

Inline-Sensoren für Prozessanwendung und Verfahren zur Inbetriebnahme der Inline-Sensoren

Die Erfindung betrifft einen Inline-Sensor zur Erfassung von Messwerten einer einen Analytgehalt eines Messmediums repräsentierenden Messgröße. Die Erfindung betrifft weiter ein Verfahren zur Herstellung des Inline-Sensors sowie ein Verfahren zu dessen Inbetriebnahme.

Zur Bestimmung der Zusammensetzung von Messmedien, insbesondere Flüssigkeiten, wie z.B. reinen Flüssigkeiten, Flüssigkeitsgemischen, Emulsionen oder Suspensionen, werden in der Prozessmesstechnik und in der Analyse-Messtechnik vielfältige Analyse-Messgeräte eingesetzt. Ein Analyse-Messgerät umfasst im Allgemeinen einen Sensor, welcher dazu ausgestaltet ist, ein von mindestens einer Analyse-Messgröße des Messmediums abhängiges elektrisches Messsignal zu erzeugen, sowie eine Auswerteelektronik, die aus dem Messsignal einen den aktuellen Wert der mindestens einen Analyse-Messgröße im Messmedium repräsentierenden Messwert ermittelt. Die Analyse-Messgröße kann beispielsweise eine Konzentration oder Aktivität eines Analyten oder eine von einer Konzentration oder Aktivität mindestens eines Analyten in dem Messmedium abhängiger Parameter sein.

Unter einem Analyten versteht man eine oder mehrere in dem Messmedium enthaltene, insbesondere gelöste, Substanz bzw. Substanzen, deren Konzentration in dem Messmedium mittels des Sensors ermittelt bzw. überwacht werden soll. Die Auswerteelektronik kann mindestens teilweise in einen direkt an der Messstelle angeordneten Messumformer integriert sein, der über ein Gehäuse mit Anzeige- und Eingabemitteln verfügt. Mindestens ein Teil der Auswerteelektronik kann auch mit dem Sensor zusammen in einem gemeinsamen Gehäuse angeordnet sein.

Solche Analyse-Messgeräte werden in vielfältigen Bereichen eingesetzt, z.B. zur Überwachung und Steuerung von Prozessen in der pharmazeutischen, chemischen, biotechnologischen oder biochemischen Produktion, aber auch in Prozessen der Wasseraufbereitung oder Abwasserreinigung, sowie in der Umweltanalytik. Soweit ein Analyse-Messgerät in einem Prozess eingesetzt wird, ist das Messmedium in der Regel in einem Prozessbehälter enthalten. Ein solcher Prozessbehälter kann z.B. eine Rohrleitung einer Prozessanlage oder ein Reaktionsgefäß, beispielsweise ein Bioreaktor oder ein Fermenter, sein.

Bioreaktor, häufig auch als Fermenter bezeichnet, ist ein Behälter, in dem bestimmte Mikroorganismen, Zellen oder kleine Pflanzen unter möglichst optimalen Bedingungen kultiviert werden.

Sensoren, die in die Wandung eines Prozessbehälters zur Überwachung einer Messgröße eines in dem Prozessbehälter enthaltenen Messmediums integriert sind, bezeichnet man als Inline-

Sensoren. Ein Inline-Sensor erfasst die Messgröße direkt in dem zu überwachenden Messmedium. Bei Inline-Sensoren ist daher zur Bestimmung einer Analyse-Messgröße keine Entnahme und Vorbehandlung einer Probe aus dem Prozess erforderlich. Zur Integration eines Sensors in die Prozesswandung sind vielfältige Adapter und Armaturen, insbesondere Tauch- oder Wechselarmaturen, bekannt. Eine Anordnung, die einen in der Wandung eines Prozessbehälters integrierten Inline-Sensor und gegebenenfalls eine mit dem Inline-Sensor verbundene, aber bevorzugt von diesem abgesetzte, Messschaltung und Auswerteelektronik umfasst, wird als Inline-Sensoranordnung bezeichnet. Der Inline-Sensor kann in der Wandung mittels eines geeigneten Adapters befestigt sein.

Bei Prozessen, die unter sterilen bzw. aseptischen Bedingungen durchgeführt werden müssen, wie sie beispielsweise in der Biotechnologie, Pharmazie oder Lebensmitteltechnologie auftreten, werden vor Beginn des Prozesses oder zwischen einzelnen Prozessschritten alle mit den Prozessmedien in Berührung tretenden Teile der Prozessanlage, insbesondere alle Prozessbehälter und auch die darin integrierten Sensoren, in der Regel sterilisiert, beispielsweise thermisch durch Hitze sterilisiert. Die Hitzesterilisierung kann durch trockene Hitze (üblicherweise mit Heißluft zwischen 160 °C und 180 °C als Sterilisationsmedium) oder durch Heißdampf als Sterilisationsmedium unter Druckerhöhung erfolgen, beispielsweise durch Autoklavieren in einem Druckbehälter, einem so genannten Autoklaven. Gängig sind beispielsweise Heißdampf-Sterilisationsverfahren, bei denen Temperaturen von mindestens 120 °C oder mehr auftreten können. Wird die Hitzesterilisierung in einem Autoklaven durchgeführt, werden die prozessberührenden Teile der Prozessanlage, ggfs. bereits miteinander verbunden, in den Autoklaven eingebracht und dort sterilisiert. Die sterilisierten Teile werden anschließend wieder aus dem Autoklaven entnommen und in Betrieb genommen.

Alternativ kann eine Prozessanlage mittels eines sog. SIP-Verfahrens (SIP ist die Abkürzung für den englischen Fachbegriff „sterilization in place“) sterilisiert werden, bei denen der zu sterilisierende Prozessbehälter einschließlich des darin integrierten Inline-Sensors mit Heißdampf sterilisiert wird, der über eine vorgegebene Zeitspanne in den Prozessbehälter eingeleitet wird. Inline-Sensoren müssen daher den dabei auftretenden Bedingungen, wie hohen Temperaturen, Feuchte und erhöhten Drücken ohne Funktionalitätsverlust standhalten können.

In der Bioprozessmesstechnik, beispielsweise zur Überwachung, Steuerung und/oder Regelung von biotechnologischen Prozessen, werden auch Sensoren eingesetzt, die immobilisierte biologische Erkennungselemente an der Oberfläche eines Sensorelements aufweisen, beispielsweise solche, die, ggfs. als Rezeptoren, den Analyten selektiv und spezifisch binden und/oder umsetzen. Biologische Erkennungselemente können Proteine wie Enzyme oder Antikörper, DNA-/RNA-Fragmente, Zellorganellen oder ganze Zellen und Mikroorganismen sein. Solche Sensoren werden als Biosensoren bezeichnet.

Nach einem typischen Heißdampf-Sterilisationsprozess liegen die Rezeptoren bzw. biologische Erkennungselemente solcher Biosensoren, insbesondere Proteine, Zellorganellen oder Mikroorganismen, in der Regel mit stark verminderter Aktivität vor, zumeist irreversibel denaturiert, d.h. in ihrer nativen dreidimensionalen Struktur (Konformation), zerstört vor. Derartige Biosensoren können daher grundsätzlich nicht ohne weiteres als Inline-Sensoren in die Wandung eines Prozessbehälters eingesetzt und mit diesem mittels eines gängigen SIP-Verfahrens sterilisiert werden.

Viele Sensoren mit biologischen Erkennungselementen, z.B. solche, die aus mesophilen Organismen stammen, welche im Temperaturbereich von ca. 20-45 °C leben, dürfen keinen erhöhten Temperaturen unter SIP-Bedingungen, beispielsweise oberhalb von 80°C ausgesetzt werden, um ihre Funktionalität nicht einzubüßen.

In der Literatur sind sterilisierbare Biosensoren basierend auf amperometrischen Enzymsensoren beschrieben. In M. Phelps, Development of a regenerable glucose biosensor probe for bioprocess monitoring, Master Thesis, University of British Columbia, 1993, ist ein Überblick über Literatur zu solchen Sensoren angegeben. Darin beschriebene Strategien zur Gewährleistung einer Sterilisierbarkeit solcher Biosensoren unter Erhalt ihrer Funktionalität umfassen das Einbringen der auf einem, beispielsweise eine Arbeitselektrode umfassenden, Träger angeordneten temperatursensiblen Rezeptoren erst nach dem Sterilisationsprozess in einen Reaktionsraum innerhalb eines Sensorgehäuses, welcher durch eine für den jeweiligen Analyten permeable Membran gegenüber dem Prozessbehälter verschlossen ist. Die Membran stellt in diesem Fall die Sterilbarriere dar. Dabei können die Rezeptoren immobilisiert auf der nachträglich eingebrachten Arbeitselektrode oder in einer in dem Reaktionsraum aufgenommenen Lösung vorliegen. Beim Einbringen der Rezeptoren darf die Sterilbarriere nicht zerstört werden, was die Handhabung derartiger Inline-Sensoren schwierig macht.

Nachteilig an diesen aus der Literatur bekannten Inline-Sensoren ist neben der schwierigen Handhabung auch, dass eine schwankende Messperformance der Biosensoren zu beobachten ist. Ein Grund dafür ist, dass die Menge, der nachträglich eingebrachten und an einer Matrix gebundenen Rezeptoren schlecht reproduzierbar ist. Die bisher bekannten Inline-Sensoren, die Biosensoren umfassen, sind nicht praxistauglich, insbesondere nicht im Hinblick auf Anwendungen zur Überwachung industrieller Prozesse.

Im Bereich der für Bioprozesse immer häufiger genutzten Einweg-Technologie (englischer Fachbegriff: single use technology) sind Adapter oder Konnektoren bekannt geworden, welche das Einbringen von vorab, z.B. mittels Gammastrahlung sterilisierten, Sensoren in einen, ebenfalls vorab sterilisierten, Einweg-Bioreaktor ermöglichen. Diese Konnektoren sind jedoch für die Anwendung großvolumiger Prozessbehälter einer herkömmlichen Prozessanlage, die beispielsweise durch SIP-Sterilisationsverfahren sterilisiert wird, häufig nicht akzeptiert bzw. nicht anwendbar.

Es ist somit die Aufgabe der Erfindung, einen Inline-Sensor, ein Verfahren zu dessen Herstellung sowie dessen Inbetriebnahme anzugeben, welche die beschriebenen Nachteile überwindet. Weiter sollen die Nachteile der Inbetriebnahme eines Inline-Sensors aus dem Stand der Technik überwunden werden. Vorzugsweise soll der Inline-Sensor universell in sterilisierbaren Prozessbehältern einsetzbar sein, und das sichere aseptische Einbringen eines Sensorelements des Inline-Sensors in einen Prozessbehälter zur Messung der Messgröße in einem in dem Prozessbehälter enthaltenen Medium erlauben. Vorzugsweise soll der Inline-Sensor dazu geeignet sein, einen Biosensor mit biologischen Erkennungselementen, welche einer Heißdampfsterilisation nicht standhalten, in einem bei hohen Temperaturen zu sterilisierenden Prozessbehälter einzubringen.

Diese Aufgabe wird gelöst durch einen erfindungsgemäßen Inline-Sensor, eine erfindungsgemäße Sensoranordnung enthaltend den Inline-Sensor und ein erfindungsgemäßes Verfahren zur Herstellung eines Inline-Sensors und zur Inbetriebnahme eines Inline-Sensors. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den offenbarten Ausführungsformen angegeben.

Dieser Sensor ermöglicht das aseptische Einbringen von hitzelabilen Sensoren in einen Prozessbehälter, der zuvor hitzesterilisiert wurde, unter Beibehaltung der Funktionalität der Sensoren. Dies wird möglich durch Verwendung des hier und im Folgenden beschriebenen Inline-Sensors, der durch den erfindungsgemäßen Aufbau eine einfache Inbetriebnahme des Sensorsystems im Prozessbehälter und die Überwachung von Herstellungsprozessen bevorzugt mittels Biotechnologie ermöglicht.

Die Erfindung betrifft einen Inline-Sensor (1) zur Erfassung von Messwerten einer einen Analytgehalt eines Messmediums (6) repräsentierenden Messgröße umfassend

ein Außenrohr (2), ein Innenrohr (3), einen mit dem Innenrohr (3) nicht-lösbar verbundenen Träger (4) und mindestens ein mit dem Träger (4) nicht-lösbar verbundenes Sensorelement (5), wobei das Innenrohr (3) und der mit dem Innenrohr nicht-lösbar verbundene Träger (4), enthaltend das mindestens eine Sensorelement (5), relativ zum Außenrohr (2) entlang der Längsachse (L) des Sensors (1) von einer Bestrahlungsposition in eine Heißdampfsterilisierposition und von der Heißdampfsterilisierposition in eine Messposition jeweils unidirektional in Richtung des Messmediums (6) bewegbar und in der Heißdampfsterilisierposition und der Messposition jeweils arretierbar sind, wobei

- (i) das Außenrohr (2)
 - einen im Wesentlichen zylindrisch ausgebildeten Hohlraum (7) aufweist,
 - an einer Außenwand (8) am medium-abgewandten Ende mindestens ein erstes Verbindungselement (9) aufweist,
 - an einer Innenwand (10) ein drittes Verbindungselement (11) aufweist,

und

- an der Innenwand (10) am medium-zugewandten Ende mindestens ein Dichtungselement (12), bevorzugt ein erstes (12) und mindestens ein zweites Dichtungselement (13) aufweist;

(ii) das Innenrohr (3)

- ein viertes Verbindungselement (14) an einer Außenwand (15) aufweist, welches ausgebildet ist um in der Messposition in ein drittes Verbindungselement (11) an der Innenwand des Außenrohrs (10) einzugreifen und

- an seinem medium-abgewandten Ende

mit einer Hülle (17) verbunden ist, wobei die Innenseite der Hülle (19) mindestens ein zweites Verbindungselement (20) aufweist, welches ausgebildet ist, um in der Heißdampfsterilisierposition einen oder mehrere erste Verbindungselemente (9) an der Außenwand des Außenrohrs (8) einrasten zu lassen

ein mit dem Innenrohr (3) gas- und flüssigkeitsdicht verbundenes Elektronikgehäuse (16) aufweist, welches mittels eines Sicherungselements (18) mit dem Innenrohr gas-, flüssigkeitsdicht und lösbar verbunden ist, wobei das Sicherungselement (18) bevorzugt aus einer terminalen abnehmbaren, bevorzugt abschraubbaren, Transportsicherung (18) besteht oder diese umfasst, wobei

die Transportsicherung (18) im eingebauten Zustand ausgebildet ist, ein zufälliges und unbeabsichtigtes Überführen des Innenrohrs aus der Heißdampfsterilisierposition in die Messposition zu verhindern und nach Entfernung die Bewegung freizugeben; wobei

das von der Transportsicherung (18) freigegebene Ende des Innenrohrs mindestens einen dritten Überhang (21) aufweist, welcher ausgelegt ist, um eine Bewegung des Innenrohrs (3), des damit verbundenen Trägers (4) enthaltend das Sensorelement (5) über die Messposition hinaus zu verhindern,

(iii) der Träger (4) mit einem Medium-abgewandten Abschnitt seiner Außenhülle mit einem mediumsseitigen Abschnitt, bevorzugt mit einem mediumsseitigen Endabschnitt, der Innenfläche des Innenrohrs nicht-lösbar verbunden ist; und

(iv) das mindestens eine Sensorelement (5) zur Aufnahme eines von einer Messgröße eines Mediums abhängigen Werts ausgebildet ist, wobei das Sensorelement mit einem Innenraum des Sensors in Gaskontakt steht,

der Träger (4) in der Bestrahlungsposition im Hohlraum des Außenrohrs (7) derart positioniert ist, dass zwischen dem Träger (4) und dem Hohlraum des Außenrohrs (7) zumindest ein Spalt (22) angeordnet ist, so dass der Innenraum des Sensors und das im Träger (4) angeordnete Sensorelement (5) mit der Umgebung in Kontakt, bevorzugt in Gaskontakt, steht,

der Träger (4) in der Heißdampfsterilisierposition derart positioniert ist, dass der medium-zugewandte Endabschnitt des Trägers (4) den Sensorinnenraum und das im Träger (4) angeordnete Sensorelement (5) gegenüber der Umgebung des Sensors gasdicht abdichtet, und

der Träger (4) in der Messposition derart positioniert ist, dass das Sensorelement (5) positioniert ist, um nach dem Heißdampfsterilisieren mit der Umgebung, bevorzugt mit dem Messmedium (6) in Kontakt zu stehen, wobei bevorzugt die Umgebung und das Messmedium sterilisiert sind.

Der erfindungsgemäße Inline-Sensor, die erfindungsgemäße Sensoranordnung, das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren des Inline-Sensors und das erfindungsgemäße Verfahren zur Inbetriebnahme des Inline-Sensors weisen den Vorteil auf, dass lediglich durch eine unidirektionale Bewegung des Innenrohrs entlang der Längsachse des Inline-Sensors ein steriler und in einen Prozessbehälter einbaubarer Sensor bereitgestellt wird, welcher die hohen hygienischen Erfordernisse in der Lebensmittelindustrie, Biotechnologie und/oder Produktion von Pharmaka, beispielsweise Biologika erfüllt. Die sich im Inneren des Prozessbehälters befindlichen und mit der Umgebung, bzw. dem Medium in Kontakt stehenden Bereiche des Inline-Sensors sind hygienisch ausgestaltet.

Nach dem Einbau des Sensors in den Prozessbehälter ist die Umgebung das Innere des Prozessbehälters.

Insbesondere kann der Inline-Sensor autoklaviert werden, wobei die Sensoraktivität dabei durch Hitze und/oder Feuchte im Wesentlichen, bevorzugt nicht negativ beeinflusst wird. Eine erfindungsgemäße Anordnung ist somit besonders einfach in der Handhabung und somit besonders anwenderfreundlich.

In einer Ausführungsform bestehen sämtliche Elemente des Inline-Sensors, welche mit dem Messmedium in Kontakt stehen, aus Materialien, welche geeignet sind, um mit Strahlung sterilisiert zu werden. In allen Ausführungsformen sind diese Materialien nicht-toxisch für die zu kultivierenden biologischen Organismen und/oder Medien. Die Materialien des Inline-Sensors sind zudem in der Heißdampfsterilisierposition heißdampfsterilisierbar.

In einer Ausführungsform bestehen die Gehäuseaußenseite bildenden Komponenten bevorzugt aus einem oder mehreren Materialien, durch das Wasserdampf nicht oder nur in einem geringen Maße diffundieren kann. Mögliche Materialien sind Glas, Kunststoff oder Metall. Möglich sind auch Kompositmaterialien, welche beispielsweise aus einer Kunststoffschicht und einer Metallschicht bestehen oder mehrlagige Kunststoffmaterialien, welche aus Verbundfolien bestehen. Das Innenrohr besteht bevorzugt aus einem Metall oder einer Metalllegierung.

In einer Ausführungsform können die einzelnen Komponenten oder Bauteile des Sensors, welche nicht-lösbar miteinander verbunden sind, stoffschlüssig, formschlüssig und/oder kraftschlüssig, alternativ einstückig, bevorzugt als Mehrkomponentenspritzgussteile, ausgebildet sein.

Die Bewegbarkeit des Innenrohrs (3) und des mit dem Innenrohr nicht-lösbar und formschlüssig verbundenen Trägers (4), enthaltend das mindestens eine Sensorelement (5), relativ zum Außenrohr (2) entlang der Längsachse (L) des Sensors (1) bedeutet, dass zum einen eine translatorische Bewegung entlang der Bewegungsachse (L) erfolgt. Ergänzend zu der translatorischen Bewegung kann eine rotatorische Bewegung erfolgen, beispielsweise in dem die Bewegung über ein Gewinde vermittelt wird oder in dem das Innenrohr gegenüber dem Außenrohr über mindestens einen Bajonettverschluss in der Heißdampfsterilisierposition und/oder Messposition arretiert wird.

Die Bewegung entlang der Längsachse (L) des Inline-sensors kann zum einen manuell oder über ein Stellglied ausgeführt werden, wobei das Stellglied beispielsweise pneumatisch angetrieben wird.

In einer Ausführungsform, bei welcher die Bewegung ausschließlich translatorisch erfolgt, weist das Inline-Sensorelement mindestens eine, bevorzugt zwei Verdrehsicherungen (25) auf, welche eine Rotationsbewegung des Innenrohrs (3) relativ zum Außenrohr (2) um die Längsachse (L) des Sensors verhindert.

Bei den Verdrehsicherung handelt es sich dem Stand der Technik bekannte Verdrehsicherungen.

Bei der Strahlung handelt es sich um eine Strahlung, welche sich für Sterilisierung bzw. Entkeimung eignet. Dabei handelt es sich um UV-, Röntgenstrahlung, Gammastrahlung oder Teilchenstrahlung, insbesondere Elektronenstrahlung. Bevorzugt handelt es sich bei der Strahlung um ionisierende Strahlung, weiter bevorzugt um Elektronenstrahlung oder Gammastrahlung, noch weiter bevorzugt um Gammastrahlung.

In einer vorteilhaften Ausgestaltung ist das Gasvolumen im Innenraum des Sensors weitgehend aus einem Schutzgas, vorzugsweise aus einem oder mehreren Edelgasen, gebildet, wobei das Schutzgas aus einem oder mehreren Edelgasen, bevorzugt aus Argon, besteht. Das Gasvolumen im Innenraum des Sensors enthält vorteilhaft Sauerstoff und/oder Stickstoff in einem Volumenanteil von jeweils weniger als 1 Volumen-%, bevorzugt jeweils weniger als 0,5 Volumen-%, weiter bevorzugt jeweils weniger als 0,1 Volumen-%.

Der Innenraum des Sensors umfasst in der Strahlungssterilisierposition die gesamte Kavität oder Hohlraum des Sensors, welcher von der Außenhülle des Sensors umfasst ist und von der mediumsseitigen Öffnung zugänglich ist. Der Innenraum des Sensors ist in der Hitzesterilisierposition der gesamte Innenraum des Sensors, welcher gegenüber der Umgebung des Sensors mit mindestens einem mediumsseitigen Dichtring abgedichtet wird.

In einer Ausführungsform ist das mindestens zweite Verbindungselement (20) an der Hülle (17) des Innenrohrs dem dritten Verbindungselement (11) gegenüber an der Innenwand des Außenrohrs (10) entlang der Längsachse (L) des Inline-Sensors näher dem Medium-abgewandten Ende angeordnet.

In einer Ausführungsform ist das mindestens erste und das mindestens zweite Verbindungselement zueinander zumindest teilweise, bevorzugt zueinander vollständig komplementär ausgebildet.

In einer Ausführungsform ist das mindestens dritte und das mindestens vierte Verbindungselement zueinander zumindest teilweise, bevorzugt zueinander vollständig komplementär ausgebildet.

In einer bevorzugten Ausführungsform bestehen die zueinander zumindest teilweise komplementären Verbindungselemente aus einer Kerbe bzw. aus mindestens einer Nut und dem dazu zumindest teilweise komplementären mindestens einem Überhang.

In einer Ausführungsform umfassen die Kerben oder Nuten an ihrem dem Medium-abgewandten Ende einen stufenförmigen Absatz, der eine Bewegung des Innenrohrs entgegen der Richtung der Messposition verhindert.

In einer Ausführungsform weist der Inline-Sensor als Verbindungselemente mindestens jeweils zwei erste bzw. zwei Nuten als zweite bzw. vierte Verbindungselemente sowie mindestens jeweils zwei erste Überhänge bzw. zwei zweite Überhänge als jeweils dritte bzw. vierte Verbindungselemente auf. Zusätzlich weist der Inline-Sensor mindestens zwei dritte Überhänge auf. Die ersten und zweiten Nuten sowie die ersten, die zweiten und die dritten Überhänge sind jeweils gleich oder unterschiedlich, bevorzugt gleich ausgebildet. In einer anderen Ausführungsform weisen die Verbindungselemente jeweils mindestens eine Nut und mindestens einen Überhang auf, wobei gewährleistet wird, dass ein einrasten bzw. eingreifen in die jeweils zumindest teilweise komplementären Verbindungselemente stattfindet, in dem die ersten Verbindungselemente mit den zweiten Verbindungselementen einrasten bzw. eingreifen und die dritten Verbindungselemente mit den vierten Verbindungselementen einrasten bzw. eingreifen. .

In einer Ausführungsform des Inline-Sensors umschließt das mindestens eine, bevorzugt das erste und optional das zweite Dichtungselement in der Hitzesterilisierposition, bevorzugt Heißdampfsterilisierposition zumindest einen mediumsseitigen Abschnitt des das mindestens eine Sensorelement umfassenden Trägers und den Sensorinnenraum und das darin enthaltene mindestens eine Sensorelement gegenüber der Umgebung des Inline-Sensors flüssigkeits- und gasdicht.

Das erste und das zweite Dichtungselement können in einer Ausführungsform Teil eines einstückigen Bauteils sein, welches bevorzugt als ein Mehrkomponentenspritzgussteil ausgebildet ist. In einer alternativen Ausführungsform können das erste und das mindestens zweite

Dichtungselement vereinzelt vorliegen. In einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei den Dichtungselementen um O-Ringe.

Der Sensorinnenraum ist vom Außenrohr, vom Innenrohr und dem Elektronikgehäuse eingeschlossene Raum des Sensors. Die Teile des Sensorinnenraums, welche nicht-mediumsseitig von mindestens einem Dichtungselement angeordnet sind, können durch die Überführung des Sensors aus der Strahlungssterilisierposition in die Heißdampfsterilisierposition gegenüber der Umgebung gas- und flüssigkeitsdicht abgedichtet werden. Dieser Schritt erfolgt vor der Entnahme des Sensors aus der mindestens einen strahlungssterilisierten Verpackung.

Bei der Heißdampfsterilisierposition wird das erste Dichtungselement vom Träger 5 verpresst, wodurch der strahlungssterilisierte Sensorinnenraum gegenüber der Umgebung flüssigkeits- und gasdicht abgedichtet ist. Bei der Messposition werden das mindestens eine, bevorzugt das erste 12 und das mindestens zweite Dichtungselement 13 vom Träger 5 verpresst, wodurch zumindest ein von den zumindest einem Dichtungselementen nicht-mediumsseitig angeordnete Teil der Sensorinnenraums gegenüber der Umgebung, bevorzugt der sterilisierten Umgebung, oder dem Medium, bevorzugt sterilisierten Medium, flüssigkeits- und gasdicht abgedichtet ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei den Dichtungselementen um O-Ringe.

In einer Ausführungsform ist der Träger als Kreiszylinder, bevorzugt als senkrechter Kreiszylinder, ausgebildet, dessen Oberfläche, bevorzugt an der Mantelfläche, mindestens eine Aussparung und optional einen Hohlraum umfasst, in der das mindestens eine Sensorelement angeordnet ist, wobei bevorzugt die Aussparung nicht vom mediumsseitigen Abschnitt des Trägers umfasst ist.

Der mediumsseitige Abschnitt des Trägers umfasst den Teil des Trägers, welcher mediumsseitig von der Aussparung angeordnet ist. Das mindestens erste Dichtungselement am Außenrohr wird am mediumsseitigen Abschnitt des Trägers vom Träger in der Heißdampfsterilisierposition verpresst. In der Messposition wird der Abschnitt, welcher nicht-mediumsseitig von der Aussparung angeordnet ist, vom mindestens einem Dichtungselement, bevorzugt dem ersten und dem mindestens zweiten Dichtungselement verpresst.

In einer Ausführungsform weist das Außenrohr mediumsseitig eine Öffnung, welche ausgestaltet ist, um zumindest einen mediumsseitigen Endabschnitt des Trägers und das im Träger angeordnete mindestens eine Sensorelement nach dem Hitzesterilisieren, beispielsweise Autoklavieren, mit der Umgebung, vorzugsweise mit dem Messmedium in der Messposition in Kontakt zu bringen, wobei bevorzugt die Umgebung, weiter bevorzugt das Messmedium sterilisiert vorliegen.

Die Hitzesterilisierung kann durch trockene Hitze (üblicherweise mit Heißluft zwischen 160 °C und 180 °C als Sterilisationsmedium) oder durch Heißdampf als Sterilisationsmedium unter

Druckerhöhung erfolgen, beispielsweise durch Autoklavieren in einem Druckbehälter, dem Autoklaven. Gängig sind beispielsweise Heißdampf-Sterilisationsverfahren, bei denen Temperaturen von mindestens 120 °C oder mehr auftreten können. Wird die Hitzesterilisierung in einem Autoklaven durchgeführt, werden die prozessberührenden Teile der Prozessanlage, ggfs. bereits miteinander verbunden, in den Autoklaven eingebracht, dort sterilisiert, anschließend wieder aus dem Autoklaven entnommen und in Betrieb genommen. Alternativ kann eine Prozessanlage mittels eines sog. SIP-Verfahrens (SIP ist die Abkürzung für den englischen Fachbegriff „sterilization in place“) sterilisiert werden, bei denen der zu sterilisierende Prozessbehälter einschließlich des darin integrierten Inline-Sensors mit Heißdampf sterilisiert wird, der über eine vorgegebene Zeitspanne in den Prozessbehälter eingeleitet wird. Inline-Sensoren müssen daher den dabei auftretenden Bedingungen, wie hohen Temperaturen und erhöhten Drücken ohne Funktionalitätsverlust standhalten können.

In einer Ausführungsform enthält der Sensorinnenraum des Inline-Sensors ein Trocknungsmittel, wobei insbesondere das Trocknungsmittel aus einem hydrophilen Material besteht, oder diesen enthält, wobei das Trocknungsmittel bevorzugt aus der Stoffgruppe der Zeolithe, ein Glas oder eine Keramik, weiter bevorzugt aus Aluminiumoxid und/oder Titanoxid und/oder Siliziumoxid besteht oder dieses enthält.

In allen Ausführungsformen enthält das Innenrohr mindestens eine Lüftungsöffnung, bevorzugt mehrere Lüftungsöffnungen, um den Gaskontakt zwischen dem Sensorelement und dem im Innenrohr befindlichen Trockenmittel herzustellen. Die Öffnungen können beispielsweise als Löcher, Schlitze oder Spalte ausgebildet sein, wobei die Öffnungen so ausgebildet sind, dass das im Innenrohr befindliche Trockenmittel im Innenrohr verbleibt. Der Gaskontakt liegt sowohl in der Bestrahlungsposition als auch in der Heißdampfsterilisierposition vor.

In einer Ausführungsform weist der Inline-Sensor neben dem mindestens einen Sensorelement einen Feuchtigkeitssensor, welcher ausgestaltet ist, um eine innerhalb der Kammer herrschende relative Feuchtigkeit repräsentierende Messgröße zu erfassen.

Zusätzlich oder alternativ weist der Inline-Sensor einen Temperatursensor auf, welcher ausgestaltet ist, um die Temperatur des Sensorinnenraums repräsentierende Messwerte zu erfassen. In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Temperatursensor im Innenrohr des Inlinesensors angeordnet. Beispielsweise handelt es sich bei dem Temperatursensor um einen Pt100-Sensor. In einer Ausführungsform ist der Temperatursensor im Träger, bevorzugt im Bereich der Aussparung des Trägers, angeordnet.

In einer Ausführungsform ist das Innenrohr des Inline-Sensors derart ausgestaltet, dass bei einer Hitzesterilisation des Gehäuses von außen bei einer Temperatur von 110°C über einen Zeitraum von 15 min die innerhalb des Gehäuses herrschende relative Feuchte einen Wert von 77 %, bevorzugt von 23 %, weiter bevorzugt von 3 %, noch weiter bevorzugt von 1 % nicht übersteigt.

Das Gehäuse des Inline-Sensors kann eine aus einer oder mehreren Komponenten des Sensors, die mit der Umgebung in Kontakt stehen, gebildete Wandung oder Gehäuseaußenseite umfassen, die den Sensorinnenraum dicht einschließt und die eine Barriere gegen das Eindiffundieren von Wasserdampf in der Heißdampfsterilisierposition in das Innere in den Innenraum des Sensors bildet. Vorteilhaft beträgt eine mittlere Wasserdampfdurchlässigkeit der Wandung, d.h. ein Mittelwert der Wasserdampfdurchlässigkeit der die Wandung bildenden Komponenten, bei einer Temperatur von 110 °C, einer zwischen der Kammer und der Umgebung der Gehäusewandung herrschende Druckdifferenz von weniger als 5 bar und einer Differenz der in der Kammer und in der Umgebung der Wandung herrschenden relativen Feuchte von mehr als 67 % weniger als 420 g/(m²d), bevorzugt von weniger als 125 g/(m²d), weiter bevorzugt von weniger als 15 g/(m²d), noch weiter bevorzugt von weniger als 6 g/(m²d).

Bei der Heißdampfsterilisation mittels SIP werden die mit dem Inneren des Prozessbehälters befindlichen Flächen, welche nicht gegenüber der Umgebung gas- und flüssigkeitsdicht abgedichtet sind, sterilisiert.

In einer Ausführungsform ist das Innenrohr derart ausgestaltet ist, dass bei einer Hitzesterilisation das mindestens eine Sensorelement mindestens zeitweise thermisch derart entkoppelt ist, dass während der Einwirkung eines eine Temperatur von 110°C aufweisenden Mediums auf mindestens einen Teilbereich der Gehäuseaußenseite über einen Zeitraum von 15 min die Temperatur des Sensorelements ausgehend von einer Anfangstemperatur des Sensorelements von 25°C bei Beginn dieses Zeitraums um weniger als 55°C, vorzugsweise um weniger als 35°C, weiter bevorzugt um weniger als 10°C, ansteigt.

Alternativ oder zusätzlich kann der Inline-Sensor Mittel zur aktiven und/oder passiven Kühlung des Sensorelements umfassen, wodurch die pro Zeiteinheit zwischen Gehäuseaußenseite und Sensorelement übertragene Wärmemenge zumindest teilweise vom Sensorelement abgeleitet wird, so dass die Temperaturänderung des Sensorelements vermieden oder verlangsamt wird. Diese Mittel können beispielsweise eine Gaskühlung, eine Kühlung mit Kühlflüssigkeit, ein thermoelektrischer Wandler, beispielsweise eine Peltier-Kühlung, Kühlrippen oder eine andere Wärmesenke umfassen.

Eine Kühlung mit Kühlflüssigkeit und/oder Kühlgas kann vorteilhaft als eine fluiddurchströmbare Kanalstruktur in einer Gehäusewandung des Inline-Sensors ausgebildet sein.

Um die thermische Entkopplung zu verbessern, ist es vorteilhaft, wenn das Gehäuse oder mindestens eine oder mehrere das Gehäuse bildende Komponenten aus einem thermisch isolierenden Kunststoff mit einer thermischen Leitfähigkeit von $\leq 0,5 \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1}$, insbesondere aus PEEK, gebildet sind.

Eine Kühlung mit Gas kann beispielsweise einen mit einem Wärmeisolator, beispielsweise Luft, befüllten Raum umfassen.

Vorteilhaft kann der Inline-Sensor bei seiner Inbetriebnahme vor der Hitzesterilisierung gekühlt werden, vorzugsweise auf 8°C oder unter 8°C, weiter bevorzugt auf 4°C oder unter 4°C. In einer Ausführungsform erfolgt eine Kühlung von unter 0°C. Während der Hitzesterilisierung kann der Temperaturverlauf des mindestens einen Sensorelements durch mindestens einen Temperaturfühler/-sensor des Inline-Sensors überwacht werden.

In einer Ausführungsform verhindert die Transportsicherung des Inline-Sensors im eingebauten Zustand ein zufälliges oder unbeabsichtigtes Bewegen von der Hitzesterilisierposition, bevorzugt Heißdampfsterilisierposition, in die Messposition. Nach Entfernung der Transportsicherung wird die Bewegung freigegeben. In einer Ausführungsform umfasst die Transportsicherung eine Sollbruchstelle, welche die Transportsicherung bei dessen Entfernung irreversibel zerstört. In einer Ausführungsform ist die Transportversicherung als eine erste Verdrehsicherung ausgebildet.

In einer Ausführungsform weist der Inline-Sensor mindestens eine weitere, bevorzugt zwei weitere Verdrehsicherungen auf, welche nicht als Transportsicherungen ausgebildet sind und welche eine Rotationsbewegung des Innenrohrs relativ zum Außenrohr um die Längsachse (L) des Sensors verhindert.

In einer Ausführungsform umfasst das Außenrohr einen Anschluss, bevorzugt ein Gewinde, insbesondere ein PG13,5 Gewinde für den Anbau in eine Armatur, Rohrleitung, Prozessbehälter, insbesondere Bioprozessbehälter, vorzugsweise Fermenter.

Die Integration der Inline-Sensoranordnung in die Wandung des Prozessbehälters kann mittels einer Armatur oder eines Prozessanschlusses erfolgen, der mit der Inline-Sensoranordnung dicht, insbesondere fluiddicht, d.h. gas- und/oder flüssigkeitsdicht, verbunden wird. Die Verbindung ist dabei vorzugsweise derart, dass der Prozessbehälter fluiddicht gegenüber der Umgebung des Prozessbehälters verschlossen ist. Dies wird vorzugsweise mittels eines oder mehrerer hygienischer Dichtelemente bewerkstelligt, die derart ausgestaltet sind, dass ihre mit dem Inneren des Prozessbehälters in Kontakt stehenden Flächen mittels eines SIP-Verfahrens sterilisierbar sind. Dieses Dichtelement kann z.B. eine geeignete hygienische Formdichtung sein, wie sie grundsätzlich aus dem Stand der Technik für Armaturen und Wechselarmaturen zum Einsatz in hygienischen Anwendungen bekannt sind.

Prozessbehälter sind beispielsweise Single-Use bzw. für Einzelanwendung ausgelegte Prozessbehälter (häufig aus Kunststoffmaterialien) oder klassische, mehrfach verwendbare, häufig aus Glas oder aus Edelstahl bestehende Behälter. Der Prozessbehälter ist auch etwa als Bioreaktor oder Fermenter im kleinen oder großen Maßstab ausgestaltet. Der Sensor findet beispielsweise Anwendung in der Prozessautomatisierungstechnik oder

biotechnologischen/biologischen Herstellungsverfahren, insbesondere bei der Herstellung von Biopharmazeutika bzw. im Bereich Life Science sowie Lebensmittel- und Getränkeindustrie.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Inline-Sensor als Einwegsensoren bzw. Single-Use Sensor ausgebildet.

In einer Ausführungsform umfasst der Sensor eine oder mehrere Elektroden, wobei die Elektroden kontaktierende Leitungen innerhalb des Inline-Sensors, bevorzugt innerhalb des Innenrohrs des Inline-Sensors, verlaufen.

In einer Ausführungsform weist der Inline-Sensor ein amperometrisches oder potentiometrisches Bezugssystem auf. Dieser kann in Form einer Inline-Sensoranordnung mit dem Inline-Sensor elektrisch verbunden sein und außerhalb des Inline-Sensors angeordnet sein. Alternativ kann das Bezugssystem vom Inline-Sensor umfasst sein, beispielsweise, in dem das Bezugssystem im Sensorinnenraum, beispielsweise im Inneren des Innenrohrs, angeordnet ist.

In einer Ausführungsform ist der Inline-Sensor ein optischer Sensor, bevorzugt ein optischer Glukosesensor.

Die Erfindung betrifft zudem eine Sensoranordnung enthaltend den erfindungsgemäßen Sensor oder eine Ausführungsform davon, wobei der Inline-Sensor am medium-abgewandten Ende ein Elektronikgehäuse aufweist, mit welchem die zur Erfassung von Messwerten dienende Messschaltung elektrisch verbindbar ist, wobei die Messschaltung ausgelegt ist, um mit einer übergeordneten Auswerte- oder Kontrolleinheit elektrisch verbunden zu werden, die von der Messschaltung ausgegebenen Messsignale empfängt und weiterverarbeitet.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Messschaltung außerhalb des Inline-Sensors angeordnet.

Im Falle, dass der Sensor als amperometrischer Sensor ausgestaltet ist, dient die Messschaltung dazu, zwischen mindestens zwei Elektroden des Sensors eine Spannung anzulegen und den dabei fließenden Strom zu erfassen und diesen oder ein daraus abgeleitetes elektrisches Signal als Messsignal auszugeben. Der Inline-Sensor kann eine Auswertungsschaltung umfassen, welche dazu ausgestaltet ist, aus den von der Messschaltung ausgegebenen elektrischen Signalen Messwerte der Messgröße in der Einheit der Messgröße zu ermitteln und über eine Schnittstelle an eine übergeordnete Einheit oder über eine Anzeigeeinrichtung, z.B. ein Display, auszugeben. Die Auswerteelektronik kann mindestens teilweise in einen direkt an der Messstelle angeordneten Messumformer integriert sein, der über ein Gehäuse mit Anzeige- und Eingabemitteln verfügt. Mindestens ein Teil der Auswerteelektronik kann auch mit dem Sensor zusammen in einem gemeinsamen Gehäuse angeordnet sein.

In einer Ausführungsform ist das mindestens eine Sensorelement des erfindungsgemäßen Inline-Sensors ein Biosensorelement, wobei das Biosensorelement mindestens ein biologisches Erkennungselement für den Analyten umfasst, wobei bevorzugt das biologische Erkennungselement ein Protein, bevorzugt ein Enzym ist.

Das biologische Erkennungselement ist bevorzugt in einer Polymermatrix eingebettet.

In einer Ausführungsform ist das mindestens eine Sensorelement des erfindungsgemäßen Inline-Sensors ein enzymbasiertes Sensorelement, bevorzugt ein Lactatoxidase, Glutamatoxidase, Glutaminase oder Glucoseoxidase, weiter bevorzugt ein Glucoseoxidase umfassendes Sensorelement.

In seiner Funktion als Biokatalysator setzt das Glucoseoxidaseenzym den Analyten Traubenzucker (Glucose) zu Gluconsäure und Wasserstoffperoxid um. Dabei wird Sauerstoff verbraucht. Amperometrisch registriert wird die Zunahme der Wasserstoffperoxidkonzentration oder die Abnahme der Sauerstoffkonzentration, je nach Wahl des Elektrolysepotentials.

Die Erfindung betrifft zudem ein Verfahren zum Herstellen eines Sensors nach einem der vorherigen Ansprüche, umfassend die Schritte:

- (i) Anbringen des Innenrohrs im Außenrohr in die erste Bestrahlungsposition,
- (ii) Montage der Transportsicherung
- (iii) gasdichtes Verpacken des Sensors innerhalb mindestens einer mit Strahlung sterilisierbaren flexiblen Verpackung, vorzugsweise innerhalb mindestens einem mit Strahlung sterilisierbaren Beutel, wobei Schritte (i) bis (iii)

unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird der Sensor in zwei sterilisierbaren flexiblen Verpackungen, bevorzugt zwei sterilisierbaren Beuteln verpackt. Die Verpackungen sind strahlungssterilisierbar, bevorzugt gammasterilisierbar. Die erste, innere Verpackung ist dabei vorzugsweise optisch transparent, weiter vorzugsweise aus einer Folie mit gegenüber herkömmlichen Polyethylen-Folien höheren Barriere-Eigenschaften für Sauerstoff und Wasserdampf. Die zweite, äußere Verpackung ist vorzugsweise optisch intransparent, weiter vorzugsweise aus Metall-Verbundfolie, vorzugsweise Aluminium-Verbundfolie.

Die Erfindung betrifft zudem ein Verfahren zur Inbetriebnahme eines erfindungsgemäßen Inline-Sensors oder einer Ausführungsform davon, umfassend die Schritte:

(i) Anbringen des Innenrohrs im Außenrohr in die erste Bestrahlungsposition

(ii) Montage der Transportsicherung

(iii) gasdichtes Verpacken des Sensors

innerhalb mindestens einer mit Strahlung sterilisierbaren flexiblen Verpackung, vorzugsweise innerhalb mindestens einem mit Strahlung sterilisierbaren Beutel, wobei Schritte (i) bis (iii)

unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt werden

(iv) Sterilisieren des in der mindestens einer flexiblen Verpackung eingeschlossenen Sensors enthaltend das Sensorelement mittels sterilisierender Strahlung

(v) Überführen des Sensors von der Bestrahlungsposition in eine Heißdampfsterilisierposition in der strahlungssterilisierten mindestens einer Verpackung, bevorzugt Beutel unter Schutzgasatmosphäre durch das Bewegen des Innenrohrs (3) entlang der Längsachse des Sensors (1) in Richtung des Messmediums (6), wobei das Innere des Sensors enthaltend das Sensorelement (5) in der gammasterilisierten Schutzgasatmosphäre eingeschlossen wird

(vi) Auspacken des Sensors aus der mindestens einer strahlungssterilisierten Verpackung, bevorzugt Beutel

(vii) Montieren des Sensors an einen Prozessbehälter

(viii) Hitzesterilisierung des Sensors vorzugsweise durch Heißdampf, wobei bevorzugt die Sterilisation durch Autoklavieren oder Sterilisierung vor Ort erfolgt,

(ix) Entfernen der Transportsicherung (19) nach Beendigung der Hitzesterilisierung

(x) Bewegen des Innenrohrs (3) in die Messposition und in Kontaktbringen des Sensorelements (5) mit dem Messmedium, wobei bevorzugt das in Kontaktbringen aseptisch erfolgt und

(xi) Konnektieren des Elektronikgehäuses mit einer Auswerte- und/oder Kontrolleinheit.

In einer Ausführungsform wird vor Schritt (i) das Innenrohr mit einem Trocknungsmittel befüllt.

Es zeigen:

Fig. 1: die Seitendarstellung des erfindungsgemäßen Inline-Sensors in der Bestrahlungsposition.

Fig. 2: die Seitendarstellung des erfindungsgemäßen Inline-Sensors in der Heißdampfsterilisierposition.

Fig. 3: die Seitendarstellung des erfindungsgemäßen Inline-Sensors in der Messposition.

In Fig. 1 ist ein Inline-Sensor 1 dargestellt, welcher im Wesentlichen ein Innenrohr 3 und ein Außenrohr 2 umfasst. Das Innenrohr 3 ist im Außenrohr 2 entlang der Längsachse des Inline-Sensors axial beweglich gelagert. Die Verdrehsicherungen 25 verhindern eine Rotationsbewegung des Innenrohrs relativ zum Außenrohr um die Längsachse des Sensors. Das Innenrohr 3 ist mit seinem mediumsseitigen Ende nicht-lösbar, bevorzugt formschlüssig mit einem mediumabgewandten Ende des Trägers 4 verbunden, wobei der Träger das Sensorelement 5 umfasst. Das Sensorelement 5 ist in einer Aussparung 23 des Trägers angeordnet. In der Bestrahlungsposition befindet sich das Innenrohr, der damit verbundene Träger und das vom Träger umfasste Sensorelement 5 nicht-mediumsseitig von den ersten und zweiten Dichtungselementen 12 und 13. Dadurch existiert ein Spalt 22 zwischen dem Träger 4 und dem Außenrohr 2 sowie dem Innen- 3 und Außenrohr 2, wodurch in der Bestrahlungsposition das Innere des Sensors mit einem Schutzgas, beispielsweise mit Argongas, beschickbar und strahlungssterilisierbar ist. Das Innenrohr ist zudem gasdicht, bevorzugt nicht-lösbar, weiter bevorzugt, formschlüssig am medium-abgewandten Ende mit einem Elektronikgehäuse 16 verbunden. Die Außenseite des Innenrohrs ist am medium-abgewandten Ende mit einer Hülle 17 und einem lösbar verbundenen Sicherungselement bzw. Transportsicherung 18 verbunden. Das Sicherungselement ist vorzugsweise als eine Transportsicherung ausgebildet, wobei das Sicherungselement als eine Verdrehsicherung, beispielsweise ein Gewinde, umfasst. Zwischen der Transportsicherung und dem Elektronikgehäuse ist ein drittes Dichtelement 26 angeordnet, wobei dieses Dichtelement bevorzugt als ein O-Ring ausgebildet ist. Der Sensor weist einen mediumsseitigen bzw. mediumsberührenden Teil und einen nicht-mediumsberührenden Teil. Am medium-abgewandten Endbereich des mediumsseitigen Teils umfasst das Außenrohr 2 ein Gewinde 24, beispielsweise ein PG 13,5 Gewinde 24, zum Einbau des Inline-Sensors 1 in eine Armatur, einen Prozessbehälter, Rohrleitung oder einen Fermenter. Wenn das Gewinde 24 als Außengewinde ausgestaltet ist, weist die Armatur ein entsprechendes Innengewinde auf. Der mediumsseitige bzw. mediumberührende Teil hat eine Länge wie bei gängigen Sensoren der Prozessautomatisierung, also etwa 120 mm, 225 mm oder 360 mm. Der Inline-Sensor wird in mindestens einer, bevorzugt zwei flexiblen und strahlungssterilisierbaren Verpackungen verpackt und mittels Strahlung, die sich für Entkeimung bzw. Sterilisation eignet, sterilisiert, wobei es sich bei der Strahlung um UV-, Röntgen, Gammastrahlung oder Elektronenstrahlung handelt.

In Fig. 2 ist ein Inline-Sensor 1 in der Heißdampfsterilisierposition dargestellt. Der Träger 4 wird hierbei mediumsseitig vom ersten Dichtungselement 12, beispielsweise Dichtungsring umschlossen, wodurch der Innenraum des Sensors, welcher sich nicht-mediumsseitig vom Dichttring befindet, gegenüber der Umgebung gasdicht abgeschlossen ist. Die Überführung in die

Hitzesterilisierposition, bevorzugt Heißdampfsterilisierposition wird auf der mediumabgewandten Seite über die ersten Verbindungselemente 9, welche auf der Außenwand 8 des Außenrohrs 2 formschlüssig angebracht sind und die zweiten Verbindungselemente 20, welche auf der Innenseite der Hülle 17 formschlüssig angebracht sind, vermittelt. Der Sensor wird nach der Überführung in die Hitzesterilisierposition, bevorzugt Heißdampfsterilisierposition aus der mindestens einen strahlungssterilisierten Verpackung entnommen und der Anschluss 24, bevorzugt ein Gewinde in den zu sterilisierenden Behälter eingebaut. Der Anschluss 24 wird bevorzugt kraftschlüssig an der Außenwand 8 des Außenrohrs 2 eingebaut. In der Heißdampfsterilisierposition ist das Sensorelement gas- und flüssigkeitsdicht gegenüber dem heißdampfsterilisierten Gefäß isoliert.

In Fig. 3 ist ein Inline-Sensor 1 in der Messposition dargestellt. Die Überführung des Sensors in die Messposition erfolgt nach dem Hitzesterilisieren, bevorzugt Heißdampfsterilisieren. Damit das Innenrohr gegenüber dem Außenrohr weiter in Richtung des Messmediums 6 axial bewegt werden kann, wird das Sicherungselement, bevorzugt die Transportsicherung 18, entfernt. Arretierung entlang der Längsachse des Sensors erfolgt durch die Wechselwirkung der dritten Verbindungselemente und der vierten Verbindungselemente.

Alle oben beschriebenen Ausführungsformen des Inline-Sensors und des Verfahrens sind jeweils miteinander kombinierbar, sofern dies technisch möglich ist.

Bezugszeichen sind nicht als Beschränkung des Umfangs des durch die Ansprüche geschützten Gegenstands zu verstehen. Sie dienen lediglich dem Zweck, die Ansprüche leichter verständlich zu machen.

Bezugszeichenliste

- (1) Inline-Sensor
- (2) Außenrohr
- (3) Innenrohr
- (4) Träger
- (5) Sensorelement
- (6) Messmedium
- (7) Hohlraum des Außenrohrs
- (8) Außenwand des Außenrohrs
- (9) erstes Verbindungselement oder erste Verbindungselemente
- (10) Innenwand des Außenrohrs
- (11) drittes Verbindungselement oder dritte Verbindungselemente
- (12) erstes Dichtungselement
- (13) zweites Dichtungselement
- (14) viertes Verbindungselement oder vierte Verbindungselemente
- (15) Außenwand des Innenrohrs
- (16) Elektronikgehäuse
- (17) Hülle
- (18) Sicherungselement, Transportsicherung
- (19) Innenseite der Hülle
- (20) zweites Verbindungselement oder zweite Verbindungselemente
- (21) dritter Überhang oder dritte Überhänge
- (22) Spalt
- (23) Aussparung
- (24) Anschluss, Gewinde
- (25) Verdrehsicherung oder Verdrehsicherungen des Innenrohrs
- (26) Drittes Dichtelement
- (27) Lüftungsöffnung

Patentansprüche

1. Inline-Sensor (1) zur Erfassung von Messwerten einer einen Analytgehalt eines Messmediums (6) repräsentierenden Messgröße umfassend

ein Außenrohr (2), ein Innenrohr (3), einen mit dem Innenrohr (3) unlösbar verbundenen Träger (4) und mindestens ein mit dem Träger (4) unlösbar verbundenes Sensorelement (5), wobei das Innenrohr (3) und der mit dem Innenrohr nicht-lösbar verbundene Träger (4), enthaltend das mindestens eine Sensorelement (5), relativ zum Außenrohr (2) entlang der Längsachse (L) des Sensors (1) von einer Bestrahlungsposition in eine Heißdampfsterilisierposition und von der Heißdampfsterilisierposition in eine Messposition jeweils unidirektional in Richtung des Messmediums (6) bewegbar und in der Heißdampfsterilisierposition und der Messposition jeweils arretierbar sind, wobei

(i) das Außenrohr (2)

- einen im Wesentlichen zylindrisch ausgebildeten Hohlraum (7) aufweist,
- an einer Außenwand (8) am medium-abgewandten Ende mindestens ein erstes Verbindungselement (9) aufweist,
- an einer Innenwand (10) ein drittes Verbindungselement (11) aufweist,

und

- an der Innenwand (10) am medium-zugewandten Ende mindestens ein, bevorzugt ein erstes (12) und mindestens ein zweites, Dichtungselement (13) aufweist;

(ii) das Innenrohr (3)

- ein viertes Verbindungselement (14) an einer Außenwand (15) aufweist, welches ausgebildet ist um in der Messposition in ein drittes Verbindungselement (11) an der Innenwand des Außenrohrs (2) einzugreifen und
- an seinem medium-abgewandten Ende

mit einer Hülle (17) verbunden ist, wobei die Innenseite der Hülle (19) mindestens ein zweites Verbindungselement (20) aufweist, welches ausgebildet ist, um in der Heißdampfsterilisierposition einen oder mehrere erste Verbindungselemente (9) an der Außenwand des Außenrohrs (2) einrasten zu lassen

ein mit dem Innenrohr (3) gas-, flüssigkeitsdicht verbundenes Elektronikgehäuse (16) aufweist, welches mit einem Sicherungselement (18) gas-, flüssigkeitsdicht und lösbar verbunden ist, wobei das Sicherungselement (18) bevorzugt aus einer terminalen abnehmbaren, bevorzugt abschraubbaren, Transportsicherung (18) besteht oder diese umfasst, wobei

die Transportsicherung (18) im eingebauten Zustand ausgebildet ist, ein zufälliges und unbeabsichtigtes Überführen des Innenrohrs aus der Heißdampfsterilisierposition in die Messposition zu verhindern und nach Entfernung die Bewegung freizugeben; wobei

das von der Transportsicherung (18) freigegebene Ende des Innenrohrs mindestens einen dritten Überhang (21) aufweist, welches ausgelegt ist, um eine Bewegung des Innenrohrs (3), des damit verbundenen Trägers (4) enthaltend das Sensorelement (5) über die Messposition hinaus zu verhindern,

(iii) der Träger (4) mit einem Medium-abgewandten Abschnitt seiner Außenhülle mit einem mediumsseitigen Abschnitt, bevorzugt mit einem mediumsseitigen Endabschnitt, der Innenfläche des Innenrohrs unlösbar verbunden ist; und

(iv) das mindestens eine Sensorelement (5) zur Aufnahme eines von einer Messgröße eines Mediums abhängigen Werts ausgebildet ist, wobei das Sensorelement mit einem Innenraum des Sensors in Gaskontakt steht,

der Träger (4) in der Bestrahlungsposition im Hohlraum des Außenrohrs (7) derart positioniert ist, dass zwischen dem Träger (4) und dem Hohlraum des Außenrohrs (7) zumindest ein Spalt (22) angeordnet ist, so dass der Innenraum des Sensors und das im Träger (4) angeordnete Sensorelement (5) mit der Umgebung in Kontakt, bevorzugt in Gaskontakt, steht,

der Träger (4) in der Heißdampfsterilisierposition derart positioniert ist, dass der medium-zugewandte Endabschnitt des Träger (4) den Sensorinnenraum und das im Träger (4) angeordnete Sensorelement (5) gegenüber der Umgebung des Sensors gasdicht abdichtet, und

der Träger (4) in der Messposition derart positioniert ist, dass das Sensorelement (5) positioniert ist, um nach dem Heißdampfsterilisieren mit der Umgebung, bevorzugt mit dem Messmedium (6) in Kontakt zu stehen, wobei bevorzugt die Umgebung und das Messmedium sterilisiert sind.

2. Inline-Sensor (1) nach Anspruch 1, wobei das mindestens zweite Verbindungselement (21) an der Hülle (17) gegenüber dem dritten Verbindungselement (11) an der Innenwand des Außenrohrs (10) entlang der Längsachse (L) des Inline-Sensors näher dem Medium-abgewandten Ende angeordnet ist bzw. sind.

3. Inline-Sensor (1) nach Anspruch 1 oder 2, wobei jeweils

das mindestens erste (9) und das mindestens zweiten Verbindungselement (21) und

das dritte (11) und das mindestens vierte (14) Verbindungselement zueinander zumindest teilweise, bevorzugt zueinander vollständig komplementär ausgebildet sind

4. Inline-Sensor (1) nach einem der vorherigen Ansprüche, ein erstes, zweites, drittes oder viertes Verbindungselement an ihrem dem Medium-abgewandten Ende einen stufenförmigen Absatz umfassen, der eine Bewegung des Innenrohrs entgegen der Richtung der Messposition verhindert.

5. Inline-Sensor (1) nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das erste (12) und optional das zweite Dichtungselement (13) in der Heißdampfsterilisierposition zumindest einen mediumsseitigen Abschnitt des das mindestens eine Sensorelement (5) umfassenden Trägers (4) flüssigkeits- und gasdicht umschließt und den Sensorinnenraum und das darin enthaltene mindestens eine Sensorelement (5) gegenüber der Umgebung des Inline-Sensors (1) flüssigkeits- und gasdicht abdichtet.
6. Inline-Sensor (1) nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Träger (5) als Kreiszylinder, bevorzugt als senkrechter Kreiszylinder, ausgebildet ist und an der Oberfläche, bevorzugt an der Mantelfläche, mindestens eine Aussparung (24) und optional einen Hohlraum umfasst, in der das mindestens eine Sensorelement angeordnet ist, wobei bevorzugt die Aussparung (24) nicht vom mediumsseitigen Abschnitt des Trägers (5) umfasst ist.
7. Inline-Sensor (1) nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Außenrohr (2) mediumsseitig eine Öffnung aufweist, welche ausgestaltet ist, um zumindest einen mediumsseitigen Endabschnitt des Trägers (5) und das im Träger angeordnete mindestens eine Sensorelement (5) nach dem Heißdampfsterilisieren mit der Umgebung, vorzugsweise mit dem Messmedium in der Messposition in Kontakt zu bringen, wobei bevorzugt die Umgebung, vorzugsweise das Messmedium sterilisiert sind.
8. Inline-Sensor (1) nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Sensorinnenraum ein Trocknungsmittel enthält, wobei insbesondere das Trocknungsmittel aus einem hydrophilen Material besteht, oder diesen enthält, wobei das Trocknungsmittel bevorzugt aus der Stoffgruppe der Zeolithe, ein Glas oder eine Keramik, weiter bevorzugt aus Aluminiumoxid und/oder Titanoxid und/oder Siliziumoxid besteht oder dieses enthält.
9. Inline-Sensor (1) nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Sensor neben dem mindestens einen Sensorelement einen Temperatursensor umfasst, welcher ausgestaltet ist, um die Temperatur des Sensorinnenraums repräsentierende Messwerte zu erfassen und welcher bevorzugt im Innenrohr angeordnet ist.
10. Inline-Sensor (1) nach Anspruch 9, wobei das Innenrohr derart ausgestaltet ist, dass bei einer Hitzesterilisation des Gehäuses von außen bei einer Temperatur von 110°C über einen Zeitraum von 15 min die innerhalb des Gehäuses herrschende relative Feuchte einen Wert von 77 %, bevorzugt von 23 %, weiter bevorzugt von 3 %, noch weiter bevorzugt von 1 % nicht übersteigt.
11. Inline-Sensor (1) nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei das Außenrohr (2) einen Anschluss (24), bevorzugt ein Gewinde (24), insbesondere ein PG13,5 Gewinde für den Anbau in eine Armatur, Rohrleitung, Prozessbehälter, insbesondere Bioprozessbehälter, vorzugsweise Fermenter, umfasst.

12. Inline-Sensor (1) nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei das Inline-Sensorelement mindestens eine, bevorzugt zwei Verdrehsicherungen (25) aufweist, welche eine Rotationsbewegung des Innenrohrs (3) relativ zum Außenrohr (2) um die Längsachse (L) des Sensors verhindert.

13. Inline-Sensor (1) nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Sensor ein amperometrisches oder potentiometrisches Bezugssystem aufweist.

14. Inline-Sensor (1) nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das mindestens eine Sensorelement ein Biosensorelement ist, wobei das Biosensorelement mindestens ein biologisches Erkennungselement für den Analyten umfasst, wobei bevorzugt das biologische Erkennungselement ein Protein, bevorzugt ein Enzym ist.

15. Inline-Sensor (1) nach Anspruch 15, wobei das Sensorelement ein enzymbasiertes Sensorelement, bevorzugt ein Lactatoxidase, Glutamatoxidase, Glutaminase oder Glucoseoxidase, weiter bevorzugt ein Glucoseoxidase-umfassendes Sensorelement ist.

16. Inline-Sensoranordnung (1) enthaltend einen Inline-Sensor nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Inline-Sensoranordnung am medium-abgewandten Ende ein Elektronikgehäuse aufweist, mit welchem die zur Erfassung von Messwerten dienende Messschaltung elektrisch verbindbar ist, wobei die Messschaltung ausgelegt ist, um mit einer übergeordneten Auswerte- oder Kontrolleinheit elektrisch verbunden zu werden, die von der Messschaltung ausgegebenen Messsignale empfängt und weiterverarbeitet.

17. Inline-Sensoranordnung nach Anspruch 16, wobei bevorzugt die Messschaltung außerhalb des Sensors angeordnet ist.

18. Verfahren zum Herstellen eines Sensors (1) nach einem der vorherigen Ansprüche, umfassend die Schritte:

(i) Anbringen des Innenrohrs (3) im Außenrohr in die erste Bestrahlungsposition,

(ii) Montage der Transportsicherung (18)

(iii) - gasdichtes Verpacken des Sensors (1) innerhalb mindestens einer mit Strahlung sterilisierbaren flexiblen Verpackung, vorzugsweise in mindestens einem mit Strahlung sterilisierbaren Beutel, wobei Schritte (i) bis (iii)

unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt werden.

19. Verfahren nach Anspruch 18, wobei vor Schritt (i) das Innenrohr mit einem Trocknungsmittel befüllt wird.

20. Verfahren zur Inbetriebnahme eines Inline-Sensors (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 16 und nachfolgend den Verfahrensschritten aus Anspruch 18 oder 19 umfassend die Schritte:

- (iv) Sterilisieren des in der flexiblen Verpackung eingeschlossenen Sensors enthaltend das Sensorelement mittels sterilisierender Strahlung
- (v) Überführen des Sensors von der Strahlungsposition in eine Heißdampfsterilisierposition in einer sterilisierten Verpackung unter Schutzgasatmosphäre durch das Bewegen des Innenrohrs (3) entlang der Längsachse des Sensors (1) in Richtung des Messmediums (6), wobei das Innere des Sensors enthaltend das Sensorelement (5) in der sterilisierten Schutzgasatmosphäre eingeschlossen wird
- (vi) Auspacken des Sensors aus dem sterilisierten Beutel
- (vii) Montieren des Sensors an einen Prozessbehälter
- (viii) Hitzesterilisierung des Sensors, vorzugsweise durch Heißdampf, wobei bevorzugt die Sterilisation durch Autoklavieren oder Sterilisierung vor Ort erfolgt,
- (ix) Entfernen der Transportsicherung (19) nach Beendigung der Hitzesterilisierung
- (x) Bewegen des Innenrohrs (3) in die Messposition und in Kontaktbringen des Sensorelements (5) mit dem Messmedium, wobei bevorzugt das in Kontaktbringen aseptisch erfolgt und
- (xi) Konnektieren des Elektronikgehäuses mit einer Auswerte- und/oder Kontrolleinheit.