

EINLEITUNG

Glukose ist das Substrat für sehr viele tierische und humane Zelllinien. In allen diesen Zellkultivierungen muss die Glukosekonzentration überwacht werden. Darüber hinaus ist es in vielen Prozessen vorteilhaft, die Glukosekonzentration auf einem bestimmten Wert zu regeln, um die Bildung von Nebenprodukten zu reduzieren. Bevorzugt werden daher meist niedrige Glukosekonzentrationen im Medium (Substratlímitierung). Mit dem TRACE C2 Control ist eine online Überwachung und Regelung der Substratkonzentration möglich.

TRACE C2 Control

TRACE C2 Control ist ein neues online-Analysengerät zur Regelung von Glukose (Abbildung 1).



Abbildung 1. TRACE C2 Control

Mit Hilfe eines integrierten PID-Reglers kann die Glukosekonzentration in Zellkultivierungen auf niedrigem Niveau konstant gehalten werden. Die eingebaute Fütterungspumpe ist für Bioreaktoren bis etwa 5 L geeignet. Durch den Anschluss einer externen digitalen Pumpe (z.B. Watson-Marlow 505DU) über eine serielle Schnittstelle ist es auch möglich, Fütterungen in großen Bioreaktoren durchzuführen.

Der Bereich, in dem eine Regelung möglich ist, liegt zwischen 0,1 g/L und 40 g/L Glukose. Zusätzlich kann mit dem Gerät der Parameter Laktat zwischen 0,05 g/L und 10 g/L gemessen werden.

Die Messfrequenz liegt je nach Applikation bei maximal 60 Messungen pro Stunde. Aufgrund der internen Temperaturkorrektur kann die Umgebungstemperatur zwischen 15°C und 25°C liegen.

Vorteile

- Regelung der Substratkonzentration ohne Prozessleitsystem möglich
- Sichere und wirtschaftliche Bedienung
- Minimaler Platzbedarf
- Geringer Wartungsaufwand
- Einweg-Verbrauchsmaterial
- Anschluss an unterschiedliche Fermentertypen möglich

Probenahme

Für die Anbindung des Gerätes an den Prozess stehen optional die patentierte Dialysesonde, die Filtrationssonde oder die single-use Dialysesonde (Abbildung 2) zur Verfügung. Somit kann das TRACE C2 Control sowohl an herkömmliche Glas- und Edelstahlfärmer als auch an neuartige Einweg-Bioreaktoren angeschlossen werden.



Abbildung 2. Single-use Dialysesonde

PID-Regler

Mit dem integrierten PID-Regler kann die Zufütterung in einer Zellkultivierung zuverlässig geregelt werden.

Der PID-Regler besteht aus drei Teilreglern, die zusammenwirken. Dies ist der Proportionalregler (**P**), der Integralregler (**I**) und der Differentialregler (**D**). Das Übergangsverhalten des Reglers wird durch eine Differentialgleichung beschrieben (Abbildung 3).

$$\mathbf{u}(t) = \mathbf{K}_P \times e(t) + \frac{K_P}{T_N} \times \int_0^t e(\tau) d\tau + \mathbf{K}_P \times T_V \frac{d}{dt} e(t)$$

Abbildung 3. Differentialgleichung des PID-Reglers

Durch den I-Anteil kann die bleibende Regelabweichung, die bei einem reinen P-Regler entsteht, ausgeglichen werden. Mit Hilfe des D-Anteils kann der Regler auf schnelle Konzentrationsänderungen im Reaktor reagieren. Der PID-Regler ist für Zufütterungsprozesse deutlich besser geeignet als ein einfacher Zweipunktregler.

Einstellung des PID-Reglers

Das Prinzip des PID-Reglers ist seit 1922 bekannt (Minorovsky), aber erst seit 1942 stehen gut handhabbare Einstellregeln zur Verfügung (Ziegler und Nicols). Heutzutage werden in der Praxis allerdings immer häufiger empirische Dimensionierungen eingesetzt. Diese lassen sich auch im Bereich der Biotechnologie gut verwenden.

Michael Hartlep und Wolfgang Künnecke

TRACE Analytics GmbH
Richard-Wagner-Straße 1-2
38106 Braunschweig (Germany)

Störversuche (Sprungantwort)

In einem Glasrührer mit einem Füllvolumen von 1,5 L wurden Störversuche durchgeführt. Der Sollwert wurde auf 5 g/L Glukose eingestellt und eine Glukoseverbrauchsrate von 1 g/(L·h) wurde vorgegeben. Eine 200 g/L Glukoselösung wurde mit Hilfe der internen Pumpe automatisch zugefüttert. Das System wurde durch Zugabe von Wasser aus dem Gleichgewicht gebracht und damit die Glukosekonzentration von 5 g/L auf 3 g/L gesenkt. Durch die Sprungantwort wurden die Parameter des PID-Reglers durch empirische Dimensionierung optimiert (Abbildung 4). Der Regelbereich ($\pm 10\%$) konnte statt nach 50 Minuten schon nach 15 Minuten erreicht werden (grüne Linie).

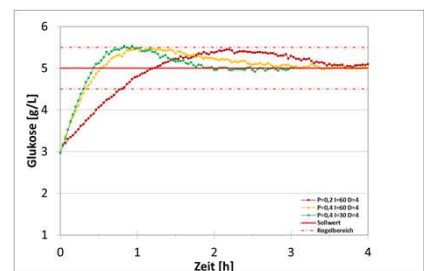


Abbildung 4. Verschiedene Einstellungen des PID-Reglers und der Einfluss auf die Sprungantwort.

Simulierte Kultivierung

Mit der optimierten Reglereinstellung wurde eine simulierte Kultivierung durchgeführt. Gestartet wurde mit einer Glukosekonzentration von 5 g/L. Durch kontinuierliche Zugabe von Wasser wurde der Verbrauch an Substrat simuliert. Das Füllvolumen wurde konstant auf 1,5 L gehalten. Der Sollwert wurde auf 1 g/L Glukose eingestellt. Der Regelbereich wurde sofort eingehalten und nicht mehr verlassen (Abbildung 5). Somit ist eine zuverlässige Regelung mit diesen Einstellungen möglich.

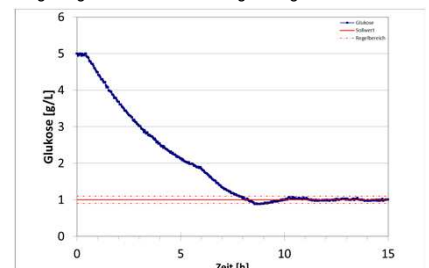


Abbildung 5. Simulierte Kultivierung.

ZUSAMMENFASSUNG

Das TRACE C2 Control ist ein neues online-Messgerät zur Überwachung und Regelung von Glukosekonzentrationen in Bioprozessen.

In Störversuchen und simulierten Kultivierungen konnte erfolgreich gezeigt werden, dass eine zuverlässige Regelung möglich ist.