

# Einsatz digitaler MFC-Funktionen zur Verbesserung von Bioprozess-Ergebnissen



SLA5800 Massendurchflussregler mit EtherNet/IP

Ken Clapp, Senior Manager, Applications, Technology & Integration,  
Global Life Sciences Solutions USA  
Joe Sipka, Global Business Development, Brooks Instrument

## Einleitung

Zur Herstellung lebenswichtiger Therapeutika benötigt die Bioproduktion eine Vielzahl perfekt aufeinander abgestimmter Geräte. Diese sind auf unterschiedliche Teilsysteme angewiesen, um die gewünschten Ergebnisse zu erzielen. In einem Bioreaktor, einem der wesentlichsten Subsysteme, kommt es vor allem auf das Management der Gase an, die für den Zellstoffwechsel erforderlich sind. Herzstück des Subsystems Gasmanagement ist der thermische Massendurchflussregler (MFC), eine Komponente, die die Zufuhr von Gasen zum Bioprozess präzise misst und regelt.

Die Leistungsfähigkeit des MFC ist entscheidend für die Effizienz des Bioprozesses. Glücklicherweise sind moderne

MFCs aufgrund ihrer hochintegrierten mikroprozessorbasierten Elektronik außerordentlich robust und zuverlässig. Darüber hinaus bieten diese Geräte, bedingt sowohl durch ihre elektronische Hardware als auch durch die unterstützende Firmware, viel mehr als nur Gaszufuhr. Sie verfügen über native „intelligente“ Funktionen, die mit dem „industrial internet of things“ (IIOT) verbunden sind, nämlich Datenmanagement und Konnektivität. Durch diese Funktionen lässt sich die Prozesseffizienz in der Bioproduktion verbessern und steigern.

Richtig eingesetzt, spezifiziert und konfiguriert, können intelligente Geräte zur Massendurchflussregelung eine Vielzahl von Daten sammeln, generieren und kommunizieren. In Verbindung mit anderen Datenquellen in Bioprozessanlagen (z. B. Sensoren, Sonden) sind sie zudem in der Lage, enorme Datenmengen zu erzeugen. Dabei sollte jedoch berücksichtigt werden, dass nicht alle Daten relevant sind. Ausreichende kontextbezogene Daten können Informationen liefern, die notwendig sind, um Einblicke zu gewinnen und angemessene Entscheidungen zu treffen.

Dieser Artikel diskutiert die Datenkapazitäten von MFCs in Bezug auf ein breiter angelegtes Anlagenmanagement in der Bioproduktion. Es werden Datenkategorien definiert und anhand dieser die Relevanz für verschiedene Interessengruppen diskutiert. Der Schwerpunkt liegt auf praktischen Aspekten der Datennutzung, einschließlich der Frage, welche Daten verfügbar sind und welche Daten im Zusammenhang stehen. Beispiele und Empfehlungen vervollständigen die Ausführungen.

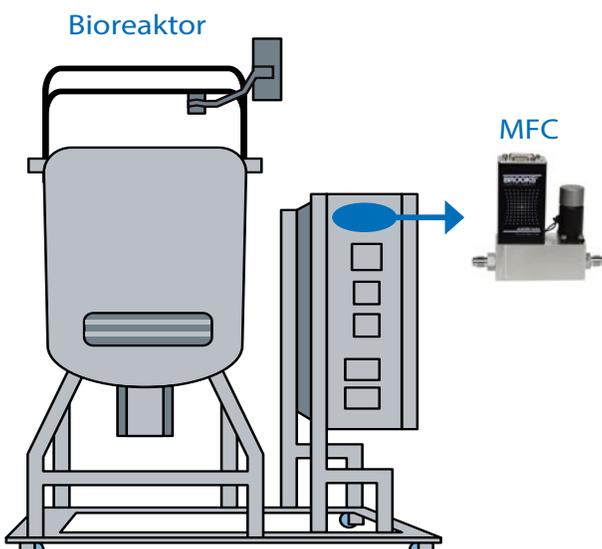


Abbildung 1. XDR-Single-use-Bioreaktor mit Darstellung der Position eines MFC im Prozessgasmanagement.

## Komponenten, Anlagen, Prozesse und Stakeholder



**Abbildung 2. MFC-Lebenszyklus, ein Rahmen für die Zusammenarbeit zur Erfüllung von Kundenanforderungen: Die Spezifikation richtet das Design an der Anwendung und den Eigenschaften aus; die Implementierung stellt die Datenverfügbarkeit sicher; die Verwendung ermöglicht einen sinnvollen Datennutzen für den Arzneimittelhersteller; die Wartung bietet alternative Methoden zum Anlagenmanagement.**

Der Prozessstrang setzt sich aus Anlagen mehrerer Komponenten zusammen. Für eine zuverlässige Bioproduktion müssen die Anlagen, insbesondere die Prozessinstrumentierung, bis auf Komponentenebene fachgerecht konstruiert und betriebsbereit sein. Ausrüstungslieferanten entwerfen und bauen ihre Anlagen so, dass sie hoch funktional, robust und zuverlässig sind. Um dies zu erreichen, stützen sich Ausrüstungslieferanten auf die Fähigkeiten und Spezifikationen der einzelnen Komponenten, um die am besten geeigneten Komponenten auszuwählen und einzubauen. Bisher basierte die Zusammenarbeit zwischen Ausrüstungs- und Komponentenlieferanten hauptsächlich auf anwendungsbezogenen, mechanischen und elektrischen Designüberlegungen. Die Intelligenz eines Gerätes, wie eines MFC, und dessen Fähigkeit, Daten zu generieren, führen heute jedoch zu neuen Konstruktionsüberlegungen. Jenseits einfacher Überlegungen wie Tag-Namen und der Weiterleitung von Analogsignalen (z. B. 4-20 mA) fließen auch komplexere Überlegungen hinsichtlich Geräteidentifikation, -konfiguration und -diagnose sowie integrierter Alarmverarbeitung in die Zusammenarbeit ein. Intelligente Geräte sind in der Lage, die Funktionalität zu erweitern und die Zuverlässigkeit zu verbessern. Folglich erfordert die Einbindung intelligenter Geräte eine neue Ebene der Zusammenarbeit hinsichtlich der Geräteentwicklung. Um die Zusammenarbeit zwischen Lieferanten von Prozessinstrumenten, Anlagenherstellern und Endanwendern zu unterstützen, ist ein Rahmenkonzept für den Lebenszyklus hilfreich (Abbildung 2). Mithilfe dieses Rahmens können die Anlagen- und Komponentenlieferanten Designs erstellen, die die Daten, Informationen und Diagnostik auf die Bedürfnisse der Endkunden abstimmen.

Das Verständnis über verfügbaren Gerätedaten ermöglicht die Definition sinnvoller Datenkategorien. Zu den Vorteilen der Konsenskategorisierung zählen: (a) die Schaffung einer gemeinsamen Sprache für die Beteiligten, (b) die Priorisierung von Entwicklungsaktivitäten und (c) die Vereinfachung des Lebenszyklusmanagements. Als intelligente Komponente bzw. Gerät können drei spezifische MFC-Datenkategorien definiert

werden: Stammdaten, Performance und Zuverlässigkeit. Spezifische Daten innerhalb jeder Kategorie können verwendet werden, um neue Möglichkeiten zu schaffen, das Investitionsgut (Bioprozessausrüstung) zu verwalten. Stammdaten umfassen statische Konfigurations- und Installationsattribute, wie Seriennummer, Netzwerkadresse und Kalibrierung. Kalibrierungsbezogene Daten umfassen Gastyp, Durchflussbereich und Kalibrierungsdatum. Die Kategorie Performance befasst sich mit dynamischen Merkmalen wie Gasflussrate, Temperatur und Druck. Daten der Kategorie Zuverlässigkeit können für die Fehlersuche und Wartung der MFCs, des Bioreaktors oder des Prozesses verwendet werden. Kombinationen relevanter Daten aus jeder Kategorien können zur Bioverfahrensanalyse genutzt werden.

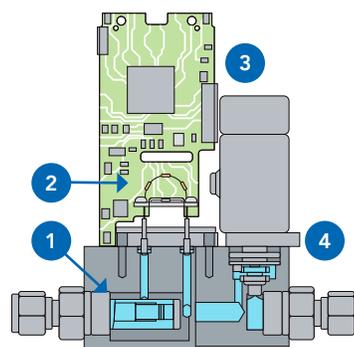


Abbildung 3.

## MFC Aufbau

### Subsysteme eines thermischen MFC:

- 1. Grundkörper/Stromteiler (Bypass):**
  - Mechanische Festlegung der maximalen Durchflussmenge
  - Beeinflussung der Strömung (von turbulent zu laminar)
  - Abtrennung einer präzisen Gasmenge zum Sensor
- 2. Durchfluss-Sensor: Messung der exakten Wärmeleitfähigkeit des Gases zur Errechnung des Massendurchflusses.**
- 3. Digitale Elektronik (Firmware): Verarbeitung der Daten des Durchflusssensors, Vergleich mit Sollwert und Steuerung des Ventils zur Durchflussregelung.**
- 4. Regelventil (Düse):**
  - Düsengröße basiert auf der maximalen Durchflussrate.
  - Elektromagnetisches Ventil zur Vergrößerung / Verkleinerung des Abstandes zwischen Kolben und Düse zur Steuerung der Durchflussrate.
  - Regelventile nicht für völlige Absperrung geeignet (Leak-by <1% vom Endwert).

### Gehäuse/Stromteiler:

Das Grundkörper und der Stromteiler steuern den Gasfluss durch den MFC. Der Stromteiler leitet eine kleine Probe des einströmenden Gases über den thermischen Sensor um. Das Design des Stromteilers ist entscheidend für einen konstant gleichen Bypass bzw. das Durchflussverhältnis zwischen dem Sensor und durch den Stromteiler. Ein gut konstruierter Stromteiler schafft ein konstantes Durchflussverhältnis über den gesamten Anwendungsbereich mit verschiedenen Gasen.

### Sensor:

Der thermische Sensor ist das Herzstück des MFC. Der Dreidraht-Sensor misst den exakten Temperaturunterschied, um den Massendurchfluss basierend auf den Gaseigenschaften zu bestimmen. Das Sensordesign und Produktionsprozesse beeinflussen die Wiederholgenauigkeit und Langzeitstabilität des MFC.

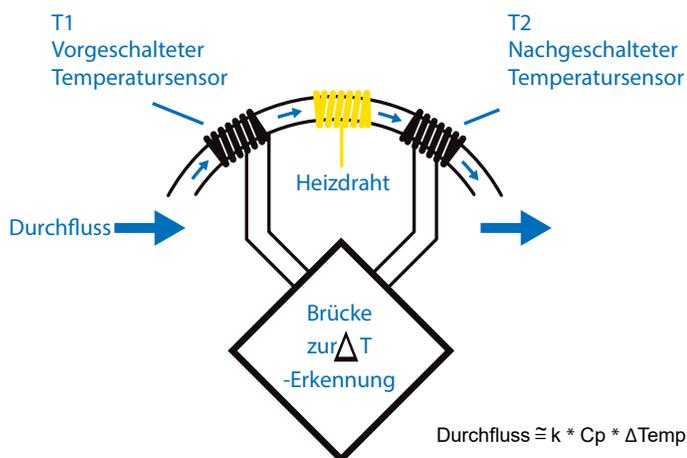


Abbildung 4: Messverfahren eines thermischen MFC

### Elektronik/Firmware:

Die Elektronik verarbeitet und skaliert das Sensorsignal, vergleicht es mit dem Sollwert, steuert das Regelventil und gibt ein Durchflusssignal aus. Es gibt eine steigende Nachfrage nach intelligenter Diagnostik, digitalen Protokollen und Prozessflexibilität, die eine große Bandbreite an integrierten Funktionen erfordert.

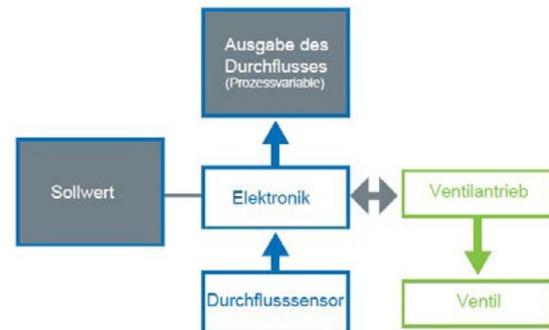


Abbildung 5: Datenfluss im Schaltkreis des MFC

### Regelventil und Ventilantrieb:

Das Regelventil des MFC erlaubt eine präzise Regelung über den gesamten Durchflussbereich. Das optimale Ventildesign ermöglicht einen breiten Regelbereich. Der Ventilantrieb unterstützt die Diagnosefunktionen und kann Aufschluss über die Leistung und Zuverlässigkeit des Geräts geben.

Ausgangssignal des MFC: Der Brooks Ethernet/IP MFC bietet die Möglichkeit, über 500 Attribute oder Datenpunkte auszugeben, die nach Stammdaten, Performance und Zuverlässigkeit kategorisiert werden können. Zum Vergleich: Ein typischer MFC mit analogen Ein-/Ausgang gibt eine oder zwei Prozessvariablen aus, z. B. ein 4-20-mA-Signal für den Durchfluss.

**Ausgang: Mess- und Regeleinrichtungen mit digitalem Ein-/Ausgang können – unabhängig vom verwendeten Protokoll – eine Vielzahl von Informationen liefern, die ein simpler analoger Ein-/Ausgang nicht zur Verfügung stellt. Ein typischer analoger MFC gibt eine oder zwei Prozessvariablen aus, z.B. ein 4-20-mA-Durchfluss-Ausgangssignal. Ein digitaler MFC bietet die Möglichkeit, über 500 Attribute oder Datenpunkte auszugeben, die mit der Herkunft, Leistung und Zuverlässigkeit des Geräts verbunden sind.**

### Einsatz in Bioprozessen

Bioreaktoren umfassen mehrere funktionale Subsysteme, um die richtige Prozessumgebung für das Zellwachstum zu schaffen und zu regeln. Zahlreiche Prozessparameter werden gemessen, darunter Temperatur, Rührgeschwindigkeit, gelöster Sauerstoff (DO), pH-Wert und Druck. Das Subsystem zum Gasmanagement wird verwendet, um sowohl den gelösten Sauerstoff als auch den pH-Wert zu regeln. Wesentlich für diese Regelung sind thermische MFCs. Typischerweise werden MFCs für Luft- und Sauerstoff zur Regelung des gelösten Sauerstoffs verwendet, während ein MFC für Kohlendioxid, gemeinsam mit flüssiger

Base, zur pH-Regelung eingesetzt wird. Das Ansprechverhalten, die Stabilität und die Reproduzierbarkeit des MFC sind entscheidend zur Aufrechterhaltung des optimalen DO-Gehaltes und pH-Wertes.

Die MFC-Performance wird über einen breiten Durchflussbereich verifiziert, um die Wiederholbarkeit und Zuverlässigkeit des Gerätes sicherzustellen. Das Ansprechverhalten und die Reproduzierbarkeit des MFC haben einen direkten Einfluss auf die DO- und pH-Regelkreise und somit auf die Systemleistung. Ein typisches DO-Diagramm (s. Abbildung 6) zeigt die Einflüsse des Gasflusses bei einem typischen Prozessverlauf eines Single-use-Bioreaktor.

Die Mitarbeiter des Arzneimittelherstellers validieren und kalibrieren die MFCs regelmäßig mit primären Referenzstandards. Während der regelmäßig durchgeführten, periodischen Überprüfungen stellt jeder "Out of Tolerance"-Zustand (OoT) eine Abweichung dar. Dies kann Auswirkungen auf die vorherige(n) Charge(n) haben. Die Fähigkeit, Probleme von Komponenten, Subsystemen oder Bioreaktoren in Echtzeit zu diagnostizieren, vorherzusagen und ggf. zu korrigieren, erfordert die Zusammenarbeit und Koordination zwischen Geräteherstellern und Lieferanten von Prozessinstrumenten.

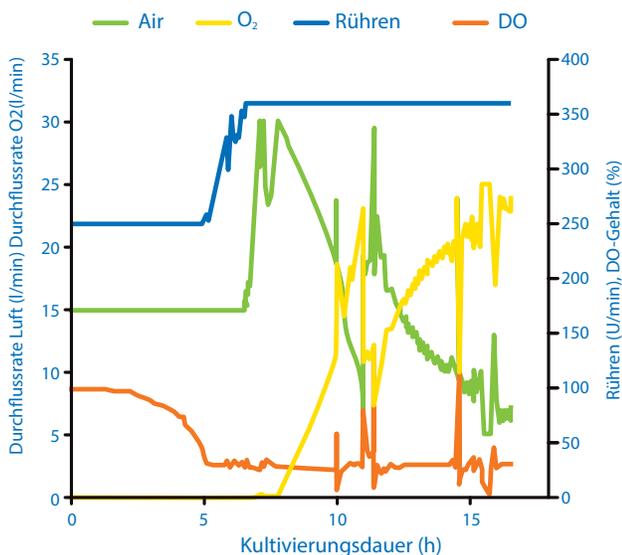


Abbildung 6: Typische Prozessdaten eines Single-use-Bioreaktorsystems mit DO%, Gasflussraten und Rührwerk.

Das von Brooks Instrument eingesetzte Ethernet/IP-Protokoll umfasst neueste Diagnose- und Vorhersagefunktionen. Wenn zum Beispiel der Gaseinlassdruck im Upstream reduziert wird, kann sich die Gesamtgenauigkeit des MFC ändern. Der integrierte „choked flow“-Alarm kann dem Bediener über die HMI des Bioreaktors ausgegeben und entsprechende Gegenmaßnahmen eingeleitet werden.

## Messwerte

Bei der Integration intelligenter Geräte müssen Ausrüster (OEM) abwägen, welche und wie viele Daten ausgelesen, analysiert und gespeichert werden sollen. Bei ausschließlicher Betrachtung von Soll- und Istwert, können entscheidende Geräte-, Anlagen- oder Verfahrensprobleme übersehen werden. Die EtherNet/IP-MFCs von Brooks Instrument sind intelligente Geräte, die viele Daten bereitstellen können. So tragen sie zur Verbesserung der operativen Effizienz in den Bereichen Anlagenautomatisierung, Messtechnik und Wartung bei. Das Verständnis der einzelnen Datentypen erfordert im Vorfeld eine kontinuierliche Zusammenarbeit zwischen OEM und Lieferant. Global Life Sciences Solutions USA und Brooks Instrument arbeiten gemeinsam an der Definition, Implementierung und Nutzung von Daten über den Bioreaktor, die der MFC im Betrieb generiert oder bereitstellt. Im Folgenden einige der Fragen, die in Gesprächen mit Lieferanten unbedingt geklärt werden sollten:

- Was ist der Nutzen für den Prozess?
- Was sind die Schlüsselmerkmale?
- Was kann mit den Daten verändert werden?
- Wo sollen die Daten gespeichert werden?
- Bringt es einen Mehrwert zur aktuellen Methode?
- Können diese Daten von bestehenden Prozessvariablen abweichen?
- Wann (im Prozess) soll das Attribut erfasst werden?
- Ist die Integration in die Automatisierung möglich?
- Ist eine Verknüpfung mit Service oder Messtechnikabläufen möglich?
- Kann es für prädiktive Modellierung oder Analytik genutzt werden?
- Was sind die typischen Bedingungen und Grenzwerte?
- Gibt es eine Rückmeldung zum Alarm oder der Diagnostik?

Wie zuvor erwähnt, werden MFC-Attribute in Hauptkategorien unterteilt: Stammdaten, Performance und Zuverlässigkeit. Unter Stammdaten versteht man die Konfiguration oder eindeutige MFC-Geräteinformationen wie Messbereichsendwert, Seriennummer des Geräts oder Datum der letzten Kalibrierung. Die Performancekategorie umfasst Schlüsselvariablen, die für den Prozessablauf erforderlich sind, wie die MFC-Durchflussrate und der MFC-Sollwert. Die Zuverlässigkeitskategorie definiert Variablen, die dem Benutzer eine Vorhersagefunktion bieten, zum Beispiel Trendentwicklungen des Nullpunkts oder Ventiltriebs. Die Funktionen zur Trendentwicklung von Ventil- und Nullpunktdrift gibt es nur im Brooks Ethernet/IP-Protokoll.

Eine breite Palette von Grenzwerten und Alarmen, die von digitalen MFCs eingestellt und überwacht werden können, optimiert die präventive Wartung und die Prozessqualität. Einige Beispiele sind: Alarm bei hohem Durchfluss, Alarm bei

fehlendem Durchfluss und fällige Gerätekalibrierung. Die Alarm- und Diagnosefunktionen sind in den Kategorien „Performance“ und „Zuverlässigkeit“ verfügbar. Durch die Interpretation und Automatisierung dieser Alarmer kann die Gesamteffektivität und Flexibilität der Anlage verbessert werden.

Nicht alle MFC-Variablen/Daten sollten aufgezeichnet oder analysiert werden. Oft sind die Werte nur hilfreich, wenn sie als Teil eines multivariablen Szenarios analysiert werden. Die folgende Tabelle zeigt 35 MFC-Prozessvariablen, unterteilt in sechs Unterkategorien, die als nützlich für die Verbesserung der operativen Effizienz angesehen werden. Die Verwendung der passenden MFC-Daten zur proaktiven Vorhersage von Ereignissen oder Prozessverlagerungen ist ein sich ständig weiterentwickelnder Prozess, der Kommunikation und Koordination zwischen allen Beteiligten erfordert.

Datenkategorie	Parameter-Identität (Type, Klasse, Instanz, Attribut)	Geräte-Attribut	Beschreibung	Verwendungszweck	Verwender
Stammbaum	TC-IP (3,245,1,101)	IP Address	TCP/IP Address	Configuration	OEM
Stammbaum	TC-IP (3,245,1,102)	Network Mask	TCP/IP Network Mask	Configuration	OEM
Stammbaum	Identity (3,1,1,1)	Vendor_ID	ODVA Vendor ID	Configuration	OEM
Stammbaum	Identity (3,1,1,2)	Device_Type	General Product Type	Configuration	OEM
Stammbaum	Flow Meter (3,169,1,4)	Flow_Units	Flow Meter Units	Configuration	OEM/Metrology
Stammbaum	Produce Assembly Output (1,202,n/a,n/a)	Full_Scale_Process Gas	Full scale range of the selected process gas page	Configuration	OEM
Stammbaum	Produce Assembly Output (1,202,n/a,n/a)	Process Gas ID	Numeric identifier of the process gas	Configuration	OEM
Stammbaum	Process Page (3,102,1,40)	pgGasStandardNumber	Configured gas type	Configuration	OEM
Stammbaum	Identity (3,1,1,6)	Serial_Number	Device Serial Number	Configuration	OEM
Stammbaum	Flow Meter (3,169,1,227)	Calibration_Due	Recommended recalibrated time for MFC	Metrology check	Metrology/Automation
Stammbaum	Process Page (3,102,1,37)	ReferenceTemperature	Calibration reference temperature	Metrology check	Metrology
Stammbaum	Process Page (3,102,1,38)	ReferencePressure	Calibration reference pressure	Metrology check	Metrology
Leistung	Process Control Monitoring (1,201,n/a,n/a)	Flow Output	Flow Sensor Value	Active monitoring	Automation/Process
Leistung	Process Control Monitoring (1,201,n/a,n/a)	MFC_Setpoint	Current setpoint value	Active monitoring	Automation/Process
Leistung	Process Control Monitoring (1,202,n/a,n/a)	Temperature	Temperature sensor value	Active monitoring	Automation/Process
Leistung	Process Control Monitoring (1,201,n/a,n/a)	Active Alarms	Active Alarms	Active monitoring	Automation/Maintenance
Leistung	Process Control Monitoring (1,201,n/a,n/a)	Device_Status	Device Status	Active monitoring	Automation/Maintenance
Leistung	TC-IP (3,245,1,1)	tcpStatus	EtherNet Communication Status	Communication	OEM
Leistung	Flow Controller (3,158,1,15)	WarningSettlingTime	MFC allowed controlled time	Configuration	OEM
Leistung	Process Control Monitoring (1,202,n/a,n/a)	Valve_Override	Current valve override setting	Maintenance check	Maintenance/Metrology
Leistung	Flow Meter (3,169,1,112)	Device Zero Enabled	Starts the device zero operation	Metrology check	Metrology/Automation
Leistung	Flow Meter (3,169,1,21)	Flow_Alarm_TP_High	High Flow Alarm Trip Point	Process recipe change	Process/Automation
Leistung	Flow Meter (3,169,1,22)	Flow_Alarm_TP_Low	Low Flow Alarm Trip Point	Process recipe change	Process/Automation
Leistung	TemperatureMeter( (3,164,1,21)	tmWarningTripPointHigh	High Temperature Alarm Trip Point	Process recipe change	Process/Automation
Leistung	Status (3,184,1,4,Bit2)	No_Flow_Limit	No Flow Limit Threshold	Service/Trouble shooting	Automation/Process
Leistung	Status (3,184,1,3,Bit2)	Backstreaming	Reports when a gas/liquid flows backward thru MFC	Service/Trouble shooting	Process/Automation
Leistung	Status (3,184,1,5,Bit26)	Input Power Supply	Reports input system power supply	Service/Trouble shooting	Maintenance/Automation

(Continued on next page)

Datenkategorie	Parameter-Identität (Type, Klasse, Instanz, Attribut)	Geräte-Attribut	Beschreibung	Verwendungszweck	Verwender
Leistung	TemperatureMeter (3,164,1,24)	WarningSettlingTime	Time before triggering or clearing temperature alarm.	Service/Trouble shooting	Maintenance/Automation
Zuverlässigkeit	Process Control Monitoring (1,201,n/a,n/a)	Valve Position	Valve Drive	Active Monitoring	Automation/Process
Zuverlässigkeit	Process Control Monitoring (1,202,n/a,n/a)	Flow_Totalizer	Flow Sensor totalizer	Active Monitoring	Process
Zuverlässigkeit	Process Control Monitoring (1,202,n/a,n/a)	Total_Flow_Hours	Total hours of flow through flow sensor	Active Monitoring	Metrology/Process
Zuverlässigkeit	Flow Controller (3,158,1,19)	Ramp_Time	MFC response time adjustment	Configuration	Process/Automation
Zuverlässigkeit	Flow Controller (3,158,1,16)	ControlErrorBand	Flow deviation allowed during steady state control	Configuration	OEM
Zuverlässigkeit	Flow Meter(3,169,1,149)	Power On Hours	Total power on hours at the time of the zero operation	Maintenance Check	Maintenance/Metrology

Tabelle 1: Datenkategorien für MFCs

**Datenkategorie:** Performance, Zuverlässigkeit oder Stammdatenklassifizierung

**Stakeholder:** Schlüsselgruppen, die von dem Attribut profitieren werden

**Parameteridentität:** Digitale Protokollklasse

**Typ:** Kommunikationsmethode - implizit (1) oder explizit (3)

**Geräteattribut:** MFC-Prozessvariablen definition

**Klasse:** Kategorisierung oder Gruppierung innerhalb des Gerätes

**Beschreibung:** Kurze Attributerläuterung

**Instanz:** Gruppierung oder Klassifizierung innerhalb einer Klasse

**Datenverwendung:** Empfohlene Verwendung der Variable

**Attribut:** Spezifische Parameterposition innerhalb jeder Instanz

## Empfohlene Kategorien und Daten

Die unten aufgeführten Parameter sind implizit bzw. zyklisch (Klasse 1) oder explizit (Klasse 3) von Brooks Instrument MFCs mit Ethernet/IP-Protokoll verfügbar. Zyklische Attributdaten werden basierend auf dem Gefährdungspotenzial für die Prozesssteuerung und Diagnose gruppiert und generiert. Diese stellen spezifische Beispiele innerhalb der drei Hauptkategorien dar: Stammdaten, Performance und Zuverlässigkeit.

### Stammdaten

**Seriennummer der Geräte:** Jeder MFC hat eine eindeutige Seriennummer, die für die Einordnung der Geräte im Prozess benötigt wird. Jedes Gerät kann anhand der Seriennummer einer bestimmten Anlage innerhalb der Automatisierungsplattform zugeordnet werden.

**Instanz von Gaskurven:** Einige MFCs können für mehrere Gase, unterschiedliche Durchflussraten und Betriebsdrücke konfiguriert werden. MFC-Gaskurven werden verwendet, um zwischen den vorprogrammierten Auswahlmöglichkeiten zu wechseln. So können Ausfallzeiten von Anlagen reduziert (die gleiche Hardware bleibt im System) und die Flexibilität beim Einsatz der Geräte in der Produktion erhöht werden.

### Performance

**Ausgabe des Durchflusses:** Die Ausgabe des Durchflusses ist ein typischer oder Standardprozesswert. In der Regel sind die Daten zur Echtzeitüberwachung zusammen mit anderen relevanten Prozessparametern, wie DO-, pH-Wert, Temperatur, Umdrehungszahl, verfügbar und werden in einem Datenarchiv gespeichert. Kontinuierlich überwacht und für die Regelung sowie einer Vielzahl von Alarmen eingesetzt, sind die Daten zum Gasdurchfluss ein Anhaltspunkt für die Prozessperformance. Allein oder gemeinsam mit verschiedenen anderen Prozessvariablen können die ausgegebenen Durchflussdaten auch Aufschluss über den Komponenten- oder Anlagenzustand geben und bei der Fehlersuche nützlich sein. Bei Unstimmigkeiten im Zellwachstum kann der Gasdurchfluss zur Fehlersuche herangezogen werden.

**Aufsummierung des Durchflusses:** Der „Flow Totalizer“ summiert kontinuierlich den Gasdurchfluss durch einen MFC während eines Prozesslaufs. Während „Total Flow Hours“ ein separater Parameter, den Durchfluss mit der Zeit in Beziehung setzt, liefert der „Flow Totalizer“ Prozessinformationen im Zusammenhang mit der Massenbilanz und dem Materialverbrauch. Obwohl der „Flow Totalizer“ auch Daten nur nach Abfrage liefern kann, wird er häufiger als kontinuierliche Datenquelle verwendet.

**Aktive Alarmer:** Intelligente MFCs enthalten eine Reihe von internen Alarmen, die mit einer oder mehreren der definierten Datenkategorien verbunden sein können. Innerhalb der digitalen, vom MFC übertragenen Daten wird ein aktives Alarm-Bit gesetzt, sobald ein MFC-Alarm ausgelöst wird.

**“No Flow“ Grenzwert:** Ein fehlender Gasfluss zum von den Zellen benötigten Zeitpunkt führt wahrscheinlich zu ihrem Tod und dem Verlust der Charge. Bei Überschreitung dieses Grenzwerts wird ein **“No Flow“-Alarm vom MFC ausgelöst, der den Anwender des Bioreaktors alarmiert, sodass rasche Gegenmaßnahmen einleitet werden können: Öffnen eines vorgeschalteten Ventils, Überprüfung der Einlassdruckbedingungen, Überprüfung der MFC-Konfiguration und des Durchfluss-Sollwerts.**

### Zuverlässigkeit

**“Total Flow Hours“:** Eine selten genutzte, aber potenziell wertvolle Funktion sind die Gesamtdurchflussstunden durch den Sensor. Für Wartung oder Service stellt dieser Wert eine Verbindung zwischen tatsächlicher Nutzungszeit, Wartungsintervallen und Messzeitplänen her. Er kann verwendet werden, um die Art und Weise der Anlagensteuerung zu ändern, z. B. zur Wartungsplanung.

**“Flow Deviation“ (Alarm) bei stationärer Regelung:** Dieser Alarmparameter kann konfiguriert und verwendet werden, um die Quelle unerwarteter Schwankungen im Gehalt an gelöstem Sauerstoff zu erkennen. So kann der Abgleich mit den operativen Grenzwerten des Bioreaktors erfolgen oder eine genauere On-Board-MFC-Gassteuerung erreicht werden. Die Funktion kann zur Warnung und potenziellen Vermeidung von **“Flow Hunting“** oder **Oszillation** verwendet werden. Dies ist hilfreich bei der Fehlersuche und um die Systemgrenzen besser zu verstehen.

## Zusammenfassung und Fazit

In der vorangegangenen Diskussion wurde anhand eines Bioreaktors und eines Massendurchflussreglers (MFC) gezeigt, welche Auswirkungen intelligente, datenintensive Geräte auf das Design von Bioprozessanlagen haben können. Die Integration eines intelligenten MFC richtet sich nach den Bedürfnissen der Anwender. Solche Geräte verändern das Ausmaß, in dem verschiedene Parteien miteinander interagieren, erheblich. Es wurde ein Rahmen des Lebenszyklus zur Strukturierung der Zusammenarbeit entwickelt. Um die verfügbaren Daten angemessen nutzen zu können, wurden relevante Kategorien definiert. Eine Auswahl der Datenelemente führte zu neuen

Designüberlegungen, die durch solche Daten ermöglicht und durch neue Ebenen der Zusammenarbeit gefördert werden.

Von den etwa 500 verfügbaren MFC-Daten wurde eine viel kleinere Teilmenge von 35 identifiziert und in die Kategorien Stammdaten, Performance und Zuverlässigkeit eingeordnet. Die gemeinsame Kategorisierung diente dazu, die Erzeugung, Aufzeichnung und Verwaltung übermäßiger Datenmengen zu verhindern. In Tabelle 1 wurde die Datennutzung mit den Kategorien abgeglichen und die Stakeholder um Mitarbeiter der Arzneimittelhersteller in den Bereichen Messtechnik, Verfahrenstechnik, Automatisierung und Qualitätssicherung erweitert. Für diese Stakeholder von Nutzen sind Datenuntergruppen und ihre Kategorien bezüglich Geräte- oder Anlagenzustand, Prozessanalytik, Wartung, Zuverlässigkeit und Qualifizierung. Die verschiedenen Daten wirken sich nicht nur auf das Design und die Ausführung des Bioreaktors aus, sondern werden auch die Art und Weise der Anlagespezifikation, -verwaltung und -wartung ändern.

Nichts ist so beständig wie der Wandel. Das gilt in der biopharmazeutischen Industrie ebenso wie in jeder anderen Branche. So, wie biopharmazeutische Hersteller neue Technologien zur Wertsteigerung einsetzen und um wettbewerbsfähig zu bleiben, werden auch Anlagenhersteller und Gerätelieferanten sich beständig wandeln müssen. Durch die Möglichkeiten von „Industrie 4.0“ entsteht eine neue, agile biopharmazeutische Industrie. Den Weg dorthin ebnet unzählige Geräte, die enorme Datenmengen bereitstellen. Schritt für Schritt wird sich die Industrielandschaft verändern – und einige Schritte werden weitreichender sein als andere.

Die Einbindung intelligenter Geräte und die entsprechende Integration und Nutzung ihrer Daten steht erst am Anfang. Da sich die Fähigkeiten und Anforderungen im Laufe der Zeit ändern, könnte zu den möglichen schrittweisen Veränderungen auch eine Verlagerung des Fachwissens gehören. Möglicherweise ersetzt künstliche Intelligenz das Fachwissen der Bioreaktor- und Komponentenlieferanten, sodass die Fehlerbehebung und Wartung von Geräten, Anlagen und Prozessen schließlich ganz bei den Arzneimittelherstellern liegt. In jedem Fall werden Daten und Digitalisierung, unabhängig davon, wie und wann sie genutzt werden, neue Möglichkeiten für eine effiziente und zuverlässige Arzneimittelversorgung schaffen.

**Brooks Instrument GmbH**  
Zur Wetterwarte 50  
Gebäude 337/B  
01109 Dresden

Tel. +49 3512152040 [BrooksGermany@BrooksInstrument.com](mailto:BrooksGermany@BrooksInstrument.com)

#### Disclaimer:

Alle Spezifikationen können ohne vorherige Ankündigung geändert werden. Brooks ist ein Warenzeichen von Brooks Instrument, LLC. Alle anderen Marken sind Eigentum der jeweiligen Inhaber.  
©Copyright 2021 Brooks Instrument, LLC All rights reserved

