

智能在线 pH 传感器， 解锁过程分析更多可能性

pH 传感器成为生物反应器上必不可少的过程分析类传感器——在工艺开发或生产中，使用人员该如何选择 pH 传感器，以获得最佳的使用体验呢？

PROCESS-Tip

* 更多信息请扫描二维码：



chem.vogel.com.cn

* 反馈编码：A210530

全球生物制药市场规模逐年增长，蛋白类药物和疫苗成为主要细分领域。整个生物制药加工过程中，生物反应器是上游生产的核心设备。按照培养的细胞类型统计，75% 的生物反应器用于培养哺乳动物细胞。哺乳动物细胞适应的 pH 范围一般在 6.8~7.3 之间，低于 6.8 或超出 7.3 都可能会对细胞生长和目标产物质量和产量产生不利的影响。因此，在线 pH 传感器成为生物反应器上必不可少的过程分析类传感器。

决定 pH 电极零点和斜率的因素

从 pH 电极工作的电化学原理来看，测量电极产生的信号强度由溶液的氢离子活度即酸碱度决定，参比电极不对测量溶液中的氢离子有任何反应，始终产生恒

定的电位，故而，测量电极和参比电极之间的电位差可以表征溶液中游离氢离子的含量，测量出溶液的 pH 值。大部分用户会用电极的零点漂移 (mV) 和斜率偏移 (mV/pH) 来评估电极性能。但决定零点和斜率的因素则有：参比系统、敏感膜以及液络部等。

参比系统

参比系统需不受干扰、快速响应。考虑到参比系统的响应时间和使用寿命的平衡，适用于生物制药行业的参比系统有液体电解质和凝胶电解质。液体电解质响应快，凝胶电解质寿命较长，不同培养工艺，可根据培养周期和生产批次来特异性选择。

敏感膜

测量电极测量的是敏感膜内外的电位差。玻璃敏感膜作为测量电极的重要部件，其组份决定了测量电极对待测溶液中氢离子的响应能力和抗他离子干扰的能力。此外，生物制药行业有频繁高温灭菌的操作。因此，敏感膜能耐受多少个灭菌循环而性能不受影响也是重要的考量。梅特勒-托利多的 InPro3253i 系列电极敏感膜可耐受高达 50 个灭菌循环，

电极的零点和斜率偏移量极小。

液络部

早期的 pH 测量使用的是两支电极，一支测量电极，一支参比电极构成原电池。1948 年，Ingold 博士凭借瑞士特有的精密加工技术创新地将 2 支电极做成一支复合电极，降低传感器的操作运营成本。但复合电极中的参比电极需要有液络部连通参比系统和被测量溶液。基于细胞培养体系中主要为水性溶液环境，故而采用了多孔陶瓷材料，将测量电极内的电解液缓慢流出，从而防止电解液无节制的流出。这种陶瓷隔膜非常适合在水溶液中进行标准测量的电极。

3 个选择 ISM 智能 pH 传感器的理由

值得注意的是，随着培养工艺的不断优化，细胞浓度、目的产物浓度均在大幅提升，培养体系中的细胞碎片、高浓度蛋白等对陶瓷孔的堵塞一定程度上会影响电极测量性能。电极何时需要清洁维护隔膜孔也非常重要。这可以从电极的敏感膜阻抗来判断，若陶瓷孔被蛋白质堵塞，通常可

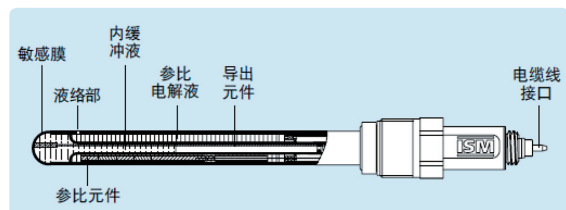


图 1 典型的 pH 复合电极结构示意图

将电极浸入胃蛋白酶/HCl(含有5%胃蛋白酶的0.1mol/L HCl)溶液中数小时进行清洁。

pH传感器自身的工作原理和性能表征因素易于评估,但真正的pH测量是一个系统决定的。整个系统回路涉及传感器、护套、变送器和电缆线。护套主要在电极使用起物理保护和清洁校准的辅助作用;变送器起到信号接收、解码的作用。

传统模拟的pH传感器是将高阻抗的mV信号传送到变送器,变送器再解码,显示出pH值。环境的影响,如湿度和周围设备的电磁干扰,增加的电缆线长度等,会对模拟信号传输的完整性产生不利的影响。因此,梅特勒-托利多提出将模拟电极数字化、智能化的ISM[®]智能传感器管理的理念。在电极头部嵌入芯片后,将电极测量的原始信号在芯片内完成模拟信号向数字信号的转换,使用有ISM功能的变送器,通过HART等通信协议,集成至控制系统。经测试,相比于传统的模拟pH电极,ISM智能电极测量的准确性提高120%。

ISM 智能传感器管理配套的iSense 软件

ISM智能传感器管理配套的iSense软件为电极的安装使用、维护校准以及库存管理等提供更多的决策依据,创造更多的可能性。智能电极头部的芯片,可以让使用人员在诸如维护车间等合适的地方,对电极进行校准后将相关信息,如零点和斜率、参比系统阻抗和敏感膜阻抗等写入芯片。

后续电极可直接带到测量点进行安装使用,实现了电极在测量点外校准,测量点安装后即插即测的可能性。

生物制药行业需要符合严格的法规要求。工厂提供所用传感器的校准记录和维护历史也是日程操作之一。技术人员手写

记录、再转化为电子记录,可能要花费大量的时间,还会出现记录错误的可能。iSense实现了传感器校准和维护记录自动存储在软件数据库的可能性。此外,最高温度、运行时间以及CIP/SIP循环次数也会在从传感器上传至iSense所有这些数据都记录为电子文档,可以PDF格式打印。

除了即插即测、简化合规,iSense软件和带有ISM功能的变送器还能显示更多高级诊断信息,如电极的动态使用寿命(DLI)、下一次需校准时间(ACT)和到期维护时间(TTM)。

理论上,使用正确且维护得当的pH电极的使用寿命预计在1~3年。但导致电极使用寿命缩短的因素有:工艺环境、测量环境、高温SIP以及维护保养频率等。动态寿命DLI的独特算法融合了梅特勒-托利多在工艺环境和维护校准等因素对传感器性能和寿命影响方面的多年经验,将历史数据和当前过程状态相比较,根据这些信息,实时显示传感器的剩余寿命。DLI为使用人员评估电极能否用于当前批次生产、还能用几个批次、何时停用、后续增补多少新的电极等提供决策依据。

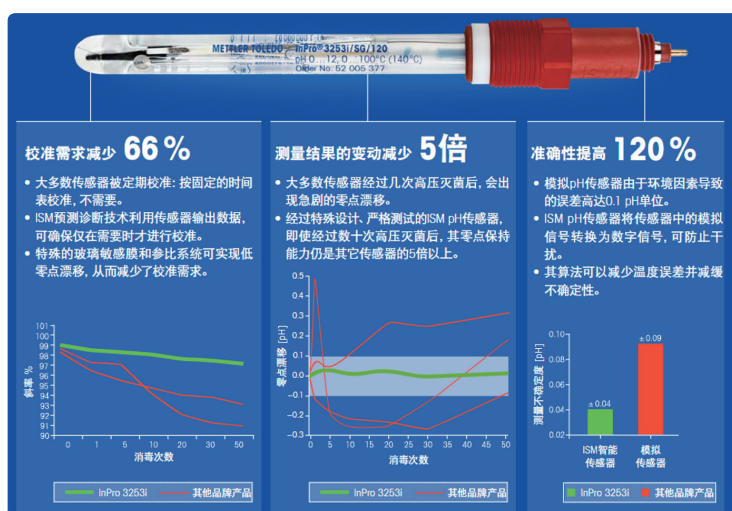


图2 3个选择ISM智能pH传感器的理由

鉴于大部分工艺开发和生产企业有内部的维护保养和校准和SOP, ACT和TTM可以协助优化SOP。ACT和TTM根据传感器的健康状态, 给出建议的校准和维护时间, 在按时的基础上, 释放按需维护和校准的可能性, 极大的减少维护和校准的时间。

总结

工欲善其事, 必先利其器。合适传感器、最佳的性能是确保工艺稳定运行、保障生产可靠性和一致性的重要条件之一。ISM智能传感器测量更加精确、即插即测、合规简单、拥有预测性诊断, 协助企业从被动的、耗时耗力的维护策略, 转变为更精益、更高效的主动性策略, 优化分析测量方案。

同时, 对于在线传感器的使用和维护, 我们倡导工艺和生产人员应该秉持的理念是对于传感器的原理、使用、维护和保养等专业知识作必要的了解, 从选型、使用和维护保养等全生命周期的角度去评估和实践, 解锁更多在线pH传感器的可能性, 充分发挥过程分析技术对工艺控制、提升产品质量和产量的作用。

本文内容由梅特勒-托利多有限公司提供。