

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 468**

51 Int. Cl.:

C12M 1/36 (2006.01)
G05D 7/06 (2006.01)
G05B 11/42 (2006.01)
G05B 13/02 (2006.01)
C12M 1/00 (2006.01)
C07K 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2016 PCT/EP2016/060369**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2016 WO16180798**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2016 E 16722163 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3294856**

54 Título: **Sistema de control del proceso de regulación y control de una planta de estructura modular para la producción de productos biofarmacéuticos y biológicos macromoleculares**

30 Prioridad:

13.05.2015 EP 15167538

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.05.2020

73 Titular/es:

**BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (100.0%)
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen, DE**

72 Inventor/es:

**SCHWAN, PETER;
LOBEDANN, MARTIN y
BERNSHAUSEN, JENS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 760 468 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema de control del proceso de regulación y control de una planta de estructura modular para la producción de productos biofarmacéuticos y biológicos macromoleculares

5 En el presente documento se describe una planta de producción de estructura modular para la producción y/o
tratamiento continuo de productos biofarmacéuticos, a un procedimiento implementado en ordenador para el control
del proceso de la planta de estructura modular para la producción de productos biofarmacéuticos y biológicos
macromoleculares, en particular de proteínas, por ejemplo anticuerpos monoclonales, vacunas, ácidos nucleicos
10 como ADN, ARN y plásmidos y sus derivados. Los productos farmacéuticos muy reglamentados demandan gran
inversión de tiempo y esfuerzo técnico y personal para la provisión de biorreactores purificados y esterilizados y para
asegurar un producto libre de gérmenes. Para evitar de forma segura contaminaciones cruzadas al cambiar de
producto en una planta multipropósito o entre dos lotes de producto, es necesaria, además de la purificación, una
validación de la purificación muy compleja, que en caso de una adaptación del proceso puede ser necesario repetir.

15 Esto se cumple tanto para el procesamiento aguas arriba (upstream-processing USP), es decir, la producción de
productos biológicos en un biorreactor, como para el procesamiento aguas abajo (downstream-processing DSP), es
decir la purificación de los productos de fermentación.

20 La pérdida de aprovechamiento de los reactores, condicionada por los procedimientos de preparación puede
deberse a la disponibilidad del reactor, en particular cuando los periodos de uso son breves y se cambia
frecuentemente de producto. En el procesamiento aguas abajo, los productos biotecnológicos son afectados, por
ejemplo, por los pasos del proceso de producción de los medios y la fermentación, y en el procesamiento aguas
arriba, por la solubilización, congelación, descongelación, ajuste de pH, separación de productos, por ejemplo por
cromatografía, precipitación o cristalización, por cambio de solución amortiguadora y la desactivación del virus.

Para poder satisfacer una realimentación rápida y flexible de la planta de producción con conservación de una
máxima limpieza y ausencia de gérmenes, el mercado se inclina con interés constante y creciente por una
producción continua, preferentemente con tecnologías desechables.

25 El documento WO2012/078677 describe un procedimiento y una planta para el tratamiento continuo de productos
biofarmacéuticos por cromatografía y su integración en una planta de producción, en particular de un sistema
desechable. Si bien el documento WO2012/078677 ofrece propuestas para una producción continua de productos
biofarmacéuticos y biológicos, en la práctica, la solución revelada no resulta suficiente. En el documento
WO2012/078677 se describe, en particular, el uso de recipientes (= bags) alternando entre unidades sucesivas.
30 Aunque el documento WO2012/078677 revela que el proceso continuo debe ser controlado (regulado), los autores
no ofrecen datos de cómo debe realizarse este control. Tampoco se detalla una regulación. Los recipientes
utilizados se definen exclusivamente en cuanto a su capacidad con respecto al tamaño del lote y en caso dado, a su
calidad de mezclado y no en cuanto al volumen de la solución amortiguadora para permitir una regulación continua
del proceso. Por lo tanto, en el documento WO2012/078677 no se revela ni se puede deducir la utilización de los
35 recipientes en la regulación, especialmente no se revela una supervisión de cada volumen de solución
amortiguadora por un sensor.

40 El documento WO2914/137903 describe una solución para la producción continua integrada de una sustancia
proteica en una planta de producción que comprende columnas para llevar a cabo los pasos de la producción, que
están conectadas en serie. El documento WO2914/137903 revela que en el proceso continuo la corriente de
producto es regulada de manera ideal, de manera que dentro de lo posible, cada paso o cada unidad funciona
simultáneamente a una velocidad de transporte similar, a fin de minimizar el tiempo de producción. El documento
WO2914/137903 revela la utilización de recipientes entre unidades sucesivas que pueden contener la corriente de
producto por un tiempo determinado. Sin embargo, no se describen en cuanto a sus propiedades de regulación. Por
lo tanto no se revela ni se puede deducir la utilización de los volúmenes de los recipientes en la regulación,
45 especialmente no se revela una supervisión de cada volumen de solución amortiguadora por un sensor.

50 El documento EP 2 682 168 A1 revela una planta de producción para la producción continua de productos
biofarmacéuticos que, por ejemplo mediante el uso de menos depósitos de compensación, permitirá un proceso de
producción continuo, más eficiente que la planta que se describe en el documento WO2012/078677. Parámetros del
proceso tales como, por ejemplo, la velocidad de flujo, se supervisarán y controlarán por sensores. Sin embargo, no
se revela una supervisión de cada volumen de solución amortiguadora por un sensor.

El documento DE 10 2013 212540 A1 describe una instalación de producción (cromatografía) con control basado en
volumen con velocidad de flujo variable, usándose bombas y depósitos de compensación. No se revela una
supervisión de cada volumen de solución amortiguadora por un sensor.

55 Un procedimiento para la producción de productos biofarmacéuticos y biológicos comprende habitualmente los
siguientes pasos de producción, que en general se conectan entre sí como sigue:

A. Aguas arriba

1. Cultivo por perfusión
 2. Sistema de retención de células
- una alternativa de los Pasos 1 y 2 es un cultivo por lote alimentado.

B. Aguas abajo

- 5
3. Separación de células
 4. Cambio de solución amortiguadora o de medio, preferentemente con concentración
 5. Reducción de cargas biológicas (bioburden), preferentemente con filtro estéril
 6. Cromatografía de captura

Habitualmente se llevan a cabo otros pasos para la purificación de la corriente del producto, en particular:

- 10
7. Desactivación de virus
 8. Neutralización
 9. Opcionalmente otra reducción de cargas biológicas (con filtro estéril)

En vista de los elevados estándares de calidad en la producción de productos biofarmacéuticos, habitualmente siguen además otros pasos:

- 15
10. Purificación cromatográfica intermedia y fina
 11. Reducción de cargas biológicas, por ejemplo con filtro estéril
 12. Filtración de virus
 13. Cambio de solución amortiguadora y preferentemente concentración
 14. Filtración con filtro estéril.

20 Una planta de producción en el sentido de lo descrito en el presente documento comprende unidades conectadas en serie entre sí para llevar a cabo al menos dos pasos aguas abajo y/o pasos aguas arriba, en los que pueda ser transportada una corriente de producto. Tal como se describe, las unidades son apropiadas para llevar a cabo de manera continua o semicontinua un paso y pueden ser accionadas con una corriente de producto continua.

25 En el sentido de la solicitud, se entiende por procedimiento continuo cualquier proceso para llevar a cabo al menos dos pasos del proceso en serie, en el cual la corriente de salida de un paso inmediatamente anterior es transportada a un paso inmediatamente siguiente. El paso inmediatamente siguiente inicia el procesamiento de la corriente de producto antes de que el paso inmediatamente anterior haya terminado. Habitualmente, en un procedimiento continuo siempre se transporta una parte de la corriente de producto en la planta de producción y se denomina corriente de producto continua. Por lo tanto, un transporte o transferencia continuo de una corriente de producto desde una unidad inmediatamente anterior a una unidad inmediatamente siguiente significa que la unidad inmediatamente siguiente ya está trabajando antes que la unidad inmediatamente anterior salga de servicio, es decir que dos unidades sucesivas procesan simultáneamente la corriente de producto que fluye a través de ellas. Cuando la corriente de salida de una unidad es estable y continua, habitualmente resulta una corriente de salida estable y continua de la unidad siguiente.

35 Si la operación de una unidad (unit operation) requiere el cambio de un elemento para llevar a cabo el paso (también denominado VTE), en el sentido de lo descrito en el presente documento, la unidad también puede ser operada en forma semicontinua. Para permitir la operación continua de todo el proceso pueden operarse varias VTE paralelas o alternadas en la respectiva unidad, para asegurar una corriente prácticamente continua. Como alternativa, la planta de producción debe permitir la interrupción parcial de la corriente de producto durante el cambio de la unidad afectada. En el sentido de la solicitud se entiende por un procedimiento híbrido, una mezcla de pasos operados por lotes y en forma continua, por ejemplo, todos los pasos operados en forma continua, salvo la diafiltración que se opera por lotes.

45 Las distintas unidades de tales instalaciones de producción requieren característicamente diferentes velocidades de flujo. Una unidad que determina en forma decisiva la velocidad de flujo se denomina en esta solicitud unidad maestra (Master Unit). Una unidad maestra comprende al menos un dispositivo para el transporte de la corriente de producto, habitualmente una bomba o una válvula, preferentemente una bomba. La planta de producción también puede comprender varias unidades maestras.

50 Un procedimiento continuo para la producción de productos biológicos demanda un esquema de transporte de la corriente de producto desde una unidad a la siguiente. El desafío es el ajuste mutuo de las corrientes de entrada y salida de la unidad anterior y posterior cuando las velocidades de flujo no concuerdan exactamente, por ejemplo fluctúan básicamente, varían durante la operación continua o simplemente son diferentes. En el estado de la técnica, estas variaciones se absorben al principio de una unidad por medio de un recipiente destinado a recibir la corriente de producto.

55 Típicamente, una unidad de producción comprende un control y regulación automatizados de las unidades por medio de un sistema de control, principalmente un sistema de control de proceso (PLS). Típicamente, el sistema de control está conectado con una estación de operador y de observación que constituye una interfaz, por la cual el usuario puede controlar y observar el proceso.

Dentro de la lógica de la automatización de la planta de producción, el sistema de control comprende habitualmente al menos un regulador que se selecciona típicamente de un grupo que comprende reguladores de histéresis, reguladores PID (proporcional-integral-diferencial) y de desarrollo de soluciones tipo para solucionar los problemas (fuzzy). Los diferentes algoritmos de regulación se configuran en el sistema de control de proceso según el tipo del regulador.

- i. Regulación de uno o varios puntos, opcionalmente con histéresis
- ii. Regulación con asistencia de una asignación de señal de salida por medio de una poligonal
- iii. Regulación difusa [fuzzy]
- iv. Regulación PID – Indicación de la parte proporcional, integral y diferencial por medio de la especificación previa de intensificación, tiempo de permanencia y retención.

En la forma más sencilla de una automatización de las unidades se coordinan entre sí todos los motores de bombas de la planta de producción y se controlan por determinación manual del valor de salida.

Para operar varias unidades coordinadas entre sí es necesario un ajuste de la velocidad de flujo de las unidades, dado que dos bombas con el mismo número de revoluciones nunca transportan con exactamente la misma velocidad de flujo. La diferencia de la velocidad de flujo en función del tiempo hace que el nivel de llenado de los recipientes aumente o disminuya.

Por lo tanto, el objetivo consiste en proporcionar una solución para el control de procesos en una instalación destinada a la producción continua de productos biofarmacéuticos y biológicos macromoleculares que permita la utilización de diferentes velocidades de flujo, en caso necesario una interrupción (parcial) de la corriente de producto de tiempo limitado, sin provocar efectos inmediatos en la operación continua de las unidades adyacentes.

Tal como se describe en el presente documento, se lleva a cabo una adaptación de las velocidades de flujo por medio de la regulación de una variable de estado característica del volumen de solución amortiguadora de la planta de producción. La solución que se describe en el presente documento se basa en la medición y regulación de funciones de estado, como por ejemplo el nivel de llenado y la presión. Tal como se describe en el presente documento, la variable de estado de un volumen de solución amortiguadora, preferentemente de cada volumen de solución amortiguadora, se supervisa por medio de un sensor. Sobre la base de los datos del sensor, un algoritmo de regulación actúa sobre la variable de estado del volumen de solución amortiguadora con ayuda de un actuador apropiado en un desarrollo de acción cerrado.

Para regular la variable de estado de los volúmenes de solución amortiguadora se prefiere una regulación por histéresis, una regulación difusa o una regulación PID, particularmente una regulación PID. La regulación difusa puede definirse, por ejemplo por medio de una poligonal.

Tal como se describe en el presente documento, el volumen de solución amortiguadora en una unidad puede generarse usando una manguera expansible o un tanque.

Un objetivo del sistema de control en la planta de producción descrita en este caso o el procedimiento descrito para el control del proceso de la planta de producción, es realizar el ajuste de las velocidades de flujo de manera tal, que se asegure una operación continua de todo el proceso y se minimicen los efectos de perturbaciones dentro de varias unidades por medio de la unidad afectada. Una propagación de fluctuaciones de las velocidades de flujo más allá de una unidad se puede minimizar mediante la implementación de algoritmos de regulación apropiados. Otro objetivo del sistema de control consiste en impedir un derrame o vaciado de los volúmenes de solución amortiguadora mediante pausas en la operación de una o varias unidades, por ejemplo para fines de mantenimiento.

En el sentido de la solicitud, una regulación significa la medición de las magnitudes que se desea afectar (magnitud regulada) y una comparación continua con el valor deseado (valor teórico). Un regulador calcula una magnitud de ajuste correspondiente a la variación de la magnitud de ajuste que afecta la magnitud de regulación de manera tal que minimiza la variación y la magnitud de regulación adquiere un comportamiento deseado en función del tiempo. Esto corresponde a un flujo de acción cerrado.

En la comparación, el control significa el proceso en un sistema en el cual una o varias magnitudes de entrada afectan las magnitudes de salida debido a las regulaciones particulares del sistema. La característica de este control es una cadena de acción abierta o una cadena de desarrollo de acción cerrado, en la cual las magnitudes de salida afectadas por las magnitudes de entrada no actúan consecutivamente y no vuelven a actuar por medio de las mismas magnitudes de entrada sobre sí mismas (<http://public.beuthhochschule.de/~fraass/MRTII-Umdrucke.pdf>). Esto corresponde a una cadena de acción abierta.

La regulación y el control de la planta de producción también se resumen con la expresión control de proceso de la planta de producción por medio del sistema de control.

En el sentido de la solicitud, regulación de nivel del volumen de solución amortiguadora significa que el actuador transporta la corriente de producto al volumen de solución amortiguadora.

En el sentido de la solicitud, regulación de la fuente del volumen de solución amortiguadora significa que el actuador transporta la corriente de producto desde el volumen de solución amortiguadora.

Tal como se describe en el presente documento, todos los elementos para llevar a cabo todo el proceso se subdividen en unidades. Se prefiere denominar unidades a los diferentes pasos tecnológicos de todo el proceso. Mediante la coordinación de los elementos en unidades se puede crear una modularidad de la planta de producción. Es posible cambiar pasos aislados del proceso, agregar o cambiar el orden de prelación de otros. Tal como se describe, el control/regulación, es decir, el control de proceso de una unidad se refiere aquí solamente a elementos internos de la unidad, con excepción de las desconexiones de emergencia.

En el sentido de lo descrito, se denomina unidad a un dispositivo o partes de un dispositivo para llevar a cabo un paso técnico del procedimiento. En el sentido de la solicitud, una unidad presenta una o varias de las siguientes unidades:

- 10 - **VTE**, la unidad tecnológica de procedimiento comprende los elementos para llevar a cabo el paso (también Elementos VT), típicamente mangueras, filtros, columnas de cromatografía, recipientes, etc., que no están conectados con el sistema de control.
- **STE**, la unidad técnica de servicios, comprende todos los sensores y actuadores de la unidad (también llamados componentes STE). Estos están conectados con el sistema de control mediante un RIO. Los actuadores de la STE pueden ser motores de bombas, válvulas y sensores, por ejemplo medición UV, sensores de presión o balanzas, etc.
- 15 - Una unidad para la captura y procesamiento de datos, en el caso más sencillo una I/O remota o una inteligencia local, por ejemplo un controlador lógico programable (SPS) o sistema basado en PC con una interfase I/O. En el control local se implementa la automatización básica de la unidad. Ambas variantes de sistema se denominarán de aquí en adelante **RIO**.

La Figura 1 muestra una representación esquemática de una forma de realización particular de la estructura general de una unidad, su STE/RIO y VTE, así como su conexión con el PLS (el regulador no se representa en forma aislada) sin que sean las únicas.

La magnitud de estado de una VTE es determinada por uno o varios sensores de la correspondiente STE, como por ejemplo el nivel de llenado de un tanque con una balanza o la presión en un filtro por medio de un sensor de presión. El sensor de presión da la correspondiente señal a RIO, que lo transmite al sistema de control. Se prefiere agrupar las señales de STE por medio de RIO y transmitir las al sistema de control de proceso, que calcula los respectivos valores de salida.

El sistema de control procesa las señales y calcula las correspondientes señales de control que son transmitidas por RIO a los actuadores STE conectados (por ejemplo, el motor de una bomba). Los respectivos actuadores STE actúan ahora sobre los elementos de la VTE, los que a su vez repercuten en los sensores de la STE. Resumiendo, la interacción de los sensores de la STE, el regulador y los actuadores de la STE forman un desarrollo de acción cerrado para regular la variable de estado física. En la forma de realización preferida, los sensores de una STE sirven exclusivamente para determinar todas las variables de estado de la VTE de la misma unidad y solamente conducen al control/regulación de los actuadores de la misma STE.

La Figura 2 describe a modo de ejemplo la estructura detallada de una unidad y sus elementos, así como sus conexiones con el PLS como sistema de control central (el regulador no se representa), sin limitarse a ello. De la unidad anterior fluye una salida (output) como entrada (input) al volumen de solución amortiguadora (elemento de la VTE) de la unidad. El estado del elemento-VTE es detectado por un sensor-STE, cuya señal es transmitida por RIO al PLS. El PLS envía una señal a RIO, que envía una señal de control al motor (actuador-STE) de la bomba (elemento-VTE). La corriente de producto es dirigida al sensor de presión (sensor-STE) por medio de mangueras (elemento-VTE). La señal de presión es recibida por RIO y enviada al PLS.

Si por ejemplo, la VTE es un filtro, la corriente de producto pasa primeramente por un primer filtro. Si el PLS comprueba la superación de un determinado nivel de presión antes del filtro, RIO envía señales de control a la válvula (actuador-STE), que típicamente permite un cambio automático del filtro.

Si la VTE es, por ejemplo una columna de cromatografía (elemento VTE), después de cargar un determinado volumen objetivo en la columna se llevaría a cabo un cambio de la columna. En este caso, la STE puede ser un sensor de caudal, cuyos datos pueden ser integrados luego al volumen objetivo cargado. Para controlar la carga de moléculas de producto en la columna se puede usar, como alternativa, un sensor, para determinar la concentración, como por ejemplo B, UV, IR. La integración de la señal de caudal/señal de concentración proporciona entonces la carga que en caso de superarse provocaría el cambio de la columna de cromatografía.

En esta forma de realización preferida, particularmente el volumen de solución amortiguadora, los sensores intervinientes, el regulador y los actuadores están coordinados entre sí en la misma unidad con respecto a la variable de control. Resumiendo, el flujo de información para el transporte de la corriente de producto pasa habitualmente a lo largo de la cadena STE_N Sensor \rightarrow RIO_N \rightarrow PLS \rightarrow RIO_N \rightarrow STE_N Actuador. La corriente de producto pasa por la cadena $VTE_N \rightarrow VTE_{N+1} \rightarrow VTE_{N+2}$ etc.

Como alternativa, los sensores y/o actuadores (actuadores-STE) pueden estar coordinados con una unidad adyacente (anterior o siguiente) para la regulación del volumen de solución amortiguadora. En este caso, el flujo de

información para el transporte de la corriente de producto pasa, por ejemplo, a lo largo de la cadena STE_N Sensor \rightarrow RIO_N \rightarrow PLS \rightarrow RIO_{N+1} \rightarrow STE_{N+1} Actuador; la corriente de producto también pasa a lo largo de la cadena $VTE_N \rightarrow VTE_{N+1}$.

5 Tal como se describe en el presente documento, la planta de producción comprende varias unidades (units) que están divididas en unidades maestras y unidades subordinadas.

La Figura 3 muestra, en general, las disposiciones posibles de las unidades maestras y/o unidades subordinadas en la planta de producción descrita.

Las Figuras 4A, 4B y 4C ilustran esquemáticamente la estructura de las unidades subordinadas (4A, 4B) y de una unidad subordinada que se puede operar temporalmente como unidad maestra (4C).

10 Tal como se describe en el presente documento, la unidad maestra y la unidad subordinada se definen según su comportamiento de regulación o control, como sigue:

- El valor teórico de la velocidad de flujo de una unidad maestra no resulta de la variable de estado de un volumen de solución amortiguadora. Normalmente está dado por el sistema de control. Una unidad maestra no debe adaptarse a otra unidad en cuanto a su velocidad de flujo. De acuerdo con la descripción, una unidad maestra comprende uno o más actuadores y un conducto para transportar la corriente de producto, así como un RIO. Son opcionales pero preferidos los sensores, por ejemplo para medir y regular la velocidad de flujo. Cuando se usan sensores, por ejemplo para medir y regular la velocidad de flujo de la unidad maestra, la unidad maestra está conectada habitualmente por lo menos con un regulador. Se prefiere que este regulador forme parte del sistema de control, es decir, en una regulación central o, como alternativa, forme parte de un controlador lógico programable local (SPS) de una regulación descentralizada. Típicamente, una unidad maestra es una unidad de cromatografía, una unidad de desactivación de virus y/o una unidad de filtración.

- El valor teórico de la velocidad de flujo de una unidad subordinada resulta de la regulación de la variable de estado de un volumen de solución amortiguadora de la misma unidad o de una unidad adyacente a lo largo de la corriente de producto. Por lo tanto, una unidad subordinada debe adaptarse a otra unidad en cuanto a la velocidad de flujo. Una unidad subordinada presenta un cerrado de control para afectar su volumen de solución amortiguadora lo que se logra mediante un sensor-STE para supervisar el volumen de solución amortiguadora (representado como WIC), un regulador y un actuador-STE para ejercer influencia en el volumen de solución amortiguadora (M), todos juntos como elementos para ejercer influencia en el volumen de solución amortiguadora. (Figura 4A). Para regular la variable de estado del volumen de solución amortiguadora se puede combinar el sensor-STE que supervisa el volumen de solución amortiguadora (WIC) con un sensor para regular el flujo (FIC), como se representa en la Figura 4B.

En ciertos casos el valor teórico de la velocidad de flujo de una unidad subordinada se puede operar como una unidad maestra (Figura 4C), en general temporalmente, (por ejemplo en caso de avería/pausa de la unidad maestra precedente).

35 En el sentido de la solicitud, se entiende por supervisión o efecto de un volumen de solución amortiguadora, la supervisión o el efecto ejercido sobre la variable de estado del volumen de solución amortiguadora.

En el sentido de lo descrito en el presente documento, típicamente la corriente de producto que sale del volumen de solución amortiguadora de cada unidad subordinada (corriente de salida B) se controla de manera tal, que a pesar de las fluctuaciones de una o varias corrientes de entrada (corrientes de entrada A1, A2), la variable de estado del volumen de solución amortiguadora permanece constante en promedio en el tiempo. La corriente de salida B no siempre debe ser la suma exacta de las corrientes de entrada A1, A2.

Típicamente, todos los elementos-STE que afectan el volumen de solución amortiguadora están asignados a la misma unidad. Por lo tanto, en la forma de realización preferida, una unidad subordinada comprende al menos un volumen de solución amortiguadora, al menos un sensor (sensor-STE) para supervisar el volumen de solución amortiguadora y uno o varios actuadores (actuadores-STE) para ejercer influencia en el volumen de solución amortiguadora. Los sensores para la supervisión y los actuadores para ejercer el efecto en el volumen de solución amortiguadora están conectados al menos con un regulador. Al menos uno de estos reguladores regula la variable de estado del volumen de solución amortiguadora. Este regulador puede formar parte del sistema de control (regulación central) o parte de un SPS local (regulación descentralizada).

50 Sin embargo, como alternativa, los volúmenes de solución amortiguadora, los sensores para la supervisión y/o los actuadores para ejercer influencia sobre el volumen de solución amortiguadora de una unidad adyacente (precedente o siguiente) pueden estar coordinados, por ejemplo, una unidad maestra puede comprender al menos un volumen de solución amortiguadora para regular la unidad siguiente y al menos un sensor (sensor-STE) para supervisar el volumen de solución amortiguadora; entonces, el correspondiente actuador que ejerce el efecto en el volumen de solución amortiguadora está coordinado con la unidad subordinada conectada a continuación. Una coordinación tal se produce típicamente cuando se desea operar una planta de cromatografía como unidad subordinada o cuando por razones de espacio el volumen de solución amortiguadora no puede ser incluido en el

correspondiente Skid.

Resumiendo, la planta de producción descrita comprende para cada unidad subordinada, al menos un volumen de solución amortiguadora para recibir la corriente de producto, así como uno o varios sensores, reguladores y actuadores (actuadores-STE) para regular el volumen de solución amortiguadora, ya sea en la misma unidad o en una unidad adyacente (es decir, inmediatamente antes o inmediatamente después de la corriente de producto).

Preferentemente se instala una regulación de fuente dentro de las unidades subordinadas, es decir que el volumen de solución amortiguadora es la fuente a partir del cual el actuador transporta la corriente de producto. De allí que en este caso se usa una unidad maestra al principio de la planta.

Como alternativa se puede incluir una regulación de destino dentro de la unidad subordinada, en la cual el volumen de solución amortiguadora es el destino al cual el actuador transporta la corriente de producto.

Para una operación segura, es decir para permitir la desconexión de una unidad durante la operación de una planta, el sistema de control permite típicamente una supervisión central del volumen de solución amortiguadora y posibilita la desconexión de una unidad en caso necesario (volumen de solución amortiguadora demasiado lleno o demasiado vacío); cada unidad maestra y cada unidad subordinada está conectada con el sistema de control.

La totalidad del sistema de control puede ser una combinación de regulaciones centrales y descentralizadas. Las unidades típicas con regulación local son instalaciones de cromatografía.

Tal como se describe en este caso, el volumen de solución amortiguadora se puede generar en una unidad mediante el uso de una manguera elástica o un recipiente. Entonces, se puede determinar la magnitud del volumen de solución amortiguadora según la presión o, por ejemplo, según el peso. El sensor-STE destinado a la supervisión del volumen de solución amortiguadora es típicamente un sensor de nivel de llenado como por ejemplo un sensor de presión, una balanza, un sensor óptico, etc.

El recipiente presenta preferentemente una ventilación, una válvula o un filtro de ventilación.

Preferentemente se utiliza una manguera expansible. En una planta de prueba se utilizó una manguera expansible, por ejemplo una manguera de silicona del tipo SaniPure®. Como ejemplos de manguera expansible se pueden mencionar Pharmed®-BPT (manguera de silicona), C-Flex-374® (manguera termoplástica) o SaniPure® de la empresa Saint-Gobain Performance Plastics y otras. Para vigilar la expansión de la manguera y por lo tanto el volumen de solución amortiguadora, se usa típicamente un sensor de presión. El derrame o vaciado del volumen de solución amortiguadora se puede impedir definiendo un rango de presión permitida para el volumen de solución amortiguadora en el sistema de control, de manera que al superar el límite superior de presión se desconecta el actuador destinado al transporte de la corriente de producto al volumen de solución amortiguadora. Al caer por debajo del límite inferior se desconecta el actuador que transporta la corriente de producto fuera del volumen de solución amortiguadora. Se utiliza por ejemplo preferentemente una manguera elástica como volumen de solución amortiguadora en una filtración ciega (dead end) que está conectada a continuación de otra filtración ciega. De esta manera es posible reducir volúmenes muertos en la planta.

En una forma de realización alternativa se utiliza una combinación de recipiente-sensor de nivel de llenado, en particular una combinación de recipiente-balanza para regular el volumen de solución amortiguadora.

Ambas formas de realización permiten la compensación de velocidades de flujo entre dos unidades, aún en el caso de una parada o de una breve interrupción de una de las dos unidades.

En la misma planta de producción se pueden usar diferentes combinaciones de volumen de solución amortiguadora y sensores de nivel de llenado.

Por medio del sistema de control se regula el nivel de llenado del volumen de solución amortiguadora a un respectivo valor teórico. En la instalación de pruebas se ajustaron típicamente los niveles de llenado de los recipientes de manera tal, que el tiempo medio de permanencia fuera de entre 2 min y 4 h, preferentemente de 20 min. El valor teórico de la regulación de presión fue de entre -0,5 bar y 2 bar, preferentemente de entre -100 y 200 mbar, con particular preferencia de entre 10 y 50 mbar con respecto a la presión ambiente.

En el sistema de control se fija la dirección del flujo de información entre los elementos sensores-STE, reguladores y actuadores-STE que cooperan en la regulación de un volumen de solución amortiguadora, de acuerdo con las definiciones mencionadas más arriba y con ello divide las unidades en unidades maestras y unidades subordinadas. El usuario puede hacerlo mediante una interfaz de usuario o la configuración del sistema de control.

El sistema de control está programado preferentemente para un examen automático de la compatibilidad de la subdivisión manual de las unidades de acuerdo con las definiciones mencionadas más arriba.

Se hace notar que para la coordinación de los elementos que regulan el volumen de solución amortiguadora en una unidad o en una unidad adyacente y/o para la fijación de la dirección del flujo de información entre los elementos sensores-STE, reguladores y actuadores-STE que regulan un volumen de solución amortiguadora solamente se

toman en consideración los elementos de cada desarrollo de acción cerrado. La coordinación de elementos-STE a lo largo de la corriente de producto hacia una unidad es parte del desarrollo modular de la planta de producción. La consideración aislada de acciones cerradas para la regulación de los volúmenes de solución amortiguadora en relación con la corriente continua de producto y sus velocidades de flujo, posibilitan la estructuración modular que se describe en el presente documento del control/regulación de la planta de producción en unidades (units).

Por lo tanto, un objeto de la solicitud es una planta de producción para la producción y/o tratamiento continuo de productos biofarmacéuticos con al menos dos unidades conectadas en serie entre sí para llevar a cabo al menos dos pasos aguas abajo y/o aguas arriba, controlado por el procedimiento siguiente, donde la planta de producción comprende:

al menos una unidad subordinada y al menos una unidad maestra, donde cada unidad subordinada está conectada con al menos un volumen de solución amortiguadora, ya sea en la misma unidad o en una unidad adyacente a lo largo de la corriente de producto y presenta uno o varios sensores para la supervisión del volumen de solución amortiguadora, de modo que cada volumen de solución amortiguadora se supervisa por un sensor, y uno o varios actuadores para ejercer influencia sobre el volumen de solución amortiguadora, y los sensores para supervisar y los actuadores para ejercer influencia en el volumen de solución amortiguadora están conectados con al menos un regulador y, donde la variable de estado de cada volumen de solución amortiguadora es regulada con ayuda del sensor y del actuador conectados con el al menos un regulador en un desarrollo de acción cerrado, donde una unidad maestra comprende al menos un dispositivo para transportar la corriente de producto y se caracteriza porque es una unidad que determina de manera decisiva una velocidad de flujo y su velocidad de flujo no se controla, sino que se dirige por la regulación de la variable de estado de un volumen de solución amortiguadora, y donde, cuando la unidad maestra es adyacente a una o más unidades subordinadas, está conectada con el volumen de solución amortiguadora de cada unidad subordinada, donde, en el caso de varias unidades maestras, se encuentra presente al menos una corriente auxiliar, una corriente que no lleva producto (o que lleva productos de desecho), que se hace entrar en o salir de la corriente de producto, entre dos actuadores que determinan la velocidad de flujo de las unidades maestras, dado que no es posible controlar dos unidades maestras con exactamente la misma velocidad de flujo, y donde el volumen de solución amortiguadora en una unidad se genera por el uso de una manguera expansible o de un tanque y la variable de estado de cada volumen de solución amortiguadora es el nivel de llenado o la presión. Preferentemente uno o varios reguladores son componentes de un sistema de control, principalmente de un sistema de control de proceso.

A fin de permitir la desconexión de una unidad maestra durante la operación, cada unidad maestra está conectada preferentemente con un sistema de control.

Otro objeto de la solicitud es un procedimiento implementado en ordenador para el control del proceso de una planta de producción de la invención para la producción y/o tratamiento continuo de productos biofarmacéuticos con al menos dos unidades conectadas en serie entre sí para llevar a cabo al menos dos pasos aguas abajo y/o aguas arriba, que comprende al menos una unidad subordinada (slave unit), que está conectada con al menos un volumen de solución amortiguadora, ya sea en la misma unidad o en una unidad adyacente situada a lo largo de la corriente de producto y presenta uno o varios sensores para la supervisión del volumen de solución amortiguadora y uno o varios actuadores para ejercer influencia en el volumen de solución amortiguadora y, los sensores para supervisar y los actuadores para ejercer influencia en el volumen de solución amortiguadora están conectados con al menos un regulador y, donde la variable de estado de cada volumen de solución amortiguadora es regulada con ayuda del sensor y del actuador conectados con el al menos un regulador en un desarrollo de acción cerrado, y al menos una unidad maestra, que comprende al menos un dispositivo para transportar la corriente de producto y que se caracteriza porque es una unidad que determina de manera decisiva una velocidad de flujo y su velocidad de flujo no se controla, sino que se dirige, por la regulación de la variable de estado de un volumen de solución amortiguadora, y donde, cuando la unidad maestra es adyacente a una o más unidades subordinadas, está conectada con el volumen de solución amortiguadora de cada unidad subordinada, en donde:

en la etapa a) los valores de la variable de estado del volumen de solución amortiguadora y de la velocidad de flujo en la planta de producción, son fijados con los siguientes datos:

- o se indica el orden de las unidades a lo largo de la corriente de producto,
- o se fija un valor teórico para la velocidad de flujo de cada unidad maestra,
- o se fija un valor teórico para la variable de estado de cada volumen de solución amortiguadora,
- o para cada desarrollo de acción cerrado se fijan la conexión de los reguladores con los sensores para la supervisión del volumen de solución amortiguadora y la conexión con los actuadores para ejercer influencia en el volumen de solución amortiguadora, así como, en el caso dado, la conexión entre ellos,
- o se lleva a cabo una parametrización de los reguladores,

y en donde el procedimiento comprende los siguientes pasos adicionales para la operación de la planta de

producción:

b) el valor teórico para la velocidad de flujo de las unidades maestras es transmitido por el sistema de control a un actuador para controlar la velocidad de flujo en la unidad maestra, con la condición que, en el caso que haya varias unidades maestras se abra una corriente auxiliar, una corriente que no lleva producto (o que lleva productos de desecho), que se hace entrar en o salir de la corriente de producto, dado que no es posible controlar dos unidades maestras con exactamente la misma velocidad de flujo,

c) el valor real de la variable de estado de cada volumen de solución amortiguadora es determinado por el sensor correspondiente para la supervisión del respectivo volumen de solución amortiguadora, es enviado al regulador conectado en el respectivo desarrollo de acción cerrado y allí se compara con el respectivo valor teórico correspondiente,

d) se calculan las respectivas señales de control y se transmiten en cada caso a los actuadores conectados en el desarrollo de acción cerrado para ejercer influencia en el volumen de solución amortiguadora,

e) los actuadores para ejercer influencia en el volumen de solución amortiguadora retroactúan en los sensores para la supervisión del volumen de solución amortiguadora y

f) se repiten los pasos b) a e), hasta que la planta de producción se desconecta o termina la tarea prevista, y

donde el volumen de solución amortiguadora en una unidad se genera por el uso de una manguera expansible o de un tanque y la variable de estado de cada volumen de solución amortiguadora es el nivel de llenado o la presión.

Preferentemente se definen adicionalmente condiciones de desconexión con los siguientes datos:

o se fija un valor máximo y/o mínimo para la variable de estado de cada volumen de solución amortiguadora, preferentemente ambos,

o se fija un valor máximo y/o mínimo para la velocidad de flujo de cada unidad maestra, preferentemente ambos.

Otro objeto es un programa informático para llevar a cabo el procedimiento mencionado anteriormente.

La Figura 5 muestra una representación esquemática de una planta de producción con solamente una unidad maestra (paso C, $n_C=1$). La dirección de la corriente de producto y del flujo de información en la planta también ha sido definida anteriormente.

La planta puede comprender $n_A = 0$ hasta y unidades subordinadas – aquí agrupadas como (paso A)_{0...y}.

La planta también puede comprender $n_C = 0$ hasta z unidades subordinadas, aquí agrupadas como (paso C)_{0...z}.

El número de pasos del proceso (y o bien z) representa el último número de pasos de proceso de la serie.

En esta configuración, una unidad subordinada (paso A o bien paso C) puede estar como unidad única, al principio y/o al final de la planta.

Típicamente, un paso de cromatografía es una unidad maestra. Varios pasos de cromatografía pueden actuar todos como unidades maestras, siempre que se encuentra presente una corriente auxiliar entre dos respectivas unidades maestras. „Entre dos unidades maestras” significa aquí, detrás de la bomba para transportar la corriente de producto fuera de la primera unidad maestra y de la primera bomba para transportar la corriente de producto dentro de la unidad maestra 2.

Como alternativa, solamente se opera una unidad de cromatografía como unidad maestra, mientras que las otras unidades de cromatografía se regulan en cada caso con ayuda de un volumen de solución amortiguadora como unidades subordinadas y preferentemente con regulación de histéresis (central o local).

La Figura 6 muestra una representación esquemática de una parte de otra planta de producción que comprende dos unidades maestras (paso F, $n_F=1$ y paso J, $n_J=1$). La Figura 6 solamente representa la parte situada entre las unidades maestras. La visión general del proceso resulta de la combinación con la Figura. 5 para la regulación del principio y el final de la planta de proceso.

Para el proceso completo siempre hay una velocidad de flujo maestra (PF) que es dada externamente o por una unidad maestra o, cuando hay varias, por la primera unidad maestra en dirección de la corriente de producto.

Entre dos unidades maestras debe haber al menos una corriente auxiliar (en la Figura no se representa), dado que no es posible controlar dos unidades maestras con exactamente la misma velocidad de flujo. La corriente auxiliar lleva líquido a la corriente de producto o lo extrae de la corriente de producto (concentración). La corriente auxiliar compensa la diferencia entre la velocidad de flujo maestra, en la Figura 6 dada por la unidad maestra F y la velocidad de flujo de la unidad maestra J que está conectada inmediatamente detrás.

En el sentido de la solicitud, corriente auxiliar indica una corriente que no lleva producto (o que lleva productos de desecho), que se hace entrar en o salir de la corriente de producto. Las corrientes auxiliares que se hacen entrar en

la corriente de producto, pueden estar reguladas. Típicamente, en esta forma de realización de la planta de producción, una unidad maestra comprende un sensor-STE para medir la corriente auxiliar y un actuador-STE para regular y controlar la corriente auxiliar, así como elementos-VTE para suministro o evacuación de una corriente auxiliar (los que se agrupan como elementos-VTE-AUX). Las corrientes auxiliares que se hacen salir fuera de la corriente de producto, habitualmente no se regulan

Si por ejemplo a continuación de una elución continua de una cromatografía de proteína A (unidad maestra 1 con flujo F1), se conecta una desactivación de virus continua con corriente de entrada constante (unidad maestra 2 con flujo F2) se necesita una corriente auxiliar (F3) para compensar la diferencia de velocidades de flujo, ya que $F2 > F1$. $F2 < F1$ no es razonable porque ocasiona pérdida de producto, y $F1 = F2$ es técnicamente imposible sin regulación. Las velocidades de flujo F1 y F2 no se regulan, sino que solamente se controlan. El flujo F3, o bien resulta sin intervención ($F3 = F2 - F1$), o puede ser controlado por medio de una regulación del nivel de llenado o de la presión. Preferentemente, el flujo de F3 se normaliza solo. Si bien la planta descrita presenta al menos una unidad maestra y al menos una unidad subordinada, el uso de una corriente auxiliar en una planta que solamente comprende unidades maestras es insostenible.

Otra unidad maestra típica es la desactivación de virus continua de acuerdo con la PCT/EP2015/054698. Si la planta comprende una unidad de cromatografía y una desactivación de virus continua se puede utilizar una corriente auxiliar entre las unidades maestras. En esta forma de realización siempre se añade a la unidad de cromatografía una corriente auxiliar a la corriente de producto antes de la desactivación de virus continua (durante la operación y la parada). Para evitar esto se prefiere operar la unidad de cromatografía como unidad maestra y la desactivación de virus continua como unidad subordinada. En este caso debe tenerse en cuenta que, cuando la unidad de cromatografía (unidad maestra) está detenida, la desactivación de virus continua, que es un paso crítico, debe operarse como unidad maestra. Esto se logra haciendo que esté presente una corriente auxiliar tanto para la operación de la unidad para la desactivación de virus continua como unidad maestra, como también un volumen de solución amortiguadora para la operación de la unidad para la desactivación de virus continua como unidad subordinada entre la unidad de cromatografía y la unidad destinada a la desactivación de virus continua.

En una forma de realización preferida de la planta de producción, las unidades para llevar a cabo los pasos en unidades se operan como sigue:

- El cultivo por perfusión y el sistema de retención celular forman típicamente una unidad, que típicamente se opera como unidad maestra,
- La concentración y una diálisis inmediatamente siguiente también pueden formar juntas una unidad que se opera como unidad subordinada. Sin embargo, preferentemente se realiza una filtración entre la concentración y la diálisis. En este caso forman unidades subordinadas separadas.
- Las unidades de cromatografía se operan típicamente como unidades maestras. Pero una unidad de cromatografía también puede ser operada como unidad subordinada si el software del control de la cromatografía lo permite, es decir que la cromatografía pueda ser operada automáticamente con al menos dos velocidades diferentes.
- La homogeneización, la desactivación de virus y la neutralización forman preferentemente juntas una unidad que típicamente se usa como unidad subordinada, pero en caso necesario se usa temporalmente como unidad maestra.
- Filtraciones, para separar células, la filtración para reducir cargas biológicas o para separar partículas o la filtración de virus son típicamente unidades subordinadas.
- Los elementos para tiempo de residencia para reacciones como por ejemplo precipitación o cristalizaciones son típicamente unidades subordinadas, aunque se prefiere integrarlos en otras unidades. Para la operación continua se usa un elemento para tiempo de residencia, por ejemplo una manguera, preferentemente una manguera enrollada, con particular preferencia un inversor de flujo enrollado (Coiled Flow Inverter (CFI)).
- Los elementos de acondicionamiento para el ajuste de los parámetros de la corriente de producto como por ejemplo, valor de pH, valor de conductividad son típicamente unidades subordinadas, aunque preferentemente se integran en otras unidades. El acondicionamiento se realiza preferentemente en un bucle de acondicionamiento que está conectado al volumen de solución amortiguadora.

Todas las unidades de producción de la planta pueden ser operadas en forma continua. En esta forma de realización, la filtración de virus se lleva a cabo preferentemente como último paso antes de la reducción de cargas biológicas o como último paso del proceso. Esto permite, en caso necesario, una nueva filtración de virus de la corriente de producto. También tiene la ventaja que, en caso necesario, la forma de operación de unidades – filtración de virus con/sin reducción de cargas biológicas pueda cambiarse de continua a por lotes.

Como alternativa, algunas unidades pueden ser operadas escalonadamente. Por ejemplo, pueden operarse todos los pasos hasta la desactivación de virus de manera continua, la desactivación de virus por lotes y los demás pasos nuevamente en forma continua, para lo cual el volumen de solución amortiguadora debe configurarse de manera tal que se asegure la operación continua de las unidades antepuestas/pospuestas.

En la planta que se describe en el presente documento, el valor teórico de la velocidad de flujo de corrientes de volumen que llevan producto es habitualmente de entre 0,001 y 10 l/min, preferentemente de entre 0,01 y 5 l/min,

con particular preferencia de 0,05 a 1 l/min.

5 En una planta operada en forma continua, la medición de la velocidad de flujo, en particular de ≤ 50 ml/min es un desafío. Se ha comprobado que esta medición no es posible con medidores de flujo comerciales descartables esterilizables con radiación gamma y aptos para autoclave. Esta medición es factible en una planta con conductos flexibles en los que se transporta una corriente líquida, mediante la aplicación de una medición de la velocidad de flujo compensadora. Esta se logra combinando una bomba compensadora, un sensor de presión y un regulador con un valor teórico deseado. La diferencia de presión entre la entrada y la salida de la bomba compensadora se mantiene casi constante. Preferentemente, esta diferencia es cero, con particular preferencia, la presión antes y después de la bomba compensadora corresponde en cada caso a la presión ambiente. En el caso que el valor real
10 haya variado con respecto al valor teórico se adapta correspondientemente el número de revoluciones y con ello el caudal transportado por la bomba compensadora. Por medio de la medición del número de revoluciones de la bomba compensadora y del volumen transportado por revolución se puede calcular finalmente la velocidad de flujo (= medición compensada de la velocidad de flujo).

15 El tamaño de volumen de solución amortiguadora depende de las velocidades de flujo y de la inercia de la regulación. Si una unidad requiere una desconexión periódica para el mantenimiento de un elemento-VTE se utiliza preferentemente un volumen de solución amortiguadora mayor en forma de un recipiente. Típicamente, tales unidades son cromatografías.

Típicamente, un recipiente no comprende un agitador. Si es necesario mezclar el contenido del recipiente, se puede usar un agitador, aunque la mezcla se obtiene preferentemente con ayuda de una circulación (conducto y bomba).

20 Para ilustrar el procedimiento que se describe en el presente documento se representa esquemáticamente la configuración de diferentes controles de proceso de instalaciones para el procesamiento aguas arriba o aguas abajo o solamente para el procesamiento aguas abajo de una corriente de producto de un fermentador. Estas configuraciones son a modo de ejemplo y no representan limitación alguna del procedimiento descrito.

25 En las Figuras se subdivide la planta de producción en Skids. Según el estado de la técnica, un Skid es una estructura sólida tridimensional que puede servir de plataforma o soporte de una unidad. En las Figuras se muestran ejemplos de Skids.

Ejemplos

1) Fermentación -> DSP I y DSP II

30 La Figura 7 muestra a modo de ejemplo, un proceso continuo posible, desde la fermentación hasta la filtración final. Esta planta de producción comprende dos unidades maestras – la fermentación y la desactivación de virus (VI) que tiene un tiempo de residencia crítico. Para poder obtener una corriente de volumen constante en promedio en el tiempo de la desactivación de virus (VI), se introduce una corriente auxiliar (Aux) después de la cromatografía de captura, que en este ejemplo se opera como unidad subordinada. Las otras unidades son unidades subordinadas.

2) Solamente DSP II, de acuerdo con $nG=nH=0$ de la Figura 6

35 La Figura 8 muestra un ejemplo en el que el proceso aguas abajo no está directamente acoplado con la fermentación, donde la cromatografía de captura y la desactivación de virus (VI) son dos unidades maestras. Para poder obtener una corriente de volumen constante de esta cromatografía de captura, después de esta se introduce una corriente auxiliar (Aux). La filtración que antecede a la cromatografía de captura es entonces una unidad subordinada. Las unidades subsiguientes también son unidades subordinadas.

40 **Los trabajos que han permitido esta solicitud fueron apoyados por el Acuerdo de Subvención “Bio.NRW: MoBiDiK - Modulare Bioproduktion - Disposable und Kontinuierlich” del Fondo Europeo para el Desarrollo Regional (EFRE).**

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento implementado en ordenador para el control del proceso de una planta de producción para la fabricación y/o el tratamiento continuo de productos biofarmacéuticos con al menos dos unidades conectadas en serie entre sí para llevar a cabo al menos dos pasos aguas abajo y/o aguas arriba, que comprende al menos una unidad subordinada, que está conectada a al menos un volumen de solución amortiguadora, ya sea en la misma unidad o en una unidad adyacente situada a lo largo de la corriente de producto y presenta uno o varios sensores para la supervisión del volumen de solución amortiguadora y uno o varios actuadores para ejercer influencia sobre el volumen de solución amortiguadora, y los sensores para supervisar y los actuadores para ejercer influencia sobre el volumen de solución amortiguadora están conectados a al menos un regulador y, en donde la variable de estado de cada volumen de solución amortiguadora es regulada con ayuda del sensor y del actuador conectados con el al menos un regulador en un desarrollo de acción cerrado, y al menos una unidad maestra, que comprende al menos un dispositivo para transportar la corriente de producto y que **se caracteriza porque** es una unidad que determina de manera decisiva una velocidad de flujo y su velocidad de flujo no se controla, sino que se dirige, mediante la regulación de la variable de estado de un volumen de solución amortiguadora, y en donde, cuando la unidad maestra es adyacente a una o más unidades subordinadas, está conectada al volumen de solución amortiguadora de cada unidad subordinada, en donde:

en la etapa a) los valores de la variable de estado del volumen de solución amortiguadora y de la velocidad de flujo en la planta de producción, son fijados con los siguientes datos:

- se indica el orden de las unidades a lo largo de la corriente de producto,
- se fija un valor teórico para la velocidad de flujo de cada unidad maestra,
- se fija un valor teórico para la variable de estado de cada volumen de solución amortiguadora,
- para cada desarrollo de acción cerrado se fijan la conexión de los reguladores con los sensores para la supervisión del volumen de solución amortiguadora y la conexión con los actuadores para ejercer influencia sobre el volumen de solución amortiguadora, así como, en el caso dado, la conexión entre ellos,
- se lleva a cabo una parametrización de los reguladores,

y en donde el procedimiento comprende los siguientes pasos adicionales para el funcionamiento de la planta de producción:

b) el valor teórico para la velocidad de flujo de las unidades maestras es transmitido por el sistema de control a un actuador para controlar la velocidad de flujo en la unidad maestra, con la condición que, en el caso que haya varias unidades maestras se abra una corriente auxiliar, una corriente que no lleva producto (o que lleva productos de desecho), que se hace entrar en o salir de la corriente de producto, dado que no es posible controlar dos unidades maestras con exactamente la misma velocidad de flujo,

c) el valor real de la variable de estado de cada volumen de solución amortiguadora es determinado por el sensor correspondiente para la supervisión del respectivo volumen de solución amortiguadora, es enviado al regulador conectado en el respectivo desarrollo de acción cerrado y allí se compara con el respectivo valor teórico correspondiente,

d) se calculan las respectivas señales de control y se transmiten cada una de ellas a los actuadores conectados en el desarrollo de acción cerrado para ejercer influencia sobre el volumen de solución amortiguadora,

e) los actuadores para ejercer influencia sobre el volumen de solución amortiguadora retroactúan en los sensores para la supervisión del volumen de solución amortiguadora y

f) se repiten los pasos b) a e), hasta que la planta de producción se desconecta o termina la tarea prevista, y

en donde el volumen de solución amortiguadora en una unidad se genera por el uso de una manguera expansible o de un tanque y la variable de estado de cada volumen de solución amortiguadora es el nivel de llenado o la presión.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en el paso a) se definen adicionalmente condiciones de desconexión con los siguientes datos:

- se fijan un valor máximo y/o uno mínimo para la variable de estado de cada volumen de solución amortiguadora,
- se fijan un valor máximo y/o uno mínimo para la velocidad de flujo de cada unidad maestra.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el valor de la variable de estado de cada volumen de solución amortiguadora permanece constante en promedio en el tiempo.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que para la regulación de una unidad subordinada se usa una regulación difusa o una regulación PID, con particular preferencia la regulación PID.

5. Programa informático para llevar a cabo el procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Planta de producción para la fabricación y/o el tratamiento continuo de productos biofarmacéuticos con al menos dos unidades conectadas en serie entre sí para llevar a cabo al menos dos pasos aguas abajo y/o aguas arriba, controlado por un procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, comprendiendo la planta de producción:

- al menos una unidad subordinada y al menos una unidad maestra, donde cada unidad subordinada está conectada a al menos un volumen de solución amortiguadora, ya sea en la misma unidad o en una unidad adyacente a lo largo de la corriente de producto y presenta uno o varios sensores para la supervisión del volumen de solución amortiguadora, de modo que cada volumen de solución amortiguadora se supervisa por un sensor, y uno o varios actuadores para ejercer influencia sobre el volumen de solución amortiguadora, y los sensores para supervisar y los actuadores para ejercer influencia sobre el volumen de solución amortiguadora están conectados a al menos un regulador y, donde la variable de estado de cada volumen de solución amortiguadora es regulada con ayuda del sensor y del actuador conectados al por lo menos un regulador en un desarrollo de acción cerrado,
- 5 en donde una unidad maestra comprende al menos un dispositivo para transportar la corriente de producto y se **caracteriza porque** es una unidad que determina de manera decisiva una velocidad de flujo y su velocidad de flujo no se controla, sino que se dirige por la regulación de la variable de estado de un volumen de solución amortiguadora,
- 10 en donde, cuando la unidad maestra es adyacente a una o más unidades subordinadas, está conectada al volumen de solución amortiguadora de cada unidad subordinada,
- 15 en donde, en el caso de varias unidades maestras, se encuentra presente al menos una corriente auxiliar, una corriente que no lleva producto (o que lleva productos de desecho), que se hace entrar en o salir de la corriente de producto, entre dos actuadores que determinan la velocidad de flujo de las unidades maestras, dado que no es posible controlar dos unidades maestras con exactamente la misma velocidad de flujo, y
- 20 en donde el volumen de solución amortiguadora en una unidad se genera mediante el uso de una manguera expansible o de un tanque y la variable de estado de cada volumen de solución amortiguadora es el nivel de llenado o la presión.
7. Planta de producción según la reivindicación 6, en la que uno o varios de los reguladores son componentes de un sistema de control, particularmente de un sistema de control de proceso.
- 25 8. Planta de producción según una de las reivindicaciones 6 o 7, en la que al menos una unidad maestra está conectada al sistema de control.
9. Planta de producción según una de las reivindicaciones 6 a 8, que comprende uno o varios elementos de tiempo de residencia para asegurar determinados tiempos de residencia.
10. Planta de producción según una de las reivindicaciones 6 a 9, que comprende uno o varios elementos de acondicionamiento para ajustar determinados parámetros de la corriente de producto.
- 30 11. Planta de producción según la reivindicación 6, en la que el elemento de acondicionamiento es un bucle de acondicionamiento.
12. Planta de producción según la reivindicación 11, en la que el bucle de acondicionamiento está conectado a un volumen de solución amortiguadora.
- 35 13. Planta de producción según una de las reivindicaciones 6 a 12, en la que el volumen de solución amortiguadora se proporciona por una manguera expansible.
14. Planta de producción según una de las reivindicaciones 6 a 13, en la que el volumen de solución amortiguadora, los sensores, los reguladores y los actuadores que actúan entre sí sobre la variable de estado del volumen de solución amortiguadora, están asignados a la misma unidad.
- 40 15. Planta de producción según una de las reivindicaciones 6 a 14, en la que la planta de producción presenta conductos flexibles en los que se transporta una corriente de líquido que se mide aplicando una medición de la velocidad de flujo compensadora.

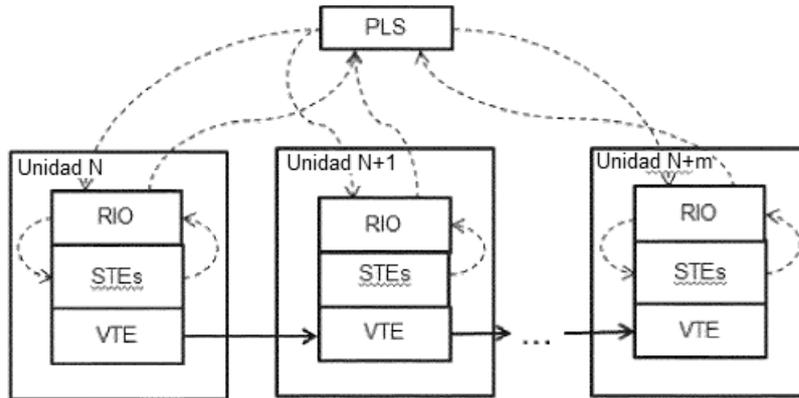


Fig. 1

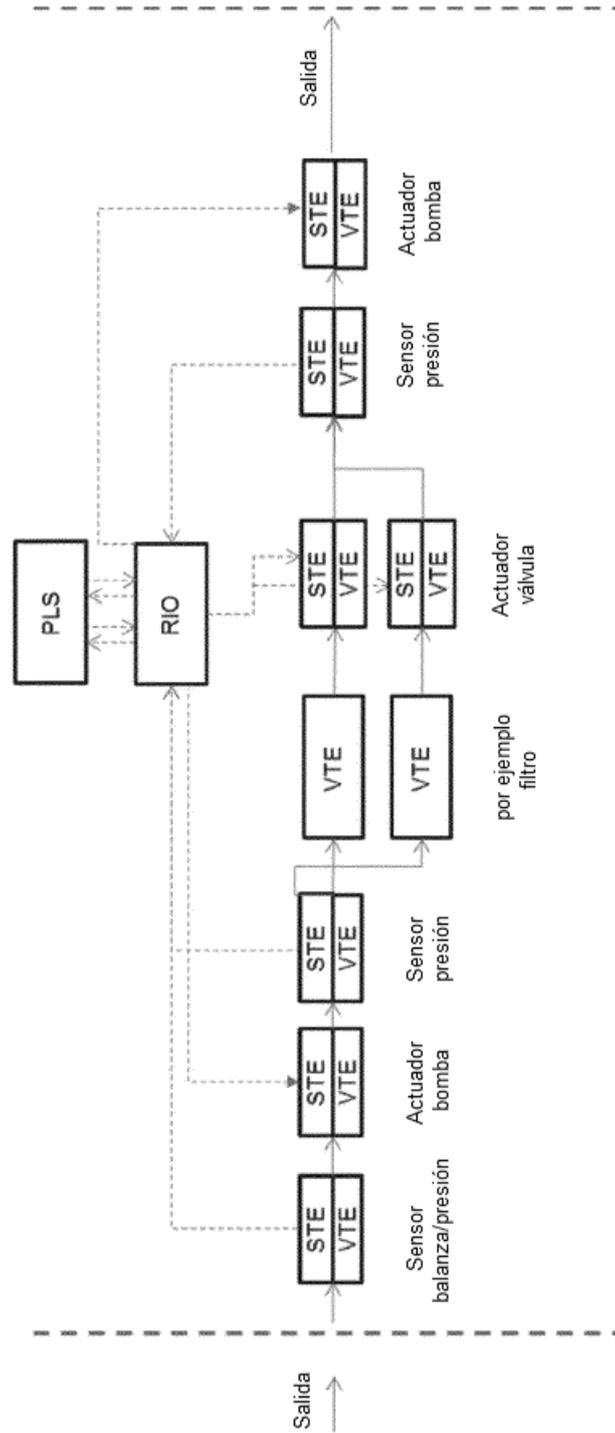


Fig. 2

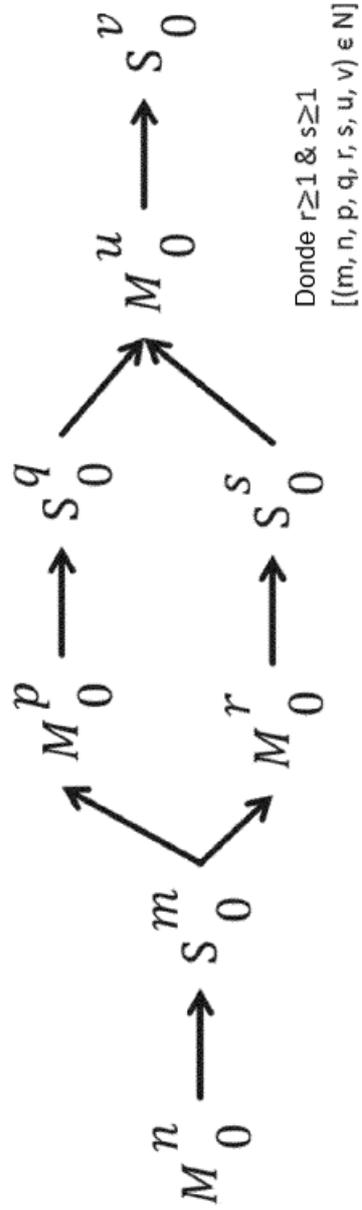
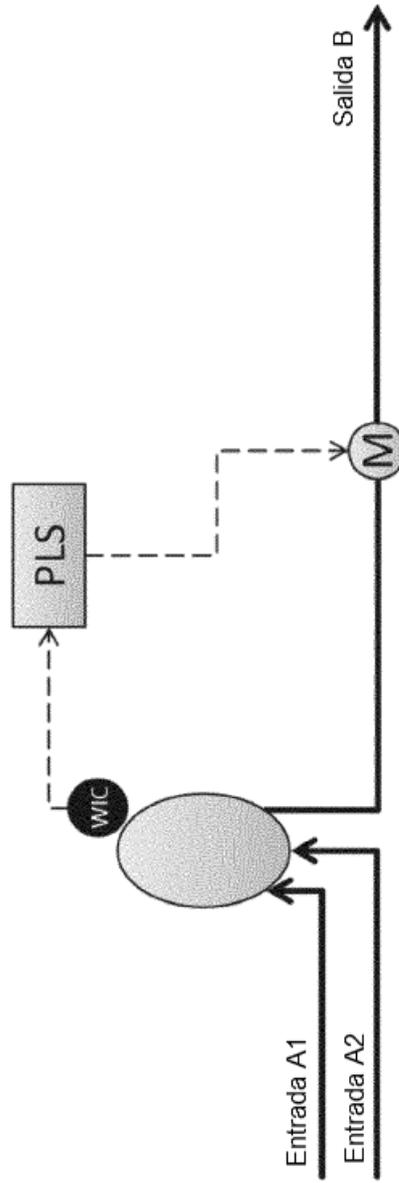
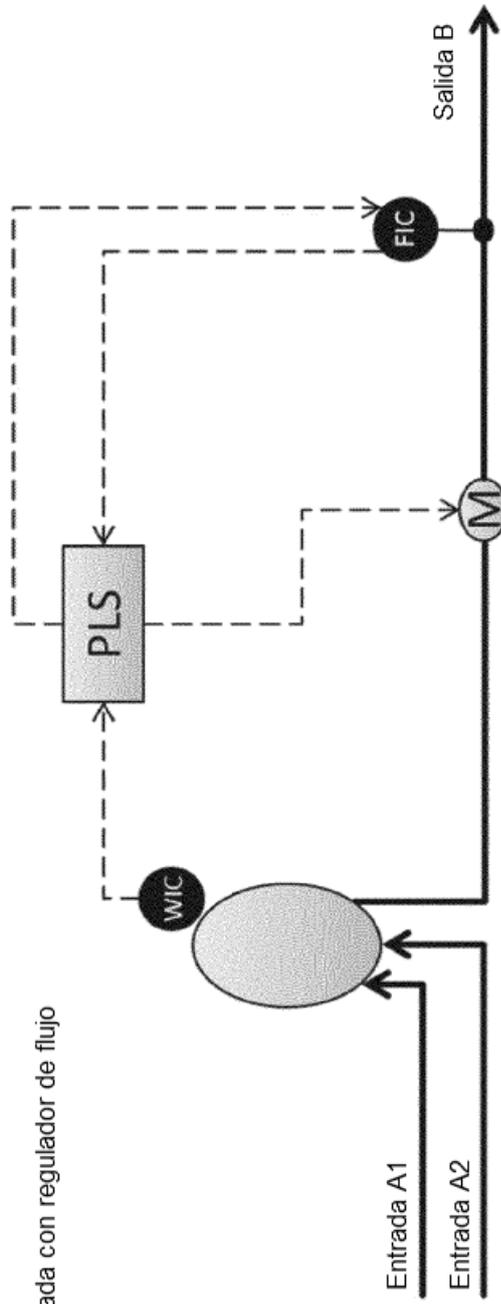


Fig. 3

Subordinada sin regulador de flujo

Fig. 4A





Subordinada con regulador de flujo

Fig. 4B

Maestra sin regulador de flujo

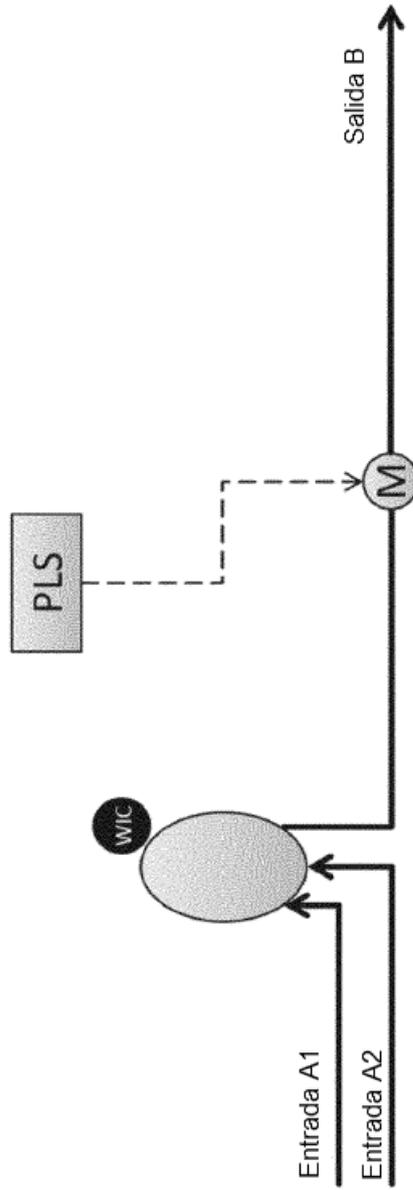


Fig. 4C

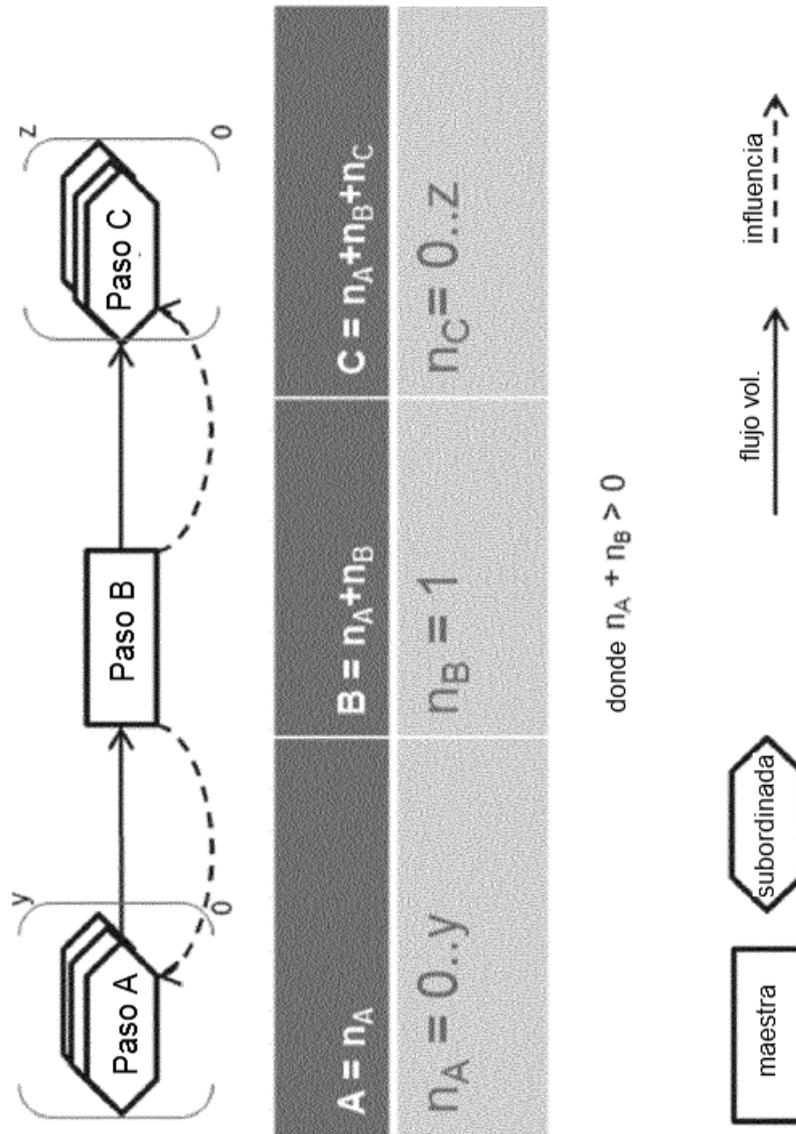


Fig. 5

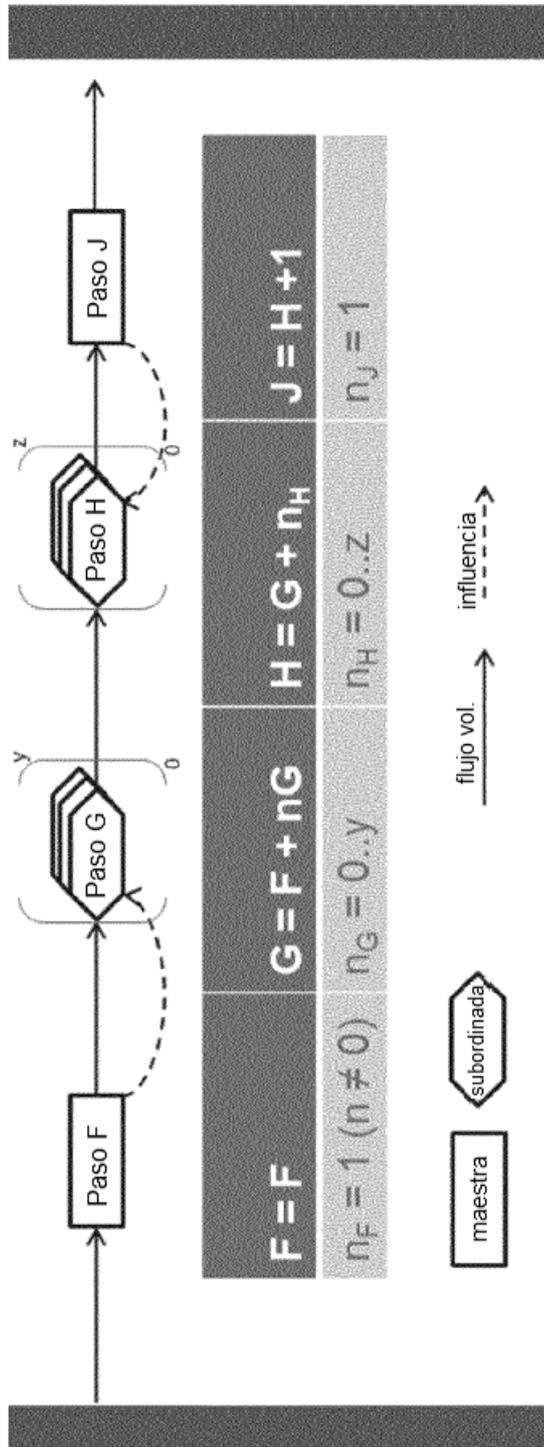


Fig. 6

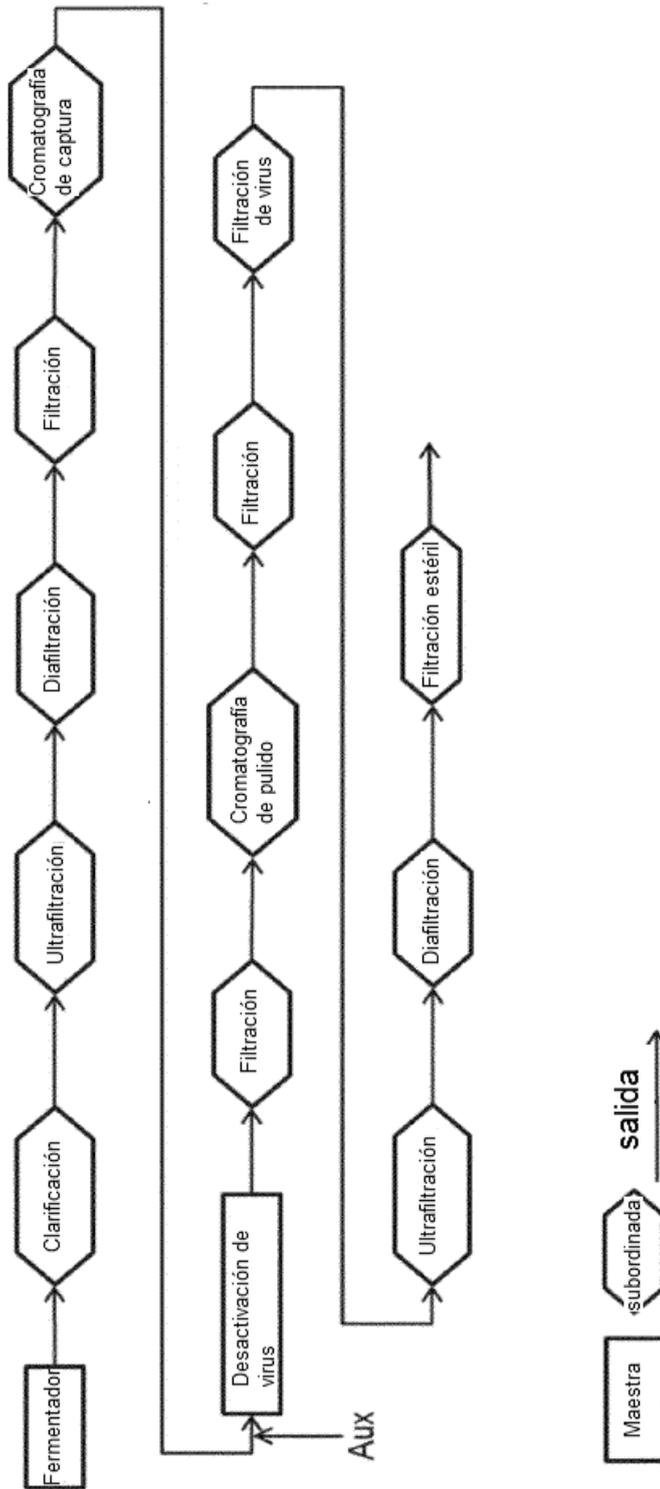


Fig. 7

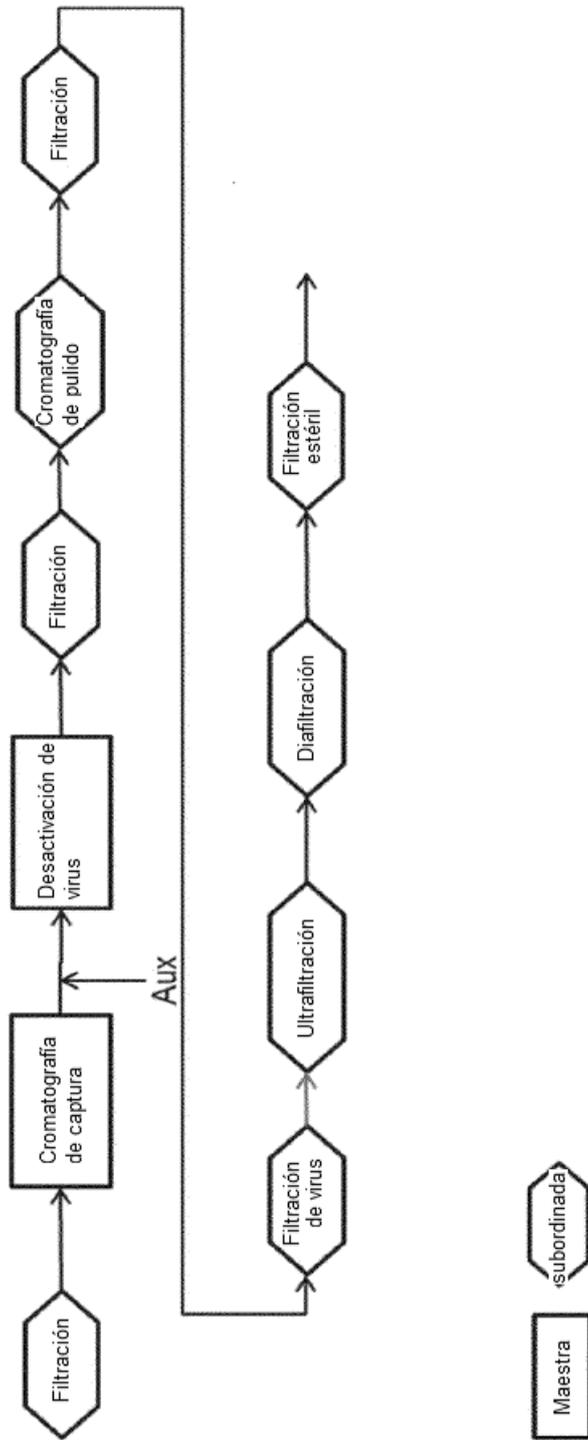


Fig. 8