

Grundlagen der Prozessleittechnik und -automatisierung - Messung der für die Prozesssteuerung kritischer Grössen

Ihre Ziele:

Am Ende dieser Lektion "Grundlagen der Prozessleittechnik und -automatisierung - Messung von prozesskritischen Grössen" sollen Sie in der Lage sein, die Grössen aufzulisten, zu kategorisieren und zu beurteilen.

Drucksystem Kontinuierliche Steuerung

Ein Bioreaktor ist typischerweise in zwei Bereiche unterteilt: **Arbeitsvolumen** (der Anteil des gesamten Tankvolumens, der von der Zellkultur eingenommen wird) und **Kopfraum** (das verbleibende Tankvolumen oberhalb der Zellkultur).

Die Aufrechterhaltung eines positiven Drucks im Bioreaktor in allen Phasen des Zellkulturprozesses ist ein wichtiger Faktor zur Reduzierung des Kontaminationsrisikos. Die Aufrechterhaltung des positiven Drucks beinhaltet, dass Luft in den Bioreaktor gepumpt wird.

Da der Bioreaktor auf einem höheren Druck als dem atmosphärischen Druck gehalten wird, wird im Falle eines Lecks im Gefässkopfraum die Gefässluft durch das Leck ausströmen, anstatt Luft und Verunreinigungen in das Gefäss zu ziehen.

So hilft der Überdruck im Gefäss, mehr Sauerstoff in die Kultur zu "schieben".

Gaseinleitung in den Kopfraum (Overlay-Gas)

Das Gas im Bioreaktor wird kontinuierlich ausgetauscht, d.h. "neues" Gas strömt in den Bioreaktor und "altes" Gas strömt durch eine Abluftleitung ab. Das in den Bioreaktor einströmende Gas wird gefiltert, um zu verhindern, dass kontaminierende Organismen in den Behälter gelangen. Das aus dem Bioreaktor ausströmende Gas wird gefiltert, um zu verhindern, dass Organismen im Behälter die Raumluft kontaminieren.

Steriles, komprimiertes Gas wird verwendet, um einen positiven Druck im Kopfraum des Gefässes aufzubauen und Nebenprodukte im Kopfraum auszuspülen. Dieses Gas besteht in der Regel aus sauberer Luft und 2 - 5 % CO₂, das zur Aufrechterhaltung des pH-Werts beiträgt.

Der Computer-Controller überwacht einen Drucksollwert und einen Overlay-Druckgassollwert. Der Controller hält die Overlay-Gasdurchflussrate aufrecht, indem er ein Durchflussregelventil (FCV) an der Druckgasleitung einstellt. Die Durchflussrate wird konstant auf ihrem Sollwert gehalten.

Um den Drucksollwert aufrechtzuerhalten, empfängt der Controller Druckdaten von einem am Behälter montierten Drucksensor. Wenn der Druck zu hoch ist, öffnet der Regler das Druckregelventil (PCV) an der Abgasleitung leicht, um den Druck abzulassen. Wenn der Druck zu niedrig ist, schliesst der Controller das PCV leicht.

Kontinuierliche Steuerung des Systems für gelösten Sauerstoff (DO)

Die Zellkultur benötigt Sauerstoff, um zu überleben. Der Zweck des Systems für gelösten Sauerstoff ist es, der Zellkultur die entsprechende Menge an Sauerstoff zuzuführen, um den Sauerstoffbedarf und -verbrauch zu decken.

Was ist "gelöster" Sauerstoff?

Wenn Sauerstoff oder irgendein Gas in einer Flüssigkeit gelöst ist, ist es unsichtbar. Der einzige Weg, wie Sauerstoff sichtbar ist, ist, wenn er als Blase erscheint. Der Sauerstoff wird über das Einblasrohr in die Zellkultur "geblasen".

Ein Einblasrohr ist ein Edelstahlrohr mit einer Spitze an einem Ende. Wenn die gefilterte Luft durch die Spitze des Einblasrohrs strömt, zerfällt sie in winzige Bläschen. In den Herstellungsprozessen von Biogen werden zwei Arten von Einfüllstutzen verwendet: poröse Einfüllstutzen und Einfüllstutzen mit gebohrten Löchern. Jede hat ihre Vorteile für bestimmte Prozesse.

- Poröse Spitzen
 - Sorgen für eine effiziente Luftverteilung
 - Minimieren die **Scherung**
- Spitzen mit gebohrten Löchern
 - Sind leichter zu sterilisieren
 - Sind effizienter bei der Abtrennung von Nebenprodukten, insbesondere von CO₂

Sauerstofftransfer ist die Terminologie, die die Bewegung des Sauerstoffs von seiner Einführung in den Bioreaktor über das Sparge-Rohr bis hin zu seiner Auflösung im Medium und seiner anschließenden Aufnahme durch die Zellen beschreibt.

Gaseinleitung in die Zellkultur

Sauerstoff kann entweder als 100 % reiner Sauerstoff oder als Anteil an komprimierter Luft geliefert werden. Ein Kompressor muss genügend Druck erzeugen, um die Luft durch einen Filter, ein Sparge-Rohr und in die Flüssigkeit zu drücken.

Die Luftblasen steigen durch die Zellkultur auf. Es ist wichtig, dass eine ausreichende Zirkulation in der Zellkultur gewährleistet ist, damit alle Bereiche ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden. Die Luftblasen aus dem Sparge-Rohr werden durch die Impellerblätter des Rührwerks zerschlagen, was die Diffusion der Luft durch die Kultur erleichtert.

Verschiedene Faktoren beeinflussen die Diffusionsgeschwindigkeit von Sauerstoff in der Zellkultur.

Dazu gehören unter anderem:

- Temperatur
- Viskosität des Mediums
- Konzentration des Sauerstoffs
- Grad der Durchmischung
- Druck

Druck

Druckmessgeräte

Bei Biogen werden zwei allgemeine Kategorien von Druckmessgeräten in der Bioprozesstechnik eingesetzt: mechanische und elektrische. Da die Bioprozessausrüstung häufig mit Dampf sterilisiert wird, muss ein Drucksensor den Sterilisationstemperaturen standhalten und genaue Messungen liefern können.

Mechanische Druckmessgeräte

Ein Diaphragma ist eine Scheibe aus flexiblem Material. Bei Druckbeaufschlagung biegt sich die Plattenfeder und bewegt einen Zeiger auf einer Skala. Einige Plattenfedermanometer sind mechanisch, andere sind elektrisch.

In Bioreaktoren werden Plattenfedermanometer typischerweise zur Drucküberwachung eingesetzt.

Die Überwachung des Drucks innerhalb des **Chromatographie-Skids** und der **Chromatographiesäule** ist aus zwei Hauptgründen wichtig:

- Die Säule und ihre Komponenten sind nur für bestimmte Betriebsdrücke ausgelegt
- Das Harzbett kann gestört oder beschädigt werden, wenn der Betriebsdruck zu gross wird

Bei Biogen werden verschiedene Arten von mechanischen Manometerskalen, wie Druck, Druck/Vakuum und Vakuum, verwendet.

Elektrische Druckmessgeräte

Die Mikrofiltrationsanlage von Biogen ist z.B. mit Druckaufnehmern ausgestattet, um den Retentat- und Permeatdruck zu messen. Druckwandler werden auch in den Aufreinigungssystemen von Biogen eingesetzt.

Druckwandler bestehen aus einem röhrenförmigen Körper mit einem Rohranschluss an einem Ende und einem Kabel am anderen Ende. Im Inneren des Druckwandlers befindet sich eine Edelstahlmembran mit einem Dehnungsmessstreifen. Der Dehnungsmessstreifen ist ein

Sensor, dessen Widerstand sich in Abhängigkeit von der Belastung ändert. Der Aufnehmer überträgt einen elektrischen Strom mit geringer Spannung durch das Kabel an die Steuergeräte, um den Druck anzuzeigen.

Alle Messwandler haben zwei Seiten. Einige haben Sensoren auf beiden Seiten der Membran, um den Differenzdruck zwischen den Flüssigkeiten auf beiden Seiten zu messen.