

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 225**

51 Int. Cl.:

B01D 65/10 (2006.01)

B01D 69/12 (2006.01)

G01N 15/08 (2006.01)

A61L 2/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2009 E 12155278 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2457642**

54 Título: **Método para reducir la variabilidad del rendimiento de filtros de múltiples capas**

30 Prioridad:

09.05.2008 US 127156 P

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

03.07.2017

73 Titular/es:

**EMD MILLIPORE CORPORATION (100.0%)
290 Concord Road
Billerica, MA 01821, US**

72 Inventor/es:

**GIGLIA, SAL;
KRISHNAN, MANI y
SATAV, NITIN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 621 225 T3

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

Método para reducir la variabilidad del rendimiento de filtros de múltiples capas

Antecedentes de la invención

- 5 La contaminación por virus representa una amenaza para la seguridad de productos biofarmacéuticos derivados de fuentes de plasma humano o recombinante. Los procesos de fabricación deben proporcionar la eliminación de virus endógenos y adventicios para garantizar la seguridad del producto. A tal fin, se han desarrollado filtros que proporcionan la eliminación de virus. Para ser comercialmente eficaces y rentables, estos filtros deben proporcionar la eliminación eficaz de los virus al tiempo que maximizar la recuperación del producto, y deben ser fiables, consistentes y capaces de validación.
- 10 La eliminación de virus de corrientes líquidas, en particular de corrientes de proceso en la industria biotecnológica y farmacéutica se ha practicado durante algún tiempo. Un alto aclaramiento viral, un alto flujo de producto, un muy alto paso de proteínas y simplicidad de la operación son los objetivos del usuario final, sin embargo, la técnica anterior no proporciona una solución que satisfaga todos estos objetivos. Dado que siempre es necesario un alto aclaramiento viral, son los otros objetivos del proceso aquellos que se han reducido. El cumplimiento de estos otros objetivos aumentaría sustancialmente la eficiencia de la producción, y por lo tanto un menor costo de procesamiento.
- 15 La técnica anterior proporciona varios tipos de membranas y modos de filtración para el aclaramiento viral. Uno de estos productos es el filtro Viresolve NFR con membrana Retropore[®] que se usa para eliminar retrovirus de disoluciones de proteínas recombinantes o de fuentes de plasma humano. El Documento de Patente de los EE.UU. de Número 7108791 B2 describe una metodología de eliminación de virus usando filtros Viresolve NFR, adecuada para la realización de una separación fluida a alto flujo de los virus de una proteína en el transcurso de la fabricación biofarmacéutica, comprendiendo la metodología las etapas de: (a) proporcionar un dispositivo de filtración que comprende un alojamiento con una entrada de fluido y una salida de filtrado, y que contiene al menos dos membranas asimétricas contiguas interfacialmente, en donde: (i) las membranas asimétricas son cada una sustancialmente hidrófilas, (ii) al menos dos de las membranas hidrófilas son cada una capaces de prevenir sustancialmente y selectivamente el paso a su través de dichos virus y permitir sustancialmente el paso a su través de dicha proteína, (iii) al menos dos de las membranas asimétricas tienen cada una un lado apretado y un lado abierto, (iv) la membrana asimétrica principal está orientada de tal manera que el fluido introducido en dicho alojamiento a través de la entrada de fluido comienza el paso a través de dicha membrana asimétrica principal a través de su lado abierto. También reivindica que cada una de dichas membranas asimétricas son sustancialmente idénticas en su composición y porosidad, y en donde la porosidad de cada una de dichas membranas asimétricas se define para representar el rendimiento de la metodología de la eliminación de los virus, generando un valor de la reducción logarítmica (LRV, por sus siglas en inglés) mayor de 6 y un paso de la proteína mayor del 98 %.
- 20 La consistencia en el rendimiento de dispositivo a dispositivo es críticamente importante para los usuarios de dispositivos de filtración de membranas con el fin de predecir el rendimiento de filtración de una prueba a otra, y para el escalado o para los procesos de ingeniería y de diseño. Los usuarios a menudo citan la consistencia del rendimiento como uno de los factores más importantes en la selección del filtro. En el caso de la filtración bacteriana o de virus, los criterios de rendimiento importantes para los usuarios incluyen la capacidad de procesamiento, el flujo (o permeabilidad), y la retención de bacterias o virus.
- 25 La capacidad es importante en los procesos de filtración de alto valor, tales como la eliminación de virus en la fabricación biofarmacéutica. La capacidad se refiere al periodo de tiempo, o al volumen de fluido que se puede filtrar antes que la velocidad de filtración se reduzca debido a la obturación por las especies retenidas o por ensuciamiento, etc., a un nivel poco rentable. La filtración de gran capacidad mejora la economía del proceso al reducir el tiempo de procesamiento y la cantidad de área de filtro requerida. El alto flujo se torna crítico en las operaciones de fabricación de mediana y gran escala donde se requiere equipos de proceso que roten con rapidez para procesar el siguiente lote de producto. En todas estas operaciones, la repetitividad del rendimiento del filtro de lote a lote es muy importante.
- 30 La variabilidad en el rendimiento puede depender de una serie de factores tales como la variabilidad de la membrana, la variabilidad de la proteína de lote a lote, la variabilidad de los parámetros de funcionamiento, etc. Los fabricantes de las proteínas terapéuticas toman medidas para minimizar la variabilidad de la proteína de lote a lote. La variabilidad de la membrana se puede definir por la diferencia de propiedades en la fabricación de un lote a otro. Un lote de fabricación, o partida, los términos son intercambiables, se define por el fabricante. Un lote puede ser la salida de producción de un único volumen de disolución de polímero conformado por inmersión, o la salida en un turno de trabajo. Es común en la membrana de hoja plana etiquetar cada rollo fabricado como un lote o un sub-lote. Un único rollo o lote también se puede subdividir en base a la variabilidad dentro de ese rollo. Hay muchos factores que influyen en el rendimiento de la membrana, incluyendo la distribución de tamaño de los poros, la química de la membrana, el grosor de la membrana, la porosidad de la membrana, y otros. Si bien los procesos de fabricación de membranas están diseñados para controlar todos estos factores para maximizar la uniformidad y la consistencia, inevitablemente habrá cierta distribución dentro de las condiciones normales de fabricación para todas estas variables. Esta variabilidad de la membrana contribuye a la consistencia del rendimiento de dispositivo a dispositivo.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55

En la presente invención se describen los métodos usados para reducir la variabilidad en un dispositivo a través de la estratificación selectiva.

5 Además de reducir la variabilidad del dispositivo, los fabricantes de dispositivos de membranas desean optimizar y/o maximizar las propiedades del dispositivo de una población de dispositivos. Como se describirá, las realizaciones en la presente invención proporcionan métodos para aumentar la capacidad media (definida a continuación) de una población de dispositivos fabricados mediante de la estratificación selectiva en comparación con una población fabricada mediante la estratificación no selectiva estándar.

10 La capacidad de controlar la consistencia del dispositivo es particularmente importante para dispositivos de filtración de múltiples capas. Para estos dispositivos, no sólo es importante la variabilidad de la membrana, sino que la variabilidad de las membranas puede afectar a la interacción entre las capas, como se muestra a continuación.

Por lo tanto, sería deseable proporcionar un dispositivo de membranas de múltiples capas con reducida variabilidad de rendimiento, así como un método de reducción de la variabilidad del rendimiento de dichos dispositivos, a pesar de la variabilidad inherente del proceso de fabricación de las membranas.

15 Del Documento de Patente de Número WO 02/05934 se conoce como proporcionar un paquete de membranas con una pluralidad de membranas porosas, teniendo cada membrana porosa una primera región y una segunda región más delgada, de tal modo que las membranas se puedan apilar como una unidad integral.

El Documento de Patente de los EE.UU. de Número US 2002/175124 describe una cápsula de filtración usada para la eliminación de alta resolución de virus, teniendo la cápsula una pluralidad de membranas de ultrafiltración asimétricas contiguas interfacialmente.

20 El Documento de Patente de Número JP 2003 144128 se refiere a un filtro laminado usado para filtrar cerveza realizado de membranas de filtro precisas anisótropas que comprenden un polímero hidrófilo que contiene polietersulfona o polisulfona.

Sumario de la invención

25 Según la presente invención se proporciona un método de ordenar las membranas dentro de un dispositivo de filtración de múltiples capas, en donde el dispositivo comprende un alojamiento con una entrada y una salida separada de dicha entrada, y una pluralidad de membranas, que incluye al menos una membrana de aguas arriba y al menos una membrana de aguas abajo, en donde dicho método comprende seleccionar cada dicha membrana de una población de membranas, comprendiendo la población dos o más lotes de membranas fabricados a partir de un procedimiento de fabricación particular con una cierta capacidad valorada; caracterizar cada lote por su capacidad real, definiendo las capacidades de los lotes una población de capacidades reales que definen una distribución, clasificar los lotes según la capacidad real; y seleccionar las membranas de dichos lotes de tal modo que dicha membrana de aguas arriba tiene una capacidad al $\pm 10\text{-}20\%$ del punto medio de dicha distribución, y dicha al menos una membrana de aguas abajo tiene una capacidad de la parte restante de dicha distribución, y ensamblar dicho dispositivo de filtración a partir de dichas membranas seleccionadas.

35 Preferiblemente, dicha distribución de las capacidades de dicha población de membranas es una distribución Gaussiana.

Convenientemente, hay al menos cuatro membranas.

40 Preferiblemente, hay al menos tres membranas y, opcionalmente, en donde la membrana entre dichas membranas de aguas arriba y de aguas abajo tiene una capacidad en el extremo superior o en el extremo inferior de dicha distribución.

45 Aspectos de los descubrimientos de los inventores proporcionan dispositivos de filtración de membranas de múltiples capas con una reducida variabilidad en el rendimiento. La variabilidad se reduce mediante la combinación de dos o más membranas con tamaños de poro similares, y seleccionando cuidadosamente la membrana de aguas arriba sobre la base de su clasificación de rendimiento, con el fin de controlar el rendimiento del dispositivo en general.

La capa de la membrana de aguas arriba o superior es la capa de la membrana que el fluido de la corriente de alimentación contacta y pasa a su través inicialmente. Por el contrario, la capa inferior es la última capa que el fluido contacta y pasa a su través.

50 Las membranas no necesariamente tienen que estar apiladas. Pueden estar separadas dentro del dispositivo, o incluso contenidas dentro de dispositivos independientes. El formato membrana/dispositivo no se limita a láminas planas, pero puede ser cualquier formato, incluidos plisado, espiral, o fibra hueca y se puede aplicar a los dispositivos que funcionan ya sea en métodos de flujo normal (o de finalización en un extremo) o en métodos de flujo tangencial.

En una realización, la estratificación selectiva según la invención reduce el intervalo de la capacidad de los

dispositivos, en comparación con la estratificación al azar o no selectiva. El intervalo se define como la diferencia entre el valor máximo y el mínimo de una propiedad de una población de dispositivos.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La Figura 1 es un gráfico de barras que muestra el rendimiento de dispositivos de membranas de 2 capas que contienen membranas de alta y baja capacidad combinadas en diferentes posiciones con respecto a la posición superior (aguas arriba) e inferior (aguas abajo).
- La Figura 1a es un gráfico que muestra el rendimiento de los dispositivos de 3 capas que contienen membranas de alta, media, y baja capacidad combinadas en diferentes posiciones con respecto a la posición superior (aguas arriba), media e inferior (aguas abajo).
- 10 La Figura 2 es un gráfico de una distribución hipotética de las capacidades de las membranas;
- La Figura 3 es un gráfico de la distribución de las capacidades de las membranas que muestra una selección de la membrana de la capa superior y de la membrana de la capa inferior según ciertas realizaciones de la presente invención;
- 15 La Figura 4 es un gráfico de la distribución de las capacidades de las membranas que muestra otra selección de la membrana de la capa superior y de la membrana de la capa inferior según ciertas disposiciones no de acuerdo con la invención;
- La Figura 5 es un gráfico que muestra el efecto de la estratificación sobre el intervalo de permeabilidad;
- La Figura 6 es un gráfico que muestra el efecto de la estratificación en la LRV (por sus siglas en inglés);
- 20 La Figura 7 es un gráfico de la distribución de las capacidades de las membranas que muestra una selección de la membrana de la capa superior y de la membrana de la capa inferior según ciertas disposiciones no de acuerdo con la invención;
- La Figura 8 es un gráfico de las distribuciones y correlaciones de la capacidad hipotética, la permeabilidad y la LRV.

Descripción detallada de la invención

- 25 Las procesos de fabricación de membranas dan como resultado de forma inherente cierta variabilidad en las propiedades de las membranas a pesar de que los materiales y las condiciones del proceso se mantienen lo más constantes posible. Los fabricantes llevan a cabo típicamente una serie de pruebas sobre los lotes de membranas para asegurar que el proceso de fabricación ha producido membranas dentro de los límites establecidos. Además, también se pueden establecer procedimientos para clasificar o "evaluar" cada lote o rollo de membranas después de su producción, en función de su rendimiento. Los fabricantes de membranas usan una variedad de métodos para
- 30 evaluar las membranas. Por ejemplo, para las membranas microporosas, se pueden usar versiones de la bien conocida prueba del punto de burbuja para dar una clasificación del tamaño de poro. La norma ASTM F-838-05 describe un método de calificación de la LRV usando *b.diminuta*. Las membranas de ultrafiltración se clasifican mediante la prueba con polisacáridos solubles en agua como se describe, por ejemplo, en G. Tkacik y S. Michaels, "A rejection profile test for ultrafiltration membranes and devices", *Biol/Technology* 9, 941 (1991).
- 35 Los lotes de las membranas a incorporar en los dispositivos de múltiples capas para la eliminación de virus en la fabricación de productos bioterapéuticos se pueden probar mediante pruebas del valor de la reducción logarítmica del flujo normal (LRV, por sus siglas en inglés)/capacidad que someten la membrana al bacteriófago, tal como ϕ X-174, en una disolución de proteína, tal como albúmina de suero bovino (BSA, por sus siglas en inglés), o IgG humana. Se miden la retención de virus (LRV, por sus siglas en inglés) y la capacidad (volumen filtrado) en un punto
- 40 final predeterminado, tal como una reducción del flujo del 70-75 %, y se obtienen los valores del rendimiento relativo. Típicamente, se usa agua u otro fluido adecuado, para medir la permeabilidad de la membrana.
- Las membranas para un lote dado se valoran luego por su rendimiento en base a los resultados obtenidos. Todas las membranas se califican bajo un único estándar de permeabilidad, retención y capacidad. Es decir, la totalidad de la membrana calificada se considera como un único producto que cumple con todas las especificaciones en cuanto a
- 45 la forma, función y rendimiento (incluyendo la calificación del tamaño de poro). Al igual que con cualquier otro producto, hay tolerancias en las especificaciones. Independientemente de la restricción de las tolerancias, es inevitable que haya una cierta variabilidad finita del rendimiento dentro del intervalo de tolerancia de la especificación.
- 50 Se sabe que para los filtros apilados, la resistencia al flujo es aditiva, de manera que el flujo de la pila será aproximadamente el promedio de los filtros usados para hacer la pila. Además, la retención, medida como LRV (por sus siglas en inglés), es aproximadamente aditiva, de modo que la LRV de una pila será aproximadamente la suma de los valores de la LRV de las capas individuales. Sin embargo, los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que para los dispositivos de múltiples capas que contienen membranas de calificación similar en cada una de las capas, la contribución de cada capa al rendimiento del dispositivo no necesariamente sigue una

respuesta tan predecible, en particular donde el rendimiento se define en términos de capacidad.

Los presentes inventores han encontrado que al proporcionar dispositivos de múltiples capas que contienen membranas de calificación similar en cada una de las capas, cada capa dentro del dispositivo contribuye al rendimiento. Sin embargo, la contribución de cada capa al rendimiento del dispositivo en general no es igual, en particular, donde el rendimiento se define en términos de capacidad. Como se usa en la presente invención, el término "capacidad" es el volumen de fluido que se puede procesar por la membrana antes de alcanzar un punto final práctico. En el caso de filtración a presión constante, por ejemplo, este punto final se define como la condición en la que el flujo se ha deteriorado debido al ensuciamiento de la membrana a un mínimo predeterminado.

Los presentes inventores han encontrado que en un dispositivo de múltiples capas que contiene membranas de calificación similar, la capa de aguas arriba controla la capacidad del rendimiento. Además, los inventores se sorprendieron al descubrir que cuando se empleaba la estratificación selectiva, la capacidad media de un dispositivo, o de una población de dispositivos, era mayor que la media de las capas individuales. En consecuencia, una vez que se conoce la capacidad de cada membrana de los lotes que se usa para hacer una población de dispositivos, se puede seleccionar la membrana de aguas arriba de un dispositivo de membranas de múltiples capas según los métodos de la presente invención para obtener la más alta capacidad para un único dispositivo o para obtener la media más alta para la población fabricada. Además, el intervalo de los valores de la capacidad para la población de dispositivos será más pequeño que el de la población de las membranas de las que se realizan los dispositivos. Para medir el rendimiento también se pueden usar, criterios de rendimientos adicionales tales como la retención y/o la permeabilidad, y basar la selección de la membrana en ellos.

Los beneficios adicionales siempre son que el flujo resultante del dispositivo estratificado selectivamente sea aproximadamente el promedio de las capas, y el intervalo de los valores sea menor que el de las membranas usadas. La LRV resultante de los dispositivos estratificados selectivamente es similar a la media de las membranas usadas, con un intervalo más pequeño. A modo de ejemplo, el efecto de ordenar las capas sobre su capacidad se puede demostrar en membranas de filtración de virus de flujo normal, aunque la presente invención no está tan limitada. La Figura 1 muestra que las capacidades de las membranas de doble capa (definida como el descenso del flujo del 75 % en relación al valor inicial de una no sucia) para una membrana de polietersulfona asimétrica disponible comercialmente de Millipore Corporation bajo el nombre VIREOLVE PROT™, está controlada principalmente por la capacidad de la membrana de la capa de aguas arriba, independientemente de la capacidad de la membrana de la capa inferior. Por lo tanto, para el rollo de membranas designado como de "baja" capacidad, las dos capas de esta membrana tenían un rendimiento de aproximadamente 500 L/m². Para el rollo de membranas designado como de "alta" capacidad, las dos capas de esta membrana tenían un caudal de aproximadamente 900 L/m². Rendimiento y capacidad son términos equivalentes. Cuando se colocaban las membranas de "alta" aguas arriba sobre membranas de "baja" colocadas en la posición de aguas abajo, la capacidad de estos dispositivos era casi equivalente a la de dispositivos que contenían dos capas de membranas de "alta". Se desprende un resultado similar para membranas en las que las membranas de "baja" capacidad se colocaban aguas arriba sobre membranas de "alta" capacidad colocadas en la posición de aguas abajo. La capacidad del dispositivo de múltiples capas no se veía afectado de forma negativa por el relativamente bajo rendimiento de la membrana de la capa inferior. La combinación "alta/baja" muestra que a pesar de la relativamente alta capacidad de la capa de aguas abajo, de nuevo la capacidad total del dispositivo de múltiples capas es una función principalmente de la capa de aguas arriba. En consecuencia, si están disponibles dos o más membranas de capacidades diferentes conocidas para el montaje en un dispositivo de membranas de múltiples capas, se puede seleccionar la membrana disponible con la capacidad más alta como la capa de aguas arriba. Para explicar el enfoque de la estratificación selectiva, las propiedades de las capacidades de los lotes de membranas disponibles para transformarse en dispositivos se conforman aproximadamente en una distribución como la ilustrada en la Figura 2. Una parte de la distribución de las capacidades de las membranas se selecciona entonces como una membrana de la capa superior con el fin de reducir el intervalo de las capacidades del dispositivo en comparación con la estratificación de las membranas al azar, y para maximizar la capacidad y/o minimizar la variabilidad de la capacidad de dispositivo a dispositivo.

Este fenómeno también se ha demostrado en los dispositivos Optiscale-25 de tres capas con membranas Viresolve NFP (Millipore Corporation, Billerica, Massachusetts). Las membranas Viresolve NFP (por sus siglas en inglés, flujo normal de parvovirus) eliminan parvovirus de fuentes de plasma humano o recombinante. El Documento de Patente de los Estados Unidos de Número 5017292 describe la tecnología usada para producir la membrana Viresolve. Proporciona una membrana de PVDF (por sus siglas en inglés) compuesto que comprende un sustrato de membrana porosa y un lado estrecho (la superficie con los poros de diámetro más pequeño) con propiedades de separación de ultrafiltración. Para demostrar el efecto sobre la capacidad, se seleccionaron rollos de membrana NFP (por sus siglas en inglés) con un intervalo de capacidades medio y se etiquetaron como rollos de alta (H), media (M) y baja (L) capacidad.

Los dispositivos se construyeron con varias combinaciones, por ejemplo: HHH, HLL, MHH, MLL, LHH, LLL, etc. La primera, segunda y tercera letra indica las capas de aguas arriba, intermedia y de aguas abajo, respectivamente, como se muestra a continuación

----- H ----- M ----- L
 ----- H ----- H ----- H
 ----- H ----- H ----- H

Estos Optiscales se ensayaron para su capacidad usando una corriente de BSA insertada con ϕ x-174. La Figura 1a muestra los valores de las capacidades relativas para las diferentes combinaciones de estratificación. Estos resultados mostraban que cuando se usaba la membrana de capacidad "Media" (MMM) como la capa superior sobre membranas de capacidad "Alta" (HHH) o de capacidad "Baja" (LLL), entonces los dispositivos con una combinación

5 estratificada (MHH o MLL) mostraban una capacidad próxima a la de la membrana de capacidad "Media". En otras palabras, se reduce la variabilidad en la capacidad relativa como resultado de la colocación selectiva de la membrana de capacidad "Media" como la capa superior. En este ejemplo particular, el intervalo en la capacidad relativa se redujo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 0,2.

10 En consecuencia, si están disponibles dos o más membranas con capacidades diferentes conocidas para el montaje en un dispositivo de membranas de múltiples capas, se puede seleccionar la membrana con la capacidad más cercana a la capacidad objetivo del dispositivo global como la capa de aguas arriba. Usando este enfoque, se puede seleccionar una parte de la distribución de las capacidades de la membrana como la membrana de la capa superior, reduciendo de este modo el intervalo de las capacidades del dispositivo en comparación con la estratificación de las membranas al azar.

15 A la vista de la influencia relativa de la capa de la membrana de aguas arriba, son posibles diversas estrategias de estratificación. Las realizaciones seleccionadas de la invención se describen en base a la Figuras 2 y 8. La Figura 2 es una distribución Gaussiana de los valores de las capacidades calculados para representar membranas similares a las de las mostradas en las Figuras 5 y 6. La Figura 8 representa los datos correlacionados de la permeabilidad a la capacidad y de la LRV a la capacidad. Para hacer simulaciones más realistas, los puntos de Figura 8 se

20 generaron a partir de una correlación lineal real con un grado de ajuste de aleatoriedad para generar el gráfico de dispersión mostrado. Estos puntos se usaron luego para calcular los efectos de las distintas estrategias de estratificación.

25 Para ilustrar estas estrategias, se ejemplificará un dispositivo de membrana de dos capas, aunque se debe entender que se pueden obtener resultados similares con dispositivos con tres o más capas. En esta realización, se asigna una parte media de la distribución de las capacidades (por ejemplo, \pm 10-20 % del punto medio de la distribución) para la capa de la membrana superior o de aguas arriba, usándose la parte restante de la distribución como la membrana de la capa inferior. Esto se ilustra gráficamente en la Figura 3. Al usar una membrana de la capa superior procedente de la mitad de la curva de la distribución de las capacidades, y una membrana de la capa inferior del lado izquierdo o derecho de la curva de la distribución de las capacidades, el intervalo de capacidades del

30 dispositivo es reducido en comparación con el intervalo de la estratificación al azar, sin afectar a la capacidad media (Tabla 1). La Figura 4 ilustra otra disposición de un dispositivo de membranas de múltiples capas. En la disposición de la Figura 4, la membrana de la capa superior se selecciona aleatoriamente a partir de la mitad superior de la curva de la distribución de las capacidades, y la membrana de la capa inferior se selecciona al azar a partir de la mitad inferior de la curva de la distribución de las capacidades. Además de disminuir el intervalo de las capacidades a la mitad de la realización de la Figura 3, la disposición de la Figura 4 también aumenta la capacidad media, en comparación con la estratificación al azar. Debido a que esta realización combina la distribución de las capacidades de la parte superior (y por lo tanto la distribución de la permeabilidad de la parte superior y la distribución de la retención de la parte inferior), con la distribución de las capacidades de la parte inferior (y por lo tanto la distribución de la permeabilidad de la parte inferior, y las distribuciones de la retención de la parte superior, respectivamente), y debido a que las membranas de mayor capacidad tienden a tener también una mayor permeabilidad y menor retención de virus (pero todo dentro de las especificaciones del producto) se reduce la variabilidad en la permeabilidad y en la retención en comparación con la estratificación al azar (Tabla 1).

35 Los expertos en la técnica apreciarán que para emplear efectivamente la realización de la Figura 3 y la disposición de la Figura 4, debe estar bien definida y ser predecible la distribución de las capacidades. Si la distribución real no coincide con la distribución supuesta para establecer las especificaciones de la capa superior e inferior, entonces habrá un número desigual de membranas de la capa superior e inferior. Se podrá ampliar el intervalo de la capacidad de la capa superior para proporcionar un factor de seguridad en la membrana de la capa superior permisible, pero esto disminuirá la ventaja de la reducción de la variabilidad de las estrategias.

40 La variabilidad en la retención y en la permeabilidad también son factores importantes de rendimiento para los usuarios de los filtros. Si bien la capacidad está controlada principalmente por la capa de la membrana superior, ambas capas en los dispositivos de dos capas contribuyen al flujo y la retención. La resistividad (inversa de la permeabilidad) de cada capa es aditiva.

45 La retención del dispositivo a menudo se expresa por el valor de la reducción logarítmica (LRV, por sus siglas en inglés):

$$LRV = -\log_{10} [C_p/C_f]$$

donde C es la concentración de la especie objetivo a retener por la membrana. LRV es generalmente aditiva para las dos capas. Como se muestra en las Figuras 5 y 6, el orden de las capas de las membranas usadas en Figura 1 no afecta de forma apreciable a la permeabilidad de las dos capas o a la LRV de las dos capas.

5 La variabilidad de la retención y de la permeabilidad se puede minimizar junto con la variabilidad de la capacidad. A tal fin, si se asume la distribución de las capacidades de la Figura 2 junto con las correlaciones de la permeabilidad y de la retención a la capacidad como se muestra en la Figura 8 (típicamente, la capacidad de la membrana se correlaciona de forma positiva con la permeabilidad y de forma negativa con la retención), se puede emplear la
 10 estratificación de membranas de la Figura 7. Por lo tanto, las capas superior e inferior se emparejan de forma secuencial desde los extremos opuestos de la curva de distribución de las capacidades para minimizar la variabilidad de las capacidades, la variabilidad de la permeabilidad y la variabilidad de la retención. Específicamente, se combina la membrana con una capacidad de 750 l/m² ("Capa Superior 1") con la correspondiente membrana con baja capacidad de 450 l/m² ("Capa Inferior 1") para lograr una capacidad de 750 l/m², etc.

15 La variabilidad del rendimiento que resulta de las diversas realizaciones y disposiciones se calculó para un dispositivo de dos capas y se compara en la Tabla 1. Se puede observar que la disposición de la Figura 7 permite la desviación estándar más baja en la permeabilidad y en la retención entre todas las realizaciones y disposiciones, con sólo una ligeramente superior desviación estándar en la capacidad en comparación con la realización de la Figura 3 o de la estratificación al azar. La disposición de la Figura 7 también permite una capacidad media mayor que la realización de la Figura 3. Tenga en cuenta que la realización de la Figura 3 puede tener como resultado una
 20 ligeramente aumentada variabilidad de la permeabilidad y de la retención en comparación con la estratificación al azar. Esto ocurre debido a que las membranas con extremos de permeabilidad y de retención nunca se combinan entre sí. La realización de la Figura 3 tiene la ventaja de la menor desviación estándar de la capacidad.

Tabla 1

Estrategia de Estratificación	Capacidad Media	Desviación Estándar de la Capacidad	LRV Media	Desviación Estándar de la LRV	Permeabilidad Media	Desviación Estándar de la Permeabilidad
Al azar	600	70	7	0,85	20	1,4
figura 3	600	29	7	0,86	20	1,5
Figura 4	656	41	7	0,65	20	1,0
Figura 7	656	41	7	0,40	20	0,8

25 Además de las ventajas anteriores, la disposición de la Figura 7 no requiere un conocimiento *a priori* de las distribuciones del rendimiento al igual que la realización y la disposición de la Figura 3 y 4. Las membranas se pueden emparejar simplemente según este sistema de clasificación ya que están disponibles.

Este método se puede aplicar de varias formas, dependiendo del resultado deseado. Por ejemplo, si sólo están disponibles membranas del extremo más alto de la capacidad, se puede designar la membrana de menor capacidad
 30 de las mismas para la capa superior, para proporcionar una capacidad de dispositivo próxima a la media objetivo, es decir, el intervalo de valores más pequeño. Si por el contrario, se desea la capacidad máxima, se usaría la membrana con la capacidad más alta para la capa superior.

En la presente invención, cada lote de membranas producido se caracteriza por su capacidad. Los lotes clasifican en consecuencia, por ejemplo en orden descendente del valor de la capacidad. Los lotes se emparejan luego en base a
 35 su capacidad.

Para los dispositivos con más de dos capas, son posibles métodos alternativos. Las membranas se pueden colocar en grupos de capacidades de intervalo superior, inferior y medio. La capa superior se selecciona del grupo de capacidades del intervalo superior, la capa inferior del grupo de capacidades del intervalo inferior, y las capas intermedias del grupo del intervalo medio. Las capas intermedias se pueden elegir al azar, o se pueden disponer en
 40 un orden descendente de clasificación de capacidades, y se emparejan como se describe para llenar las capas necesarias del dispositivo. De manera alternativa, el grupo de capacidades del intervalo medio se puede subdividir en sub-grupos de clasificación promedia descendente para cada subgrupo. Las capas intermedias desde la segunda capa a la segunda desde la capa inferior se eligen entonces en orden a partir de los grupos de clasificación de capacidades descendente.

45 Se llevó a cabo un cálculo relativo a las combinaciones de estratificación selectiva para un dispositivo de tres capas usando la misma población de membranas que las usadas para la Tabla 1. Debido a que hay tres capas, la

distribución de las capacidades se dividió en tres secciones de capacidades (inferior, central y superior), conteniendo cada sección una parte igual de la población total.

5 En lo que se designa como realización A, la capa superior (aguas arriba) se selecciona de la parte media de la distribución, y las capas media e inferior (aguas abajo) se seleccionan al azar del resto de la distribución. En lo que se designa como realización B, la capa superior se selecciona de la parte media de la distribución, la capa media se selecciona de la sección superior de la distribución, y la capa inferior se selecciona del extremo inferior de la distribución. En lo que se designa como disposición C, la capa superior se selecciona de la parte superior de la distribución, la capa media se selecciona de la sección superior de la distribución, y la capa inferior se selecciona del extremo inferior de la distribución. En lo que se designa como disposición D, las capas superior e inferior se seleccionan según la Figura 7, y la capa media se selecciona de la parte central de la distribución.

10 La Tabla 2 muestra la variabilidad del rendimiento resultante de las diversas realizaciones. Todas las realizaciones y disposiciones son ventajosas en comparación con la estratificación al azar (el estado de la técnica existente) con respecto a cualquiera de la capacidad media, la consistencia del rendimiento, o de ambas. La disposición B ofrece la más baja variabilidad de la capacidad, junto con una baja variabilidad de la permeabilidad y de la LRV, pero con la misma capacidad media que la estratificación al azar. La disposición D ofrece la más baja variabilidad de la LRV y de la permeabilidad, y tiene una menor variabilidad de la capacidad y una mayor capacidad media que la estratificación al azar. Se pueden preferir cualquiera de las disposiciones B o D dependiendo del valor atribuido a la capacidad media en comparación con la consistencia de la capacidad.

Tabla 2

Estrategia de Estratificación	Capacidad Media	Desviación Estándar de la Capacidad	LRV Media	Desviación Estándar de la LRV	Permeabilidad Media	Desviación Estándar de la Permeabilidad
Al azar	600	70	10,5	1,04	13,3	0,80
A	600	19	10,5	0,63	13,3	0,53
B	600	19	10,5	1,04	13,3	0,80
C	678	34	10,5	0,63	13,3	0,53
D	678	34	10,5	0,52	13,3	0,45

20

REIVINDICACIONES

- 1.- Un método de ordenar las membranas dentro de un dispositivo de filtración de múltiples capas, en donde el dispositivo comprende un alojamiento con una entrada y una salida espaciada de dicha entrada, y una pluralidad de membranas, que incluyen al menos una membrana de aguas arriba y al menos una membrana de aguas abajo,
- 5 en donde dicho método comprende seleccionar cada dicha membrana a partir de una población de membranas, comprendiendo la población dos o más lotes de membranas fabricadas a partir de un proceso de fabricación particular con una cierta capacidad nominal;
- caracterizar cada lote por su capacidad real, definiendo las capacidades de los lotes una población de capacidades reales que definen una distribución,
- 10 clasificar los lotes según la capacidad real; y
- seleccionar las membranas de dichos lotes de tal modo que dicha membrana de aguas arriba tiene una capacidad al $\pm 10-20$ % del punto medio de dicha distribución, dicha al menos una membrana de aguas abajo tiene una capacidad de la parte restante de dicha distribución, y
- ensamblar dicho dispositivo de filtración a partir de dichas membranas seleccionadas.
- 15 2.- El método de la reivindicación 1, en donde dicha distribución de las capacidades de dicha población de membranas es una distribución Gaussiana.
- 3.- El método de la reivindicación 1, en donde hay al menos cuatro membranas.
- 4.- El método de la reivindicación 1, en donde hay al menos tres membranas y, opcionalmente, en donde la membrana entre dichas membranas de aguas arriba y de aguas abajo tiene una capacidad en el extremo superior o
- 20 en el extremo inferior de dicha distribución.

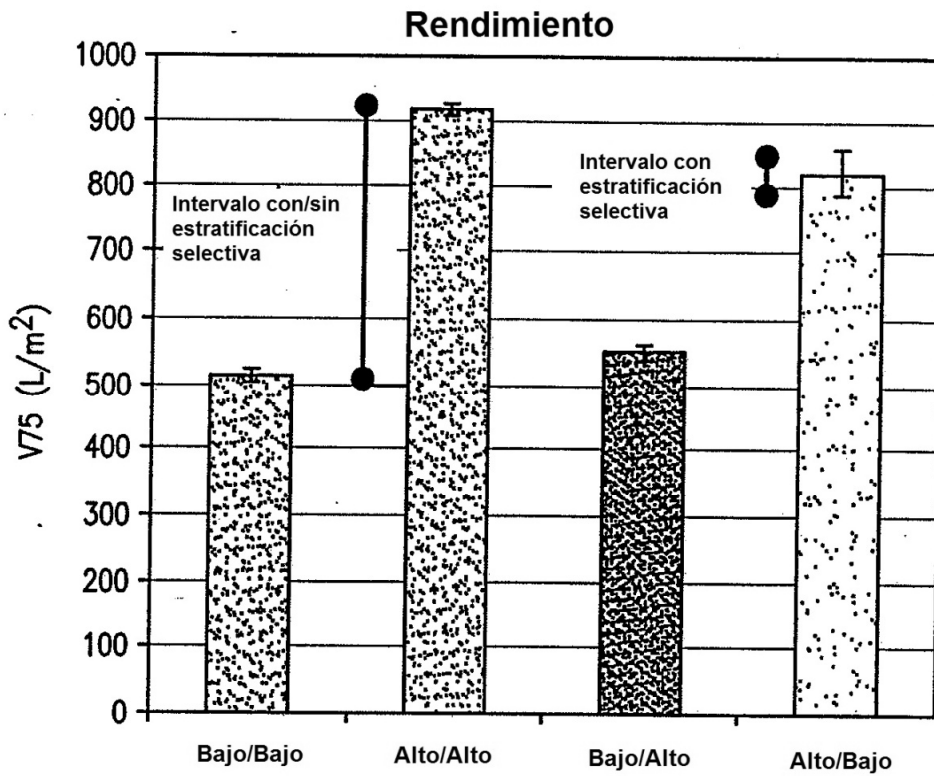


Figura 1

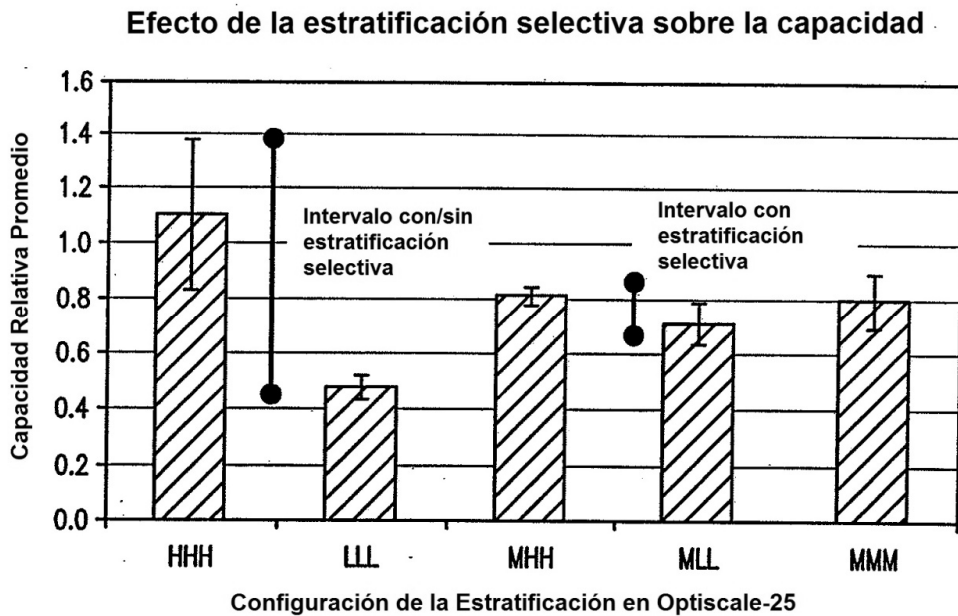


Figura 1a

Distribución hipotética de capacidades de membranas. V75 es el volumen procesado por la membrana al 75% de descenso del flujo

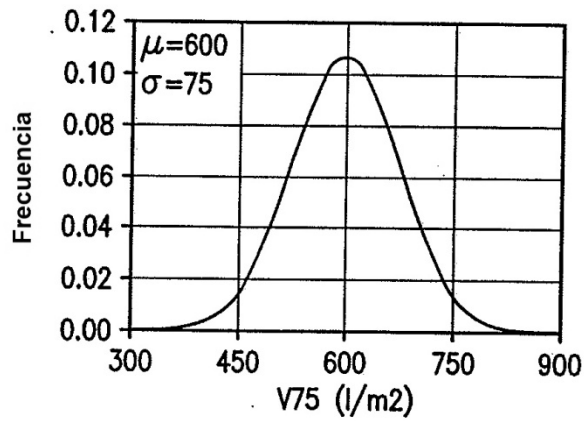


Figura 2

Estrategia "A" para estratificación de membrana

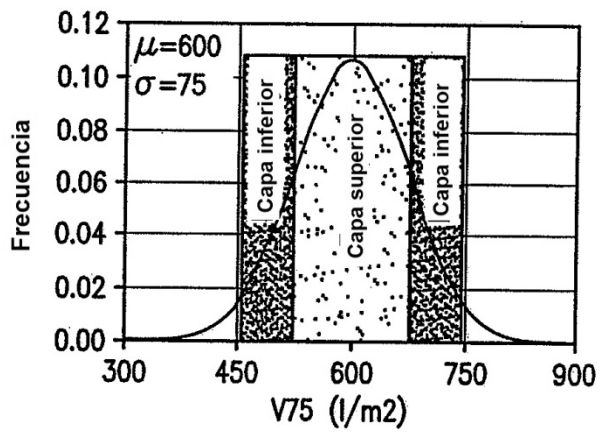


Figura 3

Estrategia "B" de estratificación de membrana

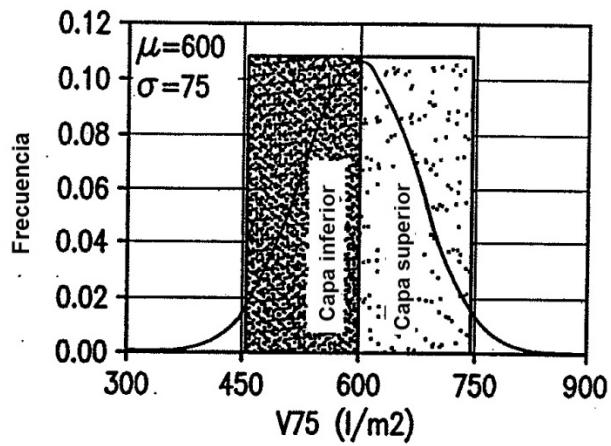


Figura 4

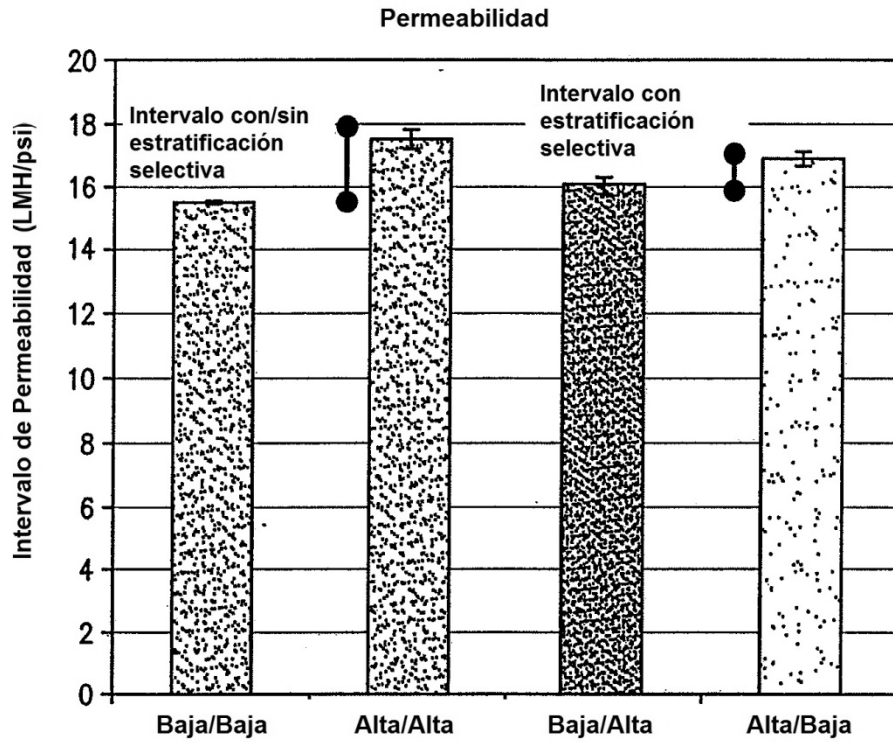


Figura 5

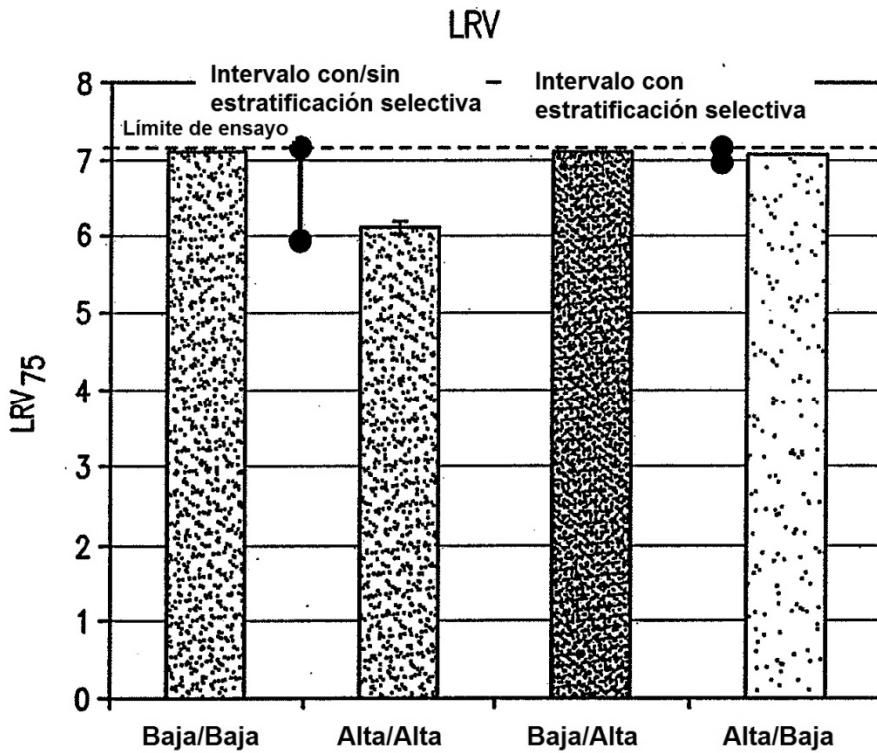


Figura 6

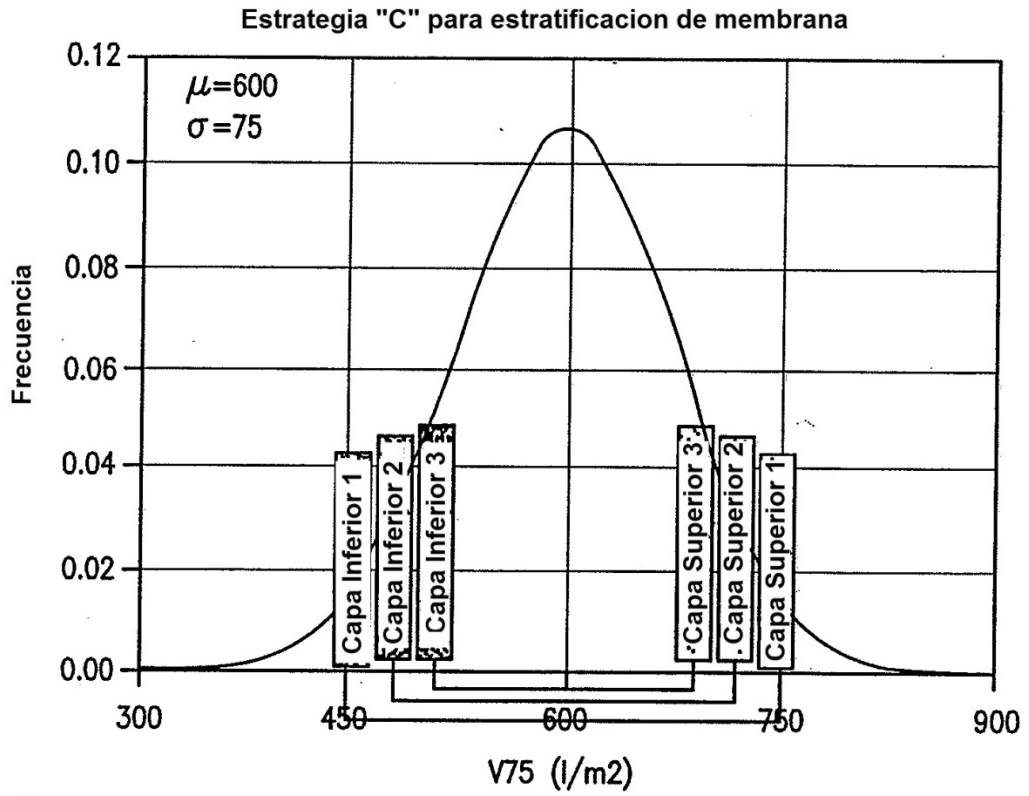


Figura 7

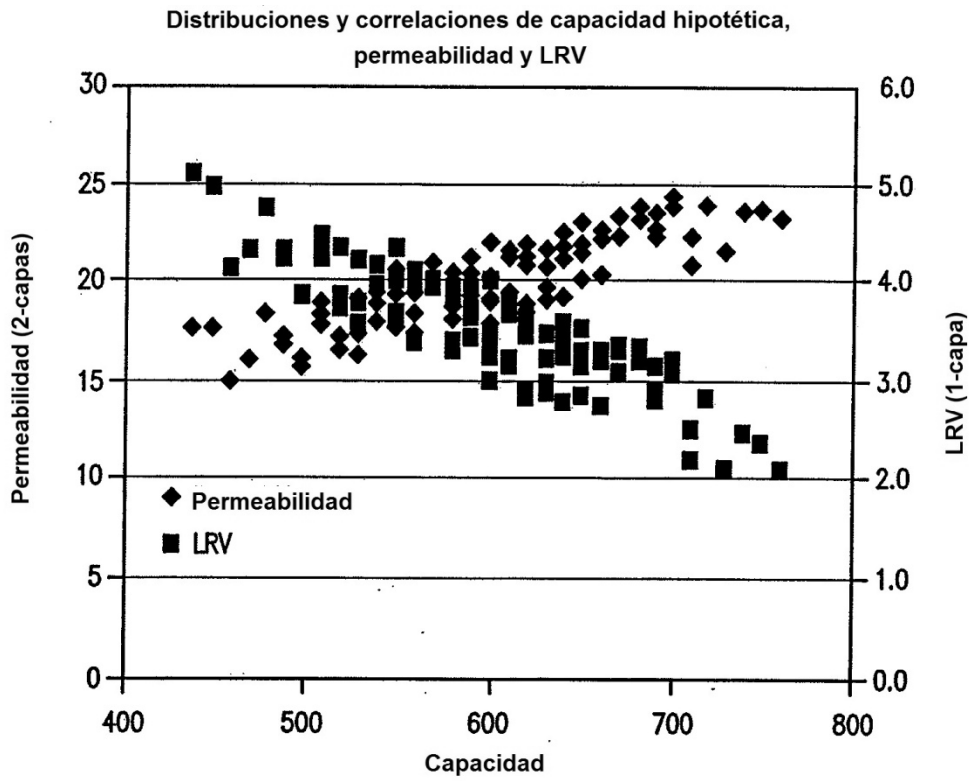


Figura 8