



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103930434 A

(43) 申请公布日 2014. 07. 16

(21) 申请号 201280056262. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 11. 14

G07K 1/34 (2006. 01)

(30) 优先权数据

11189343. 4 2011. 11. 16 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 05. 15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/072581 2012. 11. 14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/072348 DE 2013. 05. 23

(71) 申请人 拜耳知识产权有限责任公司

地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 J·考林 A·普茨 D·哈弗考斯特

P·乔格

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限

公司 11285

代理人 杨勇 郑建晖

权利要求书2页 说明书10页 附图8页

(54) 发明名称

用于过滤、干燥和贮存的设备

(57) 摘要

本发明涉及一种用于过滤、干燥和贮存悬浮液的固体物质的设备 (FDS 单元), 且涉及一种在该设施中所执行的用于下游处理固体物质悬浮液 (尤其是, 可结晶的治疗性蛋白质或活性物质) 的方法。被设计用作一次性系统的该 FDS 单元是这样一种设备: 通过该设备, 可在封闭式处理中 (即, 不存在中途打开或者移注), 以非降解且可靠的方式过滤、干燥、贮存和重建活性物质晶体。

1. 用于过滤悬浮液的固体颗粒的过滤单元,包括:
 - 过滤壳体 (10),包括:过滤腔室 (13);液体分配器 (50),位于所述过滤腔室 (13) 的至少一个入口 (15) 的端部处;以及,基底 (12) 和过滤介质 (11);其中所述过滤腔室 (13) 和所述基底 (12) 在所述过滤介质 (11) 的区域中通过连接件连接,从而相对于周围环境和所述过滤介质 (11) 密封;
 - 至少一个出口 (14),在所述过滤壳体 (10) 的所述基底 (12) 上。
2. 根据权利要求 1 所述的过滤单元,其中所述过滤壳体由塑料制成。
3. 根据权利要求 1 或 2 中任一项所述的过滤单元,其中所述过滤壳体整体地或者局部地被构造为塑料袋。
4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的过滤单元,其中所述过滤介质选自如下的组,该组包括过滤板、圆柱形过滤器、烛或者它们的组合中的一个或多个。
5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的过滤单元,其中所述过滤腔室 (13) 和所述基底 (12) 被不可拆卸地连接。
6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的过滤单元,其中具有过滤板的液体分配器被用于液体分配。
7. 液体分配器,包括预分配器 (56),所述预分配器通过相等长度和相等直径的柔性管状线路 (52) 被连接至分配器板 (54) 的,其中具有尽可能连续的长宽比和梯度的所述柔性管状线路 (52) 展开到所述分配器板 (54) 的竖向退出开口 (53) 中,其特征在于,所述退出开口 (53) 被布置在同心轨道上。
8. 根据权利要求 7 所述的液体分配器,其中所述退出开口彼此以 60° 的布置和彼此相距相同的距离布置,且距所述过滤腔室的外壁具有恒定的距离,或者以它们最佳可能的组合布置。
9. 根据权利要求 7 或 8 中任一项所述的液体分配器,其中每一退出开口借助于未分支的柔性管状线路 (52) 被连接至所述预分配器 (56)。
10. 用于过滤悬浮液的固体颗粒的系统,包括:
 - 结晶罐 (100),其经由线路在一个端部处被暂时连接至用于结晶和修正介质 (101) 的一个或多个贮存器,且在另一端部处被暂时连接至根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的过滤单元,或者连接至多个并联的所述过滤单元;以及
 - 母液贮存器 (110),经由连接件被暂时连接至所述过滤单元的所述出口 (14)。
11. 根据权利要求 10 所述的系统,包括干燥单元、加湿单元,或者这两者。
12. 根据权利要求 11 所述的系统,包括用于非侵入性搅动 FDS 单元的内容物的装置,所述装置选自包括轨道振动器或者竖向旋转振荡式振动器的组。
13. 用于下游处理固体悬浮液的方法,包括如下步骤:
 - 在根据权利要求 10 至 12 中任一项所述的系统中,在根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的单个过滤单元或者并联连接的过滤单元中,对固体悬浮液进行过滤;
 - 将所保留的固体清洗或换液,可选地通过干燥气体对所保留的晶体进行对流干燥;
 - 从该系统中撤走固体填充的过滤单元;
 - 运输和贮存所述固体填充的过滤单元,且可选地通过在该过滤单元中溶解来重建蛋白质。

14. 根据权利要求 13 所述的方法,其中在可控的温度、体积流率或者水分含量或者它们的组合的情况下,执行对流干燥。

用于过滤、干燥和贮存的设备

[0001] 本发明涉及一种过滤、干燥和贮存悬浮液的固体的设备 (FDS 单元), 以及一种在该系统中所执行的用于后处理和干燥固体悬浮液 (尤其是, 可结晶的治疗性蛋白质或活性组分) 的方法。被设计用作一次性系统的 FDS 单元是这样一种设备: 通过该设备, 可在封闭式处理进程中 (即, 不存在中途打开或转移), 温和地且安全地过滤、干燥、贮存和重建活性组分晶体。

[0002] 药学活性肽和蛋白质以及治疗性抗体的生成在所谓的“上游处理 (USP)”中通过发酵进行。然后, 蛋白质在所谓的“下游处理 (DSP)”中提纯, 且根据剂型被转换成适于医学应用的剂型。

[0003] 对于 DSP, 当前通常使用基于色谱法的分离方法。根据近些年的经验, 关于纯度以及免于对由多个分离步骤组成的提纯方法的污染的需求一直在增大。这尤其涉及药学活性组分 (例如, 治疗性肽和蛋白质) 的生成, 从而排除由在发酵期间所形成的许多副产品所导致的非预期的生物学副作用。为了最严格的避免污染, 有时需要高度复杂和昂贵的 DSP 步骤。这严重影响了总体处理的经济效率, 尤其是因为在近些年, 由于 USP 效率的增大, 出现了以 DSP 为代价的相当大的成本转移。专家预测到了这种趋势的持续, 以及进一步增大的能力缺陷, 这在今天可能已经被认为是许多生物处理的关键瓶颈 (<http://biopharminternational.findpharma.com/biopharm/Trends/Downstream-Processing/ArticleStandard/Article/detail/627965>)。

[0004] 为了能够抵消成本上的强大压力, 在生物药学行业中, 新的高度有效、便宜且节约资源的提纯和贮存方法被要求用于治疗性蛋白质和肽。这些方法对生物技术方法是否可在竞争中长期幸存具有关键的作用 (Presse-Information ;ACHEMA2009 ; 29. Internationaler Ausstellungskongress für Chemische Technik, Umweltschutz und Biotechnologie ;Frankfurt am Main, 11. - 15. Mai 2009 ;Trendbericht Nr. 20: Selektive Trenntechniken)。

[0005] 与现今主要用于生成治疗性蛋白质的色谱分离技术相比, 选择性高的蛋白质结晶可代表一种经济的替代方案。最初通过 X 射线结晶学用于阐明三维分子结构的方法, 作为蛋白质结晶技术, 逐渐地接近现代的提纯方法。在这种提纯方法中, 通过仔细地添加沉淀剂, 蛋白质的溶解度逐渐减小, 直至第一晶体在几分钟至几小时之后呈现。与替代方法相比, 该技术的优势基本上包括下列特征的组合:

- [0006] • 在单个处理步骤中实现的高程度的纯度;
- [0007] • 高特异性, 由于高特异性, 甚至蛋白质异形体和 / 或糖基化变体等可被分离;
- [0008] • 低成本;
- [0009] • 晶体的高贮存稳定性;
- [0010] • 在贮存期间, 减小的产品损耗;
- [0011] • 在用于贮存的装置容积相对小的情况下, 高的晶体浓度;
- [0012] • 在结晶之后, 有成本效率地使用经典的固 - 液分离方法;
- [0013] • 选择缓释剂型, 用于均衡活性组分的生物利用度。

[0014] Navarro 等人 (Separation and Purification Technology 2009, 68:129-137) 将蛋白质结晶的优势概括如下：

条件	结晶	色谱法
温度	低 (0-50℃)	低 (0-50℃)
时间	相对长	相对短
仪器成本	\$2/月	没有蒸馏塔, \$20/天
实验室成本	\$30/小时	\$30/小时
分离	一步	多步
溶剂质量	相对低	相对高

[0015] 由于蛋白质的化学和热不稳定性,待被用于工业生产中的方法尤其局限在下游处理中。在将蛋白质贮存在溶液中期间,蛋白质的微环境中的微小物理化学变化 (pH 变化、离子强度或温度的改变) 可导致三级结构中可逆的或者多数不可逆的改变,这伴随着活性的损失。此外,存在的事实是,蛋白质可通过聚集、水解、脱酰氨基、异构化、去糖基化和氧化或还原等而被去活化。

[0017] 可通过在最低的可能温度下贮存蛋白质溶液来使稳定性问题最小化。通过这种方式,降低了可能的化学改性反应的速率。此外,蛋白质的周围环境可以一种方式被优化,使得变性效应被最小化。蛋白质同样可通过干燥而被稳定,因为通过去除水,反应以一种方式被减慢,使得在贮存期间不再发生反应,或者相当大地减慢反应的发生。如果溶液中的蛋白质的脱酰氨基和水解是主要的问题,则这些处理在干燥状态中起着微小的作用 (McNally, E. J. ; Pharm. Sci., 2000 ;99)。此外,已观察到,随着残留水分含量的减少,氧化反应减少 (Franks, F., Bio/Technology. 1994, 12, 253-256 ; Christensen, H. ; Pain, R. H. Molten globule intermediates and protein folding. Eur. Biophys. J. 1991, 19, 221-229)。将蛋白质干燥的实质优势是蛋白质的热稳定性增大,这转而引起贮存稳定性改进。

[0018] 当前,药学行业中的标准方法是冷冻干燥 (冻干法) (Cleland, J. L 等人, Critical reviews in therapeutic drug carrier systems. 1993, 10, 307-377 ; Wang, W., Int. J. Pharm. 2000, 203, 1-60)。这种可连续或间断运行的方法在低温时均匀地干燥。蛋白质的重建通常快速地进行,且不会出现问题。然而,增加的时间 (多达一周) 和能量需求导致非常高成本的方法,这附加地还可对蛋白质具有变性影响。冻干法仅可用作短期贮存和长期贮存的最后的处理步骤。不会发生如在蛋白质结晶技术中的提纯。

[0019] 因此,兼具高度特异性的产品提纯和同时改进贮存稳定性的组合可能性的蛋白质结晶是一种尤其具有成本效率的方法。

[0020] 在干燥晶体的 DSP 的背景中,活性产品的转移引起了相当大的对环境 (人员暴露) 和产品 (交叉污染) 的污染的风险。具体地,处置干燥粉状物质涉及非常高的危害潜力。为了排除产品批次之间且尤其是不同产品之间的交叉污染,用于固-液处理的设备必须在重

复使用之前,经受具有随后的清洁验证的加强的清洁进程,这引起了人员和时间的高支出。此外,开放处置要求昂贵的洁净室环境以及复杂的安全措施(对暴露的防护、对尘末爆炸的防护等)。

[0021] 因此,包括分离、干燥、运输、贮存和重建的对药理学活性蛋白质晶体(或者其他药理学活性物质的晶体)的处理应当以一种方式进行,使得既不会由于物质的逸出而将人员置于危害中,也不存在对产品的污染的风险。所列举的处理步骤的无误差应用,还有人员和时间的支出的减少对结晶在 DSP 中的安全且经济的应用具有决定性的重要性。至今,对于该问题,还未描述关于处置生物技术活性组分的特殊需求的充分的技术解决方案。

[0022] 在当前文献中,仅描述了几种关于蛋白质晶体及其贮存的技术后处理的方法。

[0023] 例如,专利 W000/44767A2 描述了使用离心式干燥器来分离(过滤)、清洗和干燥以及进一步处理胰岛素晶体。在此,对引入包括水和非水溶剂的混合物的干燥介质给予特别的关注,该非水溶剂以任何比率与水混溶且具有比水更低的蒸汽压力。此外,为了干燥,使用用水湿润的氮气流。通过为蛋白质(胰岛素和胰岛素衍生物)确定的最佳残留水分,给出水的量。这种进程中的劣势是离心式干燥器的装置的极大复杂性,以及用于清洁和清洁验证的共同努力。

[0024] 因此,本发明的目的是提供一种用于过滤、清洗、干燥、运输、贮存以及可选地用于再悬浮/再增溶结晶活性组分产品的设备,该设备可被简单、安全且以节约产品的方式处置,其中污染的风险被最小化或被排除。

[0025] 已通过提供一种可用作一次性系统的设备来实现上述目的,该设备允许在单个容器中(即,不存在中途打开)的过滤、清洗、干燥、样本移出、运输、贮存和再悬浮/再增溶的连续步骤,在下文中将该设备称为“FDS 单元”。对于随后的制剂步骤,使用 FDS 单元,结晶蛋白质或肽可在没有产品污染的风险的情况下以一种节约产品的方式提供。产品损耗或者由非预期的产品释放对人员的危害(例如,危险的尘末排放)可通过封闭式处理进程被降低至最小。

[0026] 因此,本发明首先涉及一种用于过滤悬浮液的固体颗粒的过滤单元(FDS 单元),包括:

[0027] - 过滤壳体(10),包括:过滤腔室(13);液体分配器,位于所述过滤腔室(13)的至少一个入口(15)的端部处;以及,基底(12)和过滤介质(11);其中所述过滤腔室(13)和所述基底(12)在过滤介质(11)的区域中通过连接件连接,从而相对于周围环境和其所述过滤介质(11)密封;

[0028] - 至少一个出口(14),在所述过滤壳体(10)的基底(12)上。

[0029] FDS 单元的材料以一种方式被选定,使得能够使用在药学行业中常规的清洁和灭菌方法,例如高压灭菌或伽马辐照。

[0030] 作为过滤介质(11),使用典型地由纤维或烧结材料制成且适于药学目的的纤维板或纤维布,其由本领域普通技术人员已知的、具有被优化用于过滤处理的孔径或具有被优化的关于产品损耗、生产量和/或压降的产品属性的合适材料(例如塑料、玻璃、金属或陶瓷材料)构成。用作作为一次性系统的 FDS 单元尤其优选使用便宜材料,例如由不锈钢或塑料材料(诸如聚乙烯、聚酯、聚苯硫醚、聚四氟乙烯)制成的烧结板或烧结纤维。依赖于结晶处理中可实现的结晶活性组分的颗粒尺寸或颗粒尺寸分布,使用从 0.2 至 50 μm 的孔

径。为了优化过滤处理,对于每一种产品,最大可能孔径被单独选定,通过该最大可能孔径,在不存在渗入产品堵塞过滤板或者导致冲洗悬浮液的情况下,可实现高的生产量或过滤表面负载。

[0031] 优选地,过滤介质(11)被夹钳到过滤壳体(10)中,水平地作为过滤板(17)。为了增大特定的过滤表面面积,可能便利的是将过滤元件构造为能够被同心的外部过滤管(19)(图6)环绕的、连续的(优选地,圆柱形)管,或者作为过滤烛(18)(图2和图6)。在这种情形中,在由过滤管(19)和过滤烛(18)形成的、具有间隙宽度(58)的环形空间中发生过滤。

[0032] 过滤壳体(10)常规地由医药生产所允许的塑料制成。为了生产过滤壳体,使用用于使塑料成形的标准方法(注塑成型、挤压等)。优选地,过滤壳体由本领域普通技术人员已知的热塑性塑料(例如,聚乙烯、聚丙烯、PMMA、POM、聚碳酸酯(尤其是Makrolon))生产。

[0033] 在一个优选实施方案中,过滤腔室(13)的接触产品的壁,以及在一些情况下还有基底(12)的接触产品的壁也由塑料膜制成,从而过滤壳体整体地或者局部地被构造为塑料袋。在这种情形中,过滤所要求的过压力至少在过滤腔室(13)内,经由袋的壁被传输至压力稳定的保持设备。这种解决方案优选地用于相对大的比例,从近似5升(1)至50升(1),由于此,FDS单元的成本可能另外使得单次使用应用变得困难。作为过滤腔室(13)和基底(12)之间的容易可拆卸的连接件,为了能够使用具有可闭合的夹钳(例如,三夹钳)的典型的夹钳连接件,可能便利的是提供具有相应的连接凸缘的过滤腔室(13)和基底(12)。替代地,过滤壳体可被螺栓互相连接(例如,使用螺纹连接或卡口连接)。在另一优选实施方案中,过滤腔室(13)和基底(12)通过焊接、胶合或压缩接合而被不可拆卸地互相连接。

[0034] 对于可密封FDS单元中的产品的封闭式处理,FDS单元内的蛋白质晶体的再悬浮/再增溶是期望的,但是在过滤腔室(13)和基底(12)之间的不可拆卸的连接的情形中,FDS单元内的蛋白质晶体的再悬浮/再增溶对于产品的撤出是绝对必要的。在这种情形中,对于加速再悬浮/再增溶所要求的能量输入优选地被非侵入性地(即,在不干涉封闭系统的情况下)引入过滤腔室(13)内,例如,经由轨道振动或旋转振荡式振动。为了能够使用旋转振荡的混合方法,可能便利的是至少在过滤腔室(13)的区域中提供具有流动破坏元件(例如,流动阻断器或多边形横截面)的过滤壳体(10)。

[0035] 为了执行过滤,蛋白质晶体的悬浮液(30)被供给到过滤腔室(13)内。在这种情形中,过滤腔室(13)经由可密封的通风管(22)通风。对于小比例,FDS单元的惯常尺寸是5毫升(ml)和500毫升(ml)。然而,在大比例时,也可生产总容积高达50升或者之上的FDS单元。过滤腔室(13)的细长程度(高度与直径的比率H/D)依赖于过滤壳体(10)的顶部处的液体分配的类型和效率,还依赖于过滤饼(20)的可实现的最佳高度。细长程度通常以一种方式被选定,使得在设备中能够实现1至20cm的过滤饼高度,优选地在2和8cm之间的过滤饼高度,尤其优选地在3和5cm之间的过滤饼高度,其中待被过滤的蛋白质晶体的特定性能(尤其是晶体的尺寸、稳定性和压缩性)被纳入考虑。

[0036] 由于可能的压降问题(除了晶体的尺寸分布、稳定性和压缩性以及溶液的粘性之外,压降相当多地依赖于饼高度),近似恒定的饼高度在按比例放大时是有利的。由于使用水平过滤板(17),这意味着过滤腔室的H/D比率随着按比例放大而连续地减小。然而,为了

实现均匀的饼高度,在相对大的比例时,用于有效的液体分配的可选装置是必要的。

[0037] 通常,蛋白质晶体的悬浮液(30)经由具有至少一个入口(15)(图1、图2、图4、图5、图6和图7)的液体分配器(50)被供给到过滤器腔室(13)中。优选地,悬浮液(20)以一种方式被引入到FDS单元中,使得均匀地构建过滤饼(20)。均匀构建过滤饼(20)对于FDS单元的运作是极其重要的,因为它确定了干燥的持续时间和强度,从而确定了导致活性损失的不想要的产品污染和副反应的程度。

[0038] 在FDS单元具有5毫升和500毫升的小尺寸和/或具有 $H/D \geq 1$ 的高细长程度的情形中,悬浮液(30)经由液体分配器(50)被供给,所述液体分配器(50)优选地包括具有切向或中心轴向的供给取向(图1和图2)的单个入口(15)。

[0039] 然而,在高达50升和/或 $H/D \ll 1$ 的小细长程度的大过滤腔室(13)的情形中,过滤腔室(13)的横截面上的相当更好的悬浮液分布是有利的。为此,液体分配器(50)优选地配备有分配器板(54)。

[0040] 具有分配器板的液体分配器经常用在色谱法中,但是由于低的通道高度(因为急转弯部、死空间和缺少线路的下降取向(固体的沉降)),最不适合于分配悬浮液。WO2010/138061A1描述了一种树形液体分配器,该液体分配器具有以网格形状布置的退出开口的分配器板。复杂的树形线路结构通过“自由成形制造”来生产,且尤其易于清洁。所描述的分配器将非常适于分配悬浮液,但是生产起来比较复杂,且对于这里所追求的单次使用应用是昂贵的。

[0041] 因此,目的是提供一种液体分配器,该液体分配器适于均匀地分配悬浮液(即,没有死空间),且允许悬浮液经由分配器板连续规则下降,其中该分配器应当被简单且便利地构造。

[0042] 根据本发明的适于单次使用应用的液体分配器(50)具有预分配器(56),该预分配器(56)通过相等长度和相等直径从而近似相同压降的柔性管状线路(52)被连接至分配器板(54)(图4)。具有尽可能连续的长宽比和梯度的柔性管状线路(52)展开(避免固体沉淀)到分配器板(54)的竖向退出开口(53)中。依赖于FDS单元的直径,外部管纤维的有利的冲角在 5° 和 75° 之间,尤其优选地给出冲角为 20° - 60° 。分配器板(54)上的退出开口(53)的分布通常使得(图5)首先通过类似 60° 划分的开口具有彼此近似恒定的间距,然而,其次开口被定位在环线(57)上,从而实现均匀的分布,甚至接近壁。在这种情形中,距离退出开口(53)的壁的距离优选地相应于环线(57)彼此之间的距离的一半。在这种适于竖向布置的过滤板(17)的设计中,每单位周长的钻孔的数目保持恒定,且在跃变至下一更大环线(57)的每一情形中,增加6个退出开口(53)。要求用于足够的固体分布的每一表面中的退出开口的数目依赖于若干因素,例如颗粒密度和颗粒尺寸分布,以及依赖于颗粒的下降速率、过滤速度、过滤饼(20)的高度以及过滤腔室(13)的细长程度。在使用10g/1 PANX颗粒的模型试验中,经由根据本发明的且具有190mm的直径的分配器填注的过滤腔室(13)基于近似40mm的饼高度从而以 $H/D = 0.5$ 的 H/D 比率,传递近似2%-3%的中值绝对高度差,已经是足够好的颗粒分布。从而所要求的分配器具有7个退出开口,且钻孔间隔近似为63mm。

[0043] 在根据本发明的分配器的一个具体实施方案中,每一退出开口借助于未分支的柔性管线路(52)被连接至预分配器(56)。通常,硅酮柔性管被用作柔性管线路。通常,柔性

管线路被推动、铸造、焊接或粘结捆绑到预分配器中（图 4）。

[0044] 预分配器通常经由轴向或切向布置的供给部（15）而被供应悬浮液（30）。

[0045] 在处理比例进一步扩大时，或者在难以过滤的产品的情形中，可能有利的不是在表面上构建过滤饼，而是在过滤烛（18）和过滤管（19）之间的环形空间中构建过滤饼（图 6）。这产生的极大优势是，压降可在过滤饼的高度处被独立设置。结果，独立于比例，可实现细长的几何结构，这还在装置的空间需求或压力载荷能力中产生了相当大的优势。在这种布置中，过滤器具（18, 19）的高度应当优选地尽可能精确地相应于过滤饼（20）的高度。然而，经由两个过滤元件（18 和 19）和 / 或出口（14 和 16）同时开始进行过滤，通过在经由出口（16）开始的情形中，经由出口（14）添加干燥气体执行干燥，也就是说，从内侧至外侧，或者通过在相反方向上交换连接件。对于相同的饼和过滤器高度，这给出的优势是所述饼中的均匀压降分布，以及对产品的非常均匀的干燥。可能有利的是，经由入口（15）附加地引入小的气体引入部分的干燥气体，从而尤其在过高度度的填充情形中，能够更好地干燥最顶层，以及从而去除原本在过滤饼（20）上方形成的死空间区域。分配器板（54）中的分形液体分配器的退出钻孔的布置优选地以环形通道的中心环线（57）上的环形通道的孔间距 L（59）与宽度 B（58）的比率 $L/B = 1$ 进行。

[0046] 能够经由下部过滤器壳体的基底（12）处的优选为中心出口（14）来移除流过过滤介质（11）的滤液（40）。

[0047] 在过滤之后，可在 FDS 单元中清洗过滤饼（20）。

[0048] 本发明的 FDS 单元优选地用在图 3 中所示的系统中，但并不限制于它。在蛋白质晶体干燥之前，通常地，包括母液或清洗液的剩余滤液（40）通过气体（140）（优选地，无菌过滤的空气或氮气）而从过滤饼（20）中排放。气体通常经由入口（15）而被引入，以及气体和 / 或液体经由出口（14）而退出。优选地，在最后，为了干燥气体（140），温度被升高至由气体加热器（160）所限定的水平，且经由气体加湿器（165）被调整至最小的残余水分含量。后者旨在防止产品在不充分的水分含量的情况下被不可逆地损坏，例如通过聚集、褪色或焦糖化。具体地，错误的残余水分可导致变性或再增溶困难（包括活性损失）。

[0049] 在执行干燥之后，FDS 单元的入口或出口可被夹钳。例如，柔性管夹钳（67）适于该目的，且柔性管状线路（66）被拉到优选地由药学顺应的硅酮或 C-Fllex 制成的入口（15）和出口（14）上。因此，经过滤、清洗和干燥的蛋白质晶体可留在没有中途打开的 FDS 单元中，甚至在运输和随后的贮存期间。以这种方式，允许完全的封闭式处置。

[0050] 如果蛋白质晶体待被再溶解，则可建议在打开过滤器单元之后移出产品。然而，优选地，在维持封闭式运行模式的情况下，在 FDS 单元内执行再增溶或再悬浮。这可例如通过使用合适液体的反冲（首先经由出口（14），然后经由入口（15））而在中等能量输入的情况下非侵入性地进行。为了改进水动力混合性能、晶体的悬浮或者最终增大增溶速度，FDS 单元可在特殊的轨道振动器（60）（图 8）上被搅动。振动器（60）具有用于接收包括柔性管线路（66）和柔性管夹钳（67）的 FDS 单元的容器（62），且经由凸轮（63）进入轨道振荡式运动。在将流动破坏元件（例如，多边形横截面或流动阻断器）集成到 FDS 单元的过滤器腔室（13）的情形中，竖向旋转振荡式反应器运动还可确保密集的混合、悬浮和加速的增溶。

[0051] 因而，本发明还涉及一种用于操作根据本发明的 FDS 单元的系统，包括：

[0052] - 结晶罐（100），经由线路被连接至用于结晶和 / 或沉淀和修正介质（101）的一个

或多个贮存器,且在另一侧被连接至并联连接的、连续或间歇运行的一个或多个根据本发明的 FDS 单元;

[0053] - 母液贮存器 (110), 经由连接件被连接至所述 FDS 单元的出口 (14)。

[0054] 蛋白质 (药学活性肽或蛋白质和治疗性抗体) 或其他可结晶或可沉淀的活性组分的技术结晶在结晶罐 (110) 中出现, 该结晶罐 (110) 具有与用于所有必要的结晶和修正介质的贮存器连接的足够数目的连接件。

[0055] 在结晶之后, 在不损坏颗粒、避免泵送的情况下, 通过略微的过压力, 悬浮液 (30) 以中度传输速度尽可能远地传送到 FDS 单元的过滤器腔室 (13) 中。为此, 气体压力经由例如三通阀 (120) 被连接至结晶罐的顶部, 且经由压力计 (230) 而被调整。晶体悬浮液通常以 0.2 至 1.5bar、优选地以 0.5 至 1.0bar 的过滤入口压力而被过滤。悬浮液 (30) 通过过滤介质 (11、17、18 或 19, 依赖于 FDS 单元的结构) 而被保留。在一个优选实施方案中, 从 FDS 单元的出口 (14) 排出的滤液 (40) 经由另一三通阀 (130) 被供给至滤液贮存器 (110)。

[0056] 当来自结晶罐 (100) 和 FDS 单元的所有液体已被迫使流出时, 过滤结束, 所以仅仅预干燥的过滤饼 (20) 保留在 FDS 单元中。

[0057] 在过滤之后, 过滤饼 (20) 仍被结晶液体环绕。优选地, 结晶液体现在被更换为干燥气体。

[0058] 为此, 干燥气体可被传送通过过滤单元。通常, 为了干燥, 具有所限定的残余水分的压缩气体以 1 至 3bar、优选地以 2 至 3bar 的入口压力使用。从而避免了用于干燥的装置的重建。

[0059] 在一个优选实施方案中, 用于干燥的系统包括干燥单元, 该干燥单元包括分立的干燥气体管线和三通阀 (120、130)。这些以一种方式被设置, 使得干燥气体 (以合适的水分负载) 经由旁路被引导围绕结晶反应器。为了运输和加热干燥气体, 例如具有加热套的管状线路可被用作气体加热器 (160)。此外, 优选地, 干燥气体的水分含量被设置为最小值。为此, 干燥气体的水分优选地在被引入干燥单元之前调整, 且通过水分传感器 (210) 而被控制。在相对大的水分需求的情形中, 可经由气体流中的加湿器具 (165) 来调整最小水分。

[0060] 优选地, 对过滤饼的干燥同样通过单性使用的 FDS 单元的出口处的水分传感器 (220) 被监控。

[0061] 贮存器 (110) 在过滤期间所收集的滤液 (40) 在干燥时用作用于废气 (150) 的清洗液体, 从而使在干燥期间潜在发生的尘末排放最小化。

[0062] 在本发明的另一实施方案中, 根据本发明的 FDS 单元具有用于对过滤饼的最小化侵入采样的装置。例如, FDS 单元具有可密封的开口, 用于将采样铲引入到过滤饼中。优选地, 采样铲可水平地且竖向地引入到过滤饼中。

[0063] 下文描述的发明允许对固体悬浮液的下游处理的相同多的处理步骤的组合。

[0064] 因而, 本发明还涉及一种用于固体悬浮液的后处理的方法, 包括如下步骤:

[0065] 1) 在根据权利要求 10 至 12 中任一项所述的系统中, 在根据权利要求 1 至 6 中的任一项所述的单个过滤单元或者并联连接的过滤单元中, 对固体悬浮液进行过滤;

[0066] 2) 将所保留的固体清洗或换液, 可选地通过干燥气体对所保留的固体进行对流干燥;

[0067] 3) 从该系统中撤走固体填充的过滤单元;

[0068] 4) 运输和贮存所述固体填充的过滤单元,且可选地通过在该过滤单元中溶解和/或再悬浮来重建蛋白质。

[0069] 优选地,在可控制的参数例如温度、体积流率或水分含量或它们的组合的情况下执行对流干燥。

[0070] 通过使用具有不同孔径的过滤板,所描述的所有步骤可适于各自的应用或各自的蛋白质晶体悬浮液。与不锈钢或玻璃设计相比较,根据本发明的 FDS 单元的单次使用结构极大地降低了清洁和清洁验证上的支出。

[0071] 根据本发明的单次使用的 FDS 单元尤其适于分离蛋白质晶体(药学活性肽和蛋白质以及治疗性抗体),但是不限制于此。同样有利的是可用于分离其他结晶化合物,尤其必须注意到药品制造规范时。

[0072] 在图 1 至图 6 中以实施例的方式示意性示出了根据本发明的 FDS 单元以及用于应用该 FDS 单元的系统,但是不限制于所示出的实施方案。

[0073] 图 1 :具有过滤板的 FDS 单元

[0074] 图 2 :具有过滤烛的 FDS 单元

[0075] 图 3 :将 FDS 单元纳入根据本发明的用于执行过滤、干燥和提供运输和贮存的系统

[0076] 图 4 :分形液体分配器(侧视图:预分配器、分配器板)

[0077] 图 5 :分形分配器(平面图:具有用于划分退出开口的实例的分配器板)

[0078] 图 6 :具有过滤烛、过滤管和用于由两个过滤管形成的环形空间的分形分配器的 FDS 单元,用于大比例

[0079] 图 7 :FDS 单元上的平面图,用于大的处理比例

[0080] 图 8 :在封闭式处理进程的情况下,出于悬浮和再增溶的目的,用于非侵入性能量输入到 FDS 单元的轨道振动器具

[0081] 附图图例

[0082] 10 过滤壳体

[0083] 11 过滤介质

[0084] 12 基底

[0085] 13 过滤腔室

[0086] 14 出口

[0087] 15 入口

[0088] 16 出口

[0089] 17 过滤板

[0090] 18 过滤烛

[0091] 20 过滤饼

[0092] 22 通风管

[0093] 30 悬浮液

[0094] 40 滤液

[0095] 50 液体分配器

[0096] 51 60° 划分

[0097] 52 柔性管状线路

[0098]	53	退出开口
[0099]	54	分配器板
[0100]	56	预分配器
[0101]	57	环线
[0102]	58	环形间隔宽度
[0103]	59	孔间距
[0104]	60	振动器
[0105]	62	容器
[0106]	63	凸轮
[0107]	66	柔性管状线路
[0108]	67	柔性管夹钳
[0109]	100	结晶罐 / 沉淀罐
[0110]	101	修正介质
[0111]	110	贮存器
[0112]	120	三通分接头 / 三通阀
[0113]	130	三通分接头 / 三通阀
[0114]	140	气体
[0115]	150	废气
[0116]	160	气体加热器
[0117]	165	气体加湿器
[0118]	200	流量计
[0119]	210	水分 / 温度传感器
[0120]	220	水分传感器
[0121]	230	压力测量

实施例：

[0122] 为了过滤模型蛋白质，根据图 1 的 FDS 单元由如下过滤壳体 (10) 制成，该过滤壳体 (10) 具有 100ml 的容积的过滤腔室 (13)，26mm 的直径，5.8 的细长程度以及聚甲醛 (POM) 制成的可螺钉安装的基底部分 (12)。过滤壳体 (10) 和基底 (12) 的壁厚度针对高达 3bar 和 $-10 \leq [T^{\circ}\text{C}] \leq 60^{\circ}$ 的温度的选定条件而被定尺寸。具有 $5 \mu\text{m}$ 孔径 (直径 34mm ; 厚度 5mm) 的烧结金属板用作过滤介质 (11)。过滤腔室 (13)、过滤介质 (11) 和基底 (12) 通过使用闭合夹钳 (三夹钳) 的夹钳连接件被紧固在一起。

[0123] 结晶

[0124] 模型蛋白质以 10g/1 的浓度被引入溶解在 40mM 的柠檬酸钠 (初始 pH 为 2.7) 中。随后添加高达 3.2 的成核 pH 的沉淀剂 (氢氧化钠溶液 0.75M ; 在 15 分钟中添加 15ml)。在此 pH，溶液被搅拌持续另外 3 小时 (搅动器速度 200rpm)。在成核时间之后，沉淀剂被添加到溶液，至最终 pH 为 4.5。溶液在室温时被搅动持续 17 小时。

[0125] 随后的过滤和干燥蛋白质晶体的最佳处理参数通过试验的统计性设计来确定。准备响应表面模型，从该相应表面模型产生原理和双因素反应以及最佳处理参数。

[0126] 过滤

[0127] 对于所使用的模型蛋白质,确定了 0.5bar 的最佳过滤入口压力。对于所使用的模型蛋白质,确定了 4.5cm(±0.5) 的最佳饼高度。

[0128] 干燥

[0129] 对于所使用的模型蛋白质,确定了 2.5bar(±0.5) 的压缩空气的最佳入口压力。干燥温度(压缩气体的温度)依赖于目标蛋白质的温度稳定性,且被设置在 30℃和 50℃之间。对于所使用的模型蛋白质,使用具有 45℃(±0.5) 的最佳温度的压缩空气。在没有附加的空气加湿器的情况下,能够提供 0.5-1.0% 的相对湿度的压缩空气。它被充分定尺寸,以防止由对过滤饼的过度干燥引起的产品损坏。对于所使用的模型蛋白质,确定了 17.5h(±1) 的最佳干燥时间。使用由具有加热套的管线路构造的气体加热器(160),高达 4m³/h 的体积流率可被加热至 55℃ 的温度。

[0130] 在上述试验条件下,测定了如下的测试值:

[0131] 结晶产率:98[%]

[0132] 母液中的产品损耗:1[%]

[0133] 过滤通量:1556[l/h×m²×bar]

[0134] 固体/FDS 单元(负载容量):13[克晶体固体/FDS 单元](体积:22cm³)

[0135] 残留水分含量(Karl-Fisher 方法):4[%]

[0136] 产品纯度(RP-HPLC):95[%]

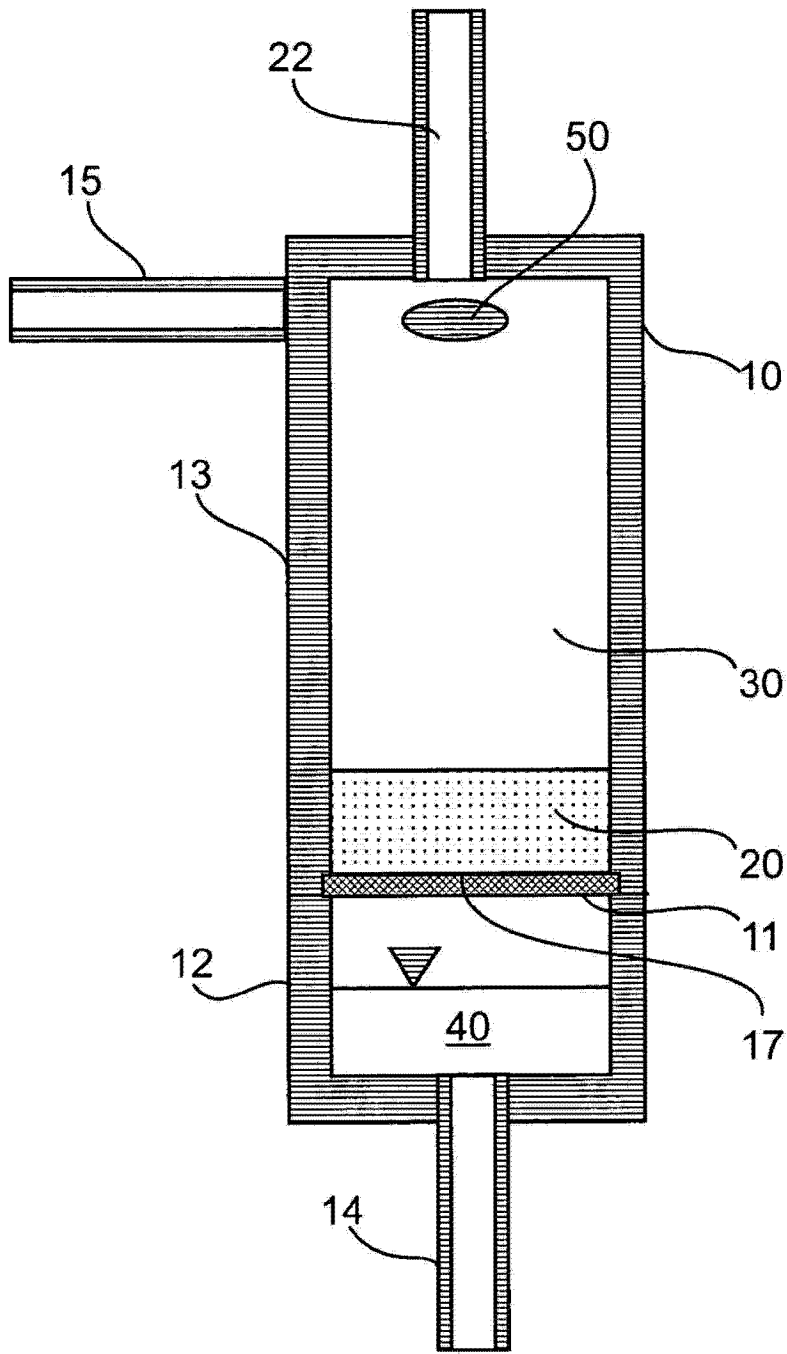


图 1

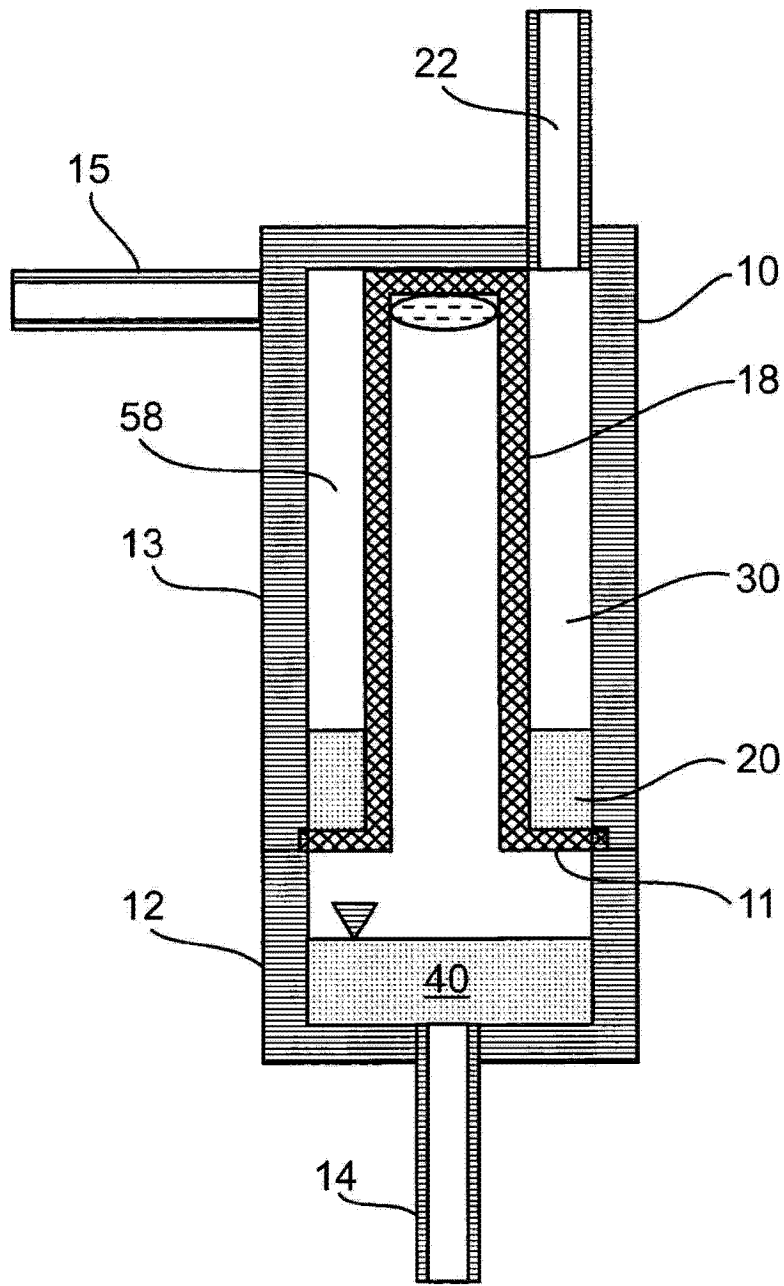


图 2

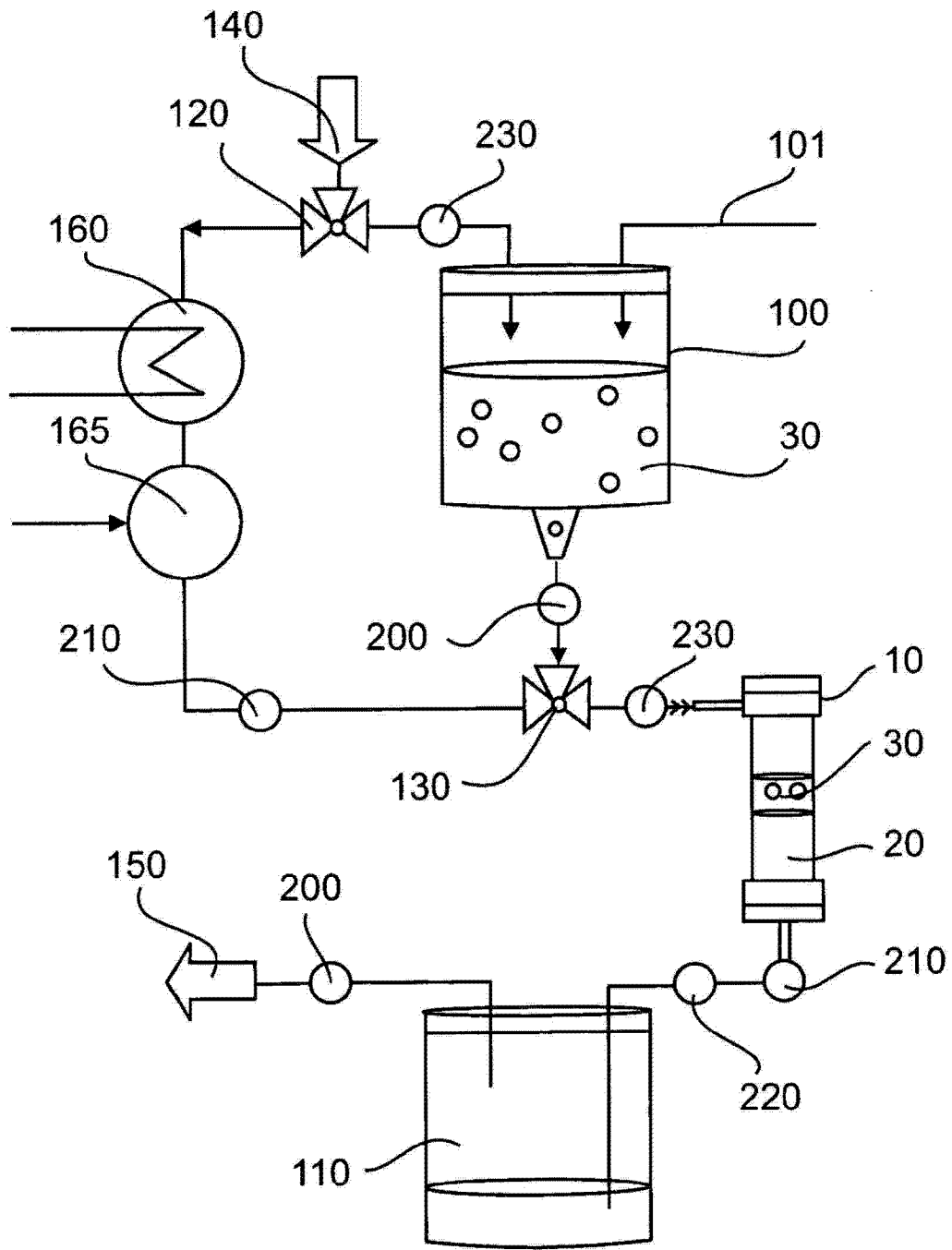


图 3

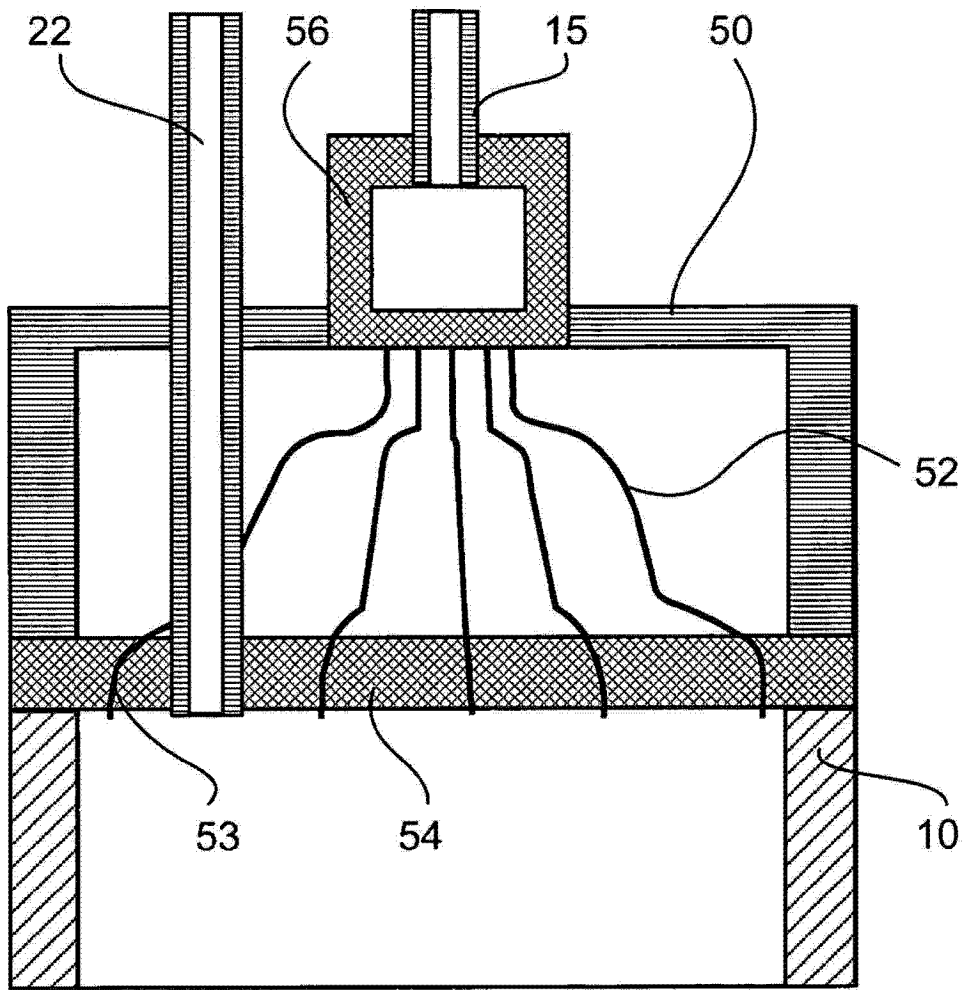


图 4

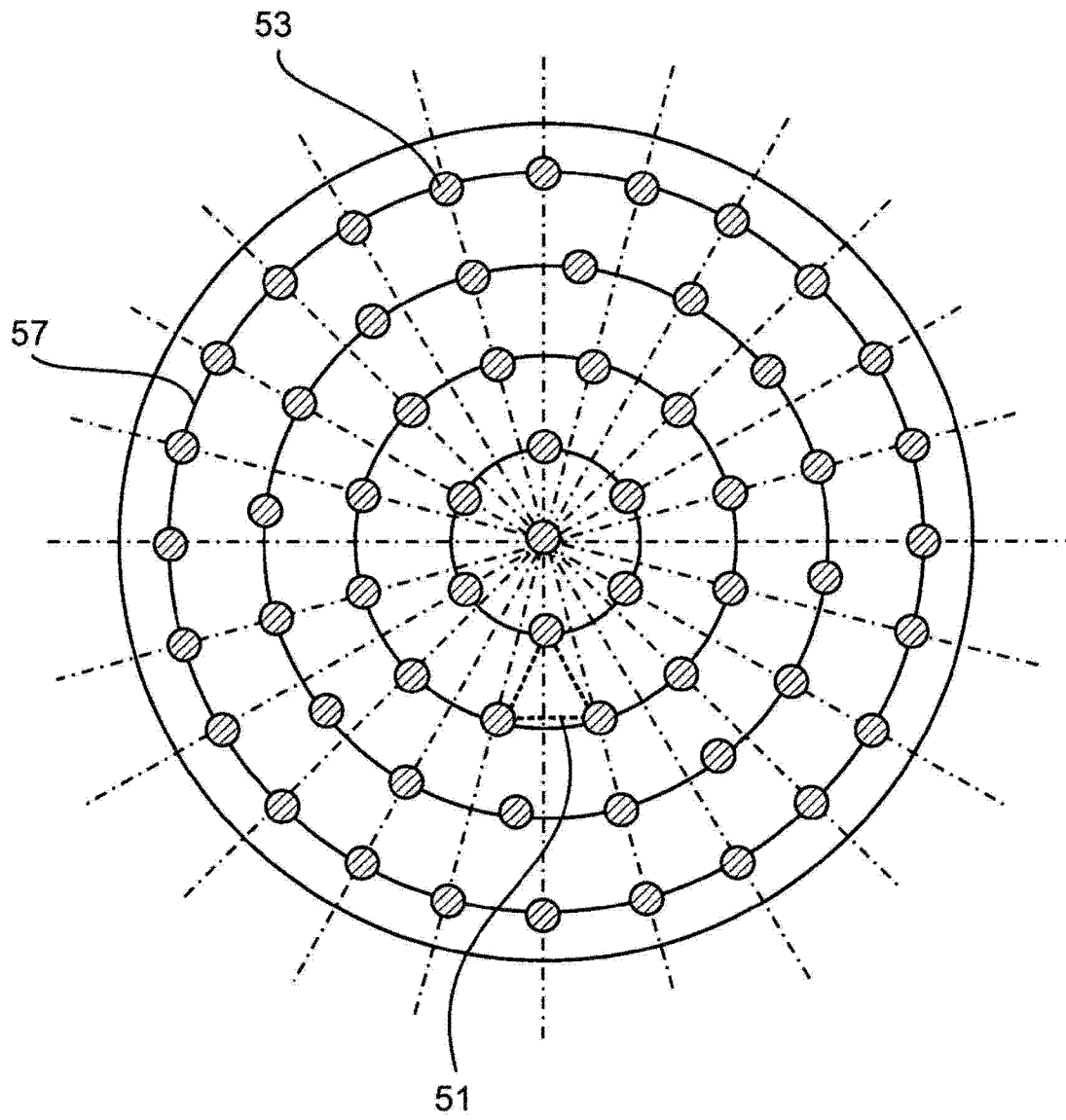


图 5

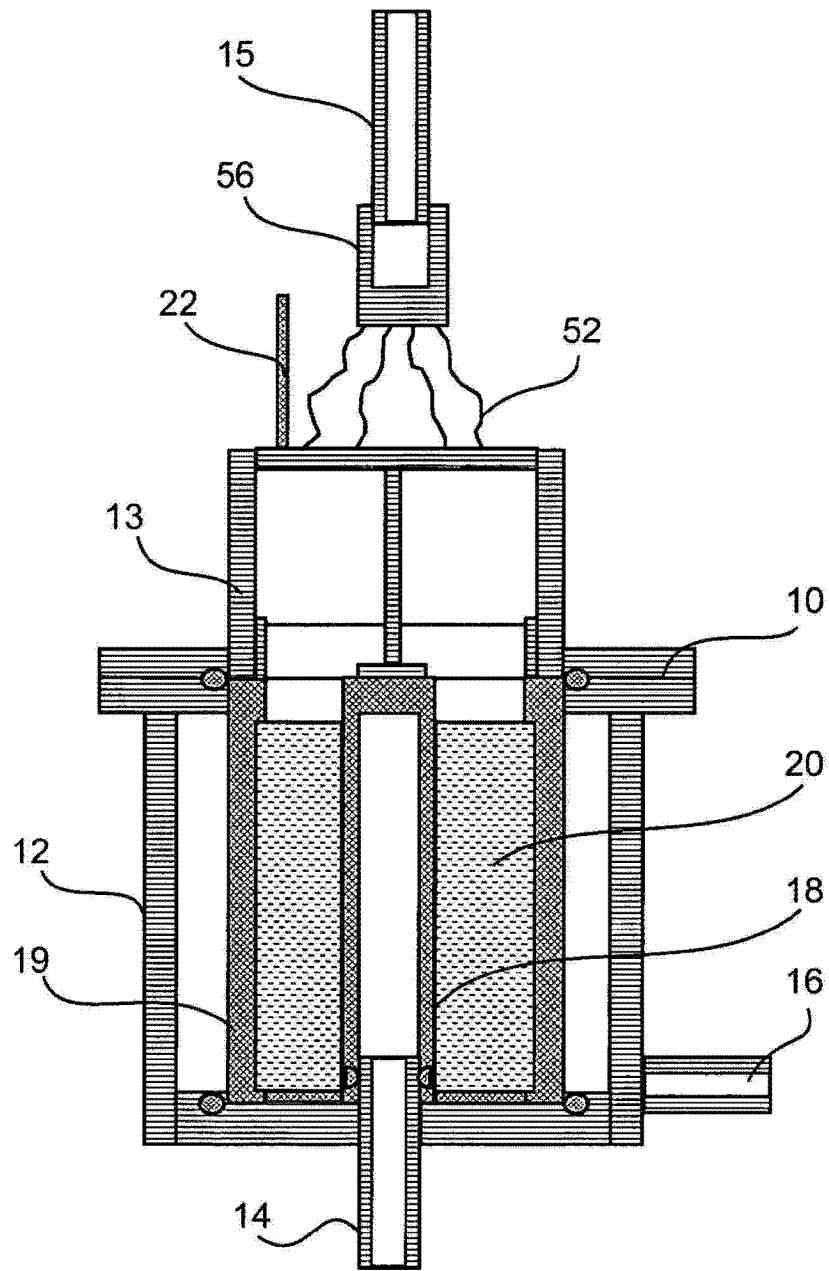


图 6

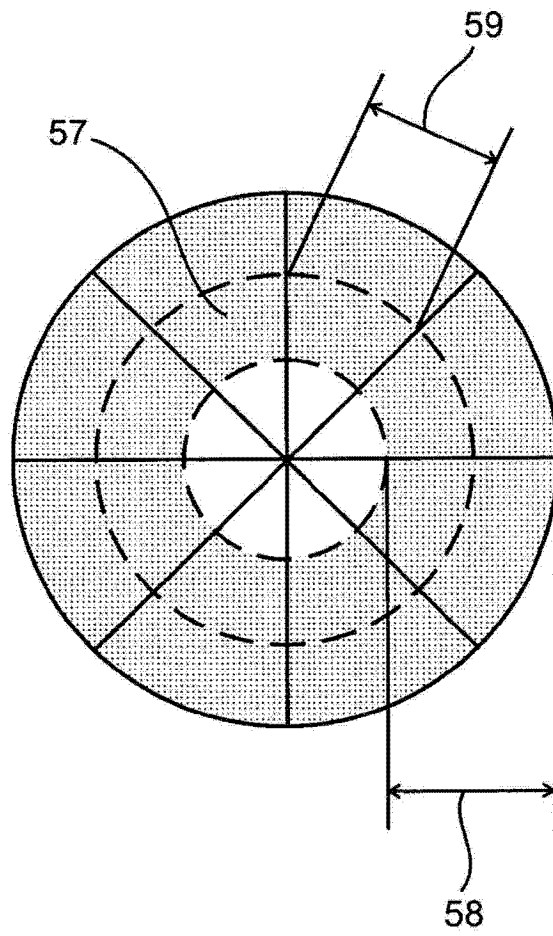


图 7

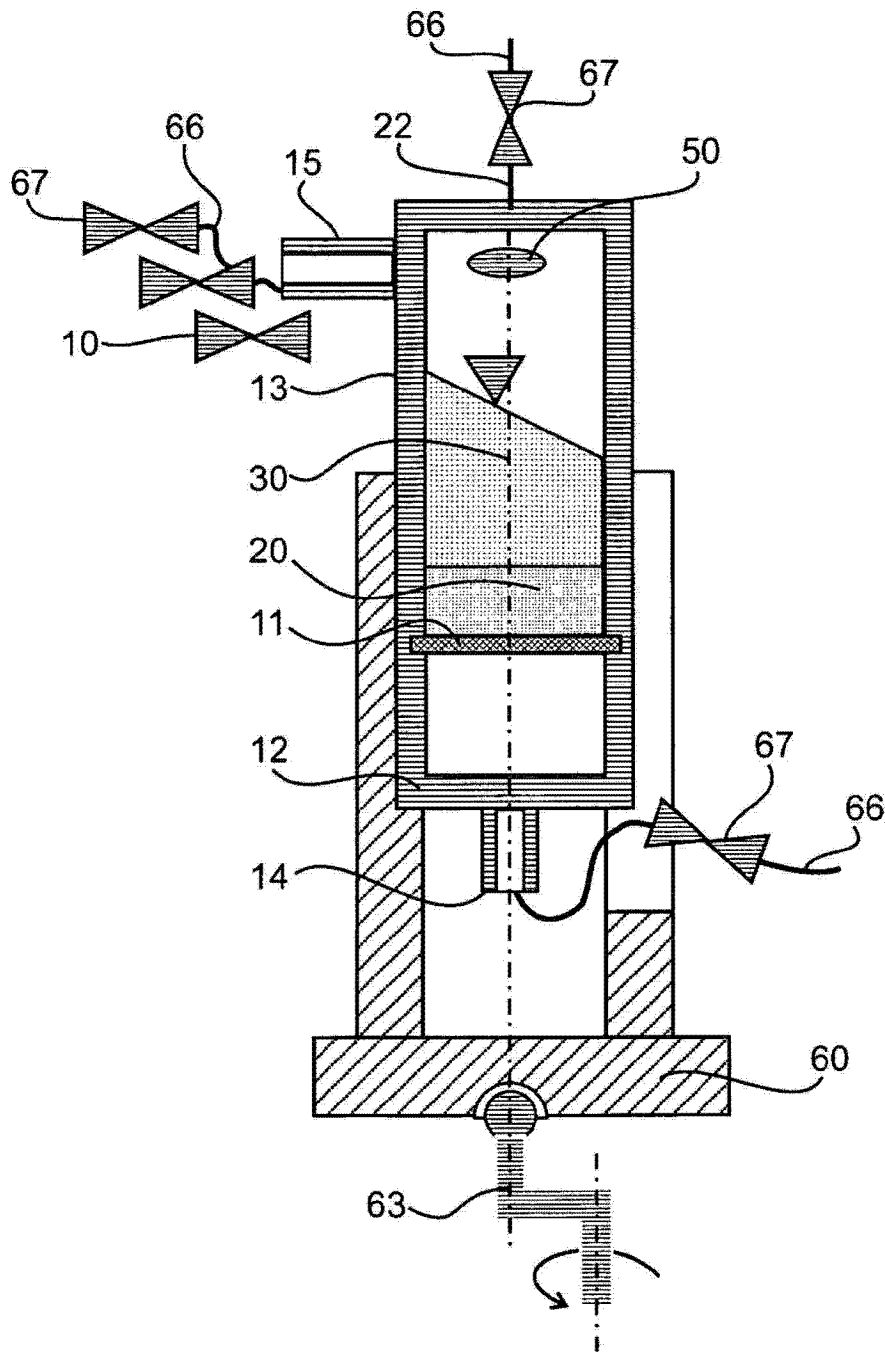


图 8