(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 982 132**

(51) Int. Cl.:

B01D 61/14 (2006.01)
B01D 61/18 (2006.01)
B01D 63/08 (2006.01)
C07K 1/34 (2006.01)
B01D 65/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2015 E 22200930 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2024 EP 4144434**

(54) Título: **Sistemas y procesos de filtración de un solo paso**

(30) Prioridad:

16.06.2014 US 201462012792 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.10.2024

(73) Titular/es:

EMD MILLIPORE CORPORATION (100.0%)
400 Summit Drive
Burlington, MA 01803, US

(72) Inventor/es:

LUTZ, HERBERT;
PARRELLA, JOSEPH y
RAGHUNATH, BALA

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

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

Sistemas y procesos de filtración de un solo paso

Antecedentes de la invención

Los procesos de filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF) brindan varias ventajas sobre la recirculación, o los procesos tradicionales de TFF por lotes, incluyendo simplicidad, facilidad de uso y una ocupación más pequeña, evitando algunos de los efectos indeseables asociados con la recirculación, como una menor conversión. A partir del documento US5147542A, se conoce un colector para una pluralidad de segmentos de filtración de flujo tangencial.

Los procesos SPTFF se realizan normalmente a caudales de alimentación más bajos en comparación con los procesos por lotes tradicionales para facilitar la conversión al aumentar el tiempo de residencia dentro del módulo. Los casetes utilizados en los procesos SPTFF a menudo se procesan en serie, en lugar de en paralelo, para mejorar la conversión al aumentar la transferencia de masa a través del funcionamiento a caudales de alimentación más altos. Si bien el procesamiento de los casetes en serie puede mejorar el rendimiento de SPTFF y la recuperación del producto, el procesamiento paralelo se prefiere a menudo para lavar los conjuntos de SPTFF con líquidos para eliminar el conservante o la solución de almacenamiento, medir la permeabilidad, equilibrar las membranas, limpiar las membranas o preparar las membranas para el almacenamiento, particularmente porque el procesamiento en serie requiere tiempo y material adicionales (por ejemplo, agua, tampón, soluciones de limpieza, soluciones de almacenamiento), lo que aumenta el coste total de funcionamiento en comparación con el procesamiento en paralelo.

Puesto que la clasificación en estadios en serie es deseable para el producto (por ejemplo, el procesamiento de proteínas) y la clasificación en estadios en paralela es deseable para lavar y limpiar los conjuntos de SPTFF, existe una necesidad actual de sistemas SPTFF que puedan pasar fácilmente de los casetes de procesamiento en serie a los casetes de procesamiento en paralelo, y *viceversa,* mientras se mantiene un ambiente de procesamiento sanitario.

Además, los sistemas de SPTFF actuales sufren una serie de inconvenientes, incluyendo la falta de disposición para el funcionamiento de un solo uso, escalabilidad insuficiente (por ejemplo, para escalamiento lineal ascendente o descendente) y métodos inadecuados de limpieza y recuperación de productos.

Por consiguiente, existe la necesidad de conjuntos de SPTFF mejorados que sean escalables y/o desechables, así como la necesidad de métodos más efectivos para limpiar y recuperar productos objetivo (por ejemplo, proteínas) de las membranas de filtración en casetes de TFF.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona, en una realización, un conjunto de filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF), que comprende una pluralidad de unidades de procesamiento que están conectadas de manera fluida, en donde cada unidad de procesamiento comprende un portacasetes que contiene al menos un casete de TFF, y en donde las unidades de procesamiento en el conjunto están configuradas para procesar en paralelo y/o en serie; un primer canal conectado a una entrada de alimentación que se extiende a través de la pluralidad de unidades de procesamiento; un segundo canal conectado a una salida de retenido que se extiende a través de la pluralidad de unidades de procesamiento; un canal de permeado que se extiende a través de la pluralidad de unidades de procesamiento; y una o más válvulas, en donde cada válvula está ubicada en el primer canal o en el segundo canal entre dos unidades de procesamiento adyacentes y en donde las válvulas alternan entre el primer canal y el segundo canal para pares consecutivos de unidades de procesamiento adyacentes. Cuando las válvulas de los canales primero y segundo están abiertas, las unidades de procesamiento en el conjunto de SPTFF se procesan en paralelo. Cuando las válvulas de los canales primero y segundo están cerradas, las unidades de procesamiento en el conjunto de SPTFF se procesan en serie. En una realización particular, las válvulas del conjunto de SPTFF son válvulas sanitarias.

En otra realización, la invención se refiere a un conjunto de filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF) desechable, que comprende uno o más componentes desechables, en donde las superficies de contacto con fluidos en los componentes desechables están contenidas en un recipiente desechable sellado que comprende tubos para realizar conexiones asépticas a recipientes de alimentación y productos. Los componentes desechables pueden incluir, por ejemplo, una línea de alimentación desechable, al menos un casete de TFF desechable, un portacasetes desechable para al menos un casete de TFF, una línea de retenido desechable y una válvula de retenido desechable, o una combinación de los mismos.

En una realización adicional, la invención se refiere a un proceso para recuperar proteínas de la superficie de una membrana de filtración en un conjunto de filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF), que comprende introducir una alimentación líquida que comprende proteínas en un canal de alimentación en un conjunto de SPTFF; hacer pasar la alimentación líquida a través de una membrana de filtración a lo largo del canal de alimentación, separando así la alimentación líquida en un retenido y un permeado; detener el flujo de alimentación líquida a través de la membrana durante un período de tiempo suficiente para permitir que el permeado se difunda a través de la membrana por ósmosis, desplazando así las proteínas de la superficie de la membrana al canal de alimentación; y

recuperar las proteínas desplazadas del canal de alimentación.

En una realización adicional, la invención se refiere a un proceso para limpiar un conjunto de filtración de flujo tangencial(TFF), que comprende enjuagar un líquido que carece de agente de limpieza (por ejemplo, agua, tampón) a través de un canal de alimentación en el conjunto de TFF durante un período de tiempo suficiente para permitir que el líquido desplace el producto desde las superficies de las membranas de filtración en el conjunto hasta el canal de alimentación; enjuagar el canal de alimentación en el conjunto con una solución de limpieza que comprende un agente de limpieza, eliminando así el producto desplazado del canal de alimentación; detener el flujo de líquido a través del conjunto durante un período de tiempo suficiente para permitir que el agente de limpieza alcance las superficies internas del conjunto y se difunda en los depósitos de incrustaciones en la membrana de filtración, disolviendo así los depósitos de incrustaciones; y enjuagar el conjunto con un líquido que carece del agente de limpieza para eliminar el agente de limpieza residual del conjunto. En una realización particular, el proceso comprende, además, probar el conjunto para determinar si la superficie de la(s) membrana(s) de filtración ha sido restaurada al nivel deseado de limpieza. Preferentemente, el conjunto de TFF es un conjunto de SPTFF.

En otra realización más, la invención se refiere a un método para aumentar la capacidad de procesamiento de un conjunto de filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF), que comprende: aumentar el área de la membrana de filtración en un conjunto de SPTFF; y aumentar el volumen de solución de alimentación que se suministra al conjunto de SPTFF a un nivel que es proporcional al aumento en el área de la membrana de filtración, en donde se mantienen el tiempo de residencia de la solución de alimentación y la longitud de la trayectoria de flujo en el conjunto de SPTFF..

En una realización adicional, la invención se refiere a un método para agregar una unidad de procesamiento a un conjunto de filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF) (p. ej., para aumentar la capacidad de procesamiento del conjunto). El método comprende establecer una conexión fluida entre una primera unidad de procesamiento en el conjunto de SPTFF y una segunda unidad de procesamiento que se agregará al conjunto de SPTFF, en donde las unidades de procesamiento primera y segunda comprenden cada una un portacasetes que contiene al menos un casete de TFF. y en donde las unidades de procesamiento primera y segunda están conectadas de manera fluida entre sí mediante un primer canal conectado a una entrada de alimentación, un segundo canal conectado a una salida de retenido y un canal de permeado. De acuerdo con la invención, se coloca un sello mecánico en el primer canal entre las unidades de procesamiento primera y segunda, evitando así que la alimentación en el primer canal en la primera unidad de procesamiento fluya directamente hacia la segunda unidad de procesamiento y asegurando que las unidades de procesamiento primera y segunda se procesen en serie. En una realización particular, el sello mecánico es una junta.

En otra realización más, la invención se refiere a un conjunto modular adaptable de filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF) que comprende al menos una unidad de procesamiento que comprende un portacasetes que contiene al menos un casete de TFF; un primer canal conectado a una entrada de alimentación; un segundo canal conectado a una salida de retenido; un canal de permeado; y una o más válvulas, sellos mecánicos o una combinación de los mismos, entre unidades de procesamiento adyacentes en el conjunto, asegurando así que las unidades de procesamiento en el conjunto puedan procesarse en serie. De acuerdo con la invención, la al menos una unidad de procesamiento en el conjunto puede estar configurada para conectarse fluidamente a una o más unidades de procesamiento adicionales, y puede alojar uno o más casetes de TFF adicionales que tienen la misma área de membrana de filtración o diferente. Además, el al menos un casete de TFF en cada unidad de procesamiento se puede reemplazar con uno o más casetes de TFF que tengan un área de membrana de filtración diferente.

Los sistemas y procesos descritos en el presente documento son adecuados para aplicaciones de TFF de un solo paso, aplicaciones de TFF por lotes tradicionales (es decir, recirculación) y aplicaciones de TFF de recirculación parcial operadas en modo de un solo paso donde el permeado y una parte del retenido del sistema se recuperan en contenedores separados sin recirculación a través del sistema de TFF, y el resto del retenido se recircula a través del sistema de TFF al menos una vez. El retenido que se recircula puede devolverse a cualquier ubicación aguas arriba en o antes del sistema de TFF, por ejemplo, el retenido se recircula al tanque de alimentación o a la línea de alimentación cerca de la bomba de alimentación antes de la entrada de alimentación en el sistema de TFF.

Breve descripción de los dibujos

Lo anterior será evidente a partir de la siguiente descripción más particular de las realizaciones ejemplares de la invención, como se ilustra en los dibujos adjuntos en los que los caracteres de referencia similares se refieren a las mismas partes en las diferentes vistas. Los dibujos no son necesariamente a escala, sino que se hace hincapié en ilustrar las realizaciones de la presente invención.

La Figura 1 es un diagrama que representa un sistema de TFF estándar con tres unidades de procesamiento que funcionan en paralelo.

La Figura 2 es un diagrama que representa un sistema de TFF de la invención que tiene tres unidades de procesamiento que pueden funcionar en paralelo o en serie, mostrando válvulas abiertas para su funcionamiento en paralelo.

La Figura 3 es un diagrama que representa un sistema de TFF de la invención que tiene tres unidades de procesamiento que pueden funcionar en paralelo o en serie, mostrando válvulas cerradas para su funcionamiento en serie.
La Figura 4 es un diagrama de una pieza de carrete para un conjunto de SPTFF híbrido de la invención.
La Figura 5 es un diagrama que representa un conjunto de SPTFF desechable que tiene dos unidades de procesamiento.
La Figura 6 es un diagrama que representa un conjunto de SPTFF escalable que tiene dos unidades de procesamiento.
La Figura 7 es un diagrama que representa un sistema de TFF de la invención que tiene tres unidades de procesamiento y muestra sellos entre unidades de procesamiento adyacentes para su funcionamiento en serie.
La Figura 8 muestra la recuperación de la Permeabilidad a la Solución Tampón Normalizada (NBP) después de la limpieza de remojo estático.
La Figura 9 muestra el flujo del proceso después de la reutilización con limpieza de remojo estático.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la materia al que pertenece la presente invención.

El "conjunto de SPTFF", el "sistema de SPTFF" y el "aparato de SPTFF" se usan indistintamente en el presente documento para referirse a un sistema de TFF que está configurado para funcionar en un modo de TFF de un solo paso.

El "modo de TFF de un solo paso" se refiere a las condiciones de funcionamiento de un sistema/conjunto de TFF en el que todo o una parte del retenido no se hace recircular a través del sistema.

Los términos "alimentación" "muestra de alimentación" y "corriente de alimentación" se refieren a la solución que se alimenta al módulo de filtración para su separación. El término "separación" se refiere por lo general al acto de separar la muestra de alimentación en dos corrientes, una corriente de permeado y una corriente de retenido.

Los términos "permeado" y "corriente de permeado" se refieren a esa porción de la alimentación que ha penetrado a través de la membrana.

Los términos "retenido" y "corriente de retenido" se refieren a la porción de la solución que ha sido retenida por la membrana, y el retenido es la corriente enriquecida en una muestra retenida.

"Línea de alimentación" o "canal de alimentación" se refiere a un conducto para transportar una alimentación desde una fuente de alimentación (por ejemplo, un recipiente de alimentación) a una o más unidades de procesamiento en un conjunto de filtración (por ejemplo, un conjunto de SPTFF).

"Línea de retenido" o "canal de retenido" se refiere a un conducto en un conjunto de filtración para un retenido o corriente de retenido. "Línea de permeado" o "canal de permeado" se refiere a un conducto en un conjunto de filtración para una corriente de permeado o permeado. La expresión "trayectoria de flujo" se refiere a un canal que comprende una membrana de filtración (por ejemplo, membrana de ultrafiltración, membrana de microfiltración) a través de la que la solución que se filtra pasa en un modo de flujo tangencial. La trayectoria de flujo puede tener cualquier topología que admita flujo tangencial (por ejemplo, recto, enroscado, dispuesto en zigzag). Se puede abrir una trayectoria de flujo, como en un ejemplo de canales formados por membranas de fibra hueca, o que tienen una o más obstrucciones de flujo, como en el caso, por ejemplo, de canales rectangulares formados por membranas de lámina plana separadas por separadores tejidos o no tejidos.

Una "unidad de procesamiento" o "unidad" se refiere a un portacasetes que comprende uno o más casetes.

Un "portacasetes" se refiere a un recipiente para uno o más casetes. Normalmente, cuando un portacasetes contiene más de un casete, los casetes están configurados para su procesamiento en paralelo, aunque, en algunas realizaciones, los casetes se pueden configurar para su procesamiento en serie.

Un "casete" se refiere a un cartucho o estructura de placa y marco que comprende una membrana de filtración (por ejemplo, una membrana de ultrafiltración, una membrana de microfiltración) adecuada para procesos de TFF.

La "membrana de filtración" se refiere a una membrana selectivamente permeable para separar una alimentación en una corriente de permeado y una corriente retenida usando un proceso de TFF. Las membranas de filtración incluyen, pero sin limitación, membranas de ultrafiltración (UF), membranas de microfiltración (MF), membranas de ósmosis inversa (RO) y membranas de nanofiltración (NOF).

Las expresiones "membrana de ultrafiltración" y "membrana UF" se usan en el presente documento para referirse a una membrana que tiene tamaños de poro en el intervalo de entre aproximadamente 1 nanómetro y aproximadamente 100 nanómetros.

Las expresiones "membranas de microfiltración" y "membranas MF" se usan en el presente documento para referirse a membranas que tienen tamaños de poro en el intervalo de aproximadamente 0,1 micrómetros a aproximadamente 10 micrómetros.

El término "pluralidad" cuando se usa en el presente documento para describir unidades de procesamiento, se refiere a dos o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, etc.) unidades de procesamiento.
"Conectado/a fluidamente" se refiere a una pluralidad de unidades de procesamiento que están conectadas entre sí por uno o más conductos para un líquido, tales como, por ejemplo, un canal de alimentación, canal de retenido y/o canal de permeado.

El "producto" se refiere a un compuesto objetivo en una alimentación. Normalmente, un producto será una biomolécula (por ejemplo, proteína) de interés, tal como un anticuerpo monoclonal (mAb).

"Procesamiento" se refiere al acto de filtrar (por ejemplo, por SPTFF) una alimentación que contiene un producto de interés y posteriormente recupera el producto en forma concentrada. El producto concentrado se puede recuperar del sistema de filtración (p. Ej., un conjunto de SPTFF) en la corriente de retenido o en la corriente de permeado, dependiendo del tamaño del producto y del tamaño de poro de la membrana de filtración.

Las expresiones "procesamiento paralelo", "procesamiento en paralelo", "funcionamiento paralelo" y "funcionamiento en paralelo" se refieren al procesamiento de un producto en un conjunto de TFF (por ejemplo, SPTFF) que contiene una pluralidad de unidades de procesamiento que están conectadas fluidamente distribuyendo la alimentación directamente desde el canal de alimentación a cada una de las unidades de procesamiento en el conjunto.

Las expresiones "procesamiento de serie", "procesamiento en serie", "funcionamiento de serie" y "funcionamiento en serie" se refieren al procesamiento de un producto en un conjunto de TFF (por ejemplo, SPTFF) que contiene una pluralidad de unidades de procesamiento que están conectadas fluidamente distribuyendo la alimentación directamente del canal de alimentación a solo la primera unidad de procesamiento en el conjunto. En el procesamiento en serie, cada una de las otras las unidades de procesamiento posteriores en el conjunto reciben su alimentación desde la línea de retenido de la unidad de procesamiento anterior (por ejemplo, el retenido de una primera unidad de procesamiento sirve como alimentación de una segunda unidad de procesamiento adyacente). Las expresiones "conversión", "conversión de un solo paso", y "conversión por paso" se usan en el presente documento para denotar la fracción del volumen de alimentación que penetra a través de la membrana en un solo paso a través de los canales de flujo, expresado como un porcentaje del volumen de la corriente de alimentación.

La expresión "tiempo de residencia" se refiere al volumen de retenido dividido entre el caudal.

Sistemas de filtración de flujo tangencial de un solo paso (TFF)

La filtración de flujo tangencial (TFF) es un proceso de separación que utiliza membranas para separar componentes en una solución o suspensión líquida en función del tamaño, peso molecular u otras diferencias. En los procesos de TFF tradicionales, el fluido se bombea tangencialmente a lo largo de la superficie de la membrana y las partículas o moléculas que son demasiado grandes para pasar a través de la membrana son rechazadas y devueltas a un tanque de proceso para pases adicionales a través de la membrana (es decir, recirculación) hasta que el fluido del proceso esté suficientemente clarificado, concentrado o purificado. La naturaleza de flujo cruzado de TFF minimiza el ensuciamiento de la membrana, permitiendo así un alto volumen de procesamiento por lote.

Los procesos de TFF de recirculación alimentados por lotes tradicionales están, sin embargo, limitados debido al tamaño y al volumen mínimo de trabajo de los sistemas de TFF existentes. La TFF de un solo paso (SPTFF) permite la concentración de flujo directo de un producto (por ejemplo, proteína) en ausencia de recirculación, lo que reduce el tamaño general del sistema mediante la eliminación de componentes mecánicos y permite el funcionamiento continuo a altos niveles de conversión. Si bien los sistemas y procesos de SPTFF existentes brindan varias ventajas sobre los sistemas y procesos de TFF de recirculación tradicionales, existe la necesidad de sistemas y procesos de SPTFF mejorados que brinden a los usuarios flexibilidad de funcionamiento adicional, menor tiempo de procesamiento y requisitos de tampón, y mayor rendimiento y recuperación del producto.

En general, los sistemas/conjuntos de SPTFF descritos en el presente documento (denominados también sistemas/conjuntos de SPTFF de la invención) pueden ensamblarse y operarse utilizando componentes estándares del sistema de TFF existente, que son bien conocidos y están comercialmente disponibles. Los componentes estándares del sistema de TFF que están comercialmente disponibles incluyen por lo general, por ejemplo, casetes de TFF que comprenden membranas de filtración, portacasetes, conductos (por ejemplo, tubos, tuberías) para la alimentación, el retenido y el permeado, un alojamiento o recinto, válvulas, juntas, un módulo de bomba (por ejemplo, módulo de bomba que comprende un alojamiento de bomba, diafragma y válvula de retenido) uno o más depósitos

(por ejemplo, recipientes de bioprocesos) y un manómetro.

Los casetes ejemplares (por ejemplo, los casetes de TFF) que son adecuados para su uso en los sistemas de SPTFF de la invención incluyen, pero sin limitación, casetes de TFF suministrados por EMD Millipore Corporation (Billerica, MA), tales como, por ejemplo, casetes Pellicon® con membrana Biomax™ o membrana Ultracel™ (por ejemplo, casetes Pellicon® XL 50, casetes Pellicon® 2, casetes Pellicon® 2 Mini, casetes Pellicon® 2 Maxi, casetes Pellicon® 3), módulos de microfiltración Prostak™ y cartuchos de TFF Prep/Scale®). Los casetes de TFF adicionales que pueden usarse en sistemas de SPTFF incluyen, por ejemplo, casetes de la serie T con membrana Delta para módulos de SPTFF Cadence™ (Pall Corporation, Port Washington, NY), casetes Kvick™ Flow (GE Healthcare Bio-Sciences, Piscataway, NJ) y casetes Hydrosart® (Sartorius AG, Bohemia, NY).

Los portacasetes que son adecuados para su uso en conjuntos de SPTFF incluyen, por ejemplo, portacasetes Pellicon® (EMD Millipore Corporation, Billerica, MA) tal como, por ejemplo, soportes Pellicon® 2 Mini, soporte Pellicon® acrílicos, soporte Pellicon® de acero inoxidable, soporte Pellicon® de escala de proceso. Otros portacasetes adecuados incluyen, pero sin limitación, portacasetes de membrana de TFF Centramate™, portacasetes de membrana de TFF Centrasette™, portacasetes de membrana de TFF Maximate™ y portacasetes de membrana de TFF Maxisette™ (Pall Corporation, Port Washington, NY). En algunas realizaciones, los portacasetes existentes (por ejemplo, los portacasetes Pellicon® (EMD Millipore Corporation)) pueden modificarse para funcionar en los conjuntos de SPTFF híbridos, desechables, escalables y/o adaptables descritos en el presente documento.

En diversas realizaciones, los componentes del sistema de SPTFF pueden ser desechables. Los componentes desechables ejemplares para conjuntos de SPTFF incluyen, pero sin limitación, componentes de conjuntos Flexware® para Mobius® FlexReady Solution para TFF (EMD Millipore Corporation, Billerica, MA). Otros componentes desechables para conjuntos de SPTFF incluyen, por ejemplo, componentes de los conjuntos de TFF Allegro™ (Pall Corporation, Port Washington, NY).

Sistemas de SPTFF híbridos

Para aplicaciones biotecnológicas, los casetes de ultrafiltración (UF) se ejecutan normalmente en un proceso por lotes en el que el retenido se devuelve a un tanque de retenido y se hace recircular a través del casete varias veces. La TFF de un solo paso (SPTFF) permite el procesamiento continuo, pero puede requerir más área de membrana. Tiene ventajas en aplicaciones de nicho, como el desagüe (concentración) para destrabar los tanques o aumentar la utilización de la columna, lograr concentraciones finales más altas, y los fluidos de la condición de tampón antes de las columnas. Para lograr concentraciones finales más altas, la SPTFF evita restricciones en los sistemas por lotes tal como la ocupación del sistema, un volumen mínimo de trabajo o dilución durante la recuperación del producto.

Los sistemas de TFF operados en paralelo tienen por lo general unidades de procesamiento (por ejemplo, portacasetes que contienen casetes de TFF) que se apilan verticalmente. La pila vertical de soporte del proceso comparte por lo general una línea de alimentación, una línea de retenido y una línea de permeado en común para su funcionamiento en paralelo (véase Figura 1). Sin embargo, la implementación optimizada de un conjunto de SPTFF utiliza unidades de procesamiento que se operan en serie de tal manera que el retenido de una unidad de procesamiento sirve como alimentación para la unidad de procesamiento adyacente posterior.

Puesto que el funcionamiento en serie es ventajoso para el producto (por ejemplo, procesamiento y recuperación de proteínas), y el funcionamiento en paralelo es deseable para lavar y limpiar los conjuntos de TFF, la presente invención contempla un sistema de TFF (por ejemplo, un sistema de SPTFF) que está configurado para el procesamiento en serie y en paralelo, en el presente documento denominado "sistema híbrido" o "conjunto híbrido". El sistema híbrido puede funcionar en paralelo para procesos particulares (por ejemplo, lavado, equilibrio, limpieza, preparación para el almacenamiento, medición de NWP), o en serie para el procesamiento y recuperación de productos.

Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona un conjunto de filtración de flujo tangencial (TFF) (por ejemplo, un conjunto de filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF)) que comprende una pluralidad de unidades de procesamiento que están conectadas fluidamente, en el que cada unidad de procesamiento comprende un portacasetes que contiene al menos un casete de TFF, y en el que las unidades de procesamiento en el conjunto están configuradas para el procesamiento en paralelo y/o en serie; un primer canal conectado a una entrada de alimentación que se extiende a través de la pluralidad de unidades de procesamiento; un segundo canal conectado a una salida de retenido que se extiende a través de la pluralidad de unidades de procesamiento; un canal de permeado que se extiende a través de la pluralidad de unidades de procesamiento; y una o más válvulas ubicadas en el primer canal o en el segundo canal entre dos unidades de procesamiento adyacentes. De acuerdo con este aspecto de la invención, las válvulas alternan entre el primer canal y el segundo canal para pares consecutivos de unidades de procesamiento adyacentes, de tal manera que la pluralidad de unidades de procesamiento se procesa en paralelo cuando todas las válvulas están abiertas (Figura 2), o en serie cuando todas las válvulas están cerradas (Figura 3).

En una realización, las válvulas se construyen en el portacasetes de cada unidad de procesamiento. En otra realización, la válvula está separada del portacasetes. Preferentemente, las válvulas son válvulas sanitarias. Tal y como se usa en el presente documento, una "válvula sanitaria" es una válvula que puede mantener una conexión

estéril independientemente de si la válvula está abierta o cerrada. Normalmente, una válvula sanitaria será compatible, no tóxica, desinfectable y sin derramamiento.

Un sistema de SPTFF híbrido de la invención puede tener dos o más etapas. En una realización, un conjunto de SPTFF híbrido tiene solo dos unidades de procesamiento. Cuando solo hay dos unidades de procesamiento, se puede usar una sola válvula en el primer canal entre las dos unidades de procesamiento para alternar entre el procesamiento en serie y en paralelo. Por ejemplo, las dos unidades de procesamiento funcionan en paralelo cuando la válvula del primer canal está abierta, y funcionan en serie cuando la válvula está cerrada.

Preferentemente, los conjuntos de SPTFF híbridos de la invención incluyen tres o más (por ejemplo, cuatro, cinco, seis, siete, ocho) unidades de procesamiento. Las unidades de procesamiento se pueden apilar (por ejemplo, apilarse verticalmente) para formar un conjunto apilado.

Cuando hay tres o más unidades de procesamiento, las válvulas en el primer canal se alternan con válvulas en el segundo canal entre pares consecutivos de unidades de procesamiento adyacentes (por ejemplo, una serie de tres unidades de procesamiento, en la que la primera y segunda unidades de procesamiento en la serie constituyen un primer par de unidades de procesamiento adyacentes, y la segunda y tercera unidades de procesamiento en la serie constituyen un segundo par de unidades de procesamiento adyacentes, en la que el primer y el segundo par de unidades de procesamiento se ordenan consecutivamente en la serie). Por ejemplo, un conjunto de SPTFF híbrido que tiene tres unidades de procesamiento tiene preferiblemente una válvula posicionada en el primer canal entre la primera y segunda unidades de procesamiento en la serie, mientras se coloca una segunda válvula en el segundo canal entre la segunda y tercera unidades de procesamiento de la serie (ver, por ejemplo, Figuras 2 y 3). En otro ejemplo, un conjunto de SPTFF híbrido que tiene una serie de cinco unidades de procesamiento tiene válvulas en el primer canal entre la primera y segunda unidades de procesamiento y entre las unidades de procesamiento tercera y cuarta de la serie, mientras que las válvulas se colocan en el segundo canal entre la segunda y tercera unidades de procesamiento y la cuarta y quinta unidades de procesamiento de la serie.

La Figura 1 representa un conjunto de SPTFF sin válvula que tiene tres unidades de procesamiento **1, 2, 3** que están conectadas fluidamente, un primer canal **4** que se extiende desde una entrada de alimentación **5** a través de cada una de las unidades de procesamiento **1, 2, 3,** un segundo canal **6** que se extiende a través de las unidades de procesamiento **1,2, 3** y está conectado a una salida de retenido **7,** y un canal de permeado **8** que se extiende a través de las unidades de procesamiento **1, 2, 3.** Las flechas verticales muestran la dirección de las trayectorias de flujo para la alimentación, el retenido y el permeado, mientras que las flechas horizontales muestran la dirección de la trayectoria de flujo a través de las unidades de procesamiento. En ausencia de válvulas en el primer y segundo canales, la alimentación se distribuye de forma paralela a las tres unidades de procesamiento a través del primer canal, mientras que el retenido de cada una de las unidades de procesamiento fluye a través del segundo canal y sale del conjunto a través de la salida de retenido.

Las Figuras 2 y 3 representan un conjunto de SPTFF similar que tiene tres unidades de procesamiento **1, 2** y **3** que están conectadas fluidamente, excepto que los conjuntos en las Figuras 2 y 3 contienen, cada uno, una válvula **9** en el primer canal entre unidades de procesamiento adyacentes **1, 2** y una válvula **10** en el segundo canal entre un par consecutivo posterior de unidades de procesamiento adyacentes **2, 3.** Las piezas de carrete sin válvula **11** están ubicadas en el segundo canal **6** y el canal de permeado **8** entre las unidades de procesamiento **1** y **2,** y en el primer canal **4** y el canal de permeado **8** entre las unidades de procesamiento **2** y **3.** En la Figura 2, la válvula **9** en el primer canal y la válvula **10** en el segundo canal están abiertos para permitir el procesamiento paralelo de las unidades de procesamiento **1, 2, 3** (por ejemplo, para lavar o limpiar el conjunto). Por el contrario, la válvula **9** en el primer canal y la válvula **10** en el segundo canal en la Figura 3 están cerrados para permitir el procesamiento en serie de las tres unidades de procesamiento **1, 2, 3** (por ejemplo, para el procesamiento y recuperación de productos).

En algunas realizaciones, cada válvula en el conjunto híbrido tiene una pieza de carrete correspondiente ubicada en un canal diferente entre las mismas unidades de procesamiento. En general, la pieza de carrete es un conducto abierto con extremos sanitarios que conecta el canal de retenido desde un soporte del proceso al canal de alimentación del siguiente soporte del proceso, o conecta los canales permeables de los soportes de proceso adyacentes. Preferentemente, la longitud de la pieza de carrete se elige para que coincida con la de la válvula sanitaria para que el conjunto tenga una altura equilibrada. Una pieza de carrete ejemplar para un conjunto de SPTFF híbrido descrito en el presente documento se representa en la Figura 4. La pieza de carrete en la Figura 4 incluye un cuerpo cilíndrico abierto **1** capaz de actuar como un conducto de fluido con bridas **2** ubicadas en ambos extremos. En algunas realizaciones, el conjunto híbrido puede tener una válvula en el primer canal y una pieza de carrete en el segundo canal entre la primera y segunda unidades de procesamiento en una serie de dos unidades de procesamiento. Como alternativa o adicionalmente, el conjunto puede tener una pieza de carrete en el primer canal y una válvula en el segundo canal entre las mismas dos unidades de procesamiento adyacentes. Por ejemplo, en un conjunto de SPTFF híbrido que tiene tres unidades de procesamiento, puede tener una válvula en el primer canal y una pieza de carrete en el segundo canal entre la primera y segunda unidades de procesamiento, y una válvula en el segundo canal y una pieza de carrete en el primer canal entre la segunda y tercera unidades de procesamiento (véase, por ejemplo, Figuras 2 y 3).

Preferentemente, el conjunto de SPTFF híbrido está en un recipiente (por ejemplo, alojamiento) que protege el conjunto y sus componentes del entorno externo. Por ejemplo, el conjunto (por ejemplo, conjunto apilado) se puede insertar en un recipiente rígido que aplica una fuerza de compresión para sellar el conjunto del entorno externo. El recipiente desechable (por ejemplo, un soporte rígido) puede incluir tubos (por ejemplo, tubos desechables) en cada extremo para hacer conexiones (por ejemplo, conexiones asépticas) a los recipientes de alimentación y de producto (por ejemplo, contenedores, bolsas), respectivamente, de modo que un operario del conjunto híbrido puede alternar entre el funcionamiento en serie y en paralelo sin abrir el sistema al entorno externo ni/o quitar dispositivos de los soportes.

Sistemas de SPTFF desechables

Tradicionalmente, un proceso de TFF implica una validación costosa y que requiere mucho tiempo tanto del sistema de TFF como de la limpieza de casetes. El uso de componentes desechables eliminaría la necesidad de limpiar la membrana y el sistema, además de mitigar el riesgo de traspaso del producto de un lote a otro. Estos conjuntos son una trayectoria de flujo de TFF completa, autónoma que consiste en un recipiente de proceso, tubos, conectores y colectores de casete desechables que eliminan el contacto del fluido con cualquier componente reutilizable. El uso de componentes desechables en el procesamiento de TFF proporciona muchos beneficios sin sacrificar los procesos de fabricación robustos.

Los conjuntos de SPTFF tienen las ventajas de simplicidad (por ejemplo, sin tanque, sin reciclaje de retenido, sin deslizamiento de control) y facilidad de uso sobre los aparatos de TFF por lote convencionales. Las características de simplicidad y facilidad de uso de los conjuntos de SPTFF se pueden mejorar haciendo conjuntos de SPTFF desechables de uso único que puedan facilitar la instalación plug-and-play y el fácil desmontaje de los componentes de la trayectoria de flujo, y no requieran limpieza o desinfección entre operaciones.

De este modo, en otra realización, la invención se refiere a un conjunto de filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF) desechable, que comprende uno o más componentes desechables, en el que las superficies de contacto de fluido en los componentes desechables están contenidas (por ejemplo, encerradas) en un recipiente desechable (por ejemplo, un recipiente desechable sellado). Preferentemente, el recipiente desechable (por ejemplo, un soporte rígido) incluye tubos (por ejemplo, tubos desechables) en cada extremo para hacer conexiones (por ejemplo, conexiones asépticas) a los recipientes de alimentación y de producto (por ejemplo, contenedores, bolsas), respectivamente.

Normalmente, un conjunto de SPTFF desechable de la invención incluye una línea de alimentación desechable, un casete de TFF desechable, un portacasetes de TFF desechable, una línea de retenido desechable y una válvula de retenido desechable, o una combinación de las mismas. Los componentes y el recipiente desechables están hechos de materiales desechables (por ejemplo, plástico, caucho, metal). Preferentemente, los componentes y el recipiente desechables están hechos de plástico. Un conjunto de SPTFF desechable ejemplar de la invención se representa en la Figura 5. El conjunto de SPTFF desechable en la Figura 5 tiene dos unidades de procesamiento **1, 2.** Las flechas horizontales indican la dirección del flujo del líquido de alimentación a través de los casetes de TFF desechables **3** en cada unidad de procesamiento, mientras que las flechas verticales muestran la dirección de la trayectoria de flujo entre las unidades de procesamiento **1, 2.** Revestimientos desechables **4** se colocan adyacentes a los casetes de TFF desechables **3.** Otros componentes que se muestran incluyen una entrada de alimentación desechable **5** conectada a un canal de alimentación desechable **6,** una salida de retenido desechable **7,** una salida de permeado desechable **8** y placas de soporte desechables **9.**

Los componentes desechables del conjunto de SPTFF son bien conocidos y están disponibles comercialmente. Los componentes desechables ejemplares para conjuntos de SPTFF incluyen, pero sin limitación, componentes de conjuntos Flexware® para Mobius® FlexReady Solution para TFF (EMD Millipore Corporation, Billerica, MA). Otros componentes desechables para SPTFF como conjuntos incluyen, por ejemplo, componentes de los conjuntos de TFF Allegro™ (Pall Corporation, Port Washington, NY).

Normalmente, Las líneas de alimentación y de retenido desechables están hechas de tubos desechables. En una realización, la línea de retenido desechable comprende además una línea T (por ejemplo, una línea T desechable) para la adición de tampón en línea (por ejemplo, para un modo de funcionamiento tipo diafiltración).

En una realización, el conjunto de SPTFF desechable incluye una válvula de retenido desechable que es una válvula de pellizco (por ejemplo, válvula de diafragma) para tubos desechables. La válvula de pellizco puede ser desechable o extraíble/reutilizable. Preferentemente, la válvula es de bajo cizallamiento y sanitaria (por ejemplo, compatible, no tóxica, desinfectable, sin derramamiento).

En ciertas realizaciones, el conjunto de SPTFF desechable comprende además un sensor de presión desechable. En otras realizaciones, el conjunto de SPTFF desechable comprende un diafragma desechable para un sensor de presión, a través del que se controla la presión con un sensor reutilizable.

En una realización particular, el conjunto de SPTFF desechable comprende una pluralidad de unidades de procesamiento que están conectadas fluidamente, en el que cada unidad de procesamiento comprende al menos un

casete de TFF en un portacasetes. En una realización adicional, la pluralidad de unidades de procesamiento está apilada (por ejemplo, apilada verticalmente) para producir un conjunto apilado. Por ejemplo, las unidades de procesamiento se pueden apilar para su uso con placas desviadoras (por ejemplo, placas separadoras para soportes Pellicon® 2 Mini (EMD Millipore, Billerica, MA)). El conjunto apilado se puede insertar en un recipiente rígido que aplicaría una fuerza de compresión para sellar el conjunto del entorno externo y evitar el flujo de derivación desde el lado de la membrana aguas arriba (alimentación/retenido) hacia el lado de la membrana aguas abajo (permeado), produciendo así un recipiente desechable sellado.

El conjunto de SPTFF desechable puede comprender también una o más placas finales desechables (por ejemplo, placas finales de retenido desechables). Por ejemplo, los conjuntos de SPTFF desechables de mayor tamaño (por ejemplo, conjuntos con un área de filtración mayor a 5 m^2) pueden incluir una placa final de alimentación desechable y una placa final de retenido desechable que pasaría por alto el soporte del proceso pero que aún permitiría que la fuerza de compresión en el soporte trabaje y selle los casetes.

En algunas realizaciones, uno o más de los componentes desechables en el conjunto de SPTFF desechable pueden ser reemplazables (por ejemplo, capaz de instalarse por plug-and-play y desmontarse).

Preferentemente, el conjunto de SPTFF desechable se desinfecta (por ejemplo, esteriliza) antes de su uso en un proceso de SPTFF. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente los métodos adecuados para desinfectar los conjuntos de SPTFF basándose en la compatibilidad del método de desinfección con el material o materiales en el conjunto. Los métodos de desinfección ejemplares incluyen el tratamiento del conjunto con un agente de desinfección adecuado, tal como, por ejemplo, radiación gamma, óxido de etileno (ETO), lejía (por ejemplo, Clorox), cloro (por ejemplo, NaOCl), peróxido, ácido (por ejemplo, ácido peracético), base (por ejemplo, NaOH), formaldehído (por ejemplo, solución de formalina) o calor, o una combinación apropiada de los mismos.

La instalación de un conjunto de SPTFF desechable implica por lo general establecer conexiones asépticas entre el conjunto de SPTFF desechable y los recipientes de alimentación y producto en los extremos opuestos. Por ejemplo, los tubos desechables de la línea de alimentación para el conjunto de SPTFF se pueden conectar a un recipiente de alimentación y los tubos desechables de la línea de retenido para el conjunto de SPTFF se pueden conectar a un recipiente de producto.

En consecuencia, en otra realización, la invención se refiere a un método para instalar un conjunto de filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF) desechable que comprende establecer una primera conexión aséptica entre una línea de alimentación de un conjunto de SPTFF desechable y un recipiente de alimentación, y establecer una segunda conexión aséptica entre una línea de retenido del conjunto de SPTFF desechable y un recipiente de producto.

Conjuntos de SPTFF escalables y procesos

Los sistemas de SPTFF a pequeña escala se usan por lo general para pruebas y análisis, mientras que los sistemas de SPTFF a gran escala se usan comúnmente en operaciones de fabricación. Existe una necesidad existente de sistemas escalables que puedan hacer la transición entre pruebas a pequeña escala y fabricación a gran escala. Tales sistemas escalables se pueden operar preferentemente usando los componentes existentes, disponibles comercialmente sin la necesidad de rediseñar el sistema.

El escalado lineal representa un medio para lograr la ampliación o reducción de los conjuntos de SPTFF al tiempo que garantiza que el rendimiento entre las escalas más grandes y más pequeñas sea comparable (véase, por ejemplo, van Reis y col., "Ultrafiltración de escala lineal" Biotecnología y Bioingeniería 55(5): 737-746 (1997), cuyos contenidos se incorporan al presente documento por referencia). Tal y como se usa en el presente documento, "escalado ascendente" se refiere al aumento de la capacidad de procesamiento de un conjunto de SPTFF mientras se mantiene el tiempo de residencia de la muestra y la longitud de la trayectoria de flujo, y "escalado descendente" se refiere a la disminución de la capacidad de procesamiento de un conjunto de SPTFF mientras se mantiene tanto el tiempo de residencia de la muestra como la longitud de la trayectoria de flujo (por ejemplo, para desarrollo de procesos y resolución de problemas).

De este modo, en una realización, la invención se refiere a un método para aumentar la capacidad de procesamiento de un conjunto de filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF), que comprende las etapas de aumentar el área de membrana de filtración en un conjunto de SPTFF; y aumentar el volumen de la solución de alimentación que se entrega al conjunto de SPTFF en una cantidad que sea proporcional al aumento del área de membrana de filtración (por ejemplo, aumentando el flujo volumétrico). El flujo volumétrico se puede aumentar, por ejemplo, usando una bomba o aspiradora para aplicar presión, o usando la gravedad. De acuerdo con este aspecto de la invención, se mantiene tanto el tiempo de residencia de la solución de alimentación en el conjunto de SPTFF como la longitud de la trayectoria de flujo.

El área de membrana de filtración se puede aumentar mientras se mantiene la longitud de la trayectoria de flujo reemplazando uno o más casetes en el conjunto con un número igual de casetes que tienen un área de membrana de filtración mayor, agregando casetes adicionales al conjunto, o una combinación de los dos. Por ejemplo, uno o más

casetes (por ejemplo, minicasetes) que tienen un área de filtración efectiva de, por ejemplo, 0,05 m^2 o 0,1 m^2 en un conjunto de SPTFF de pequeña escala, pueden reemplazarse por un número igual de casetes de TFF más grandes con un área de filtración efectiva de, por ejemplo, 1,0 m^2 o 2,5 m^2 para aumentar el área de filtración general en el conjunto. Normalmente, hasta aproximadamente 10 m^2 de área de filtración efectiva se puede lograr a cada lado del segmento de colector en una unidad de procesamiento. El área de filtración efectiva se puede agregar en paralelo o en serie.

La Figura 6 representa un conjunto de SPTFF escalable que tiene dos unidades de procesamiento **1, 2,** teniendo cada unidad de procesamiento tres casetes de TFF **3.** El escalado del conjunto se puede lograr sin alterar la longitud de la trayectoria de flujo a través de unidades de procesamiento **1, 2** reemplazando uno o más de los casetes de TFF **3** en cada unidad de procesamiento con un número igual de casetes de TFF con un área de membrana de filtración mayor (para el escalado ascendente) o menor (para el escalado descendente). Como alternativa, el escalado del conjunto se puede lograr sin alterar la longitud de la trayectoria de flujo agregando o restando casetes de TFF (por ejemplo, casetes de TFF que tienen la misma área efectiva de filtración) a o de cada unidad de procesamiento, de modo que cada unidad de procesamiento contendrá de 1 a aproximadamente 10 casetes de TFF.

Conjuntos SPTFF que comprenden sellos mecánicos para el procesamiento en serie

El procesamiento en serie de un sistema de SPTFF se puede lograr también utilizando un sello mecánico (por ejemplo, una placa rígida, una junta flexible) que se coloca en el canal que sirve como línea de alimentación entre dos unidades de procesamiento adyacentes que se procesan en paralelo. De acuerdo con este aspecto de la invención, el sello mecánico puede evitar que el flujo de alimentación se distribuya a las unidades de procesamiento adyacentes, permitiendo que el retenido de la primera unidad de procesamiento fluya a la unidad de procesamiento adyacente posterior como su alimentación. Como resultado, las dos unidades de procesamiento se procesan en serie.

La Figura 7 representa un conjunto de SPTFF que tiene tres unidades de procesamiento **1, 2** y **3** que están fluidamente conectadas. Un primer sello **9** se sitúa en el primer canal **4** que está conectado a la entrada de alimentación **5** entre las unidades de procesamiento adyacentes **1, 2** y un segundo sello **10** se sitúa en el segundo canal **6** entre un par consecutivo posterior de unidades de procesamiento adyacentes **2, 3** para permitir el procesamiento en serie de las tres unidades de procesamiento **1, 2, 3** (por ejemplo, para el procesamiento y recuperación de productos). Las piezas de carrete **11** se colocan en el segundo canal **6** y canal de permeado **8** entre las unidades de procesamiento **1** y **2,** y en el primer canal **4** y canal de permeado **8** entre las unidades de procesamiento **2** y **3.** En ausencia de los sellos, el filtrado (permeado) puede pasar directamente de una unidad de procesamiento a la otra. Por el contrario, cuando los sellos están presentes, se evita que la alimentación fluya directamente de la primera unidad de procesamiento **1** a la segunda unidad de procesamiento **2.** Por consiguiente, el retenido de la primera unidad de procesamiento **1** sirve como alimentación para la segunda unidad de procesamiento **2,** asegurando así el procesamiento en serie.

En consecuencia, en otra realización, la invención se refiere a un método para agregar una unidad de procesamiento a un conjunto de filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF). El método comprende establecer una conexión fluida entre una primera unidad de procesamiento en el conjunto de SPTFF (por ejemplo, una unidad de procesamiento en el conjunto que está conectada a una salida de retenido) y una segunda unidad de procesamiento que se agregará al conjunto de SPTFF (por ejemplo, una unidad de procesamiento aislada o una primera unidad de procesamiento en una serie de dos o más unidades de procesamiento que se agregarán al conjunto). La primera y segunda unidades de procesamiento contienen cada una un portacasetes que contiene al menos un casete de TFF y están conectadas fluidamente entre sí por uno o más canales de fluido. Preferentemente, la primera y segunda unidades de procesamiento están conectadas fluidamente por un primer canal conectado a una entrada de alimentación, un segundo canal conectado a una salida de retenido y un canal de permeado.

El método implica además la etapa de colocar un sello mecánico en el primer canal entre la primera y segunda unidades de procesamiento, evitando así que la alimentación en el primer canal en la primera unidad de procesamiento fluya directamente hacia la segunda unidad de procesamiento y asegurando que la primera y la segunda unidad de procesamiento se procesen en serie (Figura 7). Por ejemplo, el sello mecánico se puede colocar (por ejemplo, insertado, incluido) entre las bridas de dos cilindros conectados que forman parte del canal de alimentación de un conjunto de SPTFF entre dos unidades de procesamiento adyacentes.

Los sellos mecánicos adecuados para su uso en un conjunto de SPTFF de la invención son bien conocidos. En una realización, el sello mecánico es una junta, tal como, por ejemplo, una junta que cierra una abertura o una junta que tiene una longitud suficiente para cerrar cualquier volumen muerto entre la abertura y un primer paso en un colector. Preferentemente, la junta es flexible y sanitaria (por ejemplo, una junta que no se derrama, lavable, desinfectable, y tiene pocas partes extraíbles). La junta puede incluir un material elastomérico o metal (por ejemplo, una lámina de metal). Una junta ejemplar para un conjunto de SPTFF de acuerdo con este aspecto de la invención es parte# A84MP-G de Newman Gasket Co., Líbano, OH.

Sistemas de filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF) modulares adaptables

En otras realizaciones, la invención se refiere a un conjunto de filtración de flujo tangencial de un solo paso (SP-TFF)

modular adaptable. Típicamente, el conjunto modular adaptable comprende al menos una unidad de procesamiento que comprende un portacasetes que contiene al menos un casete de TFF; un primer canal conectado a una entrada de alimentación; un segundo canal conectado a una salida de retenido; un canal de permeado; y una o más válvulas, sellos mecánicos o una combinación de los mismos, entre unidades de procesamiento adyacentes en el conjunto, asegurando así que las unidades de procesamiento en el conjunto se puedan procesar en serie.

Tal y como se usa en el presente documento, "adaptable" significa que la capacidad de procesamiento de un conjunto modular se puede aumentar o disminuir para lograr los parámetros de rendimiento deseados, tal como, aunque sin limitarse a, un nivel deseado de limpieza del conjunto, procesamiento de objetivos mejorado y reducción de la variabilidad del lote. La capacidad de procesamiento del conjunto adaptable se puede aumentar o disminuir al, por ejemplo, agregar o quitar una o más unidades de procesamiento hacia o desde el conjunto. Como alternativa o, además, la capacidad de procesamiento del conjunto adaptable se puede aumentar o disminuir agregando o restando casetes de TFF de una o más unidades de procesamiento en el conjunto, y/o reemplazando uno o más casetes de TFF en una o más unidades de procesamiento en el conjunto con un número igual de casetes de TFF con un área de filtración de membrana diferente.

"Modular" se refiere a un conjunto adaptable que comprende uno o más componentes recurrentes que se pueden agregar o quitar del conjunto para alterar la capacidad de procesamiento. Dichos componentes recurrentes incluyen, por ejemplo, unidades de procesamiento y casetes de TFF.

De conformidad con la invención, la al menos una unidad de procesamiento en el conjunto puede conectarse fluidamente a una o más unidades de procesamiento adicionales (por ejemplo, estableciendo una conexión aséptica), como se ha descrito en el presente documento. Por ejemplo, aproximadamente 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, etc., unidades de procesamiento se pueden agregar a un conjunto modular adaptable que ya contiene 1, 2 o 3 unidades de procesamiento.

En algunas realizaciones, la unidad de procesamiento también puede acomodar uno o más casetes de TFF adicionales. Por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, etc., casetes de TFF se pueden agregar a una unidad de procesamiento que contiene 1, 2 o 3 casetes de TFF. En una realización, la unidad de procesamiento puede acomodar hasta aproximadamente 10 casetes de TFF. Los casetes de TFF que se agreguen pueden tener la misma, o una diferente, área de membrana de filtración como los casetes de TFF ya presentes en la unidad de procesamiento.

En realizaciones adicionales, el al menos un casete de TFF en cada unidad de procesamiento puede reemplazarse con uno o más casetes TFF que tienen un área de membrana de filtración diferente. Por ejemplo, si el casete de TFF en una unidad de procesamiento tiene un área de filtración efectiva de 0,1 m^2, se puede reemplazar con casetes de TFF más grandes que tengan un área de filtración efectiva de, por ejemplo, 2,5 m^2. El área de filtración efectiva se puede agregar en paralelo o en serie.

En una realización, el conjunto modular adaptable comprende una o más válvulas entre las unidades de procesamiento adyacentes, como se ha descrito en el presente documento anteriormente para los sistemas de SPTFF híbridos de la invención. La presencia de las válvulas asegura que las unidades de procesamiento en el conjunto adaptable puedan procesarse en serie cuando las válvulas están cerradas, lo que puede ser ventajoso para el procesamiento de muestras, o en paralelo cuando las válvulas están abiertas, lo que es útil para limpiar el conjunto.

En una realización alternativa, el conjunto modular adaptable comprende uno o más sellos entre las unidades de procesamiento adyacentes, como se ha descrito en el presente documento anteriormente para conjuntos SPTFF de la invención que comprenden sellos mecánicos. La presencia de los sellos asegura que las unidades de procesamiento en el conjunto adaptable se procesen en serie, lo que es útil para aplicaciones de procesamiento de muestras.

Las diversas realizaciones descritas en el presente documento con respecto a los sistemas de SPTFF híbridos, desechables y escalables de la invención son igualmente aplicables a los sistemas modulares adaptables de la invención.

En otra realización, la invención se refiere a un método para alterar la capacidad de procesamiento de un conjunto de SPTFF modular adaptable de la invención, que comprende agregar o quitar al menos una unidad de procesamiento en o del conjunto;

reemplazar al menos un casete de TFF en una o más unidades de procesamiento en el conjunto con un casete de TFF que tiene un área de membrana de filtración diferente; agregar o quitar al menos un casete de TFF a o desde una o más unidades de procesamiento en el conjunto; o
una combinación de los mismos.

Procesos y métodos de filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF)

La invención se refiere además a procesos y métodos para aumentar la recuperación de un producto de sistemas SPTFF y procesos y métodos para limpiar conjuntos SPTFF (denominados también en conjunto procesos y métodos

de la invención). Los sistemas de SPTFF que son particularmente adecuados para su uso en los procesos y métodos descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, la TFF de recirculación parcial, sistemas/conjuntos de SPTFF híbridos. desechables y escalables que se han descrito anteriormente en el presente documento. Otros sistemas de TFF que pueden usarse en los procesos y métodos descritos en el presente documento son bien conocidos en la técnica a la que pertenece la presente invención e incluyen, pero sin limitación, los descritos en la Patente de los Estados Unidos n.º 5.147.542, cuyos contenidos se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad, y los sistemas de TFF disponibles comercialmente por EMD Millipore Corporation (Billerica, MA) incluyendo, por ejemplo, sistemas de TFF Labscale™, sistemas de TFF Cogent M1, sistemas de TFF Cogent µScale, conjuntos Flexware para TFF, sistemas de TFF ProFlux y Sistemas de TFF Prostak. Otros sistemas de TFF disponibles comercialmente que pueden funcionar en modo de un solo paso incluyen, por ejemplo, sistemas de TFF de un solo paso Cadence™ y sistemas de TFF Allegro™ (Pall Corporation, Port Washington, NY).

Procesos para aumentar la recuperación del producto de los sistemas de SPTFF

Los métodos generales para recuperar el producto (por ejemplo, proteínas objetivo) de los sistemas de TFF por lotes utilizan por lo general una recirculación inicial a través del sistema para despolarizar las proteínas adsorbidas a las membranas de filtración y aumentar su recuperación durante una purga de aire posterior o un lavado de tampón del canal de alimentación del casete. Para conjuntos de SPTFF, sin embargo, una etapa de recirculación no puede emplearse para despolarizar las proteínas adsorbidas a las membranas de filtración sin introducir un circuito de recirculación ni eliminar la simplicidad y la facilidad de uso de los beneficios de SPTFF.

La presente invención contempla, en una realización, procesos para recuperar proteínas de la superficie de una membrana de filtración en un conjunto de filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF) usando una etapa de recuperación de retenido estática. Tal y como se usa en el presente documento, una "etapa de recuperación de retenido estática" se refiere a una etapa durante la que el flujo presurizado de líquido a través del sistema de SPTFF se detiene para permitir que el permeado en el sistema fluya hacia atrás a través de las membranas de filtración por ósmosis. De acuerdo con este aspecto de la invención, el flujo de permeado hacia atrás a través de las membranas empuja las proteínas fuera de las superficies de la membrana y hacia el canal de alimentación. Las proteínas eliminadas de las membranas pueden ser desplazadas posteriormente del canal de alimentación, por ejemplo, utilizando una purga de aire estándar o un lavado de tampón.

Por consiguiente, la invención se refiere, en una realización, a un proceso para recuperar proteínas de la superficie de una membrana de filtración en un conjunto de filtración de flujo tangencial de un solo paso (SPTFF). El proceso de recuperación de proteínas comprende las etapas de introducir una alimentación de líquido que comprende proteínas en un canal de alimentación en un conjunto de SPTFF; pasar la alimentación de líquido a través de una membrana de filtración a lo largo del canal de alimentación, separando así la alimentación de líquido en un retenido y un permeado; detener el flujo del líquido de alimentación a través de la membrana durante un período de tiempo suficiente para permitir que el permeado se difunda hacia atrás a través de la membrana por ósmosis, desplazando así las proteínas de la superficie de la membrana de vuelta al canal de alimentación; y recuperar las proteínas desplazadas del canal de alimentación.

El flujo de líquido se detiene durante la etapa de recuperación estática durante un período de tiempo que es suficiente para permitir que el permeado elimine la cantidad deseada de proteína objetivo de las superficies de la membrana, normalmente de al menos aproximadamente 5 a aproximadamente 15 minutos. Una persona de habilidad ordinaria, a la que pertenece la invención, puede determinar fácilmente una duración adecuada para la etapa de recuperación estática.

Los métodos para recuperar proteínas del canal de alimentación de un conjunto de SPTFF son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, lavar el canal de alimentación con un líquido (por ejemplo, agua, tampón) o dispensar aire a presión a través del canal de alimentación, también conocido como "purga de aire".

El permeado en el conjunto puede ser permeado líquido o permeado seco (por ejemplo, un aire seco o permeado al vacío). Cuando el permeado es un permeado seco, el proceso puede incluir además la etapa de introducir un líquido (por ejemplo, agua, tampón) al permeado seco para facilitar la difusión del permeado a través de las membranas de filtración.

Métodos de limpieza de sistemas de SPTFF

Se requiere una limpieza de rutina de los conjuntos TFF para evitar el arrastre de lote a lote y restaurar la membrana para la consistencia del proceso de lote a lote. Los sistemas de lotes recirculan los agentes de limpieza a través del sistema para garantizar una limpieza adecuada. Sin embargo, la recirculación de agentes de limpieza no puede emplearse para la configuración de flujo SPTFF sin introducir un circuito de recirculación ni eliminar la simplicidad y la facilidad de uso de los beneficios de la SPTFF. Por consiguiente, existe la necesidad de mejorar los métodos de limpieza de los conjuntos de SPTFF que restauran los conjuntos de SPTFF a los niveles deseados de limpieza en ausencia de recirculación de agentes de limpieza.

La presente invención contempla, en una realización, métodos de limpieza de conjuntos de SPTFF que incluyen una etapa de limpieza estática. Tal y como se usa en el presente documento, la "etapa de limpieza estática" se refiere a una etapa durante la que el flujo presurizado de líquido a través del sistema de SPTFF se detiene para permitir el agente de limpieza (por ejemplo, NaOH) en el sistema se difunda por ósmosis a través de los casetes de TFF y las membranas de filtración. Como se ha descrito en el presente documento, se ha utilizado con éxito un método de limpieza que emplea una etapa de limpieza estática para limpiar un conjunto de SPTFF después de la inmunoglobulina intravenosa (IGIV).

La etapa de limpieza estática tiene una duración (por ejemplo, normalmente de al menos aproximadamente 30 a aproximadamente 60 minutos) que es suficiente para permitir que el agente de limpieza elimine los contaminantes en el sistema (por ejemplo, por hidrólisis). Una persona de habilidad ordinaria en la materia a la que pertenece la invención puede determinar fácilmente una duración adecuada para la etapa de limpieza estática.

En una realización, la invención proporciona un proceso para limpiar un conjunto de TFF (por ejemplo, un conjunto de SPTFF, un conjunto de TFF por lotes), que comprende las etapas de lavar un líquido que carece de agente de limpieza (por ejemplo, agua, tampón) a través de un canal de alimentación en el conjunto de TFF durante un período de tiempo suficiente para permitir que el líquido desplace el producto desde las superficies de las membranas de filtración en el conjunto y fuera del canal de alimentación; lavar posteriormente el canal de alimentación en el conjunto con una solución de limpieza que comprende un agente de limpieza, eliminando así el producto desplazado del canal de alimentación; detener el flujo de líquido a través del conjunto durante un período de tiempo suficiente para permitir que el agente de limpieza alcance las superficies internas del conjunto y se difunda en depósitos de suciedad en la membrana de filtración, disolviendo así los depósitos de suciedad; y lavar el conjunto con un líquido que carece del agente de limpieza para eliminar el agente de limpieza residual del conjunto.

Los métodos ejemplares para lavar un conjunto de SPTFF con un líquido (por ejemplo, tampón, agua, solución de limpieza) son conocidos en la técnica.

Las personas de habilidad ordinaria en esta materia pueden seleccionar fácilmente uno o varios agentes de limpieza apropiados para eliminar el tipo particular de uno o más contaminantes o uno o más ensuciadores (por ejemplo, proteína adsorbida, restos celulares, lípidos, polisacáridos, coloides orgánicos, depósitos minerales, complejos metálicos) que se buscan eliminar de las membranas en el sistema de SPTFF. Los agentes de limpieza ejemplares para sistemas de SPTFF incluyen, pero sin limitación, NaOH, Tergazyme®, NaOCl, Triton® X-100, H_3PO_4, SDS, ácido cítrico, HNO_3, Tween®-80, urea y $HNO_3H_3PO_4$, así como varias combinaciones de los mismos. Preferentemente, el agente de limpieza es NaOH (por ejemplo, aproximadamente NaOH al 0,5 M).

En algunas realizaciones, el método comprende también la etapa de probar el conjunto para determinar si la superficie de las membranas de filtración se ha restaurado al nivel de limpieza deseado. Los métodos para probar la limpieza de los conjuntos de SPTFF son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, medición de la permeabilidad al agua normalizada (NWP) de casetes de TFF y membranas de filtro. Las técnicas para evaluar NWP son bien conocidas en la técnica. Como alternativa y/o, además, la limpieza de un conjunto de SPTFF se puede probar después de la limpieza lavando el sistema con una solución (por ejemplo, tampón, agua) que carece de agente de limpieza y análisis de proteína portadora residual.

Métodos de TFF de recirculación parcial de la invención

Como alternativa, en algunas realizaciones, los procesos y métodos de la invención descritos en el presente documento realizarse utilizando TFF de recirculación parcial. La TFF de recirculación parcial se refiere a un método de filtrar una alimentación de líquido, que comprende pasar una alimentación de líquido a través de un sistema de filtración de flujo tangencial (TFF), recuperar el permeado y una porción del retenido del sistema en recipientes separados sin recirculación a través del sistema de TFF, y recircular el resto del retenido a través del sistema de TFF al menos una vez. La recirculación de todo o parte del producto retenido durante el arranque proporciona un método por el que se asegura que el sistema ha alcanzado el equilibrio y el producto retenido ha alcanzado la concentración deseada antes de recogerlo en el contenedor del producto. También proporciona una forma conveniente de responder a las alteraciones del sistema durante el procesamiento para proporcionar un proceso más robusto. La fracción de retenido que se recircula puede ajustarse mediante la modulación de la bomba o la válvula de control como una forma de sintonizar el sistema para asegurar una concentración constante de retenido y/o un flujo constante de retenido al contenedor de recolección del producto en cada carrera, incluso si la concentración de proteína de la materia prima, la nueva permeabilidad de membrana, el ensuciamiento de membrana, la permeabilidad de la membrana, o la transferencia de masa de la membrana o la caída de presión varía de un lote a otro. Esta estrategia tiene beneficios particulares en el contexto del procesamiento continuo donde el éxito de las operaciones posteriores se basa en el resultado de un funcionamiento anterior. La recirculación del retenido puede mejorar la eficacia de la limpieza a través de un mayor caudal cruzado y reducir la solución de limpieza a través de la recirculación. Los sistemas de TFF descritos anteriormente para su uso en los métodos de SPTFF de la invención son también normalmente útiles para los métodos TFF que implican la recirculación parcial de retenido que se describen en el presente documento. Los sistemas de TFF de la invención empleados en los métodos de TFF que implican la recirculación incluyen adicionalmente al menos una bomba o válvula de control para recircular el retenido a través de todo o parte del sistema

y al menos un conducto para la recirculación (por ejemplo, transporte) del retenido.

Normalmente, en un método de TFF que implica la recirculación parcial de retenido, al menos aproximadamente el 50 % del retenido se recoge después de un solo paso, mientras que el resto del retenido se recircula. Preferentemente, aproximadamente el 10 % o menos (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %) del retenido se recircula después del primer paso a través del sistema de TFF.

La cantidad de retenido que se recircula puede controlarse usando, por ejemplo, una bomba o una válvula. Se puede usar un medidor de flujo para proporcionar un valor de proceso para que la bomba o la válvula controlen la cantidad de retenido que se recircula. De este modo, en algunas realizaciones, en los sistemas de TFF descritos en el presente documento para su uso en los métodos de TFF de recirculación parcial de la invención pueden comprender además una válvula o bomba y/o un medidor de flujo para controlar la recirculación de retenido. Preferentemente, la válvula o bomba y/o medidor de flujo se coloca en la salida del retenido o en la línea de flujo que lleva el retenido fuera del sistema al receptáculo del retenido.

El retenido que se está recirculando puede devolverse a cualquier ubicación aguas arriba en o antes del sistema de TFF. En una realización, el retenido se recircula al tanque de alimentación. En otra realización, el retenido se recircula a la línea de alimentación cerca de la bomba de alimentación antes de la entrada de alimentación en el sistema de TFF.

Métodos de diafiltración de TFF de la invención

En algunas realizaciones, los procesos y métodos descritos en el presente documento comprenden además realizar diafiltración (por ejemplo, para eliminar o disminuir la concentración de sales o solventes en la alimentación de líquido, o para lograr el intercambio de tampón). En una realización preferida, la diafiltración se realiza concentrando la alimentación de líquido (por ejemplo, por TFF) para reducir el volumen de diafiltración y luego restaurar la alimentación a su volumen inicial agregando solución de diafiltración, un proceso que se conoce en la técnica como diafiltración discontinua, o por lotes. En otra realización, la diafiltración se realiza agregando la solución de diafiltrado para retener para aumentar el volumen de diafiltración seguido de concentrar la muestra para restaurarla a su volumen original. En otra realización adicional, la diafiltración se realiza agregando la solución de diafiltración a la alimentación sin filtrar a la misma velocidad en que se elimina el permeado del sistema de TFF, un proceso que se conoce en la técnica como diafiltración continua o de volumen constante. Las soluciones de diafiltración adecuadas son bien conocidas e incluyen, por ejemplo, agua y diversas soluciones tampón acuosas.

Para realizar la diafiltración, el sistema de TFF empleado puede incluir un reservorio o recipiente para la solución de diafiltración y uno o más conductos para transportar la solución de diafiltración desde el recipiente de la solución de diafiltración hasta el tanque de alimentación de líquido.

Para evitar extremos de concentración y dilución en línea como parte del proceso de diafiltración (por ejemplo,> 90 %), se prefiere inyectar el diafiltrado en múltiples secciones del conjunto de filtración para restaurar el flujo en la sección retenida al mismo flujo que en la alimentación inicial. Esto requiere hacer coincidir la velocidad de adición del tampón de diafiltrado con la velocidad de eliminación del permeado. Un método preferido es usar una sola bomba con múltiples cabezales de bomba que contengan las líneas de flujo de adición de diafiltrado y eliminación de permeado (por ejemplo, bomba peristáltica de Ismatec (Glattbrugg, Suiza). Cada cabezal de bomba tendrá velocidades de bombeo muy parecidas, por lo que este proceso será equilibrado y mantendrá un intercambio de tampón eficaz. Se recomienda hacer coincidir los flujos para cada una de las múltiples secciones utilizando bombas que contengan hasta 24 canales.

A continuación, se expone una descripción de las realizaciones ilustrativas de la invención.

Ejemplo 1: Un sistema de SPTFF híbrido para el funcionamiento de casetes en paralelo y/o en serie

Se ha desarrollado un modelo de SPTFF para evaluar y comparar la conversión, caudal de permeado y caída de presión para tres casetes dispuestos en serie y tres casetes en paralelo. El modelo se basó en el formato del dispositivo Pellicon® con membrana Ultracel 30kD y pantalla C (EMD Millipore). Las pruebas experimentales han indicado que normalmente se requieren flujos de alimentación de 0,25-0,5LMM para lograr la conversión o concentración objetivo. Las etapas de lavado de SPTFF deben realizarse a caudales más altos para reducir el tiempo. Las bombas utilizadas para el procesamiento a gran escala suelen tener intervalos de flujo de 6-10X. Dadas estas consideraciones, se seleccionó un caudal de alimentación para las etapas de lavado de 1LMM para este modelo. Cada casete se dividió en 28 elementos (~ 0,5 cm cada uno). Se supuso que las propiedades del fluido y del casete eran constantes dentro de cada elemento. La salida del elemento n se usó en la entrada al elemento n + 1. El límite inferior del modelo se definió como una presión de salida de 0 psig. El límite superior del modelo se definió como el 100 % de conversión (es decir, caudal de retenido = 0). Las entradas adicionales del modelo se definen a continuación:

Permeabilidad de membrana: aproximadamente 10 LMH/psi
Viscosidad = 1cPa

Caída de presión por elemento = $(1,56*Q + 0,255*Q^2)/28$

Nota: Caída de presión basada en datos experimentales internos de Millipore.
Caudal de alimentación = 1LMM

En este ejemplo se utilizó la especificación de volumen de lavado de permeado de 70L/m2 para dispositivos Pellicon® 2 (EMD Millipore). Los tiempos de lavado totales se calcularon para conversiones totales del 70 %, 80 %, 90 % y 100 %. Para el ejemplo en serie, el tiempo de lavado se calculó en función del caudal de permeado de la tercera etapa. Los caudales de permeado estimados se muestran en las Tablas 1 y 2. La comparación de los tiempos de lavado estimados se muestra en la Tabla 3.

Tabla 1: Caudales de Lavado Esperados para Casetes Operados En Paralelo

Conversión total (%)	Presión De Entrada (psig)	Presión De Salida (psig)	Flujo de Permeado del Segmento 1 (LMH)[1]	Flujo de Retenido (LMH)[1]
70	4,88	3,74	42,00	18,00
80	5,46	4,40	48,00	12,00
90	6,03	5,05	54,00	6,00
100	6,60	5,71	60,00	0,00
[1] Flujo basado en el área total del sistema (3X)				

Tabla 2: Caudales de Lavado Esperados para Casetes Operados En Serie

Conversión total (%)	Presión De Entrada (psig)	Presión De Salida (psig)	Flujo de Permeado del Segmento 1 (LMH)[1]	Flujo de Permeado del Segmento 2 (LMH)[1]	Flujo de Permeado del Segmento 3 LMH)[1]	Flujo de Retenido (LMH)[2]
70	10,30	0,61	74,49	36,61	14,90	18,00
80	10,66	1,72	78,36	42,05	23,58	12,00
90	11,03	2,81	82,28	47,54	32,19	6,00
100	11,44	4,00	86,70	53,70	39,61	0,00
[1] Flujo basado en el área de la etapa individual (1X) [2] Flujo basado en el área total del sistema (3X)						

Tabla 3: Tiempos y Volúmenes de Lavado Estimados para el Procesamiento de Casetes en Serie y en Paralelo

Conversión total (%)	**Funcionamiento en Paralelo**		**Funcionamiento en Serie**	
	Tiempo de lavado estimado (hr)	Volumen de lavado estimado total (L/m^2)	Tiempo de lavado estimado (hr)	Volumen de lavado estimado total (L/m^2)
70	1,67	100,00	4,70	281,82
80	1,46	87,50	2,97	178,09
90	1,3	77,78	2,17	130,48
100	1,17	70,00	1,77	106,05

Aunque el procesamiento en serie muestra una mejora general en la conversión con proteínas, requiere tiempo y volumen adicionales para lavar los casetes en comparación con el procesamiento en paralelo. El tiempo y los volúmenes de proceso adicionales aumentan el coste total del funcionamiento de la unidad. El ejemplo anterior es específico para el lavado conservante inicial previo al uso, pero los desafíos asociados con los casetes de lavado organizados en serie serán consistentes para todas las etapas de lavado. Es especialmente crítico asegurar un lavado adecuado al limpiar para garantizar una exposición adecuada a la solución de limpieza. Puesto que la conversión y la concentración de proteína esperada serán más altas en la unidad de procesamiento final, la unidad de procesamiento final suele ser la más difícil de limpiar de forma efectiva. La unidad de procesamiento final es también la más difícil de lavar. Es fundamental garantizar un lavado adecuado de esta unidad de procesamiento final durante la limpieza.

Se espera que las instalaciones de SPTFF a gran escala con casetes procesados en serie tengan una línea de permeado común. El permeado de todas las unidades de procesamiento alimenta un colector común que evita que los operarios midan los caudales de las unidades individuales. Al medir la permeabilidad al agua normalizada (NWP), el TMP y el caudal cruzado promedio disminuirán para las unidades posteriores, lo que puede dificultar las mediciones de permeabilidad al agua y evitar una evaluación adecuada de la eficacia de limpieza. Si la solución de limpieza no se lava adecuadamente a través de la tercera unidad causando una limpieza ineficaz, puede ser difícil de determinar.

Ejemplo 2: Efectividad de un Método de Limpieza para Casetes de TFF que Emplean Lavado Paralelo y una Etapa de Remojo Estático

Se llevó a cabo un estudio para evaluar la efectividad de la limpieza de los casetes de TFF mediante el empleo de una etapa de remojo estático con NaOH al 0,5 N en 20 reutilizaciones de SPTFF de los casetes. Para este estudio se utilizaron casetes Pellicon® 3 C-screen Mini con membranas Ultracel 30 KD. Los casetes de TFF se incorporaron a un sistema de SPTFF híbrido de la invención que podía funcionar en serie o en paralelo. Los casetes se limpiaron

mediante lavado en paralelo y remojo con hidróxido de sodio (NaOH) al 0,5 N durante 20 ciclos. Se realizó un ciclo adicional para lavar los casetes en serie para simular una configuración SPTFF en el que la limpieza en paralelo no era factible. Esto se hizo para determinar si había alguna diferencia en la recuperación del rendimiento de los casetes entre el vaciado de los casetes en paralelo y en serie. IgG (SeraCare Life Sciences, Inc., Milford, MA) se utilizó como alimentación modelo. Se ejecutó un proceso de SPTFF completo de 4 horas antes de cada ciclo de limpieza.

Veinte (20) ciclos durante una duración de 4 horas se realizaron a 75 ml/min (0,2LMM) en un intervalo de concentración de proteínas de 120-150 g/l para cumplir con las condiciones de escala del proceso. La presión de retenido se controló a 0,69-1,03 bar (10-15 psi) y se midió el flujo del proceso para verificar la reproducibilidad del proceso. El ciclo de limpieza consistió en lavar NaOH al 0,5 N en paralelo a un caudal de alimentación de 450 ml/min (1,4 LMM) durante 15 minutos seguido de remojo de NaOH al 0,5 N durante 45 minutos. Después de cada ciclo de limpieza, se rastreó el carbono orgánico total (TOC) del agua de lavado purificada en la línea de permeado y se midió la permeabilidad del tampón normalizado (NBP).

La eficacia de los ciclos de limpieza se evaluó y comparó utilizando los siguientes criterios:

Permeabilidad de tampón normalizada del proceso (NBP) - medida en configuración de flujo paralelo
Flujo de proceso, conversión y caída de presión;
Retención del producto; y
Recuento Orgánico Total Residual (TOC) en el Lavado De Agua Después De La Limpieza.

La recuperación de NBP se muestra en la Figura 8. La NBP de las secciones individuales se traza para mostrar mejor la eficacia de la limpieza. Los resultados de la prueba mostraron que este método de limpieza de remojo estático es efectivo para restaurar el rendimiento de la membrana con más del 90 % de recuperación de NBP después de cada ciclo de limpieza.

El flujo del proceso después de la reutilización con limpieza estática se muestra en la Figura 9. El flujo del proceso de las secciones individuales se traza para mostrar mejor la eficacia de la limpieza.

Los casetes demostraron un flujo de proceso reproducible para las tres etapas en los 20 ciclos de concentración.

Adicionalmente, el proceso mantuvo >99,8 % de retención de proteínas durante la evaluación de limpieza. Todas las muestras de TOC de lavado después de los ciclos de limpieza mostraron menos de 1 ppm de TOC.

REIVINDICACIONES

1. Un conjunto de filtración de flujo tangencial, TFF, que comprende:

una pluralidad de unidades de procesamiento apiladas (1, 2, 3) que están conectadas de manera fluida, en donde cada unidad de procesamiento (1, 2, 3) comprende un portacasetes que contiene al menos un casete de TFF, y en donde las unidades de procesamiento (1, 2, 3) en el conjunto están configuradas para procesar en paralelo y/o en serie;
un primer canal (4) conectado a una entrada de alimentación que se extiende a través de la pluralidad de unidades de procesamiento (1, 2, 3);
un segundo canal (6) conectado a una salida de retenido que se extiende a través de la pluralidad de unidades de procesamiento (1, 2, 3);
un canal de permeado que se extiende a través de la pluralidad de unidades de procesamiento (1, 2, 3);
al menos una bomba o válvula de control para recircular el retenido a través de todo o parte del conjunto;
al menos un conducto para recircular el retenido; y
una o más válvulas (9, 10), en donde cada válvula (9, 10) está ubicada en el primer canal (4) o en el segundo canal (6) entre dos unidades de procesamiento (1, 2, 3) adyacentes, y en donde las válvulas (9, 10) alternan entre el primer canal (4) y el segundo canal (6) para pares consecutivos de unidades de procesamiento (1, 2, 3) adyacentes;
en donde la pluralidad de unidades de procesamiento (1, 2, 3) se procesan en paralelo cuando las válvulas (9, 10) están abiertas, o en serie cuando las válvulas (9, 10) están cerradas.

2. El conjunto de TFF de la reivindicación 1, en donde:

el conjunto comprende, además, 1) una pieza de carrete (11) en el segundo canal entre cada par de unidades de procesamiento adyacentes, que tiene una válvula en el primer canal; o 2) una pieza de carrete (11) en el primer canal entre cada par de unidades de procesamiento adyacentes, que tiene una válvula en el segundo canal; y/o
la pluralidad de unidades de procesamiento están apiladas verticalmente; 2) el conjunto contiene dos unidades de procesamiento; 3) el conjunto contiene dos unidades de procesamiento; o 4) el conjunto contiene tres unidades de procesamiento; o 5) el conjunto contiene más de tres unidades de procesamiento; y/o
en donde las una o más válvulas son válvulas sanitarias.

3. El conjunto de TFF de la reivindicación 1, en donde el conjunto de TFF comprende componentes desechables, incluyendo los componentes desechables:

una línea de alimentación desechable en conexión fluida con el primer canal;
siendo el al menos un casete de TFF un casete de TFF desechable;
siendo el portacasetes para el al menos un casete de TFF un portacasetes desechable;
una línea de retenido desechable en conexión fluida con el segundo canal; y
una válvula de retenido desechable,

en donde las superficies de contacto con fluidos en los componentes desechables están contenidas en un recipiente desechable sellado que comprende tubos para realizar conexiones asépticas a recipientes de alimentación y de producto.

4. El conjunto de TFF de la reivindicación 3, en donde:

1) los uno o más componentes desechables están hechos de plástico; o 2) los uno o más componentes desechables son reemplazables; y/o
el conjunto comprende una pluralidad de casetes de TFF y portacasetes, en donde los portacasetes están apilados para producir un conjunto apilado; y/o
el conjunto comprende una pluralidad de portacasetes desechables, en donde los portacasetes están conectados de manera fluida en paralelo; y/o
en donde la línea de retenido comprende, además, una línea T para la adición de tampón en línea; y/o
el conjunto comprende, además, al menos uno de: 1) un sensor de presión desechable; 2) un diafragma desechable para un sensor de presión; 3) una o más placas de extremo de retenido para un conjunto apilado, en donde las placas de extremo de retenido son desechables; y 4) un recipiente de bioproceso desechable para alimentación en un soporte mecánico que permite la presurización.

5. Un proceso para recuperar proteínas de la superficie de una membrana de filtración en un conjunto de filtración de flujo tangencial, TFF, que comprende:

a) introducir una alimentación líquida que comprende proteínas en un canal de alimentación en un conjunto de TFF de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4;
b) hacer pasar la alimentación líquida a través de una membrana de filtración a lo largo del canal de alimentación, separando así la alimentación líquida en un retenido y un permeado;
c) detener el flujo de la alimentación líquida a través de la membrana durante un período de tiempo suficiente para

permitir que el permeado se difunda hacia atrás a través de la membrana mediante ósmosis, desplazando así las proteínas de la superficie de la membrana de regreso al canal de alimentación; y
d) recuperar las proteínas desplazadas del canal de alimentación.

6. El proceso de la reivindicación 5, en donde:

las proteínas se recuperan del canal de alimentación enjuagando el canal de alimentación con un líquido; o las proteínas se recuperan del canal de alimentación dispensando aire presurizado a través del canal de alimentación.

7. Un proceso para limpiar un conjunto de filtración de flujo tangencial, TFF, que comprende:

a) enjuagar un líquido que carece de agente de limpieza (p. ej., agua, tampón) a través de un canal de alimentación en un conjunto de TFF de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 durante un período de tiempo suficiente para permitir que el líquido desplace el producto de las superficies de las membranas de filtración en el conjunto al canal de alimentación;
b) enjuagar el canal de alimentación en el conjunto con una solución de limpieza que comprende un agente de limpieza, eliminando así el producto desplazado del canal de alimentación;
c) detener el flujo de líquido a través del conjunto durante un período de tiempo suficiente para permitir que el agente de limpieza alcance las superficies internas del conjunto y se difunda en los depósitos de incrustaciones en la membrana de filtración, disolviendo así los depósitos de incrustaciones; y
d) enjuagar el conjunto con un líquido que carezca de agente de limpieza para eliminar el agente de limpieza residual del conjunto.

8. El proceso de la reivindicación 7, en donde:

el proceso comprende, además, probar el conjunto para determinar si la superficie de la membrana de filtración ha sido restaurada al nivel deseado de limpieza; y/o
el agente de limpieza es NaOH.

9. Un método para instalar un conjunto de TFF desechable, que comprende:

a) establecer una primera conexión aséptica entre una línea de alimentación de un conjunto de TFF desechable de la reivindicación 3 y un recipiente de alimentación; y
b) establecer una segunda conexión aséptica entre una línea de retenido del conjunto de TFF desechable y un recipiente de producto.

10. Un método para aumentar la capacidad de procesamiento de un conjunto de TFF, que comprende:

a) aumentar el área de la membrana de filtración en un conjunto de TFF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; y
b) aumentar el flujo volumétrico de solución de alimentación que se entrega al conjunto de TFF a un nivel que sea proporcional al aumento en el área de la membrana de filtración;

en donde se mantienen el tiempo de residencia de la solución de alimentación y la longitud de la trayectoria de flujo en el conjunto de TFF.

11. El método de la reivindicación 10, en donde el área de la membrana de filtración en el conjunto aumenta 1) reemplazando al menos un casete de TFF en el conjunto con un casete de TFF más grande; o 2) agregando al menos un casete de TFF al conjunto.

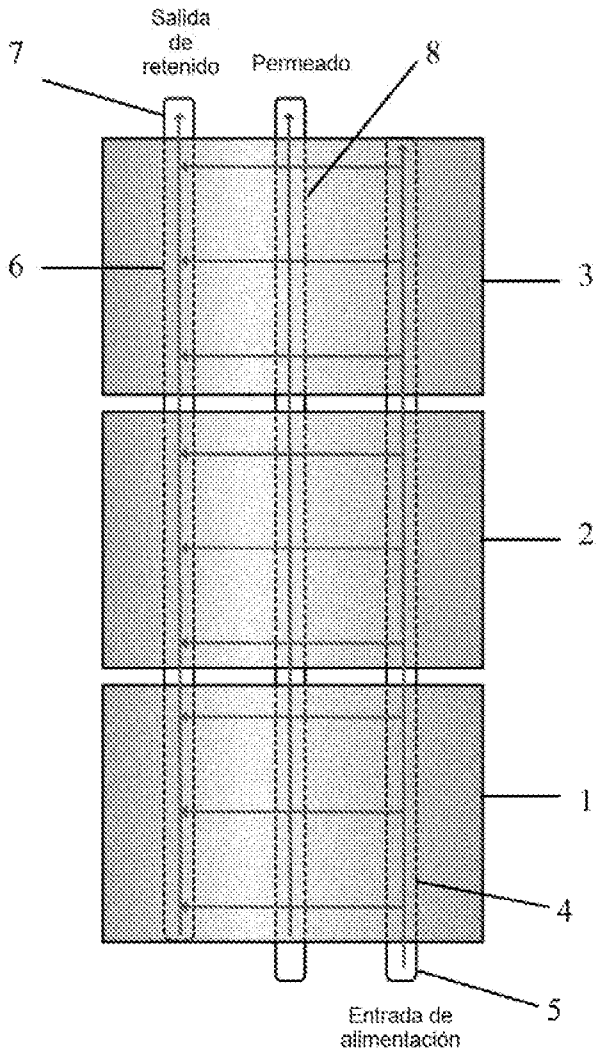

Salida de retenido
Permeado
7
8
6
3
2
1
4
5
Entrada de alimentación

FIG. 1

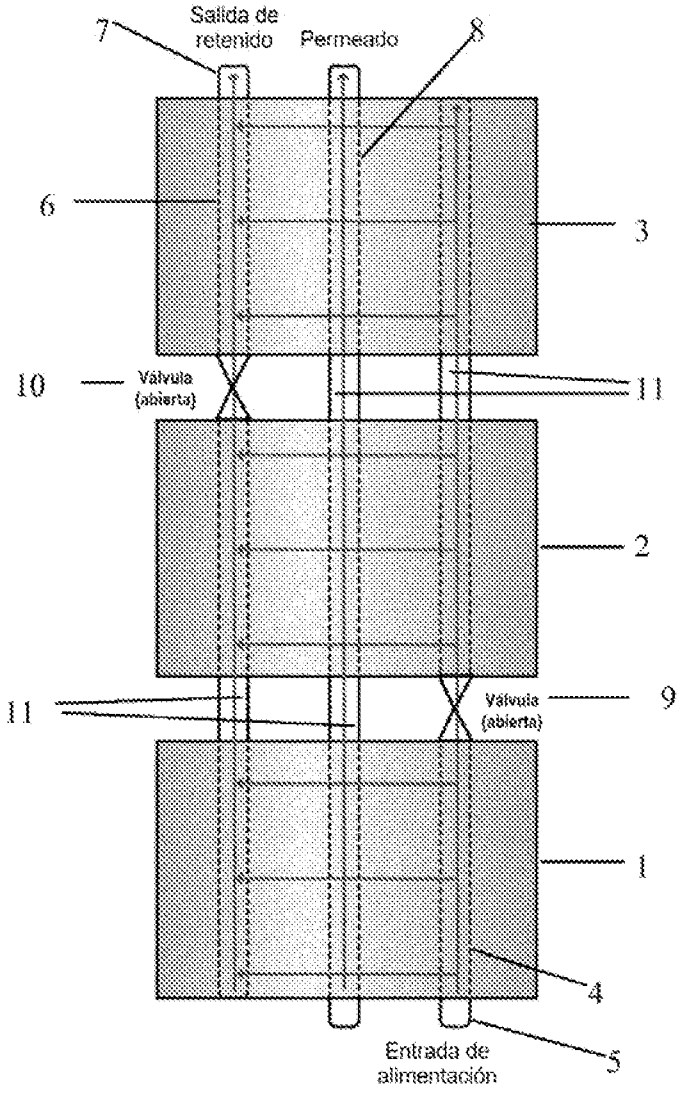

7
Salida de retenido
Permeado
8
6
3
10
Válvula (abierta)
11
2
11
Válvula (abierta)
9
1
4
Entrada de alimentación
5

FIG. 2

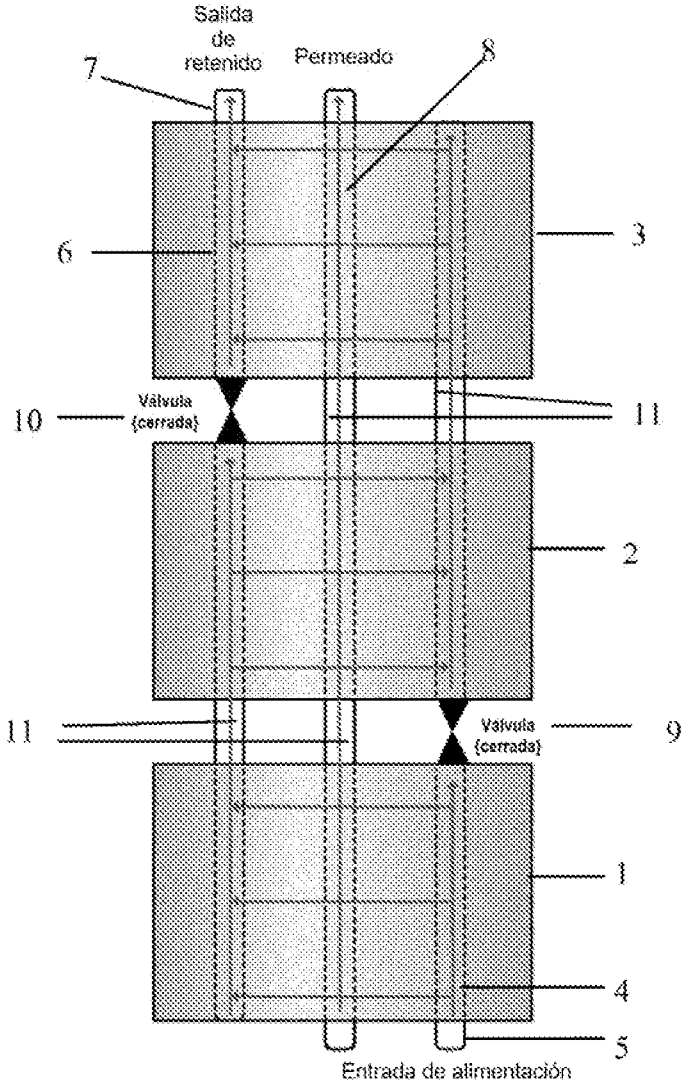

Salida de retenido
Permeado
7
8
6
3
10
Válvula (cerrada)
11
2
11
Válvula (cerrada)
9
1
4
5
Entrada de alimentación

FIG. 3

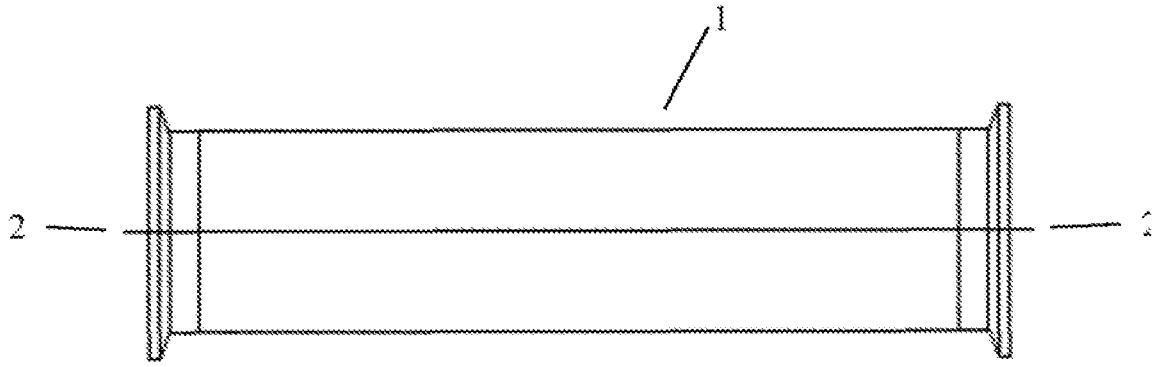


FIG. 4

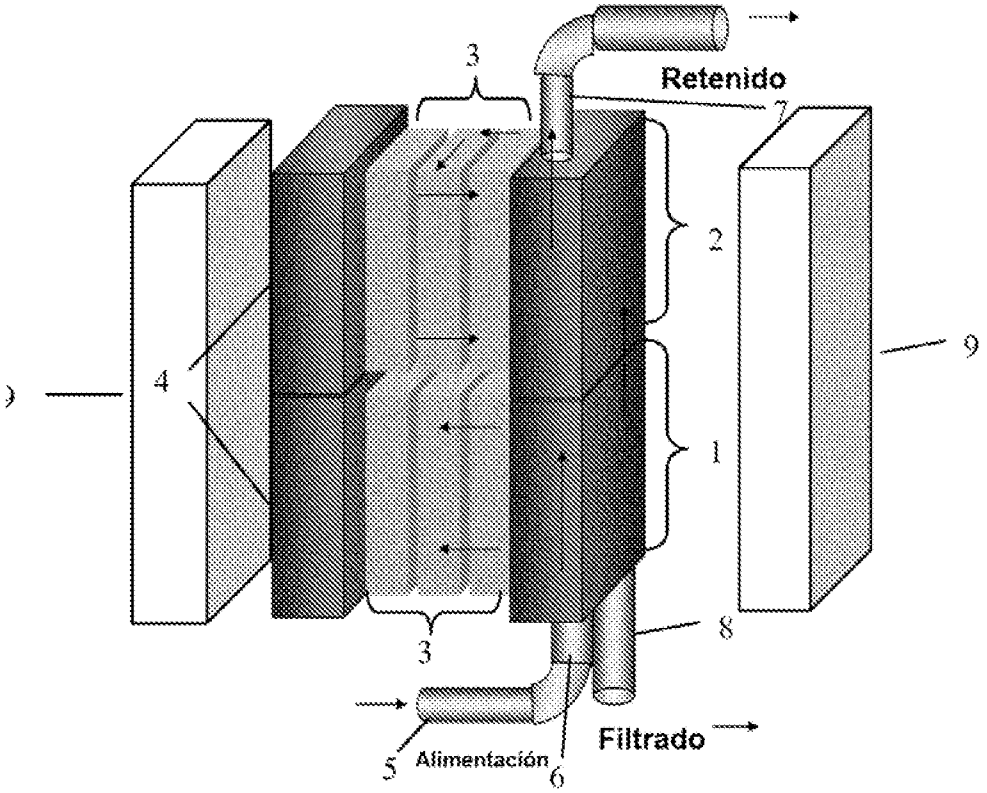


FIG. 5

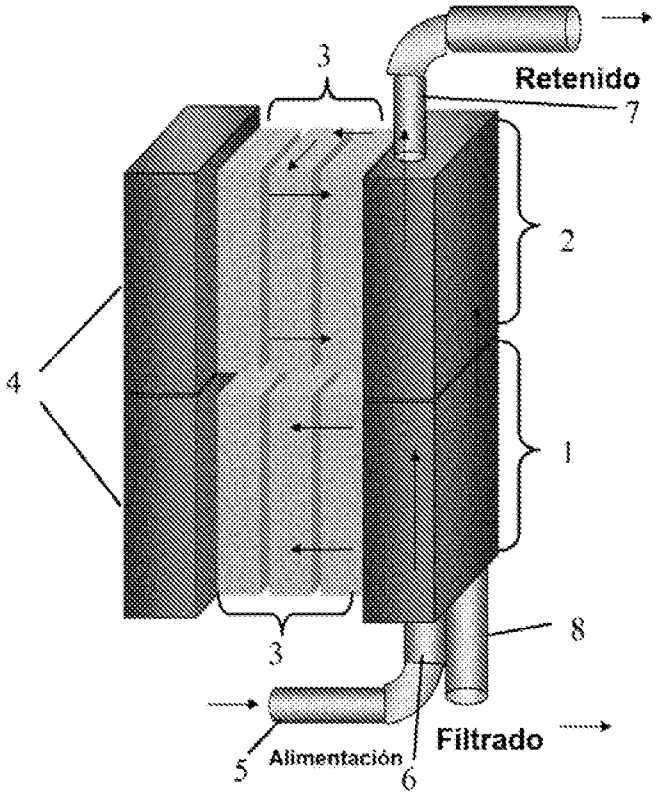


FIG. 6

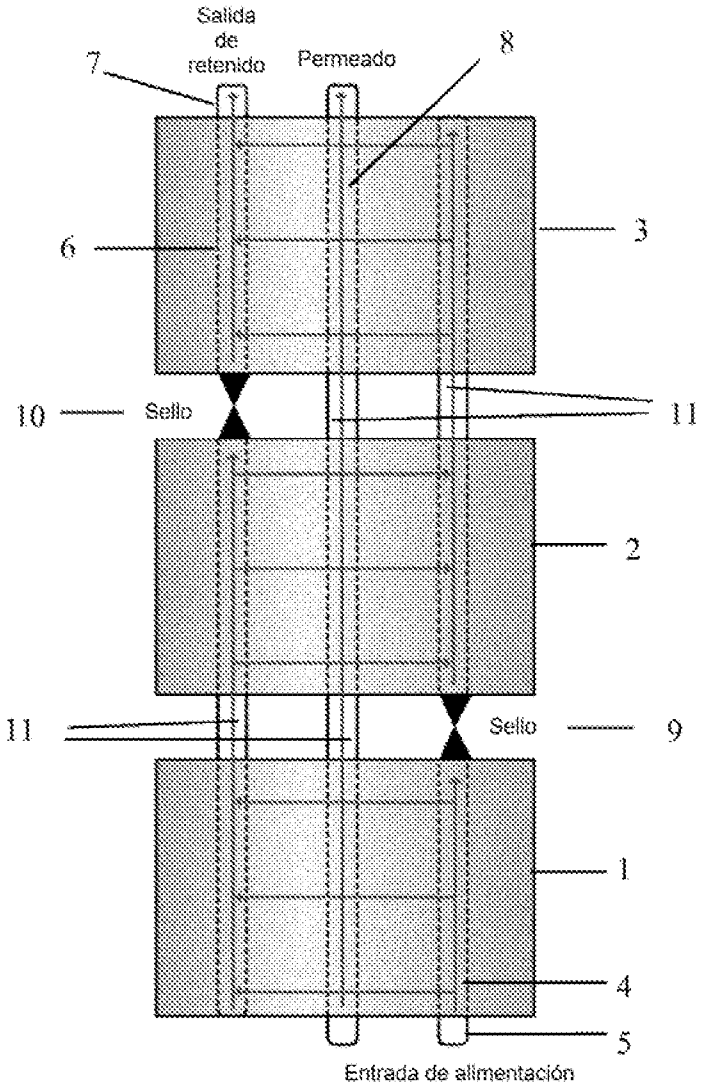

Salida de retenido
Permeado
7
8
6
3
10
Sello
11
2
11
Sello
9
1
4
5
Entrada de alimentación

FIG. 7

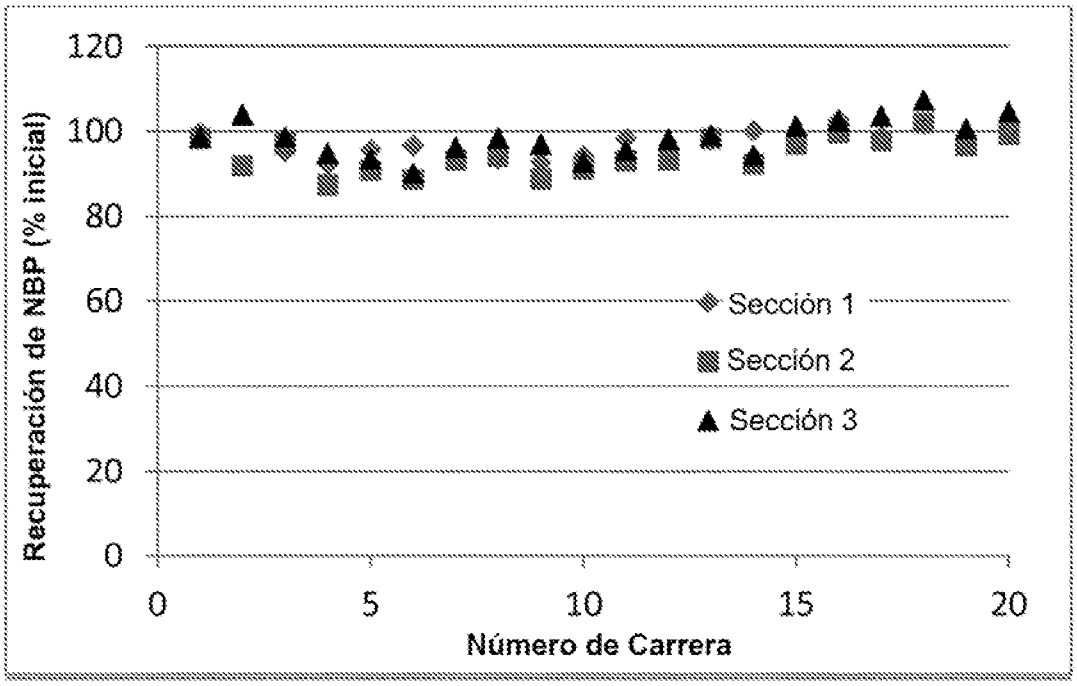

120
100
80
60
40
20
0
Recuperación de NBP (% inicial)
0
5
10
15
20
Número de Carrera
Sección 1
Sección 2
Sección 3

FIG. 8

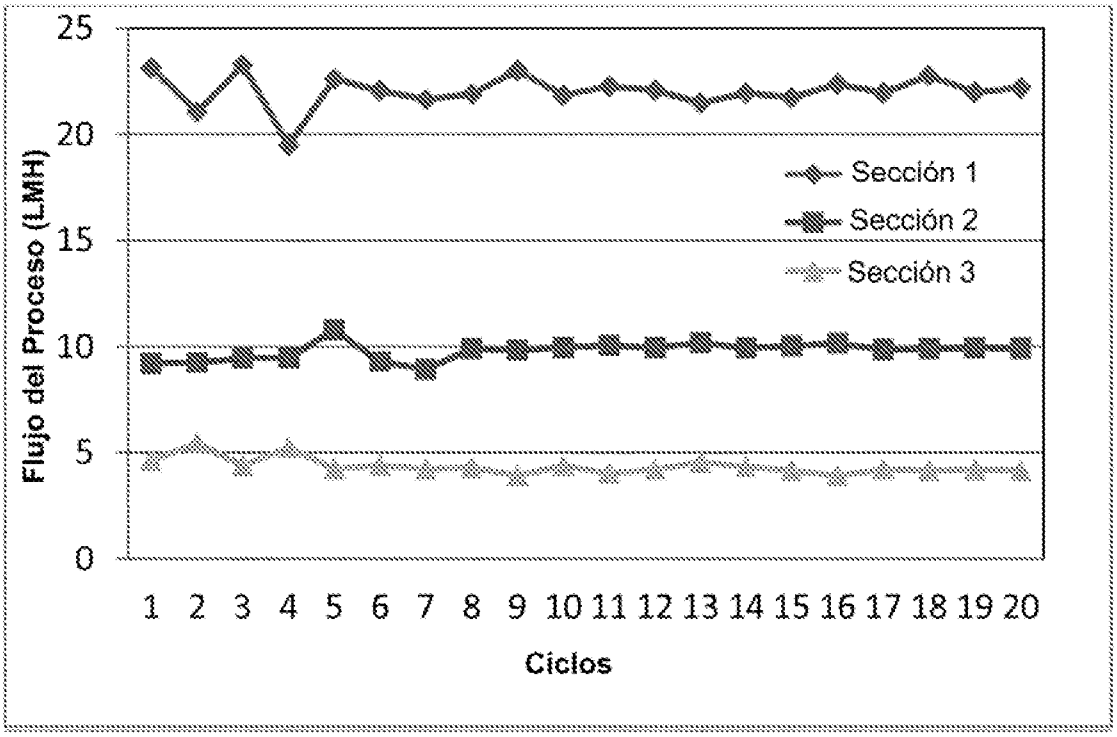

25
20
15
10
5
0
Flujo del Proceso (LMH)
Sección 1
Sección 2
Sección 3
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
Ciclos

FIG. 9