하기에 충분한 길이를 갖는 개스킷과 같은 개스킷이다. 바람직하게는, 개스킷은 가요성이며 위생적이다(예를 들면, 저박리성(non-shedding)이고, 정화 가능하며, 살균 처리 가능하고, 추출 가능성이 낮은 개스킷). 개스킷은 엘라스토머 재료 또는 금속(예를 들면, 금속 호일)을 포함할 수 있다. 예시적인 개스킷은 Newman Gasket Co., Lebanon, OH로부터의 part# A84MP-G이다.

[0059] 쉘 대신에 밸브를 사용하는 것은 밸브가 개방될 때 매니폴드 세그먼트 사이의 병렬 유동을 허용하고 밸브가 폐쇄될 때 직렬 유동을 허용하는 것에 의해 보다 큰 작동 유연성을 제공한다. 매니폴드 내에서 사용되는 적합한 밸브는, 예를 들면, 핀치 밸브(예를 들면, 다이어프램 밸브)를 포함한다. 바람직하게는, 밸브는 전단(shear)이 낮고 위생적이다(예를 들면, 호환 가능하고, 비독성이며, 살균 처리 가능하고, 저박리성이다). 본원에 사용된 바와 같은 "위생 밸브"는 밸브가 개방되거나 폐쇄되는 것과는 무관하게 무균 연결을 유지할 수 있는 밸브이다. 통상적으로, 위생 밸브는 호환 가능하고, 비독성이며, 살균 처리 가능하고 저박리성일 수 있다.

[0060] 본원에서 설명되는 공정에서 사용될 수 있는 매니폴드 세그먼트의 예는 그 내용이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 5,147,542에 개시된다.

[0061] 각 여과 모듈에서 매니폴드 세그먼트는 또한 하나 이상의 TFF 카세트(예를 들면, 하나 이상의 별도의 TFF 카세트, 단일 카세트 홀더 내에 패키징된 하나 이상의 TFF 카세트)에 유체 연결된다. 예를 들면, 매니폴드 세그먼트는 복수의 TFF 카세트를 통과하는 매니폴드 세그먼트 내의 제1 또는 공급물 매니폴드로부터 연장되는 유로, 및 복수의 TFF 카세트를 통하여 매니폴드 세그먼트 내의 제2 또는 잔류물 유로로 다시 연장되는 잔류물 유로를 통하여 TFF 카세트에 유체 연결될 수 있다.

[0062] TFF 카세트는 매니폴드 세그먼트의 일면 또는 양면에 위치될(예를 들면, 적층될) 수 있다. 통상적으로, 각 여과 모듈은 매니폴드 세그먼트의 각 면에서 여과 모듈 당 약 20m²의 총 면적에 대해 약 10m²의 여과 멤브레인 면적까지 수용할 수 있다. 그러므로, 일부 실시예에서, 여과 모듈의 총 여과 면적은 여과 멤브레인 면적의 약 20m² 이하, 예를 들면, 약 10m², 약 5m², 약 2m², 약 1m², 약 0.5m² 또는 약 0.1m²이다. 따라서, 매니폴드 세그먼트의 각 측에 적층될 수 있는 카세트의 개수는 특정 카세트의 멤브레인 면적에 따라 결정된다(예를 들면, 표 1 참조). 바람직하게는, SPTFF 시스템 내의 여과 모듈은 각각 동일한 개수 및 구성의 TFF 카세트를 포함한다.

표 1

본원에 설명된 SPTFF 및 TFF 시스템에 적합한 특정 EMD Millipore TFF 카세트의 예시적인 개수

| 카세트 | | | | 홀더 | 면적(m ²) | |
|--------------------------------|---------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------|---------------------|------|
| 카세트 타입 | 면적(m ²) | 카세트 개수/ 매니폴드 세그 먼트의 측면 | 카세트 개수 /TFF 시스템 의 레벨 | 레벨/적층된 여과 모듈 | 4 레벨 | |
| Pellicon® 2 (EMD Millipore) | | | | | | |
| EMD Millipore 카탈로그 번호 | P2B030A25 | 2.5 | 1 내지 4 | 1 내지 8 | 1 내지 6 | 80 |
| | P2C030C25 | 2.5 | 1 내지 4 | 1 내지 8 | 1 내지 6 | 80 |
| | P2C030V25 | 2.0 | 1 내지 4 | 1 내지 8 | 1 내지 6 | 64 |
| | P2GVPPC25 | 2.5 | 1 내지 4 | 1 내지 8 | 1 내지 6 | 80 |
| | P2B030A05 | 0.5 | 20 | 40 | 1 내지 6 | 80 |
| Pellicon® 3 (EMD Millipore) | | | | | | |
| EMD Millipore 카탈로그 번호 | P3C030C10 | 1.14 | 10 | 20 | 1 내지 6 | 91.2 |
| | P3C030D10 | 1.14 | 10 | 20 | 1 내지 6 | 91.2 |

[0063]

[0064] 일 실시예에서, TFF 카세트(예를 들면, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그보다 많은 TFF 카세트)가 매니폴드 세그먼트의 양면에 위치된다. 다른 실시예에서, TFF 카세트(예를 들면, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그보다 많은 TFF 카세트)가 매니폴드 세그먼트의 일면에만 위치된다. TFF 카세트가 매니폴드 세그먼트의 양면에 위치되면, 매니폴드 세그먼트의 각 면에서의 TFF 카세트의 개수는 상이할 수 있거나 동일할 수 있다. 바람직하게는, 매니폴드 세그먼트의 각 면에서의 TFF 카세트의 총 개수는 동일하다.

[0065] SPTFF 공정에서 사용되는 카세트는 직렬, 병렬 또는 직렬 및 병렬로 처리되도록 구성될 수 있다. 직렬 처리는 보다 낮은 공급물 유속으로 작동을 통한 질량 전달을 증가시키는 것에 의해 변환을 향상시킬 수 있다. 카세트를 직렬로 처리하는 것이 SPTFF 성능 및 생성물 회수를 향상시킬 수 있다고 하더라도, 병렬 처리는, 방부제 또는 저장 용액을 제거하거나, 투과성을 측정하거나, 멤브레인의 평형을 유지하거나, 멤브레인을 정화시키거나, 저장용 멤브레인을 준비하기 위해 SPTFF 조립체를 액체로 세정하기에 종종 바람직하며, 이는 특히 직렬 처리가, 병렬 처리에 비교하여 작동의 전체 비용을 증가시키는, 추가적인 시간 및 재료(예를 들면, 물, 버퍼, 세정 용액, 저장 용액)를 필요로 하기 때문이다.

[0066] 본원에 설명된 방법에서, 여과 모듈 내의 TFF 카세트는 통상적으로 병렬 처리를 위해 구성된다(예를 들면, 카세트는 디버터 플레이트를 가지지 않는다). 그러나, 일부 실시예에서, TFF 카세트는 (예를 들면, 디버터 플레이트를 사용하여) 직렬 처리를 위해 구성될 수 있다. 예를 들면, 도 4는 디버터 플레이트(1)를 포함하는 SPTFF 시스템의 단일 레벨의 평면도를 도시하는 도면이다. 공급물 입구(3)를 포함하는 중앙 매니폴드 세그먼트/블록(6)은

블록의 두 개의 측면/면의 각각에서 세 개의 TFF 카세트(2)에 유체 연결된다. 각 측면에서의 제1 및 제2, 및 제2 및 제3 카세트(2) 사이의 디버터 플레이트(1)는 카세트를 통과하는 직렬 유로를 확보한다. 각 측면에서 제3 카세트 이후의 엔드 플레이트(7)는 잔류물 출구(4)를 포함한다. 화살표는 시스템을 통과하는 유로의 방향을 나타낸다. 파선은 공급물 및 잔류물 유동용 도관의 위치를 나타낸다.

[0067] 다른 실시예에서, TFF 카세트는 병렬 모드 및 직렬 모드의 작동을 위해 구성될 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 밸브(예를 들면, 위생 밸브)는 인접하는 카세트 사이의 유동을 가역적으로 정지시키기 위해 TFF 카세트 사이의 공급물 및 잔류물 유로에 위치되어, 카세트가 밸브가 개방될 때 병렬로 처리되고 밸브가 폐쇄될 때 직렬로 처리되도록 할 수 있다. 예를 들면, 밸브는 카세트에 직접 부착될 수 있거나 인접하는 카세트 사이에서 배관에 위치될 수 있다.

[0068] 도 5는 공급물 및 잔류물용 유로(8)를 통해 유체 연결되는 세 개의 TFF 카세트(2)를 나타낸다. 제1 밸브(9)는 하부 및 중간 카세트 사이의 유로(8)에 위치되고, 제2 밸브(9)는 중간 및 상부 카세트 사이의 유로에 위치된다. 밸브 없는 스톱 피스(10)는 또한 카세트 사이에서 공급물 및 잔류물 유로(8)에 위치되고 투과물 유로(11)에 위치된다. 공급물은 공급물 입구(3)를 통하여 카세트로 유입되며, 잔류물 출구(4)를 통하여 카세트로부터 유출된다. 도면에서 밸브(9)는 카세트(2)의 병렬 처리를 허용하기 위해 (예를 들면, 조립체를 세정하거나 정화시키기 위해) 개방된다. 두 밸브(9)가 폐쇄되면, (예를 들면, 생성물 처리 및 회수를 위해) 카세트(2)가 직렬로 처리된다.

[0069] 일반적으로, 스톱 피스는 잔류물 유로를 하나의 공정 홀더로부터 후술하는 공정 홀더의 공급물 유로까지 연결하거나 인접하는 공정 홀더의 투과물 유로를 연결하는 위생적인 단부를 갖는 개방 도관이다. 바람직하게는, 스톱 피스의 길이는 조립체가 평형 높이를 갖도록 위생 밸브의 길이에 맞도록 선택한다. 예시적인 스톱 피스가 도 6에 도시된다. 도 6의 스톱 피스는 각 단부에 위치된 플랜지를 갖는 유체 도관으로서 작용을 할 수 있는 개방된 원통형 바디를 포함한다.

[0070] 추가적인 실시예에서, SPTFF 시스템은 병렬 처리를 위해 구성되는 카세트를 갖는 하나 이상의 여과 모듈과, (예를 들면, 밸브, 개스킷 또는 디버터 플레이트를 사용하여) 직렬 처리를 위해 구성되는 카세트를 갖는 하나 이상의 여과 모듈을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 병렬 처리를 위해 구성되는 카세트를 갖는 여과 모듈은 SPTFF 시스템 내에서 직렬 처리를 위해 구성되는 카세트를 갖는 여과 모듈에 선행한다. 특정 실시예에서, SPTFF 시스템 내의 여과 모듈 모두는, (예를 들면, 디버터 플레이트를 사용하여) 직렬 처리를 위해 배치되는 카세트를 갖는 최후 또는 최종 여과 모듈을 제외하고, 병렬 처리를 위해 구성되는 카세트를 갖는다(예를 들면, 도 4 참조).

[0071] 본원에 설명된 방법에 유용한 예시적인 TFF 카세트는, 예를 들면, Biomax™ 멤브레인, Ultracel™ 멤브레인 또는 Durapore® 멤브레인을 갖는 Pellicon® 카세트(예를 들면, Pellicon® 2 카세트, Pellicon® 2 Mini 카세트, Pellicon® 2 Maxi 카세트, Pellicon® 3 카세트)와 같은, EMD Millipore Corporation (Billerica, MA)에 의해 공급되는 TFF 카세트를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원에 설명된 방법에 사용될 수 있는 TFF 카세트의 다른 예는, 예를 들면, Centrasette™ 카세트 및 Cadence™ 일회용 카세트(Pall Corporation, Port Washington, NY), Kwick™ 유동 카세트(GE Healthcare Bio-Sciences, Piscataway, NJ) 및 Hydrosart® 카세트(Sartorius AG, Bohemia, NY)를 포함한다.

[0072] 엔드 플레이트 또는 카세트 홀더는 일반적으로 여과 모듈 내의 TFF 카세트를 유지하거나 밀봉하는 데에 사용된다. 엔드 플레이트 및 카세트 홀더는 특정 카세트와의 사용에 맞게 될 수 있다. 본원에 설명된 방법에 채용되는 SPTFF 시스템에서의 사용에 적합한 시판되는 엔드 플레이트 및 카세트 홀더의 예는, 예를 들면, Pellicon® 2 미니홀더, 아크릴 Pellicon® 홀더, 스테인리스 스틸 Pellicon® 홀더, 공정 스케일 Pellicon® 홀더와 같은 Pellicon® 카세트 홀더(EMD Millipore Corporation, Billerica, MA)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 다른 적합한 카세트 홀더는 Centramate™ TFF 멤브레인 카세트 홀더, Centrasette™ TFF 멤브레인 카세트 홀더, Maximate™ TFF 멤브레인 카세트 홀더 및 Maxisette™ TFF 멤브레인 카세트 홀더(Pall Corporation, Port Washington, NY)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 기존의 카세트 홀더(예를 들면, Pellicon® 카세트 홀더(EMD Millipore Corporation))는 본 발명의 방법에서의 사용을 위해 본원에서 설명된 SPTFF 시스템에서 기능하기 위해 수정될 수 있다.

[0073] 바람직하게는, SPTFF 시스템 내의 여과 모듈이 적층되어(예를 들면, 수직 적층으로) 레벨을 형성하며, 각 레벨은 단일 여과 모듈을 포함한다. 예를 들면, 시스템은 약 2, 3, 4, 5 또는 그보다 많은 적층된 여과 모듈을 포함할 수 있다. 공정 스케일(예를 들면, Pellicon®-3 카세트(EMD Millipore)를 사용)에서, SPTFF 시스템은 통상적으로 약 5개의 적층된 여과 모듈(예를 들면, 5 레벨 시스템)을 포함하며, 여과 모듈 각각은 바람직하게는 모

들 당 약 20m²의 효과적인 여과 면적을 갖는다.

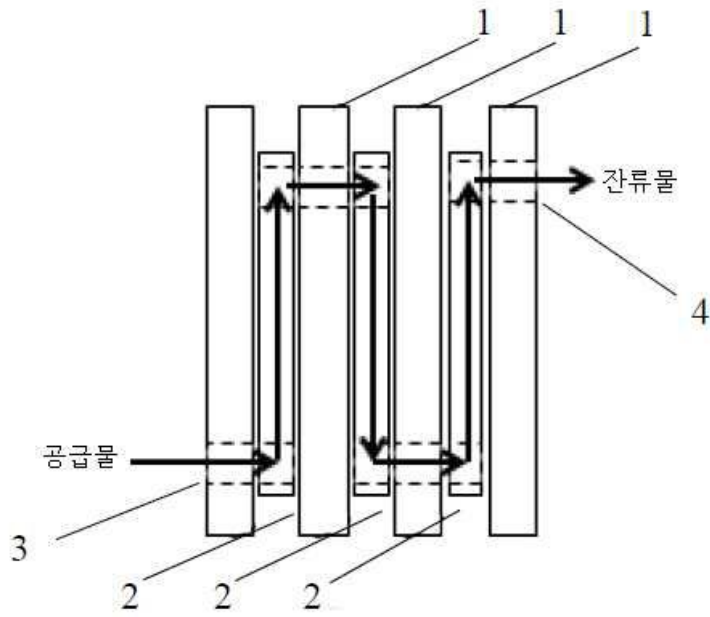
- [0074] 도 7은 매니폴드 세그먼트(6) 내의 매니폴드(실린더로 도시됨)의 구성의 결과로서 직렬로 처리되는 세 개의 수직으로 적층된 여과 모듈(5)을 갖는 SPTFF 시스템의 등각도를 나타내는 도면이다. 짙은 검은색 원은 유체가 매니폴드로 유입되고 유출되는 지점을 나타낸다. 세 개의 여과 모듈(5)의 각각에서 각 매니폴드 세그먼트(6)의 좌측으로부터 돌출되며 엔드 플레이트(7)에 의해 제 위치에 유지되는 세 개의 병렬 TFF 카세트(2)가 도시된다. 공급물 용액은 공급물 용기(12)로부터 하부 모듈(5)의 매니폴드 세그먼트(6)의 공급물 입구(3)를 통하여 SPTFF 시스템 내로 펌핑된다. 잔류물 및 투과물은 각각 잔류물(14) 및 투과물(15)용 수용기 내에 수집되기 전에 상부 모듈(5)의 매니폴드 세그먼트(6)의 잔류물(4) 및 투과물 출구(13)를 통하여 시스템에서 유출된다. 화살표는 각 모듈의 카세트를 통해서는 병렬이고 매니폴드 세그먼트들을 통해서는 직렬인 유로의 방향(파선)을 나타낸다.
- [0075] 본원에 설명된 방법에서 사용되는 SPTFF 시스템은 또한 통상적으로 공급물 입구 및 잔류물 출구를 포함한다. 일반적으로, 공급물 입구는 SPTFF 시스템 내의 제1 여과 모듈에 위치되고, 공급물 탱크에 연결되는 도관(예를 들면, 파이프, 튜브)에 일단이 연결되며, 시스템 내로 공급물을 수용하기 위해 제1 모듈의 매니폴드 세그먼트 내의 제1 매니폴드에 타단이 연결된다. 잔류물 출구는 통상적으로 SPTFF 시스템 내의 최종 또는 최종 여과 모듈에 위치되고, 일단이 최종 모듈의 매니폴드 세그먼트의 제2 매니폴드에 연결되며, 타단이 잔류물 용기에 연결되는 도관(예를 들면, 파이프, 유로)에 연결된다.
- [0076] 본원에 설명된 방법을 수행하는 데에 유용한 SPTFF 시스템은, 후술하는, 기술분야에서 알려진 예: 하나 이상의 샘플링 포트, (예를 들면, 인-라인 버퍼 추가용) T-라인, 압력 센서, 압력 센서용 다이어프램, 시스템 내의 임의의 밸브의 개폐 여부를 나타내는 밸브 센서, 및 유량계를 포함하지만 이에 한정되지 않는 SPTFF 공정을 수행하는 데에 유용한 하나 이상의 추가적인 부품을 더 포함할 수 있다. 특정 실시예에서, SPTFF 시스템은 시스템 내의 하나 이상의 위치에서 샘플링 포트(예를 들면, 위생 샘플링 포트)를 포함한다. 예를 들면, 샘플링 포트는 잔류물 라인, 투과물 라인 또는 이 모두의 단부에 포함될 수 있다. 통상적으로, 샘플링 포트는 여과 모듈 내의 매니폴드 세그먼트에 위치될 수 있다. 일 실시예에서, SPTFF 시스템은 디버터 플레이트를 갖지 않는다.
- [0077] 일부 실시예에서, SPTFF 시스템의 하나 이상의 부품은 일회용일 수 있다. 일회용 TFF 시스템 부품은 잘 알려져 있으며 시판된다. 일회용 부품은 통상적으로 일회용 재료(예를 들면, 플라스틱, 고무, 금속), 바람직하게는 플라스틱으로 이루어진다. SPTFF 조립체용 예시적인 일회용 부품은 TFF용 Mobius® FlexReady Solution용 Flexware® 조립체의 부품(EMD Millipore Corporation, Billerica, MA)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. SPTFF 조립체용 다른 일회용 부품은, 예를 들면, Allegro™ TFF 조립체의 부품(Pall Corporation, Port Washington, NY)을 포함한다.
- [0078] 잔류물의 재순환을 갖는 본 발명의 TFF 시스템
- [0079] 액체 공급물이 시스템을 한 번 통과하는 본 발명의 SPTFF 시스템에 대조적으로, 본 발명의 TFF 시스템은 잔류물 중 적어도 일부분을 공급물로 다시 재순환시키는 것에 의해 작동한다. 따라서, 본 발명의 실시예는, 액체 공급물을 접선 유동 여과 (TFF) 시스템을 통과시키는 단계와, TFF 시스템을 통한 재순환 없이 개별 용기 내에서 시스템으로부터 투과물 및 잔류물의 일부분을 회수하는 단계와, TFF 시스템을 통하여 적어도 한 번 잔류물 중 나머지를 재순환시키는 단계를 포함하는, 액체 공급물을 여과하는 방법에 관한 것이다. 전체 여과 공정의 작동 중 또는 여과 공정의 작동 중 특정 시간에 잔류물이 재순환된다. 예를 들면, 시작 시 잔류물의 전부 또는 일부분을 재순환시키는 것은 시스템이 평형에 도달하고 잔류물이 이를 생성물 용기 내로 수집하기 이전에 원하는 농도로 달성되는 것을 확보하는 방법을 제공한다. 또한, 보다 양호한 공정을 제공하기 위해 처리 중 시스템 혼란 (upset)에 대응하는 편리한 방법을 제공한다. 재순환되는 잔류물의 분율은, 공급 원료 단백질 농도, 새로운 멤브레인 투과성, 멤브레인 오손(fouling), 멤브레인 투과성 또는 멤브레인 질량 전달 또는 압력 강하가 매 회분마다 변하더라도 운영 시마다 생성물 수집 용기로서의 일관된 잔류물 농도 및/또는 일관된 잔류물 유량을 확보하기 위해 시스템을 조절하는 방식으로서, 펌프 또는 제어 밸브의 조정을 통하여 조절될 수 있다. 이러한 전략은 후속적인 작동의 성공이 이전의 작동의 출력에 따라 결정되는 연속적인 처리의 맥락에서 특정의 이익을 갖는다. 잔류물의 재순환은 증가된 횡방향 유속을 통하여 정화 효과를 향상시킬 수 있고 재순환을 통해 정화 용액을 줄일 수 있다. 재순환을 수반하는 본 발명의 TFF 방법에 채용된 TFF 시스템은 추가적으로 시스템의 전부 또는 일부를 통하여 잔류물을 재순환시키는 적어도 하나의 펌프 또는 제어 밸브와, 잔류물을 재순환시키기 위한 (예를 들면, 운반하기 위한) 적어도 하나의 도관을 포함한다.
- [0080] 통상적으로, 적어도 약 50%의 잔류물이 싱글 패스 후 수집되는 한편, 잔류물 중 나머지가 재순환된다. 바람직하게는, 잔류물의 약 10% 이하(예를 들면, 약 0.5%, 약 1%, 약 2%, 약 5%, 약 10%)가 TFF 시스템을 통한 첫 번째

통과 이후에 재순환된다.

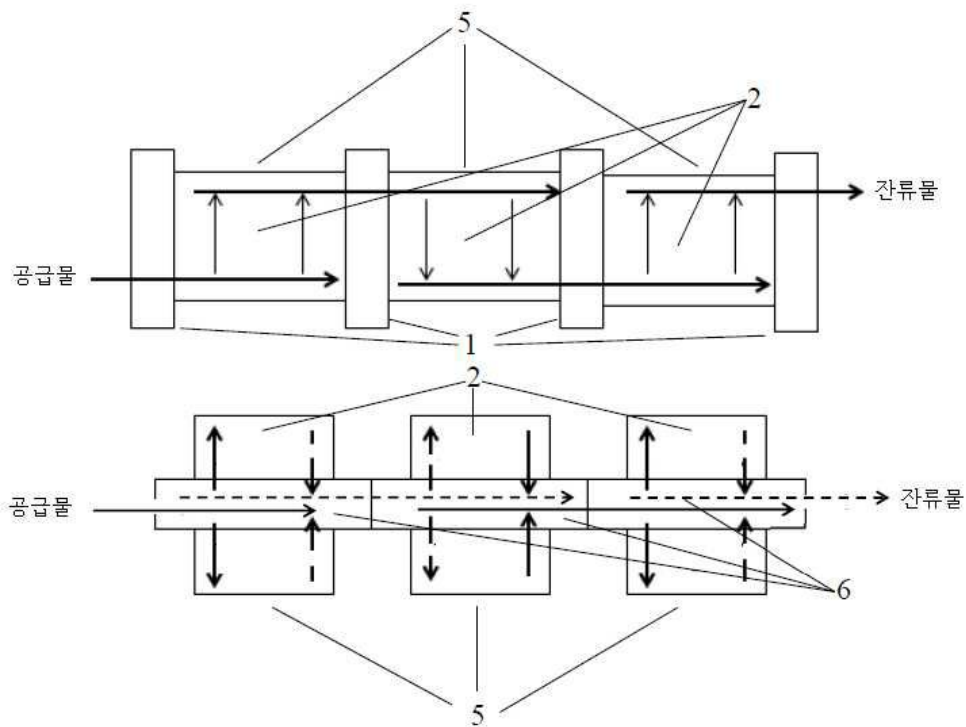
- [0081] 재순환되는 잔류물의 양은, 예를 들면, 펌프 또는 밸브를 사용하여 제어될 수 있다. 유량계를 사용하여 펌프 또는 밸브에 공정 값을 제공하여 순환되는 잔류물의 양을 제어할 수 있다. 바람직하게는, 밸브 또는 펌프 및/또는 유량계는 잔류물 출구 또는 잔류물을 시스템으로부터 잔류물 수용기로 운반하는 유동 라인에 위치된다.
- [0082] 재순환되는 잔류물은 TFF 시스템의 임의의 상류 위치 또는 이전으로 복귀될 수 있다. 일 실시예에서, 잔류물은 공급물 탱크로 재순환된다. 다른 실시예에서, 잔류물은 TFF 시스템의 공급물 입구 이전의 공급물 펌프 가까운 공급물 라인으로 재순환된다.
- [0083] 직렬로 배치되는 여과 모듈(5)의 개수가 시스템 설계에 따라 달라질 수 있는, 잔류물의 재순환을 위해 구성되는 TFF 시스템의 예가 도 8에 도시된다. 공급물은 좌측에서 공급물 입구(3)를 통하여 시스템으로 유입되며, 잔류물 중 일부는 재순환 라인(16)을 통하여 공급물로 다시 재순환된다. 잔류물 및 투과물은 잔류물(4) 및 투과물 출구(13)를 통하여 시스템에서 유출된다. 대안적인 구성(미도시)에서, 재순환 펌프는 잔류물 재순환 라인(16) 내에 있을 수 있다.
- [0084] SPTFF와 관련하여 본원에 설명된 시스템 및 방법은 TFF 시스템 및 방법에 적용 가능하다.
- [0085] 투석 여과를 채용하는 본 발명의 SPTFF 및 TFF 시스템
- [0086] 일부 실시예에서, 본원에서 설명된 방법은 (예를 들면, 액체 공급물 내의 염분 또는 용제의 농도를 제거하거나 낮추거나, 버퍼 교환을 달성하기 위해) 투석 여과를 수행하는 단계를 더 포함한다. 바람직한 실시예에서, 투석 여과 체적을 감소시키기 위해 (예를 들면, SPTFF 또는 TFF에 의해) 액체 공급물을 농축시킨 다음, 투석 여과 용액을 부가하는 것에 의해 공급물을 시작 체적으로 회수하는 것으로, 투석 여과가 수행되며, 이 공정은 비연속적이거나 일괄적인 투석 여과로서 당 업계에 알려져 있다. 다른 실시예에서, 투석 여과는 투석 여과 체적을 증가시키기 위해 잔류물로 투석 여과물 용액을 부가한 다음, 이를 원래의 체적으로 회수하기 위해 샘플을 농축시키는 것에 의해 수행된다. 또 다른 실시예에서, 투석 여과는 투과물이 SPTFF 또는 TFF 시스템으로부터 제거되는 것과 동일한 속도로 투석 여과 용액을 여과되지 않은 공급물로 부가하는 것에 의해 수행되며, 이러한 공정은 연속적이거나 일정 체적 투석 여과로서 당 업계에 알려져 있다. 연속적인 역류 투석 여과가 본 발명의 TFF 시스템 및 방법으로 수행될 수 있다. 적합한 투석 여과 용액이 잘 알려져 있으며, 예를 들면, 물 및 다양한 버퍼 수용액을 포함한다.
- [0087] 투석 여과를 수행하기 위해, TFF 시스템은 투석 여과 용액용 리저버 또는 용기와, 투석 여과 용액을 투석 여과 용액 용기로부터 액체 공급물 탱크로 운반하기 위한 하나 이상의 도관을 포함할 수 있다.
- [0088] 투석 여과 공정(예를 들면, >90%)의 일부로서, 극단의 농축 및 인-라인 회석을 방지하기 위해, 투석 여과물 여과 조립체의 다수의 구간 내로 분사하여 최초의 공급물에서와 같은 유동으로 잔류물 구간에서 유동을 회수하는 것이 바람직하다. 이것은 투석 여과물 버퍼 부가의 속도를 투과물 제거 속도와 맞출 것을 필요로 한다. 바람직한 방법은 투석 여과물 부가 및 투과물 제거 유동 라인(예를 들면, Ismatec, Glattbrugg Switzerland로부터의 연동(peristaltic) 펌프)을 포함하는 다수의 펌프 헤드를 갖는 단일의 펌프를 사용하는 것이다. 각 펌프 헤드는 밀접하게 맞춰진 펌핑 속도를 가져, 공정이 균형을 이룰 것이며 효율적인 버퍼 교환을 유지할 것이다. 24개까지의 유로를 포함하는 펌프를 사용하는 것에 의해 다수의 구간의 각각에서 유동을 일치시키는 것이 추천된다. 투석 여과물이 매니폴드의 잔류물 포트 또는 분리기 플레이트로 분사될 수 있다. 도 9는 부분적인 잔류물 재순환을 위한 루프(17) 및 투석 여과 (DF) 버퍼(18)의 잠재적인 유입 지점을 갖는 세 개의 TFF 모듈의 예시적인 구성을 도시한다. 또한, 세그먼트화된 투과물 매니폴드(미도시)가 역류 투석 여과를 가능하게 하기 위해 도입될 수 있다. 역류 투석 여과는 당 업계에 잘 알려진 개념이다(예를 들면, H. Lutz, Ultrafiltration for Bioprocessing, 2015, p. 93 참조). 대안적인 실시예(도 9에 도시되지 않음)에서, 잔류물 재순환 과정을 공급물 탱크로 향하게 하는 것과 같이, 잔류물 재순환 과정이 공급물 펌프 이전의 지점 또는 공급물을 가압하는 다른 방법으로 복귀될 수 있다.
- [0089] 본원에서 인용된 특허, 공개된 출원 및 참조 문헌 모두의 관련된 교시는 그 전체가 참조로 포함된다.
- [0090] 본 발명이 특히 그 예시적인 실시예를 참조로 도시되고 설명되었지만, 첨부된 청구범위에 포함되는 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 형태 및 상세에 있어서 다양한 변경이 이루어질 수 있음이 당업자에게 이해될 것이다.

도면

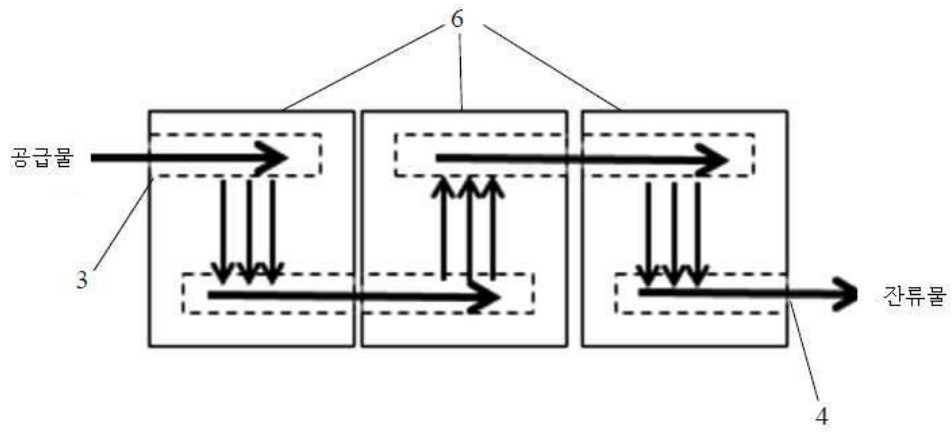
도면1



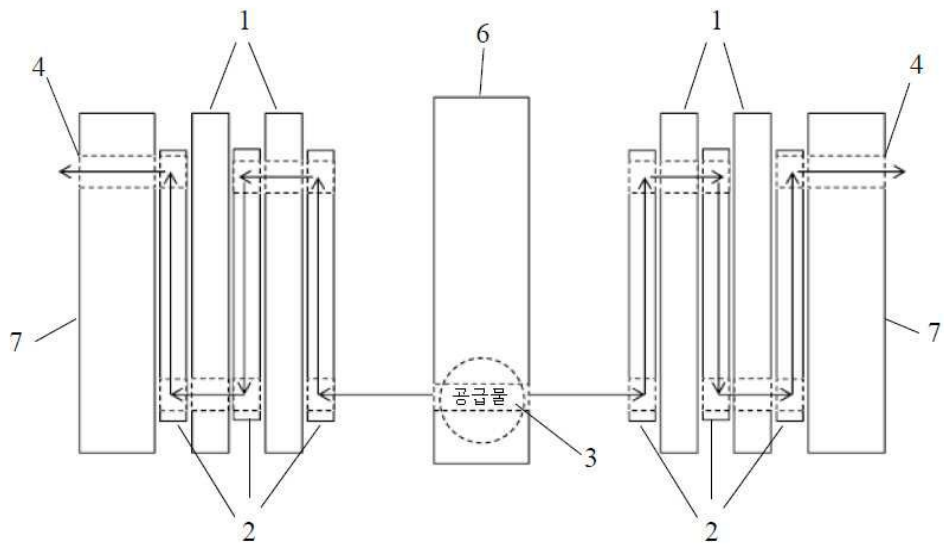
도면2



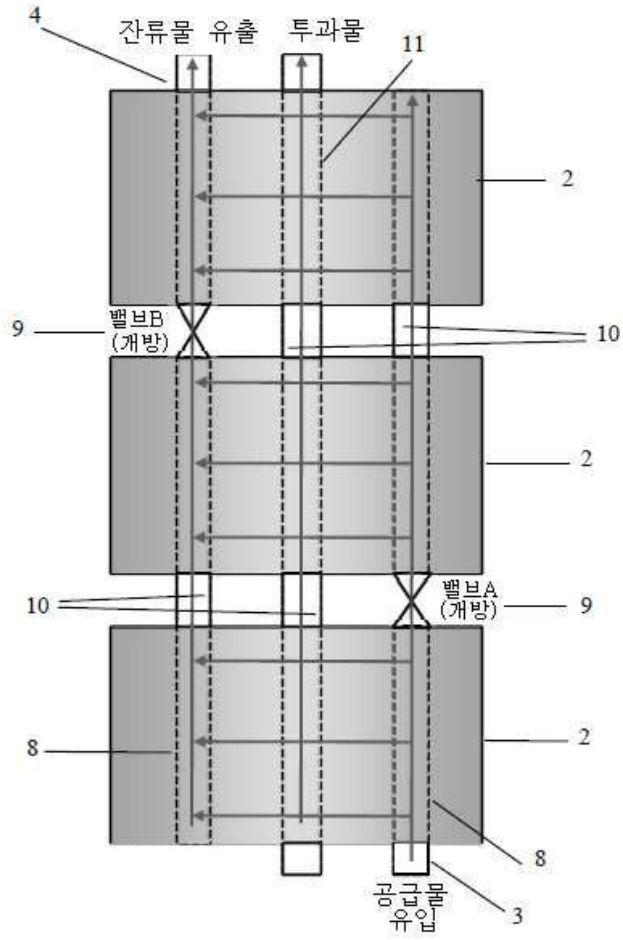
도면3



도면4



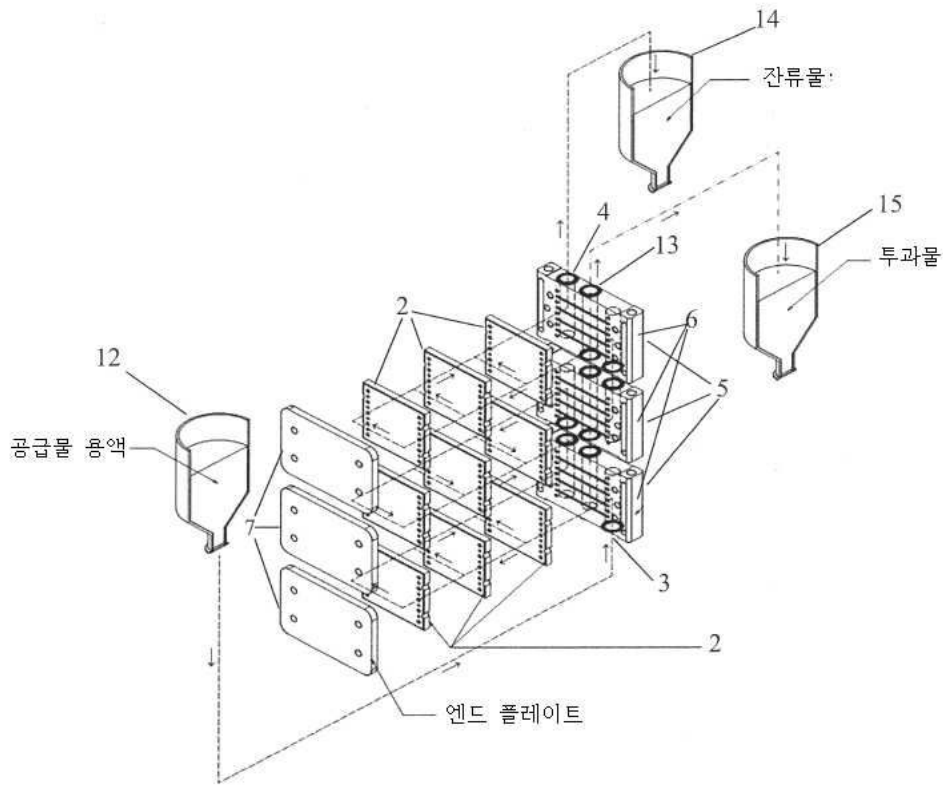
도면5



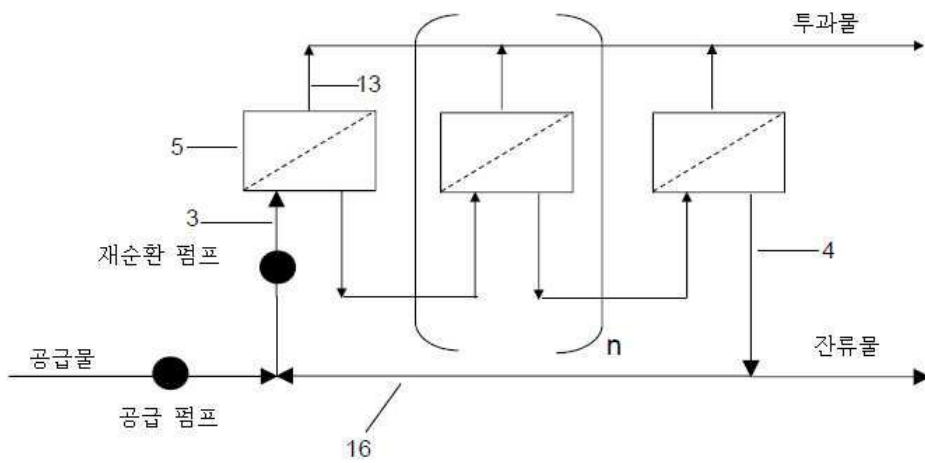
도면6



도면7



도면8



도면9

