

# CO<sub>2</sub>在线检测

哺乳动物细胞培养  
发酵应用

## 应用注解



## 在勃林格殷格翰，动物细胞培养成功实现 CO<sub>2</sub>浓度在线检测

CO<sub>2</sub>是发酵工艺中影响细胞生长的关键参数。市场上有各种技术原理的离线或近线的仪器系统可供选择用来监测CO<sub>2</sub>浓度。然而，这些方法价格大都比较昂贵，不是成本太高就是维护要求较高。位于德国比伯拉赫的勃林格殷格翰公司，则全面评估了梅特勒-托利多的最新CO<sub>2</sub>在线检测系统，就其耐消毒性和长期稳定性方面进行测试，而且还和常规的血气分析仪方法进行比较。结果：这套CO<sub>2</sub>在线检测系统满足他们的要求。

勃林格殷格翰公司是欧洲最知名且发展最迅速的制药企业之一，全球范围共有32000名员工。其位于比伯拉赫的工厂，近期扩建了生产线，为提高产品产量一直考虑评估新的技术方法。最近在一次内部评估中他们测试了梅特勒-托利多Ingold的最新CO<sub>2</sub>在线检测系统，结果非常满意。在此次评估测试之前，除溶氧和pH在线检测之外，勃林格殷格翰采用的是血气分析仪(BGA)离线方法检测CO<sub>2</sub>浓度。因为CO<sub>2</sub>浓度对产品产率和细胞代谢来说非常重要，因此有必要考虑新技术在线检测传感器，而且结果证明用它来监测这么重要的过程参数也是非常有效的。

该公司将CO<sub>2</sub>在线检测系统用在80l和2000l发酵罐上，历时3个月，随后还做了发酵工艺放大。12mm的电极传感器，表面光洁度达N5级，经过几个星期的全面测试后，



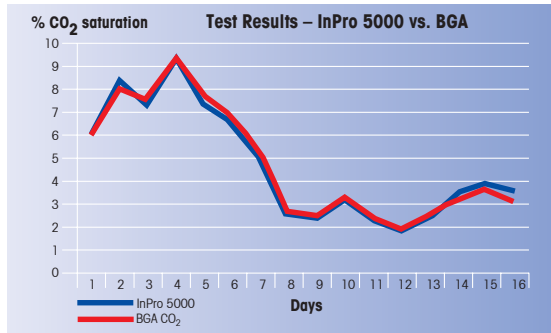
过程检测部  
成功案例

METTLER TOLEDO

最终获得认可。CO<sub>2</sub>在线传感系统在放入反应器之前就已经校准好。带Ingold护套的传感器放入发酵罐后开始灭菌。紧接着样品使用Chiron血气分析仪再用离线测量方法校准，这种方法在整个设备测试过程中作为一种外部参照。完成初步的样品校准后，两个星期内整个系统无需再进行校准。该动物细胞培养反应条件是：0.1bar, 37°C。

### “CO<sub>2</sub>在线检测系统完全满足我们要求”

作为一种工艺校准步骤，从发酵一开始以BGA法检测结果为基准，设定为CO<sub>2</sub>在线检测系统的初始值，即所谓的“样品校准”。从日常样品分析看，BGA法与在线方法比较。曲线显示两者相关度很好。连续几个罐批的结果均有同样结果。因各项数据均满足要求，因此勃林格殷格翰公司考虑在更多的生物反应器上应用这种CO<sub>2</sub>在线检测系统。



### CO<sub>2</sub>在线检测系统介绍：

最新CO<sub>2</sub>测量系统包括CO<sub>2</sub>传感器InPro5000和CO<sub>2</sub>变送器5100e，专门设计用于生物反应器的在线监测。

### CO<sub>2</sub>在线检测系统的亮点？

- 用于检测溶解二氧化碳的第二代工业在线检测传感器产品
- 专利设计的INGOLD膜技术避免介质干扰

- 操作粗放度灵活，使得该技术比现今的间接测量方法系统维护成本更低，操作相对更简单
- 可洁净性通过EHEDG认证
- 所采用的所有材料均符合FDA 21 CFR 117.2600要求
- 与梅特勒-托利多其它分析仪表(pH, DO, 电导率, 浊度)一样，CO<sub>2</sub>变送器也提供了人性化用户界面，独特的样品校准方式和诊断功能

### 将CO<sub>2</sub>在线监控系统应用于发酵工艺的7大理由：

- 动物细胞培养，CO<sub>2</sub>的高浓度累计可产生毒性
- 动物细胞培养需要适合代谢调节的一定水平的CO<sub>2</sub>浓度
- 太高的CO<sub>2</sub>浓度抑制细胞生长而CO<sub>2</sub>浓度太低又会影晌产率
- CO<sub>2</sub>浓度反映了生物质浓度和底物消耗情况
- 在线检测能快速精确的实现生物反应器中的CO<sub>2</sub>监控
- 只有在线检测才能实时反映生物反应器中的CO<sub>2</sub>水平
- 直接法测量CO<sub>2</sub>，支持工艺重现并加速工艺放大

### CO<sub>2</sub>传感器InPro5000技术规格一览

Measuring range	10...1000 mbar CO <sub>2</sub>
Accuracy	<10% 10...900 mbar
Temperature range	0..60 °C/32..140 °F
Pressure range	0.2...2 bar abs.
Pressure resistance	3 bar
Temperature sensor	Pt1000 (built-in)
Wetted materials	Stainless steel in 1.4435
Surface roughness	N5 Ra < 0.4 um
O ring materials	Viton, silicone FDA compliant
Plug head	VarioPin IP68
Sterilization	in-situ or autoclave 130 °C/266 °F
Measuring principle	Severinghaus
Certificate	3.1B for steel parts, EHEDG

Pictures: Boehringer Ingelheim GmbH.

Acknowledgement to Mr. Braig, Mr. Bux, Mr. Schäfer, Dr. Haas

**Mettler-Toledo GmbH**

Process Analytics  
Im Hackacker 15  
CH-8902 Urdorf  
Switzerland

[www.mtpro.com](http://www.mtpro.com)

**INGOLD**

Leading Process Analytics

**METTLER TOLEDO**