

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. August 2013 (29.08.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2013/124329 A9

- (51) Internationale Patentklassifikation: *C12M 1/08* (2006.01) *C12M 1/04* (2006.01) 51427 Bergisch Gladbach (DE). **COMMER, Peter**; Hünenstr. 6, 53721 Siegburg (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/053393 (74) **Anwalt: BIP PATENTS**; c/o Bayer Intellectual Property GmbH, Creative Campus Monheim, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum: 20. Februar 2013 (20.02.2013)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (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, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, 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.
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 12001121.8 20. Februar 2012 (20.02.2012) EP
- (71) Anmelder: **BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE). **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).
- (72) Erfinder: **PASTOR, Andre**; Steinstr. 32, 51379 Leverkusen (DE). **SELETZKY, Juri**; Holzstr. 19, 52349 Düren (DE). **BROD, Helmut**; Leopold-Gmelin-Str. 82, 51061 Köln (DE). **KAULING, Joerg**; Wingertsheide 66,
- (84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ONE-WAY SEPARATOR FOR RETAINING AND RECIRCULATING CELLS

(54) Bezeichnung : EINWEG ABSCHIEDER ZUR RÜCKHALTUNG UND RÜCKFÜHRUNG VON ZELLEN

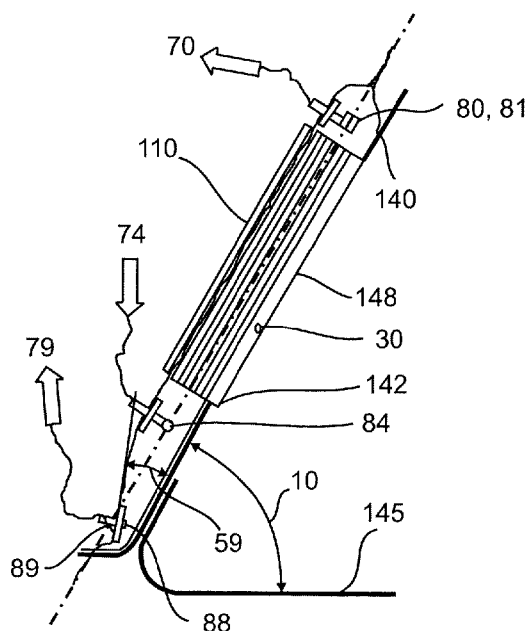


Fig. 10

(57) **Abstract:** The invention relates to the use of single- or multilayer plastic web plates in a sloped channel-type solid material separator with a lamella package.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft die Anwendung von ein oder mehrlagigen Kunststoffstegplatten in einem Feststoffschräggkanalabscheider mit Lamellenpaket.



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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— mit Informationen über die Zustimmung zu der Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers gemäss Regel 91 Absatz 3 Buchstabe b (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe i)

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten

Fassung: 17. Oktober 2013

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(15) Informationen zur Berichtigung:

siehe Mitteilung vom 17. Oktober 2013

Einweg Abscheider zur Rückhaltung und Rückführung von Zellen

Die Erfindung betrifft die Anwendung von ein oder mehrlagigen Kunststoffstegplatten in einem Feststoffschräganalabscheider mit Lamellenpaket zur Rückhaltung von Feststoffen aus einem Reaktorgemisch.

5

Die Züchtung tierischer und pflanzlicher Zellen hat große Bedeutung bei der Herstellung biologisch aktiver Substanzen und pharmazeutisch aktiver Erzeugnisse. Insbesondere die Züchtung von Zellen, welche häufig in einem Nährmedium in freier Suspension durchgeführt wird, ist anspruchsvoll, weil die Zellen im Gegensatz zu Mikroorganismen sehr empfindlich hinsichtlich

10 mechanischer Scherbeanspruchung und unzureichender Versorgung mit Nährstoffen sind.

Meist werden tierische und pflanzliche Zelllinien absatzweise gezüchtet. Dies hat den Nachteil, dass eine optimale Versorgung der Zellen infolge der sich ständig verändernden Substrat-, Produkt- und Biomassekonzentrationen nur schwer zu erreichen ist. Am Ende der Fermentation reichern sich außerdem Nebenprodukte an, z.B. Bestandteile abgestorbener Zellen, die meist unter großem

15 Aufwand bei der späteren Aufarbeitung entfernt werden müssen. Aus den genannten Gründen, insbesondere aber bei der Herstellung instabiler Produkte, die z.B. durch proteolytische Angriffe beschädigt werden können, werden daher kontinuierlich betriebene Bioreaktoren verwendet.

Mit kontinuierlichen Bioreaktoren lassen sich hohe Zelldichten und eine damit verbundene hohe Produktivität erreichen, wenn folgende Anforderungen erfüllt sind:

- 20
- eine ausreichende und scherarme Versorgung der Zellen mit Substraten, insbesondere dem gelöstem Sauerstoff,
 - eine ausreichende Entsorgung des bei der Veratmung entstehenden Kohlendioxids,
 - ein effektives, scherarmes, verstopfungssicheres Zellrückhaltesystem zum Aufbau hoher Zellkonzentrationen,
- 25
- die Langzeitstabilität (Sterilität, Hydrodynamik) des Bioreaktors und Rückhaltesystems.

Neben der kontinuierlichen Fahrweise kann ein Bioreaktor mit einem effizienten Zellrückhaltesystem z.B. auch zur Anzucht von Vorkulturen mit besonders hohen Zelldichten verwendet werden. Man verwendet dann das Zellrückhaltesystem auf diskontinuierliche Weise im Repeated-Batch-Modus, um Zellkulturüberstand nahezu frei von Biomasse abzuziehen. Danach

30 kann der Vorkulturreaktor wieder mit frischem Nährmedium aufgefüllt werden, um die Kultur auf diese Weise zu höheren Zelldichten zu bringen als bei einfachem absatzweisen Betrieb.

Damit eine hohe Zelldichte (> 20 Millionen lebende Zellen pro Milliliter) in einem kontinuierlich betriebenen Bioreaktor erreicht werden kann, ist eine effiziente Rückhaltung der Zellen notwendig. Der erforderliche Rückhaltegrad hängt dabei von der Wachstumsrate der Zellen und der Perfusionsrate q/V (Mediendurchsatz q pro Bioreaktorvolumen V) ab.

- 5 In der Vergangenheit wurden unterschiedliche Zellrückhaltesysteme für kontinuierlich betriebene Bioreaktoren vorgeschlagen, welche zumeist außerhalb des Bioreaktors angeordnet werden. Grund hierfür ist die leichte Zugänglichkeit des Zellrückhaltesystems zu Wartungs- und Reinigungszwecken.

- Um Schädigungen der Zellen insbesondere aufgrund unzureichender Sauerstoffversorgung und
10 Kohlendioxidentsorgung außerhalb des Bioreaktors so klein wie möglich zu halten, sind Zellrückhaltesysteme mit kleinen Arbeitsvolumina und damit verbundenen kurzen Verweilzeiten der Zellen wünschenswert.

- Neben Membranfiltern, Apparaten, die nach dem Prinzip der Querstromfiltration mit feststehenden und beweglichen Membranen arbeiten, kommen im Stand der Technik spezielle Zentrifugen und
15 Schwerkraftabscheider zum Einsatz.

- Im Fall der Zellrückhaltung mit Hilfe von Membranfiltern werden Ablagerungen bzw. Verschmutzungen beobachtet, die einen zuverlässigen und wartungsfreien Langzeitbetrieb verhindern können. Die Ablagerungen können reduziert werden, wenn die Membranflächen hinreichend schnell überströmt werden. Dies kann in stationärem oder oszillierendem Betrieb
20 erreicht werden. Ein Beispiel für ein oszillierend überströmtes Membransystem ist das Alternating Tangential Flow (ATF) System der Firma Refine Technologies Inc.). Die schnelle Überströmung der Membranflächen läuft jedoch der Grundvoraussetzung an eine scherarme Zellkultivierung zuwider.

- Scherarme Zentrifugen zur Abscheidung von Zellen im Zentrifugalfeld arbeiten nur über wenige
25 Wochen ohne Wartungsaufwand und machen einen Austausch der Zentrifugenelementen erforderlich. Hiermit vergrößert sich das Risiko von Kontaminationen.

- Die bei der Züchtung von Zellen überwiegend verwendeten Schwerkraftabscheider sind Absetzbehälter und Schrägkanalabscheider. Verglichen mit einfachen Absetzbehältern haben die Schrägkanalabscheider in großen Maßstäben den Vorteil eines beträchtlich geringeren Volumens in
30 Verhältnis zur Abscheidefläche. Eine Veröffentlichung (Henzler, H.-J., Chemie-Technik, 1, 1992, 3) beschreibt die Zellrückhaltung in Schrägkanalabscheidern, welche im Gegenstrom, Kreuzstrom und Gleichstrom betrieben werden können. Der durchströmte Kanalquerschnitt kann mit Platten oder Rohren versehen sein. WO1994026384 A1 beansprucht den Einsatz von Schrägkanalabscheidern zur Rückhaltung von Zellen in Gegenstromabscheidern. In WO2003020919 A2 werden unter anderem

Gegen- und Kreuzstromabscheider, sowie Kombinationen mit verschiedenen Vorabscheidern (z.B. Hydrozyklonen) für die Rückhaltung von Zellen beschrieben. Diese bekannten Schrägkanalabscheider werden aus Edelstahl hergestellt, und deren Elemente geschnitten, aufwändig geschliffen, spiegelpoliert und zusammengeschweißt.

- 5 Die Schrägkanalabscheider werden über einen externen Kreislauf an den Bioreaktor angeschlossen. Hierzu sind Schlauchleitungen und Pumpen erforderlich.

Um die Stoffwechselaktivität und das Anbacken von Zellen in einem Schwerkraftabscheider zu vermindern, wird das Herunterkühlen der Zellkulturbrühe auf ihrem Weg zum Schwerkraftabscheider vorgeschlagen. Eine reduzierte Stoffwechselaktivität bei niedriger
10 Temperatur ist bei längerem Aufenthalt der Zellen außerhalb des Bioreaktors sicherlich von Vorteil.

WO2009152990(A2) beschreibt ein Zellrückhaltesystem zur Rückhaltung und Rückführung von Zellen in einem durchströmten Gefäß umfassend eine Vielzahl von nebeneinander angeordneten Kanälen, wobei die Kanäle einen stehenden Hohlzylinder bilden und gegenüber der Längsachse
15 des Hohlzylinders um einen Winkel β zwischen 10° und 60° , geneigt sind. Das durchströmte Gefäß kann ein Bioreaktor oder ein mit einem Bioreaktor verbundenes Gefäß zur Zellrückhaltung und –rückführung sein. Die Kanäle sind am unteren Ende geöffnet. Am oberen Ende führen sie in einen gemeinsamen Ringraum, der über mindestens eine Leitung verfügt, über die ein Erntestrom aus dem Gefäß befördert werden kann. In den Kanälen erfolgt die Separation von Zellen und
20 Zellkulturlösung. Durch die kontinuierliche Entnahme des Erntestroms aus dem Bioreaktor werden Zellkulturlösung und Zellen in die Kanäle eingesaugt. Die Zellen sedimentieren innerhalb der schräg angeordneten Kanäle und rutschen wie in klassischen Schrägkanalabscheidern im Gegenstrom zum zufließenden Erntestrom wieder aus den Kanälen heraus und verbleiben damit im Gefäß. Die von den Zellen getrennte Zellkulturlösung wird durch die Kanäle in den Ringraum
25 oberhalb der Kanäle und schließlich aus dem Gefäß befördert.

Bei der stark regulierten pharmazeutischen Produktion entfällt ein großer zeitlicher, technischer und personeller Aufwand auf die Bereitstellung gereinigter und sterilisierter Bioreaktoren und Bioreaktorelemente wie z. B. Zellrückhaltesysteme. Um Kreuzkontaminationen bei einem
30 Produktwechsel in einer Multi-Purpose-Anlage oder zwischen zwei Produktchargen sicher zu vermeiden, wird außer der Reinigung eine sehr aufwendige Reinigungsvalidierung benötigt, welche bei einer Prozessadaption ggf. wiederholt werden muss. Zur Reinigung und Sterilisation konventioneller Batch, Fed-Batch oder Perfusionsfermenter aus Edelstahl kommt in der Regel die Clean-in-Place (CIP)-Technik in Kombination mit der Steam-in-Place (SIP)-Technik in sog. fest verrohrten Anlagen zum Einsatz. Um bei kontinuierlicher Prozessführung eine ausreichende
35 Langzeitsterilität zu gewährleisten, wird auch die Autoklavier-Technik genutzt, die allerdings einen

umständlichen Transport der Reaktoren oder Reaktorelemente zum Autoklaven erfordert und nur in vergleichsweise kleinen Reaktormaßstäben anwendbar ist. Die Gefahr der Kontamination ist besonders kritisch bei Verwendung von alternden Verschleißteilen, z.B. gedichteten Rührerwellen, unsachgemäßer Sterilisation oder Anlagentransport, der Inbetriebnahme bzw. dem Verbinden von Anschlussleitungen nach Autoklavieren und der regelmäßigen Probeentnahme.

Bei im Batch- oder Fed-Batch-Modus genutzten CIP/SIP-Anlagen kann der durch die Bereitstellungsprozeduren bedingte Nutzungsausfall eines Reaktors insbesondere bei häufigem Produktwechsel infolge der kurzen Nutzungsperioden in der Größenordnung der Reaktorverfügbarkeit liegen.

10 Um der Forderung an ein schnelles und flexibles Neubeschicken der Produktionsanlage unter Wahrung maximaler Sauberkeit und Sterilität gerecht zu werden, erfreuen sich auf dem Markt Konzepte für Einweg-Reaktoren eines ständig wachsenden Interesses.

Es stellt sich damit ausgehend vom Stand der Technik die Aufgabe, eine effiziente Methode zur Rückhaltung und Rückführung von tierischen, insbesondere humanen, und pflanzlichen Zellen in einem kontinuierlich oder absatzweise betriebenen Verfahren bereitzustellen, die der Empfindlichkeit der Zellen hinsichtlich mechanischer Scherbeanspruchung und der ausreichenden Versorgung der Zellen mit Nährstoffen Rechnung trägt, die bis in sehr große Maßstäbe skalierbar ist, die den wartungs-, reinigungs- und sterilitätstechnischen Anforderungen der pharmazeutischen Industrie gerecht wird, deren Verwendung die Komplexität und das Fehlerrisiko erniedrigt, und die bei minimalem Ressourceneinsatz eine ökonomisch und ökologisch optimale Nutzung (Herstellung und Entsorgung) als Einwegsysteme ermöglicht.

Die oben genannte Aufgabe wurde durch die Anwendung von ein oder mehrlagigen Kunststoffstegplatten in einem Feststoffschräggkanalabscheider mit Lamellenpaket zur Rückhaltung von Feststoffen aus einem Reaktorgemisch gelöst.

25 Der erfindungsgemäße Feststoffschräggkanalabscheider umfasst zur Rückhaltung von insb. Zellen aus einem Bioreaktorgemisch folgenden Elemente:

- einen oberen Bereich des Feststoffabscheiders mit einer oder mehreren Durchführungen/Einbauten (80) zum Abziehen eines von den Zellen getrennten Erntestromes (70) (=Harvest) aus einem Erntestromsammelbereich 56, verbunden mit
- 30 - einem Abscheidebereich gebildet durch ein Lamellenpaket (1) aus ein oder mehrlagigen Kunststoffstegplatten, das während des Betriebs mit einem Winkel (10) von 30° bis 80° zur Horizontalen geneigt ist, verbunden mit
- einem unteren Segment des Feststoffabscheiders mit einer oder mehreren Durchführungen oder Einbauten (84) zur Strömungsverteilung des Reaktorgemisches (74), über
- 35

- Einen nach unten verjüngten insb. konisch oder pyramidal Feststoffsammelbereich (57) zum Sammeln der Zellen mit Hilfe der Schwerkraft.

5 Bevorzugt weist der nach unten verjüngte, insb. konisch oder pyramidal, Feststoffsammelbereich (57) einen Winkel (58, 59) von 10° bis 60° gegen die Vertikale auf. Die Winkel 58 und 59 können separat ausgewählt werden.

Um die Rückführung zu ermöglichen weist der Feststoffsammelbereich (57) eine oder mehrere Durchführungen (89) oder ggf. Einbauten (88) zum Abziehen der Zellen auf. Beispiel für Einbauten ist eine zentrale Absaugung.

10

Die ein oder mehrlagigen Kunststoffstegplatten bilden Kanäle und das Lamellenpaket 1 besteht bevorzugt aus einer Vielzahl von nebeneinander angeordneten Kanälen.

15 Die Kanäle sind am unteren Ende und am oberen Ende geöffnet. Am unteren Ende führen die Kanäle zu dem gemeinsamen unten konisch verjüngten Feststoffsammelbereich 57. Am oberen Ende führen sie zu einem gemeinsamen Erntestromsammelbereich 56, der über mindestens eine Durchföhrung 80 verfügt, durch die der Erntestrom aus dem Gefäß befördert werden kann.

20 In den Kanälen der erfindungsgemäßen Feststoffschrägkanalabscheider erfolgt die Separation von Zellen und Zellkulturlösung. Durch die kontinuierliche Entnahme des Erntestroms aus dem Bioreaktor werden Zellkulturlösung und Zellen in die Kanäle eingesaugt. Die Zellen sedimentieren innerhalb der schräg angeordneten Kanäle und rutschen wie in klassischen Schrägkanalabscheidern im Gegenstrom zum zufließenden Erntestrom wieder aus den Kanälen heraus und sammeln sich in dem konisch verjüngten Feststoffsammelbereich 57. Üblicherweise verfügt der
25 Feststoffsammelbereich 57 über einen oder mehrere Durchführungen/Einbauten 88/89, verbunden mit dem Bioreaktor zur Absaugung der eingesammelten Zellen und Rückführung in den Bioreaktor.

Die Kanäle des Lamellenpakets 1 können einen eckigen, elliptischen, runden oder halbrunden Querschnitt haben (Fig 4).

30 Die Dimensionierung der Kanäle (Anzahl, Durchmesser, Länge) hängt jeweils von der Art der zurückzuhaltenden Zellen, der Größe des Bioreaktors und dem Durchsatz ab.

Die Kanalbreite d liegt bevorzugt bei $d \geq 3$ mm, um eine Verstopfung der Kanäle zu verhindern. In einer bevorzugten Ausführungsform werden Kanäle mit einer Kanalbreite von 3 mm bis 100 mm, bevorzugt von 4 mm bis 20 mm, besonders bevorzugt von 3 -7 mm eingesetzt, um einerseits

Verblockungszustände sicher zu vermeiden, andererseits aber das die Raum-Zeit-Ausbeute mindernde Volumenverhältnis von Abscheider- und Bioreaktorraum möglichst gering zu halten.

Die erforderliche Abscheidefläche A_{erf} ergibt sich aus der Sedimentationsgeschwindigkeit w_s , der Perfusionsrate q/V (Mediendurchsatz q pro Bioreaktorvolumen V) und dem Bioreaktorvolumen nach Gl. 1. Ein Wirkungsgrad η berücksichtigt die Leistungsminderung von Schrägkanalabscheidern gegenüber Vertikalabscheidern (Gl. 2).

Die theoretische Abscheidefläche A_{th} bei rechteckigen und zylindrischen Querschnitten kann nach in der Literatur (H.-J. Binder, Sedimentation aus Ein- und Mehrkornsuspensionen in schräg stehenden, laminar durchströmten Kreis- und Rechteckrohren, Dissertation Berlin, 1980) veröffentlichten Ansätzen aus den Gln. 3 und 4 näherungsweise bestimmt werden:

$$A_{\text{erf}} = \frac{\text{Perfusionsrate} \cdot V}{w_s} \quad (\text{Gl. 1})$$

$$A_{\text{th}} = \frac{A_{\text{erf}}}{\eta} \quad (\text{Gl. 2})$$

15 Rechteck: $A_{\text{th}} \approx Z \cdot \sin(\beta) \cdot d \cdot L \quad (\text{Gl. 3})$

Zylinder: $A_{\text{th}} \approx \frac{3 \cdot \pi}{16} \cdot Z \cdot \sin(\beta) \cdot d \cdot L \quad (\text{Gl. 4})$

Hierbei sind Z die Anzahl der Kanäle, β der Winkel, um den die Kanäle gegenüber der Richtung der Schwerkraft gekippt sind, d der Innendurchmesser und L die Länge der Kanäle. π ist die Kreiszahl ($\pi = 3,14159\dots$).

20 Bei der Dimensionierung der Kanallänge ist die Einhaltung laminarer Strömungsbedingungen (Reynolds-Zahl $Re < 2300$) zu berücksichtigen.

Der dynamische Druck an der Erntestromabzugsstelle (=Durchführungen/Einbauten 80) sollte dabei mindestens um das 5- bis 10- fache kleiner sein als der Druckverlust in den Kanälen, um das wirkungsgradmindernde Phänomen der Maldistribution auszuschließen. Ausreichende Druckverluste sind bei Kanallängen ab 0,1 m als technisch realisierbar anzusehen, während bevorzugt Kanallängen von 0,2 m bis 5 m, besonders bevorzugt Kanallängen von 0,4 m bis 2 m realisiert werden.

Kurze Kanallängen L können aufgrund der reduzierten Druckverluste zu Verteilungsproblemen führen, was insbesondere bei der Abnahme des Erntestroms aus dem oberen Erntestromsammelbereich 56 eine Verteilungsvorrichtung zur Reduzierung der Abzugsgeschwindigkeiten erfordern kann. Optional weisen daher die Durchführungen/Einbauten 5 80 Strömungsinverter 81 für ein gleichmäßiges Abziehen des von den Zellen getrennten Erntestroms 70 (=Harvest) aus einem Erntestromsammelbereich 56 auf.

Der erfindungsgemäße Feststoffschräggkanalabscheider kann üblicherweise 1 bis 10^6 Kanäle umfassen, bevorzugt 10 bis 100.000, besonders bevorzugt 10 bis 10.000. Die Kanäle sind ggf. über eine oder mehrere Stegplatten in einem Lamellenpaket 1 zur Optimierung des Platzbedarfs verteilt. 10 Bevorzugt umfasst das Lamellenpaket 1 von 1 bis 400 Stegplatten, besonders bevorzugt 1 bis 50 Stegplatten maßstababhängig.

Das Breiten- zu Höhenverhältnis des Lamellenpaketes 1 bestehend aus ein- oder mehrlagigen Stegplatten einschließlich der Stützplatte lässt sich anpassen. Lamellenpakete 1 mit quadratischem, 15 zylindrischem rechteckigem oder elliptischem Querschnitt mit einem Höhen- zu – Breiten-Verhältnis H/D von $0,005 \leq H/D \leq 1,5$, bevorzugt $0,02 \leq H/D \leq 1,2$, besonders bevorzugt $0,1 \leq H/D \leq 1,0$ werden vorzugsweise eingesetzt.

Vorzugsweise weist der Abscheidebereich mehrere aufeinander gestapelte Kunststoffstegplatten auf, die einen Grundkörper bilden.

20 Alternativ kann das Lamellenpaket 1 aus einer profilierten Platte 340 oder 320 gebildet werden (siehe Figur 4). Eine profilierte Platte weist bevorzugt eine glatte Seite und eine Seite mit einer Folge von Stegen und Rinnen in gleichbleibenden Abständen auf. Kanäle bilden sich bei der Stapelung der Platte in einer oder mehreren Lagen z.B. auf eine Stützplatte 30. Dabei werden die Rinnen zur offenen Seite hin jeweils durch die glatte Seite einer benachbarten Lage bzw. durch die 25 Wand des Stators verschlossen. Es besteht ebenfalls die Möglichkeit ein Lamellenpaket oder -teilpaket ein- oder mehrlagig zu extrudieren und zu einem Lamellenpaket 1 zu verbinden.

Eine bevorzugte Verbindung der Stegplatten erfolgt über Verklebung oder Verschweißung. Das Lamellenpaket sollte durch die Verbindung in erster Linie räumlich fixiert werden. Außerdem wird angestrebt, die sog. Totzonen (nicht zur Abscheidung genutzte Räume um die Außenflächen der 30 Stegplatten) möglichst klein zu halten. Eine vollständige Vermeidung dieser Totzonen ist dabei jedoch nicht unbedingt gefordert. Als Kleber eignen sich die dem Fachmann bekannten, auf die Material- und Oberflächeneigenschaften der Kanäle abgestimmten Klebkomponenten. Insbesondere wird bevorzugt Kleber verwendet, der in den geforderten FDA-Güteklassen im Markt zur Verfügung steht. Für das Verschweißen lassen sich thermische Verbindungstechniken wie 35 Hitze, Laser, Ultraschall anwenden. Eine besonders bevorzugte Verbindungstechnik ist das

Laserstrahlschweißen, das insbesondere auch in Kombination mit dem Zuschnitt des Lamellenpaketes in einer dazu geeigneten Vorrichtung angewendet werden kann. Die Schweißtechnik besitzt den Vorteil, dass die Anzahl der in den Pharmaprozess eingeführten Kunststoffe durch diese Verbindungstechnik nicht erhöht wird.

- 5 Die Geometrie der Kanäle wird durch das Verhältnis der Steghöhe h_s , zur Kanalbreite d festgelegt. Technisch realisierbare h_s/d -Verhältnisse liegen je nach Beschaffenheit (Formbarkeit, Elastizität, Tiefziehvermögen) im Bereich $0,01 \leq h_s/d \leq 5$. Hierbei ist zu beachten, dass beide Abmessungen h_s und d jeweils größer als oder gleich 3 mm, bzw. bevorzugt größer als oder gleich 5 mm sein sollten. Bevorzugte h_s/d -Verhältnisse liegen bei 0,5 bis 5. Die Stegbreiten b_s werden durch die
- 10 mechanische Stabilität des Folienmaterials bestimmt. Die Stegbreiten b_s sollten möglichst klein sein, um hohe Abscheideflächen pro Abscheidervolumen zu ermöglichen. Gleichzeitig sollten sie nicht zu gering gewählt werden, um eine kraftschlüssige Verbindung mit der unteren Lage ohne Formveränderung erlauben zu können. Bei extrudierten Lamellenpaketen 1, oder bei Lamellenpaketen, die aus extrudierten Lamellenteilpaketen oder Stegplatten aufgebaut sind,
- 15 können sehr hohe Steifigkeiten mit kleinen Stegbreiten ohne großen Verlust an Abscheidefläche realisiert werden, so dass diese Herstellungsform bevorzugt ist.

- Die profilierte Platte kann durch Formgebung unmittelbar bei der Plattenherstellung oder durch (z.B. klebetechnische) Verbindung einer geprägten, heiß oder kalt verformten Platte mit einer glatten Platte erfolgen. Die Materialeigenschaften der geprägten und glatten Platte können auf ihre
- 20 unterschiedliche Funktionalität (gute Gleiteigenschaften und Formstabilität der geprägten Platte, gute Dichteigenschaften der glatten Platte) hin optimal, d.h. durch Wahl eines geeigneten, dem Fachmann bekannten Werkstoffes mit entsprechender Oberflächengüte, angepasst werden.

- Üblicherweise werden kommerziell verfügbare, kostengünstige, und für Pharma-Prozesse geeignete Kunststoffstegplatten z.B. aus Polycarbonat als Lamellenteilpakete zur Herstellung des
- 25 Lamellenpakets 1 in der passenden Länge geschnitten bzw. hergestellt und aufeinander befestigt. Diese Stegplatten sind als Meterware mit fertiger Kanalgeometrie (Sedimentationsfläche) und gebrauchsfertiger Oberflächenqualität extrudiert. Das Zuschneiden insbesondere Ablängen auf das benötigte Längenmaß erfolgt üblicherweise durch Absägen z. B. auf einer Kreissäge. Üblicherweise dienen die Längsstege einerseits als Gehäuse des Abscheiders und andererseits der
- 30 Stabilisierung der Strömungskanäle, und die Querstege dienen einerseits als Gehäuse des Abscheiders und bilden andererseits die Abscheiderfläche.

- Das aus Kunststoffstegplatten aufgebaute Lamellenpaket ist entweder als gerader Quader (Fig.3) ausgeführt, wobei die Ebene der Kanalöffnungen rechtwinklig zur Auflagefläche des Lamellenpaketes 1 ist, oder als schiefer Quader (Fig. 2), wobei die Kanalöffnungen im eingebauten
- 35 Zustand auf einer horizontalen Ebene liegen. Letztere Lösung ist bevorzugt, um einen durch

Sedimentation verursachten Konzentrationsgradienten zu den unteren Kanalöffnungen zu verhindern. Die Kanäle werden vom Reaktorgemisch vergleichmäßig angeströmt, ggf. mit Hilfe von horizontalen Verteiler 85.

5 **In einer ersten Ausführungsform** (Fig. 1 bis 13) sind die Elemente des erfindungsgemäßen Einweg-Feststoffschräggkanalabscheiders in einem durchströmbaren, gamma-sterilisierbaren Kunststoffbeutel eingebaut. Im oberen Segment des mittleren Bereichs des Kunststoffbeutels ist das Lamellenpaket 1 aus ein oder mehrlagigen Kunststoffstegplatten eingebracht. Der Kunststoffbeutel begrenzt außerdem den Erntestromsammelbereich 56 und den konisch verjüngten
10 Feststoffsammelbereich, wobei der Feststoffsammelbereich 57 bevorzugt einen Winkel 58, 59 von 10° bis 60° gegen die Vertikale aufweist. Im unteren Segment des mittleren Bereiches des Kunststoffbeutels weisen Durchführungen oder Einbauten 84 einen horizontalen Verteiler 85 zur gleichmäßigen horizontalen Strömungsverteilung der Zellkulturlösung (=Feed) 74 über eine Einleitfläche 510.

15

Die oben genannte Aufgabe wird in dieser Ausführungsform durch einen Einweg-Feststoffschräggkanalabscheider zur Rückhaltung und Rückführung von Zellen aus einem Bioreaktorgemisch gelöst, umfassend einen durchströmbaren, gamma-sterilisierbaren Kunststoffbeutel mit folgenden Einbauten:

- 20 - Im oberen Bereich des Kunststoffbeutels ein oder mehreren Durchführungen/Einbauten 80 zum Abziehen eines von den Zellen getrennten Erntestromes 70 (=Harvest) aus einem Erntestromsammelbereich 56
- im oberen Segment eines mittleren Bereiches des Kunststoffbeutels einen Abscheidebereich gebildet durch ein Lamellenpaket 1 aus ein oder mehrlagigen
25 Kunststoffstegplatten, das während des Betriebs mit einem Winkel ($\alpha = \beta$) von 30° bis 80° zur Horizontalen geneigt ist,
- im unteren Segment des mittleren Bereiches des Kunststoffbeutels eine oder mehrere Durchführungen oder Einbauten 84 zur Strömungsverteilung des Reaktorgemisches (74) optional mit horizontalen Verteiler 85 zur gleichmäßigen horizontalen
30 Strömungsverteilung der Zellkulturlösung (=Feed) 74 über eine Einleitfläche 510,
- Im unteren Bereich des Kunststoffbeutels einen unten verjüngten insb. konisch oder pyramidal Feststoffsammelbereich 57 zum Sammeln der Zellen mit Hilfe der Schwerkraft. Üblicherweise weist der Feststoffsammelbereich 57 eine oder mehrere Durchführungen 89 oder Einbauten 88 zum Abziehen der Zellen auf.

35

Der obere Bereich des Kunststoffbeutels kann auch nach oben verjüngt sein.

Üblicherweise wird der Kunststoffbeutel aus einem ein- oder mehrlagigen durchsichtigen Polymermaterial ausgeführt, das einen Einblick in die Vorrichtung während des Betriebs ermöglicht. Das Polymermaterial gestattet bei üblichen geringen Filmdicken von $s \ll 1$ mm Apparate mit einem vergleichsweise kleinem Masseanteil. Es ist kostengünstig zu beschaffen und zu verarbeiten, was sich sehr gut für den Aufbau von Einwegsystemen eignet. Die Entsorgung der gebrauchten Abscheider und die Verwendung eines neuen Einwegabscheiders sind damit wirtschaftlicher als die Reinigung von gebrauchten Abscheidevorrichtungen, insbesondere da bei der Verwendung von Einweg-Abscheidern eine teure Reinigung mit Wasser für Injektionen (Water for Injections, WFI) und die zeitaufwändige Reinigungsvalidierung entfällt. Der erfindungsgemäße Abscheider ist vorzugsweise steril verpackt.

Als Materialien für den Kunststoffbeutel eignen sich insbesondere die in der Patentschrift US 6,186,932 B1 in den Spalten 2 und 3 für die dort genannten Transportbeutel (*sachets*) verwendeten Materialien und Materialkombinationen. Auch die dort aufgeführten Wandstärken lassen sich auf die erfindungsgemäße Abscheidevorrichtung übertragen.

In einer bevorzugten Ausführungsform bestehen die Wände des Kunststoffbeutels aus einem dem Fachmann bekannten Folienverbundmaterial aus zwei oder mehreren Schichten (Laminat oder Co-Extrudat), um die Eigenschaften des Kunststoffbeutels hinsichtlich Entfaltungverhalten, Dehnungsverhalten, Gasdiffusion, Stabilität, Prozessverträglichkeit (minimale Adsorption von Produkten und Zellen) und Schweißbarkeit zu verbessern.

Bei der Dimensionierung der Kanallänge ist die Einhaltung laminarer Strömungsbedingungen (Reynolds-Zahl $Re < 2300$) zu berücksichtigen. Die Kanallänge L richtet sich nach der Länge der zur Verfügung stehenden Beutellinnenabmessung (= Länge des Beutels LK). Die zu realisierende Länge LK des Beutels richtet sich nach dem in dem Kunststoffbeutel zu realisierenden Füllständen und nach den im Kunststoffbeutel zu realisierenden hydrostatischen Drücken. Zu große hydrostatische Drücke können ggf. an entsprechend dimensionierte, nicht produktberührte und daher wiederverwendbare Einhausungen weitergegeben werden.

Üblicherweise beträgt die Kanallängen L 30 % bis 95%, besonders bevorzugt 60% bis 90% der Länge LK des Kunststoffbeutels.

Der erfindungsgemäße Feststoffabscheider mit Kunststoffbeutel aus Polymerfolien kann beispielsweise nach dem in US 6,186,932 B1 beschriebenen Verfahren hergestellt werden, wobei die Schweißnähte angepasst werden müssen. Ausführungsbeispiele für die Herstellung von bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Abscheidevorrichtung sind weiter unten beschrieben.

Durchführungen werden üblicherweise aus demselben Material hergestellt, aus dem auch die produktberührte Folie besteht, um mit dieser eine steril- und festigkeitstechnisch einwandfreie

Verschweißung zu ermöglichen. Bevorzugtes produktberührtes Filmmaterial ist Polyethylen verschiedener dem Fachmann bekannter Vernetzungsgrade. Als Außenmantelfolien kommen je nach Anwendung und Prozessanforderung verschiedene dem Fachmann bekannte Materialien mit einem gegenüber der Innenfolie vergrößerten Schmelzpunkt für den Einsatz von thermischen Schweißverfahren und/oder besseren Festigkeits- und/oder Diffusionseigenschaften zum Einsatz.

Üblicherweise werden die Stegplatten an eine Stützplatte 30 gebunden, die Halt bietet und zur exakten Positionierung mit dem Kunststoffbeutel durch Kleben oder Schweißen verbunden werden kann.

In 3D-Beutel (aus 4 Folienbahnen zusammenschweißte Beutel) lassen sich günstiger Weise Lamellenpakete 1 mit quadratischem, zylindrischem rechteckigem oder elliptischem Querschnitt mit einem Höhen- zu – Breiten-Verhältnis H/D von $0,3 < H/D < 1,5$, bevorzugt $0,6 < H/D < 1,2$, besonders bevorzugt $0,9 < H/D < 1,0$ einsetzen.

Für die einfacheren, preiswerteren 2D-Beutel (aus zwei Folienbahnen zusammenschweißte Beutel) eignen flache Lamellenpakete mit rechteckigem Querschnitt sich H/D -Verhältnisse von $0,005 < H/D < 1$, bevorzugt $0,02 < H/D < 0,6$, besonders bevorzugt $0,1 < H/D < 0,4$. Je nach Höhe des Lamellenpakets kann es für die Anfertigung eines 2D-Beutels einen bestimmten Abstand zwischen das Lamellenpakets und der Anfang der Verjüngung(en) übrig zu lassen.

Zur Herstellung des Abscheiders werden außerdem in einer Kunststofffolie die Durchführungen und weitere Einbauten an den passenden Stellen vorbereitet und ggf. eingebaut.

Anschließend wird ein Kunststoffbeutel 50 aus der Kunststofffolie, die das Lamellenpaket 1 einschließt, in einem Kunststoffbeutel 50 mit Schweißnaht 55 zusammenschweißt (Fig. 5).

Das Lamellenpaket 1 einschließlich Stützplatte wird dann üblicherweise gegen die Innenflächen des Kunststoffbeutels 50 verpresst, um das Eindringen von Zellen zwischen Kunststoffbeutel 50 und Lamellenpaket 1 und damit Fouling zu verhindern.

In einer ersten Ausführungsform des Herstellungsverfahrens wird der Kunststoffbeutel 50 an das Lamellenpaket 1 gestrafft (Fig. 5) und die gebildete Falte 52 wird mittels eines oder mehrerer Befestigungsbänder 60 flach gedrückt und befestigt (Fig. 6). Als Befestigungsband eignet sich auch eine Kunststofffolie, die um Beutel und Lamellenpaket straff herumgewickelt wird. Günstige Straffungseigenschaften besitzen z.B. Haushaltsfolien oder flexible, dünne Folien aus Silikon.

Auch eine Verschweißung des Lamellenpaketes 1 mit der Beutelwand kann zur Herstellung einer dichten Verbindung zwischen Beutel und Lamellenpaket geeignet sein.

Für den Betrieb wird die erfindungsgemäße Vorrichtung mit einem Winkel $\theta = \beta$ zur Horizontalen gerichtet. Der Winkel β richtet sich nach dem Absetz- und Abrutschverhalten der Zellen/Feststoffe und beträgt während des Betriebs $30^\circ \leq \beta \leq 80^\circ$ zur Horizontalen. In einer bevorzugten Ausführungsform liegt der Winkel β von 35° bis 75° , besonders bevorzugt von 45° bis 60° zur Horizontalen.

Um den Winkel β während des Betriebs zu gewährleisten, wird der erfindungsgemäße Feststoffabscheider für den Betrieb auf einem Gestell 140 befestigt (Fig. 11 bis 13).

Üblicherweise umfasst das Gestell 140 einen Gestellfuß 145 und eine Auflage 148 mit einem vordefinierten Winkel $\theta (= \beta)$ zur Stellfläche. Auf der Auflage 148 wird das Lamellenpaket 1 inkl. Stützplatte 30 mit Hilfe eines Vorsprungs 142 und / oder Deckels 110 sowie Befestigungselementen 115 auf einer vordefinierte Höhe festgehalten, damit sowohl der Erntestromsammelbereich 56 (oben) und der Feststoffsammelbereich 57 während des Betriebs möglichst faltenlos auf der Auflage ruhen können. Hiermit werden tote Räume und entsprechendes Fouling vermindert.

In einer bevorzugten Ausführungsform verfügt das Gestell 140 über ein Gehäuse 100 und einen Deckel 110 zur Aufnahme des Lamellenpakets 1.

In diesem Fall kann der Straffungsprozess auch beim Einbau des erfindungsgemäßen Feststoffabscheiders auf das Gestell 140 und insbesondere in dem Gehäuse 100 und Deckel 110 (Fig. 6 und 7) ggf. auch ohne Umwicklung mit einem Befestigungsband 60 stattfinden. Hierbei wird der Kunststoffbeutel 50 mit Hilfe des Gehäuses 100 an die Stützplatte 30 und an das Lamellenpaket 1 in Position gehalten und die Falte 52 wird mit Hilfe des Deckels 110 an das Lamellenpaket 1 angepresst. Vorzugweise ist der Deckel 110 an dem Gehäuse 130 an einer Seite z.B. mittels Scharnieren und an der anderen Seite mittels einem oder mehreren verschließbaren Befestigungselementen 115 befestigt. Hiermit ist das Gestell 140 für die Inbetriebnahme des erfindungsgemäßen Feststoffabscheiders einfacher zu betätigen.

In einer bevorzugten Ausführungsform verfügt der Deckel 110 über eine Verlängerung 112 und / oder einen Rahmen 130, die den konisch verjüngten Feststoffsammelbereich 57 in Form, insbesondere den Winkel 59 konstant, hält und dessen Ausdehnen im gefüllten Zustand während des Betriebs verhindern. Ein solcher formpassender Behälter ist u. a. vorteilhaft für den Betrieb des Systems bei größeren hydrostatischen Kräften, wie sie beim Anschluss an große Bioreaktoren zu erwarten sind.

Der erfindungsgemäße Feststoffschräggkanalabscheider ist zur Vermeidung der Reinigungsproblematik bevorzugt als Einwegartikel ausgeführt.

Die Lagerung der erfindungsgemäßen Feststoffschrägkanalabscheider ist platzsparend, da sie problemlos aufeinander gestapelt werden können und erst bei der Inbetriebnahme mit dem passenden Winkel aufgestellt werden. Sie lassen sich dann einfach außerhalb eines Bioreaktors anschließen und betreiben.

In einer weiteren Ausführungsform (Fig. 14 und 15) ist der obere Bereich des erfindungsgemäßen Feststoffschrägkanalabscheiders ein **Sammler**, der beispielsweise aus einem Stück mit Schlauchanschluss durch Zerspanen eines Kunststoffvollstabes insb. aus Polycarbonat wie Makrolon® auf einer Drehmaschine gefertigt wird. Eine weitere Methode, die in erster Linie bei hohen Stückzahlen geeignet ist, ist das Spritzgussverfahren. Der Sammler weist Durchführungen (80), mindestens eine Durchführung zum Abziehen eines von den Zellen getrennten Erntestromes (70) (=Harvest) verbunden mit dem Erntestromsammelbereich 56. Der Erntestromsammelbereich 56 ist durch eine Aussparung in dem Sammler gebildet, die in die Durchführung 80 zum Abziehen eines von den Zellen getrennten Erntestromes (70) mündet. Der Querschnitt dieser Aussparung ist üblicherweise rund oder viereckig. Bevorzugt ist er an die Größe der Öffnung der oberen Steckplatte und hiermit an die Kantendimensionen des Stegplattengrundkörpers angepasst. Die Höhe der Aussparung wird hinsichtlich der Minimierung des Totvolumens und Optimierung der Strömungsführung angepasst. Sie beträgt üblicherweise 1 bis 5 mm. Diese Aussparung kann auch trichterförmig sein.

In dieser Ausführungsform werden das obere und das untere Ende des Stegplattengrundkörpers in sog. Steckplatten eingeführt und verklebt. Auch die **Steckplatten** werden üblicherweise durch Zerspanen auf einer Dreh- und Fräsmaschine oder im Spritzgussverfahren gefertigt. Sie sind vorzugsweise aus dem Material des Sammlers. Sie weisen eine viereckige Öffnung vorzugsweise mit einem vordefinierten Winkel zum Einstecken der unteren und oberen Enden des Stegplattengrundkörpers. Sie sind üblicherweise rund.

Vorzugsweise bildet ein **Trichter** das untere Segment und den Feststoffsammelbereich (57), der eine oder mehrere Durchführungen 89 zum Abziehen der Feststoffe aufweist. Der Trichter wird üblicherweise mit einem unteren Schlauchanschluss durch Zerspanen auf einer Drehmaschine oder im Spritzgussverfahren gefertigt. Er ist vorzugsweise aus dem Material der Steckplatten. Der obere Bereich des Trichters weist eine oder mehrere Durchführungen oder Einbauten 84 zur gleichmäßigen Strömungsverteilung der Zellkulturlösung (=Feed) 74 über eine Einleitfläche 510. Der optionale horizontale Verteiler kann durch zwei oder mehrere geometrisch verteilte üblicherweise zwei gegenüberliegende Bohrungen gebildet werden, in den seitliche Anschlüsse eingeklebt werden. Der Trichter wird mit der unteren Steckplatte verklebt.

Bevorzugt weist der nach unten verzüngte, insb. konisch oder pyramidal, Feststoffsammelbereich (57) einen Winkel (58, 59) von 10° bis 60° gegen die Vertikale auf. Die Winkel 58 und 59 können separat ausgewählt werden.

Für die mechanische Stabilität des Feststoffschräganalabscheiders sind üblicherweise der
5 Sammler, die Steckplatten und der Trichter biegefest.

Vorzugsweise wird der Stegplattengrundkörper mittels einer **Versteifungslasche** stabilisiert. Die **Versteifungslasche** wird durch Verklebung mit dem Stegplattengrundkörper sowie an der oberen und unteren Steckplatte angebracht und gewährleistet eine ausreichende mechanische Stabilität des
10 Feststoffschräganalabscheiders..

Im Vergleich zu den Edelstahl Schräganalabscheidern aus dem Stand der Technik entfällt bei den erfindungsgemäßen Feststoffschräganalabscheider (=Kunststoffplattenabscheider) die aufwändige Fertigung des Grundkörpers (spanende Bearbeitung, zahlreiche Schweißschritte sowie das
15 spiegelglatt Elektropolieren). Das aufwändige Schweißen wird durch einfaches Kleben ersetzt. Die Herstellung des erfindungsgemäßen Schräganalabscheiders erfordert keine Verschraubung und keine Dichtung. Insgesamt werden bei der Herstellung des Kunststoffplattenabscheiders im Vergleich zum Edelstahl Schräganalabscheider erhebliche Zeit- und Materialkostenvorteile erreicht.

20

Dieser erfindungsgemäße Feststoffschräganalabscheider wird üblicherweise folgendermaßen hergestellt:

- a. Zuschneiden insbesondere Sägen des Stegplattengrundkörpers,
- b. Entgraten und Reinigen des Stegplattengrundkörpers,
- 25 c. Herstellen folgender Komponenten:
 - 1) Trichter
 - 2) Zwei Steckplatten
 - 3) Sammler
 - 4) Vorzugsweise eine Versteifungslasche
- 30 d. beidseitiges Einführen des Stegplattengrundkörpers in die Steckplatten, und Verkleben vorzugsweise mit einer UV-härtenden Klebstoff wie z. B. Loctite 3211,
- e. Verkleben der oberen Steckplatte mit dem Sammler,
- f. Verkleben der unteren Steckplatte mit dem Trichter,
- g. Anbringen und Verkleben der Versteifungslasche.

35

Für den Betrieb erfolgt üblicherweise eine Befestigung des Feststoffschräganalabscheiders auf einer Konsole.

Bedingt durch den Kunststoffbau und das dadurch reduzierte Gewicht reicht je nach Größe zum Aufstellen eine wiederverwendbare Konsole aus Edelstahl. Für einen Schrägkanalabscheider üblicher Größe (Abscheiderfläche von 0,15 m²) wurde ein gesamtes Gewicht inkl. Konsole von ca. 4 kg erreicht (Vergleich Edelstahl gleicher Größe circa 40 kg). Hiermit ist der erfindungsgemäße Einweg-Schrägkanalabscheider leicht transportierbar und erfordert kein fahrbares Transportgestell.

Üblicherweise werden die erfindungsgemäßen Feststoffschrägkanalabscheider an einem Bioreaktor z. B. an einem Einweg Bioreaktor wie in US 2009-0180933 beschrieben extern mittels Schlauchleitungen angekoppelt. Die Versorgung des erfindungsgemäßen Abscheiders wird durch mindestens zwei Pumpen, bevorzugt scherarmen Schlauchpumpen, sichergestellt (Fig. 18). Die Pumpen ermöglichen die Entnahme der Zellkulturlösung aus dem Bioreaktorraum, deren Zuleitung nach Kühlung über einen Wärmeaustauscher zur Abscheidevorrichtung, die Entnahme des Erntestroms aus der Abscheidevorrichtung und den Rücktransport des Feststoffstroms (=Return 70) zum Bioreaktor. Die erforderlichen Abscheideflächen richten sich nach den Sedimentationseigenschaften der Zellen sowie den angestrebten Perfusionsraten und Zellkonzentrationen. Bevorzugte Perfusionsraten liegen im Bereich von 0,1 bis 40 l/Tag, besonders bevorzugte von 0,5 bis 20 l/Tag. Bevorzugte Abscheideflächen pro Bioreaktorvolumen liegen je nach Sedimentationseigenschaften der Zellen (abhängig von der Konzentration, Größe und Agglomerationsneigung der Zellen) im Bereich von 0,1 bis 100 m²/ m³ besonders bevorzugte von 2 bis 20 m²/m³.

Die beschriebenen Verfahren erlauben die einfache und kostengünstige Herstellung des erfindungsgemäßen Feststoffschrägkanalabscheiders zur Rückhaltung und Rückführung von Zellen. Durch die in weiten Grenzen variierbare Konfiguration der Lamellenpakete lässt sich die Geometrie der späteren Vorrichtung einfach und genau festlegen und im Gegensatz zu Systemen aus Edelstahl auch für sehr große Bioreaktoren bereitstellen. Die beschriebenen Verfahren erlauben insbesondere die kostengünstige Herstellung von Einwegelementen, durch deren Einsatz der Aufwand für die Bereitstellung eines nach den Pharmagrundsätzen gereinigten Rückhaltesystems auf ein Minimum reduziert werden kann.

Der Anschluss an die Fermenter erfolgt mittels am Ende der Schlauchleitungen befestigter Sterilkuppler diverser Hersteller (Fa. Pall, Fa. Sartorius, Fa. Coulter) innerhalb oder außerhalb von Sicherheitswerkbänken, vorzugsweise jedoch durch Schlauchschweißen. Die an den erfindungsgemäßen Feststoffabscheidern befestigten Schlauchleitungen sind daher bevorzugt - zumindest teilweise - mit einem das Schlauchschweißen geeigneten Schlauchelement ausgestattet. Außerdem enthalten üblicherweise die Schlauchleitungen zur Förderung der Suspension mindestens zwei spezielle mechanisch hoch belastbare Schlauchelemente (z.B. aus

Elastomerschlauch Verderprene der Fa. Verder), die nicht-invasiv in Schlauchpumpen eingelegt werden können, ohne die Sterilität der Abscheider zu gefährden. Der Anschluss, der Betrieb und die Wartung sind problemlos. Die Ausführung der erfindungsgemäßen Vorrichtung oder Teile der erfindungsgemäßen Vorrichtung als Einwegelement eliminiert Reinigungsprobleme.

- 5 Zur Verbesserung des Abrutschverhaltens der Zellen in den Kanälen des Lamellenpakets und auf den Innenwänden des konisch verjüngten Feststoffsammelbereichs kann die Vorrichtung mit geeigneten Mitteln, beispielsweise pneumatischen oder elektrischen Vibratoren, zur Vibration gebracht werden.

Ein direkter Einsatz des Lamellenpakets 1 in aerobe Bioreaktoren ist prinzipiell denkbar, wenn die
10 zur Begasung erforderlichen Gasblasen von den Zutrittsöffnungen ferngehalten werden können.

Bevorzugt ist der erfindungsgemäßen Abscheider jedoch für die Verwendung außerhalb eines Bioreaktors vorgesehen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Bioreaktoranlage bestehend aus einem
15 Bioreaktor und einer der beschriebenen erfindungsgemäßen Zellenabscheidevorrichtung. Bevorzugt ist der Bioreaktor ein Einweg-Reaktor, insbesondere ein wie in US 2009-0180933 beschriebener Reaktor.

Die Bioreaktoranlage ist beispielsweise ein Perfusionsreaktor, der in bekannter Weise betrieben werden kann. Nährmedium wird in den Bioreaktor kontinuierlich zugeführt, und zellarmer
20 Zellkulturüberstand wird kontinuierlich abgeführt. Der Perfusionsreaktor kann bei hohen Perfusionsraten q/V (Mediendurchsatz q pro Bioreaktorvolumen V) betrieben werden, wenn dies biologisch sinnvoll ist und eine ausreichende Abscheidefläche zur Verfügung gestellt wird. In diesem Fall erfolgt die Durchströmung des Abscheiders kontinuierlich.

Ebenso kann der Perfusionsreaktor derart betrieben werden, dass man eine Kultur zunächst
25 absatzweise hochwachsen lässt. Wenn das Medium so weit verbraucht ist, dass kein nennenswerter Aufbau von Biomasse mehr möglich ist, zieht man über den externen Zellenabscheider Kulturüberstand ab, der nahezu frei von Biomasse ist. Den im Bioreaktor gewonnenen Raum kann man dann nutzen, um frisches Nährmedium zuzuführen, wodurch weiteres Wachstum und damit eine höhere Gesamtbiomasseproduktivität ermöglicht werden (Repeated-Batch-Modus). In diesem
30 Fall erfolgt die Durchströmung des Zellenabscheiders absatzweise. Dieses Verfahren bietet sich zum Beispiel für Vorkulturen an, mit denen sehr große Bioreaktoren geimpft werden sollen, da es die Produktivität bestehender Vorkulturreaktoren erhöhen kann.

Für den Betrieb an Bioreaktoren wird eine kontinuierliche Strömung des erfindungsgemäßen Feststoffschrägenkanalabscheiders bevorzugt.

Der Bioreaktor oder Perfusionsreaktor kann zur Züchtung von Zellen eingesetzt werden, die in vitro und in freier Suspension oder auf Mikroträger wachsen. Zu den bevorzugten Zellen, gehören Protozoen sowie adhäsive und nicht-adhäsive Eukaryoten Zellen menschlichen (Nerven-, Blut- oder Gewebezellen, sowie Stammzellen embryonaler oder adulter Herkunft), tierischen oder pflanzlichen Ursprungs, die z.B. durch gentechnische Veränderung befähigt sind, spezielle pharmazeutische Wirkstoffe wie Viren, Proteine, Enzyme, Antikörper, Neuronen, Gewebezellen oder diagnostische Strukturen zu produzieren. Besonders bevorzugt werden für die pharmazeutische Hochleistungsproduktion geeignete Zellen verwendet, zum Beispiel Ciliaten, Insektenzellen, Baby Hamster Kidney (BHK) Zellen, Chinese Hamster Ovary (CHO) Zellen, HKB-Zellen (durch die Fusion von humaner HEK 293-Zelllinie mit der humanen Burkitt Lymphomzelllinie 2B8 entstanden), Hybridoma Zellen sowie Stammzellen.

In einer alternativen Ausführungsform der Anlage ist einer der beschriebenen erfindungsgemäßen Zellenabscheider im absatzweise durchgeführten Betrieb nach Beendigung der Fermentation vor der Zellabtrennung an einen weiteren Bioreaktor oder einen Erntetank angeschlossen mit dem Ziel, die auf die Filter aufzutragende Zellmasse und damit die erforderlichen Filterflächen zu reduzieren.

Das Verfahren zur Rückhaltung und Rückführung von Feststoffen, insbesondere Zellen, erfolgt in dem durchströmten Feststoffschräggkanalabscheider, wobei dem Feststoffschräggkanalabscheider kontinuierlich oder absatzweise feststoffhaltendes Medium zugeführt und feststofffreies Medium abgeführt wird, wobei eine Strömungsgeschwindigkeit herrscht, welche die Wahrung laminarer Strömungszustände gemäß $Re < 2300$ gestattet, womit eine effizienzmindernde Resuspendierung der abgeschiedenen Zellen gegen das Erdschwerefeld vermieden wird.

Die Reynolds-Zahl Re kann nach Gl. 7 aus der über den Querschnitt gemittelten Strömungsgeschwindigkeit w , der kinematischen Viskosität ν des strömenden Mediums und dem Innendurchmesser d eines Kanals berechnet werden:

$$Re = (w \cdot d / \nu) \quad (\text{Gl. 7})$$

In schrägen Kanälen herrscht an den Kanalinnenwänden eine geringere Strömungsgeschwindigkeit als in den Kanalmitten. Die Zellen sedimentieren in den Kanälen und rutschen an der Unterseite der Kanäle entgegen der Strömungsrichtung den unteren Kanalenden entgegen. Die von den Zellen befreite Zellkulturlösung wird durch die Kanäle in einen Erntestromsammelbereich abgegeben, der oberhalb der Kanäle angeordnet ist, und schließlich aus dem Gefäß befördert.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann vorzugsweise außerhalb eines Bioreaktors ausgeführt werden. Hierzu wird die Zellkulturlösung mit Zellen aus dem Bioreaktor in den erfindungsgemäßen Zellenabscheider befördert. Bevorzugt werden die Zellen vor Eintritt in den

Abscheider in einem externen Gefäß gekühlt, um den Stoffwechsel zu verlangsamen und somit einer produktivitätsmindernden Unterversorgung der Zellen entgegenzuwirken. In gekühlter Suspension ist eine Sauerstoffversorgung der sedimentierenden Zellen nicht erforderlich. Zumeist ist eine Abkühlung der Zellkulturlösung auf die Umgebungstemperatur der Abscheider völlig
5 ausreichend, so dass neben dem gewünschten Stoffwechseleffekt Konvektionsströmungen sicher vermieden werden. Zur Überwachung der ausreichenden Versorgung der Zellen kann der Abscheider mit mindestens einem Einwegsensoren z.B. zur Messung der Sauerstoffkonzentration und/oder des pH-Wertes ausgestattet werden. Eine Unterbringung der Sensoren ist sowohl in den Wänden wie auch den Verbindungsleitung zum Bioreaktor oder den Erntegefäßen möglich.

10 Das Verfahren erlaubt die effektive Rückhaltung und Rückführung von Zellen in einem kontinuierlich durchströmten sterilen Kunststoffbeutel. Bei der Rückhaltung und Rückführung wirken auf die Zellen nur moderate Scherkräfte, die zumeist von den Zellen gut vertragen werden. Die Zellen werden in der Abscheidevorrichtung auf Fermentationstemperatur oder einem erniedrigten Temperaturniveau gehalten und die Versorgung mit Nährstoffen ist gegeben.

15

Im Folgenden werden Ausführungsbeispiele der Erfindung anhand von Zeichnungen näher erläutert ohne die Erfindung hierauf zu beschränken.

Fig. 1. Schematische Darstellung der erfindungsgemäßen Einweg-Feststoffabscheider mit Lamellenpaket.

Fig. 2 Schematische Darstellung eines Lamellenpakets 1 (Längsschnitt)

Fig. 3 Schematische Darstellung eines Lamellenpakets 1 (Längsschnitt)

Fig. 4 Schema des Aufbaus verschiedener Lamellenpakete (Querschnitt AA' von Fig. 3)

Fig. 5 Schema des Aufbringens des Kunststoffbeutels 50 auf einem Lamellenpaket 1 (Querschnitt AA' von Fig. 3)

Fig. 6 und Fig. 7 Straffung und Befestigung des Kunststoffbeutels 50 auf einem Lamellenpaket 1 (Querschnitt)

Fig. 8 und Fig. 9 Alternative Straffung und Befestigung des Kunststoffbeutels 50 auf einem Lamellenpaket 1 mit Hilfe von Rahmen 130 und Deckel 110 (Querschnitt)

Fig. 10 Seitenansichten der erfindungsgemäßen Feststoffabscheider mit Lamellenpaket 1 auf Gestell 140.

Fig. 11 Frontansichten der erfindungsgemäßen Feststoffabscheider mit Lamellenpaket 1 auf Gestell 140.

Fig. 12 Längsschnitte der erfindungsgemäßen Feststoffabscheider mit Lamellenpaket 1 auf Gestell 140 mit Rahmen 130 und Deckel 110.

Fig. 13 Frontansichten der erfindungsgemäßen Feststoffabscheider mit Lamellenpaket 1 auf ihrem Gestell 140 mit Rahmen 130 und Deckel 110.

Fig 14. Längsschnitt des erfindungsgemäßen Feststoffabscheider auf seiner Konsole, Sicht von oben, Querschnitte (A-A, C-C) und Vergrößerungen (D).

Fig 15. Schematische 3-dimensionale Darstellung der erfindungsgemäßen Feststoffabscheider auf seiner Konsole

Fig. 16 Verfahrensschema eines Perforationsreaktors. Um die respiratorische Aktivität der Zellen im Bioreaktorablauf zu reduzieren, wird dessen Temperatur möglichst unmittelbar nach dem Abzug in einer Kühlvorrichtung auf ein niedrigeres Niveau abgesenkt. Auf diese Weise wird verhindert, dass die Zellen in der Zellenabscheider zu lange in einem Sauerstoff-limitierten Zustand verweilen, was die Zellen physiologisch beschädigen könnte. Im gezeigten Beispiel besteht der Abscheider 640 aus einem Abscheidebeutel 620 und einer integrierten Kühlvorrichtung 600. Die Flüssigkeitsströme zwischen Bioreaktor 610 und Abscheider 640 werden durch die scherarmen Pumpen 630 und 631 eingestellt. Andere Verschaltungen, z.B. die Positionierung von einer der beiden Pumpen 630 und 631 im Bioreaktorablauf, sind ebenso denkbar.

Bezugszeichen:

- 1 Lamellenpaket / Abscheiderfläche
- 5 Stegbreite
- 5 8 Plattenabstand
- 10 Winkel
- 13 Länge
- 15 Breite
- 18 Höhe
- 10 30 Stützplatte
- 50 Kunststoffbeutel
- 52 Überschuss / Falte
- 55 Schweißnaht
- 56 Erntestromsammelbereich
- 15 57 Feststoffsammelbereich
- 58 Winkel
- 59 Winkel
- 60 Befestigungsband
- 70 Erntestrom (Harvest)
- 20 74 Bioreaktorgemisch / Feed
- 79 Rückführung
- 80 Durchführung
- 81 Strömungsinverter
- 84 Durchführung
- 25 85 Horizontalverteiler
- 86 Einlassströmung
- 88 zentrale Absaugung
- 89 Durchführung
- 90 Anschlussplatte
- 30 100 Gehäuse
- 110 Deckel
- 112 Verlängerung
- 115 Befestigungselement
- 130 Rahmen
- 35 140 Gestell
- 142 Vorsprung
- 145 Gestellfuß
- 148 Auflage

200 Vibrator
210 Montageplatte

Profile eines Lamellenpakets

- 5 311 Lamellenpaket
320 Rechteckprofil
321 Lamellenpaket
330 Rundprofil
331 Lamellenpaket
10 340 Rundprofil
341 Lamellenpaket
350 6-Eck-Profil
351 Lamellenpaket
- 15 500 Sammler
510 Steckplatten
520 Trichter
530 Versteifungsglasche
540 Stegplattengrundkörper
- 20 550 Konsole
- 600 Kühlvorrichtung
610 Bioreaktor
620 Abscheidevorrichtung
630, 631 Pumpen
- 25 640 Abscheider = Abscheidebeutel + Kühlvorrichtung ggf. im Gestell oder Behälter integriert.
650 Kulturmedium

Die Arbeiten, die zu dieser Erfindung geführt haben, wurden gemäß der Finanzhilfvereinbarung „Bio.NRW: MoBiDik – Modulare Bioproduktion – Disposable und Kontinuierlich“ (Förderkennzeichen w1004ht022a) im Rahmen des Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (EFRE) gefördert.

Patentansprüche

1. Anwendung von ein oder mehrlagigen Kunststoffstegplatten in einem Feststoffschrägkanalabscheider mit Lamellenpaket zur Rückhaltung von Feststoffen aus
5 einem Reaktorgemisch.
2. Feststoffschrägkanalabscheider zur Rückhaltung und Rückführung von Feststoffen aus einem Reaktorgemisch, umfassend folgender Elemente:
 - einen oberen Bereich des Feststoffabscheiders mit einer oder mehreren
10 Durchführungen/Einbauten (80) zum Abziehen eines von den Zellen getrennten Erntestromes (70) (=Harvest) aus einem Erntestromsammelbereich 56, verbunden mit
 - einem Abscheidebereich gebildet durch ein Lamellenpaket (1) aus ein oder mehrlagigen Kunststoffstegplatten, das während des Betriebs mit einem Winkel (10) von 30° bis 80° zur
15 Horizontalen geneigt ist, verbunden mit
 - einem unteren Segment des Feststoffabscheiders mit einer oder mehreren Durchführungen oder Einbauten (84) zur Strömungsverteilung des Reaktorgemisches (74), über
 - Einen nach unten verjüngten Feststoffsammelbereich (57) zum Sammeln der Zellen mit Hilfe der Schwerkraft.
- 20 3. Feststoffschrägkanalabscheider nach Anspruch 2, wobei der Feststoffsammelbereich (57) konisch oder pyramidal nach unten verjüngt ist.
4. Feststoffschrägkanalabscheider nach Anspruch 2 oder 3, wobei der Feststoffsammelbereich (57) eine oder mehrere Durchführung (89) oder Einbauten (88) zum Abziehen der
25 Feststoffe aufweist.
5. Feststoffschrägkanalabscheider nach einem der Ansprüche 2 bis 4, der mindestens ein Einwegsensoren im Innenraum umfasst.
- 30 6. Feststoffschrägkanalabscheider nach einem der Ansprüche 2 bis 5, wobei der Abscheidebereich aus einer Vielzahl von nebeneinander angeordneten Kanälen in dem Lamellenpaket (1) besteht.
- 35 7. Feststoffschrägkanalabscheider nach einem der Ansprüche 2 bis 6, wobei das Verhältnis von Steghöhe zur Kanalbreite hs/d $0,01 \leq hs/d \leq 5$ beträgt, mit der Einschränkung, dass beide Abmessungen hs und d jeweils größer als oder gleich 3 mm sind.

8. Feststoffschrägkanalabscheider nach einem der Ansprüche 2 bis 7 umfassend einen durchströmten gamma-sterilisierbaren Kunststoffbeutel (50) und innerhalb des Kunststoffbeutels (50):
- 5 - Im oberen Bereich des Kunststoffbeutels (50) die Durchführungen/Einbauten (80) zum Abziehen eines von den Feststoffen getrennten Erntestroms (70) aus dem Erntestromsammelbereich (56),
- im oberen Segment eines mittleren Bereiches des Kunststoffbeutels (50) der Abscheidebereich mit Lamellenpaket (1) aus ein oder mehrlagigen Kunststoffstegplatten,
- 10 - im unteren Segment des mittleren Bereiches des Kunststoffbeutels (50) die Durchführungen oder Einbauten (84) mit horizontalen Verteiler (85) zur gleichmäßigen horizontalen Strömungsverteilung der Zellkulturlösung (74) über eine Einleitfläche (510),
- Im unteren Bereich des Kunststoffbeutels (50) den nach unten konisch verjüngten Feststoffsammelbereich (57) zum Sammeln der Feststoffe mit Hilfe der Schwerkraft.
- 15
9. Feststoffschrägkanalabscheider nach Anspruch 8, wobei die Kanäle eine Kanallänge L von 30 % bis 95% einer Länge LK des Kunststoffbeutels aufweisen.
10. Feststoffschrägkanalabscheider nach einem der Ansprüche 8 oder 9, umfassend einen Behälter zur Aufnahme des Feststoffabscheiders, wobei der Behälter mindestens einen Innenraum zur Aufnahme des Feststoffabscheiders aufweist, wobei dieser Innenraum an die Form der Feststoffabscheiders mittels an die Form des Feststoffabscheider angepasste Wände umfasst, die Wände den Innenraum einschließen und von der Außenwelt abgrenzen, eine Öffnung zur Einführung des Feststoffabscheiders von oben in den Behälter, umfasst.
- 20
- 25
11. Feststoffschrägkanalabscheider nach einem der Ansprüche 2 bis 7, wobei:
- der oberen Bereich des Feststoffabscheiders ein Sammler mit einem Erntestromsammelbereich (56) ist, verbunden mit
- 30 - einen Abscheidebereich gebildet durch ein Lamellenpaket (1) aus ein oder mehrlagigen Kunststoffstegplatten einen Stegplattengrundkörper bildet, der, oben und unten eingesteckt in Steckplatten ist, und verbunden ist mit
- einem unteren Segment des Feststoffabscheiders mit einer oder mehreren Durchführungen oder Einbauten (84) zur Strömungsverteilung des Reaktorgemisches (74), über
- 35 - Einen unten konisch verjüngten Feststoffsammelbereich (57) zum Sammeln der Zellen mit Hilfe der Schwerkraft,
- Wobei der untere Segment und der unten konisch verjüngten Feststoffsammelbereich (57) ein Trichter ist, und

- Wobei alle Elemente des Feststoffabscheiders aus Kunststoff sind.
12. Bioreaktoranlage umfassend einen Bioreaktor verbunden mit einer Feststoffschrägkanalabscheider nach einem der Ansprüche 2 bis 11.

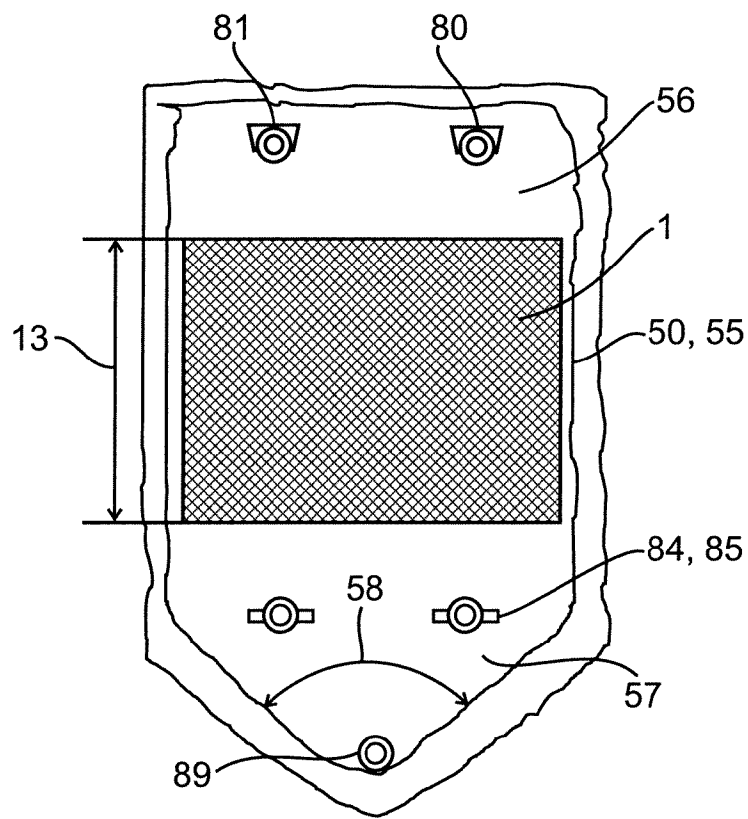


Fig. 1

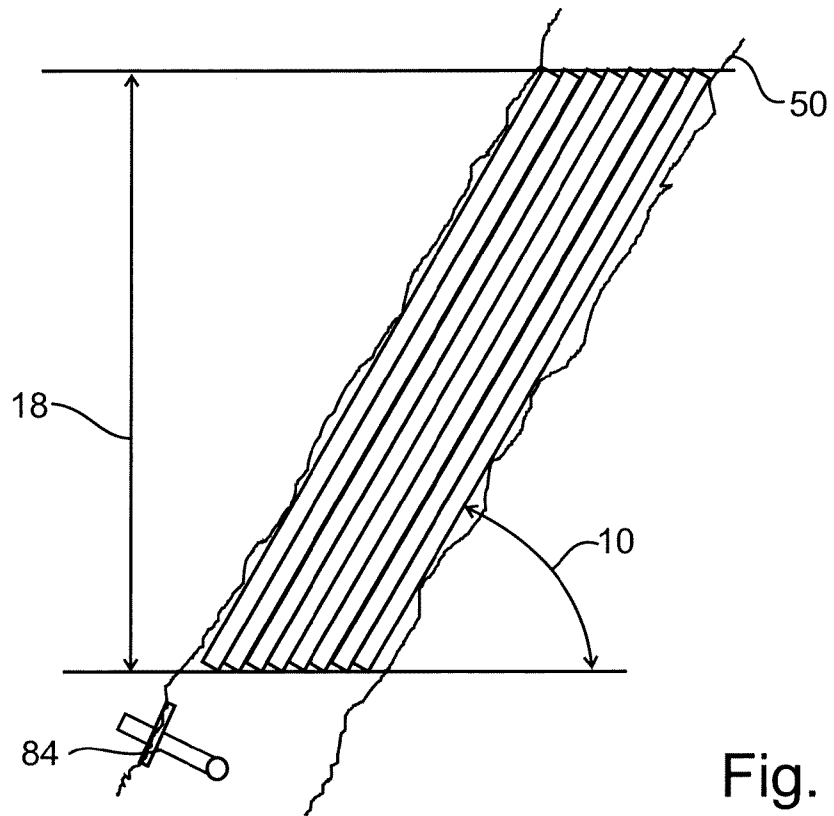


Fig. 2

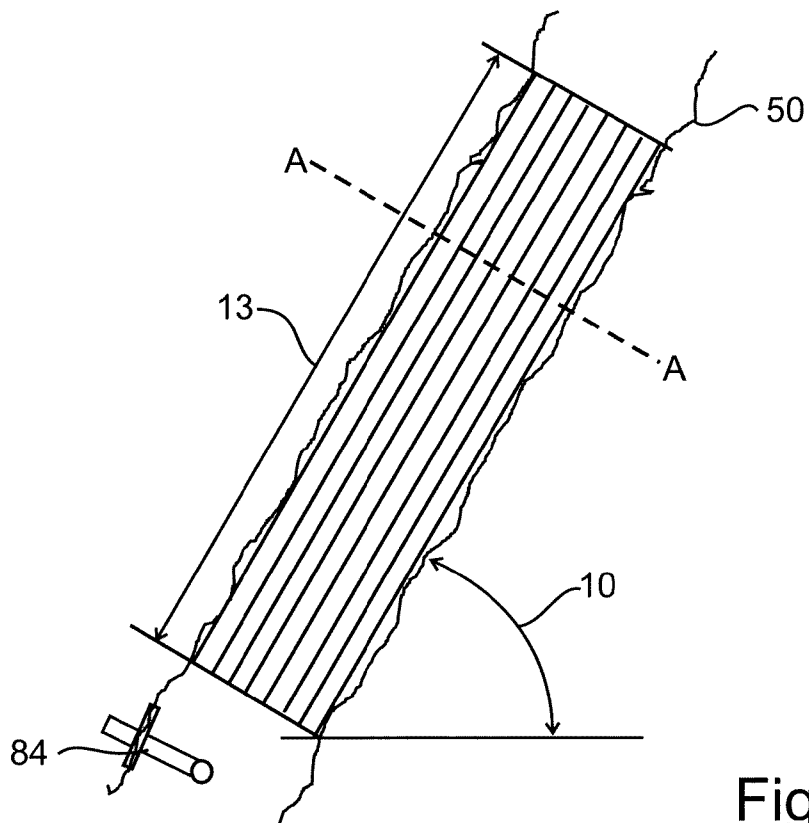


Fig. 3

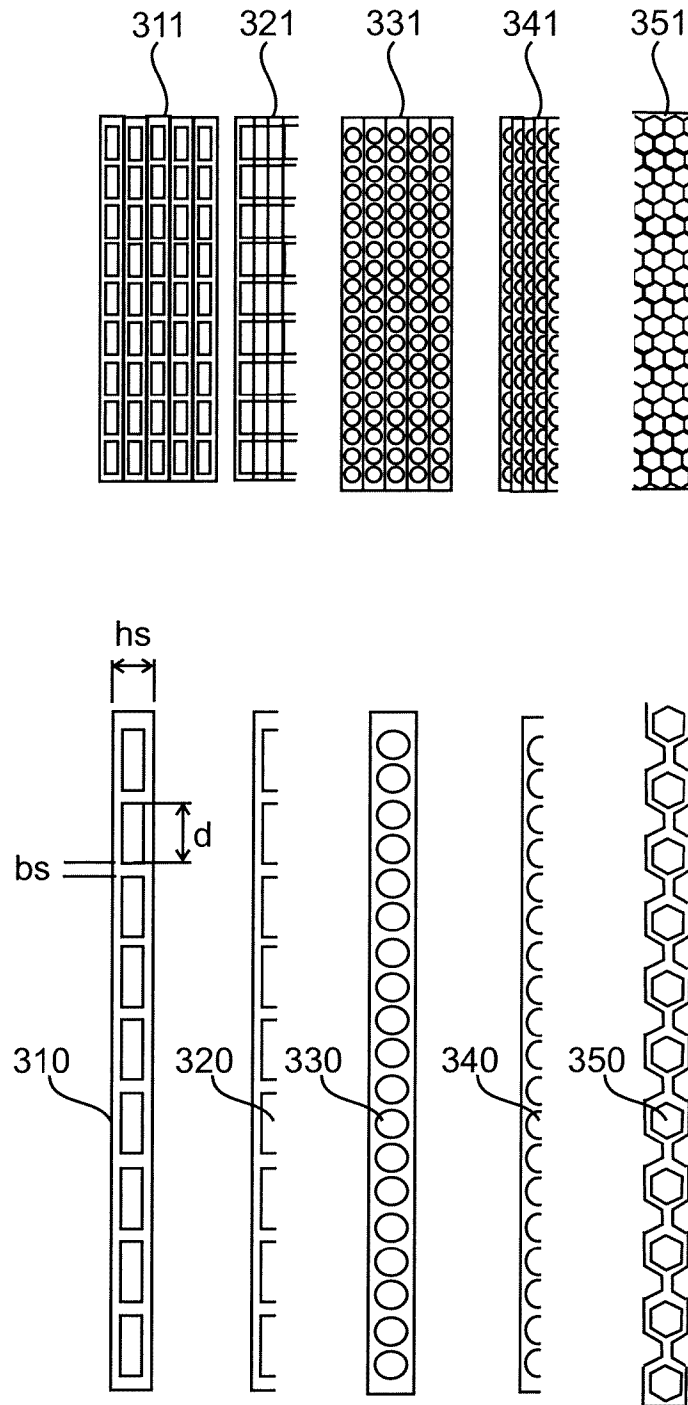


Fig. 4

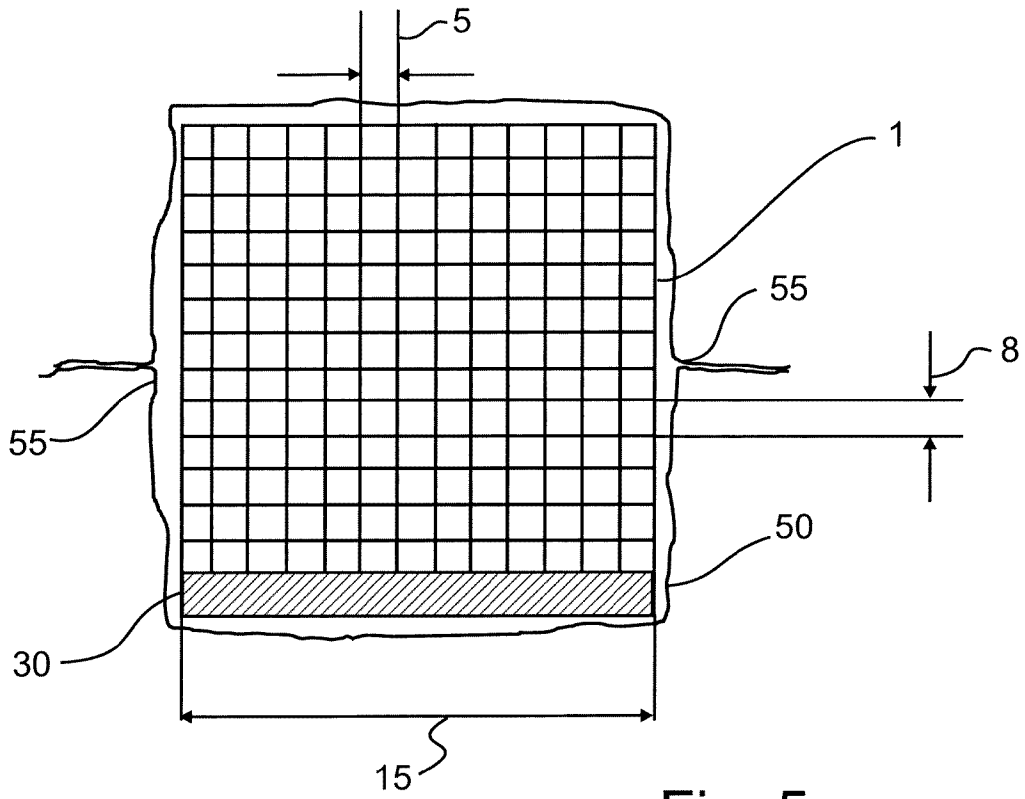


Fig. 5

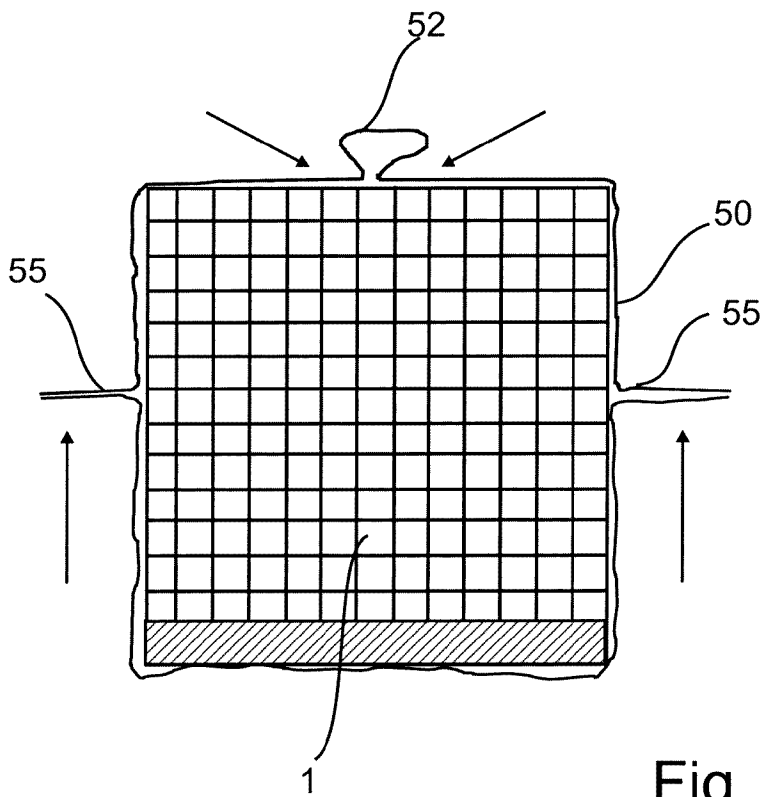


Fig. 6

5/10

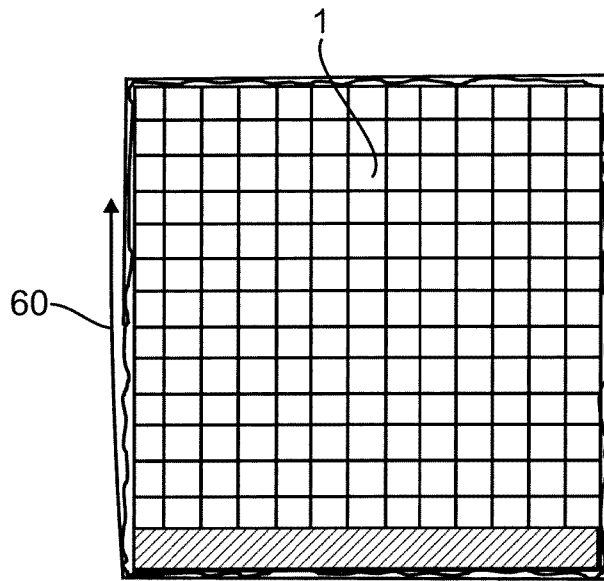


Fig. 7

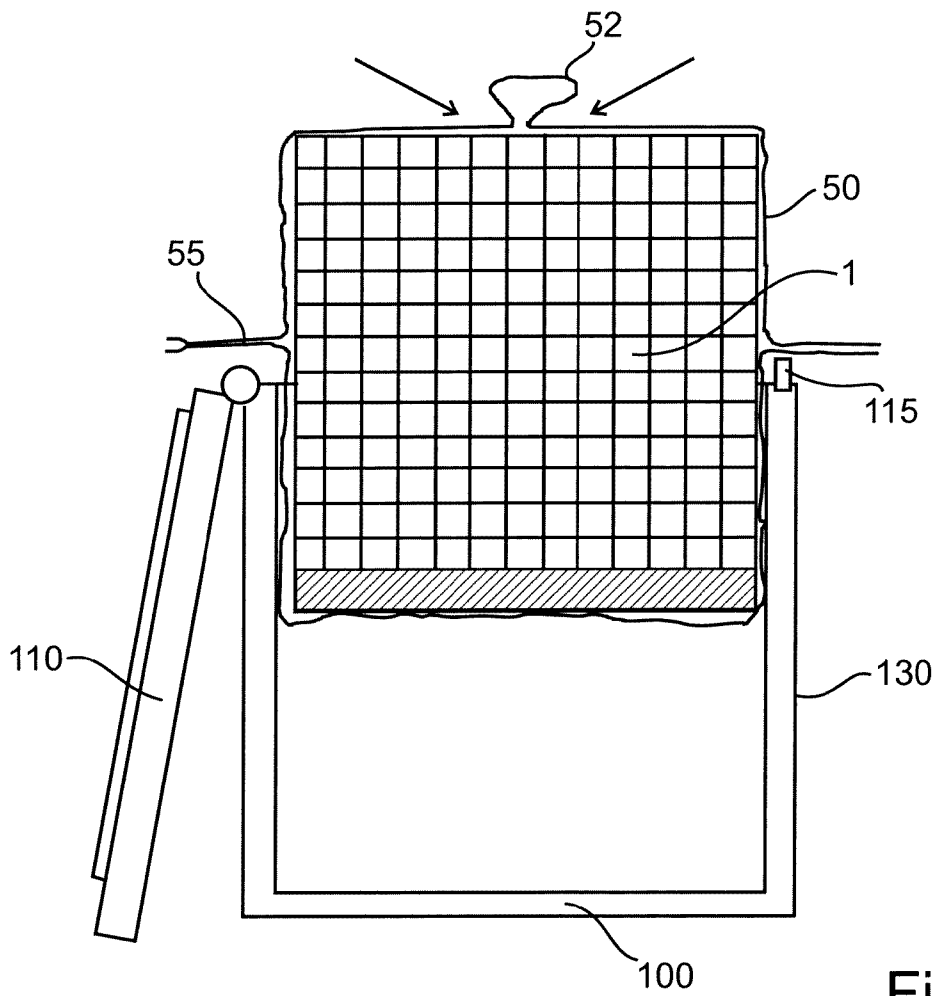


Fig. 8

ERSATZBLATT (REGEL 26)

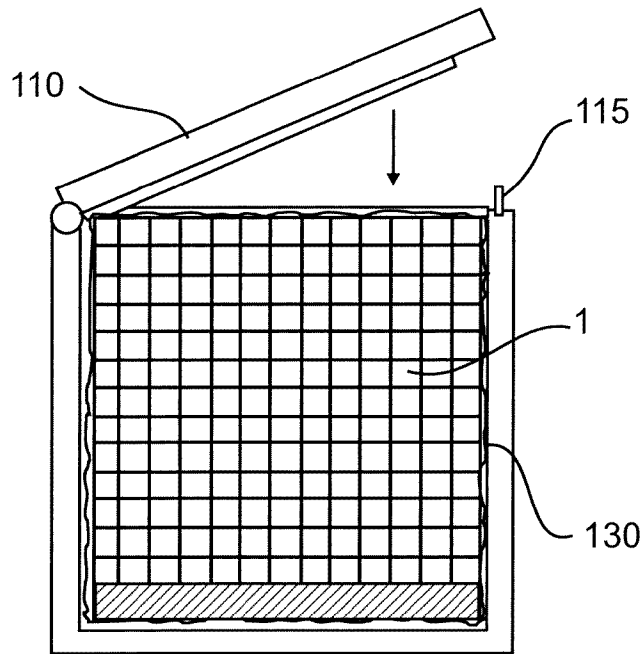


Fig. 9

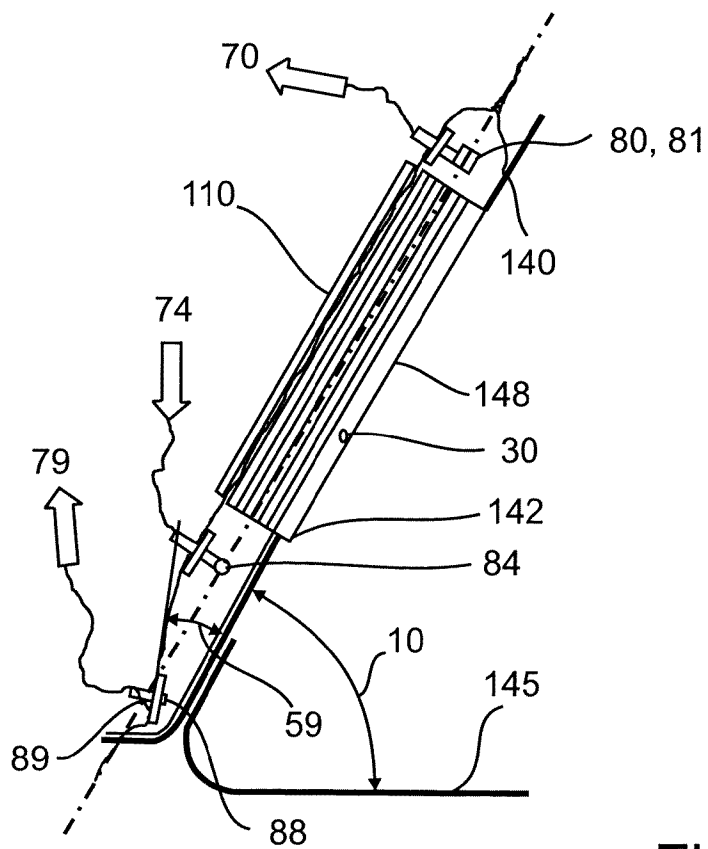


Fig. 10

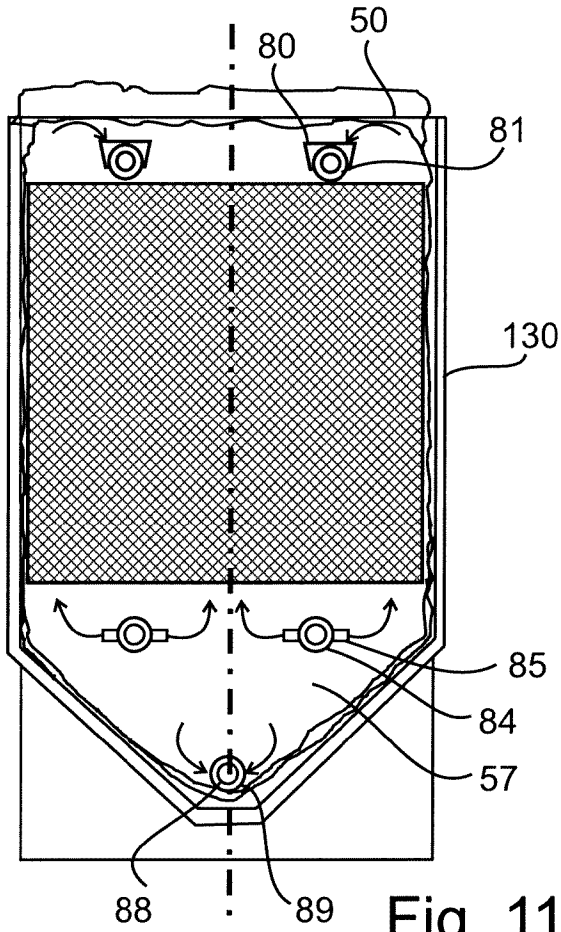


Fig. 11

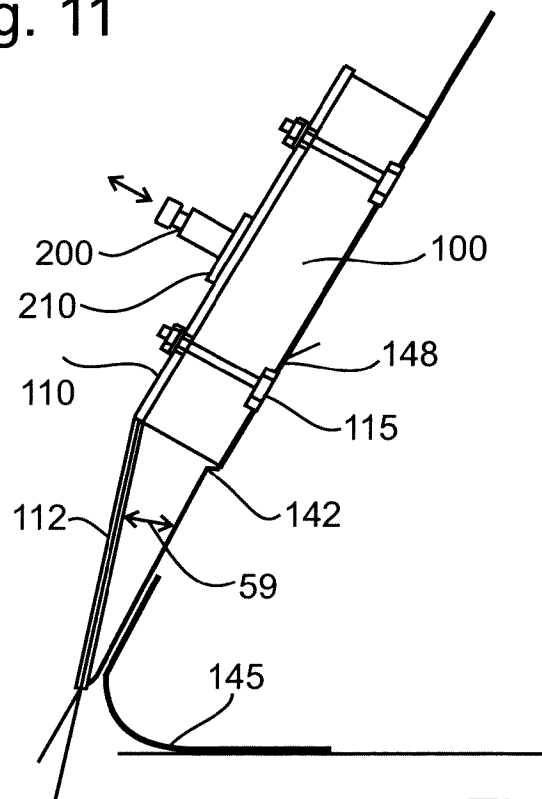


Fig. 12

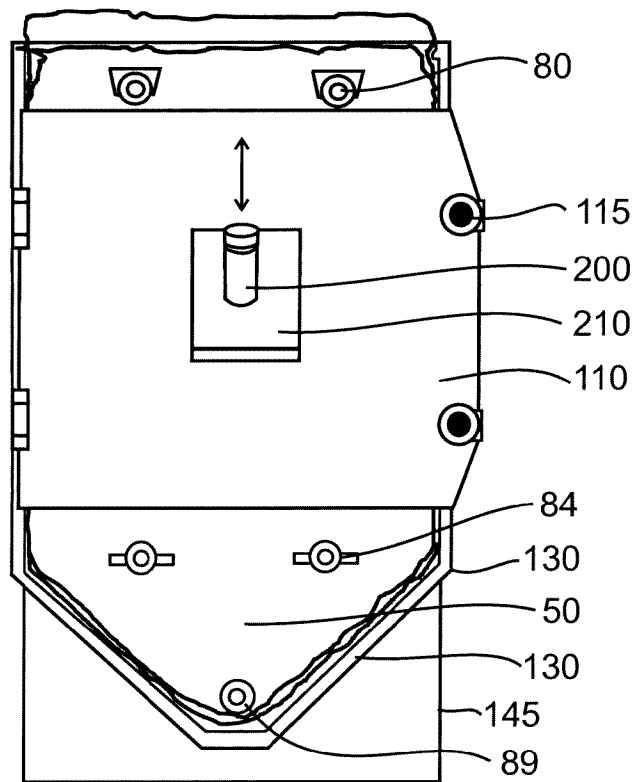


Fig. 13

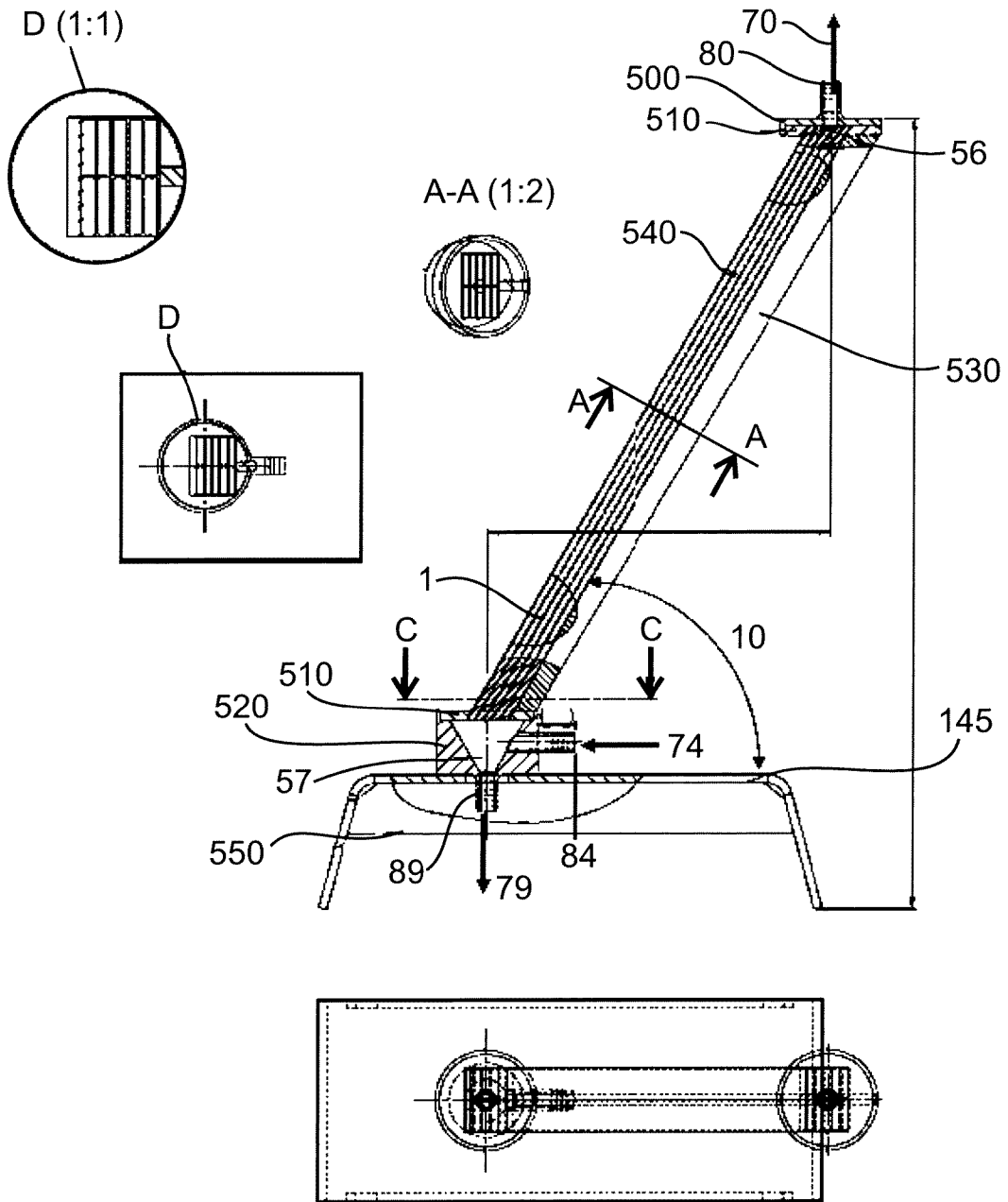


Fig. 14

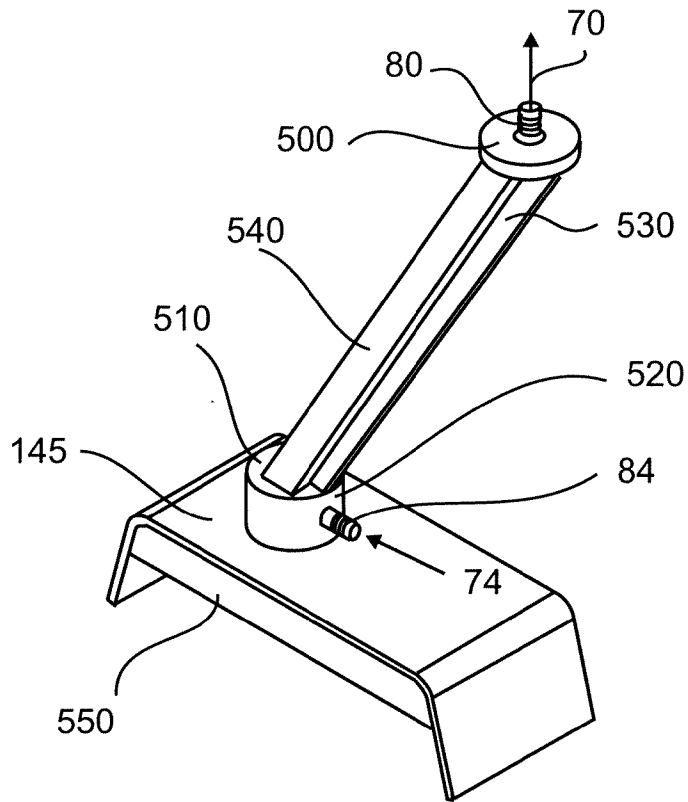


Fig. 15

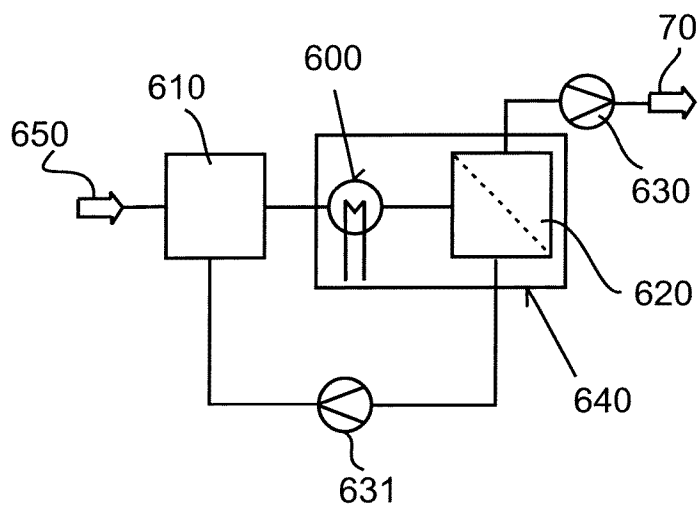


Fig. 16

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C12M1/08 C12M1/04
 ADD.

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)
 C12M

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.
Y	DE 102 23 536 A1 (PETERS J HINRICH [DE]) 18 December 2003 (2003-12-18) pages 2,3,5 claims; figures -----	8-12
Y	EP 0 471 947 A1 (SEKISUI CHEMICAL CO LTD [JP]) 26 February 1992 (1992-02-26) columns 3,7,9,10 claims; figures 7-9; example 7 -----	1-12
X	WO 2009/152990 A2 (BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH [DE]; KAULING JOERG [DE]; FRAHM BJOERN) 23 December 2009 (2009-12-23) cited in the application -----	1
Y	pages 1,3-7 claims; figures -----	1-12
	-/--	

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

25 March 2013

Date of mailing of the international search report

04/04/2013

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

Böhm, Ingo

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 10 2010 015236 A1 (KESSLER & LUCH ENTWICKLUNGS UND INGENIEURGMBH & CO KG [DE]) 6 October 2011 (2011-10-06) paragraphs [0001], [0002], [0011] claims; figures -----	1
X	DE 72 15 337 U (AB GUSTAVSBERGS FABRIKER (SCHWEDEN)) 3 August 1972 (1972-08-03) page 2 - page 3 claims; figures -----	1
A	WO 2011/142670 A1 (XPAND BIOTECHNOLOGY B V [NL]; DIJKHUIZEN BORGART ELISE LEONORE ISOLDE) 17 November 2011 (2011-11-17) the whole document -----	1,2,12
Y	US 6 959 618 B1 (LARSEN ULRIK DARLING [DK]) 1 November 2005 (2005-11-01) column 9, lines 12-22 -----	5
A	US 4 814 278 A (HAMAMOTO KIMIHIKO [JP] ET AL) 21 March 1989 (1989-03-21) claims; figures -----	1,2,12
A	EP 0 599 651 A2 (CANADA NAT RES COUNCIL [CA]) 1 June 1994 (1994-06-01) claims; figures -----	1,2,12
A	WO 03/020919 A2 (BAYER AG [DE]; HENZLER HANS-JUERGEN [DE]; KAULING JOERG [DE]; SCHMITT) 13 March 2003 (2003-03-13) cited in the application pages 1,6,14 - page 16 claims; figures -----	1,2,12
A	WO 00/05337 A1 (BIOSYNTHESIS LIMITED [GB]; MORTIMER JONATHAN [GB]) 3 February 2000 (2000-02-03) claims; figures the whole document -----	1,2,12
A	WO 99/58222 A1 (LEWIS GREGORY LESLIE [AU]) 18 November 1999 (1999-11-18) page 2 - page 5 claims; figures -----	1,2,12
A	WO 98/07828 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE]; KUBBIES MANFRED [DE]; KOCH STEFAN [DE];) 26 February 1998 (1998-02-26) page 1 - page 5 claims; figures -----	1,2,12
	----- -/--	

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/139703 A1 (GE HEALTHCARE BIO SCIENCES AB [SE]; ANNEREN CECILIA [SE]; PAULER LINNE) 19 November 2009 (2009-11-19) page 4 - page 5 claims; figures	1,2,12
A	----- US 5 350 527 A (KITKO JOHN C [US]) 27 September 1994 (1994-09-27) column 2 - column 4 claims; figure	1,2,12
A	----- DE 44 01 576 A1 (BIELOMATIK LEUZE & CO [DE]) 27 July 1995 (1995-07-27) columns 1-2 claims; figures	1
A	----- DE 25 48 950 A1 (SIGMA CORP) 12 May 1977 (1977-05-12) pages 1-3 claims; figures	1
A	----- US 5 698 102 A (KHUDENKO BORIS MIKHAILOVICH [US]) 16 December 1997 (1997-12-16) columns 2-3 claims; figures -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2013/053393

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see the Supplemental Sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claim 1

l) Claim 1:

Use of single- or multilayer plastic web plates in a sloped channel-type solid material separator having a lamella package for retaining solids from a reactor mixture.

2. Claims 2-12

a) Claim 2:

Sloped channel-type solid material separator for retaining and recirculating solids from a reactor mixture, comprising the following elements:

- **an upper region of the solid material separator having one or more leadthroughs/fittings (80) for drawing off a crop flow (70), which is separated from the cells, from a crop flow collection region (56), connected to**
- **a separating region formed by a lamella package (1) from single- or multilayer plastic web plates, which is inclined during operation at an angle (10) of 30° to 80+ relative to the horizontal, connected to**
- **a lower segment of the solid material separator with one or more leadthroughs or fittings (84) for flow distribution of the reactor mixture (74), via**
- **a solid material collection region (57) which is tapered in a downward manner for collecting the cells with the aid of the force of gravity.**

b) Claim 12:

Bioreactor plant, comprising a bioreactor which is connected to a solid material separator according to one of the claims 2 to 11.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10223536	A1	18-12-2003	NONE	
EP 0471947	A1	26-02-1992	AU 631746 B2 AU 7937791 A EP 0471947 A1 US 5225346 A	03-12-1992 02-01-1992 26-02-1992 06-07-1993
WO 2009152990	A2	23-12-2009	AU 2009259664 A1 CA 2728453 A1 CN 102239244 A DE 102008029307 A1 EP 2304017 A2 JP 2011529331 A KR 20110027696 A US 2011097800 A1 WO 2009152990 A2	23-12-2009 23-12-2009 09-11-2011 24-12-2009 06-04-2011 08-12-2011 16-03-2011 28-04-2011 23-12-2009
DE 102010015236	A1	06-10-2011	NONE	
DE 7215337	U	03-08-1972	AT 315097 B BE 782802 A1 CA 971688 A1 CH 538998 A DE 2219729 A1 DE 7215337 U DK 139671 B ES 402134 A1 FI 57092 B FR 2134659 A1 GB 1388948 A IT 951433 B NL 7205581 A NO 131780 B SE 356288 B US 3810543 A	10-05-1974 16-08-1972 22-07-1975 15-07-1973 11-01-1973 03-08-1972 26-03-1979 01-03-1975 29-02-1980 08-12-1972 26-03-1975 30-06-1973 31-10-1972 21-04-1975 21-05-1973 14-05-1974
WO 2011142670	A1	17-11-2011	EP 2550357 A1 WO 2011142670 A1	30-01-2013 17-11-2011
US 6959618	B1	01-11-2005	AT 415620 T AU 778225 B2 AU 6280000 A CA 2381285 A1 DK 1206692 T3 EP 1206692 A1 ES 2316376 T3 US 6959618 B1 WO 0111338 A1	15-12-2008 25-11-2004 05-03-2001 15-02-2001 16-03-2009 22-05-2002 16-04-2009 01-11-2005 15-02-2001
US 4814278	A	21-03-1989	NONE	
EP 0599651	A2	01-06-1994	CA 2109897 A1 EP 0599651 A2 US 5320963 A	26-05-1994 01-06-1994 14-06-1994
WO 03020919	A2	13-03-2003	AT 494358 T CA 2458980 A1 CN 1578830 A	15-01-2011 13-03-2003 09-02-2005

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		DK 1451290 T3	26-04-2011
		EP 1451290 A2	01-09-2004
		ES 2357423 T3	26-04-2011
		HK 1073668 A1	11-09-2009
		IL 160445 A	30-12-2010
		JP 4279669 B2	17-06-2009
		JP 2005501553 A	20-01-2005
		JP 2009089711 A	30-04-2009
		PT 1451290 E	09-03-2011
		WO 03020919 A2	13-03-2003

WO 0005337	A1	03-02-2000	
		AU 5057699 A	14-02-2000
		EP 1124938 A1	22-08-2001
		GB 2339763 A	09-02-2000
		WO 0005337 A1	03-02-2000

WO 9958222	A1	18-11-1999	
		NZ 335559 A	28-04-2000
		WO 9958222 A1	18-11-1999

WO 9807828	A1	26-02-1998	
		AU 4118497 A	06-03-1998
		CA 2264206 A1	26-02-1998
		JP 2000503546 A	28-03-2000
		WO 9807828 A1	26-02-1998

WO 2009139703	A1	19-11-2009	
		US 2011070648 A1	24-03-2011
		WO 2009139703 A1	19-11-2009

US 5350527	A	27-09-1994	NONE

DE 4401576	A1	27-07-1995	NONE

DE 2548950	A1	12-05-1977	NONE

US 5698102	A	16-12-1997	
		US 5698102 A	16-12-1997
		WO 9926709 A1	03-06-1999

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C12M1/08 C12M1/04
 ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherhierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C12M

Recherhierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherhierten 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.
Y	DE 102 23 536 A1 (PETERS J HINRICH [DE]) 18. Dezember 2003 (2003-12-18) Seiten 2,3,5 Ansprüche; Abbildungen -----	8-12
Y	EP 0 471 947 A1 (SEKISUI CHEMICAL CO LTD [JP]) 26. Februar 1992 (1992-02-26) Spalten 3,7,9,10 Ansprüche; Abbildungen 7-9; Beispiel 7 -----	1-12
X	WO 2009/152990 A2 (BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH [DE]; KAULING JOERG [DE]; FRAHM BJOERN) 23. Dezember 2009 (2009-12-23) in der Anmeldung erwähnt	1
Y	Seiten 1,3-7 Ansprüche; Abbildungen -----	1-12
	-/--	



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

25. März 2013

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/04/2013

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

Böhm, Ingo

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 10 2010 015236 A1 (KESSLER & LUCH ENTWICKLUNGS UND INGENIEURGMBH & CO KG [DE]) 6. Oktober 2011 (2011-10-06) Absätze [0001], [0002], [0011] Ansprüche; Abbildungen -----	1
X	DE 72 15 337 U (AB GUSTAVSBERGS FABRIKER (SCHWEDEN)) 3. August 1972 (1972-08-03) Seite 2 - Seite 3 Ansprüche; Abbildungen -----	1
A	WO 2011/142670 A1 (XPAND BIOTECHNOLOGY B V [NL]; DIJKHUIZEN BORGART ELISE LEONORE ISOLDE) 17. November 2011 (2011-11-17) das ganze Dokument -----	1,2,12
Y	US 6 959 618 B1 (LARSEN ULRIK DARLING [DK]) 1. November 2005 (2005-11-01) Spalte 9, Zeilen 12-22 -----	5
A	US 4 814 278 A (HAMAMOTO KIMIHIKO [JP] ET AL) 21. März 1989 (1989-03-21) Ansprüche; Abbildungen -----	1,2,12
A	EP 0 599 651 A2 (CANADA NAT RES COUNCIL [CA]) 1. Juni 1994 (1994-06-01) Ansprüche; Abbildungen -----	1,2,12
A	WO 03/020919 A2 (BAYER AG [DE]; HENZLER HANS-JUERGEN [DE]; KAULING JOERG [DE]; SCHMITT) 13. März 2003 (2003-03-13) in der Anmeldung erwähnt Seiten 1,6,14 - Seite 16 Ansprüche; Abbildungen -----	1,2,12
A	WO 00/05337 A1 (BIOSYNTHESIS LIMITED [GB]; MORTIMER JONATHAN [GB]) 3. Februar 2000 (2000-02-03) Ansprüche; Abbildungen das ganze Dokument -----	1,2,12
A	WO 99/58222 A1 (LEWIS GREGORY LESLIE [AU]) 18. November 1999 (1999-11-18) Seite 2 - Seite 5 Ansprüche; Abbildungen -----	1,2,12
A	WO 98/07828 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE]; KUBBIES MANFRED [DE]; KOCH STEFAN [DE];) 26. Februar 1998 (1998-02-26) Seite 1 - Seite 5 Ansprüche; Abbildungen -----	1,2,12
	----- -/--	

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2009/139703 A1 (GE HEALTHCARE BIO SCIENCES AB [SE]; ANNEREN CECILIA [SE]; PAULER LINNE) 19. November 2009 (2009-11-19) Seite 4 - Seite 5 Ansprüche; Abbildungen	1,2,12
A	US 5 350 527 A (KITKO JOHN C [US]) 27. September 1994 (1994-09-27) Spalte 2 - Spalte 4 Ansprüche; Abbildung	1,2,12
A	DE 44 01 576 A1 (BIELOMATIK LEUZE & CO [DE]) 27. Juli 1995 (1995-07-27) Spalten 1-2 Ansprüche; Abbildungen	1
A	DE 25 48 950 A1 (SIGMA CORP) 12. Mai 1977 (1977-05-12) Seiten 1-3 Ansprüche; Abbildungen	1
A	US 5 698 102 A (KHUENKO BORIS MIKHAILOVICH [US]) 16. Dezember 1997 (1997-12-16) Spalten 2-3 Ansprüche; Abbildungen	1

Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- Die Zahlung der zusätzlichen Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Anspruch: 1

I) Anspruch 1

Anwendung von ein oder mehrlagigen Kunststoffstegplatten in einem Feststoffschrägkanalabscheider mit Lamellenpaket zur Rückhaltung von Feststoffen aus einem Reaktorgemisch.

2. Ansprüche: 2-12

a) Anspruch 2:

Feststoffschrägkanalabscheider zur Rückhaltung und Rückführung von Feststoffen aus einem Reaktorgemisch, umfassend folgender Elemente:

- einen oberen Bereich des Feststoffabscheiders mit einer oder mehreren Durchführungen/Einbauten (80) zum Abziehen eines von den Zellen getrennten Erntestromes (70) aus einem Erntesfomsammelbereich 56, verbunden mit
- einem Abscheidereich gebildet durch ein Lamellenpaket (1) aus ein oder mehrlagigen Kunststoffstegplatten, das während des Betriebs mit einem Winkel (10) von 30° bis 80° zur Horizontalen geneigt ist, verbunden mit
- einem unteren Segment des Feststoffabscheiders mit einer oder mehreren Durchführungen oder Einbauten (84) zur Strömungsverteilung des Reaktorgemisches (74), über
- Einen nach unten verzüngten Feststoffsammelbereich (57) zum Sammeln der Zellen mit Hilfe der Schwerkraft.

b) Anspruch 12:

Bioreaktoranlage umfassend einen Bioreaktor verbunden mit einer Feststoffabscheidevorrichtung nach einem der Ansprüche 2-11.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10223536	A1	18-12-2003	KEINE	
EP 0471947	A1	26-02-1992	AU 631746 B2	03-12-1992
			AU 7937791 A	02-01-1992
			EP 0471947 A1	26-02-1992
			US 5225346 A	06-07-1993
WO 2009152990	A2	23-12-2009	AU 2009259664 A1	23-12-2009
			CA 2728453 A1	23-12-2009
			CN 102239244 A	09-11-2011
			DE 102008029307 A1	24-12-2009
			EP 2304017 A2	06-04-2011
			JP 2011529331 A	08-12-2011
			KR 20110027696 A	16-03-2011
			US 2011097800 A1	28-04-2011
			WO 2009152990 A2	23-12-2009
DE 102010015236	A1	06-10-2011	KEINE	
DE 7215337	U	03-08-1972	AT 315097 B	10-05-1974
			BE 782802 A1	16-08-1972
			CA 971688 A1	22-07-1975
			CH 538998 A	15-07-1973
			DE 2219729 A1	11-01-1973
			DE 7215337 U	03-08-1972
			DK 139671 B	26-03-1979
			ES 402134 A1	01-03-1975
			FI 57092 B	29-02-1980
			FR 2134659 A1	08-12-1972
			GB 1388948 A	26-03-1975
			IT 951433 B	30-06-1973
			NL 7205581 A	31-10-1972
			NO 131780 B	21-04-1975
			SE 356288 B	21-05-1973
			US 3810543 A	14-05-1974
WO 2011142670	A1	17-11-2011	EP 2550357 A1	30-01-2013
			WO 2011142670 A1	17-11-2011
US 6959618	B1	01-11-2005	AT 415620 T	15-12-2008
			AU 778225 B2	25-11-2004
			AU 6280000 A	05-03-2001
			CA 2381285 A1	15-02-2001
			DK 1206692 T3	16-03-2009
			EP 1206692 A1	22-05-2002
			ES 2316376 T3	16-04-2009
			US 6959618 B1	01-11-2005
			WO 0111338 A1	15-02-2001
US 4814278	A	21-03-1989	KEINE	
EP 0599651	A2	01-06-1994	CA 2109897 A1	26-05-1994
			EP 0599651 A2	01-06-1994
			US 5320963 A	14-06-1994
WO 03020919	A2	13-03-2003	AT 494358 T	15-01-2011
			CA 2458980 A1	13-03-2003
			CN 1578830 A	09-02-2005

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
		DK 1451290 T3	26-04-2011
		EP 1451290 A2	01-09-2004
		ES 2357423 T3	26-04-2011
		HK 1073668 A1	11-09-2009
		IL 160445 A	30-12-2010
		JP 4279669 B2	17-06-2009
		JP 2005501553 A	20-01-2005
		JP 2009089711 A	30-04-2009
		PT 1451290 E	09-03-2011
		WO 03020919 A2	13-03-2003

WO 0005337	A1	03-02-2000	
		AU 5057699 A	14-02-2000
		EP 1124938 A1	22-08-2001
		GB 2339763 A	09-02-2000
		WO 0005337 A1	03-02-2000

WO 9958222	A1	18-11-1999	
		NZ 335559 A	28-04-2000
		WO 9958222 A1	18-11-1999

WO 9807828	A1	26-02-1998	
		AU 4118497 A	06-03-1998
		CA 2264206 A1	26-02-1998
		JP 2000503546 A	28-03-2000
		WO 9807828 A1	26-02-1998

WO 2009139703	A1	19-11-2009	
		US 2011070648 A1	24-03-2011
		WO 2009139703 A1	19-11-2009

US 5350527	A	27-09-1994	KEINE

DE 4401576	A1	27-07-1995	KEINE

DE 2548950	A1	12-05-1977	KEINE

US 5698102	A	16-12-1997	
		US 5698102 A	16-12-1997
		WO 9926709 A1	03-06-1999
