República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020011780-3 A2

(22) Data do Depósito: 18/09/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 24/11/2020

(54) Título: OPERAÇÃO UNITÁRIA E USO DA MESMA

(51) Int. Cl.: A23L 3/28; A61M 1/00; B01J 19/00; C02F 1/00; A61L 2/00.

(30) Prioridade Unionista: 13/12/2017 EP 17206952.8; 20/12/2017 EP 17208952.6.

(71) Depositante(es): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

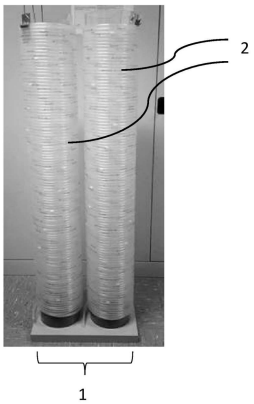
(72) Inventor(es): MARTIN LOBEDANN; LAURA DAVID; SVEN-OLIVER BORCHERT; LISA MARIE WALDSCHMIDT.

(86) Pedido PCT: PCT EP2018075164 de 18/09/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/063357 de 04/04/2019

(85) Data da Fase Nacional: 12/06/2020

(57) Resumo: OPERAÇÃO UNITÁRIA E USO DA MESMA. A invenção fornece uma operação unitária formada por um dispositivo e seu uso para inativação contínua de vírus de um fluxo contínuo de um fluido de processo. A operação unitária formada por um dispositivo compreende uma única entrada em uma extremidade e uma saída na extremidade oposta e pelo menos um HFI, caracterizada por um HFI compreender ainda pelo menos uma instalação.



“OPERAÇÃO UNITÁRIA E USO DA MESMA”

[1] A presente invenção refere-se a uma operação unitária formada por um dispositivo, em particular um dispositivo de inativação de vírus, e um uso da mesma.

[2] Os processos de produção biofarmacêutica geralmente precisam envolver pelo menos uma etapa da inativação do vírus. Para que um produto seja seguro, o processo de produção deve inativar (ou remover) uma quantidade suficiente de partículas virais presentes. Uma técnica comum para inativar vírus (envelopados) é acidificar uma solução de produto ou o colocar um produto em contato com um meio ácido. A inativação do vírus a pH baixo no modo descontínuo é frequentemente empregada na produção biofarmacêutica de agentes fisiologicamente ativos, tais como anticorpos. O produto a ser inativado é, neste caso, geralmente um líquido que potencialmente contém partículas de vírus ativas. Uma solução do produto é transferida para um recipiente adequado, ajustado para um pH de ≤4 por meio de uma solução ácida, homogeneizada, se necessário, e deixada em repouso pelo tempo necessário. No valor de pH inativado, os vírus são inativados se expostos ao pH durante um certo tempo produto-dependente e processo-dependente. Nessas condições, todo o conteúdo do recipiente é exposto à inativação por aproximadamente o mesmo tempo de permanência, de modo que a redução na carga viral obtida é essencialmente a mesma em qualquer porção de fluido dentro do recipiente.

[3] Outra técnica comum para a inativação de vírus envolvidos em uma camada lipídica, especialmente na indústria de plasma sanguíneo, é a inativação solvente / detergente (S / D). Um solvente e um detergente são adicionados ao produto para interromper o revestimento lipídico dos vírus. Posteriormente, o solvente e o detergente precisam ser removidos do produto. Uma solução do produto é transferida

para um recipiente adequado, adicionado solvente e detergente, e a solução é deixada em repouso pelo tempo necessário. Novamente, todo o conteúdo do recipiente é exposto à inativação por aproximadamente o mesmo tempo de permanência.

[4] Quando um processo para a produção de um produto biofarmacêutico e / ou biológico, por exemplo, um anticorpo farmacêutico, deve ser executado no modo de operação contínua, proporcionar a mesma situação é um desafio. O fluxo contínuo requer uma alternativa à incubação em um recipiente distinto; no entanto, um tubo comum não permite um tempo de espera exclusivo para qualquer porção de fluido dentro do tubo, uma vez que o fluxo laminar em um tubo tem um perfil de velocidade parabólico, resultando em um ampla distribuição do tempo de permanência. Abaixo de um tempo mínimo de incubação a pH baixo, não é obtida a inativação efetiva dos vírus, enquanto o tempo de incubação prolongado a pH baixo pode danificar um produto biológico de macromolécula, como uma proteína. Portanto, é essencial obter uma distribuição estreita do tempo de permanência para as condições de baixo pH. Isso não pode ser alcançado por meio de mistura sob turbulência, pois um fluxo turbulento envolve altas velocidades de fluxo. As forças de cisalhamento resultantes apresentam um alto risco de danos a um produto biológico de macromolécula, como uma proteína. Além disso, se o longo tempo de permanência, como 60-120 minutos de uma inativação viral comum, for realizado com um pH baixo, será necessária uma planta de produção desvantajosamente grande.

[5] Uma maneira de realizar a inativação contínua do vírus é a irradiação com luz UV-C: os documentos WO2002038191, EP1339643B1, EP1464342B1, EP1914202A1 e EP1916224A1 descrevem o uso de um loop de permanência helicoidal no qual o material a ser inativado é irradiado com luz UV-C e os vírus presentes

são consequentemente inativados. Quando um fluido flui através de um tubo helicoidal, a força centrífuga atua no fluido. As forças centrífugas induzem fluxos secundários conhecidos como vórtices de Dean, o que leva a uma melhor mistura radial e, portanto, a uma irradiação mais homogênea do material a ser inativado. A estrutura da hélice usada nas fontes mencionadas é uma bobina helicoidal reta sem alterações na direção do eixo da hélice.

[6] Outra aplicação no processo para a produção de um produto farmacêutico e / ou biológico que requer um tempo de espera distinto é a precipitação ou cristalização de pequenas macromoléculas.

[7] As bobinas helicoidais são amplamente utilizadas em trocadores de calor e massa. Eles também podem ser usados em processos de produção para melhorar a eficiência da mistura sob condições de fluxo laminar. Em números de Dean baixos, o uso de uma bobina helicoidal não é, no entanto, suficiente para obter uma mistura suficiente para obter uma distribuição estreita do tempo de permanência.

[8] O pedido de patente internacional WO 2015/135844 divulga uma maneira adequada de abordar a necessidade de fornecer um processo operado sob fluxo contínuo com um intervalo definido de tempo de espera para inativação do vírus. O processo do documento WO 2015/135844 envolve o uso de um inversor de fluxo em bobina (CFI), por exemplo, na forma de uma pluralidade de bobinas ligadas por curvas em um determinado ângulo, tipicamente na faixa de 45 ° a 180 °. É alcançada uma distribuição estreita do tempo de permanência que permite uma inativação do vírus suficiente em um tempo de permanência mínimo definido, dependente do produto e dependente do processo. As curvas reorganizam os padrões de fluxo secundários, levando a uma melhor mistura radial. A eficiência da mistura aumenta com o aumento do número de Dean

e com o número de curvas. Em um determinado tempo mínimo de permanência necessário para a inativação viral suficiente, o processo minimiza o tempo máximo de permanência que levaria a danos ao produto.

[9] Os inventores descobriram, no entanto, que a ampliação de escala de um dispositivo com um inversor de fluxo helicoidal, que envolve o aumento dos diâmetros de tubos, apresenta dificuldades, uma vez que tubos maiores são mais difíceis de limpar do que tubos com diâmetros pequenos. Em particular, a retirada de ar das hélices orientadas em um ângulo em relação à direção da gravitação pode ser lenta e tediosa, pois cada volta de uma hélice inclinada tem um ponto superior onde as bolhas de ar podem se acumular.

[10] Os presentes inventores descobriram que o princípio de inversão de fluxo através de curvas não é a única maneira de aumentar os efeitos de mistura de um tubo helicoidal, e que a mistura eficaz também pode ser alcançada por meio de uma instalação. Conforme usado aqui, o termo "instalação" refere-se a um dispositivo para misturar fluidos que não requer um elemento acionado, mas obtém a mistura utilizando a mecânica de fluidos. Assim, uma instalação é caracterizada por pelo menos um dentre uma pluralidade de elementos geométricos contidos em um conduto cilíndrico ou em um alojamento quadrado, por ramificações e junções de um conduto cilíndrico envolvendo uma pluralidade de canais e / ou por uma contração como um injetor ou um bocal. A pluralidade de elementos geométricos também pode ser incluída em um único elemento de mistura, como uma bobina, um elemento helicoidal ou um elemento em forma de turbina, como um defletor de impacto. Um outro exemplo de uma pluralidade de elementos geométricos é uma pluralidade de elementos helicoidais. Um elemento de mistura helicoidal bem conhecido - neste caso, um misturador estático - é o misturador Kenics®, que consiste em uma série

de elementos helicoidais alternados para a esquerda e a direita. Outros exemplos de instalações que destroem o padrão de fluxo secundário do fluido do processo são uma grade, lâminas que se cruzam e / ou outros elementos de modelagem. Por uma questão de clareza, definiu-se que o termo "instalação", como aqui utilizado, é entendido como excluindo curvas, por exemplo, as curvas de um inversor de fluxo helicoidal.

[11] Uma instalação consegue a mistura por meio da divisão e redirecionamento do fluxo, incluindo possivelmente a inversão do fluxo e, portanto, consegue a mistura sem movimentação. Uma instalação normalmente contém uma série de elementos geométricos que podem, por exemplo, em forma de parafuso, lamelar (incluindo aletas quadriculadas) ou em treliça. Os elementos geométricos podem ser utilizados para definir defletores. É possível prever que cada um dos elementos geométricos divida um fluxo laminar de produtos, enviese porções da corrente e junte-as a ele. Além disso, os efeitos de mistura radial geralmente participam da mistura geral. Uma instalação também pode conter ou ser definida pela ramificação de um tubo em uma pluralidade de canais que são recombinados em um único tubo.

[12] De acordo com um primeiro aspecto, é divulgada uma operação unitária formada por um dispositivo. A operação unitária é um dispositivo e compreende um inversor de fluxo helicoidal. A operação unitária formada por um dispositivo pode ser parte de uma planta modular de produtos, isto é, um sistema modular para a produção contínua e reduzida em micróbios e / ou processamento de uma solução de produto.

[13] O inversor de fluxo helicoidal possui uma única entrada em uma extremidade e uma saída na extremidade oposta. O inversor de fluxo helicoidal compreende ainda pelo menos uma instalação. Como já mencionado acima, a instalação é distinta

de uma curva de um ângulo de 45 ° a 180 °, mas cumpre a mesma funcionalidade. Dentro de cada inversor de fluxo helicoidal, pelo menos uma instalação é implementada, de preferência várias instalações, transformando a hélice em um inversor de fluxo helicoidal (HFI). Assim, como aqui utilizado, o termo "inversor de fluxo helicoidal" (HFI) refere-se a um tubo helicoidal compreendendo pelo menos uma instalação e em que o comprimento do tubo do HFI no total deve ser adequado para garantir um tempo de permanência de cada porção do fluxo de produto suficiente para a inativação viral. Deve-se notar que o tempo de permanência diminui em um HFI em comparação com um tubo helicoidal sem instalações. Em contrapartida, como usado aqui, o termo "CFI" usado como acrônimo de inversor de fluxo helicoidal refere-se a um dispositivo com várias bobinas ligadas por curvas em um certo ângulo, tipicamente na faixa de 45° a 180°.

[14] Um versado na técnica sabe como determinar se um tempo de permanência de cada porção do fluxo do produto é suficiente para a inativação viral. Por exemplo, pode ser determinado se as partículas virais estão presentes em um ponto definido ao longo do tubo helicoidal.

[15] Esta determinação pode ser realizada, por exemplo, usando métodos padrão conhecidos na técnica, como sequenciamento de próxima geração e / ou outros métodos baseados em PCR em combinação com métodos de sequenciamento. Além disso, a quantificação das partículas virais é possível. Em geral, a quantificação de vírus envolve a contagem do número de vírus em um volume específico para determinar a concentração do vírus por métodos como ensaio de placas, ensaio de formação de foco, titulação de ponto final - também denominado ensaio de diluição de ponto final - ensaios de quantificação de vírus baseados em proteínas, microscopia eletrônica de transmissão, sensor de pulso resistivo

sintonizável, PCR quantitativo e / ou plaqueamento volume-grande.

[16] A instalação pode, por exemplo, conter um elemento helicoidal e / ou uma pluralidade de defletores. A instalação pode, em algumas modalidades, conter um bocal ou uma bobina de contração. A instalação pode, em algumas modalidades, conter uma pluralidade de canais de fluxo de fluido e / ou um tubo com uma parede circunferencial tendo uma pluralidade de indentações.

[17] Em algumas modalidades da operação unitária formada por um dispositivo, a operação unitária formada por um dispositivo compreende mais de um HFI compreendendo as referidas instalações, isto é, mais de um HFI. Esse é especialmente o caso, se as dimensões de um único HFI forem muito grandes para uma determinada instalação e, assim, dois ou mais HFIs forem dispostos em série. Deve-se notar que também em tal modalidade o comprimento total do tubo de todos os HFIs de uma dada operação unitária formada por um dispositivo, visto em conjunto, deve ser suficiente para garantir a inativação eficaz do vírus. Este é o caso, pois, em tal modalidade, mais de um HFI define um único conduto e, portanto, são dispostos em série. Os elementos de ligação são interpostos entre os HFIs.

[18] Ao contrário de um CFI, o eixo do HFI pode estar paralelo à direção da gravidade. À medida que as bolhas de gás sobem, isso facilita a desaeração. Se uma operação unitária formada por um dispositivo compreender mais de um HFI e a entrada estiver na parte inferior, a saída do primeiro HFI é preferivelmente conectada à entrada inferior do segundo HFI com um conduto que garante alta velocidade de fluxo para mover bolhas para baixo. Em uma modalidade deste aspecto, pelo menos uma instalação é compreendida nos elementos de ligação.

[19] Um HFI pode ser de qualquer material desejado que seja adequado para a aplicação desejada. Geralmente, sob as condições pretendidas de fluxo e solução utilizada, o HFI é de diâmetro fixo e não de natureza expansível. Dentro desta pré-condição, o grau de maciez / rigidez das paredes do tubo pode ser selecionado conforme desejado. Em algumas modalidades, o HFI pode, por exemplo, ser definido por um tubo flexível. Em algumas modalidades, o HFI é definido por um tubo. Em algumas modalidades, o HFI é definido por uma mangueira. Normalmente, mas não restrito a, cada HFI em uma determinada operação unitária formada por um dispositivo é feita do mesmo material que os outros HFIs incluídos na mesma operação unitária formada por um dispositivo. Em algumas modalidades, diferentes HFIs da operação unitária formada por um dispositivo podem ser feitos de material de diferente maciez / rigidez.

[20] Em algumas modalidades, a entrada e a saída do HFI, ou se uma operação unitária formada por um dispositivo compreender mais de um HFI, a entrada no primeiro HFI e a saída do último HFI são capazes de se comunicar fluidicamente com um canal para conduzir um produto líquido ou uma solução de produto. Em algumas modalidades, a entrada e a saída de pelo menos um HFI estão em comunicação fluídica com um conduto para encaminhar um produto líquido ou uma solução de produto de um aparelho de formação de produto. A entrada e a saída de pelo menos um HFI podem ser conectadas a partes de um respectivo conduto. Em algumas modalidades, pelo menos um HFI pode ser integrado, por exemplo, como uma porção de conexão, em um respectivo conduto para encaminhar um produto líquido ou uma solução de produto.

[21] Em algumas modalidades da operação unitária formada por um dispositivo, pelo menos um HFI é projetado para ser capaz de permitir que um fluido de processo flua continuamente

através dele. Um respectivo fluido de processo pode ser ou conter um produto líquido. Um fluido de processo pode, em algumas modalidades, ser uma solução aquosa, por exemplo, uma macromolécula. Uma macromolécula respectiva pode, por exemplo, ser um polipeptídeo / proteína, um ácido nucleico e / ou um polissacarídeo. Em algumas modalidades, o fluido do processo é uma solução, geralmente uma solução aquosa, de um anticorpo. É possível usar o HFI tanto em condições de fluxo laminar como em condições de fluxo turbulento; as condições de fluxo laminar são preferidas.

[22] As explained above, laminar flow is characterized by a fast-moving center of the tube, e.g. the pipe. The Reynolds number is known to depend on the dimensions of a tube, in particular its diameter.

[23] O número de Dean é uma característica sem dimensão que descreve o fluxo de um fluido em um canal ou tubo curvo. É definido como

$$Dn = \frac{Re}{\sqrt{\lambda}}$$

[24] Nesta definição, u é a velocidade média do fluxo no tubo, ν é a viscosidade dinâmica do fluido, s é a distância entre as superfícies curvas, em particular o diâmetro do tubo ou do canal e r é o raio de curvatura

[25] Usando o número Reynolds Re, a seguinte expressão pode ser formulada:

$$Re = \frac{\rho \cdot u \cdot d_i}{\eta}$$

[26] O número de Dean é, portanto, o produto do número de Reynolds com base no fluxo axial através de um tubo do diâmetro e na raiz quadrada da razão de curvatura. O número de Dean é uma característica para determinar se as

perturbações são formadas nos canais curvos por O número de Dean é, portanto, uma característica crítica que determina se um determinado projeto de uma operação unitária formada por um dispositivo é adequado para atingir uma distribuição de tempo de permanência necessária nas condições desejadas. Conforme observamos nas expressões acima, um parâmetro que pode ser convenientemente ajustado para um determinado projeto é a velocidade do fluxo.

[27] Em algumas modalidades, a operação unitária formada por um dispositivo tem um número de número de Dean ≥ 1, preferivelmente ≥ 2, mais preferivelmente ≥ 3, mais preferivelmente entre 3 e 100.

[28] O parâmetro de torção modificado T^*, por outro lado, descreve o efeito do número Re e a geometria na tensão do RTD e é calculado de acordo com

$$T = \frac{\pi \cdot r_c \cdot Re}{p}$$

[29] Em algumas modalidades, a operação unitária formada por um dispositivo como um parâmetro de torção de ≥ 0 também possui um parâmetro de torção ≥ 100, ≥ 200, ≥ 300, ≥ 400, particularmente preferivelmente entre 500 e 10000

[30] O conduto para direcionar um produto líquido ou uma solução de produto pode ser um tubo. O respectivo conduto pode, por exemplo, ser um tubo ou uma mangueira flexível. No entanto, também é possível gerar uma operação unitária formada por um dispositivo, no qual o conduto para encaminhar um produto líquido ou uma solução de produto é formado por uma estrutura externa fixa com um centro oco, permitindo o encaminhamento de um produto líquido ou de uma solução de produto, por exemplo, uma estrutura impressa através de uma tecnologia de impressão 3D.

[31] Em algumas modalidades, a operação unitária formada por um dispositivo compreende ainda um elemento de condicionamento. Como aqui utilizado, o termo "elemento de condicionamento " refere-se a um dispositivo que gera as condições para a inativação viral. Isso é alcançado, por exemplo, através da mistura ou ajuste do pH abaixo de pH 4 ou da adição de um solvente ou detergente etc. O elemento de condicionamento é ou inclui, em algumas modalidades, um recipiente capaz de liberar uma solução ácida ou uma solução contendo um solvente e / ou um detergente para fins de inativação viral ou uma solução cáustica para inativação viral em pelo menos um HFI. Uma solução cáustica pode, por exemplo, ser uma solução alcalina. Em algumas modalidades, o elemento de condicionamento é um circuito de homogeneização. Isto é especialmente preferido se o fluido do processo entrar na operação unitária formada por um dispositivo continuamente e se a operação unitária formada por um dispositivo antes da operação unitária formada por um dispositivo aqui descrito, for uma cromatografia de ligação e eluição. Nesta configuração, o circuito de homogeneização garante que o fluido do processo entre no HFI a um pH constante e predeterminado, por exemplo, pH 4.

[32] Em modalidades em que a operação contém pelo menos dois HFIs, um primeiro HFI pode ter um eixo h e um segundo HFI pode ter um eixo h ', e os HFIs são conectados por um elemento de ligação, que conecta a saída do primeiro HFI ao segundo HFI. Em uma modalidade preferida, o primeiro HFI com um eixo h e um HFI com um eixo h 'são do mesmo comprimento / altura na direção de seus respectivos eixos h ou h', de modo que os eixos h e h'são do mesmo comprimento.

[33] Em algumas modalidades, o elemento de ligação pode compreender pelo menos uma instalação e um tubo não helicoidal. Em algumas modalidades, a operação unitária

formada por um dispositivo inclui pelo menos um sensor. Pelo menos um sensor pode, por exemplo, ser selecionado do grupo que consiste em: sensor de pH, detector de UV, sensor de condutividade e sensor de temperatura. O sensor pode ser disposto dentro de pelo menos um HFI. O sensor também pode ser disposto em uma posição fora de pelo menos um HFI, por exemplo, dentro de um conduto para direcionar um fluido de processo que é acoplado a pelo menos um HFI. Em algumas modalidades, o sensor também pode ser disposto em uma posição dentro de um conduto para direcionar um fluido de processo que está a montante da entrada de pelo menos um HFI. Em algumas modalidades, o sensor também pode ser disposto em uma posição dentro de um conduto para direcionar um fluido de processo que está a jusante da entrada de pelo menos um HFI. Em algumas modalidades, nas quais a operação unitária formada por um dispositivo, compreende mais de um sensor, os sensores também podem ser dispostos em uma posição dentro de um conduto para direcionar um fluido de processo que está a montante e / ou a jusante da entrada de pelo menos um HFI, de modo que o os eixos h e h' tenham o mesmo comprimento.

[34] Os termos "a montante" e "a jusante", neste contexto, se referem ao fluxo de um fluido de processo através de pelo menos um HFI de uma dada operação unitária formada por um dispositivo, conforme descrito neste documento, quando a operação unitária formada por um dispositivo, que compreende o próprio HFI, se encontra entre duas outras operações unitárias formadas por dispositivos de um conduto para direcionar um fluido de processo. A porção do conduto através do qual o fluido do processo flui antes de entrar na operação unitária formada por um dispositivo compreendendo o HFI, é referida como a montante. A porção do conduto através da qual o fluido do processo flui após ter passado pela operação

unitária formada por um dispositivo compreendendo o HFI, é referida como a jusante do HFI.

[35] Como observado acima, em algumas modalidades da operação unitária formada por um dispositivo, pelo menos um HFI tem um eixo h que é disposto em um ângulo entre 0 ° e 90 ° em relação à direção da gravitação. Em algumas modalidades, o eixo h pode assim ser disposto pelo menos essencialmente na direção da gravitação. Esse arranjo tem a vantagem de facilitar a desaeração, isto é, a remoção de bolhas de gás. Se as bolhas de gás não forem removidas, elas podem - através de padrões de fluxo perturbadores - afetar a distribuição do tempo de permanência de um HFI. Em casos extremos, as bolhas de gás podem impedir parcialmente a corrente de fluido - compreendendo o produto desejado - de passar por uma operação unitária formada por um dispositivo, tal como de filtração, e / ou impedir a condução normal de uma dada operação unitária formada por um dispositivo, tal como uma cromatografia, em grande parte. Portanto, bolhas de gás devem ser removidas. Em algumas modalidades, o eixo h pode ser inclinado em relação à direção da gravitação. Em algumas dessas modalidades, o respectivo HFI pode ser posicionado em uma estrutura, que pode ser transportada por um rack de retenção. No geral, o dispositivo de inativação de vírus que compreende pelo menos um HFI, ou seja, a operação unitária formada por um dispositivo oferece escalabilidade superior (remoção melhorada de ar em diâmetros de tubo maiores) de uma hélice reta simples em combinação com as características superiores de tempo de permanência do dispositivo CFI.

[36] Em algumas modalidades, todos os elementos / componentes da operação unitária formados por um dispositivo que entra em contato com o líquido ou fluido do processo são feitos de material higienizável. O material respectivo pode ser esterilizável e / ou higienizável, pois pode ser exposto ao

calor e / ou vapor. Como um exemplo, o material pode ser exposto a uma temperatura de 160-190 ° C por um período de, por exemplo, 10 minutos a duas horas. O material pode, por exemplo, ser exposto ao vapor a uma temperatura de 121-134 °C sob pressão aprimorada, como 100 kPa. O tempo de exposição que o material pode suportar pode ser de 30 minutos, uma hora ou mais. Em algumas modalidades, todos os elementos / componentes da operação unitária formados por um dispositivo que entra em contato com o líquido ou fluido do processo são feitos de material autoclavável. O respectivo material também pode ser esterilizável e / ou higienizável, pois pode ser exposto a irradiação, por exemplo, radiação UV. O respectivo material também pode ser esterilizado por exposição ao processamento de feixe de elétrons ou radiação gama. Em algumas modalidades, todos os elementos / componentes da operação unitária formada por um dispositivo são feitos de material esterilizável por raios gama. Um material respectivo também pode ser esterilizável e / ou higienizável pela exposição à radiação de raios-X. Em algumas modalidades, todos os elementos / componentes da operação unitária formados por um dispositivo que entra em contato com o líquido ou fluido do processo são feitos de material que é capaz de ficar exposto ao óxido de etileno, normalmente por um longo período de tempo. Um material respectivo pode, por exemplo, ser capaz de ficar exposto ao óxido de etileno por um período de 60 horas. Em algumas modalidades, todos os elementos / componentes da operação unitária formada por um dispositivo que entra em contato com o líquido ou fluido de processo são feitos de material capaz de ficar exposto ao NaOH, geralmente na forma de uma solução de 0,5M de NaOH ou mais, como 1M de NaOH ou mais.

[37] Em algumas modalidades, pelo menos um HFI da operação unitária formada por um dispositivo tem um diâmetro interno

na faixa de 1 a 50 mm, preferivelmente 2 a 30 mm, mais preferivelmente 3-15.

[38] Tipicamente, a operação unitária formada por um dispositivo tem tal capacidade que é capaz de inativar partículas de vírus devido ao fornecimento de um tempo de permanência predeterminado sob condições de inativação de vírus. Normalmente, a capacidade da operação unitária formada por um dispositivo é adequada para permitir a inativação adequada de partículas virais suficientes que podem ser incluídas no fluido do processo. Um recipiente capaz de liberar uma solução ácida na linha de condução de fluido de processo apresenta, por exemplo, um tamanho que permite liberar solução ácida suficiente para atingir um valor de pH ≤ 4 em um fluxo contínuo do produto ou na solução do produto por um período de tempo desejado.

[39] A operação unitária formada por um dispositivo aqui descrito pode incluir um rack de suporte transportando pelo menos um quadro. Em algumas modalidades, o rack de suporte é posicionado no eixo da hélice de um HFI. O rack de suporte e / ou pelo menos uma estrutura pode ser oca, preenchida ou sólida. Se um HFI tiver resistência e rigidez suficientes, o HFI também poderá ser fornecido na forma de uma estrutura autoportante.

[40] A operação unitária formada por um dispositivo pode ser projetada e dimensionada conforme explicado no documento WO 2015/135844. As curvas de um determinado ângulo, também explicadas no documento WO 2015/135844, não são, no entanto, necessárias em uma operação unitária formada por um dispositivo aqui divulgado; em vez disso, o HFI compreende instalações como descrito acima e caso a operação unitária formada por um dispositivo compreenda vários HFIs estes estão conectados por um elemento de ligação, conforme descrito acima.

[41] O comprimento total e o diâmetro interno de pelo menos um HFI são escolhidos de acordo com o espaço específico disponível e de acordo com as dimensões da planta em geral. Além disso, o projeto de pelo menos um HFI, incluindo o comprimento e o diâmetro do tubo, será escolhido de acordo com a vazão da planta, de maneira que os tempos de permanência necessários para uma aplicação específica sejam mantidos.

[42] Como exemplo ilustrativo, o comprimento de pelo menos um HFI, incluindo todos os HFIs, pode ser escolhido na faixa de 1 a 200 m, ou 50 a 500 m. Em algumas modalidades, o comprimento de pelo menos um, incluindo todos, os HFIs pode estar na faixa de 10 a 100 m.

[43] O número de voltas entre duas instalações de pelo menos um HFI da operação unitária formada por um dispositivo pode, em alguma modalidade, ser escolhido para estar na faixa de 0,5 a 20, preferivelmente 3 a 15, mais preferivelmente 9 -11. Note que o tempo de permanência diminui em um HFI em comparação com um tubo helicoidal sem instalações.

[44] A distribuição de tempo de permanência restrita alcançada usando uma operação unitária formada por um dispositivo como divulgado neste documento, permite alcançar a inativação de vírus necessária em um determinado tempo mínimo de permanência dependente do produto e dependente do processo. Ao fazer isso, o tempo máximo de permanência é minimizado, sem atingir o tempo máximo de contato, que também depende do produto e do processo. Atingir o tempo máximo de contato levaria a danos inaceitáveis no produto. O tempo mínimo de permanência exigido e o tempo de permanência máximo dependem do produto e geralmente são determinados experimentalmente. O tempo máximo de permanência é otimizado para que um produto contido em um fluido de processo sofra o menor dano possível, a fim de minimizar a necessidade de

etapas subsequentes de purificação. O HFI aproxima a distribuição do tempo de permanência de um reator tubular de fluxo empistonado ideal. Isso garante a inativação efetiva e contínua das partículas do vírus a valores baixos de pH, paralelamente com danos mínimos ao produto. Em algumas modalidades, a operação unitária formada por um dispositivo é incluída na planta modular de produtos, isto é, um sistema modular para a produção contínua / com diminuição de micróbios e / ou processamento de uma solução de produto ou de um produto líquido. Conforme usado aqui, o termo "modular" significa que as etapas individuais do processo realizado pelo sistema modular para a produção contínua / reduzida em relação ao teor de micróbios e / ou processamento de uma solução de produto ou de um produto líquido podem ser realizadas em módulos separados conectados um ao outro, os módulos sendo pré-configurados e com redução de micróbios e sendo possível conectá-los uns aos outros de maneira fechada e em diferentes combinações. No contexto da invenção, o termo "sistema modular" significa uma série de módulos ("unidades / operações unitárias formadas por dispositivos") nos quais um fluido ("fluxo de produto / fluido de processo") pode ser transportado e conectado ao um ao outro para realizar pelo menos duas etapas a jusante e / ou a montante, nas quais um fluido ("fluxo de produto / fluido de processo") pode ser transportado. Nesse sentido, os módulos individuais do “sistema modular” podem ser conectados entre si em qualquer combinação. Exemplos de módulos no contexto da invenção são, entre outros, a operação unitária formada por um dispositivo para inativação viral aqui descrito, compreendendo pelo menos um HFI, bem como um módulo de filtração, um módulo de cromatografia, um módulo de ultrafiltração, um módulo de diafiltração e um módulo de diálise.

[45] Pelo menos um HFI de uma dada operação unitária formada por um dispositivo, ou seja, no caso de mais de um HFI, todos os HFIs, juntos, compreendem 2-100 instalações, preferivelmente 20-80 e mais preferivelmente 40-60 instalações.

[46] Um versado na técnica sabe que, além de usar uma solução ácida ou uma solução contendo um solvente e / ou um detergente para fins de inativação viral ou uma solução cáustica para inativação viral, como mencionado acima, outra maneira de realizar a inativação contínua de vírus é pela irradiação com luz UV-C. Assim, adicionalmente ou como alternativa aos outros métodos de inativação de vírus mencionados acima, uma fonte de radiação pode ser disposta em uma posição relativa a pelo menos uma porção do HFI. A referida fonte de radiação é de tal potência que é capaz de expor o fluido do processo a luz UV-C suficiente para que as partículas de vírus presentes no HFI aqui descrito sejam inativadas. Novamente, a distribuição estreita do tempo de permanência alcançada em pelo menos um tubo de HFI (HFI) divulgado neste documento, permite atingir o tempo necessário para a inativação do vírus sob condições contínuas em um determinado tempo mínimo de permanência dependente do produto e dependente do processo.

[47] Em algumas modalidades, a operação unitária formada por um dispositivo é um dispositivo de inativação de vírus. Um respectivo dispositivo de inativação de vírus pode ser um dispositivo de condicionamento em combinação com pelo menos um HFI aqui descrito de acordo com o segundo aspecto. Assim, qualquer uma das explicações a seguir também pode ser aplicada à operação unitária formada por um dispositivo de acordo com o primeiro aspecto e vice-versa, a menos que uma declaração se oponha explicitamente às explicações sobre o outro respectivo aspecto.

[48] De acordo com um segundo aspecto, é divulgado o uso da operação unitária formada por um dispositivo de acordo com o primeiro aspecto para a inativação do vírus de um fluxo de um fluido de processo. Normalmente, o uso da operação unitária formada por um dispositivo para inativação de vírus é para inativação contínua de vírus de um fluxo contínuo de um fluido de processo. O uso inclui fornecer um fluxo contínuo do fluido do processo a ser inativado. Além disso, o uso inclui alimentar o fluxo contínuo do fluido do processo na entrada de pelo menos um HFI da operação unitária formada por um dispositivo. O uso também inclui permitir a passagem do fluxo do fluido do processo através de pelo menos um HFI da operação unitária formada por um dispositivo. Quando o fluido do processo flui através de pelo menos um HFI da operação unitária formada por um dispositivo, o uso inclui a exposição do fluido do processo, a condições de inativação do vírus. Como resultado, é permitido que o fluido do processo seja inativado por vírus. O uso também inclui permitir a saída do fluxo do fluido do processo inativado por vírus a partir de pelo menos um HFI da operação unitária formada por um dispositivo, através da saída.

[49] Em algumas modalidades, a exposição do fluido do processo a condições de inativação do vírus inclui a exposição do fluido do processo a um valor de pH ácido, como um valor de pH de ≤ 4. Em algumas modalidades, a exposição do fluido do processo a condições de inativação do vírus inclui um ajuste do pH da corrente do fluido de processo para um valor ≤ 4, se o valor de pH do fluido de processo a ser inativado for> 4. Em algumas modalidades, o ajuste do valor de pH inclui o contato do fluido de processo com uma solução de um ácido como ácido acético ou ácido caprílico. Em algumas modalidades, o uso pode incluir a determinação do valor do pH do fluido do processo a ser inativado. Se o valor do pH for

determinado como sendo > 4, uma solução ácida poderá entrar em contato com o fluido do processo. Em algumas modalidades, o uso pode incluir determinar o valor de pH do fluido do processo a ser inativado depois que uma solução ácida entrar em contato com o fluido do processo.

[50] Em algumas modalidades, a exposição do fluido do processo a condições de inativação do vírus inclui a exposição do fluido do processo a um solvente e / ou detergente.

[51] Em algumas modalidades, a exposição do fluido do processo a condições de inativação do vírus inclui a mistura do fluido do processo em um circuito de homogeneização. Isto é especialmente preferido se o fluido do processo entrar na operação unitária formada por um dispositivo continuamente e se a operação unitária formada por um dispositivo antes da operação unitária formada por um dispositivo ou pelo dispositivo de inativação de vírus aqui descrito, for uma cromatografia de ligação e eluição. Nesta configuração, o circuito de homogeneização garante que o fluido do processo entre no HFI a um pH constante e predeterminado, por exemplo, pH 4 como condição de inativação do vírus.

[52] Em algumas modalidades, a exposição do fluido do processo a condições de inativação do vírus inclui a exposição do fluido do processo a uma solução cáustica, por exemplo, uma solução alcalina. Em algumas modalidades, a exposição do fluido do processo a condições de inativação do vírus inclui permitir que uma solução alcalina ou cáustica seja introduzida no fluido do processo.

[53] Como explicado acima, a operação da unidade formada por um dispositivo em algumas modalidades contém um elemento de condicionamento. A exposição do fluido do processo às condições de inativação do vírus pode incluir a ativação do respectivo elemento de condicionamento.

[54] O fluido do processo geralmente é um líquido. O fluido do processo geralmente é ou contém um produto líquido ou uma solução do produto. Em algumas modalidades, o produto a ser inativado é uma solução ou uma suspensão de peptídeos ou macromoléculas, ver também acima. Em algumas modalidades, uma macromolécula respectiva é uma proteína, como uma imunoglobulina ou um hormônio. Uma proteína respectiva também pode ser um fator de crescimento.

[55] Além disso, deve-se notar que, a fim de aumentar a produção da planta de produção modular que compreende a operação unitária formada por um dispositivo aqui descrito, a taxa de fluxo pode ser aumentada. Como o tempo de permanência da operação unitária formada por um dispositivo aqui descrito precisa corresponder ao tempo mínimo necessário para a inativação viral, duas ou mais operações unitárias formadas por dispositivos como aqui descritas podem ser usadas em paralelo para aumentar o rendimento.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[56] O versado na técnica entenderá que os desenhos, descritos abaixo, são apenas para fins ilustrativos. Os desenhos não pretendem, de forma alguma, limitar o escopo dos presentes ensinamentos ou reivindicações.

[57] A FIG. 1 representa uma foto de uma operação unitária (1) compreendendo dois HFIs (2), como descrito aqui com as seguintes dimensões: diâmetro do tubo interno 6,4 mm, diâmetro do tubo da bobina 0,2 m, número de instalações para cada HFI 40, altura de cada HFI 130 cm.

[58] A figura 2 mostra a distribuição do tempo de permanência de uma operação unitária por um dispositivo com um HFI com 39 instalações, conforme divulgado neste documento, em comparação com uma operação unitária formada por um dispositivo com um inversor de fluxo helicoidal, conforme divulgado no documento WO 2015/135844. O diâmetro do tubo

foi escolhido para ser de 3,2 mm (1/8 ”) e a taxa de fluxo foi ajustada para 60 ml / min. O inversor de fluxo helicoidal tinha um número de Reynolds > 50, um número de Dean > 9 e um parâmetro de torção. Pode-se ver claramente que o comportamento do CFI e do HFI está muito próximo um do outro, mostrando uma distribuição muito estreita do tempo de permanência. Assim, o HFI pode ser usado para uma ampliação de escala de processo sem comprometer a distribuição do tempo de permanência. Como conclusão, o HFI oferece a escalabilidade superior (remoção melhorada de ar em diâmetros de tubo maiores) de uma hélice reta simples em combinação com as características superiores de RTD do CFI.

DEFINIÇÕES

[59] Salvo indicação em contrário ao acima exposto, os seguintes termos usados neste documento, incluindo a descrição e reivindicações, têm as seguintes definições.

[60] A palavra "cerca de", conforme usada neste documento, refere-se a um valor dentro de uma faixa de erro aceitável para o valor específico, conforme determinado por um versado na técnica, o que dependerá em parte de como o valor é medido ou determinado, ou seja, as limitações do sistema de medição.

[61] O termo "essencialmente consiste em" é entendido para permitir a presença de componentes adicionais em uma amostra ou composição que não afetam as propriedades da amostra ou composição. Como um exemplo ilustrativo, uma composição farmacêutica pode incluir excipientes se ela consistir essencialmente em um princípio ativo.

[62] Os termos "compreendendo", "incluindo", "contendo", "tendo" etc.) devem ser lidos de forma extensiva ou aberta e sem limitação. Formas singulares como "um", "uma" ou "a/o" incluem referências plurais, a menos que o contexto indique claramente o contrário. Assim, por exemplo, a referência a um "tubo" inclui um único tubo, bem como uma pluralidade de

tubos. Salvo indicação em contrário, o termo "pelo menos" que precede uma série de elementos deve ser entendido como referente a todos os elementos da série. Os termos "pelo menos um" e "pelo menos um de" incluem, por exemplo, um, dois, três, quatro ou cinco ou mais elementos. Além disso, é entendido que pequenas variações acima e abaixo de um intervalo declarado podem ser usadas para alcançar substancialmente os mesmos resultados que um valor dentro do intervalo. Além disso, a menos que indicado de outra forma, a divulgação de intervalos é pretendida como um intervalo contínuo, incluindo todos os valores entre os valores mínimo e máximo.

[63] O escopo e o significado de qualquer uso de um termo serão evidentes no contexto específico em que o termo é usado. Certas definições adicionais para os termos selecionados usados neste documento são fornecidas no contexto apropriado da descrição detalhada, conforme aplicável. A menos que definido de outra forma, todos os outros termos científicos e técnicos usados na descrição, figuras e reivindicações têm seu significado comum, como comumente entendido por um versado na técnica.

[64] Como usado aqui, o termo "contínuo" refere-se ao fato de que a entrada dos componentes a serem processados e / ou um fluido de processo em uma unidade, por exemplo, a operação unitária formada pelo dispositivo aqui descrito e a remoção dos componentes processados e / ou fluxo de produto da referida unidade, ocorrem sem interrupção. Em outras palavras, uma operação unitária subsequente pode começar a processar o fluido do produto antes que uma primeira operação unitária termine de processar o fluido do produto.

[65] Como aqui utilizado, o termo "circuito de homogeneização" refere-se a um pedaço de tubo, que permite que o fluido do processo circule, por exemplo, seja bombeado

no referido pedaço de tubo até que uma característica desejada seja alcançada. Por exemplo, o pedaço de tubo é circular e o fluido do processo é bombeado em torno do referido círculo até que um valor de pH <4 seja alcançado.

[66] A listagem ou discussão de um documento publicado anteriormente nesta especificação não deve necessariamente ser tomada como um reconhecimento de que o documento faz parte do estado da técnica ou é do conhecimento geral comum.

EXEMPLOS

Materiais e Métodos

Líquidos

[67] A água ultrapura é fornecida pelo sistema de tratamento de água Milli-Q® Direct da Merck Millipore (Billerica, EUA) e é colocada em um barril de plástico de 30 L da empresa MAUSER (Brühl, Alemanha). Para medições de condutividade, uma solução de 1M de NaCl é preparada dissolvendo NaCl cristalino da Sigma-Aldrich (St. Louis, EUA) em água Milli-Q®, que é armazenada em um barril de plástico de 30 L (MAUSER).

Mangueiras

[68] Todas as mangueiras são obtidas da empresa Saint Gobain Performance Plastics (Charny, França). As mangueiras utilizadas são tubos biofarmacêuticos C-Flex 374 (3,2 mm e 6,4 mm ID) e tubos biofarmacêuticos PharMED BPT (3,2 mm ID). Conectores retos obtidos da empresa Nordson Medical (Loveland, EUA) servem como peças de conexão.

Módulo de desgaseificação

[69] Os módulos de desgaseificação MicroModule® da Liqui-Cel Membrana (Charlotte, EUA) são utilizados para a desgaseificação em linha dos líquidos.

Bomba

[70] A bomba é uma bomba de mangueira Masterflex® L / S com uma cabeça II de fácil carregamento da Cole-Parmer (Wertheim, Alemanha).

Análise

[71] Para uma análise do comportamento do tempo de permanência, a condutividade é medida e registrada.

Medições de condutividade

[72] A condutividade é medida usando os sensores de condutividade de uso único PendoTECH (Princeton, EUA) (CONDS-N-25). Para gravação de dados, os sensores são conectados ao programa PressureMAT ™ Plus (PendoTECH) por meio de um monitor de condutividade CMONT em um laptop disponível comercialmente.

REIVINDICAÇÕES

1. Operação unitária formada por um dispositivo, caracterizada pelo fato de que compreende uma entrada única em uma extremidade e uma saída na extremidade oposta e um tubo helicoidal compreendendo pelo menos uma instalação ("inversor de fluxo helicoidal", "HFI"), em que pelo menos uma instalação é um dispositivo para misturar fluidos que não requerem um elemento acionado, mas consegue misturar, fazendo uso da mecânica de fluidos.

2. Operação unitária formada por um dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos dois HFIs interconectados em série por pelo menos um elemento de ligação.

3. Operação unitária formada por um dispositivo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a operação unitária compreende ainda um elemento de condicionamento, em que o elemento de condicionamento é selecionado de entre

(i) um recipiente capaz de liberar uma solução ácida ou uma solução contendo um solvente ou detergente para fins de inativação viral ou uma solução cáustica para inativação viral no HFI e / ou

(ii) um circuito de homogeneização.

4. Operação unitária formada por um dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o HFI é projetado para ser capaz de permitir que um fluido de processo flua continuamente através do HFI.

5. Operação unitária formada por um dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que a operação unitária é feita de material descartável.

6. Operação unitária formada por um dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo

fato de que o HFI tem um número de Dean de 3 a 100 e / ou número de torção modificado entre 500 e 10000.

7. Operação unitária formada por um dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que as instalações compreendem pelo menos um de um elemento helicoidal, uma pluralidade de defletores, um estrangulador de contração, uma pluralidade de canais de fluxo de fluido e / ou um tubo com uma parede circunferencial tendo uma pluralidade de indentações.

8. Operação unitária formada por um dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que pelo menos um HFI tem um eixo h que é disposto em um ângulo entre 0 ° e 90 ° em relação à direção da gravitação, e em que em pelo menos um HFI está posicionado em pelo menos um quadro apoiado por um rack de retenção.

9. Operação unitária formada por um dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que pelo menos todos os elementos da operação unitária que entram em contato com o fluido do processo são feitos de material descartável e / ou esterilizável e / ou higienizável, em que o material esterilizável e / ou material higienizável opcionalmente são capazes de suportar a exposição à autoclavagem, à radiação gama, ao óxido de etileno e / ou NaOH.

10. Uso da operação unitária formada por um dispositivo compreendendo pelo menos um inversor de fluxo helicoidal (HFI), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de ser para a inativação contínua de vírus de um fluxo contínuo de um fluido de processo, o uso compreendendo:

a) fornecimento do fluxo contínuo de fluido do processo a ser inativado,

b) condução do fluxo do fluido do processo na entrada de pelo menos um HFI da operação unitária,
c) permissão da passagem do fluxo do fluido do processo através de pelo menos um HFI, expondo o fluido do processo a condições de inativação do vírus, de modo que o fluido do processo possa ser de vírus-inativado, e
d) permissão da saída do fluido do processo de vírus-inativado do HFI através da saída.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a exposição do fluido do processo a condições de inativação do vírus compreende um ajuste do pH da corrente do fluido do processo a um valor de ≤ 4, se o valor do pH do fluido do processo a ser inativado for > 4 antes que o processo entre pelo menos em um HFI da operação unitária.

12. Uso, de acordo com as reivindicações 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que o fluido do processo a ser inativado é uma solução ou uma suspensão de uma macromolécula ou peptídeo, em que a macromolécula é opcionalmente uma proteína, preferivelmente um anticorpo.

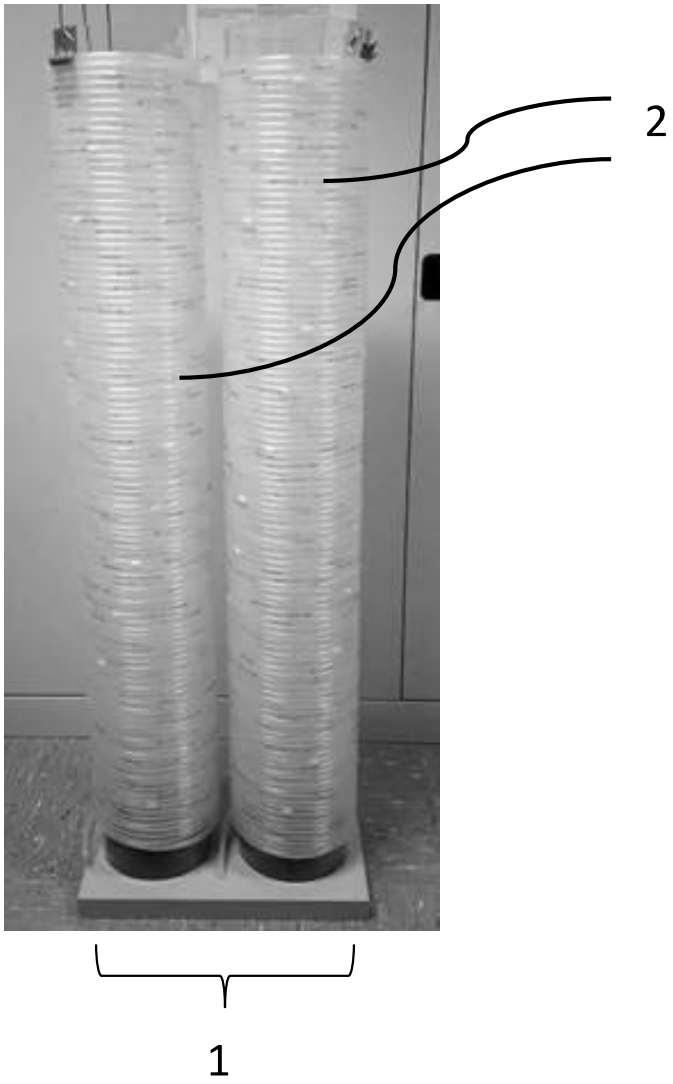


Fig. 1

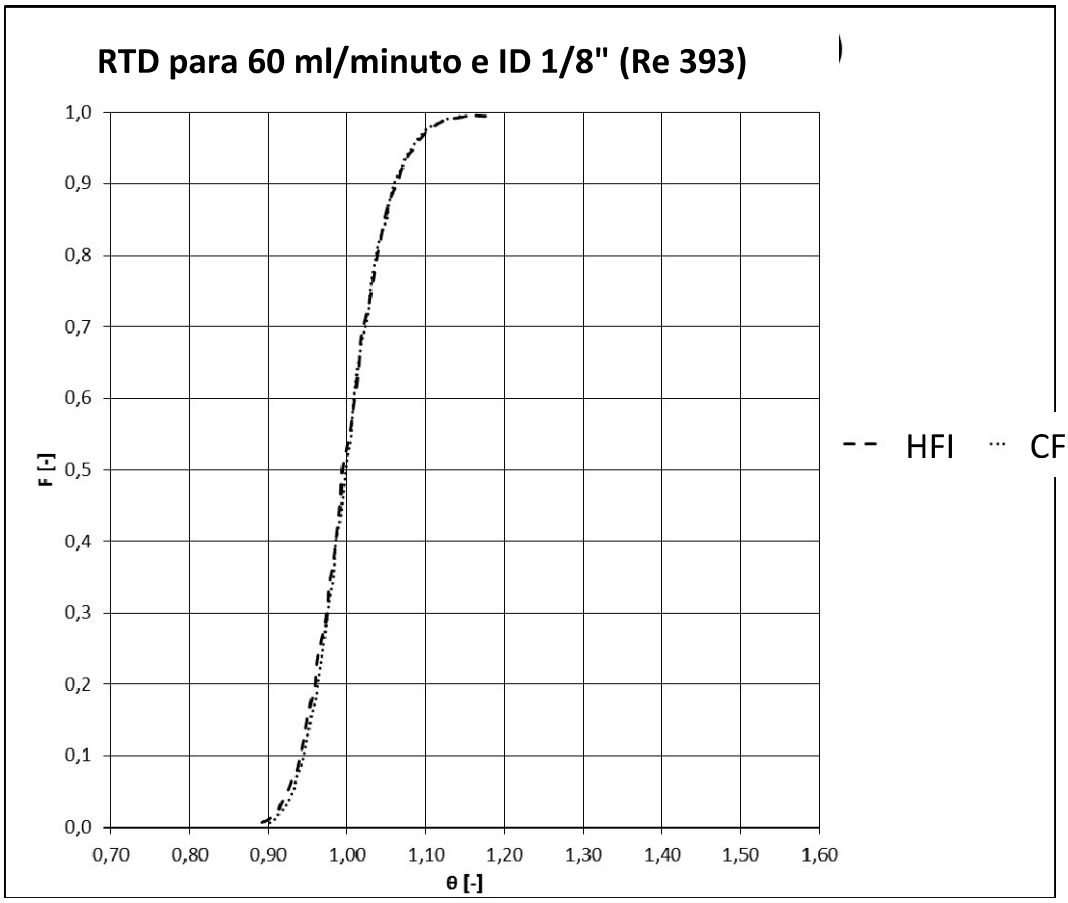

RTD para 60 ml/minuto e ID 1/8" (Re 393)
F [-]
θ [-]
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
0,70
0,80
0,90
1,00
1,10
1,20
1,30
1,40
1,50
1,60
HFI
CFI

Fig. 2

RESUMO

OPERAÇÃO UNITÁRIA E USO DA MESMA. A invenção fornece uma operação unitária formada por um dispositivo e seu uso para inativação contínua de vírus de um fluxo contínuo de um fluido de processo. A operação unitária formada por um dispositivo compreende uma única entrada em uma extremidade e uma saída na extremidade oposta e pelo menos um HFI, caracterizada por um HFI compreender ainda pelo menos uma instalação.