

# Control del oxígeno en biorreactores con tecnología óptica

**Una fermentación adecuada de las células mamíferas requiere un riguroso control de las propiedades fisicoquímicas del entorno, como el oxígeno disuelto (OD). Las prolongadas duraciones de los lotes hacen necesario el uso de sensores de bajo mantenimiento con una deriva mínima. En este sentido, los sensores de OD con tecnología óptica resultan idóneos.**

## Antecedentes

La analítica de procesos durante la fermentación pretende mantener unas condiciones biológicas homogéneas para los microorganismos o las células en suspensión. Esto comporta la supervisión y el control del entorno fisicoquímico, como el nivel de pH, oxígeno disuelto (OD) y el dióxido de carbono disuelto. Hacer caso omiso de estos parámetros podría afectar la calidad del producto final. Las mediciones en línea pueden realizarse para mantener el cultivo en un estado óptimo.

El cultivo de células requiere oxígeno para producir energía a partir de fuentes de carbono orgánico. Dada la escasa solubilidad del oxígeno en agua, el control del flujo de oxígeno (aire) debe regularse cuidadosamente para garantizar que no se convierta en un factor limitador de la tasa a lo largo del proceso. En cambio, un biorreactor con un suministro de aire que contenga demasiado oxígeno puede afectar de modo irreversible el rendimiento del cultivo y, además, representa un gasto excesivo de energía para alimentar el compresor de aire.



Las células mamíferas son grandes, crecen a un ritmo lento y se rompen con facilidad en comparación con la fermentación microbiana. La concentración de producto (concentración) normalmente es baja y durante el crecimiento se generan metabolitos tóxicos, como el amonio y el lactato. El biorreactor de células mamíferas necesita unas condiciones ambientales homogéneas muy controladas, con una temperatura, pH, OD y potencial de redox correctos. Dada la baja tasa de crecimiento, la duración del lote puede alcanzar las tres semanas, por lo que los sensores en línea deben mantener su estabilidad a lo largo de todo el proceso.

### Sensor de OD con tecnología óptica

En cuanto a las mediciones de OD, los sensores que disponen de tecnología de medición óptica ofrecen ventajas notables respecto a la amperométrica, como puede observarse en la tabla 1.

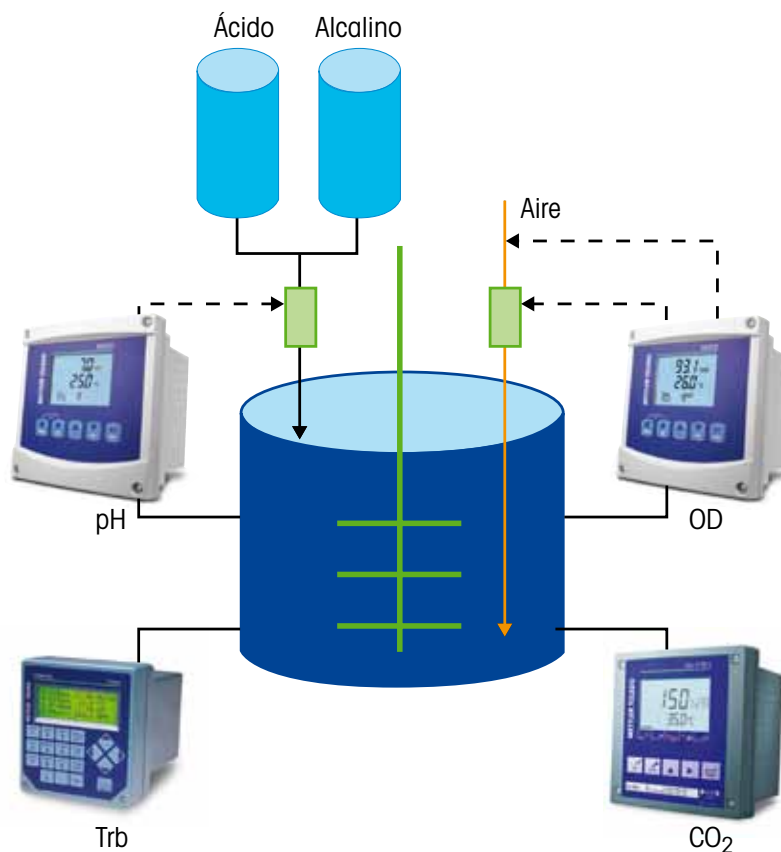
InPro 6870i e InPro 6880i de METTLER TOLEDO son sensores ópticos de oxígeno concebidos para satisfacer los requisitos de la industria farmacéutica. El núcleo de los sensores es una capa sensible al oxígeno que contiene moléculas de marcado inmovilizadas. Estas moléculas absorben la luz de un LED y liberan esta energía en forma de luz con otra longitud de onda (fluorescente). El retraso de tiempo entre la absorción de la luz y la

emisión depende de la presión parcial del oxígeno presente en el entorno. En lugar de reemplazar el cuerpo de membrana, el cuerpo interior y el electrolito de los sensores amperométricos, solo es necesario sustituir un componente, OptoCap (que contiene la capa sensible al oxígeno), cada cierto tiempo.

### Calibración sencilla de los sensores ópticos de OD

Es bastante corriente llevar a cabo una calibración del sensor tras un ciclo de esterilización, con el fin de alcanzar un valor de partida reproducible, como una saturación de aire del 100 % o cualquier otro valor deseado. Con los sensores amperométricos, la pendiente se ajusta durante la calibración. Con los sistemas ópticos, el ajuste de pendiente puede acabar corrompiendo los datos de calibración reales del sensor, ya que el valor deseado no tiene por qué representar el valor de saturación real del oxígeno. Con el fin de obtener el valor de oxígeno real, es necesario llevar a cabo las mediciones de concentración de sal y presión del proceso. Para aquellos usuarios finales que cambian de sensores amperométricos a los ópticos, este cambio en el procedimiento puede resultar confuso y quizás prefieran utilizar sus PNT. Con la opción de calibración del proceso, “escalado”, InPro 6870i e InPro 6880i pueden ajustarse al valor deseado sin necesidad de cambiar los valores de presión del proceso. Este procedimiento ahora es muy similar al que se realiza con los sensores amperométricos, con una única diferencia: en

lugar de corregir la pendiente, hay que realizar una calibración del proceso. Si se ha escogido el “escalado”, la curva de calibración del sensor se mantendrá intacta, pero la señal de salida del sensor se escalará.



Configuración habitual del control del biorreactor

Tecnología amperométrica	Tecnología óptica	Ventajas de la tecnología óptica
Tasa de desviación media.	Tasa de desviación muy baja y menor tiempo de respuesta.	Muy adecuado para operaciones con lotes grandes.
Sustitución frecuente de la membrana y el electrolito. Riesgo de fuga de electrolito.	Sin electrolito.	Bajo mantenimiento (sustitución de OptoCap tras 6 o 7 meses). No existe riesgo de fuga de electrolito.
Polarización de 6 horas previa a la calibración y la medición.	No se requiere polarización.	Listo para la medición cuando se conecta a un transmisor, incluso tras la autoclavación. Operativo de fábrica. Alta disponibilidad.

Tabla 1: Tecnologías amperométrica y óptica

### Vida útil de OptoCap

A fin de reducir el esfuerzo de OptoCap y aumentar al máximo su vida útil, la tasa de muestreo debe reducirse. Con el uso de los sensores InPro 6870 i e InPro 6880 i y el nuevo firmware, los cambios en la tasa de muestreo entre 1 y 20 segundos no afectan al tiempo de respuesta, ya que el sistema no realiza una media de las mediciones (la tasa de muestreo recomendada en aplicaciones biotecnológicas es de 10 a 30 segundos). Durante la esterilización y CIP, no es necesario realizar mediciones de oxígeno. A lo largo de estos procesos, las mediciones se desactivan, lo que aumenta la vida útil de OptoCap.

### Conclusión

Mantener unas condiciones idóneas durante la fermentación de células mamíferas requiere controlar ciertos parámetros, como el oxígeno disuelto. El tiempo de respuesta y el comportamiento de la deriva de los sensores de oxígeno InPro 6870 i e InPro 6880 i de METTLER TOLEDO son notablemente mejores que los propios de los sensores amperométricos. Como los tiempos de los lotes de células mamíferas y el cultivo de algas son prolongados, disfrutar de una deriva y un mantenimiento bajos de los sensores supone una gran ventaja.

- Sensor de O<sub>2</sub> InPro 6860 i
  - Tecnología óptica
  - Fácil montaje en los biorreactores de sobremesa gracias a su fino diseño
  - Salida versátil: nA o 4-20 mA o ISM digital

- Transmisor M800
  - Multiparámetro y multicanal
  - Pantalla táctil a color que simplifica el funcionamiento

Para obtener más información, visite:

► [www.mt.com/pro\\_pharma](http://www.mt.com/pro_pharma)

