

ÖZET**BİR MİKROREAKTÖRDE SÜREKLİ VİRÜS İNAKTİVASYONUNA YÖNELİK
YÖNTEM**

- 5 Buluş, sürekli virüs inaktivasyonuna yönelik bir yöntem sağlar. Ürün akışı, ürün akışı ile karışmayan bir ayırma ortamının eklenmesi yoluyla bölünür ve bölünen ürün akışı, gerekli retansiyon süresi boyunca virüsleri inaktive eden koşullar altında retansiyon alanı olarak bir reaktöre (1) aktarılır.

İSTEMLER

1. 0,01 mm ila 6 mm, tercihen 0,5 mm ila 3 mm hidrolik bir çapa sahip bir reaktörde (1) inaktive edilecek bir ürün akışının sürekli virüs inaktivasyonuna yönelik, aşağıdaki adımları içeren yöntemdir:
 - a. inaktive edilecek ürün akışının tedarik edilmesi,
 - b. Deterjanlar, bir UV veya termal işlem yoluyla, pH'nin ≤ 4 değerine ayarlanması ile virüsleri inaktive eden koşulların ayarlanması,
 - c. ürün akışının bölünmesine yönelik ürün akışı ile karışmayan bir ayırma ortamının ürün akışına eklenmesi,
 - d. reaktör (1) yoluyla oluşturulan bir retansiyon alanında virüsleri inaktive eden koşullar altında c) adımından bölünmüş ürün akışının beslenmesi ve geçirilmesi,
 - e. retansiyon alanından dışarı akış.
2. İstem 1'e göre yöntem olup, özelliği inaktive edilecek ürünün pH değerinin halihazırda gerekli değere sahip olmaması halinde, b) adımında ürün akışının pH değerinin ≤ 4 değerine ayarlanmasıdır.
3. İstemler 1 veya 2'den birine göre yöntem olup, özelliği inaktive edilecek solüsyonun, makromolekül solüsyonu, tercihen bir protein veya peptit solüsyonu, özellikle tercihen bir antikor solüsyonu olması ile karakterize edilmesidir.
4. İstemler 1 ila 3'ten birine göre, ayrıca bir f) adımını içeren yöntem olup, özelliği f) adımında, ayırma ortamının sürekli bir ayırma gerçekleştirmesidir.

TARİFNAME
BİR MİKROREAKTÖRDE SÜREKLİ VİRÜS İNAKTİVASYONUNA YÖNELİK
YÖNTEM

5 Mevcut buluş, bir retansiyon süresi alanında sürekli virüs inaktivasyonuna yönelik bir yöntem ile ilgilidir.

Biyofarmasötik üretim prosesleri, virüslerin azaltılmasına yönelik farklı ortogonal adımlar gerektirir. Virüslerin (kaplanmış) inaktivasyonuna yönelik sıklıkla kullanılan bir
10 yöntem, asidik bir ortam ile temas ettirmektir.

Kesikli modda düşük pH değerinde virüs inaktivasyonu, etken maddelerin, örneğin antikorların biyofarmasötik üretiminde bilinmektedir ve birçok alanda kullanılmaktadır (Sofer 2003, Virus Inactivation in the 1990s - and into the 21st Century. Part 4.
15 BioPharm International). Bu bağlamda, inaktive edilecek ürün, potansiyel olarak aktif virüsleri içeren bir sıvı, uygun bir konteynere alınır, asidik bir solüsyon yardımıyla pH değeri ≤ 4 'e ayarlanır. Virüslerin inaktivasyonu, belirli bir ürüne ve prosese bağlı bir süre boyunca asidik bir solüsyon ile virüslerin temas ettirilmesi yoluyla gerçekleştirilir. Torbanın bütün içeriği, yaklaşık olarak aynı retansiyon süresi ile inaktivasyon geçirir ve
20 akabinde gerçekleşen virüs azalımı konteynerin her sıvı elemanında benzer şekilde neredeyse aynıdır.

Biyofarmasötik ve biyolojik ürünlerin, özellikle farmasötik antikorların üretilmesine yönelik bir prosesin, sürekli çalışma modunda gerçekleştirilmesi halinde, gerekli olan
25 bekleme süresi (= retansiyon süresi) virüs inaktivasyonuna yönelik gerçekleştirilmelidir.

Sürekli bir virüs inaktivasyonu, başvuru kapsamında, besleme akışının virüs inaktivasyon modülüne beslenmesinin ve ürün akışının virüs inaktivasyon modülünden
30 uzaklaştırılmasının aralıksız gerçekleştirildiği anlamına gelir.

Sürekli bir virüs inaktivasyonunun gerçekleştirilmesine yönelik bir olanak UV-C ışığı ile ışınlamadır. WO2002038191, EP1339643B1, EP1464342B1, EP1914202A1 ve EP1916224A1, inaktive edilecek olan ürünün UV-C ışığı ile ışınladığı ve sonuç olarak
35 mevcut virüslerin inaktive edildiği, sarmal şeklindeki retansiyon hortumunun kullanımını

açıklar. Bir sıvının, sarmal olarak sarılmış bir borudan akması halinde, sıvı üzerinde santrifüj kuvveti etki eder. Bu santrifüj kuvvetleri yoluyla, sekonder akışlar (Dean vorteksleri olarak da adlandırılan) indüklenir, bu durum geliştirilmiş bir radyal karışıma ve inaktive edilecek olan ürünün homojen bir şekilde ışınlanmasına yol açar. Söz konusu kaynaklarda kullanılan sarmal yapı, sarmalın ekseninde yön değişimi olmaksızın düz bir sarmal sarımdır. Düşük pH değerinde sürekli bir virüs inaktivasyonunun kullanılmasına yönelik, retansiyon süresi dağılımının, laminar akışlı düz boruda olduğundan daha dar olmasına rağmen, hala çok geniş olduğundan, UV-C ışınlamada kullanıldığı gibi, düz sarmal bir yapının kullanılması pratik değildir. Hala oldukça geniş olan retansiyon süresi dağılımı nedeniyle, bu geometri ek olarak pH virüs inaktivasyonuna yönelik büyük bir sistem gerektirir.

Laminar bir tübüler akışta, parabolik bir hız profili oluşur, böylelikle geniş bir retansiyon süresi dağılımı ortaya çıkar (**Şekil 1**). Maksimum hız, tübüler akış merkezinde ortalama hızın iki katı olduğundan, ancak tübüler duvarlarda hız sıfıra eşit olduğundan (yapışma durumu), bu durumlarda oldukça geniş bir retansiyon süresi dağılımı ortaya çıkar. Bu şekilde elde edilen retansiyon süreleri, ortalama retansiyon süresinin yarısı (boru merkezinde hızlı akan sıvı elemanlarından kaynaklanan) ve son derece uzun bir retansiyon süresi (duvarın yakınında yapışan sıvı elemanlarından kaynaklanan) arasındadır. Bir yandan virüslerin etkili bir şekilde inaktive edilmesine yönelik minimum retansiyon süresi gerektiğinden, diğer yandan uzun retansiyon süresi düşük pH değerinde ürüne (örneğin bir protein gibi) zarar verebildiğinden, sürekli çalışmada dar bir retansiyon süresi dağılımının gerçekleştirilmesi kritiktir. Laminar akış durumunun eşit retansiyon süreli türbülanslı tapa akışı ile değişimi, bu durumda kabul edilebilir alternatifler sunmaz. Türbülanslı akışlar, yüksek akış hızları gerektirir. Düşük pH değerinde virüs inaktivasyonuna yönelik bilinen uzun retansiyon sürelerinin (örneğin 60-120 dakika) gerçekleştirilmesi gerektiğinde, yüksek bir basınç kaybına sahip avantajlı olmayan büyük sistemler oluşur.

WO1998/02237, reaksiyon karışımının ayrı hacimlerinin, reaksiyon karışımı ile karışmayan bir ayırma sıvısının ayrı hacimlerinden ayrıldığı, bölünmüş proseslerin (bölünmüş akış prosesleri) kullanılması yoluyla sıvı reaksiyon karışımından ürünlerin çöktürülmesine yönelik sürekli çalıştırılan bir tübüler reaktörde parabolik hız profili probleminin çözümünü açıklar, burada reaksiyon karışımının retansiyon süresi tübüler reaktörde çöktürmeye yönelik yeterlidir. Ayrı hacimler, tapa akış koşulları altında - "Plug

Flow" koşulları olarak da adlandırılan - üretilir ve her bir hacme yönelik, reaksiyon koşulları büyük ölçüde aynıdır, böylece her bir hacim için tek tip bir ürün elde edilir.

5 Tuercke vd., örneğin çoklu emülsiyonlar veya nanopartiküller gibi mikro ölçekli partiküllü ürünlerin organik sentezine ve üretilmesine yönelik ve polimerizasyona yönelik sürekli çalışmada mikro-yapılı reaktörlerde bölünmüş beslemeyi - sıvı/sıvı veya sıvı/gaz - açıklar (Organic Process Research & Development 2009, 13, 1007-1013). Bölünmüş faz yöntemleri ayrıca hücrelerin ayrılmasına yönelik Fraunhofer Kimyasal Teknoloji Enstitüsü ICT tarafından kullanılmıştır. Bölünmüş faz tekniği, ek olarak
10 numune alımına ve analizine yönelik Baychromat® sisteminde numunelerin taşınmasında kullanılır (US 2009/0178495).

Eş zamanlı olarak uzun bir retansiyon süresi ve dar bir retansiyon süresi dağılımı, örneğin düşük pH değerinde virüs inaktivasyonu gerektiren yöntemlere yönelik tapa
15 akış koşullarının veya bölünmüş akışın uygulanabilirliği şimdiye kadar araştırılmamıştır veya bahsedilmemiştir.

Önceki teknikten başlanarak, amaç, dar bir retansiyon süresi dağılımı durumunda özellikle düşük pH değerinde sürekli virüs inaktivasyonuna yönelik sürekli akışlı bir
20 retansiyon alanında gerekli retansiyon süresini mümkün kılan yeni, basit ve uygun maliyetli bir çözüm sağlamaktır.

Buluş, bu amaca, aşağıdaki adımları içeren, 0,01 mm ila 6 mm, tercihen 0,5 mm ila 3 mm'lik küçük bir hidrolik çapa sahip bir reaktörde (1) inaktive edilecek olan bir ürün
25 akışının sürekli virüs inaktivasyonuna yönelik bir yöntem yoluyla ulaşır:

- a) inaktive edilecek ürün akışının tedarik edilmesi,
- b) virüsleri inaktive edilen koşulların ayarlanması,
- c) ürün akışının bölünmesine yönelik ürün akışı ile karışmayan bir ayırma ortamının ürün akışına eklenmesi,
- 30 d) reaktör (1) yoluyla oluşturulan bir retansiyon alanında virüsleri inaktive eden koşullar altında c) adımından elde edilen bölünmüş ürün akışının beslenmesi ve geçirilmesi
- e) retansiyon alanından dışarı akış,
- f) ayırma ajanının tercihen sürekli ayrılması.

Tercihen, ürün akışı ile temas eden reaktör ve ürün akışının bölünmesine yönelik modülün elemanları, sterilize edilebilir, tercihen otoklavlanabilir, gama ışınına tabi tutulabilir veya etilen oksit (ETO) ile gazı giderilebilir, bu durum germ içermeyen veya steril çalışmayı mümkün kılar.

5

Reaktör tercihen bir tübüler reaktördür. Özellikle tercihen, tek kullanımlık bir materyalden, örneğin bir hortumdan oluşan bir tübüler reaktör kullanılır, bu reaktör temizlemeye gerek duyulmaması için kullanıldıktan sonra atılır. Bu özelliğe yönelik, tercihen karşılık gelen nitelik gereksinimlerini, örneğin tıbbi niteliği (USP Sınıf VI) karşılayan bir hortum kullanılır. Örneğin tübüler reaktör, silikondan yapılan bir hortumdur. Örnek olarak, bunlarla sınırlı olmamak üzere, Pharmed®-BPT (silikon hortum), C-Flex-374® (termoplastik hortum) veya Saint-Gobain Performance Plastics firmasına ait Sanipure® hortumlarından bahsedilebilir. Test düzeneğinde, 1,6 mm'lik bir iç çapa sahip ticari olarak temin edilebilen SaniPure® hortum kullanılmıştır.

15

Geçmeli olmaması koşuluyla, tübüler reaktörün uzunluğu bakımından geometrik tasarımı isteğe bağlıdır: düz, açılı veya kavisli. Tübüler reaktörün yerden tasarruf edilen bir düzenlemesi tercih edilir. Tübüler reaktör tipik olarak bir destek yapısı tarafından desteklenir. Örneğin tübüler reaktör bir raf üzerine üst üste monte edilmiş çerçeveler üzerine sarılır, burada çerçeve yuvarlak veya köşeli olabilir. Bir veya daha fazla kolona sarmal bir sarım da mümkündür. UV inaktivasyonuna yönelik, kolon bir UV lambasına sahip olabilir ve tübüler reaktör UV geçirgen olabilir. Ayrıca termal olarak virüsleri inaktive eden koşullar, tübüler reaktördeki destek yapısının ısıtılması yoluyla ayarlanabilir. Termal inaktivasyona yönelik, keskin sıcaklık değişimlerini indüklemek amacıyla sarılmış yapılar bir sıvı yatağına yerleştirilebilir.

25

Alternatif olarak, bir girişi ve bir çıkışı olan bir kanalın eklenebildiği bir veya daha fazla üst üste istiflenmiş plaka, özellikle plastik plaka yoluyla oluşturulan bir tübüler reaktör kullanılabilir. Bu plakalı reaktörün birçok plaka içermesi halinde, ortadaki plakaların girişi ve çıkışı, istenen uzunluğa sahip sürekli bir kanalın istifler yoluyla oluşturulacağı şekilde konumlandırılır. Kanalın uzunluğu bakımından geometrik tasarımı isteğe bağlıdır: düz, açılı veya kavisli.

30

Reaktörün (1) kesiti tipik olarak yuvarlak veya ovaldır, ancak köşeli de olabilir.

35

Ürünü ve potansiyel olarak inaktive edilecek virüsleri içerebilen sıvının ürün akışı a) adımında sağlanır.

Virüsleri inaktive eden olası koşullar olarak b) adımına yönelik, düşük bir pH değeri (tercihen ≤ 4), deterjanlardan, UV veya termal işlemden söz edilebilir.

İnaktive edilecek olan ürünün pH değerinin halihazırda istenen değere sahip olmaması halinde, tercihen b) adımında ürün akışının pH değeri ≤ 4 değerine ayarlanır. Ürün akışının pH değeri genellikle virüs inaktivasyonuna yönelik cihaza girişten önce bir sensör yoluyla saptanır (**Şekil 8**). Bu pH sensörünün genellikle kontrol görevi bulunmaz. pH sinyalinin kaydedilmesi yalnızca prosesin izlenmesine yönelik işlev görür. İnaktive edilecek olan solüsyonun pH değerinin ≤ 4 'e ayarlanması örneğin HCl solüsyonun eklenmesi yoluyla gerçekleştirilebilir. Bu ekleme tipik olarak virüs aktivasyonuna yönelik cihazın hazırlanması esnasında gerçekleştirilir. e) veya f) adımından sonra, virüs inaktivasyonunu sonlandırmak için genellikle bir baz, örneğin sodyum hidroksit solüsyonu (NaOH) ile pH değeri >4 'e ayarlanır. Nötralizasyon kesikli işlem olarak veya sürekli üretim prosesi olarak gerçekleştirilebilir ve bu nedenle bir kesikli prosese veya bir sürekli prosese entegre edilebilir.

Ayırma ajanı olarak, buluşa göre yöntemde, ürün akışı ile karışmayan bir faz kullanılır. Ayırma ajanı tercihen bir yağ veya bir gaz, örneğin hava, CO₂ veya nitrojendir, tercihen bir gaz, özellikle tercihen ürün akışına karşı yavaş reakte olması ve aköz ürün akışında az oranda çözülebilir olması nedeniyle nitrojendir.

Ayırma ajanının c) adımında eklenmesine ve ürün akışının bölünmesine yönelik, reaktör tipik olarak, bir girişe (4) ek olarak, ayırma ajanına puls uygulanmasına yönelik bir aracın - bağlı basınç hattına sahip aktive edilmiş açık bir valf veya bir pompa - bağlandığı genellikle bir T parçası şeklinde ayırma ajanına yönelik bir girişe (6) sahiptir (**Şekil 3**). Bölme işlemi örneğin dakika başına 0,1 ila 200 pulslama içeren bir pompa ile gerçekleştirilir.

Genellikle, reaktör akışı 1 ila 1000 L/dakika, tercihen 10 ila 100 mL/dakika hacim akışı ile akar.

Puslu uygulamaya alternatif olarak, ayırma ajanı sürekli olarak bir membran vasıtasıyla beslenebilir. Bu düzenlemede, ayırma ajanının ürün akışına beslenmesini sağlayan

hidrofobik bir duvar içeren bir veya daha fazla içi boş fiberi içeren bir modül, ürün akışının bölünmesine yönelik kullanılır. Hidrofilik bir duvar içeren bir içi boş fiber modülünün kullanımı da mümkündür, burada içi boş fiberlerin lümeninde, ayırma ajanı sürekli olarak aktarılır ve ürün akışı duvar yoluyla beslenir. Bu ikinci düzenleme, ürünün

5 içi boş fiberin gözeneklerinden geçmesini öngörür. Bir membran ayrımının uygulanması genellikle, virüsleri inaktive eden koşulların membranın gerekli özelliklerini olumsuz etkilememesini öngörür. Deterjanların kullanımı durumunda, bir T-parçasının kullanımı tercih edilir.

- 10 Bir ayırma ajanının, örneğin CO₂'nin kimyasal kullanımı, özellikle virüsleri inaktive eden koşulun pH değişimlerini tolere etmesi halinde mümkündür.

Ürün akışının bu şekilde bölünmesi yoluyla, genellikle iki ürün akışı hacmi arasında 0,1 ila 10 ml'lik hacim ayrımı ile 0,1 ml ila 100 ml'lik ürün akışı hacimleri oluşturulur.

- 15 Genellikle, bir bölümün veya bir ayırma ajanı bölümünün minimum uzunluğu - reaktörün iç çapının üç katıdır. Bir bölümün kabul edilebilen maksimum uzunluğu, retansiyon alanının beşte biridir.

- 20 Reaktördeki kapiler etki ve yüzey gerilimi nedeniyle, fazların bölünmesi sürdürülür, böylece bir fazın iki bölümü, diğer gazın bir bölümü ile ayrılır. Sonuç olarak, bir fazın iki bölümü arasındaki geri karıştırma minimize edilir ve bütün sistemin retansiyon süresi dağılımı büyük ölçüde daraltılır.

- 25 Ayrı bir şekilde aktarılan ürün akışı bölümleri (=ürün akışı hacimleri), genellikle tamamen boşaltılan ve ayrıca yalnızca birbiri ile karıştırılan küçük inaktivasyon konteynerleri olarak düşünülebilir.

- Genellikle, d) adımındaki ürün akışı, 0,1 ila 1000, tercihen 1 ila 100, özellikle tercihen
- 30 10 ila 100 ml/dakika akış hızı ile genellikle bir pompa yardımıyla reaktöre beslenir ve aktarılır. Bu adımda, virüsleri inaktive eden koşullar, özellikle asidik solüsyon ve mevcut virüsler arasındaki istenen temas süresi (=retansiyon süresi) gerçekleştirilir. Retansiyon süresi, ürün çok fazla zarar görmeden, virüsleri inaktive etmek için yeterince uzundur. Genellikle sürekli prosese dönüştürülmeden önce, deneysel olarak kesikli proseste
- 35 belirlenir ve tipik olarak pH'ye duyarlı ürünler için 30 dakika ila daha az duyarlı ürünler

için 10 saattir. Gerekli retansiyon süresi ve maksimum retansiyon süresi, ürüne bağlıdır. Maksimum retansiyon süresi genellikle, aşağı akışlı saflaştırma adımlarına yönelik gerekliliği mümkün olduğunca az tutmak amacıyla ürünün minimum derecede zarar göreceği şekilde optimize edilir.

5

Buluşa göre yöntemeye yönelik tasarım parametreleri olarak, aşağıdakilerden bahsedilebilir:

- reaktörün boru iç çapı (d_i)
- boru uzunluğu (L), burada boru uzunluğu (L) ve botunun iç çapı, ilgili kullanım alanı için gerekli retansiyon sürelerinin karşılanacağı şekilde tüm sistemin boyutlarına/sistemin akış hızına uyarlanır.
- İstenen hacim akışı, ürün akışı hacmi, ayırma ajanı hacmi ve puls oranı.

10

15

Ayırma ajanının sürekli ayrılması, genellikle yerçekimi kuvveti, santrifüj kuvveti veya membran özellikleri yoluyla çalışan bir ayırıcı yoluyla gerçekleştirilir.

Bir gazın ayırma ajanı olarak kullanılması halinde, hacim akışı genellikle sürekli olarak gazdan arındırılır. Bu amaçla, bir kabarcık kapanı, bir havalandırma valfi veya tercihen membran gaz giderme modülü kullanılabilir.

20

Ürün prosesinin, pH değerinin bir veya daha fazla kez ayarlanmasını gerektirmesi halinde, virüs inaktivasyonuna yönelik cihaz genellikle pH değerinin ayarlanmasına yönelik bir birime bağlanır. Genellikle, birincisi ürün akışının ≤ 4 pH değerine ayarlanmasına yönelik inaktivasyondan önce, diğeri ürün akışının nötralizasyonuna yönelik inaktivasyondan sonra olmak üzere, pH değerinin ayarlanmasına yönelik iki birim kullanılır.

25

30

Virüs inaktivasyonuna yönelik cihazın sürekli bir üretim prosesine entegre edilmesi halinde, bir resirkülasyon döngüsünden ürün akışının geçtiği, pH değerinin ayarlanmasına yönelik bir veya daha fazla birim tercih edilir. **Şekil 8**, bunlarla sınırlı olmamak üzere, örnek olarak virüs aktivasyonunu ve akabindeki nötralizasyonunu gösterir. M0503, ürün akışının torbaya (B0502) yönlendirir, burada pH değeri virüs aktivasyonu sonlandıktan sonra ≥ 4 değerine ayarlanır. Torbanın (B0502) içeriği, pH sensörünün (pH0502) ürün akışının pH değerini ölçtüğü, resirkülasyon döngüsü yoluyla resirkülasyon pompası (M0504) tarafından yönlendirilir. Sensörün (pH0502) aşağı akış

yönünde, pH değerinin adaptasyonuna yönelik ayarlama ajanı, pH değerini kontrol etmek amacıyla eklenir. Bu, M0505 için varsayılan dönüş hızı ayarında gerçekleşir.

5 Buluşa göre yöntemde, inaktive edilecek ürün akışı genellikle bir biyoreaktörden veya bir kromatografi kolonundan alınan bir solüsyon, özellikle protein veya peptit solüsyonu, örneğin bir antikor solüsyonudur.

10 Önceki teknikten bilinen kesikli modda virüs inaktivasyonunun aksine buluşa göre sürekli virüs inaktivasyonunun teknik avantajı, prosedürün değiştirilmesine gerek olmadan, "Downstream Processing" olarak da adlandırılan sürekli işleme prosesine entegre edilebilirliktir. Bu bağlamda proses akışına kesikli moddan sürekli moda ve tam tersi şekilde geçiş yoktur, aksine isteğe bağlı olarak üretim prosesinin (Yukarı Akış ve Aşağı Akış) bütün "Downstream Processing" denilen işlemini sürekli olarak gerçekleştirilebilir. Ayrıca sürekli virüs inaktivasyonu, kesikli işleme prosesinin sürekli
15 bir alt adımı ile kolay bir şekilde kombine edilebilir.

Tercih edilen düzenlemeleri içeren mevcut buluş, bunlarla sınırlı olmaksızın, aşağıdaki şekiller ve örnekler ile bağlantılı olarak açıklanır. Bu düzenlemeler, kapsamda açıkça aksi belirtilmedikçe, isteğe bağlı olarak kombine edilebilir.

20

Kullanılan referans numaraları aşağıdaki şekildedir:

- 1 = kavisli ve/veya sarmal olarak sarılmış boru veya hortum
- 2 = 45° ila 180°'lik bir açıya (α) sahip sarım açısının (h) yön sapmaları ve/veya
25 kıvrımları (2)
- 3 = çerçeve
- 4 = giriş
- 5 = çıkış
- 6 = tespit rafı
- 30 7 = ayak
- 8 = ürün akışı hattı

Şekil 1, laminar akışlı borunun parabolik bir akış profilini gösterir (üstte: borunun boylamsal kesiti). Laminar akışlı borudaki akış yönündeki eşit hızlı hatlar (altta:
35 borunun enine kesiti).

- a = boru duvarı
 b = akış yönündeki borunun eksenel yönü
 c = radyal yön
 5 d = akış yönündeki eşit akış hızlı hatlar

Şekil 2, bölme prensibini gösterir.

Şekil 3, tübüler reaktöre bağlı ayırma aracının puls iletimine yönelik alternatif araçları gösterir.

- 10 **Şekil 4**, pH değerinin akabinde uyarlanması ile virüs inaktivasyonunun akış şemasını gösterir, burada virüs inaktivasyonuna yönelik cihaz yalnızca şematik olarak gösterilir.

Şekil 5, reaktör borusunun sarılmasına yönelik dörtgen bir çerçeveyi gösterir,

Şekil 6, bir rafa monte edilen birçok çerçeveyi gösterir.

15 **Örnek 1:**

Deneysel araştırmalara yönelik 1,6 mm'lik bir hortum içi çapı seçilmiştir. Tübüler reaktör aşağıdaki ölçülere - 63 mm'lik çerçeve çapı; 195 mm'lik çerçeve dış kenar uzunluğu - sahip çerçeve üzerine sarılmıştır. Çerçeveler, **Şekil 5**'e göre üretilmiştir ve

20 **Şekil 6**'ya göre bir raf üzerine monte edilmiştir. Her durumda kol başına minimum mesafeye sahip 11 sarım gerçekleştirilmiştir. Çerçeve başına kullanılan hortum uzunluğu, kol başına sabit sarım sayısı tahminine göre, çerçeve çapı ile orantılıdır.

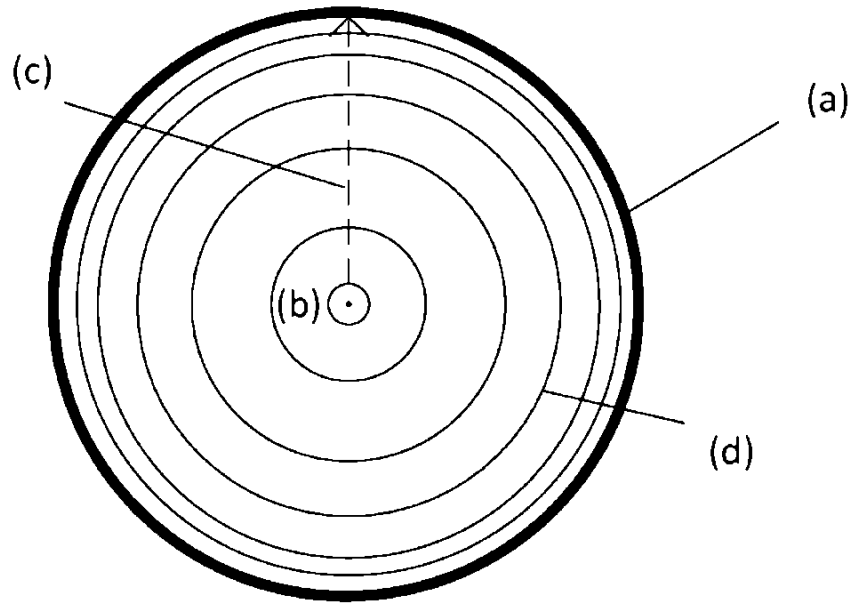
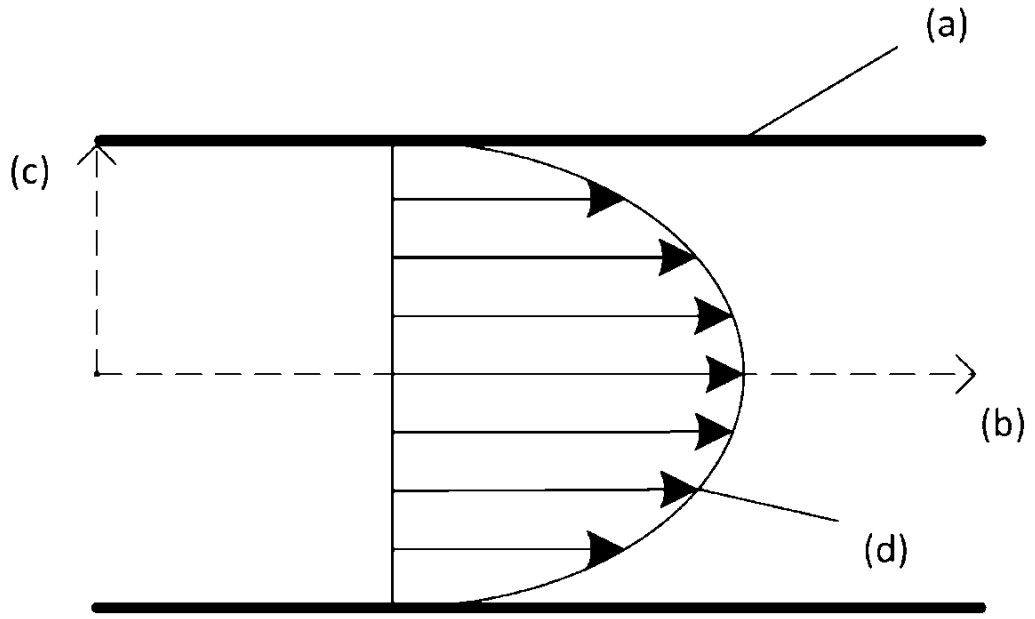
- 25 Burada üst çerçevenin çıkışı, bunun altında bulunan çerçevenin girişine bağlanmıştır, böylece çerçevenin sarılı hortumu yukarıdan aşağıya doğru geçirilmiştir. Alternatif olarak yukarıdan aşağıya doğru veya yatay yönde akabilir. Test düzeneğinden, yaklaşık 3 mL/dakikalık bir hacim akışı geçebilir.

- 30 Sürekli virüs inaktivasyonuna yönelik cihazda retansiyon süresi ölçümüne yönelik deneyler, sistemin çıkışında bir UV ölçümü yardımıyla gerçekleştirilmiştir.

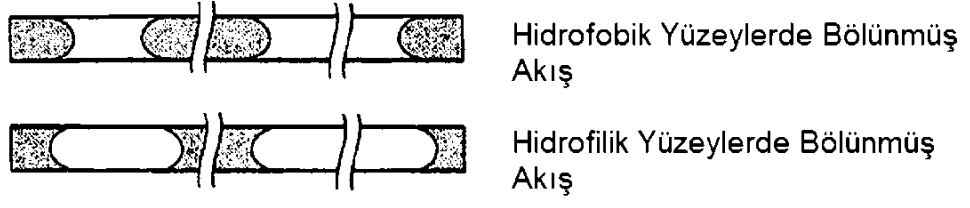
B12 vitamini, 280 nm dalga boyunca UV ışığını absorbe ettiğinden ve bu nedenle gösterge olarak uygun olduğundan, izleyici madde olarak 0,25 g/L konsantrasyona sahip bir B12 vitamini solüsyonu kullanılmıştır.

Cihaz ilk olarak, damıtılmış su ile temizlenmiştir. Virüs inaktivasyonunun girişinde, k zaman noktasında, sistem izleyici solüsyona aktarılmıştır ve UV sensörünün ölçüm sinyalinin kaydına başlanmıştır (sonuç olarak, izleyici solüsyonun adım fonksiyonu sisteme uygulanmıştır). Sistemin çıkışındaki UV sinyali, izleyici solüsyonun UV 5 sinyaline karşılık geldiğinde, bu zaman noktasından itibaren sistem tamamen izleyici solüsyon ile doldurulduğundan ve bu nedenle sistemin adım fonksiyonuna yanıtı tamamen kaydedildiğinden, deneyler sonlandırılmıştır.

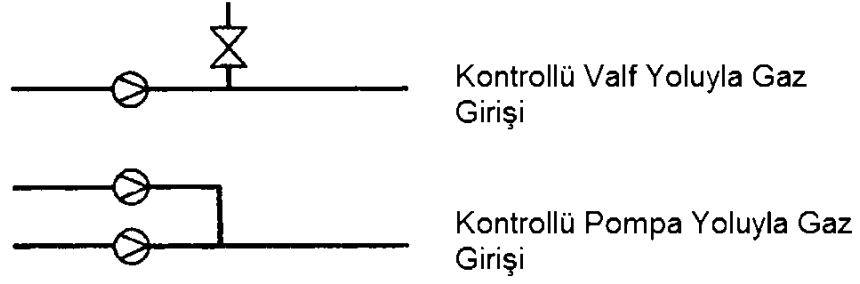
Bu başvuru ile sonuçlanmış olan bu çalışmalar, Avrupa Bölgesel Kalkınma Fonu (ABKF) kapsamında “Bio.NRW: MoBiDiK – Modüler Biyoüretim – Tek Seferlik ve Sürekli” hibe sözleşmesi altında finanse edilmiştir. 10



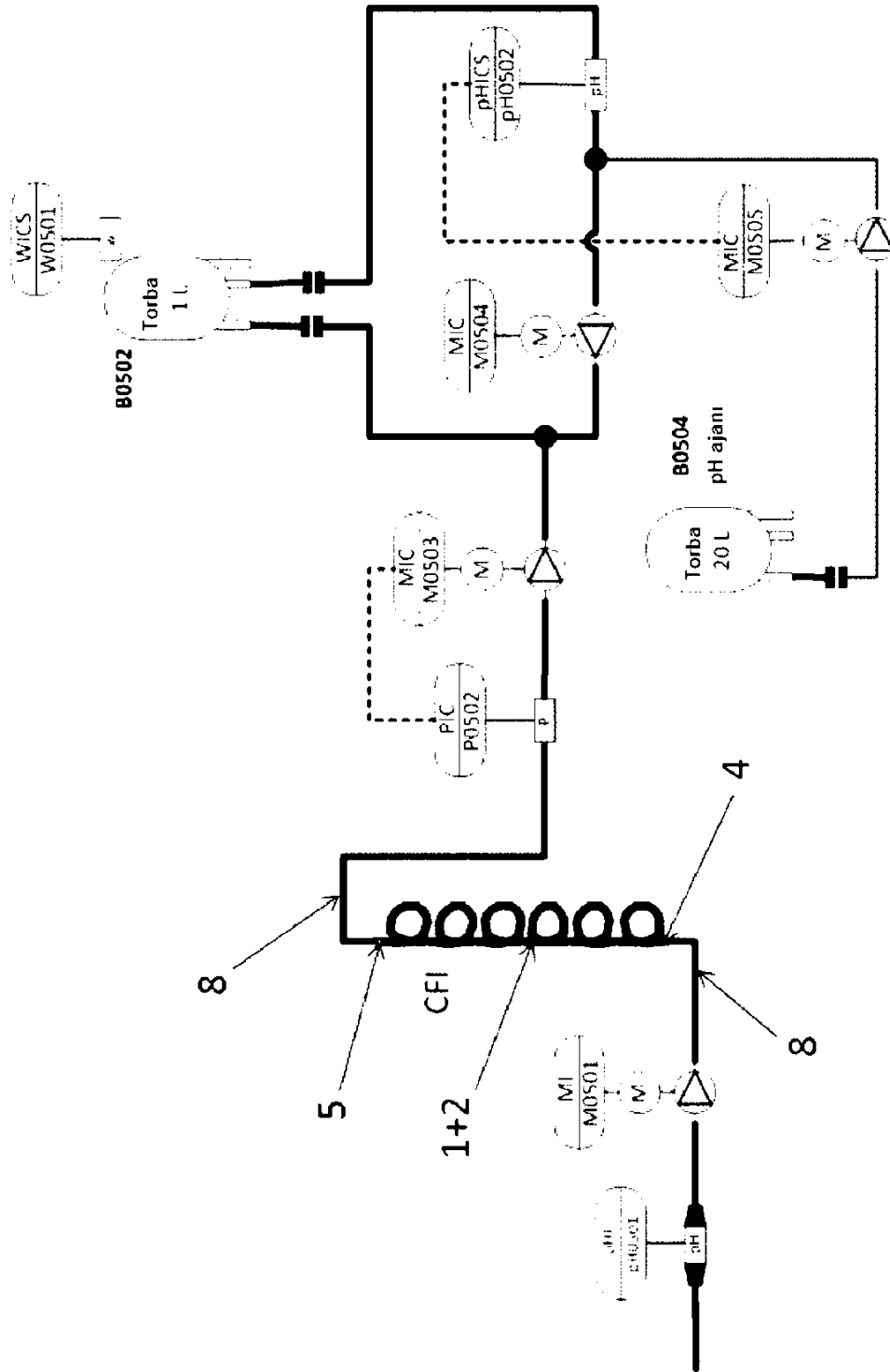
Şekil 1



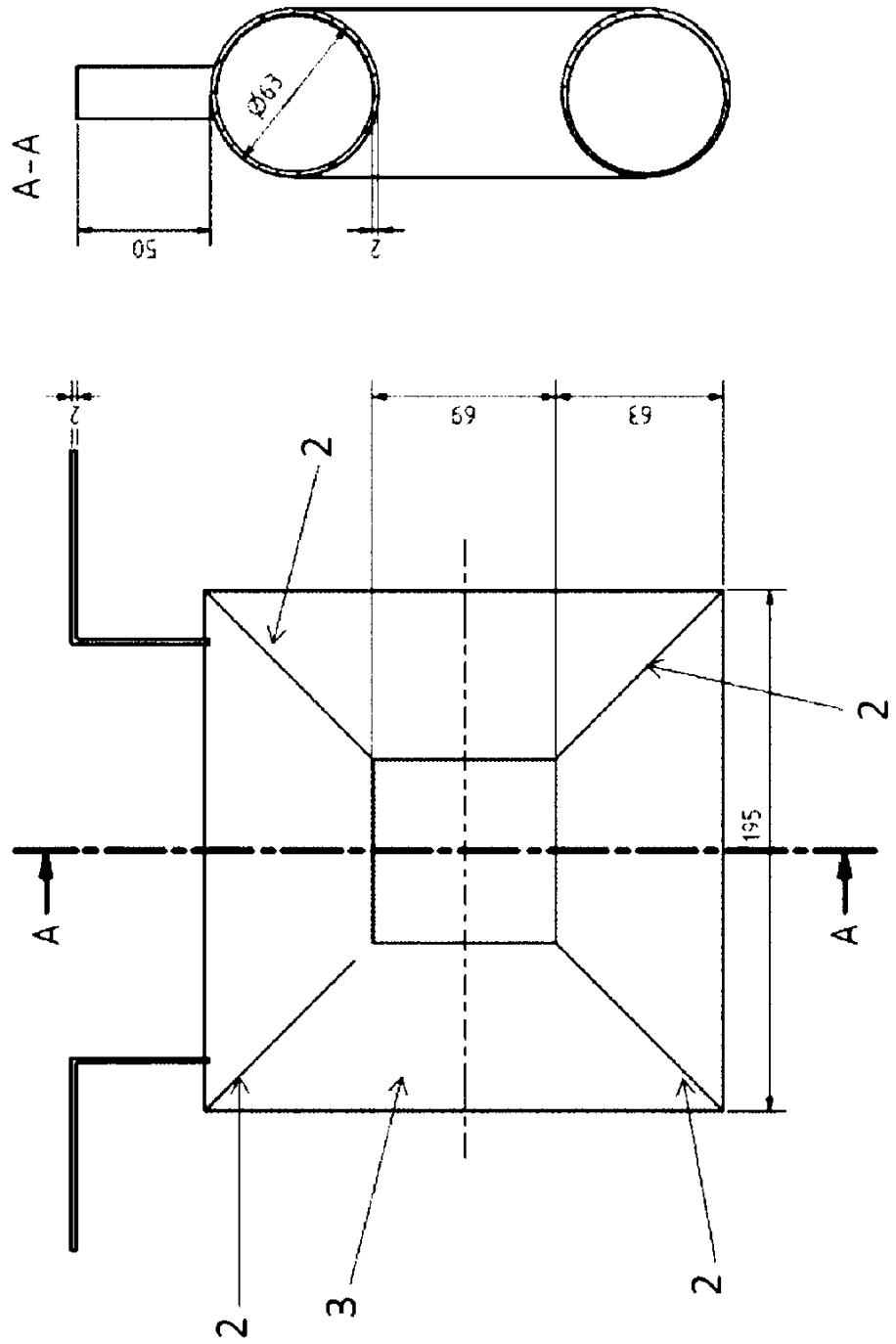
Şekil 2



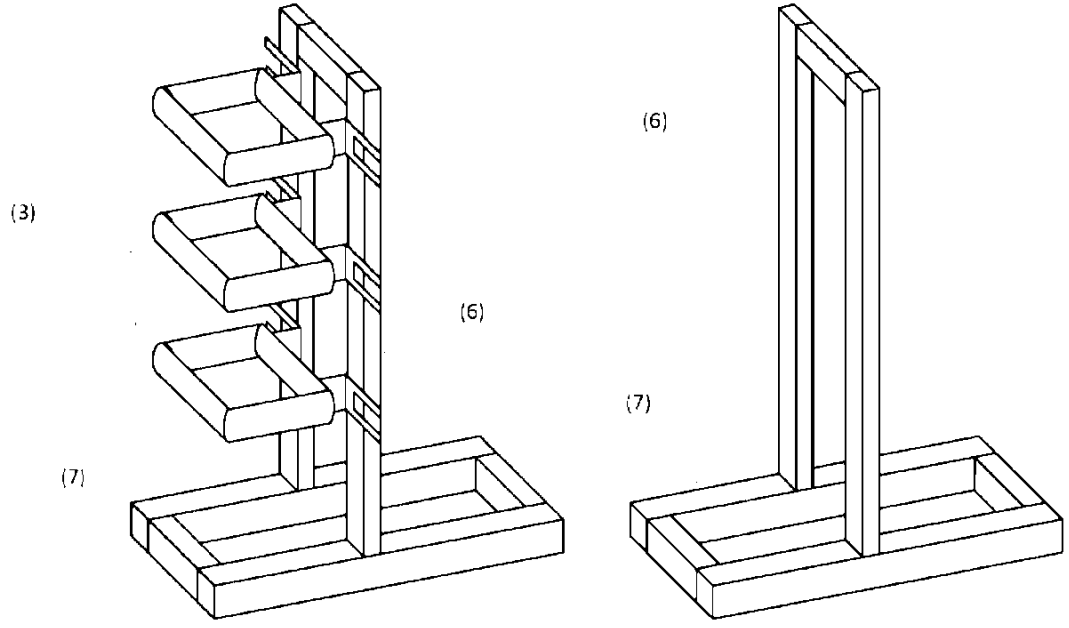
Şekil 3



Şekil 4



Şekil 5



Şekil 6