

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer konzentrierten Produktlösung durch eine Tangentialflussfiltration, bei dem folgende Schritte durchgeführt werden: a) Bereitstellen einer Filtrationsvorrichtung mit einem Filtrationsmodul, bei dem ein Retentatraum von einem Permeatraum durch ein Filtermedium getrennt ist, b) Überströmen des Filtermediums auf der Retentatseite mit der aufzukonzentrierenden Produktlösung, c) Abführen des Retentats aus dem Retentatraum über einen Retentatabfluss, d) Abführen des Permeats aus dem Permeatraum über einen Permeatabfluss. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass in den Permeatraum eine Lösung erhöhter Kolligativität eingebracht wird, deren osmotischer Druck höher ist als der osmotische Druck der Produktlösung im Retentatraum. Die Erfindung betrifft weiterhin eine Filtrationsvorrichtung zur Herstellung einer konzentrierten Produktlösung durch eine Tangentialflussfiltration mit einem Filtrationsmodul, bei dem ein Retentatraum von einem Permeatraum durch ein Filtermedium getrennt ist, wobei das Filtrationsmodul einen Feedzufluss zu dem Retentatraum und einen Retentatabfluss aus dem Retentatraum aufweist, und wobei das Filtrationsmodul einen Permeatraumabfluss aus dem Permeatraum aufweist. Die Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass in den Permeatraum eine Lösung erhöhter Kolligativität eingebracht ist, deren osmotischer Druck höher ist als der osmotische Druck der in den Retentatraum einzubringenden Produktlösung.

Verfahren und Filtrationsvorrichtung zur Herstellung einer konzentrierten Produktlösung

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer konzentrierten Produktlösung durch eine Tangentialflussfiltration, bei dem folgende Schritte durchgeführt werden:

- a) Bereitstellen einer Filtrationsvorrichtung mit einem Filtrationsmodul, bei dem ein Retentatraum von einem Permeatraum durch ein Filtermedium getrennt ist,
- b) Überströmen des Filtermediums auf der Retentatseite mit der aufzukonzentrierenden Produktlösung,
- c) Abführen des Retentats aus dem Retentatraum über einen Retentatabfluss,
- d) Abführen des Permeats aus dem Permeatraum über einen Permeatabfluss.

Die Erfindung betrifft weiterhin eine Filtrationsvorrichtung zur Herstellung einer konzentrierten Produktlösung durch eine Tangentialflussfiltration mit einem Filtrationsmodul, bei dem ein Retentatraum von einem Permeatraum durch ein Filtermedium getrennt ist, wobei das Filtrationsmodul einen Feedzufluss zu dem Retentatraum und einen Retentatabfluss aus dem Retentatraum aufweist, und wobei das Filtrationsmodul einen Permeatraumabfluss aus dem Permeatraum aufweist.

Stand der Technik

Für Anwendungen in der pharmazeutischen Therapie ist es oftmals notwendig wirkstoffhaltige Lösungen in einer hohen Konzentration bereitzustellen. Beispielsweise sind hochkonzentrierte Proteinformulierungen in der Krebstherapie oder bei der Behandlung von Immundefizienz nötig.

So wird zum Beispiel Immunglobulin in hohen Wirkstoffkonzentrationen zur subkutanen Injektion verwendet. Die Vorteile einer subkutanen Verabreichung liegen dabei unter anderem in der möglichen Selbstverabreichung, dem Aufbau von Wirkstoffdepots sowie der Reduzierung der Infektionsgefahr im Vergleich zu einer intravenösen Verabreichung. Der Wegfall von ambulanten oder stationären Aufenthalten durch subkutane Injektion führt allgemein hin zu einer besseren Lebensqualität bei Patienten.

Eine weit verbreitete Methode um im industriellen Maßstab konzentrierte Proteinlösungen herzustellen ist die Tangentialflussfiltration. Dabei wird das zu filtrierende Medium („Feed“) tangential über das Filtermedium gefördert um die Ausbildung einer Deckschicht zu unterbinden. Die Deckschicht würde permanent zu einer Erhöhung des Filtrationswiderstandes führen und die Filtration verlangsamen beziehungsweise ganz zum Erliegen bringen. Zur Konzentrierung wird dabei das Zielmolekül während der Tangentialflussfiltration zurückgehalten („Retentat“), wobei das Lösungsmittel und zum Beispiel kleinere Bestandteile des Feeds das Filtermedium passieren („Permeat“). Ausschlaggebend für die Rückhaltung des Zielmoleküls ist dabei die Trenngrenze des Filtermediums. Die Filtrationsgeschwindigkeit (Permeatstrom pro Fläche und Zeit durch die Membran = „Flux“) hängt neben den Filtermedium und Eigenschaften der Proteinlösung noch primär von der Überströmgeschwindigkeit und des Druckgradienten zwischen Permeat- und Retentatseite ab.

Trotz Unterbindung der Deckschichtbildung sind allgemein bekannte Limitierungen bei der Hochkonzentrierung ($> 200 \text{ g/L}$) von Proteinen mittels Tangentialflussfiltration eine Konzentrationspolarisierung beziehungsweise Gelschichtbildung auf dem Filtermedium, aber auch der hohe Fließwiderstand der Proteinlösung innerhalb des Filtrationsmoduls durch die hohen Viskositäten. Diese führen zu einer Herabsetzung der Filtrationsleistung und bringen letzten Endes das Konzentrierungsverfahren zum Erliegen.

Eine Verringerung der negativen Effekte durch die Beeinflussung des Feeds, zum Beispiel die Reduzierung der Viskosität durch Additive wie Salze oder Erhöhung der Temperatur, sind nur begrenzt möglich. So können Additive in Form von Salzen in hohen Konzentrationen zu Unverträglichkeiten, Verringerung der Lagerfähigkeit oder Herabsetzen des Wirkpotentials des Produktes führen. Ebenso führen Temperaturerhöhungen zur

Erniedrigung der Viskosität nachhaltig zur Schädigung des Produktes, insbesondere bei Proteinen.

Aus der WO 2001/085316A1 und WO 2013/086498A1 sind Filtermodule zur Tangentialflussfiltration (Cross-flow-Filtration) bekannt. Flachfiltermodule bestehen dabei aus einer Vielzahl von stapelförmig angeordneten Filtermedien. Diese Filtermedien werden durch Abstandshalter voneinander getrennt welche zeitgleich als Feed- beziehungsweise Retentat- oder Permeatkanal fungieren. Die Auslegung der Abstandshalter beeinflusst dabei maßgeblich die Eigenschaften der Flachfiltermodule hinsichtlich Strömungseigenschaften und Deckschichtbildung am Filtermedium (Konzentrationspolarisierung bzw. Gelschichtbildung).

Aus der US 8 580 933 B2 ist es bekannt, die Betriebsparameter während der Aufkonzentrierung anzupassen. Dabei werden in Abhängigkeit der Retentateigenschaften (Art des Moleküls, Konzentration, Viskosität) Druckdifferenz und Überströmrates variiert.

Nachteilig hierbei sind die komplexere Regelung des Prozesses und die Notwendigkeit die Retentateigenschaften über den zeitlichen Verlauf des Prozesses zu kennen.

Aus der WO 2010/111378 A1 ist ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Herstellung hochkonzentrierter Produktlösungen mittels Tangentialflussfiltration in Kombination mit einer Evaporation bekannt. Entlang der Permeatseite des porösen Filtermediums wird ein Gasstrom geführt um eine höher konzentrierte Lösung zu erhalten. Die zu konzentrierende Lösung wird dabei auf der Retentatseite zirkuliert. Durch Evaporation kann die erreichbare Konzentration erhöht werden.

Nachteilig dabei ist, dass die Evaporationsprozesse sehr langsam sind. Um noch akzeptable Prozesszeiten zu erreichen, muss die Filtrationsfläche vergrößert werden. Dies führt allerdings zu höheren Kosten sowie einer schlechteren Ausbeute.

Aufgabenstellung

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren und eine Filtrationsvorrichtung bereitzustellen, welches eine höhere Filtrationsleistung auch bei hohen Konzentrationen

ermöglicht und somit die Herstellung hochkonzentrierter Produktlösungen, beispielsweise hochkonzentrierte Proteinlösungen ermöglicht. Dabei sollen die Prozesszeiten relativ kurz sein und eine Schädigung der hochkonzentrierten Produktlösung soll vermieden werden.

Darlegung der Erfindung

Diese Aufgabe wird bezüglich des Verfahrens in Verbindung mit den Merkmalen des Oberbegriffs von Anspruch 1 dadurch gelöst, dass in den Permeatraum eine Lösung erhöhter Kolligativität eingebracht wird, deren osmotischer Druck höher ist als der osmotische Druck der Produktlösung im Retentatraum.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass durch eine zusätzliche Lösung mit erhöhter Kolligativität in dem Permeatraum Limitierungen hinsichtlich der erreichbaren Endkonzentrationen der zu konzentrierenden Produktlösungen verringert werden können, sodass höhere Endkonzentrationen in verkürzter Zeit erreicht werden können, ohne zum Beispiel die Filtrationsfläche zu vergrößern. Beschädigungen der hochkonzentrierten Produktlösung können dabei zudem vermieden werden.

Unter einer Lösung mit erhöhter bzw. hoher Kolligativität wird eine Lösung mit einer hohen Teilchenzahl an gelösten Komponenten verstanden, die den osmotischen Druck erhöhen.

Zur Konzentrierung wird dabei das Zielmolekül der zu konzentrierenden Produktlösung während der Tangentialflussfiltration zurückgehalten („Retentat“), wobei das Lösungsmittel und zum Beispiel kleinere Bestandteile des Feeds, d.h. der zu konzentrierenden Produktlösung, das Filtermedium als Permeat passieren. Ausschlaggebend für die Rückhaltung des Zielmoleküls ist dabei die Trenngrenze des Filtermediums. Die Filtrationsgeschwindigkeit (Permeatstrom pro Fläche und Zeit durch die Membran = „Flux“) hängt neben dem Filtermedium und den Eigenschaften der Produktlösung noch primär von der Überströmgeschwindigkeit und dem Druckgradienten zwischen Permeat- und Retentatseite ab.

Bevorzugte Ausführungsformen sind Gegenstand der abhängigen Ansprüche.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die aufzukonzentrierende Produktlösung (Feed) einem Retentattank batchweise oder kontinuierlich zugeführt. Die zu filtrierende, d.h. vorliegend die zu konzentrierende Produktlösung kann aus einem eigenen Vorrats- oder Feedbehälter dem Retentattank zugeführt werden. Grundsätzlich ist es aber auch möglich, die zu filtrierende Produktlösung direkt aus dem Vorrats- oder Feedbehälter dem Retentatraum des Filtermoduls zuzuführen und das Retentat als konzentrierte Produktlösung in einem Retentattank zu sammeln.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird das Retentat zwischen dem Retentatraum und dem Retentattank mittels einer Pumpe rezirkuliert.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die Lösung erhöhter Kolligativität über einen zusätzlichen (zusätzlich zu dem Zufluss über das Filtermedium) Permeatraumzufluss dem Permeatraum zugeführt und zusammen mit dem Permeat über den Permeatabfluss abgeführt. Dabei ist grundsätzlich eine einmalige Zuführung der Lösung mit erhöhter Kolligativität möglich. Die Permeatseite kann derart ausgelegt werden, dass durch einmalige Befüllung keine weitere Zuführung von ionenhaltiger Lösung notwendig ist. Neben der einmaligen Zuführung ist grundsätzlich auch eine batchweise Zuführung der Lösung mit erhöhter Kolligativität möglich.

Das erfindungsgemäße Verfahren lässt sich dabei unabhängig von der Filtrationsmodulbauweise (wie beispielsweise Flachfilter- oder Hohlfaser- oder Wickelmodule) umsetzen.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die Lösung erhöhter Kolligativität dem Permeatraum über den zusätzlichen Permeatraumzufluss kontinuierlich zugeführt.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die Lösung erhöhter Kolligativität und das Permeat einem Sammelbehälter zugeführt. Die Lösung erhöhter Kolligativität und das Permeat können dabei zwischen dem Permeatraum und dem Sammelbehälter über eine Pumpe rezirkuliert werden.

In einer weiteren Ausführung können statt Pumpen Gravitation oder mit Druckluft beaufschlagte Behälter verwendet werden um eine Überströmung des Filtermediums zu gewährleisten.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden retentat- und permeatseitig eine Druckmessung und eine Drucksteuerung oder alternativ eine Druckmessung und eine Druckregelung durchgeführt.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird als Produktlösung eine hochkonzentrierte Proteinlösung hergestellt.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird als Lösung erhöhter Kolligativität eine ionenhaltige Lösung dem Permeatraum zugeführt.

Die ionenhaltige Lösung kann insbesondere Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Magnesium-, Chlorid-, Sulfat-, Phosphat- oder Carbonat-Ionen aufweisen. Bevorzugt wird dabei als ionenhaltige Lösung eine Natriumchlorid-Lösung zugeführt.

Der Begriff „ionenhaltige Lösung“ beschreibt die kolligative Eigenschaft (hohe Kolligativität) einer Lösung und lässt sich ganz allgemein als Lösung mit einem definierten (hohen) osmotischen Druck oder als Lösung mit einem definierten (hohen) Stoffmengenanteil an gelösten Komponenten verstehen. Solche Lösungen können beispielsweise Salzlösungen sein, die durch die Dissoziation in Ionen nach dem van-'t-Hoff'schen Gesetz einen besonders hohen osmotischen Druck aufweisen.

Des Weiteren hat sich gezeigt, dass sich die Rückgewinnung von Protein aus der Tangentialflussfiltrationsvorrichtung nach Beendigung des Filtrationsvorganges durch das erfindungsgemäße Verfahren verbessern lässt. In bekannter Weise kann das in der Vorrichtung verbliebene Produkt nach Beendigung der Tangentialflussfiltration mit Hilfe einer Flüssigkeit herausgespült werden. Dadurch wird ein Produktverlust minimiert. Um eine Verdünnung des vorab konzentrierten Produktes zu minimieren, ist es von Vorteil mit möglichst wenig Flüssigkeit die Filtrationsvorrichtung auszuspülen. Dabei ist es möglich, nach der Konzentrierung die Permeatseite mit Puffer zu füllen und über einen längeren

Zeitraum eine Lösung des konzentrierten Produktes (Deckschicht) zu erwirken.
Anschließend wird das Protein mittels Puffer ausgespült.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung und des Verfahrens hat gezeigt, dass durch die Befüllung der Permeatseite mit einer ionenhaltigen Lösung mit hohem osmotischen Druck ein osmotisches Druckgefälle von der Permeatseite zur Retentatseite erzeugt wird, wodurch die Deckschicht beziehungsweise die Gelschicht effektiver aufgelöst wird. Hierdurch wurde die Rückgewinnung der Proteine aus der Deckschicht im Vergleich mit der Ausspülung nach dem Stand der Technik deutlich verbessert.

Die Aufgabe wird bezüglich der Filtrationsvorrichtung in Verbindung mit den Merkmalen des Oberbegriffs von Anspruch 12 dadurch gelöst, dass in den Permeatraum eine Lösung erhöhter Kolligativität eingebracht ist, deren osmotischer Druck höher ist als der osmotische Druck der in den Retentatraum einzubringenden Produktlösung.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass durch eine Filtrationsvorrichtung, deren Permeatraum eine zusätzliche Lösung mit erhöhter Kolligativität aufweist, Limitierungen hinsichtlich der erreichbaren Endkonzentrationen der zu konzentrierenden Produktlösung verringert werden können, sodass höhere Endkonzentrationen in verkürzter Zeit erzielt werden können, ohne zum Beispiel die Filtrationsfläche zu vergrößern. Beschädigungen der hochkonzentrierten Produktlösung können mit einer solchen Vorrichtung zudem vermieden werden.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung weist das Filtrationsmodul einen zusätzlichen (zusätzlich zu dem Zufluss über das Filtermedium) Permeatraumzufluss in den Permeatraum auf über den die Lösung mit erhöhter Kolligativität in den Permeatraum einbringbar ist.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform dass der Erfindung ist im Feedzufluss zum Retentatraum und im Permeatraumzufluss zu dem Permeatraum jeweils eine Pumpe angeordnet. Grundsätzlich können statt Pumpen auch Gravitation oder mit Druckluft beaufschlagbare Behälter verwendet werden um eine Überströmung des Filtermediums zu gewährleisten. Im Feedzufluss und im Permeatraumzufluss oder im

Permeatraumabfluss können Drucksensoren angeordnet sein, die wie die Pumpen mit einer Steuer- oder Regeleinheit verbunden sind.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist das Filtrationsmodul als ein Flachfiltermodul oder ein Hohlfasermodul oder ein Spiralwickelmodul ausgebildet.

Das Filtermedium weist mindestens eine mikroporöse Ultrafiltrationsmembran mit einem nominellen Abscheidegrad (NMWOC: Nominal Molecular Weight Cut-Off) von 1kDa bis 1000 kDa und einer Dicke zwischen 25 bis 300 μm auf. Dabei kann beispielsweise eine mikroporöse Polymermembran mit Porengrößen von 0,01 bis 10 μm verwendet werden.

Es wurden die nachfolgenden Versuche durchgeführt:

Ausführungsbeispiel 1 „Konzentrierung von Rinderserumalbumin“:

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wurde Rinderserumalbumin (Fraktion V lyophilisiert, Kraeber) konzentriert. Die erreichte Endkonzentration beziehungsweise Prozessleistung wurde dabei mit einem Standardverfahren mit unterschiedlichen Ionenkonzentrationen im Feed verglichen.

Rinderserumalbumin wurde in Phosphatpuffer (Pufferbestandteile Kaliumhydrogenphosphat und Dikaliumhydrogenphosphat) mit einer Molarität von 10 mM und einem pH-Wert von 7,2 gelöst.

Für die Versuche mit erhöhten Ionengehalt beziehungsweise Salzgehalt wurde der Feed-Lösung (Rinderserumalbumin in Puffer) entsprechend Natriumchlorid (NaCl) zugesetzt.

Die Konzentrationsbestimmung erfolgte durch eine Absorptionsmessung bei 280 nm mit einem UV-VIS Photometer. Die Berechnung der Konzentration aus der gemessenen Extinktion erfolgte nach dem Lambert-Beerschen Gesetz. Der Extinktionskoeffizient für Rinderserumalbumin wurde mit 0,63 l/(g*cm) bestimmt.

Für alle Versuche wurden Tangentialflussflachfilterkassetten mit einer Filtrationsfläche von 0,02m² verwendet. In die Flachfilterkassetten verbaut wurden Membranen vom Typ

Hydrosart® (zellulosebasierte Ultrafiltrationsmembran, Sartorius Stedim Biotech GmbH) mit einer Trenngrenze von 30 kDa. Für die Tangentialflussfiltration wurde das Sartoflow Slice 200 Bench-Top Laborsystem (Tandem 10982 Peristaltik Pumpe, Sartocon Slice 200 Kassettenhalter, Laborwaage Talent TE 4100, Sartorius Stedim Biotech GmbH) verwendet. Die Permeatzirkulation wurde über die Pumpe eines zweiten Sartoflow Slice 200 Bench-Top Laborsystems realisiert.

Vor Durchführung der Konzentrierungsversuche gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren wurden Versuche zur Ermittlung eines über den Konzentrationsbereich geeigneten Transmembrandrucks bei unterschiedlichen Proteinkonzentrationen (100 g/l, 175 g/l, 250 g/l) und Druckdifferenzen ($P_F - P_R$) durchgeführt.

Es wurde festgestellt, dass ein Transmembrandruck von 1,5 bar für den Konzentrationsbereich bis 250 g/l am besten geeignet ist. Für höhere Transmembrandrücke wurde keine signifikant höhere Filtrationsleistung erzielt.

Für einen Vergleich der Konzentrierung nach erfindungsgemäßen Verfahren wurden zunächst Proteinlösungen im Standard- Tangentialfluss-Verfahren konzentriert. Standardverfahren bezeichnen hier Konzentrierung ohne zusätzliche ionenhaltige Lösung auf der Permeatseite. Es wurden Konzentrierungen bei unterschiedlichem Ionengehalt im Feed durchgeführt. Über die Steuerung der Feed-Pumpe wurde ein konstanter Eingangsdruck von 2,7 bar eingestellt. Der Transmembrandruck wurde entsprechend den Vorversuchen auf 1,5 bar geregelt. Im Retentattank wurden 300 ml Feed-Lösung vorgelegt (100 g/l). Während der Konzentrierung wurde Feed-Lösung mit einer Konzentration von 100 g/l kontinuierlich zugeführt. Der Füllstand von 300 ml im Retentattank wurde damit beibehalten. Bei einem Permeatfluss $< 2,1 \text{ l/(m}^2\cdot\text{h)}$ wurde die Konzentrierung abgerochen.

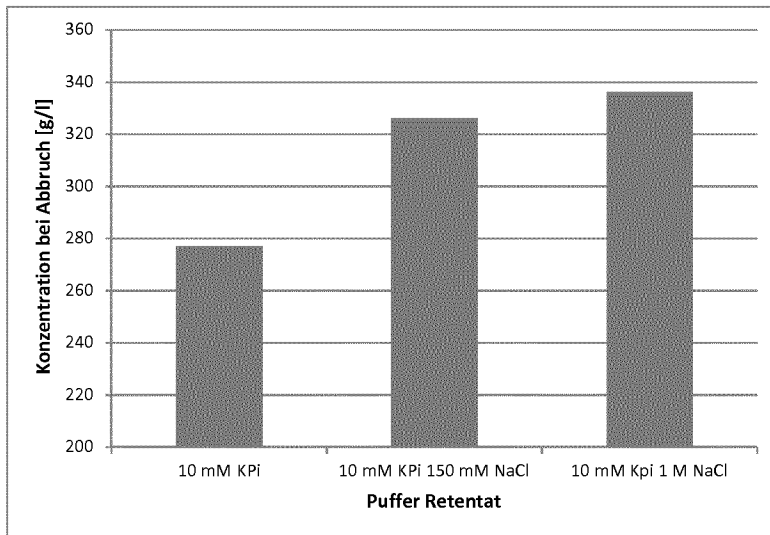


Abbildung 1

Abbildung 1 zeigt die erreichten Endkonzentrationen im Standard- Tangentialfluss-Verfahren bei Abbruch der Konzentrierung. Durch eine Erhöhung der Salzkonzentration der Feed-Lösung erhöhte sich die erreichbare Endkonzentration im Retentat. Wie eingangs erwähnt ist dabei jedoch vom Nachteil, dass die erhöhte Salzkonzentration im Retentat (und damit im Produkt) sich negativ auf Haltbarkeit, Wirkung und Stabilität auswirken können. Im Ausführungsbeispiel beträgt die Leitfähigkeit für Rinderserumalbumin in Phosphatpuffer und 150 mM NaCl 14,4 mS/cm, für 1 M NaCl 69,9 mS/cm. Zum Vergleich: Die Leitfähigkeit von Rinderserumalbumin in 10 mM Phosphatpuffer ohne Zugabe von Natriumchlorid betrug 2,5 mS/cm. Je nach Salzgehalt beziehungsweise Produkt müsste nach der Konzentrierung durch einen weiteren Schritt entsalzt werden. Eine weitere Diafiltration ist zum Beispiel bei einer hohen Proteinkonzentration jedoch nicht möglich.

Für die Konzentrierungsversuche nach erfindungsgemäßen Verfahren wurde die Proteinlösung zunächst ebenfalls im Standard- Tangentialfluss-Verfahren konzentriert. Über die Steuerung der Feed-Pumpe wurde ein konstanter Eingangsdruck von 2,7 bar eingestellt. Der Transmembrandruck wurde entsprechend den Optimierungsversuchen auf 1,5 bar geregelt. Unterschritt der Flux 15 l/(m²*h), wurde die Permeatzirkulation gestartet. Es wurde entsprechend des Volumens im Permeattank die konzentrierte Salzlösung zudosiert um eine spezifische Salzkonzentration zum Start der

Permeatzirkulation einzustellen. Für die Permeatzirkulation wurde ein konstanter Fluss von 60 mL/min eingestellt. Bei einem Permeatfluss $< 2,1 \text{ l/(m}^2\cdot\text{h)}$ wurde die Konzentrierung ebenfalls abgerochen, um einen Vergleich der Leistung hinsichtlich Konzentrierung zu ermöglichen.

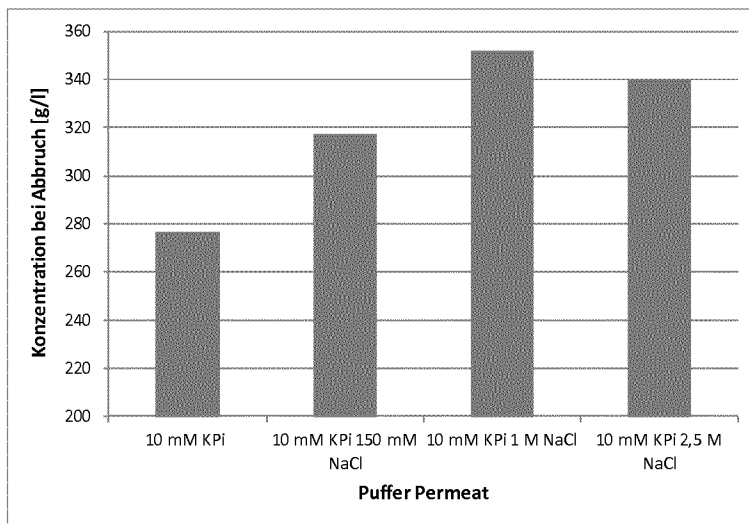


Abbildung 2

Abbildung 2 zeigt die erreichten Endkonzentrationen nach dem erfindungsgemäßen Verfahren bei Abbruch der Konzentrierung. Durch die Zirkulation der ionenhaltigen Lösung auf der Permeatseite konnte die finale Konzentration im Ausführungsbeispiel um bis zu 27 % gesteigert werden. Während der Konzentrierung gelangen durch den Konzentrationsgradienten im Ausführungsbeispiel auch Salzionen von der Permeat auf die Retentatseite. Die Menge ist jedoch im Vergleich zur Konzentrierung bei erhöhter Salzkonzentration in der Feedlösung deutlich geringer. Je nach gewählter Konzentration betrug die finale Leitfähigkeit des Retentats 4,5 mS/cm für 150 mM NaCl, 14,5 mS/cm für 1 M NaCl und 19,3 mS/cm für 2,5 M NaCl.

Für die Konzentrierung von Protein nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wurden verschiedene Salzlösungen auf der Permeatseite bei einer Startkonzentration von 500 mM zirkuliert. Prozessparameter und -Verlauf wurden wie zuvor gewählt.

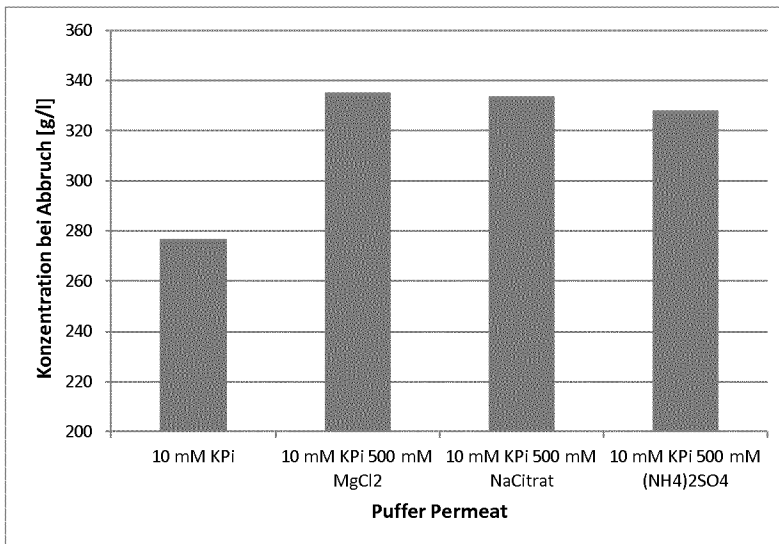


Abbildung 3

Abbildung 3 zeigt die Erhöhung der finalen Konzentration beim Abbruchkriterium (Permeatfluss $< 2,1 \text{ l}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$) bei Verwendung anderer Salzlösungen für die Permeatzirkulation.

Ausführungsbeispiel 2 „Konzentrierung von Rinderserumalbumin nach dem erfindungsgemäßen Verfahren bei erhöhten Transmembrandruck und unterschiedlichen Flachfilterkassette“

In dem Ausführungsbeispiel 2 wurde eine Flachfilterkassette mit anderen Abstandshaltern zur Konzentrierung von Rinderserumalbumin genutzt. Die Konzentrierung erfolgte wie im Ausführungsbeispiel 1 mit folgenden Unterschieden: Das Volumen des Retentattanks betrug 70 ml. Der Transmembrandruck wurde auf 2,4 bar eingestellt.

Während der Konzentrierung ohne Salzzirkulation wurde eine Endkonzentration von 324 g/l erreicht. Bei einer Konzentrierung mit Salzzirkulation (1 M Natriumchlorid) wurde Endkonzentration von 518 g/l erreicht. Die finale Leitfähigkeit der Retentatlösung betrug 15,7 mS/cm bei der Permeatzirkulation.

Weitere Merkmale und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden speziellen Beschreibung und den Zeichnungen.

Kurzbeschreibung der Zeichnungen

Es zeigen:

Figur 1: eine Seitenansicht im Schnitt eines als ein Flachfiltermodul ausgebildeten Filtermoduls,

Figur 2: eine schematische Darstellung einer Filtrationsvorrichtung mit einer Rezirkulation zwischen einem Retentattank und einem Retentatraum eines Filtrationsmoduls und mit einer Rezirkulation zwischen einem Sammel-tank und einem Permeatraum des Filtrationsmoduls und

Figur 3: eine schematische Darstellung einer Filtrationsvorrichtung mit einem Vorratsbehälter für eine zu konzentrierende Produktlösung und mit einem Sammel-tank für Permeat und Lösung erhöhter Kolligativität.

Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen

Eine Filtrationsvorrichtung 1 besteht im Wesentlichen aus einem Filtrationsmodul 2 mit einem Feedzufluss 3, einem Retentatabfluss 4 und einem Permeatraumabfluss 5.

Entsprechend dem Ausführungsbeispiel der Figur 1 ist das Filtrationsmodul 2 als ein Flachfiltermodul ausgebildet, bei dem ein Retentatraum 6 von einem Permeatraum 7 durch ein Filtermedium 8 getrennt ist. Der Retentatraum 6 ist einerseits mit dem Feedzufluss 3 und andererseits mit dem Retentatabfluss 4 verbunden. Der Permeatraum 7 ist mit einer Lösung 10 mit erhöhter Kolligativität befüllt. Die Lösung 10 mit der erhöhten Kolligativität kann dabei über den Permeatraumzufluss 9 in den Permeatraum 7 eingebracht werden. Der osmotische Druck der Lösung 10 mit erhöhter Kolligativität ist höher als der osmotische Druck einer in den Retentatraum 6 über den Feedzufluss 3 einzubringenden Produktlösung 11, die hochkonzentriert werden soll. Über den Retentatabfluss 4 wird konzentriertes Retentat 12 der Produktlösung 11 abgeführt. Durch das Filtermedium 8 hindurchtretendes Permeat 13 wird über den Permeatraumabfluss 5 zusammen mit der Lösung 10 abgeführt.

Entsprechend Figur 1 wird somit über den Feedzufluss 3 durch den Retentatraum 6, der einen Retentatkanal bildet, das Filtermedium 8 bedingt durch eine Druckdifferenz P zwischen dem Druck P_F des Feedzuflusses 3 und dem Druck P_R des Retentatabflusses 4 ($P = P_F - P_R$) überströmt. Als Filtermedium 8 zur Konzentrierung von Proteinen eignen sich je nach Molekülgröße besonders bevorzugt Ultrafiltrationsmembranen (z.B. aus Polyethersulfon oder regenerierter Cellulose) mit Abscheideraten von 1 – 1000 kDa. Bedingt durch eine Druckdifferenz, dem Transmembrandruck TMP, auf beiden Seiten des Filtermediums 8, nämlich den mittleren Druck im Retentatraum 6 $(P_F - P_R)/2$ und dem Druck P_P im Permeatraum 7 ergibt sich ein Transmembrandruck $TMP = (P + P_R)/2 - P_P$, wodurch ein Teil der Produktlösung 11 als Permeat 13 durch das Filtermedium 8 abfiltriert wird. Der nichtfiltrierte Anteil der Produktlösung 11 (Feed) verlässt das Filtrationsmodul 2 über den Retentatabfluss 4 als Retentat 12. Die Produktlösung 11, beispielsweise eine ionenhaltige Lösung (z.B. Natriumchlorid-Lösung), kann über den Permeatraumzufluss 9 kontinuierlich zugeführt werden. Gemeinsam mit dem Permeat 13 verlässt die Lösung 10 dann das Filtrationsmodul 2 über den Permeatraumabfluss 5. Je nach erfindungsgemäßer Ausführung ist das Retentat 12 der Filtermedium 8 über den Retentatraum 6 als auch das Permeat 13 mit der Lösung 10 über das Filtrationsmedium 8 im Permeatraum 7 sowohl einmalig über Strömen als auch rezirkuliert werden. Des Weiteren kann der Permeatraum 7 derart ausgelegt sein, dass durch einmalige Befüllung mit der Lösung 10 keine weitere Zuführung der Lösung 10 notwendig ist. Das erfindungsgemäße Verfahren lässt sich dabei unabhängig von der Ausbildung des Filtrationsmoduls 2 als Flachfilter-, Hohlfaser-, oder Wickelmodul, durchführen.

Entsprechend dem Ausführungsbeispiel der Figur 2 ist dem Filtrationsmodul 2 ein Retentattank 14 mit der zu konzentrierenden Produktlösung 11 vorgelagert. Der Retentattank 14 ist über eine Pumpe 15 mit dem Feedzufluss 3 des Filtrationsmoduls 2 verbunden. Zwischen dem Feedzufluss 3 und der Pumpe 15 ist ein Drucksensor 16 angeordnet. Der Retentatabfluss 4 des Filtrationsmoduls 2 ist über eine erste Rezirkulationsleitung 17 mit dem Retentattank 14 verbunden. In der ersten Rezirkulationsleitung ist ein erstes Ventil 23 geordnet. Dem Filtrationsmodul 2 ist ein Sammelbehälter 18 nachgeordnet. Der Permeatraum 7 des Filtrationsmoduls 2 ist seinem Permeatraumabfluss 5 über eine Sammelleitung 19 mit dem Sammelbehälter 18 verbunden. Der Sammelbehälter 18 ist über eine zweite Rezirkulationsleitung 20 mit dem Permeatraumzufluss 9 des Filtermoduls 2 verbunden. In der zweiten

Rezirkulationsleitung 20 ist eine Pumpe 21 angeordnet. Zwischen der Pumpe 21 und dem Permeatraumzufluss 9 ist ein Drucksensor 22 angeordnet. In der zweiten Rezirkulationsleitung 20 ist ein zweites Ventil 24 angeordnet.

Die zu konzentrierende Produktlösung 11 (Feed) befindet sich im Retentattank 14. Durch die Pumpe 9 wird die Produktlösung in den Retentatraum 6 des Filtrationsmoduls 2 befördert. Das Retentat 12 wird über die erste Rezirkulationsleitung 17 in den Retentattank 14 befördert. In dem Sammelbehälter 18 befindet sich die Lösung 10, die mit der Pumpe 21 in den Permeatraum 7 befördert werden kann. Entsprechend dem Ausführungsbeispiel von Figur 2 werden sowohl das Retentat 12 als auch das Permeat 13 einschließlich Lösung 10 zirkuliert. Über die Pumpenleistung der Pumpen 15, 21, über die Steuerung der Ventile 23, 24 und über die Drucksensoren 16, 22 können die entsprechenden Druckverhältnisse für die Tangentialflussfiltration durch eine nicht dargestellte Steuer- oder Regeleinheit gesteuert werden.

Entsprechend dem Ausführungsbeispiel der Figur 3 ist die Filtrationsvorrichtung 1' als geschlossenes System und ohne Rezirkulation des Retentats 12' ausgebildet. Die zu konzentrierende Produktlösung 11' wird von einem Vorratsbehälter 25 über die Pumpe 15' und den Feedzufluss 3' in den Retentatraum 6' des Filtrationsmoduls 2' gefördert. Das Filtermedium 8' trennt den Retentatraum 6' von dem Permeatraum 6'. Das Retentat 12' verlässt das Filtrationsmodul 2' über den Retentatabfluss 4' und das Ventil 26 als konzentrierte Produktlösung ohne Zirkulation. Auf der Permeatseite wird aus dem Sammelbehälter 18' die Lösung 10' mit erhöhter Kolligativität und das Permeat 13' mittels der Pumpe 21' über die Zirkulationsleitung 20' und den Permeatraumzufluss 9' in den Permeatraum 7' geleitet und zusammen mit dem Permeat 13' über die Sammelleitung 19' in den Sammelbehälter 18' gefördert. Der Sammelbehälter 18' ist dafür ausgelegt, sowohl die Lösung 10' als auch das Permeat 13' aufzunehmen. Über das Ventil 26, die Drucksensoren 16', 22' und die Pumpen 15', 21' kann der Transmembrandruck TMP gesteuert oder geregelt werden.

Natürlich stellen die in der speziellen Beschreibung diskutierten und in den Figuren gezeigten Ausführungsformen nur illustrative Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung dar. Dem Fachmann ist im Lichte der hiesigen Offenbarung ein breites Spektrum von Variationsmöglichkeiten an die Hand gegeben.

Bezugszeichenliste

1, 1'	Filtrationsvorrichtung
2, 2'	Filtrationsmodul
3, 3'	Feedzufluss
4, 4'	Retentatabfluss
5, 5'	Permeatabfluss
6, 6'	Retentatraum
7, 7'	Permeatraum
8, 8'	Filtermedium
9, 9'	Permeatraumzufluss
10, 10'	Lösung mit erhöhter Koll
11, 11'	Produktlösung
12, 12'	Retentat von 11
13, 13'	Permeat
14	Retentattank
15, 15'	Pumpe
16, 16'	Drucksensor
17	erste Rezirkulationsleitung
18, 18'	Sammelbehälter
19, 19'	Sammelleitung
20, 20'	zweite Rezirkulationsleitung
21, 21'	Pumpe
22, 22'	Drucksensor
23	erstes Ventil von 17
24	zweites Ventil von 20
25	Vorratsbehälter
26	Ventil

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer konzentrierten Produktlösung (11, 11') durch eine Tangentialflussfiltration, bei dem folgende Schritte durchgeführt werden:
 - a) Bereitstellen einer Filtrationsvorrichtung (1, 1') mit einem Filtrationsmodul (2, 2'), bei dem ein Retentatraum (6, 6') von einem Permeatraum (7, 7') durch ein Filtermedium (8, 8') getrennt ist,
 - b) Überströmen des Filtermediums (8, 8') auf der Retentatseite mit der aufzukonzentrierenden Produktlösung (11, 11'),
 - c) Abführen des Retentats (12, 12') aus dem Retentatraum (6, 6') über einen Retentatabfluss (4, 4'),
 - d) Abführen des Permeats aus dem Permeatraum (7, 7') über einen Permeatabfluss (5, 5'),dadurch gekennzeichnet,
dass in den Permeatraum (7, 7') eine Lösung erhöhter Kolligativität (10, 10') eingebracht wird, deren osmotischer Druck höher ist als der osmotische Druck der Produktlösung (11, 11') im Retentatraum (6, 6').
2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Produktlösung (11) einem Retentattank (14) einmalig oder batchweise oder kontinuierlich zugeführt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Retentat (12) zwischen dem Retentatraum (6) und dem Retentattank (14) mittels einer Pumpe (15) rezirkuliert wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Lösung erhöhter Kolligativität (10, 10') über einen Permeatraumzufluss (9, 9') dem Permeatraum (7, 7') zugeführt und zusammen mit dem Permeat (13, 13') über den Permeatraumabfluss (5, 5') abgeführt wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Lösung erhöhter Kolligativität (10, 10') und das Permeat (13, 13') einem
Sammelbehälter (18, 18') zugeführt werden.
6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Lösung erhöhter Kolligativität (10, 10') dem Permeatraum (7, 7')
kontinuierlich zugeführt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Lösung erhöhter Kolligativität (10, 10') und das Permeat (13, 13') zwischen
dem Permeatraum (7, 7') und dem Sammelbehälter (18, 18') über eine Pumpe
(21, 21') rezirkuliert werden.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet,
dass retentat- und permeatseitig eine Druckmessung und eine Drucksteuerung oder
alternativ eine Druckmessung und eine Druckregelung durchgeführt werden.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet,
dass als Produktlösung (11, 11') eine hochkonzentrierte Proteinlösung hergestellt
wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9,
dadurch gekennzeichnet,
dass als Lösung erhöhter Kolligativität (10, 10') eine ionenhaltige Lösung dem
Permeatraum (7, 7') zugeführt wird.
11. Verfahren nach Anspruch 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass als ionenhaltige Lösung eine Natriumchlorid-Lösung zugeführt wird.

12. Filtrationsvorrichtung (1, 1') zur Herstellung einer konzentrierten Produktlösung (11, 11') durch eine Tangentialflussfiltration mit einem Filtrationsmodul (2, 2'), bei dem ein Retentatraum (6, 6') von einem Permeatraum (7, 7') durch ein Filtermedium (8, 8') getrennt ist, wobei das Filtrationsmodul (2, 2') einen Feedzufluss (3, 3') zu dem Retentatraum (6, 6') und einen Retentatabfluss (4, 4') aus dem Retentatraum (6, 6') aufweist, und wobei das Filtrationsmodul (2, 2') einen Permeatabfluss (5, 5') aus dem Permeatraum (7, 7') aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass in den Permeatraum (7, 7') eine Lösung erhöhter Kolligativität (10, 10') eingebracht ist, deren osmotischer Druck höher ist als der osmotische Druck der in den Retentatraum (6, 6') einzubringenden Produktlösung (11, 11').
13. Filtrationsvorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Filtrationsmodul (2, 2') einen zusätzlichen Permeatraumzufluss (9, 9') in den Permeatraum (7, 7') aufweist, über den die Lösung mit erhöhter Kolligativität (10, 10') in den Permeatraum (7, 7') einbringbar ist.
14. Filtrationsvorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass im Feedzufluss (3, 3') zum Retentatraum (6, 6') und im Permeatraumzufluss (9, 9') zu dem Permeatraum (7, 7') hin jeweils eine Pumpe (21, 21') angeordnet ist.
15. Filtrationsvorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Filtrationsmodul (2, 2') ein Flachfiltermodul oder ein Hohlfasermodule oder ein Spiralwickelmodul ist.
16. Filtrationsvorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Filtermedium (8) mindestens eine mikroporöse Ultrafiltrationsmembran mit einem nominellen Abscheidegrad von 1kDa bis 1000 kDa und einer Dicke zwischen 25 bis 300 µm aufweist.

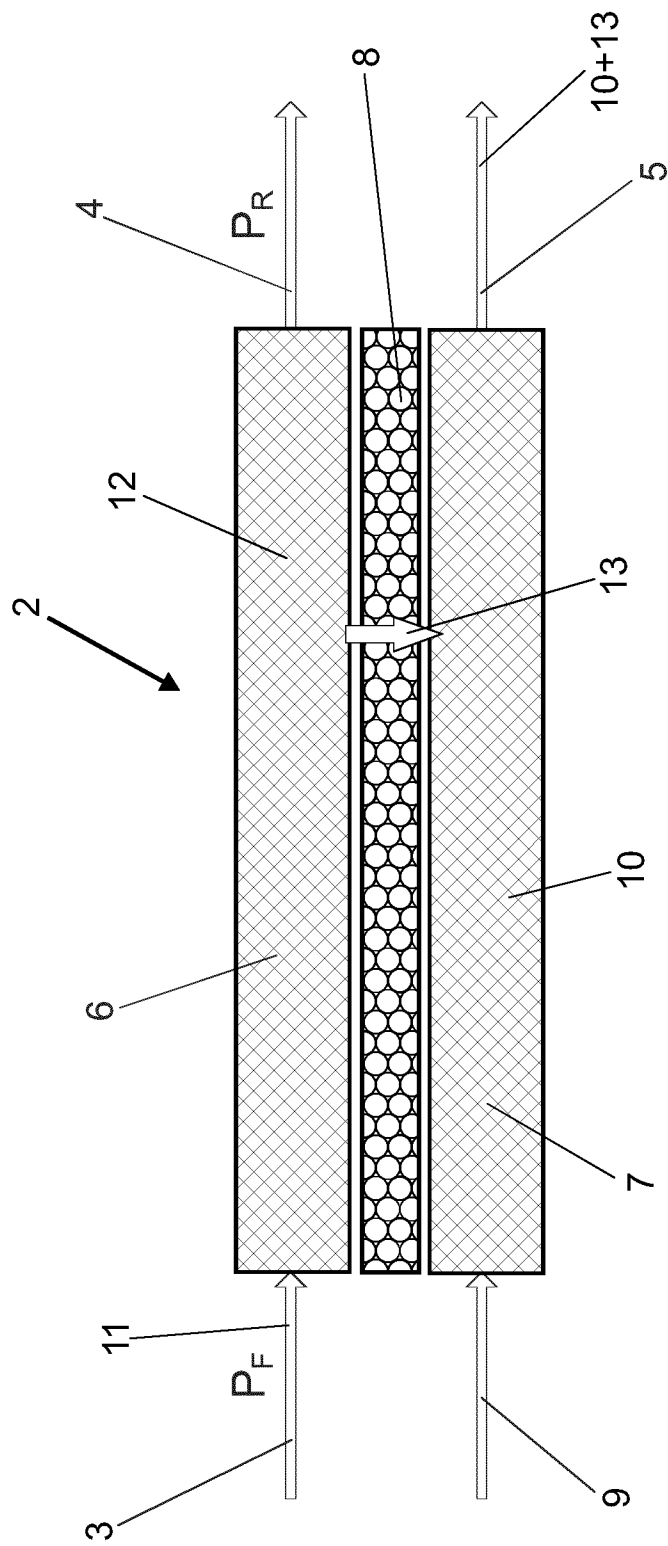


Fig. 1

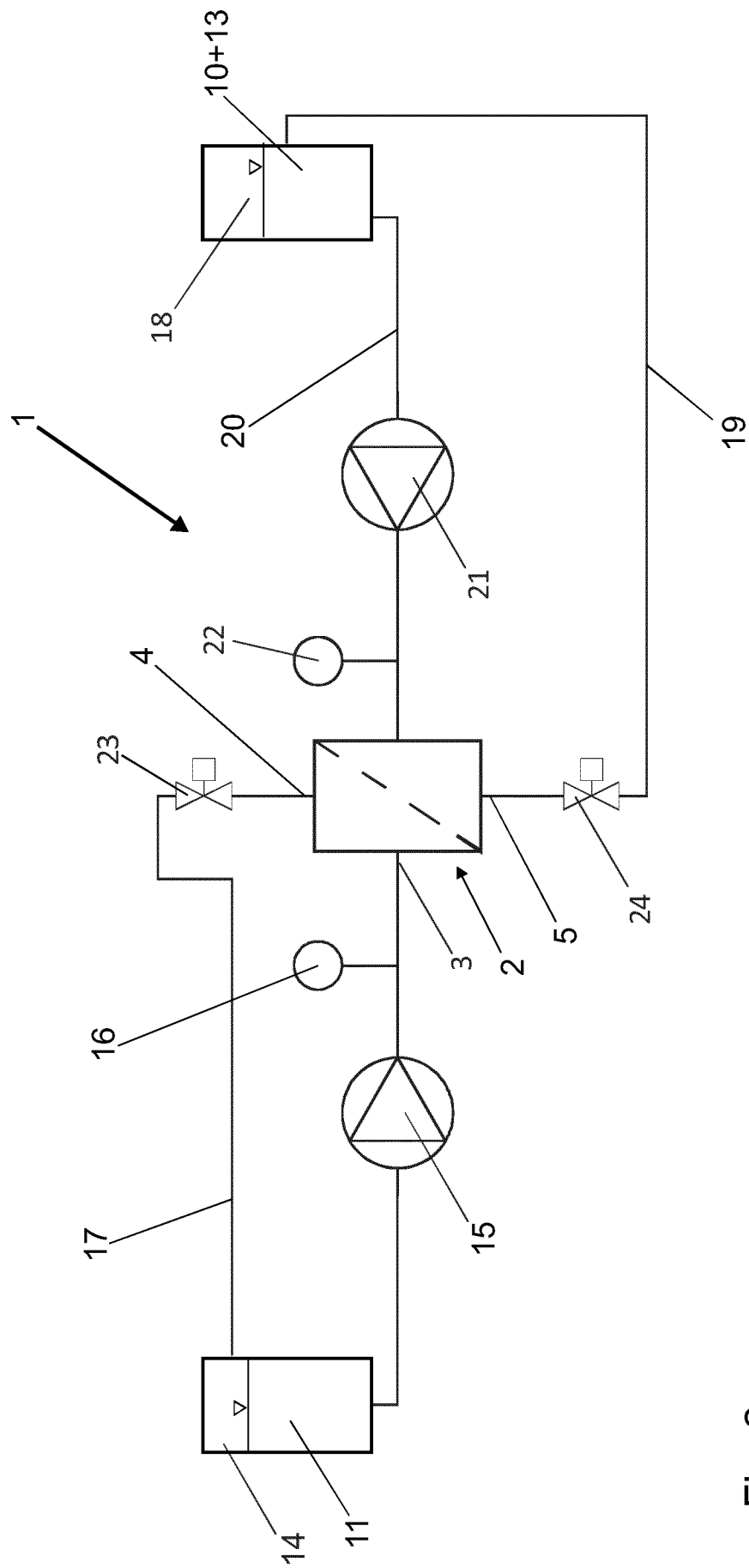


Fig. 2

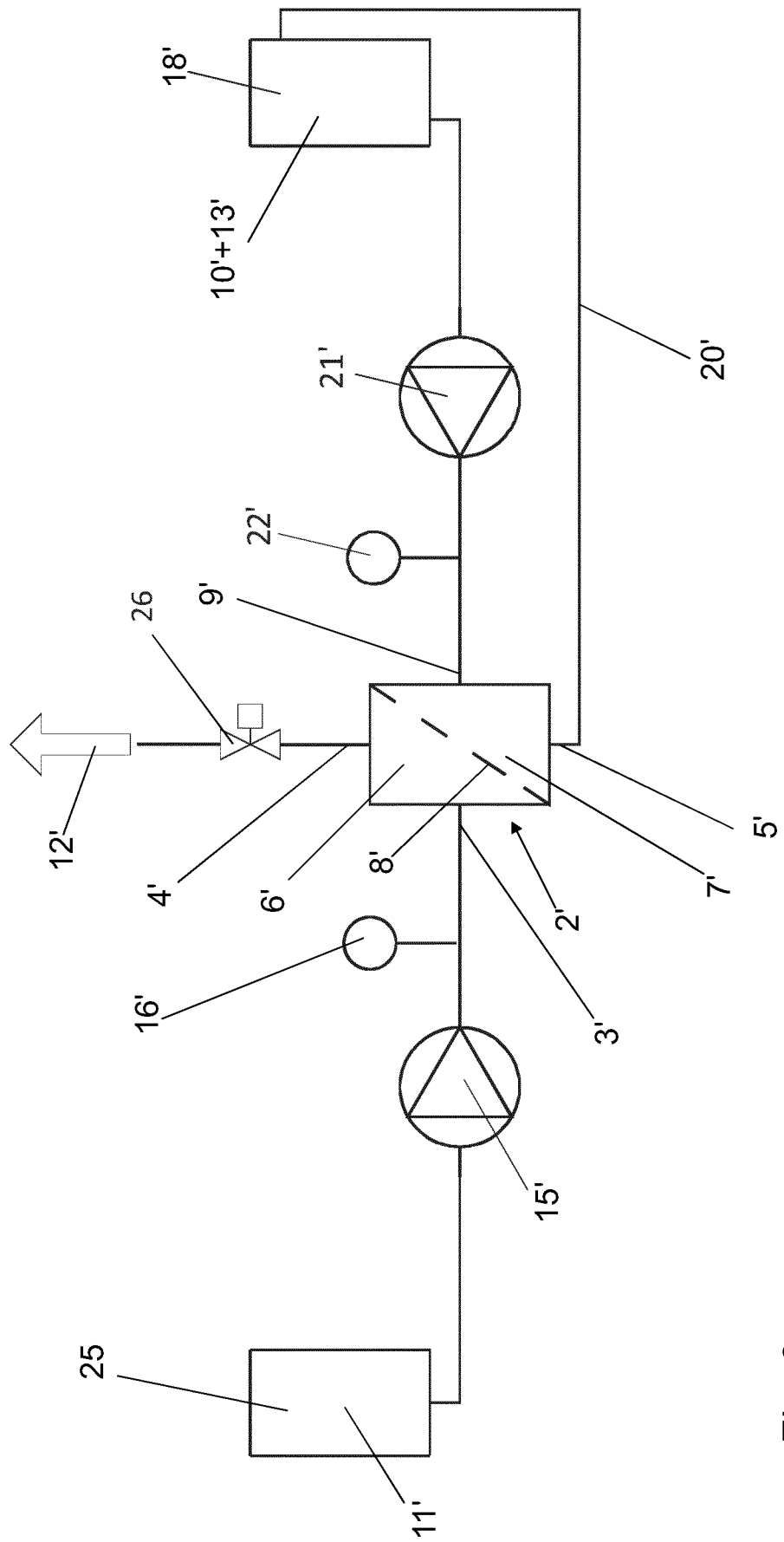


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/061809

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. B01D61/14 C07K1/34 B01D65/08
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)
B01D C07K

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/197496 A1 (PERREAULT MARK [US]) 8 September 2005 (2005-09-08)	12-16
A	paragraphs [0001] - [0003], [0128]; figures 3,8	1-11
A	----- US 5 238 574 A (KAWASHIMA NORIHIRO [JP] ET AL) 24 August 1993 (1993-08-24) column 9, lines 4-65; figure 8	1-16
X	----- JP S49 134576 A (N.A.) 25 December 1974 (1974-12-25) figures 1,2	1-15
	----- -/-	



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

15 September 2016

Date of mailing of the international search report

28/09/2016

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

Hennebrüder, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/061809

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 92/04970 A1 (GENENTECH INC [US]) 2 April 1992 (1992-04-02) page 5, line 37 - page 6, line 12; figures 7,8 page 4, lines 12-18 page 12, lines 6-14 -----	1-16
A	SARKAR ET AL: "Prediction of permeate flux during osmotic pressure-controlled electric field-enhanced cross-flow ultrafiltration", JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE, ACADEMIC PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 319, no. 1, 11 January 2008 (2008-01-11), pages 236-246, XP022418450, ISSN: 0021-9797, DOI: 10.1016/J.JCIS.2007.11.008 abstract 1. Introduction -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/061809

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005197496	A1	08-09-2005	AU 2005227064 A1 06-10-2005
		CA 2560930 A1 06-10-2005	
		EP 1732587 A2 20-12-2006	
		JP 2007526302 A 13-09-2007	
		KR 20060129530 A 15-12-2006	
		US 2005197496 A1 08-09-2005	
		WO 2005091801 A2 06-10-2005	
US 5238574	A	24-08-1993	DE 69123644 D1 30-01-1997
			DE 69123644 T2 17-04-1997
			EP 0463605 A1 02-01-1992
			PL 290803 A1 07-09-1992
			US 5238574 A 24-08-1993
JP S49134576	A	25-12-1974	NONE
WO 9204970	A1	02-04-1992	AT 119063 T 15-03-1995
			CA 2089663 A1 18-03-1992
			DE 69107855 D1 06-04-1995
			DE 69107855 T2 07-09-1995
			DK 0552192 T3 17-07-1995
			EP 0552192 A1 28-07-1993
			ES 2072017 T3 01-07-1995
			JP 3828143 B2 04-10-2006
			JP H06500730 A 27-01-1994
			JP 2003334425 A 25-11-2003
			LV 11283 A 20-06-1996
			US 5256294 A 26-10-1993
			US 5490937 A 13-02-1996
			WO 9204970 A1 02-04-1992

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. B01D61/14 C07K1/34 B01D65/08
 ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 B01D C07K

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2005/197496 A1 (PERREAU MARK [US]) 8. September 2005 (2005-09-08)	12-16
A	Absätze [0001] - [0003], [0128]; Abbildungen 3,8	1-11
A	US 5 238 574 A (KAWASHIMA NORIHIRO [JP] ET AL) 24. August 1993 (1993-08-24) Spalte 9, Zeilen 4-65; Abbildung 8	1-16
X	JP S49 134576 A (N.A.) 25. Dezember 1974 (1974-12-25) Abbildungen 1,2	1-15
	----- -/-	



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

15. September 2016

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28/09/2016

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

Hennebrüder, K

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 92/04970 A1 (GENENTECH INC [US]) 2. April 1992 (1992-04-02) Seite 5, Zeile 37 - Seite 6, Zeile 12; Abbildungen 7,8 Seite 4, Zeilen 12-18 Seite 12, Zeilen 6-14 -----	1-16
A	SARKAR ET AL: "Prediction of permeate flux during osmotic pressure-controlled electric field-enhanced cross-flow ultrafiltration", JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE, ACADEMIC PRESS, NEW YORK, NY, US, Bd. 319, Nr. 1, 11. Januar 2008 (2008-01-11), Seiten 236-246, XP022418450, ISSN: 0021-9797, DOI: 10.1016/J.JCIS.2007.11.008 Zusammenfassung 1. Introduction -----	1-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2016/061809

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
US 2005197496	A1	08-09-2005	AU	2005227064	A1	06-10-2005
			CA	2560930	A1	06-10-2005
			EP	1732587	A2	20-12-2006
			JP	2007526302	A	13-09-2007
			KR	20060129530	A	15-12-2006
			US	2005197496	A1	08-09-2005
			WO	2005091801	A2	06-10-2005

US 5238574	A	24-08-1993	DE	69123644	D1	30-01-1997
			DE	69123644	T2	17-04-1997
			EP	0463605	A1	02-01-1992
			PL	290803	A1	07-09-1992
			US	5238574	A	24-08-1993

JP S49134576	A	25-12-1974	KEINE			

WO 9204970	A1	02-04-1992	AT	119063	T	15-03-1995
			CA	2089663	A1	18-03-1992
			DE	69107855	D1	06-04-1995
			DE	69107855	T2	07-09-1995
			DK	0552192	T3	17-07-1995
			EP	0552192	A1	28-07-1993
			ES	2072017	T3	01-07-1995
			JP	3828143	B2	04-10-2006
			JP	H06500730	A	27-01-1994
			JP	2003334425	A	25-11-2003
			LV	11283	A	20-06-1996
			US	5256294	A	26-10-1993
			US	5490937	A	13-02-1996
			WO	9204970	A1	02-04-1992
