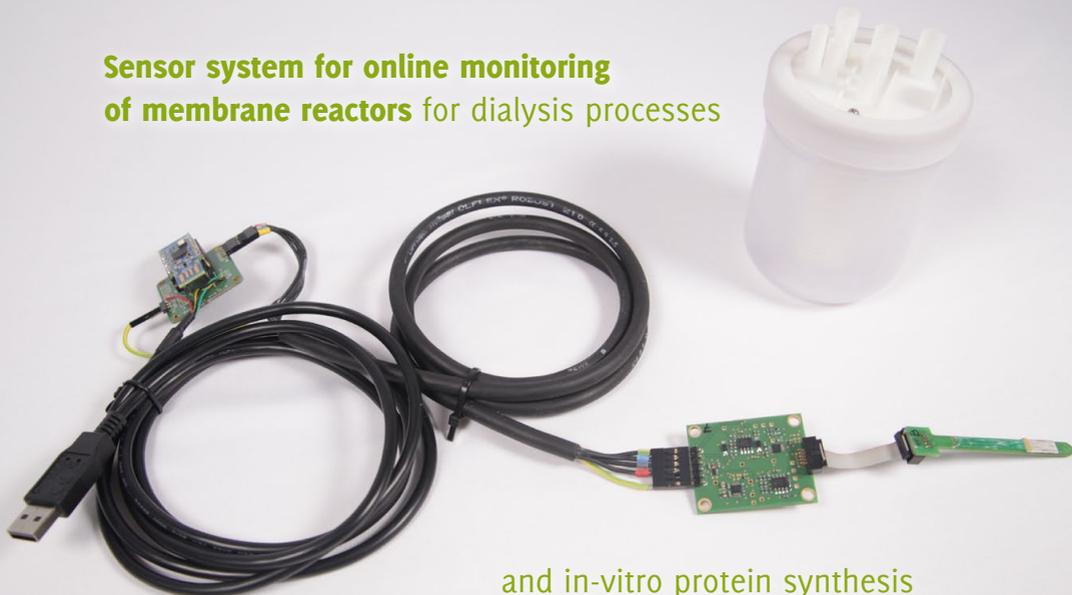


Sensor system for online monitoring of membrane reactors for dialysis processes



and in-vitro protein synthesis of large sample volumes

Figure 1: In the SensoMem project, IMMS developed a prototype for a system that allows to monitor biochemical reactions, such as dialysis or protein synthesis, while they are running. Multiple sensors observe the reaction in the laboratory and thus help avoiding process repetitions. Photograph: IMMS.

Motivation and overview

Biochemical reactions, such as dialysis, protein synthesis or the cultivation of cells, play a major role in e.g., patient-specific therapies. The production of these proteins within laboratories happens in membrane reactors under given environmental conditions. Reactors with large volumes of more than 20 ml per batch are still relatively new. Currently, mostly small volumes are produced. In addition, the processes are slow and can take up to a week to complete. So far, quality checks to assess whether the desired results were achieved happen by analysing the samples afterwards. If the results are not good, the process must be repeated, which leads to undesired delays.

In the SensoMem project, IMMS worked on a sensor-monitored membrane reactor, which can evaluate whether everything is ok during the reaction. To achieve this, various sensors combined into a panel are introduced either into the reactor itself

[www.imms.de/
sensomem](http://www.imms.de/sensomem)

Annual Report
© IMMS 2022

or the surrounding buffer solution and monitor the corresponding parameters there. This enables laboratory personnel to detect deviations in the reaction process at an early stage. To build the system, several challenges have to be handled. On the one hand, there is limited space in the reactor, so rather small sensors have to be used. On the other hand, the sensors have to be in contact with the liquid, but must not be damaged by it or negatively influence the reaction. The small installation space also means that many commercially available devices cannot be used here, as the probes are too large for containers with a volume of 20 ml.

In the project, IMMS developed the electronics for the panel and the corresponding measuring circuit to interface the sensors. One focus was the energy-optimised operation of the electronics, to potentially enable a battery powered system. Our concept allows to operate several measurement circuits in parallel and thus to analyse several reactors with several measured variables at the same time.

Sensor system for online monitoring of reactions in membrane reactors

We selected the sensors for the membrane reactor together with the partners sci-enova and Fraunhofer IZI. Specifically, temperature and conductivity were identified as important parameters. In addition, Fraunhofer IZI supported us by testing the materials for biocompatibility to ensure that the materials and the reactor design have no influence on the reaction.

Challenges

IMMS developed concepts to measure the mentioned quantities with the corresponding sensors. This step was particularly necessary for the conductivity measurement, since the system has to operate with a high resolution and cover a large measuring range. The challenge was to deal with both extreme points of the measuring range, since the resulting electrical signals can be very small in amplitude.

In addition, the energy supply in a small installation space posed a further challenge. To build a system that does not place constraints on the laboratory routines, the entire sensor system including battery / accumulator had to be kept as small as possible. However, button cells, as the smallest option, were infeasible due to the energy required for the measuring circuit. Here, IMMS used its expertise in the ener-

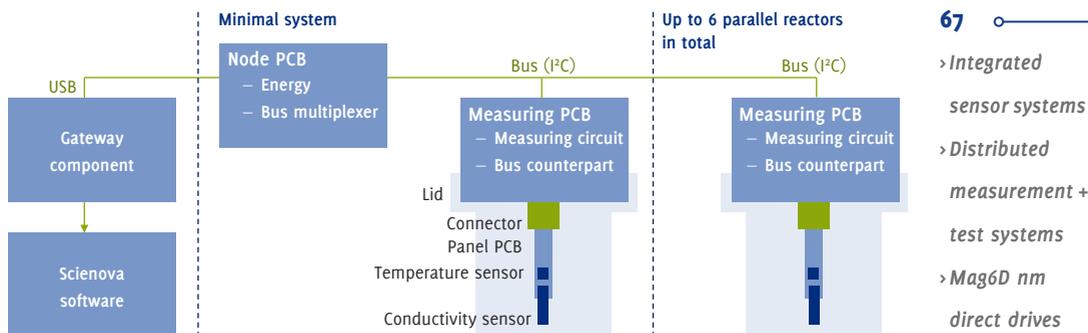


Figure 2: Concept of a sensor system for online monitoring of reactions in membrane reactors. Diagram: IMMS.

> *Integrated sensor systems*

> *Distributed measurement + test systems*

> *Mag6D nm direct drives*

> *Contents*

* *Funding*

getic optimisation of embedded systems and trimmed the circuit so that it required as little energy as possible. These adjustments enabled a saving of 30% compared to the initial version and of 60% compared to commercially available alternatives.

Solution

On the conceptual side, the system developed by IMMS consists of 3 components. For each reactor to be monitored, a measurement PCB with all the necessary components for measuring the conductivity and a sensor panel on which the sensors are located are employed. These are connected via an I²C bus to the base board, which provides the power and controls the measurement PCBs. Figure 2 shows this schematically.

It is important to note that there are special requirements for the panel. To ensure that the electronics are not damaged when in contact with the liquid within the reactor, the panel must be coated without affecting the sensors and the connections. The coating material has also to be biocompatible, i.e., it must not have a negative effect on the reaction to be carried out. In addition, the panel needs to be sterilisable to ensure that the reactor contents are not contaminated by the panel.

On the software side, IMMS developed a concept that sequentially addresses all connected modules and includes automatic measurement range switching for the conductivity measurements. To minimise energy consumption, all measuring groups can be switched on and off individually.

www.imms.de/
distributed

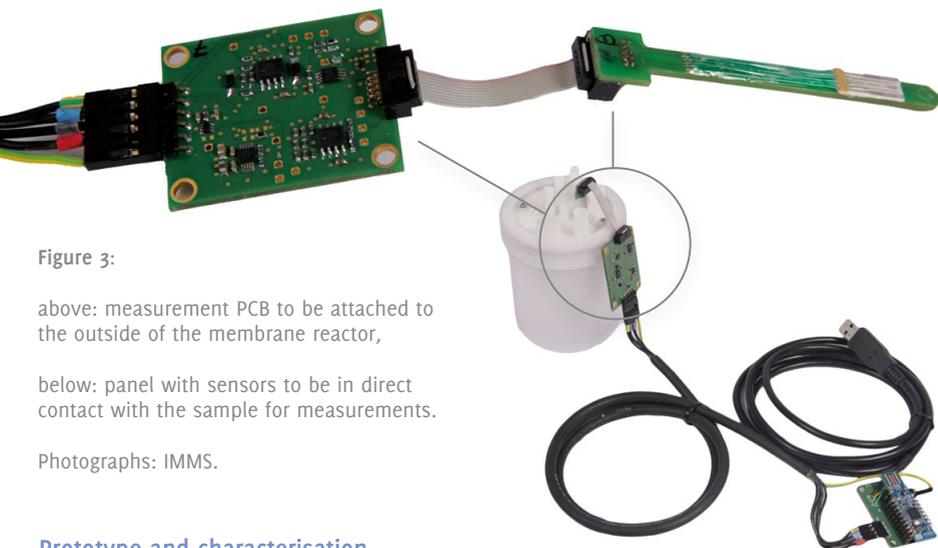


Figure 3:

above: measurement PCB to be attached to the outside of the membrane reactor,

below: panel with sensors to be in direct contact with the sample for measurements.

Photographs: IMMS.

Prototype and characterisation

The project worked with various prototypes to investigate different aspects of the system in parallel. This included tests whether the electronics are influenced by the magnetic stirrers operating in the membrane reactor or buffer solution as well as tests with the system within a climatic chamber. The results showed that the sensor system can be used with the laboratory equipment without any restrictions.

After integrating all three system components into a prototype, we extensively characterised it and made appropriate adjustments to the software where needed. Figures 1 and 3 show the prototype as it is installed in a reactor with the panel inside of the reactor, the measurement PCB on the outside of the container and the base board, which can be positioned anywhere within cable reach. This also allows the actual measurement within the climatic chamber, while the base board is placed outside. Instead of a battery power supply, a USB interface was implemented for the prototype, providing both data transmission to the PC and power supply.

Commercial conductivity standard solutions were then used to evaluate and calibrate the system. For this purpose, a commercial conductivity measuring device provides a baseline for comparison. The measurements showed that different combinations of measurement PCB and sensor panel have slightly different ADC values for conductivity and therefore each combination requires its own specific calibration. However, this can be mapped on the software side. For the prototype, the required adjustments were made manually.

www.imms.de/
distributed

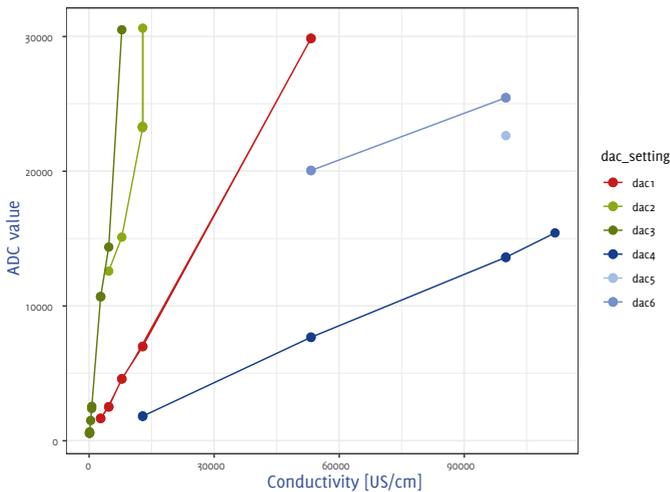


Figure 4:

Averaged results of the tests performed for different settings. The circuit goes into a nonlinear behavior for some settings or when the values are too high. These results provided the basis for the choice of settings.

Diagram: IMMS.

The calibration is required for each measuring range, since the configuration of the measuring circuit differs with respect to stimulation voltage and measuring resistors depending on the measuring range. IMMS experimentally determined these measuring ranges with the help of several reference solutions and selected the reference points carefully to allow an area where the ranges overlap without reaching the recognition limits. Figure 4 shows the averaged results of the experiments carried out for different settings. This shows that the circuit changes into a nonlinear behaviour at some settings or when vales are too high. During operation of the system, these areas should be avoided. Therefore, the corresponding settings were not used. Instead, ranges were chosen to ensure linear behaviour over the entire measurement range.

www.imms.de/
distributed

Figure 5:

These constant values of conductivity for corresponding reference solutions show the successful functional proof for live monitoring of reactions after system calibration.

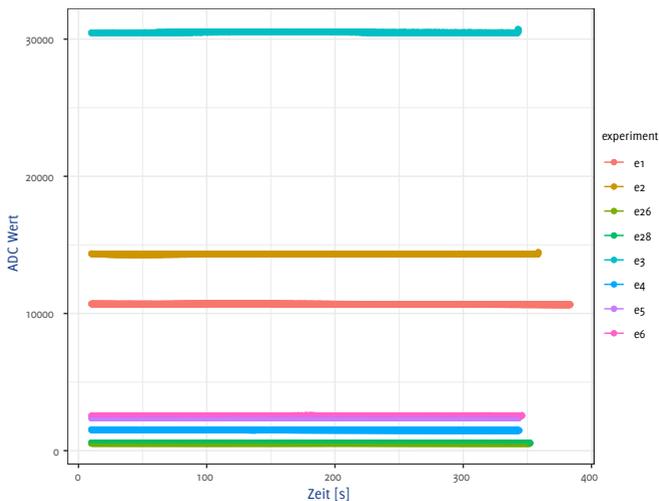


Diagram: IMMS.

After calibration the circuit provides constant values for the corresponding reference solutions (see figure 5). Thus, the functional verification was successful. This makes it possible for the first time to follow a reaction live and observe both the course of conductivity and temperature. This is a first step towards a continuous monitoring of certain reactions.

Future Work

The developed system is capable of monitoring and evaluating two critical variables related to biochemical reactions in a membrane reactor during the reaction. The resulting prototype therefore demonstrates the potential of such solutions.

The system is still at the prototype stage. Further adaptations are therefore necessary to turn it into a product. In particular, a method for self-calibration of the conductivity measurement using test solutions should be included. This is standard for commercially available devices. To achieve this, a function needs to be integrated into the system that performs a corresponding measurement based on a reference solution and adjusts the calculation coefficients accordingly.

Regarding protein synthesis, other variables are important. These are especially the pH value of the liquid and oxygen saturation in the liquid. Therefore, an extension of the system to include these variables should be the goal in the future. In the current project, this was not covered because the required small sensors for these variables were not available.

Contact person: Dr.-Ing. Silvia Krug, silvia.krug@imms.de

Supported by:



Federal Ministry
for Economic Affairs
and Climate Action



on the basis of a decision
by the German Bundestag

The SensoMem project was funded by the Federal Ministry for Economic Affairs and Energy (BMWi) / Federal Ministry for Economic Affairs and Climate Action (BMWK) under the reference ZF4085711CR9 as part of the Central Innovation Programme for SMEs (ZIM).

www.imms.de/
sensomem

Sensorik zur Online-Überwachung von Membranreaktoren für Dialyseprozesse



und In-vitro-Proteinsynthese großer Probenvolumina

Abbildung 1: Im Projekt SensoMem hat das IMMS den Prototyp für ein System entwickelt, mit dem sich biochemische Reaktionen, wie Dialyse oder Proteinsynthese, mit Hilfe von Sensoren während der Reaktion im Labor überwachen lassen und Prozesswiederholungen vermieden werden. Foto: IMMS.

Motivation und Überblick

Biochemische Reaktionen im Labor, wie Dialyse, Proteinsynthese oder die Kultivierung von Zellen, spielen u.a. bei patientenspezifischen Therapien eine große Rolle. Die Herstellung dieser Proteine in Membranreaktoren mit großen Volumina mit mehr als 20 ml je Charge steht dabei noch am Anfang. Derzeit werden meist kleine Mengen erzeugt. Die Reaktionen laufen langsam ab und können bis zu einer Woche dauern. Bislang kann erst danach durch eine Analyse der Proben überprüft werden, ob die gewünschten Ergebnisse erzielt wurden. Ist das nicht der Fall, muss der Prozess wiederholt werden, was zu unerwünschten Verzögerungen führt.

Um schon während der Reaktion bewerten zu können, ob alles planmäßig verläuft, wurde im Projekt SensoMem an einem sensorüberwachten Membranreaktor gearbeitet. Dabei werden verschiedene Sensoren in Form eines Panels entweder in den Reaktor oder die umgebende Pufferlösung eingeführt und überwachen dort mehrere Kenngrößen. Dadurch wird es möglich, Abweichungen im Reaktionsverlauf frühzeitig zu erkennen und das Laborpersonal zu informieren. Die Herausforderun-

[www.imms.de/
sensomem](http://www.imms.de/sensomem)

Jahresbericht

© IMMS 2022

gen bestehen zum einen darin, dass im Reaktor nicht viel Platz ist, also eher kleine Sensoren genutzt werden müssen. Zum anderen müssen die Sensoren Kontakt mit der Flüssigkeit haben, dürfen jedoch selbst durch diese keinen Schaden nehmen und die Reaktion auch nicht negativ beeinflussen. Der kleine Bauraum bedingt auch, dass viele handelsübliche Geräte hier nicht einsetzbar sind, da die Sonden für Behälter mit 20 ml Volumen zu groß sind.

Das IMMS hat im Projekt die Elektronik für das Panel und die entsprechende Messschaltung zur Auswertung der Sensoren entwickelt. Ein Schwerpunkt lag dabei im energieoptimierten Betrieb der Elektronik. Mit dem entwickelten Konzept lassen sich mehrere Messschaltungen parallel betreiben, um mehrere Reaktoren mit mehreren Messgrößen analysieren zu können.

Sensorsystem zur Online-Überwachung von Reaktionen in Membranreaktoren

www.imms.de/
vernetzmessen

Zusammen mit den Partnern scienova und Fraunhofer IZI wurden Sensoren für den Einsatz im Membranreaktor ausgewählt. Konkret wurden die Temperatur und die Leitfähigkeit als wichtige Kenngrößen identifiziert. Das Fraunhofer IZI unterstützte zudem bei der Prüfung der verwendeten Materialien und der Entwicklung des Reaktors, um sicherzustellen, dass die verwendeten Materialien biokompatibel sind und keinen Einfluss auf die Reaktion haben.

Herausforderungen

Das IMMS entwickelte Konzepte, um die genannten Größen mit den spezifischen Sensoren zu messen. Dieser Schritt war insbesondere für die Leitfähigkeitsmessung notwendig, da das System eine hohe Auflösung und einen großen Messbereich abdecken sollte. Die Herausforderung bestand darin, mit beiden Extrempunkten des Messbereichs umzugehen, da die resultierenden Signale sehr klein werden können. Außerdem stellte die Energieversorgung auf kleinem Bauraum eine weitere Herausforderung dar. Um im Laborbetrieb möglichst nicht zu stören, sollte das gesamte Sensorsystem inkl. Batterie / Akku so klein wie möglich gehalten werden. Knopfzellen waren als kleinste Option aufgrund der benötigten Energie für die Messschaltung jedoch nicht einsetzbar. Hier konnte das IMMS seine Kompetenzen in der energetischen Optimierung eingebetteter Systeme einsetzen und die Schaltung so trimmen, dass sie möglichst wenig Energie benötigt. Diese Anpassungen ermöglichten eine Einsparung von 30 % gegenüber der initialen Version sowie von 60 % gegenüber kommerziell verfügbarer Alternativen.

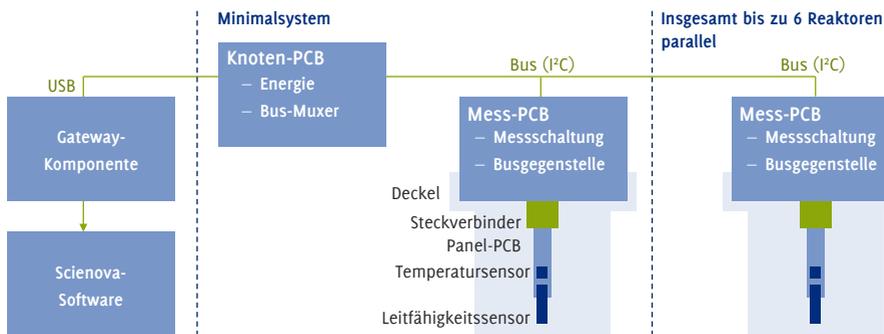


Abbildung 2: Systemkonzept für Sensorsystem zur Online-Überwachung von Reaktionen in Membranreaktoren. Grafik: IMMS.

Lösungskonzept

Das vom IMMS entwickelte Systemkonzept sieht einen Aufbau aus 3 Komponenten vor. Dabei ist für jeden zu überwachenden Reaktor ein Mess-PCB mit allen notwendigen Komponenten für die Messung der Leitfähigkeit und ein Sensor-Panel, auf dem die Sensoren sitzen, vorgesehen. Diese werden über einen I²C-Bus mit der Trägerplatine verbunden, welche die Energie bereitstellt und die Steuerung der Mess-PCBs übernimmt. Abbildung 2 zeigt das schematisch.

Wichtig hierbei ist, dass für das Panel besondere Anforderungen bestehen. Damit die Elektronik keinen Schaden nimmt, wenn sie mit der Flüssigkeit im Reaktor Kontakt hat, muss das Panel vergossen werden, ohne dass die Sensoren und die Anschlüsse beeinträchtigt werden. Die Vergussmasse muss zudem biokompatibel sein, d.h. sie darf keinen negativen Einfluss auf die auszuführende Reaktion haben. Darüber hinaus muss das Panel sterilisierbar sein, um zu gewährleisten, dass der Reaktorinhalt nicht durch das Panel kontaminiert wird.

Softwareseitig wurde ein Konzept entwickelt, das nacheinander alle angeschlossenen Module anspricht und eine automatische Messbereichsumschaltung für jede Leitfähigkeitsmessung beinhaltet. Um den Energieverbrauch zu minimieren, können zudem alle Messgruppen einzeln an- und abgeschaltet werden.

Prototyp und empirische Untersuchungen

Im Projekt wurde mit verschiedenen Prototypen gearbeitet, um parallel unterschiedliche Aspekte des Systems zu untersuchen. Dazu gehörten Untersuchungen, ob die Elektronik durch die im Membranreaktor arbeitenden Magnetrührer und durch den Klimaschrank beeinflusst wird. Hier konnte gezeigt werden, dass sich das Sensorsystem ohne Einschränkungen mit den Laborgeräten verwenden lässt.

> Integrierte
Sensorsysteme
> Intelligente ver-
netzte Mess- u.
Testsysteme
> Mag6D-nm-
Direktantriebe

> Inhalt

* Förderung

www.imms.de/
vernetzmessen

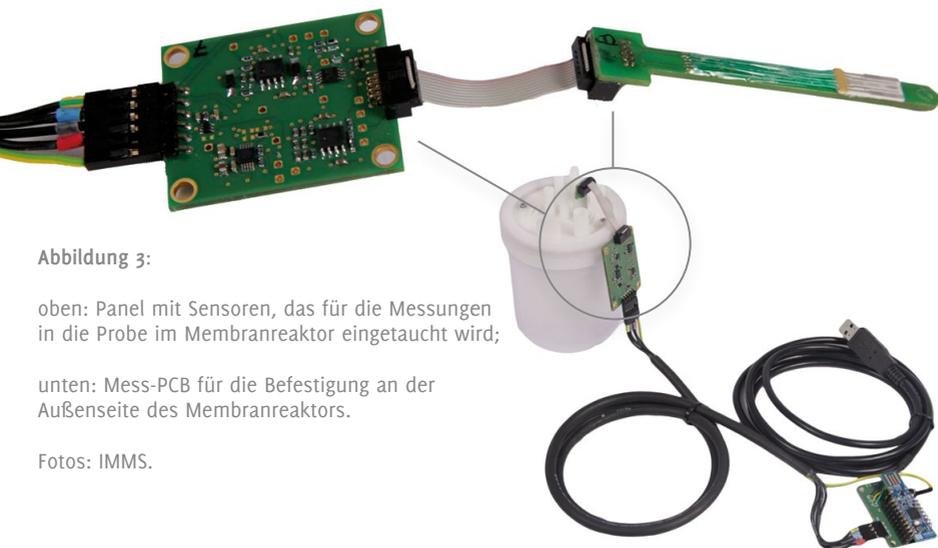


Abbildung 3:

oben: Panel mit Sensoren, das für die Messungen in die Probe im Membranreaktor eingetaucht wird;

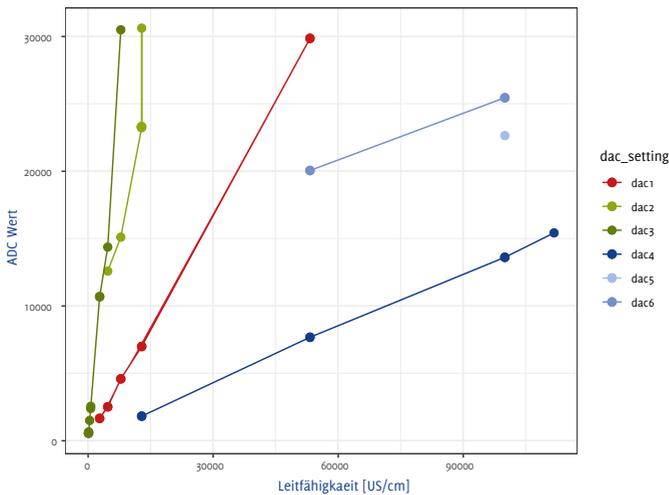
unten: Mess-PCB für die Befestigung an der Außenseite des Membranreaktors.

Fotos: IMMS.

Nach dem Aufbau des Prototyps aus allen drei Komponenten wurde dieser ausgiebig charakterisiert und die entsprechenden Anpassungen der Software durchgeführt. Die Abbildungen 1 und 3 zeigen den Prototyp, wie er in einem Reaktor installiert wird mit dem Panel im Inneren des Bechers, dem Mess-PCB am Becher und der Auswerteeinheit, die per Kabel beliebig positioniert werden kann, z.B. auch außerhalb eines Klimaschranks. Für den Prototyp wurde auf eine Energieversorgung per Batterie verzichtet und stattdessen eine USB-Schnittstelle sowohl für die Datenübertragung zum PC als auch die Energieversorgung genutzt.

Mit Hilfe von kommerziellen Leitfähigkeitsstandardlösungen wurde anschließend das System bewertet und kalibriert. Dazu wurde ein kommerzielles Leitfähigkeitsmessgerät als Vergleichsbasis verwendet. Bei den Messungen zeigte sich, dass unterschiedliche Kombinationen von Mess-PCB und Panel leicht abweichende ADC-Werte für die Leitfähigkeit aufweisen und deshalb jede Kombination eine eigene Kalibrierung erfordert. Dies ist jedoch auf Softwareseite abbildbar und wurde für die Prototypen manuell angepasst. Die Kalibrierung ist für jeden Messbereich durchzuführen, da je nach Messbereich die Konfiguration der Messschaltung in Bezug auf Anregespannung und Messwiderstände abweicht. Mit Hilfe mehrerer Referenzlösungen wurden diese Messbereiche experimentell bestimmt und so gewählt, dass jeweils ein Puffer bei der Überlappung der Bereiche entsteht. Abbildung 4 zeigt die gemittelten Ergebnisse der durchgeführten Versuche für unterschiedliche Einstellungen. Dabei ist auch zu sehen, dass die Schaltung bei manchen Einstellungen oder bei zu hohen Werten in ein nichtlineares Verhalten übergeht. Dies ist für den

www.imms.de/
vernetztmessen



Gemittelte Ergebnisse der durchgeführten Versuche für unterschiedliche Einstellungen. Die Schaltung geht bei manchen Einstellungen oder bei zu hohen Werten in ein nichtlineares Verhalten über. Diese Ergebnisse lieferten die Basis für die Wahl der Einstellungen.

Grafik: IMMS.

> Integrierte Sensorsysteme
> Intelligente vernetzte Mess- u. Testsysteme
> Mag6D-nm-Direktantriebe
> Inhalt
* Förderung

laufenden Betrieb zu vermeiden. Daher wurden die entsprechenden Einstellungen nicht genutzt und die Bereiche so gewählt, dass über den gesamten Messbereich ein lineares Verhalten gegeben ist.

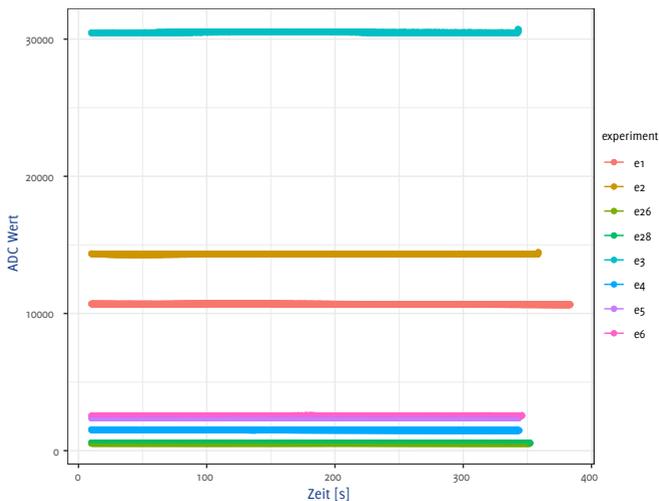
www.imms.de/
vernetztmessen

Bewertung der Lösung

Nach erfolgter Kalibrierung konnte gezeigt werden, dass die Schaltung konstante Werte für die entsprechenden Referenzlösungen liefert, siehe Abbildung 5. Somit war der Funktionsnachweis erfolgreich. Damit ist es erstmals möglich, eine Reaktion live zu verfolgen und sowohl den Verlauf von Leitfähigkeit und Temperatur zu beobachten. Dies ist ein erster Schritt auf dem Weg zur Überwachung spezifischer Reaktionen.

Abbildung 5:

Diese konstanten Werte für die Leitfähigkeit für entsprechende Referenzlösungen zeigen den erfolgreichen Funktionsnachweis für die Live-Überwachung der Reaktionen nach der Systemkalibrierung.



Grafik: IMMS.

Ausblick

Das entwickelte System ist in der Lage, zwei kritische Größen in Bezug auf biochemische Reaktionen in einem Membranreaktor während der Reaktion zu beobachten und auszuwerten. Der entstandene Prototyp zeigt daher das Potenzial solcher Lösungen.

Das System befindet sich im Prototyp-Stadium. Es sind daher weitere Anpassungen notwendig, um es in ein Produkt zu überführen. Hier ist insbesondere eine Methode zur Selbstkalibration der Leitfähigkeitsmessung anhand von Prüflösungen zu nennen. Diese sollte wie bei handelsüblichen Geräten verfügbar sein. Dazu muss eine Funktion im System integriert werden, die eine entsprechende Messung auf Basis einer Referenzlösung durchführt und die Berechnungskoeffizienten entsprechend anpasst.

Für die Proteinsynthese sind weitere Größen wichtig, insbesondere pH-Wert und Sauerstoffsättigung in der Lösung. Daher ist zukünftig eine Erweiterung des Systems um diese Größen anzustreben. Im aktuellen Projekt konnte dies noch nicht erfolgen, da die benötigten kleinen Sensoren für diese Größen noch nicht verfügbar sind.

Kontakt: Dr.-Ing. Silvia Krug, silvia.krug@imms.de

Gefördert durch:



aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages



Das Projekt SensoMem wurde unter dem Förderkennzeichen ZF4085711CR9 im Rahmen des Programms „Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand (ZIM)“ durch das Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi) / Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz (BMWK) gefördert.