

SECCIÓN INFERIOR PARA CONECTARSE A UN MONTAJE CON SEDIMENTADOR DE PLACAS Y MONTAJE CON SEDIMENTADOR PLACAS

Campo De La Invención

La presente descripción se relaciona a una sección inferior para conectarse a un montaje para separar un componente sólido de un fluido, incluyendo el montaje un sedimentador de placas inclinadas. La descripción también se relaciona con un montaje que comprende esa sección inferior y un sedimentador de placas inclinadas. La descripción se relaciona además con el uso de una sección inferior para conectarse a un montaje que comprende un sedimentador de placas inclinadas. La descripción también se relaciona con un método para separar componentes sólidos de un fluido.

Antecedentes De La Invención

Los montajes para efectuar una separación de un componente de un fluido pueden comprender un sedimentador de placas inclinadas. Las placas de sedimentación, sobre las cuales el componente que se va a ser separado puede sedimentarse, de un sedimentador de placas inclinadas se extienden en una dirección oblicua en lugar de vertical, es decir, en una dirección que está inclinada con respecto a la dirección de la gravedad. Los ejemplos de sedimentadores de placas inclinadas se describen en la US 2012/0302741 A1, US 2,793,186 A1, US 753,646 A1 y US 2002/0074265 A1.

Se proporciona un fluido a ese sedimentador de placas en su extremo inferior con una presión suficientemente alta, de modo que el fluido fluya hacia arriba a lo largo de las placas de sedimentación del sedimentador. El componente sólido que va a ser separado puede, por ejemplo, ya estar presente en el fluido suministrado en forma sólida. De manera alternativa, el componente que va a ser separado puede, por ejemplo, precipitar bajo la influencia de la gravedad. El resto del fluido fluye sobre y eventualmente es expulsado desde una salida en el extremo superior del sedimentador de placas. El componente separado (por ejemplo, un componente sólido) se recolecta del extremo inferior del sedimentador de placas.

El extremo inferior del sedimentador de placas puede conectarse a un componente, con frecuencia referido como “sección inferior”, que comprende canales de suministro para suministrar un fluido que contiene el componente que va a ser separado y canales de recolección para recolectar el componente separado.

Un sedimentador de placas inclinadas puede comprender varias placas de sedimentación. Un proceso de separación puede de este modo tomar lugar simultáneamente en cada una de las placas de sedimentación. Debido a que el fluido que comprende el componente que va a ser separado es suministrado y el componente separado es recolectado en el extremo inferior del sedimentador de placas, el componente separado puede quedar mezclado en el fluido recién suministrado y de este modo llevado nuevamente hacia arriba a lo largo del sedimentador de placas. Esto puede disminuir la eficiencia del proceso de separación. De este modo, sería deseable incrementar aún más la eficiencia de un proceso de separación en un sedimentador de placas.

En consecuencia, existe la necesidad de un montaje que incluya un sedimentador de placas inclinadas y/o una sección inferior para ese montaje adecuado para resolver al menos algunas de las desventajas mencionadas anteriormente.

Breve Descripción De La Invención

Los aspectos del objetivo mencionado anteriormente se alcanzan con modalidades de una sección inferior, con modalidades de un montaje de acuerdo con la presente descripción y por el uso de una sección inferior de acuerdo con la presente descripción, respectivamente.

Los aspectos de la presente descripción se relacionan con una sección inferior PARA CONECTARSE A un montaje para separar un componente sólido de un fluido, incluyendo el montaje un sedimentador de placas inclinadas con al menos un canal de sedimentador para permitir que un componente sólido que va a ser separado sedimente, comprendiendo el sedimentador de placas una porción inferior y una porción superior y al menos un canal de sedimentación que se extiende desde la porción inferior hasta la porción superior, donde la sección inferior se configura para conectarse a la porción inferior del sedimentador de placas inclinadas.

El término “sección inferior” en este contexto no debe comprenderse simplemente como que la

sección inferior necesariamente debe colocarse en la “parte inferior” de un montaje en uso y/o que el montaje reposa sobre la sección inferior (de modo que esta jugaría el papel de una “parte de patas”). La sección inferior puede o no estar en la parte inferior. En otras palabras, la sección inferior en si puede, por ejemplo, reposar sobre otro componente situado parcial o completamente debajo de la sección inferior. La sección inferior puede o no constituir un miembro de pata sobre el cual repose parcial o completamente el montaje, dependiendo de las modalidades en cuestión.

La descripción abarca por separado secciones inferiores formadas que son (directa o indirectamente) conectables a un sedimentador de placas inclinadas. La descripción, sin embargo, también abarca montajes con secciones inferiores que son parte de una parte formada integralmente, más grande (por ejemplo, la sección inferior puede hacerse como una pieza junto con otro componente de un montaje).

La sección inferior puede comprender al menos un canal de entrada para alimentar un fluido que comprende el componente sólido que va a ser separado al sedimentador de placas y al menos un canal de recolección para recolectar un componente sólido sedimentado que desciende desde al menos un canal de sedimentación. El componente sólido puede recolectarse como tal o puede recolectarse en forma suspendida, formando parte de un fluido. El componente sólido puede ya estar presente en forma sólida en el fluido suministrado o puede precipitar del fluido en el sedimentador de placas. El canal de recolección también puede usarse para recolectar un componente de fluido (por ejemplo, un componente más pesado) de un fluido suministrado a un montaje que comprende un sedimentador de placas.

Al menos un canal de entrada de al menos un canal de recolección están completamente separados uno del otro. Estar “completamente separados” significa que no existe conexión fluídica directa entre el canal de entrada y el canal de recolección en la sección inferior. Por ejemplo, una pared en la sección inferior puede separar el canal de entrada y el canal de recolección. Sin embargo, por supuesto puede estar presente una conexión fluídica indirecta (por ejemplo, vía un canal de sedimentación en un montaje conectado a la sección inferior). Lo último no es excluido por la ausencia de “estar fluídicamente separados”, de acuerdo con la terminología usada en este contexto.

El canal de entrada y el canal de recolección pueden conectarse al menos a un canal de sedimentación de un montaje al cual sea conectable la sección inferior, para formar conexiones de fluídicas entre al menos un canal de entrada y al menos un canal de sedimentación y entre al menos un canal de recolección y al menos un canal de sedimentación, respectivamente.

La separación de fluido entre el canal de entrada y el canal de recolección (es decir, la ausencia de una comunicación fluídica directa) puede promover un mejor control sobre el comportamiento de los flujos de fluido en la sección inferior. Específicamente, las turbulencias que surgen de mezclas de fluidos que estén siendo suministrados y el componente sólido separado descendente (por ejemplo, un precipitado) y/o un fluido separado descendente (por ejemplo, que comprende un componente sólido que va a ser separado) en la sección inferior o en virtud de que la sección inferior puede bajarse o aun evitarse. También, pueden mezclarse menos o ningún componente separado en el fluido recién suministrado. De este modo, la eficiencia del proceso de separación llevado a cabo con un montaje conectado a la sección inferior puede incrementarse en virtud de la sección inferior de acuerdo con esas modalidades.

De acuerdo con algunas modalidades la sección inferior se configura para conectarse a un montaje con un sedimentador de placas que comprende una pluralidad de canales de sedimentación y placas de separación que separan los canales de sedimentación vecinos. La sección inferior puede comprender una pluralidad de canales de entrada y una pluralidad de canales de recolección, donde al menos un canal de entrada y al menos un canal de recolección se separa de manera fluídica de todos los canales de entrada y recolección, respectivamente.

El número de canales de entrada puede ser igual a o diferente del número de canales de recolección. De igual modo, los números respectivos de canales de entrada y canales de recolección pueden ser iguales o diferentes del número de canales de sedimentación de un montaje, para la cual se configura la sección inferior que va a ser conectada. Para algunas modalidades, el número de canales de entrada es idéntico al número de canales de recolección y también es idéntico al número de canales de sedimentación de modo que la sección inferior comprende un canal de entrada y un canal de recolección por canal de sedimentación. Esto puede aumentar particularmente la eficiencia del proceso de separación de un montaje conectado a la sección inferior.

La conexión de flujo entre al menos un canal de entrada y el canal de sedimentación correspondiente y al menos un canal de recolección y el canal de sedimentación correspondiente pueden estar separado de las conexiones de fluido entre los otros canales de sedimentación y todos otros canales de entrada y canales de recolección, respectivamente. De esta manera, el flujo turbulento y/u otras perturbaciones de flujo en la sección inferior asociadas con el par de canales que comprenden al menos un canal de entrada y al menos un canal de recolección y el canal de sedimentación correspondiente y otros pares de canales pueden disminuir o aun evitarse completamente. Eso puede incrementar aún más la eficiencia de un montaje conectado a la sección inferior.

La sección inferior de acuerdo con algunas modalidades puede comprender un canal de entrada individual y un canal de recolección individual para al menos el 50% de los canales de sedimentación de un montaje correspondiente, al cual la sección inferior es configurada para ser conectada. Esto puede incrementar la eficiencia, puesto que el grado de apareamiento es alto en el sentido de que el número de canales no asociados con un par de canales correspondientes es 50% o menos. Esto puede permitir disminuir o suprimir los flujos turbulentos asociados u otras perturbaciones de flujo asociadas con canales vecinos que no estén separados en términos de pertenecer a pares de canales diferentes.

Opcionalmente, puede proporcionarse un canal de entrada individual y un canal de recolección individual para al menos el 75% de los canales de sedimentación de un montaje correspondiente o para al menos el 95% de los canales de sedimentación. Esto puede incrementar aún más la eficiencia, respectivamente.

De acuerdo con algunas modalidades, la sección inferior puede comprender un canal de recolección individual y un canal de entrada individual por cada uno de la pluralidad de canales de sedimentación, donde puede formarse una conexión fluídica separada por cada par correspondiente de canal de entrada y canal de sedimentación y por cada par correspondiente de canal de recolección y canal de sedimentación, respectivamente. Esto puede conducir a una eficiencia particularmente alta del montaje que comprende el sedimentador de placas combinado con la sección inferior. Específicamente, los flujos de distribución asociados con los pares vecinos

de canales pueden minimizarse y las pérdidas de un componente sólido separado pueden mantenerse bajas o aun evitarse.

De acuerdo con algunas modalidades, la sección inferior puede configurarse para conectarse a un montaje orientado en una posición de uso, de modo que las porciones extremas de los canales de entrada y porciones finales de los canales de recolección próximos al sedimentador de placas se extiendan en la dirección de la gravedad. En otras palabras, una porción de conexión de la sección inferior que va a ser conectada a un montaje puede orientarse con respecto a las porciones extremas de los canales de entrada y canales de recolección, respectivamente, de modo que cuando las porciones de conexión se orienten con respecto a la dirección de la gravedad en el estado de conexión entre el montaje y la sección inferior ya en uso, las porciones extremas se extienden en la dirección de la gravedad. De acuerdo con algunas modalidades puede existir un ángulo entre la dirección de extensión, cuando la sección inferior se oriente como se describe y la dirección de la gravedad. El ángulo puede encontrarse en un intervalo de 0° a 15° , opcionalmente entre 0° y 10° o aún entre 0° y 5° . Esto puede incrementar aún más la eficiencia.

Una dirección de extensión idéntica o similar a la dirección de la gravedad (es decir, una dirección vertical) de las porciones extremas puede promover presiones hidrostáticas similares o aun iguales en diferentes canales de suministro y/o canales de recolección, respectivamente. Esto significa que puede promoverse un uso homogéneo de un aparato con un sedimentador de placas conectado a la sección inferior.

Las secciones inferiores de acuerdo con algunas modalidades pueden comprender al menos un canal de suministro de fluido de lavado para suministrar un fluido de lavado (o un fluido diferente) a un canal de sedimentación o a un canal de recolección, estando al menos un canal de suministro de fluido de lavado completamente separado de otros canales de suministro de fluido de lavado y de todos los canales de entrada. Nuevamente, la separación de fluido se refiere a una comunicación no directa dentro de la sección inferior, pero no excluye la posible presencia de una conexión indirecta (por ejemplo, vía de un canal de sedimentación). Siendo separada de manera fluidica de otros canales de suministro de fluidos de lavado y de los canales de entrada puede bajar o aun evitar la ocurrencia de perturbaciones de flujo que disminuyan la eficiencia como, por ejemplo, turbulencias asociadas con canales vecinos.

Uno o varios canales de suministro de fluido de lavado proporcionan la posibilidad de suministrar otro fluido, por ejemplo, un fluido de lavado que puede usarse para promover la recolección de un componente fluido o sólido separado (por ejemplo, un precipitado). Esto puede promover la eficiencia de un proceso de separación. Por ejemplo, cuando un componente sólido tiende a no ser drenado eficientemente, posiblemente debido a que existe una tendencia a adherirse a partes de una placa de sedimentación o, a otra parte de un montaje o, por ejemplo, a un canal de recolección, el suministro de un fluido de lavado puede tener una contribución eficiente a la recolección del componente sólido y “lavar” este a través de uno o varios canales de recolección de la sección inferior. Un fluido de lavado también puede promover la separación de un componente sólido de (el resto de) un fluido suministrado. Esto puede ser de importancia, por ejemplo, debido a que la fase fluida puede ser de alto valor y/o puesto que puede contener impurezas, de las cuales uno desea deshacerse. El uso de un fluido de lavado es opcional en el sentido de que la remoción de sólidos unidos o adheridos también puede efectuarse con la aplicación de un fluido de lavado.

Al menos un canal de suministro de fluido de lavado y al menos un canal de recolección correspondiente al mismo canal de sedimentación pueden conectarse fluídicamente, por ejemplo, por medio de una abertura en una porción de pared compartida por el canal de suministro de fluido de lavado y el canal de recolección. La conexión fluídica puede ser directa en el sentido de que la conexión fluídica puede existir dentro de la sección inferior. Esto puede inhibir o aun prevenir que un fluido de lavado suministrado sea guiado accidentalmente a lo largo del canal de sedimentación y sea drenado fuera del extremo inferior. Esto también puede bajar la cantidad de fluido de lavado que sea transportada hacia arriba a lo largo del sedimentador de placas y sea drenada en el extremo superior.

La conexión fluídica entre el canal de suministro de fluido y el canal de recolección en la sección inferior puede incrementar la eficiencia de un proceso de lavado de un componente fluido o sólido separado y recolectar esté vía canales de recolección. También puede incrementarse adicionalmente la eficiencia de flujo inhibiendo o previniendo perturbaciones de flujo, debido a que el fluido de lavado puede ser guiado directamente hacia los canales de recolección.

La sección inferior de acuerdo con algunas modalidades puede comprender al menos una porción

de distribución intracanal para distribuir uniformemente un flujo de fluido a través de una parte de un primer canal próxima a un canal de sedimentación correspondiente sobre al menos una dirección de extensión a través de la sección transversal del canal en particular. El primer canal puede estar directamente adyacente al canal de sedimentación para conectarse a este o puede existir un componente entre ellos. La porción de distribución intracanal puede incrementar la eficiencia del uso de un aparato con un sedimentador de placas debido a que esto puede, por ejemplo, incrementar la homogeneidad de la carga aplicada al canal de sedimentación asociado en cuestión.

El primer canal es un canal de entrada o un canal de recolección o un canal de suministro de fluido de lavado. Una porción de distribución intracanal puede, de manera más general, proporcionarse a uno o varios canales de entrada y/o uno o varios canales de recolección y/o uno o varios canales de suministro de fluido de lavado. Para algunas modalidades, existe una porción de distribución intracanal por cada canal de entrada, una porción de distribución intracanal por cada canal de recolección y una porción de distribución intracanal por cada canal de suministro de fluido presente. Esto puede incrementar la eficiencia de la sección inferior en particular, puesto que puede promover una distribución de flujo particularmente uniforme sobre todos los canales mencionados de la sección inferior, tanto para los fluidos suministrados a un montaje conectado, así como para fluidos/componentes drenados (recolectados) de estos.

La sección inferior de acuerdo con algunas modalidades puede comprender al menos una porción de distribución intracanal para distribuir uniformemente un flujo de fluido en la dirección hacia o la dirección desde un sedimentador de placas sobre una pluralidad de canales de entrada y/o canales de suministro de fluido de lavado y/o canales de recolección. Puede existir una o varias porciones de distribución intracanal. Puede proporcionarse una o varias porciones de distribución intracanal a una parte de o todos los canales de entrada, pueden proporcionarse una o varias porciones de distribución intracanal por una parte de o todos los canales de recolección y puede proporcionarse una o varias porciones de distribución intracanal por una parte o todos los canales de suministro de fluido de lavado. Sin embargo, varias porciones de distribución intracanal pueden en este contexto también solo referirse simplemente como “una porción de distribución intracanal”.

De acuerdo con algunas modalidades, todos los canales de entrada, todos los canales de recolección y todos los canales de suministro de fluido de lavado pueden conectarse flúidicamente a una porción de distribución intracanal. Esto puede incrementar la eficiencia de la sección inferior en particular, puesto que puede promover una distribución de flujo particularmente uniforme sobre todos los canales presentes, tanto para los fluidos suministrados a un montaje conectado, así como para fluidos drenados desde estos. De acuerdo con algunas modalidades, una primera porción de distribución intracanal puede conectarse a todos los canales de entrada, una segunda porción de distribución intracanal puede conectarse a todos los canales de recolección y una tercera porción de distribución intracanal puede conectarse a todos los canales de suministro de fluido de lavado. Los términos “primero”, “segundo” y “tercero” se usan como etiquetas para distinguir entre las tres porciones de distribución intracanal.

La porción de distribución intracanal puede conectar una parte superior del primer canal con la parte inferior del primer canal, donde la parte superior se localiza cerca del canal de sedimentación correspondiente. Esto último significa que la parte superior está más cercana de donde la sección inferior se conecta a un aparato incluyendo un sedimentador de placas que la parte inferior.

La parte inferior del primer canal puede dividirse en dos (o más) canales de conexión de primeras secciones transversales iguales y los canales de conexión opcionalmente se dividen una vez más en (dos o más) subcanales de conexión respectivos con segundas secciones transversales iguales respectivas. “Primeras secciones transversales iguales” y “segundas secciones transversales”, significa que todas las secciones transversales de los canales después de la primera división son iguales y de igual modo para los canales después de la segunda división. Los canales después de una división pueden o no tener las mismas secciones transversales que los canales antes de la división. Las primeras secciones transversales pueden de este modo ser idénticas a o diferentes de las segundas secciones transversales respectivas, etc.

Las porciones finales o extremas de todos los subcanales de conexión después de las últimas divisiones respectivas se conectan a la parte superior para distribuirse uniformemente sobre una dirección de distribución. Esto puede promover particularmente la uniformidad de la distribución del fluido afectado por la porción de distribución intracanal. La velocidad de flujo puede o no

mantenerse sustancialmente constante antes y después de una bifurcación (un punto donde un canal se divide en dos o más canales). De acuerdo con algunas modalidades, todas las divisiones pueden duplicar el número de canales. Para otras modalidades, la división en tres o más canales puede efectuarse en un punto de división. También pueden asociarse diferentes números de divisiones con diferentes puntos de división.

Las divisiones subsecuentes pueden efectuarse a la misma altura cuando los canales estén orientados para extenderse en una dirección vertical. Por ejemplo, la primera división puede ser en dos canales y después del enésimo conjunto de divisiones (donde cada conjunto se encuentra a una altura particular), pueden existir 2 a la n canales. Las diferencias de altura entre los conjuntos subsecuentes de divisiones pueden ser idénticas o pueden ser diferentes. Las secciones transversales de todos los canales pueden ser idénticas. Las secciones transversales pueden ser las mismas o diferentes entre cada par de canales correspondientes a las diferentes etapas en el sistema de canales bifurcados con respecto al número de conjuntos precedentes de divisiones.

Cada una de una o varias porciones de distribución intracanales puede comprender una porción superior que será conectada a uno o varios canales de entrada o uno o varios canales de fluido de lavado o uno o varios canales de recolección y una porción inferior. La parte inferior puede dividirse en dos canales de conexión de la primera sección transversal igual. Los canales de conexión pueden dividirse al menos una vez más en subcanales de conexión respectivos de las otras secciones transversales iguales respectivas, donde las primeras secciones transversales son idénticas a o diferentes de las otras secciones transversales respectivas y donde las porciones extremas de todos los subcanales de conexión después de las últimas divisiones respectivas se conectan a la porción superior para distribuirse uniformemente sobre una dirección de distribución. La dirección de distribución puede ser sustancialmente o completamente perpendicular a la dirección de extensión de al menos una parte de los canales de entrada y/o canales de recolección y/o canales de suministro de fluido de lavado.

Esto puede promover particularmente la uniformidad de la distribución del fluido efectuada por la porción de distribución intracanal. La velocidad de flujo puede o no mantenerse sustancialmente constante antes y después de una bifurcación (un punto donde un canal se divide en dos o más canales de conexión). De acuerdo con algunas modalidades, todas las divisiones

pueden duplicar el número de canales. Para otras modalidades, la división en tres o más canales puede efectuarse en un punto de división. El número de divisiones en un punto de división puede ser diferente entre puntos de división o ser el mismo para todas ellas.

Las divisiones subsecuentes pueden efectuarse a la misma altura cuando los canales de conexión se orientan para extenderse en una dirección vertical. Por ejemplo, la primera división puede ser en dos canales de conexión y después del enésimo conjunto de divisiones (donde cada conjunto se encuentra una altura particular), pueden existir 2 a la n canales. Las diferencias de altura entre los conjuntos subsecuentes de divisiones pueden ser idénticas o pueden ser diferentes. Las secciones transversales de todos los canales de conexión pueden ser idénticas. Las secciones transversales pueden ser las mismas o diferentes entre cada par de canales de conexión correspondiente a diferentes etapas del sistema de canales bifurcados con respecto al número de conjuntos precedentes de divisiones.

De acuerdo con algunas modalidades, la porción de distribución intracanal y la porción de distribución intercanal pueden conectarse. La combinación en serie de los dos tipos de porciones de distribución puede promover particularmente la uniformidad de la distribución de flujo y de este modo ser particularmente benéfica para la eficiencia de la sección inferior (y de este modo, de un aparato conectado a la sección inferior). La porción de distribución intracanal puede configurarse para arreglarse más cerca del sedimentador de placas que la porción de distribución intercanal.

Puede existir una porción de distribución intercanal conectada a varias porciones de distribución intracanal, estando una de las últimas conectada a cada canal de entrada y/o puede existir una porción de distribución intercanal conectada a varias porciones de distribución intracanal, estando una de las últimas conectadas a cada canal de recolección. Puede existir una porción de distribución intercanal conectada a varias porciones de distribución intracanal, una de estas últimas está conectada a cada canal de suministro de fluido de lavado. Cuando existe una porción de distribución intracanal por cada canal de entrada, una por cada canal de recolección y una por cada canal de suministro de fluido de lavado, respectivamente y cuando los conjuntos respectivos de porciones de distribución intracanal asociados con el canal de entrada, porciones de distribución intracanal asociadas con el canal de recolección y porciones de distribución intracanal

asociadas con el canal de fluido son cada una precedidas (en términos de la dirección de flujo hacia un aparato conectado) por una o varias porciones de distribución de flujo intracanal, esto puede promover particularmente la efectividad y eficacia de la sección inferior. En particular, esto puede promover particularmente la uniformidad de la distribución del flujo hacia un aparato y de este modo también de los flujos en varios canales de sedimentación de un sedimentador de placas inclinadas.

Todos los canales de entrada y los canales de recolección pueden proporcionarse en pares en el sentido de que siempre debe existir un canal de recolección para cada canal de entrada (y viceversa) de modo que un par se asocie con uno o varios canales de sedimentación correspondientes de un sedimentador de placas, respectivamente. Todos los canales de entrada, canales de recolección y canales de suministro de lavado se pueden proporcionar como tripletes.

Todos los canales de entrada pueden alimentarse con energía por medio de una porción de distribución intercanal correspondiente cada uno, todos los canales de recolección pueden unirse por medio de una porción de distribución intercanal correspondiente. Todos los canales de suministro de fluidos de lavado pueden alimentarse con energía por medio de una porción de distribución intercanal correspondiente respectiva.

Todos los canales de entrada pueden asociarse con una porción de distribución intracanal, todos los canales de recolección pueden asociarse con una porción de distribución intracanal. Todos los canales de suministro de fluido de lavado pueden asociarse con una porción de distribución intracanal. Debe comprenderse que la asociación expresa que se proporciona una porción de distribución intracanal respectiva en la trayectoria de flujo de fluido que conduce hacia el canal de entrada correspondiente.

Para algunas modalidades de la sección inferior que comprende una o varias porciones de distribución intracanal y una o varias porciones de distribución intercanal, una dirección de distribución de las porciones de distribución intracanal puede ser una dirección de extensión longitudinal de una sección transversal de una parte extrema de conexión del primer canal que se localiza cerca del sedimentador de placas. El primer canal también puede extenderse totalmente en esta dirección mencionada. La dirección de distribución de las porciones de distribución intercanal puede ser perpendicular a la dirección de distribución de las porciones de

distribución intracanal. Esto puede conducir a un patrón de distribución de flujo particularmente eficiente. En particular, puede permitir una construcción compacta de la sección inferior.

Una o varias porciones de distribución intracanal pueden ser distribuidores de flujo fractal. De igual modo, una o varias porciones de distribución intercanal pueden ser distribuidores de flujo fractal. Los distribuidores de flujo fractal se dividen posteriormente en varios niveles de división y pueden escalarse hacia arriba o hacia abajo incrementando o disminuyendo el número de niveles de división.

Algunas modalidades de la sección inferior se configuran para conectarse a un montaje que tiene superficies inferiores de canales de sedimentación vecinos que se extienden paralelos uno al otro, incluyendo las superficies inferiores al menos una parte que no está inclinada en cualquier dirección diferente a la dirección de inclinación de los canales de sedimentación. También todas las superficies inferiores pueden estar inclinadas únicamente en la dirección de inclinación de los canales de sedimentación.

El ángulo de inclinación de los canales de sedimentación con respecto a la dirección de la gravedad puede encontrarse en un intervalo de 5° a 85° (o 15° a 75°). Esto puede promover (o promover aún más) la eficiencia de un proceso de separación. De acuerdo con algunas modalidades, el ángulo se encuentra en un intervalo de 50° a 70° , opcionalmente en un intervalo de 55° a 65° y opcionalmente en un intervalo de 58° a 62° . Un ángulo dentro de esos intervalos cada vez más estrechos puede promover aún más la eficiencia de un proceso de separación.

Otro aspecto de esta descripción se relaciona con un montaje para separar un componente sólido de un fluido. El montaje puede comprender un sedimentador de placas inclinadas con una porción inferior, como una porción superior y al menos un canal de sedimentación para permitir que un componente sólido que va a ser separado. El canal de sedimentación puede extenderse desde la porción inferior hasta la porción superior.

El sedimentador de placas puede ser un sedimentador de placas inclinadas. Puede configurarse para orientarse durante el uso de modo que el al menos un canal de sedimentación se extienda desde la porción inferior hasta la porción superior en una dirección que esta inclinada con respecto a la dirección de la gravedad. Al menos un canal de sedimentación del sedimentador de

placas puede conectarse a una salida de fluido para drenar el resto del fluido en la porción superior y conectarse a una sección inferior de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores en la porción inferior. El fluido en reposo, del cual va a ser separado un fluido (o sólo un componente sólido) ha sido separado parcial o completamente, puede drenarse de la porción superior a través de la salida de fluido.

El montaje puede comprender una pluralidad de canales de sedimentación para permitir que un componente sólido que va a ser separado sedimente. El canal de sedimentación se extiende desde la porción inferior hasta la porción superior y el sedimentador de placas puede comprender además placas de separación que separen canales vecinos. El sedimentador de placas puede configurarse para orientarse durante el uso de modo que las placas de separación no se superpongan en la dirección de la gravedad. Las placas de separación pueden orientarse en la dirección de la gravedad en el sentido de que se extiendan verticalmente las paredes de separación entre los canales de sedimentación vecinos, cuando el montaje se instala de modo que se oriente para su uso.

La pluralidad de canales de sedimentación puede conectarse a al menos una salida de fluido para drenar un el resto del fluido en la porción superior. La pluralidad de canales de sedimentación se conectada a una sección inferior de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la porción inferior. Cada canal de sedimentación de la pluralidad puede conectarse a uno o varios canales de entrada y uno o varios canales de recolección y puede también conectarse además a uno o varios canales de suministro de fluido de lavado. De acuerdo con algunas modalidades, puede realizarse una correspondencia uno a uno entre pares de canales de entrada y salida y un canal de sedimentación, de acuerdo con las modalidades puede existir un triplete, que consiste en un canal de entrada, un canal de recolección y un canal de suministro de fluido de lavado, por un canal de sedimentación.

El ancho de los canales de sedimentación puede generalmente para modalidades del montaje de acuerdo con la presente descripción encontrarse en un intervalo de 5 cm a 200 cm, opcionalmente un intervalo de 40 cm a 150 cm. La altura de las placas de sedimentación (las partes inferiores de los canales de sedimentación) pueden encontrarse generalmente en un intervalo de 10 cm a 200 cm. La distancia entre las dos placas de sedimentación puede

encontrarse generalmente en un intervalo de 0.3 cm a 10 cm.

El número de salidas de fluido por ancho de placa de cm (después de la división final de un distribuidor de flujo localizado más cerca del sedimentador de placas) puede encontrarse en un intervalo de 0.2 salidas/cm a 2 salidas/cm, opcionalmente en un intervalo de 0.5 salidas/cm a 1 salida/cm.

La sección transversal en dirección longitudinal de los canales de fluido de los distribuidores de flujo de una sección inferior de acuerdo con la presente descripción puede ser (al menos parcialmente) de forma cuadrada o de forma rectangular o forma circular.

Esta descripción también se relaciona con el uso de una sección inferior de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente con montaje de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente (hasta ahora no incompatible), de modo que una diferencia relativa entre las presiones hidrostáticas en canales de sedimentación diferentes no excede un umbral del 10%. Opcionalmente, la diferencia no excede un umbral de 5% y opcionalmente, no excede un umbral de 3%. Esos umbrales pueden (en un grado con un valor umbral menor) asegurar presiones hidrostáticas muy similares (o aun sustancial o completamente idénticas) en diferentes canales de sedimentación. Esto promueve un uso homogéneo y equilibrado del montaje y de este modo una mayor eficiencia debido a que puede hacer uso óptimo de la capacidad de montaje.

De acuerdo con algunas modalidades del uso de un montaje, el uso comprende suministrar un fluido que comprende un componente sólido que va a ser separado al sedimentador de placas a través de al menos un canal de entrada y un fluido de amortiguador de lavado a través del al menos un canal de suministro de fluido de lavado, donde una densidad del fluido de amortiguador de lavado es igual o mayor que una densidad del fluido que comprende el componente sólido que va a ser separado. Esto puede incrementar la eficiencia del proceso de separación deseado. También puede disminuir aun evitar las pérdidas de fluido de lavado, puesto que la tendencia del fluido de lavado a ser transportada accidentalmente hacia arriba del canal de sedimentación (y aun posiblemente a través de una salida de extremo superior) puede disminuir.

La descripción también se relaciona con un método para separar componentes sólidos de un fluido. El método comprende un paso de alimentar un fluido que comprende los componentes sólidos a al menos un canal de entrada de la sección inferior de acuerdo con la presente descripción; un paso de dejar que los componentes sólidos sedimenten; un paso de drenaje (es decir, recolección) del resto del fluido (es decir, el fluido empobrecido en sólidos); y un paso de recolección de los componentes sedimentados a través de al menos un canal de recolección de la sección inferior. Esos pasos se pueden efectuarse consecutivamente (es decir, uno después de otro), pero preferiblemente los pasos se efectúan como parte de un proceso continuo, donde los diferentes pasos se efectúan simultáneamente (es decir, al mismo tiempo). Por ejemplo, el fluido que comprende los componentes sólidos puede alimentarse continuamente a la sección inferior y el resto del fluido puede drenarse continuamente, de modo que los componentes sólidos comprendidos en el fluido alimentado puedan sedimentar antes del resto del fluido sea drenado. El paso de recolección de los componentes sedimentados puede efectuarse intermitente, por ejemplo, a intervalos regulares.

De acuerdo con algunas modalidades, los componentes sólidos que van a ser separados son precipitados. De acuerdo con algunas modalidades, los componentes sólidos que van a ser separados son células. Estas células pueden suspenderse libremente o pueden estar adheridas, por ejemplo, a microportadores.

Cuando los componentes sólidos son células, esas células pueden ser capaces de producir una sustancia biológicamente activa, como un factor de la coagulación. En ese caso, las células pudieron haber sido cultivadas en el fluido (por ejemplo, en un fluido de caldo de cultivo celular) antes de que el fluido (incluyendo las células contenidas en el) se alimente a la sección inferior de acuerdo con la presente descripción. Durante ese cultivo previo, las células pudieron haber producido la sustancia biológicamente activa. En consecuencia, en esta modalidad de acuerdo con la presente descripción, el líquido el fluido que se alimenta a la sección inferior de acuerdo con la presente descripción puede contener la sustancia biológicamente activa.

En otra modalidad del método para separar componentes sólidos de un fluido de acuerdo con la presente descripción, la sección inferior está comprendida en (es decir, es parte de) el montaje de acuerdo con la presente descripción. En esta modalidad, el paso de dejar que los componentes

sólidos (por ejemplo, células) que van a ser separados sedimenten es un paso de dejar que los componentes sólidos sedimenten en el al menos un canal de sedimentación del sedimentador de placas inclinadas que es parte del montaje de acuerdo con la presente descripción.

Cuando se efectúa el método anterior de acuerdo con la presente descripción, los inventores han encontrado que los componentes sólidos (por ejemplo, células) que estaban contenidos en un fluido (por ejemplo, en un fluido de caldo de cultivo celular) pueden separarse eficientemente del fluido con pérdida mínima de cualquier componente que esté disuelto en el fluido, como sustancias biológicamente activas. De este modo, de acuerdo con el método de la presente invención, cualquier componente que esté disuelto en el fluido puede cosecharse eficientemente junto con la fase fluida pobre en sólidos. En consecuencia, la presente descripción proporciona un método mejorado para separar componentes sólidos de un fluido.

Las ventajas y características adicionales de la presente invención, que pueden realizarse por sí mismas o en combinación con una o varias características discutidas anteriormente, en tanto las características no se contradigan entre sí, serán evidentes a partir de la siguiente descripción de modalidades particulares.

Breve Descripción De Las Figuras

Para una mejor comprensión de la presente descripción y para mostrar cómo se puede llevarse a efecto, ahora se hará referencia, a manera de ejemplo únicamente, a las Figuras acompañantes, en las cuales:

La descripción se proporciona con referencia a las Figuras acompañantes, en las cuales:

La Figura 1 es una vista en corte de una representación esquemática de una modalidad de una sección inferior de acuerdo con la presente descripción;

La Figura 2 es una vista en corte de una representación esquemática de una modalidad de una sección inferior de acuerdo con la presente descripción;

La Figura 3 es una vista en perspectiva tridimensional esquemática de una modalidad de una sección inferior y, de manera más general, de un montaje con un sedimentador de placa de

acuerdo con la presente invención;

La Figura 4 es una vista en corte de un canal de entrada, un canal de recolección y un canal de suministro de fluido de lavado de una modalidad de una sección inferior de acuerdo con la presente descripción;

La Figura 5 es una vista en perspectiva tridimensional esquemática de una modalidad de una sección inferior de acuerdo con la presente descripción;

La Figura 6 es una vista en perspectiva tridimensional esquemática de una modalidad de una sección inferior de acuerdo con la presente descripción;

La Figura 7 es una representación esquemática de un distribuidor de flujo el cual forma parte de una modalidad de una sección inferior de acuerdo con la presente descripción;

La Figura 8A es una representación esquemática de un distribuidor de flujo que es parte de una modalidad de una sección inferior de acuerdo con la presente descripción;

La Figura 8B es una representación esquemática de un distribuidor de flujo que es parte de una modalidad de una sección inferior de acuerdo con la presente descripción;

La Figura 8C es una representación esquemática de un distribuidor de flujo que es parte de una modalidad de una sección inferior de acuerdo con la presente descripción;

La Figura 9A es una representación esquemática de una división en un distribuidor de flujo que es parte de una modalidad de una sección inferior de acuerdo con una modalidad la presente descripción;

La Figura 9B es una representación esquemática de una división en un distribuidor de flujo que es parte de una modalidad de una sección inferior de acuerdo con una modalidad la presente descripción;

La Figura 9C es una representación esquemática de una división en un distribuidor de flujo que es parte de una modalidad de una sección inferior de acuerdo con una modalidad la presente descripción;

La Figura 9D es una representación esquemática de una división en un distribuidor de flujo que es parte de una modalidad de una sección inferior de acuerdo con una modalidad la presente descripción;

La Figura 9E es una representación esquemática de una división en un distribuidor de flujo que es parte de una modalidad de una sección inferior de acuerdo con una modalidad la presente descripción;

La Figura 9F es una representación esquemática de una división en un distribuidor de flujo que es parte de una modalidad de una sección inferior de acuerdo con una modalidad la presente descripción;

La Figura 10 es una representación esquemática, de una modalidad de una sección inferior y de manera más general, de un montaje con un sedimentador de placas de acuerdo con la presente descripción;

La Figura 11 es una representación esquemática de una modalidad de una sección inferior de acuerdo con la presente descripción;

La Figura 12 es una representación esquemática una modalidad de una sección inferior de acuerdo con la presente descripción; y

La Figura 13 es una representación esquemática una modalidad de una sección inferior y de manera más general, de un montaje con un sedimentador de placas de acuerdo con la presente descripción.

La Figura 14 es un dibujo esquemático del montaje del biorreactor [1] y el sedimentador de placas inclinadas en montaje con la sección inferior [3] como se usa en el ejemplo 1. El montaje incluía múltiples bombas [2] vía las de las cuales el caldo de cultivo celular era transportado hacia el montaje, la solución de lavado [5] era suministrada a la sección inferior y los sólidos (células) [6] eran recolectados de la sección inferior. El fluido clarificado fue recolectado en la salida superior del montaje [4]. Las líneas punteadas indican la doble camisa y el criostato, los cuales constituyen un circuito de fluido adicional [7] que no estaba conectado fluídicamente al caldo de cultivo celular, el fluido empobrecido en sólidos solo sólidos recolectados (células).

La Figura 15: Rendimiento y recuperación de producto (FVIII) en los flujos de fluido recolectado de las salidas superior e inferior del sedimentador de placas inclinadas de montaje con la sección inferior bajo control de temperatura vía una camisa doble como se describe en el ejemplo 1. Recuperación: = suma de rendimiento en ambos flujos que abandonan el sedimentador de placas inclinadas si el montaje de la sección inferior. Los paneles superior e inferior muestran los resultados de dos ensayos separados.

La Figura 16: Rendimiento y recuperación de glucosa en los flujos de fluidos recolectados de las salidas superior e inferior del sedimentador de placas inclinadas en montaje con la sección inferior bajo control de temperatura vía una camisa doble como se describe en el ejemplo 1. Recuperación: = suma del rendimiento en ambos flujos que abandonan el sedimentador de placas inclinadas y el montaje de la sección inferior. Los paneles superior e inferior muestran los resultados de dos ensayos separados.

La Figura 17: Dibujo esquemático del montaje del biorreactor [1] y el sedimentador de placas inclinadas en montaje con la sección inferior [3] como se usa en el ejemplo 2. El montaje incluía múltiples bombas [2] vía las cuales se el caldo de cultivo celular fue transportado al montaje, la solución de lavado [5] fue suministrada a la sección inferior y los sólidos [6] se recolectaron de la sección inferior. El fluido clarificado se recolectó en la salida superior del montaje [4]. Todo el arreglo, con excepción del biorreactor, estaba situado en una sala fría a 2-8°C.

La Figura 18: Rendimiento y recuperación del producto (parte superior) y rendimiento y recuperación de glucosa (parte inferior) en los flujos de fluido recolectados de las salidas superior e inferior del sedimentador de placas inclinadas y la sección inferior de acuerdo con lo descrito por el ejemplo 2 (correspondiente a la Figura 17). Recuperación: = suma del rendimiento en ambos flujos que salen del sedimentador de placas inclinadas y el montaje de sección inferior.

La Figura 19: Rendimiento y recuperación de producto (parte superior) y rendimiento y recuperación de glucosa (parte inferior) en el flujo de fluido recolectado de la salida superior e inferior del sedimentador de placas inclinadas y la sección inferior como se describe en el ejemplo 3 (correspondiente a la Figura 17). Recuperación: = suma del rendimiento en ambos flujos que abandonan el sedimentador de placas inclinadas y el montaje de sección inferior.

La Figura 20: Dibujo esquemático de la sección inferior en montaje con el sedimentador de placas inclinadas [5] conectado a un recipiente de suministro [1], el cual podría ser, un biorreactor o un recipiente que contenga un fluido de proceso como hidróxido de sodio de 1 M o amortiguador. El montaje comprende válvulas de tres vías para cambiar entre diferentes trayectorias de fluido (marcadas con *) y válvulas de tres vías para muestrear (marcadas con +). Además, comprende un recipiente para suministrar una solución de lavado [2], un recipiente de recepción para, por ejemplo, un fluido de exhaustación [3], un recipiente de recepción para los sólidos recolectados [4] y un recipiente de recepción para fluido pobre en sólidos agotado [6]. Todos los recipientes de recepción comprenden una conexión adicional que abarca un filtro estéril, de este modo es posible el intercambio de presión sin comprometer las condiciones asépticas dentro del montaje.

La Figura 21: Rendimiento de Triptófano en la fracción que contiene los sólidos recolectados (es decir, el precipitado) suspendidos en el fluido de lavado obtenido a varias velocidades de flujo de recolección. El triptófano estaba originalmente comprendido en la suspensión precipitada.

La Figura 22: Rendimiento de Patent Blue V en la fracción que contiene los sólidos recolectados suspendidos en el fluido de lavado obtenido a varias velocidades de flujo de recolección. El Patent Blue V estaba originalmente comprendido en el fluido de lavado.

La Figura 1 describe una modalidad de una sección inferior 1 de acuerdo con la presente descripción. La sección inferior 1 se conecta a una modalidad de un ensamblaje 2 para separar un componente sólido de un fluido de acuerdo con la presente descripción.

El montaje 2 incluye un sedimentador de placas inclinadas 20. Este se refiere como inclinado debido a que se extiende en un ángulo α con respecto a la dirección de la gravedad (la dirección vertical en la Figura 1).

Esta modalidad del sedimentador de placas 20 incluye un canal de sedimentación 21 para permitir que un fluido que va a ser separado (por ejemplo, un componente sólido que va a ser separado) sedimente. El sedimentador de placas inclinadas 20 tiene un ángulo de inclinación α que se adapta a las densidades del fluido alimentado al sedimentador de placas 20 y a la densidad (peso específico, etc.) del componente que va a ser separado (en este caso: un componente sólido sobre la parte inferior del canal de sedimentación 20).

El ángulo α de inclinación del sedimentador de placas 20 con respecto a la dirección de la gravedad de varias modalidades de montaje y secciones inferiores de acuerdo con la presente descripción puede encontrarse entre 5° y 85°.

El sedimentador de placas 20 comprende una porción inferior 22 y una porción superior 23. El canal de sedimentación 21 se extiende desde la porción inferior 22 hasta la porción superior 23. La sección inferior 1 se conecta a la porción inferior 22. La porción superior 23 se conecta a una salida de fluido 24. El resto del fluido, del que el fluido (en este caso: el componente sólido precipitado) se ha separado (al menos en parte), se drenó desde la porción superior 23 a través de la salida de fluido 24.

El fluido que abandona la salida 24 (y sus direcciones) es simbolizado por la flecha D en la Figura 1 (“D” significa “drenar”).

El Fluido (incluyendo el componente que va a ser separado) se alimenta al montaje 2 a través de la sección inferior 1 desde el extremo inferior. El componente separado también se recolecta a través del extremo inferior. Esto es simbolizado por la doble flecha P en la Figura 1.

La sección inferior 1 de la Figura 1 es separable del montaje 2. Sin embargo, la descripción también abarca las secciones inferiores 1 que se forman integralmente junto con el montaje 2 (el montaje 2 y la sección inferior 1 se hacen de una sola pieza). La conexión entre el montaje 2 y sección inferior 1 se acuerdo con algunas modalidades puede ser reversible y puede ser irreversible para otras modalidades.

La Figura 2 describe otra modalidad de una sección inferior 1 de acuerdo con la presente descripción. La sección inferior 1 se conecta a una modalidad de un montaje 2 para separar un componente sólido de un fluido de acuerdo con la presente descripción.

El montaje 2 incluye un sedimentador de placas inclinadas 20. Esta modalidad del sedimentador de placas 20 incluye varios canales de sedimentación 22 para permitir que un componente que va a ser separado sedimente.

El sedimentador de placas 20 comprende una porción inferior 22 y una porción superior 23. Los canales de sedimentación 21 se extienden desde la porción inferior 22 hasta la porción superior 23. La sección inferior 1 se conecta a la porción inferior 22. La porción superior 23 se conecta a una salida de fluido 24. El resto del fluido, del cual el fluido (en este caso: el componente sólido precipitado) ha sido separado (al menos en parte) se drena desde la porción superior 23 a través de la salida de fluido 24. El fluido que abandona la salida 24 (y sus direcciones) es simbolizado por la flecha D en la Figura 2 ("D" significa drenar "drenar").

Los canales de sedimentación vecinos 21 son separados por paredes de separación 25.

El fluido (incluyendo el componente que va a ser separado) se alimenta al montaje 2 a través de la sección inferior 1 desde el extremo inferior. La flecha F simboliza el fluido que está siendo alimentado ("F" significa "alimentado"). El componente separado también se recolecta a través del extremo inferior. Esto es simbolizado por la flecha C en la Figura 2 ("C" significa "recolectar").

La sección inferior 1 de la Figura 2 es separable del montaje 2. Sin embargo, la descripción también abarca las secciones inferiores 1 que se forman integralmente junto con el montaje 2 (el montaje 2 y la sección inferior 1 se hacen como una sola pieza). La conexión el montaje 2 y sección inferior 1 de acuerdo con algunas modalidades puede ser reversible y puede ser irreversible para otras modalidades.

La Figura 3 es una vista en perspectiva tridimensional esquemática de una modalidad de una sección inferior 1 de acuerdo con la presente descripción. La sección inferior 1 se conecta a una modalidad de un montaje 2 para separar un componente sólido de un fluido de acuerdo con la presente descripción.

El montaje 2 comprende un sedimentador de placas 20. La Figura 3 muestra únicamente dos canales de sedimentación 21 para no desordenar la representación esquemática, sin embargo, el número de canales de sedimentación 21 puede ser mayor (por ejemplo, mucho mayor).

El ancho w de los canales de sedimentación 21 puede, en general, para modalidades del montaje 2 de acuerdo con la presente descripción encontrarse en un intervalo de 5 cm a 200 cm, opcionalmente un intervalo de 40 cm a 150 cm. La altura h de las placas de sedimentación (las

superficies inferiores de los canales de sedimentación 21) puede encontrarse generalmente en un intervalo de 10 cm a 200 cm. La distancia d entre dos placas de sedimentación puede encontrarse generalmente en un intervalo de 0.3 cm a 10 cm.

Las placas de sedimentación (paredes inferiores) de los canales de sedimentación 21 de esta modalidad comprenden acero inoxidable que es opcionalmente electropulido (hasta una resolución igual a o menor que $0.8\ \mu\text{m}$). De acuerdo con algunas modalidades, las placas del sedimentado consisten en acero inoxidable. De manera alternativa, pueden comprender o consistir en un plástico como vidrio de acrílico (por ejemplo, polimetilmetacrilato (PMMA) y/o tereftalato de polietileno modificado con glicol (PETG)).

La sección inferior 1 de acuerdo con esta modalidad se hace de acero inoxidable y/o plásticos y se monta de capas. De manera alternativa, puede hacerse por fabricación aditiva (por ejemplo, impresión 3D). Sin embargo, todas esas características pueden estar presentes en algunas modalidades y ausentes en otras.

La sección inferior 1 de la Figura 3 comprende varios canales de entrada 10 para alimentar un fluido que comprende el componente sólido que va a ser separado al sedimentador de placas 20. La sección inferior 1 también comprende varios canales de recolección para recolectar un componente sólido sedimentado que desciende de los canales de sedimentación 21. Otras modalidades comprenden únicamente un canal de recolección 11 y/o únicamente un canal de entrada 10.

Los canales de entrada 10 y los canales de recolección 11 se proporcionan en pares en el sentido de que existe uno de cada uno de esos dos canales conectados a un canal de sedimentación correspondiente 21 del sedimentador de placas 20.

Cada uno de los canales de entrada 10 y los canales de recolección 11 se conectan a un canal de sedimentación correspondiente 21, para formar conexiones fluídicas. Los canales de entrada 10 y los canales de recolección 11 están separados fluídicamente en el sentido de que no existe conexión fluídica directa entre ellos dentro de la sección inferior 1. Ellos también están separados por una pared. Sin embargo, existe una conexión fluídica indirecta vía el canal de sedimentación 21 (de esta manera, el componente sólido separado puede regresar hacia abajo en la Figura 3

desde el sedimentador de placas 20).

El ángulo de sedimentación ϕ entre los canales de entrada 10 y los canales de sedimentación 21 es en este caso de 90° . Puesto de manera diferente, las porciones extremas de los canales de entrada 10 próximas al sedimentador de placas 20 se extienden en la dirección de la gravedad. Además, también las porciones extremas de los canales de recolección 11 próximas al sedimentador de placas 20 se extienden en la dirección de la gravedad.

De acuerdo con otras modalidades, el ángulo ϕ puede encontrarse en un intervalo de 5° y 90° , opcionalmente en un intervalo de 15° y 75° o en un intervalo de 30° y 60° . El ángulo ϕ también puede ser idéntico o similar al ángulo de inclinación α de inclinación del sedimentador de placas 20. Cuando el ángulo ϕ es más pequeño que 90° , la parte principal del canal de suministro puede, por ejemplo, extenderse en la dirección de la gravedad y una porción próxima al extremo (o la porción extrema) para conectarse a un canal de sedimentación puede tener una porción donde la inclinación del canal de suministro cambia. Por ejemplo, puede proporcionarse ahí un doblez (por ejemplo, con un ángulo) en el canal de suministro o el canal de suministro puede comprender a una porción curva, de modo que el ángulo de extensión con respecto a un plano horizontal transite de 90° a un ángulo ϕ más pequeño que 90° .

La separación de fluido (es decir, la ausencia de una comunicación fluídica directa) entre canales de entrada 10 y canales de recolección 11 promueve un mejor control sobre el comportamiento de los flujos de fluido en la sección inferior 1. Específicamente, las turbulencias que surgen de mezclas de fluido que es suministrado y el componente sólido separado descendente (por ejemplo, un precipitado) y/o un fluido separado descendente (por ejemplo, que comprende un componente sólido que va a ser separado) en la sección inferior 1 o en virtud de la sección inferior 1 puede hacerse disminuir o aún evitarse. De este modo, la eficiencia del proceso de separación puede incrementarse por medio de la sección inferior de acuerdo con esas modalidades.

La conexión fluídica entre los canales de entrada 10 y los canales de sedimentación correspondientes 21 y los canales de recolección 11 y los canales de sedimentación correspondientes 21, respectivamente, está separada de las conexiones fluídicas entre todos los otros canales de sedimentación 21 y todos los otros canales de entrada 10 y canales de recolección 11, respectivamente. De esta manera, los flujos turbulentos y/u otras perturbaciones

de flujo en la sección inferior 1 asociadas con el par de canales que comprende el canal de entrada respectivo 10 y canal de recolección 11 y el canal de sedimentación correspondiente 21 y otros pares de canales puede hacerse disminuir o aún evitarse completamente. Esto puede incrementar aún más la eficiencia de un montaje 2 conectados a la sección inferior 1.

La sección inferior 1 de la Figura 3 comprende un canal individual de recolección 11 y un canal individual de entrada 10 por cada uno de la pluralidad canales de sedimentación 21, donde se forma una conexión fluídica separada por cada par de canales de entrada correspondiente 10 y canal de sedimentación 21 y por cada par de canales de recolección correspondiente 11 y canal de sedimentación 21, respectivamente. Esto puede conducir a una eficiencia particularmente alta del montaje 2 que comprende el sedimentador de placas 20 combinado con la sección inferior 1. Específicamente, las perturbaciones de flujo asociadas con pares de canales vecinos 10, 11, 21 pueden minimizarse.

A fin de mantener la representación esquemática de la Figura 3 simple, la figura no distingue entre el canal de recolección 11 y los respectivos canales de suministro de fluido de lavado correspondientes 12. Los canales de suministro de fluido de lavado 12 se localizan entre los canales de entrada 10 y los canales de recolección 12. El fluido de lavado de alimenta a través de los canales de suministro de fluido de lavado 12 y se usa para incrementar la eficiencia del drenado del componente separado a través de los canales de recolección 11. La Figura 4 muestra con más detalle cómo se configuran los tripletes de canal de entrada 10, canal de recolección 11, y fluido de lavado canal de suministro 12.

Los canales de suministro de fluido de lavado 12 pueden usarse de manera más general para suministrar un fluido de lavado a uno o varios canales de sedimentación 21 o a uno o varios de los canales de recolección 12 directamente. Los canales de suministro de fluido de lavado 12 están separados fluídicamente de otros canales de suministro de fluido de lavado 12 y de todos los canales de entrada 10. Esto se muestra, por ejemplo, en la Figura 4.

Estando separados fluídicamente de otros canales de suministro de fluido de lavado 12 y de los canales de entrada 10 pueden disminuir o aún evitar la ocurrencia de perturbaciones de flujo que disminuyen la eficiencia como, por ejemplo, turbulencias asociadas con canales vecinos 12. La separación de fluido pertenece a la sección inferior 1 en sí, pero no significa que no exista

conexión fluídica indirecta vía, por ejemplo, un sedimentador de placas conectado 20.

El fluido de lavado puede promover la eficiencia de un proceso de separación. Por ejemplo, cuando un componente sólido tiende a no ser drenado eficientemente, posiblemente debido a que existe una tendencia a adherirse permanente o temporalmente a partes de una placa de sedimentación o, por ejemplo, a un canal de recolección 11, el suministro de fluido de lavado puede aportar una contribución suficiente para recolectar el componente sólido y para lavarlo en uno o varios canales de recolección 11 de la sección inferior 1.

Como puede observarse en la Figura 4, los canales de suministro de fluido de lavado correspondientes 12 y canales de recolección 11 (junto al mismo canal de sedimentación correspondiente 21) están conectados fluídicamente por una abertura 14 en una porción de pared 15 compartida por el canal de suministro de fluido de lavado 12 y el canal de recolección 11. La conexión fluídica puede ser directa en el sentido de que la conexión fluídica puede existir dentro de la sección inferior 1. Esto puede inhibir o aún evitar que un fluido de lavado suministrado accidentalmente sea guiado a lo largo del canal de sedimentación 21 y sea drenado fuera del extremo superior. La conexión fluídica en la sección inferior 1 puede incrementar la eficiencia de un proceso de lavado de un componente fluido o sólido separado y para recolectar éste vía los canales de recolección 11. Esto puede también incrementar adicionalmente la eficiencia de flujo inhibiendo o previniendo las perturbaciones de flujo, debido a que un fluido de lavado puede guiarse directamente hacia los canales de recolección 11.

Las aberturas 14 también mostradas en la Figura 3. El ángulo ϖ de las salidas de fluido de lavado (las aberturas 14) es en este caso de 90° con respecto a la dirección de la gravedad (la dirección vertical en la Figura 3). Este puede encontrarse, de manera alternativa, en un intervalo de 15° a 90° con respecto a una dirección horizontal, por ejemplo, puede extenderse en la misma (o una dirección similar) como la dirección de extensión principal de los canales de sedimentación 21 del sedimentador de placas 20.

Las Figuras 5 y 6 describen vistas tridimensionales esquemáticas de modalidades de una sección inferior 1 de acuerdo con la presente descripción.

La sección inferior 1 de la Figura 5 comprende una porción de distribución intracanal 30 para

distribuir uniformemente un flujo de fluido a través de los canales de entrada 10, los canales de recolección 11 y los canales de suministro de fluido de lavado 12, respectivamente. La porción de distribución intracanal 30 es un distribuidor de flujo fractal. La porción de distribución intracanal 30 puede incrementar la eficiencia del uso de un montaje 2 conectados a la sección inferior 1, debido a que esto puede, por ejemplo, incrementar la homogeneidad de la carga aplicada a los canales de sedimentación correspondientes 21.

La porción de distribución intracanal 30 distribuye uniformemente por todos los canales de entrada 10, los canales de recolección 11 y los canales de suministro de fluido de lavado 12. En el caso de los canales de recolección 11, la distribución uniforme debe comprenderse como una forma de recolección uniforme con respecto a todo el diámetro de un canal de recolección completo 11.

Por cada canal de entrada 10, por ejemplo, la porción de distribución intracanal 30 comprende un canal 300 que se divide en dos canales 301, los cuales se dividen entonces de nuevo en dos canales 302 en la dirección aproximándose a la porción para conectarse a un montaje 2 con un sedimentador de placas 20. Esto puede escalarse hacia arriba de acuerdo con la aplicación deseada y puede referirse como un diseño fractal del distribuidor de flujo.

La modalidad de la Figura 5 comprende porciones de distribución de forma cónica las cuales distribuyen uniformemente el fluido que sale de los canales 302 para alcanzar toda la sección transversal en la dirección a lo ancho del canal de entrada respectivo 10 en una porción de conexión para conectarse a un sedimentador de placas 20.

Por cada canal de recolección 11, por ejemplo, la porción de distribución intracanal 30 comprende un canal 300 que se divide en dos canales 301, los cuales se dividen entonces de nuevo en dos canales 302 en la dirección aproximándose a la porción para conectarse a un montaje 2 con un sedimentador de placas 20. Esto puede escalarse hacia arriba de acuerdo con la aplicación deseada y puede describirse como como asociado con un diseño fractal del distribuidor de flujo.

También se proporcionan arreglos de canal fractal análogos para cada uno de los canales de recolección 11 y cada uno de los canales de suministro de fluido de lavado 12. Para evitar repeticiones, se hace referencia a la explicación relacionada con los canales 300, 301 y 302 para

los canales de entrada 10.

La sección inferior 1 de la Figura 5 también comprende una porción de distribución intercanal 40 para distribuir uniformemente un flujo de fluido en la dirección hacia o la dirección desde un sedimentador de placas sobre la pluralidad de canales de entrada 11 y sobre los canales de suministro de fluido de lavado 12 y sobre los canales de recolección 11, respectivamente. Esto puede incrementar aún más la eficiencia de la sección inferior 1, puesto que esto puede promover una distribución de flujo particularmente uniforme sobre todos los canales presentes, ambos para fluidos suministrados a un montaje conectado, así como para fluidos drenados desde el mismo.

En particular, la porción de distribución intercanal 40 es un distribuidor de flujo fractal y comprende una porción de distribución para todos los canales de entrada 10, para todos los canales de recolección 11 y para todos los canales de suministro de fluido de lavado 12.

Por ejemplo, el canal 400 recolecta fluido de (todos de) los canales de recolección 11. En la dirección hacia el sedimentador de placas 20 conectados a la sección inferior 1, el canal 400 se divide en dos canales 401, los cuales se dividen nuevamente en dos canales respectivos 402 cada uno. Esto ilustra la configuración fractal del distribuidor de flujo. Existe una estructura análoga para la porción de distribución intercanal que sirve a todos los canales de entrada 10 y de igual modo para la porción de distribución intercanal que sirve para todos los canales de suministro de fluido de lavado 12.

La porción de distribución intercanal 40 y la porción de distribución intracanal 30 se conecta en serie, donde la porción de distribución intracanal 30 se localizará más cerca de un sedimentador de placas conectado 20 que la porción de distribución intercanal 40.

Un ejemplo explica cómo funcionan los distribuidores de flujo conectados en serie. Por cada canal de recolección 11, por ejemplo, una primera porción de distribución intracanal recolecta homogéneamente fluido (uniformemente sobre la sección transversal del canal de recolección 11). Esto es efectuado por la unificación consecutiva de los canales que conducen de la porción de conexión entre el montaje 2 y la sección inferior 1 hacia la parte de conexión entre los dos distribuidores de flujo 30, 40. Entonces, se efectúa una recolección uniforme, igual sobre las diferentes porciones de distribución intracanal asociadas con los diferentes canales de

recolección 11, sobre todos de los canales de recolección 11 por la porción de distribución intercanal. Se sostienen declaraciones análogas con respecto a los canales de entrada 10 y los canales de suministro de fluido de lavado 12.

La Figura 6 describe otra modalidad de una sección inferior 1 que comprende una porción de distribución intracanal 30 y una porción de distribución intercanal 40. La modalidad es similar a la modalidad de la Figura 5. Por lo tanto, se hace referencia a las explicaciones proporcionadas con respecto a la Figura 5 y únicamente se discutirán las diferencias. La porción de distribución intercanal 40 de la Figura 6 comprende principalmente porciones de distribución de forma cónica 410 en la parte de la porción de distribución intercanal 40 conectada a la porción de distribución intracanal vecina 30. Algunas modalidades comprenden esas, mientras que otras no. Los conos son uno de varios aspectos que pueden contribuir al efecto nivelador del distribuidor de flujo.

De manera más general, en los distribuidores de flujo fractal los cuales son ejemplos de porciones de distribución intercanal y/o porciones de distribución intracanal de las secciones inferiores 1 de acuerdo con la presente descripción, pueden comprender canales que se dividen en dos (o más) canales de conexión de primeras secciones transversales iguales y los canales de conexión preferiblemente se dividen al menos una vez más en (dos o más) subcanales de conexión respectivos de otras secciones transversales iguales respectivas. Puede existir una división, dos divisiones o varias divisiones.

La Figura 7 ilustra un ejemplo de un distribuidor de flujo 5 con tres niveles de división, donde las divisiones siempre duplican el número de canales. Concretamente, el canal 50 se divide en dos canales 51, los cuales se dividen nuevamente en dos canales 52 cada uno, donde cada uno de los canales 52 se divide nuevamente en dos canales respectivos 53. Esto puede escalarse hacia arriba según se desee para escalar hacia arriba un montaje para separar un componente de interés de un fluido.

Un distribuidor de fluido fractal 5 como uno ilustrado en la Figura 7 puede usarse por cada canal de entrada individual 10 y/o por cada canal de recolección individual 11 y/o por cada canal de suministro de fluido de lavado individual 12 de una sección inferior 1 de acuerdo con la presente descripción. De esta manera, el distribuidor de fluido 5 puede servir como (o una parte de una) porción de distribución intracanal 30.

El distribuidor de fluido fractal 5 de la Figura 7 puede además de esto o de manera alternativa ser usado por varios (o por todos los) canales de entrada 10 y/o por varios (o por todos los) canales de recolección 11 y/o por varios (o por todos los) canales de suministro de fluido de lavado 12. De esta manera, el distribuidor de fluido 5 puede servir como una (o una parte de una) porción de distribución intercanal 40.

El distribuidor de flujo 5 de la Figura 7 está compuesto de modo que la sección transversal de cada canal después de una división es idéntica a la sección transversal de un canal antes de una división. En otras palabras, la sección transversal de canal 50 es igual a la sección transversal de cada uno de los canales 51, 52 y 53. Ese esquema de división con secciones transversales iguales también es ilustrado por la Figura 8A.

Sin embargo, esta descripción abarca otras modalidades. La Figura 8B, por ejemplo, describe un esquema de división de distribuidor de flujo, donde la sección transversal de los canales es más pequeña después de cada una división. En otras palabras, en el caso de la Figura 8B, la sección transversal de los canales 52 es más pequeña que la sección transversal de los canales 51 y la sección transversal de los canales 51 es más pequeño que la sección transversal del canal 50. En contraste, en el caso de la Figura 8C, la sección transversal algunas veces es la misma antes y después de una división y algunas veces difiere entre antes y después de una división. Concretamente, las secciones transversales de los canales 51 y 52 son de igual tamaño, mientras que la sección transversal del canal 50 es más grande.

Las Figuras 9A hasta 9F ilustran varias posibles geometrías de división que pueden usarse en los distribuidores de flujo que son (parte de) una porción de distribución intracanal y/o intercanal de una sección inferior 1 de acuerdo con la presente descripción.

Las divisiones pueden caracterizarse, por ejemplo, por dos ángulos β y γ . La Figura 9A muestra una configuración de división donde $\beta = \gamma = 90^\circ$. En el caso de la Figura 9B, ambos de β y γ son más pequeños que 90° . En el caso de la Figura 9C, ambos de β y γ son más grandes que 90° . La Figura 9D muestra un caso en el cual los ángulos β y γ son reemplazados por una geometría asociada con un solo ángulo δ . Una división también puede ser formada por una curva más que involucrando algunos ángulos agudos, como lo ilustra la Figura 9E. En el caso de la Figura 9F, dos ángulos β y γ son de 90° , pero los bordes se aplanan hacia afuera de modo que la forma en las

esquinas es curva. Todas esas divisiones pueden usarse como divisiones binarias (divisiones en dos canales) en los distribuidores de flujo de las secciones inferiores 1 de acuerdo con la presente descripción. Sin embargo, también pueden usarse divisiones no binarias (por ejemplo, divisiones en tres, cuatro o más canales).

La Figura 10 describe esquemáticamente dos distribuidores de flujo fractal conectados en serie como una porción de distribución intracanal 30 y una porción de distribución intercanal 40 de una sección inferior 1 conectada a un montaje 2 con un sedimentador de placas inclinadas 20. La porción de distribución intracanal 30 y la porción de distribución intercanal 40 se hacen girar 90° una con respecto a la otra, de modo que las direcciones a lo ancho sean perpendiculares entre sí. En consecuencia, puede observarse la división hacia arriba en etapas de a porción de distribución intercanal 40 en la Figura 10, mientras que los componentes de la porción de distribución intracanal 30 aparecen como líneas en la Figura 10.

La conexión entre los dos distribuidores de flujo puede, como en el caso de la Figura 10, ser en forma de extensiones de forma cónica, de modo que se proporcione una zona de conexión integral. De manera alternativa, la zona de conexión puede estar presente, pero sin ninguna porción de forma cónica, como se ilustra en la Figura 11. Otro ejemplo se muestra en la Figura 12, no existe conexión fluídica entre las diferentes partes de la porción de distribución intercanal 40 que se conectan a una porción de distribución intracanal 30.

La Figura 13 muestra otro ejemplo de la conexión en serie de dos distribuidores de flujo fractal como una porción de distribución intracanal 30 y una porción de distribución intercanal 40, donde existe una rotación de 90° entre ellas (como se describe con respecto al montaje de la Figura 10). En el caso de la Figura 13, se efectúa otra rotación de 90° dentro de la porción de distribución intracanal 30, antes del último nivel de división.

En otras palabras, se proporciona una división en dos canales en una dirección perpendicular a las divisiones anteriores en la parte de la porción de distribución intracanal 30 localizada más cerca de sedimentador de placas 20 del montaje conectado 2. La última división en dos canales 60 en una dirección perpendicular puede ser particularmente útil, por ejemplo, cuando van a ser separados sólidos muy grandes de un fluido, puesto que los anchos de las zonas de recolección pueden entonces ser más grandes. La división a lo ancho a la mitad puede efectuar la succión de

sólidos desde la zona de recolección de manera más eficiente.

Algunas modalidades de las secciones inferiores 1 y/o montajes 2 de acuerdo con esta descripción pueden usarse de modo que una diferencia relativa entre las presiones hidrostáticas en los diferentes canales de sedimentación no exceda un umbral de 10%. Opcionalmente, la diferencia no excede un umbral de 5% y opcionalmente no excede un umbral de 3%. Esos umbrales pueden (hasta un grado que se incrementa con un valor de umbral más bajo) asegurar presiones hidrostáticas muy similares (o sustancialmente uniformes o completamente idénticas) en diferentes canales de sedimentación. Esto promueve un uso homogéneo y equilibrado del montaje y de este modo una mayor eficiencia, debido a que puede hacer uso óptimo de la capacidad de montaje.

Una velocidad lineal máxima en un canal de un distribuidor de flujo (de las porciones de distribución intercanal y/o intracanal) puede ser de 1 ml/min/cm de ancho de placa de la velocidad de flujo volumétrico durante la remoción del sólido (y flujo de lavado), hasta 50 ml/min/cm de ancho de placa. El número de Reynolds del fluido en la salida superior del distribuidor de flujo superior (más cerca del sedimentador de placas) puede ser menor de 2000. Una longitud de un canal de fluido de un distribuidor de flujo puede estar en el intervalo de 0.5 cm a 5 cm.

La presente descripción también se relaciona con un método para separar componentes sólidos de un fluido. El método comprende un paso de alimentar fluido que comprende los componentes sólidos a al menos un canal de entrada de la sección inferior de la presente descripción; un paso de permitir que los componentes sólidos sedimenten; un paso de drenado (es decir, recolección) del resto de fluido (es decir, el fluido pobre en sólidos); y un paso de recolección de los componentes sedimentados a través de al menos un canal de recolección de la sección inferior. Preferiblemente, en el paso de drenado del resto de fluido el resto del fluido no se drena directamente de la sección inferior, sino de otras partes de un montaje del cual la sección inferior puede ser parte. Por ejemplo, el resto del fluido puede drenarse a través de al menos una salida de fluido que se conecta a al menos un canal de sedimentación de un montaje del cual la sección inferior puede ser parte.

De acuerdo con algunas modalidades, los componentes sólidos que van a ser separados se precipitan. Esos precipitados pueden formarse por reacciones químicas en el fluido y pueden ya

estar presentes en forma sólida en el fluido cuando este sea alimentado a la sección inferior o pueden precipitar del fluido, por ejemplo, en el sedimentador de placas de acuerdo con la presente descripción.

De acuerdo con algunas modalidades del método para separar componentes sólidos de un fluido de acuerdo con la presente descripción, los componentes sólidos que van a ser separados son células. Esas células pueden ser cualquier tipo de células, pero preferiblemente las células son células de mamífero, como células de ovario de Hámster Chino (CHO), células de riñón de hámster bebé (BHK) o células de riñón embrionario humano (HER). Las células de mamífero se usan rutinariamente para producir sustancias biológicamente activas, en particular proteínas recombinantes, que pueden secretarse hacia el fluido de caldo de cultivo celular y eventualmente pueden removerse para formularse como fármacos farmacéuticamente activos. En consecuencia, de acuerdo con algunas modalidades del método de acuerdo con la presente descripción, las células de acuerdo con la presente descripción comprenden información genética que codifica para una sustancia biológicamente activa, de modo que las células son capaces de producir la sustancia biológicamente activa.

De acuerdo con algunas modalidades, la sustancia biológicamente activa de acuerdo con la presente descripción es una proteína, como un anticuerpo, una hormona o un factor de la coagulación. Preferiblemente, la proteína es una proteína recombinante. En una modalidad particularmente preferida, la sustancia biológicamente activa es un factor de la coagulación, como el Factor VII (FVII) o Factor VIII (FVIII). El factor de la coagulación preferido de acuerdo con la presente descripción es el Factor VIII (FVIII), preferiblemente el FVIII humano, el cual puede ser producido de manera recombinante, por ejemplo, en células CHO. FVIII es una glicoproteína del plasma en trazas que se encuentra en mamíferos y evolucionó como un cofactor del Factor IXa en la activación del Factor X. Una deficiencia heredada del Factor VIII da como resultado el trastorno de coagulación hemofilia A, el cual puede tratarse exitosamente con Factor VIII purificado. Ese Factor VIII purificado puede extraerse de plasma de sangre o puede producirse por técnicas a base de ADN recombinante.

En otra modalidad del método para separar componentes sólidos de un fluido de acuerdo con la presente descripción, los componentes sedimentados se recolectan bombeando un fluido de

lavado a al menos un canal de recolección de la sección inferior y bombeando los componentes sedimentados y el fluido de lavado desde al menos un canal de recolección de la sección inferior. Esa recolección puede efectuarse a intervalos regulares. La frecuencia de recolección (es decir, los intervalos) deberá ajustarse dependiendo, por ejemplo, de la concentración los componentes sólidos en el fluido que comprende los componentes sólidos. Cuando los componentes sólidos son células, también la tendencia de esas células a adherirse a la superficie deberá tomarse en consideración cuando se ajuste la frecuencia de recolección. En una modalidad particularmente preferida, el amortiguador de lavado deberá tener una densidad igual, preferiblemente mayor que la del fluido que comprende los componentes sólidos que van a ser separados y una densidad menor que los componentes sólidos. Esto es para asegurar que los componentes sólidos puedan sedimentar en el fluido de lavado y para reducir el mezclado del fluido de lavado con el fluido de acuerdo con la presente descripción. Cuando el fluido que comprende los componentes sólidos es un fluido de caldo de cultivo celular y los componentes sólidos son células, el fluido de lavado puede comprender 14 g/L de cloruro de sodio, 0.2 g/L de fosfato ácido de potasio, 1.15 g/L de fosfato ácido de sodio y tener un pH de 7.

De acuerdo con algunas modalidades del método para separar componentes sólidos de un fluido de acuerdo con la presente descripción, la sección inferior está comprendida en (es decir, es parte de) el montaje de acuerdo con la presente descripción. En esta modalidad, el paso de permitir que los componentes sólidos (por ejemplo, células) que van a ser separados sedimenten es un paso de permitir que los componentes sólidos sedimenten en al menos un canal de sedimentación del sedimentador de placas inclinadas que es parte del montaje de acuerdo con la presente descripción. En esta modalidad, el resto del fluido (es decir, el fluido pobre en sólidos) puede drenarse en la porción superior de al menos un canal de sedimentación que es parte del sedimentador de placas de acuerdo con la presente descripción, por ejemplo, a través de al menos una salida de fluido que se conecta a al menos un canal de sedimentación.

Cuando se efectúa el método para separar componentes sólidos de un fluido de acuerdo con la presente descripción, los inventores han encontrado que los componentes sólidos (por ejemplo, células) que están contenidos en un fluido (por ejemplo, un fluido de caldo de cultivo celular) pueden separarse eficientemente del fluido con pérdida mínima de cualquier componente que esté disuelto en el fluido, como sustancias biológicamente activas. En consecuencia, de acuerdo

con algunas modalidades, la cantidad de componentes sólidos en el resto del fluido drenado es menor que 20%, preferiblemente menor que 10%, de manera más preferible menor que 5% de la cantidad de los componentes sólidos en el fluido que se alimenta a al menos un canal de entrada de la sección inferior. En otra modalidad, la cantidad de sustancia biológicamente activa en el resto del fluido drenado es mayor que 80%, preferiblemente mayor que 90%, de manera más preferible mayor que 95% de la cantidad de sustancia biológicamente activa en el fluido que se alimentó a al menos un canal de entrada de la sección inferior. La cantidad de componentes sólidos en un fluido preferiblemente se refiere a la concentración (por ejemplo, en volumen por volumen) de los componentes sólidos en el fluido. El experto en el estado de la técnica estará consiente de varios métodos para determinar esa concentración. Por ejemplo, las concentraciones (relativas) de componentes sólidos en un fluido pueden determinarse por mediciones de turbidez. La cantidad de sustancia biológicamente activa en un fluido preferiblemente se refiere a la concentración (por ejemplo, en peso por volumen o en unidades de actividad por volumen) de la sustancia biológicamente activa en el fluido. El experto en el estado de la técnica estará consiente de varios métodos para determinar esa concentración. Por ejemplo, la concentración de FVIII en peso por volumen puede determinarse por ELISA de antígeno. La concentración de FVIII en unidades de actividad por volumen (es decir, actividad de FVIII) puede determinarse con ensayos cromogénicos. Esos ensayos cromogénicos permiten la determinación del FVIII activo y el rendimiento la concentración, por ejemplo, en unidades internacionales (UI) por mL.

En otra modalidad del método para separar componentes sólidos de un fluido de acuerdo con la presente descripción, el fluido que comprende los componentes sólidos se alimenta continuamente a al menos un canal de entrada de la sección inferior. En esta modalidad, es preferible que el resto del fluido (es decir, el fluido pobre en sólidos) también se drene continuamente. El experto en el estado de la técnica sabrá cómo ajustar la velocidad de flujo volumétrico en la sección inferior para asegurar que los componentes sólidos tengan tiempo suficiente para sedimentar, por ejemplo, en al menos un canal de sedimentación de acuerdo con la presente descripción. Cuando el método de la presente descripción se usa para separar células de un fluido que contiene una sustancia biológicamente activa, la alimentación continua en la sección inferior puede desde un biorreactor que comprende un cultivo celular continuo. Ese

cultivo celular continuo puede ser un cultivo de quimiostato, turbidostato o perfusión.

La temperatura a la cual se efectúa el método de la presente descripción no está particularmente limitada. El experto en el estado de la técnica sabrá cómo seleccionar una temperatura apropiada sobre la base de, por ejemplo, la estabilidad de cualquier material usado y de cualquier sustancia contenida en el fluido que comprende componentes sólidos. Sin embargo, las diferencias de temperatura dentro del montaje que se ha usado para efectuar el método para separar componentes sólidos de acuerdo con la presente descripción pueden dar como resultado diferencias de presión inducidas por temperatura, lo cual puede conducir a convección y por lo tanto reducir la eficiencia de la separación entre el fluido de lavado y el resto del fluido. Por lo tanto, es preferible que el método para separar componentes sólidos de un fluido de acuerdo con la presente descripción se efectúe a una temperatura uniforme, es decir, que el montaje (que comprende, por ejemplo, una sección inferior y un sedimentador de placas) que sea usado para efectuar el método se mantenga a una temperatura fija $\pm 5^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a una temperatura fija $\pm 3^{\circ}\text{C}$.

Consistente con lo anterior, los inventores de la presente han encontrado que la remoción de células de un fluido de caldo de cultivo celular es particularmente eficiente cuando el montaje de acuerdo con la presente descripción se sitúa en una sala fría con una temperatura de entre 2°C y 8°C . En consecuencia, de acuerdo con algunas modalidades el método de acuerdo con la presente descripción se efectúa a una temperatura de entre 0°C y 10°C (es decir, a una temperatura fija de $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$), preferiblemente a una temperatura de entre 2°C y 8°C (es decir, a una temperatura fija de $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$). Esas temperaturas pueden alcanzarse, por ejemplo, situando el montaje en una sala fría. Si, en el método de acuerdo con la presente descripción, el montaje se conecta a un biorreactor, el biorreactor puede operarse a una temperatura que sea diferente de la temperatura a la cual se efectúa el método para separar componentes sólidos de un fluido. En particular, si el método de acuerdo con la presente descripción se efectúa a una temperatura de entre 0°C y 10°C o de entre 2°C y 8°C situando el montaje en una sala fría, el biorreactor preferiblemente se opera a una temperatura más alta (por ejemplo, 37°C) y por lo tanto no se sitúa en la sala fría.

El uso de las modalidades de la sección inferior y el montaje de acuerdo con la presente

descripción se ilustra por medio de los siguientes ejemplos sin limitarse a estos.

Ejemplos

En los ejemplos presentados, las modalidades de la sección inferior de acuerdo con la presente descripción (y, de manera más general, las modalidades del montaje de acuerdo con la presente descripción) se aplicaron para la separación de células animales de una suspensión de cultivo celular animal y para la separación de un sólido precipitado de su fase fluida.

En los ejemplos 1 a 3, se cultivaron continuamente células de ovario de Hámster Chino (CHO) que expresan un factor de la coagulación sanguínea recombinante VIII (FVIII) donde la temperatura de operación del cultivo celular de CHO fue 37°C. En promedio, el caldo de cultivo celular exhibió una turbidez inicial de 46.6 FNU. La salida del biorreactor se conectó directamente a la de la sección inferior en el montaje con el sedimentador de placas inclinadas que se representa esquemáticamente en la Figura 2. En esos ejemplos, el sedimentador de placas inclinadas se inclinó en un ángulo $\alpha'=30^\circ$ con respecto a la dirección vertical, que es perpendicular a la dirección horizontal (la dirección de la gravedad). El ángulo con respecto a la dirección horizontal fue de este modo 60°. El sedimentador de placas inclinadas se hizo de acero inoxidable con superficies en contacto con el fluido de proceso siendo electropulidas a $Ra < 0.6 \mu m$. El volumen de retención interno del montaje fue de 803 mL. La sección de sedimentación fue separada en cuatro canales de sedimentación, es decir, placas de sedimentación (análogas a (21) en la Figura 2), las cuales se separaron por paredes de separación hechas ((25) en la Figura 2) de acero inoxidable en los ejemplos 1 y 2 y de PMMA en el ejemplo 3. Se suministró una solución de lavado a y se usó con la sección inferior. La solución de lavado consistió en 14 g/L de cloruro de sodio, 0.2 g/L de fosfato ácido de potasio, 1.15 g/L de fosfato ácido de sodio, pH 7.

El caldo de cultivo celular se transportó continuamente desde el biorreactor hasta el montaje. El fluido clarificado, es decir, el fluido pobre en células se recolectó continuamente de la salida superior del montaje. Los sólidos separados se recolectaron de los canales de recolección de la sección inferior a intervalos regulares de 60 min. La recolección de los sólidos separados de los canales de recolección de sólido de la sección inferior se efectuó por la acción simultánea de la bomba de fluido de lavado y la bomba de sólidos recolectados a una velocidad de flujo volumétrico de 62 y 60 mL/min, respectivamente. El intervalo para la recolección de células o la

recolección de sólidos en general se optimizó dependiendo del conteo de células, es decir, la carga de sólidos, del caldo de cultivo celular. La velocidad de flujo para la recolección de células o la recolección de sólido en general se optimizó dependiendo de las características de los sólidos, la cual podría ser por ejemplo una tendencia de las células a adherirse a las superficies, para evitar el estancamiento de sólidos sedimentados dentro de los canales de recolección de la sección inferior.

Se tomaron muestras para análisis en intervalos regulares del biorreactor y los flujos de fluido que abandonan el montaje. La concentración de glucosa en la fase fluida se determinó usando un analizador de glucosa comercial (stat profile prime device, nova biomedical). La concentración de producto (FVIII) se determinó por medio de un ensayo cromogénico usando equipo Chromogenix Coatest® SP4 Factor VIII. El ensayo cromogénico permite la medición de la actividad del cofactor FVIII, donde este activa el factor X a factor Xa junto con el factor IXa en presencia de fosfolípidos y calcio. El FXa activado hidroliza el sustrato cromogénico (S-2765), liberando de este modo el grupo cromogénico pNA, cuya absorbancia puede medirse a 405 nm. Bajo las condiciones del ensayo de la activación del factor X y esta generación de la sustancia cromogénica, el pNA depende de la cantidad de FVIII únicamente (véase, Peyvandi, F., Oldenburg, J. & Friedman, K.D.: A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity; Journal of thrombosis and haemostasis: JTH 14, 248-261 (2016)). La concentración de los analitos, glucosa y FVIII, en los flujos recolectados en la parte superior y de la sección inferior del montaje se usó para establecer un equilibrio de masa, donde la cantidad de analito recuperado en un periodo dado se relacionó con la cantidad producida/presente en el biorreactor en el mismo periodo. La remoción de células se evaluó por la medición de turbidez usando un Hach 2100Q, el cual es un medidor de turbidez portátil. El medidor de turbidez mide la luz difractada por una muestra en una cubeta redonda (de 25 mm diámetro, 60 mm de altura) en un ángulo de 90 grados con relación a la dirección de la luz incidente, donde la fuente de luz es un diodo emisor de luz.

Ejemplo 1 para la “SECCIÓN INFERIOR PARA CONECTARSE A UN MONTAJE CON UN SEDIMENTADOR DE PLACAS Y UN MONTAJE CON EL SEDIMENTADOR DE PLACAS” (separación de células CHO con un circuito de fluido adicional)

El sedimentador de placas inclinadas se enfrió con una camisa doble conectada a un criostato, el cual se ajustó a 4°C. La camisa doble y el criostato se indican esquemáticamente con las líneas punteadas con la bomba en la Figura 14. La sección inferior no se enfrió. La bolsa de un solo uso que contenía el fluido de lavado se colocó en hielo húmedo para el control de temperatura, dando de este modo como resultado una temperatura de aproximadamente 0°C. Se efectuaron dos ensayos, los cuales duraron 49 y 90 horas, respectivamente, con este modo de control de temperatura.

Para mostrar que la sección inferior del sedimentador de placas inclinadas de acuerdo con la presente descripción permite separar células del producto que contiene la fracción líquida con pérdida de producto animal, se midieron la concentración de glucosa y FVIII. En la sección inferior, las células se sedimentaron en el fluido de lavado proporcionado, mientras que toda la fracción líquida del caldo de cultivo se recolectó en la salida superior. El amortiguador de lavado debe tener una densidad mayor que la de la fracción líquida del caldo de cultivo y una densidad menor que la de los sólidos. Por lo tanto, las células pueden sedimentar en el amortiguador de lavado y se alcanza un mezclado mínimo del fluido de lavado con el fluido de caldo de cultivo. En los ejemplos presentados, este fue el caso para el amortiguador de lavado especificado. Las células pudieron removerse exitosamente mientras que el producto que contenía la fracción de fluido pudo recolectarse con alto rendimiento en la salida superior. Los datos para el rendimiento de FVIII y glucosa, se grafican en la Figura 15 y la Figura 16, con los valores de la Tabla 1 y la Tabla 2. La turbidez de acuerdo con lo medido por la remoción de células puede encontrarse en la Tabla 1. Bajo las condiciones del ejemplo 1, es posible usar glucosa como un indicador para el producto (FVIII), debido a que esta no es metabolizada por las células.

Ensayo 1				Ensayo 2			
Duración del ensayo [h]	Rendimiento de FVIII en la salida de la parte inferior	Rendimiento de FVIII en la salida superior	Turbidez en la salida superior	Duración del ensayo [h]	Rendimiento de FVIII en la salida de la parte inferior	Rendimiento de FVIII en la salida superior	Turbidez en la salida superior
3	3.47	85.2	0.86	19	6.97	99.5	6.85
5	3.51	97.0	0.87	20	Por debajo del LOD	94.7	1.98
6	3.04	94.0	0.77	21	4.62	93.0	1.03
8	2.48	97.4	0.95	24	5.86	94.7	1.81
24	3.84	97.8	1.24	27	5.21	93.0	2.00
25	3.93	97.8	0.95	40	5.24	92.6	4.87
29	3.76	106	1.27	44	5.19	92.8	1.87
31	2.76	98.6	1.32	49	5.30	92.8	2.71
47	2.79	99.1	2.06	65	5.35	89.6	2.58
48	3.01	97.0	2.47	68	5.33	91.5	4.08
49	3.12	96.5	2.16	72	5.65	91.4	3.23
				89	5.74	92.5	8.42
				90	Por debajo del LOD	90.7	7.83

Tabla 1: Rendimiento del producto (FVIII) dado en porcentaje de la cantidad presente en la fracción de fluido recolectada en la parte inferior y en la salida superior del montaje en el ejemplo 1 y turbidez dada en FNU media en el fluido recolectado en la salida superior en ejemplo 1. La turbidez del caldo de cultivo que contiene células fue 46.6 FNU en promedio. LOD = límite de detección; 0.2.

Ensayo 1			Ensayo 2		
Duración del ensayo [h]	Rendimiento de Glucosa en la salida de la parte inferior	Rendimiento de Glucosa en la salida superior	Duración del ensayo [h]	Rendimiento de Glucosa en la salida de la parte inferior	Rendimiento de Glucosa en la salida superior
3	7.05	90.5	19	8.00	92.1
5	4.71	95.4	20	6.98	97.7
6	4.89	96.4	21	7.15	91.5
8	4.81	94.9	24	6.89	93.8
24	4.40	93.9	27	6.24	90.4
25	4.94	92.5	40	6.69	87.0
29	4.71	92.5	44	6.59	93.8
31	4.49	92.0	49	15.9	89.8
47	4.25	90.5	65	6.18	97.2
48	4.51	90.0	68	n. d.	88.7
49	4.65	90.5	89	n. d.	96.0

Tabla 2: Rendimiento de glucosa dado en porcentaje de la cantidad presente en la fracción de fluido recolectada en la parte inferior y en la salida superior del montaje en ejemplo 1. n. d. = no determinado

Ejemplo 2 para la “SECCIÓN INFERIOR PARA CONECTARSE A UN MONTAJE CON UN SEDIMENTADOR DE PLACAS Y UN MONTAJE CON EL SEDIMENTADOR DE PLACAS” (separación de células CHO son circuito de fluido adicional)

En el ejemplo 2, el montaje del sedimentador de placas inclinadas con la sección inferior, incluyendo todos los recipientes de suministro y recepción (excepto el biorreactor), se instaló en

una sala fría, donde la temperatura era de 2 a 8°C. La configuración se describe esquemáticamente en la Figura 17. El sedimentador de placas inclinadas y la sección inferior fueron idénticas a las del ejemplo 1. Se efectuó un ensayo bajo esas condiciones el cual duró 70 horas. Para mostrar que la sección inferior del sedimentador de placas inclinadas de acuerdo con la presente descripción permite separar células del producto que contiene la fracción líquida con pérdida de producto animal, se midieron la concentración de glucosa y FVIII. En la sección inferior las células se sedimentaron en el fluido de lavado proporcionado, mientras que toda la fracción líquida del caldo de cultivo se recolectó en la salida superior. El amortiguador de lavado debe tener una densidad mayor que la de la fracción líquida del caldo de cultivo y una densidad menor que la de los sólidos. Por lo tanto, las células pueden sedimentar en el amortiguador de lavado y se logra un mezclado mínimo del fluido de lavado con el fluido de caldo de cultivo. En los ejemplos presentados, este fue el caso para el amortiguador de lavado específico. Las células pudieron ser removidas exitosamente mientras que la fracción fluida que contiene el producto pudo recolectarse con un alto rendimiento en la salida superior. Los datos obtenidos en el ejemplo 2 para el rendimiento de FVIII y glucosa se grafican en Figura 18, con los valores para el rendimiento del producto (FVIII) en la Tabla 3 y los valores para el rendimiento de glucosa y turbidez medida en las muestras recolectadas en la salida superior de acuerdo con lo medido por la remoción de células en la Tabla 4. Los datos de turbidez indican que la remoción de células fue más eficiente y más estable con el tiempo, cuando el sedimentador de placas inclinadas y la sección inferior se instalaron en la sala fría en comparación con el enfriamiento vía la camisa doble (como se describe en el ejemplo 1).

Duración del ensayo	Rendimiento de FVIII en la	Rendimiento de FVIII en la
[h]	salida de la parte inferior	salida superior
26	2.01	84.1
51	0.56	90.4
70	0.56	97.8

Tabla 3: Rendimiento del producto (FVIII) dado en porcentaje de la cantidad presente en la fracción de fluido recolectada en la parte inferior y la salida superior del montaje en ejemplo 2.

Duración del ensayo [h]	Rendimiento de Glucosa en la salida de la parte inferior	Rendimiento de Glucosa en la salida superior	Turbidez en la salida superior
18	2.67	99.5	2.62
22	2.67	101	0.72
26	2.84	99.0	0.87
42	2.67	101	1.38
47	2.58	100	1.98
51	2.67	93.8	1.69
67	2.49	94.7	1.49
70	2.31	95.2	1.06

Tabla 4: Rendimiento de Glucosa dado en porcentaje de cantidad presente en la fracción de fluido recolectada en la parte inferior y en la salida superior del montaje en el ejemplo 2 y turbidez dada en FNU medida en el fluido recolectado en la salida superior en ejemplo 2. La turbidez del caldo de cultivo que contiene células fue 46.6 FNU en promedio.

Ejemplo 3 para la “SECCIÓN INFERIOR PARA CONECTARSE A UN MONTAJE CON UN SEDIMENTADOR DE PLACAS Y UN MONTAJE CON EL SEDIMENTADOR DE PLACAS” (separación de células CHO con barreras físicas de PMMA)

En el ejemplo 3, el montaje del sedimentador de placas inclinadas con la sección inferior, incluyendo todos los recipientes de suministro y recepción (excepto el biorreactor), se instaló en una sala fría, donde la temperatura era de 2°C a 8°C. La configuración se describe esquemáticamente en la Figura 17. El sedimentador de placas inclinadas se hizo de acero inoxidable con las superficies en contacto con el caldo de cultivo celular siendo electropulidas a $Ra < 0.6 \mu m$. La sección de sedimentación se separó en cuatro canales de sedimentación, es decir placas de sedimentación (de manera análoga a (21) en la Figura 2), las cuales fueron separadas por paredes de separación hechas de polimetilmetacrilato (PMMA) ((25) en la Figura 2). Se efectuó un ensayo con esta configuración, el cual duró 94 horas. Para mostrar que la sección inferior del sedimentador de placas inclinadas de acuerdo con la presente descripción permite separar células del producto que contiene fracción líquida con pérdida de producto animal, se

midieron las concentraciones de glucosa y FVIII. En la sección inferior, las células se sedimentaron en el fluido de lavado proporcionado, mientras que toda la fracción líquida del caldo de cultivo se recolectó en la salida superior. El amortiguador de lavado debe tener una densidad mayor que la fracción líquida del caldo de cultivo y una densidad menor que la de los sólidos. Por lo tanto, las células pueden sedimentar en el amortiguador de lavado y puede alcanzarse un mezclado mínimo del fluido de lavado con el fluido de caldo de cultivo. En los ejemplos presentados, este fue el caso para el amortiguador de lavado especificado. Las células pudieron removerse exitosamente mientras que la fracción fluida que contiene el producto pudo recolectarse con alto rendimiento en la salida superior. Los datos para el rendimiento de FVIII y glucosa se grafican en la Figura 19, con los valores para el rendimiento del producto (FVIII) en la Tabla 5 y los valores para el rendimiento glucosa y turbidez medida en las muestras recolectadas en la salida superior de acuerdo con lo medido por la remoción de células en la Tabla 6. Los datos de turbidez indican que la remoción de células fue más eficiente y más estable con el tiempo, cuando el sedimentador de placas inclinadas y la sección inferior se instalaron en la sala fría en comparación con el enfriamiento vía la camisa doble (como se describe en el ejemplo 1). No hubo diferencia en el desempeño de separación (sobre la base de los datos disponibles) con respecto al material de las paredes de separación entre el ejemplo 2 (acero inoxidable) y el ejemplo 3 (PMMA).

Duración del ensayo [h]	Rendimiento de FVIII en la salida de la parte inferior	Rendimiento de FVIII en la salida superior
6	2.43	95.2
29	1.18	99.9
54	1.18	93.9
78	Por debajo del LOD	96.1
94	Por debajo del LOD	95.8

Tabla 5: Rendimiento del producto (FVIII) dado en porcentaje de la cantidad presente en la fracción de fluido recolectada en la parte inferior y en la salida superior del montaje en el ejemplo 3. LOD = límite de detección; 0.2. UI/ml.

Duración del ensayo [h]	Rendimiento de Glucosa en la salida de la parte inferior	Rendimiento de Glucosa en la salida superior	Turbidez en la salida superior
6	2.77	105	1.27
21	2.59	102	0.93
25	2.68	104	1.12
29	2.50	101	0.83
45	2.59	100	0.92
49	3.93	98.6	0.92
54	2.77	94.3	1.54
70	2.50	97.2	0.82
74	2.50	100	1.23
78	2.06	98.1	1.2
94	2.50	95.7	0.92

Tabla 6: Rendimiento de glucosa dado en porcentaje de cantidad presente en la fracción de fluido recolectada en la parte inferior y en la salida superior del montaje en ejemplo 3 y turbidez dada en FNU medida en el fluido recolectado en la salida superior en el ejemplo 3.

Ejemplo 4 para la “SECCIÓN INFERIOR PARA CONECTARSE A UN MONTAJE CON UN SEDIMENTADOR DE PLACAS Y UN MONTAJE CON EL SEDIMENTADOR DE PLACAS” (Suministro y recolección de flujos de proceso a la sección inferior para la limpieza del lugar)

El Ejemplo 4 se relaciona con una modalidad del montaje de la sección inferior con un sedimentador de placas inclinadas que incluye secciones conmutables para suministrar y recibir recipientes. El sedimentador de placas inclinadas y la sección inferior con los recipientes conectados se montaron como un “sistema cerrado”. Los recipientes usados fueron cristalería de múltiples usos que se esterilizó en autoclave antes de su uso. Los elementos de conexión se hicieron de tubería de silicón y c-flex, conectores de Luer y metal. La tubería de silicón y los conectores de Luer se consideraron como de un solo uso. Sin embargo, todas los recipientes y elementos de conexión también pueden ser (1) de un solo uso y (2) premontados. En el estado predeterminado, las válvulas de tres vías situadas en la sección inferior se configuraron de modo que se creará una conexión fluídica directa entre los recipientes [1], [2] y [4] y el montaje. Para la

limpieza en el lugar (CIP) se bombeó solución de hidróxido de sodio 1 M desde el recipiente suministrador ([1] en la Figura 20) en el montaje del sedimentador de placas y la sección inferior. El montaje se llenó completamente y las válvulas de muestreo (marcadas con +) se lavaron con hidróxido de sodio 1 M. El montaje se incubó durante al menos 15 minutos con hidróxido de sodio 1 M. Después del tiempo de incubación, las válvulas de tres vías situadas en la sección inferior se conmutaron de modo que se estableciera una conexión fluidica directa entre el montaje y un recipiente de recepción ([3] en la Figura 20). La solución de hidróxido de sodio 1 M se drenó al recipiente de recepción por flujo por gravedad. Durante el drenado del fluido del montaje, se proporcionó un flujo de entrada de aire vía el recipiente de recepción [6]. Cuando el montaje estaba vacío, las válvulas de tres vías se conmutaron nuevamente a la posición original creando una conexión fluidica directa entre los recipientes [1], [2] y [4] y el montaje y pudo llenarse de nuevo. El procedimiento de llenado y drenado incluyendo el lavado de las válvulas de muestreo se repitió al menos dos veces con una solución amortiguadora acuosa (por ejemplo 8 g/L de cloruro de sodio, 0.2 g/L de fosfato ácido de potasio, 1.15 g/L de fosfato de ácido de sodio, pH 7). La conclusión del procedimiento CIP se confirmó por medición de pH de las muestras tomadas de las válvulas de muestreo, donde se aceptó un pH de <7,2.

Ejemplo 5 para la “SECCIÓN INFERIOR PARA CONECTARSE A UN MONTAJE CON UN SEDIMENTADOR DE PLACAS Y UN MONTAJE CON EL SEDIMENTADOR DE PLACAS” (Separación de un sólido precipitado a varias velocidades de flujos de recolección en presencia de un aminoácido)

En el ejemplo 5, se separó una suspensión de precipitado en su fracción sólida, es decir el precipitado y su fracción fluida, es decir el sobrenadante de precipitación. La suspensión de precipitado se produjo por suplementación de una solución acuosa comprendida de Tris(hidroximetil)-aminometano 10 mM, cloruro de sodio 100 mM y 100 mg/ml del Triptófano pH 8.5 con iones fosfato 2.7 mM y iones calcio 15 mM. La fase sólida formada fue fosfato de calcio no estequiométrico. La suspensión de precipitado se transportó directa y continuamente hacia la entrada de la sección inferior en el montaje con el sedimentador de placas inclinadas. En esos ejemplos, el sedimentador de placas inclinadas se inclinó en un ángulo de $\alpha' = 30^\circ$ desde la

dirección vertical, es decir, un ángulo $\alpha = 60^\circ$ con respecto a la dirección horizontal (la dirección de la gravedad). El sedimentador de placas inclinadas se hizo de acero inoxidable donde las superficies en contacto con el fluido de proceso se electropulieron a $R_a < 0.6 \mu\text{m}$. El volumen de retención interno consistente de la sección inferior y el sedimentador de placas inclinadas con un solo canal de sedimentación era de 630 mL. Se suministró una solución de lavado hacia y se usó con la sección inferior. El fluido de lavado fue una solución acuosa que contenía Tris(hidroximetil)-aminometano 2 mM, cloruro de sodio 252 mM y cloruro de calcio 6 mM. La densidad del fluido de lavado debe ser mayor que la densidad del fluido en la suspensión de precipitado y menor que la densidad de los sólidos suspendidos para que los sólidos sedimenten del fluido donde se suspendieron originalmente en el amortiguador de lavado proporcionado en la sección inferior. Para la suspensión de precipitado y el fluido de lavado en este ejemplo, las densidades coincidieron con este criterio.

Durante la operación del montaje, el fluido pobre en sólidos se recolectó continuamente de la salida superior del montaje. Los sólidos separados se recolectaron de los canales de recolección de la sección inferior a intervalos de tiempos regulares de 15 min. La recolección de sólidos se logró mediante la acción simultánea del fluido de lavado y la bomba de recolección de sólidos a las velocidades de flujo volumétricos de 20, 40 y 60 mL/min.

Para demostrar la separación exitosa y lavado de sólido suspendido (es decir, el precipitado), se suplementó un trazador, es decir, triptófano, a la suspensión de precipitado. El transporte de las partes fluidas originalmente comprendidas en la suspensión de precipitado al fluido de lavado y de este modo los sólidos recolectados pudieron monitorearse vía medición de absorbancia sobre la base de la absorbancia máxima a 280 nm de triptófano. Las muestras para ser medidas se tomaron después de cada ciclo de recolección de sólido de los flujos de fluido que abandonan el montaje. Los datos graficados en la Figura 21 (ver también la Tabla 7) muestran el bajo rendimiento de Triptófano en los sólidos recolectados suspendidos en la solución de lavado sobre todo el intervalo de velocidades de flujo de recolección probadas. El bajo rendimiento de triptófano en el fluido de lavado corresponde al bajo transporte fluido que contienen sólido que será separado. En consecuencia, la fracción más grande de fluido presente en la fracción sólida recolectada fue amortiguador de lavado, lo cual demuestra el lavado eficiente de precipitado.

Número de ciclo de descarga a la velocidad de flujo volumétrico [-]	Flujo volumétrico [mL/min]	Rendimiento de aminoácidos en la solución de lavado que contiene los sólidos recolectados [%]
1	20	1.02
2	20	2.25
3	20	3.91
4	20	6.45
5	20	6.47
1	40	10.14
2	40	7.43
3	40	5.34
4	40	4.65
5	40	5.15
1	60	5.22
2	60	4.30
3	60	3.78
4	60	4.25
5	60	4.07

Tabla 7: Valores de rendimiento de triptófano en la fracción que contiene los sólidos recolectados (es decir el precipitado) suspendidos en el fluido de lavado obtenido a varias velocidades de flujo de recolección. El triptófano estaba originalmente comprendido en la suspensión de precipitado. El volumen de la fracción de descarga fue de 40 mL independientemente de la velocidad de flujo volumétrico de descarga.

Ejemplo 6 para la “SECCIÓN INFERIOR PARA CONECTARSE A UN MONTAJE CON UN SEDIMENTADOR DE PLACAS Y UN MONTAJE CON EL SEDIMENTADOR DE PLACAS” (Separación de un precipitado a varias velocidades de flujo de recolección en presencia de un colorante)

En el ejemplo 6, se separó una suspensión un precipitado en su fracción sólida, es decir, el precipitado y su fracción de fluido, es decir, el sobrenadante de precipitación. La suspensión de precipitado se produjo por suplementación de una solución acuosa que comprende Tris(hidroximetil)-aminometano 10 mM y cloruro de sodio 100 mM pH 8.5 con iones fosfato 2.7 mM y iones de calcio 15 mM. La suspensión de precipitado fue transportada directa y continuamente a la entrada de la sección inferior en el montaje con el sedimentador de placas inclinadas. En esos ejemplos, el sedimentador de placas inclinadas se inclinó en un ángulo $\alpha' = 30^\circ$ de la vertical. El sedimentador de placas inclinadas se hizo de acero inoxidable donde las superficies en contacto con el fluido de proceso se electropulieron a un $R_a < 0.66 \mu\text{m}$. El volumen de retención interno consistente de la sección inferior y un sedimentador de placas inclinadas con un solo canal de sedimentación fue de 630 mL. Se suministró una solución de lavado a y se usó con la sección inferior. El fluido de lavado fue una solución acuosa que contenía Tris(hidroximetil)-aminometano 2 mM, cloruro de sodio 252 mM, cloruro de calcio 6 mM y 25 mg/L de Patent Blue V, el cual tiene una absorbancia máxima a 620 nm. La densidad del fluido de lavado debe ser mayor que la densidad del fluido en la suspensión de precipitado y menor que la densidad de los sólidos suspendidos para que los sólidos sedimenten del fluido donde estaban originalmente suspendidos en el amortiguador de lavado proporcionado en la sección inferior. Para la suspensión de precipitado y el fluido de lavado en este ejemplo, las densidades coincidieron en este criterio.

Durante la operación del montaje, el fluido pobre en sólidos se recolectó continuamente de la salida superior del montaje. Los sólidos separados, se recolectaron de los canales de recolección de la sección inferior a intervalos de tiempo regulares de 15 min.

La recolección de sólidos se logró simultáneamente por la acción simultánea del fluido de lavado y la bomba de recolección de sólido a velocidades de flujo volumétricos de 20, 40 y 60 mL/min.

Para demostrar la separación y lavado exitoso del sólido suspendido (es decir, el precipitado), se suplementó un trazador, es decir el Patent Blue V al fluido de lavado. El transporte de las partes fluidas originalmente comprendidas en la suspensión de precipitado al fluido de lavado y de este modo los sólidos recolectados pudieron monitorearse vía la medición de absorbancia sobre la base de la absorbancia máxima a 620 nm del Patent Blue V. Las muestras para el análisis se

tomaron después de cada Ciclo de recolección de sólido de los flujos de fluido que abandonaban el montaje. Los datos graficados en la Figura 22 (véase también la Tabla 8) muestran alto rendimiento del Patent Blue V en los sólidos recolectados suspendidos en el fluido de lavado. Aquí, el bajo rendimiento corresponde al alto transporte del fluido que contiene el sólido que será separado. Por lo tanto, el valor de alto rendimiento apoya la separación exitosa del precipitado de la suspensión de precipitado con un eficiente lavado del precipitado recolectado.

Número de ciclo de descarga a la velocidad de flujo volumétrico [-]	Flujo volumétrico [mL/min]	Rendimiento de colorante en la solución de lavado que contiene los sólidos recolectados [%]
1	20	77.7
2	20	90.6
3	20	94.2
4	20	93.4
5	20	94.8
1	40	89.2
2	40	91.8
3	40	94.7
4	40	95.1
5	40	92.9
1	60	87.3
2	60	92.9
3	60	92.4
4	60	92.7
5	60	89.6

Tabla 8: Valores de rendimiento de los sólidos recolectados de Patent Blue V suspendidos en fluido de lavado obtenido a varias velocidades de flujo de recolección. El Patente Blue V estaba originalmente comprendido en el fluido de lavado. El volumen de la fracción de descarga fue de 40 mL independientemente de la velocidad de flujo volumétrico de descarga.

Sera evidente a aquellos expertos en el estado de la técnica que pueden hacerse varias

modificaciones y variaciones a los dispositivos y sistemas descritos sin apartarse del alcance de la descripción. Otros aspectos de la descripción serán evidentes a aquellos expertos en estado la técnica tras la consideración de la especificación y práctica de las características descritas en la pretende. Se pretende que la especificación y los ejemplos se consideren como ejemplares únicamente. Son posibles muchas variaciones y modificaciones adicionales y debe comprenderse que caen dentro del marco de la descripción.