



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61L 2/00 (2020.01); A61L 2/04 (2020.01); A61L 2/10 (2020.01)

(21)(22) Заявка: 2017141168, 25.04.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.04.2016

Дата регистрации:
17.04.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
28.04.2015 EP 15165505.7

(43) Дата публикации заявки: 28.05.2019 Бюл. № 16

(45) Опубликовано: 17.04.2020 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 28.11.2017

(86) Заявка РСТ:
EP 2016/059169 (25.04.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/173982 (03.11.2016)

Адрес для переписки:
105064, Москва, а/я 88, ООО "Патентные
поверенные Квашнин, Сапельников и
партнеры"

(72) Автор(ы):

ШВАН Петер (DE),
ФЕСТЕР Андреа (DE),
ЛОБЕДАНН Мартин (DE)

(73) Патентообладатель(и):

Байер Акциенгезельшафт (DE)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2006039568 A1, 13.04.2006. US
2013236358 A1, 12.09.2013. WO 2010048192 A2,
29.04.2010. US 2009269250 A1, 29.10.2009. WO
2004103539 A2, 02.12.2004.

(54) СПОСОБ НЕПРЕРЫВНОЙ ВИРУСНОЙ ИНАКТИВАЦИИ В МИКРОРЕАКТОРЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к производству биофармацевтической и биологической продукции, и предназначено для вирусной инактивации потока продукта. Способ непрерывной вирусной инактивации подлежащего инактивации потока продукта в реакторе с малым гидравлическим диаметром от 0,01 до 6 мм включает следующие стадии: а) предоставление подлежащего инактивации потока продукта, б) установку условий вирусной инактивации посредством установки значения $pH \leq 4$, моющих средств, УФ-обработки или термической

обработки, с) введение в поток продукта несмешивающейся с ним разделительной среды для сегментации потока продукта, d) подачу сегментированного в с) потока продукта в образуемую реактором 1 зону пребывания и пропускание потока продукта через указанную зону в инактивирующих вирусы условиях, e) вытекание потока из зоны пребывания. На стадии б) значение pH потока продукта устанавливают на значение ≤ 4 , если подлежащий инактивации материал уже не обладает требуемым значением pH . Использование изобретения обеспечивает

возможность интегрирования вирусной
инактивации в непрерывный процесс переработки

без необходимости изменения технологического
режима. 2 з.п. ф-лы, 6 ил., 1 пр.

R U 2 7 1 9 3 6 3 C 2

R U 2 7 1 9 3 6 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61L 2/00 (2020.01); A61L 2/04 (2020.01); A61L 2/10 (2020.01)(21)(22) Application: **2017141168, 25.04.2016**(24) Effective date for property rights:
25.04.2016Registration date:
17.04.2020

Priority:

(30) Convention priority:
28.04.2015 EP 15165505.7(43) Application published: **28.05.2019 Bull. № 16**(45) Date of publication: **17.04.2020 Bull. № 11**(85) Commencement of national phase: **28.11.2017**(86) PCT application:
EP 2016/059169 (25.04.2016)(87) PCT publication:
WO 2016/173982 (03.11.2016)Mail address:
**105064, Moskva, a/ya 88, OOO "Patentnye
poverennye Kvashnin, Sapelnikov i partnery"**

(72) Inventor(s):

**SHVAN Peter (DE),
FESTER Andrea (DE),
LOBEDANN Martin (DE)**

(73) Proprietor(s):

Bajer Aktsiengezelshaft (DE)(54) **METHOD FOR CONTINUOUS VIRUS INACTIVATION IN MICROREACTOR**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to production of biopharmaceutical and biological products, and is intended for virus inactivation of product flow. Method for continuous viral inactivation of a product stream to be inactivated in a reactor with a small hydraulic diameter of 0.01 to 6 mm includes the following steps: a) providing a subject product inactivation, b) setting the viral inactivation conditions by setting the pH value of ≤ 4 , detergents, UV treatment or heat treatment, c) adding a separating medium

immiscible thereto for segmenting the product stream, d) feeding segmented into c) product stream into zone of stay formed by reactor 1 and passing product flow through said zone in conditions which inactivate viruses, e) flow of flow from zone of stay. At step b) product flow pH is set to value ≤ 4 if the material to be inactivated does not already have the required pH value.

EFFECT: use of the invention enables integration of viral inactivation into a continuous processing process without the need to change the process mode.

3 cl, 6 dwg, 1 ex

Изобретение относится к способу непрерывной вирусной инактивации в зоне пребывания.

Биофармацевтические производственные процессы требуют осуществления различных ортогональных операций для сокращения числа вирусов. Часто используемая технология инактивации (оболочковых) вирусов предусматривает контакт с кислотной средой.

Реализуемая в периодическом режиме вирусная инактивация при низком показателе рН является известным методом, часто используемым при биофармацевтическом производстве биологически активных веществ, например, антител (Sofer 2003, Virus Inactivation in the 1990s - and into the 21st Century, часть 4, BioPharm International). При этом подлежащий инактивации продукт в виде жидкости, потенциально содержащей активные вирусы, вводят в пригодный резервуар, посредством кислотного раствора устанавливают рН в области ≤ 4 , при необходимости гомогенизируют и в течение необходимого времени оставляют в покое. Вирусная инактивация происходит благодаря контакту вирусов с кислотным раствором, длительность которого зависит от конкретного продукта и технологии. Таким образом, все содержимое контейнера подвергается вирусной инактивации в течение почти одного и того же времени пребывания, а, следовательно, достигаемое в каждом жидкостном элементе резервуара сокращение числа вирусов также почти одинаково.

В случае если процесс производства биофармацевтической и биологической продукции, в частности, фармацевтических антител, подлежит осуществлению в непрерывном режиме, для вирусной инактивации потребовалось бы реализация необходимого времени контакта.

В соответствии с настоящей заявкой определение «непрерывная вирусная инактивация» означает, что подачу исходного потока в модуль вирусной инактивации и отвод потока продукта из указанного модуля осуществляют непрерывно.

Возможность непрерывной вирусной инактивации предоставляется благодаря облучению УФ-С-светом. В WO 2002038191, а также в EP 1339643 B1, EP 1464342 B1, EP 1914202 A1 и EP 1916224 A1 описано использование спиралеобразного контура пребывания, в котором подлежащий инактивации материал облучают УФ-С-светом, а, следовательно, инактивируют содержащиеся в нем вирусы. При пропускании жидкости через свернутую в спираль трубку на жидкость воздействует центробежная сила. Подобные центробежные силы индуцируют вторичные потоки (так называемые вихри Дина), что обуславливает более эффективное радиальное перемешивание подлежащего инактивации материала, а, следовательно, более равномерное облучение. Спиральной структурой, используемой согласно указанным выше литературным источникам, является прямая спираль с неизменным направлением ее оси. Использование спирали с прямой структурой при облучении УФ-С-светом для непрерывной вирусной инактивации при низких показателях рН непрактично, поскольку распределение времени пребывания при этом хотя и уже, чем при ламинарном течении в прямой трубке, однако все равно оказывается слишком широким. Кроме того, указанная геометрия вследствие сравнительно широкого распределения времени пребывания в случае вирусной инактивации при низком показателе рН потребовала бы использования устройства большого размера.

При ламинарном течении в трубе формируется параболический профиль скоростей с характерным широким распределением времени пребывания (фиг. 1). Поскольку максимальной скорости течения в центре трубы соответствует двукратная средняя скорость, тогда как скорость течения у стенок трубы равна нулю (эффект прилипания жидкости к стенкам), в подобных случаях наблюдается чрезвычайно широкое

распределение времени пребывания. При этом времена пребывания находятся в диапазоне от половинного значения среднего времени пребывания (обусловленного быстро текущими в центре трубы элементами жидкости) до бесконечного значения времени пребывания (обусловленного элементами жидкости, прилипающими вблизи стенок трубы). Поскольку, с одной стороны, для эффективной вирусной инактивации требуется минимальное время пребывания, а, с другой стороны, при характерных для низких значений pH длительных временах пребывания может быть причинен ущерб продукту (например, белку), инактивация в непрерывном режиме требует обязательной реализации узкого распределения времени пребывания. Замена ламинарного потока на турбулентный поршневой поток с характерным для него единым временем пребывания в данном случае представляется неприемлемой альтернативой. Для турбулентных потоков характерны высокие скорости течения. Вирусная инактивация при низком показателе pH, обычно реализуемая при длительных временах пребывания (например, от 60 до 120 минут), требует использования нерентабельных больших установок, в которых наблюдаются также значительные потери давления.

В международной заявке WO 1998/02237 предложено решение проблемы параболического профиля в непрерывно функционирующем трубчатом реакторе для осаждения продуктов из жидкой реакционной смеси, причем указанная проблема решается благодаря использованию режима сегментированного течения в трубчатом реакторе, в котором дискретные объемы реакционной смеси отделены друг от друга дискретными объемами несмешивающейся с реакционной смесью разделительной жидкости, и причем время пребывания реакционной смеси в трубчатом реакторе достаточно для осаждения. Дискретные объемы формируются в условиях поршневого течения, причем условия реакции в соответствующих объемах в основном идентичны, что позволяет получать в каждом из них одинаковый продукт.

Тюрке и другие (Organic Process Research & Development 2009. 13.1007-1013) описывают сегментированный процесс типа «жидкость/жидкость» или «жидкость/газ», реализуемый в непрерывном режиме в микроструктурированных реакторах для органического синтеза и получения продуктов в виде микрочастиц, например, многосоставных эмульсий и наночастиц, а также для полимеризации. Метод сегментированной фазы используют также во Фраунхоферском институте химической технологии (ICT) для разделения клеток. Кроме того, технику сегментированных фаз используют для отбора и анализа образцов при их транспортировке в системе Baychromat® (патент США US 2009/0178495).

Возможность использования условий поршневого потока или сегментированного течения применительно к процессам, требующим длительного и в то же время узкого распределения времени пребывания, например, к вирусной инактивации при низком показателе pH, до последнего времени не исследовалась и не упоминалась.

С учетом изложенного выше уровня техники в основу настоящего изобретения была положена задача предложить новое, простое и экономичное решение, позволяющее обеспечить необходимое время пребывания в зоне пребывания с пропускаемым через нее непрерывным потоком при узком распределении времени пребывания для непрерывной вирусной инактивации, в частности, осуществляемой при низком показателе pH.

Указанная задача согласно изобретению решается с помощью способа непрерывной вирусной инактивации подлежащего инактивации потока продукта в реакторе 1 с малым гидравлическим диаметром от 0,01 до 6 мм, предпочтительно от 0,5 до 3 мм, причем способ включает следующие стадии:

а) предоставление подлежащего инактивации потока продукта,

b) установку условий вирусной инактивации,

c) введение в поток продукта несмешивающейся с ним разделительной среды для сегментации потока продукта.

d) подачу сегментированного по пункту c) потока продукта в образуемую реактором 1 зону пребывания и пропускание потока продукта через указанную зону в инактивирующих вирусы условиях.

e) вытекание потока из зоны пребывания,

f) предпочтительно непрерывную сепарацию разделительной среды.

В предпочтительном варианте реактор, а также контактирующие с потоком продукта 10 элементы модуля, используемого для сегментации потока продукта, можно подвергать стерилизации, предпочтительно автоклавированию, обработке гамма-излучением или обработке газообразным этилен-оксидом, что позволяет эксплуатировать реактор при низком содержании микроорганизмов или даже в стерильных условиях.

Предпочтительным реактором является трубчатый реактор. Особенно 15 предпочтительно используют трубчатый реактор из одноразового материала, например, гибкую трубку, которую после употребления выбрасывают, что позволяет исключить необходимость мытья. При этом предпочтительно используют гибкую трубку, которая удовлетворяет соответствующим требованиям качества, например, гибкую трубку медицинского качества (фармакопея США, класс VI). Трубчатым реактором является, 20 например, гибкая трубка из силикона. Примерами подходящих гибких трубок, не ограничивающимися приведенным ниже перечнем, являются Phar-med®-BPT (силиконовая гибкая трубка), C-Flex-374® (гибкая трубка из термопласта) или Sanipure® фирмы Saint-Gobain Performance Plastics. На испытательной установке используют коммерчески доступную гибкую трубку из материала SaniPure® с внутренним диаметром 25 1,6 мм.

Трубчатый реактор по его длине может обладать любой геометрической формой, то есть может представлять собой прямую, витую или искривленную трубку при условии отсутствия перегибов. Предпочтительным является трубчатый реактор, который 30 занимает мало места. В типичных случаях трубчатый реактор поддерживается опорной структурой. Так, например, его наматывают на рамы, которые одна над другой закреплены на стойке, причем рамы могут быть круглыми или многогранными. Возможным является также спиральное наматывание трубчатого реактора вокруг одной или нескольких стоек. В случае УФ-инактивации стойка может быть снабжена ультрафиолетовой лампой, а трубчатый реактор может быть проницаем для 35 ультрафиолета. Посредством нагревания опорной структуры в трубчатом реакторе можно устанавливать также условия, необходимые для термической вирусной инактивации. Кроме того, для термической инактивации намотанные структуры можно помещать в жидкостную баню, чтобы подобным образом можно было обеспечить резкое изменение температуры.

40 В качестве альтернативы можно использовать трубчатый реактор, который образован уложенными друг на друга одной или несколькими пластинами, в частности, полимерными пластинами, в которых имеется канал с впускным и выпускным отверстиями. Подобный пластинчатый реактор включает несколько пластин, причем впускное и выпускное отверстия средних пластин позиционированы таким образом, 45 чтобы в результате укладки пластин в стопу образовался сквозной канал необходимой длины. Канал по длине также обладает любой геометрической формой, то есть может быть прямым, витым или искривленным.

Реактор 1 в типичных случаях обладает круглым или овальным поперечным сечением,

однако он может обладать также многогранным поперечным сечением.

На стадии а) выполняют предоставление потока жидкости, который может содержать как продукт, так и потенциально присутствующие подлежащие инактивации вирусы.

В качестве устанавливаемых на стадии b) условий возможной вирусной инактивации следует упомянуть низкий показатель pH (предпочтительно ≤ 4), использование моющих средств, обработку ультрафиолетом или термическую обработку.

Показатель pH потока продукта на стадии b) предпочтительно устанавливают в области ≤ 4 (если подлежащий инактивации материал уже не обладает требуемым значением pH). Показатель pH потока продукта обычно контролируют посредством датчика, находящегося перед входом в устройство для вирусной инактивации (фиг. 8). Регулирование обычно не является функцией указанного датчика pH. Регистрируемый датчиком pH сигнал служит лишь для контроля процесса. Показатель pH подлежащего инактивации раствора можно устанавливать в области ≤ 4 , например, посредством добавления раствора HCl. Раствор HCl в типичных случаях подают в зону входа устройства для вирусной инактивации. После реализации стадии e) или f) показатель pH с целью завершения вирусной инактивации обычно устанавливают выше 4 посредством основания, например, раствора гидроксида натрия (NaOH). Нейтрализацию можно осуществлять в виде периодической операции или в виде непрерывного производственного процесса, а, следовательно, нейтрализация может быть включена в периодический или непрерывный процесс в качестве его составной части.

В качестве разделительной среды в соответствии с предлагаемым в изобретении способом используют несмешивающуюся с потоком продукта фазу. Разделительной средой предпочтительно является масло или газ, например, воздух, диоксид углерода или азот, предпочтительно газ, особенно предпочтительно азот, что обусловлено его реакционной инертностью по отношению к потоку продукта и низкой растворимостью в водном потоке продукта.

Для введения разделительной среды и сегментации потока продукта на стадии c) реактор помимо входа 4 в типичных случаях имеет обычно выполненный в виде тройника вход 6 для разделительной среды, к которому подключено средство для пульсирующей подачи разделительной среды, которым является либо регулируемый открывающийся клапан с присоединенной к нему нагнетательной линией, либо насос (фиг. 3). Сегментацию выполняют, например, посредством насоса с частотой пульсации от 0,1 до 200 в минуту.

Пропускаемый через реактор объемный поток обычно составляет от 1 до 1000 л/мин, предпочтительно от 10 до 100 мл/мин.

В качестве альтернативы пульсирующей подаче разделительную среду можно непрерывно подавать посредством мембраны. В данном варианте осуществления изобретения для сегментации потока продукта используют модуль, включающий одно или несколько полых волокон с гидрофобной стенкой, через которую разделительную среду вводят в поток продукта. Можно использовать также модуль, включающий полые волокна с гидрофильной стенкой, причем разделительная среда непрерывно перемещается в просвете полых волокон, а поток продукта вводят через стенку этих волокон. Предпосылка реализации данного второго варианта заключается в том, что поры полых волокон пропускают продукт. Использование мембранной сегментации в общем случае предполагает отсутствие негативного влияния условий вирусной инактивации на необходимые свойства мембраны. В связи с этим при использовании моющих средств применение тройника является предпочтительным.

Возможной является также химическая подача разделительной среды, например,

CO₂, в частности если допускается инактивирующее вирусы условие варьирования показателя рН.

Посредством подобной сегментации обычно формируют объемы потока продукта, составляющие от 0,1 до 100 мл, расстояниям между которыми соответствуют объемы от 0,1 до 10 мл.

Минимальная длина сегмента, в частности, сегмента разделительной среды, обычно соответствует утроенному внутреннему диаметру реактора. Предпочтительная максимальная длина сегмента соответствует пятой части зоны пребывания.

Благодаря капиллярному эффекту и поверхностному натяжению в реакторе обеспечивают сегментацию фаз, в результате которой два сегмента одной фазы оказываются отделены друг от друга сегментом другой фазы. При этом возможность обратного перемешивания двух сегментов одной и той же фазы сводится к минимуму, а также чрезвычайно сильно сужается распределение времени пребывания для системы в целом.

Можно считать, что отдельные транспортируемые сегменты потока продукта (объемы потока продукта) являются миниатюрными инактивационными резервуарами, которые постоянно полностью опорожняются и лишь в минимальной степени смешиваются друг с другом.

На стадии d) поток продукта обычно подают в реактор и транспортируют через него посредством насоса со скоростью от 0,1 до 1000 мл/мин, предпочтительно от 1 до 100 мл/мин, особенно предпочтительно от 10 до 100 мл/мин. На данной стадии реализуют необходимое время контакта (время пребывания) в инактивирующих вирусы условиях, в частности, контакта кислотного раствора с возможно имеющимися вирусами. Время пребывания достаточно для инактивации вирусов без слишком сильного ущерба для продукта. Время пребывания, которое обычно экспериментально определяют, реализуя процесс в периодическом режиме, прежде чем осуществить превращение в непрерывном режиме, в типичных случаях составляет от 30 минут (для чувствительных к рН продуктов) до 10 часов (для менее чувствительных продуктов). Необходимое время пребывания, а также максимальное время пребывания зависят от продукта.

Максимальное время пребывания обычно оптимизируют таким образом, чтобы продукту был причинен минимальный ущерб и потребность в последующей реализации дополнительных операций очистки продукта была сведена к минимуму.

Расчетными параметрами предлагаемого в изобретении способа являются следующие:

- внутренний диаметр d_i , трубки реактора,

- длина трубки L , причем длину трубки L и ее внутренний диаметр согласуют с размерами общей установки/пропускной способностью установки таким образом, чтобы при соответствующем применении было обеспечено требуемое время пребывания,

- необходимый объемный расход, объем потока продукта, объем разделительной среды и частота пульсации.

Непрерывную сепарацию разделительной среды обычно осуществляют посредством сепаратора, принцип действия которого основан на гравитации, центробежной силе или мембранном эффекте.

В случае если в качестве разделительной среды используют газ, объемный поток обычно подвергают непрерывной дегазации. Для этого можно использовать воздушную ловушку, клапан для выпуска воздуха или предпочтительно модуль мембранной дегазации.

В случае если производственный процесс требует выполнения одной или нескольких настроек показателя рН, устройство для вирусной инактивации обычно соединяют с

блоком установки показателя рН. Обычно используют два блока установки показателя рН, один из которых служит для выполняемой перед инактивацией настройки показателя рН потока продукта в области ≤ 4 , в то время как другой блок используют для нейтрализации потока продукта после инактивации.

5 В случае если устройство для вирусной инактивации интегрировано в непрерывный производственный процесс, предпочтительно используют один или несколько блоков установки показателя рН, в которых поток продукта протекает через рециркуляционный контур. На фиг. 8 в качестве примера, не ограничивающего объем изобретения, показана вирусная инактивация и последующая нейтрализация. Насос M0503 подает поток
10 продукта в контейнер B0502, в котором показатель рН после вирусной инактивации устанавливают на уровне 4. Рециркуляционный насос M0504 транспортирует содержимое контейнера B0502 через рециркуляционный контур, в котором рН-датчик рН0502 измеряет рН потока продукта. В гидравлически благоприятном месте позади датчика рН0502 добавляют средство приведения показателя рН в надлежащее соответствие
15 (для регулирования рН). Эту операцию выполняют посредством установки числа оборотов насоса M0505.

В соответствии с предлагаемым в изобретении способом подлежащим инактивации потоком продукта обычно является раствор из биореактора или хроматографической колонки, в частности, раствор белка или пептида, например, раствор антител.

20 Техническим преимуществом предлагаемой в изобретении непрерывной вирусной инактивации по сравнению с известной из уровня техники вирусной инактивацией, обычно выполняемой в периодическом режиме, является возможность ее интегрирования в непрерывный процесс переработки, называемый также «последовательной переработкой», без необходимости изменения технологического режима. Речь при этом
25 идет об отсутствии необходимости замены периодического режима осуществления технологического процесса на непрерывный режим и обратной замены, то есть общую «последовательную переработку», соответственно общий производственный процесс (предыдущий и последующий) можно осуществлять непрерывно. Кроме того, непрерывную вирусную инактивацию можно легче комбинировать с непрерывной
30 стадией технологического процесса нежели с периодическим технологическим процессом.

Ниже изобретение более подробно рассмотрено на примере предпочтительных вариантов его осуществления со ссылкой на прилагаемые к описанию чертежи и примеры, не ограничивающие объем изобретения. Варианты осуществления изобретения можно любым образом комбинировать друг с другом, если из контекста не вытекает
35 однозначный противоположный вывод.

Обозначения позиций:

1 изогнутая и/или свернутая в спираль трубка или шланг.

2 противоположное направление и/или изгиб 2 оси спирали h с углом α в диапазоне от 45° до 180° ,

40 3 рама,

4 вход,

5 выход,

6 фиксирующая опора,

7 основание.

45 8 линия потока продукта.

В верхней части фиг. 1 показан параболический профиль ламинарного течения через трубу (продольный разрез трубы). В нижней части фиг. 1 показаны линии одинаковых скоростей ламинарного течения через трубу в направлении потока (поперечное сечение

трубы):

- а стенка трубы,
- б осевое направление течения через трубу,
- с радиальное направление,
- д линии одинаковых скоростей течения в направлении потока.

На фиг. 2 показан принцип сегментации.

На фиг. 3 показано альтернативное средство для пульсирующей подачи разделительной среды, присоединенное к трубчатому реактору.

На фиг. 4 показана технологическая схема вирусной инактивации с последующим адаптированием показателя рН, причем устройство для вирусной инактивации представлено лишь схематически.

На фиг. 5 показана многогранная рама для наматывания реакторной трубки.

На фиг. 6 показано несколько смонтированных на стойке рам.

Пример 1

Для экспериментальных исследований выбирают гибкую трубку с внутренним диаметром 1,6 мм. Трубчатый реактор наматывают на рамы со следующими размерами: диаметр рамы 63 мм, длина наружного края рамы 195 мм. Рамы обладают показанным на фиг. 5 конструктивным исполнением и смонтированы на стойке, как показано на фиг. 6.

На каждую консоль всегда наматывают 11 витков с минимальным расстоянием друг от друга. Длина используемой для каждой рамы гибкой трубки при условии постоянного числа витков на каждой консоли пропорциональна диаметру рамы.

При этом выход верхней рамы соединен со входом расположенной ниже рамы таким образом, чтобы навиваемая гибкая трубка проходила по рамам сверху вниз. В качестве альтернативы она может проходить также снизу вверх или по горизонтали. Объемный поток, пропускаемый через испытательное устройство, составляет около 3 мл/мин.

Опыты по измерению времени пребывания в устройстве для непрерывной вирусной инактивации осуществляют посредством УФ-измерения на выходе из системы.

В качестве индикатора используют раствор витамина В12 концентрацией 0,25 г/л, поскольку витамин В12 поглощает УФ-излучение с длиной волны 280 нм, а, следовательно, пригоден для использования в качестве индикатора.

Сначала устройство промывают дистиллированной водой. В момент времени k на входе в устройство для вирусной инактивации переключаются на подачу раствора индикатора и приступают к регистрации измеряемого УФ-датчиком сигнала (следовательно, задают ступенчатую функцию раствора индикатора в системе). В случае если УФ-сигнал на выходе из системы соответствует УФ-сигналу раствора индикатора, опыты могут быть завершены, поскольку начиная с этого момента времени вся система заполнена раствором индикатора, а, следовательно, реакция системы на ступенчатую функцию полностью зарегистрирована.

Выполненные в соответствии с данной заявкой работы стимулированы согласно договору о финансовой помощи „Bio.NRW: MoBiDiK - Modulare Bioproduktion - Disposable und Kontinuierlich" в рамках Европейского фонда регионального развития (EFRE).

(57) Формула изобретения

1. Способ непрерывной вирусной инактивации подлежащего инактивации потока продукта в реакторе 1 с малым гидравлическим диаметром от 0,01 до 6 мм, который включает следующие стадии:

- а) предоставление подлежащего инактивации потока продукта,

б) установку условий вирусной инактивации посредством установки значения $pH \leq 4$,
моющих средств, УФ-обработки или термической обработки,

с) введение в поток продукта несмешивающейся с ним разделительной среды для
сегментации потока продукта,

5 д) подачу сегментированного в с) потока продукта в образуемую реактором 1 зону
пребывания и пропускание потока продукта через указанную зону в инактивирующих
вирусы условиях,

е) вытекание потока из зоны пребывания,

10 причем на стадии б) значение pH потока продукта устанавливают на значение ≤ 4 ,
если подлежащий инактивации материал уже не обладает требуемым значением pH .

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что подлежащий инактивации раствор является
раствором макромолекул, предпочтительно раствором белка или пептида, особенно
предпочтительно раствором антител.

15 3. Способ по п. 1 или 2, дополнительно включающий стадию f), причем на стадии f)
осуществляют непрерывную сепарацию разделительной среды.

20

25

30

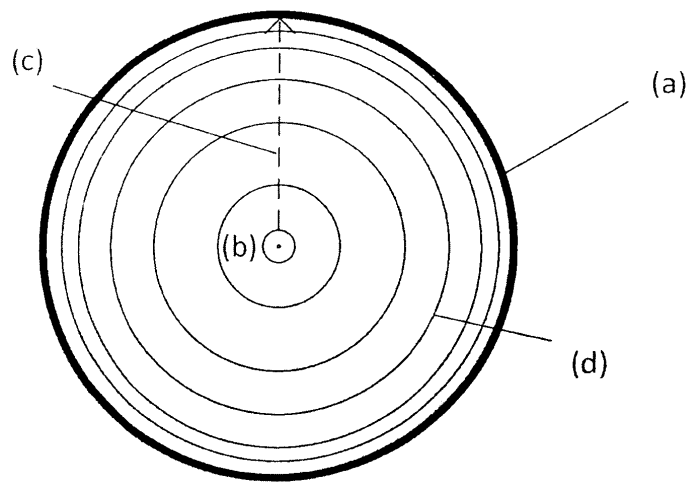
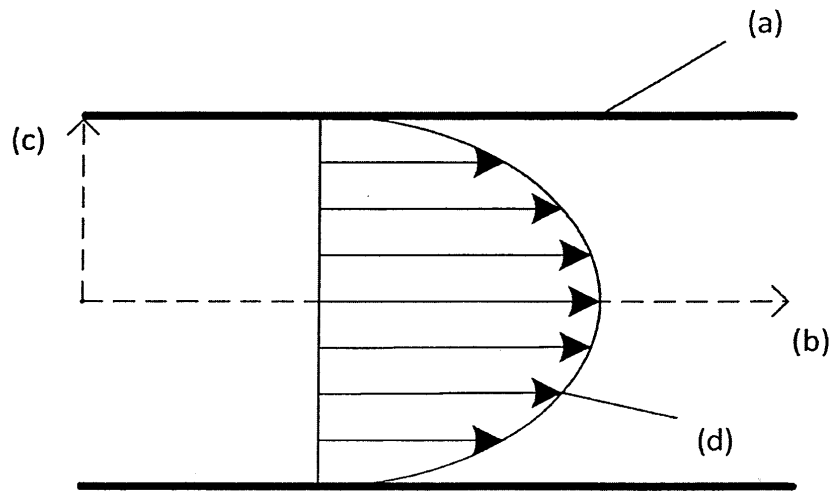
35

40

45

1

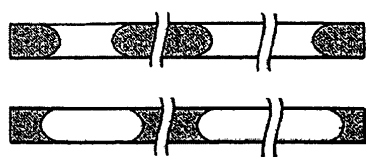
1/5



Фиг. 1

2

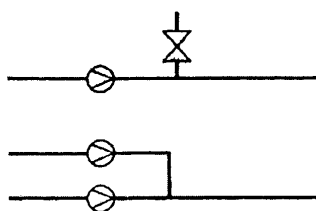
2/5



Сегментированное течение при гидрофобных
поверхностях

Сегментированное течение при гидрофильных
поверхностях

Фиг. 2

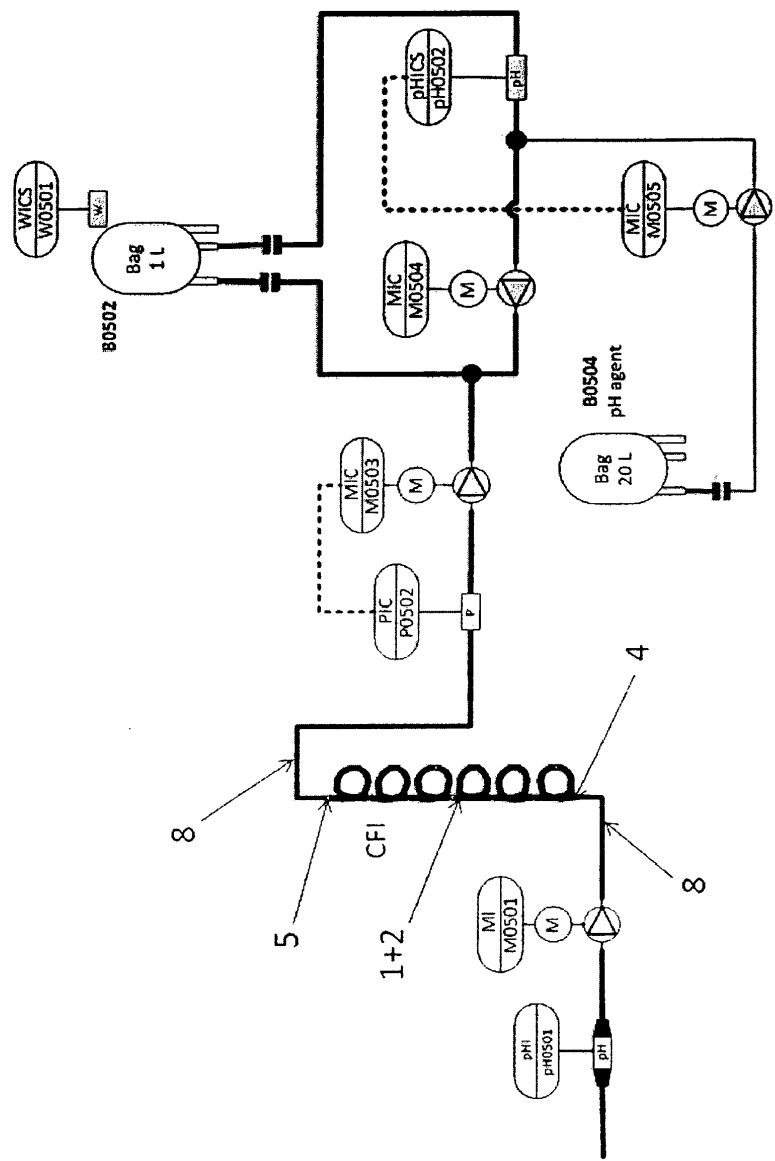


Подача газа посредством регулируемого
клапана

Подача газа посредством регулируемого насоса

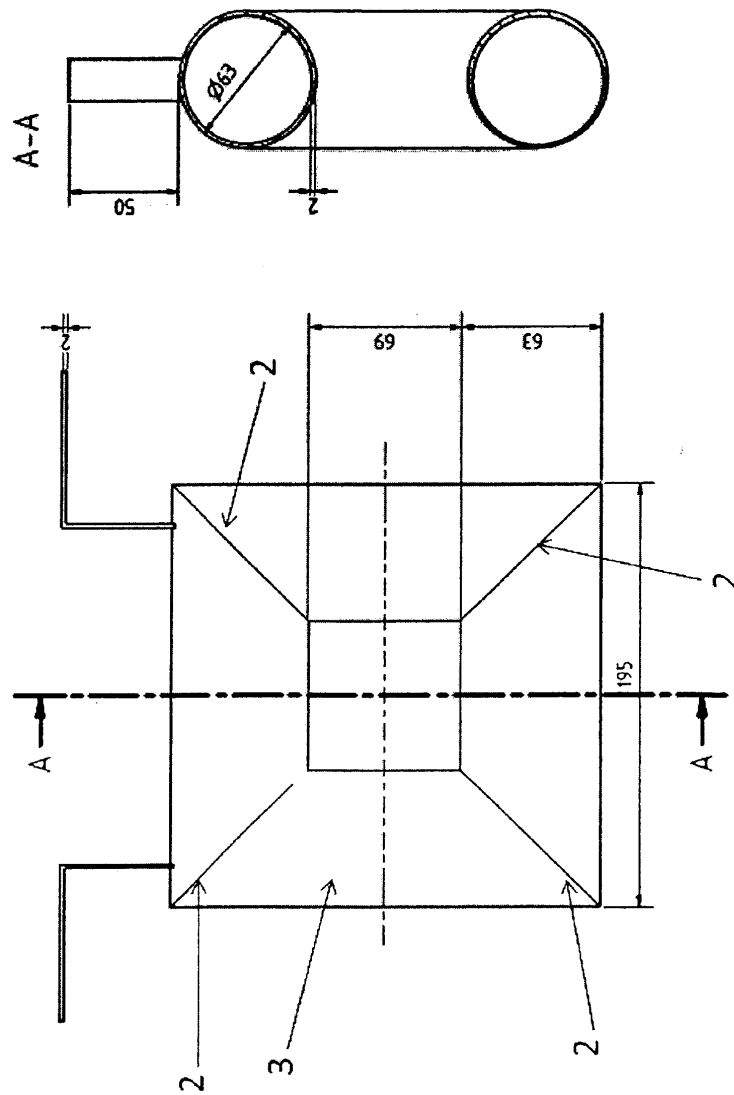
Фиг. 3

3/5



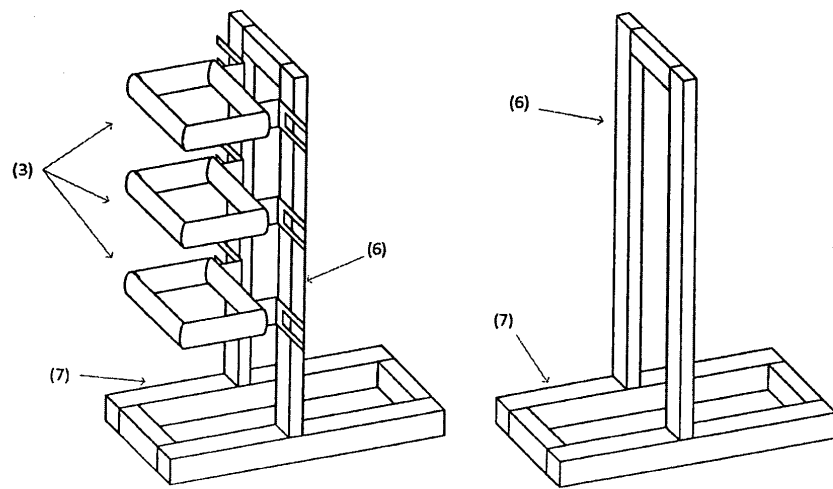
Фиг. 4

4/5



Фиг. 5

5/5



Фиг. 6