

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 704**

51 Int. Cl.:

B01D 63/10 (2006.01)

B01D 61/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2015 PCT/US2015/037780**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015 WO15200691**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2015 E 15734025 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2986361**

54 Título: **Elementos, módulos y sistemas de filtro compactos, enrollados en espiral**

30 Prioridad:

25.06.2014 US 201462017084 P

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

17.02.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

STEEN, JONATHAN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 742 704 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

Elementos, módulos y sistemas de filtro compactos, enrollados en espiral

5 Los sistemas de filtración biofarmacéuticos a menudo utilizan filtros de casete para la ultrafiltración y diafiltración de macromoléculas, tales como anticuerpos monoclonales. Los filtros de casete, tales como las versiones de alta transferencia de masa de los casetes de Pellicon® 3 (EMD Millipore Corp., Billerica, MA), sirven como el estándar para el rendimiento deseado del sistema debido a su compacidad, alta tasa de transferencia de masa, bajos requerimientos de flujo cruzado y una caída de presión aceptablemente baja. Sin embargo, los filtros de casete
10 deben hacerse funcionar en conjuntos de soporte de compresión, que normalmente consisten en placas de soporte gruesas de acero inoxidable y varillas de alineación. La compresión se aplica a los filtros apretando unas tuercas o alimentando a unos pistones hidráulicos. Para aplicaciones de un solo uso, los casetes normalmente están aislados de los conjuntos de alojamiento caros para evitar que los conjuntos de alojamiento entren en contacto con los fluidos de proceso. Tal aislamiento se consigue mediante el uso de placas de revestimiento o fundas de plástico que
15 encapsulan los casetes. Tanto los conjuntos de alojamiento como las placas de revestimiento/fundas de plástico son incómodos de usar y aumentan el coste y la complejidad de los sistemas de filtración.

Los módulos de membrana enrollados en espiral son una alternativa atractiva a los filtros de casete porque evitan la necesidad de conjuntos de soporte de compresión. Sin embargo, los elementos de membrana enrollados en espiral
20 convencionales tienen un caudal mucho menor que los filtros de casete, y de manera poco práctica requerirían bombas grandes o trayectos de flujo de filtración largos para conseguir un caudal similar a los filtros de casete con la misma tasa de flujo cruzado, dando como resultado un sistema que no es compacto ni es fácil de usar. Por consiguiente, existe la necesidad de elementos de filtro enrollados en espiral eficientes, compactos, ajustables a escala y mejorados y elementos que proporcionen las ventajas de rendimiento de los filtros de casete. Documentos que tratan con la optimización del diseño del separador para elementos de ósmosis inversa enrollados en espiral
25 son, entre otros, los documentos EP2067522 A, EP1029583 A, EP0307047 A y EP1944076 A.

El documento EP 1.029.583 da a conocer un elemento de membrana de ósmosis inversa en espiral que incluye una pluralidad de membranas de ósmosis inversa en forma de bolsa, elementos de paso de líquido permeado dispuestos
30 dentro de las membranas de ósmosis inversa, y una pluralidad de elementos de paso de líquido de alimentación interpuestos entre las membranas de ósmosis inversa, estando enrolladas estas membranas y estos elementos de paso alrededor de una superficie externa de un tubo hueco de modo que sólo el interior de las membranas de ósmosis inversa se comunica con orificios pasantes formados en la superficie del tubo hueco.

La presente invención se basa, en parte, en elementos de filtro enrollados en espiral mejorados que proporcionan los atributos de rendimiento de los filtros de casete. Por consiguiente, la invención proporciona un elemento de filtro enrollado en espiral según la reivindicación 1. También se da a conocer un elemento de filtro enrollado en espiral que tiene un caudal de permeado de al menos aproximadamente el 70% del caudal de permeado limitado por transferencia de masa de un filtro de casete de referencia que funciona con el mismo caudal de flujo cruzado y una
40 caída de presión de canal de alimentación de no más de aproximadamente 1,2 veces la caída de presión de canal de alimentación del filtro de casete de referencia que funciona con el mismo caudal de flujo cruzado. En otras disposiciones, el caudal de permeado es de al menos aproximadamente el 80% o 90% del caudal de permeado limitado por transferencia de masa del filtro de casete de referencia. En disposiciones adicionales, un elemento de filtro enrollado en espiral tiene una longitud de canal de alimentación de aproximadamente 6 pulgadas (15,24 cm) a
45 aproximadamente 18 pulgadas (45,72 cm). En una disposición particular, un elemento de filtro enrollado en espiral tiene una longitud de canal de alimentación de aproximadamente 12,5 pulgadas (31,75 cm) o menos.

En una forma de realización, hay un sistema de TFF que incluye al menos un elemento de filtro enrollado en espiral de la invención. En una forma de realización particular, el sistema de TFF puede hacerse funcionar en modo de una sola pasada. En algunas formas de realización, dos o más elementos de filtro enrollados en espiral que están conectados mediante fluido en serie o en paralelo pueden estar incluidos en el sistema de TFF. El sistema de TFF puede incluir generalmente una válvula o medidor de flujo colocado en una salida de material retenido o conducto que lleva material retenido del sistema a un recipiente de material retenido para controlar una cantidad de material retenido que se hace recircular. El sistema de TFF también puede incluir un depósito para solución de diafiltración y
50 un conducto para suministrar diafiltración al depósito de alimentación.

En una forma de realización adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para filtrar un líquido según la reivindicación 11.

La presente invención proporciona elementos de filtro enrollados en espiral mejorados que tienen varias ventajas. Por ejemplo, los elementos de filtro enrollados en espiral de la presente invención pueden conseguir caudales de permeado próximos a o de aproximadamente los caudales de permeado proporcionados por los filtros de casete cuando se hacen funcionar con el mismo flujo cruzado. Adicionalmente, los elementos de filtro enrollados en espiral de la presente invención pueden conseguir tales caudales de permeado sin que a cambio se produzca un gran
60 aumento de la caída de presión del canal de alimentación, lo que ocurre en los filtros enrollados en espiral convencionales. Los elementos de filtro enrollados en espiral de la presente invención también ofrecen los atributos

de rendimiento de los casetes en un diseño compacto que garantiza una incorporación sencilla en los sistemas de filtración. Adicionalmente, a diferencia de los casetes, los elementos de filtro enrollados en espiral de la presente invención no requieren revestimientos o alojamientos de compresión, y pueden colocarse en revestimientos o manguitos desechables que proporcionan una facilidad de uso aumentada comparado con los casetes, particularmente para sistemas de un solo uso. Por consiguiente, los elementos de filtro enrollados en espiral de la presente invención proporcionan alternativas adecuadas a los filtros de casete para su uso en sistemas y procedimientos de filtración, incluyendo los sistemas y procedimientos de TFF. La figura 1 tabula las propiedades comparativas de dispositivos de filtración comercialmente disponibles, que incluyen un filtro de casete P3B030A01 (EMD Millipore, Billerica, MA) y una variedad de elementos de filtro enrollados en espiral disponibles, en relación con los elementos de filtro enrollados en espiral de la presente invención.

Lo anterior resultará evidente a partir de la siguiente descripción más particular de formas de realización de ejemplo de la invención, tal como se ilustra en los dibujos adjuntos en los que los caracteres de referencia similares se refieren a las mismas partes en todas las diferentes vistas. Los dibujos no están necesariamente a escala, poniendo énfasis en su lugar a la ilustración de las formas de realización de la presente invención.

La figura 1 es una tabla que enumera las propiedades comparativas de los dispositivos de filtración comercialmente disponibles, incluyendo un filtro de casete y una variedad de elementos de filtro enrollados en espiral disponibles, en relación con los elementos de filtro enrollados en espiral de la presente invención.

La figura 2 es un gráfico de caudal de permeado frente a flujo cruzado de un filtro de casete de referencia y un elemento de filtro enrollado en espiral comparativo.

La figura 3 es un gráfico extrapolado del gráfico de la figura 2.

La figura 4 es un esquema de elementos de filtro enrollados en espiral en serie.

La figura 5 es un gráfico de caída de presión frente a flujo cruzado de un filtro de casete de referencia (P3B030A01) y un elemento de filtro enrollado en espiral comparativo (Prep/Escala, CDUF006, filtro con longitud de 12" (aproximadamente 30 cm)).

La figura 6 es una vista en sección transversal de un elemento de filtro enrollado en espiral.

La figura 7 es una vista en sección transversal del espacio (anular) de flujo de derivación alrededor de un elemento de membrana enrollado en espiral convencional.

La figura 8 es un esquema que ilustra un mecanismo de abombamiento.

La figura 9 es un esquema que ilustra el abombamiento con una rejilla de permeado gruesa (separador).

La figura 10 es un esquema que ilustra el abombamiento con una rejilla de permeado delgada.

La figura 11 es un esquema que ilustra una comparación de derivación con abombamiento con rejillas de permeado delgada (izquierda) y gruesa (derecha).

La figura 12 es un esquema que ilustra la impresión de una rejilla de alimentación en una membrana y la reducción del abombamiento.

La figura 13 es un esquema que ilustra una rejilla de alimentación en expansión y una reducción del abombamiento.

La figura 14 es un esquema que ilustra cómo el flujo de alimentación penetra a través de una membrana en el canal de alimentación más externo y penetra a través de dos membranas en un canal de alimentación interno.

La figura 15 es una vista en perspectiva de un elemento de filtro enrollado en espiral.

La figura 16 es un esquema de una envoltura de membrana de un elemento de filtro enrollado en espiral.

La figura 17 es un diagrama de un sistema de filtración de flujo tangencial (TFF).

La figura 18 es un gráfico que muestra el efecto de diferentes factores de construcción en la eficiencia de los filtros enrollados en espiral.

La figura 19 es un gráfico de relación de flujo cruzado frente a la presión transmembrana (TMP) requerida en un filtro enrollado en espiral para obtener 36 l/mh.

ES 2 742 704 T3

La figura 20 es un gráfico de caudal de permeado frente a flujo cruzado para un filtro de casete convencional, un filtro enrollado en espiral prep/escala convencional, y elementos de filtro enrollados en espiral según formas de realización de la presente invención.

5 La figura 21 es una imagen de una rejilla de alimentación no alterada, de rejilla a no calandrada.

La figura 22 es una imagen de una rejilla de alimentación modificada, de rejilla a, que se ha calandrado para eliminar las tangentes y reducir la altura de rejilla.

10 La figura 23 es un gráfico de caudal de permeado y caída de presión de formas de realización de la presente invención, que incluye un elemento de filtro enrollado en espiral de 12" (aproximadamente 30 cm) (formado por dos elementos de filtro enrollados en espiral de 6" (aproximadamente 15 cm) y que tiene una rejilla a para un separador de alimentación) y un elemento de filtro enrollado en espiral de 6" (aproximadamente 15 cm) (que tiene una rejilla a calandrada para un separador de alimentación).

15 La figura 24 es un gráfico de caudal de permeado frente a caída de presión de elementos de filtro enrollados en espiral según formas de realización de la presente invención, que incluye un elemento de filtro enrollado en espiral de 12" (aproximadamente 30 cm) (formado por dos elementos de filtro enrollados en espiral de 6" (aproximadamente 15 cm) que tienen rejillas a) y un elemento de filtro enrollado en espiral de 6" (aproximadamente 15 cm) (que tiene una rejilla a calandrada para un separador de alimentación cada uno con una membrana Biomax).

20 La figura 25 es un gráfico de caudal de permeado frente a flujo cruzado de una serie de dos subelementos de filtro enrollados en espiral de 6" (aproximadamente 15 cm) (que forman un elemento de filtro enrollado en espiral de 12" (aproximadamente 30 cm)) según formas de realización de la presente invención y que incluyen una membrana PLCTK y rejillas de alimentación de rejilla a.

25 La figura 26 es un gráfico de caudal de permeado frente a flujo cruzado de una serie de dos subelementos de filtro enrollados en espiral de 6" (aproximadamente 15 cm) (que forman un elemento de filtro enrollado en espiral de 12" (aproximadamente 30 cm)) según formas de realización de la presente invención y que incluyen una membrana PLCTK y rejillas de alimentación de rejilla c.

30 La figura 27 es un gráfico de caudal de permeado frente a flujo cruzado de elementos de filtro enrollados en espiral de 12,5" (aproximadamente 32 cm) con una membrana Biomax-30 según formas de realización de la presente invención.

35 La figura 28 es un gráfico de caudal de permeado frente a flujo cruzado de elementos de filtro enrollados en espiral de 12,5" (aproximadamente 32 cm) con una membrana PLCTK (PLC30) según formas de realización de la presente invención.

40 La figura 29 es un gráfico de caudal de permeado frente a flujo cruzado de una serie de dos subelementos de filtro enrollados en espiral de membrana PLCTK de 6" (aproximadamente 15 cm) (que forman elementos de filtro enrollados en espiral de 12" (aproximadamente 30 cm)) antes y después de la exposición a radiación gamma según formas de realización de la presente invención.

45 La figura 30 es un gráfico de caudal de permeado frente a flujo cruzado de elementos de filtro enrollados en espiral que incluyen una membrana PLCTK de 6" (aproximadamente 15 cm) (membrana de 30kD nominal), y una membrana Ultracel® 100 reticulada de 6" (aproximadamente 15 cm) (PLCHK), para producir una membrana 30kD reticulada según formas de realización de la presente invención.

50 La figura 31 es un gráfico de caudal de permeado frente a flujo cruzado de un solo elemento de filtro enrollado en espiral de 12,5" de longitud (aproximadamente 32 cm) con tamaños de 0,22 m² o reducido a 0,11 m² según formas de realización de la presente invención.

55 La figura 32 es un gráfico de caudal de permeado frente a flujo cruzado de elementos de filtro enrollados en espiral que incluyen una PET rejilla de alimentación según formas de realización de la presente invención.

60 La figura 33 es un gráfico de caudal frente a concentración de Bgg en una etapa de concentración por lotes que utiliza un sistema de TFF con elementos de filtro enrollados en espiral según formas de realización de la presente invención.

La figura 34 es un gráfico de caudal y caída de presión frente a concentración de Bgg en una etapa de concentración por lotes utilizando un sistema de TFF con elementos de filtro enrollados en espiral según formas de realización de la presente invención.

65 La figura 35 es un gráfico de fracción de sal restante frente a número de volúmenes de diafiltración de elementos de filtro enrollados en espiral según formas de realización de la presente invención.

La figura 36 es un gráfico de fracción de sal restante frente a número de volúmenes de diafiltración de elementos de filtro enrollados en espiral reducidos según formas de realización de la presente invención.

5 Definiciones

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

10 Tal como se utiliza en el presente documento, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

15 La expresión “elemento de filtro enrollado en espiral” se refiere a una membrana de filtración que está enrollada en espiral alrededor de un núcleo. Un elemento de filtro enrollado en espiral puede estar contenido dentro de un alojamiento y alternativamente puede denominarse módulo de filtro enrollado en espiral.

20 “Rendimiento de tipo casete” o “rendimiento de tipo filtro de casete” significa rendimiento con un caudal de permeado de al menos aproximadamente el 70% del caudal de permeado limitado por transferencia de masa de un filtro de casete de referencia y una caída de presión de canal de alimentación de no más de aproximadamente 1,2 veces la caída de presión de canal de alimentación de un filtro de casete de referencia que funciona con el mismo caudal de flujo cruzado.

25 “Caída de presión” se refiere a la caída de la presión (por ejemplo, psid (kPad)) dentro de un canal de alimentación a lo largo de la longitud del elemento de filtro.

“Caudal” es la tasa de flujo normalizada por área.

30 “Caudal de permeado” es la tasa de flujo normalizada por área de permeado en un canal de permeado (por ejemplo, litros/h/m², lmh).

“Caudal de flujo cruzado” es la tasa de flujo promedio normalizada por área del material retenido en un canal de alimentación (por ejemplo litros/min/m², lmm).

35 “Caudal limitado por transferencia de masa” es el caudal máximo que puede conseguirse independientemente de la presión transmembrana. Es proporcional al coeficiente de transferencia de masa, que a menudo se describe como la relación de la difusividad del soluto con respecto al grosor de la capa límite determinado por las condiciones hidrodinámicas en el canal de alimentación.

40 “Caída de presión transmembrana” es la caída de presión normal a la superficie de una membrana.

“Flujo cruzado” es la tasa de flujo de material retenido entre la entrada y la salida del canal de alimentación en un filtro o una serie de filtros. A menos que se indique lo contrario, “flujo cruzado” se refiere a un flujo cruzado promedio.

45 Los términos “alimentación”, “muestra de alimentación” y “corriente de alimentación” se refieren a la solución que se introduce en un módulo de filtración para su separación.

El término “separación” se refiere en general a la acción de separar la muestra de alimentación en dos corrientes, una corriente de permeado y una corriente de material retenido.

50 Los términos “permeado” y “corriente de permeado” se refieren a la parte de la alimentación que ha atravesado la membrana.

55 Los términos “diafiltrado”, “tampón de diafiltración” y “corriente de diafiltrado” se refieren a que la solución utilizada para lavar el permeado se disuelve a partir de la corriente de alimentación durante un proceso de diafiltración.

Los términos “material retenido” y “corriente de material retenido” se refieren a la parte de la solución que se ha retenido por la membrana, y el material retenido es la corriente enriquecida en una muestra retenida.

60 “Canal de alimentación” se refiere a un conducto en un conjunto, módulo o elemento de filtración para una alimentación.

“Canal de permeado” se refiere a un conducto en un conjunto, módulo o elemento de filtración para un permeado.

65 La expresión “trayecto de flujo” se refiere a un canal que comprende una membrana de filtración (por ejemplo, membrana de ultrafiltración, membrana de microfiltración) a través de la cual pasa la solución que está filtrándose

- (por ejemplo, en un modo de flujo tangencial). El trayecto de flujo puede tener cualquier topología que soporte un flujo tangencial (por ejemplo, recto, enroscado, dispuesto en forma de zigzag). Un trayecto de flujo puede ser abierto, como en un ejemplo de canales formados por membranas de fibras huecas, o tener una o varias obstrucciones de flujo, como en el caso, por ejemplo, de canales rectangulares formados por membranas planas separadas por separadores tejidos o no tejidos.
- 5
- “Conjunto de TFF”, “sistema de TFF” y “aparato de TFF” se utilizan indistintamente en el presente documento para hacer referencia a un sistema de filtración de flujo tangencial que está configurado para una operación en modo de una sola pasada y/o un modo de recirculación (por ejemplo, recirculación completa o parcial).
- 10
- “Conjunto de SPTFF”, “sistema de SPTFF” y “aparato de SPTFF” se utilizan indistintamente en el presente documento para hacer referencia a un sistema de TFF que está configurado para una operación en un modo de TFF de una sola pasada.
- 15
- “Modo de una sola pasada” y “modo de TFF de una sola pasada” se refieren a las condiciones operativas para un sistema/conjunto de TFF en las que todo o una parte del material retenido no se hace recircular a través del sistema.
- Espirales de “una sola hoja” son elementos de filtro enrollados en espiral que pueden formarse con un canal de alimentación continuo. Generalmente están hechas con una lámina de membrana.
- 20
- Espirales de “múltiples hojas” son elementos de filtro enrollados en espiral que tienen múltiples canales de alimentación. Generalmente están hechas con más de una 1 lámina de membrana; aunque también pueden estar hechas con una lámina de membrana.
- 25
- Un “soporte de casete” se refiere a un conjunto de compresión para uno o varios casetes. Normalmente, cuando un soporte de casete contiene más de un casete, los casetes están configurados para un procesamiento paralelo, aunque, en algunas formas de realización, los casetes pueden estar configurados para un procesamiento serial.
- 30
- Un “casete” se refiere a un cartucho o módulo de placas planas que comprende (una) lámina(s) de membrana de filtración (por ejemplo, ultrafiltración o microfiltración) adecuadas para procesos TFF.
- “Membrana de filtración” se refiere a una membrana permeable de manera selectiva que puede utilizarse en un sistema de filtración, tal como un sistema de TFF.
- 35
- Los términos “membrana de ultrafiltración” y “membrana de UF” se definen en general como una membrana que tiene tamaños de poro en el intervalo de entre aproximadamente 1 nanómetro hasta aproximadamente 100 nanómetros, o alternativamente se definen por el “corte de peso molecular” de las membranas, expresado en unidades de daltons, y abreviado como MWCO. En varias formas de realización, la presente invención utiliza membranas de ultrafiltración que tienen valores de MWCO en el intervalo de desde aproximadamente 1.000 daltons hasta 1.000.000 daltons.
- 40
- Los términos “membranas de microfiltración” y “membranas de MF” se utilizan en el presente documento para hacer referencia a membranas que tienen tamaños de poro en el intervalo de entre aproximadamente 0,1 micrómetros y aproximadamente 10 micrómetros.
- 45
- El término “rejilla de alta turbulencia” tal como se utiliza en el presente documento se refiere a una rejilla que aumenta la velocidad del flujo cruzado en un canal (por ejemplo, un canal de alimentación) y favorece un mezclado cerca de la superficie de membrana.
- 50
- El término “rejilla de alimentación expandible” o “rejilla de alimentación de expansión” significa una rejilla de alimentación que se expande con el abombamiento del canal de alimentación para mantener el contacto con una cara de membrana.
- El término “pluralidad”, se refiere a dos o más de una unidad, elemento o módulo.
- 55
- “Conectado mediante fluido” se refiere a una pluralidad de módulos de TFF de membrana enrollados en espiral que están conectados entre sí por uno o varios conductos para un líquido, tal como, un canal de alimentación, canal de material retenido y/o canal de permeado.
- 60
- “Producto” se refiere a un compuesto objetivo que reside en la corriente de alimentación. Normalmente, un producto será una biomolécula (por ejemplo, proteína) de interés, tal como un anticuerpo monoclonal (mAb) que reside en la corriente de alimentación.
- 65
- “Procesamiento” se refiere a la acción de filtrar (por ejemplo, mediante TFF) una alimentación que contiene un producto de interés y posteriormente recuperar el producto de una forma concentrada y/o purificada. El producto concentrado puede recuperarse del sistema de filtración (por ejemplo, un conjunto de TFF) en la corriente de

material retenido o corriente de permeado dependiendo del tamaño del producto y del tamaño de poro de la membrana de filtración.

5 Las expresiones “procesamiento paralelo”, “procesamiento en paralelo”, “operación paralela” y “operación en paralelo” se refieren a procesar un producto en un conjunto de TFF (por ejemplo, conjunto de SPTFF) que contiene una pluralidad de unidades de procesamiento que están conectadas mediante fluido distribuyendo la alimentación directamente desde un canal de alimentación o distribuidor a cada una de las unidades de procesamiento en el conjunto.

10 Las expresiones “procesamiento serial”, “procesamiento en serie”, “operación serial” y “operación en serie” se refieren a procesar un producto en un conjunto de TFF (por ejemplo, conjunto de SPTFF) que contiene una pluralidad de unidades de procesamiento que están conectadas mediante fluido distribuyendo la alimentación directamente desde el canal de alimentación a sólo la primera unidad de procesamiento en el conjunto. En el
15 procesamiento serial, cada una de las demás unidades de procesamiento posteriores en el conjunto recibe su alimentación desde la línea de material retenido de la unidad de procesamiento anterior (por ejemplo, el material retenido de una primera unidad de procesamiento sirve de alimentación para una segunda unidad de procesamiento adyacente).

20 Las expresiones “conversión”, “conversión de una sola pasada” y “conversión por pasada” se utilizan en el presente documento para indicar la fracción del caudal de flujo de alimentación que penetra a través de la membrana en una sola pasada a través de los canales de flujo, expresado como porcentaje del caudal de flujo de corriente de alimentación.

25 A continuación sigue una descripción de formas de realización de ejemplo de la invención.

Comparación de elementos de filtro enrollados en espiral convencionales con filtros de casete

Los elementos de filtro enrollados en espiral convencionales tienen en general un caudal mucho menor que los filtros de casete, haciendo que sean inferiores a los filtros de casete para varias aplicaciones de filtración. En la figura 2 se muestra un ejemplo, en la que se representan el caudal de permeado de un casete de referencia (P3B030A01 C2JA48465-6945-.11m²) y un elemento de filtro enrollado en espiral convencional (Prep/Escala CDUF006TTC1KA07028- 09-.54m²). Para el ejemplo mostrado en la figura 2, se evaluó el caudal limitado por transferencia de masa y la caída de presión del elemento de filtro enrollado en espiral convencional como una función de la tasa de flujo cruzado promedio normalizada en un sistema de TFF utilizando 40 g/L de gammaglobulina bovina (Bgg). El sistema de TFF se hizo funcionar en modo de recirculación total. Se reguló la presión del material retenido a 15 psi (aproximadamente 103 kPa) para garantizar que se consigue el caudal limitado por transferencia de masa. La figura 2 muestra el caudal de permeado frente a flujo cruzado en un filtro de casete de 6” de longitud convencional y un elemento de filtro enrollado en espiral de 12,5” de longitud convencional. Con un flujo cruzado típico de 6 L/min·m², el caudal del elemento de filtro enrollado en espiral convencional fue de aproximadamente 2,7 veces menor que el del filtro de casete convencional.

La figura 3 muestra una extrapolación de los resultados mostrados en la figura 2. Con el fin de alcanzar el caudal del filtro de casete deseado de 6 L/min·m², el caudal de flujo cruzado del módulo de filtro enrollado en espiral convencional debe aumentar aproximadamente 4 veces, hasta 24 L/min·m².

Los caudales de flujo cruzado por encima de 6 L/min·m² son menos deseables para los sistemas de TFF de un solo uso porque requieren bombas más grandes, que no siempre están disponibles, y tubos más grandes, dando como resultado de este modo un sistema que ocupa más espacio, tiene mayores costes de capital y mayores volúmenes de retención. Los mayores volúmenes de retención reducen el factor de concentración máxima y pueden reducir la recuperación del producto o llevar a una dilución de la reserva de producto final.

Puede reducirse el caudal de flujo cruzado (por ejemplo, L/min·m²) aumentando la longitud de un trayecto de flujo de canal de alimentación, lo que puede conseguirse colocando elementos de filtro en serie o utilizando elementos de filtro con un canal de alimentación más largo. Ambos procedimientos pueden aumentar el área de membrana para una velocidad de bombeo dada, manteniendo al mismo tiempo la velocidad de alimentación aproximada, y por tanto el caudal de permeado, para aplicaciones típicas de baja conversión por pasada (por ejemplo, aproximadamente el 10% de las macromoléculas concentradas). La figura 4 ilustra este principio. Por ejemplo, para disminuir el caudal de flujo cruzado 4 veces, la longitud del trayecto del canal de alimentación debe aumentarse 4 veces. Sin embargo, esto lleva a trayectos de flujo del canal de alimentación muy largos, a menudo con más conexiones, y da como resultado un sistema más complejo, lo que no es deseable.

Adicionalmente, el alargamiento del trayecto de flujo del canal de alimentación aumenta proporcionalmente la caída de presión a través del elemento de filtro. La figura 5 muestra la caída de presión como una función del flujo cruzado para el casete de referencia (P3B030A01 C2JA48465-6945-.11m²) y el elemento de filtro enrollado en espiral convencional (Prep/Escala CDUF006TT-C1KA07028-09-.54m²) mostrados en las figuras 6 y 7. Como se comentó anteriormente, para alcanzar el caudal de permeado del filtro de casete a 6 L/min·m², el elemento de filtro enrollado

en espiral requiere una tasa de flujo cruzado 4 veces mayor. La caída de presión del elemento de filtro enrollado en espiral con una tasa de flujo cruzado 4 veces mayor es de aproximadamente 24 psid (aproximadamente 165 kPad). Cuando se aumenta la longitud del trayecto de alimentación del elemento de filtro enrollado en espiral 4 veces (para reducir el flujo cruzado 4 veces, hasta el objetivo del filtro de casete de 6 L/min·m²) la caída de presión aumenta proporcionalmente. Por tanto, una caída de presión de 4 veces proporcionar una caída de presión del trayecto del canal de alimentación total de 96 psid (aproximadamente 662 kPad) en el elemento de filtro enrollado en espiral convencional, que es 6,5 veces mayor que el filtro de casete.

Elementos de filtro enrollados en espiral con un rendimiento de tipo casete

Como se ha descrito en el presente documento, la presente invención proporciona elementos de filtro compactos, enrollados en espiral que proporcionan un rendimiento de tipo casete. En una forma de realización, un elemento de filtro enrollado en espiral tiene un caudal de permeado de al menos aproximadamente el 70% (por ejemplo, al menos el 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%, 100%, 105% o 110%) del caudal de permeado limitado por transferencia de masa de un filtro de casete de referencia que funciona con el mismo caudal de flujo cruzado, y una caída de presión de canal de alimentación de no más de aproximadamente 1,2 veces (por ejemplo, 1,2, 1,1, 1,0, 0,8, o 0,5 veces) la caída de presión de canal de alimentación del filtro de casete de referencia que funciona con el mismo caudal de flujo cruzado. En una forma de realización particular, un elemento de filtro enrollado en espiral tiene un caudal de permeado de al menos aproximadamente el 80% del caudal de permeado limitado por transferencia de masa de un filtro de casete de referencia que funciona con el mismo caudal de flujo cruzado. En otra forma de realización, un elemento de filtro enrollado en espiral tiene un caudal de permeado de al menos aproximadamente el 90% del caudal de permeado limitado por transferencia de masa de un filtro de casete de referencia que funciona con el mismo caudal de flujo cruzado.

Las condiciones operativas típicas para los elementos de filtro enrollados en espiral de la presente invención incluyen caudales de flujo cruzado en el intervalo de aproximadamente 0,1 L/min·m² y aproximadamente 12 L/min·m². Caudales de flujo cruzado en el intervalo de 4 a 8 L/min·m² son típicos para una filtración por lotes de recirculación, mientras que caudales en el intervalo de 0,1 a 2 L/min·m² son típicos para la filtración en una sola pasada. En una forma de realización particular, un caudal de flujo cruzado operativo promedio es de aproximadamente 6 L/min·m². La temperatura operativa típica puede estar en el intervalo de aproximadamente 15°C a aproximadamente 30°C, o más normalmente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C. La presión del material retenido típica puede estar en el intervalo de aproximadamente 10-20 psig (aproximadamente 69-138 kPag).

El caudal de flujo cruzado puede determinarse midiendo una tasa de flujo de alimentación promedio en el dispositivo de TFF (por ejemplo, un elemento de filtro enrollado en espiral, o filtro de casete) y dividiendo el promedio entre el área de membrana en el dispositivo de TFF. La tasa de flujo de alimentación promedio es la suma de flujo de alimentación y de material retenido dividido entre dos. La tasa de flujo de alimentación promedio a menudo se mide como la suma de la tasa de flujo de material retenido y la mitad de la tasa de flujo de permeado. El caudal de flujo cruzado se representa normalmente en unidades de litros por minuto por metro cuadrado (L/min·m²). Las tasas de flujo pueden medirse con medidores de flujo. Las tasas de flujo pueden medirse recogiendo un volumen conocido (o peso, para una densidad conocida) en un recipiente durante un periodo de tiempo conocido.

El caudal de permeado puede determinarse midiendo la tasa de flujo de permeado en el dispositivo de TFF y dividiendo la tasa de flujo entre el área de membrana en el dispositivo de TFF. La tasa de flujo de permeado puede medirse recogiendo un volumen conocido (o peso, para una densidad conocida) en un recipiente (por ejemplo una probeta) durante un periodo de tiempo conocido. El caudal de permeado se representa normalmente en unidades de litros por hora por metro cuadrado (por ejemplo, L/h/m²).

La caída de presión de canal de alimentación puede determinarse restando una presión de material retenido medida de una presión de alimentación medida, a través del dispositivo de TFF. Las presiones de alimentación y material retenido pueden medirse con manómetros o transductores de presión.

El caudal limitado por transferencia de masa de un dispositivo de TFF con una tasa de flujo cruzado dada para una solución de alimentación dada se determina aumentando la presión transmembrana observada hasta que ya no aumente el caudal de permeado.

Puede determinarse una caída de presión transmembrana tomando el promedio de la presión de alimentación y material retenido menos la presión del permeado.

En algunas formas de realización, un elemento de filtro enrollado en espiral tiene un caudal de flujo cruzado promedio de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 12 L/min·m², tal como aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2 L/min·m². En formas de realización adicionales el elemento de filtro enrollado en espiral puede tener una caída de presión de canal de alimentación de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 psid (aproximadamente 35 a aproximadamente 207 kPad), tal como aproximadamente 5 a 20 psid (aproximadamente 35 a 138 kPad).

Los filtros de casete de referencia pueden servir de referencia con respecto a la cual puede medirse el rendimiento de un elemento de filtro compacto enrollado en espiral de la presente invención. Tales casetes pueden denominarse alternativamente filtros de casete de referencia. Los ejemplos de casetes de referencia adecuados incluyen, pero no están limitados a, varios casetes de TFF suministrados por EMD Millipore Corporation (Billerica, MA), tal como, por ejemplo, Pellicon® casetes con membrana Biomax® o membrana Ultracel®. Los ejemplos particulares de casetes de referencia incluyen mini-casete Pellicon® 3, 0,11 m² fabricado con una membrana Biomax®-30, trayecto de alimentación puerto a puerto nominal de 6" (aproximadamente 15 cm), una rejilla de alimentación de "rejilla a" y una rejilla de permeado de "rejilla b" (P3B030A01); y, mini-casete Pellicon® 3, 0,11 m² fabricado con una membrana Ultracel®-30, trayecto de alimentación puerto a puerto nominal de 6" (aproximadamente 15 cm), una rejilla de alimentación de "rejilla c" y una rejilla de permeado de "rejilla b" (P3C030C01).

El rendimiento de los elementos de filtro enrollados en espiral de la presente invención puede evaluarse con respecto al rendimiento de un casete de referencia. Por ejemplo, el rendimiento del elemento de filtro enrollado en espiral con un flujo cruzado de aproximadamente 6 L/min·m² en 40 g/L de Bgg a 23°C puede ser de al menos 30 L/h·m² de caudal de permeado y no más de 14,5 psid (100 kPad) de caída de presión de canal de alimentación, con una retención de Bgg mayor del 99%, para proporcionar un rendimiento de tipo casete.

Los elementos de filtro enrollados en espiral comprenden normalmente, por ejemplo, un tubo de drenaje de permeado (núcleo), una membrana de filtración, una rejilla de separación de alimentación, una rejilla de separación de permeado y un adhesivo (por ejemplo, cola, resina epoxídica). El núcleo de permeado puede ser, por ejemplo, un tubo de polisulfona con una serie de orificios pequeños ubicados a lo largo de la anchura esperada del extremo abierto de la envoltura de permeado para permitir la descarga de permeado del elemento de filtro.

La figura 6 muestra una vista en sección transversal de un ejemplo de un elemento de filtro enrollado en espiral según formas de realización de la presente invención. El elemento de filtro enrollado en espiral incluye capas de membrana 160, componentes del canal de alimentación 120 (por ejemplo separador de alimentación) y componentes del canal de permeado 130 (por ejemplo separador de permeado) enrollados alrededor de un tubo de recogida de permeado de núcleo hueco perforado 140. Las flechas 150 indican el sentido de flujo del permeado. Las capas de membrana de filtro 160 están en contacto plano con las superficies externas del separador de alimentación 120. El separador de alimentación 120 sirve tanto de estabilizador mecánico para la geometría del canal como para favorecer las turbulencias para reducir los fenómenos de polarización cerca de la superficie de membrana. El separador de permeado 130 proporciona soporte para las capas de membrana de filtro 160 y mantiene un canal de flujo para la descarga de permeado.

Las membranas de filtración que pueden utilizarse en los elementos de filtro enrollados en espiral descritos en el presente documento son conocidas en la técnica y son membranas de ultrafiltración y membranas de microfiltración. Tales membranas tienen generalmente un material de soporte no tejido o soporte de membrana microporoso. Las membranas de filtración pueden formarse, por ejemplo, a partir de celulosa regenerada, poliarilsulfonas, poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF), polipropileno, poliéster, polietersulfona (PES), polietileno, polietersulfona, polisulfona, poliacrilonitrilo, nailon, etileno-clorotrifluoroetileno, poliimida, poliamida, fluoroetilenopropileno, perfluoroalcóxido, politetrafluoroetileno, polietereetercetona, polisindilenosulfuro y policarbonato. Los ejemplos particulares de membranas de filtración adecuadas incluyen membranas Biomax®-30 y membranas Ultracel®-30. Las membranas Biomax®-30 son membranas de polietersulfona modificadas en soportes de poliolefina no tejidos con un corte de peso molecular nominal de 30 kilodaltons. Las membranas Ultracel®-30 son membranas de celulosa regenerada sobre sustratos microporosos de 0,6 µm de polietileno de alta densidad con un corte de peso molecular nominal de 30 kilodaltons.

Las rejillas o separadores de alimentación son conocidos en la técnica y pueden incluir una variedad de materiales adecuados (por ejemplo, polietileno, polipropileno y poliéster) y pueden tener una variedad de geometrías (por ejemplo, polipropileno extruido biplanar y tejido de malla monofilamento, en tejido cuadrado o sarga). Las rejillas o separadores de permeado son conocidos en la técnica y normalmente son similares a las rejillas de alimentación en cuanto a los materiales y geometrías, con la excepción de poliéster de tricot de tejido doble impregnado con resina epoxídica. Los ejemplos particulares de rejillas que pueden utilizarse como separadores de alimentación y/o separadores de permeado incluyen, por ejemplo, rejillas a, rejillas b y rejillas c (rejillas Propyltex®, Sefar, QC, Canadá). Una rejilla a es una rejilla de fibra de polipropileno monofilamento con un diámetro de 200 µm (aproximadamente) que emplea una sarga cuadrada 2 sobre 1 con tejido a mano derecha con 51 hebras por pulgada (por 2,54 cm), con un grosor nominal total del tejido de 420 µm y un área abierta de aproximadamente un 36%. Una rejilla b es una rejilla de fibra de polipropileno monofilamento tejida de 150 µm (aproximadamente) que emplea una sarga cuadrada 2 sobre 1 con tejido a mano derecha con 70 hebras por pulgada (por 2,54 cm) y con un grosor nominal total del tejido de 320 µm y un área abierta de aproximadamente un 34%. Una rejilla c es una rejilla de fibra de polipropileno monofilamento con un diámetro de 250 µm (aproximadamente) que emplea una sarga cuadrada 2 sobre 1 con tejido a mano derecha con 42 hebras por pulgada (por 2,54 cm) y con un grosor nominal total del tejido de 525 µm y un área abierta de aproximadamente un 34%.

Los adhesivos son conocidos en la técnica e incluyen, pero no están limitados a, colas, poliuretanos o resinas epoxídicas.

5 En algunas formas de realización, los elementos de filtro enrollados en espiral de la presente invención tienen longitudes de trayecto cortas que son aproximadamente las mismas que las de los filtros de casete, que pueden ser de aproximadamente 6"-18" (aproximadamente 15-46 cm) de longitud (por ejemplo, 6", 8", 10", 12", 12,5", 14", 16" y 18" (aproximadamente, 15 cm, 20 cm, 25 cm, 30 cm, 32 cm, 36 cm, 41 cm, 46 cm)). En una forma de realización particular, un elemento de filtro enrollado en espiral tiene una longitud de canal de alimentación de aproximadamente 12,5" (aproximadamente 31,8 cm) (por ejemplo, 12", 12,5" y 12,55" (aproximadamente, 30 cm, 31,8 cm, 31,9 cm)) o 10 menos. En otra forma de realización, un elemento de filtro enrollado en espiral tiene una longitud de canal de alimentación de aproximadamente 6" (aproximadamente 15,2 cm) (por ejemplo, 5,95", 6", 6,25" (aproximadamente 15,1 cm, 15,2 cm, 15,9 cm)).

15 En algunas formas de realización, un elemento de filtro enrollado en espiral puede incluir subelementos de longitudes más cortas con el fin de formar una longitud de elemento de filtro enrollado en espiral deseada. Por ejemplo, puede formarse un elemento de filtro enrollado en espiral con una longitud de 12" (aproximadamente 30 cm) a partir de dos subelementos de filtro enrollados en espiral de 6" (aproximadamente 15 cm).

20 Como se ha descrito en el presente documento, un aumento de la eficiencia del canal de alimentación puede aumentar el rendimiento de los elementos de membrana enrollados en espiral de modo que el elemento de filtro enrollado en espiral pueda proporcionar un rendimiento de tipo casete. Las formas de realización de la presente invención incluyen elementos de filtro enrollados en espiral que tienen rejillas de alimentación de alta turbulencia. Las rejillas de alta turbulencia pueden ser rejillas de malla tejida de tipo red que aumentan la velocidad del flujo cruzado en el canal de alimentación del elemento de filtro enrollado en espiral y favorecen un mezclado cerca de la 25 membrana. Por ejemplo, las rejillas a y rejillas c, descritas anteriormente, pueden ser rejillas de alimentación de alta turbulencia. Las rejillas de alimentación de alta turbulencia están disponibles comercialmente de Sefar, Inc. (Chicoutimi, Canadá).

30 Para aumentar la eficiencia manteniendo al mismo tiempo una longitud de trayecto corta en un módulo de filtro enrollado en espiral, se construyen elementos de filtro utilizando rejillas de alimentación delgadas y rejillas de permeado delgadas. Una rejilla de alimentación adecuada tiene una altura sin comprimir (grosor) de aproximadamente 600 μm o menos (por ejemplo, 600 μm , 550 μm , 500 μm , 450 μm , 400 μm , 300 μm , etc.). En una forma de realización particular, la rejilla de alimentación tiene una altura sin comprimir de aproximadamente 350 μm o menos (por ejemplo, 350 μm , 320 μm , 300 μm). Una rejilla de permeado tiene una altura sin comprimir de 35 aproximadamente 300 μm o menos (por ejemplo, 300 μm , 260 μm , 130 μm). La longitud de canal de alimentación es menor de aproximadamente 800 veces la altura del canal de alimentación.

40 La altura de un canal de permeado o canal de alimentación se define por una altura de la rejilla (o "separador"), contenida en el canal (por ejemplo, en ausencia de abombamiento). En algunos casos, una rejilla (por ejemplo, rejilla de alimentación) puede imprimirse en una membrana, por ejemplo, hasta 65 μm a cada lado en una membrana adyacente. Una rejilla comprimida o impresa (por ejemplo, rejilla de alimentación) puede ser deseable debido a que puede abrirse o expandirse durante el funcionamiento para mantener el contacto con las superficies de la membrana adyacente y limitar el abombamiento. Esto puede evitar que el flujo cruzado, o una parte del flujo cruzado, no pase por la rejilla de alimentación.

45 Alternativa o adicionalmente, también pueden utilizarse rejillas de permeado gruesas y/o rígidas que proporcionen una compresión mínima durante el funcionamiento, para garantizar que una alimentación a alta presión no provoque el colapso de los canales de permeado. Los canales de permeado soportan la descarga de permeado desde el dispositivo y adicionalmente pueden proporcionar soporte para evitar el abombamiento de un canal de alimentación. Por ejemplo, con una rejilla de alimentación comprimida o una rejilla de alimentación impresa hasta 65 μm a cada 50 lado en una membrana adyacente, la rejilla de permeado de soporte debería comprimir menos de 130 μm (por ejemplo, aproximadamente 50 psi (aproximadamente 345 kPa) a 23°C) para limitar el abombamiento del canal de alimentación cuando se suministra presión de alimentación al canal de alimentación y/o mantener la rejilla de alimentación dentro de la impresión durante el abombamiento.

55 Las rejillas de permeado rígidas generalmente se comprimen menos de aproximadamente 130 μm en altura bajo compresión de aproximadamente 50 libras por pulgada cuadrada (aproximadamente 345 kPa) a una temperatura de funcionamiento (por ejemplo, 23°C). Rejillas de permeado más gruesas generalmente requieren una mayor rigidez, por ejemplo, con el fin de mantener la compresión por debajo de un nivel deseado. El módulo de elasticidad proporciona una medida de la rigidez y se determina por la presión de compresión (fuerza por área) por el grosor de la rejilla y dividido entre la fracción de compresión (distancia de compresión por grosor original). Por ejemplo, para 60 un módulo de elasticidad deseado de 100 psi (aproximadamente 689 kPa) es deseable que una presión de compresión de 50 psi (aproximadamente 345 kPa) en una rejilla de 260 μm de grosor (delgada) comprima hasta 130 μm . Rejillas más gruesas, tal como una rejilla de 520 μm de grosor requieren un módulo de elasticidad mayor de, por

ejemplo, 200 psi (aproximadamente 1379 kPa), con el fin de mantener la compresión por debajo de un nivel deseado.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir una rejilla de alimentación de alta turbulencia que puede incorporarse en un elemento de filtro enrollado en espiral. En algunas formas de realización, el procedimiento es útil para producir una rejilla de alimentación con una geometría que simula la geometría del canal de alimentación de los filtros de casete. El procedimiento comprende las etapas de someter una rejilla de alimentación de fibra tejida a calandrado con rodillos calientes hasta una altura final de aproximadamente 350 μm o menos y aplanar o retirar los puntos tangentes a lo largo de una superficie externa de la rejilla de alimentación. En el ejemplo 3 en el presente documento se proporciona un ejemplo para producir una rejilla de alimentación de alta turbulencia.

Los elementos de filtro enrollados en espiral descritos en el presente documento tienen la ventaja de reducir o eliminar el abombamiento durante la filtración. Como se muestra en la figura 7, los elementos de filtro enrollados en espiral pueden contener un área de derivación entre el elemento de filtro en espiral y el alojamiento. El abombamiento, ilustrado en la figura 8, se produce cuando la alta presión en el canal de alimentación empuja las membranas hacia fuera bajo la presión transmembrana positiva (TMP) desde el canal de alimentación al canal de permeado (utilizada para dirigir el flujo de permeado a través de la membrana) y puede permitir una derivación del flujo alrededor de la rejilla de alimentación. El uso de una rejilla de permeado más gruesa y/o fácilmente compresible, como se muestra en la figura 9, puede dar como resultado un abombamiento aumentado durante el funcionamiento. Como se muestra en la figura 10, el uso de una rejilla de permeado más delgada y/o rígida puede dar como resultado un abombamiento disminuido. Adicionalmente, el uso de una carcasa de rejilla de permeado delgada puede reducir la creación de un espacio entre el material del separador de alimentación y la membrana, como se muestra a la derecha en la figura 11 y en comparación con una carcasa de rejilla de permeado gruesa mostrada a la izquierda en la figura 11. Las figuras 12 y 13 ilustran enfoques adicionales que reducen la aparición de abombamiento en la rejilla de alimentación, incluyendo un separador de alimentación que está impreso en la membrana y la compresión del material del separador de alimentación durante la producción.

Por consiguiente, en algunas formas de realización, la presente invención proporciona elementos de filtro enrollados en espiral que tienen rejillas de alimentación que están previamente comprimidas, son expandibles y/o están impresas en la membrana.

Además de disminuir el abombamiento, la eficiencia del canal de alimentación puede mejorarse bloqueando un canal de alimentación más externo de un elemento de filtro enrollado en espiral. La figura 14 ilustra los sentidos del flujo de alimentación y flujo de permeado desde las capas de la membrana ubicada dentro de un alojamiento. Los canales de flujo de alimentación externos generalmente están infrautilizados porque sólo desplazan caudal a través de una pared de membrana. Por tanto, en algunas formas de realización, se bloquea una capa de canal de alimentación más externa en el elemento de filtro enrollado en espiral (por ejemplo con cola, resina epoxídica, etc.), de modo que la alimentación se encamina al/a los canal(es) de alimentación más eficiente(s) ubicado(s) más cerca de un núcleo del elemento enrollado en espiral.

Reduciendo los efectos del abombamiento y encaminando la alimentación a canales de alimentación más eficientes en los elementos de filtro enrollados en espiral, pueden obtenerse eficiencias aumentadas. Con una eficiencia del canal de alimentación aumentada, pueden utilizarse elementos de filtro enrollados en espiral con una longitud de trayecto corta en sistemas de TFF, por ejemplo, sistemas de SPTFF. Por tanto, en algunas formas de realización de la presente invención, en el diseño del elemento en espiral se integran eficiencia y compacidad. Puede proporcionarse una estimación de la eficiencia midiendo la caída de presión necesaria para alcanzar un caudal objetivo con un caudal de flujo cruzado promedio deseado.

En la técnica se conocen procedimientos para ensamblar elementos de filtro enrollados en espiral. Por ejemplo, puede ensamblarse un elemento de filtro enrollado en espiral colocando una membrana (creando al menos una hoja de membrana doblando una membrana alrededor de una rejilla de alimentación), fijar la hoja (u hojas) de membrana a un núcleo de permeado, y enrollar la hoja de membrana alrededor del núcleo. La figura 15 muestra el ensamblaje de un elemento de filtro enrollado en espiral de múltiples hojas con flechas que indican el sentido del flujo de alimentación y flechas que indican el flujo de permeado dentro de una envoltura de membrana 215. Pueden enrollarse capas adicionales de separador de permeado alrededor del núcleo (es decir, envolturas de núcleo) antes de que se introduzca la membrana durante el enrollado (no se muestra en la figura 15). Los elementos de filtro enrollados en espiral pueden ser de una sola hoja (conteniendo una sola envoltura de membrana) o de múltiples hojas (conteniendo dos o más envolturas de membrana). Como se muestra en la figura 16, se realizan costuras laterales y en los extremos para sellar la envoltura de membrana de modo que la alimentación pase por la membrana al canal de permeado. El permeado se hace fluir hacia el núcleo del elemento de filtro.

En formas de realización de la presente invención, puede ser deseable reducir o eliminar restos de membrana y/o restos de rejilla durante el ensamblaje de los elementos de filtro enrollados en espiral. En la técnica se conocen procedimientos para reducir o eliminar los restos de membrana y rejilla e incluyen, por ejemplo, aplicar un rebajado, recorte o doblado para reducir la cantidad de membrana o rejilla en exceso que queda después de finalizar el

enrollado del elemento de filtro enrollado en espiral. La reducción o eliminación de los restos de membrana y rejilla se denomina en el presente documento "optimización".

5 Las formas de realización de la presente invención incluyen elementos de filtro enrollados en espiral en un alojamiento (por ejemplo, alojamiento reutilizable, alojamiento desechable), manguito o revestimiento. Los elementos de filtro enrollados en espiral se colocan en alojamientos para permitir la conexión a un sistema de filtración (por ejemplo un sistema de TFF), contener la presión y mantener las corrientes de alimentación, material retenido y permeado separadas. Los alojamientos pueden ser de acero inoxidable, plástico u otro material adecuado basándose en consideraciones tales como resistencia, compatibilidad química y seguridad de los materiales extraíbles para la aplicación prevista. Varios módulos individuales pueden conectarse entre sí en una red de distribución. Estos distribuidores proporcionan un flujo paralelo, en serie o mixto de alimentación, material retenido y permeado a través de la red del módulo.

15 Los elementos de filtro enrollados en espiral de la invención que son desechables o de un solo uso son particularmente adecuados para aplicaciones en la industria de la biotecnología porque el que sean de un solo uso evita la necesidad de una limpieza, validación de la limpieza y validación del rendimiento del filtro reutilizado. Además, los elementos y módulos de filtro enrollados en espiral de un solo uso eliminan por completo la posibilidad de una contaminación cruzada, lo que es un aspecto importante del procesamiento farmacéutico.

20 Sistemas de filtración de flujo tangencial que comprenden elementos de filtro enrollados en espiral de la invención

Los elementos de filtro enrollados en espiral de la presente invención son adecuados para su uso en una variedad de sistemas y procedimientos de filtración. En una forma de realización particular se utiliza un elemento de filtro enrollado en espiral en un sistema de TFF. En la técnica se conocen sistemas de TFF. En una forma de realización particular, el sistema de TFF puede hacerse funcionar en un modo de una sola pasada (SPTFF). En otra forma de realización, el sistema de TFF se hace funcionar en un modo de recirculación. Los sistemas de TFF pueden tener uno o varios de los elementos de filtro enrollados en espiral descritos en el presente documento. En sistemas que tienen más de un elemento de filtro enrollado en espiral, los elementos de filtro enrollados en espiral pueden estar conectados de forma fluida en serie o en paralelo, o ambos.

30 Los sistemas de TFF proporcionan generalmente un trayecto de flujo y controles para proporcionar los procesos de concentración y diafiltración requeridos a veces para convertir la alimentación en un producto intermedio o final deseado y recuperar el producto con una concentración y pureza aceptables. Un dispositivo de TFF que contenga un módulo de filtro enrollado en espiral de la presente invención, incluirá generalmente las conexiones, la capacidad de separación y el área de membrana necesarios para conseguir la filtración del flujo tangencial en el tiempo requerido.

40 En la figura 17 se muestra un sistema de TFF de ejemplo. Una alimentación a presión procedente del depósito de recirculación está conectada al puerto de alimentación del distribuidor o módulo de filtro enrollado en espiral (dispositivo de TFF). La alimentación fluye a través del canal de alimentación revestido con la membrana del/de los dispositivo(s) de TFF(s) bajo una caída de presión transcanal aplicada, normalmente alcanzada aplicando una presión a alimentación utilizando una bomba. Parte del disolvente de la corriente de alimentación fluye a través de la cara de la membrana al canal de permeado y lleva consigo una parte de la muestra permeable. La corriente de alimentación concentrada restante sale del módulo o distribuidor a través del puerto de material retenido. El permeado que fluye desde el puerto de permeado del módulo se dirige hacia una ubicación que depende del proceso, en la que se retiene o desecha.

50 Los sistemas de TFF que contienen elementos de filtro enrollados en espiral que se emplean en procedimientos de TFF de recirculación pueden incluir al menos una bomba o válvula de control para hacer recircular el material retenido a través de todo o parte del sistema y al menos un conducto para hacer recircular (por ejemplo, llevar) material retenido. La cantidad de material retenido que se hace recircular puede controlarse utilizando, por ejemplo, una bomba o una válvula. Puede utilizarse un medidor de flujo para proporcionar un valor de proceso para la bomba o válvula para controlar la cantidad de material retenido que se hace recircular. Por tanto, en algunas formas de realización, los sistemas de TFF descritos en el presente documento para su uso en los procedimientos de TFF de recirculación parcial de la invención pueden comprender además una válvula o bomba y/o un medidor de flujo para controlar la recirculación de material retenido. Preferiblemente, la válvula o bomba y/o el medidor de flujo está colocado en la salida de material retenido o línea de flujo que lleva material retenido fuera del sistema al receptáculo de material retenido.

60 Se obtiene el caudal alcanzable máximo durante el funcionamiento del sistema de TFF mediante la selección de una presión transmembrana adecuada (TMP) para la descarga de permeado. Esto se aplica a regiones de funcionamiento dependientes de la presión y limitadas por transferencia de masa. Para filtros enrollados en espiral, la consecución de la TMP deseada se determina mediante una medición al final del módulo. Para casetes con dos salidas de permeado, la consecución de la TMP deseada se determina mediante la presión promedio del canal de alimentación. La presión transmembrana debe ser suficiente para soportar tanto la caída de presión a través de la membrana como la presión máxima para descargar permeado desde el canal de permeado.

Procesos de TFF de la invención

- 5 En una forma de realización, la invención se refiere a un procedimiento para hacer pasar una alimentación líquida a través de un elemento de filtro enrollado en espiral de la invención, separar la alimentación líquida en permeado y material retenido en el elemento de filtro; y recuperar el permeado y al menos una parte del material retenido del elemento de filtro.
- 10 Los sistemas de TFF descritos en el presente documento normalmente también son útiles para procedimientos de TFF de una sola pasada (SPTFF) y procedimientos de TFF de recirculación parcial. En una forma de realización particular, el proceso de TFF comprende recuperar permeado y una parte del material retenido del sistema en recipientes separados sin recirculación a través del sistema de TFF, y hacer recircular el resto del material retenido a través del sistema de TFF al menos una vez.
- 15 La recirculación de todo o una parte del material retenido durante el inicio proporciona un procedimiento mediante el cual se garantiza que el sistema ha alcanzado un equilibrio y el material retenido ha alcanzado la concentración deseada antes de recogerlo en el recipiente de producto. También proporciona una manera conveniente de responder a alteraciones del sistema durante el procesamiento para proporcionar un proceso más robusto. La fracción de material retenido que se hace recircular puede ajustarse a través de la modulación de la bomba o válvula de control como una manera de ajustar el sistema con el fin de garantizar una concentración de material retenido consistente y/o tasa de flujo de material retenido consistente hacia el recipiente de recogida de producto en cada pasada aunque la concentración de proteína en la materia prima, permeabilidad de la membrana nueva, ensuciamiento de la membrana, permeabilidad de la membrana o transferencia de masa de membrana o caída de presión varíe de un lote a otro. Esta estrategia tiene ventajas particulares en el contexto de un procesamiento continuo donde el éxito de las operaciones posteriores se basa en la salida de una operación previa. La recirculación de material retenido puede mejorar la eficacia de limpieza a través de la velocidad del flujo cruzado aumentada y reducir la solución de limpieza a través de la recirculación.
- 20
- 25 Normalmente, se recoge al menos aproximadamente el 50% del material retenido después de una sola pasada, mientras que se hace recircular el resto del material retenido. Preferiblemente, se hace recircular aproximadamente el 10% o menos (por ejemplo, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%) del material retenido después de la primera pasada a través del sistema de TFF.
- 30
- 35 El material retenido que se hace recircular puede devolverse a cualquier ubicación aguas arriba en o antes del sistema de TFF. En una forma de realización, el material retenido se hace recircular hacia el depósito de alimentación. En otra forma de realización, el material retenido se hace recircular hacia la línea de alimentación cerca de la bomba de alimentación antes de la entrada de alimentación en el sistema de TFF.
- 40
- 45 En algunas formas de realización, los procedimientos descritos en el presente documento comprenden además realizar una diafiltración (por ejemplo, para eliminar o disminuir la concentración de sales o disolventes en la alimentación líquida, o para conseguir un intercambio de tampón). En una forma de realización preferida, la diafiltración se realiza concentrando la alimentación líquida (por ejemplo, mediante TFF) para reducir el volumen de diafiltración y a continuación restablecer la alimentación a su volumen inicial añadiendo una solución de diafiltración (por ejemplo, tampón de diafiltración), un proceso conocido en la técnica como diafiltración discontinua, o por lotes. En otra forma de realización, la diafiltración se realiza añadiendo la solución de diafiltrado al material retenido para aumentar el volumen de diafiltración seguido de una concentración de la muestra para restablecerla a su volumen original. En otra forma de realización más, la diafiltración se realiza añadiendo la solución de diafiltración a una alimentación no filtrada a la misma velocidad que se retira el permeado del sistema de TFF, un proceso conocido en la técnica como diafiltración continua, o de volumen constante. Se conocen bien las soluciones de diafiltración adecuadas e incluyen, por ejemplo, agua y varias soluciones tampón acuosas. Para realizar la diafiltración, el sistema de TFF puede incluir un depósito o recipiente para la solución de diafiltración y uno o varios conductos para llevar la solución de diafiltración desde el recipiente de solución de diafiltración al depósito de alimentación líquida.
- 50
- 55 Para evitar extremos de concentración y la dilución en línea como parte del proceso de diafiltración (por ejemplo >90%), se prefiere inyectar el diafiltrado en múltiples secciones del conjunto de filtración para restablecer el flujo en la sección de material retenido al mismo flujo que en la alimentación inicial. Esto requiere hacer coincidir la velocidad de adición de tampón de diafiltrado con la velocidad de eliminación de permeado. Un procedimiento preferido es utilizar una sola bomba con múltiples cabezas de bomba que contienen las líneas de flujo de eliminación de permeado y adición de diafiltrado (por ejemplo la bomba peristáltica de Ismatec (Glattbrugg Suiza)). Cada cabeza de bomba tendrá velocidades de bombeo ajustadas de modo que este proceso estará equilibrado y mantendrá un intercambio de tampón eficiente. Se recomienda ajustar los flujos para cada una de las múltiples secciones utilizando bombas que contienen hasta 24 canales. El diafiltrado puede inyectarse en los puertos de material retenido en distribuidores o placas separadoras.
- 60
- 65

La presente invención proporciona elementos de filtro enrollados en espiral mejorados que tienen varias ventajas. Los elementos de filtro enrollados en espiral de la presente invención pueden conseguir caudales de permeado próximos a o de aproximadamente los caudales de permeado proporcionados por los filtros de casete cuando se hacen funcionar con el mismo flujo cruzado. Adicionalmente, los elementos de filtro enrollados en espiral de la presente invención pueden conseguir tales caudales de permeado sin que a cambio se produzca un gran aumento de la presión de canal de alimentación, lo que se produce en los filtros enrollados en espiral convencionales. Los elementos de filtro enrollados en espiral de la presente invención también ofrecen los atributos de rendimiento de casetes en un diseño compacto que garantiza su incorporación sencilla en sistemas de filtración. Adicionalmente, a diferencia de los casetes, los elementos de filtro enrollados en espiral de la presente invención no requieren revestimientos o alojamientos de compresión, y pueden colocarse en manguitos o revestimientos desechables proporcionando un aumento de la facilidad de uso comparado con los casetes, particularmente para sistemas de una sola pasada. Por consiguiente, los elementos de filtro enrollados en espiral de la presente invención proporcionan alternativas adecuadas a los filtros de casete para su uso en sistemas y procedimientos de filtración, incluyendo los sistemas y procedimientos de TFF.

Ejemplos

Con el fin de someter a prueba las formas de realización de la presente invención, se hace referencia a los siguientes filtros de casete de referencia: minicasete Pellicon® 3, 0,11 m² fabricado con una membrana Biomax®-30, trayecto de alimentación puerto a puerto nominal de 6" (aproximadamente 15 cm), una rejilla de alimentación de "rejilla a", y una rejilla de permeado de "rejilla b" (P3B030A01); y, un minicasete Pellicon® 3, 0,11 m² fabricado con una membrana Ultracel®-30, trayecto de alimentación puerto a puerto nominal de 6" (aproximadamente 15 cm), una rejilla de alimentación de "rejilla c" y una rejilla de permeado de "rejilla b" (P3C030C01).

En los elementos de filtro enrollados en espiral también se utilizaron rejillas prep/escala (P/S). Con el fin de someter a prueba las formas de realización de la presente invención, se hace referencia a las siguientes rejillas P/S: una rejilla de alimentación P/S de polietileno de alta densidad y que emplea un tejido cuadrado liso 1 sobre 1 con 33x33 hebras por pulgada (por 2,54 cm), con un grosor de rejilla nominal de 508 µm y un área abierta de aproximadamente el 42%; y, una rejilla de permeado P/S de polipropileno biplanar con 32,5x32,5 hebras por pulgada (por 2,54 cm), con un grosor de rejilla nominal de 508 µm y un área abierta de aproximadamente el 39% medido mediante microscopio electrónico de barrido (SEM).

Se utilizó un banco de prueba de TFF típico para los ejemplos descritos a continuación. El conjunto de soportes de TFF era para una recirculación total e incluía las siguientes características; un depósito inclinado hacia abajo nominal de 4 L con un mezclador de rodete superior; una bomba de diafragma Quattroflow de aproximadamente 0,4 a 4 lpm; medidores de flujo másico para las corrientes de material retenido y permeado; manómetros para las líneas de alimentación, material retenido y permeado; una válvula para material retenido de tipo diafragma; y, controles de temperatura a través de un intercambiador de calor de tubo concéntrico en la línea de alimentación y un depósito de alimentación de pared doble en un bucle accionado por refrigerador con un termómetro de termopar en el depósito. El tubo era de acero inoxidable 316L con conectores sanitarios de triple cubierta de fracción y espiga para manguera para un tubo flexible donde sea necesario. Los soportes de filtro de TFF (EMD Millipore, Billerica, MA) incluyen un minisoporte Pellicon® de acero inoxidable apretado a aproximadamente 190 in-lbs para minicasetes de Pellicon® y un soporte Prep/Escala para un módulo de filtro enrollado en espiral comparativo, Prep/Escala y elementos de filtro enrollados en espiral prototipo dispuestos en alojamientos de Prep/Escala.

Ejemplo 1: ejemplos de elementos de filtro compactos, enrollados en espiral con un rendimiento de tipo casete

Se prepararon cinco elementos de filtro enrollados en espiral de muestra para una comparación de flujo cruzado, energía y caída de presión. Todas las muestras se ensamblaron con membranas Biomax®-30 y canales de alimentación delgados que contenían rejillas a (rejillas de alta turbulencia). Además, todas las muestras tenían el espacio anular entre la espiral y el manguito de alojamiento encapsulado con cola de curado de 2 partes para evitar un flujo de derivación alrededor del elemento de filtro en espiral y para bloquear la entrada del flujo de alimentación en el canal de alimentación externo. Se prepararon espirales compactas 1 y 2 con rejillas de permeado prep/escala (P/S). Adicionalmente se sometió a la espiral 2 a una compresión durante proceso de curado de la envoltura de cola mediante una serie de abrazaderas de manguera colocadas alrededor de la circunferencia y a lo largo de la longitud del elemento de filtro (excluyendo las regiones de costura de extremo). Las espirales 3, 4 y 5 se prepararon con una rejilla de permeado de tricot ("T") rejilla de permeado, que es más delgada que la rejilla de permeado P/S de las espirales 1 y 2. Las muestras 3 y 4 se prepararon sin compresión. Durante la preparación de las muestras 4 y 5, se eliminaron las piezas de resto de membrana y rejilla de alimentación que se extendían más allá de la costura de extremo de envoltura de permeado para eliminar el flujo en el resto de rejilla de alimentación. Todas las muestras se sometieron a prueba utilizando una solución de gammaglobulina bovina (Bgg) de 40 g/L ± 2 g/L de solución salina tamponada con fosfato con un filtrado de 0,22 µm. Las condiciones operativas eran a 23°C ± 1°C y con una presión de material retenido de 15 psig (aproximadamente 103 kPag).

La figura 18 muestra el flujo cruzado, la caída de presión y la energía relativos necesarios para alcanzar el mismo caudal que el casete de referencia (minicasete Pellicon® 3 con membrana Biomax®-30, P3B030A01). Como puede

observarse a partir de una comparación entre las espirales 1 y 2 en la figura 18, la compresión del elemento de filtro mejora la eficiencia con poca reducción en la caída de presión. Se obtuvieron ganancias de eficiencia adicionales con el uso de una rejilla de permeado más delgada, incluso sin compresión, como puede verse en las espirales 3 y 4, donde disminuyeron tanto la caída de presión como el consumo de energía. La eficiencia de los prototipos de rejilla de permeado delgada se mejoró adicionalmente optimizando el dispositivo a través de la eliminación de los restos de membrana y rejilla, como se indica con la espiral 4. La compresión de un prototipo de rejilla de permeado delgada, optimizada no obtuvo ninguna eficiencia adicional.

La figura 19 muestra el beneficio de utilizar un canal de permeado más delgado, mediante compresión en espiral o mediante el uso de una rejilla de alimentación más delgada. Como se indica en la figura 19, se observó una reducción 2x en el flujo de abombamiento entre la espiral 1 (rejilla P/S sin comprimir) y las espirales 3, 4 y 5.

Las espirales compactas descritas en los ejemplos 2-12 se construyeron con características de eficiencia similares a la espiral compacta 4 en la figura 18, incluyendo rejillas de alimentación de turbulencia apropiadas para las membranas, un rebajado de pliegue de membrana para minimizar el resto de membrana (optimización), anillo encapsulado y rejillas de tricot en los canales de permeado.

Ejemplo 2: funcionamiento en serie de dos elementos de filtro compactos, enrollados en espiral de 6" (aproximadamente 15 cm)

En este experimento, se sometieron a prueba prototipos de espiral Biomax®-30 de 6" (aproximadamente 15 cm) de longitud de la presente invención para determinar el caudal y la caída de presión como una función de la tasa de flujo cruzado promedio. Se colocaron dos subelementos prototipo de espiral de 6" (aproximadamente 15 cm) en serie para formar en cada caso un elemento prototipo enrollado en espiral de 12" (aproximadamente 30 cm). A modo de comparación, también se sometieron a prueba un casete de referencia (minicasete Pellicon® 3 con membrana Biomax®-30, 0,11 m², P3B030A01) y un filtro enrollado en espiral convencional (filtro en espiral Prep/Escala de 12,5" (aproximadamente 32 cm), 0,54 m², CDUFO06TT) en las mismas condiciones. Se sometieron a prueba todas las muestras utilizando una solución de gammaglobulina bovina (Bgg) de 40 g/L ± 2 g/L de solución salina tamponada con fosfato a 23°C.

Se alcanzó un rendimiento de tipo casete conectando en serie dos de los prototipos de espiral de 6" (aproximadamente 15 cm) de longitud. Como se muestra en la figura 20, las espirales compactas prototipo (espiral compacta series 1 y 2) conseguidas doblan el caudal del filtro enrollado en espiral convencional comparativo y un 80% del rendimiento de caudal del casete de referencia con una caída de presión menor.

Ejemplo 3: rejilla de alimentación de alta turbulencia

En este experimento, se fabricó una rejilla de alimentación para simular la geometría del canal de alimentación esperada con una compresión de tipo casete en un filtro de casete Pellicon® 3 Biomax®-30 con una rejilla de alimentación de alta turbulencia (rejilla a). La altura del canal tras la compresión del casete se estimó como la altura de la rejilla de alimentación menos dos veces la profundidad de impresión de la rejilla a en la membrana Biomax®-30. Se creó una rejilla de alimentación mediante calandrado con rodillos calientes de una rejilla a, a través de escurridores calentados para fundir las tangentes en la cara de la rejilla y para crear una rejilla de alimentación con una altura final de aproximadamente 340 µm. La rejilla original, no calandrada, que tenía una altura medida de 397,6 µm, se muestra en la figura 21 (marcada como "longitud" en la figura 21) y la rejilla a calandrada final, que tenía alturas medidas de 331,1 y 343,0 µm en dos ubicaciones, se muestra en la figura 22 (marcada como "longitud" en la figura 22).

El rendimiento resultante de los filtros enrollados en espiral de 6" (aproximadamente 15 cm) fabricados con la rejilla de alimentación delgada descrita anteriormente era similar al obtenido por espirales de 12" (aproximadamente 30 cm) de longitud (fabricadas a partir de dos espirales de 6") con una rejilla de alimentación de rejilla a convencional, como se muestra en las figuras 23 y 24.

Ejemplo 4: dos elementos de filtro compactos, enrollados en espiral en serie con membrana Ultracel®-30

En este experimento, se evaluó el desarrollo de un elemento de filtro compacto, enrollado en espiral eficiente utilizando una membrana Ultracel® 30 (a diferencia de las membranas Biomax®-30 de los ejemplos anteriores). La figura 25 muestra los resultados de una espiral compacta que incorpora un separador de canal de alimentación de rejilla a. Se encontró que la rejilla de alimentación de rejilla a estaba demasiado tensa, dando como resultado un buen caudal pero una caída de presión inaceptablemente alta. La figura 26 muestra el resultado de una espiral compacta que incorpora un separador de canal de alimentación de rejilla c, con un mayor grosor y mayor apertura que un separador de canal de alimentación de rejilla a. El prototipo de rejilla c generó un caudal y una caída de presión aceptables, proporcionando un rendimiento de tipo casete.

Ejemplo 5: funcionamiento de un elemento de filtro compacto, enrollado en espiral de 12,5" (aproximadamente 32 cm) con membrana Biomax®-30

En este experimento, un elemento de filtro enrollado en espiral fabricado con la rejilla de alimentación convencional para una membrana Biomax®-30 se hizo más largo para evitar la necesidad de tener que utilizar dos elementos de filtro enrollados en espiral de 6" (aproximadamente 15 cm) en serie con el fin de obtener un rendimiento de tipo casete. Un elemento de filtro enrollado en espiral de 12,5" (aproximadamente 32 cm) proporciona aproximadamente dos veces el área de membrana para un diámetro dado comparado con un elemento de filtro enrollado en espiral de 6" (aproximadamente 15 cm) fabricado con la misma rejilla de alimentación delgada. Existen ventajas al proporcionar un área de membrana más grande en un solo elemento de filtro enrollado en espiral manteniendo al mismo tiempo el mismo diámetro, por ejemplo, para reducir las conexiones para ampliar un sistema de TFF en cuanto al tamaño y reducir el número de piezas.

Los resultados se muestran en la figura 27. Los prototipos compactos enrollados en espiral de 12,5" (aproximadamente 30 cm) alcanzaron un caudal y una caída de presión adecuados, proporcionando un rendimiento de tipo casete, de manera similar al rendimiento de una serie de dos espirales de 6" (aproximadamente 15 cm).

Ejemplo 6: funcionamiento de un módulo de filtro compacto enrollado en espiral de 12,5" (aproximadamente 32 cm) con una membrana Ultracel®-30

En este experimento, un elemento de filtro enrollado en espiral fabricado con un separador de alimentación de rejilla c y membranas Ultracel®-30 (PLCTK) se hizo más largo para evitar la necesidad de tener que utilizar dos elementos de filtro enrollados en espiral de 6" (aproximadamente 15 cm) en serie con el fin de obtener un rendimiento de tipo casete. Los resultados se muestran en la figura 28. Como en el ejemplo anterior, los resultados indican un caudal y una caída de presión adecuados, proporcionando un rendimiento de tipo casete, de manera similar a o ligeramente mayor que la serie de dos espirales de 6" (aproximadamente 15 cm) mostradas en el ejemplo 3.

Ejemplo 7: la radiación gamma para la esterilización no afectó al rendimiento de módulos de filtro compactos, enrollados en espiral de 6" (aproximadamente 15 cm) de longitud con membranas Ultracel®-30

En este experimento, se sometieron a prueba cápsulas de espiral prototipo de esta invención con respecto al rendimiento en una solución de Bgg, limpiadas con NaOH 0,1 N, lavadas, sometidas a radiación gamma 25 kGy (una dosis de esterilización mínima generalmente aceptada), y a continuación sometidas a prueba de nuevo en Bgg. Hay un valor en la esterilización previa de dispositivos para aplicaciones de un solo uso; por ejemplo, no tienen que desinfectarse antes de su uso, ahorrando tiempo, reduciendo costes y reduciendo los residuos de desinfectantes. Como no es necesario un conservante después de la esterilización previa, puede ser necesario menos volumen de caudal. La radiación gamma es el patrón actual para los procedimientos de esterilización debido a su excelente penetración a través de la mayoría de muestras. Sin embargo, la radiación gamma puede afectar a los materiales de construcción, así como a las especies objetivo de la biocarga.

En la figura 29 se muestra el rendimiento de los módulos prototipo antes y después de la radiación. El rendimiento de tipo casete se obtuvo en ambas muestras. El caudal no disminuyó y se mantuvo la caída de presión en las muestras tras la radiación.

Ejemplo 8: funcionamiento de módulos de filtro compactos, enrollados en espiral de 6" (aproximadamente 15 cm) de longitud con membranas Ultracel®-100 in situ

Se hizo circular una solución de reticulación a una concentración y temperatura objetivo a través de un módulo de filtro enrollado en espiral prototipo para convertir una membrana Ultracel®-100 en una membrana Ultracel®-30. Este procedimiento puede ser útil para producir una versión potencialmente más fuerte de una membrana Ultracel®-30 que no está disponible en rollos.

Como sólo estaba disponible un elemento de filtro enrollado en espiral Ultracel®-100 reticulado de 6" (aproximadamente 15 cm), se comparó con un elemento de filtro enrollado en espiral Ultracel®-30 de 6" (aproximadamente 15 cm) que anteriormente se había sometido a prueba en serie y que mostró un rendimiento de tipo casete. Los resultados se muestran en la figura 30. La versión reticulada de una membrana Ultracel®-100 tenía un rendimiento casi igual que la espiral compacta con membrana Ultracel®-30 en rollos, con una retención ligeramente menor.

Ejemplo 9: un módulo de filtro compacto, enrollado en espiral reducido

En este experimento, se acortó la longitud de la hoja de espiral (envoltura de permeado) para obtener un módulo de filtro compacto, enrollado en espiral reducido con un área menor para la misma longitud de canal de alimentación, para su comparación con un tamaño de casete de referencia convencionales de 0,11 m², y para permitir una ultrafiltración de volúmenes más pequeños de la solución de alimentación.

Se evaluaron los dispositivos de TFF Ultracel®-30, incluyendo el casete Pellicon® 3 de referencia (P3C030C01), los 0,22 m² y 0,11 m² de módulos de filtro enrollados en espiral prototipo de 12,5" (aproximadamente 32 cm) de longitud.

Los resultados se muestran en la figura 31. El módulo de filtro enrollado en espiral prototipo reducido, espiral compacta 3 (0,11 m²) tenía un rendimiento de tipo casete, aunque el caudal limitado por transferencia de masa fue de aproximadamente un 10% menor que el de los prototipos de área grande (0,22 m²), espirales compactas 1 y 2.

5 Ejemplo 10: módulos de filtro compactos, enrollados en espiral de 12,5" (aproximadamente 32 cm) de longitud con membrana Ultracel®-30 y rejilla de alimentación de material alternativo tras exposición a gamma y dimetilacetamida (DMA)

10 La rejilla de alimentación es un factor importante a nivel de los extraíbles de un dispositivo sometido a radiación gamma debido a la gran superficie mojada. Se prefieren extraíbles bajos para dispositivos de TFF de un solo uso para reducir la cantidad de lavado requerida y para evitar la contaminación de la reserva de producto. El material de rejilla de alimentación inicial utilizado en los ejemplos anteriores (ejemplos 1-8) es polipropileno (PP), que se sabe que se une mediante radiación gamma.

15 En este experimento, se utilizó una rejilla de alimentación de poliéster (PET), 07-350/34 (rejilla PETEX® de Sefar, QC, Canadá) similar al separador de alimentación de rejilla c para conservar el alto coeficiente de transferencia de masa disminuyendo potencialmente los extraíbles relacionados con gamma.

20 Los resultados se muestran en la figura 32. Los prototipos de rejilla de alimentación de PET (espirales compactas 3 y 4) demostraron un rendimiento de tipo casete con una retención de Bgg similar a las espirales compactas 1 y 2 con rejillas de alimentación de PP.

25 Ejemplo 11: concentración por lotes de solución de Bgg utilizando un módulo de filtro compacto, enrollado en espiral de 12,5" (aproximadamente 32 cm) de longitud de celulosa regenerada de 30 kD

30 En este experimento se concentró gammaglobulina bovina (Bgg) de 4 g/L a aproximadamente 40 g/L, a continuación se concentró de 40 g/L a aproximadamente 200 g/L, utilizando un depósito de recirculación de material retenido. Se envió el permeado para su drenaje y concentración y se envió de vuelta al depósito de recirculación para su estabilización y la realización de mediciones y recogida de muestras. El flujo cruzado se mantuvo a 5 L/min·m² y el material retenido a 10 psi (aproximadamente 69 kPa) para simular el funcionamiento del sistema de casete típico hasta que la presión de alimentación alcanzó un máximo de aproximadamente 60 psi (aproximadamente 413 kPa). A continuación se disminuyó el flujo cruzado hasta 2,5 L/min·m² hasta que la presión de alimentación alcanzó de nuevo los 60 psi (aproximadamente 413 kPa). A continuación se abrió completamente la válvula de material retenido y la concentración continuó hasta que la presión de alimentación alcanzó de nuevo los 60 psi (aproximadamente 413 kPa).

40 La figura 33 muestra un perfil de caudal muy similar, aunque ligeramente inferior, para los prototipos compactos, enrollados en espiral de tamaño 0,11 m² y 0,23 m². El caudal era notablemente menor para el prototipo de canal de permeado más largo (0,23 m²) debido a que requería un material retenido de 10 psi (aproximadamente 69 kPa). Con caudales menores, desaparece el cuello de botella y el caudal continúa al mismo nivel que el prototipo de canal de permeado más corto (0,11 m²). Un aumento en la presión del material retenido hasta 15 psi (aproximadamente 103 kPa) puede ser suficiente para mantener el caudal del prototipo de 0,22 m² al nivel de 0,11 m² caudal máximo mostrado en la figura 34.

45 La figura 34 muestra un perfil de caída de presión muy similar para el prototipo compacto, enrollado en espiral (0,11 m²) y un caudal equivalente al casete, incluso a las presiones y caídas de presión máximas. Aunque el prototipo compacto, enrollado en espiral no se comprime mediante un soporte, todavía puede mantener su geometría del canal de alimentación lo suficientemente bien a las presiones y caídas de presión máximas para ajustarse al caudal del casete.

50 Ejemplo 12: diafiltración de solución de agua salada modelo con módulo de membrana compacto, enrollado en espiral de 12,5" (aproximadamente 32 cm) con membrana Ultracel®-30

55 En este experimento, se comparó la eficiencia de la eliminación de sal de un módulo compacto, enrollado en espiral con un casete utilizando diafiltración por lotes de volumen constante. Se cargó un litro de solución de cloruro sódico 5 g/L en el depósito de recirculación del sistema de TFF. Se hizo recircular el material retenido hacia el depósito de recirculación con un buen mezclado, al tiempo que se descargó el permeado hacia un depósito de recogida por separado. Se añadió agua purificada al depósito de recirculación a una velocidad objetivo igual a la velocidad de permeado, manteniendo así un volumen esencialmente constante en el sistema.

60 Se monitorizó la concentración en el depósito con una sonda de conductividad de Oakton. La representación gráfica del logaritmo natural de la fracción de sal restante en relación con el número de volúmenes de diafiltración permeados da como resultado una línea con una pendiente que es la negativa del coeficiente de tamizado (es decir, $\ln(C/Co) = -SN$). La representación gráfica de la fracción de sal restante en una escala logarítmica permite una evaluación sencilla del "valor de reducción logarítmica" de la sal, siendo una reducción logarítmica de 1, 10 veces, una reducción logarítmica de 2, 100 veces, etc. Las figuras 35 y 36 muestran que las espirales compactas (espiral

65

compacta 1 y espiral compacta 2) proporcionan una tasa de reducción de sal similar respecto al casete de referencia Pellicon® 3. Esto fue aplicable a ambos diseños prototipo compactos, en espiral sometidos a prueba, incluyendo los prototipos de 0,11 m² (canal de permeado corto, espiral compacta 2) y de 0,24 m² (canal de permeado largo, espiral compacta 1).

- 5 Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a formas de realización de ejemplo, los expertos en la técnica entenderán pueden realizarse varios cambios en la forma y los detalles sin apartarse del alcance de la invención englobado por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un elemento de filtro enrollado en espiral que comprende:
- 5 a) un canal de alimentación que tiene una altura de menos de 600 μm y una longitud que es menor de 800 veces la altura del canal de alimentación definida por la altura de una rejilla de alimentación contenida en el canal;
- b) un canal de permeado que tiene a altura de menos de 300 μm definida por la altura de una rejilla de permeado
10 contenida en el canal; y
- c) una membrana de ultrafiltración o una membrana de microfiltración.
2. El elemento de filtro según la reivindicación 1, en el que la longitud de canal de alimentación es 45,72 cm (18
15 pulgadas) o menos.
3. El elemento de filtro según la reivindicación 1 o 2, que comprende dos o más subelementos de filtro enrollados en
espiral.
4. El elemento de filtro según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:
- 20 una rejilla de alimentación que comprende una rejilla de fibra tejida que tiene puntos tangentes aplanados o
eliminados a lo largo de una superficie externa de la rejilla de fibra tejida,
- y/o que comprende una rejilla de permeado que se comprime menos de 130 μm bajo compresión a 345 kPa (50 psi)
25 a una temperatura de funcionamiento.
5. El elemento de filtro según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que está bloqueado un espacio
anular entre una membrana del elemento de filtro enrollado en espiral y un alojamiento que contiene el elemento de
30 filtro enrollado en espiral.
6. El elemento de filtro según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:
- una rejilla de alimentación que está impresa en una membrana, precomprimida, o una combinación de ambos,
- 35 y/o una rejilla de alimentación que puede expandirse y mantener el contacto con una superficie de una membrana
durante el funcionamiento.
7. El elemento de filtro según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el elemento de filtro está en un
40 alojamiento, manguito o revestimiento.
8. Un sistema de filtración de flujo tangencial (TFF) que comprende al menos un elemento de filtro según la
reivindicación 1, en el que el sistema de TFF comprende al menos dos elementos de filtro según la reivindicación 1,
y en el que los elementos de filtro están conectados mediante fluido en serie, en paralelo, o en una configuración
45 que tiene conexiones tanto seriales como paralelas.
9. Un sistema de filtración de flujo tangencial (TFF) que comprende al menos un elemento de filtro según la
reivindicación 1, en el que el sistema de TFF comprende además un depósito para la solución de diafiltración y un
conducto para suministrar diafiltración a un depósito de alimentación del sistema de TFF.
- 50 10. Un procedimiento para filtrar un líquido, que comprende: hacer pasar una alimentación líquida a través de al
menos un elemento de filtro según la reivindicación 1; separar la alimentación líquida en permeado y material
retenido en el elemento de filtro; y recuperar el permeado y al menos una parte del material retenido del elemento de
filtro; y opcionalmente, en el que el procedimiento es un procedimiento de filtración de flujo tangencial (TFF).

Dispositivos comerciales		Rejilla de alimentación				Rejilla de permeado				Alim.	Permeado
		um ht	tejido	SPI	Wfd"	um ht	tejido	SPI	L _{pm} "		
Casete	EMD Millipore	420	2/1RHTW	51 x 51	6	320	2/1RHTW	70 x 70	3,6	<550	<300
Espiral	Alfa Laval	762			17-33					No	
Espiral	EMD Millipore	500	1/1SeFar	33 x 33	12	508	BiPlanar	32.5 x 32.5	33	Sí	No
Espiral	EMD Millipore	864	Vexar	9	12	260	Tricot	n/d	27+/-0.5	No	Sí
Espiral	EMD Millipore	711	Vexar	11 to 12	26+/-0.25	420	2/1RHTW	51 x 51	25.5+/-0.5	No	No
Espiral	Invención	420	2/1RHTW	51 x 51	12	260	Tricot	n/d	16	Sí	Sí
Espiral	Invención	340	2/1RHTW	51 x 51	6	260	Tricot	n/d	16	Sí	Sí

FIG. 1

Caudal de proteínas en espiral frente a flujo cruzado
 40g/L Bgg, >99.5% de retención, aprox. 23C

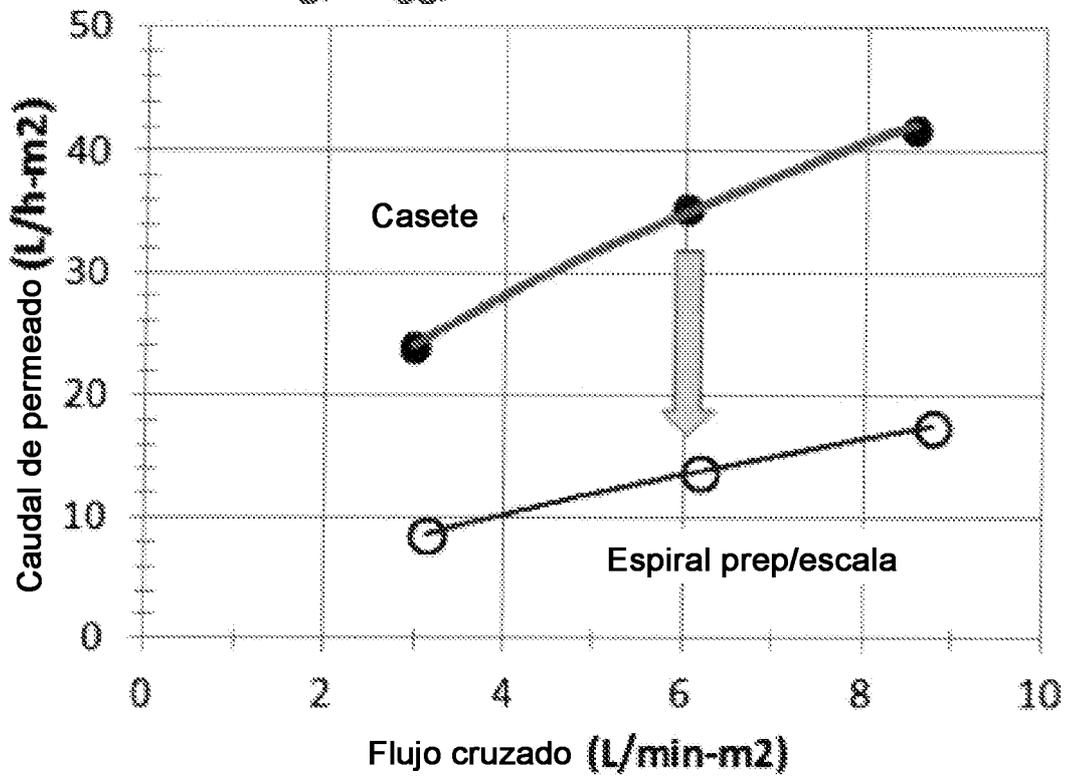


FIG. 2

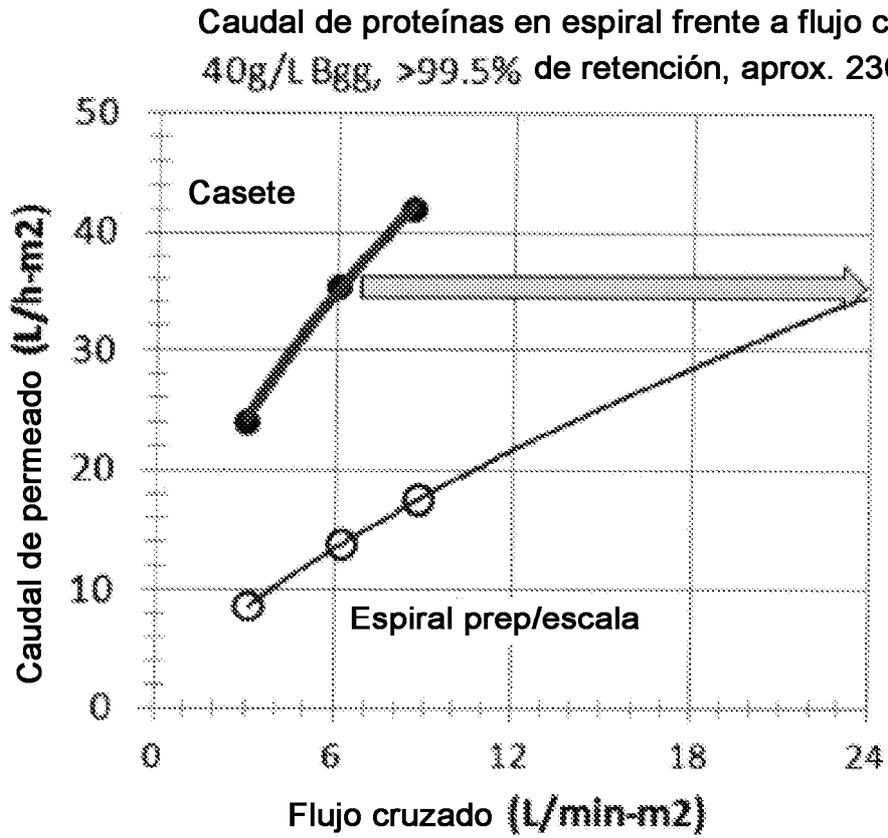


FIG. 3

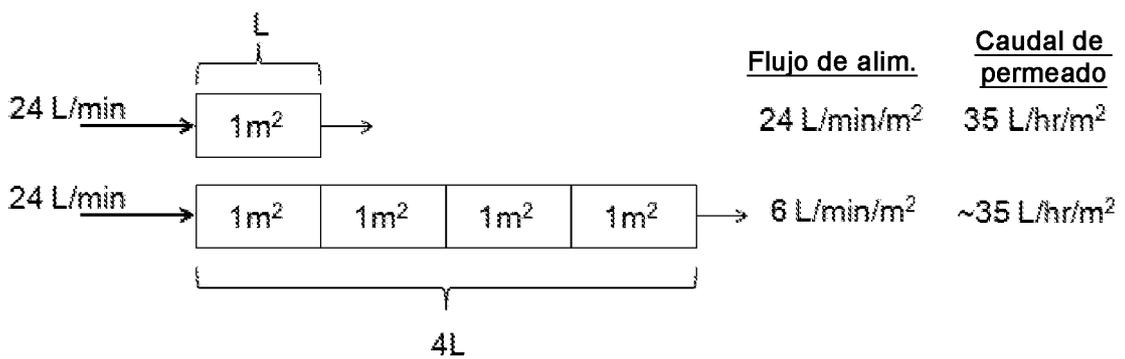


FIG. 4

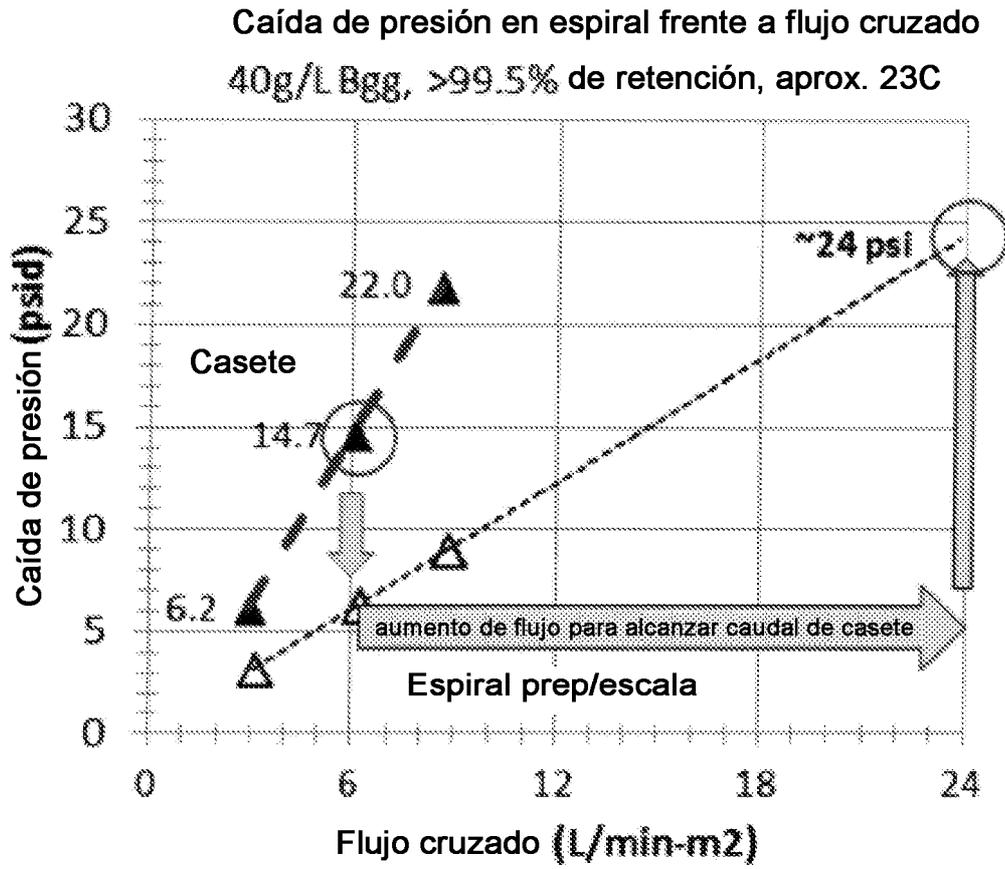


FIG. 5

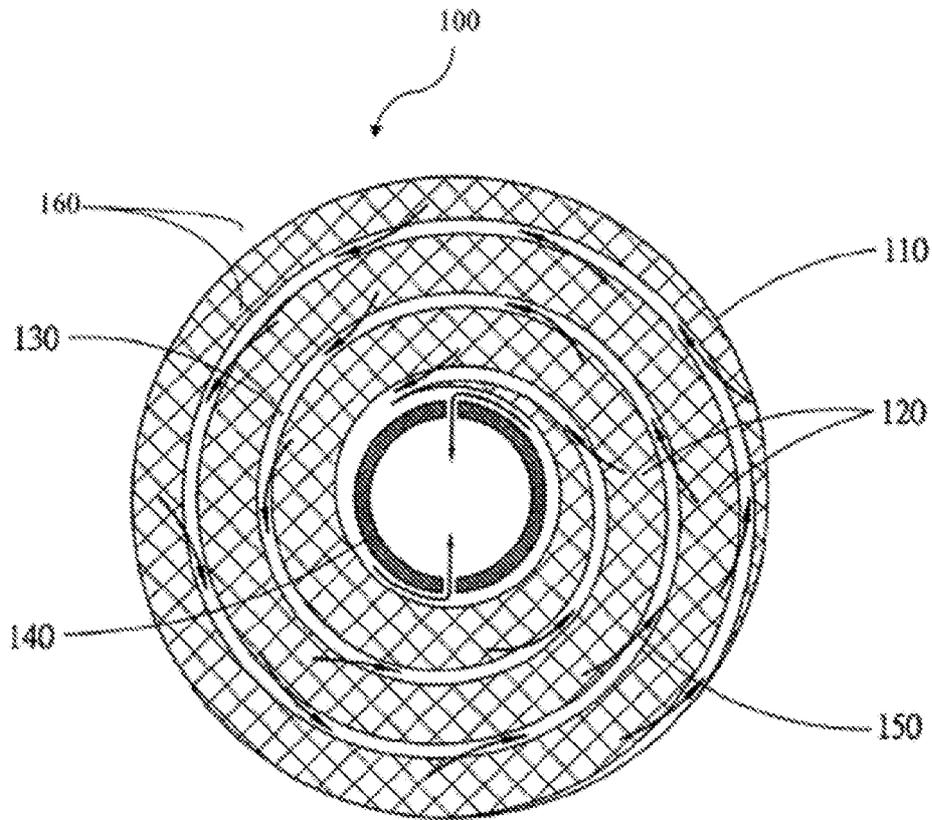


FIG. 6

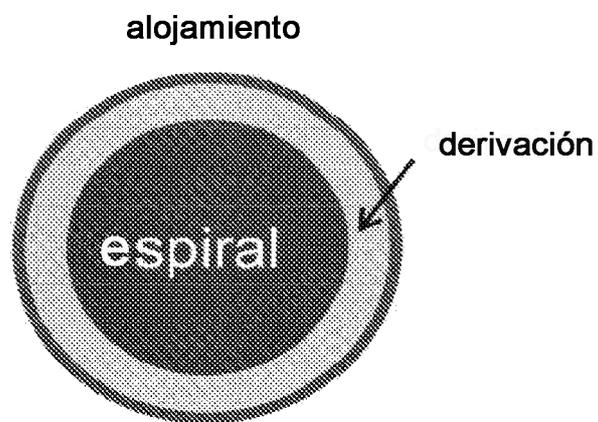


FIG. 7

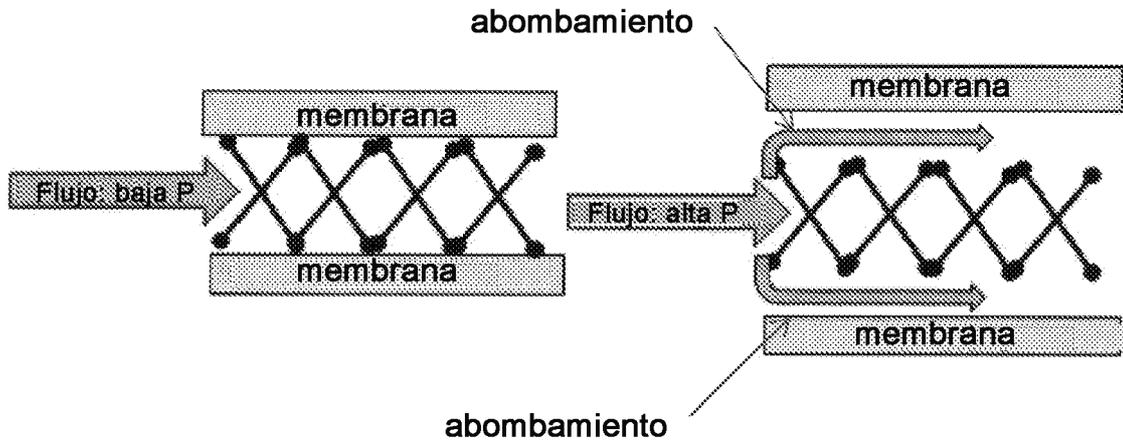


FIG. 8

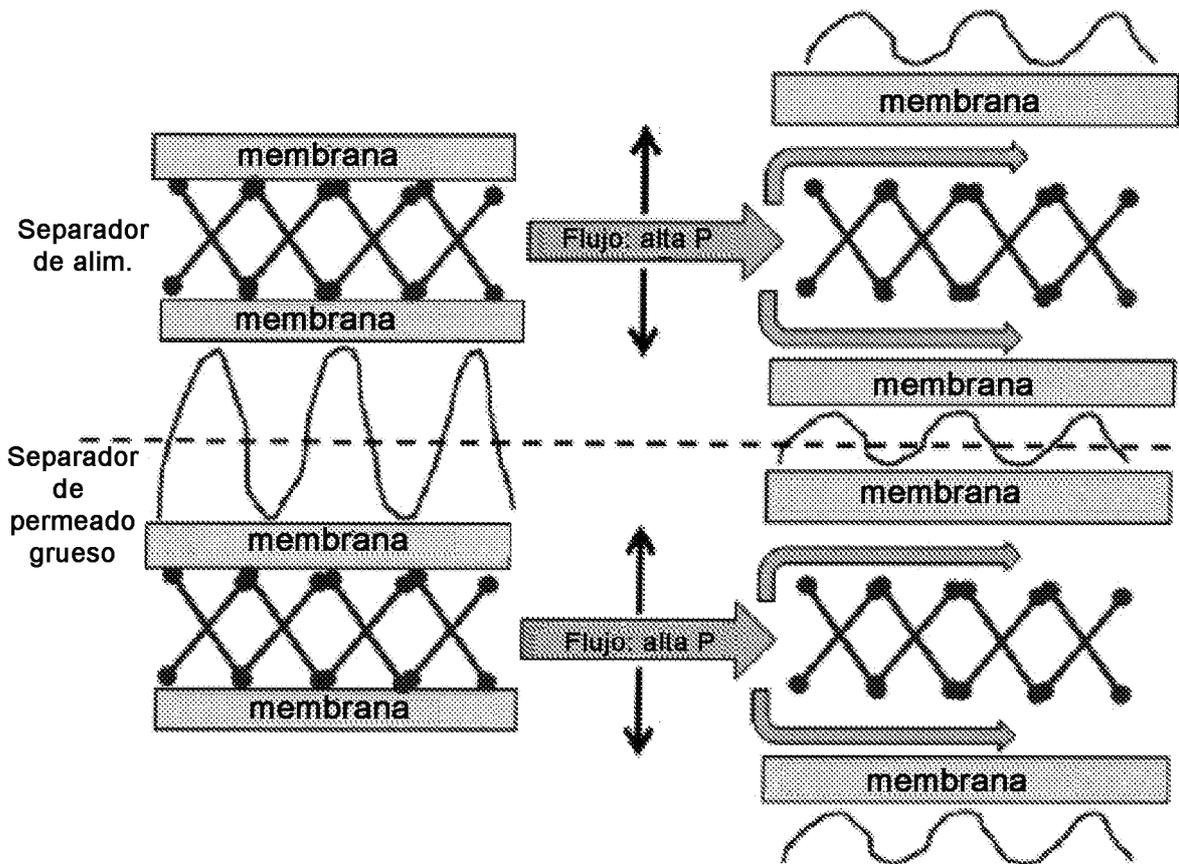


FIG. 9

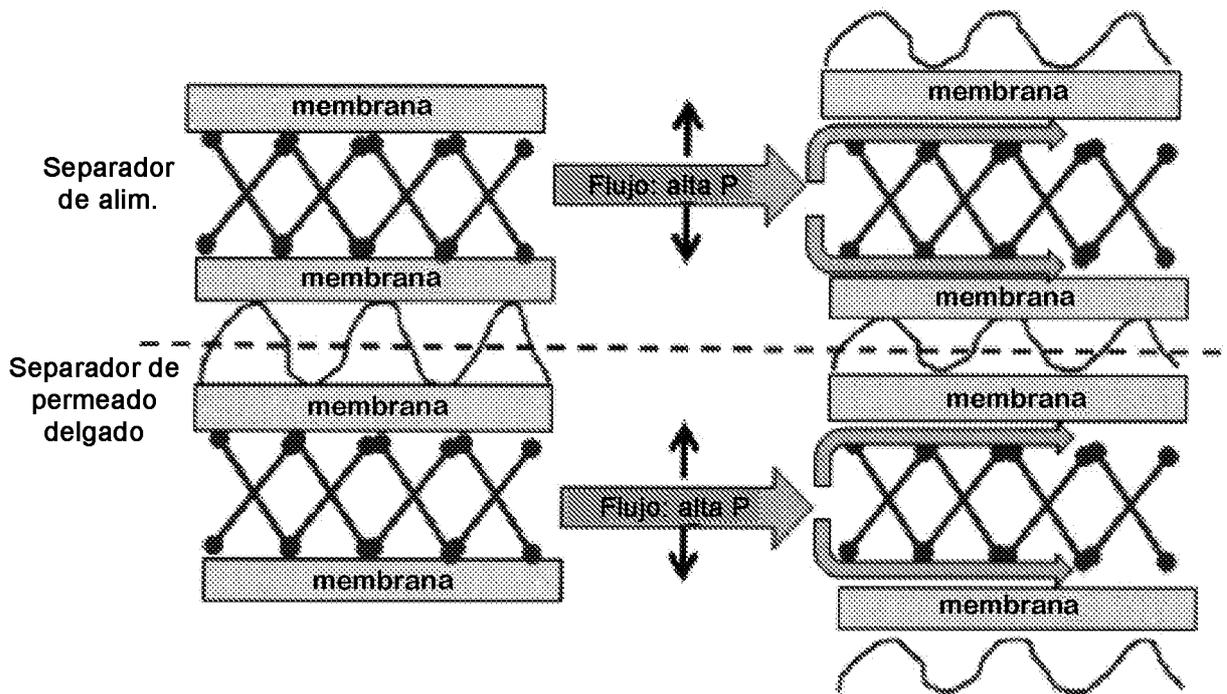


FIG. 10

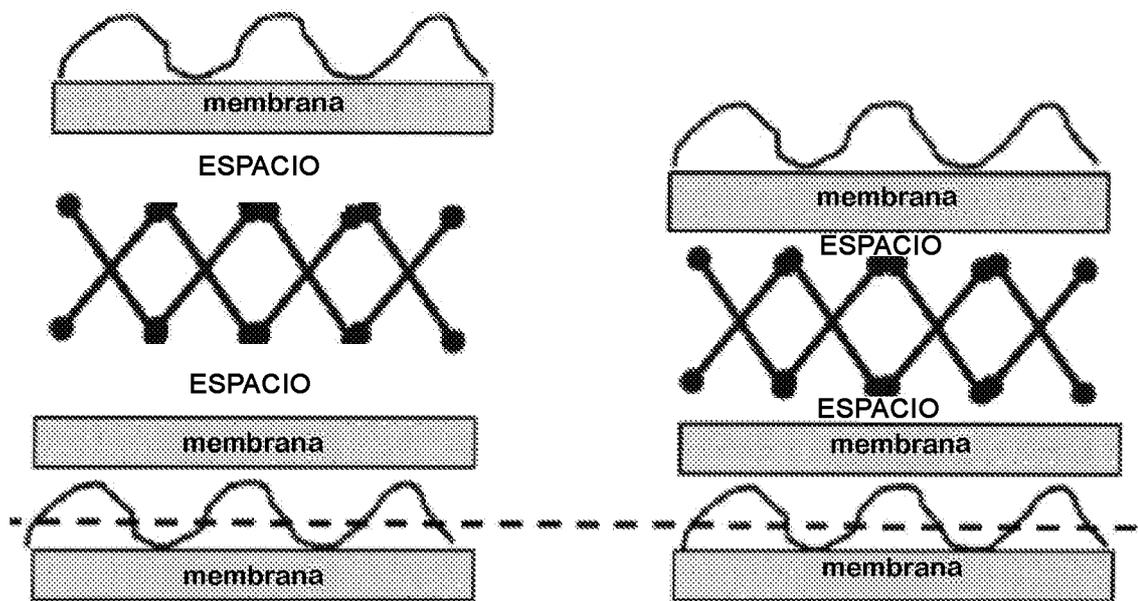


FIG. 11

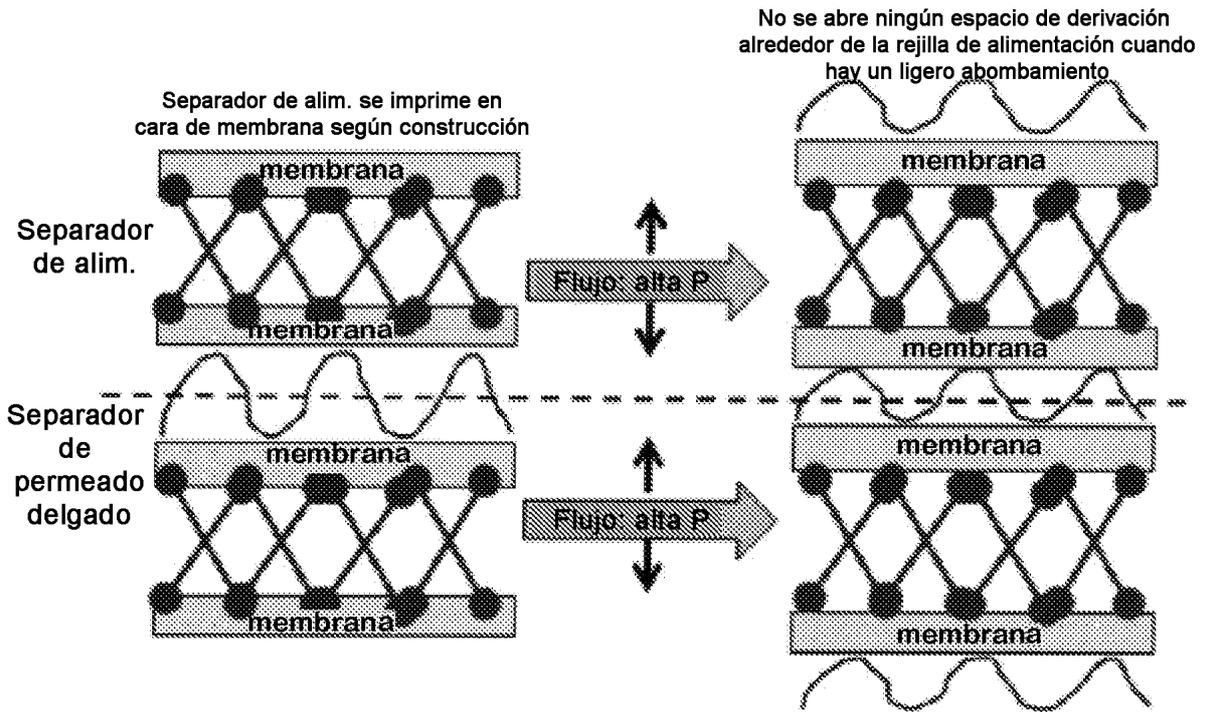


FIG. 12

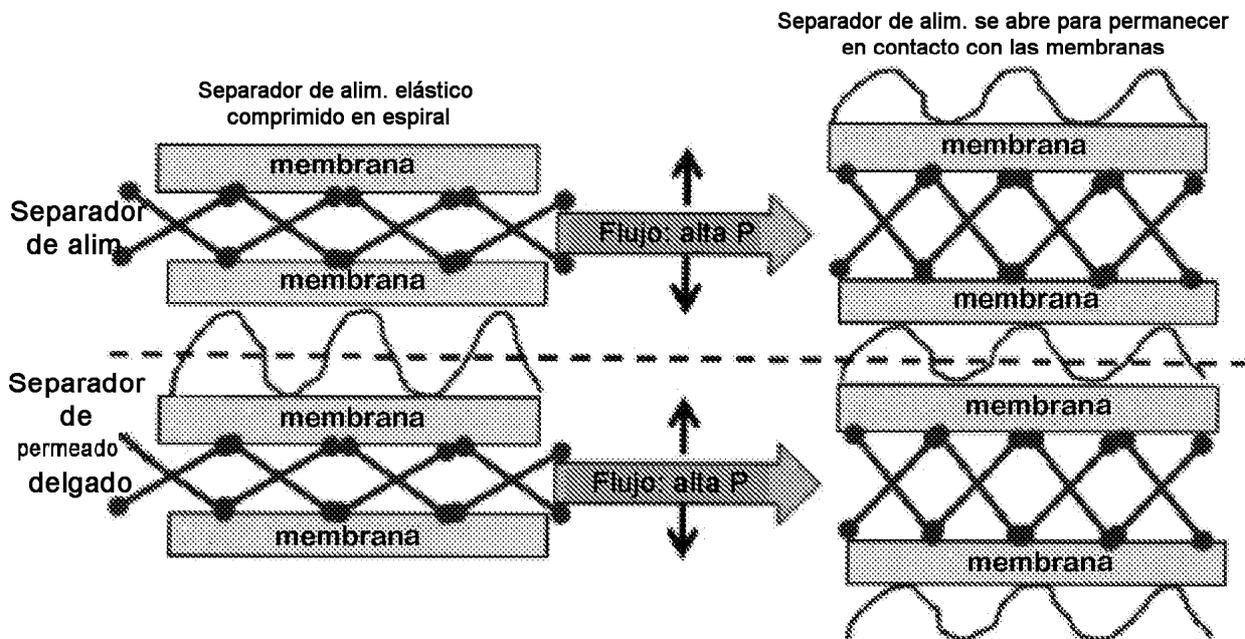


FIG. 13

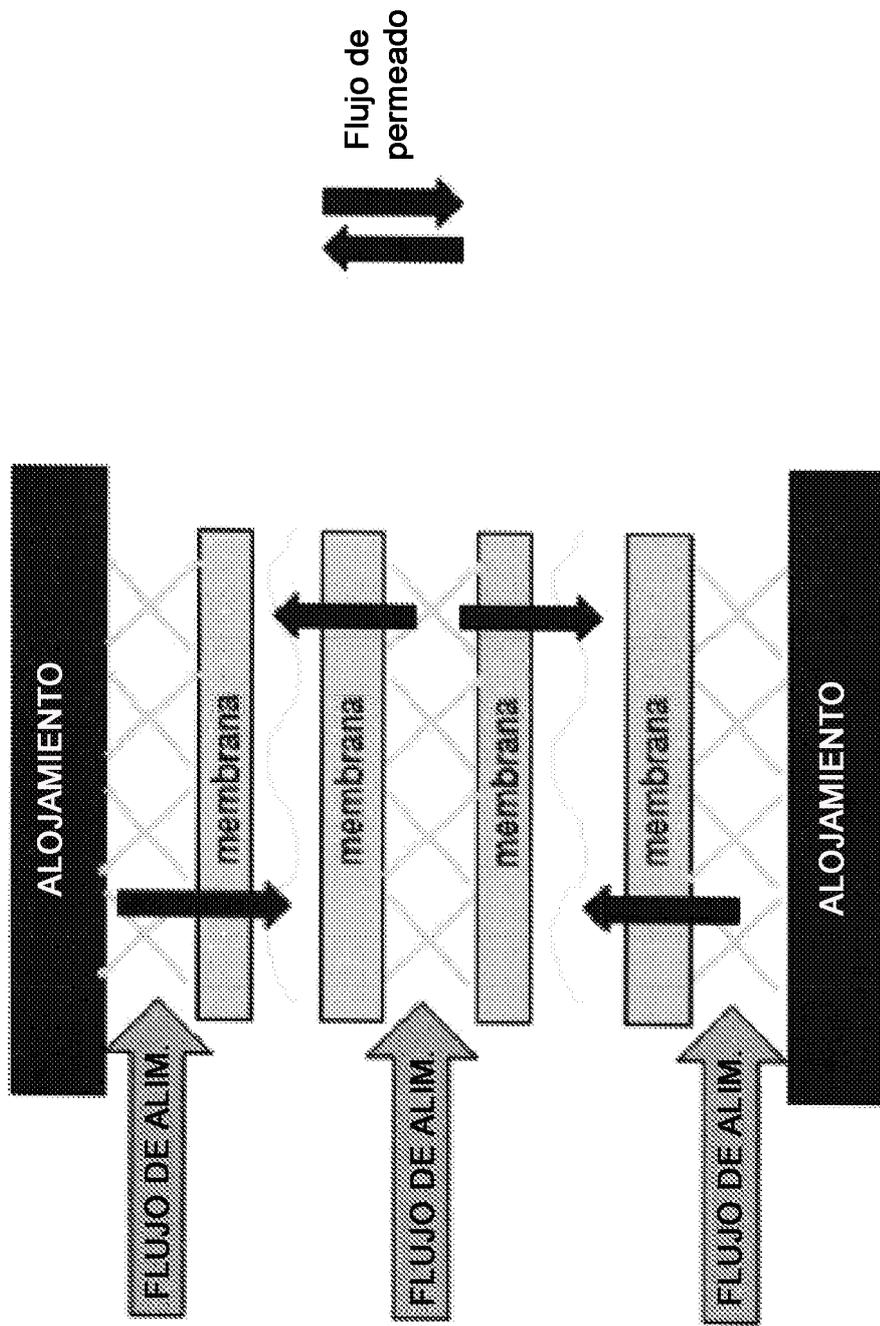


FIG. 14

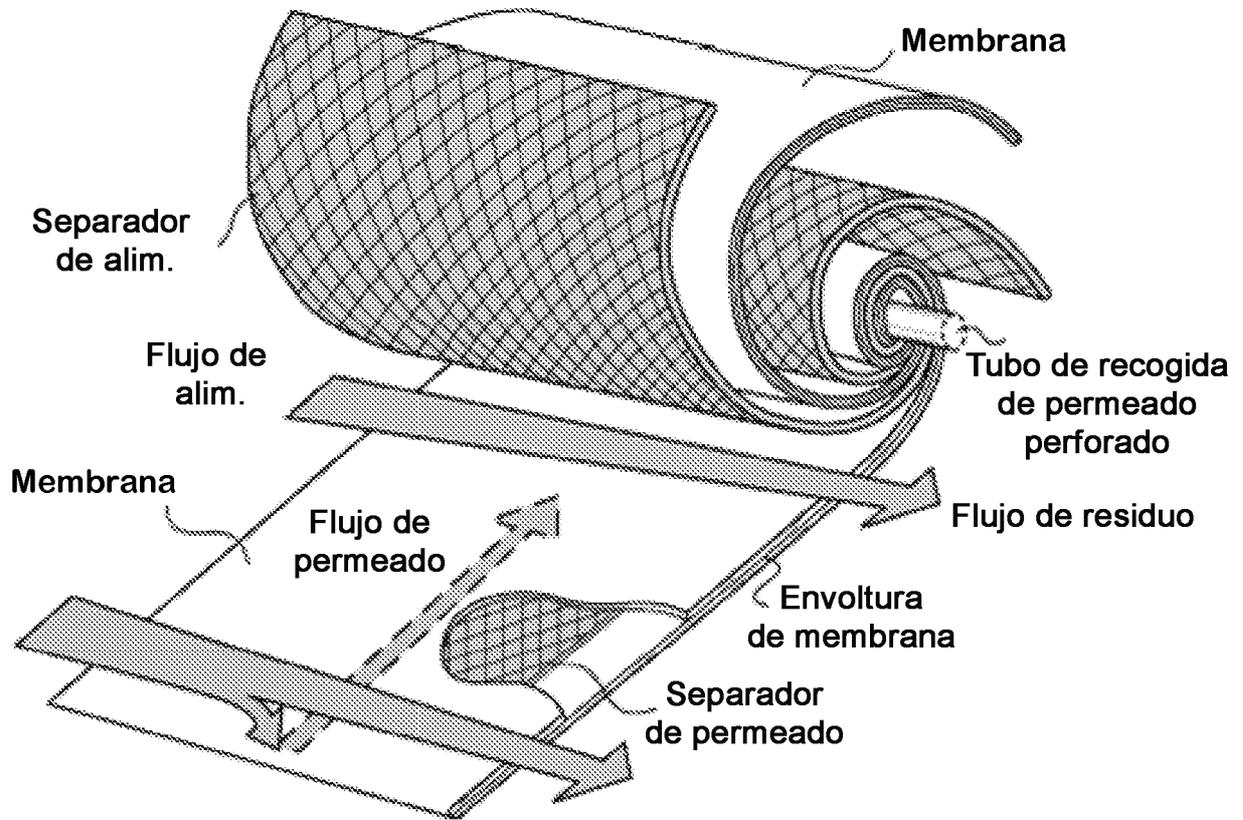


FIG. 15

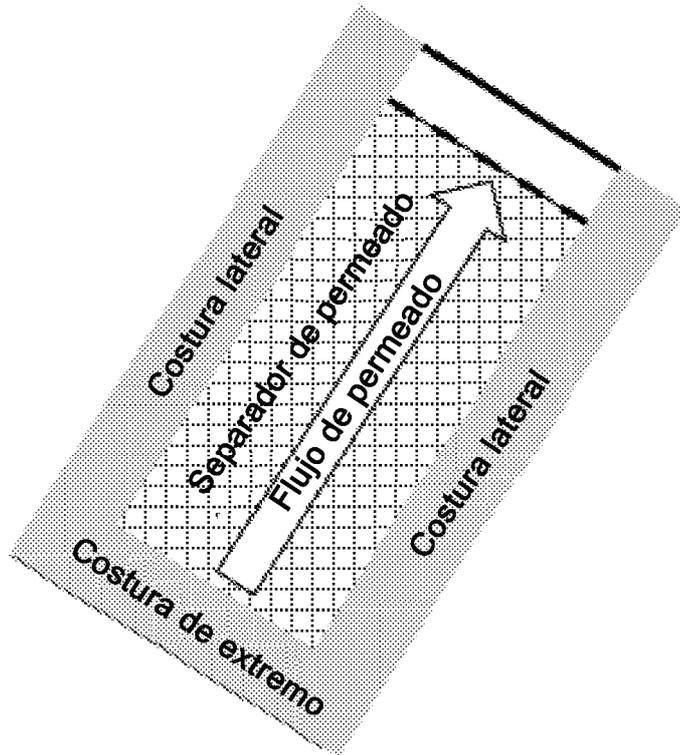


FIG. 16

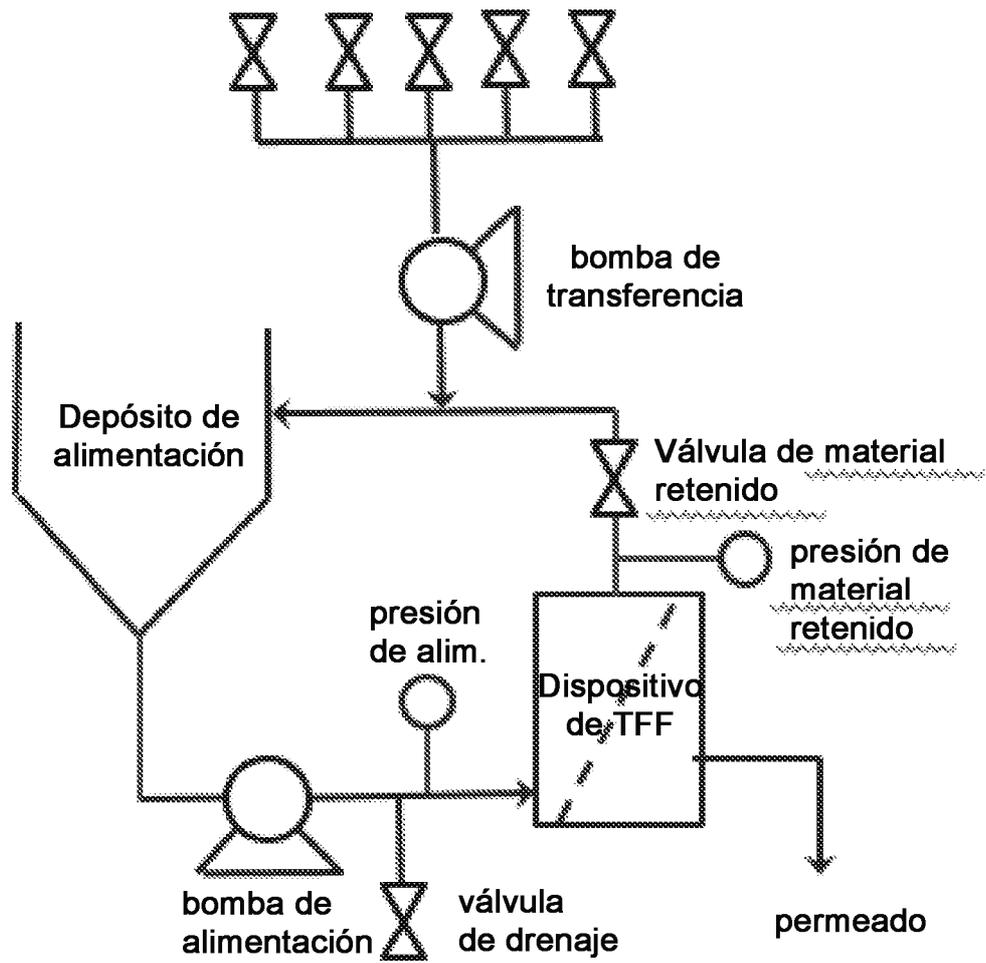


FIG. 17

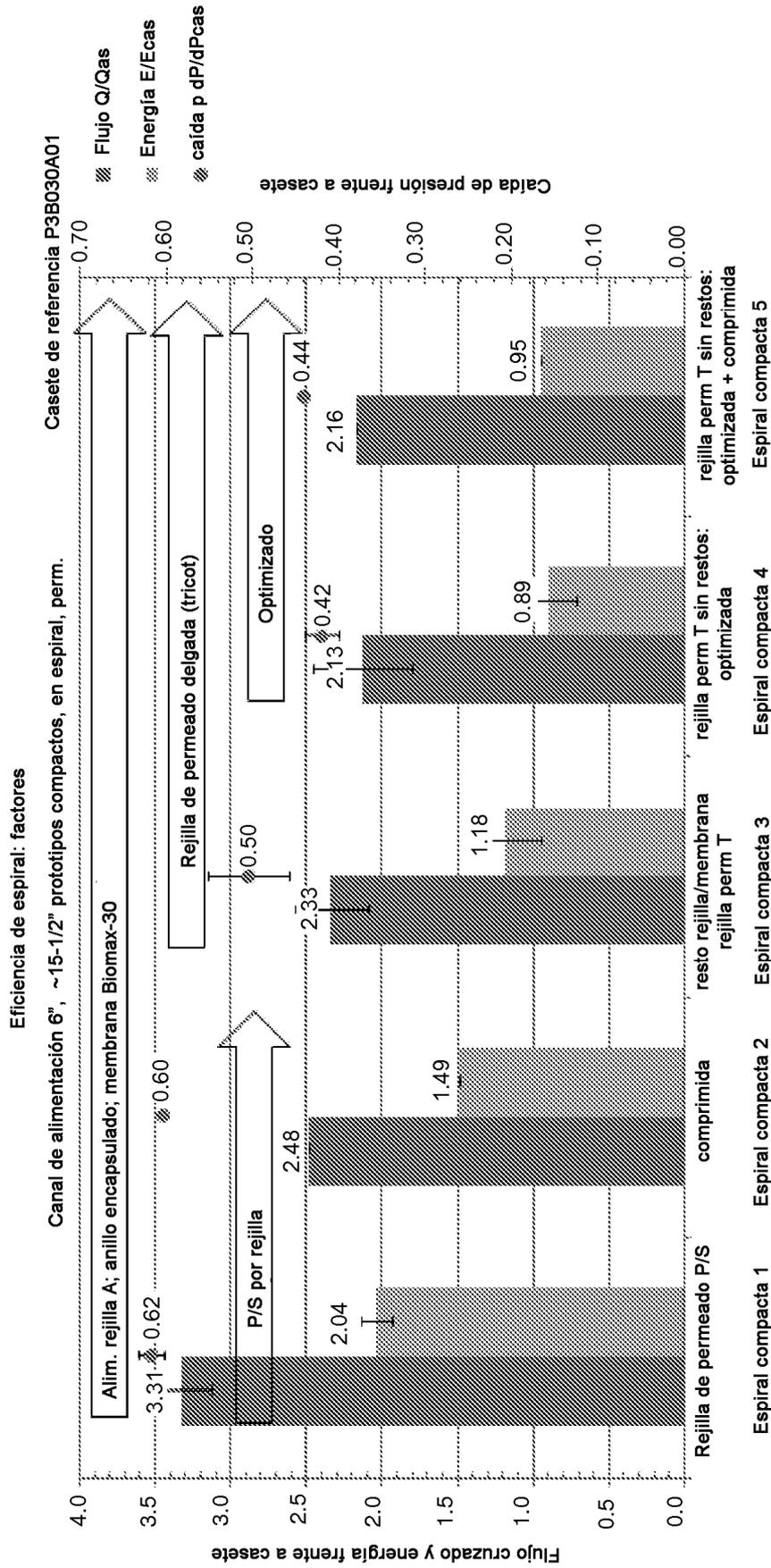


FIG. 18

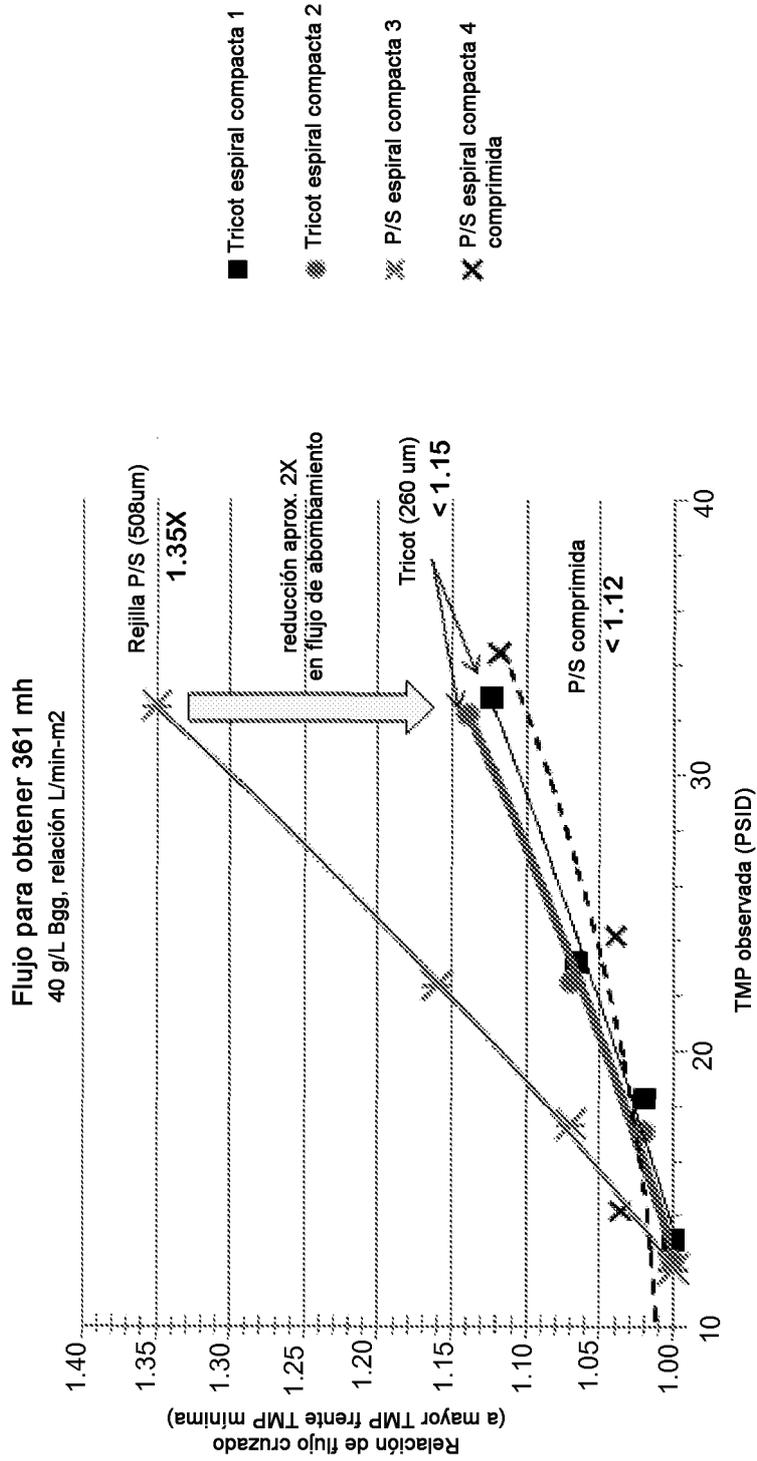


FIG. 19

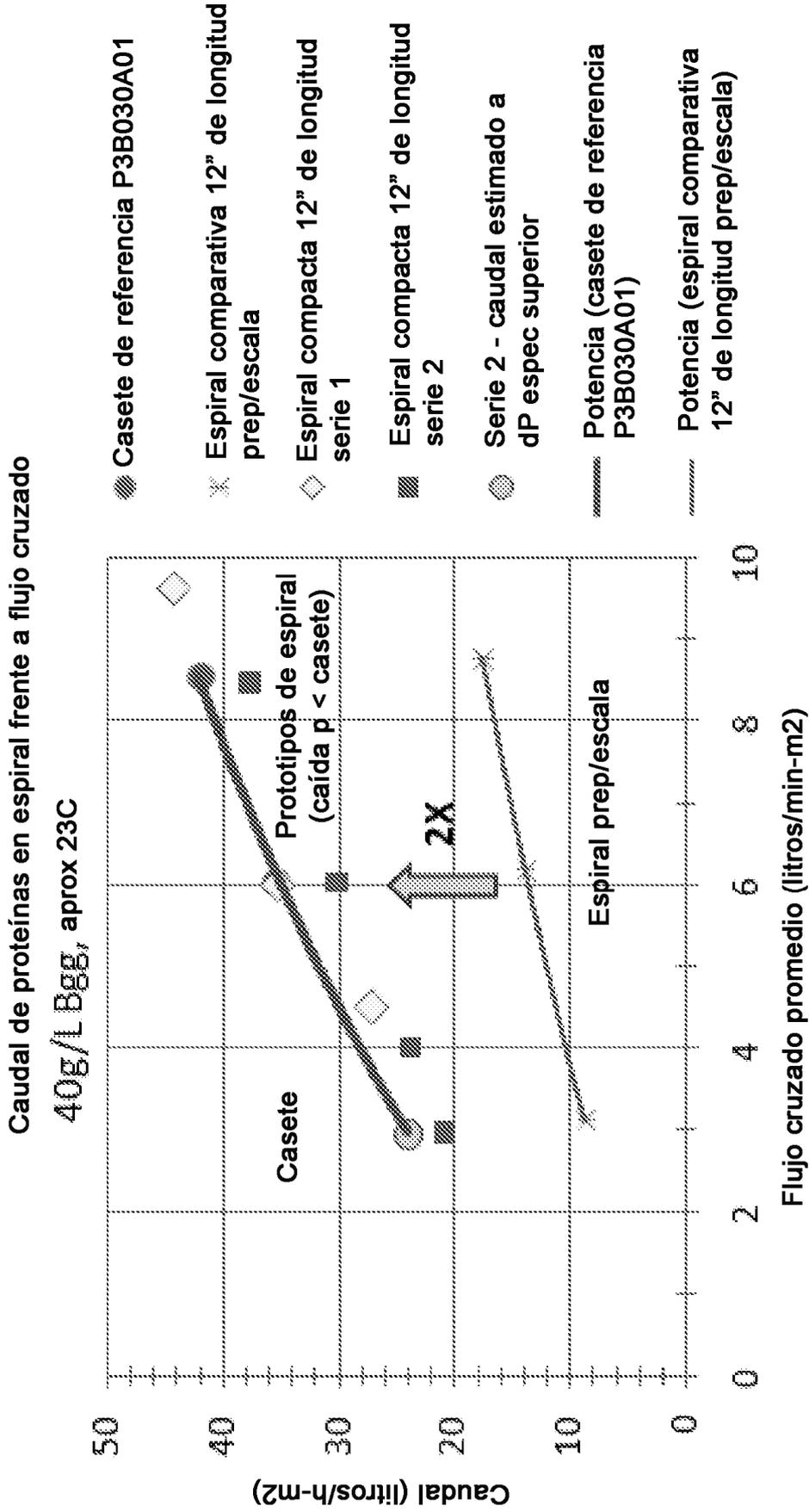


FIG. 20

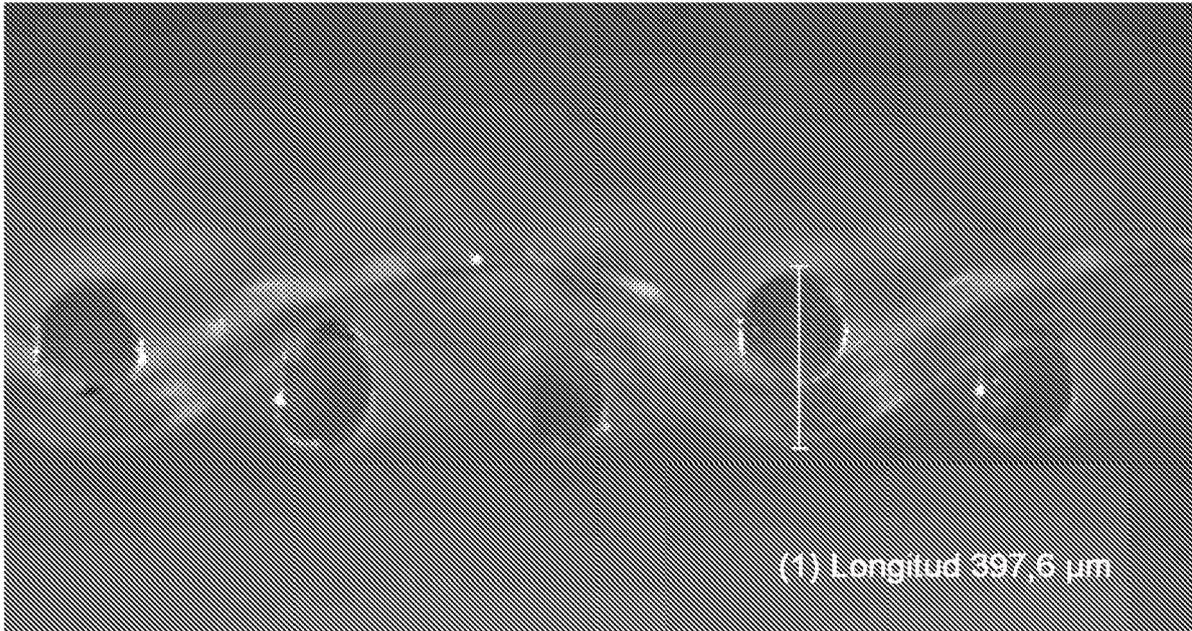


FIG. 21

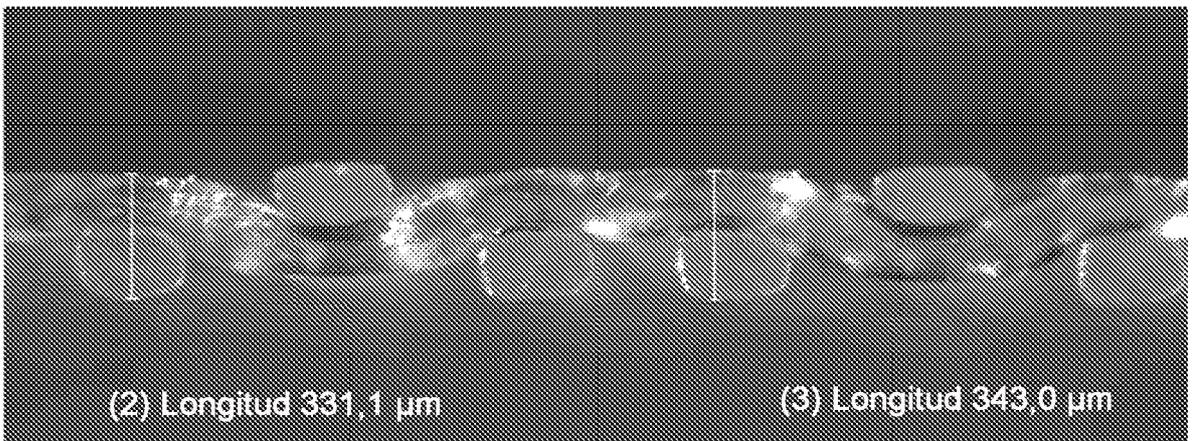


FIG. 22

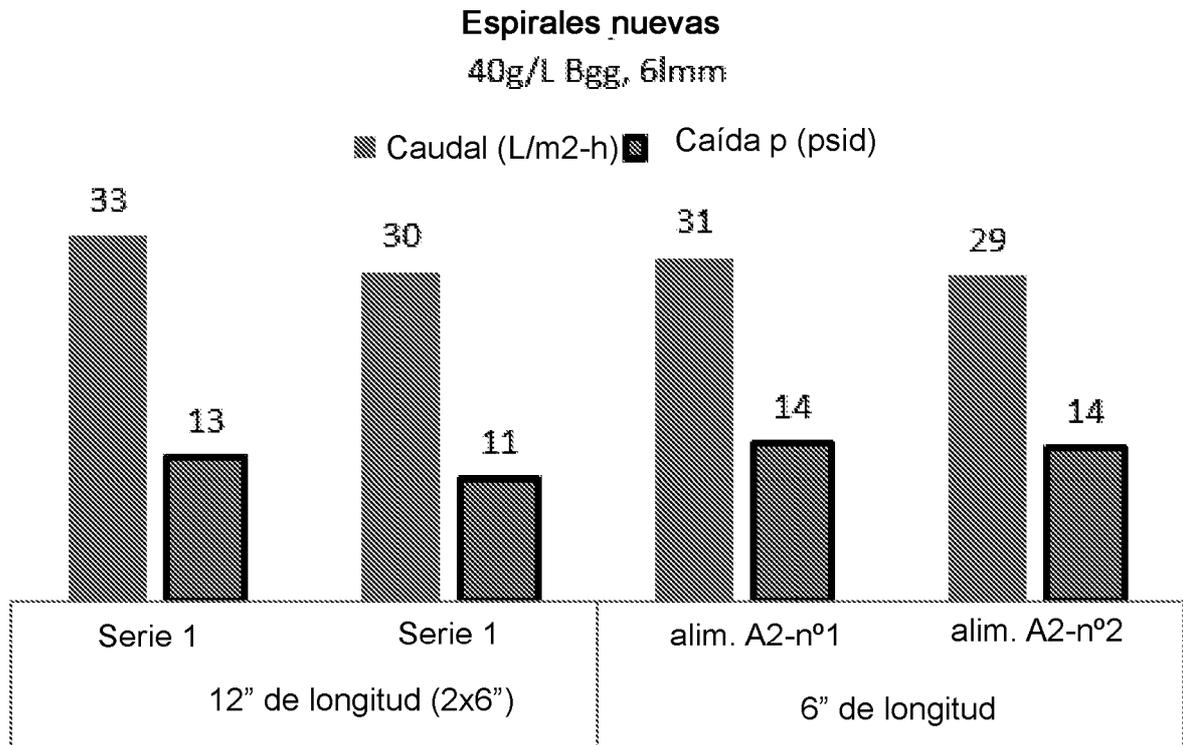


FIG. 23

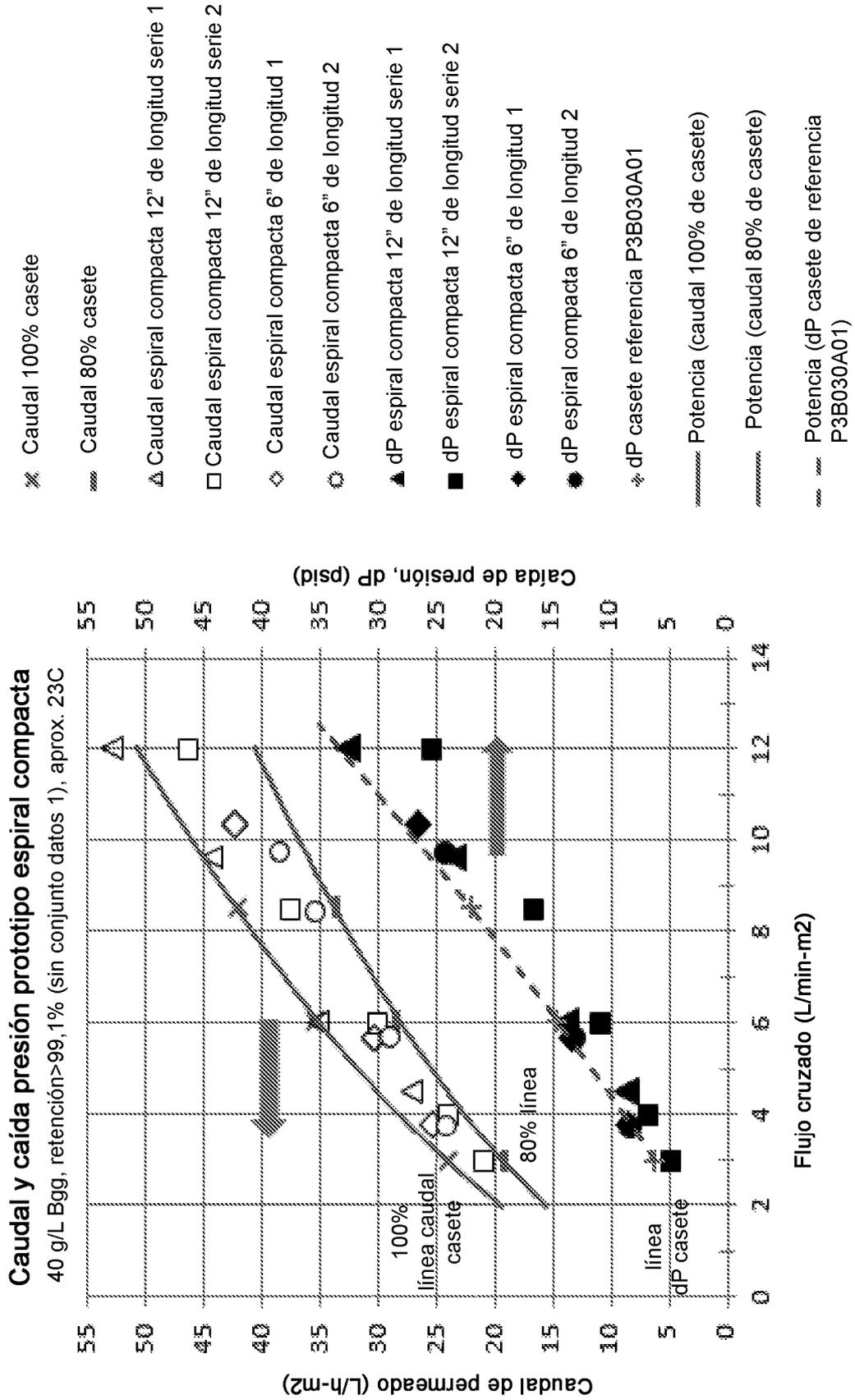


FIG. 24

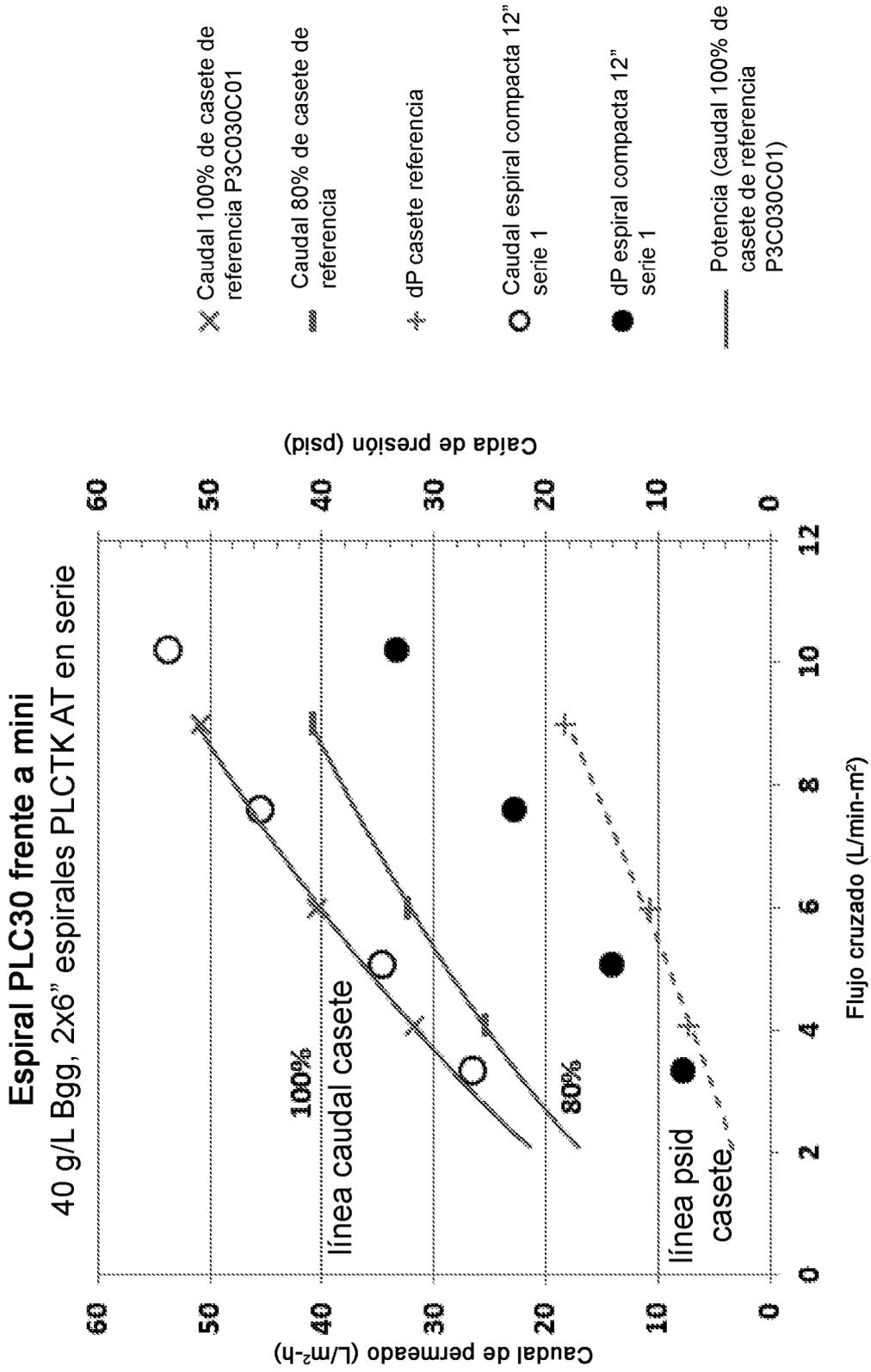


FIG. 25

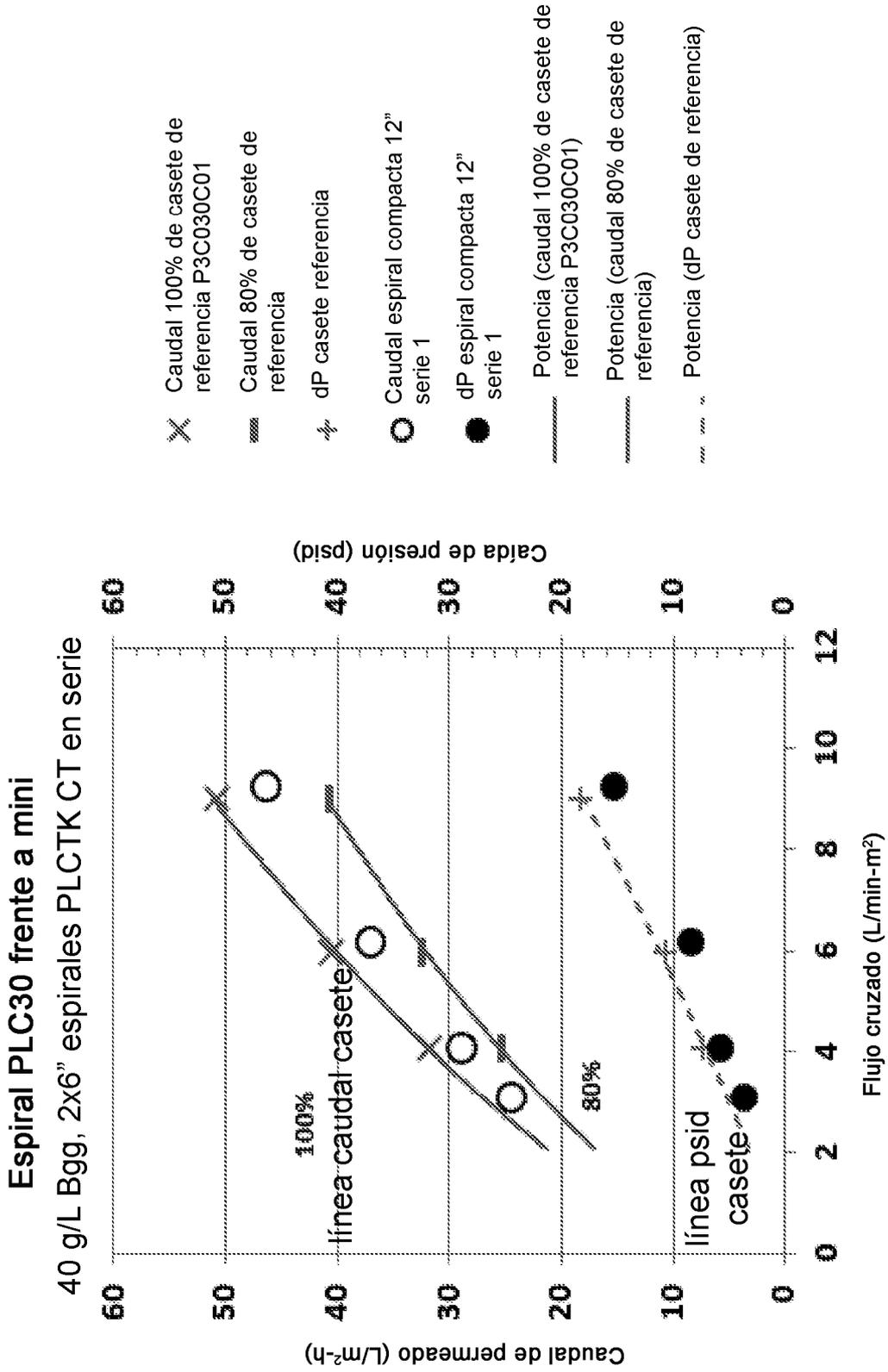


FIG. 26

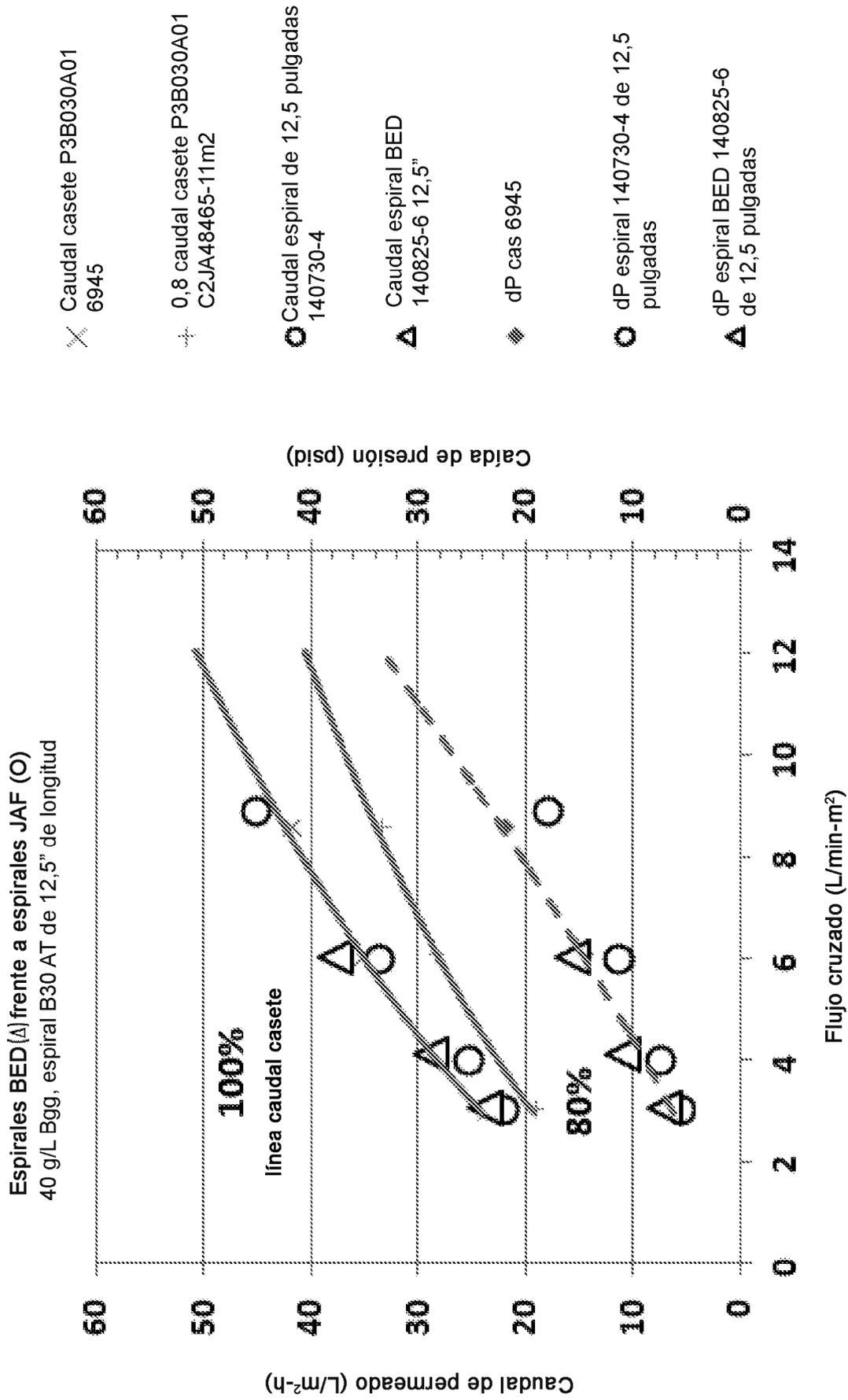


FIG. 27

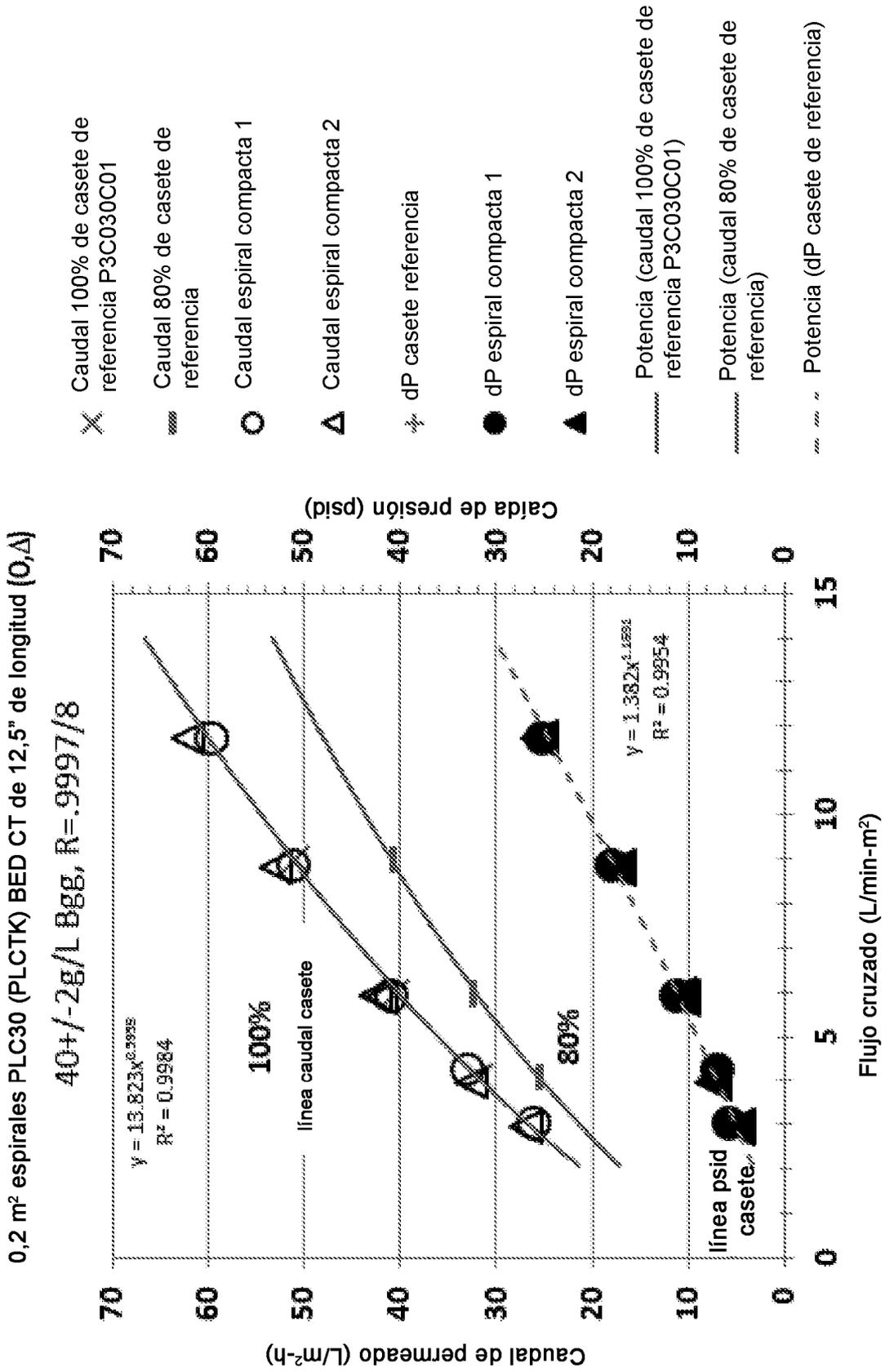


FIG. 28

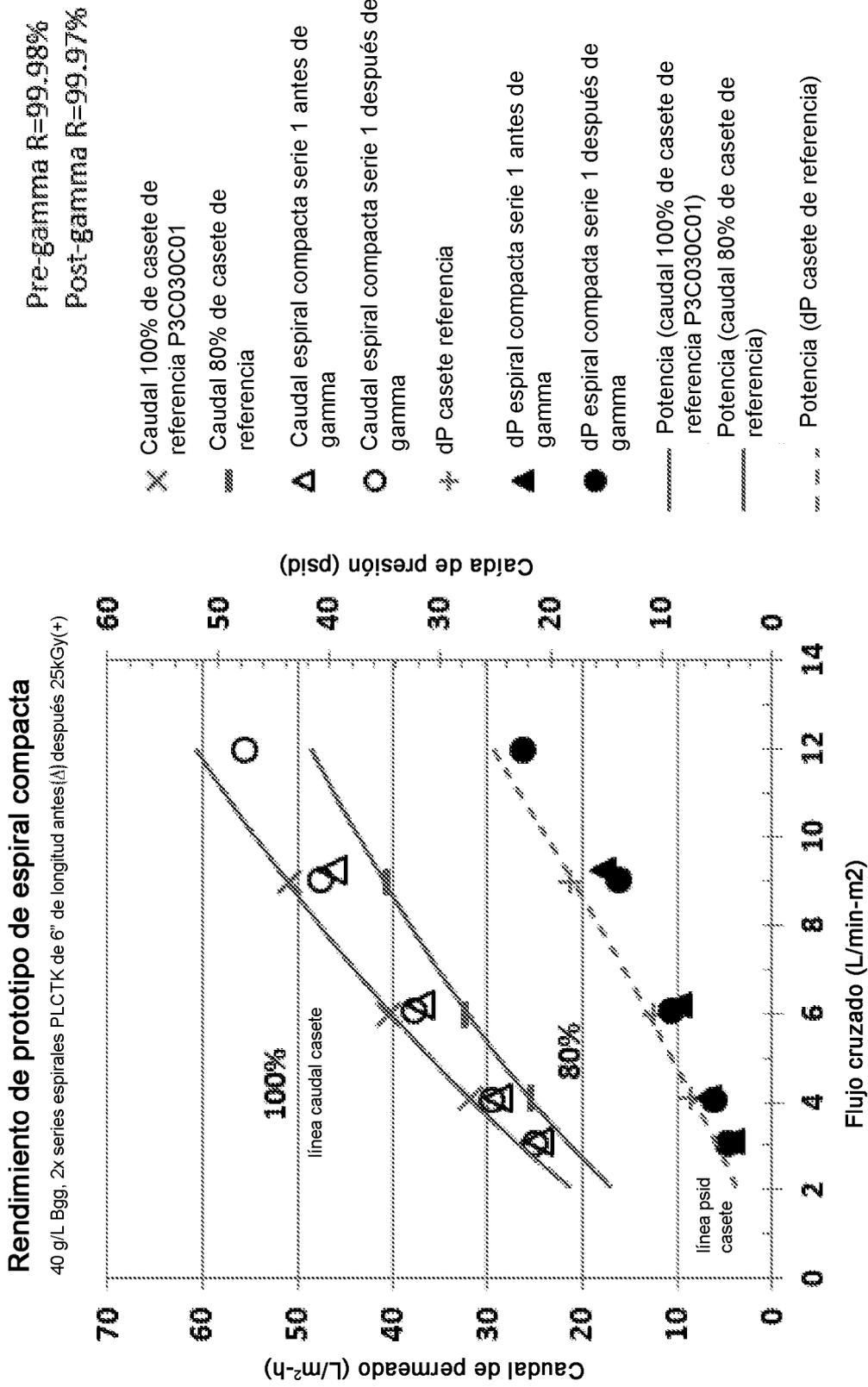


FIG. 29

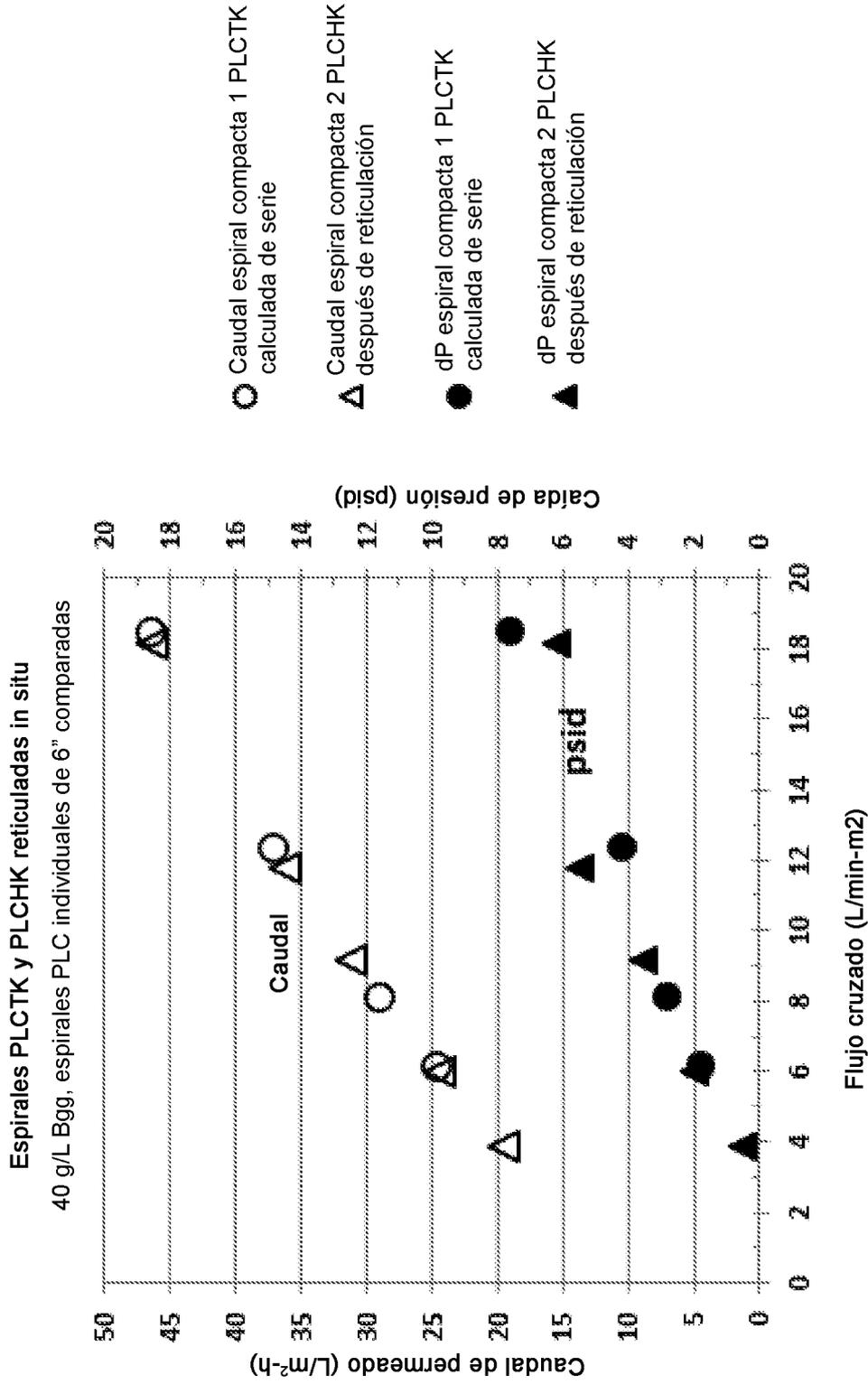


FIG. 30

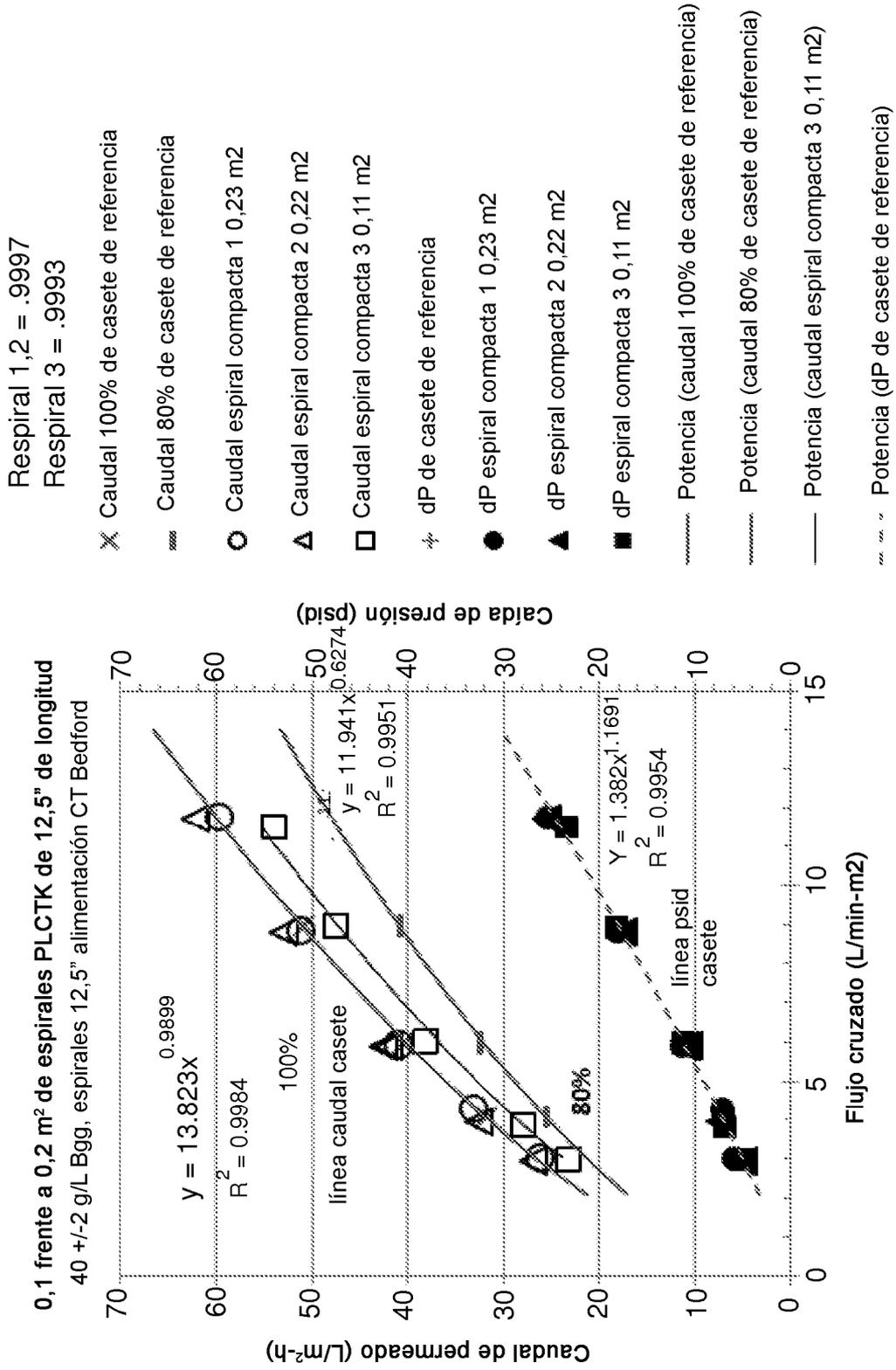


FIG. 31

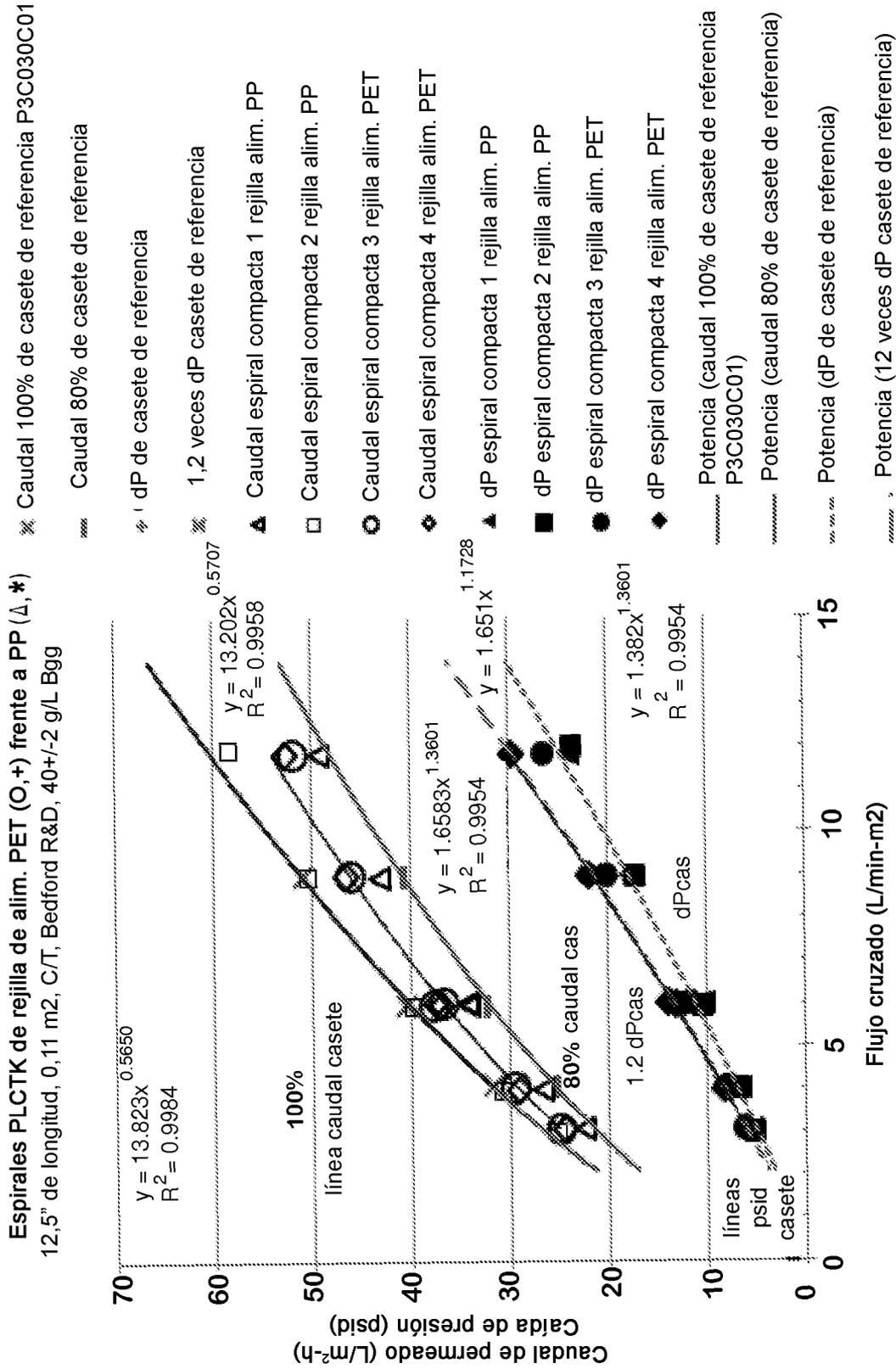


FIG. 32

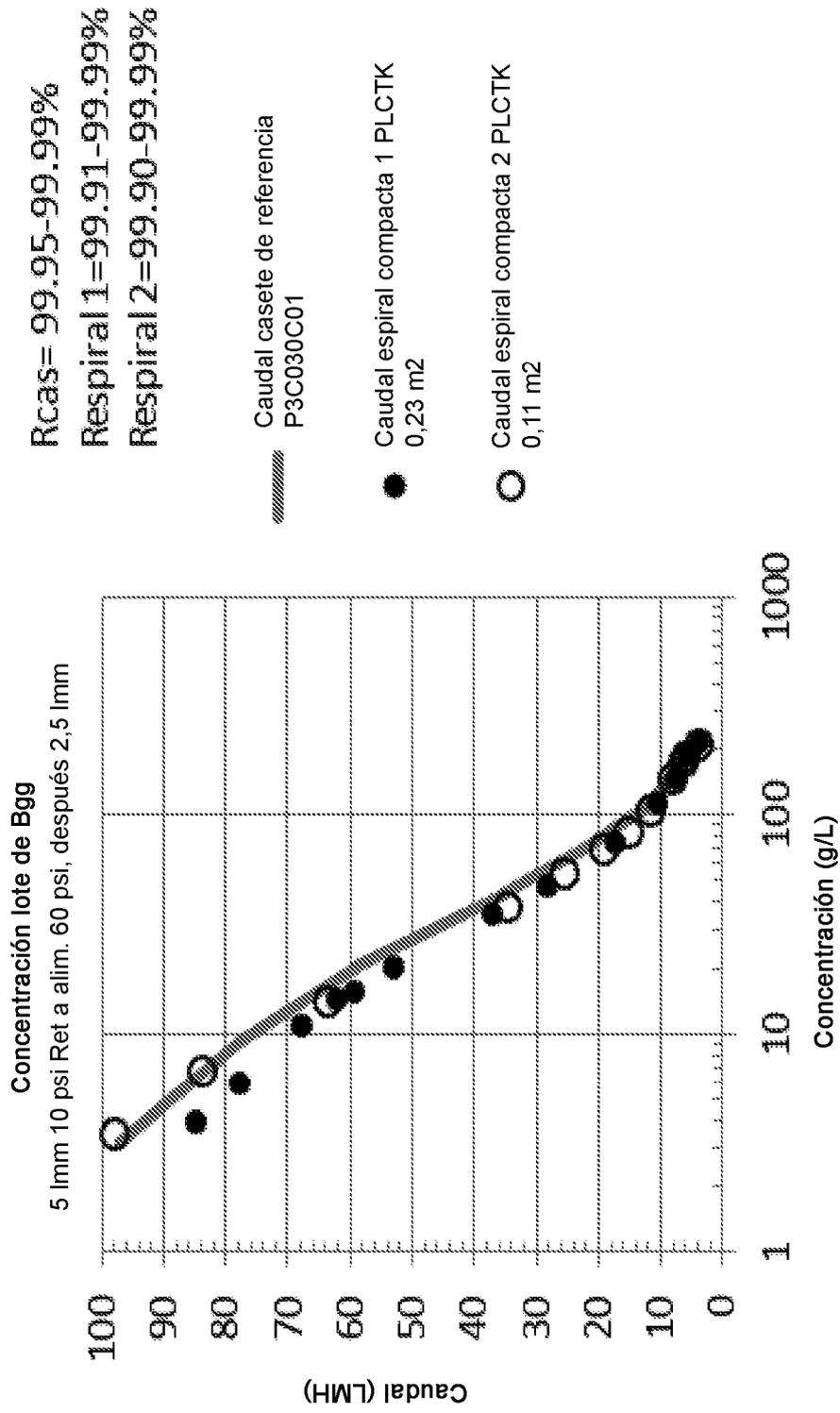


FIG. 33

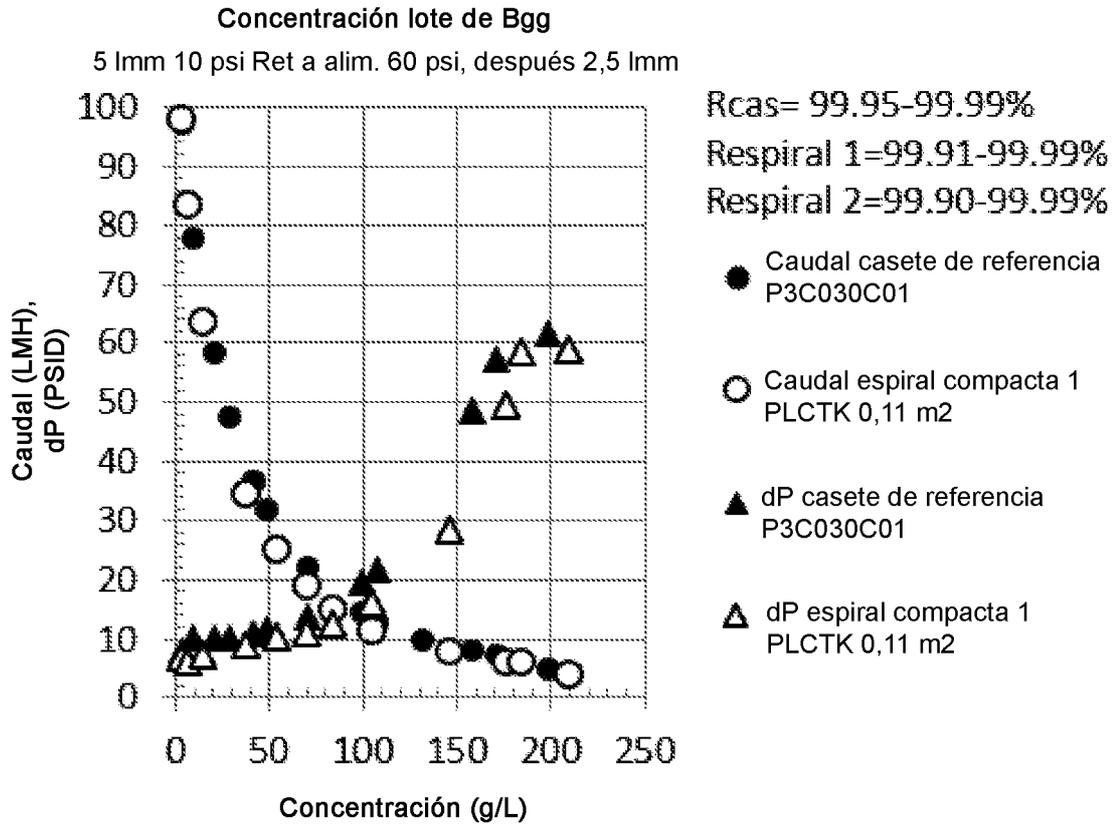


FIG. 34

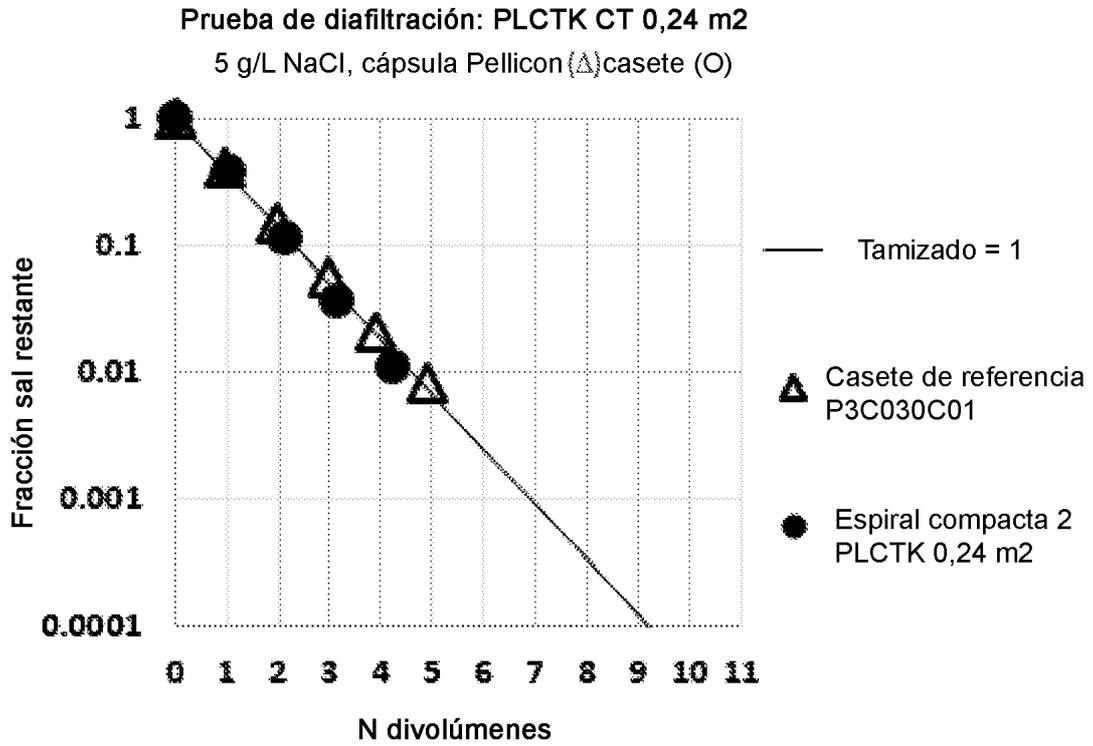


FIG. 35

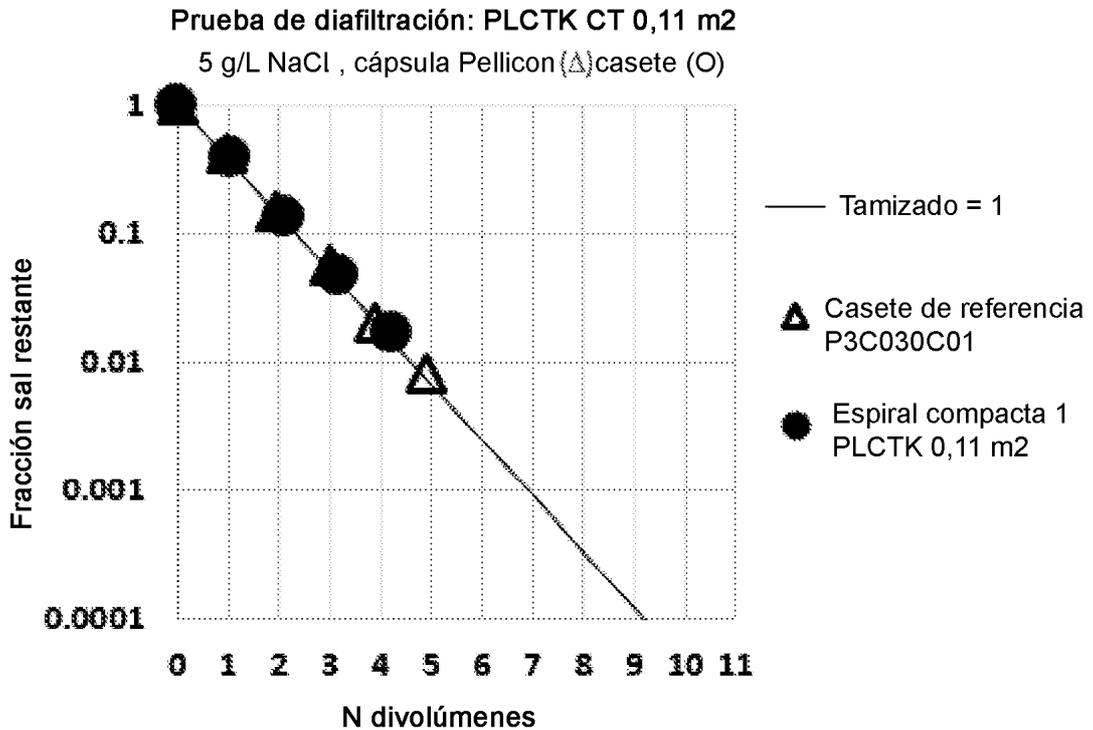


FIG. 36