

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 680**

51 Int. Cl.:

B01D 65/10 (2006.01)

B01D 69/12 (2006.01)

A61L 2/00 (2006.01)

G01N 15/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2009 E 12156925 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2460580**

54 Título: **Método para reducir la variabilidad de rendimientos de los filtros multicapas**

30 Prioridad:

09.05.2008 US 127156 P

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

14.08.2017

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:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 629 680 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 de rendimientos de los filtros multicapas

Antecedentes de la invención

- 5 La contaminación vírica representa una amenaza para la seguridad de los 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. Para ello, se han desarrollado filtros que proporcionan una eliminación de los virus. Para que sean eficaces y rentables, desde un punto de vista comercial, dichos filtros deben proporcionar una eliminación eficaz del virus al tiempo que maximizan la recuperación del producto y deben ser fiables, consistentes y capaces de validarse.
- 10 La eliminación de virus de corrientes líquidas, particularmente flujos de proceso en la industria biotecnológica y farmacéutica, se ha practicado durante algún tiempo. Una alta eliminación viral, altos flujos de producto, pasos de proteína muy altos y la simplicidad de las operaciones son los objetivos del usuario final, aunque la técnica anterior no proporciona una solución que satisfaga todos estos objetivos. Dado que se necesita siempre una alta eliminación viral, son las otras metas del proceso las que se han sacrificado. El cumplimiento de estos otros objetivos aumentaría sustancialmente la eficiencia de la producción y, por lo tanto, reduciría los costos de procesamiento.
- 15 La técnica anterior proporciona varios tipos de membrana y modos de filtración para el aclaramiento viral. Uno de estos productos son los filtros Viresolve NFR con membrana Retropore® que se utiliza para eliminar retrovirus de soluciones de proteínas recombinantes o fuentes de plasma humano. La patente de EE.UU. n° 7108791 B2 describe una metodología de eliminación de virus utilizando filtros Viresolve NFR, adecuados para conducir una separación de fluido de alto flujo de un virus de una proteína en el curso de una fabricación biofarmacéutica, comprendiendo la metodología las etapas de: (a) proporcionar un dispositivo de filtración que comprende una carcasa que tiene una entrada de fluido y una salida de filtrado, y que contiene al menos dos membranas asimétricas contiguas de forma interfacial, en las que:
- 20 (i) las membranas asimétricas son sustancialmente hidrófilas, (ii) al menos dos de las membranas hidrófilas son cada una capaces de impedir sustancialmente y selectivamente el paso a través de las mismas de dicho virus y permitir sustancialmente el paso a través de las mismas de dicha proteína, (iii) al menos dos de las membranas asimétricas tienen un lado apretado y un lado abierto, (iv) la membrana asimétrica delantera está orientada de manera que el fluido introducido en dicha carcasa a través de la entrada de fluido comience el paso a través de dicha membrana asimétrica más delantera a través de su lado abierto. También reivindica que cada una de dichas membranas asimétricas es sustancialmente idéntica en su composición y porosidad, y en la que la porosidad de cada una de dichas membranas asimétricas se define para permitir el funcionamiento de la metodología de eliminación de virus, produciendo un valor de reducción logarítmica (LRV) mayor que 6 y un paso de proteínas superior al 98%.
- 25 La consistencia en el rendimiento de dispositivo a dispositivo es de importancia crítica para los usuarios de dispositivos de filtración de membrana con el fin de predecir el rendimiento de filtración de funcionamiento a funcionamiento, y para escalar o de otra manera inventar y diseñar los procesos. Los usuarios a menudo citan la consistencia del rendimiento como uno de los factores más importantes en la selección de los filtros. En el caso de la filtración bacteriana o de virus, los criterios importantes del rendimiento para los usuarios incluyen la capacidad de flujo, el flujo (o la permeabilidad) y la retención de bacterias o virus.
- 30 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 a la extensión de tiempo, o volumen de fluido que se puede filtrar antes de que la tasa de filtración se reduzca a través del taponamiento por especies retenidas o ensuciamiento, etc., a un nivel no económico. La filtración de alta capacidad mejora la economía del proceso reduciendo el tiempo de procesamiento y la cantidad del área de filtro requerida. El flujo alto se vuelve crítico en las operaciones de fabricación a media y gran escala en las que se requiere que el equipo de proceso se desvíe rápidamente para procesar el siguiente lote de producto. En todas estas operaciones, la repetibilidad del rendimiento del filtro de lote a lote es muy importante.
- 35 La variabilidad del rendimiento puede depender de una serie de factores tales como la variabilidad de la membrana, variabilidad de la proteína de lote a lote, variabilidad en los parámetros operativos, 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 las propiedades de la fabricación de lote a lote. Un lote de fabricación, o lote, los términos son intercambiables, es definido por el fabricante. Mucho puede ser la producción de salida de un único volumen de solución de polímero en la colada de inmersión, o la salida de un cambio de funcionamiento. Es común en la membrana de lámina plana rotular cada rodillo fabricado como un lote o sub-lote.
- 40 Un solo rodillo o lote también puede subdividirse en base a la variabilidad dentro de ese rollo. Hay muchos factores que influyen en el rendimiento de la membrana, incluyendo la distribución del tamaño del poro, la química de la membrana, el espesor de la membrana, la porosidad de la membrana, etc. Mientras que los procesos de fabricación de membranas están diseñados para controlar todos estos factores para maximizar la uniformidad y la consistencia,
- 45
- 50
- 55

habrá inevitablemente alguna distribución dentro de las condiciones normales de fabricación para todas estas variables. Esta variabilidad de la membrana contribuye a la consistencia del rendimiento dispositivo-dispositivo. Métodos utilizados para reducir la variabilidad en un dispositivo a través de capas selectivas se describen en la presente memoria.

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

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

Por lo tanto, sería deseable proporcionar un dispositivo de membrana multicapa con una variabilidad de rendimiento reducida, así como un método para reducir la variabilidad de rendimiento de tales dispositivos, a pesar de la variabilidad inherente del proceso de fabricación de la membrana.

15 Del documento WO 02/05934 se conoce proporcionar un paquete de membrana que tiene una pluralidad de membranas porosas, teniendo cada membrana porosa una primera región y una segunda región más delgada, por lo que las membranas pueden ser apiladas como una unidad integral.

20 El documento US2002/175124 describe una cápsula de filtración usada para la eliminación de virus de alta resolución, teniendo la cápsula una pluralidad de membranas de ultrafiltración asimétricas contiguas de manera interfacial.

El documento JP 2003 144128 se refiere a un filtro laminado usado para filtrar cerveza compuesto de membranas de filtro precisas anisotrópicas que comprenden un polímero hidrófilo que contiene polietersulfona o polisulfona.

Sumario de la invención

25 El método de la invención como se define en la reivindicación 1 proporciona dispositivos de filtración de membrana multicapa con una variabilidad de rendimiento reducida. La variabilidad se reduce combinando dos o más membranas con tamaños de poro similares, y seleccionando cuidadosamente la membrana aguas arriba basándose en su clasificación de rendimiento, con el fin de controlar el rendimiento del dispositivo en general.

30 La capa de membrana corriente arriba o superior es la capa de membrana en la que el fluido de la corriente de alimentación entra en contacto inicialmente y pasa a través de la misma. Por el contrario, la capa inferior es la última capa en la que el fluido entra en contacto y pasa a través.

35 Las membranas no necesariamente tienen que estar apiladas. Pueden estar separadas dentro del dispositivo, o incluso contenidas dentro de dispositivos separados. El formato de membrana/dispositivo no se limita a hojas planas, sino que puede estar en cualquier formato incluyendo fibras plisadas, espirales u huecas y pueden aplicarse a dispositivos que funcionan en flujo normal o de flujo tangencial.

En una realización, la estratificación selectiva de acuerdo con la invención reduce el margen de capacidad de los dispositivos cuando se compara con una superposición aleatoria o no selectiva. El rango se define como la diferencia entre el valor alto y bajo de una propiedad de una población de dispositivos.

Breve descripción de los dibujos

40 La Figura 1 es un gráfico de barras que muestra el rendimiento de dispositivos de membrana 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).

45 La figura 1a es un gráfico que muestra el rendimiento de 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).

La figura 2 es un gráfico de una distribución hipotética de capacidades de membrana;

La Figura 3 es un gráfico de la distribución de capacidad de membrana que muestra una selección de membrana de capa superior y membrana de capa inferior que ilustra la invención;

50 La figura 4 es un gráfico de la distribución de capacidad de membrana que muestra otra selección de membrana de capa superior y membrana de capa inferior que ilustra la invención;

La Figura 5 es un gráfico que muestra el efecto de la estratificación sobre la permeabilidad del tampón;

La Figura 6 es un gráfico que muestra el efecto de la estratificación en LRV;

La Figura 7 es un gráfico de la distribución de capacidad de membrana que muestra una selección de membrana de capa superior y membrana de capa inferior no de acuerdo con la invención;

La Figura 8 es un gráfico de la capacidad hipotética, permeabilidad y distribuciones y correlaciones de LRV;

5 Descripción detallada de la invención

Los procesos de fabricación de membranas producen inherentemente una cierta variabilidad en las propiedades de la membrana aunque los materiales y las condiciones del proceso se mantengan tan constantes como sea posible. Los fabricantes realizan típicamente una batería de pruebas en los lotes de la membrana para asegurarse de que el proceso de fabricación ha producido la membrana dentro de los límites establecidos. Además, también se pueden establecer procedimientos para clasificar o "catalogar" cada lote o rollo de membranas después de la fabricación, en base al rendimiento. Los fabricantes de membranas utilizan una variedad de métodos para clasificar las membranas. Por ejemplo, para membranas microporosas, se pueden usar versiones del conocido ensayo del punto de burbuja para dar una clasificación del tamaño de poro. La ASTM F-838-05 describe un método de clasificación de LRV usando b.diminuta. Las membranas de ultrafiltración se clasifican ensayando 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", Bio/Technology 9, 941 (1991).

Los lotes de membrana que se incorporan en dispositivos de múltiples capas para la eliminación de virus en la fabricación de productos bioterapéuticos pueden ser probados por pruebas del valor normal de reducción logarítmica de flujo (LRV)/capacidad que desafían la membrana con el bacteriófago, tal como ϕ x-174, en una solución de proteína, tal como albúmina de suero bovino (BSA), o IgG humana. La retención del virus (LRV) y la capacidad (volumen de filtrado) en un punto final predeterminado, tal como una reducción de flujo del 70-75%, se miden y se obtienen los valores de rendimiento relativos. Típicamente, se usa agua u otro fluido apropiado, para medir la permeabilidad de la membrana.

Las membranas del lote dado se clasifican entonces por el rendimiento en función de los resultados obtenidos. Todas las membranas están calificadas bajo un solo estándar de permeabilidad, retención y capacidad. Es decir, todas las membranas calificadas se consideran como un único producto que cumple todas las especificaciones con respecto a la forma, la función y el rendimiento (incluyendo la clasificación del tamaño de poro). Como con cualquier producto, hay tolerancias en las especificaciones. Independientemente de la estanqueidad de las tolerancias, habrá inevitablemente alguna variabilidad de rendimiento finito dentro del intervalo de tolerancia de la especificación.

Se sabe que para los filtros apilados, la resistencia al flujo es aditiva, de modo que el flujo de la pila será aproximadamente el promedio de los filtros usados para fabricar la pila. Además, la retención, medida por LRV, es aproximadamente aditiva, de manera que el LRV de una pila será aproximadamente la suma de los LRV de las capas individuales. Sin embargo, los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que para los dispositivos multicapa que contienen membranas de clasificación similar en cada una de las capas, la contribución de cada capa al rendimiento del dispositivo no sigue necesariamente una respuesta tan predecible, particularmente cuando el rendimiento se define en términos de capacidad.

Los presentes inventores han encontrado que proporcionando dispositivos multicapa que contienen membranas clasificadas de manera 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 generalmente no es igual, particularmente cuando el rendimiento se define en términos de capacidad. Tal como se utiliza en este documento, el término "capacidad" es el volumen de fluido que puede ser procesado por la membrana antes de alcanzar un punto final práctico. En el caso de la filtración a presión constante, por ejemplo, dicho punto final se define como la condición en la que el flujo ha decaído debido al ensuciamiento de la membrana hasta un mínimo predeterminado.

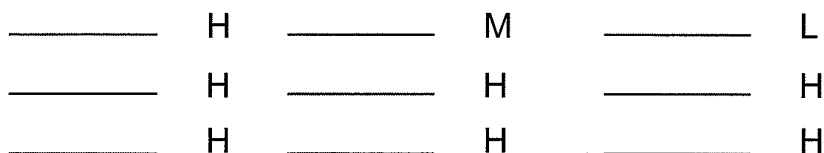
Los presentes inventores han encontrado que en un dispositivo de múltiples capas que contiene membranas de clasificación similar, la capa de aguas arriba controla la capacidad de producción. Por otra parte, los inventores se sorprendieron al descubrir que cuando se empleaba la estratificación selectiva, la capacidad media de un dispositivo, o de una población de dispositivos, era mayor que el promedio de las capas individuales. Por consiguiente, una vez que se conoce la capacidad de cada membrana de los lotes a utilizar para formar una población de dispositivos, la membrana aguas arriba de un dispositivo de membrana multicapa puede seleccionarse de acuerdo con los métodos de la presente invención para obtener la capacidad más alta para un solo dispositivo, o el promedio más alto para la población fabricada. Además, la gama de valores de capacidad para la población de dispositivos será menor que la de la población de membranas desde donde se fabricaron los dispositivos. También se pueden usar criterios de rendimiento adicionales, tales como la retención y/o la permeabilidad, para medir el rendimiento y para basar la selección de la membrana.

Los beneficios adicionales son que mientras el flujo resultante del dispositivo de capas selectivas es aproximadamente el promedio de las capas, el intervalo de valores es menor que el de las membranas utilizadas. El LRV resultante de dispositivos de capas selectivas es similar al promedio de las membranas utilizadas, con un intervalo más pequeño. A modo de ejemplo, el efecto de la ordenación de la capa sobre la capacidad se puede

demostrar en membranas de filtración de virus de flujo normal, aunque la presente invención no está limitada a ello. La Figura 1 muestra que una capacidad de membrana de doble capa (definida como 75% de decaimiento de flujo a partir del valor inicial no contaminado) de una membrana de polietersulfona asimétrica disponible comercialmente de Millipore Corporation bajo el nombre de VIRE SOLVE PRO™ está controlada principalmente por la capacidad de la membrana de la capa superior, independientemente de la capacidad de la membrana de la capa inferior. Por lo tanto, para el rollo de membrana designado como capacidad "baja", dos capas de esta membrana tenían un rendimiento de aproximadamente 500 l/m². Para el rollo de membrana designado como capacidad "alta", dos capas de esta membrana tenían un rendimiento de aproximadamente 900 L/m². El rendimiento y la capacidad son términos equivalentes. Cuando las membranas "altas" se situaban aguas arriba respecto a las membranas "bajas" que se colocaban en la posición aguas abajo, la capacidad de estos dispositivos era casi equivalente a la de los dispositivos que contenían dos capas de membrana "alta". Un resultado similar es evidente para las membranas donde las membranas de "baja" capacidad se colocaron aguas arriba respecto a las membranas de "alta" capacidad que se colocaron en la posición aguas abajo. La capacidad del dispositivo multicapa no fue afectada negativamente por el rendimiento relativamente bajo de la membrana de la capa inferior. La combinación "baja/alta" muestra que a pesar de la capacidad relativamente alta de la capa de aguas abajo, de nuevo la capacidad global del dispositivo multicapa es una función principalmente de la capa de aguas arriba. Por consiguiente, si se dispone de dos o más membranas de capacidades diferentes conocidas para su montaje en un dispositivo de membrana de capas múltiples, se puede seleccionar la membrana disponible con la capacidad más alta como la capa de aguas arriba. Para explicar el enfoque de estratificación selectivo, las propiedades de capacidad de los lotes de membrana disponibles que se hacen en dispositivos se formulan aproximadamente en una distribución como se ilustra en la Figura 2. Una parte de la distribución de la capacidad de la membrana se selecciona entonces como membrana de la capa superior con el fin de reducir la gama de capacidades del dispositivo en comparación con la estratificación de las membranas al azar y para maximizar la capacidad y/o minimizar la variabilidad de capacidad dispositivo a dispositivo.

Este fenómeno también se ha demostrado en dispositivos Optiscale-25 de tres capas con membrana Viresolve NFP (Millipore Corporation, Billerica, Massachusetts). Las membranas Viresolve NFP (Normal Flow Parvovirus) eliminan parvovirus de fuentes de plasma humano o recombinante. La patente de EE.UU. No. 5017292 describe la tecnología usada para producir la membrana de Viresolve. Proporciona una membrana de PVDF compuesta que comprende un sustrato de membrana porosa y un lado apretado (teniendo la superficie poros de menor diámetro) que tiene propiedades de separación de ultrafiltración. Para demostrar el efecto sobre la capacidad, los rodillos de membrana NFP con una gama de capacidades promedio fueron seleccionados y marcados como rollos de capacidad alta (H), mediana (M) y baja (L).

Los dispositivos se construyeron con diversas combinaciones, por ejemplo: HHH, HLL, MHH, MLL, LHH, LLL, etc. Las letras primera, segunda y tercera indican capas aguas arriba, medias y aguas abajo, respectivamente, como se muestra a continuación:



Estos Optiscals® se ensayaron para determinar la capacidad utilizando una corriente de BSA claveteado con φx-174. La Figura 1A muestra los valores de capacidad relativa para diferentes combinaciones de capas.

Estos resultados mostraron que cuando la membrana de capacidad "Mid" (MMM) se utilizaba como una capa superior sobre membranas de "alta" capacidad (HHH) o "baja" capacidad (LLL), entonces, los dispositivos con combinación de capas (MHH o MLL) mostraban una capacidad cerca de la membrana de capacidad media. En otras palabras, la variabilidad en la capacidad relativa se redujo como resultado de la colocación selectiva de la membrana de capacidad "media" como capa superior. En este ejemplo particular, el intervalo en la capacidad relativa se redujo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 0,2.

Por consiguiente, si dos o más membranas de capacidades diferentes conocidas están disponibles para el montaje en un dispositivo de membrana multicapa, la membrana con la capacidad más cercana a la capacidad objetivo del dispositivo global se selecciona como la capa corriente arriba. Utilizando este enfoque, se puede seleccionar una parte de la distribución de la capacidad de la membrana como membrana de la capa superior, reduciendo de este modo el intervalo de capacidades del dispositivo en comparación con la superposición de las membranas aleatoriamente.

En vista de la influencia relativa de la capa de membrana aguas arriba, son posibles varias estrategias de estratificación. Las realizaciones seleccionadas de la invención se describen basándose en las Figuras 2 y 8. La Figura 2 es una distribución gaussiana de los valores de capacidad calculados para representar membranas similares a las mostradas en las Figuras 5 y 6. La Figura 8 representa datos correlacionados de permeabilidad frente a la capacidad y LRV frente a la capacidad. Para hacer las simulaciones más realistas, los puntos de la Figura 8 se generaron a partir de una correlación lineal real con un determinado grado de aleatoriedad para dar el gráfico de

dispersión que se muestra. Estos puntos se utilizaron entonces para calcular los efectos de varias estrategias de estratificación.

Para ilustrar estas estrategias, se ejemplifica un dispositivo de membrana de dos capas, aunque debe entenderse que se pueden obtener resultados similares con dispositivos que tienen tres o más capas. En esta realización, se designa una porción media (por ejemplo, ± 10 -20% del punto medio de la distribución) de la distribución de capacidad para la capa de membrana superior o de corriente ascendente, con la porción restante de la distribución que se utilizará como membrana de capa inferior. Esto se ilustra gráficamente en la Figura 3. Mediante la utilización de una membrana de la capa superior desde el centro de la curva de distribución de la capacidad y una membrana de la capa inferior desde el lado izquierdo o derecho de la curva de distribución de la capacidad, se reducirá el rango de capacidades del dispositivo en comparación con la superposición aleatoria, sin efecto en la capacidad media (Tabla 1). La figura 4 ilustra otra realización de un dispositivo de membrana multicapa. En la realización de la figura 4, la membrana de la capa superior se selecciona aleatoriamente de la mitad superior de la curva de distribución de la capacidad y la membrana de la capa inferior se selecciona aleatoriamente de la mitad inferior de la curva de distribución de la capacidad. Además de disminuir el intervalo de capacidad a la mitad como en la realización de la figura 3, la realización de la figura 4 también aumenta la capacidad media en comparación con la estratificación aleatoria. Debido a que esta realización combina la distribución de la capacidad de la porción superior (y por lo tanto la distribución de la permeabilidad de la porción superior y la distribución de la retención de la parte inferior), con una menor distribución de la capacidad de porción inferior (y, por tanto, una distribución de la permeabilidad de la porción inferior y distribuciones de la retención de la porción superior, respectivamente) y porque las membranas de mayor capacidad tienden a tener también una permeabilidad más alta y una menor retención del virus (pero todas dentro de las especificaciones del producto), la variabilidad en la permeabilidad y la retención se reduce en comparación con la estratificación aleatoria (Tabla 1).

Los expertos en la técnica apreciarán que para emplear eficazmente las realizaciones de las figuras 3 y 4, la distribución de la capacidad debe estar bien definida y ser predecible. Si la distribución real no coincide con la distribución asumida para establecer las especificaciones de la capa superior e inferior, habrá un número desigual de membranas de capa superior e inferior. El rango de capacidad de la capa superior podría ampliarse para dar un factor de seguridad en la membrana de la capa superior permisible, pero esto disminuirá la ventaja de la reducción de la variabilidad de estas estrategias.

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

La retención del dispositivo se expresa a menudo por el logaritmo del valor de reducción (LRV):

$$LRV = -\log_{10} \left[\frac{C_p}{C_f} \right]$$

donde C es la concentración de la especie diana a ser retenida por la membrana. LRV es generalmente aditivo para las dos capas. Como se muestra en las Figuras 5 y 6, el orden de las capas de membrana usadas en la Figura 1 no afecta apreciablemente a la permeabilidad de dos capas o al LRV de dos capas.

En otra realización preferida, la variabilidad de retención y permeabilidad puede minimizarse junto con la variabilidad de capacidad. Con este fin, si se supone una distribución de la capacidad de la Figura 2 junto con las correlaciones de permeabilidad y retención con respecto a la capacidad como se muestra en la Figura 8 (típicamente, la capacidad de membrana se correlaciona positivamente con la permeabilidad y negativamente con la retención) puede emplearse la estratificación de capas de la figura 7. Por lo tanto, las capas superior e inferior se emparejan secuencialmente desde extremos opuestos de la curva de distribución de capacidad para minimizar la variabilidad de capacidad, la variabilidad de permeabilidad y la variabilidad de retención. Específicamente, se combina la membrana con una capacidad de 750 l/m^2 ("Capa superior 1") con la membrana con una capacidad baja correspondiente de 450 l/m^2 ("Capa inferior 1") para conseguir una capacidad de 750 l/m^2 , etc.

La variabilidad de rendimiento resultante de las diversas realizaciones se calculó para un dispositivo de dos capas y se comparó en la Tabla 1. Puede verse que el método de la Figura 7 permite la menor desviación estándar en la permeabilidad y la retención entre todas las realizaciones, con sólo una desviación estándar ligeramente mayor en capacidad comparada con la realización de la Figura 3 o con capas aleatorias. El método de la figura 7 también permite una capacidad media más alta que la realización de la figura 3. Obsérvese que la realización de la figura 3 puede dar como resultado una permeabilidad ligeramente aumentada y una variabilidad de retención en comparación con la superposición aleatoria. Esto ocurre porque las membranas con los extremos de permeabilidad y retención nunca se combinan entre sí. La realización de la figura 3 tiene la ventaja de la desviación estándar de capacidad más baja.

Tabla 1

Estrategia de capas	Capacidad media	Desv. Est. Capacidad	Media LRV	Desv. Est. LRV	Permeabilidad media	Desv. Est. Permeabilidad
Aleatoria	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

5 Además de las ventajas anteriores, el método de la figura 7 no requiere un conocimiento previo de las distribuciones de rendimiento como hacen las realizaciones de las figuras 3 y 4. Las membranas se pueden emparejar simplemente según este sistema de clasificación como están disponibles.

Ya que el método de la invención desea la máxima capacidad, la membrana de la capacidad más alta se usa para la capa superior.

10 La capacidad más baja, después haciendo coincidir aquellas con la más alta capacidad de las membranas disponibles restantes con aquellas con la menor capacidad de las membranas disponibles restantes, etc. (es decir, la realización de la figura 7). La capa de mayor capacidad se diseña entonces como la capa superior para crear dispositivos con una variabilidad de capacidad reducida en comparación con la superposición aleatoria.

15 Para dispositivos con más de dos capas, son posibles métodos alternativos no de acuerdo con la invención. Las membranas se pueden colocar en un grupo de capacidad de más alta, más baja y de rango medio. La capa superior se elige entre el grupo de mayor capacidad, la capa inferior del grupo de menor capacidad y las capas intermedias del grupo de rango medio. Las capas intermedias se pueden elegir aleatoriamente o se pueden disponer en orden descendente de capacidad y se emparejan como se ha descrito para rellenar las capas requeridas para el dispositivo. Alternativamente, el grupo de rango medio puede subdividirse en subgrupos de calificación media descendente para cada subgrupo. Las capas intermedias de la segunda capa a la segunda de la capa inferior se eligen a continuación a partir de los grupos de clasificación de capacidad descendente en orden.

20 Se realizó un cálculo relativo a las combinaciones selectivas de capas para un dispositivo de tres capas utilizando la misma población de membranas utilizadas para la Tabla 1. Debido a que hay tres capas, la distribución de capacidad se dividió en tres secciones de capacidad (inferior, central y superior), con cada sección que contiene una porción igual de la población total.

25 En lo que se designa como método A, la capa superior (aguas arriba) se selecciona de la porción media de la distribución, y las capas media e inferior (aguas abajo) se seleccionan aleatoriamente del resto de la distribución. En lo que se designa como realización B, la capa superior se selecciona de la porción 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 método C, la capa superior se selecciona de la porción 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 método D, las capas superior e inferior se seleccionan según la figura 7, y la capa media se selecciona de la porción central de la distribución.

35 La Tabla 2 muestra la variabilidad del rendimiento resultante de las diversas realizaciones. Todos los métodos son ventajosos en comparación con la superposición aleatoria (el estado actual de la técnica) con respecto a la capacidad media, la consistencia del rendimiento o ambas. La realización B ofrece la variabilidad de capacidad más baja, junto con una LRV baja y variabilidad de permeabilidad, pero con la misma capacidad media que las capas aleatorias. El método D ofrece la LRV más baja y variabilidad de permeabilidad, y tiene una variabilidad de capacidad más baja y una capacidad media más alta que la estratificación aleatoria.

Tabla 2

Estrategia de capas	Capacidad media	Desv. Est. Capacidad	Media LRV	Desv. Est. LRV	Permeabilidad media	Desv. Est. Permeabilidad
Aleatorio	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

REIVINDICACIONES

1. Un método para reducir la variabilidad del rendimiento en un dispositivo de filtración multicapa que incluye una membrana aguas arriba y una membrana aguas abajo, que comprende:

- 5 a) seleccionar un valor característico de rendimiento objetivo para dicho dispositivo, en donde el rendimiento objetivo característico es la capacidad;
- b) seleccionar una población de membranas que tienen el mismo valor característico de rendimiento que dicho valor característico de rendimiento objetivo, comprendiendo la población dos o más lotes que tienen membranas fabricadas a partir de un proceso de fabricación particular que tiene el mismo valor característico de rendimiento, caracterizándose cada lote por un clasificado por su característica real del rendimiento;
- 10 c) seleccionar, como dicha membrana aguas arriba, una membrana de una de dichos lotes que tienen un primer valor característico de rendimiento o un rango de valores más cercano al valor característico de rendimiento objetivo; y
- d) seleccionar, como dicha membrana aguas abajo, una membrana de una de dichos lotes que tienen un segundo valor característico de rendimiento o rango de valores; en el que dicho primer valor característico de rendimiento o
- 15 rango de valores es menor que dicho segundo valor característico de rendimiento o rango de valores.

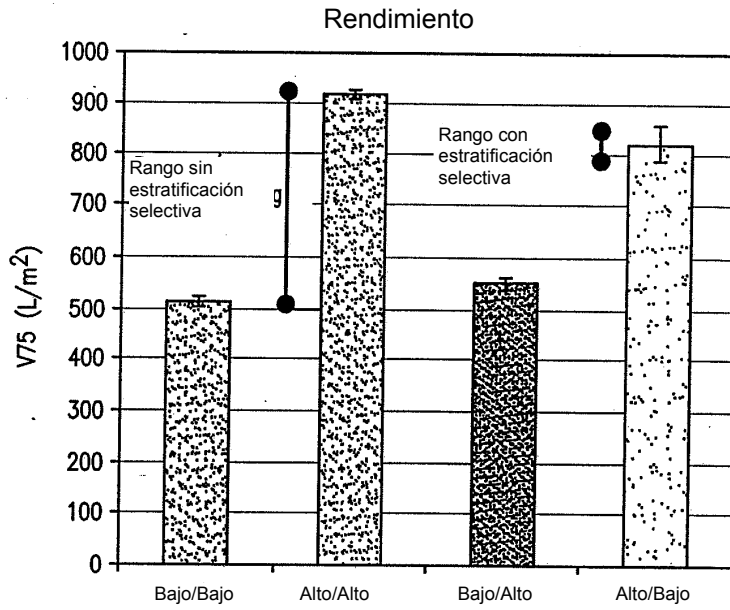


FIG. 1

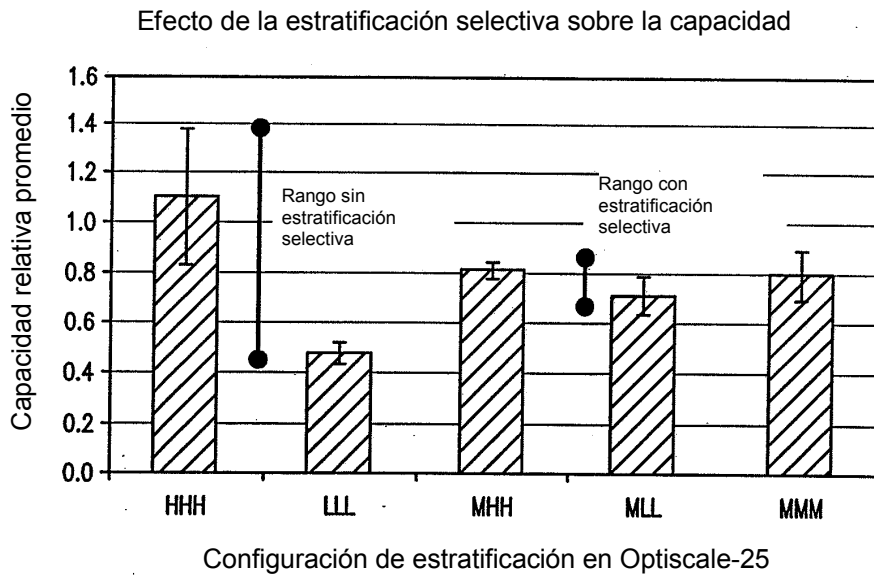


FIG. 1a

Distribución hipotética de capacidades de membrana. V75 es el volumen procesado por la membrana en una caída de flujo del 75%

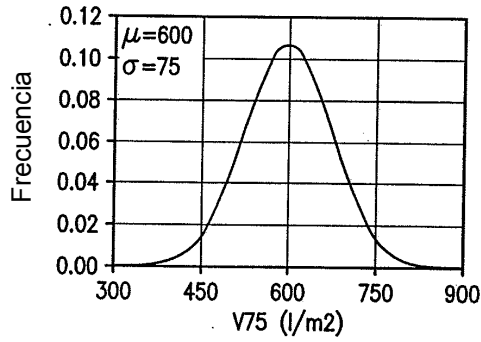


FIG. 2

Estrategia "A" para la estratificación de membrana

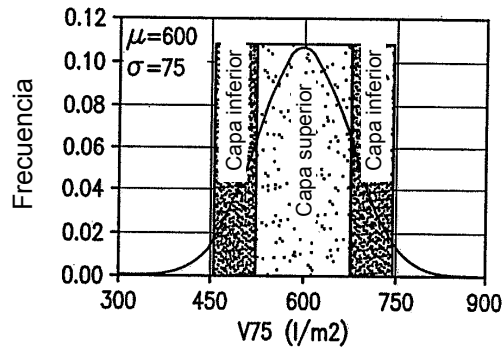


FIG. 3

Estrategia "B" para la estratificación de membrana

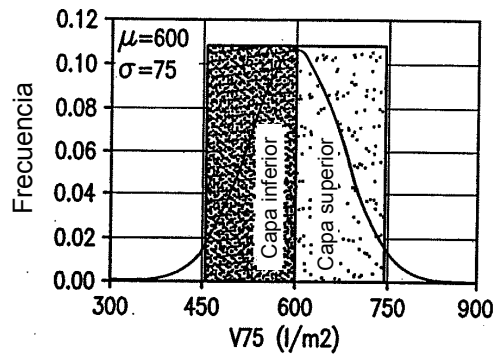


FIG. 4

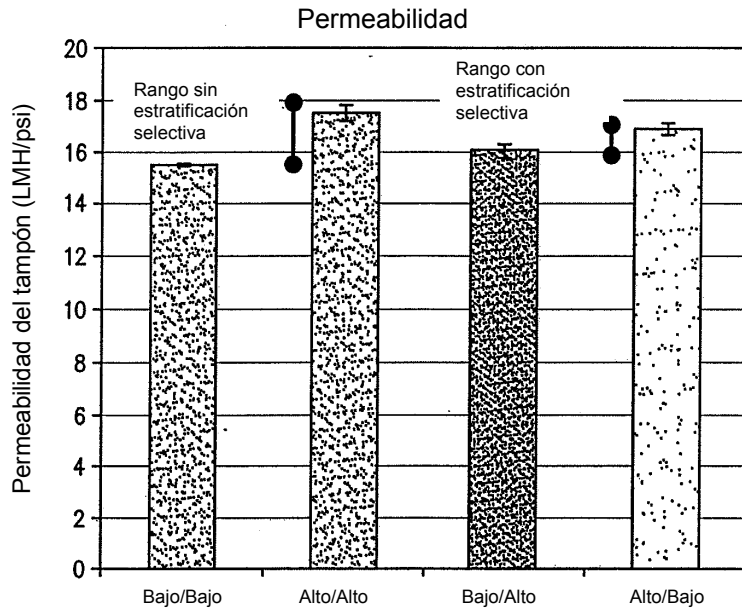


FIG. 5

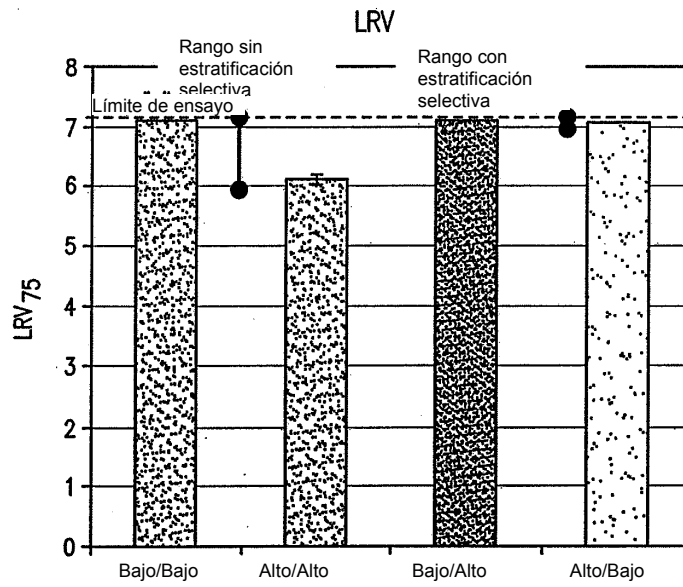


FIG. 6

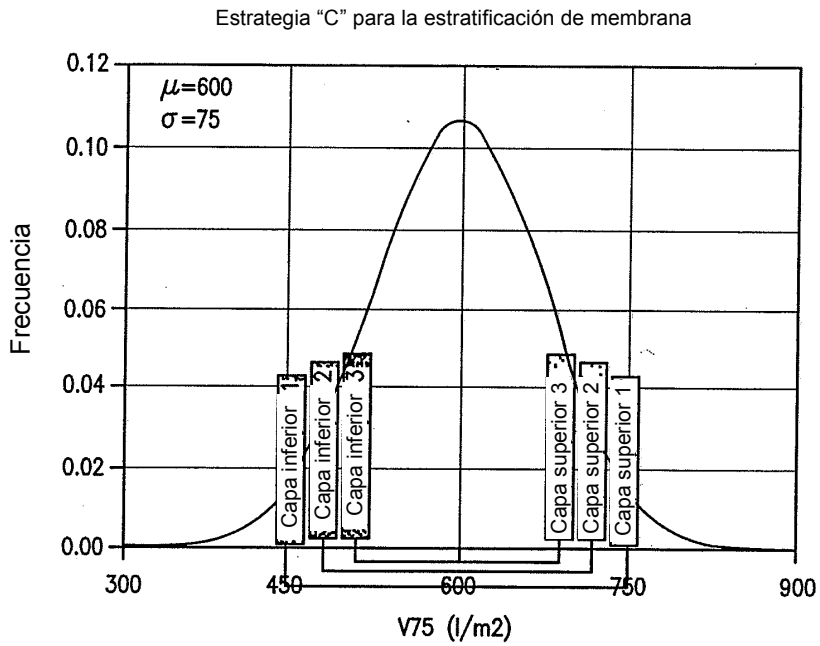


FIG. 7

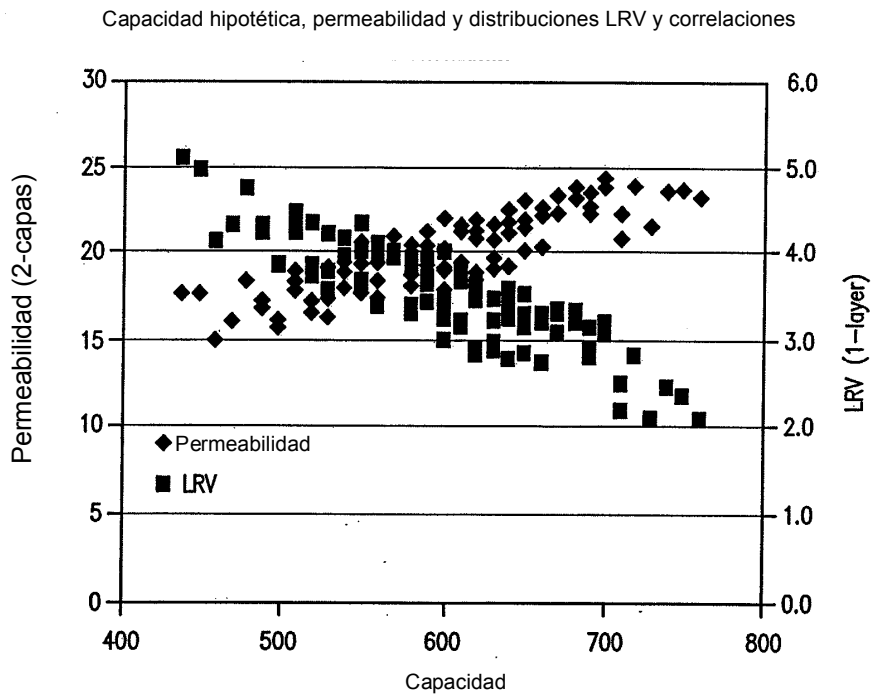


FIG. 8