

# 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

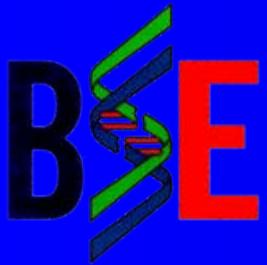
以生物活動容器空間區分

A. 內部環境

B. 外在環境

# 三、監控

感測與控制



# 生物製程

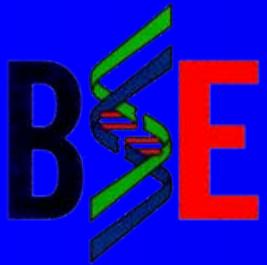
## 1. 自研究室至工廠式之生產

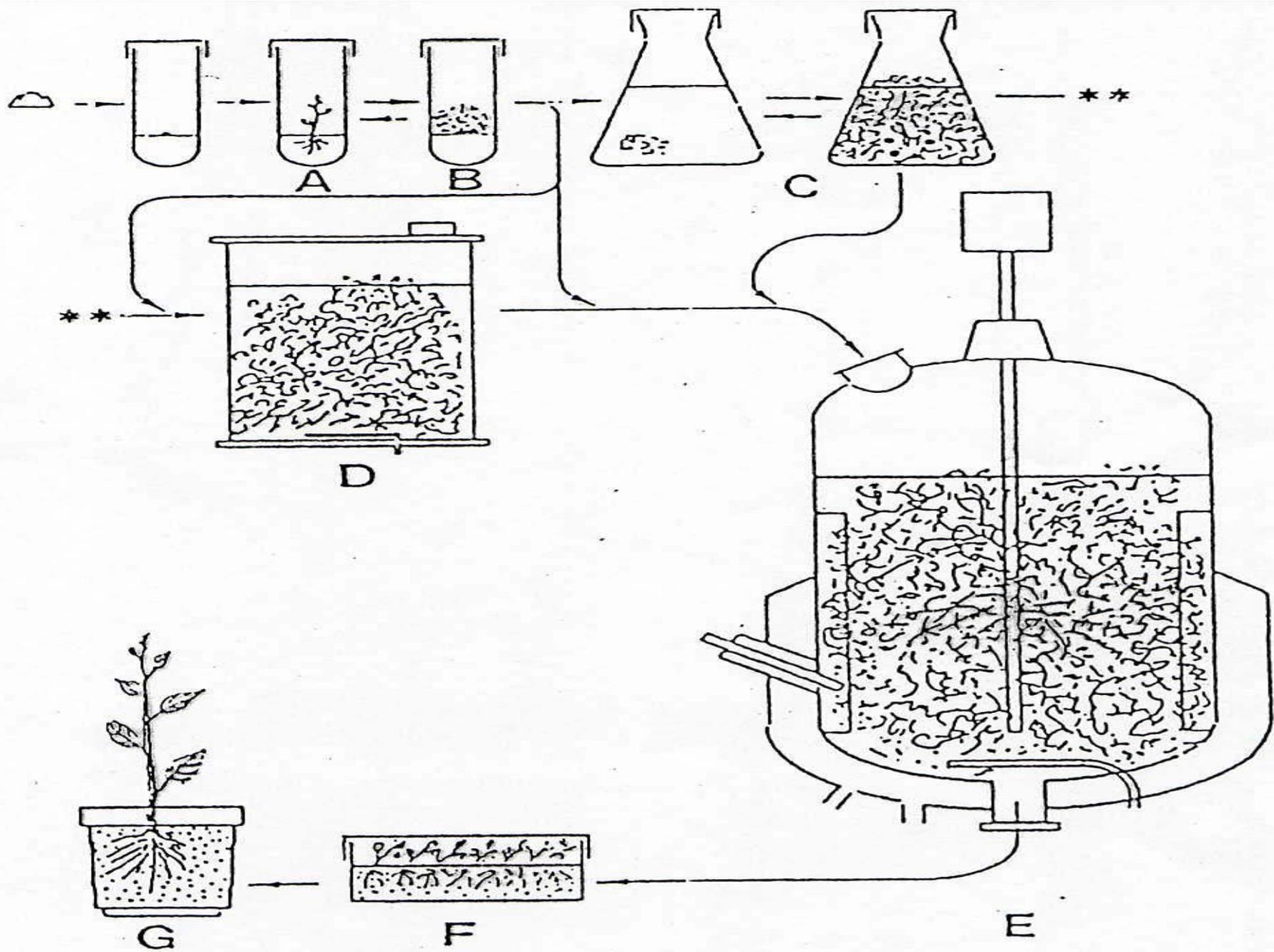
實例：蘭花組織培養苗生產

## 2. 自技術研發至產業

產業要求：

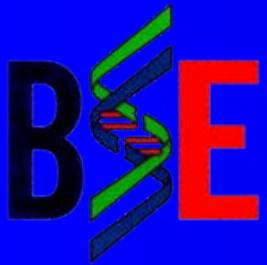
1. 一定的時間
2. 一定的數量
3. 一定的品質





# 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

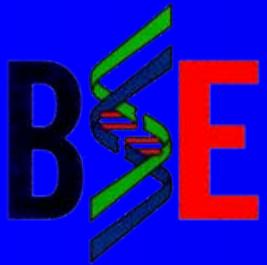


# 生產環境

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

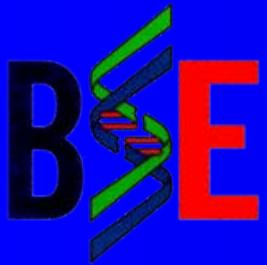
## 1. 外在環境

放置組培瓶、反應器，下游處理設備  
等容器之環境

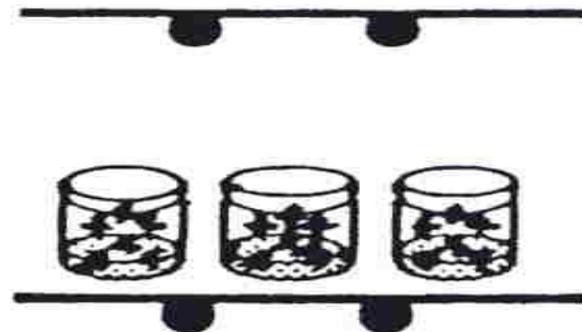
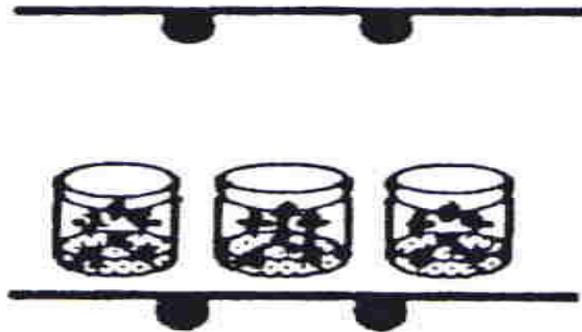


# 外在環境因子

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

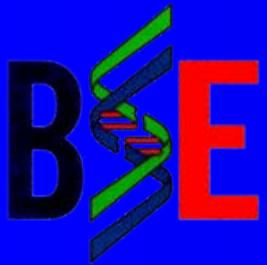
## B. 化學因子

二氧化碳濃度，氧氣濃度，培養基pH，溶液中CO<sub>2</sub>濃度，O<sub>2</sub>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

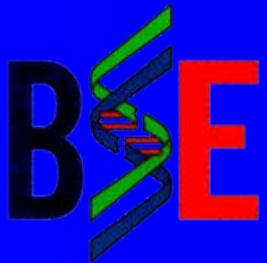
## A. 感測系統

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)

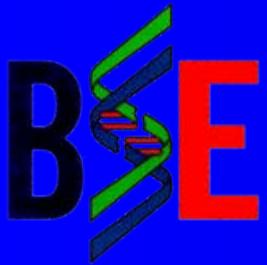
生命科學研究室、醫學設施、食品加工設施

## B. BCR之特點：非均勻性氣流分佈

a. 負壓、防止、微生物外洩

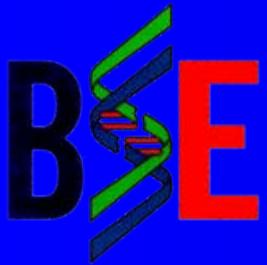
b. 設備配置與空氣氣流分佈

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 $\leq 100$
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)

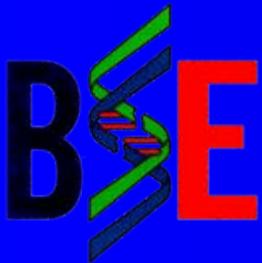
Guidelines for Measuring and Reporting  
Environmental Parameters for Plant  
Experiments in Growth Chambers

Contents : 1. Definitions

2. Instrumentation

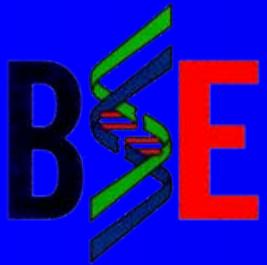
3. Measuring technique

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

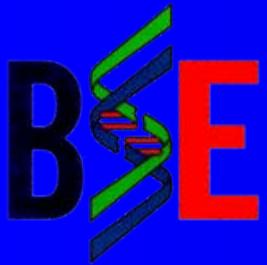
$1 \times 10^{-7} \text{m}$

Secondary laser sources

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

Gauges

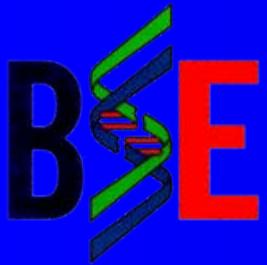
Work pieces



# 感測器之檢定與校正

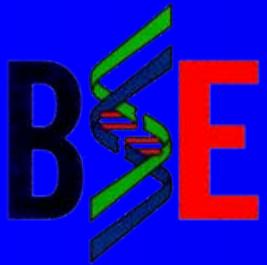
1. 檢定(Testing)
2. 校正(Calibration)

- 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



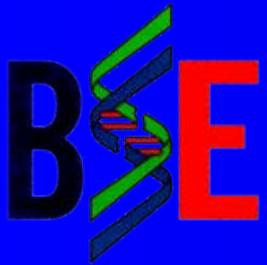
Key：國際規範之建立

# 內部環境之監控複雜性

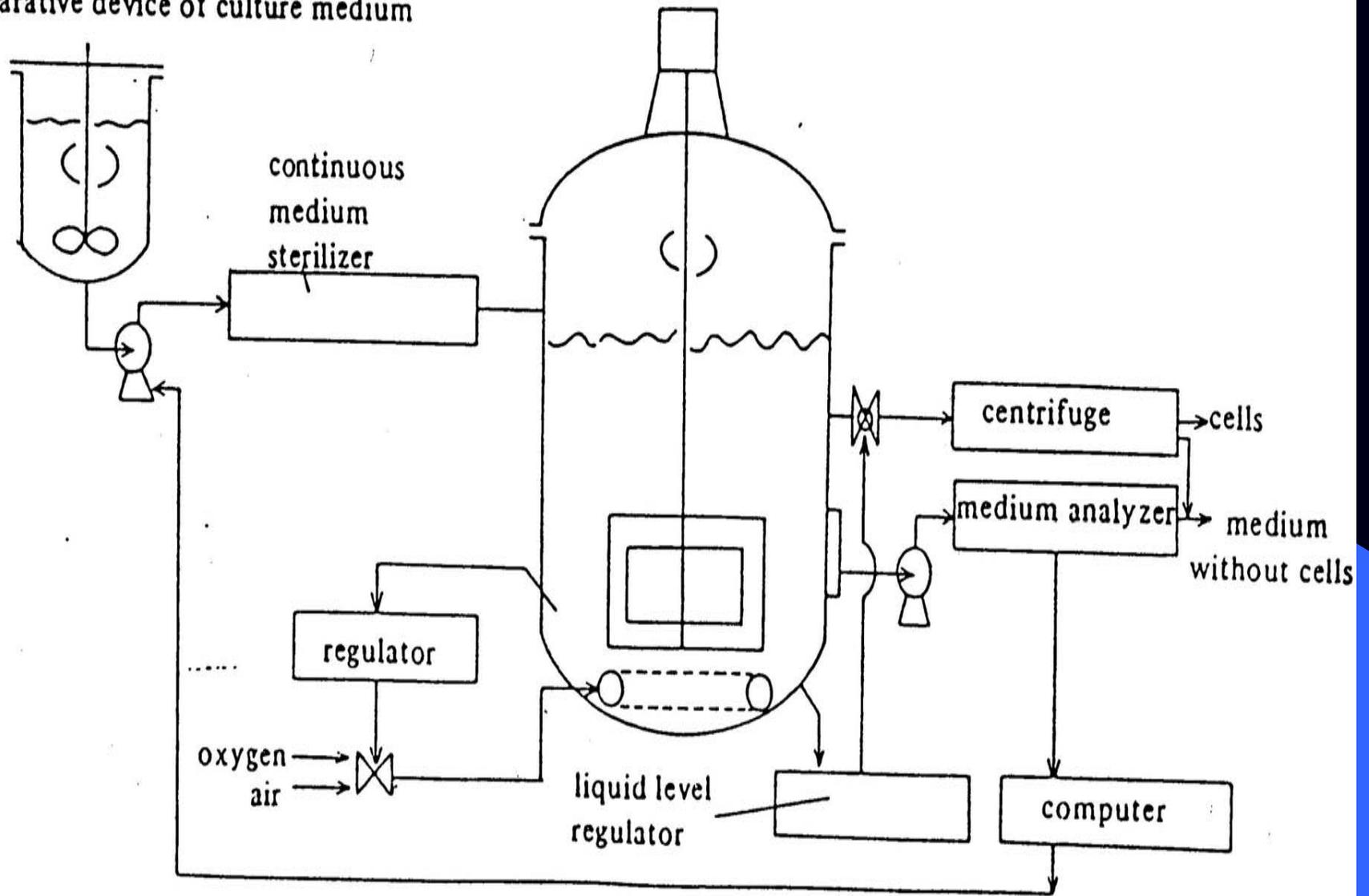
A. 外界環境影響了內部環境

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

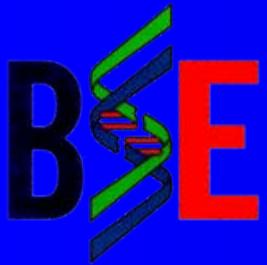


圖一 灌流培養*Coptis japonica*細胞的生物反應器裝置<sup>(9)</sup>

## 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CO<sub>2</sub>、N<sub>2</sub>、O<sub>2</sub>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、 $\text{CO}_2$ 、 $\text{O}_2$  濃度，待開發 $\text{C}_2\text{H}_4$  Sensor

### b. 液相

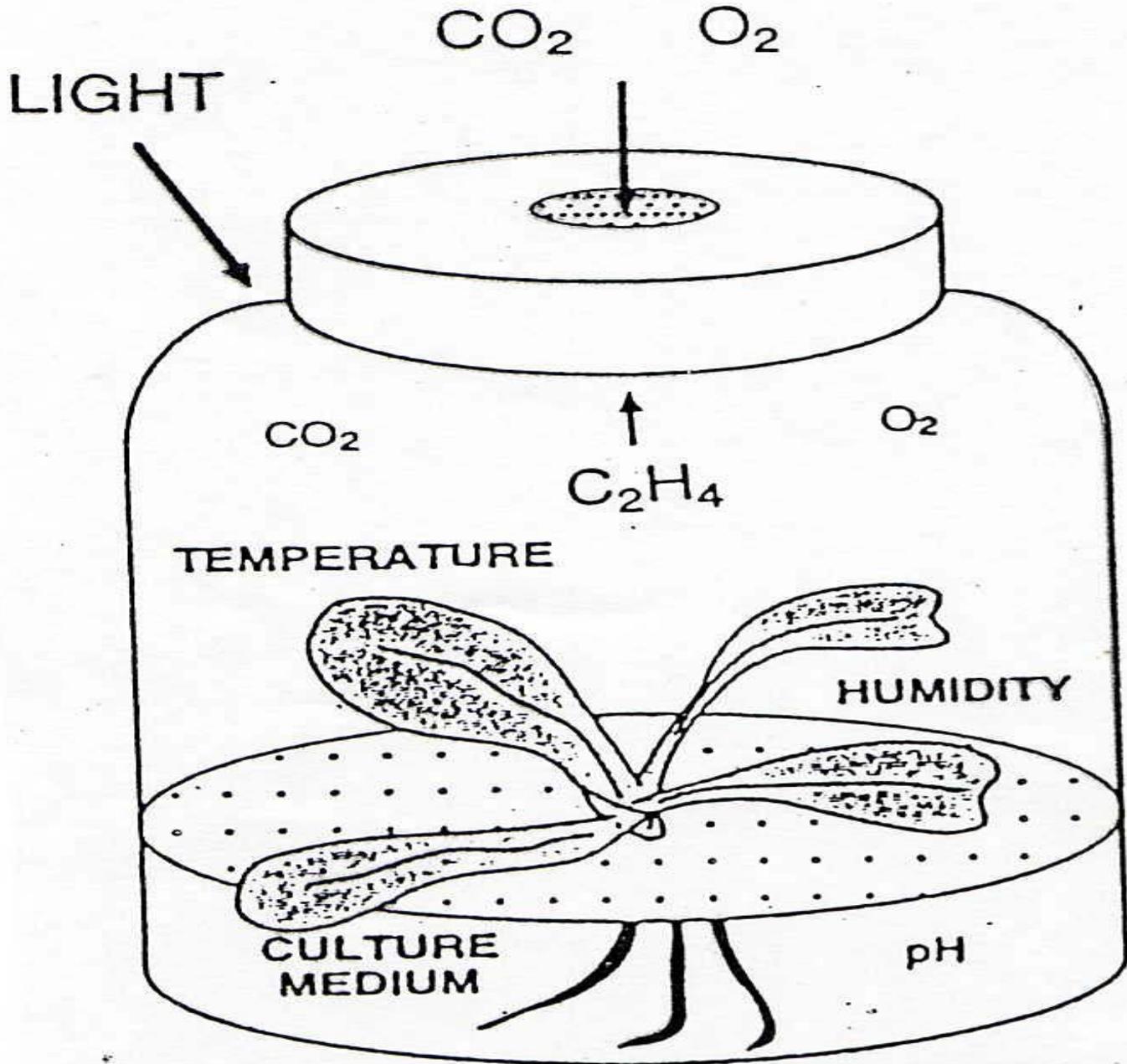
1. 已有：培養液、液面、泡沫量

### B. 化學因子

a. 已有：pH、DO，液體 $\text{CO}_2$

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)



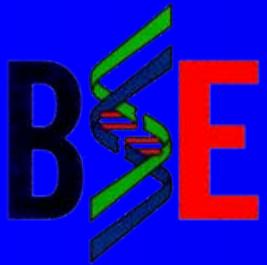
# 內部環境之監控

## 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

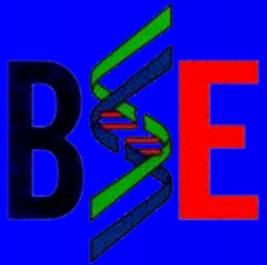


# 內部環境之監控

## 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

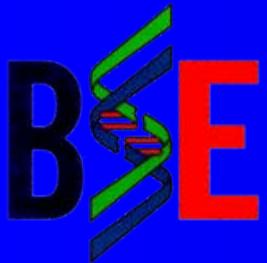
B. 間接計算法

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

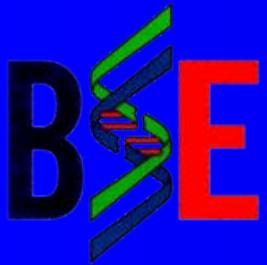
〈例〉量測生物反應器通氣入、出口之 $O_2$ 與 $CO_2$ 配合通氣量以計算培養基糖份消耗量，細胞成長量， $O_2$ 利用率， $CO_2$ 釋於率

## 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

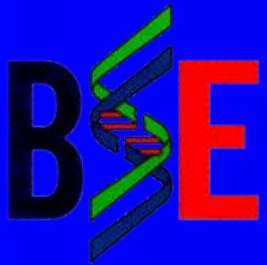
- a. 栽培室內溫度、光量分佈均勻性
- b. 空氣清潔度之維持

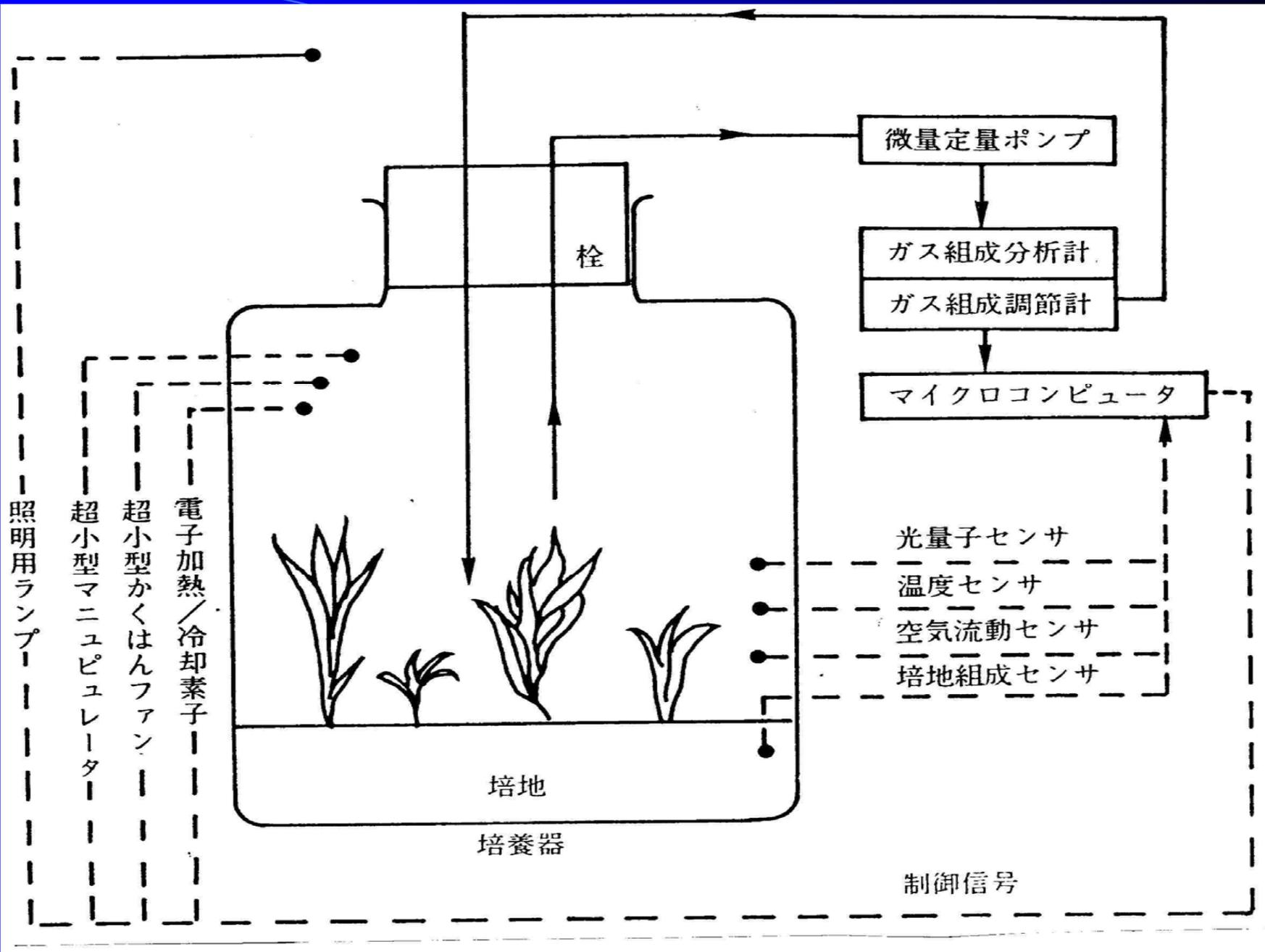
## B. 組培容器(Vessel)之設計

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



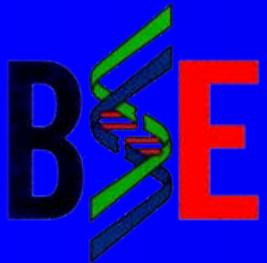


## D. 植物組培苗生理感測

- a. 量測 $\text{CO}_2$ 與 $\text{O}_2$
- 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 $\text{CO}_2$ ?
  2. 蝴蝶蘭組培苗是 $\text{C}_3$ 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

