

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur dynamischen Inline-Mischung gemäß dem Oberbegriff von Anspruch 1, eine Bioprozessanordnung zur dynamischen Inline-Mischung gemäß Anspruch 13, eine elektronische Prozesskontrolle der vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung gemäß Anspruch 15, die Verwendung einer Kreispumpe zur Umsetzung eines vorschlagsgemäßen Verfahrens gemäß Anspruch 17, ein Computerprogramm für die vorschlagsgemäße elektronische Prozesskontrolle gemäß Anspruch 18 sowie ein computerlesbares Speichermedium zur Speicherung des Computerprogramms gemäß Anspruch 19.

[0002] Das in Rede stehende Verfahren zur dynamischen Inline-Mischung findet Anwendung im Rahmen von Mischprozessen, insbesondere zum Mischen von Puffern und/oder Medien, in einem Bioprozess, wodurch ungünstige Lagerzeiten in Zwischenbehältnissen vermieden werden können.

[0003] Der Begriff "Bioprozess" meint hier biotechnologische und biopharmazeutische Prozesse, die in die Herstellung therapeutischer Bioprodukte involviert sind, wie beispielsweise Impfstoffe, Biologics, Komponenten für Zell- oder Gentherapie, oder nicht-therapeutischer Bioprodukte wie Pigmente, Biotreibstoffe oder Nährstoffe. Solche Bioprodukte können entweder durch lebende Zellen produziert werden oder die Zelle selbst kann das Bioprodukt darstellen oder das Bioprodukt kann das Resultat einer zellfreien Produktion sein, welche auf Zellkomponenten basiert, die entweder natürlichen oder nicht-natürlichen Ursprungs sind.

[0004] In der biopharmazeutischen Industrie sind derzeit Einweg-Technologien auf dem Vormarsch. Gleichzeitig geht der Trend in Richtung Intensivierung von Prozessen, wodurch auch immer häufiger kontinuierliche bzw. halbkontinuierliche Prozessschritte implementiert werden. Dies trifft auch auf Mischprozesse zu, bei denen zwei oder mehrere Flüssigkeiten miteinander vermischt oder Feststoffe (meist in Pulverform) in Flüssigkeiten gelöst oder suspendiert werden. Aktuell wird das Mischen zum Beispiel von Puffern oder Medien, insbesondere für die Fermentation und Aufreinigungsschritte, häufig satzweise praktiziert. Dabei wird ein Behälter mit der zu mischenden Grundflüssigkeit befüllt und anschließend werden einzumischende Bestandteile (fest oder flüssig) hinzugegeben und mit einem dynamischen Rührer so lange gemischt, bis der erwünschte Misch- oder Lösungsgrad erreicht ist, um dann die fertige Lösung weiter zu verarbeiten.

[0005] Der Einsatz von solchen Zwischenbehältnissen hat jedoch den entscheidenden Nachteil, dass Bioprodukte aus Bioprozessen, die grundsätzlich empfindlich sind, wie zum Beispiel ein Antikörper, aufgrund einer zu langen Lagerzeit bzw. Prozesszeit zerstört werden können. Insofern gilt es, die Lagerzeiten des Bioprodukts möglichst kurz zu halten. Zudem ist es von Nachteil, Prozessabläufe durch einen Mischprozess mittels

Mischtank, bei dem die Mischung satzweise abläuft, zu unterbrechen. Dies geht mit größerem Platz- und Anlagenaufwand einher, was wiederum höhere Kosten verursacht.

[0006] Aus diesem Grund sollen Mischprozesse bevorzugt nicht in Zwischenbehältnissen, sondern "inline", das heißt innerhalb einer Leitung der Leitungsanordnung, realisiert werden, sodass aktuell bevorzugt statische Mischelemente zum Inline-Mischen verwendet werden (US 2017/216791 AA). Dies liegt darin begründet, dass derzeit bereits interessante Einweg-Konzepte für statische Mischelemente existieren, die auf simple Art und Weise direkt in die Leitungen der bioprozesstechnischen Anlage eingebaut werden können. Dabei handelt es sich um ein Durchflusssystem, bei dem die Mischung dadurch erreicht wird, dass eine Flüssigkeit durch ein Leitungssystem gefördert wird, welches mit speziellen geometrischen Einbauten, insbesondere Schnecken, Paddeln und/oder Rohrwandeinbauten verschiedenster geometrischer Form, versehen ist. Diese Einbauten dienen der Strömungsbrechung und Verwirbelung und damit zur Vermischung der zu mischenden Komponenten im Durchfluss. Sie können dabei einen oder mehr zu mischende Flüssigkeitsströme aufnehmen und durchmischen.

[0007] Das Problem aller statischen Mischer ist jedoch, dass aufgrund des Funktionsprinzips das ganze System von verschiedenen Parametern abhängig ist, die häufig nur bedingt zu kontrollieren und einzustellen sind. Dadurch liefern diese Systeme nur dann vorhersagbare Mischergebnisse, wenn die Eingangsparameter, zumindest umfassend die Durchflussraten, die Viskositäten sowie die Temperaturen, der zu mischenden Ströme bekannt sind und weitestgehend konstant gehalten werden können. Sobald einer dieser Einflussgrößen z.B. die Durchflussrate geringfügig ändert, verändert sich auch die dynamische Verwirbelung innerhalb des statischen Mischers und demzufolge die Mischleistung. Daher werden derartige statische Mischer häufig in Industriezweigen eingesetzt, in denen die Präzision des Mischprozesses nur eine untergeordnete Rolle spielt, zum Beispiel beim Mischen von Zweikomponentenklebern.

[0008] Handelt es sich jedoch um Prozesse, bei denen es auf Präzision im Mischvorgang ankommt, wie das Ansetzen und Mischen von zum Beispiel Puffern oder Medien zur Verwendung in einem Bioprozess, werden in der Industrie derzeit bevorzugt dynamische Inline-Mischer verwendet. Diese werden den steigenden Anforderungen an die Mischleistung und die Vorhersagbarkeit des Mischprozesses in der Industrie gerecht.

[0009] Die bekannte Vorrichtung und das bekannte Verfahren zur dynamischen Inline-Mischung (WO 2021/133487 A1), von der bzw. dem die Erfindung ausgeht, dient zur dynamischen Inline-Mischung von zwei oder mehr Substanzen, um eine gewünschte Konzentration o.ä. der beteiligten Substanzen, insbesondere Chromatographie-Puffer, herzustellen. Die zwei Substanzen werden an einer Mündungsstelle einer Leitungs-

anordnung zu einem resultierenden Flüssigkeitsstrom zusammengeführt. In der Leitungsanordnung ist eine erste Pumpe angeordnet, durch die der resultierende Flüssigkeitsstrom zur dynamischen Inline-Mischung geleitet und durch welche der Flüssigkeitsstrom angetrieben wird.

[0010] Im Ergebnis sorgt die bekannte Vorrichtung und das bekannte Verfahren zur dynamischen Inline-Mischung für eine kritische Druckerhöhung im System, welcher insbesondere bei Schlauchsystemen Probleme bezüglich der Dosiergenauigkeit der zu mischenden Flüssigkeitsströme sowie Reproduzierbarkeit des Mischergebnisses verursachen kann.

[0011] "Schlauchsystem" meint hier die Ausgestaltung der mindestens einen Leitung als Schlauch, vorzugsweise als Einweg-Schlauch oder Einweg-Leitung, wobei ein Flüssigkeitsstrom mittels mindestens einer dem Schlauch bzw. der Leitung zugeordneten Pumpe herstellbar ist, welcher durch den Schlauch bzw. die Leitung verläuft.

[0012] Der Erfindung liegt das Problem zugrunde, das bekannte Verfahren zur dynamischen Inline-Mischung derart auszugestalten und weiterzubilden, dass die Mischleistung sowie die Reproduzierbarkeit des Bioprozesses verbessert wird, bei gleichzeitiger Erhöhung der Benutzerfreundlichkeit.

[0013] Das obige Problem wird bei einem Verfahren zur dynamischen Inline-Mischung gemäß dem Oberbegriff von Anspruch 1 durch die Merkmale des kennzeichnenden Teils von Anspruch 1 gelöst.

[0014] Wesentlich ist die grundsätzliche Überlegung, dass das Verfahren eine in umgekehrter Einbaurichtung angeordnete Kreislumppe, insbesondere Zentrifugalkreislumppe, vorsieht, sodass der Flüssigkeitsstrom die Pumpe zur dynamischen Inline-Mischung umgekehrt durchströmt.

[0015] Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass eine Kreislumppe bei Druckbeaufschlagung, im Gegensatz zu einer Verdrängerpumpe, auch entgegen der bestimmungsgemäßen Richtung durchströmt werden kann.

[0016] Der besondere Aufbau des vorschlagsgemäßen Verfahrens hat den Vorteil, dass die Kreislumppe entgegen der bestimmungsgemäßen Richtung durchströmt wird. Dadurch wird die Förderleistung der Pumpe zumindest vermindert, insbesondere aufgehoben, sodass eine stromabwärtsseitige kritische Druckerhöhung vermieden werden kann. Zusätzlich eröffnet es die Möglichkeit, dass das entgegen der bestimmungsgemäßen Richtung rotierende Laufrad als Mischer tätig wird, was es ermöglicht, eine variable Mischleistung durch Drehzahlregelung, vorzugsweise gewährleistet durch einen synchronisierten magnetischen Pumpenantrieb, des Laufrads bei gleichzeitig konstanten Flussbedingungen einzustellen (Einstellung der Verweilzeit in der Pumpen-/Mischkammer). Würde man die Pumpe in der üblichen, das heißt bestimmungsgemäßen, Einbaurichtung einbauen, wäre es nicht möglich eine gewünschte Dreh-

zahl (und damit Mischleistung) einzustellen, ohne dabei auch die Förderleistung zu erhöhen. Folglich handelt es sich um die Zweckentfremdung einer Kreislumppe, da diese nicht mehr zur Förderung, sondern vielmehr als Widerstandseinheit zur Erzeugung von dynamischen Verwirbelungen von Flüssigkeitsströmen oder Suspensionen eingesetzt wird.

[0017] Im Einzelnen wird vorgeschlagen, dass die Kreislumppe zur dynamischen Inline-Mischung im Vergleich zum bestimmungsgemäßen Betrieb in entgegengesetzter Fließrichtung durchströmt wird.

[0018] Die bevorzugten Ausgestaltungen gemäß den Ansprüchen 2 bis 4 betreffen Spezifikationen bezüglich der umgekehrten Einbaurichtung der Kreislumppe. Diese Ausgestaltungen ermöglichen es auf einfache Weise, eine gewünschte Drehzahl der rotierenden Welle und damit Mischleistung einzustellen, und gleichzeitig durch geeignete Druckregelung, beispielsweise mittels Pumpen und/oder Überdruckbehältern oder dergleichen, stromaufwärts der Pumpe die Förderleistung nicht zu verändern. Der Pumpenkörper der Kreislumppe lässt sich gemäß dieser Ausgestaltung schlicht wie ein Durchgangskörper mit eingebautem Rührer betrachten.

[0019] Nach einer bevorzugten Ausgestaltung gemäß Anspruch 5 sieht das Verfahren mindestens zwei Behälter vor, aus denen der flüssige Bestandteil und der mindestens eine weitere, flüssige oder feste Bestandteil, in die Leitungsanordnung abgegeben wird. Diese Ausgestaltung ermöglicht eine besondere Flexibilität bezüglich der Anwendungsmöglichkeiten dieses Verfahrens. So kann es beispielsweise zum Ansetzen von Kultivierungsmedien oder Puffern aller Art verwendet werden und ist des Weiteren nicht auf ausschließlich flüssige oder feste Bestandteile limitiert.

[0020] Nach den bevorzugten Ausgestaltungen gemäß den Ansprüchen 6 und 7 weist die Pumpenanordnung eine zweite und mindestens eine dritte Pumpe auf, die vorzugsweise als Verdrängerpumpen ausgestaltet und zur dosierten Abgabe von Flüssigkeiten beziehungsweise Feststoffen eingerichtet sind. Diese Ausgestaltungen unterstreichen ebenfalls die besondere Flexibilität bezüglich der vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten dieses Verfahrens.

[0021] Nach einer weiter bevorzugten Ausgestaltung gemäß Anspruch 8 ist die erste Pumpe als Kreislumppe ausgestaltet, wobei die Mischleistung durch Anpassung mindestens eines Parameters der Kreislumppe regelbar ist. Darüber hinaus kann vorgesehen sein, dass der Grad der Anpassung von einem Mischmodell durch eine elektronische Prozesskontrolle abgeleitet wird. Diese Ausgestaltungen bieten den Vorteil, dass das Verfahren durch eine Anpassung der Drehzahl des Laufrads der Kreislumppe einerseits regelbar ist und andererseits diese Regelung automatisiert vorgenommen werden kann.

[0022] Nach einer weiter bevorzugten Ausgestaltung gemäß Anspruch 9 kontrolliert die elektronische Prozesskontrolle zumindest die Ventilanordnung und die

Pumpenanordnung. Des Weiteren kann vorgesehen sein, dass die Pumpen der Pumpenanordnung von der elektronischen Prozesskontrolle selektiv ansteuerbar sind, um im resultierenden Flüssigkeitsstrom vordefinierte Soll-Bedingungen herzustellen. Durch diese Ausgestaltung ist das vorschlagsgemäße Verfahren auf besonders präzise Art und Weise steuerbar.

[0023] Nach einer ebenfalls bevorzugten Ausgestaltung gemäß Anspruch 10 ist eine Sensoranordnung mit mindestens einem Sensor zur Erzeugung von Sensordaten des resultierenden Flüssigkeitsstroms vorgesehen, wobei die Sensordaten die Ist-Bedingungen im resultierenden Flüssigkeitsstrom an einer Messposition abbilden und an die elektronische Prozesskontrolle übermittelt werden. Dies bietet den Vorteil einer Überprüfung der erzielten Mischleistung sowie den Vorteil der automatisierten Regelung, basierend auf den gemessenen Sensorwerten.

[0024] Nach einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung gemäß Anspruch 11 ist eine Rückkopplungsleitung vorgesehen. Diese ermöglicht ein erneutes Durchmischen des resultierenden Flüssigkeitsstroms, indem dieser erneut und gegebenenfalls wiederholt stromaufwärts der Kreislumpumpe eingeleitet wird. Die Rückkopplungsleitung ist bei Erfüllung eines Rückkopplungskriteriums selektiv zuschaltbar. Dies ermöglicht eine besonders genaue Kontrolle der erwünschten Mischleistung, selbst wenn diese nach einer ersten Durchmischung noch nicht erfolgreich hergestellt werden konnte.

[0025] Nach einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung gemäß Anspruch 12 wird der resultierende Flüssigkeitsstrom stromabwärts der Kreislumpumpe zur Zwischenlagerung oder zur weiteren Verarbeitung in mindestens eine nachgeschaltete Einheit geleitet. Dies eröffnet eine besondere Flexibilität bezüglich der weiteren Prozessierung des durchmischten Flüssigkeitsstroms. Dieser kann beispielsweise zu dessen direkter Aufreinigung in eine nachgeschaltete Chromatographie-Einheit oder zu dessen Zwischenlagerung in einen Zwischenbehälter geleitet werden.

[0026] Nach einer weiteren Lehre gemäß Anspruch 13, der eigenständige Bedeutung zukommt, wird eine Bioprozessanordnung zur dynamischen Inline-Mischung eines druckbeaufschlagten Mediums beansprucht, das eine Flüssigkeit und mindestens einen weiteren flüssigen oder festen Bestandteil enthält, insbesondere von Puffern und/oder Kultivierungsmedien, wobei die Flüssigkeit mit dem mindestens einen weiteren flüssigen oder festen Bestandteil in einem vordefinierten Volumenverhältnis an einer Mündungsstelle zu einem resultierenden Flüssigkeitsstrom zusammenführbar ist, wobei die Bioprozessanordnung eine Leitungsanordnung mit mindestens einer Leitung aufweist, durch die das zu durchmischende Medium geleitet wird, wobei die Bioprozessanordnung eine Pumpenanordnung mit einer ersten Pumpe aufweist, wobei die erste Pumpe in der Leitung der Leitungsanordnung angeordnet ist, wobei die erste Pumpe als Kreislumpumpe, insbesondere Zentrifugalkreislumpumpe,

ausgestaltet ist, eingerichtet zur dynamischen Inline-Mischung des Mediums, wobei die erste Pumpe einen im bestimmungsgemäßen Betrieb die Saugseite der Pumpe bildenden Flüssigkeitseinlass und einen im bestimmungsgemäßen Betrieb die Druckseite der Pumpe bildenden Flüssigkeitsauslass aufweist und wobei das Medium zur dynamischen Inline-Mischung durch die Kreislumpumpe geleitet wird. Auf alle Ausführungen zum vorschlagsgemäßen Verfahren zur dynamischen Inline-Mischung darf insoweit verwiesen werden.

[0027] Im Einzelnen wird dabei vorgeschlagen, dass die Kreislumpumpe derart angeordnet ist, dass sie beim Betrieb der Bioprozessanordnung zur dynamischen Inline-Mischung im Vergleich zum bestimmungsgemäßen Betrieb in entgegengesetzter Fließrichtung durchströmt wird.

[0028] Nach einer besonders bevorzugten Ausgestaltung gemäß Anspruch 14 sind die Leitungsanordnung und/oder die Kreislumpumpe in der Bioprozessanordnung als Einwegkomponente ausgestaltet. Ein entsprechender Austausch dieser Bestandteile insgesamt oder zumindest Teilen davon nach einmaliger Benutzung hat den Vorteil, dass die Sterilität gewährleistet wird und etwaige Reinigungsschritte nach Prozessende entfallen. Die Kreislumpumpe bietet weiter den Vorteil, dass sie vor der Verwendung komplett zusammengebaut und mit der entsprechenden Schlauchleitung steril verbunden und ohne Kontaminationsrisiko steril ausgeliefert werden kann.

[0029] Nach einer weiteren Lehre gemäß Anspruch 15, der eigenständige Bedeutung zukommt, wird eine elektronische Prozesskontrolle der vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung beansprucht. Auf alle Ausführungen zum vorschlagsgemäßen Verfahren zur dynamischen Inline-Mischung und zur vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung darf insoweit verwiesen werden.

[0030] Nach einer bevorzugten Ausgestaltung gemäß Anspruch 16 weist die elektronische Prozesskontrolle ein Datenprozessierungssystem zur Realisierung eines vorschlagsgemäßen Verfahrens auf.

[0031] Nach einer weiteren Lehre gemäß Anspruch 17, der eigenständige Bedeutung zukommt, wird die Verwendung einer Kreislumpumpe zur Umsetzung eines vorschlagsgemäßen Verfahrens beansprucht. Auf alle Ausführungen zum vorschlagsgemäßen Verfahren zur dynamischen Inline-Mischung, zur vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung und zur vorschlagsgemäßen elektronischen Prozesskontrolle darf insoweit verwiesen werden.

[0032] Nach einer weiteren Lehre gemäß Anspruch 18, der eigenständige Bedeutung zukommt, wird ein Computerprogramm für die vorschlagsgemäße elektronische Prozesskontrolle beansprucht. Auf alle Ausführungen zum vorschlagsgemäßen Verfahren zur dynamischen Inline-Mischung, zur vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung, zur vorschlagsgemäßen elektronischen Prozesskontrolle und zur vorschlagsgemäßen Verwendung darf insoweit verwiesen werden.

[0033] Nach einer weiteren Lehre gemäß Anspruch 19, der eigenständige Bedeutung zukommt, wird ein computerlesbares Speichermedium zur Speicherung des vorschlagsgemäßen Computerprogramms beansprucht. Auf alle Ausführungen zum vorschlagsgemäßen Verfahren zur dynamischen Inline-Mischung, zur vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung, zur vorschlagsgemäßen elektronischen Prozesskontrolle, zur vorschlagsgemäßen Verwendung und zum vorschlagsgemäßen Computerprogramm darf insoweit verwiesen werden.

[0034] Im Folgenden wird die Erfindung anhand einer lediglich Ausführungsbeispiele darstellenden Zeichnung näher erläutert. In der Zeichnung zeigt

Fig. 1 eine schematische Darstellung des vorschlagsgemäßen Verfahrens,

Fig. 2 ein Ausführungsbeispiel einer Kreislumppe zur Umsetzung des vorschlagsgemäßen Verfahrens und

Fig. 3 eine schematische Darstellung der Durchströmung der Kreislumppe gemäß Fig. 2 im Betrieb.

[0035] In Fig. 1 ist ein Verfahren zur dynamischen Inline-Mischung eines druckbeaufschlagten Mediums 1 dargestellt. Dieses findet Einsatz bei der Produktion und/oder Qualitätskontrolle biopharmazeutischer Produkte, wie beispielsweise während der Produktion eines Proteins mittels eines Bioprozesses. Solche Proteine können beispielsweise Wachstumsfaktoren, Hormone, Enzyme und insbesondere Antikörper, Antikörperderivate oder dergleichen sein. Das vorschlagsgemäße Verfahren kann dazu verwendet werden, sicherzustellen, dass ein druckbeaufschlagtes Medium 1, das eine Flüssigkeit und mindestens einen weiteren flüssigen oder festen Bestandteil enthält, dynamisch und inline gemischt wird. Das Verfahren wird insbesondere zur Inline-Mischung von biotechnologischen Medien 2, wie beispielsweise von Puffern und/oder Kultivierungsmedien oder dergleichen, in einer Bioprozessanordnung 3 verwendet.

[0036] Die Flüssigkeit wird mit dem mindestens einen weiteren flüssigen oder festen Bestandteil in einem vordefinierten Volumenverhältnis an einer Mündungsstelle 4 zu einem resultierenden Flüssigkeitsstrom 5 zusammengeführt.

[0037] "Vordefiniertes Volumenverhältnis" meint hier, dass das Volumenverhältnis der das Medium 1 ergebenden Flüssigkeits- und/oder Feststoffvolumina bereits vor Durchführung des vorschlagsgemäßen Verfahrens definiert worden ist oder während der vorschlagsgemäßen Nutzung des Verfahrens angepasst worden ist. Vorzugsweise erfolgen die Definition und/oder die Anpassung des Volumenverhältnisses der das Medium 1 ergebenden Flüssigkeits- und/oder Feststoffvolumina durch den Nutzer. Eine mögliche Anpassung erfolgt vorzugsweise basierend auf gemessenen Parametern, wie im Weiteren

noch beschrieben wird, wodurch eine reaktive Steuerung des Volumenverhältnisses ermöglicht wird.

[0038] Die Bioprozessanordnung 3 weist eine Leitungsanordnung 6 mit mindestens einer Leitung 7 auf, durch die das zu durchmischende Medium 1 beziehungsweise die miteinander zu vermischenden Bestandteile geleitet werden. Des Weiteren weist die Bioprozessanordnung 3 eine Pumpenanordnung 8 mit einer ersten Pumpe 9 auf, wobei die erste Pumpe 9 in der Leitung 7 der Leitungsanordnung 6 angeordnet ist. Die erste Pumpe 9 ist als Kreislumppe 10, insbesondere Zentrifugalkreislumppe, ausgestaltet und eingerichtet zur dynamischen Inline-Mischung des Mediums 1. Die erste Pumpe 9 weist einen in bestimmungsgemäßer Fließrichtung die Saugseite der Pumpe 9 bildenden Flüssigkeitseinlass 9a und einen im bestimmungsgemäßen Betrieb die Druckseite der Pumpe bildenden Flüssigkeitsauslass 9b auf. Das Medium 1 wird zur dynamischen Inline-Mischung durch die als Kreislumppe 10 ausgestaltete erste Pumpe 9 geleitet.

[0039] Der Begriff "bestimmungsgemäß" meint hier jener Bestimmung entsprechend, welche herstellerseitig für die Pumpe 9 vorgesehen ist. "Bestimmungsgemäße Fließrichtung" meint im vorliegenden Fall folglich die herstellerseitig vorgesehene Fließrichtung der Pumpe 9.

[0040] "Medium" meint hier ganz allgemein eine Flüssigkeit, ein Flüssigkeitsgemisch oder eine Suspension, die aus einer Flüssigkeit und mindestens einem weiteren flüssigen oder festen Bestandteil besteht. Ein Medium 1 im Sinne der vorliegenden Patentanmeldung kann ein biotechnologisches Medium 2, wie beispielsweise ein Puffer und/oder ein Kultivierungsmedium, in einer Bioprozessanordnung 3 sein. Denkbar ist auch, dass der flüssige und/oder der mindestens eine weitere flüssige oder feste Bestandteil des Mediums 1 oder das Medium 1 als solches, ein Konzentrat, vorzugsweise ein Produktstrom, weiter vorzugsweise ein Protein-Produktstrom, und/oder ein Lösungsmittel, insbesondere Wasser, Ethanol, Säure oder Base oder dergleichen sein kann. In der Folge ist das vorschlagsgemäße Verfahren vielseitig anwendbar und kann nicht nur zur Mischung oder Verdünnung von Puffern und/oder Kultivierungsmedien verwendet werden, sondern beispielsweise auch für ein Verfahren zur Vireninaktivierung in einem Bioprozess.

[0041] Der Begriff "dynamischer Mischer" meint hier einen Mischer mit mindestens einem beweglichen Bauteil, welches zur Durchmischung des Mediums eingerichtet ist, insbesondere einen Rührer, Propeller oder dergleichen.

[0042] Der Begriff "dynamische Inline-Mischung" meint hier einen Mischprozess mit dynamischer Mischleistung, wobei sich die Mischleistung in Abhängigkeit von mindestens einem einstellbaren Parameter, insbesondere in Abhängigkeit von einer Rührerdrehzahl, ändert.

[0043] Der Begriff "inline" meint hier innerhalb einer Leitung 7 der Leitungsanordnung 6.

[0044] Wesentlich bei dem vorschlagsgemäßen Ver-

fahren ist nun, dass die Kreispumpe 10 zur dynamischen Inline-Mischung im Vergleich zum bestimmungsgemäßen Betrieb in entgegengesetzter Fließrichtung durchströmt wird.

[0045] Hier und vorzugsweise ist es so, wie Fig. 2 zeigt, dass die Kreispumpe 10 eine rotierende Welle 11, insbesondere zum Antrieb eines Laufrads 12 mit Schaufeln, aufweist, die insbesondere zur dynamischen Inline-Mischung motorisch angetrieben wird. Vorzugsweise wird die rotierende Welle 11 derart angetrieben, dass der Volumenstrom der Strömung in Strömungsrichtung hinter der Pumpe 9 kleiner oder gleich dem Volumenstrom vor der Pumpe 9 ist. Dies ermöglicht, dass die Kreispumpe 10 als Mischer tätig werden kann, wobei eine variable Mischleistung letztlich durch Drehzahlregelung der rotierenden Welle 11 ermöglicht wird.

[0046] Der Begriff "Drehzahlregelung" meint hier eine externe Drehzahlregelung der rotierenden Welle 11 und etwa keine Drehzahlregelung durch die Strömung selbst. Folglich handelt es sich um eine Drehzahlregelung der rotierenden Welle 11, indem diese außerhalb der Strömung beeinflusst, insbesondere gebremst oder beschleunigt, wird.

[0047] Hier und vorzugsweise weist die Kreispumpe 10 ein Laufrad 12 mit Schaufeln auf, die wiederum eine, vorzugsweise gekrümmte oder ungekrümmte, Schaufelfläche aufweisen, wie in Fig. 3 dargestellt. Beim Durchströmen der Kreispumpe 10 ist der vom zu durchmischenden Medium 1 ausgeübte Druck vorzugsweise auf der Innenseite der Krümmung der Schaufelflächen kleiner als auf der Außenseite der Schaufelflächen. Die Flussbedingungen, wie beispielsweise Fließgeschwindigkeit, Volumenstrom, Flüssigkeitsdruck oder dergleichen, können also konstant bleiben, sodass keine kritische Druckerhöhung in Kauf genommen werden muss. Im Falle des Einsatzes eines solchen Laufrads 12 ist bei vorschlagsgemäßer umgekehrter Durchströmung der Kreispumpe 10 die Drehrichtung des Laufrads 12 bevorzugt der Fließrichtung des resultierenden Flüssigkeitsstroms 5 entgegengesetzt, um eine optimale Durchmischung zu erreichen. Grundsätzlich wäre auch denkbar, die Drehrichtung des Laufrads 12 der Kreispumpe 10 temporär oder dauerhaft umzudrehen, vorzugsweise durch eine entsprechende Steuerung und/oder Verkabelung, weiter vorzugsweise durch Phasenumkehr.

[0048] Es sei an dieser Stelle besonders darauf hingewiesen, dass der Effekt der vorschlagsgemäßen Erfindung, dass eine variable Mischleistung durch Drehzahlregelung des Laufrads 12 bei gleichzeitig konstanten Flussbedingungen einstellbar ist, ohne dabei eine kritische Druckerhöhung in Kauf nehmen zu müssen, nicht durch eine einfache Umkehr der Drehrichtung des Laufrads 12 der Kreispumpe 10 realisierbar wäre. Tatsächlich würde eine Pumpe, die in bestimmungsgemäßer Einbaurichtung angeordnet ist und deren Laufrad 12 in umgekehrter Richtung dreht, nach wie vor in die gleiche, bestimmungsgemäße Richtung pumpen, auch wenn der Wirkungsgrad der Pumpe erheblich eingeschränkt, der

Durchfluss reduziert sowie die Geräuschentwicklung erhöht wären. Die Förderwirkung bliebe zumindest teilweise erhalten, sodass es auch dann zu einer unerwünschten Druckerhöhung käme.

[0049] Wie Fig. 3 veranschaulicht, weist die Kreispumpe 10 hier und vorzugsweise ein Pumpengehäuse 13 auf. Das Ausströmen aus dem Pumpengehäuse 13 erfolgt parallel zur Drehachse des Laufrades 14 (Fig. 2). Vorzugsweise erfolgt das Einstromen in das Pumpengehäuse 13 winkelig, weiter vorzugsweise orthogonal, zur Drehachse des Laufrades 14.

[0050] Die Flüssigkeit wird vorzugsweise, wie Fig. 1 veranschaulicht, aus einem ersten Behälter 15 und der mindestens eine weitere flüssige oder feste Bestandteil aus mindestens einem zweiten Behälter 16 in die Leitungsanordnung 6 abgegeben. Die Leitungsanordnung 6 kann eine Mehrzahl an Leitungen 7 aufweisen, die jeweils mit einem zugeordneten Behälter 15, 16 in fluidtechnischer Verbindung stehen. Hier und vorzugsweise ist es so, dass der Leitungsanordnung 6 eine Ventilanordnung 17 mit mindestens einem Ventil 18, eingerichtet zur selektiven fluidtechnischen Verbindung der Leitungen 7, zugeordnet ist.

[0051] Hier und vorzugsweise weist die Pumpenanordnung 8 eine zweite Pumpe 19, eingerichtet zur dosierten Abgabe der Flüssigkeit, vorzugsweise aus dem ersten Behälter 15 in eine Leitung 7 der Leitungsanordnung 6, auf. Des Weiteren weist die Pumpenanordnung 8 mindestens eine dritte Pumpe 20, eingerichtet zur dosierten Abgabe des jeweiligen weiteren flüssigen oder festen Bestandteils, vorzugsweise aus dem zweiten Behälter 16 in eine zweite Leitung 7 der Leitungsanordnung 6, auf (Fig. 1).

[0052] Außerdem kann zumindest die zweite und/oder dritte Pumpe 19, 20, und können vorzugsweise alle Pumpen, die zur dosierten Abgabe eines Flüssigkeitsstroms eingerichtet sind, als Dosierpumpe oder Verdrängerpumpe, insbesondere als Schlauchpumpe, Drehkolbenpumpe oder Membranpumpe, ausgestaltet sein. Zusätzlich oder alternativ kann zumindest die dritte Pumpe 20, und können vorzugsweise alle Pumpen, die zur dosierten Abgabe eines Feststoffs eingerichtet sind, als Feststoffpumpe, vorzugsweise als Abwasserpumpe oder Dickstoffpumpe, ausgestaltet sein.

[0053] Alternativ zu einer Ausgestaltung mit mindestens einer zweiten und einer dritten Pumpe 19, 20 können zur Förderung eines Flüssigkeitsstroms auch der erste und/oder zweite Behälter 15, 16 als Überdruckbehälter ausgestaltet und mit einem bestimmten Druck beaufschlagt werden (nicht dargestellt). Durch eine veränderbare Druckbeaufschlagung kann dann vorzugsweise eine zu fördernde, gewünschte Flüssigkeitsmenge eingestellt werden. Bei dieser bevorzugten Ausgestaltung ist es wichtig, dass die herrschenden Drücke in den Leitungen 7 vor der Mündungsstelle 4 größer sind, als der Druck im resultierenden Flüssigkeitsstrom 5.

[0054] Hier und vorzugsweise sind alle Pumpen, die zur dynamischen Inline-Mischung von Flüssigkeiten ein-

gerichtet sind, als Kreiselpumpe 10, vorzugsweise als Zentrifugalkreiselpumpe, weiter vorzugsweise als Einweg-Zentrifugalkreiselpumpe, ausgestaltet. Zusätzlich oder alternativ ist die erste Pumpe 9, und sind vorzugsweise alle Pumpen, die zur dynamischen Inline-Mischung von Flüssigkeiten eingerichtet sind, zur Einstellung einer gewünschten Mischleistung im resultierenden Flüssigkeitsstrom 5 eingerichtet. Die Mischleistung ist vorzugsweise durch Anpassung mindestens eines Parameters der mindestens einen Kreiselpumpe 10, vorzugsweise durch Anpassung der Drehzahl des Laufrads 12 der Kreiselpumpe 10, insbesondere stufenlos, regelbar. Vorzugsweise weist die Bioprozessanordnung 3 eine elektronische Prozesskontrolle 21 auf, welche den mindestens einen Parameter der mindestens einen Kreiselpumpe 10, insbesondere die Drehzahl des Laufrads 12 der Kreiselpumpe 10, regelt. Ebenfalls zusätzlich oder alternativ wird der Grad der Anpassung des mindestens einen Parameters der Kreiselpumpe 10, vorzugsweise die Drehzahl des Laufrads 12 der Kreiselpumpe 10, von einem Mischmodell 22, vorzugsweise durch die elektronische Prozesskontrolle 21, abgeleitet (siehe Fig. 1). Vorzugsweise repräsentiert das Mischmodell 22 die Abhängigkeit zwischen der Mischleistung einerseits und dem mindestens einem Parameter der Kreiselpumpe 10, vorzugsweise der Drehzahl des Laufrads 12 der Kreiselpumpe 10, andererseits.

[0055] Jene elektronische Prozesskontrolle 21 kontrolliert zumindest die Ventilanordnung 17 und die Pumpenanordnung 8. Die Pumpen der Pumpenanordnung 8 sind vorzugsweise von der elektronischen Prozesskontrolle 21 selektiv ansteuerbar, um im resultierenden Flüssigkeitsstrom 5 vordefinierte Soll-Bedingungen herzustellen. Bei den Soll-Bedingungen handelt es sich vorzugsweise um Puffer- oder Medienbedingungen, beispielsweise um einen bestimmten pH, die Konzentration mindestens einer Substanz, die Leitfähigkeit oder dergleichen.

[0056] Hier und vorzugsweise ist beim vorschlagsgemäßen Verfahren, wie in Fig. 1 dargestellt, eine Sensoranordnung 23 mit mindestens einem Sensor 24, insbesondere pH-, Druck-, Leitfähigkeits-, Fluss- oder Konzentrations-Sensor oder dergleichen, zur Erzeugung von Sensordaten in mindestens einer Leitung 7, vorzugsweise vor der Mündungsstelle 4 und/oder im resultierenden Flüssigkeitsstrom 5 (siehe Fig. 1), weiter vorzugsweise in allen Leitungen 7 der Leitungsanordnung 6 (nicht dargestellt), vorgesehen. Der Sensor 24 ist hier und vorzugsweise stromabwärts der Kreiselpumpe 10 in einer Leitung 7 der Leitungsanordnung 6 angeordnet. Vorzugsweise werden die Sensordaten, welche die Ist-Bedingungen im resultierenden Flüssigkeitsstrom 5 an einer Messposition 25 abbilden, an die elektronische Prozesskontrolle 21 übermittelt. Zusätzlich oder alternativ kann die Messposition 25 vor der Mündungsstelle 4 angeordnet sein (nicht dargestellt). Zusätzlich oder alternativ können die Sensordaten in das Mischmodell 22 einfließen und/oder herangezogen werden, vorzugsweise

von der elektronischen Prozesskontrolle 21, um die Mischleistung im resultierenden Flüssigkeitsstrom 5 zu bewerten.

[0057] Im Falle der oben bereits erwähnten bevorzugten Ausgestaltung der beiden Behälter 15, 16 als Überdruckbehälter, ist mindestens ein Sensor, insbesondere ein Druck- und/oder Flusssensor, in die mindestens eine Leitung 7, insbesondere vor der Mündungsstelle 4, integriert. Dies ermöglicht ein Einstellen der gewünschten zu fördernden Flüssigkeitsmenge durch eine veränderbare Druckbeaufschlagung.

[0058] Wie in Fig. 1 zu sehen, ist eine Rückkopplungsleitung 26 vorgesehen, die stromabwärts der Kreiselpumpe 10 abzweigt. Diese Rückkopplungsleitung 26 ist eingerichtet, den resultierenden Flüssigkeitsstrom 5 zu dessen erneuter Durchmischung stromaufwärts der Kreiselpumpe 10 einzuleiten und ist bei Erfüllung eines Rückkopplungskriteriums, beispielsweise im Falle einer nicht korrekt erfolgten Mischung, vorzugsweise durch die elektronische Prozesskontrolle 21, selektiv zuschaltbar. Die Rückkopplungsleitung 26 weist hier und vorzugsweise eine vierte Pumpe 27 auf, um den resultierenden Flüssigkeitsstrom 5 zu dessen erneuter Durchmischung stromaufwärts der Kreiselpumpe 10 einzuleiten (Fig. 1). Das Rückkopplungskriterium ist vorzugsweise erfüllt, wenn die vom Sensor 24 gemessenen Ist-Bedingungen im resultierenden Flüssigkeitsstrom 5 um mehr als einen vorgegebenen Wert, vorzugsweise um mehr als 1 %, weiter vorzugsweise um mehr als 5 %, schwanken und/oder von den Soll-Bedingungen abweichen.

[0059] Ist beispielsweise eine vom Benutzer gewünschte Konzentration noch nicht erreicht, sodass der vom mindestens einen Sensor 24 gemessene Parameter um mehr als einen vorgegebenen Wert abweicht, kann der resultierende Flüssigkeitsstrom 5 zu dessen erneuter Durchmischung stromaufwärts der Kreiselpumpe 10 eingeleitet werden, vorzugsweise so lange, bis der resultierende Flüssigkeitsstrom 5 die gewünschten Soll-Bedingungen aufweist. Darüber hinaus kann vorgesehen sein, dass die Rückkopplungsleitung 26 zur Feedback-Kontrolle eingerichtet ist.

[0060] Der Begriff "Feedback-Kontrolle" meint hier die Selbstregulation der Aktivität des Systems, insbesondere bezüglich der Drehzahl des Laufrads 12 der Kreiselpumpe 10, auf der Basis von Sensordaten, gemessen mittels mindestens eines datentechnisch verbundenen Sensors 24.

[0061] Im bestimmungsgemäß montierten Zustand wird der resultierende Flüssigkeitsstrom 5 hier und vorzugsweise stromabwärts der Kreiselpumpe 10 zur Zwischenlagerung oder zur weiteren Verarbeitung in mindestens eine nachgeschaltete Einheit 28 geleitet (Fig. 1). Diese nachgeschaltete Einheit 28 ist vorzugsweise ein nachgeschalteter, vorzugsweise kontinuierlicher, Prozessschritt zu weiteren Prozessierung des Flüssigkeitsstroms 5 oder aber auch ein Zwischenbehälter zur Zwischenlagerung des resultierenden Flüssigkeitsstroms 5. Im Falle der Zwischenlagerung kann beispiels-

weise darauf abgezielt werden, dass sich ein bestimmtes Mindest-Soll-Volumen im Zwischenbehälter angestaut hat, bevor dieses weiterverarbeitet wird.

[0062] Alternativ ist diese nachgeschaltete Einheit 28 vorzugsweise eine Prozessierungs-Einheit aus der Gruppe umfassend Filter-Einheit, Chromatographie-Einheit, Virusfiltrations-Einheit oder dergleichen. Darüber hinaus kann vorgesehen sein, dass der resultierende Flüssigkeitsstrom 5 zunächst zur Zwischenlagerung in einen Zwischenbehälter und nach Ablauf einer vordefinierten, vorzugsweise benutzerdefinierten, Zeit zur weiteren Verarbeitung in mindestens eine Prozessierungs-Einheit geleitet wird.

[0063] Gemäß einer weiteren Lehre, der eigenständige Bedeutung zukommt, ist eine Bioprozessanordnung 3 zur dynamischen Inline-Mischung eines druckbeaufschlagten Mediums 1, das eine Flüssigkeit und mindestens einen weiteren flüssigen oder festen Bestandteil enthält, insbesondere von Puffern und/oder Kultivierungsmedien, vorgesehen. Die Flüssigkeit mit dem mindestens einen weiteren flüssigen oder festen Bestandteil wird in einem vordefinierten Volumenverhältnis an einer Mündungsstelle 4 zu einem resultierenden Flüssigkeitsstrom 5 zusammengeführt. Die Bioprozessanordnung 3 weist eine Leitungsanordnung 6 mit mindestens einer Leitung 7 auf, durch die das zu durchmischende Medium 1 geleitet wird. Des Weiteren weist die Bioprozessanordnung 3 eine Pumpenanordnung 8 mit einer ersten Pumpe 9 auf, wobei die erste Pumpe 9 in der Leitung 7 der Leitungsanordnung 6 angeordnet ist. Die erste Pumpe 9 ist als Kreiselpumpe 10, insbesondere Zentrifugalkreiselpumpe, ausgestaltet und zur dynamischen Inline-Mischung des Mediums 1 eingerichtet. Die erste Pumpe 9 weist einen im bestimmungsgemäßen Betrieb die Saugseite der Pumpe bildenden Flüssigkeitseinlass 9a und einen im bestimmungsgemäßen Betrieb die Druckseite der Pumpe bildenden Flüssigkeitsauslass 9b auf, wobei das Medium 1 zur dynamischen Inline-Mischung durch die Kreiselpumpe 10 geleitet wird. Auf alle Ausführungen zum vorschlagsgemäßen Verfahren darf insoweit verwiesen werden.

[0064] Wesentlich bei der vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung 3 ist nun, dass die Kreiselpumpe 10 derart angeordnet ist, dass sie beim Betrieb der Bioprozessanordnung 3 zur dynamischen Inline-Mischung im Vergleich zum bestimmungsgemäßen Betrieb in entgegengesetzter Fließrichtung durchströmt wird.

[0065] Hier und vorzugsweise ist die Leitungsanordnung 6 und/oder die Kreiselpumpe 10 als Einwegkomponente ausgestaltet. Zusätzlich oder alternativ weist die Kreiselpumpe 10 zumindest einen Einweg-Pumpenkopf und/oder ein Einweg-Pumpengehäuse auf. Das vorschlagsgemäße Verfahren sieht demnach vor, eine Kreiselpumpe 10, vorzugsweise eine Zentrifugalkreiselpumpe, weiter vorzugsweise eine Einweg-Zentrifugalkreiselpumpe, zur Inline-Mischung in umgekehrter (falscher) Einbaurichtung zu verwenden, welche vorzugsweise vor der Verwendung komplett zusammengebaut und ohne

Kontaminationsrisiko steril ausgeliefert wird. Vorzugsweise sind auch die zweite Pumpe 19 und/oder die dritte Pumpe 20, vorzugsweise alle Bestandteile der vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung 3 als Einwegkomponenten ausgelegt.

[0066] Nach einer weiteren Lehre gemäß Anspruch 15, der eigenständige Bedeutung zukommt, wird eine elektronische Prozesskontrolle der vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung beansprucht. Auf alle Ausführungen zum vorschlagsgemäßen Verfahren zur dynamischen Inline-Mischung und zur vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung darf insoweit verwiesen werden.

[0067] Nach einer bevorzugten Ausgestaltung gemäß Anspruch 16 weist die elektronische Prozesskontrolle ein Datenprozessierungssystem zur Realisierung eines vorschlagsgemäßen Verfahrens auf.

[0068] Nach einer weiteren Lehre gemäß Anspruch 17, der eigenständige Bedeutung zukommt, wird die Verwendung einer Kreiselpumpe zur Umsetzung eines vorschlagsgemäßen Verfahrens beansprucht. Auf alle Ausführungen zum vorschlagsgemäßen Verfahren zur dynamischen Inline-Mischung, zur vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung und zur vorschlagsgemäßen elektronischen Prozesskontrolle darf insoweit verwiesen werden.

[0069] Nach einer weiteren Lehre gemäß Anspruch 18, der eigenständige Bedeutung zukommt, wird ein Computerprogramm für die vorschlagsgemäße elektronische Prozesskontrolle beansprucht. Auf alle Ausführungen zum vorschlagsgemäßen Verfahren zur dynamischen Inline-Mischung, zur vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung, zur vorschlagsgemäßen elektronischen Prozesskontrolle und zur vorschlagsgemäßen Verwendung darf insoweit verwiesen werden.

[0070] Nach einer weiteren Lehre gemäß Anspruch 19, der eigenständige Bedeutung zukommt, wird ein computerlesbares Speichermedium zur Speicherung des vorschlagsgemäßen Computerprogramms beansprucht. Auf alle Ausführungen zum vorschlagsgemäßen Verfahren zur dynamischen Inline-Mischung, zur vorschlagsgemäßen Bioprozessanordnung, zur vorschlagsgemäßen elektronischen Prozesskontrolle, zur vorschlagsgemäßen Verwendung und zum vorschlagsgemäßen Computerprogramm darf insoweit verwiesen werden.

Patentansprüche

1. Verfahren zur dynamischen Inline-Mischung eines druckbeaufschlagten Mediums (1), das eine Flüssigkeit und mindestens einen weiteren flüssigen oder festen Bestandteil enthält, insbesondere zur Inline-Mischung von Puffern und/oder Kultivierungsmedien, in einer Bioprozessanordnung (3), wobei die Flüssigkeit mit dem mindestens einen weiteren flüssigen oder festen Bestandteil in einem vordefinierten Volumenverhältnis an einer Mündungsstelle (4) zu

- einem resultierenden Flüssigkeitsstrom (5) zusammengeführt wird, wobei die Bioprozessanordnung (3) eine Leitungsanordnung (6) mit mindestens einer Leitung (7) aufweist, durch die das zu durchmischende Medium (1) geleitet wird, wobei die Bioprozessanordnung (3) eine Pumpenanordnung (8) mit einer ersten Pumpe (9) aufweist, wobei die erste Pumpe (9) in der Leitung (7) der Leitungsanordnung (6) angeordnet ist, wobei die erste Pumpe (9) als Kreiselpumpe (10), insbesondere Zentrifugalkreiselpumpe, ausgestaltet ist, eingerichtet zur dynamischen Inline-Mischung des Mediums (1), wobei die erste Pumpe (9) einen im bestimmungsgemäßen Betrieb die Saugseite der Pumpe bildenden Flüssigkeitseinlass (9a) und einen im bestimmungsgemäßen Betrieb die Druckseite der Pumpe bildenden Flüssigkeitsauslass (9b) aufweist und wobei das Medium (1) zur dynamischen Inline-Mischung durch die Kreiselpumpe (10) geleitet wird,
- dadurch gekennzeichnet,**
dass die Kreiselpumpe (10) zur dynamischen Inline-Mischung im Vergleich zum bestimmungsgemäßen Betrieb in entgegengesetzter Fließrichtung durchströmt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Kreiselpumpe (10) eine rotierende Welle (11) aufweist, die insbesondere zur dynamischen Inline-Mischung motorisch angetrieben wird, vorzugsweise derart, dass der Volumenstrom der Strömung in Strömungsrichtung hinter der Pumpe (9) kleiner oder gleich dem Volumenstrom vor der Pumpe (9) ist.
 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Kreiselpumpe (10) ein Laufrad (12) mit Schaufeln aufweist, die wiederum eine, vorzugsweise gekrümmte oder ungekrümmte, Schaufelfläche aufweisen, und dass beim Durchströmen der Pumpe (9) der vom zu durchmischenden Medium (1) ausgeübte Druck auf der Innenseite der Krümmung kleiner ist als auf der Außenseite.
 4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Kreiselpumpe (10) ein Pumpengehäuse (13) aufweist und dass das Ausströmen aus dem Pumpengehäuse (13) parallel zur Drehachse des Laufrades (14) erfolgt, vorzugsweise, dass das Einströmen in das Pumpengehäuse (13) winkelig, insbesondere orthogonal, zur Drehachse des Laufrades (14) erfolgt.
 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Flüssigkeit aus einem ersten Behälter (15) und der mindestens eine weitere flüssige oder feste Bestandteil aus mindestens einem zweiten Behälter (16) in die Leitungsanordnung (6) abgegeben wird, vorzugsweise,
- dass die Leitungsanordnung (6) eine Mehrzahl an Leitungen (7) aufweist, die jeweils mit einem zugeordneten Behälter (15, 16) in fluidtechnischer Verbindung stehen, weiter vorzugsweise, dass der Leitungsanordnung (6) eine Ventilanordnung (17) mit mindestens einem Ventil (18) zur selektiven fluidtechnischen Verbindung der Leitungen (7) zugeordnet ist.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Pumpenanordnung (8) eine zweite Pumpe (19), eingerichtet zur dosierten Abgabe der Flüssigkeit, vorzugsweise aus dem ersten Behälter (15) in eine Leitung (7) der Leitungsanordnung (6), und mindestens eine dritte Pumpe (20), eingerichtet zur dosierten Abgabe des jeweiligen weiteren flüssigen oder festen Bestandteils, vorzugsweise aus dem zweiten Behälter (16) in eine zweite Leitung (7) der Leitungsanordnung (6), aufweist.
 7. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet, dass** zumindest die zweite Pumpe (19) und/oder dritte Pumpe (20), vorzugsweise alle Pumpen, die zur dosierten Abgabe eines Flüssigkeitsstroms eingerichtet sind, als Dosierpumpen ausgestaltet sind, vorzugsweise, dass die jeweilige Pumpe als Schlauchpumpe, Drehkolbenpumpe oder Membranpumpe ausgestaltet ist, und/oder, dass zumindest die dritte Pumpe (20), vorzugsweise alle Pumpen, die zur dosierten Abgabe eines Feststoffs eingerichtet sind, als Feststoffpumpen ausgestaltet sind, vorzugsweise, dass die jeweilige Pumpe als Abwasserpumpe oder Dickstoffpumpe ausgestaltet ist.
 8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** alle Pumpen, die zur dynamischen Inline-Mischung von Flüssigkeiten eingerichtet sind, als Kreiselpumpe (10), vorzugsweise als Zentrifugalkreiselpumpe, weiter vorzugsweise als Einweg-Zentrifugalkreiselpumpe, ausgestaltet sind, und/oder, dass die erste Pumpe (9), vorzugsweise alle Pumpen, die zur dynamischen Inline-Mischung von Flüssigkeiten eingerichtet sind, zur Einstellung einer gewünschten Mischleistung im resultierenden Flüssigkeitsstrom (5) eingerichtet ist und die Mischleistung durch Anpassung mindestens eines Parameters der mindestens einen Kreiselpumpe (10), vorzugsweise durch Anpassung der Drehzahl des Laufrads (12) der Kreiselpumpe (10), insbesondere stufenlos, regelbar ist, vorzugsweise, dass die Bioprozessanordnung (3) eine elektronische Prozesskontrolle (21) aufweist, weiter vorzugsweise, dass die elektronische Prozesskontrolle (21) den mindestens einen Parameter der mindestens einen Kreiselpumpe (10), insbesondere die Drehzahl des Laufrads (12) der Kreiselpumpe

pe (10), regelt, und/oder, dass der Grad der Anpassung des mindestens einen Parameters der Kreiselpumpe (10), vorzugsweise die Drehzahl des Laufrads (12) der Kreiselpumpe (10), von einem Mischmodell (22), vorzugsweise durch die elektronische Prozesskontrolle (21), abgeleitet wird, vorzugsweise, dass das Mischmodell (22) die Abhängigkeit zwischen der Mischleistung einerseits und mindestens einem Parameter der Kreiselpumpe (10) andererseits, vorzugsweise der Drehzahl des Laufrads (12) der Kreiselpumpe (10), repräsentiert.

9. Verfahren nach Anspruch 5 oder 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** die elektronische Prozesskontrolle (21) zumindest die Ventilanordnung (17) und die Pumpenanordnung (8) kontrolliert, vorzugsweise, dass die Pumpen der Pumpenanordnung (8) von der elektronischen Prozesskontrolle (21) selektiv ansteuerbar sind, um im resultierenden Flüssigkeitsstrom (5) vordefinierte Soll-Bedingungen, vorzugsweise Puffer- oder Medienbedingungen, herzustellen.
10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** eine Sensoranordnung (23) mit mindestens einem Sensor (24) zur Erzeugung von Sensordaten des resultierenden Flüssigkeitsstroms (5) vorgesehen ist, dass der Sensor (24) stromabwärts der Kreiselpumpe (10) in einer Leitung (7) der Leitungsanordnung (6) angeordnet ist, dass die Sensordaten an die elektronische Prozesskontrolle (21) übermittelt werden und, dass die Sensordaten die Ist-Bedingungen im resultierenden Flüssigkeitsstrom (5) an einer Messposition (25) abbilden.
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** eine Rückkopplungsleitung (26) vorgesehen ist, die stromabwärts der Kreiselpumpe (10) abzweigt, dass die Rückkopplungsleitung (26) eingerichtet ist, den resultierenden Flüssigkeitsstrom (5) zu dessen erneuter Durchmischung stromaufwärts der Kreiselpumpe (10) einzuleiten, und dass die Rückkopplungsleitung (26) bei Erfüllung eines Rückkopplungskriteriums, vorzugsweise durch die elektronische Prozesskontrolle (21), selektiv zuschaltbar ist, vorzugsweise, dass das Rückkopplungskriterium erfüllt ist, wenn die vom Sensor (24) gemessenen Ist-Bedingungen im resultierenden Flüssigkeitsstrom (5) um mehr als einen vorgegebenen Wert, vorzugsweise um mehr als 5 %, weiter vorzugsweise um mehr als 10 %, schwanken und/oder von den Soll-Bedingungen abweichen.
12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** der resultierende Flüssigkeitsstrom (5) stromabwärts der Krei-

selpumpe (10) zur Zwischenlagerung oder zur weiteren Verarbeitung in mindestens eine nachgeschaltete Einheit (28) geleitet wird.

13. Bioprozessanordnung zur dynamischen Inline-Mischung eines druckbeaufschlagten Mediums (1), das eine Flüssigkeit und mindestens einen weiteren flüssigen oder festen Bestandteil enthält, insbesondere von Puffern und/oder Kultivierungsmedien, wobei die Flüssigkeit mit dem mindestens einen weiteren flüssigen oder festen Bestandteil in einem vordefinierten Volumenverhältnis an einer Mündungsstelle (4) zu einem resultierenden Flüssigkeitsstrom (5) zusammenführbar ist, wobei die Bioprozessanordnung (3) eine Leitungsanordnung (6) mit mindestens einer Leitung (7) aufweist, durch die das zu durchmischende Medium (1) geleitet wird, wobei die Bioprozessanordnung (3) eine Pumpenanordnung (8) mit einer ersten Pumpe (9) aufweist, wobei die erste Pumpe (9) in der Leitung (7) der Leitungsanordnung (6) angeordnet ist, wobei die erste Pumpe (9) als Kreiselpumpe (10), insbesondere Zentrifugalkreiselpumpe, ausgestaltet ist, eingerichtet zur dynamischen Inline-Mischung des Mediums (1), wobei die erste Pumpe (9) einen im bestimmungsgemäßen Betrieb die Saugseite der Pumpe bildenden Flüssigkeitseinlass (9a) und einen im bestimmungsgemäßen Betrieb die Druckseite der Pumpe bildenden Flüssigkeitsauslass (9b) aufweist und wobei das Medium (1) zur dynamischen Inline-Mischung durch die Kreiselpumpe (10) geleitet wird, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Kreiselpumpe (10) derart angeordnet ist, dass sie beim Betrieb der Bioprozessanordnung (3) zur dynamischen Inline-Mischung im Vergleich zum bestimmungsgemäßen Betrieb in entgegengesetzter Fließrichtung durchströmt wird.
14. Bioprozessanordnung nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Leitungsanordnung (6) und/oder die Kreiselpumpe (10) als Einwegkomponente ausgestaltet ist, und/oder, dass die Kreiselpumpe (10) zumindest einen Einweg-Pumpenkopf und/oder ein Einweg-Pumpengehäuse aufweist.
15. Elektronische Prozesskontrolle der Bioprozessanordnung (3) nach Anspruch 13 oder 14, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Leitungsanordnung (6) eine Ventilanordnung (17) mit mindestens einem Ventil (18) zur selektiven fluidtechnischen Verbindung der Leitungen (7) zugeordnet ist, und dass die elektronische Prozesskontrolle (21) durch Steuerung zumindest der Kreiselpumpe (10), der Pumpenanordnung (8) und/oder der Ventilanordnung (17), zur Durchführung eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 12 eingerichtet ist.
16. Elektronische Prozesskontrolle nach Anspruch 15,

dadurch gekennzeichnet, dass die elektronische Prozesskontrolle (21) ein Datenprozessierungssystem zur Realisierung eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 12 aufweist.

5

17. Verwendung einer Kreispumpe (10), insbesondere Zentrifugalkreispumpe, zur Umsetzung eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 12, vorzugsweise, dass die zur bestimmungsgemäßen Funktion mindestens notwendigen Bestandteile der Kreispumpe (10), insbesondere zumindest umfassend den Pumpenkopf und das Pumpengehäuse (13), eine Baugruppe bilden, weiter vorzugsweise, dass die Baugruppe als vormontierte oder einstückige Einheit ausgestaltet ist, die vorzugsweise als Einwegkomponente ausgestaltet ist und/oder eine sterile Verpackung zur sterilen Verwendung aufweist. 10
18. Computerprogramm für die elektronische Prozesskontrolle (21) nach einem der Ansprüche 15 oder 16. 15
19. Computerlesbares Speichermedium, auf welchem das Computerprogramm nach Anspruch 18 gespeichert wird, vorzugsweise auf nichtflüchtige Weise. 20

25

30

35

40

45

50

55

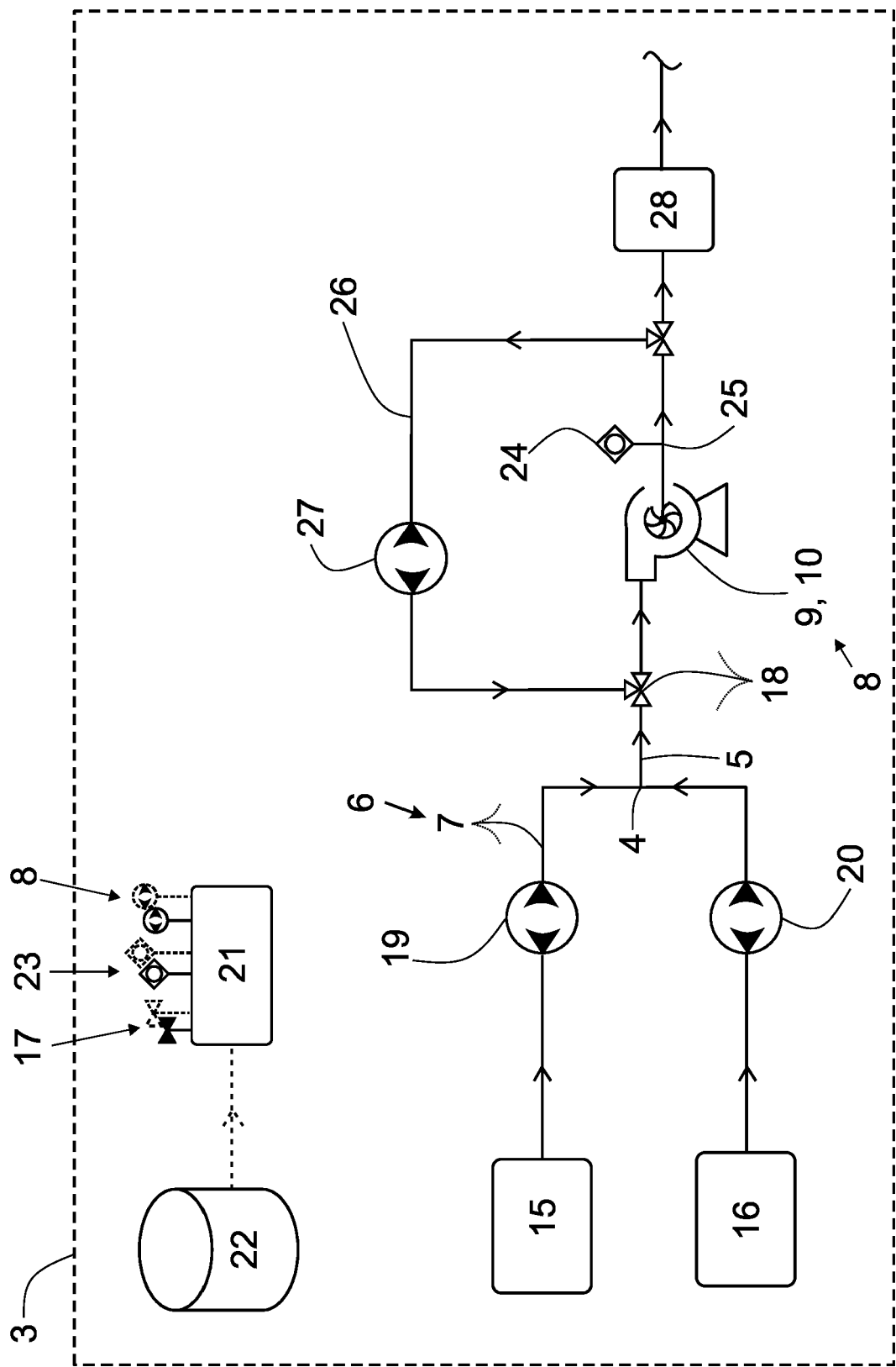


Fig. 1

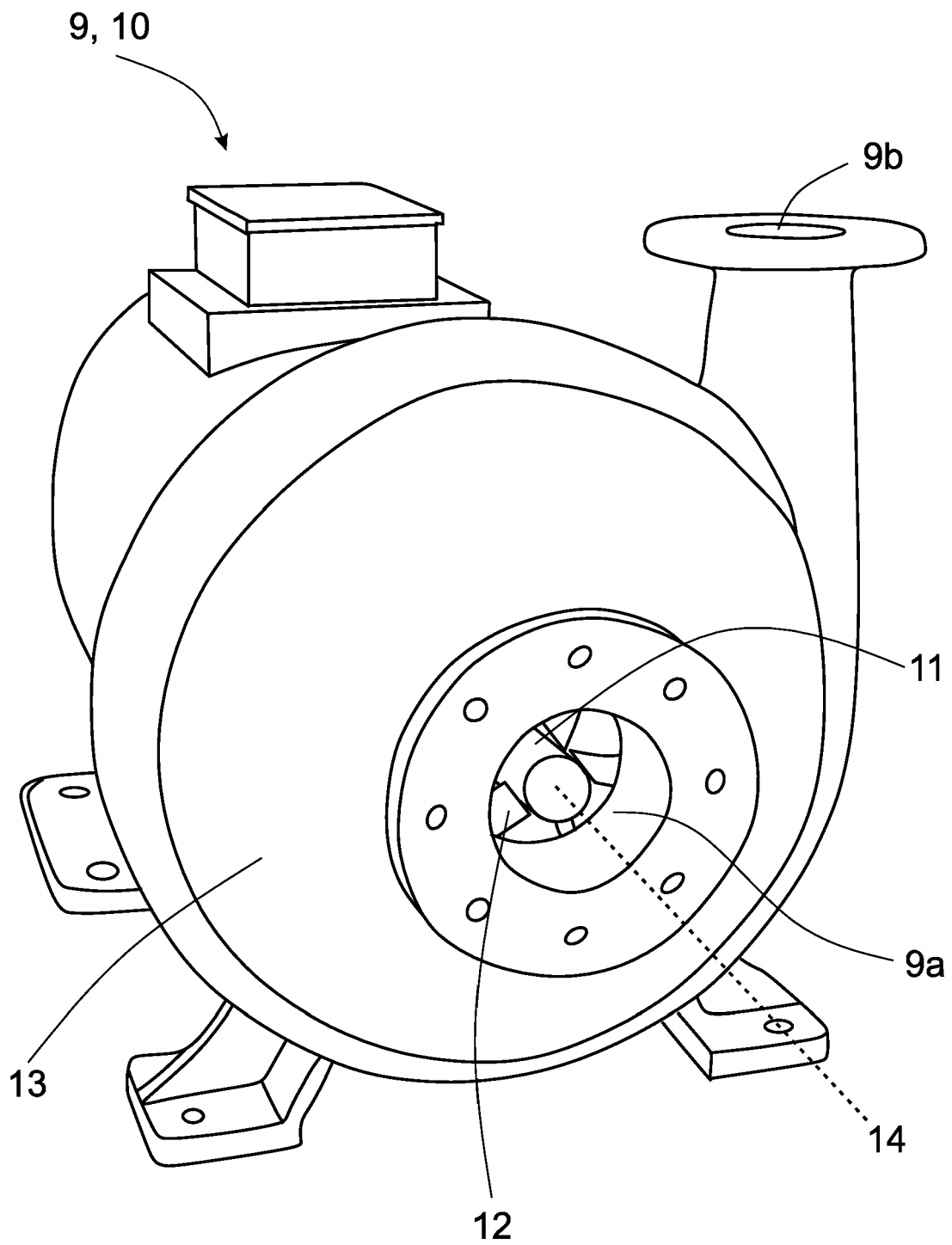


Fig. 2

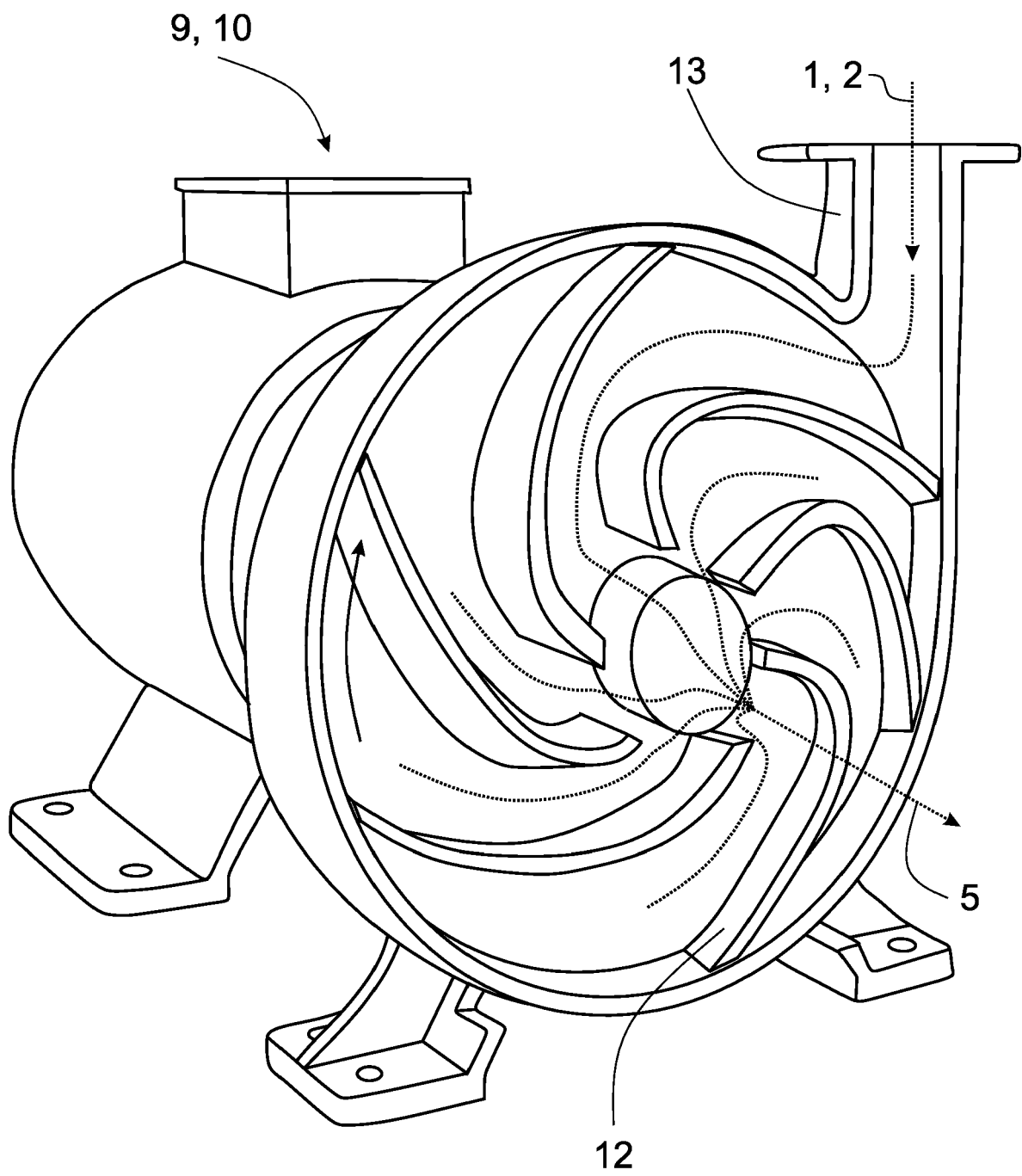


Fig. 3



EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 22 19 3897

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

1

EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
X	SU 1 465 101 A1 (VNI T I GERBITSIDOV REGULYATOR [SU]) 15. März 1989 (1989-03-15) * Zusammenfassung * * Abbildung 1 *	1-17	INV. B01F25/64
A	JP 3 547019 B2 (TAIHEIYO KIKO KK; SNOW BRAND MILK PROD CO LTD) 28. Juli 2004 (2004-07-28) * Abbildung 1 *	1-19	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC)
			B01F
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 15. Februar 2023	Prüfer Posten, Katharina
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 22 19 3897

5 In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

15-02-2023

10	Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
	SU 1465101	A1	15-03-1989	KEINE	
15	JP 3547019	B2	28-07-2004	JP 3547019 B2	28-07-2004
				JP H07229499 A	29-08-1995
20					
25					
30					
35					
40					
45					
50					
55					

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- US 2017216791 A [0006]
- WO 2021133487 A1 [0009]