

(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
08. März 2018 (08.03.2018)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2018/041953 AI

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61L 2/00 (2006.01) A61L 2/08 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP20 17/07 1879

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. August 2017 (31.08.2017)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2016 216 573.9
01. September 2016 (01.09.2016) DE

(71) Anmelder: FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG E.V. [DE/DE]; Hansastrasse 27 c, 80686 München (DE).

(72) Erfinder: THOMA, Martin; Beethovenstrasse 17, 70771 Leinfelden-Echterdingen (DE). FISCHER, Klaus; Schieß-

mauerstrasse 51, 70563 Stuttgart (DE). PORTILLO, Javier; Bärenburger Weg 49, 01277 Dresden (DE).

(74) Anwalt: SCHWAHN, Hartmut et al; Gleiss Große Schrellund PartnermbB, Leitzstrasse 45, 70469 Stuttgart (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, CZ, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,

(54) Title: INACTIVATION OF PATHOGENS IN BIOLOGICAL MEDIA

(54) Bezeichnung: INAKTIVIERUNG VON PATHOGENEN IN BIOLOGISCHEN MEDIEN

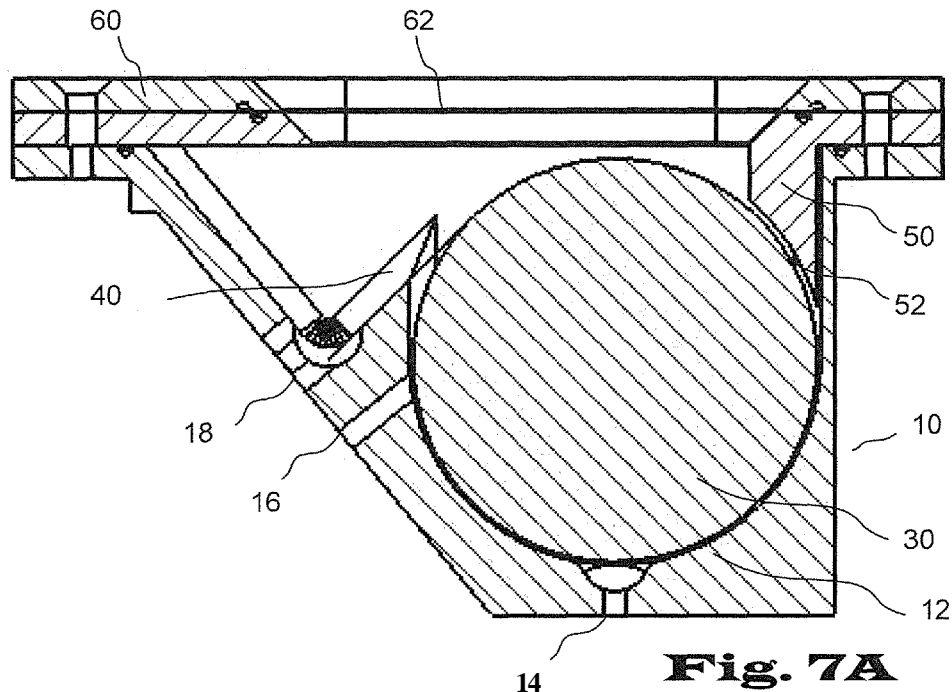


Fig. 7A

(57) Abstract: The invention relates to the processing of liquid biological media, particularly culture media, cell or virus suspensions, which optionally contain active pathogens, for the purpose of inactivating said pathogens and/or modifying ingredients contained in said biological media by thermal or radiological treatment.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verarbeitung flüssiger biologischer Medien, besonders von Kulturmedien, Zell- oder Virussuspensionen, gegebenenfalls enthaltend aktive Pathogene, zum Zwecke der Inaktivierung dieser Pathogene und/oder Modifikation von Inhaltsstoffen in diesen biologischen Medien durch thermische oder radio logische Behandlung.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 2018/041953 A1

BESCHREIBUNG

5 Inaktivierung von Pathogenen in biologischen Medien

Die Erfindung betrifft die Verarbeitung flüssiger biologischer Medien, besonders von Kulturmedien, Zell- oder Virussuspensionen, gegebenenfalls enthaltend aktive Pathogene, mit dem Ziel der Inaktivierung dieser Pathogene und/oder der Modifikation von Inhaltsstoffen in diesen biologischen Medien durch ionisierende
10 Betastrahlung.

Bekanntermaßen können pathogene Substanzen, darunter Toxine oder Erreger wie Viren, Viruspartikel, Bakterien oder andere Organismen, durch Exposition mit thermischer oder ionisierender Strahlung vornehmlich UV-, Röntgen- oder Gammastrahlung sowie Betastrahlung inaktiviert werden. Dabei werden die Pathogene
15 derart modifiziert, dass ihre pathogene Wirkung auf einen tierischen oder menschlichen Mechanismus oder eine Zell- oder Gewebekultur minimiert oder vollständig aufgehoben wird. Solche thermische oder ionisierende Strahlung, zum Beispiel mit nicht-thermischen Elektronen (Betastrahlung) verändert auf molekularer Ebene die strukturelle Integrität einzelner oder mehrerer struktur- oder
20 funktionsbestimmender Komponenten dieser Pathogene und bewirken so deren Inaktivierung. Problematisch dabei ist, dass, einer Dosis-Wirkungskorrelation folgend, eine zu geringe Strahlendosis zu einer unvollständigen oder unzureichenden Inaktivierung der Pathogene führt, eine zu hohe Strahlendosis aber unerwünschte Strukturänderungen und Modifikationen in weiteren Komponenten der biologischen
25 Medium verursachen kann. Dies ist insbesondere problematisch bei der Herstellung von Impfstoffen aus Suspensionen aktiver Pathogene, insbesondere aus

Virussuspensionen. Werden beispielsweise Virussuspensionen mit niederenergetischer Betastrahlung bestrahlt, um die Viren zu deaktivieren, wie dies in der DE 10 2013 012 455 AI beschrieben ist, führt zu geringe Strahlendosis zu einer unerwünschten, unvollständigen Inaktivierung der Viren, zu hohe Strahlendosis
5 hingegen zu einer Zerstörung oder teilweisen Denaturierung der Viren oder viralen Antigenstrukturen und damit zu einer Beeinträchtigung der immunogenen Wirkung des herzustellenden Impfstoffes. Weder bei zu niedriger, noch bei zu hoher Strahlendosis wäre die Virensuspension dann als Impfstoff einsetzbar.

Eine Bestrahlung mit thermischer oder ionisierender Strahlung kann aber auch zur
10 gezielten Modifikation, das heißt Umwandlung, Mutagenese, Stimulation, Transduktion von Zellen oder Geweben in der Zellforschung und bei der Zell- und Gewebeherstellung eingesetzt werden, besonders auch bei der die Fragmentierung der zellulären DNA, um eine Zellproliferation zu unterbinden. Dabei ist eine Kontrolle der richtigen Dosis von hoher Bedeutung, insbesondere wenn Dosis-
15 Wirkungs-Abhängigkeiten solcher strahlungsbedingter Modifikationen und Wirkungen an Zellen oder Geweben erst wissenschaftlich bestimmt werden sollen.

Im Rahmen der Automatisierung biotechnologischer Anlagen, insbesondere Anlagen zur Herstellung von Impfstoffen, aber auch Anlagen der Zell- und Gewebekultur, sollen Vorrichtungen, Verfahren und Mittel geschaffen werden, welche eine
20 insbesondere kontinuierliche Verarbeitung von biologischen Medien, vor allem pathogenen Suspensionen, Suspensionen von Zellen oder Geweben, sterilen Medien etc. ermöglichen. Dabei ist es wünschenswert, Verfahren und Mittel zur dosiskontrollierten Bestrahlung solcher biologischer Medien bereitzustellen, die insbesondere vollautomatisch und kontinuierlich betreibbar sind und den laufenden
25 Stofffluss solcher Anlagen „eingeschaltet“ werden können. Gleichzeitig soll die systembedingt erforderliche Reinigbarkeit, Austauschbarkeit oder Sterilisierbarkeit solcher Mittel möglich sein. Ebenfalls soll der Personenschutz (Infektion) und Produktschutz (Kontamination) gewährleistet sein.

Der Erfindung lag das technische Problem zugrunde, Verfahren und Mittel zur automatisierbaren kontinuierlichen Bestrahlung von flüssigen biologischen Medien bereitzustellen, welche geeignet sind, insbesondere innerhalb einer Automatenstraße für die Herstellung oder Bearbeitung solcher Medien einen kontinuierlichen Flüssigkeitsstrom das biologische Medium mit einer kontrollierbaren Strahlendosis zu beaufschlagen. Dadurch soll eine verbesserte, das heißt insbesondere dosiskontrollierte Strahlenexposition, vor allem zum Zwecke der zuverlässigen Inaktivierung von Pathogenen oder zur gezielten strahlungskorrelierten Modifikation von biologischen Medien erreicht werden. Gleichzeitig soll ein integrales Modul bereitgestellt werden, welches innerhalb der Automatenstraßen autonom betreibbar ist und austauschbar und leicht reinigbar ist sowie Personenschutz und Produktschutz gewährleistet sind.

Das technische Problem wird gelöst durch eine neuartige Vorrichtung zur kontinuierlichen Vergleichmäßigung eines flüssigen Mediums zur Exposition des vergleichmäßigten Mediums mit Betastrahlung. Gemäß der Erfindung wird dazu ein Modul bereitgestellt, welches zur Erzeugung eines kontinuierlichen Flüssigkeitsfilms aus kontinuierlich zugeführter Flüssigkeit geeignet ist und die Bestrahlung dieses Flüssigkeitsfilms, welcher eine vorbestimmbare Dicke, das heißt Oberflächen/Volumen-Verhältnis aufweist, ermöglicht. Das Modul ist erfindungsgemäß in Form einer austauschbaren integralen Kassette ausgeführt. Die Kassette ist, besonders separat von der Anordnung, worin sie zur wiederkehrenden Verwendung zur kontinuierlichen dosiskontrollierten Bestrahlung eingesetzt werden kann, sterilisierbar. Die Kassette besteht gemäß der Erfindung aus einem Modulgehäuse mit einer Wanne zur Aufnahme der kontinuierlich zugeführten Flüssigkeit und mit einer Zylinderwalze, welche in diese Wanne, und insbesondere in die darin aufgenommene zugeführte Flüssigkeit eintaucht, und dort entlang einer Achse rotierbar ist. Weiter besitzt das Modul zumindest einen Zulaufkanal zur Zufuhr der Flüssigkeit in die Wanne. Es ist mindestens eine Abstreiflippe vorgesehen, welche in dichtem Kontakt mit der Walzenoberfläche der Zylinderwalze steht, und zwar auf der in Rotationsrichtung der Walze ablaufenden Seite der Walze, zum Abstreifen des bei Rotation der Walze auf der umlaufenden Walzenoberfläche

aus der in der Wanne aufgenommenen Flüssigkeit gebildeten Flüssigkeitsfilms. Ein Ablaufkanal zur Aufnahme und kontinuierlichen Ableitung von mit dieser Abstreiflippe von der Walzenoberfläche abgestreifter Flüssigkeit ist ebenfalls vorgesehen.

- 5 Erfindungsgemäß ist an der Wanne ein Überlaufkanal vorgesehen zum Ablauf von überschüssig zugeführter Flüssigkeit aus der Wanne, um den Flüssigkeitspegel in der Wanne festzulegen und konstant zu halten.

Erfindungsgemäß besteht die Kassette weiter aus einem Gehäusedeckel, welcher das Modulgehäuse dicht verschließt, um die austauschbare Kassette zu bilden. Der
10 Gehäusedeckel weist mindestens ein strahlungsdurchlässiges Fenster (Strahlungsfenster) in Form eines Metallfensters auf.

Ein bevorzugtes Element einer ersten Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Modulgehäuses der Kassette ist ein spezielles spaltbildendes Element, welches auf der bei Rotation auflaufenden Seite der Walze angeordnet ist, dort, wo die zugeführte
15 Flüssigkeit aus der Wanne auf die Walzenoberfläche aufläuft. Das spaltbildende Element ist zu der Walzenoberfläche so beanstandet, dass dort ein Kapillarspalt gebildet wird. Dieser Kapillarspalt erstreckt sich zumindest bis oberhalb des Flüssigkeitspegels in der Wanne. Dieses spaltbildende Element dient erfindungsgemäß der Erzeugung und Vergleichmäßigung des auf der
20 Walzenoberfläche gebildeten Flüssigkeitsfilms.

Die Erfinder fanden überraschend, dass durch das Zusammenwirken der erfindungsgemäßen Elemente ein sehr kontinuierlicher Flüssigkeitsfilm aus einer kontinuierlich zugeführten Flüssigkeit erzeugt werden kann, welcher im laufenden Betrieb eine konstante Dicke, besonders ein konstantes Oberflächen/Volumen-
25 Verhältnis aufweist. Der durch den erfindungsgemäß vorgesehenen Überlaufkanal an der Wanne des Modulgehäuses konstant gehaltene Flüssigkeitspegel in der Wanne kann, besonders in Verbindung mit dem bevorzugten spezifischen spaltbildenden Element, welches mit der Walzenoberfläche einen Kapillarspalt bildet, der sich

bevorzugt bis oberhalb dieses Flüssigkeitspegels erstreckt, einen überraschend gleichmäßigen kontinuierlichen Flüssigkeitsfilm auf der Walze bewirken. In einer dieser bevorzugten Ausgestaltungen kann spezifisch über die Breite des Kapillarspalts und/oder über die Höhe des sich oberhalb des Flüssigkeitspegels der

5 Wanne erstreckenden Anteils des Kapillarspalts die Dicke des Flüssigkeitsfilms in gewissen Grenzen eingestellt werden.

Art und Qualität der Flüssigkeit, deren Viskosität, sowie Art und Qualität der benetzten Oberflächen, insbesondere der Oberfläche der Walze, sowie die Umlaufgeschwindigkeit der Walze spielen ebenfalls eine Rolle bei der Ausbildung

10 eines geeigneten Flüssigkeitsfilms.

In einer alternativen Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Modulgehäuses der Kassette ist auf ein solches spezielles spaltbildendes Element verzichtet. Besonders weil in bestimmten Varianten auch ohne ein solches speziell ausgeformtes und angeordnetes spaltbildendes Element ausreichend zuverlässig ein kontinuierlicher

15 Flüssigkeitsfilm auf der rotierenden Walze erzeugt werden kann.

In einer bevorzugten Ausgestaltung ist der mindestens eine Überlaufkanal an der Wanne in der Höhe oder Eintauchtiefe veränderlich, wodurch der Flüssigkeit Pegel in der Wanne eingestellt oder vorbestimmt werden kann.

In einer bevorzugten Ausgestaltung ist zusätzlich zu dem Überlaufkanal mindestens

20 ein weiteres Mittel zu Festlegung, das heißt Konstanthaltung des Flüssigkeitspegels in der Wanne des Moduls vorgesehen. Die Konstanthaltung des Flüssigkeitspegels in der Wanne kann bevorzugt dadurch verbessert werden, dass an dem Überlaufkanal ein Blasendetektor oder Durchflussmesser angebracht ist, welcher die Flussrate und/oder auftretende Gasblasen detektiert. Art und Qualität des Flusses am

25 Überlaufkanal gibt indirekt Aufschluss über den Flüssigkeitspegel in der Wanne des Moduls. Das Sensorsignal kann verwendet werden, um die Zulauftrate an dem Zulaufkanal entsprechend zu steuern. Eine Blasendetektion dient vor allem der „Funktionskontrolle“. Ein kontinuierlicher Strom, ohne Blasen am Überlaufkanal

ließe darauf schließen, dass die Flüssigkeit im Zulauf Gefahr läuft in das Reservoir für inaktivierte Flüssigkeit zu laufen, was verhindert werden soll. Darüber hinaus kann über die Blasendetektion bei Inbetriebnahme kontrolliert werden, ob die Kassette sachgemäß angeschlossen und verschlaucht wurde.

- 5 Die Druckmessung dient vor allem der Dichtigkeitskontrolle des geschlossenen Systems vor oder während des Betriebs. Das Modulinnere wird mit einem geringen Über- oder Unterdruck beaufschlagt. Sollte das Modul undicht sein, äußert sich dies durch eine Druckänderung.

- 10 In einer weiteren alternativen Ausgestaltung ist die Flüssigkeitszuführung auf die Walze als so genanntes Kammerrakel ausgeführt. Die Kammer wird bevorzugt durch Dichtlippen an der Walze abgedichtet. Alternativ bildet die Kammer mit der Walze einen dichtenden Kapillarspalt. Der Flüssigkeitsauftrag auf die Walze erfolgt fluss- und/oder druckgesteuert.

- 15 In allen Ausführungen ist bevorzugt vorgesehen, dass die Abstreiflippe an der ablaufenden Seite der Walze entgegen die Abiaufrichtung der rotierenden Walze gerichtet ist. Sie funktioniert wie ein entgegen der Rotationsrichtung gerichteter Schaber. Bevorzugt wird die Abstreiferlippe durch die Rotation auf die Walzenoberfläche gedrückt und liegt dort spaltfrei und bevorzugt über ihre gesamte Breite an. Von der Walzenoberfläche abgestreifte Flüssigkeit läuft über die
20 Abstreiferlippe bevorzugt in eine an der Verankerung des Abstreifers mit dem Modulgehäuse angeordnete Ablaufrinne oder Ablaufkanal und kann so gesammelt und aus dem Modulgehäuse abgeführt werden.

- 25 In ein der dazu alternativen bevorzugten Variante ist die Abstreiflippe an der ablaufenden Seite der Walze so angeordnet, dass sie in Abiaufrichtung der rotierenden Walze gerichtet ist. Sie bildet mit der Oberfläche der Walze eine querverlaufende Rinne, worin sich die abgestreifte Flüssigkeit sammeln kann. Von dort kann sie passiv überlaufen und an einer an der Verankerung des Abstreifers angeordneten Ablaufrinne gesammelt und aus dem Modulgehäuse abgeführt werden.

Alternativ und bevorzugt ist der Ablaufkanal dort aber als mindestens ein in die zwischen Abstreiflippe und der ablaufenden Seite der Walze gebildete Rinne ragendes Rohr ausgebildet. Die Drainage der abgestreiften Flüssigkeit aus der Rinne über dieses Rohr kann vorzugsweise aktiv erfolgen, besonders bevorzugt durch
5 Absaugen mittels Vakuumpumpe, vorzugsweise eine Schlauchpumpe, oder alternativ durch Austreiben über Überdruck; dies setzt allerdings besonders ein Reservoir mit Druckausgleich voraus.

In einer weiteren alternativen Ausgestaltung ist die Flüssigkeitsabführung von der Walzenoberfläche über eine doppelte Abstreiflippe vermittelt. Zumindest die
10 nachlaufende (untere) Abstreiflippe liegt an der Walze an und ist in Abiaufrichtung der rotierenden Walze gerichtet. Beide parallel verlaufenden Abstreiflippen bilden zusammen mit der Walzenoberfläche eine Kammer in der Weise eines Kammerrakels. Die Kammer bildet den Ablaufkanal.

In einer bevorzugten Ausgestaltung ist auf der auflaufenden Seite der Walze,
15 entsprechend stromabwärts des gebildeten Kapillarspalts, zusätzlich mindestens ein Abstreifer angeordnet, der zu der Walzenoberfläche beabstandet ist. Der Abstreifer dient der zusätzlichen Vergleichmäßigung des Flüssigkeitsfilms und der Einstellung der Schichthöhe für besonders viskose Medien. Der Abstreifer ist in bevorzugter Variante dieser Ausführung seinem Abstand zu der Walzenoberfläche einstellbar
20 oder durch entsprechend unterschiedlich dimensionierte Abstreifer in dem Modul austauschbar, um die Wirkung auf die Vergleichmäßigung des Flüssigkeitsfilms und auf die Dicke des Flüssigkeitsfilms und je nach Anforderung zu steuern. Die Abstreifkante des Abstreifers weist dabei in einer besonderen Variante dieser Ausführung eine Kreisbogen- oder Ellipsenform auf, um den Flüssigkeitsfilm
25 zwischen dem zentralen Abschnitt und den peripheren Abschnitten der Walze zu vergleichmäßigen.

Bevorzugte Materialien der Walzenoberfläche sind ausgewählt aus Elektronen beziehungsweise Wärmestrahlen reflektierenden, besonders bevorzugt ausgewählt aus Metallen der VIII. Nebengruppe, besonders bevorzugt aber aus den Metallen

Platin (Pt), Gold (Au), Chrom (Cr), Nickel (Ni) und Eisen (Fe) sowie legierten Eisenstählen, besonders Chrom-Nickel-Stahl und anderen Edelmetallen. Besonders bevorzugt ist eine Gold (Au)- Beschichtung, alternativ bevorzugt ist eine Platin (Pt)- Beschichtung. Alternativ oder zusätzlich ist die Walzenoberfläche mittels an sich
5 bekannter chemischer oder Plasmaverfahren hydrophilisiert, um dort die Ausbildung eines geschlossenen Flüssigkeitsfilms zu verbessern. Alternativ oder zusätzlich ist eine Strukturierung der Oberfläche der Walze vorgesehen.

In einer bevorzugten Ausgestaltung ist die Walze an ihre Oberfläche durch geeignete Maßnahmen temperiert, das heißt insbesondere gekühlt, um eine strahlungsbedingte
10 Aufheizung zu kompensieren, insbesondere um unerwünschte nachteilige Strahlungswirkungen zu verhindern. In einer alternativen Variante ist die Walzenoberfläche aufheizbar, um insbesondere die Strahlungswirkung in Verbindung mit der thermischen Einwirkung zu verstärken oder gezielt auf thermisch sensitive Strukturen in dem flüssigen Medium zu richten. Dazu ist
15 besonders ein zusätzlicher Kreislauf zum Durchleiten eines Kühl-oder Heizfluids durch das Modul und insbesondere die Walze vorgesehen. In alternativer Ausgestaltung wird die Walzenoberfläche lediglich über Wärmeleitung über das von außen insgesamt temperierte Modul temperiert. In alternativer Ausgestaltung wird das zugeführte zu bestrahlende Medium temperiert, vorzugsweise vor dem Eintritt in
20 das Modul, alternativ oder zusätzlich während der Bestrahlung.

Erfindungsgemäß ist mindestens ein Strahlungsfenster an dem Gehäusedeckel der Kassette vorgesehen, um das Modulgehäuse gas- und luftdicht zu verschließen. In einer bevorzugten Ausgestaltung ist zum Schutz der Strahlungsquelle ein Strahlungsfenster auch an der Anordnung, woran die Kassette ankoppelbar ist,
25 vorgesehen. Art und Ausgestaltung des Strahlungsfensters ist von der Art und Qualität der Bestrahlung abhängig. Für eine Bestrahlung mit ionisierender kurzwelliger Strahlung, UV-C oder weicher Röntgenstrahlung, können Strahlungsfenster aus Kunststoff oder Quarzglas eingesetzt werden. Erfindungsgemäß aber sind - zur Bestrahlung mit Röntgenstrahlung oder
30 Betastrahlung - Metallfenster vorgesehen. Metalle der Strahlungsfenster sind

bevorzugt ausgewählt aus Titan, Magnesium und Aluminium sowie Legierungen davon.

Vorzugsweise wird das Modulgehäuse vor oder während des Betriebs gekühlt, beispielsweise temperiert auf 4°C. Dabei kann bei gegebener Umgebungsfeuchte an dem Strahlungsfenster Flüssigkeit kondensieren. In einer bevorzugten Ausgestaltung
5 ist daher das Strahlungsfenster mit trockenem Gas überspülbar um eine Taubildung dort zu verhindern. Vorzugsweise dient das trockene Gas gleichzeitig zur Kühlung des Strahlungsfensters während der Bestrahlung.

In einer besonderen Variante wird die Rotation der Walze in dem Modul über den
10 Druck und Fluss der den Modul zum Zwecke der Bestrahlung zugeführten Flüssigkeit vermittelt. Die Flüssigkeit, welche über den mindestens einen Zulaufkanal zugeführt wird, treibt dabei die Rotation der Walze in einer ersten Variante im Hauptstrom an; das heißt, sämtliche zugeführte Flüssigkeit, die zu einem kontinuierlichen Flüssigkeitsfilm „gewandelt“ wird, dient dem Antrieb der Walze.
15 Eine bevorzugte Ausgestaltung dieser Variante ist ein an der Walzenachse oder in der Walze angeordnetes Turbinen- oder Flügelradelement, durch welches die gesamte zugeführte Flüssigkeit strömt. In einer weiteren solchen Variante ist die Walzenoberfläche gegenüber der zugeführten Flüssigkeit derart „haftend“ ausgebildet, dass die über das spaltbildende Element auf die Walzenoberfläche
20 auflaufende Flüssigkeit aufgrund der dort herrschenden Druck- und Schwerkraftverhältnisse die Walze reibungsgetrieben in Bewegung setzt.

In einer alternativen Variante treibt die zugeführte Flüssigkeit die Walze im Nebenstrom an, wobei ein Teil der zugeführten Flüssigkeit in den kontinuierlichen Flüssigkeitsfilm „gewandelt“ wird, ein anderer Teil aber zum Antrieb der Walze
25 dient und in die Wanne zurückfließt. In dieser Variante ist bevorzugt an ein oder mehreren Positionen entlang der Mantelfläche der Walze eine umlaufende Schaufelradstruktur vorgesehen, worauf ein Teilstrom der zugeführten Flüssigkeit gerichtet ist, um die Walze in Rotation zu versetzen. Dabei ist besonders vorgesehen, dass dieser Teil der zugeführten Flüssigkeit keinen kontinuierlichen Flüssigkeitsfilm

bildet und auch nicht von der vorgesehenen Abstreifkante an der ablaufenden Seite der Walze abgestreift und über den Ablaufkanal des Moduls abgeleitet wird. Die Abstreifkante weist dazu an der Stelle der umlaufenden Schaufel eine Ausnehmung auf, die dort ein Abstreifen von Flüssigkeit verhindert.

- 5 In alternativen oder zusätzlichen Ausführungen ist die Walze des Moduls durch einen externen Antrieb in Rotation versetzbar. In einer einfachen Ausgestaltung ist dazu die Achswelle der Walze des Moduls aus dem Modulgehäuse nach außen geführt und kann dort mit einem externen Antrieb, beispielsweise einem Getriebemotor oder Schrittmotor, über eine geeignete mechanische Kupplung in
- 10 Eingriff kommen. In einer Ausführung ist die Walzenachse an dem Modulgehäuse direkt nach Außen geführt. In einer alternativen Ausgestaltung ist die Antriebswelle, die aus dem Modulgehäuse führt, innerhalb des Modulgehäuses über ein Getriebe, bevorzugt Spindelgetriebe, Zahnräder oder Zahnriemen, mit der Walzenachswelle gekoppelt.
- 15 Die Wellendurchführung der Antriebswelle oder Walzenachswelle ist bevorzugt als doppelte Wellendichtung mit vorzugsweise spülbarem Zwischenraum in dem Modulgehäuse ausgebildet. Der Zwischenraum kann mit aseptischem und/oder desinfizierendem Spülmedium gespült werden.

In einer alternativen und bevorzugten Ausgestaltung erfolgt die

20 Drehmomentkopplung der Walze zu dem externen Antriebselement berührungslos magnetisch, insbesondere über in die Walze eingesetzte Magnetelemente, die zusammen mit einer entsprechenden Struktur an dem Antriebselement eine Magnetkupplung bilden. In einer bevorzugten Ausgestaltung dieser Variante ist vorgesehen, dass die Magnetelemente der Walze mit einem externen

25 elektromagnetischen Antrieb, besonders einer feststehenden, wechselnd strombeaufschlagten Magnetspulenordnung, in Kontakt gebracht werden können, um zusammen einen Elektromotor zu bilden.

Die erfindungsgemäße auswechselbare Kassette kann in eine feststehende Apparatur, beispielsweise innerhalb von Automatenstraßen, eingesetzt werden und kann dabei nach Bedarf, zum Zwecke der Reinigung oder Sterilisierung, ausgetauscht werden. Es ist vorgesehen, dass die Kassette dabei sämtliche Anschlüsse zur Zu- und
5 Ableitung der biologischen Flüssigkeit aufweist. Diese können mit Schnellwechseladaptern versehen sein. In einer bevorzugten Ausführung sind die Schnellwechselverbindungen für die Flüssigkeitszuläufe und -abläufe derart am den Modulgehäuse angeordnet, dass mit dem Einlegen oder Einschieben der Kassette in die Sterilisationsanordnung die Fluidverbindungen selbsttätig hergestellt werden.
10 Solche Verbindungen können als CIP „clean-in-place“, WIP „wash-in-place“ oder SIP „sterilization-in-place“ ausgelegt sein. Alternative an sich bekannte Verbindungen sind Ventile und Sterilverbinder wie Luer-Lock und verwandte Systeme.

Die erfindungsgemäße auswechselbare Kassette selbst besitzt vorzugsweise einen
15 modularen Aufbau, sodass Elemente, welche innerhalb des Moduls die Ausbildung, besonders die Dicke, des gewünschten Flüssigkeitsfilms bestimmen, einzeln ausgetauscht werden können. Beispielsweise können mehrere verschiedene dimensionierte spaltbildende Elemente bereitgestellt werden, die in der Art eines Baukastensystems an dem Modul ausgewechselt werden können, um die Dicke des
20 Flüssigkeitsfilms anzupassen. Ebenso kann die Walze selbst in verschiedenen Varianten bereitgestellt werden, wobei sich die Varianten im Wesentlichen durch Art und Beschaffenheit der Walzenoberfläche unterscheiden. Durch den modularen Aufbau, insbesondere die Ausgestaltung des Moduls als auswechselbare und geschlossene Kassette, ist es möglich, ein Gesamtsystem für die Inaktivierung an
25 sich gefährlicher Erreger auch in Laboren und Automatenstraßen geringerer Sicherheitsstufen zu betreiben. Durch die mögliche voll geschlossene Ausführung wird es möglich, das Modul als Ganzes auch inklusive der notwendigen Zu- und Ableitungen der Flüssigkeit und der dazugehörigen Vorlagengefäße in einem ersten Labor höherer Sicherheitsstufe zu beschicken und vorzubereiten und diese
30 Anordnung dann steril geschlossen in die Automatenstraße geringerer Sicherheitsstufe zu verbringen, wo dann die Strahlungsbehandlung zur Inaktivierung

der pathogenen Erreger erfolgen kann. Durch die vollgeschlossene Ausführung des Moduls kann die Kontaminierung der übrigen Automatenteile, insbesondere der Strahlungsquelle, der Antriebe der Walze und der Pumpen verhindert werden. Gleichzeitig wird Personenschutz und Produktschutz erreicht oder verbessert.

- 5 In einer ersten Variante ist das Modul einseitig offen und erlaubt freie Projektion, der thermischen oder ionisierenden Strahlung auf den auf der Walzenoberfläche exponierten Flüssigkeitsfilm. Dabei ist bevorzugt vorgesehen, dass dieses Modul zum Betrieb in eine feststehende Anordnung gesteckt oder geschoben oder anderweitig verkoppelt wird und mit dieser dicht verschlossen wird. Diese
- 10 feststehende Anordnung enthält ihrerseits zumindest die Strahlungsquelle und vorzugsweise zusätzlich Mittel zum Transport der Flüssigkeit durch das Modul und/oder zusätzlich Mittel zum Antrieb der Rotation der Walze in dem Modul.

In einer alternativen Ausgestaltung ist das Modul in sich voll geschlossen und wird bevorzugt als austauschbare standardisierte Kassette bereitgestellt. Zum Verschluss

15 des Modulgehäuses dient bevorzugt ein dichter Gehäusedeckel, wobei der Gehäusedeckel insbesondere ein gas- und flüssigkeitsdichtes aber strahlungsdurchlässiges Strahlungsfenster aufweist, zum Zwecke der Bestrahlung des auf der Walzenoberfläche gebildeten Flüssigkeitsfilms mittels einer externen Strahlungsquelle durch das Fenster.

- 20 Gegenstand der Erfindung ist auch eine Vorrichtung zur kontinuierlichen dosiskontrollierten Bestrahlung von Flüssigkeit, insbesondere eines biologischen Mediums, beispielsweise zur Inaktivierung von Pathogenen in dem Medium oder zur Modifikation von Komponenten des Mediums mittels ionisierender oder thermischer Strahlung, welche das erfindungsgemäße Modul und zusätzlich mindestens eine
- 25 Strahlungsquelle enthält, wobei insbesondere das Modul an die Strahlungsquelle unmittelbar koppelbar ist. Weiter weist die Vorrichtung zumindest eine oder mehrere Pumpen zum kontinuierliche aktiven Transport dieser Flüssigkeit durch das Modul auf.

In einer Variante ist zusätzlich zumindest ein Vorlagengefäß, enthaltend die zu bestrahlende Flüssigkeit und mindestens ein Auffanggefäß zur Aufnahme der bestrahlten Flüssigkeit, welche aus dem Modul strömt, vorhanden. In einer bevorzugten Ausgestaltung wird das Vorlagengefäß über eine erste Zulaufleitung mit dem Zulauf zur kontinuierlichen Beschickung des Moduls mit dieser Flüssigkeit
5 vorgesehen. Der Überlauf des Moduls mündet vorzugsweise in das Vorlagengefäß. Der Transport der Flüssigkeit in das Modul erfolgt aktiv, insbesondere durch Druckbeaufschlagung des Vorlagengefäßes, vor allem wenn der Überlauf nicht wieder im Vorlagengefäß endet, und/oder durch Pumpenelemente in dem Zulauf.
10 Der Transport der Flüssigkeit aus dem Überlauf des Moduls in das Vorlagengefäß erfolgt passiv, insbesondere gestützt durch den entstehenden Unterdruck im Vorlagengefäß, der bei dem Absaugen der zuzuführenden Flüssigkeit aus dem Vorlagengefäß entsteht, und/oder schwerkraftgestützt. Alternativ und bevorzugt erfolgt der Transport der Flüssigkeit aktiv über eine Pumpe, insbesondere
15 Schlauchpumpe.

Das Aufnahmegefäß zur Aufnahme der bestrahlten Flüssigkeit ist mit dem Abflau&anal des Moduls verbunden. In bevorzugter Ausgestaltung ist zusätzlich ein Druck ausgleichender Entlüftungskanal vorgesehen, welcher die Ablaufsseite des Moduls mit dem Ablaufgefäß verbindet. Der Abtransport der abgestreiften
20 bestrahlten Flüssigkeit erfolgt vorzugsweise passiv, insbesondere schwerkraftgestützt, alternativ durch aktiven Transport, durch Druck- oder Vakuumbeaufschlagung des Ablaufgefäßes und/oder durch aktive Pumpenelemente im Ablaufzweig des Moduls.

Bevorzugt enthält diese Vorrichtung zusätzlich zumindest ein mechanisches oder
25 elektromagnetisches Antriebsselement, gegebenenfalls mit geeigneten mechanischen oder kontaktlosen Koppellelementen zum Antrieb der Rotationen der Walze in dem Modul.

Das erfindungsgemäße Modul und die erfindungsgemäße Vorrichtung sind spezifisch geeignet zur Vergleichmäßigung kontinuierlich zugeführter Flüssigkeit

zum Zwecke der dosiskontrollierten Bestrahlung der Flüssigkeit. Dies dient wie hierin beschrieben vornehmlich zur gezielten Inaktivierung von pathogenen in der Flüssigkeit. Demgemäß ist ein weiterer Gegenstand der Erfindung ein Verfahren zur Inaktivierung von Pathogenen in einer biologischen Flüssigkeit, welches

5 insbesondere kontinuierlich durchgeführt wird. Das erfindungsgemäße Verfahren enthält zumindest die folgenden Schritte: In Schritt (a) wird die Flüssigkeit, welche gegebenenfalls aktive Pathogene enthält, zu dem erfindungsgemäßen Modul insbesondere aktiv zugeführt. In Schritt (b) wird die Walze in dem erfindungsgemäßen Modul rotiert, sodass sich ein kontinuierlicher Flüssigkeitsfilm

10 vorbestimmbarer Dicke aus der zugeführten biologischen Flüssigkeit auf der umlaufenden Walzenoberfläche bildet. In Schritt (c) wird der auf der Walzenoberfläche gebildete und exponierte Flüssigkeitsfilm mit einer pathogeninaktivierenden Dosis ionisierender Strahlung bestrahlt, wobei die Strahlungsdosis durch die Strahlungsintensität der Strahlungsquelle, die durch den

15 strahlungsexponierten Volumenabschnitt der Flüssigkeit, welcher durch das Strahlungsfenster und die Dicke des gebildeten Flüssigkeitsfilms bestimmt wird, sowie vorzugsweise zusätzlich durch die Durchfluss- oder Strömungsgeschwindigkeit des Flüssigkeitsfilms, welcher aber die Rotationsgeschwindigkeit der Walze bestimmbar ist. In Schritt (d) wird die nach

20 Durchlaufen des Strahlungsfensters bestrahlte und von der Walzenoberfläche abgestreifte Flüssigkeit aus dem Modul abgeführt und aufgenommen. Diese Flüssigkeit enthält dosisabhängig inaktivierte Pathogene.

Ein erfindungsgemäßes Verfahren betrifft auch allgemein die thermische oder ionisierende Bestrahlung einer Flüssigkeit mittels des erfindungsgemäßen Moduls,

25 enthaltend die Schritte (a): Zuführen der Flüssigkeit zu dem Modul, (b) Rotieren der Walze in dem Modul, sodass ein kontinuierlicher Flüssigkeitsfilm bestimmbarer Dicke auf der umlaufenden Walzenoberfläche gebildet wird, (c) Bestrahlen des Flüssigkeitsfilms auf der Walzenoberfläche mit thermischer oder ionisierender Strahlung, und (d) Aufnahmen der aus dem Modul aufführbaren bestrahlten

30 Flüssigkeit.

Bevorzugt wird die Strahlungsdosis durch die Strahlungsquelle und die Rotationsgeschwindigkeit eingestellt. Da innerhalb der Flüssigkeit ein Dosisgefälle entsteht, ist es in vielen Fällen besonders erstrebenswert, eine möglichst geringe Schichthöhe des Flüssigkeitsfilms an der Walze auszubilden; dies bedingt vorteilhafterweise geringe Unterschiede in der Strahlungsdosis innerhalb der transportierten Flüssigkeit. Die Einstellung der Schichthöhe (größer als minimal möglich), ist vor dem Hintergrund eines höheren Durchsatzes erstrebenswert, für den Fall, dass der Dosisgradient in der Flüssigkeit vertretbar ist. Dabei ist bevorzugt vorgesehen, dass die Dicke des Flüssigkeitsfilms über die Einstellung des Kapillarspalts an dem Ablaufelement des Moduls, gegebenenfalls in Interaktion mit einem zusätzlich vorgesehenen Abstreifelement, gesteuert wird. Alternativ oder vorzugsweise zusätzlich wird die Dosis durch die Rotationsgeschwindigkeit der Walze bestimmt und gesteuert - die Rotationsgeschwindigkeit bestimmt maßgeblich die Verweildauer eines bestimmten Volumenabschnitts des Mediums in dem bestrahlten Bereich. Die Rotationsgeschwindigkeit bestimmt gegebenenfalls auch die Dicke des Flüssigkeitsfilms. Daneben ist vorgesehen, die Dosis und Eindringtiefe durch direkte Steuerung der Strahlungsquelle, z.B. der Beta-Strahlungsquelle, in an sich bekannter Weise zu bestimmen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung des Moduls oder der Vorrichtung dieser Erfindung zur kontinuierlichen Inaktivierung von Pathogenen in einem flüssigen biologischen Medium, vorzugsweise einer Virussuspension, mittels ionisierender Strahlung.

Schließlich ist ein weiterer Gegenstand der Erfindung die Verwendung des Moduls oder der Vorrichtung dieser Erfindung zur Modifikation biologischer Medien mittels ionisierender Strahlung.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Figuren und Ausführungsbeispiele näher erläutert:

Figur 1 zeigt schematisch den Gesamtaufbau zur kontinuierlichen Bestrahlung von Pathogen enthaltenden Flüssigkeiten zur Inaktivierung der Pathogene unter Verwendung des erfindungsgemäßen Moduls: In einem Vorlagengefäß 21 ist ein gegebenenfalls Pathogene enthaltendes flüssiges Medium 20 vorgelegt. Dies wird
5 aktiv über die Zuleitung 15 und die Peristaltikpumpe 94 über den Zulauf 14 an dem Modulgehäuse 10 in die Wanne 12 geführt. Ein in dem Modulgehäuse vorgesehener Überlauf 16 führt über Leitung 17 und eine optionale Peristaltikpumpe 96 überschüssige Flüssigkeit in das Vorlagengefäß 21 zurück. Der Flüssigkeitspegel 24 in der Wanne 12 wird konstant gehalten. In der Flüssigkeit 20 in der Wanne 12
10 rotiert die Zylinderwalze 30. Das erfindungsgemäß auf der bei Rotation auflaufenden Seite 34 der Walze angeordnete spaltbildende Element 50 bildet einen Kapillarspalt 52 zu der Walzenoberfläche, wobei der Kapillarspalt 52 sich auch oberhalb des Flüssigkeitspegels 24 erstreckt. Bei Rotation der Walze 30 vermittelt der Kapillarspalt 52 die Ausbildung und Vergleichmäßigung eines Flüssigkeitsfilms 22
15 auf der Walzenoberfläche. Der gebildete Flüssigkeitsfilm 22 wird an einem Strahlungsfenster 62 vorbeigeführt und ist dort der Strahlung einer Strahlungsquelle 80 exponiert. Der Flüssigkeitsfilm 22 wird nach der Bestrahlung auf der ablaufenden Seite 36 der Walze 30 von einer Abstreifkante 40, welche dort dichtend an der Walzenoberfläche anliegt, im Wesentlichen vollständig abgezogen oder abgestreift.
20 Die abgezogene bestrahlte Flüssigkeit 26 wird gesammelt und über den Ablaufkanal 18 über Leitung 19, gegebenenfalls über Peristaltikpumpe 98 in ein Auffanggefäß 27 abgezogen. Eine optionale Druckleitung 28 stellt Druckausgleich her. Figur 2 zeigt die Prinzipverschaltung des Flüssigkeitsstroms in der Gesamtanordnung analog zu Figur 1 anhand der schematischen Schnittzeichnung einer spezifischen Ausführung
25 des erfindungsgemäßen Moduls.

Figur 3 zeigt eine perspektivische Draufsicht einer spezifischen Ausführung des erfindungsgemäßen Moduls 10 mit dicht aufgesetztem Deckel 60 mit Strahlungsfenster 62. An dem Modul ist ein Antriebselement 90 mit Kupplungselement 92 dargestellt zum Antrieb der in dem Modul enthaltenen Walze.
30 Der Antrieb der Walze in dem Modul 10 erfolgt hier berührungslos über Magnetelemente in dem Kupplungselement 92 und entsprechenden

Magnetelementen in der Walze. Figur 4 zeigt eine perspektivische Ansicht des Moduls 10 gemäß Figur 3 mit entferntem Deckel und Blick auf die rotierbare Zylinderwalze 30, der an der Oberfläche der Zylinderwalze 30 anliegenden Abstreifkante 40, hier in Form eines abfedernd anliegenden Abstreifblechs, mit einer
5 zu dem Ablaufkanal 18 mündenden Auffangrinne 42.

Figur 5 zeigt eine alternative Ausgestaltung eines erfindungsgemäßen Moduls 10 mit Deckel 60, hier mit optisch durchsichtigem Strahlungsfenster. Die in der Wanne des Modulgehäuses rotierbare Zylinderwalze 30 weist zumindest einen umlaufenden Schaufelrading mit Schaufelelementen 38 auf, welche von dem Modul zugeführter
10 Flüssigkeit gespeist werden, um die Walze 30 in Rotation zu versetzen. In dieser spezifischen Ausgestaltung weist die Abstreifkante 40 an der Stelle der umlaufenden Schaufelelemente 38 eine Ausdehnung 44 auf, um dort umlaufende Flüssigkeit, welche keinen definierten Flüssigkeitsfilm bildet, nicht abzustreifen. Figur 6 zeigt eine Schnittansicht der spezifischen Ausführung gemäß Figur 5. An der Wanne 12,
15 worin die Zylinderwalze 30 läuft, ist ein Zulaufkanal 14 ausgebildet sowie ein Überlaufkanal 16. In der dargestellten spezifischen Ausgestaltung ist das spaltbildende Element 50 zur Ausbildung des Kapillarspalts 52 bevorzugt einstückig mit dem auf das Modulgehäuse aufsetzbaren Deckel 60 ausgebildet. Auf der ablaufenden Seite der Walze 30 ist die Abstreifkante 40 mit Ausnehmung 44 in Form
20 eines federnd auf der Walzenoberfläche aufliegenden Abstreifblechs ausgebildet. Die von der Walzenoberfläche abgestreifte Flüssigkeit wird in der Auffangrinne 42 gesammelt und über den Ablaufkanal 18 aus dem Modul abgeführt.

Figuren 7A und 7B sind schematische Schnittansichten einer spezifischen Ausgestaltung des Moduls 10 gemäß Figur 2. Figur 7 B zeigt eine Draufsicht auf
25 dasselbe Modul als Ganzes mit eingezeichneter Schnittlinie A, welche die Schnittebene in den korrespondierenden Figuren 7A, 6 und 2 bezeichnet.

Figuren 8A und 8B sind schematische Schnittansichten von Ausschnitten aus den in den Figuren 4 und 5 beziehungsweise 9 und 10A und 10B dargestellten Ausführungen. Figur 8A zeigt eine erste Ausführung und Anordnung der

Abstreifkante 40 an der Walze 30. Der Abstreifer 40 ist entgegen der Rotationsrichtung der Walze 30 gerichtet. Figur 8B zeigt eine dazu alternative Ausführung und Anordnung der Abstreifkante 40. Der als Abstreiflippe ausgebildete Abstreifer 40 ist in Rotationsrichtung der Walze 30 gerichtet. Im Falle der Ausführung gemäß Figur 8A kann die mit dem Abstreifer 40 von der Walze 30 abgestreifte Flüssigkeit über den Abstreifer hinweg in den als Rinne ausgebildeten Ablauf 18 fließen. Im Falle der Ausführung gemäß Figur 8B kann die mit der Abstreiflippe 40 von der Walze 30 abgestreifte Flüssigkeit in eine zwischen Walzenoberfläche und Abstreiflippe 40 gebildete Rinne 19 fließen und kann von dort über den als Kanüle ausgebildeten Ablauf 18 aktiv oder passiv abgezogen werden.

Figur 9B zeigt in schematischer Querschnittsansicht eine weitere Ausführung der Kassette. Die Schnittebene der Ansicht befindet sich im Bereich der Abstreiflippe 40. Das Modulgehäuse 10 ist mit dem Gehäusedeckel 60 verschlossen. In dem Gehäusedeckel 60 befindet sich das Strahlungsfenster 62. Die Abstreiflippe 40 vor der Walze 30 verläuft in erfindungsgemäß bevorzugter Ausführung bogenförmig, sodass, schwerkraftgestützt, von der Walze 30 abgestreifte Flüssigkeit sich primär im Bereich des Ablaufrohrs 18, das bevorzugt mittig angeordnet ist, sammelt. In der dargestellten Ausführung wird die Rotation der Walze über eine axial angeordnete Kupplung 92 mit der durch das Gehäuse 10 durchgeführten Welle und der Antriebseinheit 90 vermittelt. In der dargestellten Ausführung sind die Überlaufrohre 16, welche in die Wanne 12 ragen, bevorzugt optional in der Eintauchtiefe verstellbar, wodurch der Flüssigkeitsstand in der Wanne 12 voreingestellt werden kann.

Figuren 10A und 10B zeigen schematische Schnittdarstellungen der Ausführung nach Figur 9. Die Schnittebene der Figur 10A ist als Linie „A“ in Figur 9 dargestellt. Die Schnittebene der Figur 10B ist als Linie „B“ in Figur 9 dargestellt. Die Bezugszeichen gelten entsprechend. Der Zulauf 14 der Flüssigkeit befindet sich auf der Unterseite der Wanne 12. Der Ablauf 18 ragt in die Zwischenwalze 30 und Abstreiflippe 40 gebildete Rinne. Das Überlaufrohr 16 kann in der Höhe variiert werden, um den Flüssigkeitspegel in der Wanne 12 zu bestimmen.

ANSPRÜCHE

1. Kassette zur Erzeugung eines kontinuierlichen Flüssigkeitsfilms (22) aus
zugeführter biologischer Flüssigkeit (20), geeignet für die Bestrahlung des erzeugten
5 Flüssigkeitsfilms (22) und kontinuierliche Inaktivierung von Pathogenen in der
biologischen Flüssigkeit in einer Anordnung zur kontinuierlichen dosiskontrollierten
Bestrahlung,

mit einem Modulgehäuse (10) enthaltend:

Wanne (12) zur Aufnahme der Flüssigkeit (20),

10 Zulaufkanal (14) zur Zufuhr der Flüssigkeit (20) in die Wanne (12),

Überlaufkanal (16) zum Ablauf von überschüssiger Flüssigkeit aus der Wanne
(12), um einen Flüssigkeitspegel (24) in der Wanne (12) festzulegen,

Zylinderwalze (30), die in die Wanne (12) und Flüssigkeit (20) eintaucht und
dort rotierbar ist,

15 Abstreifippe (40) auf der ablaufenden Seite (36) der Walze (30) in dichtem
Kontakt mit der Walzenoberfläche (32) zum Abstreifen des bei Rotation der
Walze (30) auf der umlaufenden Walzenoberfläche (32) gebildeten
Flüssigkeitsfilms (22) und

20 Ablaufkanal (18) zur Aufnahme und Ableitung von mit der Abstreifippe (40)
abgestreifter Flüssigkeit (26), und

mit einem Gehäusedeckel (60) zum dichten Verschließen des Modulgehäuses (10),

wobei der Gehäusedeckel (60) ein gas- und flüssigkeitsdichtes, und für
Betastrahlung durchlässiges Metallfenster (62) aufweist,

wobei die Kassette, sterilisierbar und zur wiederkehrenden Verwendung an der Anordnung zur kontinuierlichen dosiskontrollierten Bestrahlung austauschbar ist.

2. Kassette nach Anspruch 1, wobei das Modulgehäuse (10) weiter enthält:

5 spaltbildendes Element (50) auf der auflaufenden Seite (34) der Walze (30) zur Ausbildung und Vergleichmäßigung des Flüssigkeitsfilms (22) auf der Walzenoberfläche (32), wobei das spaltbildende Element (50) auf der auflaufenden Seite (34) der Walze (30) zu der Walzenoberfläche (32) so beabstandet ist, um einen Kapillarspalt (52) zu bilden, wobei sich der Kapillarspalt (52) bis oberhalb des Flüssigkeitspegels (24) erstreckt.

10 3. Kassette nach Anspruch 2, wobei das spaltbildende Element (50) in seinem Abstand zu der Walzenoberfläche (32) einstellbar oder auswechselbar ist, um die Dicke des dort gebildeten Flüssigkeitsfilms (22) zu steuern.

4. Kassette nach Anspruch 1, das kein in einem der Ansprüche 2 oder 3 charakterisiertes spaltbildendes Element (50) enthält.

15 5. Kassette nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Abstreiflippe (40) an der ablaufenden Seite (36) der Walze (30) entgegen die Abiaufrichtung der rotierenden Walze gerichtet ist.

20 6. Kassette nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Abstreiflippe (40) an der ablaufenden Seite (36) der Walze (30) in Abiaufrichtung der rotierenden Walze gerichtet ist.

7. Kassette nach Anspruch 6, wobei der Ablaufkanal (18) als mindestens ein in die zwischen Abstreiflippe (40) und der ablaufenden Seite (36) der Walze (30) gebildete Rinne (58) ragendes Rohr ausgebildet ist.

25 8. Kassette nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das Modulgehäuse (10) eine Kupplung (92) zum externen Antrieb der Rotation der Walze (30) über ein

außerhalb des Modulgehäuses (10) angeordnete koppelbare Antriebseinheit (90) ausweist.

9. Kassette nach Anspruch 8, wobei die Walze (30) Magnetelemente aufweist zum externen Rotationsantrieb der Walze (30) über ein außerhalb des Modulgehäuses (10) angeordnetes und mit der Walze (30) über die Kupplung (92) magnetisch koppelbares mechanisches oder elektromagnetisches Antriebseinheit (90).

10. Anordnung zur kontinuierlichen dosiskontrollierten Bestrahlung von biologischer Flüssigkeit (20) für die kontinuierliche Inaktivierung von Pathogenen in der biologischen Flüssigkeit (20), enthaltend:

die austauschbare Kassette nach einem der vorstehenden Ansprüche und eine Quelle (80) für Betastrahlung,

wobei die Kassette unmittelbar an die Strahlungsquelle (80) gekoppelt ist.

11. Anordnung nach Anspruch 10, weiter enthaltend eine oder mehrere Pumpen (94,96) zum kontinuierlichen aktiven Transport der Flüssigkeit (20,26) durch das Modulgehäuse (10).

12. Anordnung nach Anspruch 10 oder 11, weiter enthaltend eine mechanisches oder elektromagnetische Antriebseinheit (90) zum Rotationsantrieb der Walze (30) in dem Modul (10).

13. Verfahren zur Inaktivierung von Pathogenen in einer biologischen Flüssigkeit (20), enthaltend die Schritte:

a) Zuführen der biologischen Flüssigkeit (20) gegebenenfalls enthaltend aktive Pathogene zu der Kassette nach einem der Ansprüche 1 bis 9,

- b) Rotieren der Walze (30) in dem Modulgehäuse (10) der Kassette, so dass ein kontinuierlicher Flüssigkeitsfilm (22) der biologischen Flüssigkeit (20) mit vorbestimmbarer Dicke auf der umlaufenden Walzenoberfläche (32) gebildet wird,
- 5 c) Bestrahlen des Flüssigkeitsfilms (22) auf der Walzenoberfläche (32) mit ionisierender Betastrahlung in einer Dosis, welche die Inaktivierung der Pathogene der biologischen Flüssigkeit (20) bewirkt,
- d) Aufnehmen der bestrahlten Flüssigkeit (26) mit inaktiven Pathogenen von der Walzenoberfläche (32).
- 10 14. Verwendung der Kassette nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur kontinuierlichen Inaktivierung von Pathogenen in einer biologischen Flüssigkeit mittels ionisierender Betastrahlung.

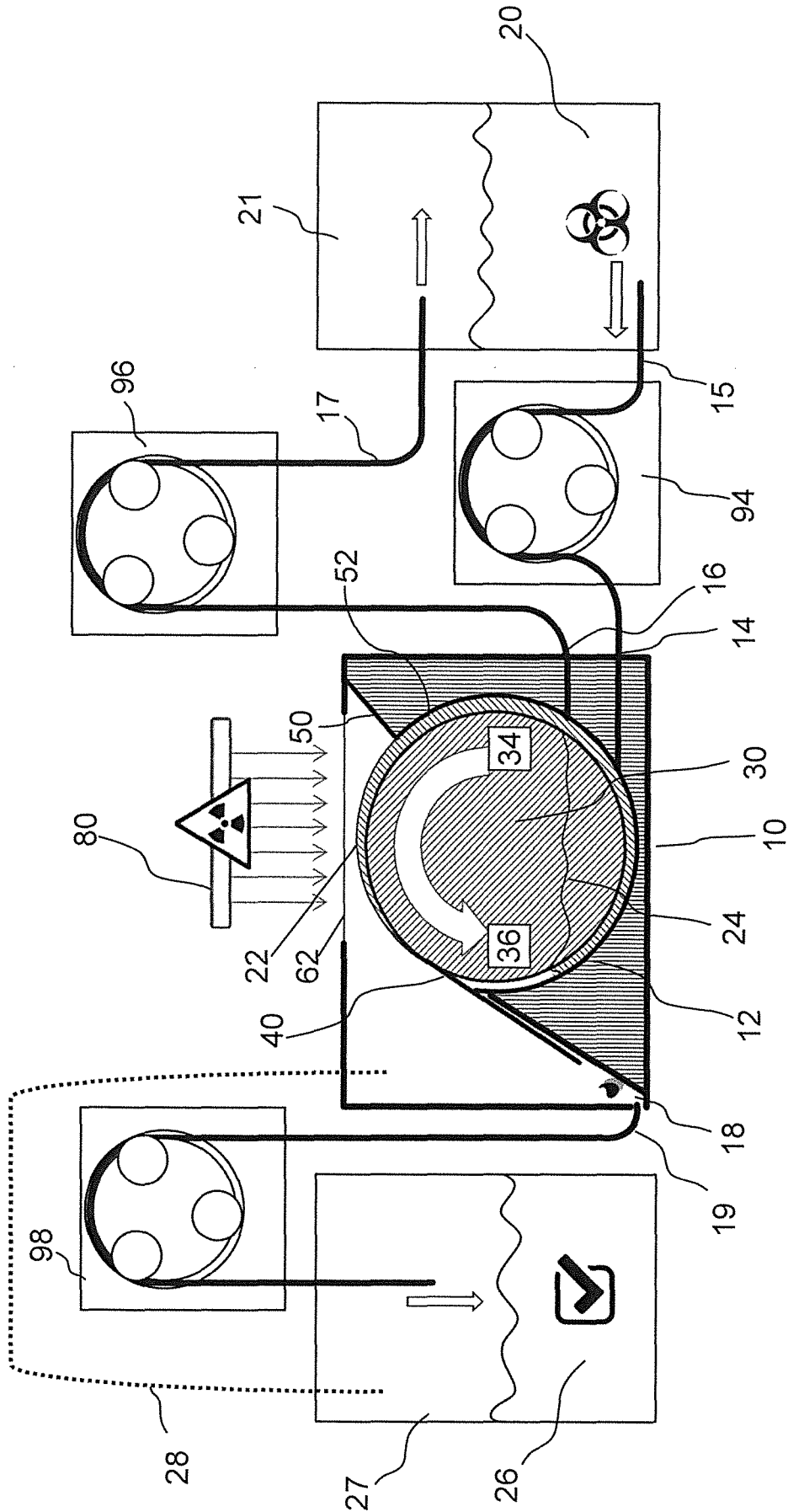


Fig. 1

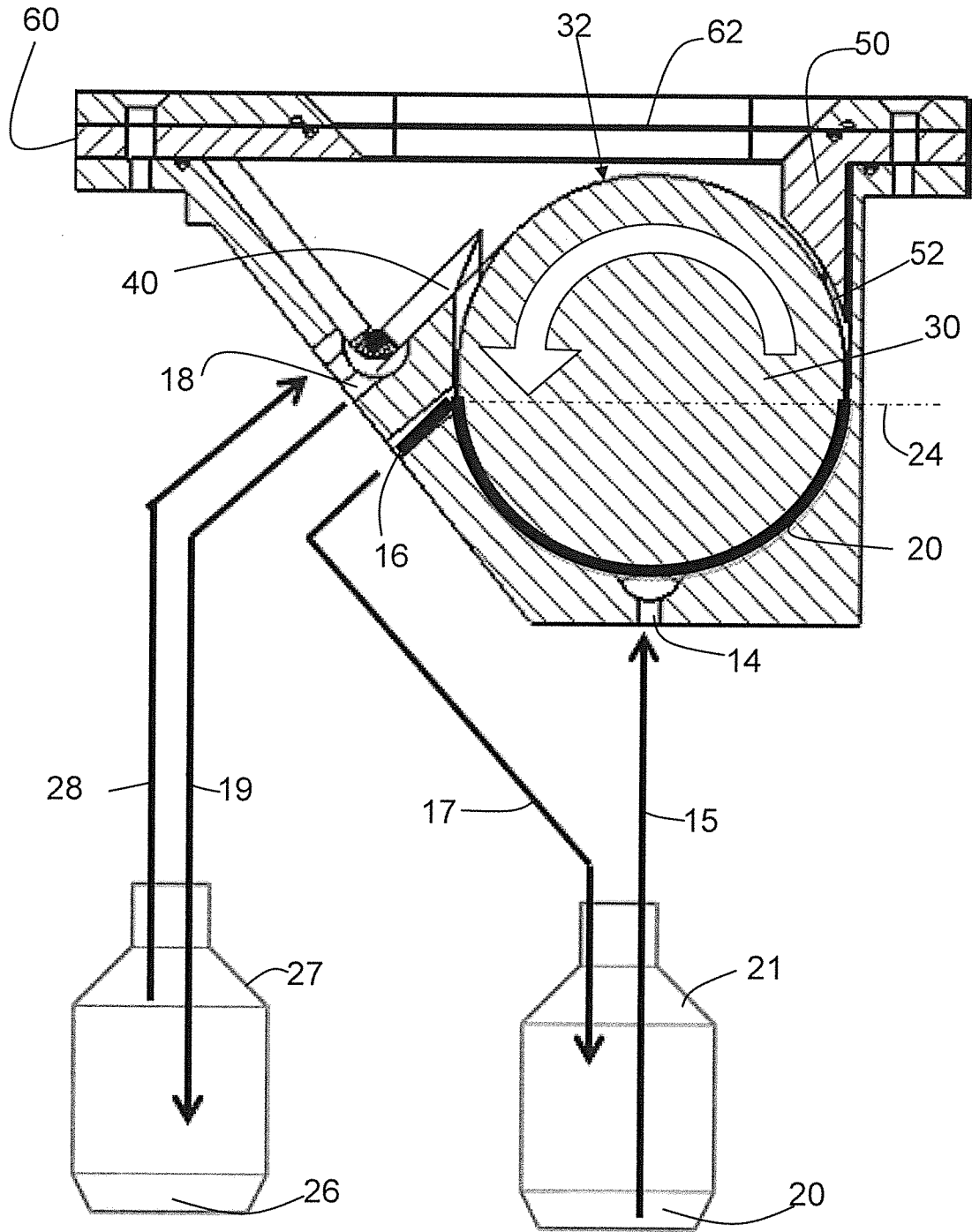


Fig. 2

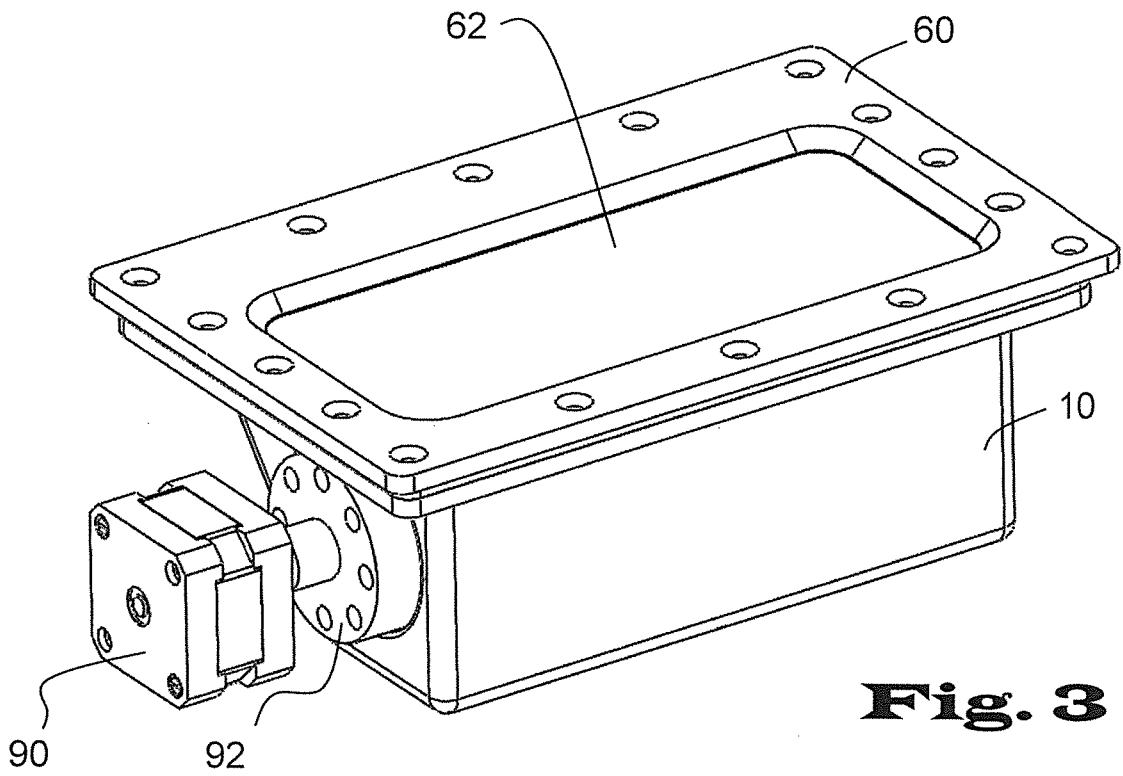


Fig. 3

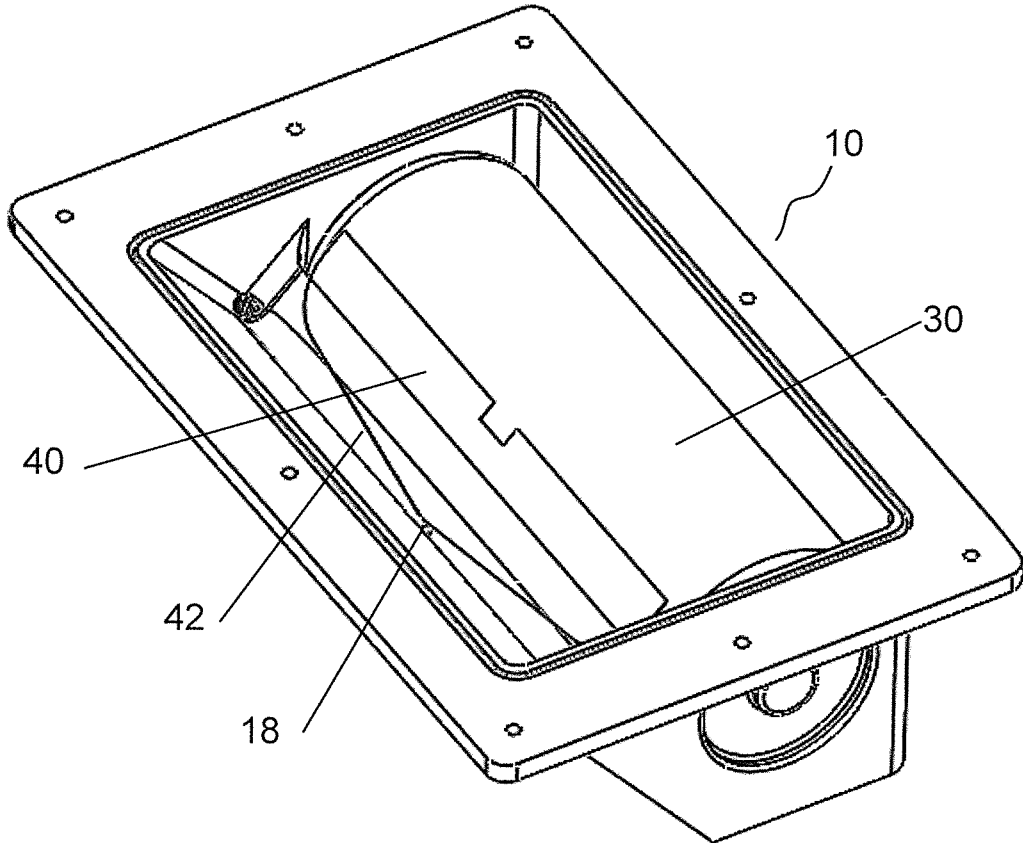


Fig. 4

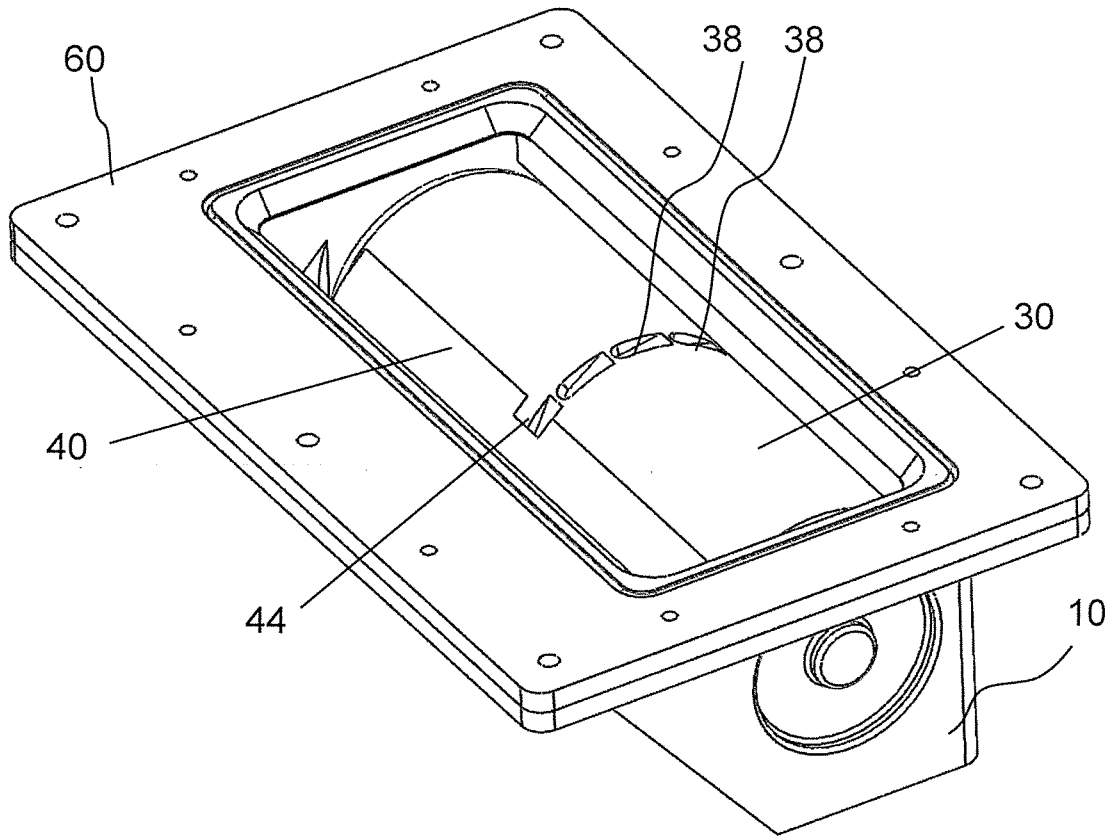


Fig. 5

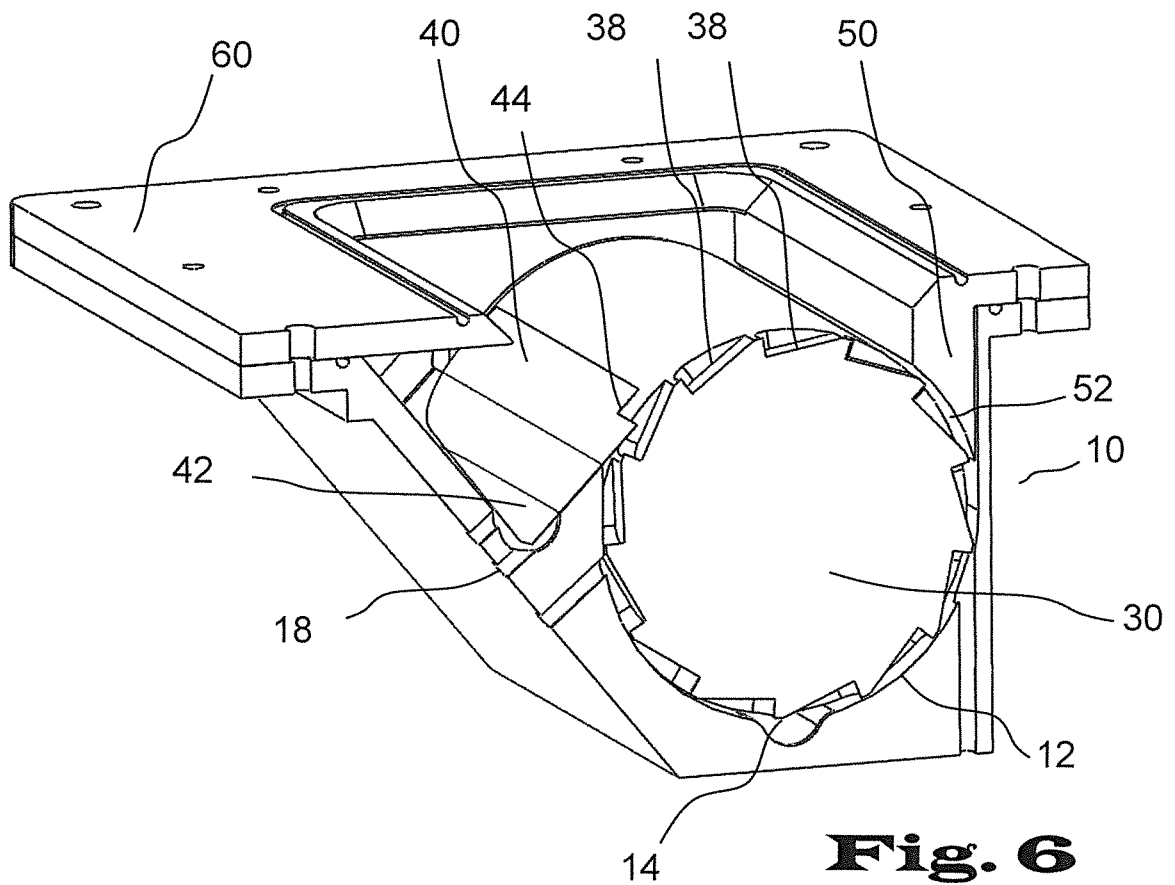
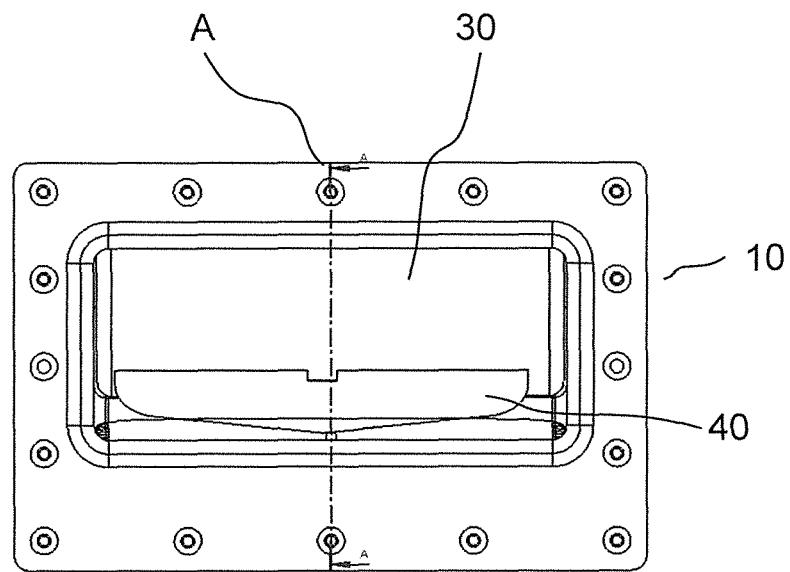
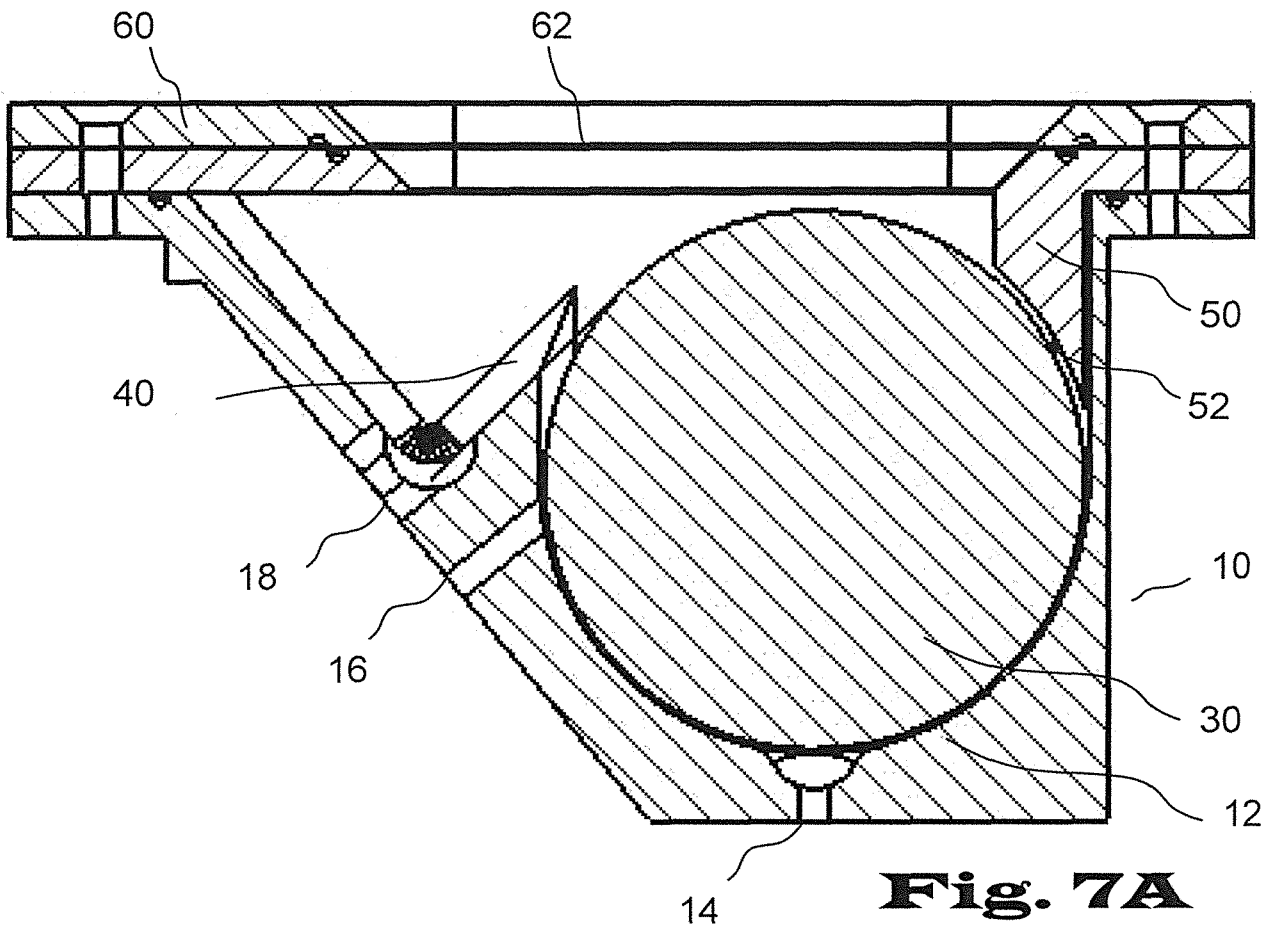


Fig. 6



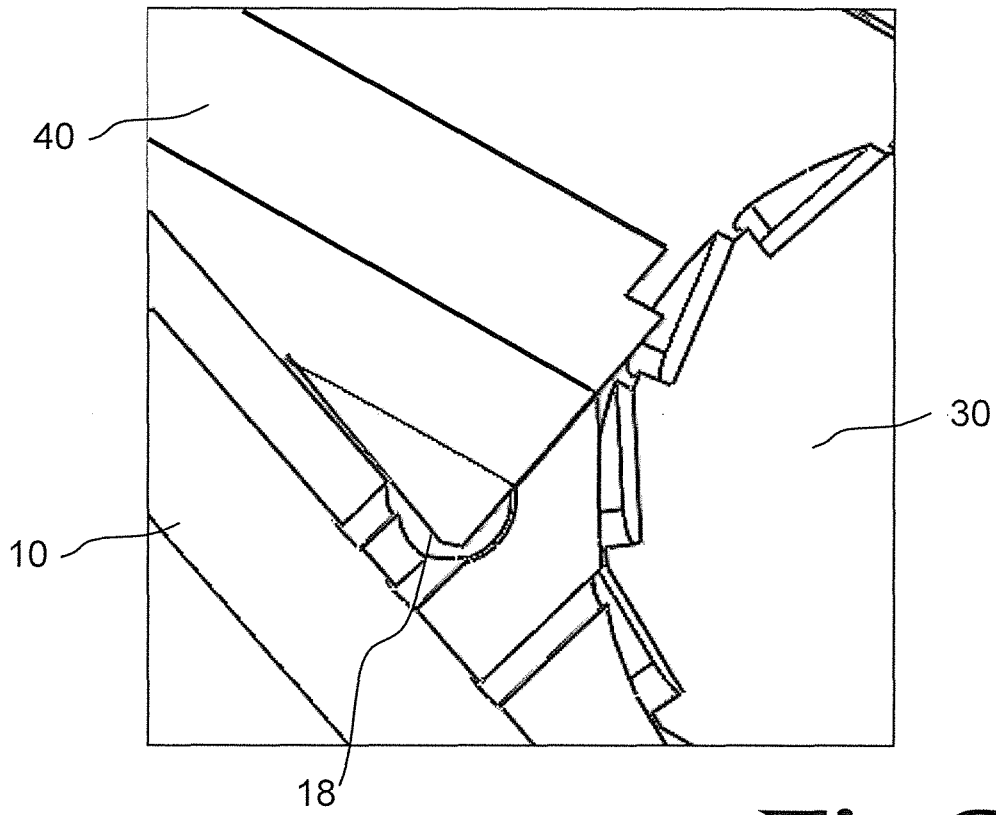


Fig. 8A

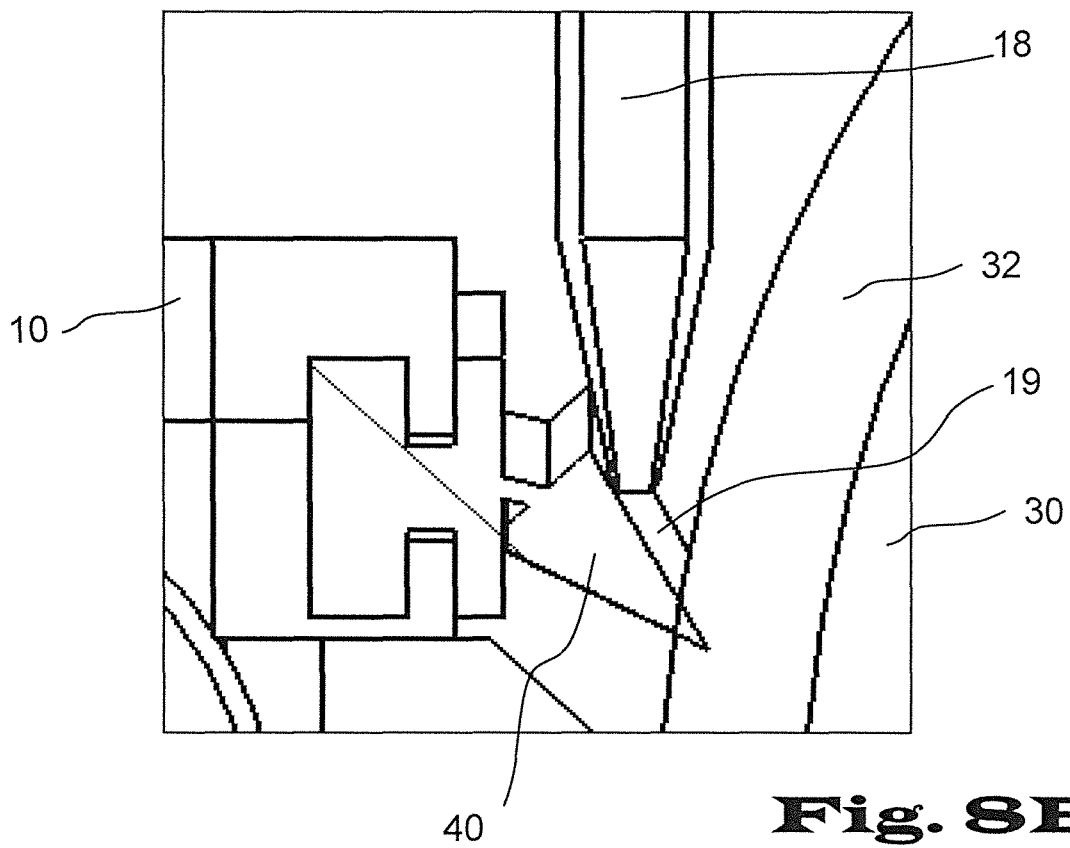


Fig. 8B

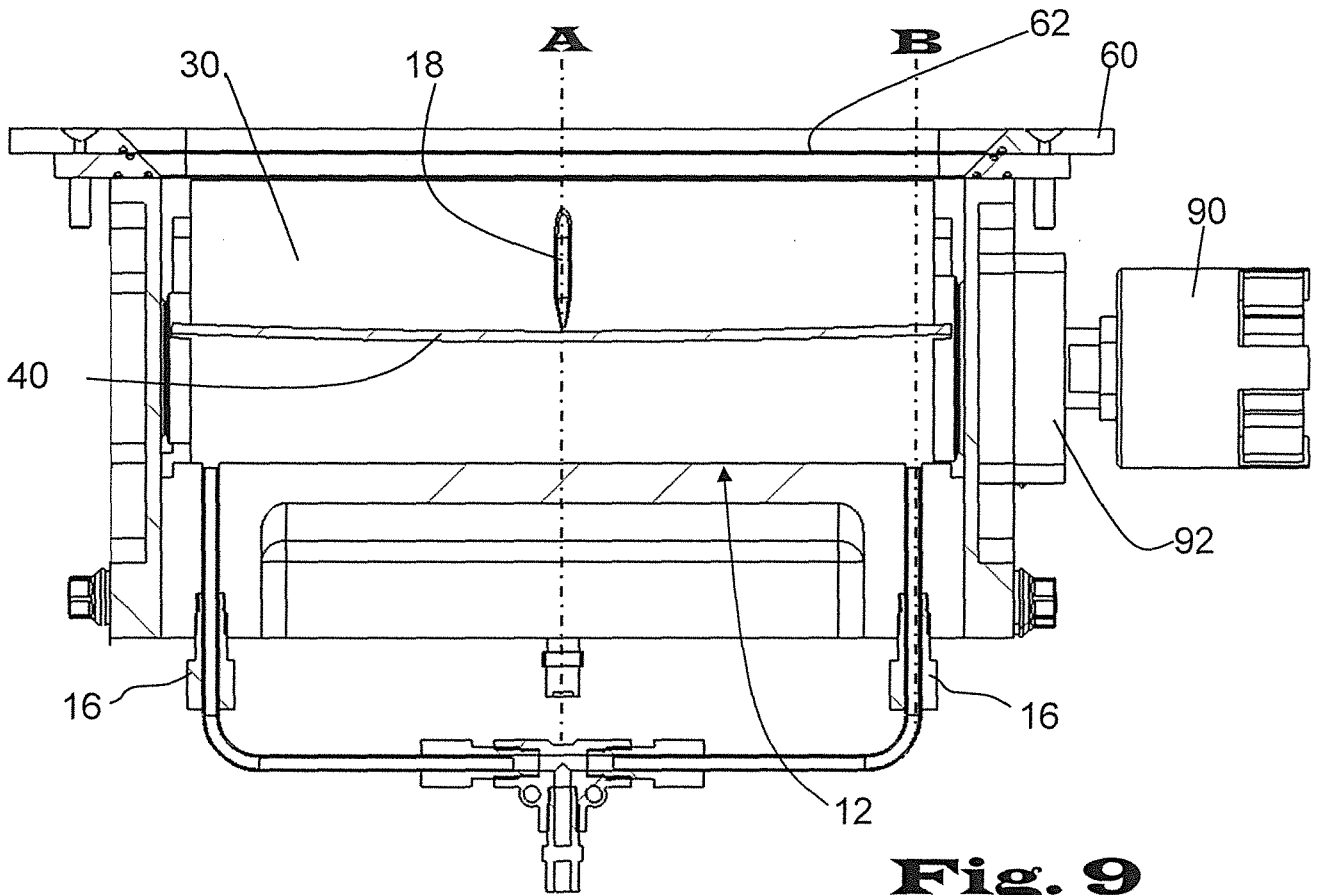


Fig. 9

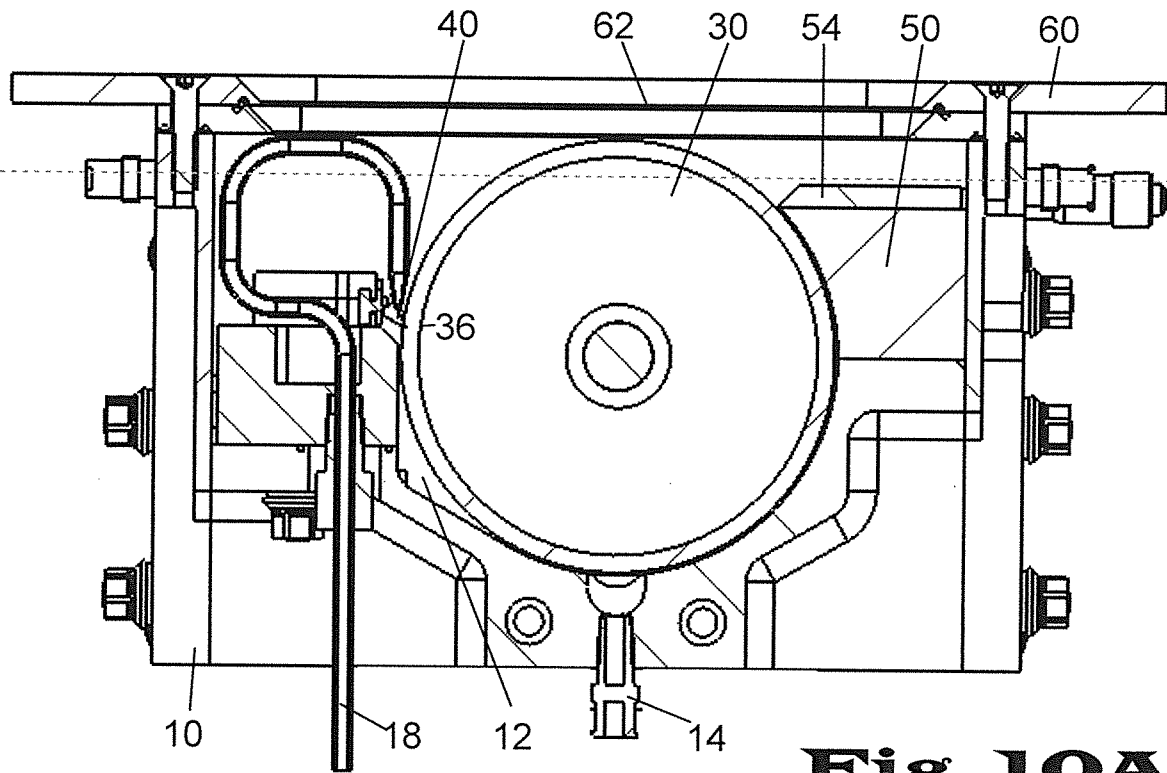


Fig. 10A

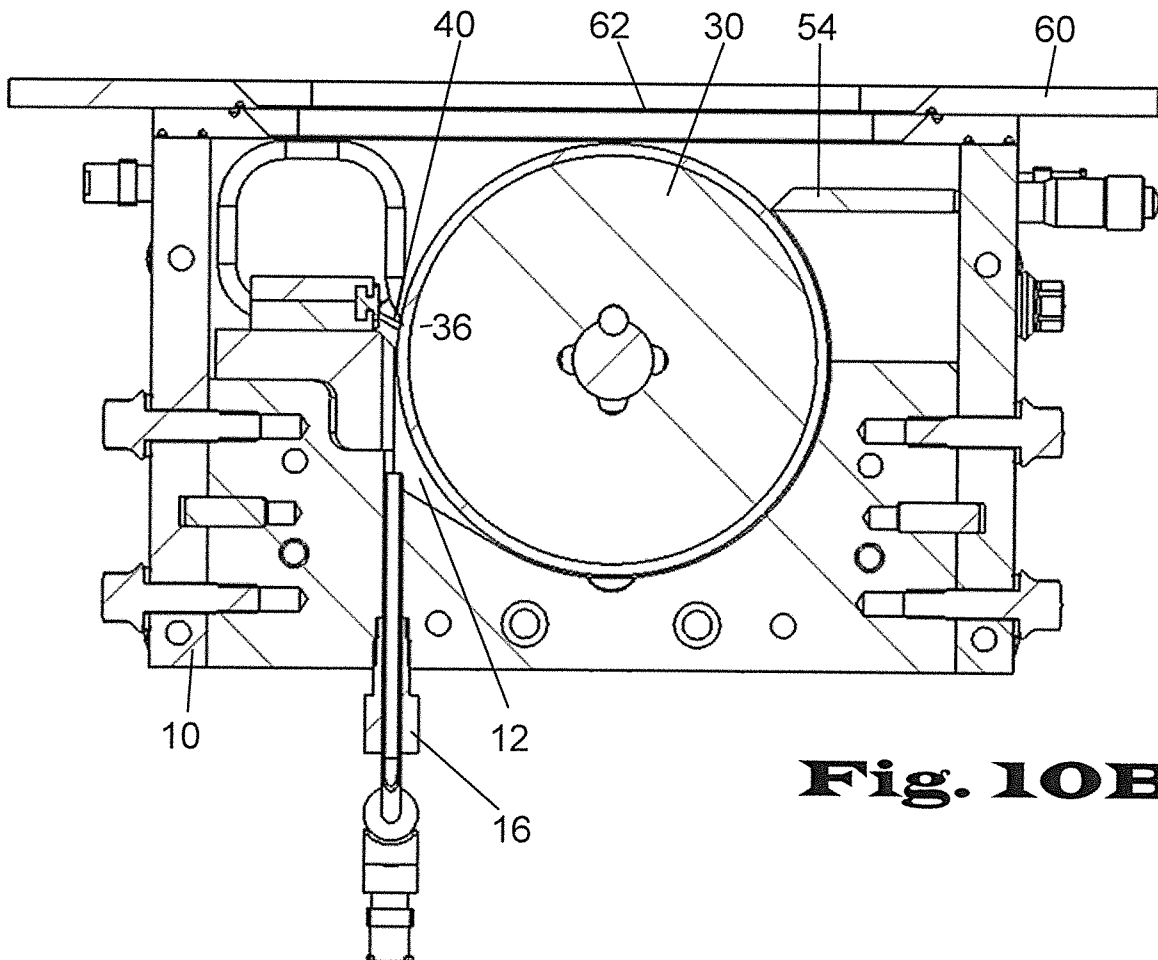


Fig. 10B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2017/071879
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61L2/00 A61L2/08
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) onto both national Classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (Classification System followed by Classification Symbols)
A61L

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.
A	GB 2 424 877 A (SNOWBALL MALCOLM ROBERT [GB]) 11 October 2006 (2006-10-11) page 8, line 17 - page 12, line 6 page 19, line 24 - page 20, line 11; figures 1,2,9 -----	1-5
A	US 2009/081340 AI (FORNEY LARRY [US]) 26 March 2009 (2009-03-26) Paragraph [0053] - paragraph [0058] ; figure 2 -----	1,8, 10-14
A	DE 10 2013 012455 AI (FRAUNHOFER GES ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG E V [DE]) 19 February 2015 (2015-02-19) cited in the applicati on Paragraph [0031] - paragraph [0039] -----	1, 10, 13 , 14

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

* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general State of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search 13 November 2017	Date of mailing of the international search report 24/11/2017
--	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Katsoul as, K
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/071879

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2424877	A	11-10-2006	CA 2604141 AI 12-10-2006
			EP 1865997 A2 19-12-2007
			GB 2424877 A 11-10-2006
			WO 2006106363 A2 12-10-2006

US 2009081340	AI	26-03-2009	NONE

DE 102013012455	AI	19-02-2015	CN 105431171 A 23-03-2016
			DE 102013012455 AI 19-02-2015
			EP 3024487 AI 01-06-2016
			US 2016158339 AI 09-06-2016
			WO 2015011265 AI 29-01-2015

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. A61L2/00 A61L2/08
 ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfverfahren (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 A61L

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfverfahren 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.
A	GB 2 424 877 A (SNOWBALL MALCOLM ROBERT [GB]) 11. Oktober 2006 (2006-10-11) Seite 8, Zeile 17 - Seite 12, Zeile 6 Seite 19, Zeile 24 - Seite 20, Zeile 11; Abbildungen 1, 2, 9	1-5
A	----- US 2009/081340 AI (FORNEY LARRY [US]) 26. März 2009 (2009-03-26) Absatz [0053] - Absatz [0058] ; Abbildung 2	1,8, 10-14
A	----- DE 10 2013 012455 AI (FRAUNHOFER GES ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG E V [DE]) 19. Februar 2015 (2015-02-19) in der Anmeldung erwähnt Absatz [0031] - Absatz [0039] -----	1, 10, 13, 14

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen 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
13. November 2017	24/11/2017
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Katsoulas, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2017/071879

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 2424877 A	11-10-2006	CA 2604141 AI	12-10-2006
		EP 1865997 A2	19-12-2007
		GB 2424877 A	11-10-2006
		WO 2006106363 A2	12-10-2006

US 2009081340 AI	26-03-2009	KEINE	

DE 102013012455 AI	19-02-2015	CN 105431171 A	23-03-2016
		DE 102013012455 AI	19-02-2015
		EP 3024487 AI	01-06-2016
		US 2016158339 AI	09-06-2016
		WO 2015011265 AI	29-01-2015
