

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
12. Januar 2017 (12.01.2017)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2017/005333 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C12M 1/00 (2006.01) G01N 35/00 (2006.01)
C12M 1/36 (2006.01) G01D 3/10 (2006.01)
C12M 3/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2016/000679

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. April 2016 (27.04.2016)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2015 110 893.3 6. Juli 2015 (06.07.2015) DE

(71) Anmelder: SARTORIUS STEDIM BIOTECH GMBH
[DE/DE]; August-Spindler-Str. 11, 37079 Göttingen (DE).

(72) Erfinder: BECKER, Mario; Julius-Leber-Weg 9, 37085 Göttingen (DE). GRELLER, Gerhard; Adolf-Sievert-Strasse 50, 37085 Göttingen (DE). GRIMM, Christian; Luisenblick 35, 37308 Heilbad Heiligenstadt (DE). ADAMS, Thorsten; Edit-Stein-Stieg 13, 37085 Göttingen (DE). BÖTTCHER, Lars; Ostdeutsche Siedlung 14, 34212 Melsungen (DE). WEICHERT, Henry; Muldentalstrasse 17, 04720 Westewitz (DE).

(74) Anwalt: STEHL, Astrid; Sartorius Stedim Biotech GmbH, IP Management / August-Spindler-Strasse 11, 37079 Göttingen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR MEASURING A PLURALITY OF STATUS PARAMETERS OF A FLUID CONTAINED IN A CONTAINER

(54) Bezeichnung : VERFAHREN ZUM MESSEN EINER MEHRZAHL VON ZUSTANDSPARAMETERN EINES IN EINEM BEHÄLTER ENTHALTENEN FLUIDS

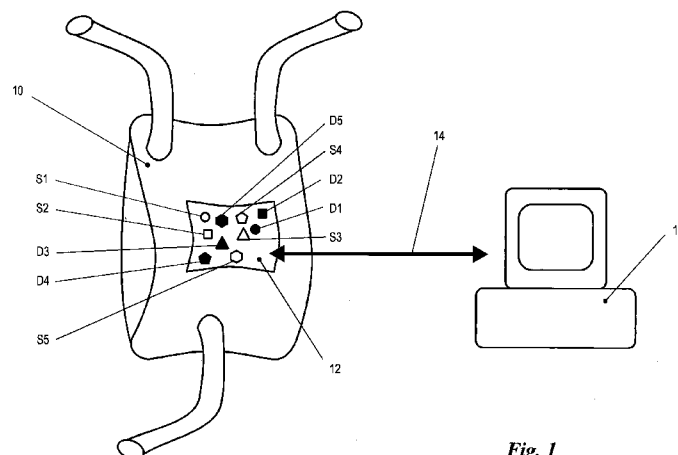


Fig. 1

(57) Abstract: The invention relates to a method for measuring a plurality of status parameters of a fluid contained in a container (10), wherein the container (10), configured for single use, has a wall on which a sensor-carrier plate is provided in a fluid-tight manner, said plate carrying a plurality of sensors (S1-S5) which are in operative contact with the internal chamber of the container (10) and connected for data exchange (14) with an external control unit (16) which receives and processes the measurement data from the sensors (S1-S5). The invention is characterised in that the sensor plate carries a temporary inactive duplicate (D1-D5) of at least one of the sensors (S1-S5), which is then activated if measurement data of the sensor (S1-S5) is classified as atypical in the context of an integrity or plausibility test carried out by the external control unit (16).

(57) Zusammenfassung:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2017/005333 A1



(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,

CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zum Messen einer Mehrzahl von Zustandsparametern eines in einem Behälter (10) enthaltenen Fluids, wobei der zum Einmalgebrauch konfigurierte Behälter (10) eine Wandung aufweist, an der eine Sensorträgerplatte fluiddicht festgelegt ist, welche eine Mehrzahl von Sensoren (S1-S5) trägt, die einerseits mit dem Innenraum des Behälters (10) in Wirkkontakt und andererseits mit einer externen Steuereinheit (16), die Messdaten von den Sensoren (S1-S5) empfängt und verarbeitet, in datenaustauschender Verbindung (14) stehen. Die Erfindung zeichnet sich dadurch aus, dass die Sensorplatte von wenigstens einem der Sensoren (S1-S5) ein temporär inaktives Duplikat (D1-D5) trägt, welches dann aktiviert wird, wenn Messdaten des Sensors (S1-S5) im Rahmen eines von der externen Steuereinheit (16) durchgeführten Integritäts- oder Plausibilitätstests als auffällig eingestuft werden.

5

Verfahren zum Messen einer Mehrzahl von Zustandsparametern eines in einem Behälter enthaltenen Fluids

10

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

15

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Messen einer Mehrzahl von Zustandsparametern eines in einem Behälter enthaltenen Fluids, wobei der zum Einmalgebrauch konfigurierte Behälter eine Wandung aufweist, an der eine Sensorträgerplatte fluiddicht festgelegt ist, welche eine Mehrzahl von Sensoren trägt, die einerseits mit dem Innenraum des Behälters in Wirkkontakt und andererseits mit einer externen Steuereinheit, die Messdaten von den Sensoren empfängt und verarbeitet, in datenaustauschender Verbindung stehen.

20

Stand der Technik

25

Ein derartiges Verfahren ist bekannt aus der EP 2 503 320 B1.

30

Diese Druckschrift offenbart einen Bioreaktor in Form eines Einweg-Bioreaktorbeutels, d.h. eines zum Einmalgebrauch als Bioreaktor konfigurierten Beutels mit flexiblen Wänden. Derartige Einweg-Bioreaktorbeutel finden zunehmend Eingang in die Produktionsprozesse der biochemischen und pharmazeutischen Industrie. Gegenüber den früher üblichen, starren und mehrfach verwendbaren Behältnissen haben die auch als Single-use-bags bezeichneten Einwegbeutel erhebliche Vorteil in Hinsicht auf Hygiene und Effizienz sowie Flexibilität von Arbeitsprozessen. Nicht unproblematisch ist dabei jedoch die Überwachung der im Beutellinneren ablaufenden Reaktionsprozesse. Dies erfolgt stets mit geeigneten Sensoren, wie bspw. elektrochemischen-Sensoren, Thermo- und Leitfähigkeitssensoren, optischen und optochemischen Sensoren etc. Für jeden

35

speziellen Reaktionsprozess im Beutellinneren müssen spezielle Sensoren zu seiner Überwachung vorgesehen sein.

Aus der EP 2 829 598 A2 ist es bekannt, die Einweg-Bioreaktorbeutel in Anlehnung an die auch früher im Zusammenhang mit starren Behältnissen verwendete Technik mit standardisierten Ports zu versehen, die eine Schnittstelle zwischen Beutellinnerem und Beuteläußerem bieten und in die bedarfsweise geeignete Sensoren eingesteckt werden. Deren Sensorkopf ragt dann in das Beutellinnere hinein, um den für den speziellen Messvorgang erforderlichen Kontakt mit dem Fluid im Beutellinneren herzustellen. Der außerhalb des Beutels angeordnete Sensorteil bietet die Schnittstelle zu einer Kommunikationsstrecke zu einer externen Steuereinheit. Diese Kommunikationsstrecke kann bspw. als elektrisches Kabel, als Glasfaserkabel oder drahtlos, bspw. in Form einer Funk- oder IR-Strecke, ausgebildet sein. Über diese Kommunikationsstrecke stehen Sensor und externe Steuereinheit in datenaustauschender Verbindung, sodass vom Sensorkopf erzeugte Daten analoger oder digitaler Natur über die Kommunikationsstrecke an die Steuereinheit versendet und dort weiterverarbeitet werden können. Die genannte Druckschrift offenbart als mechanische Schnittstelle als sogenannten Multi-Port eine stoffschlüssig in die Beutelwandung eingebrachte Platte mit einer Mehrzahl von Einzeldurchbrüchen, in die die für den speziellen Reaktionsprozess benötigten Sensoren eingesteckt werden. Der Schritt des Einsteckens eines Sensors in einen der Ports ist jedoch unter hygienischen Aspekten, z.B. unter Aspekten der Wahrung der Sterilität des Beutellinneren, kritisch. Hier kann die Gefahr bestehen, dass bei unsachgemäßem Vorgehen Verschmutzungen in das Beutellinnere eindringen und das Fluid kontaminieren können.

Mit der Entwicklung kostengünstiger und daher für den Einmalgebrauch geeigneter Sensoren ist es möglich geworden, die fraglichen Einwegbehälter, die als Beutel mit flexibler Wandung oder als sogenannte „Carboy“-Behälter aus Kunststoff mit starrer Wandung erhältlich sind, bereits herstellerseitig mit Einmal-Sensoren auszustatten, die unlösbar auf einer fluiddicht – z.B. durch stoffschlüssige Verbindung, etwa Verkleben oder Verschweißen, oder aber auch durch geeignete kraft- oder formschlüssige Verbindung – mit der Wandung verbundenen Sensorträgerplatte angeordnet sind. Die Konfektionierung, d.h. die Ausstattung eines individuellen Einwegbehälters mit einer individuellen Zusammenstellung unterschiedlicher Sensoren kann dann unter hygienisch optimierten

Bedingungen und unter Wahrung der Sterilität des Behälterinneren auf Seiten des Beutelherstellers nach Standard-Vorgaben oder speziell nach Kundenwunsch erfolgen. Entsprechende Einweg-Bioreaktorbeutel sind aus der eingangs genannten, gattungsbildenden EP 2 503 320 B1 bekannt. Problematisch ist jedoch die fehlende Austauschbarkeit der Sensoren, die im Fall eines Sensor-Defektes zum Verwerfen des gesamten Beutels samt seines teuren Inhalts führen kann. Dies ist umso ärgerlicher, wenn sich nachträglich herausstellen sollte, dass gar kein Sensordefekt, sondern nur eine korrigierbare Abweichung im Reaktionsprozess vorlag, die zu einem Sensordefekt nahelegenden Messwerten geführt hatte.

Aufgabenstellung

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, welches die durch tatsächliche oder scheinbare Sensordefekte verursachten Verluste reduziert.

Darlegung der Erfindung

Diese Aufgabe wird in Verbindung mit den Merkmalen des Oberbegriffs von Anspruch 1 dadurch gelöst, dass die Sensorplatte von wenigstens einem der Sensoren ein temporär inaktives Duplikat trägt, welches dann aktiviert wird, wenn Messdaten des Sensors im Rahmen eines von einer externen Steuereinheit durchgeführten Integritäts- oder Plausibilitätstests als auffällig eingestuft werden.

Bevorzugte Ausführungsformen sind Gegenstand der abhängigen Ansprüche.

Die kostengünstige Produktionsweise moderner Einweg-Sensoren erlaubt die mehrfache Ausführung einzelner Sensoren eines größeren Sensorfeldes, ohne dass sich der Gesamtpreis eines entsprechenden Einweg-Behälters, z. B. eines Einweg-Bioreaktors oder Einweg-Mischbehälters in Form eines Beutels oder starren „Carboy“-Behälters, dadurch wesentlich erhöhen würde. Erfindungsgemäß ist daher von wenigstens einem der Sensoren des Sensorfeldes, bevorzugt von mehreren Sensoren des Sensorfeldes, besonders bevorzugt von allen Sensoren des Sensorfeldes jeweils ein Duplikat vorgesehen, welches für die bestimmungsgemäße Messung von Zustandsparametern

des Fluides im Behälter, z.B. einem Einweg-Bioreaktorbeutel oder einem Einweg-Mischbehälter, nicht zwingend erforderlich ist. Die Duplikate dienen vielmehr lediglich als Reserve-Sensoren, die im Fall eines Defektes des jeweiligen Primär-Sensors zum Einsatz kommen können, ohne dass dabei der Produktionsprozess unterbrochen oder durch
5 einen aufwendigen Sensorwechsel gefährdet werden müsste. Es wird also gezielt ein mechanischer und elektronischer „Überbau“ im Sinne eines Überschusses an Sensoren angeboten, dessen Mehrkosten jedoch durch den Gewinn an Produktionssicherheit deutlich überkompensiert werden.

10 Wie oben bereits erläutert, ist es nicht immer einfach, einen tatsächlichen Sensordefekt von einer temporären und korrigierbaren Entgleisung des Produktionsprozesses zu unterscheiden. Nachfolgend werden daher verschiedene Strategien angeboten, wie die bereitgestellten Reserve-Sensoren sinnvoll eingesetzt werden können. Voraussetzung für jede Art ihres sinnvollen Einsatzes ist jedoch, dass Ausnahmesituationen, die durch
15 Sensordefekt oder durch Prozessentgleisung verursacht sein können, überhaupt detektiert werden. Erfindungsgemäß ist daher zusätzlich vorgesehen, dass die externe Steuereinheit die mittels der Primär-Sensoren erfassten Messdaten kontinuierlich, periodisch oder sporadisch Integritätstests oder Plausibilitätstests unterwirft. Ein derartiger Integritäts- bzw. Plausibilitätstest kann beispielsweise im Vergleich aktueller Messdaten
20 mit gespeicherten oder aus anderen Messdaten errechneten Referenzdaten bestehen. Im einfachsten Fall wird eine Liste von zu gegebenen Zeitpunkten zu erreichenden Referenzwerten hinterlegt, die dann zu den entsprechenden Zeitpunkten mit den aktuellen Messdaten verglichen werden. In einem komplizierteren Fall ist es jedoch auch möglich, aus Messdaten eines oder mehrerer erster Sensoren Rückschlüsse auf bestimmte
25 Zusatzparameter des Fluides, die per se einer Messung nur schwer oder gar nicht zugänglich sind, im Einweg-Behälter zu ziehen und die prognostizierten Parameterwerte mit tatsächlichen Messwerten entsprechender zweiter Sensoren zu vergleichen. Weiter ist es auch möglich, aktuelle Messdaten aus einem parallel ablaufenden Referenzprozess als Referenzwerte oder als Basis zur Berechnung von Referenzwerten heranzuziehen.
30 Die konkrete Ausgestaltung der Integritäts- bzw. Plausibilitätstests muss jeweils von der konkreten Gestaltung des Reaktionsprozesses abhängen. Ergebnis eines solchen Integritätstests ist in jedem Fall die Entscheidung, ob eine Ausnahmesituation vorliegt oder nicht, wobei das Vorliegen einer Ausnahmesituation dann eine der nachfolgend erläuterten Korrekturstrategien auslösen kann.

So ist bei einer ersten Ausführungsform der Erfindung vorgesehen, dass die Steuereinheit temporär sowohl die von dem Sensor als auch die von dem Duplikat empfangenen Messdaten verarbeitet. Mit anderen Worten werden der Primärsensor und sein Duplikat für eine gewisse Zeit parallel betrieben. Im Fall, dass die Verarbeitung der einerseits von dem Sensor und andererseits von dem Duplikat empfangenen Messdaten zu innerhalb einer vorgegebenen Toleranz gleichen Ergebnissen führt, kann vorgesehen sein, dass das Duplikat wieder deaktiviert wird. Liefern nämlich Sensor und Duplikat im Wesentlichen die gleichen Messdaten, kann davon ausgegangen werden, dass die durch den Integritätstest erkannte Ausnahmesituation nicht das Resultat eines Sensordefektes ist. Die Wahrscheinlichkeit, dass sowohl Sensor als auch Duplikat defekt sind und zusätzlich in derselben Weise defekt sind, sodass beide gleiche, falsche Messdaten liefern, kann als extrem gering eingestuft werden. Es wird bevorzugt, in einem solchen Fall der durch Prozessentgleisung verursachten Ausnahmesituation das Duplikat und nicht den Primärsensor wieder zu deaktivieren. Dies wird insbesondere vor dem Hintergrund einer maximalen Datenkonsistenz als vorteilhaft angesehen. Der Fachmann wird verstehen, dass in diesem Fall zur Behebung der Ausnahmesituation prozesstechnische Maßnahmen erforderlich sind, die die Prozessentgleisung, welche zu der erkannten Ausnahmesituation geführt hat, korrigieren.

Bei einer Weiterbildung dieser ersten Ausführungsform ist vorgesehen, dass im Fall, dass die Verarbeitung der einerseits von dem Sensor und andererseits von dem Duplikat empfangenen Messdaten zu unter Berücksichtigung der vorgegebenen Toleranz unterschiedlichen Ergebnissen führt, der Sensor deaktiviert wird. Führt also, mit anderen Worten, der Sensorvergleich zu dem Ergebnis, dass die durch den Plausibilitätstest erkannte Ausnahmesituation auf einen Defekt des Primär-Sensors zurückzuführen ist, wird der defekte Sensor abgeschaltet und der Prozess unter Verwendung des Duplikats fortgesetzt. In diesem Fall besteht keine Notwendigkeit für prozesstechnische Maßnahmen.

Alternativ zur ersten Ausführungsform des Verfahrens kann gemäß einer zweiten Ausführungsform vorgesehen sein, dass die Steuereinheit anstelle der von dem Sensor empfangenen Messdaten die von dem Duplikat empfangenen Messdaten verarbeitet. Diese Variante folgt dem Ansatz, bei jeder erkannten Ausnahmesituation vorsorglich vom

Primär-Sensor auf den Reserve-Sensor umzuschalten. Hierdurch werden ein doppelter Empfang und eine doppelte Verarbeitung von Messdaten vermieden. Allerdings müssen bei dieser Variante besondere Maßnahmen zur Unterscheidung zwischen Sensordefekt und Prozessentgleisung eingeleitet werden. Bei einer Weiterbildung dieser

- 5 Ausführungsform ist daher vorgesehen, dass im Fall, dass die Verarbeitung der einerseits von dem Duplikat empfangenen Messdaten und der andererseits vor Aktivierung des Duplikats von dem Sensor empfangenen Messdaten zu innerhalb einer vorgegebenen Toleranz gleichen Ergebnissen führt, der Sensor reaktiviert und das Duplikat deaktiviert wird. Mit anderen Worten werden also die aktuellen, von dem Duplikat gelieferten
- 10 Messdaten mit den unmittelbar vor der Umschaltung von dem Primär-Sensor gelieferten Messdaten verglichen. Stimmen diese überein, d.h. zeigt auch das Duplikat das Vorliegen einer Ausnahme-Situation an, kann davon ausgegangen werden, dass die von dem Integritätstest erkannte Ausnahmesituation nicht auf einem Sensordefekt, sondern auf einer Prozessentgleisung basiert. In diesem Fall wird es als günstig angesehen, aus
- 15 Gründen der Datenkonsistenz auf den Primär-Sensor zurückzuschalten und geeignete prozesstechnische Maßnahmen zur Korrektur der Prozessentgleisung einzuleiten.

Bei einer alternativen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist vorgesehen, dass im Fall, dass die Verarbeitung der einerseits von dem Duplikat

20 empfangenen Messdaten und der andererseits vor Aktivierung des Duplikats von dem Sensor empfangenen Messdaten zu innerhalb einer vorgegebenen Toleranz gleichen Ergebnissen führt, der Sensor deaktiviert und das Duplikat aktiviert wird. Mit anderen Worten wird bei dieser Ausführungsform von dem Primär-Sensor auf den Reserve-Sensor umgeschaltet.

25

- Bei einer günstigen Weiterbildung der Erfindung, die unabhängig ist von der speziellen Ausführungsform der oben erläuterten Verfahrensvarianten zur Redundanznutzung, ist vorgesehen, mehrere Sensoren des Sensorfeldes gemeinsam zur Realisierung eines sogenannten „Soft-Sensors“ zu nutzen. Hierbei ist vorgesehen, dass für einen von keinem
- 30 der Sensoren direkt messbaren Zustandsparameter ein Parameterwert von der externen Steuereinheit aus Messdaten mehrerer unterschiedlicher Sensoren berechnet wird. So sind wichtige Zustandsparameter, wie beispielsweise der Biomasseanteil im Fluid, denkbar, für die keine unmittelbare Sensorik existiert. In Kenntnis verschiedener Prozessparameter und der Messdaten mehrerer Sensoren, beispielsweise eines O₂-

Sensors, eines CO₂-Sensors, eines Sensors für die optische Dichte des Fluids etc., lässt sich jedoch der gesuchte Parameter rechnerisch bestimmen. Mehrere Einzelsensoren wirken daher als komplexer „Soft-Sensor“ für den komplexen Zustandsparameter zusammen.

5

Bei dem für das erfindungsgemäße Verfahren verwendeten Behälter kann es sich vorzugsweise um einen Einweg-Bioreaktor oder um einen Einweg-Mischbehälter handeln, die jeweils als Beutel mit wenigstens bereichsweise flexibler Wandung oder als Kunststoffbehälter („Carboy“) mit wenigstens bereichsweiser starrer Wandung ausgelegt sein können.

10

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

15 Kurzbeschreibung der Zeichnungen

Es zeigen:

Figur 1: Figur 1 eine schematische Darstellung eines an eine externe
20 Steuereinheit angeschlossenen Behälters,

Figur 2: ein Flussdiagramm zur Illustration einer Ausführungsform des
erfindungsgemäßen Verfahrens.

25 Ausführliche Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen

Figur 1 zeigt in stark schematisierter Darstellung einen Behälter, z.B. einen Einweg-Bioreaktorbeutel oder einen Einweg-Mischbehälter 10, der ein Sensorfeld 12 trägt. Das Sensorfeld 12 umfasst eine im Detail nicht näher dargestellte, mit der Wandung des
30 Behälters 10 fluiddicht verbundene Trägerplatte, die vorzugsweise mit der Beutelwandung verschweißt ist. Bei anderen Ausführungsformen der Erfindung kann die Verbindung auch kraft- oder formschlüssig ausgebildet sein; relevant ist lediglich ihre fluiddichte Eigenschaft. Auf der Trägerplatte ist eine Mehrzahl von Sensoren S1-S5 angeordnet, die mit einem nicht näher dargestellten Sensorkopf in Wirkkontakt mit dem Beutelinernen,

insbesondere mit einem im Beutellinneren befindlichen Fluid, stehen. Jeder Sensor S1-S5 ist zudem über eine allgemein mit dem Kommunikationspfeil 14 angedeutete Kommunikationsstrecke mit einer externen Steuereinheit 16 verbunden. Über die Kommunikationsstrecke 14 können Daten und Steuerbefehle zwischen der externen Steuereinheit 16 und den Sensoren S1-S5 ausgetauscht werden. Die Kommunikationsstrecke 14 kann kabelgebunden sein, beispielsweise als elektrisches Kabel und/oder optisches Faserkabel ausgeführt. Alternativ oder zusätzlich kann wenigstens einer der Sensoren S1-S5 drahtlos, insbesondere über eine Funk- oder IR-Strecke, mit der externen Steuereinheit 16 verbunden sein. Die Sensoren S1-S5 dienen unterschiedlichen Messaufgaben, deren spezielle Art für die vorliegende Erfindung nicht von Belang ist. Deren Unterschiedlichkeit in Figur 1 jedoch durch die unterschiedliche Formgebung der Sensoren S1-S5 angedeutet ist.

Weiter umfasst das Sensorfeld 12 zu den Sensoren S1-S5 baugleiche Duplikate D1-D5, die jeweils einem der Sensoren S1-S5 (angedeutet durch die gleiche Formgebung in Figur 1) zugeordnet sind. Auch die Duplikate D1-D5 stehen über die Kommunikationsstrecke 14 mit der externen Steuereinheit 16 in Verbindung.

Figur 2 zeigt in starker Vereinfachung ein Flussdiagramm einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens. Der Einfachheit halber wird in Figur 2 lediglich das einen der Sensoren S1-S5 betreffende Verfahren dargestellt. Der Fachmann wird jedoch erkennen, dass das gleiche oder ein ähnliches Verfahren für jeden einzelnen der Sensoren S1-S5 anwendbar ist.

Nachdem die üblichen und erforderlichen Initialisierungsroutinen durchgeführt sind und ein im Behälter 10 (z.B. Einweg-Bioreaktorbeutel oder Einweg-Mischbehälter) stattfindender Prozess in stabilen Gang gekommen ist, wird im Verfahrensschritt 102 ein bestimmter Zustandsparameter des im Behälter 10 befindlichen Fluids mittels eines zugeordneten Sensors gemessen. Der entsprechende Messwert wird im Verfahrensschritt 104 einem Integritätstest unterzogen, wobei hierzu gespeicherte Referenzwerte und/oder Messdaten 22 aus einem parallel ablaufenden Referenzprozess als Vergleichswerte herangezogen werden. Bestehen die aktuellen Messwerte in Verfahrensschritt 104 den Integritätstest, d.h. liegen sie innerhalb einer vorgegebenen

Toleranz um die zu erreichenden Vorgabewerte, verzweigt das Verfahren 100 im Entscheidungsschritt 106 zurück zum Messschritt 102.

Bestehen die aktuellen Messdaten jedoch den Integritätstest in Verfahrensschritt 104 nicht, wird in Verfahrensschritt 108 der Sensor, der die auffälligen Messwerte geliefert hat, abgeschaltet und sein Duplikat wird aktiviert. Mit anderen Worten wird in Verfahrensschritt 108 vom Sensor auf sein Duplikat umgeschaltet. Danach erfolgt in Verfahrensschritt 110 eine Wiederholung der Messung mit Hilfe des Duplikates. Alternativ können sowohl der Sensor und sein Duplikat parallel Messergebnisse liefern, d. h. der Sensor wird nicht abgeschaltet, aber die von ihm gelieferten Messergebnisse werden nicht weiterverarbeitet, sondern nur die Messergebnisse, die das Duplikat liefert.

Das in Verfahrensschritt 110 von dem Duplikat erzeugte Messergebnis wird in Verfahrensschritt 112 mit dem von dem Sensor in Verfahrensschritt 102 erzeugten Messergebnis verglichen. Sind beide Messergebnisse im Rahmen einer vorgegebenen Toleranz gleich, verzweigt das Verfahren 100 im Entscheidungsschritt 114 zu Verfahrensschritt 116, wo eine Rückumschaltung vom Duplikat auf den ursprünglichen Sensor erfolgt. Gleichheit der Messergebnisse beim Vergleich von Verfahrensschritt 112 bedeutet nämlich, dass die auffälligen Messwerte nicht das Ergebnis eines Sensordefektes, sondern sehr viel wahrscheinlicher einer Prozessentgleisung waren. Es besteht daher kein Grund, künftige Messungen nicht mit dem ursprünglichen Sensor vorzunehmen. Selbstverständlich könnte die Rückumschaltung auf den ursprünglichen Sensor auch unterbleiben und das Duplikat aktiviert bleiben, da der Vergleich von Verfahrensschritt 112 ja auch die korrekte Arbeitsweise des Duplikates nahelegt. Aus Gründen der Datenkonsistenz ist es jedoch günstiger, während des gesamten Prozesses hauptsächlich denselben Sensor zu verwenden.

Allerdings bedeuten in diesem Fall die auffälligen Messwerte eine sehr wahrscheinlich vorliegende Prozessentgleisung, sodass zugleich in Verfahrensschritt 118 ein Prozessalarm zu erfolgen hat, der die Einleitung von Reparaturroutinen oder ein Eingreifen einer Bedienperson initiiert. Welche exakten Maßnahmen auf den Prozessalarm von Verfahrensschritt 118 folgen, hängt von der Auslegung des Prozesses, der Art und Größe der Wertabweichung des Zustandsparameters und von den

apparativen Voraussetzungen der speziellen Anlage ab. Dies ist in Figur 2 durch die Fortsetzungspunkte unter Verfahrensschritt 118 angedeutet.

Ergibt der Vergleich von Verfahrensschritt 112 jedoch, dass die Messwerte des Sensors
5 und seines Duplikates stärker als von der vorgegebenen Toleranz erlaubt voneinander
abweichen, verzweigt das Verfahren 100 im Entscheidungsschritt 114 zum
Verfahrensschritt 120, in welchem die von dem Duplikat erzeugten Messdaten einem
Plausibilitätstest unterzogen werden. Denkbar ist nämlich ein doppelter Sensordefekt, d.h.
10 ein Defekt des eigentlichen Sensors und seines Duplikates, wobei es unter
Wahrscheinlichkeitsüberlegungen weitgehend ausgeschlossen werden kann, dass beide
defekten Sensoren identische Werte liefern. Es genügt daher die Durchführung eines
Plausibilitätstests in Verfahrensschritt 120. Selbstverständlich ist es natürlich auch
möglich, zwischen dem Entscheidungsschritt 114 und dem Rückumschaltungsschritt 116
einen ähnlichen Plausibilitätstest zwischenschalten. Der Plausibilitätstest von
15 Verfahrensschritt 120, wie auch der Integritätstest von Verfahrensschritt 104, kann die
Referenzwerte 20, 22 und/oder weitere prozessabhängige Mess- und Einstellungsdaten
heranziehen.

Sind die von dem Duplikat erzeugten Messdaten gemäß dem Plausibilitätstest in
20 Verfahrensschritt 120 in Ordnung, d.h. liegen sie insbesondere im Rahmen der erwarteten
Werte, verzweigt das Verfahren 100 im Entscheidungsschritt 122 zum Verfahrensschritt
124, wo der Produktionsprozess ohne weitere Eingriffe fortgesetzt wird, wobei lediglich im
Folgenden statt des als defekt erkannten Sensors dessen Duplikat verwendet wird.
Zugleich wird jedoch auch gemäß Verfahrensschritt 118 ein Prozessalarm ausgelöst, der
25 lediglich dazu dient, darauf aufmerksam zu machen, dass statt des Sensors das Duplikat
verwendet wird. Typischerweise findet eine solche Prozess-Auffälligkeit Eingang in das
Prozessprotokoll.

Ergibt der Plausibilitätstest von Verfahrensschritt 120 jedoch, dass die von dem Duplikat
30 ermittelten Messwerte ebenfalls entweder nicht korrekt sind oder als korrekte Werte eine
Prozessentgleisung belegen, verzweigt das Verfahren 100 im Entscheidungsschritt 122
unverzüglich zum Prozessalarm gemäß Verfahrensschritt 118, wobei in diesem Fall
erhebliche Maßnahmen erforderlich sind. Insbesondere ist dann zu prüfen, ob die
auffälligen Messwerte des Duplikates das Ergebnis eines Duplikat-Fehlers oder das

Ergebnis einer tatsächlichen Prozessentgleisung sind. Im Fall einer Prozessentgleisung können ggfs. Korrekturmaßnahmen eingeleitet werden. Im Fall eines Duplikatdefektes muss in der Regel der gesamte Prozess gestoppt werden, da nach Ausfall des Sensors und seines Duplikates der entsprechende Zustandsparameter nicht mehr messbar ist. Der

5 Fachmann wird in diesem Kontext verstehen, dass es grundsätzlich auch möglich ist, mehr als ein Duplikat pro Sensor vorzusehen, sodass vor Abbruch des Prozesses in analoger Weise zu dem oben Erläuterten eine Umschaltung auf ein weiteres Duplikat erfolgen kann.

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

Bezugszeichenliste

	10	Behälter
5	12	Sensorfeld
	S1-S5	Sensor auf 12
	D1-D5	Duplikat von S1-S5
	14	Kommunikationsstrecke
	16	externe Steuereinheit
10	20	Referenzdaten
	22	Referenz-Messwerte
	100	Verfahren
	102	Verfahrensschritt
	104	Verfahrensschritt
15	106	Entscheidungsschritt
	108	Verfahrensschritt
	110	Verfahrensschritt
	112	Verfahrensschritt
	114	Entscheidungsschritt
20	116	Verfahrensschritt
	118	Verfahrensschritt
	120	Verfahrensschritt
	122	Entscheidungsschritt
	124	Verfahrensschritt
25		

Ansprüche

- 5 1. Verfahren zum Messen einer Mehrzahl von Zustandsparametern eines in einem Behälter (10) enthaltenen Fluids,
wobei der zum Einmalgebrauch konfigurierte Behälter (10) eine Wandung aufweist, an der eine Sensorträgerplatte fluiddicht festgelegt ist, welche eine Mehrzahl von Sensoren (S1-S5) trägt, die einerseits mit dem Innenraum des Behälters (10) in
10 Wirkkontakt und andererseits mit einer externen Steuereinheit (16), die Messdaten von den Sensoren (S1-S5) empfängt und verarbeitet, in datenaustauschender Verbindung (14) stehen,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Sensorplatte von wenigstens einem der Sensoren (S1-S5) ein temporär
15 inaktives Duplikat (D1-D5) trägt, welches dann aktiviert wird, wenn Messdaten des Sensors (S1-S5) im Rahmen eines von der externen Steuereinheit (16) durchgeführten Integritäts- oder Plausibilitätstests als auffällig eingestuft werden.
- 20 2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Steuereinheit (16) temporär sowohl die von dem Sensor (S1-S5) als auch die von dem Duplikat (D1-D5) empfangenen Messdaten verarbeitet.
- 25 3. Verfahren nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass im Fall, dass die Verarbeitung der einerseits von dem Sensor (S1-S5) und andererseits von dem Duplikat (D1-D5) empfangenen Messdaten zu innerhalb einer vorgegebenen Toleranz gleichen Ergebnissen führt, das Duplikat (D1-D5) wieder
30 deaktiviert wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3,
dadurch gekennzeichnet,
dass im Fall, dass die Verarbeitung der einerseits von dem Sensor (S1-S5) und
andererseits von dem Duplikat (D1-D5) empfangenen Messdaten zu unter
5 Berücksichtigung der vorgegebenen Toleranz unterschiedlichen Ergebnissen führt,
der Sensor (S1-S5) deaktiviert wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
10 dass die Steuereinheit (16) anstelle der von dem Sensor (S1-S5) empfangenen
Messdaten die von dem Duplikat (D1-D5) empfangenen Messdaten verarbeitet.
6. Verfahren nach Anspruch 5,
dadurch gekennzeichnet,
15 dass im Fall, dass die Verarbeitung der einerseits von dem Duplikat (D1-D5)
empfangenen Messdaten und der andererseits vor Aktivierung des Duplikats (D1-
D5) von dem Sensor (S1-S5) empfangenen Messdaten zu innerhalb einer
vorgegebenen Toleranz gleichen Ergebnissen führt, der Sensor (S2-S5) reaktiviert
und das Duplikat (D1-D5) deaktiviert wird.
- 20 7. Verfahren nach Anspruch 5,
dadurch gekennzeichnet,
dass im Fall, dass die Verarbeitung der einerseits von dem Duplikat (D1-D5)
empfangenen Messdaten und der andererseits vor Aktivierung des Duplikats (D1-
25 D5) von dem Sensor (S1-S5) empfangenen Messdaten zu innerhalb einer
vorgegebenen Toleranz gleichen Ergebnissen führt, der Sensor (S2-S5) deaktiviert
und das Duplikat (D1-D5) aktiviert wird.
8. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
30 dadurch gekennzeichnet,
dass für einen von keinem der Sensoren direkt messbaren Zustandsparameter ein
Parameterwert von der externen Steuereinheit aus Messdaten mehrerer
unterschiedlicher Sensoren berechnet wird.

9. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass der Behälter ein Einweg-Bioreaktor oder ein Einweg-Mischbehälter ist.

5 10. Verfahren nach Anspruch 9,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Einweg-Bioreaktor oder der Einweg-Mischbehälter als Beutel mit
bereichsweise flexibler Wandung oder als „Carboy“-Kunststoffbehälter mit
bereichsweise starrer Wandung ausgelegt ist.

10

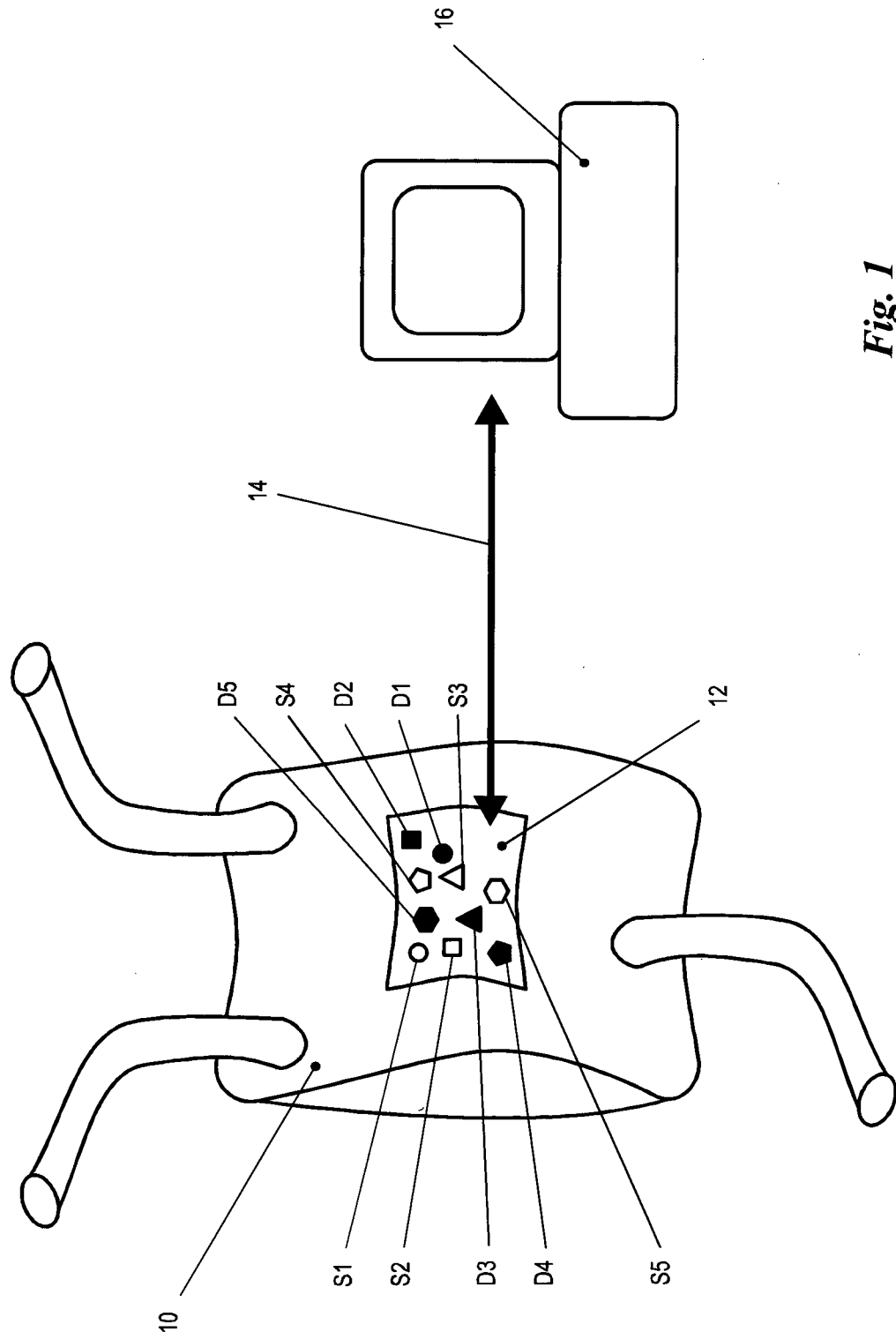
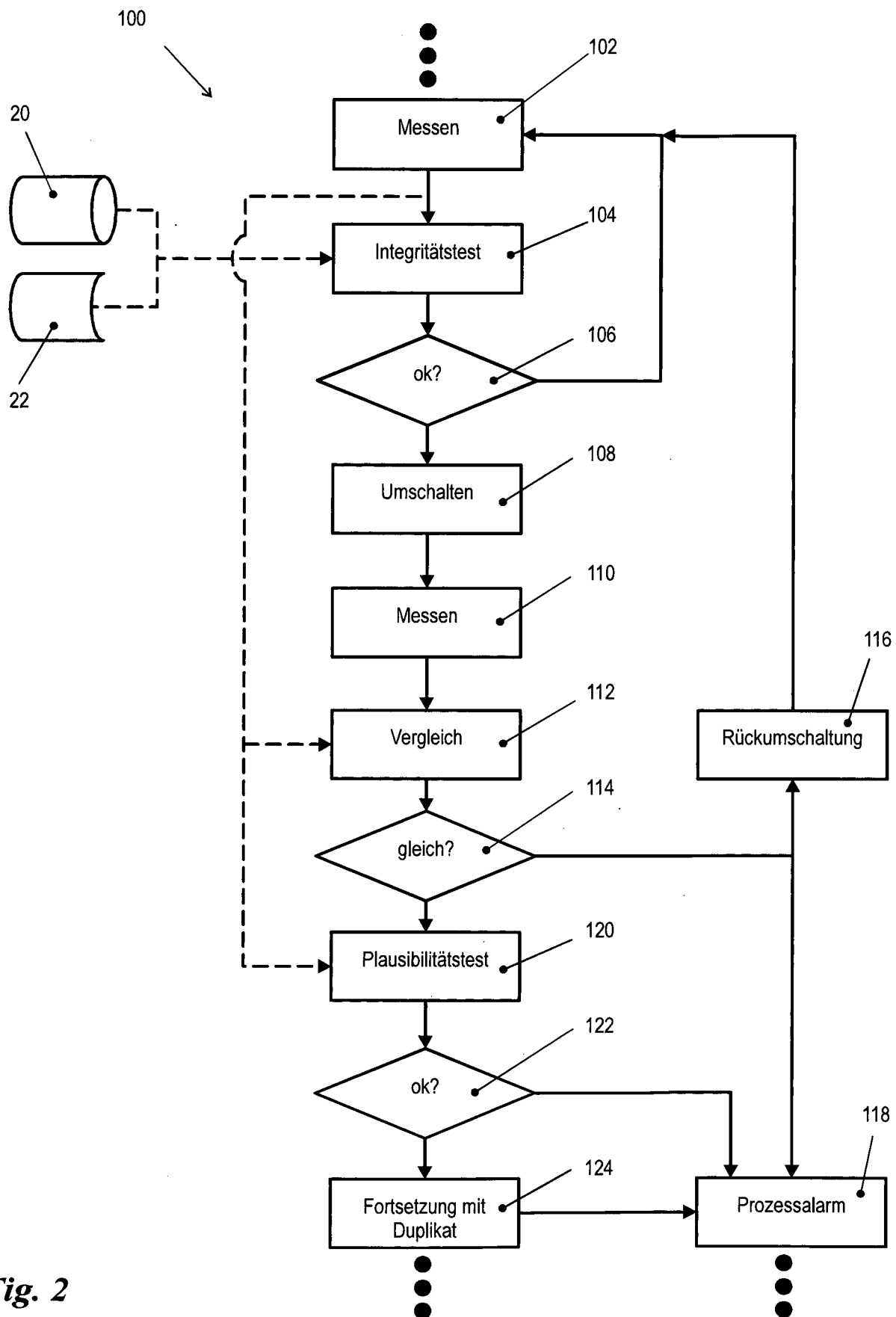


Fig. 1

2/2

**Fig. 2**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/000679

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12M1/00 C12M1/36 C12M3/00 G01N35/00 G01D3/10
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01D G01N C12M

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2013/084030 A1 (DRAPER P L; KRAMER H L; STAHELI C C) 4 April 2013 (2013-04-04) paragraph [0030] - paragraph [0032] paragraph [0037] - paragraph [0042] paragraph [0060] - paragraph [0066] figures 1-3,12	1-7,9,10
Y	DE 10 2006 054165 B3 (TYCO ELECTRONICS RAYCHEM GMBH [DE]; BAYERISCHE MOTOREN WERKE AG [DE]) 17 April 2008 (2008-04-17) paragraph [0014] paragraph [0045] paragraph [0048] - paragraph [0051] figures 3,5,6 ----- -/-	1-7,9,10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 June 2016

Date of mailing of the international search report

01/07/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Paraf, Edouard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/000679

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 2 503 320 B1 (FINESSE SOLUTIONS INC [US]) 8 October 2014 (2014-10-08) cited in the application paragraph [0020] - paragraph [0030] figures 8-11 -----	1-10
A	EP 2 365 575 A1 (FREUDENBERG CARL KG [DE]) 14 September 2011 (2011-09-14) paragraph [0062] - paragraph [0072] -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/000679

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2013084030 A1	04-04-2013	US 2013084030 A1	04-04-2013
		WO 2013052299 A1	11-04-2013

DE 102006054165 B3	17-04-2008	DE 102006054165 B3	17-04-2008
		EP 1923691 A2	21-05-2008
		US 2008116378 A1	22-05-2008

EP 2503320 B1	08-10-2014	CN 102706810 A	03-10-2012
		DK 2503320 T3	05-01-2015
		EP 2503320 A2	26-09-2012
		ES 2517468 T3	03-11-2014
		JP 2012200258 A	22-10-2012
		KR 20120108954 A	05-10-2012
		SG 184688 A1	30-10-2012
		US 2012244608 A1	27-09-2012

EP 2365575 A1	14-09-2011	BR PI1004719 A2	26-06-2012
		EP 2365575 A1	14-09-2011
		US 2011217573 A1	08-09-2011

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	C12M1/00	C12M1/36
		C12M3/00
		G01N35/00
		G01D3/10
ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
G01D G01N C12M		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 2013/084030 A1 (DRAPER P L; KRAMER H L; STAHELI C C) 4. April 2013 (2013-04-04) Absatz [0030] - Absatz [0032] Absatz [0037] - Absatz [0042] Absatz [0060] - Absatz [0066] Abbildungen 1-3,12	1-7,9,10
Y	DE 10 2006 054165 B3 (TYCO ELECTRONICS RAYCHEM GMBH [DE]; BAYERISCHE MOTOREN WERKE AG [DE]) 17. April 2008 (2008-04-17) Absatz [0014] Absatz [0045] Absatz [0048] - Absatz [0051] Abbildungen 3,5,6	1-7,9,10
	----- -/-	
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
24. Juni 2016		01/07/2016
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Paraf, Edouard

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 2 503 320 B1 (FINESSE SOLUTIONS INC [US]) 8. Oktober 2014 (2014-10-08) in der Anmeldung erwähnt Absatz [0020] - Absatz [0030] Abbildungen 8-11 -----	1-10
A	EP 2 365 575 A1 (FREUDENBERG CARL KG [DE]) 14. September 2011 (2011-09-14) Absatz [0062] - Absatz [0072] -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2016/000679

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument			Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung	
US 2013084030	A1	04-04-2013	US	2013084030	A1	04-04-2013		
			WO	2013052299	A1	11-04-2013		

DE 102006054165	B3	17-04-2008	DE	102006054165	B3	17-04-2008		
			EP	1923691	A2	21-05-2008		
			US	2008116378	A1	22-05-2008		

EP 2503320	B1	08-10-2014	CN	102706810	A	03-10-2012		
			DK	2503320	T3	05-01-2015		
			EP	2503320	A2	26-09-2012		
			ES	2517468	T3	03-11-2014		
			JP	2012200258	A	22-10-2012		
			KR	20120108954	A	05-10-2012		
			SG	184688	A1	30-10-2012		
			US	2012244608	A1	27-09-2012		

EP 2365575	A1	14-09-2011	BR	PI1004719	A2	26-06-2012		
			EP	2365575	A1	14-09-2011		
			US	2011217573	A1	08-09-2011		
