(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. April 2024 (25.04.2024)

WIPO | PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2024/083408 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
B01F 23/40 (2022.01) *B01F 35/22* (2022.01)
B01F 35/83 (2022.01) *B01F 35/221* (2022.01)
B01F 35/21 (2022.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2023/074974

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. September 2023 (12.09.2023)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
22201978.8 17. Oktober 2022 (17.10.2022) EP

(71) Anmelder: **SARTORIUS STEDIM BIOTECH GMBH** [DE/DE]; August-Spindler-Straße 11, 37079 Göttingen (DE).

(72) Erfinder: **DIEL, Bernhard**; Forstweg 1, 37127 Dransfeld (DE). **RODENBERG, Michael**; c/o Sartorius Stedim Biotech GmbH, August-Spindler-Str. 11, 37079 Göttingen (DE).

(74) Anwalt: **GOTTSCHALD PATENTANWÄLTE PARTNERSCHAFT MBB**; Klaus-Bungert-Str. 1, 40468 Düsseldorf (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO,

(54) **Title:** METHOD AND ARRANGEMENT FOR OPERATING A CONTINUOUS DOWNSTREAM PROCESS

(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN UND ANORDNUNG ZUM BETRIEB EINES KONTINUIERLICHEN DOWNSTREAM-PROZESSES

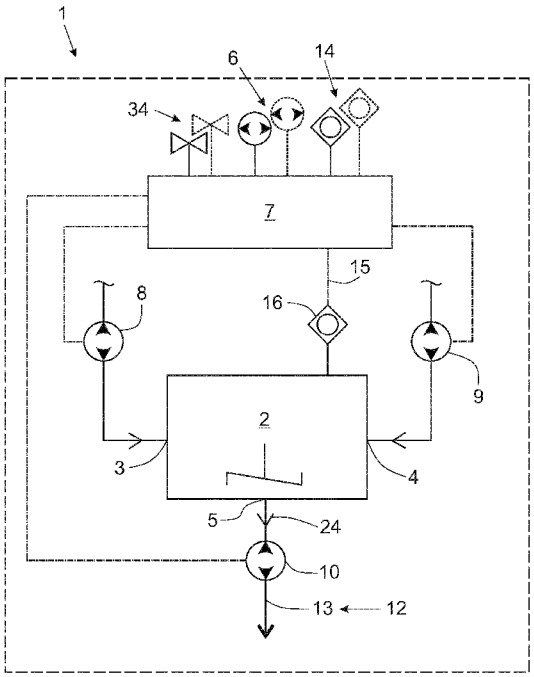


Fig. 1

(57) **Abstract:** The invention relates to a method for operating a continuous downstream process, in particular a continuous virus activation or inline dilution process, using a bio-process arrangement (1), wherein the bio-process arrangement (1) has a compensating container (2) with a first fluid inlet (3), configured for introduction of a concentrate stream, in particular a product or buffer concentrate stream, into the compensating container (2), with at least one second fluid inlet (4), configured for introduction of a diluent stream, in particular a product or buffer diluent stream, into the compensating container (2), with a fluid outlet (5), configured to discharge a liquid stream from the compensating container (2), wherein the bio-process arrangement (1) has a conveying arrangement (6) for fluid conveyance, which is allocated to the first fluid inlet (3) and to the second fluid inlet (4) for conveying in each case at least one liquid stream into the compensating container (2), and is allocated to the fluid outlet (5) for conveying a liquid stream out of the compensating container (2), and wherein the bio-process arrangement (1) has an electronic process control (7). It is proposed that the electronic process control (7) adapts, by controlling the conveying arrangement (6) in an open-loop and/or closed-loop manner, a fill level in the compensating container (2) such that a predefined minimum fill level in the compensating container (2) is always reached.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses, insbesondere eines kontinuierlichen Vireninaktivierungs- oder Inline-Verdünnungsprozesses, unter Verwendung einer Bioprozessanordnung (1), wobei die Bioprozessanordnung (1) einen Ausgleichsbehälter (2) aufweist, mit einem ersten Fluideinlass (3), eingerichtet zum Einleiten eines Konzentratstroms, insbesondere eines

WO 2024/083408 A1

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

Produkt- oder Puffer-Konzentratstroms, in den Ausgleichsbehälter (2), mit mindestens einem zweiten Fluideinlass (4), eingerichtet zum Einleiten eines Verdünnerstroms, insbesondere eines Produkt- oder Puffer-Verdünnerstroms, in den Ausgleichsbehälter (2), mit einem Fluidauslass (5), eingerichtet zum Ausleiten eines Flüssigkeitsstroms aus dem Ausgleichsbehälter (2), wobei die Bioprozessanordnung (1) eine Förderanordnung (6) zur Fluid-Förderung aufweist, die dem ersten Fluideinlass (3) und dem zweiten Fluideinlass (4) zur Förderung jeweils mindestens eines Flüssigkeitsstroms in den Ausgleichsbehälter (2), und dem Fluidauslass (5) zur Förderung eines Flüssigkeitsstroms aus dem Ausgleichsbehälter (2), zugeordnet ist, und wobei die Bioprozessanordnung (1) eine elektronische Prozesskontrolle (7) aufweist. Es wird vorgeschlagen, dass die elektronische Prozesskontrolle (7) durch Steuerung und/oder Regelung der Förderanordnung (6) einen Füllstand im Ausgleichsbehälter (2) derart anpasst, dass ein vordefinierter Mindest-Füllstand im Ausgleichsbehälter (2) nicht unterschritten wird.

VERFAHREN UND ANORDNUNG ZUM BETRIEB EINES KONTINUIERLICHEN DOWNSTREAM-PROZESSES

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses gemäß dem Oberbegriff von Anspruch 1, eine Bioprozessanordnung zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses gemäß Anspruch 25, eine elektronische Prozesskontrolle der vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung gemäß Anspruch 26, die Verwendung einer elektronischen Prozesskontrolle zur Umsetzung eines vorschlagsgemäßen Verfahrens gemäß Anspruch 28, ein Computerprogramm für die vorschlagsgemäße elektronische Prozesskontrolle gemäß Anspruch 29 sowie ein computerlesbares Speichermedium zur Speicherung des Computerprogramms gemäß Anspruch 30.

Das in Rede stehende Verfahren zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses, insbesondere eines kontinuierlichen Vireninaktivierungs- oder Inline-Verdünnungsprozesses, findet Anwendung im Rahmen eines Bioprozesses zur Herstellung und/oder zur Qualitätskontrolle biopharmazeutischer Bioprodukte, insbesondere Proteine, Vektoren, Zellen und dergleichen, wodurch ein kontinuierlicher Strom aus einer vorgelagerten Einheit, insbesondere einer vorgelagerten Chromatographieeinheit für eine nachgeschaltete Einheit, insbesondere nachgeschaltete Chromatographie- oder Filtrationseinheit, bereitgestellt werden kann.

„Downstream-Prozess“ bezeichnet in der Verfahrenstechnik alle Verfahren, die zur Abtrennung und Reinigung von Fermentationsprodukten aus einer Fermentationsbrühe eines biotechnologischen Prozesses angewandt werden. Dieser Begriff umfasst mechanische, thermische, elektrische und physiko-chemische Verfahren.

Der Begriff „Bioprozess“ meint hier biotechnologische und biopharmazeutische Prozesse, die in die Herstellung therapeutischer Bioprodukte involviert sind, wie beispielsweise Impfstoffe, Biologics, Komponenten für Zell- oder Gentherapie, oder nicht-therapeutischer Bioprodukte wie Pigmente, Biotreibstoffe oder Nährstoffe. Solche Bioprodukte können entweder durch lebende Zellen produziert werden oder die Zelle selbst kann das Bioprodukt darstellen oder das Bioprodukt kann das Resultat einer zellfreien Produktion sein, welche auf Zellkomponenten basiert, die entweder natürlichen oder nicht-natürlichen Ursprungs sind.

In der biopharmazeutischen Industrie geht der Trend in Richtung Intensivierung von Prozessen, wodurch immer häufiger kontinuierliche Prozessschritte implementiert werden. Bei einer Batch-Produktion, wie sie routinemäßig und in standardisierter Form durchgeführt wird, durchläuft das Produkt satzweise einen Prozessschritt nach dem anderen und wird nach jedem dieser Schritte in Lagerbehältern gesammelt. Diese Vorgehensweise kann sowohl die Nutzung der Bioprozessanordnung als auch die Produktivität des Prozesses einschränken. Eine kontinuierliche Prozessführung bedeutet hingegen, dass das Produkt mehrere Herstellungsschritte ohne Unterbrechung durchläuft. Kontinuierliche Verfahren ermöglichen es somit, die einzelnen Arbeitsschritte in deutlich kleinerem Maßstab durchzuführen, sodass sich Verbrauchsmaterialien, wie Puffer, Lösungsmittel und dergleichen, einsparen und selbst größere Prozesse im Single-Use-Format durchführen lassen. Die geringere Anzahl und Größe an Lagerbehältern führt zudem zu einer kürzeren Verweildauer des Produkts im Bioprozess.
Die Vorteile einer kontinuierlichen Herstellung liegen insbesondere in einer bisher nicht erreichten Kontrolle der Produktqualität und einer besseren Agilität und Flexibilität im Umgang mit den Produktanforderungen. Ein weiterer Vorteil ist das aufgrund der kleineren Anlagenauslegung erheblich verringerte Scale-Up-Risiko. Die kontinuierliche Herstellung birgt folglich insgesamt ein großes Potenzial zur Steigerung der Wirtschaftlichkeit bei Bioprozessen.

Im Rahmen der Prozessintensivierung werden zunehmend neue Verfahren wie Single-Use Zentrifugation, Tangential Flow Filtration (TFF) oder Rapid Cycling Chromatography (RCC) entwickelt, die alle darauf abzielen, einen kontinuierlichen Produktstrom zu erzielen und damit die im Downstream-Prozess angewendeten Prozessschritte möglichst raum- und kostensparend zu gestalten.

Im Anschluss an einen ersten Chromatographieschritt, insbesondere einen Protein-A-Affinitätschromatographieschritt, erfolgt regelmäßig ein erster Virusinaktivierungsschritt. Die Implementierung eines kontinuierlichen Virusinaktivierungsschritts stellt eine Herausforderung für die Prozessentwicklung im Rahmen der Prozessintensivierung dar.

Das bekannte Verfahren zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses (EP 2 867 359 B1), von dem die Erfindung ausgeht, dient zur semi-

kontinuierlichen Inaktivierung von Viren während eines Proteinproduktionsprozesses, wobei die Notwendigkeit der Verwendung großer Lagertanks zur Vireninaktivierung entfällt. Dies liegt darin begründet, dass kleinere, gerührte Mischtanks für die Vireninaktivierung eingesetzt werden, wodurch bessere Bedingungen für das Produkt geschaffen sowie Bauraum eingespart werden kann. Des Weiteren kann die Inkubationszeit zur vollständigen Vireninaktivierung von mindestens einer Stunde zu höchstens einer Stunde verkürzt werden.

Somit handelt es sich jedoch ebenfalls nicht um ein kontinuierliches Verfahren, da dort ein Protein-A-Eluat unter Verwendung eines Mischtanks mit einem virusinaktivierenden Mittel inkubiert wird, wobei eine vollständige Virusinaktivierung immer noch bis zu einer Stunde dauern kann. Während dieser Zeit muss das das Zielprotein beinhaltende Protein-A-Eluat, vergleichbar zu herkömmlichen Batch-Prozessen, mit einem virusinaktivierenden Mittel für längere Zeit inkubiert und gerührt werden, bevor es zum nächsten Prozessschritt übergeht. Dies kann problematisch werden, da Bioprodukte aus Bioprozessen, die grundsätzlich empfindlich sind, wie zum Beispiel ein Antikörper, aufgrund einer zu langen Lagerzeit bzw. Prozesszeit zerstört werden können. Je länger der Zeitraum einer gerührten Inkubation des Bioprodukts, insbesondere des Zielproteins, mit virusinaktivierenden Mitteln desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer Zerstörung des Bioprodukts durch die auftretenden mechanischen Kräfte des Rührers sowie der zersetzenden Wirkung virusinaktivierender Mittel.

Ähnliche Herausforderungen ergeben sich bei der Implementierung eines kontinuierlichen Inline-Verdünnungsprozesses, bei denen zwei oder mehrere Flüssigkeiten miteinander vermischt werden. Aktuell wird das Mischen zum Beispiel von Puffern oder Medien, insbesondere für Downstream-Prozesse, häufig satzweise praktiziert. Dabei wird ein Behälter mit der zu mischenden Grundflüssigkeit befüllt und anschließend einzumischende Bestandteile hinzugegeben und mit einem Mischer so lange gemischt, bis der erwünschte Misch- oder Lösungsgrad erreicht ist, um dann die fertige Lösung weiter zu verarbeiten.

Vergleichbar zu der oben beschriebenen Problematik bei einer Vireninaktivierung, hat der Einsatz von solchen Zwischenbehältnissen jedoch auch hier den entscheidenden Nachteil, dass Prozessabläufe durch einen Mischprozess mittels Mischtank, bei dem die Mischung satzweise abläuft, unterbrochen werden.

Dies geht mit größerem Zeit-, Platz- und Anlagenaufwand einher, was wiederum höhere Kosten verursacht sowie die Wirtschaftlichkeit von Bioprozessen mindert.

Aus diesem Grund sollen Mischprozesse bevorzugt nicht in Zwischenbehältnissen, sondern „inline“, das heißt innerhalb einer Leitung der Leitungsanordnung, realisiert werden, sodass aktuell bevorzugt statische Mischelemente zum Inline-Mischen verwendet werden. Ein bekanntes Verfahren zum Betreiben eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses, insbesondere eines kontinuierliche Inline-Verdünnungsprozesses (WO 2015 117 884 A1), umfasst eine erste und mindestens eine zweite Chromatographiesäule, mehrere Puffergefäße und ein zusätzliches Inline-Verdünnungssystem, aufweisend einen Einlass und einen Bioprozessauslass. Das zusätzliche Inline-Verdünnungssystem erfordert jedoch zusätzliche Fertigungsfläche und führt zu erhöhten Materialkosten, einer höheren strukturellen Komplexität sowie höheren Wartungskosten.

Im Ergebnis sorgen die bekannten Verfahren für eine lediglich limitierte Effizienz bezüglich der langen, das Bioprodukt gefährdenden Prozesszeiten einerseits sowie bezüglich der Herstellungskosten sowie der Fertigungsflächennutzung andererseits. Ganz allgemein gestaltet sich die Durchführung des bekannten Verfahrens zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses, insbesondere eines kontinuierlichen Vireninaktivierungs- oder Inline-Verdünnungsprozesses, relativ aufwendig.

Der Erfindung liegt das Problem zugrunde, das bekannte Verfahren zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses derart auszugestalten und weiterzubilden, dass dessen Durchführung vereinfacht wird.

Das obige Problem wird bei einem Verfahren zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses gemäß dem Oberbegriff von Anspruch 1 durch die Merkmale des kennzeichnenden Teils von Anspruch 1 gelöst.

Wesentlich ist die grundsätzliche Überlegung, dass die elektronische Prozesskontrolle durch eine Steuerung und/oder Regelung der Förderanordnung einen Füllstand im Ausgleichsbehälter zur Vermeidung einer Unterschreitung eines Mindest-Füllstands anpasst, um dadurch einen kontinuierlichen Flüssigkeitsstrom aus der Bioprozessanordnung zu gewährleisten.

Der Begriff „Ausgleichsbehälter“ ist vorliegend breit zu verstehen und meint hier jedes Gefäß oder Behältnis, das zum Halten von Flüssigkeiten eingerichtet ist. Dieser kann aus biegeschlaffen oder starren Materialien, insbesondere aus Metall, Glas, Kunststoff oder dergleichen, ausgelegt sein. Zusätzlich oder alternativ kann der Ausgleichsbehälter zur mehrfachen Benutzung oder als single-use Behälter ausgestaltet sein.

Der besondere Aufbau des vorschlagsgemäßen Verfahrens zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses hat den Vorteil, einen, insbesondere diskontinuierlichen, Flüssigkeitsstrom aus einem vorgeschalteten Prozessschritt, insbesondere einem vorgeschalteten Protein-A-Chromatographieschritt, der bezüglich des Volumens und der Produktkonzentration schwanken kann, bei dem also beispielsweise zeitweise gar kein Flüssigkeitsstrom fließt und bei dem üblicherweise die Produktkonzentration während der Chromatographiephasen schwanken kann, in einen kontinuierlichen Flüssigkeitsstrom umzuwandeln und diesen Flüssigkeitsstrom im Anschluss an einen vorschlagsgemäßen kontinuierlichen Downstream-Prozesses, insbesondere einen kontinuierlichen Vireninaktivierungs- oder Inline-Verdünnungsprozess, in einen nachgeschalteten Prozessschritt kontinuierlich abzugeben.

Der Begriff „kontinuierlicher Flüssigkeitsstrom“ meint hier einen Flüssigkeitsstrom, der nicht unterbrochen wird, beispielsweise durch Inkubation in einem Behälter oder dergleichen, der jedoch hinsichtlich der Fließgeschwindigkeit variieren kann.

Im Einzelnen wird vorgeschlagen, dass die elektronische Prozesskontrolle durch Steuerung und/oder Regelung der Förderanordnung einen Füllstand im Ausgleichsbehälter derart anpasst, dass ein vordefinierter Mindest-Füllstand im Ausgleichsbehälter nicht unterschritten wird.

Nach einer bevorzugten Ausgestaltung nach Anspruch 2 passt die elektronische Prozesskontrolle einen Füllstand im Ausgleichsbehälter derart an, dass ein vordefinierter Ziel-Füllstand erreicht wird oder der Füllstand in einem Ziel-Füllstandsbereich gehalten wird. Dies ermöglicht es dem Nutzer, nicht nur ein Leerlaufen des Ausgleichsbehälters zu vermeiden, sondern zusätzlich einen

vordefinierten Ziel-Füllstand einzustellen. Dieser liegt vorzugsweise oberhalb des Mindest-Füllstands und wird insbesondere wieder eingestellt, nachdem der Füllstand unter den Ziel-Füllstand abgesunken ist oder diesen überschritten hat.

Die bevorzugten Ausgestaltungen gemäß Anspruch 3 oder 4 betreffen Details der der Förderanordnung zugeordneten, mindestens einen Fördervorrichtung und ermöglichen auf einfache Weise eine flexible Fluid-Kontrollierbarkeit.

Der Begriff „Förderanordnung“ ist vorliegend breit zu verstehen und meint hier jede Art von Anordnung, die zur Förderung und/oder Anpassung, insbesondere Unterbrechung, der Förderung von Flüssigkeiten eingerichtet ist, insbesondere Pumpenanordnungen mit mindestens einer Pumpe und/oder Ventilanordnungen mit mindestens einem Ventil. Eine solche Pumpe und ein solches Ventil bilden dann jeweils eine „Fördervorrichtung“ der Förderanordnung. Vorzugsweise sind solche Fördervorrichtungen gemeint, die als Dosierpumpen, insbesondere als Schlauchpumpen, Drehkolbenpumpen oder Membranpumpen, ausgestaltet sind. Insbesondere sind solche Ventile gemeint, welche zur Herstellung einer selektiven und quantitativen fluidtechnischen Verbindung eingerichtet sind, vorzugsweise Stetigventil, Regelventil oder dergleichen.

Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung nach Anspruch 5 leitet die elektronische Prozesskontrolle in einer Überwachungsroutine einen Ist-Wert für einen Füllstandsparameter im Ausgleichsbehälter von den Prozessdaten ab. In Abhängigkeit einer Abweichung zwischen dem abgeleiteten Ist-Wert für den Füllstandsparameter und einem vordefinierten Mindest-Füllstand im Ausgleichsbehälter entsprechenden vordefinierten Mindest-Wert für den Füllstandsparameter passt die elektronische Prozesskontrolle die Förderleistung der ersten, zweiten und/oder dritten Fördervorrichtung zum Verhindern eines Unterschreitens des Mindest-Füllstands an. Diese Ausgestaltung ermöglicht es der elektronischen Prozesskontrolle auf jegliche Abweichung vom Mindest-Füllstand zu reagieren und dessen Unterschreiten durch Anpassung der entsprechenden Pumpen zu verhindern. Alternativ erfolgt die Anpassung in Abhängigkeit einer Abweichung zwischen dem abgeleiteten Ist-Wert für den Füllstandsparameter und einem dem vordefinierten Ziel-Füllstand im Ausgleichsbehälter entsprechenden vordefinierten Ziel-Wert für den Füllstandsparameter die Förderleistung der ersten, zweiten und/oder dritten Fördervorrichtung zur Erreichung des Ziel-Füllstands oder in

Abhängigkeit einer Abweichung zwischen dem abgeleiteten Ist-Wert für den Füllstandsparameter und einem vordefinierten Grenzwert des vordefinierten Ziel-Füllstandsbereichs im Ausgleichsbehälter die Förderleistung der ersten, zweiten und/oder dritten Fördervorrichtung zum Halten des Füllstands im Ziel-Füllstandsbereich.

Nach einer besonders bevorzugten Ausgestaltung gemäß Anspruch 6 erzeugt die elektronische Prozesskontrolle aus den Prozessdaten ein erstes Modell. Der Grad der Anpassung der Förderleistung wird von diesem ersten Modell abgeleitet. Diese Ausgestaltung bietet den Vorteil, dass das Verfahren durch eine Anpassung der Förderleistung der ersten, zweiten und/oder dritten Fördervorrichtung nicht nur regelbar ist, sondern diese Regelung durch das zugrundeliegende erste Modell automatisiert vorgenommen werden kann.

Das erste Modell repräsentiert basierend auf den enthaltenen Prozessdaten die Abhängigkeit zwischen dem Füllstandsparameter im Ausgleichsbehälter einerseits und der Förderleistung der ersten, zweiten und/oder dritten Fördervorrichtung andererseits.

Nach einer bevorzugten Ausgestaltung gemäß Anspruch 7 weist die Bioprozessanordnung einen ersten Bioprozesseinlass und eine diesem zugeordnete, vierte Fördervorrichtung auf, welche zur dosierten Abgabe eines Flüssigkeitsstroms in die Leitungsanordnung eingerichtet ist. Über den zusätzlichen Bioprozesseinlass kann ein weiterer Flüssigkeitsstrom zugeführt werden. Diese Ausgestaltung eröffnet die Möglichkeit der Erzeugung eines reaktiven Flüssigkeitsstroms zur Anpassung eines weiteren Parameters auf besonders einfache Art und Weise ohne die Leistungsfähigkeit im Übrigen zu beeinträchtigen.

Nach einer weiter bevorzugten Ausgestaltung gemäß Anspruch 8 wird im Ausgleichsbehälter der Konzentratstrom mit dem Verdünnerstrom zu einem ersten, einen Zielfaktor beinhaltenden Flüssigkeitsstrom zusammengeführt und anschließend in einem genau vordefinierten Volumenverhältnis mit einem zweiten Flüssigkeitsstrom zu einem dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom zusammengeführt. Durch diese einfache Prozessführung können vordefinierte, insbesondere vireninaktivierende oder pufferverdünnende, Bedingungen auf besonders einfache Weise hergestellt werden.

Nach einer weiter bevorzugten Ausgestaltung gemäß Anspruch 9 weist die Bioprozessordnung mindestens einen Mischer zur Durchmischung des dritten, reaktiven Flüssigkeitsstroms auf. Dieser ermöglicht die Homogenisierung eines Zielparameters, insbesondere des pH oder der Leitfähigkeit, auf besonders einfache Art.

Eine besonders bevorzugte Ausgestaltung gemäß Anspruch 10 zeigt, dass die Bioprozessanordnung stromabwärts des Mischers eine Verweilzeitanordnung zum Vorsehen einer Mindestverweildauer eines Flüssigkeitsstroms aufweist. Diese Verweilzeitanordnung stellt die benötigte Inkubationszeit eines Flüssigkeitsstroms, insbesondere mit vireninaktivierenden Mitteln, auf besonders einfache Weise sicher.

Nach den weiter bevorzugten Ausgestaltungen gemäß Anspruch 11 und 12, erzeugt die Sensoranordnung Prozessdaten, in welche Flüssigkeitsparameter des ersten, einen Zielfaktor beinhaltenden Flüssigkeitsstrom sowie Flüssigkeitsparameter des dritten, reaktiven Flüssigkeitsstroms einfließen. Basierend auf einem durch die Messung ermittelten Ist-Wert für den Flüssigkeitsparameter führt die elektronische Prozesskontrolle eine Vireninaktivierungsroutine aus, um einen Ziel-Wert für den Flüssigkeitsparameter, insbesondere einen Ziel-pH oder eine Ziel-Leitfähigkeit, in einem Flüssigkeitsstrom anzupassen. Dies erlaubt die stetige Anpassung eines andernfalls abweichenden Wertes, insbesondere durch eine Anpassung der Säurekonzentration oder durch eine Anpassung der Pufferkonzentration, um diesen möglichst konstant zu halten und ermöglicht dadurch eine kontinuierliche Vireninaktivierung bzw. eine kontinuierliche Inline-Verdünnung auf besonders effiziente Weise.

Eine weiter bevorzugte Ausgestaltung gemäß Anspruch 13 betrifft eine Entsorgungsleitung, die zum Ausleiten eines Flüssigkeitsstroms aus der Bioprozessanordnung eingerichtet ist. Diese Variante bietet den Vorteil, dass Flüssigkeitsströme oder Teile davon, die nicht weiter durch die Bioprozessanordnung geleitet werden sollen, umgeleitet und insbesondere zur weiteren Verwendung aus der Bioprozessanordnung ausgeleitet oder entsorgt werden können. Dadurch wird ein sog. Priming des Systems, d.h. das Fluten der Leitungsanordnung mit Puffer, ein Entsorgen von nicht weiter benötigten (Teil-)Flüssigkeitsströmen und/oder

dergleichen ermöglicht und ganz allgemein die Flexibilität des vorschlagsgemäßen Verfahrens erhöht. Zu diesen Zwecken ist gemäß Anspruch 14 zur selektiven fluidtechnischen Verbindung der jeweiligen Leitung mit der Leitungsanordnung im Übrigen eine Ventilanordnung mit mindestens einem Ventil vorgesehen.

Die weiter bevorzugte Ausgestaltung gemäß Anspruch 15 betrifft die Ausgestaltung der Bioprozessanordnung mit einem zweiten Bioprozesseinlass, dem eine fünfte Fördervorrichtung zugeordnet ist, wodurch ein vierter, neutralisierender Flüssigkeitsstrom eingeleitet und zur Erzeugung eines fünften, resultierenden Flüssigkeitsstrom mit dem dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom zusammengeführt wird. Dies bietet den Vorteil einer besonders einfachen Neutralisierung der insbesondere vireninaktivierenden Bedingungen.

Besonders bevorzugte Ausgestaltungen von Fördervorrichtungen zur dosierten Abgabe eines Flüssigkeitsstroms sind in Anspruch 16 angegeben.

Die weiter bevorzugte Ausgestaltung gemäß Anspruch 17 weist die Bioprozessanordnung mindestens einen zweiten Mischer auf, der zur Durchmischung des fünften, resultierenden Flüssigkeitsstroms eingerichtet ist. Dieser Mischer ermöglicht die Homogenisierung der neutralisierenden Bedingungen, insbesondere des pH, auf besonders einfache Art und erlaubt einen kontinuierlichen Betrieb des Prozesses.

Die bevorzugten Ausgestaltungen gemäß den Ansprüchen 18 und 19 betreffen die bevorzugten Messpositionen sowie Messparameter der Sensoren der Sensoranordnung, sodass Prozessdaten auf besonders einfache und effiziente Weise erzeugt werden können. Darüber hinaus führt die elektronische Prozesskontrolle eine Neutralisationsroutine aus, um einen Ziel-Wert für einen Flüssigkeitsparameter, insbesondere den pH oder die Leitfähigkeit, in einem Flüssigkeitsstrom anzupassen. Dies erlaubt die stetige Anpassung eines andernfalls abweichenden Wertes, insbesondere durch eine Anpassung der Basenkonzentration oder durch eine Anpassung der Pufferkonzentration, um diesen möglichst konstant zu halten und ermöglicht dadurch eine kontinuierliche Vireninaktivierung bzw. eine kontinuierliche Inline-Verdünnung auf besonders effiziente Weise.

Nach einer weiter bevorzugten Ausgestaltung gemäß Anspruch 20 erzeugt die elektronische Prozesskontrolle aus den Prozessdaten ein zweites Modell und der Grad der Anpassung der Förderleistung der vierten/und oder fünften Fördervorrichtung wird von diesem zweiten Modell abgeleitet. Diese Ausgestaltung bietet den Vorteil, dass das Verfahren nicht nur regelbar ist, sondern diese Regelung zur besonders einfachen Umsetzung eines kontinuierlichen Vireninaktivierungs- oder Inline-Verdünnungsprozesses durch das zugrundeliegende zweite Modell automatisiert vorgenommen werden kann.

Gemäß der bevorzugten Ausgestaltung gemäß Anspruch 21 ist das erste Modell und/oder das zweite Modell ein statistisches oder analytisches Modell. Dies sorgt für eine besondere Flexibilität in der Anwendbarkeit sowie Effizienz des vorschlagsgemäßen Verfahrens.

Die bevorzugte Ausgestaltung gemäß Anspruch 22 betrifft das kontinuierliche Verlassen eines Flüssigkeitsstroms aus der Bioprozessanordnung und untermauert die Verbindbarkeit des vorschlagsgemäßen Prozesses mit einem nachgeschalteten, vorzugsweise kontinuierlichen, Prozess auf besonders einfache Weise.

Die bevorzugte Ausgestaltung gemäß Anspruch 23 betrifft die Ausgestaltung des ersten und/oder zweiten Mischers. Bevorzugt wird eine Kreiselpumpe zur dynamischen Inline-Mischung verwendet, die, im Vergleich zum bestimmungsgemäßen Betrieb, in entgegengesetzter Fließrichtung durchströmt wird. Diese Ausgestaltung eröffnet die Möglichkeit, dass das entgegen der bestimmungsgemäßen Richtung rotierende Laufrad der Kreiselpumpe als Mischer tätig wird, was es ermöglicht, eine variable Mischleistung durch Drehzahlregelung einzustellen ohne eine Druckerhöhung im System zu verursachen.

Nach einer ebenfalls bevorzugten Ausgestaltung gemäß Anspruch 24 wird das vorschlagsgemäße Verfahren in Kombination mit Chromatographieverfahren und/oder mit Filtrationsverfahren durchgeführt. Dies bietet die Möglichkeit der einfachen Einbindung des vorschlagsgemäßen Verfahrens in einen bereits bestehenden Prozess.

Nach einer weiteren Lehre gemäß Anspruch 25, der eigenständige Bedeutung zukommt, wird eine Bioprozessanordnung zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses, insbesondere eines kontinuierlichen Vireninaktivierungs- oder Inline-Verdünnungsprozesses, während eines Bioprozesses beansprucht, wobei die Bioprozessanordnung einen Ausgleichsbehälter aufweist, mit einem ersten Fluideinlass, eingerichtet zum Einleiten eines Konzentratstroms, insbesondere eines Produkt- oder Puffer-Konzentratstroms, in den Ausgleichsbehälter, mit mindestens einem zweiten Fluideinlass, eingerichtet zum Einleiten eines Verdünnerstroms, insbesondere eines Produkt- oder Puffer-Verdünnerstroms, in den Ausgleichsbehälter, mit einem Fluidauslass, eingerichtet zum Ausleiten eines Flüssigkeitsstroms aus dem Ausgleichsbehälter, wobei die Bioprozessanordnung eine Förderanordnung zur Fluid-Förderung aufweist, die dem ersten Fluideinlass und dem zweiten Fluideinlass zur Förderung jeweils mindestens eines Flüssigkeitsstroms in den Ausgleichsbehälter, und dem Fluidauslass zur Förderung eines Flüssigkeitsstroms aus dem Ausgleichsbehälter, zugeordnet ist, und wobei die Bioprozessanordnung eine elektronische Prozesskontrolle aufweist. Auf alle Ausführungen zum vorschlagsgemäßen Verfahren zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses darf insoweit verwiesen werden.

Im Einzelnen wird dabei vorgeschlagen, dass beim bestimmungsgemäßen Betrieb der Bioprozessanordnung die elektronische Prozesskontrolle durch Steuerung und/oder Regelung der Förderanordnung einen Füllstand im Ausgleichsbehälter derart anpasst, dass ein vordefinierter Mindest-Füllstand im Ausgleichsbehälter nicht unterschritten wird.

Nach einer weiteren Lehre gemäß Anspruch 26, der eigenständige Bedeutung zukommt, wird eine elektronische Prozesskontrolle der vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung beansprucht. Auf alle Ausführungen zum vorschlagsgemäßen Verfahren zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses und zur vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung darf insoweit verwiesen werden.

Nach einer bevorzugten Ausgestaltung gemäß Anspruch 27 weist die elektronische Prozesskontrolle ein Datenprozessierungssystem zur Realisierung eines vorschlagsgemäßen Verfahrens auf.

Nach einer weiteren Lehre gemäß Anspruch 28, der eigenständige Bedeutung zukommt, wird die Verwendung einer elektronischen Prozesskontrolle zur Umsetzung eines vorschlagsgemäßen Verfahrens beansprucht. Auf alle Ausführungen zum vorschlagsgemäßen Verfahren zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses, zur vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung und zur vorschlagsgemäßen elektronischen Prozesskontrolle darf insoweit verwiesen werden.

Nach einer weiteren Lehre gemäß Anspruch 29, der eigenständige Bedeutung zukommt, wird ein Computerprogramm für die vorschlagsgemäße elektronische Prozesskontrolle beansprucht. Auf alle Ausführungen zum vorschlagsgemäßen Verfahren zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses, zur vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung, zur vorschlagsgemäßen elektronischen Prozesskontrolle und zur vorschlagsgemäßen Verwendung darf insoweit verwiesen werden.

Nach einer weiteren Lehre gemäß Anspruch 30, der eigenständige Bedeutung zukommt, wird ein computerlesbares Speichermedium zur Speicherung des vorschlagsgemäßen Computerprogramms beansprucht. Auf alle Ausführungen zum vorschlagsgemäßen Verfahren zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses, zur vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung, zur vorschlagsgemäßen elektronischen Prozesskontrolle, zur vorschlagsgemäßen Verwendung und zum vorschlagsgemäßen Computerprogramm darf insoweit verwiesen werden.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand einer lediglich Ausführungsbeispiele darstellenden Zeichnung näher erläutert. In der Zeichnung zeigt

Fig. 1 ein Ausführungsbeispiel eines vorschlagsgemäßen Verfahrens zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses,

Fig. 2 ein weiteres Ausführungsbeispiel eines vorschlagsgemäßen Verfahrens zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses, insbesondere eines kontinuierlichen Vireninaktivierungsprozesses,

Fig. 3 ein Flussdiagramm, dass das bevorzugte Arbeitsprinzip des vorschlagsgemäßen Verfahrens gemäß Fig. 1 darstellt.

In Fig. 1 ist ein vorschlagsgemäßes Verfahren zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses, insbesondere eines kontinuierlichen Vireninaktivierungs- oder Inline-Verdünnungsprozesses, dargestellt. Dieses findet Einsatz im Downstream-Prozess eines Bioprozesses unter Verwendung einer Bioprozessanordnung 1, insbesondere bei der Produktion, Aufreinigung und/oder Qualitätskontrolle biopharmazeutischer Produkte, wie beispielsweise während der Produktion eines Proteins. Solche Proteine können Wachstumsfaktoren, Hormone, Enzyme und insbesondere Antikörper, Antikörperderivate oder dergleichen sein. Das vorschlagsgemäße Verfahren kann dazu verwendet werden, sicherzustellen, dass ein biopharmazeutisches Produkt keine aktiven Viruspartikel jeglichen Typs oberhalb eines durch beispielsweise den Hersteller und/oder Zulassungsbehörden, etc. festgelegten, bestimmten Schwellenwerts, insbesondere überhaupt keine aktiven Viruspartikel, enthält. Alternativ kann das vorschlagsgemäße Verfahren zur kontinuierlichen Inline-Verdünnung, insbesondere von Puffern, verwendet werden.

Das Zielprotein kann dabei entweder direkt oder indirekt aus einem Bioreaktor stammen, insbesondere nachdem prozessierende Schritte, insbesondere Schritte des Downstream-Prozesses, wie Filtration, Präzipitation, und/oder chromatographische Auftrennungsschritte oder dergleichen, durchgeführt wurden. Solche chromatographischen Schritte können beispielsweise affinitätschromatographische Schritte sein, insbesondere affinitätschromatographische Schritte unter Verwendung von Protein A.

Die Bioprozessanordnung 1 weist dabei einen Ausgleichsbehälter 2 auf, mit einem ersten Fluideinlass 3, eingerichtet zum Einleiten eines Konzentratstroms, insbesondere eines Produkt- oder Puffer-Konzentratstroms, in den Ausgleichsbehälter 2, und mit mindestens einem zweiten Fluideinlass 4, eingerichtet zum Einleiten eines Verdünnerstroms, insbesondere eines Produkt- oder Puffer-Verdünnerstroms, in den Ausgleichsbehälter 2. Der Ausgleichsbehälter 2 ist hier und vorzugsweise ein gerührter Ausgleichsbehälter 2, wie in Fig. 1 und Fig. 2 dargestellt und ist daher zur Homogenisierung eingerichtet.

Der Begriff „Produkt-Konzentratstrom“ meint hier einen Flüssigkeitsstrom, der im Wesentlichen Produkt aus einem vorgelagerten Prozessschritt enthält, insbesondere Eluat aus einem vorgelagerten Chromatographieschritt.

Der Begriff „Puffer-Konzentratstrom“ meint hier einen Flüssigkeitsstrom, der im Wesentlichen Puffer enthält, insbesondere einen konzentrierten Puffer, welcher zur weiteren Verwendung im Bioprozess inline verdünnt wird.

Der Begriff „Produkt-Verdünnerstrom“ meint hier einen Flüssigkeitsstrom, der im Wesentlichen Lösungsmittel enthält, welches zur Verdünnung eines Produkts aus einem vorgelagerten Prozessschritt eingerichtet ist, insbesondere Puffer, der für das jeweilige Produkt geeignet ist.

Der Begriff „Puffer-Verdünnerstrom“ meint hier einen Flüssigkeitsstrom, der im Wesentlichen Lösungsmittel enthält, welches zur Verdünnung eines Puffers eingerichtet ist, insbesondere Wasser.

Die Bioprozessanordnung 1 weist einen Fluidauslass 5, eingerichtet zum Ausleiten eines Flüssigkeitsstroms aus dem Ausgleichsbehälter 2, auf. Des Weiteren weist die Bioprozessanordnung 1 eine Förderanordnung 6 zur Fluid-Förderung auf, die dem ersten Fluideinlass 3 und dem zweiten Fluideinlass 4 zur Förderung jeweils mindestens eines Flüssigkeitsstroms in den Ausgleichsbehälter 2, und dem Fluidauslass 5 zur Förderung eines Flüssigkeitsstroms aus dem Ausgleichsbehälter 2, zugeordnet ist. Darüber hinaus weist die Bioprozessanordnung 1 eine elektronische Prozesskontrolle 7 auf.

Der Begriff „Fluid-Förderung“ ist vorliegend breit zu verstehen und meint jede Art von Förderung und/oder Anpassung, insbesondere Unterbrechung, der Förderung von Fluiden, insbesondere Flüssigkeiten.

Wesentlich beim vorschlagsgemäßen Verfahren ist nun, dass die elektronische Prozesskontrolle 7 durch Steuerung und/oder Regelung der Förderanordnung 6 einen Füllstand im Ausgleichsbehälter 2 derart anpasst, dass ein vordefinierter Mindest-Füllstand im Ausgleichsbehälter 2 nicht unterschritten wird. Dies gewährleistet einen aus der Bioprozessanordnung 1 ausleitbaren kontinuierlichen Flüssigkeitsstrom (Fig. 1).

Der Begriff „Mindest-Füllstand“ ist vorliegend breit zu verstehen und meint vorzugsweise jede Art von Füllstand im Ausgleichsbehälter, der, vorzugsweise durch einen Benutzer, als minimaler Füllstand definiert wurde. Gemäß einer besonders bevorzugten Ausgestaltung ist der Mindest-Füllstand vorzugsweise weniger als 50 %, weiter vorzugsweise weniger als 25 %, weiter vorzugsweise weniger als 10 %, weiter vorzugsweise weniger als 5 % des Gesamtvolumens des Ausgleichsbehälters 2.

Vorzugsweise passt die elektronische Prozesskontrolle 7 durch Steuerung und/oder Regelung der Förderanordnung 6 einen Füllstand im Ausgleichsbehälter 2 derart an, dass ein vordefinierter Ziel-Füllstand erreicht wird oder, dass der Füllstand in einem Ziel-Füllstandsbereich gehalten wird.

Der Begriff „Ziel-Füllstand“ meint hier jeden Füllstand, der, vorzugsweise durch den Benutzer, als zu erreichender Füllstand definiert wird. Ein „Ziel-Füllstandsbereich“ ist ein Bereich zwischen einer Obergrenze und einer Untergrenze für den Füllstand, innerhalb der der Füllstand gehalten wird.

Vorzugsweise weist die Förderanordnung 6 eine erste Fördervorrichtung 8 zur Fluid-Förderung auf, die dem ersten Fluideinlass 3 zugeordnet ist. Zusätzlich oder alternativ weist die Förderanordnung 6 vorzugsweise eine zweite Fördervorrichtung 9 zur Fluid-Förderung auf, die dem zweiten Fluideinlass 4 zugeordnet ist. Weiter zusätzlich oder alternativ weist die Förderanordnung 6 vorzugsweise eine dritte Fördervorrichtung 10 zur Fluid-Förderung auf, die dem Fluidauslass 5 zugeordnet ist.

Die Bioprozessanordnung 1 weist vorzugsweise einen Bioprozessauslass 11 auf, der zum Ausleiten einer Flüssigkeit aus der Bioprozessanordnung 1 eingerichtet ist. Ferner weist die Bioprozessanordnung 1 eine Leitungsanordnung 12 mit mindestens einer Leitung 13 zur fluidtechnischen Verbindung des Fluidauslasses 5 des Ausgleichsbehälters 2 mit dem Bioprozessauslass 11 auf. Dieses Ausleiten aus dem Bioprozessauslass 11 erfolgt vorzugsweise, wenn ein Flüssigkeitsstrom das vorschlagsgemäße Verfahren durchlaufen hat und zur weiteren Verarbeitung in einen nachgeschalteten Prozessschritt, vorzugsweise in einen nachgeschalteten Chromatographieschritt oder dergleichen, geleitet wird.

Die dritte Fördervorrichtung 10 ist hier und vorzugsweise, wie in Fig. 1 und Fig. 2 zu sehen, zur Fluid-Förderung durch die mindestens eine Leitung 13 der Leitungsanordnung 12 eingerichtet.

Des Weiteren weist die Bioprozessanordnung 1 eine Sensoranordnung 14 zur Erzeugung von Prozessdaten 15, mit mindestens einem dem Ausgleichsbehälter 2 zugeordneten Sensor 16, auf.

Der mindestens eine Sensor 16 im Ausgleichsbehälter 2 ist vorzugsweise als Füllstandssensor ausgestaltet, der, weiter vorzugsweise, zur Messung eines Füllstands und/oder zur Messung einer Änderung eines Füllstands pro Zeiteinheit eingerichtet ist. Weiter vorzugsweise ist der Füllstandssensor zur Messung eines Füllstandsparameters eingerichtet.

Der Begriff "Füllstandsparameter" ist hier in einem weiten Sinne zu verstehen. Der Füllstandsparameter ist vorzugsweise ganz allgemein ein Maß für die Füllung des Ausgleichsbehälters 2 mit Flüssigkeit und kann durch eine prozentuale Füllung des Ausgleichsbehälters 2, eine bestimmte Masse, ein bestimmtes Volumen, eine bestimmte Konzentration oder ähnliches wiedergegeben werden. Darüber hinaus kann der Füllstandsparameter durch einen bestimmten Füllstand zu einem bestimmten Zeitpunkt oder als Änderung des Füllstands im Laufe der Zeit dargestellt werden, wodurch auch die Flussrate wiedergegeben werden kann.

Der Begriff "Flüssigkeit" ist ebenfalls in einem weiten Sinne zu verstehen. Er umfasst nicht nur eine reine Flüssigkeit als solche, sondern auch Emulsionen und Suspensionen, z. B. ein heterogenes Gemisch aus mindestens zwei verschiedenen Flüssigkeiten oder ein heterogenes Gemisch bestehend aus festen Teilen und Flüssigkeit.

Zusätzlich oder alternativ kann der mindestens eine Sensor 16 im Ausgleichsbehälter 2 als Kraftsensor, vorzugsweise als Wägezelle, ausgestaltet sein, der, weiter vorzugsweise, zur Messung einer Kraft, insbesondere einer Masse und/oder zur Messung einer Änderung einer Masse pro Zeiteinheit, eingerichtet ist. Vorzugsweise ist diese Kraft, insbesondere die Masse und/oder die Änderung einer

Masse pro Zeiteinheit, in einen Füllstand und/oder in die Änderung eines Füllstands pro Zeiteinheit umrechenbar.

Vorzugsweise leitet die elektronische Prozesskontrolle 7 in einer Überwachungsroutine 17, vorzugsweise in einer Informationsabfrage 18, zumindest einen Ist-Wert für einen Füllstandsparameter im Ausgleichsbehälter 2 von den Prozessdaten 15 ab. In Abhängigkeit einer, vorzugsweise in einem Entscheidungspunkt 19 festgestellten, Abweichung zwischen dem abgeleiteten Ist-Wert für den Füllstandsparameter und einem dem vordefinierten Mindest-Füllstand im Ausgleichsbehälter 2 entsprechenden vordefinierten Mindest-Wert für den Füllstandsparameter, passt die elektronische Prozesskontrolle 7, vorzugsweise in einem Anpassungsschritt 20, die Förderleistung der ersten, zweiten und/oder dritten Fördervorrichtung 8, 9, 10 zum Verhindern eines Unterschreitens des Mindest-Füllstands an, wie in Fig. 3 dargestellt.

Alternativ passt die elektronische Prozesskontrolle 7 in Abhängigkeit einer Abweichung zwischen dem abgeleiteten Ist-Wert für den Füllstandsparameter und einem dem vordefinierten Ziel-Füllstand im Ausgleichsbehälter 2 entsprechenden vordefinierten Ziel-Wert für den Füllstandsparameter die Förderleistung der ersten, zweiten und/oder dritten Fördervorrichtung 8, 9, 10 zur Erreichung des Ziel-Füllstands an.

Alternativ passt die elektronische Prozesskontrolle 7 in Abhängigkeit einer Abweichung zwischen dem abgeleiteten Ist-Wert für den Füllstandsparameter und einem vordefinierten Grenzwert des vordefinierten Ziel-Füllstandsbereichs im Ausgleichsbehälter 2 die Förderleistung der ersten, zweiten und/oder dritten Fördervorrichtung 8, 9, 10 zum Halten des Füllstands im Ziel-Füllstandsbereich an.

Der Begriff „Abweichung“ ist vorliegend breit zu verstehen und umfasst nicht nur jegliche Subtraktion zwischen einem Messwert und einem Zielwert, sondern auch jede andere Art von mathematischer Abweichung einschließlich einer Varianz, einer Differenz und/oder einem Integral einer Differenz oder dergleichen.

Vorzugsweise wird in dem Anpassungsschritt 20 die Förderleistung zumindest der ersten und/oder zweiten Fördervorrichtung 8, 9 angepasst, vorzugsweise

erhöht. Zusätzlich oder alternativ wird die Förderleistung vorzugsweise zumindest der dritten Fördervorrichtung 10 angepasst, weiter vorzugsweise verringert.

Wenn nun, wie in Fig. 1 dargestellt, die elektronische Prozesskontrolle 7 in der Überwachungsroutine 17 einen Füllstandsparameter im Ausgleichsbehälter 2 von den Prozessdaten 15 ableitet und eine Abweichung zu einem vordefinierten Ziel-Füllstand im Ausgleichsbehälter 2 feststellt, passt vorzugsweise die elektronische Prozesskontrolle 7 die Förderleistung zumindest der ersten und/oder zweiten Fördervorrichtung 8, 9 an, weiter vorzugsweise wird diese erhöht. Dies hat zur Folge, dass vermehrt Flüssigkeit in den Ausgleichsbehälter 2 abgegeben wird, sodass ein aus dem Ausgleichsbehälter 2 ausströmender kontinuierlicher Flüssigkeitsstrom aufrechterhalten werden kann. Vorzugsweise handelt es sich bei dem in den Ausgleichsbehälter 2 zugeführten Flüssigkeitsstrom, zur Erreichung eines vordefinierten Ziel-Füllstands, um den Konzentratstrom und/oder den Verdünnerstrom. Aus diesem Grund ist es vorzugsweise so, dass ein Zuführen eines Flüssigkeitsstroms zur Aufrechterhaltung eines aus dem Ausgleichsbehälter 2 ausströmenden, kontinuierlichen Flüssigkeitsstroms nicht über ein Maß hinausgeht, welches eine Unterschreitung einer Zielfaktorkonzentration im Ausgleichsbehälter 2 zur Folge hätte, es sei denn, dass andernfalls der aus dem Ausgleichsbehälter 2 ausströmende, kontinuierliche Flüssigkeitsstrom dadurch zum Erliegen käme.

Der Begriff „Zielfaktor“ meint hier ein Produkt, vorzugsweise ein Eluat, oder einen Puffer. Analog meint der Begriff „Zielfaktorkonzentration“ hier eine Produktkonzentration, vorzugsweise Eluatkonzentration, oder eine Pufferkonzentration. Es sei darauf hingewiesen, dass, wie oben bereits angedeutet, das Zuführen eines Flüssigkeitsstroms in den Ausgleichsbehälter 2 nicht über ein Maß hinausgeht, dass eine, vorzugsweise vordefinierte, Produktkonzentration, vorzugsweise Eluatkonzentration, oder eine, vorzugsweise vordefinierte, Pufferkonzentration unterschritten wird. Diese kann vorzugsweise vom Benutzer des vorschlagsgemäßen Verfahrens vor und/oder während des Verfahrens zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses eingestellt werden.

Zusätzlich oder alternativ wird die Förderleistung vorzugsweise zumindest der dritten Fördervorrichtung 10 angepasst, weiter vorzugsweise verringert. Dies hat wiederum zur Folge, dass die Fließgeschwindigkeit des aus dem

Ausgleichsbehälter 2 ausströmenden Flüssigkeitsstroms zwar verringert wird, jedoch dadurch ein aus dem Ausgleichsbehälter 2 ausströmender kontinuierlicher Flüssigkeitsstrom aufrechterhalten werden kann. Besonders bevorzugt ist, dass zur Aufrechterhaltung eines kontinuierlichen Stroms zunächst die Förderleistung zumindest der ersten und/oder zweiten Fördervorrichtung 8, 9 angepasst, weiter vorzugsweise erhöht wird.

Eine Anpassung der Förderleistung zumindest der dritten Fördervorrichtung 10, erfolgt vorzugsweise dann, wenn die Anpassung der Förderleistung zumindest der ersten und/oder zweiten Fördervorrichtung 8, 9 zur Aufrechterhaltung eines kontinuierlichen Flüssigkeitsstroms nicht ausreichend ist. Vorzugsweise wird die Förderleistung der dritten Fördervorrichtung 10 im Wesentlichen konstant gehalten. Andernfalls hätte eine sich ändernde Fließgeschwindigkeit zur Folge, dass die später noch ausführlicher beschriebene Verweilzeit eines Flüssigkeitsstroms in der Bioprozessanordnung 1, eine vordefinierte Mindestverweilzeit unterschreiten könnte.

Hier und vorzugsweise ist es so, wie die Figuren 1, 2 und 3 zeigen, dass die elektronische Prozesskontrolle 7 aus den Prozessdaten 15 ein erstes Modell 21 erzeugt. Mit einem Modell ist hier immer ein mathematisches Modell gemeint. Der Grad der Anpassung der Förderleistung der Förderanordnung 6 wird vorzugsweise von dem ersten Modell 21 abgeleitet. Das erste Modell 21 repräsentiert, weiter vorzugsweise, die Abhängigkeit zwischen dem Füllstandsparameter, vorzugsweise der Änderung des Ziel-Füllstands pro Zeit, im Ausgleichsbehälter 2 einerseits und der Förderleistung der ersten, zweiten und/oder dritten Fördervorrichtung 8, 9, 10 andererseits. Vorzugsweise ist das erste Modell 21 eingerichtet, in Abhängigkeit der Änderung des pro Zeit, zukünftige Ziel-Füllstände, vorzugsweise zu einem vordefinierten Zeitpunkt, im Ausgleichsbehälter 2 vorherzusagen.

Hier und vorzugsweise ist es so, wie Figur 2 zeigt, dass die Bioprozessanordnung 1 stromabwärts des Ausgleichsbehälters 2 einen ersten Bioprozesseinlass 22 aufweist, der zum Einleiten eines Flüssigkeitsstroms in die Leitungsanordnung 12 der Bioprozessanordnung 1 eingerichtet ist. Dieser befindet sich vorzugsweise stromabwärts der dritten Fördervorrichtung 10. Die Förderanordnung 6 weist vorzugsweise eine vierte Fördervorrichtung 23 auf, die dem ersten

Bioprozesseinlass 22 zugeordnet und zur dosierten Abgabe eines Flüssigkeitsstroms in die Leitungsanordnung 12 eingerichtet ist.

Der Konzentratstrom wird hier und vorzugsweise im Ausgleichsbehälter 2 mit dem Verdünnerstrom zu einem ersten, einen Zielfaktor beinhaltenden Flüssigkeitsstrom 24 zusammengeführt. Dieser erste, einen Zielfaktor beinhaltende Flüssigkeitsstrom 24 beinhaltet vorzugsweise als Zielfaktor entweder das biopharmazeutische Zielprodukt, wie beispielsweise einen Antikörper oder einen Vektor, sowie prozessbedingt Viren. Alternativ beinhaltet dieser erste Flüssigkeitsstrom 24 als Zielfaktor vorzugsweise einen Zielpuffer, wie beispielsweise einen Equilibrierungs-, Wasch- oder Elutionspuffer oder dergleichen. Der Begriff „Zielfaktor“ meint insoweit also eine bestimmte Eigenschaft der Flüssigkeit des Flüssigkeitsstroms 24, wie oben bereits erwähnt.

Der erste, einen Zielfaktor beinhaltende Flüssigkeitsstrom 24 wird vorzugsweise durch den Fluidauslass 5 aus dem Ausgleichsbehälter 2 in die mindestens eine fluidtechnisch verbundene Leitung 13 der Leitungsanordnung 12 eingeleitet. Dieser wird anschließend in einem vordefinierten Volumenverhältnis mit einem zweiten, durch den ersten Bioprozesseinlass 22 eingeleiteten und durch die vierte Fördervorrichtung 23 geförderten, Flüssigkeitsstrom 25 vorzugsweise zu einem dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom 26 zusammengeführt, um einen vordefinierten Ziel-Wert für einen Flüssigkeitsparameter, insbesondere für einen pH und/oder eine Leitfähigkeit, im dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom 26 einzustellen.

Der zweite Flüssigkeitsstrom 25 weist als zur Erfüllung der bestimmungsgemäßen Funktion notwendige Eigenschaft entweder vireninaktivierende Bedingungen auf, insbesondere einen pH kleiner 3. Die vireninaktivierenden Bedingungen, insbesondere der pH, des zweiten Flüssigkeitsstroms 25 sind so gewählt, dass nach dem Zusammenführen mit dem ersten, einen Zielfaktor beinhaltenden Flüssigkeitsstrom 24 der daraus entstehende dritte, reaktive Flüssigkeitsstrom 26 auch vireninaktivierende Bedingungen aufweist, insbesondere einen pH 3 bis 3,8 und/oder eine Detergenzienkonzentration zwischen 0,05 % und 10 % (v/v). Solche Bedingungen führen zu einer effektiven Vireninaktivierung ohne das jeweilige Produkt des Bioprozesses, insbesondere Proteine, zu schädigen. Der pH wird durch Zugabe einer Säure wie beispielsweise Milchsäure, Ascorbinsäure,

Essigsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Citronensäure, Glycin, Bernsteinsäure und/oder Schwefelsäure oder dergleichen erreicht. Vorzugsweise kann das vireninaktivierende Reagenz eine Säure mit einer titrierbaren Gruppe mit einem pKs zwischen 2,0 und 4,3 beinhalten. Die vireninaktivierenden Bedingungen können dabei so gewählt werden, dass die Konzentration der Säure bis zu 100 mM betragen kann und dennoch ausreichend Puffereigenschaften aufweist, um einerseits eine effektive Vireninaktivierung zu ermöglichen und andererseits das Proteinprodukt nicht zu schädigen, durch z.B. Säuredenaturierung. Zusätzlich oder alternativ können die vireninaktivierenden Bedingungen durch ein nicht-ionisches Detergens, welches eine chromophore Gruppe aufweist, erzeugt werden. Solche können beispielsweise Triton-X 100 und andere Polyethylenoxide sein.

Die vireninaktivierenden Bedingungen können mit dem vorschlagsgemäßen Verfahren so gewählt werden, dass eine Vireninaktivierung um einen Faktor von mindestens 1 x 10^1, vorzugsweise mindestens 1 x 10^3, weiter vorzugsweise mindestens 1 x 10^6, realisiert werden kann, insbesondere unabhängig davon, ob es sich um genau einen spezifischen Virustyp, mehrere Virustypen und/oder eine Mehrzahl von verschiedenen Virustypen handelt. Die vireninaktivierenden Bedingungen können so gewählt werden, dass weniger als 1 ppm, vorzugsweise weniger als 1 ppb, des Volumens des dritten, reaktiven Flüssigkeitsstroms 26 eine Verweilzeit aufweist, die kürzer ist als jene, die zu einer effektiven Vireninaktivierung um einen Faktor von mindestens 1 x 10^1, insbesondere von mindestens 1 x 10^6, notwendig wäre.

Wie in Fig. 2 dargestellt, wird der zweite Flüssigkeitsstrom 25 vorzugsweise zur Vireninaktivierung mit dem ersten, ein Zielprotein beinhaltenden Flüssigkeitsstrom 24 in einem genau vordefinierten Volumenverhältnis dieser beiden Flüssigkeitsströme 24, 25 zueinander vermischt, damit sichergestellt werden kann, dass die Bedingungen im dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom 26 zur Erfüllung der bestimmungsgemäßen Funktion tatsächlich gegeben und homogen verteilt sind. Ein solches Volumenverhältnis kann beispielsweise 19:1 sein, bei neunzehn Anteilen erstem, ein Zielprotein beinhaltendem Flüssigkeitsstrom 24 und einem Anteil zweitem, vireninaktivierendem Flüssigkeitsstrom 25.

Alternativ weist der zweite Flüssigkeitsstrom 25 als zur Erfüllung der bestimmungsgemäßen Funktion notwendige Eigenschaft pufferverdünnende Bedingungen auf, vorzugsweise, dass der zweite Flüssigkeitsstrom 25 aus Verdünnungspuffer und/oder Wasser oder dergleichen besteht. In dieser Alternative sind die pufferverdünnenden Bedingungen des zweiten Flüssigkeitsstroms 25 so gewählt, dass nach dem Zusammenführen mit dem ersten, einen Zielfaktor beinhaltenden Flüssigkeitsstrom 24 der daraus entstehende dritte, reaktive Flüssigkeitsstrom 26 auch pufferverdünnende Bedingungen aufweist, insbesondere eine Zielpufferkonzentration. Die Verdünnung zur Herstellung einer Zielpufferkonzentration wird durch Zugabe eines Verdünnungspuffers und/oder Wasser oder dergleichen erreicht.

Hier und vorzugsweise weist die Bioprozessanordnung 1, vorzugsweise stromabwärts des ersten Bioprozesseinlasses 22, einen ersten Mischer 27 auf, eingerichtet zur Fluid-Durchmischung. Der dritte, reaktive Flüssigkeitsstrom 26 wird vorzugsweise zur Fluid-Durchmischung durch den ersten Mischer 27 geleitet. Dieser Mischer 27 ist vorzugsweise als inline statischer Mischer, insbesondere als radialer oder laminarer, statischer Mischer oder dergleichen, ausgestaltet, wie in Fig. 2 dargestellt. Es können vorzugsweise, in Abhängigkeit von Prozess- bzw. Genauigkeitsanforderungen, eine Mehrzahl an statischen Mischern in Reihe geschaltet sein. Zusätzlich oder alternativ kann als erster Mischer 27 auch ein dynamischer Mischer vorgesehen sein.

Der Begriff „Fluid-Durchmischung“ ist vorliegend breit zu verstehen und meint jede Art von Mischen eines Fluids, insbesondere einer Flüssigkeit, die über das bloße Leiten des Fluids durch eine Leitung, insbesondere Schlauch- oder Rohrleitung, hinausgeht.

Vorzugsweise weist die Bioprozessanordnung 1, hier und vorzugsweise stromabwärts des ersten Mischers 27, eine mit dem ersten Mischer 27 fluidtechnisch verbundene Verweilzeitanordnung 28 zum Vorsehen einer Mindestverweildauer eines Flüssigkeitsstroms auf (siehe Fig. 2). Der dritte, reaktive Flüssigkeitsstrom 26 wird vorzugsweise zum Vorsehen einer Mindestverweildauer durch die Verweilzeitanordnung 28 geleitet.

Die oben beschriebene Zuführung eines Flüssigkeitsstroms in den Ausgleichsbehälter 2 zur Aufrechterhaltung eines kontinuierlichen Flüssigkeitsstroms führt dazu, dass sich die Konzentration im Ausgleichsbehälter 2, vorzugsweise die Produktkonzentration oder Pufferkonzentration, ändert. Beide Parameter können einen Einfluss auf eine logarithmische Reduzierung der Viruslast haben, sodass die Verweildauer des Flüssigkeitsstroms in der Verweilzeitanordnung 28 mindestens 15 Minuten, vorzugsweise bis zu 1 h, beträgt, damit solche Änderungen ebenfalls unkritisch bleiben.

Der Begriff „fluidtechnisch verbunden“ meint hier eine dichte Verbindung, die es einem Fluid ermöglicht, intern von einem Bereich zu einem anderen Bereich, mindestens unidirektional, vorzugsweise bidirektional, zu gelangen. Hier wird durch mechanisches Lösen auch die fluidtechnische Verbindung gelöst.

„Verweilzeitanordnung“ meint hier eine Anordnung, die im bestimmungsgemäß montierten Zustand dazu dient, einen bestimmten Volumenstrom, bestehend aus einem oder mehreren zusammengeführten Fluid-, insbesondere Flüssigkeitsströmen, innerhalb dieser Anordnung „verweilen“ zu lassen, indem die Verweilzeitanordnung 28 so ausgestaltet ist, dass die zurückzulegende Wegstrecke des Volumenstroms künstlich verlängert wird, sodass eine vielfache Strecke relativ zur Erstreckung des Bauteils zurückgelegt werden muss. Entscheidend ist, wie oben bereits erläutert, dass die Verteilung der Verweilzeiten der einzelnen, zu inaktivierenden Volumenanteile möglichst gleichmäßig sein muss, um ein reproduzierbares Inaktivierungsergebnis zu erhalten.

Hier und vorzugsweise weist die Sensoranordnung 14 zur Erzeugung der Prozessdaten 15 mindestens einen Sensor 29 für die Messung eines Flüssigkeitsparameters, insbesondere eines pH und/oder einer Leitfähigkeit, des ersten, einen Zielfaktor beinhaltenden Flüssigkeitsstroms 24 auf, welcher vorzugsweise als pH-Sensor ausgestaltet und zur Messung eines pH im ersten, einen Zielfaktor beinhaltenden Flüssigkeitsstrom 24 eingerichtet ist. Alternativ ist der Sensor 29 vorzugsweise als Leitfähigkeitssensor ausgestaltet, der, weiter vorzugsweise, zur Messung einer Leitfähigkeit im ersten, einen Zielfaktor beinhaltenden Flüssigkeitsstrom 24 eingerichtet ist. Der Sensor 29 ist hier und vorzugsweise stromabwärts des Ausgleichsbehälters 2 und stromaufwärts des ersten Bioprozesseinlasses 22 angeordnet (Fig. 2).

Zusätzlich weist die Sensoranordnung 14 hier und vorzugsweise mindestens einen Sensor 30, 31, vorzugsweise mindestens zwei Sensoren 30, 31, für die Messung eines Flüssigkeitsparameters, insbesondere eines pH und/oder einer Leitfähigkeit, des dritten, reaktiven Flüssigkeitsstroms 26 auf. Der Sensor 30 ist hier und vorzugsweise stromabwärts des ersten Mischers 27 angeordnet. Zusätzlich oder alternativ weist die Sensoranordnung 14 hier und vorzugsweise stromabwärts der Verweilzeitanordnung 28 mindestens einen Sensor 31 für die Messung eines Flüssigkeitsparameters im dritten, reaktiven Flüssigkeitsstroms 26 auf. Der Sensor 31 dient insbesondere der Messung einer Flussrate und/oder einer Proteinkonzentration, vorzugsweise mittels UV-Messung.

Die Messung der Flussrate dient vorzugsweise einer besonders präzisen Bestimmung der erforderlichen Verweilzeit des dritten, reaktiven Flüssigkeitsstroms 26 in der Verweilzeitanordnung 28. Dies ist dadurch begründet, dass, wie oben bereits erörtert, eine sich ändernde Fließgeschwindigkeit zur Folge hat, dass sich die für das bestimmungsgemäße Verfahren notwendige Verweilzeit eines Flüssigkeitsstroms in der Verweilzeitanordnung 28 ebenfalls ändert. Somit kann durch Anpassung der Fließgeschwindigkeit die Verweilzeit eines Flüssigkeitsstroms in der Verweilzeitanordnung 28 eingestellt werden.

Die Messung der UV-Absorption dient vorzugsweise einer besonders präzisen Bestimmung der Zielfaktorkonzentration, insbesondere einer Proteinkonzentration. In Abhängigkeit einer Unterschreitung einer, vorzugsweise vordefinierten, Mindestproteinkonzentration, kann die elektronische Prozesskontrolle 7 die Förderanordnung 6 derart steuern, dass die Fließrichtung des dritten, reaktiven Flüssigkeitsstroms 26 über eine später noch ausführlicher beschriebene Leitung 13 der Leitungsanordnung 12 umgeleitet und der dritte, reaktive Flüssigkeitsstrom 26 kontinuierlich in einen nachfolgenden Prozessschritt weitergeleitet oder in einem nachfolgenden Entsorgungsschritt entsorgt werden kann. Dies ist vorzugsweise dann der Fall, wenn eine vorbestimmte Mindest-Proteinkonzentration unterschritten wurde, da es andernfalls nicht wirtschaftlich wäre, das Produkt weiter zu vireninaktivieren. Eine vorbestimmte Mindest-Proteinkonzentration kann insbesondere zu Beginn (während oder unmittelbar nach dem sog. Priming) oder gegen Ende eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses, insbesondere eines kontinuierlichen Vireninaktivierungsprozesses, unterschritten werden.

Die elektronische Prozesskontrolle 7 passt vorzugsweise in einer Vireninaktivierungsroutine 32 die Förderleistung der vierten Fördervorrichtung 23 zur Einstellung des Ziel-Werts für den Flüssigkeitsparameter im dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom 26 an. Dies erfolgt vorzugsweise in Abhängigkeit einer Abweichung zwischen einem durch die Messung ermittelten Ist-Wert für den Flüssigkeitsparameter des ersten, einen Zielfaktor beinhaltenden Flüssigkeitsstroms 24 und dem vordefinierten Ziel-Wert für den Flüssigkeitsparameter im dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom 26.

Die Leitfähigkeit ermöglicht es vorzugsweise der elektronischen Prozesskontrolle 7 eine Pufferkonzentration abzuleiten. Weicht, gemäß diesem Ausführungsbeispiel, der Ist-pH im ersten, ein Zielprotein beinhaltenden Flüssigkeitsstrom 24 von dem Ziel-Wert des Flüssigkeitsparameters im dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom 26 ab, ist es der elektronischen Prozesskontrolle 7 vorzugsweise möglich, durch Steuerung und/oder Regelung der vierten Fördervorrichtung 23, die vorzugsweise zur dosierten Abgabe von Säure, Puffer und/oder Wasser eingerichtet ist, den Ist-Wert des Flüssigkeitsparameters, vorzugsweise den Ist-pH oder die Ist-Leitfähigkeit, im dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom 26 anzupassen.

Durch die Messung des pH kann somit vorzugsweise einerseits der Ist-pH im ersten, einen Zielfaktor beinhaltenden Flüssigkeitsstrom 24 bestimmt werden und andererseits die elektronische Prozesskontrolle 7 das zur Erreichung des Ziel-Wertes des Flüssigkeitsparameters im dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom 26, insbesondere des Ziel-pH, zuzuführende, notwendige Volumen und/oder Volumenstrom auf Grundlage der Prozessdaten 15 berechnen.

Alternativ kann durch die Messung der Leitfähigkeit vorzugsweise einerseits die Ist-Leitfähigkeit im ersten, einen Zielfaktor beinhaltenden Flüssigkeitsstrom 24 bestimmt werden und andererseits die elektronische Prozesskontrolle 7 das zur Erreichung des Ziel-Wertes für den Flüssigkeitsparameter im dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom 26, insbesondere der Ziel-Leitfähigkeit, zuzuführende, notwendige Volumen und/oder Volumenstrom auf Grundlage der Prozessdaten 15 berechnen.

Darüber hinaus weist die Leitungsanordnung 12, vorzugsweise stromabwärts der Verweilzeitanordnung 28, eine Entsorgungsleitung 33 auf, die zum Ausleiten eines Flüssigkeitsstroms aus der Bioprozessanordnung 1 eingerichtet ist.

„Entsorgungsleitung" meint hier eine Leitung 13 der Leitungsanordnung 12 zur Herstellung einer fluidtechnischen Verbindung, wobei diese dem Benutzer des vorschlagsgemäßen Verfahrens die Möglichkeit bietet, in die Bioprozessanordnung 1 eingeleitete Flüssigkeitsströme nicht zwingend zum Bioprozessauslass 11 und aus diesem hinauszuleiten. Dies ist besonders vorteilhaft, wenn die Bioprozessanordnung 1 vor einem vorschlagsgemäßen kontinuierlichen Downstream-Prozess mit beispielsweise Puffer gespült wird, insbesondere bei einem ersten vorschlagsgemäßen kontinuierlichen Downstream-Prozess mit einem neuen verwendeten Puffer und/oder mit einem neuen verwendeten Konzentratstrom, insbesondere einem neuen Produkt- oder Puffer-Konzentratstrom.

Zusätzlich oder alternativ ist das der Fall, wenn das vorschlagsgemäße Verfahren für einen kontinuierlichen Inline-Verdünnungsprozess verwendet wird und der dritte, reaktive Flüssigkeitsstrom 26 vorzugsweise bereits den gewünschten, vordefinierten Zielwert für den Flüssigkeitsparameter im dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom 26 aufweist und dadurch den final verdünnten Puffer darstellt. Dieser final verdünnte Puffer kann in diesem Fall durch die Entsorgungsleitung 33 aus der Bioprozessanordnung 1 kontinuierlich ausgeleitet und direkt in einem nachgeschalteten Prozessschritt, insbesondere in einem nachgeschalteten Chromatographieschritt, verwendet werden.

Hier und vorzugsweise ist der Leitungsanordnung 12 eine Ventilanordnung 34 mit mindestens einem Ventil zur selektiven fluidtechnischen Verbindung mindestens einer Leitung 13 der Leitungsanordnung 12, insbesondere der Entsorgungsleitung 33, zugeordnet.

Vorzugsweise weist die Bioprozessanordnung 1, hier und vorzugsweise stromabwärts der Entsorgungsleitung 33, einen zweiten Bioprozesseinlass 35 auf, der zum Einleiten eines Flüssigkeitsstroms in die Leitungsanordnung 12 der Bioprozessanordnung 1 eingerichtet ist. Die Förderanordnung 6 weist vorzugsweise eine fünfte Fördervorrichtung 36 auf. Diese ist vorzugsweise dem zweiten

Bioprozesseinlass 35 zugeordnet und zur dosierten Abgabe eines Flüssigkeitsstroms in die Leitungsanordnung 12 eingerichtet.

Gemäß Fig. 2 wird der dritte, reaktive Flüssigkeitsstrom 26 hier und vorzugsweise stromabwärts der Verweilzeitanordnung 28 mit einem vierten, durch den zweiten Bioprozesseinlass 35 eingeleiteten, neutralisierenden Flüssigkeitsstrom 37 zu einem fünften, resultierenden Flüssigkeitsstrom 38 zusammengeführt, um den vordefinierten Ziel-Wert für den Flüssigkeitsparameter im fünften, resultierenden Flüssigkeitsstrom 38 zu neutralisieren.

„Neutralisieren“ meint hier das teilweise oder vollständige Rückgängigmachen der vorausgegangenen Änderung des Flüssigkeitsparameters und dadurch Aufheben und/oder Entfernen der vireninaktivierenden Bedingungen, insbesondere durch die Reaktion von gleichen Mengen Säuren, beispielsweise 1,5 bis 3 M Essigsäure, oder Säurederivaten, beispielsweise 2 M Glycin, und Basen, beispielsweise 1 bis 2 M HEPES pH 8 oder Tris pH 11. Dieser vierte, neutralisierende Flüssigkeitsstrom 37 dient der Neutralisierung, Abreicherung und/oder Entfernung der vireninaktivierenden Bedingungen. Durch das Zusammenführen des dritten und vierten Flüssigkeitsstroms 26, 37 entsteht ein fünfter, resultierender Flüssigkeitsstrom 38, welcher durch den Bioprozessauslass 11 aus der Bioprozessanordnung 1 ausgeleitet werden kann und einen pH, vorzugsweise einen pH zwischen 5 und 8,5, aufweist, der eine weitere Prozessierung ermöglicht. Hier und vorzugsweise erfolgt die Mischung dieser beiden Flüssigkeitsströme 26, 37 ebenfalls in einem genau vordefinierten Volumenverhältnis, damit sichergestellt werden kann, dass die neutralisierenden Bedingungen im fünften, resultierenden Flüssigkeitsstrom 38 zur Erfüllung der bestimmungsgemäßen Funktion tatsächlich gegeben und homogen verteilt sind.

Vorzugsweise ist in einem kontinuierlichen Inline-Verdünnungsprozess das Einleiten eines vierten, neutralisierenden Flüssigkeitsstroms 37 optional. Im Falle, dass der Puffer zur Erreichung der vordefinierten Bedingungen weiter verdünnt werden muss, kann durch den zweiten Bioprozesseinlass 35 zusätzlich verdünnender Puffer, Wasser oder dergleichen zum dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom 26 hinzugefügt werden. Falls die vordefinierten Bedingungen bereits erreicht sind, kann alternativ nichts hinzugegeben werden, derart, dass der dritte,

reaktive Flüssigkeitsstrom 26 die Bioprozessanordnung 1 durch den Bioprozessauslass 11 verlässt.

Hier und vorzugsweise ist die jeweilige Fördervorrichtung (8, 9, 23, 36), insbesondere alle Fördervorrichtungen, die zur dosierten Abgabe eines Flüssigkeitsstroms eingerichtet sind, als Dosierpumpe ausgestaltet, weiter vorzugsweise, als Schlauchpumpe, Drehkolbenpumpe oder Membranpumpe, oder als Ventil, insbesondere Stetigventil, Regelventil oder dergleichen, ausgestaltet.

Die Bioprozessanordnung 1 weist, hier und vorzugsweise stromabwärts des zweiten Bioprozesseinlasses 35, mindestens einen zweiten Mischer 39 auf, eingerichtet zur Fluid-Durchmischung. Der fünfte, resultierende Flüssigkeitsstrom 38 wird zur Fluid-Durchmischung vorzugsweise durch den mindestens zweiten Mischer 39 geleitet und nach erfolgter Fluid-Durchmischung durch den Bioprozessauslass 11 aus der Bioprozessanordnung 1 ausgeleitet. Dieser zweite Mischer 39 kann ebenfalls als inline statischer Mischer, insbesondere als radialer oder laminarer, statischer Mischer oder dergleichen, ausgestaltet sein, wie in Fig. 2 dargestellt. Es können vorzugsweise, in Abhängigkeit von Prozess- bzw. Genauigkeitsanforderungen, eine Mehrzahl an statischen Mischern in Reihe geschaltet sein. Zusätzlich oder alternativ kann als zweiter Mischer 39 auch ein dynamischer Mischer vorgesehen sein.

Hier und vorzugsweise weist die Sensoranordnung 14 zur Erzeugung der Prozessdaten 15 mindestens einen Sensor 40 für die Messung eines Flüssigkeitsparameters des fünften, resultierenden Flüssigkeitsstroms 38, insbesondere eines pH und/oder einer Leitfähigkeit, auf. Der Sensor 40 ist hier und vorzugsweise stromabwärts des zweiten Mischers 39 angeordnet.

Die elektronische Prozesskontrolle 7 passt vorzugsweise in einer Neutralisationsroutine 41 die Förderleistung der fünften Fördervorrichtung 36 zur Einstellung des Ziel-Werts für den Flüssigkeitsparameter im fünften, resultierenden Flüssigkeitsstrom 38 an. Dies erfolgt vorzugsweise in Abhängigkeit einer Abweichung zwischen einem durch die Messung ermittelten Ist-Wert für den Flüssigkeitsparameter des dritten, reaktiven Flüssigkeitsstroms 26 und einem vordefinierten Ziel-Wert für den Flüssigkeitsparameter im fünften, resultierenden Flüssigkeitsstrom 38.

Die Leitfähigkeit ermöglicht es vorzugsweise der elektronischen Prozesskontrolle 7 eine Pufferkonzentration abzuleiten. Weicht, gemäß diesem Ausführungsbeispiel, der Ist-pH im dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom 26 von dem Ziel-Wert für den Flüssigkeitsparameter im fünften, resultierenden Flüssigkeitsstrom 38 ab, ist es der elektronischen Prozesskontrolle 7 vorzugsweise möglich, durch Steuerung und/oder Regelung der fünften Fördervorrichtung 36, die vorzugsweise zur dosierten Abgabe von Base, Puffer und/oder Wasser eingerichtet ist, den Ist-Wert des Flüssigkeitsparameter, vorzugsweise den Ist-pH oder die Ist-Leitfähigkeit, im fünften, resultierenden Flüssigkeitsstrom 38 anzupassen.

Durch die Messung des pH kann somit vorzugsweise einerseits der Ist-pH im dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom 26 bestimmt werden und andererseits die elektronische Prozesskontrolle 7 das zur Erreichung des Zielparameters im fünften, resultierenden Flüssigkeitsstrom 38, insbesondere des Ziel-pH, zuzuführende, notwendige Volumen und/oder Volumenstrom auf Grundlage der Prozessdaten 15 berechnen.

Alternativ kann durch die Messung der Leitfähigkeit vorzugsweise einerseits die Ist-Leitfähigkeit im dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom 26 bestimmt werden und andererseits die elektronische Prozesskontrolle 7 das zur Erreichung des Ziel-Wertes im fünften, resultierenden Flüssigkeitsstrom 38, insbesondere der Ziel-Leitfähigkeit, zuzuführende, notwendige Volumen und/oder Volumenstrom auf Grundlage der Prozessdaten 15 berechnen.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausgestaltung misst der jeweilige Sensor 16, 29, 30, 31, 40 zur Erzeugung der Prozessdaten 15 zumindest einen Parameter aus der Gruppe umfassend pH-Wert, Leitfähigkeit, Füllstand, Änderung des Füllstands pro Zeit, Förderleistung mindestens einer Fördervorrichtung, Flussrate mindestens eines Flüssigkeitsstroms, Proteinkonzentration und/oder sonstige spektrophotometrische Eigenschaften mindestens eines Flüssigkeitsstroms. Bei der Ausgestaltung mit einer Mehrzahl an Sensoren 16, 29, 30, 31, 40 können mindestens zwei davon den gleichen oder unterschiedliche Parameter messen.

Die elektronische Prozesskontrolle 7 kann dabei aus den Prozessdaten 15 ein zweites Modell 42 erzeugen. Der Grad der Anpassung der Förderleistung der

vierten und/oder fünften Fördervorrichtung 23, 36 wird vorzugsweise von dem zweiten Modell 42 abgeleitet. Vorzugsweise repräsentiert das zweite Modell 42 die Abhängigkeit zwischen dem Flüssigkeitsparameter des dritten, reaktiven Flüssigkeitsstroms 26 einerseits und der Förderleistung der vierten Fördervorrichtung 23 andererseits. Zusätzlich oder alternativ repräsentiert das zweite Modell 42 vorzugsweise die Abhängigkeit zwischen dem Flüssigkeitsparameter des fünften, resultierenden Flüssigkeitsstroms 38 einerseits und der Förderleistung der fünften Fördervorrichtung 36 andererseits. Basierend auf diesem zweiten Modell 42 wird vorzugsweise zumindest die Förderanordnung 6 durch die elektronische Prozesskontrolle 7 geregelt. Hier und vorzugsweise wird, wie in Fig. 2 dargestellt, auf Basis der Prozessdaten 15 von der elektronischen Prozesskontrolle 7 berechnet, welches Volumen, Volumenstrom oder dergleichen des zweiten Flüssigkeitsstroms 25 zum ersten, einen Zielfaktor beinhaltenden Flüssigkeitsstrom 24 hinzugegeben werden muss, um den Ziel-Wert des Flüssigkeitsparameters im dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom 26, insbesondere den Ziel-pH oder die Ziel-Leitfähigkeit, herzustellen. Zusätzlich oder alternativ wird hier und vorzugsweise, wie in Fig. 2 dargestellt, auf Basis der Prozessdaten 15 von der elektronischen Prozesskontrolle 7 berechnet, welches Volumen, Volumenstrom oder dergleichen des vierten Flüssigkeitsstroms 37 zum dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom 26 hinzugegeben werden muss, um den Ziel-Wert des Flüssigkeitsparameters im fünften, resultierenden Flüssigkeitsstrom 38, insbesondere den Ziel-pH oder die Ziel-Leitfähigkeit, herzustellen.

Insbesondere bei einem kontinuierlichen Inline-Verdünnungsprozesses berechnet das zweite Modell 42 den Grad der Anpassung der Förderleistung der vierten Fördervorrichtung 23 vorzugsweise basierend auf mindestens einer Kennlinie zwischen der im ersten, einen Zielfaktor enthaltenen, Flüssigkeitsstrom 24 gemessenen Leitfähigkeit und einer entsprechenden Pufferkonzentration. Zusätzlich oder alternativ berechnet das zweite Modell 42 den Grad der Anpassung der Förderleistung der fünften Fördervorrichtung 36 vorzugsweise basierend auf mindestens einer Kennlinie zwischen der im dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom 26 gemessenen Leitfähigkeit und einer entsprechenden Pufferkonzentration.

Hier und vorzugsweise ist das erste Modell 21 und/oder das zweite Modell 42 ein statistisches Modell oder ein analytisches Modell.

Der Begriff "statistisches Modell" bezeichnet ein mathematisches Modell, bei dem einige oder alle Eingabedaten eine gewisse Zufälligkeit aufweisen, die z.B. durch eine Wahrscheinlichkeitsverteilung ausgedrückt wird, sodass für einen bestimmten Satz von Eingabedaten die Ausgabe nicht reproduzierbar ist, sondern durch eine Wahrscheinlichkeitsverteilung beschrieben wird. Ausgabedaten erhält man, indem das Modell viele Male mit einem neuen Eingabewert durchgeführt wird, der bei jedem Durchlauf aus der Wahrscheinlichkeitsverteilung entnommen wird.

Der Begriff "analytisches Modell" bezeichnet ein quantitatives Modell, das zur Beantwortung einer bestimmten Frage verwendet wird. Sein Hauptziel ist es, eine geschlossene Formel für bestimmte Merkmale zu liefern. Analytische Modelle sind also mathematische Modelle, die eine geschlossene Lösung aufweisen, d.h. die Lösung der Gleichungen, die zur Beschreibung von Veränderungen in einem System verwendet werden, kann als mathematische analytische Funktion ausgedrückt werden.

Hier und vorzugsweise ist es so, dass der aus der Bioprozessanordnung 1 ausgeleitete Flüssigkeitsstrom, vorzugsweise der dritte, reaktive Flüssigkeitsstrom 26 oder der fünfte, resultierende Flüssigkeitsstrom 38, die Bioprozessanordnung 1 kontinuierlich verlässt. Weiter vorzugsweise verlässt der ausgeleitete dritte, reaktive Flüssigkeitsstrom 26 die Bioprozessanordnung 1 kontinuierlich durch die Entsorgungsleitung 33. Alternativ verlässt der ausgeleitete fünfte, resultierende Flüssigkeitsstrom 38 die Bioprozessanordnung 1 kontinuierlich durch den Bioprozessauslass 11.

„Kontinuierlich“ meint hier, dass der die Bioprozessanordnung 1 verlassende Flüssigkeitsstrom 25, 35 nicht unterbrochen wird, beispielsweise durch Inkubation in einem Behälter oder dergleichen, und dass er hinsichtlich der Fließgeschwindigkeit variieren kann.

Hier und vorzugsweise ist zumindest der erste und/oder zweite Mischer 27, 39, vorzugsweise alle Mischer, zur Inline-Mischung eines Flüssigkeitsstroms eingerichtet und als statischer Mischer oder als Kreiselpumpe, insbesondere Zentrifugalkreiselpumpe, ausgestaltet. Weiter vorzugsweise ist es so, dass die

Kreiselpumpe zur dynamischen Inline-Mischung im Vergleich zum bestimmungsgemäßen Betrieb in entgegengesetzter Fließrichtung durchströmt wird.

Vorzugsweise kann das vorschlagsgemäße Verfahren in Kombination mit einem vorgeschalteten, vorzugsweise diskontinuierlichen oder kontinuierlichen, Chromatographieverfahren, insbesondere Affinitätschromatographie- und Ionenaustauschchromatographieverfahren, erfolgen. Zusätzlich oder alternativ wird das vorschlagsgemäße Verfahren in Kombination mit einem vorgeschalteten, vorzugsweise diskontinuierlichen oder kontinuierlichen, Filtrationsverfahren, insbesondere Tangential Flow Filtrations-Verfahren oder dergleichen, durchgeführt. Zusätzlich oder alternativ ist dem vorschlagsgemäßen Verfahren ein kontinuierliches Chromatographie- oder Filtrationsverfahren nachgeschaltet.

Grundsätzlich kann das vorschlagsgemäße Verfahren in Kombination mit sämtlichen Aufreinigungs-, Filtrations-, Chromatographie-, Separations-, Zentrifugations-, Konzentrierungs- und/oder Sedimentations-Verfahren oder sonstigen Verfahren, die Downstream-Prozessen während eines Bioprozesses zugeordnet werden können, verwendet werden.

Gemäß einer weiteren Lehre, der eigenständige Bedeutung zukommt, ist eine Bioprozessanordnung 1 zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses, insbesondere eines kontinuierlichen Vireninaktivierungs- oder Inline-Verdünnungsprozesses, während eines Bioprozesses, vorgesehen. Die Bioprozessanordnung 1 weist einen Ausgleichsbehälter 2 auf, mit einem ersten Fluideinlass 3, eingerichtet zum Einleiten eines Konzentratstroms, insbesondere eines Produkt- oder Puffer-Konzentratstroms, in den Ausgleichsbehälter 2, und mit mindestens einem zweiten Fluideinlass 4, eingerichtet zum Einleiten eines Verdünnerstroms, insbesondere eines Produkt- oder Puffer-Verdünnerstroms, in den Ausgleichsbehälter 2. Die Bioprozessanordnung 1 weist einen Fluidauslass 5 auf, der zum Ausleiten eines Flüssigkeitsstroms aus dem Ausgleichsbehälter 2 eingerichtet ist. Außerdem weist die Bioprozessanordnung 1 eine Förderanordnung 6 zur Fluid-Förderung auf, die dem ersten Fluideinlass 3 und dem zweiten Fluideinlass 4 zur Förderung jeweils mindestens eines Flüssigkeitsstroms in den Ausgleichsbehälter 2 zugeordnet ist. Zusätzlich ist die Förderanordnung 6 dem Fluidauslass 5 zur Förderung eines Flüssigkeitsstroms aus dem

Ausgleichsbehälter zugeordnet. Die Bioprozessanordnung 1 weist eine elektronische Prozesskontrolle 7 auf.

Wesentlich bei der vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung 1 ist nun, dass beim bestimmungsgemäßen Betrieb der Bioprozessanordnung 1 die elektronische Prozesskontrolle 7 durch Steuerung und/oder Regelung der Förderanordnung 6 einen Füllstand im Ausgleichsbehälter 2 anpasst. Diese Anpassung erfolgt derart, dass ein vordefinierter Mindest-Füllstand im Ausgleichsbehälter 2 nicht unterschritten wird, um dadurch einen kontinuierlichen Flüssigkeitsstrom aus der Bioprozessanordnung 1 zu gewährleisten.

Hier und vorzugsweise ist mindestens eine Komponente der Bioprozessanordnung 1, vorzugsweise alle Komponenten, als single-use-Komponente ausgestaltet.

Nach einer weiteren Lehre gemäß Anspruch 26, der eigenständige Bedeutung zukommt, wird eine elektronische Prozesskontrolle 7 der vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung 1 beansprucht. Auf alle Ausführungen zum vorschlagsgemäßen Verfahren zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses und zur vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung 1 darf insoweit verwiesen werden.

Hier und vorzugsweise ist der Leitungsanordnung 12 eine Ventilanordnung 34 mit mindestens einem Ventil zur selektiven fluidtechnischen Verbindung der mindestens einen Leitung 13, vorzugsweise aller Leitungen, der Leitungsanordnung 12 zugeordnet. Die elektronische Prozesskontrolle 7 ist durch Steuerung und/oder Regelung zumindest der Förderanordnung 6 zur Durchführung eines vorschlagsgemäßen Verfahrens eingerichtet.

Nach einer bevorzugten Ausgestaltung gemäß Anspruch 27 weist die elektronische Prozesskontrolle 7 vorzugsweise ein Datenprozessierungssystem zur Realisierung eines vorschlagsgemäßen Verfahrens auf.

Nach einer weiteren Lehre gemäß Anspruch 28, der eigenständige Bedeutung zukommt, wird die Verwendung einer elektronischen Prozesskontrolle 7 zur Umsetzung eines vorschlagsgemäßen Verfahrens beansprucht. Auf alle

Ausführungen zum vorschlagsgemäßen Verfahren zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses, zur vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung 1 und zur vorschlagsgemäßen elektronischen Prozesskontrolle 7 darf insoweit verwiesen werden.

Nach einer weiteren Lehre gemäß Anspruch 29, der eigenständige Bedeutung zukommt, wird ein Computerprogramm für die vorschlagsgemäße elektronische Prozesskontrolle 7 beansprucht. Auf alle Ausführungen zum vorschlagsgemäßen Verfahren zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses, zur vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung 1, zur vorschlagsgemäßen elektronischen Prozesskontrolle 7 und zur vorschlagsgemäßen Verwendung darf insoweit verwiesen werden.

Nach einer weiteren Lehre gemäß Anspruch 30, der eigenständige Bedeutung zukommt, wird ein computerlesbares Speichermedium zur Speicherung des vorschlagsgemäßen Computerprogramms beansprucht. Auf alle Ausführungen zum vorschlagsgemäßen Verfahren zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses, zur vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung 1, zur vorschlagsgemäßen elektronischen Prozesskontrolle 7, zur vorschlagsgemäßen Verwendung und zum vorschlagsgemäßen Computerprogramm darf insoweit verwiesen werden.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses, insbesondere eines kontinuierlichen Vireninaktivierungs- oder Inline-Verdünnungsprozesses, während eines Bioprozesses unter Verwendung einer Bioprozessanordnung (1), wobei die Bioprozessanordnung (1) einen Ausgleichsbehälter (2) aufweist, mit einem ersten Fluideinlass (3), eingerichtet zum Einleiten eines Konzentratstroms, insbesondere eines Produkt- oder Puffer-Konzentratstroms, in den Ausgleichsbehälter (2), mit mindestens einem zweiten Fluideinlass (4), eingerichtet zum Einleiten eines Verdünnerstroms, insbesondere eines Produkt- oder Puffer-Verdünnerstroms, in den Ausgleichsbehälter (2), mit einem Fluidauslass (5), eingerichtet zum Ausleiten eines Flüssigkeitsstroms aus dem Ausgleichsbehälter (2), wobei die Bioprozessanordnung (1) eine Förderanordnung (6) zur Fluid-Förderung aufweist, die dem ersten Fluideinlass (3) und dem zweiten Fluideinlass (4) zur Förderung jeweils mindestens eines Flüssigkeitsstroms in den Ausgleichsbehälter (2), und dem Fluidauslass (5) zur Förderung eines Flüssigkeitsstroms aus dem Ausgleichsbehälter (2), zugeordnet ist, und wobei die Bioprozessanordnung (1) eine elektronische Prozesskontrolle (7) aufweist,
dadurch gekennzeichnet,
dass die elektronische Prozesskontrolle (7) durch Steuerung und/oder Regelung der Förderanordnung (6) einen Füllstand im Ausgleichsbehälter (2) derart anpasst, dass ein vordefinierter Mindest-Füllstand im Ausgleichsbehälter (2) nicht unterschritten wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die elektronische Prozesskontrolle (7) durch Steuerung und/oder Regelung der Förderanordnung (6) den Füllstand im Ausgleichsbehälter (2) derart anpasst, dass ein vordefinierter Ziel-Füllstand erreicht wird oder der Füllstand in einem Ziel-Füllstandsbereich gehalten wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Förderanordnung (6) eine erste Fördervorrichtung (8) zur Fluid-Förderung aufweist, die dem ersten Fluideinlass (3) zugeordnet ist, und/oder, dass die Förderanordnung (6) eine zweite Fördervorrichtung (9) zur Fluid-Förderung aufweist, die dem zweiten Fluideinlass (4) zugeordnet ist, und/oder, dass die Förderanordnung (6)

eine dritte Fördervorrichtung (10) zur Fluid-Förderung aufweist, die dem Fluidauslass (5) zugeordnet ist.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Bioprozessanordnung (1) einen Bioprozessauslass (11) aufweist, der zum Ausleiten eines Fluides aus der Bioprozessanordnung (1) eingerichtet ist, dass die Bioprozessanordnung (1) eine Leitungsanordnung (12) mit mindestens einer Leitung (13) zur fluidtechnischen Verbindung des Fluidauslasses (5) des Ausgleichsbehälters (2) mit dem Bioprozessauslass (11) aufweist, dass die dritte Fördervorrichtung (10) zur Fluid-Förderung durch die mindestens eine Leitung (13) der Leitungsanordnung (12) eingerichtet ist.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Bioprozessanordnung (1) eine Sensoranordnung (14) zur Erzeugung von Prozessdaten (15), mit mindestens einem dem Ausgleichsbehälter (2) zugeordneten Sensor (16), aufweist und dass die elektronische Prozesskontrolle (7) in einer Überwachungsroutine (17) einen Ist-Wert für einen Füllstandsparameter im Ausgleichsbehälter (2) von den Prozessdaten (15) ableitet, und
in Abhängigkeit einer Abweichung zwischen dem abgeleiteten Ist-Wert für den Füllstandsparameter und einem dem vordefinierten Mindest-Füllstand im Ausgleichsbehälter (2) entsprechenden vordefinierten Mindest-Wert für den Füllstandsparameter die Förderleistung der ersten, zweiten und/oder dritten Fördervorrichtung (8, 9, 10) zum Verhindern eines Unterschreitens des Mindest-Füllstands anpasst oder
in Abhängigkeit einer Abweichung zwischen dem abgeleiteten Ist-Wert für den Füllstandsparameter und einem dem vordefinierten Ziel-Füllstand im Ausgleichsbehälter (2) entsprechenden vordefinierten Ziel-Wert für den Füllstandsparameter die Förderleistung der ersten, zweiten und/oder dritten Fördervorrichtung (8, 9, 10) zur Erreichung des Ziel-Füllstands anpasst oder
in Abhängigkeit einer Abweichung zwischen dem abgeleiteten Ist-Wert für den Füllstandsparameter und einem vordefinierten Grenzwert des vordefinierten Ziel-Füllstandsbereichs im Ausgleichsbehälter (2) die Förderleistung der ersten, zweiten und/oder dritten Fördervorrichtung (8, 9, 10) zum Halten des Füllstands im Ziel-Füllstandsbereich anpasst.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die elektronische Prozesskontrolle (7) aus den Prozessdaten (15) ein erstes Modell (21) erzeugt und dass der Grad der Anpassung der Förderleistung der Förderanordnung (6) von dem ersten Modell (21) abgeleitet wird, vorzugsweise, dass das erste Modell (21) die Abhängigkeit zwischen dem Füllstandsparameter im Ausgleichsbehälter (2) einerseits und der Förderleistung der ersten, zweiten und/oder dritten Fördervorrichtung (8, 9, 10) andererseits repräsentiert.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Bioprozessanordnung (1) stromabwärts des Ausgleichsbehälters (2) einen ersten Bioprozesseinlass (22) aufweist, eingerichtet zum Einleiten eines Flüssigkeitsstroms in die Leitungsanordnung (12) der Bioprozessanordnung (1), dass die Förderanordnung (6) eine vierte Fördervorrichtung (23) aufweist, die dem ersten Bioprozesseinlass (22) zugeordnet und zur dosierten Abgabe eines Flüssigkeitsstroms in die Leitungsanordnung (12) eingerichtet ist.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass im Ausgleichsbehälter (2) der Konzentratstrom mit dem Verdünnerstrom zu einem ersten, einen Zielfaktor beinhaltenden Flüssigkeitsstrom (24) zusammengeführt wird, dass der erste, einen Zielfaktor beinhaltende Flüssigkeitsstrom (24) durch den Fluidauslass (5) aus dem Ausgleichsbehälter (2) in die mindestens eine fluidtechnisch verbundene Leitung (13) der Leitungsanordnung (12) eingeleitet wird und in einem vordefinierten Volumenverhältnis mit einem zweiten, vorzugsweise durch den ersten Bioprozesseinlass (22) eingeleiteten und durch die vierte Fördervorrichtung (23) geförderten, Flüssigkeitsstrom (25) zu einem dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom (26) zusammengeführt wird, um einen vordefinierten Ziel-Wert für einen Flüssigkeitsparameter, insbesondere für einen pH und/oder eine Leitfähigkeit, im dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom (26) einzustellen.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Bioprozessanordnung (1), vorzugsweise stromabwärts des ersten Bioprozesseinlasses (22), einen ersten Mischer (27), eingerichtet zur Fluid-Durchmischung, aufweist, und dass der dritte, reaktive Flüssigkeitsstrom (26) zur Fluid-Durchmischung durch den ersten Mischer (27) geleitet wird.

10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Bioprozessanordnung (1), vorzugsweise stromabwärts des mindestens einen Mischers (27), eine mit dem ersten Mischer (27) fluidtechnisch verbundene Verweilzeitanordnung (28) zum Vorsehen einer Mindestverweildauer eines Flüssigkeitsstroms aufweist, und dass der dritte, reaktive Flüssigkeitsstrom (26) im Anschluss an den mindestens einen Mischer (27) zum Vorsehen einer Mindestverweildauer durch die Verweilzeitanordnung (28) geleitet wird.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Sensoranordnung (14) zur Erzeugung der Prozessdaten (15) mindestens einen Sensor (29) für die Messung eines Flüssigkeitsparameters des ersten, einen Zielfaktor beinhaltenden Flüssigkeitsstroms (24), insbesondere eines pH und/oder einer Leitfähigkeit, und mindestens einen Sensor (30, 31), vorzugsweise mindestens zwei Sensoren (30, 31), für die Messung eines Flüssigkeitsparameters des dritten, reaktiven Flüssigkeitsstroms (26), insbesondere eines pH und/oder einer Leitfähigkeit, aufweist, welche vorzugsweise stromabwärts des ersten Mischers (27) und/oder der Verweilzeitanordnung (28) angeordnet sind.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die elektronische Prozesskontrolle (7) in einer Vireninaktivierungsroutine (32) in Abhängigkeit einer Abweichung zwischen einem durch die Messung ermittelten Ist-Wert für den Flüssigkeitsparameter des ersten, einen Zielfaktor beinhaltenden Flüssigkeitsstroms (24) und dem vordefinierten Ziel-Wert für den Flüssigkeitsparameter im dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom (26), die Förderleistung der vierten Fördervorrichtung (23) zur Einstellung des Ziel-Werts für den Flüssigkeitsparameter im dritten, reaktiven Flüssigkeitsstrom (26) anpasst.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Leitungsanordnung (12), vorzugsweise stromabwärts der Verweilzeitanordnung (28), eine Entsorgungsleitung (33) aufweist, die zum Ausleiten eines Flüssigkeitsstroms aus der Bioprozessanordnung (1) eingerichtet ist.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Leitungsanordnung (12) eine Ventilanordnung (34) mit mindestens einem Ventil zur selektiven fluidtechnischen Verbindung mindestens

einer Leitung (13) der Leitungsanordnung (12), insbesondere der Entsorgungsleitung (33), zugeordnet ist.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Bioprozessanordnung (1), vorzugsweise stromabwärts der Entsorgungsleitung (33), einen zweiten Bioprozesseinlass (35) aufweist, eingerichtet zum Einleiten eines Flüssigkeitsstroms in die Leitungsanordnung (12) der Bioprozessanordnung (1), dass die Förderanordnung (6) eine fünfte Fördervorrichtung (36) aufweist, die dem zweiten Bioprozesseinlass (35) zugeordnet und zur dosierten Abgabe eines Flüssigkeitsstroms in die Leitungsanordnung (12) eingerichtet ist, vorzugsweise, dass der dritte, reaktive Flüssigkeitsstrom (26) stromabwärts der Verweilzeitanordnung (28) mit einem vierten, durch den zweiten Bioprozesseinlass (35) eingeleiteten, neutralisierenden Flüssigkeitsstrom (37) zu einem fünften, resultierenden Flüssigkeitsstrom (38) zusammengeführt wird, um den vordefinierten Flüssigkeitsparameter im fünften, resultierenden Flüssigkeitsstrom (38) zu neutralisieren.

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die jeweilige Fördervorrichtung (8, 9, 23, 36), vorzugsweise alle Fördervorrichtungen, die zur dosierten Abgabe eines Flüssigkeitsstroms eingerichtet sind, als Dosierpumpe, insbesondere als Schlauchpumpe, Drehkolbenpumpe oder Membranpumpe, oder als Ventil, insbesondere Stetigventil, Regelventil oder dergleichen ausgestaltet sind.

17. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Bioprozessanordnung (1), vorzugsweise stromabwärts des zweiten Bioprozesseinlasses (35), mindestens einen zweiten Mischer (39), eingerichtet zur Fluid-Durchmischung, aufweist, und dass der fünfte, resultierende Flüssigkeitsstrom (38) zur Fluid-Durchmischung durch den zweiten Mischer (39) geleitet wird.

18. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Sensoranordnung (14) zur Erzeugung der Prozessdaten (15) mindestens einen Sensor (40) für die Messung eines Flüssigkeitsparameters des fünften, resultierenden Flüssigkeitsstroms (38), insbesondere eines pH und/oder einer Leitfähigkeit, vorzugsweise stromabwärts des zweiten Mischers (39),

aufweist, dass die elektronische Prozesskontrolle (7) in einer Neutralisationsroutine (41) in Abhängigkeit einer Abweichung zwischen einem durch die Messung ermittelten Ist-Wert für den Flüssigkeitsparameter des dritten, reaktiven Flüssigkeitsstroms (26) und einem vordefinierten Ziel-Wert für den Flüssigkeitsparameter im fünften, resultierenden Flüssigkeitsstrom (38) die Förderleistung der fünften Fördervorrichtung (36) zur Einstellung des Ziel-Werts für den Flüssigkeitsparameter im fünften, resultierenden Flüssigkeitsstrom (38) anpasst.

19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der jeweilige Sensor (16, 29, 30, 31, 40) zur Erzeugung der Prozessdaten (15) zumindest einen Parameter aus der Gruppe umfassend pH-Wert, Leitfähigkeit, Füllstand, Änderung des Füllstands pro Zeit, Förderleistung mindestens einer Fördervorrichtung, Flussrate mindestens eines Flüssigkeitsstroms, Proteinkonzentration und/oder sonstige spektrophotometrische Eigenschaften mindestens eines Flüssigkeitsstroms misst.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die elektronische Prozesskontrolle (7) aus den Prozessdaten (15) ein zweites Modell (42) erzeugt, dass der Grad der Anpassung der Förderleistung der vierten und/oder fünften Fördervorrichtung (23, 36) von dem zweiten Modell (42) abgeleitet wird, vorzugsweise, dass das zweite Modell (42) die Abhängigkeit zwischen dem Flüssigkeitsparameter des dritten, reaktiven Flüssigkeitsstroms (26) einerseits und der Förderleistung der vierten Fördervorrichtung (23) andererseits repräsentiert, und/oder, dass das zweite Modell (42) die Abhängigkeit zwischen dem Flüssigkeitsparameter des fünften, resultierenden Flüssigkeitsstroms (38) einerseits und der Förderleistung der fünften Fördervorrichtung (36) andererseits repräsentiert.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass das erste Modell (21) und/oder das zweite Modell (42) ein statistisches Modell oder ein analytisches Modell ist.

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der aus der Bioprozessanordnung (1) ausgeleitete Flüssigkeitsstrom, vorzugsweise der dritte, reaktive Flüssigkeitsstrom (26) oder der fünfte,

resultierende Flüssigkeitsstrom (38), die Bioprozessanordnung (1) kontinuierlich verlässt.

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest der erste und/oder zweite Mischer (27, 39), vorzugsweise alle Mischer, zur Inline-Mischung eines Flüssigkeitsstroms eingerichtet sind und als statische Mischer oder als Kreiselpumpe, insbesondere Zentrifugalkreiselpumpe, ausgestaltet sind, weiter vorzugsweise, dass die Kreiselpumpe zur dynamischen Inline-Mischung im Vergleich zum bestimmungsgemäßen Betrieb in entgegengesetzter Fließrichtung durchströmt wird.

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das vorschlagsgemäße Verfahren in Kombination mit einem vorgeschalteten, vorzugsweise diskontinuierlichen oder kontinuierlichen, Chromatographieverfahren und/oder Filtrationsverfahren, durchgeführt wird und/oder, dass dem vorschlagsgemäßen Verfahren ein kontinuierliches Chromatographie- oder Filtrationsverfahren nachgeschaltet ist.

25. Bioprozessanordnung (1) zum Betrieb eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses, insbesondere eines kontinuierlichen Vireninaktivierungs- oder Inline-Verdünnungsprozesses, während eines Bioprozesses, wobei die Bioprozessanordnung (1) einen Ausgleichsbehälter (2) aufweist, mit einem ersten Fluideinlass (3), eingerichtet zum Einleiten eines Konzentratstroms, insbesondere eines Produkt- oder Puffer-Konzentratstroms, in den Ausgleichsbehälter (2), mit mindestens einem zweiten Fluideinlass (4), eingerichtet zum Einleiten eines Verdünnerstroms, insbesondere eines Produkt- oder Puffer-Verdünnerstroms, in den Ausgleichsbehälter (2), mit einem Fluidauslass (5), eingerichtet zum Ausleiten eines Flüssigkeitsstroms aus dem Ausgleichsbehälter (2), wobei die Bioprozessanordnung (1) eine Förderanordnung (6) zur Fluid-Förderung aufweist, die dem ersten Fluideinlass (3) und dem zweiten Fluideinlass (4) zur Förderung jeweils mindestens eines Flüssigkeitsstroms in den Ausgleichsbehälter (2), und dem Fluidauslass (5) zur Förderung eines Flüssigkeitsstroms aus dem Ausgleichsbehälter (2), zugeordnet ist, und wobei die Bioprozessanordnung (1) eine elektronische Prozesskontrolle (7) aufweist,
dadurch gekennzeichnet,

dass beim bestimmungsgemäßen Betrieb der Bioprozessanordnung (1) die elektronische Prozesskontrolle (7) durch Steuerung und/oder Regelung der Förderanordnung (6) einen Füllstand im Ausgleichsbehälter (2) derart anpasst, dass ein vordefinierter Mindest-Füllstand im Ausgleichsbehälter (2) nicht unterschritten wird.

26. Elektronische Prozesskontrolle (7) der Bioprozessanordnung (1) nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass der Leitungsanordnung (12) eine Ventilanordnung (34) mit mindestens einem Ventil zur selektiven fluidtechnischen Verbindung der mindestens einen Leitung (13), vorzugsweise aller Leitungen, der Leitungsanordnung (12) zugeordnet ist, dass die elektronische Prozesskontrolle (7) zumindest die Förderanordnung (6) oder zusätzlich die Ventilanordnung (34) steuert und dass die elektronische Prozesskontrolle (7) durch Steuerung und/oder Regelung zumindest der Förderanordnung (6) zur Durchführung eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 24 eingerichtet ist.

27. Elektronische Prozesskontrolle (7) nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass die elektronische Prozesskontrolle (7) ein Datenprozessierungssystem zur Realisierung eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 24 aufweist.

28. Verwendung einer elektronischen Prozesskontrolle (7) gemäß Anspruch 26 oder 27 zur Umsetzung eines kontinuierlichen Downstream-Prozesses nach einem der Ansprüche 1 bis 24.

29. Computerprogramm für die elektronische Prozesskontrolle (7) nach einem der Ansprüche 26 oder 27.

30. Computerlesbares Speichermedium, auf welchem das Computerprogramm nach Anspruch 29 gespeichert wird, vorzugsweise auf nichtflüchtige Weise.

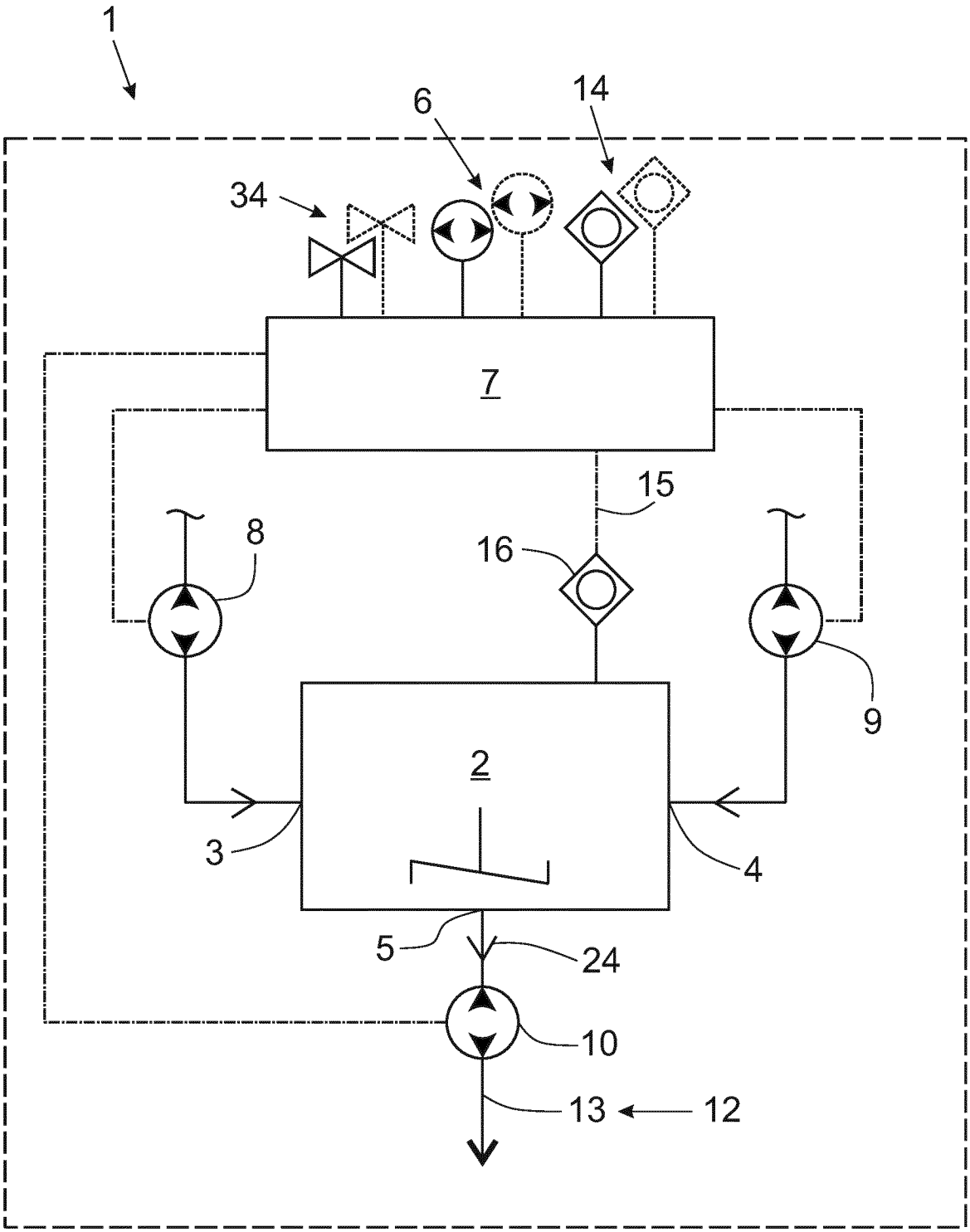


Fig. 1

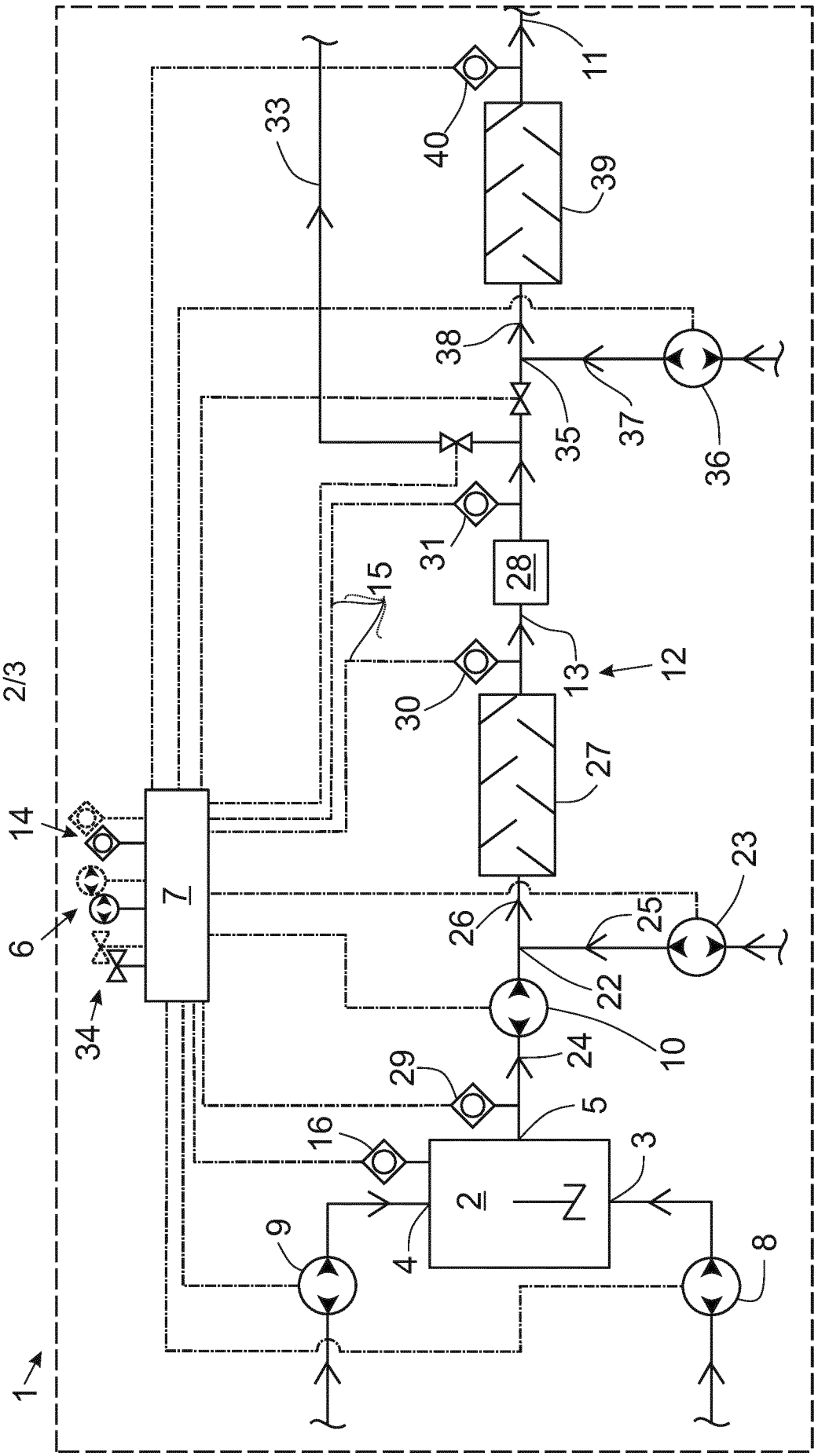

2/3
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
33
34
35
36
37
38
39
40

Fig. 2

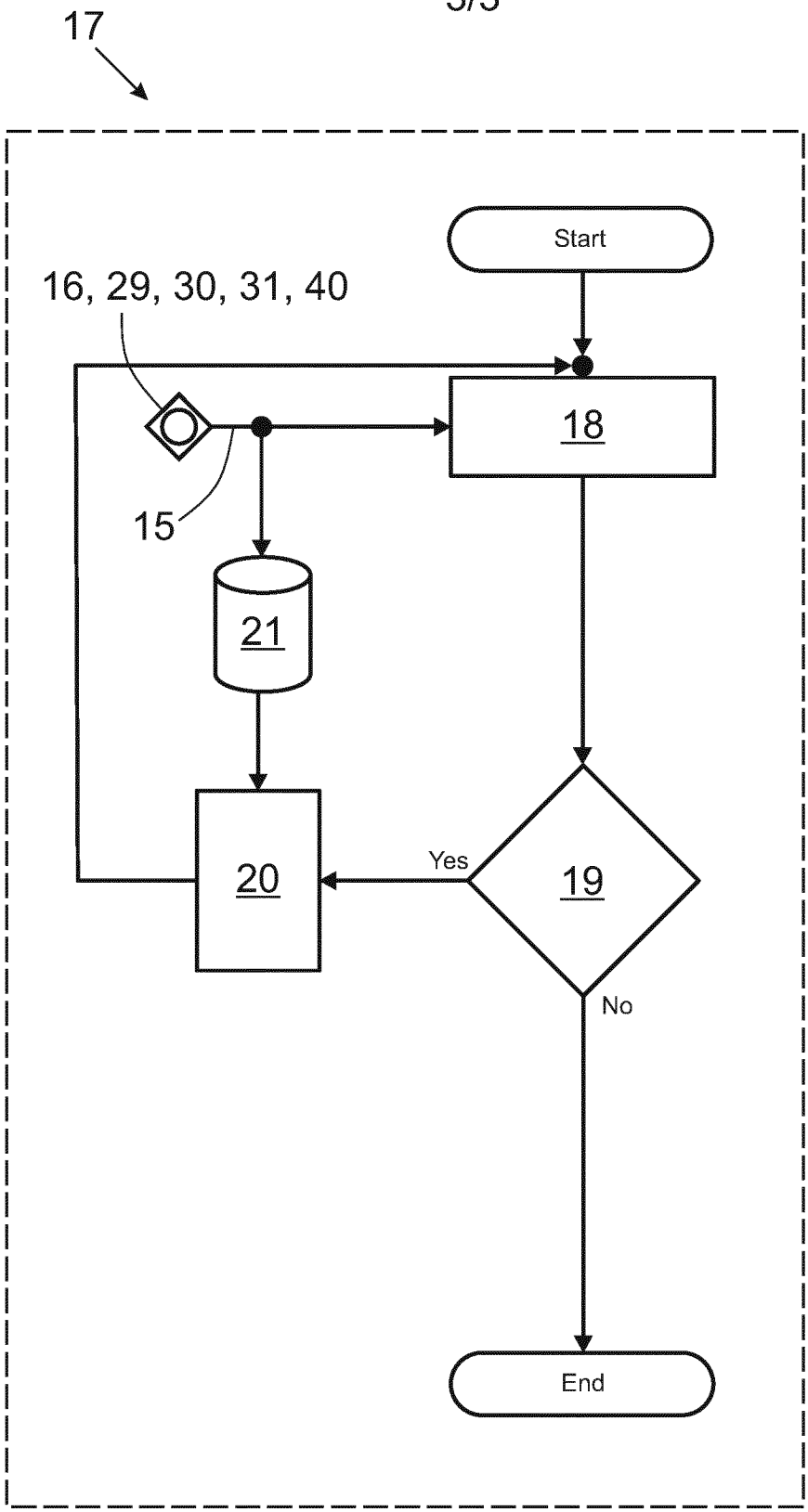


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2023/074974

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

B01F 23/40(2022.01)i; ***B01F 35/83***(2022.01)i; ***B01F 35/21***(2022.01)i; ***B01F 35/22***(2022.01)i; ***B01F 35/221***(2022.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

B01F; G01N; B01D; G05D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 102007050335 A1 (BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH [DE]) 23 April 2009 (2009-04-23) paragraph [0001] paragraph [0008] - paragraph [0009] paragraph [0017] - paragraph [0019] paragraph [0023] - paragraph [0028] paragraph [0035] - paragraph [0038] drawings	1-30
X	JP 2006084457 A (DAICEL CHEM) 30 March 2006 (2006-03-30) paragraph [0001] - paragraph [0002] paragraph [0124] - paragraph [0133] figures 2,4-7	1-30

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 December 2023	**15 December 2023**

Name and mailing address of the ISA/EP	Authorized officer
European Patent Office **p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk** **Netherlands** Telephone No. **(+31-70)340-2040** Facsimile No. **(+31-70)340-3016**	**Real Cabrera, Rafael** Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2023/074974

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 29909434 U1 (ODEN CORP [US]) 09 December 1999 (1999-12-09) page 1, line 3 - line 6 page 1, line 21 - page 6, line 27 page 10, line 11 - page 11, line 27 page 14, line 32 - page 17, line 6 page 18, line 32 - page 19, line 25 page 22, line 12 - line 25 figure 5	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/EP2023/074974

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
DE 102007050335 A1	23 April 2009	DE 102007050335 A1	23 April 2009
		EP 2207614 A1	21 July 2010
		WO 2009052943 A1	30 April 2009
JP 2006084457 A	30 March 2006	JP 4652895 B2	16 March 2011
		JP 2006084457 A	30 March 2006
DE 29909434 U1	09 December 1999	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2023/074974

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. B01F23/40 B01F35/83 B01F35/21 B01F35/22 B01F35/221
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
B01F G01N B01D G05D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 10 2007 050335 A1 (BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH [DE]) 23. April 2009 (2009-04-23) Absatz [0001] Absatz [0008] - Absatz [0009] Absatz [0017] - Absatz [0019] Absatz [0023] - Absatz [0028] Absatz [0035] - Absatz [0038] Abbildungen -----	1-30
X	JP 2006 084457 A (DAICEL CHEM) 30. März 2006 (2006-03-30) Absatz [0001] - Absatz [0002] Absatz [0124] - Absatz [0133] Abbildungen 2,4-7 -----	1-30

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung;; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung;; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
5. Dezember 2023	15/12/2023

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Real Cabrera, Rafael

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2023/074974

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 299 09 434 U1 (ODEN CORP [US]) 9. Dezember 1999 (1999-12-09) Seite 1, Zeile 3 - Zeile 6 Seite 1, Zeile 21 - Seite 6, Zeile 27 Seite 10, Zeile 11 - Seite 11, Zeile 27 Seite 14, Zeile 32 - Seite 17, Zeile 6 Seite 18, Zeile 32 - Seite 19, Zeile 25 Seite 22, Zeile 12 - Zeile 25 Abbildung 5 -----	1-30

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2023/074974

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 102007050335 A1	23-04-2009	DE 102007050335 A1	23-04-2009
		EP 2207614 A1	21-07-2010
		WO 2009052943 A1	30-04-2009
JP 2006084457 A	30-03-2006	JP 4652895 B2	16-03-2011
		JP 2006084457 A	30-03-2006
DE 29909434 U1	09-12-1999	KEINE	