

生物環境與製程管理

Sensing, Modelling, Controlling

國立中興大學

生物系統工程研究室

一、生物製程

將生物性材料製作生產成商品化產品

二、環境

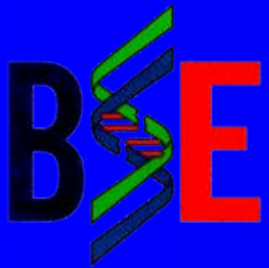
以生物活動容器空間區分

A. 內部環境

B. 外在環境

三、監控

感測與控制



生物製程

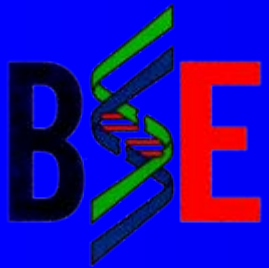
1. 自研究室至工廠式之生產

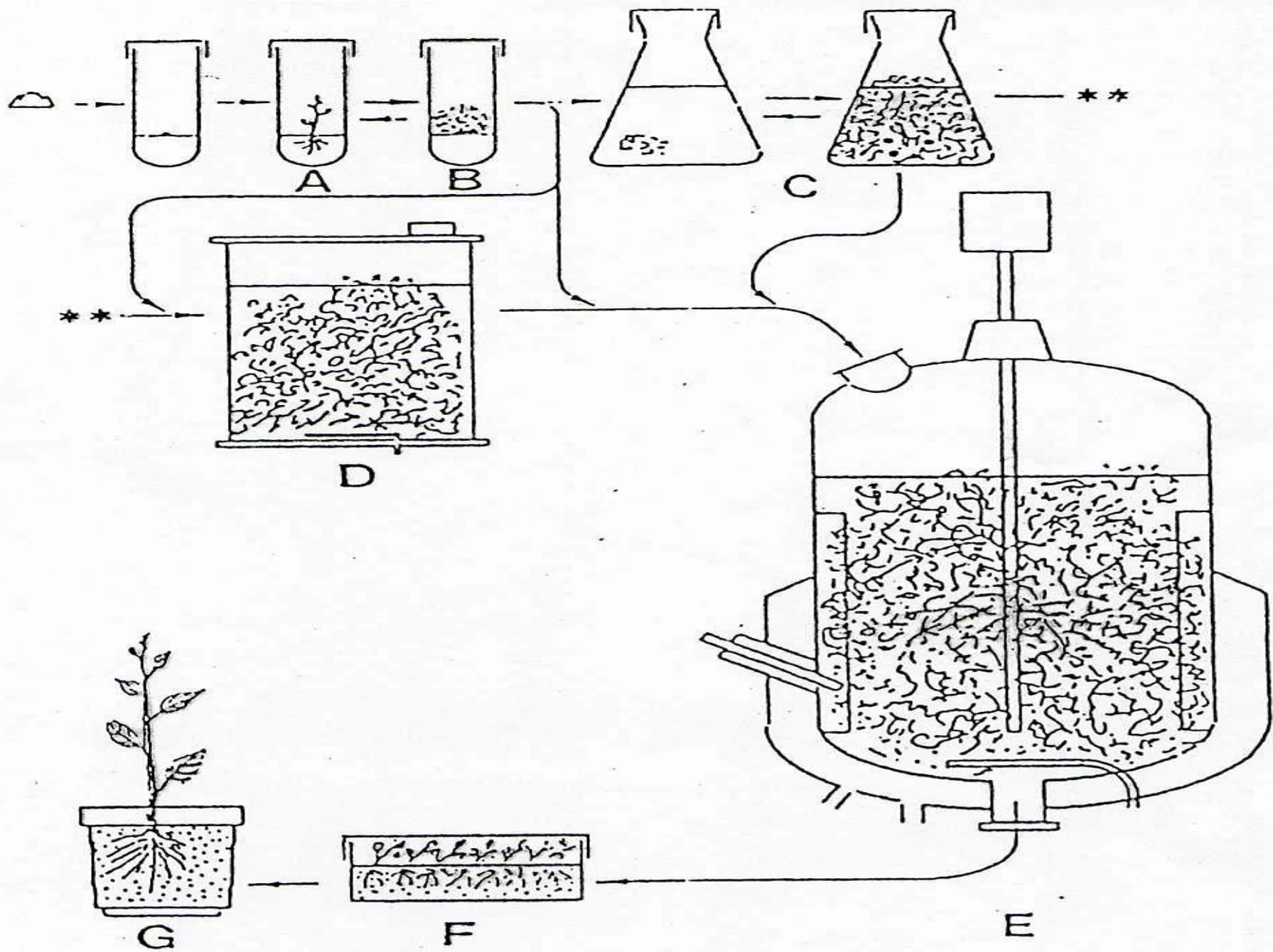
實例：蘭花組織培養苗生產

2. 自技術研發至產業

產業要求：

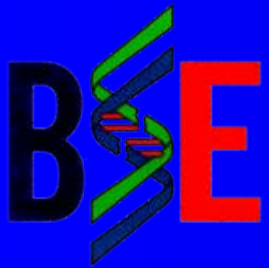
1. 一定的時間
2. 一定的數量
3. 一定的品質





生物製程之三大項作業

1. 生產環境之監控：環境控制
2. 作業流程之機械化與自動化
 - a. 減少人力需求
 - b. 考慮成本、作業性能、產品品質
3. 作業規劃
物料、人員、空間佈置、設備與動線
安排

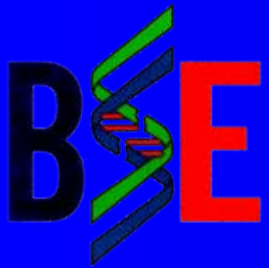


生產環境

以生物活動容器加以區分，例如
組織培養培養瓶、生物反應器、冷凍
乾燥設備等

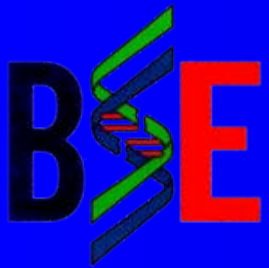
1. 外在環境

放置組培瓶、反應器，下游處理設備
等容器之環境

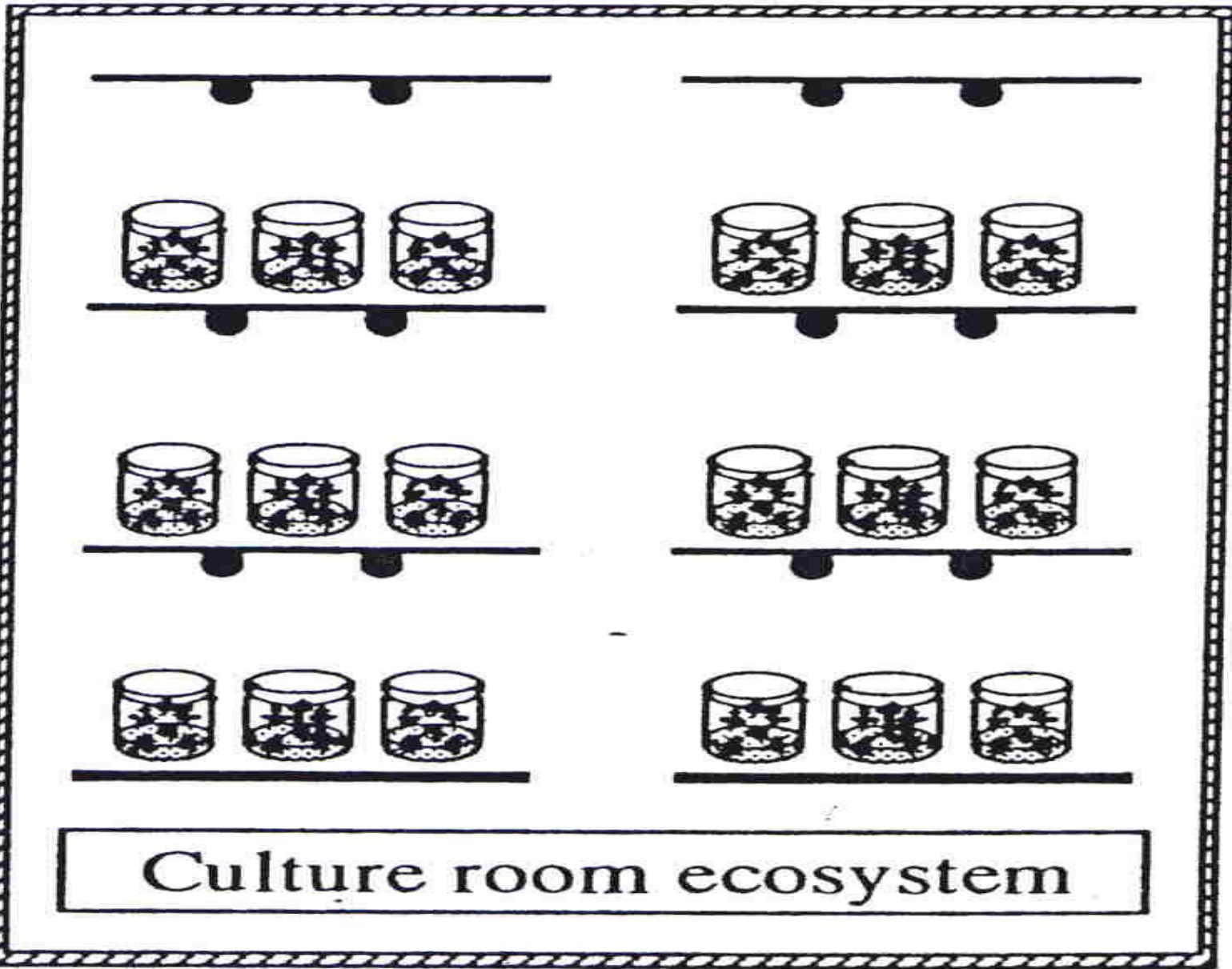


外在環境因子

1. 溫度、相對濕度
2. 光量、光質
3. 空氣清潔度(100級，1000級.....)
4. 氣流流量、方向、壓力
5. 噪音、振動
6. 電壓穩定性
7. 靜電、電磁波



Culture room environment



Culture room ecosystem

內在環境因子

A. 物理因子

溫度，相對濕度，壓力，培養基量，培養基水分、張力、粘度

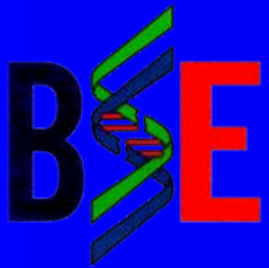
B. 化學因子

二氧化碳濃度，氧氣濃度，培養基pH，溶液中CO₂濃度，O₂濃度，氧化還原電位

C. 生物因子

a. 細胞：細胞濃度，代謝物濃度，細胞增殖率，培養基消耗率

b. 植物組織培養苗：葉面積，鮮重，光合作用速率，呼吸作用速率



外在環境之監控

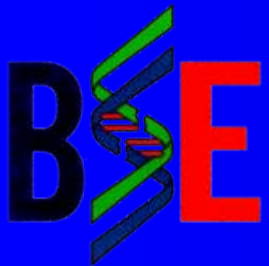
A. 感測系統

1. 溫度：溫度計
2. 相對濕度：相對濕度計
3. 氣體流速、方向：風速計、三向風向計
4. 空氣清潔度：微粒子計數器

B. 控制系統

1. 空調冷凍技術，空氣濾清技術
2. 沿用潔靜室(Clean room)之施工準則

C. 性能評估：沿用潔淨室之測試驗收基準



外在環境監控之問題

A. 生物製程環境之標準規格

a. 工業界潔淨室(Industrial Clean Room)

半導體、電子工業、光學機器、精密機械

b. 生物潔淨室(Biological Clean Room)

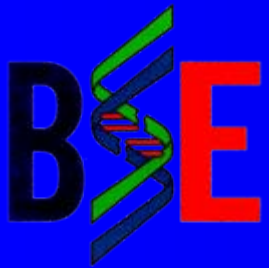
生命科學研究室、醫學設施、食品加工設施

B. BCR之特點：非均勻性氣流分佈

a. 負壓、防止、微生物外洩

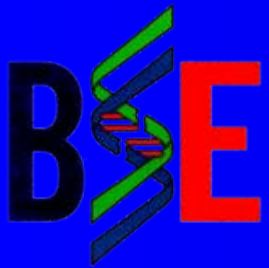
b. 設備配置與空氣氣流分佈

實例：組培苗栽培室內之組培架與組培瓶



潔淨室規格(100級)

1. 潔淨度 ≤ 100
2. 溫度變化率: $\leq 22 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$
3. 相對濕度變化率: $40.0 \pm 4\% \text{RH}$
4. 設備震動度 $< 0.01\mu\text{m}$
5. 噪音度 $< 55\text{dBA}$ 6. 電磁場 $< 1\text{mG}$



問題：有感測器，但是如何保證感測器之量測性能？

潔淨室環境檢定作業標準化

國際化實例：生長箱之性能檢定

ANSI/ASAE(Feb. 1993)

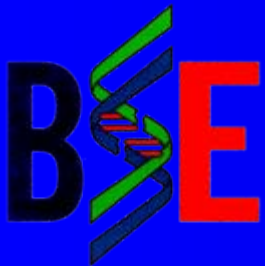
Guidelines for Measuring and Reporting
Environmental Parameters for Plant
Experiments in Growth Chambers

Contents : 1. Definitions

2. Instrumentation

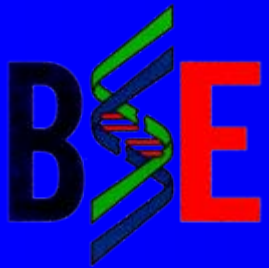
3. Measuring technique

4. Reporting



量測追溯性(Traceability)

1. 利用校正過程，與國際標準進行比較，評估其“偏差”，建立不確定度
(uncertainty)



2. 追溯制度：以長度為例

$3 \times 10^{-11} \text{m}$

He – Ne laser 波長 633 nm

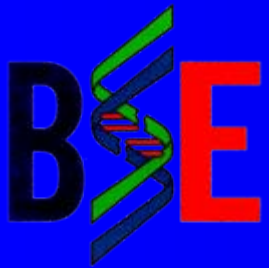
$1 \times 10^{-7} \text{m}$

Secondary laser sources

$1 \times 10^{-4} \text{m}$

Gauges

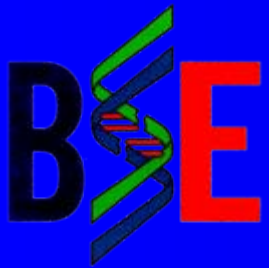
Work pieces



感測器之檢定與校正

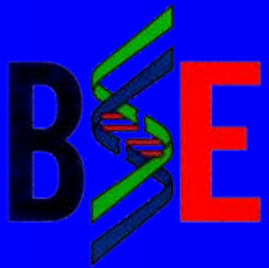
1. 檢定(Testing)
2. 校正(Calibration)

- 例: 1. 稻穀水分計之施檢規範
2. 稻穀水分計之檢定作業
3. 稻穀水分計之校正作業



生物製程環境之未來需求

1. 施工、安裝等作業標準化
2. 環境檢定程序標準化
3. 檢測用感測器之校正與
不確定度評估



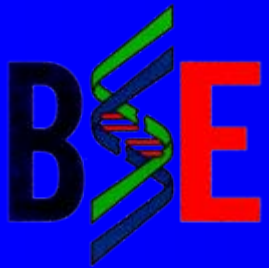
Key：國際規範之建立

內部環境之監控複雜性

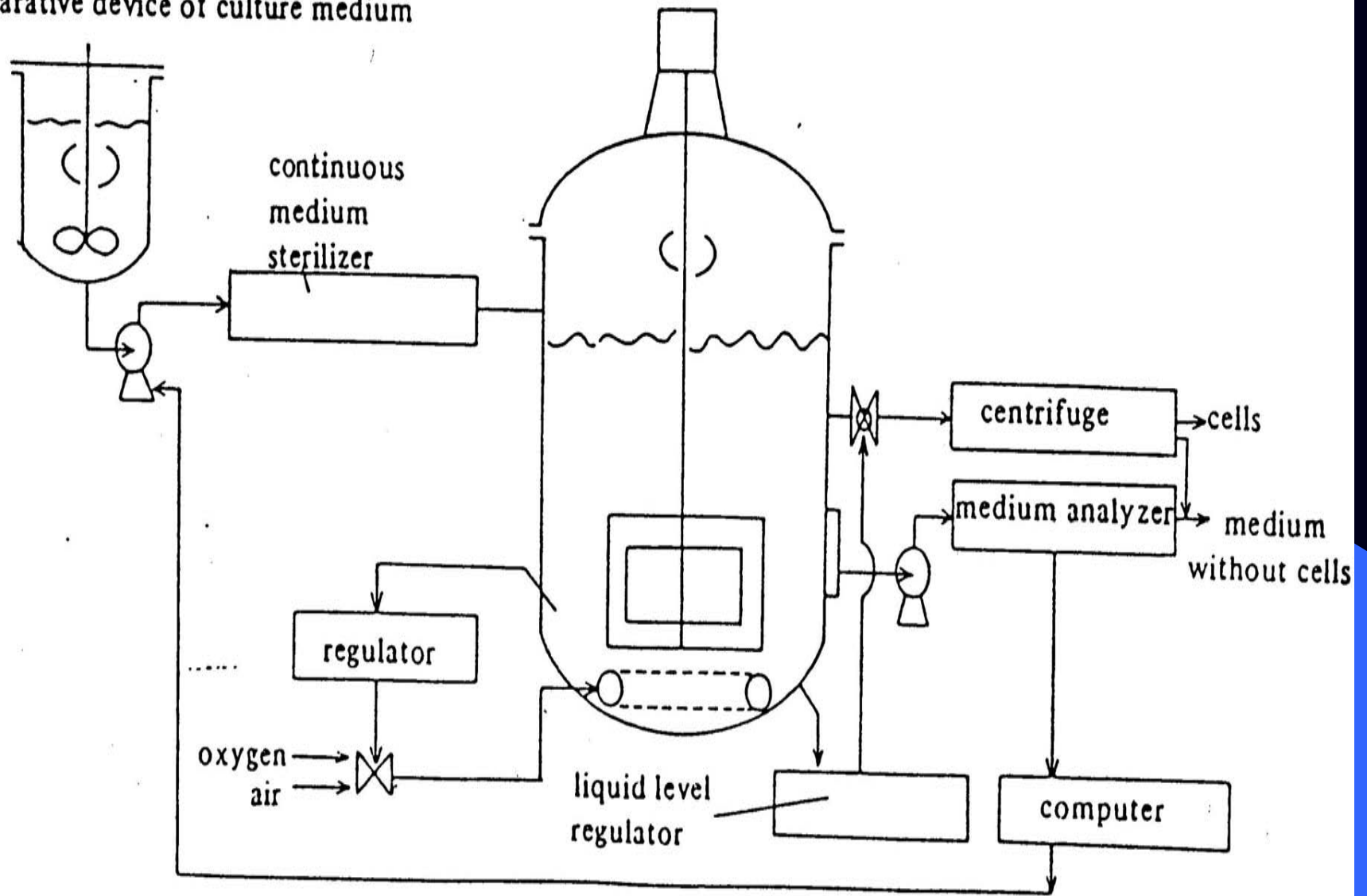
A. 外界環境影響了內部環境

B. 生物活動現象影響了內部環境

C. 內部環境之量測技術尚未完備



preparative device of culture medium

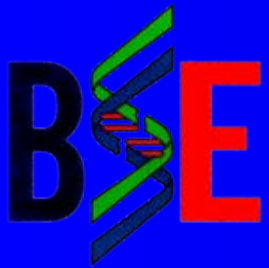


圖一 灌流培養*Coptis japonica*細胞的生物反應器裝置⁽⁹⁾

內部環境之監控複雜性

D. 關於生物組織培養時期之最適當 環境知識尚未完善

<例>植物組培瓶之光期與溫度
光期(hr) 16/8，12/12，8/16
溫度(°C) 25/25，25/20，27/23



E. 控制作業互相干擾

以Do、pH值為例，通入之CO₂、N₂、O₂與Air

內部環境之監控

一、感測參數與感測器

A. 物理因子

a. 氣相：已有溫度、相對濕度、光量、氣壓、 CO_2 、 O_2 濃度，待開發 C_2H_4 Sensor

b. 液相

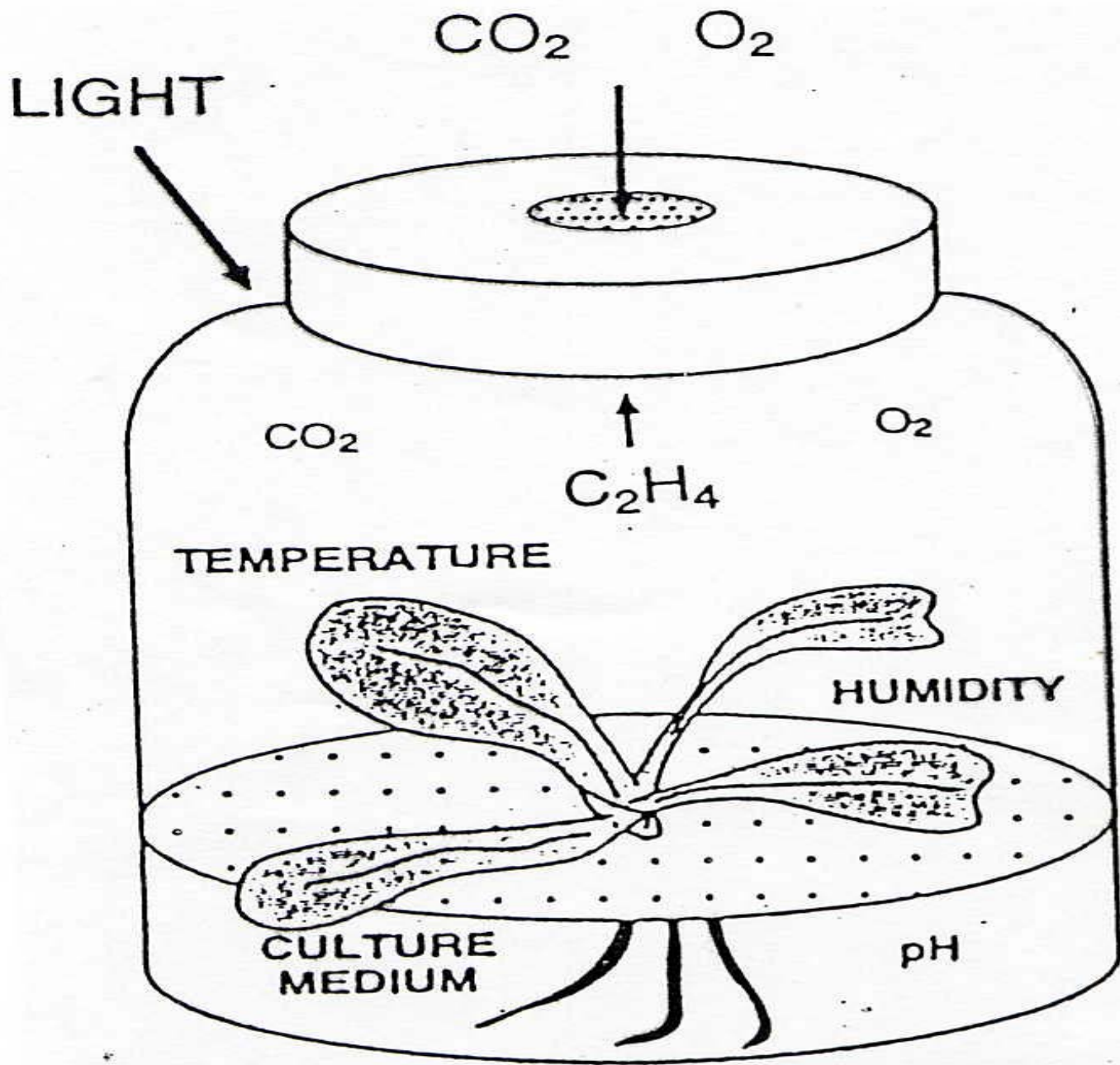
1. 已有：培養液、液面、泡沫量

B. 化學因子

a. 已有：pH、DO，液體 CO_2

b. 待開發：培養基內各成分濃度線上感測

c. 目前技術：取樣，非即時(in-situ)，非線上(on-line)



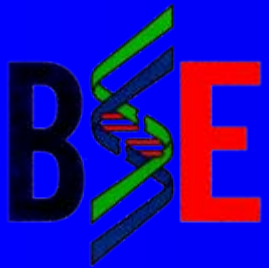
內部環境之監控

一、感測參數與感測器

C. 生物參數

a. 植物：細胞量，代謝物量，組培苗
葉面積、重量、根系狀態

b. 動物：細胞濃度，代謝物產量，
細胞活性

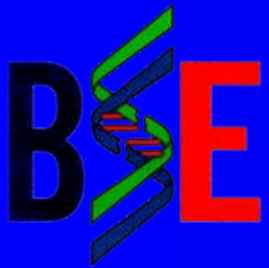


內部環境之監控

莊子秋水篇

莊子曰：“魚出游從容，是魚樂也”

惠子曰：“子非魚，安知
魚之樂？”



生物參數量測技術之開發

A. 直接量測：利用生物本身物理性質

a. 光學法：

b. 電學法：

Capacitance, Conductance, Electrochemical

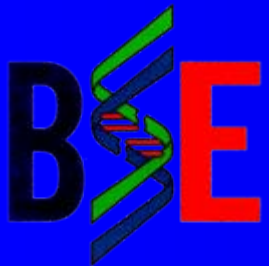
B. 間接計算法

a. 建立生長模式，以初值配合環境與控制作業以預測描述生物之成長量

b. 初值：接種細胞，培養基內各成分濃度

c. 環境因子：外在環境之溫度，空氣成分濃度，光量，光周期

d. 控制作業：通氣，攪拌、添加培養基



數學模式與內部環境之監控

A. 界定外在與內部環境之影響

〈例〉植物組織培養瓶之熱分佈

B. 描述生物活動與內部環境之相互效應

〈例〉生物成長模式與環境因子

C. 內部環境參數之間接量測

Soft-ware Sensor

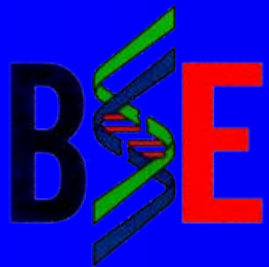
〈例〉量測生物反應器通氣入、出口之 O_2 與 CO_2 配合通氣量以計算培養基糖份消耗量，細胞成長量， O_2 利用率， CO_2 釋於率

D. 生產流程之最佳化

a. 作業流程之選擇

b. 環境調節之依據

c. 生產規模之放大(scale-up)



產業應用實例:植物組培苗之量產

A. 外界環境之調節

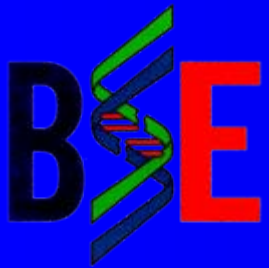
- a. 栽培室內溫度、光量分佈均勻性
- b. 空氣清潔度之維持

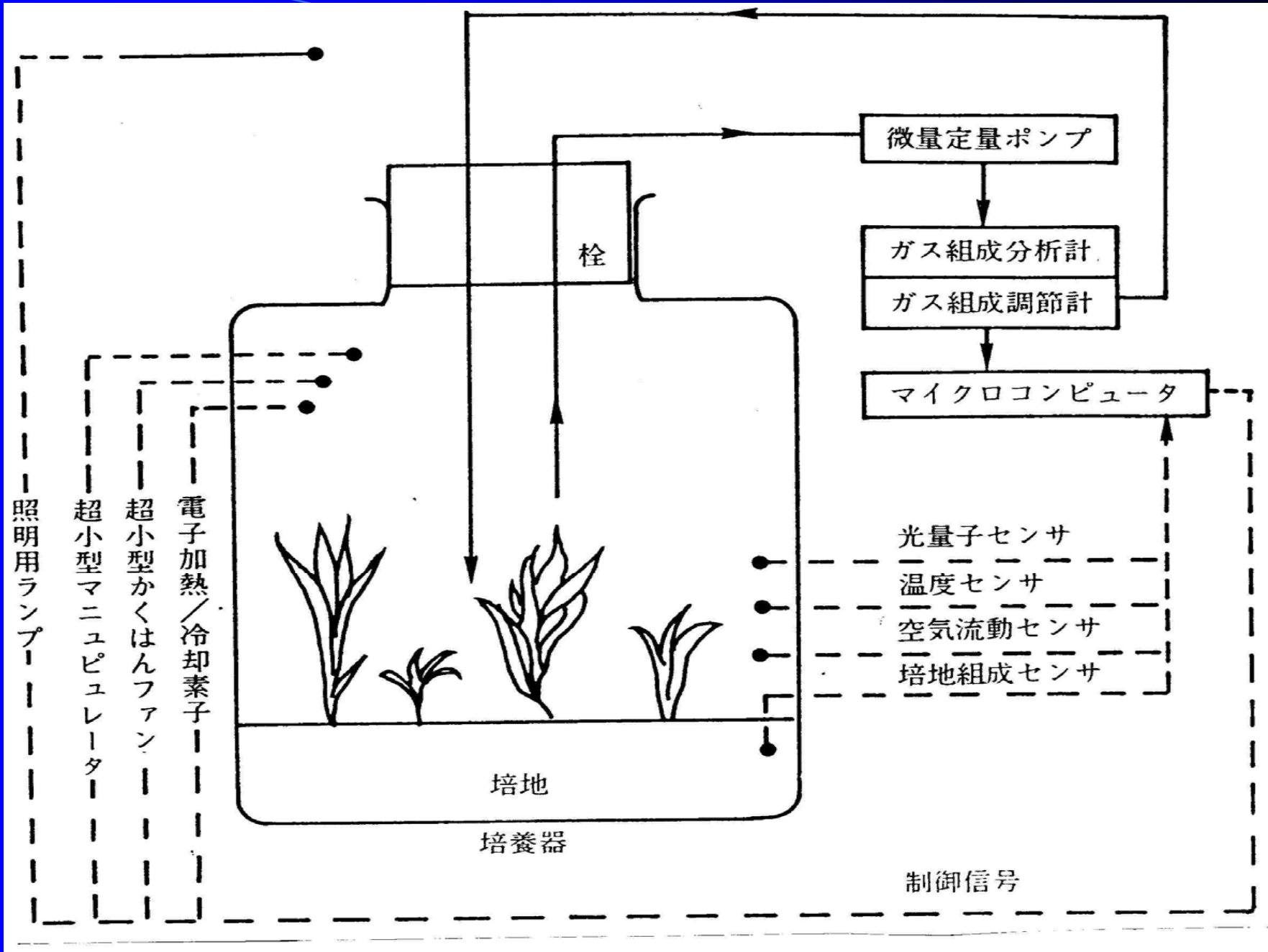
B. 組培容器(Vessel)之設計

透光性、透氣性...等

C. 栽培室外在環境與內部環境之關係

- a. 瓶內溫度梯度
- b. 瓶內相對濕度梯度
- c. 瓶內光量分佈





微量定量ポンプ

ガス組成分析計

ガス組成調節計

マイクロコンピュータ

栓

培地

培養器

光量子センサ

温度センサ

空気流動センサ

培地組成センサ

制御信号

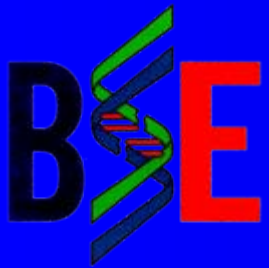
電子加熱/冷却素子
超小型かくはんファン
超小型マニピュレータ
照明用ランプ

D. 植物組培苗生理感測

- a. 量測 CO_2 與 O_2
- b. 計算光合作用率，呼吸作用率

E. 內部環境調節之依據

- <例>
1. 是否需要補充 CO_2 ?
 2. 蝴蝶蘭組培苗是 C_3 或CAM作物?



結 論

生物製程之環境監控

1. *Sensing, Modelling , Controlling*

2. 標準化與國際化

