(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117980998 A
(43)申请公布日 2024.05.03

(21)申请号 202280061879.3

(22)申请日 2022.06.09

(30)优先权数据
2021-162035 2021.09.30 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.03.13

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2022/023317 2022.06.09

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/053585 JA 2023.04.06

(71)申请人 富士胶片株式会社
地址 日本东京

(72)发明人 杉田惟 中村直贵 增田优

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
专利代理师 徐殿军

(51)Int.Cl.
G16C 20/70(2019.01)
G16C 20/30(2019.01)
G01N 21/65(2006.01)
G01N 21/31(2006.01)
G01N 21/33(2006.01)
G01N 21/3577(2014.01)
G01N 21/64(2006.01)
G01N 30/02(2006.01)

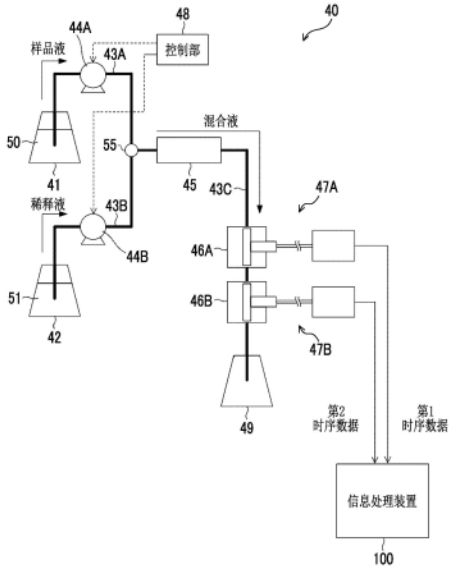
权利要求书2页 说明书15页 附图10页

(54)发明名称

学习用数据的获取方法、学习用数据获取系统、软传感器的构建方法、软传感器、学习用数据

(57)摘要

准备特定成分的浓度为已知的样品液。对样品液和稀释液，在连续改变这些的流量比的同时进行混合。在进行样品液和稀释液的混合期间，关于通过混合而得到的混合液，获取表示混合比的推移的第1时序数据及表示光谱数据的推移的第2时序数据。根据第1时序数据，导出表示混合液中所包括的特定成分的浓度的推移的第3时序数据。从第2时序数据和第3时序数据，获取将光谱数据和特定成分的浓度建立对应关联的学习用数据。



CN 117980998 A

1.一种学习用数据的获取方法,其用于基于软传感器的机械学习,所述软传感器根据受到基于液体的作用的电磁波的表示各波数或波长的强度的光谱数据,导出所述液体中所包括的特定成分的浓度,其中,所述学习用数据的获取方法包括如下步骤:

准备所述特定成分的浓度为已知的样品液,

对所述样品液和稀释液,在连续改变它们的流量比的同时进行混合,

在进行所述样品液和所述稀释液的混合期间,关于通过所述混合而得到的混合液,获取表示混合比的推移的第1时序数据及表示所述光谱数据的推移的第2时序数据,

根据所述第1时序数据,导出表示所述混合液中所包括的所述特定成分的浓度的推移的第3时序数据,

从所述第2时序数据和所述第3时序数据,获取将所述光谱数据和所述特定成分的浓度建立对应关联的学习用数据。

2.根据权利要求1所述的获取方法,其获取将所述第2时序数据的多个时间点下的光谱数据和所述第3时序数据的与所述多个时间点对应的各时间点的所述特定成分的浓度建立对应关联的多个学习用数据。

3.根据权利要求1或2所述的获取方法,其中,

所述光谱数据为基于拉曼光谱、红外线吸收光谱、荧光光谱或UV-Vis吸收光谱的数据。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的获取方法,其中,

根据对所述混合液测定的吸光度、导电率、氢离子浓度、折射率或光散射的光学检测值而获取所述第1时序数据。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的获取方法,其中,

所述样品液为进行了分离所述特定成分的分离处理的处理液。

6.根据权利要求5所述的获取方法,其中,

所述分离处理为基于色谱法进行的处理。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的获取方法,其中,

所述特定成分为蛋白质。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的获取方法,其中,

所述特定成分为通过细胞培养而得到的培养液中所包括的抗体以外的掺杂物。

9.根据权利要求8所述的获取方法,其中,

所述掺杂物包括抗体的凝聚物、抗体的片段、电荷异构体、未成熟糖链、源自细胞的蛋白质、源自细胞的DNA中的至少1个。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的获取方法,其中,

所述稀释液包括所述样品液中所包括的所述特定成分。

11.根据权利要求1至9中任一项所述的获取方法,其中,

所述稀释液仅包括所述样品液中所包括的所述特定成分以外的成分。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的获取方法,其中,

通过设置在供所述混合液流动的流路上的第1传感器而获取所述第1时序数据,

通过设置在所述流路上的第2传感器而获取所述第2时序数据。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的获取方法,其中,

在进行所述样品液和所述稀释液的混合的期间,进一步获取表示对所述混合液测定的

至少1种的测定值的推移的第4时序数据，

从所述第2时序数据、所述第3时序数据及所述第4时序数据，获取将所述测定值、所述光谱数据及所述特定成分的浓度建立对应关联的学习用数据。

14.一种学习用数据获取系统，其用于实施权利要求1至13中任一项所述的获取方法，所述学习用数据获取系统包括：

第1流路，供所述样品液流通；

第2流路，供所述稀释液流通；

第3流路，供所述混合液流通；

第1泵，进行所述样品液的输送；

第2泵，进行所述稀释液的输送；

控制部，控制所述第1泵及所述第2泵；

第1传感器，设置在所述第3流路上，获取所述第1时序数据；

第2传感器，设置在所述第3流路上，获取所述第2时序数据；及

记录处理部，进行将所述第1传感器及所述第2传感器的输出记录于记录介质的处理。

15.一种软传感器的构建方法，其使用通过权利要求1至13中任一项所述的获取方法而获取的学习用数据，使所述软传感器的模型进行学习。

16.一种软传感器，其使用通过权利要求1至13中任一项所述的获取方法而获取的学习用数据进行了学习。

17.一种学习用数据，其通过权利要求1至13中任一项所述的获取方法而获取。

学习用数据的获取方法、学习用数据获取系统、软传感器的构建方法、软传感器、学习用数据

技术领域

[0001] 发明技术涉及一种学习用数据的获取方法、学习用数据获取系统、软传感器的构建方法、软传感器及学习用数据。

背景技术

[0002] 作为进行在试样中所包括的被检物质的定量信息的估计的学习模型中的学习用数据的制作方法所涉及的技术,已知有以下技术。例如,在日本特开2020-101543号公报中,将随机噪声和被检物质的光谱信息所表示的波形相加的多个波形用作包括被检物质和掺杂物的虚拟试样的光谱信息(学习用光谱信息),并且将作为所生成的光谱信息的基础的、根据被检物质的光谱信息来特定的峰的高度用作正确答案数据。

发明内容

[0003] 发明要解决的技术课题

[0004] 在生物医药品的制造中,对作为从所培养的细胞产生的生物原药的抗体等蛋白质进行纯化,并且进行制剂化。在蛋白质的纯化过程中,例如通过连续地进行利用阳离子色谱法、阴离子色谱法、免疫亲和色谱法及凝胶过滤色谱法等不同的多个色谱方法进行的纯化处理,阶段性地提高目标蛋白质的纯度。为了验证在各步骤中是否适当进行了纯化处理,优选监测纯化状态。例如,对通过纯化处理而最终得到的目标蛋白质进行定量化,从而还可以控制用于回收目标蛋白质的阀的切换的定时。并且,掌握各步骤中从目标蛋白质分离的掺杂物的浓度也重要。这是因为,若医药品中混入目标蛋白质以外的掺杂物,则即使其量为微量也可能会影响药效和副作用。在纯化工序中,目标蛋白质的纯度阶段性地得到提高,各步骤中所处理的处理液中所包括的掺杂物的量为极微量,因此不易对掺杂物进行定量化。

[0005] 作为用于对在生物医药品的制造工序中所得到的处理液中所包括的成分进行定量化的手段,可以考虑使用软传感器。软传感器为根据比较容易实测的输入数据估计不易实测的参数的传感器。作为在生物医药品的制造工序中能够活用的软传感器,例如可以假设根据受到基于液体的作用的电磁波的表示各波数或波长的强度的光谱数据,导出液体中所包括的特定成分的浓度的传感器。上述软传感器通过使用了光谱数据和与其对应的特定成分的浓度一对一建立对应关联的学习用数据的机械学习构建。

[0006] 为了在软传感器中使测定精度(预测精度)稳定化,优选准备涵盖多种质量状态的学习用数据。为了获取学习用数据,实际运转设想软传感器的活用的工序(例如,细胞培养工序及纯化工序等),并对其工序中的处理液获取光谱数据,进一步获取与光谱数据对应的质量信息(在此,特定成分的浓度)。

[0007] 然而,为了获取多种质量信息,需要从处理液中进行多次采样,并对所采样的处理液进行离线分析,从而需要大量的时间和劳力。而且,为了确保学习用数据的多样性,需要对有意变更了处理条件的多数批次获取光谱数据及质量信息。此时,需要进行相当于批数

与样品数之积的次数的离线分析。并且,处理液的质量取决于工艺,因此容易限制学习用数据中的质量的分布。即,在通过实际工艺中的处理液的采样而获取学习用数据的情况下,不易涵盖多种质量状态。

[0008] 发明技术是鉴于上述方面而完成的,其目的在于有效地获取用于软传感器的机械学习的学习用数据。

[0009] 用于解决技术课题的手段

[0010] 发明技术所涉及的学习用数据的获取方法用于基于软传感器的机械学习,软传感器根据受到基于液体的作用的电磁波的表示各波数或波长的强度的光谱数据,导出液体中所包括的特定成分的浓度,其中,准备特定成分的浓度为已知的样品液,对样品液和稀释液,在连续改变这些的流量比的同时进行混合,在进行样品液和稀释液的混合期间,关于通过混合而得到的混合液,获取表示混合比的推移的第1时序数据及表示光谱数据的推移的第2时序数据,根据第1时序数据,导出表示混合液中所包括的特定成分的浓度的推移的第3时序数据,从第2时序数据和第3时序数据,获取将光谱数据和特定成分的浓度建立对应关联的学习用数据。

[0011] 可以获取将第2时序数据的多个时间点下的光谱数据和第3时序数据的与多个时间点对应的各时间点下的特定成分的浓度建立对应关联的多个学习用数据。

[0012] 光谱数据可以为基于拉曼光谱、红外线吸收光谱、荧光光谱或UV-Vis吸收光谱的数据。

[0013] 可以根据对混合液测定的吸光度、导电率、氢离子浓度、折射率或光散射的光学检测值而获取第1时序数据。

[0014] 样品液可以为进行了分离特定成分的分离处理的处理液。分离处理可以为基于色谱法进行的处理。

[0015] 特定成分可以为蛋白质。特定成分可以为通过细胞培养而得到的培养液中所包括的抗体以外的掺杂物。掺杂物可以包括抗体的凝聚物、抗体的片段、电荷异构体、未成熟糖链、源自细胞的蛋白质、源自细胞的DNA中的至少1个。

[0016] 稀释液可以包括样品液中所包括的特定成分。稀释液可以仅包括样品液中所包括的特定成分以外的成分。

[0017] 可以为,通过设置在供混合液流动的流路上的第1传感器而获取第1时序数据,通过设置在流路上的第2传感器而获取第2时序数据。

[0018] 可以为,在进行样品液和稀释液的混合的期间,进一步获取表示对混合液测定的至少1种的测定值的推移的第4时序数据,从第2时序数据、第3时序数据及第4时序数据,获取将测定值、光谱数据及特定成分的浓度建立对应关联的学习用数据。

[0019] 发明技术所涉及的学习用数据获取系统为用于实施上述的获取方法的学习用数据获取系统,所述学习用数据获取系统包括:第1流路,供样品液流通;第2流路,供稀释液流通;第3流路,供混合液流通;第1泵,进行样品液的输送;第2泵,进行稀释液的输送;控制部,控制第1泵及第2泵;第1传感器,设置在第3流路上,获取第1时序数据;第2传感器,设置在第3流路上,获取第2时序数据;及记录处理部,进行将第1传感器及第2传感器的输出记录于记录介质的处理。

[0020] 发明技术所涉及的软传感器的构建方法使用通过上述的获取方法而获取的学习

用数据,使软传感器的模型进行学习。

[0021] 发明技术所涉及的软传感器为使用通过上述的获取方法而获取的学习用数据进行了学习的软传感器。

[0022] 发明技术所涉及的学习用数据为通过上述的获取方法而获取的学习用数据。

[0023] 发明效果

[0024] 根据发明技术,能够有效地获取用于软传感器的机械学习的学习用数据。

附图说明

[0025] 图1是表示发明技术的实施方式所涉及的软传感器的功能的一例的图。

[0026] 图2是表示获取基于拉曼散射光的光谱数据的方法的一例的图。

[0027] 图3是表示发明技术的实施方式所涉及的学习用数据的一例的图。

[0028] 图4是表示发明技术的实施方式所涉及的学习用数据获取系统的结构的一例的图。

[0029] 图5是表示发明技术的实施方式所涉及的样品液及稀释液的输送方法的一例的图。

[0030] 图6是表示发明技术的实施方式所涉及的信息处理装置的硬件结构的一例的图。

[0031] 图7是表示通过执行发明技术的实施方式所涉及的学习用数据生成程序来实施的处理的流程的一例的流程图。

[0032] 图8是表示发明技术的实施方式所涉及的估计模型的结构的一例的图。

[0033] 图9是表示通过执行发明技术的实施方式所涉及的软传感器构建程序来实施的处理的流程的一例的流程图。

[0034] 图10是表示通过执行发明的技术的实施方式所涉及的估计程序来实施的处理的流程的一例的流程图。

[0035] 图11是将由第3时序数据表示的抗体浓度与通过所采样的混合液的离线分析实测的抗体浓度进行比较的图表。

具体实施方式

[0036] 以下,参考附图对发明技术的实施方式的一例进行说明。另外,在各附图中对相同或等价的构成要素及部分标注相同的参考符号,而适当省略重复的说明。

[0037] 发明技术涉及一种软传感器的学习用数据的获取方法。如图1所示,本实施方式所涉及的软传感器10具有如下功能:根据受到基于液体的作用的电磁波的表示各波数或波长的强度的光谱数据,导出表示其液体中所包括的特定成分的浓度的估计值的浓度数据的功能。从软传感器10输出的浓度数据与光谱数据具有相关性。即,光谱数据作为说明变量而输入到软传感器10中,浓度数据作为目标变量而从软传感器10输出。浓度数据的基于实测的在线监测并不容易。通过使用软传感器10,并且根据基于实测的在线监测比较容易的光谱数据,能够在线获取浓度数据。

[0038] 本实施方式所涉及的软传感器10为适用了基于拉曼分光法的分析方法的传感器。即,在本实施方式中,作为输入到软传感器10中的光谱数据,适用基于拉曼散射光的光谱数据。拉曼分光法为使用拉曼散射光进行物质的评价的分光法。若将光照射到物质,则光与物

质相互作用,从而产生具有与入射光不同的波长的拉曼散射光。入射光与拉曼散射光的波长差相当于物质所具有的分子振动的能量部分,因此在分子结构不同的物质之间,可获得具有不同的波长(波数)的拉曼散射光。并且,能够使用拉曼散射光估计应力、温度、电特性、取向、结晶度等各种各样的物性。拉曼散射光在斯托克斯线及反斯托克斯线中,优选使用斯托克斯线。

[0039] 软传感器10例如能够用于估计在生物医药品的制造工序中所得到的处理液中所包括的特定成分的浓度。作为软传感器10所使用的制造工序的一例,可举出抗体的纯化工序。此时,作为基于软传感器10的浓度数据的导出对象的“特定成分”例如可以为蛋白质。该蛋白质例如可以为从所培养的细胞产生的免疫球蛋白,即抗体。

[0040] 图2是表示对液体30获取基于拉曼散射光的光谱数据的方法的一例的图。光谱数据能够使用公知的拉曼分光光度计20而获取。拉曼分光光度计构成为,包括探针21及分析仪22。如图2所示,探针21的尖端浸渍于容纳在容器31中的液体30中。从设置于探针21的尖端的光出射部(未图示)射出的激励光照射到液体30中。通过激励光与液体30的相互作用而产生的拉曼散射光通过设置于探针21的尖端的光接收部(未图示)接收光。所获取的拉曼散射光通过分析仪22,并针对各波数(波长的倒数)进行分解,从而生成作为针对各波数的光谱强度值的光谱数据。另外,光谱数据可以为针对各波长的光谱强度值。光谱数据输入到软传感器10中。软传感器10根据光谱数据而输出表示液体30中所包括的特定成分的浓度的估计值的浓度数据。另外,经由设置于供液体30流经的流路上的流动池(未图示)而将激励光照射到液体30中,从而还能够在线获取光谱数据。

[0041] 软传感器10通过将光谱数据与浓度数据的多个组合用作学习用数据的机械学习构建。图3是表示学习用数据的一例的图。在图3中,例示出浓度数据为抗体的浓度的情况。

[0042] 为了在软传感器10中使测定精度(预测精度)稳定化,需要准备涵盖了多种质量状态的学习用数据。

[0043] 以下,对发明技术的实施方式所涉及的学习用数据的获取方法进行说明。在以下的说明中,例示软传感器10将基于拉曼散射光的光谱数据作为输入,并根据光谱数据导出液体中所包括的抗体的浓度的估计值的情况。

[0044] 图4是表示发明技术的实施方式所涉及的学习用数据获取系统40的构成的一例的图。学习用数据获取系统40构成为,包括第1容器41、第2容器42、第1流路43A、第2流路43B、第3流路43C、第1泵44A、第2泵44B、控制部48、第1传感器47A、第2传感器47B、回收容器49及信息处理装置100。

[0045] 在第1容器41中,容纳样品液50。样品液50为包括作为获取学习用数据中的浓度数据的对象的“特定成分”(在此,为抗体)的液体。样品液50中的特定成分(抗体)的浓度是已知的。样品液50中的抗体的浓度例如可以通过基于HPLC(High Performance Liquid Chromatography:高效液相色谱法)的离线分析来进行测定。

[0046] 样品液50优选除了特定成分(抗体)以外,还包括与成为由软传感器10导出的浓度数据的对象的液体中所包括的成分相同的成分。例如,在假设将软传感器10用于抗体的纯化工序中的处理液中所包括的抗体的浓度的估计的情况下,样品液50优选为从通过细胞培养而得到的培养液进行了浓缩抗体的分离处理的处理液或对其进行了模拟的液体。例如,在样品液50中,优选除了抗体以外,还包括包含磷酸、乙酸、三羟甲基氨基甲烷、柠檬酸中的

1个以上的缓冲液成分。并且,抗体的纯化工序包括基于色谱法的分离处理的情况下,对样品液50进行的分离处理,优选为基于色谱法进行的处理。上述色谱法处理优选为免疫亲和色谱法处理。

[0047] 在第2容器42中,容纳稀释液51。稀释液51用于使样品液50中所包括的抗体的浓度产生变化。稀释液51优选包括样品液50中所包括的“特定成分”(即,抗体)以外的成分。例如,稀释液51可以不包括抗体而包括上述缓冲液成分。另外,在稀释液51中,可以包括样品液50中所包括的“特定成分”(即,抗体)。此时,需要稀释液51中所包括的抗体的浓度是已知的。并且,在稀释液51中,可以包括在实际工艺中设想的特定的杂质。通过稀释液51包括抗体或杂质而能够得到成分间的相关平衡被破坏的学习用数据,从而能够使软传感器10中的浓度的估计精度提高。从这样的观点出发,在样品液50及稀释液51任一个中,不仅可以进行分离的处理液,还可以使用添加了抗体或杂质(也可以为标样)的溶液。

[0048] 第1流路43A与第1容器41连接,样品液50流经第1流路43A。第2流路43B与第2容器42连接,稀释液51流经第2流路43B。第1泵44A设置在第1流路43A上,并且进行样品液50的输送。第2泵44B设置在第2流路43B上,并且进行稀释液51的输送。

[0049] 控制部48通过控制第1泵44A及第2泵44B而控制流经第1流路43A的样品液50的流量及流经第2流路43B的稀释液51的流量。控制部48将第1泵44A及第2泵44B控制成使样品液50和稀释液51的流量比连续变化。

[0050] 更具体而言,如图5所示,控制部48将样品液50及稀释液51的输送控制成将样品液50的流量A与稀释液51的流量B的合计值保持为规定值(例如,1mL/分钟),在规定期间内(例如,10分钟)流量比(A:B)从0:1直线地变化为1:0。将这样的输送称为线性梯度输送。另外,可以将样品液50及稀释液51的输送控制成流量比(A:B)从1:0直线地变化为0:1。并且,可以使样品液50和稀释液52的流量比以阶梯状(阶段地)变化。并且,使流路比(A:B)变化的范围并不限于0:1至1:0的整个范围,也可以为一部分的范围(例如,0.2:0.8至0.8:0.2的范围)。此时,优选覆盖在实际工艺中涉及的浓度范围。然而,从全面地获取学习用数据的观点出发,使流量比(A:B)变化的范围优选为0:1至1:0的整个范围。并且,在开始线性梯度输送之前,优选进行基于样品液50及稀释液51的流路置换输送。

[0051] 第1流路43A、第2流路43B及第3流路43C在连接部55处连接。流经第1流路43A的样品液50及流经第2流路43B的稀释液51在连接部55处汇合并进行混合。通过样品液50与稀释液51的混合而得到的混合液流经第3流路43C。在第3流路43C上,设置有静态混合器45。混合液中所包括的样品液50及稀释液51通过静态混合器45的内部,从而被搅拌。流经第3流路43C的混合液的混合比随着样品液50和稀释液51的流量比(A:B)的连续变化而连续变化。即,混合比和样品液50与稀释液51的流量比(A:B)具有相关性。

[0052] 比第3流路43C的静态混合器45更靠下流侧设置有第1流动池46A及第2流动池46B。第1传感器47A对流经第1流动池46A的混合液,获取表示混合比的推移的第1时序数据。第1传感器47A只要是能够输出相对于样品液50与稀释液51的混合比具有相关性的测定值的传感器即可。作为第1传感器47A,例如能够使用UV-vis(紫外线可见光)分光光度计。UV-vis分光光度计在流经第1流动池46A的混合液照射针对各波长划分的光,并检测透过混合液的光的强度,从而输出混合液的特定波长(例如,280nm)的吸光度。从第1传感器47A输出的吸光度相对于混合液中的样品液50与稀释液51的混合比具有相关性。例如,随着混合液中所包

括的样品液50的比例下降,混合液中所包括的抗体的浓度下降。由此,混合液的吸光度变低。另外,按照混合液的浓度吸光度超过范围或者相对于混合比的吸光度失去直线性的情况下,也可以变更测定吸光度的波长。第1传感器47A将随着样品液50和稀释液51的流量比(A:B)的连续变化而连续变化的混合液的吸光度的推移作为第1时序数据而输出。从第1传感器47A输出的第1时序数据发送到信息处理装置100中。

[0053] 第2传感器47B对流经第2流动池46B的混合液,获取表示光谱数据的推移的第2时序数据。该光谱数据为与输入到软传感器10中的数据相同的光谱数据。例如,软传感器10将基于拉曼散射光的光谱数据作为输入的情况下,作为第2传感器47B能够使用图2中例示的拉曼分光光度计20。第2传感器47B将对随着样品液50与稀释液51的流量比(A:B)的连续变化而连续变化的混合液的光谱数据的推移作为第2时序数据而输出。从第2传感器47B输出的第2时序数据被发送到信息处理装置100中。

[0054] 另外,第1时序数据及第2时序数据中的样品数优选25以上,进一步优选50以上,最优选100以上。通过第1流动池46A及第2流动池46B的混合液回收到回收容器49中。

[0055] 图6是表示信息处理装置100的硬件结构的一例的图。另外,在图6中,例示了信息处理装置100兼具生成学习用数据的功能、使用学习用数据构建软传感器10的功能、作为软传感器10而动作的情况的构成。另外,信息处理装置100为发明技术中的“记录处理部”的一例。

[0056] 信息处理装置100包括CPU(Central Processing Unit:中央处理器)101、作为临时存储区域的RAM(Random Access Memory:随机存取存储器)102、以及非易失性存储器103、显示器104、键盘及鼠标等输入装置105、第1传感器47A及第2传感器47B连接的外部接口106。

[0057] CPU101、存储器102、非易失性存储器103、显示器104、输入装置105及外部接口106与总线107连接。

[0058] 非易失性存储器103为HDD(Hard Disk Drive:硬盘驱动器)、SSD(Solid State Drive:固态驱动器)、或闪存等非易失性记录介质。在非易失性存储器103中,存储有学习用数据生成程序110、估计模型111、软传感器构建程序112、估计程序113。学习用数据生成程序110与生成学习用数据的功能相关。估计模型111及软传感器构建程序112与构建软传感器10的功能相关联。估计程序113与作为软传感器10动作的功能相关联。RAM102为供CPU101执行处理的工作存储器。CPU101将存储于非易失性存储器103中的各程序加载到RAM102中,并根据各程序来执行处理。另外,生成学习用数据的功能、使用学习用数据构建软传感器10的功能及作为软传感器10而动作的功能可以通过彼此不同的信息处理装置(硬件)来实现。

[0059] 图7是表示CPU101通过执行学习用数据生成程序110而实施的处理的流程的一例的流程图。学习用数据生成程序110例如在用户通过操作输入装置105而指示了处理的开始的情况下执行。

[0060] 在步骤S1中,CPU101分别从第1传感器47A及第2传感器47B获取表示混合液中的混合比的推移的第1时序数据及表示对混合液的光谱数据的推移的第2时序数据。

[0061] 在步骤S2中,CPU101对第1时序数据及第2时序数据赋予表示获取这些的时刻的时刻信息,并记录于非易失性存储器103中。另外,时刻信息可以通过第1传感器47A及第2传感器47B来赋予。此时,时刻信息成为表示第1时序数据及第2时序数据的测定时刻的信息。在

CPU101实时地获取第1时序数据及第2时序数据的情况下,第1及第2时序数据的测定时刻与获取时刻之差能够视为零。并且,在第1传感器47A及第2传感器47B分开配置的情况下,根据传感器之间的流路长度及混合液的流量等,可以校正第1时序数据与第2时序数据中的时间差。

[0062] 在步骤S3中,CPU101可以将在步骤S1中所获取的第1时序数据标准化。具体而言,CPU101将从作为第1传感器47A的UV-vis分光光度计输出的吸光度标准化,以使其最大值为“1”。即,在样品液50与稀释液51的流量比(A:B)以1:0的定时所得到的吸光度中赋予“1”,流量比(A:B)以0:1的定时所得到的吸光度中赋予“0”。在流量比(A:B)从0:1至1:0为止的中途阶段中所得到的吸光度中,对应于其值赋予大于“0”且小于“1”的数值。

[0063] 步骤S4中,CPU101根据标准化的第1时序数据,导出表示混合液中所包括的抗体的浓度的推移的第3时序数据。具体而言,CPU101通过计算在样品液50中已知的抗体的浓度Q1与由标准化的第1时序数据表示的各时间点下的混合比C(0≤C≤1)之积(Q1×C)来导出第3时序数据。积(Q1×C)表示混合液的该时间点下的抗体的浓度。通过沿着时间序列排列积(Q1×C),能够得到第3时序数据。根据被赋予到第1时序数据的时刻信息,在第3时序数据中也赋予时刻信息。另外,为了使噪声平滑化,第1时序数据及第3时序数据可以预先追加取得时间平均等的预处理。

[0064] 在步骤S5中,CPU101根据在步骤S1中获取的第2时序数据及在步骤S4中导出的第3时序数据,生成学习用数据。具体而言,CPU101生成将第2时序数据的多个时间点下的光谱数据和与第3时序数据对应的各时间点下的抗体的浓度建立对应关联的多个学习用数据。CPU101对第2时序数据及第3时序数据的同一时间点下的数据彼此,根据赋予到这些的时刻信息建立对应关联。由此,能够得到彼此具有对应关系的光谱数据与抗体的浓度的组合作为1单位的多个学习用数据。另外,在第2时序数据及第3时序数据中不存在同一时间点的数据的情况下,也可以在第2时序数据及第3时序数据中的至少一者中,通过线性插值等对采样点进行插值。

[0065] 在步骤S6中,CPU101将在步骤S5中所生成的多个学习用数据记录于非易失性存储器103中。

[0066] 根据学习用数据获取系统40,可实现下述所示的学习用数据的获取方法。即,发明技术的实施方式所涉及的学习用数据的获取方法包括如下:对特定成分(抗体)的浓度为已知的样品液50和稀释液51,在连续改变这些的流量比的同时进行混合,在进行样品液50与稀释液51的混合期间,关于通过混合而得到的混合液,获取表示混合比的推移的第1时序数据及表示光谱数据的推移的第2时序数据,根据第1时序数据,导出表示混合液中所包括的特定成分(抗体)的浓度的推移的第3时序数据,从第2时序数据和第3时序数据,获取将光谱数据和特定成分(抗体)的浓度建立对应关联的学习用数据。

[0067] 通过信息处理装置100所生成的学习用数据用于构建软传感器10。在本实施方式中,软传感器10的构建通过信息处理装置100来进行。另外,软传感器10的构建也可以通过与用于学习用数据的生成的信息处理装置不同的信息处理装置来进行。

[0068] 软传感器10通过根据软传感器构建程序112使用学习用数据使估计模型111学习来构建。图8是表示估计模型111的结构的一例的图。估计模型111为包括输入层、多个中间层及输出层的神经网络。在估计模型111的输入层中,输入到基于拉曼散射光的光谱数据

中。从估计模型111的输出层输出与输入到输入层中的光谱数据相对应的浓度数据。

[0069] 图9是表示CPU101通过执行软传感器构建程序112而实施的处理的流程的一例的流程图。软传感器构建程序112例如在学习用数据的获取之后,在由用户经由输入装置105输入处理的执行指示的情况下执行。

[0070] 在步骤S11中,CPU101提取在学习用数据的生成处理的步骤S6(参考图7)中记录于非易失性存储器103中的多个学习用数据中的1个。

[0071] 在步骤S12中,CPU101将在步骤S11中提取的学习用数据中所包括的学习用光谱数据输入到估计模型111中。另外,在将学习用光谱数据输入到估计模型111之前,可以进行如日本特愿2020-075480中记载的学习用数据的预处理。

[0072] 在步骤S13中,CPU101通过以从估计模型111输出的浓度数据与在步骤S11中所提取的学习用数据中所包括的学习用的浓度数据(即,正解数据)之差变小的方式更新估计模型111来使估计模型111学习。作为估计模型111的学习方法,例如可以适用误差反向传播法。

[0073] 在步骤S14中,CPU101判定对所有的学习用数据,是否完成了从步骤S11至步骤S13为止的处理。CPU101在判定为对学习用数据未完成处理的情况下,处理返回到步骤S11。通过对所有的学习用数据完成处理,结束本例程。通过使用学习用数据使估计模型111学习构建软传感器10。

[0074] 如图1所示,如上所述构建的软传感器10根据对抗体的浓度为已知的液体获取的光谱数据,可以导出该液体中所包括的抗体的浓度的估计值。CPU101执行估计程序113,由此信息处理装置100作为软传感器10而发挥作用。另外,作为软传感器10动作的功能可以在与用于学习用数据的生成的信息处理装置及用于软传感器10的构建的信息处理装置不同的信息处理装置上实现。

[0075] 图10是表示CPU101通过执行估计程序113而实施的处理的流程的一例的流程图。估计程序113例如在软传感器10的构建后,在由用户经由输入装置105输入处理的执行指示的情况下执行。

[0076] 在步骤S21中,CPU101对于抗体的浓度未知的液体,获取使用拉曼分光光度计等来测定的光谱数据。光谱数据例如可以为在抗体的纯化工序中,在线获取的数据。

[0077] 在步骤S22中,CPU101将在步骤S21中所获取的光谱数据输入到已学习估计模型111中。已学习估计模型111根据光谱数据,导出表示上述液体中所包括的抗体的浓度的估计值的浓度数据。

[0078] 在步骤S23中,CPU101输出在步骤S22中所导出的浓度数据。CPU101例如可以进行使浓度数据显示于显示器104上的控制。

[0079] 此时,作为比较例所涉及的学习用数据的获取方法,可以考虑以下方法。例如,可以假设如下:实际运转设想软传感器10的活用的工序(例如,细胞培养工序及纯化工序等),并对其工序中的处理液获取光谱数据,进一步获取与光谱数据对应的质量信息(即,抗体的浓度)。然而,为了获取质量信息,需要从处理液中进行多次采样以及对所采样的处理液进行离线分析,从而需要大量的时间和劳力。而且,为了确保学习用数据的多样性,需要对有意变更了处理条件的多数批次获取光谱数据及质量信息。即,需要进行相当于批次数与样品数之积的次数的离线分析。并且,处理液的质量取决于工艺,因此容易限制学习用数据中

的质量的分布。即,在通过实际工艺中的处理液的采样来获取学习用数据的情况下,不易涵盖多种质量状态。为了有效地获取涵盖了多种质量状态的学习用数据,认为使用独立于实际工艺的专用系统是有效的,但在上述专利文献1中,未记载有为了得到学习用光谱信息而使用专用系统。

[0080] 另一方面,根据发明技术的实施方式所涉及的学习用数据的获取方法,在进行样品液50与稀释液51的混合期间,关于混合液,表示混合比的推移的第1时序数据及表示光谱数据的推移的第2时序数据分别通过基于第1传感器47A及第2传感器47B的在线测定而获取。即,第1时序数据及第2时序数据的获取自动进行。并且,表示混合液中所包括的抗体的浓度的推移的第3时序数据通过从第1时序数据计算来导出。多个学习用数据能够通过对第2时序数据及第3时序数据的同一时间点下的数据彼此建立对应关联来获取。

[0081] 根据发明技术的实施方式所涉及的学习用数据的获取方法,离线分析仅为了对样品液50将抗体的浓度设为已知而进行即可。并且,关于通过对样品液50和稀释液51在连续改变这些的流量比的同时进行混合而得到的混合液,根据所获取的时序数据而生成学习用数据,因此能够确保学习用数据的多样性。即,根据发明技术的实施方式所涉及的学习用数据的获取方法,能够有效地进行用于软传感器10的机械学习的学习用数据的获取。根据本实施方式所涉及的学习用数据的获取方法,相对于上述比较例所涉及的方法能够将离线分析的次数设为7分之1以下。

[0082] 本实施方式所涉及的软传感器10例如在生物医药品的制造中,实时地估计质量状态成为较大优点的场景中有效地活用。作为一例,在基于色谱法的抗体的纯化工序中,回收从柱中溶出的抗体的定时的控制中能够活用软传感器10。

[0083] 在已有的抗体的纯化工序中进行的基于色谱法的分离处理中,由UV传感器监测处理液的UV吸光度,以UV吸光度成为规定值以上的定时切换阀,并且回收抗体所包括的处理液。

[0084] 即,根据将切换阀的定时从UV传感器输出的UV吸光度而进行控制。然而,在UV吸光度中,无法区别抗体与抗体以外的掺杂物。因此,导致在不适当的定时切换阀,在所回收的处理液,抗体的纯度可能不会达到目标值。

[0085] 使用本实施方式所涉及的软传感器10来代替UV传感器,由此对包括抗体及掺杂物这两者的处理液,也能够独立地估计抗体的浓度。由此,能够适当控制切换阀的定时,并且能够回收包括以期望的纯度纯化的抗体的处理液。

[0086] 并且,例如,在基于免疫亲和色谱法的分离处理中的使抗体吸附于柱上的步骤中,起因于工艺条件的变动或柱的异常而产生抗体的吸附不良的情况下或在抗体混入到直接通过的处理液中的情况下,能够通过软传感器10迅速检测上述异常。由此,能够防止工艺的大量返工。

[0087] 另外,在以上的说明中,例示了作为浓度数据的导出对象的“特定成分”为通过细胞培养而得到的培养液中所包括的抗体的情况,但并不限定于该方式。作为浓度数据的导出对象的“特定成分”可以为培养液中所包括的抗体以外的掺杂物。掺杂物可以为抗体的凝聚物、抗体的片段、电荷异构体、未成熟糖链、源自宿主细胞的蛋白质(HCP:Host Cell Protein(宿主细胞蛋白))或源自细胞的DNA中的至少1个。若在生物医药品中混入如上述的掺杂物,即使其量为微量也可能会影响药效。因此,关于通过纯化抗体的纯化处理而得到的

处理液,掌握掺杂物的浓度至关重要。

[0088] 在通过软传感器10来导出掺杂物的浓度的估计值作为浓度数据的情况下,当获取学习用数据时使用的样品液50中包括浓度为已知的掺杂物。并且,此时,能够使用在稀释液51中包括包含磷酸、乙酸、三羟甲基氨基甲烷、柠檬酸中的任1个以上的缓冲液成分并且不包括掺杂物的液体。获取学习用数据的步骤与获取上述抗体的浓度的估计值作为浓度数据的情况相同。即,对通过样品液50与稀释液51的混合而得到的混合液,分别从第1传感器47A及第2传感器47B获取表示混合比的推移的第1时序数据及表示对混合液的光谱数据的推移的第2时序数据。接着,将第1时序数据标准化。具体而言,将从作为第1传感器47A的UV-vis分光光度计输出的吸光度标准化,以使其最大值为“1”。接着,根据标准化的第1时序数据,导出表示混合液中所包括的掺杂物的浓度的推移的第3时序数据。具体而言,通过计算在样品液50中已知的掺杂物的浓度Q2与由标准化的第1时序数据表示的各时间点下的混合比C(0≤C≤1)之积(Q2×C)来导出第3时序数据。积(Q2×C)表示混合液的该时间点下的掺杂物的浓度。通过沿着时间序列排列积(Q2×C),能够得到第3时序数据。根据被赋予到第1时序数据的时刻信息,在第3时序数据中也赋予时刻信息。接着,根据第2时序数据和第3时序数据而生成学习用数据。具体而言,生成将第2时序数据的多个时间点下的光谱数据和与第3时序数据对应的各时间点下的掺杂物的浓度建立对应关联的多个学习用数据。即,对第2时序数据及第3时序数据的同一时间点下的数据彼此,根据赋予到这些的时刻信息建立对应关联。由此,能够得到彼此具有对应关系的光谱数据与掺杂物的浓度的组合作为1单位的多个学习用数据。

[0089] 并且,成为浓度数据的导出对象的“特定成分”可以包括培养液中所包括的抗体及抗体以外的掺杂物这两者。即,软传感器10能够以同时导出抗体的浓度及至少1种掺杂物的浓度的估计值的方式构建软传感器10。此时,在获取学习用数据时使用的样品液50中,包括浓度已知的抗体及浓度已知的至少1种掺杂物。并且,此时,能够使用在稀释液51中包括包含磷酸、乙酸、三羟甲基氨基甲烷、柠檬酸中的任1个以上的缓冲液成分并且不包括抗体及掺杂物的液体。获取学习用数据的步骤与获取上述抗体的浓度的估计值作为浓度数据的情况相同。即,对通过样品液50与稀释液51的混合而得到的混合液,分别从第1传感器47A及第2传感器47B获取表示混合比的推移的第1时序数据及表示对混合液的光谱数据的推移的第2时序数据。接着,将第1时序数据标准化。具体而言,将从作为第1传感器47A的UV-vis分光光度计输出的吸光度标准化,以使其最大值为“1”。根据标准化的第1时序数据,导出分别表示混合液中所包括的抗体的浓度及掺杂物的浓度的推移的第3时序数据。具体而言,通过计算在样品液50中已知的抗体的浓度Q1及掺杂物的浓度Q2与由标准化的第1时序数据表示的各时间点下的混合比C(0≤C≤1)之积(Q1×C,Q2×C),分别对抗体及掺杂物导出第3时序数据。积(Q1×C)表示混合液的该时间点下的抗体的浓度。积(Q2×C)表示混合液的该时间点下的掺杂物的浓度。通过沿着时间序列排列积(Q1×C)及积(Q2×C),由此能够分别对抗体及掺杂物得到第3时序数据。根据被赋予到第1时序数据的时刻信息,在第3时序数据中也赋予时刻信息。接着,根据第2时序数据和第3时序数据而生成学习用数据。具体而言,生成将第2时序数据的多个时间点下的光谱数据和与第3时序数据对应的各时间点下的抗体及掺杂物的浓度建立对应关联的多个学习用数据。即,对第2时序数据及第3时序数据的同一时间点下的数据彼此,根据赋予到这些的时刻信息建立对应关联。由此,能够得到彼此具有对

应关系的光谱数据与抗体的浓度及掺杂物的浓度的组合作为1单位的多个学习用数据。另外,多个软传感器10也能够构成为,导出单独成分(例如,抗体和掺杂物)的浓度的估计值。

[0090] 并且,在以上的说明中,例示了作为输入到软传感器10的光谱数据,使用基于拉曼散射光的光谱的方式,但并不限定于该方式。例如,还能够使用照射到液体的红外线的吸收光谱(红外线吸收光谱)作为光谱数据。并且,还能够使用通过照射到液体的激励光而生成的基于荧光的光谱(荧光光谱)作为光谱数据。并且,还能够使用照射到液体的UV-Vis的吸收光谱(UV-Vis吸收光谱)作为光谱数据。然而,优选使用对浓度数据的相关性更高的基于拉曼散射光的光谱。

[0091] 并且,还能够将对成为基于软传感器10的浓度数据的导出对象的液体测定的光谱数据以外的测定值添加到软传感器10的输入数据中。作为光谱数据以外的测定值,例如可以为对成为基于软传感器10的浓度数据的导出对象的液体测定的温度、吸光度、导电率、氢离子浓度、折射率或光散射的光学检测值。此时,在进行样品液50与稀释液51的混合期间,进一步获取表示对混合液测定的测定值(温度、吸光度、导电率、氢离子浓度、折射率或光散射的光学检测值)的推移的第4时序数据,并从第2时序数据、第3时序数据及第4时序数据,获取将上述测定值、光谱数据及特定成分的浓度建立对应关联的学习用数据。

[0092] 另外,还能够使用在上述中例示的2个以上的组合作为软传感器10的输入数据。即,第4时序数据可以为对混合液测定的2种以上的测定值的时序数据。

[0093] 并且,在以上的说明中,例示了作为第1传感器47A,使用输出混合液的吸光度的UV-vis分光光度计的情况,但并不限定于该方式。作为第1传感器47A,还能够使用对混合液输出导电率、氢离子浓度、折射率或光散射的光学检测值的传感器。换言之,也可以根据对混合液测定的吸光度、导电率、氢离子浓度、折射率或光散射的光学检测值而获取第1时序数据。对混合液测定的导电率、氢离子浓度、折射率或光散射的光学检测值均与混合液的混合比具有相关性,因此可以代替吸光度来使用。在上述中例示的内容中,优选根据吸光度而获取第1时序数据。

[0094] 并且,在以上的说明中,例示了对第2时序数据及第3时序数据的对应关联,根据赋予这些时序数据的时刻信息建立的情况,但并不限定于该方式。在第1传感器47A及第2传感器47B为相同种类的情况下,能够不经由时间信息而进行建立对应关联。例如,第1传感器47A及第2传感器47B同时为输出混合液的特定波长的吸光度的UV-vis分光光度计情况下,在两个传感器的输出中的共同波长(例如,280nm)下,可以将表示相同的吸光度的数据彼此建立对应关联。这是因为从两个传感器输出的、同一时刻且同一波长中的吸光度为一致。

[0095] 并且,对图4所示的学习用数据获取系统40,能够进行各种改变。例如,第1传感器47A及第2传感器47B的探针可以配置在静态混合器45的内部,也可以配置在设置于流路中的腔室(未图示)的内部。

[0096] 并且,在以上的说明中,例示了软传感器10通过机械学习构建的情况,但软传感器10也可以使用多元回归分析、PLS(Partial Least Squares:偏最小二乘)、PCA(Principal Component Analysis:主成分分析)等多变量分析方法构建。

[0097] 以下,对发明技术的实施例进行描述。

[0098] (实施例1)

[0099] 获取了用于构建导出液体中所包括的抗体的浓度的估计值作为浓度数据的软传

感器10的学习用数据。并且,使用所获取的学习用数据构建了软传感器10。以下,对其详细内容进行说明。

[0100] (1)样品液的准备

[0101] 作为样品液的原液,使用了从中国仓鼠卵巢(CHO:Chinese Hamster Ovary)细胞培养液去除了细胞而得到的溶液。在该溶液中,除了细胞所产生的抗体蛋白质之外,还包括有葡萄糖、乳酸、氨基酸、氨、抗体的凝聚物、抗体的片段、电荷异构体、未成熟糖链、源自细胞的蛋白质、源自细胞的DNA等作为掺杂物。在本实施例中,将该溶液称为“培养上清液”。另外,关于CHO细胞的建立,能够适用WO2019/117136中记载的技术。

[0102] 为了从培养上清液获取分离了各种成分的溶液,在本实施例中实施了基于使用了蛋白A柱的免疫亲和色谱法的分离处理。蛋白A柱为在多孔珠表面填充使抗体特异性吸附的蛋白A所提示的树脂的柱,并且为在抗体的纯化工序中通常使用的柱的一种。在本实施例中,将蛋白A柱(Cytiva,MabSelect SuRe)与色谱法装置(Cytiva,AKTA pure 25)连接而使用。从色谱法装置的输入管路导入培养上清液,并使液体中所包括的抗体特异性吸附于蛋白A柱。从排出管路回收包括未吸附于蛋白A柱的掺杂物的液体作为“直通式分离液”。

[0103] 接着,从色谱法装置的缓冲管路导入清洗缓冲剂(20mM磷酸钠、150mM氯化钠、pH7.2),并且冲洗了在蛋白A柱上进行非特异性吸附的掺杂物。此时,回收了从蛋白A柱排出的溶液作为“清洗分离液”。最后,从色谱法装置的缓冲剂管路导入溶出缓冲剂(0.1M柠檬酸钠,pH3.0),并且使特异性吸附于蛋白A柱的抗体脱离。此时,回收了从蛋白A柱溶出的溶液作为“溶出分离液”。

[0104] 将从培养上清液、直通式分离液、清洗分离液、溶出分离液进行采样的样品分别设为样品液50。分别对这些样品液50,通过基于HPLC离线分析来测定了抗体的浓度。如此,得到了抗体的浓度为已知的4种样品液50。

[0105] (2)学习用数据的获取

[0106] 分别对上述4种样品液50,使用图4所示的学习用数据获取系统40获取了用于构建软传感器10的学习用数据。由T字管构成了第1流路43A、第2流路43B及第3流路43C连接的连接部55。作为第1泵44A及第2泵44B,使用了柱塞泵。作为第1传感器47A,使用了UV-vis分光光度计。作为第2传感器47B,使用了拉曼分光光度计(Kaiser optical systems,Kaiser Raman RXN2Analyzer)。

[0107] 第1容器41中容纳了上述4种样品液50中的1种,并且在第2容器中容纳了稀释液51。作为稀释液51,使用了上述记载的清洗缓冲剂、溶出缓冲剂及细胞培养用的液体培养基。以流经第1流路43A的样品液50与流经第2流路43B的稀释液51的合计流量维持1mL/分钟的方式控制了第1泵44A及第2泵44B。

[0108] 首先,控制成样品液50的流量A与稀释液51的流量B之比的流量比(A:B)成为0:1。在输送稳定之后,以流量比(A:B)在20分钟期间从0:1直线变化为1:0的方式控制了第1泵44A及第2泵44B。

[0109] 在进行输送期间,对流经第3流路43C的样品液50及稀释液51被混合的混合液,通过作为第1传感器47A的UV-vis分光光度计来测定了波长280nm中的吸光度。获取了随着流量比(A:B)的变化而变化的吸光度的推移作为第1时序数据。并且,在进行输送期间,对流经第3流路43C的混合液,通过作为第2传感器47B的拉曼分光光度计而获取了基于拉曼散射光

的光谱数据。将获取光谱数据时的激光功率设为200mW,将激励波长设为785nm,将曝光时间设为1秒,将累计次数设为15次。获取了随着流量比(A:B)的变化而变化的光谱数据的推移作为第2时序数据。对第1时序数据及第2时序数据,赋予表示获取这些的时刻的时刻信息并记录于信息处理装置100所具备的非易失性存储器103中。

[0110] 并且,为了验证从第1时序数据能够估计混合液中的抗体的浓度的推移,在进行输送期间,分多次对混合液从排出管路按每1mL进行了采样,对各样品通过基于HPLC的离线分析来测定了抗体浓度。该验证根据需要进行即可,可以省略。对剩余的3种样品液50,也根据与上述相同的步骤获取了第1时序数据及第2时序数据。

[0111] 将由第1时序数据表示的各时间点下的吸光度标准化,以使其最大值成为“1”。接着,通过计算在样品液50中已知的抗体的浓度Q1与由标准化的第1时序数据表示的混合比C(0≤C≤1)之积(Q1×C)来导出了第3时序数据。即,通过沿着时间序列排列积(Q1×C),获取了第3时序数据。

[0112] 图11是将由第3时序数据表示的抗体浓度与通过所采样的混合液的离线分析实测的抗体浓度进行比较的图表。如图11所示,从两者可得到大致一致的结果,验证了能够从第1时序数据估计抗体的浓度。

[0113] 接着,将第2时序数据的多个时间点下的光谱数据和与第3时序数据对应的各时间点下的抗体的浓度建立对应关联。具体而言,将第2时序数据及第3时序数据的同一时间点下的数据彼此,根据赋予到这些的时刻信息建立对应关联。此时,在第2时序数据及第3时序数据中,通过线性插值对采样点进行插值而进行了建立对应关联。由此,生成了彼此具有对应关系的光谱数据与抗体的浓度的组合作为1单位的多个学习用数据。

[0114] (3)软传感器的构建

[0115] 使用如上所述生成的多个学习用数据,并根据图9所示的流程图表示的步骤使估计模型111学习,由此构建了软传感器10。

[0116] 使用所构建的软传感器10,对与样品液50的培养批次不同的培养批次进行了基于使用了蛋白A柱的免疫亲和色谱法的分离处理。在此,在溶出时,在10CV的范围实施了从清洗缓冲剂向溶出缓冲剂连续切换的梯度溶出。在此,CV表示蛋白A柱的容积。在溶出工序期间,使用设置在流路的流动池收集拉曼光谱,同时使用馏分收集器按每0.5CV进行了采样。将所收集的光谱作为输入,导出了基于软传感器10的抗体浓度的估计值。并且,对所回收的各溶出分离液,通过基于HPLC的离线分析来测定了抗体浓度。为了评价对软传感器10中的抗体浓度的估计值的、在其测定时间所获取的溶出分离液的实测值的精度,获取了确定系数R^2及RMSE(Root Mean Square Error:均方根差)。在通过本实施例所涉及的方法构建的软传感器10中,确定系数R^2为0.99,RMSE为0.39。

[0117] (实施例2)

[0118] 获取了用于构建导出液体中所包括的作为掺杂物的一种的源自宿主细胞的蛋白质(HCP)的浓度的估计值作为浓度数据的软传感器10的学习用数据。并且,使用所获取的学习用数据构建了软传感器10。以下,对其详细内容进行说明。

[0119] (1)样品液的准备

[0120] 与上述实施例1同样地,将对通过基于使用了培养上清液及蛋白A柱的免疫亲和色谱法的分离处理而得到的直通式分离液、清洗分离液、溶出分离液进行了采样的样品分别

设为样品液50。分别对这些样品液50,通过基于HPLC离线分析来测定了HCP的浓度。HCP的浓度使用360-HCP ELISA试剂盒(COSMO BIO)进行了测定。如此,得到了HCP的浓度为已知的4种样品液50。

[0121] (2)学习用数据的获取

[0122] 与上述实施例1同样地,分别对4种样品液50,使用图4所示的学习用数据获取系统40获取了学习用数据。即,对混合液获取第1时序数据及第2时序数据,并且通过沿着时间序列排列通过标准化的第1时序数据表示的各时间点下的混合比C(0≤C≤1)与样品液50中已知的HCP的浓度Q2之积(Q2×C),由此获取了第3时序数据。其后,将第2时序数据的多个时间点下的光谱数据和与第3时序数据对应的各时间点下的HCP的浓度建立对应关联。由此,生成了彼此具有对应关系的光谱数据与HCP的浓度的组合作为1单位的多个学习用数据。

[0123] (3)软传感器的构建

[0124] 使用如上所述生成的多个学习用数据,并根据图9所示的流程图表示的步骤使估计模型111学习,由此构建了软传感器10。

[0125] 使用所构建的软传感器10,对与样品液50的培养批次不同的培养批次进行了基于使用了蛋白A柱的免疫亲和色谱法的分离处理。在此,在溶出时,在10CV的范围实施了从清洗缓冲剂向溶出缓冲剂连续切换的梯度溶出。在溶出工序期间,使用设置在流路的流动池收集拉曼光谱,同时使用馏分收集器按每0.5CV进行了采样。将所收集的光谱作为输入,导出了基于软传感器10的HPC浓度的估计值。并且,对所采样的溶出分离液,通过基于HPLC的离线分析来测定了HCP浓度。为了评价对软传感器10中的HCP浓度的估计值的实测值的精度,获取了确定系数R^2及RMSE。在通过本实施例所涉及的方法构建的软传感器10中,确定系数R^2为0.96,RMSE为34.11。

[0126] (比较例)

[0127] 在本比较例中,通过将在抗体的纯化工序中采样的处理液的离线分析作为主体的方法获取学习用数据,并使用所获取的学习用数据构建了软传感器10。

[0128] 在本比较例中,对CHO细胞的培养上清液,实施了基于使用了蛋白A柱的免疫亲和色谱法的分离处理。将蛋白A柱(Cytiva,MabSelect SuRe)与色谱法装置(Cytiva,AKTA pure 25)连接而使用。

[0129] 在本比较例中,从色谱法装置的缓冲剂管路导入酸性溶出液,并且使特异性吸附于蛋白A柱的抗体脱离。此时,不是将酸性的溶出液以阶梯状切换,而是增加浓度梯度并以梯度状导入(梯度溶出)。

[0130] 梯度溶出的条件设为以下3种模式。在将蛋白A柱的容积设为CV时,使用5CV、10CV、15CV的各分量的溶出液实施了梯度溶出。分别对上述图案,在工艺运转中的多个时间点下测定了基于拉曼散射光的光谱。并且,工艺运转中的多个时间点下对溶出分离液进行了采样,并对所采样的溶出分离液,通过离线分析而获取了抗体浓度。通过将工艺运转中的多个时间点下的光谱和所对应的时间点下的抗体的浓度建立对应关联来获取了多个学习用数据。

[0131] 使用如上所述获取的多个学习用数据,使估计模型111学习,由此构建了软传感器10。使用软传感器10,对与获取学习用数据时使用的培养批次不同的培养批次进行了基于使用了蛋白A的免疫亲和色谱法的分离处理。在此,在溶出时,在10CV的范围实施了从清洗

缓冲剂向溶出缓冲剂连续切换的梯度溶出。在溶出工序期间,使用设置在流路的流动池收集拉曼光谱,同时使用馏分收集器按每0.5CV进行了采样。将所收集的光谱作为输入,导出了基于软传感器10的抗体浓度的估计值。并且,对所采样的溶出分离液,通过基于HPLC的离线分析来测定了抗体浓度。为了评价对软传感器10中的抗体浓度的估计值的实测值的精度,获取了确定系数R^2及RMSE。在通过本比较例所涉及的方法构建的软传感器10中,确定系数R^2为0.98,RMSE为0.53。

[0132] 由以上结果,可以说使用通过发明技术所涉及的方法而获取的学习用数据构建的软传感器10的精度与使用通过将离线分析作为主体的比较例所涉及的方法获取的学习用数据构建的软传感器10同等。

[0133] 另外,2021年9月30日申请的日本专利申请2021-162035号的所有公开内容通过参考而被援用于本说明书中。并且,本说明书中所记载的所有文献、专利申请及技术标准,与具体且各自地记载通过参考而援用于各个文献、专利申请及技术标准的情况相同程度地,通过参考而被援用于本说明书中。

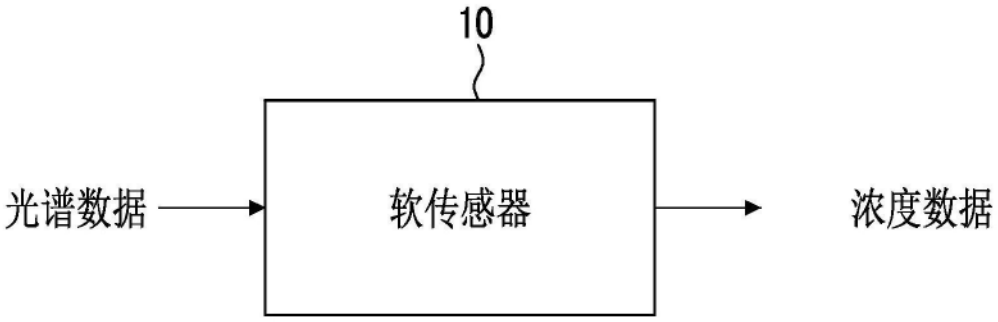


图1

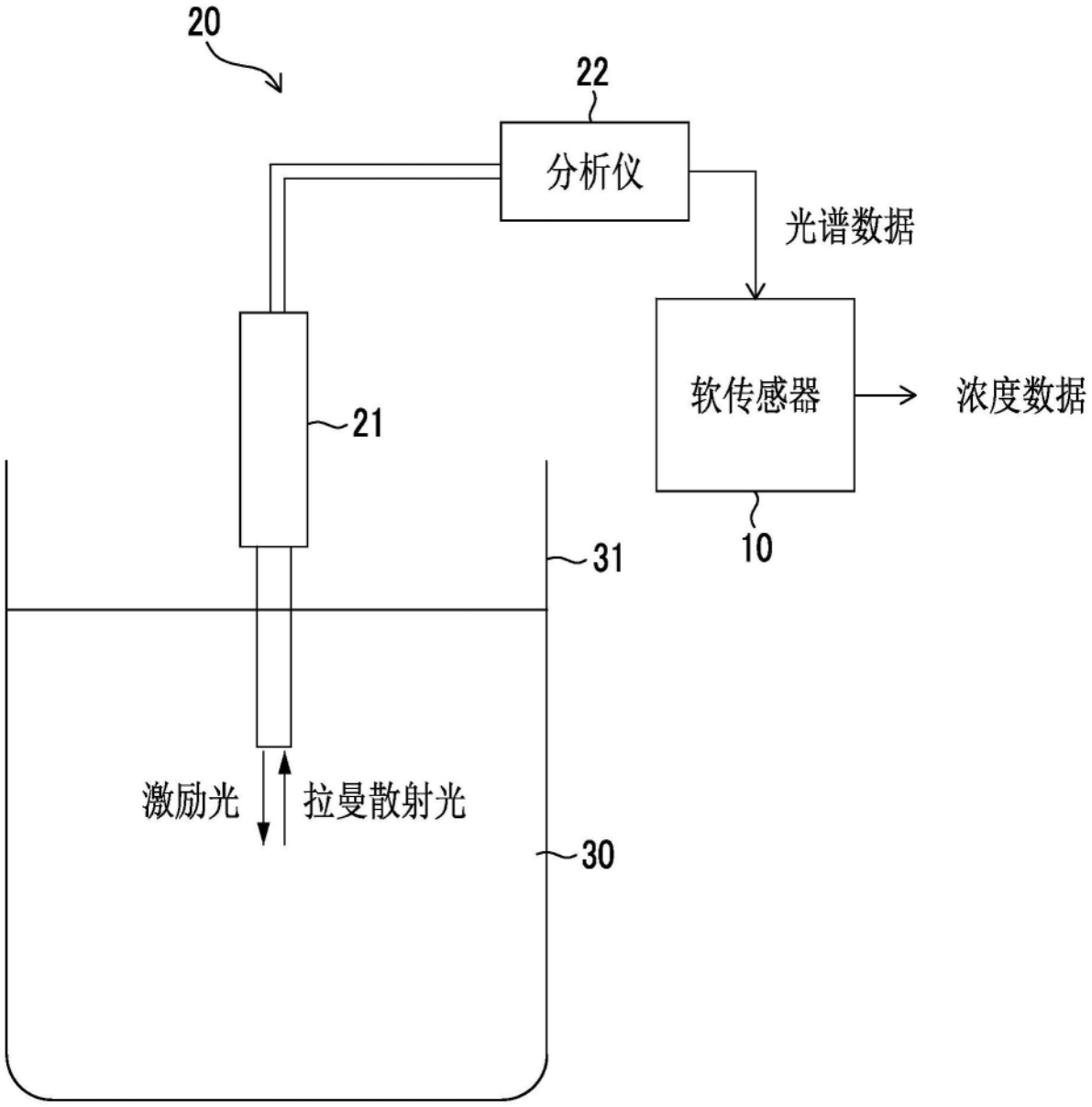


图2

No.	光谱数据					浓度数据 抗体浓度[g/L]
	500 cm^{-1}	501 cm^{-1}	502 cm^{-1}	…	3000 cm^{-1}	
1	0.21	0.51	0.14	…	0.32	0.23
2	0.11	0.81	0.32	…	0.96	0.34
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

图3

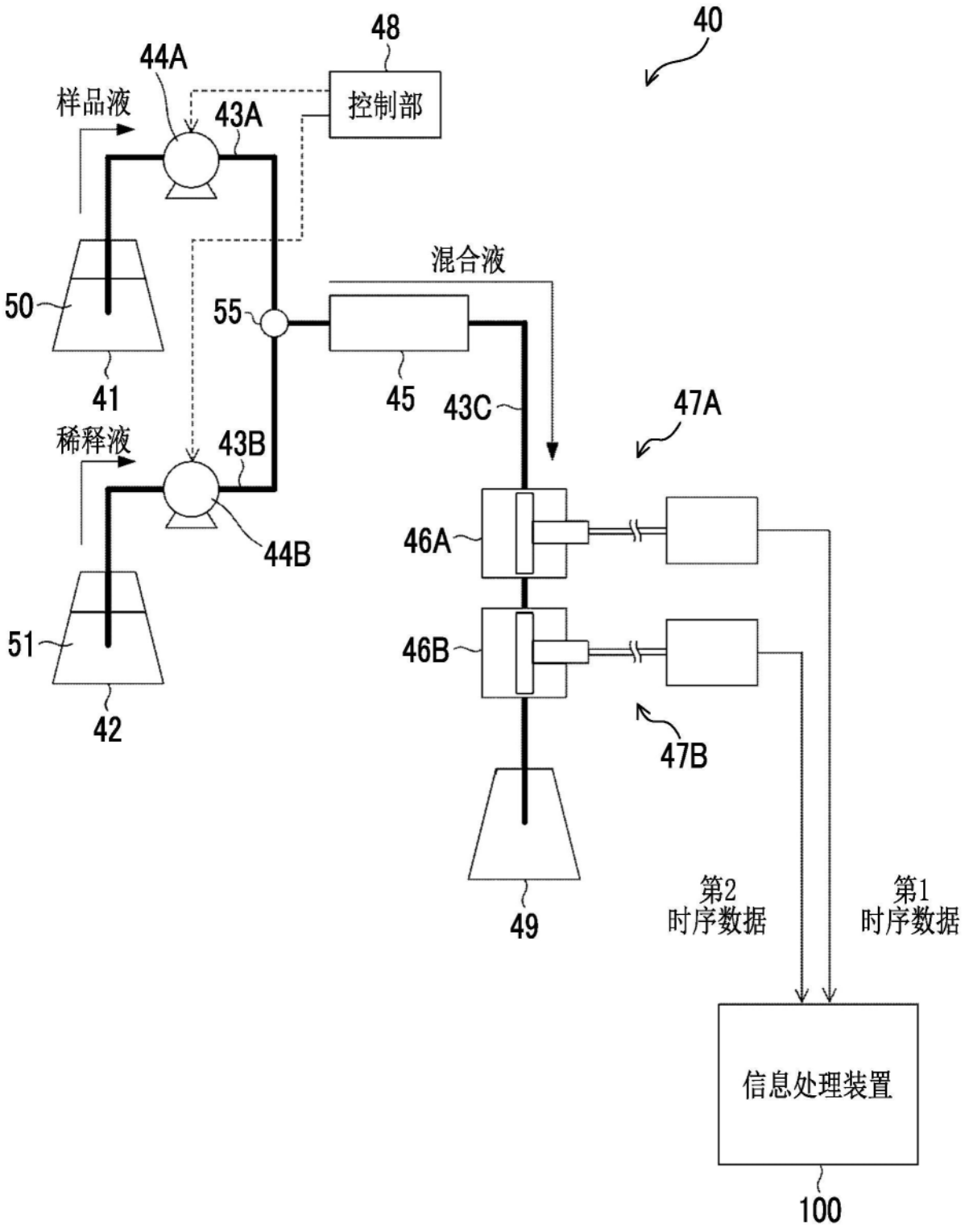

40
48
控制部
44A
样品液
43A
混合液
50
55
41
45
43C
47A
稀释液
43B
44B
46A
51
46B
42
47B
49
第2
时序数据
第1
时序数据
信息处理装置
100

图4

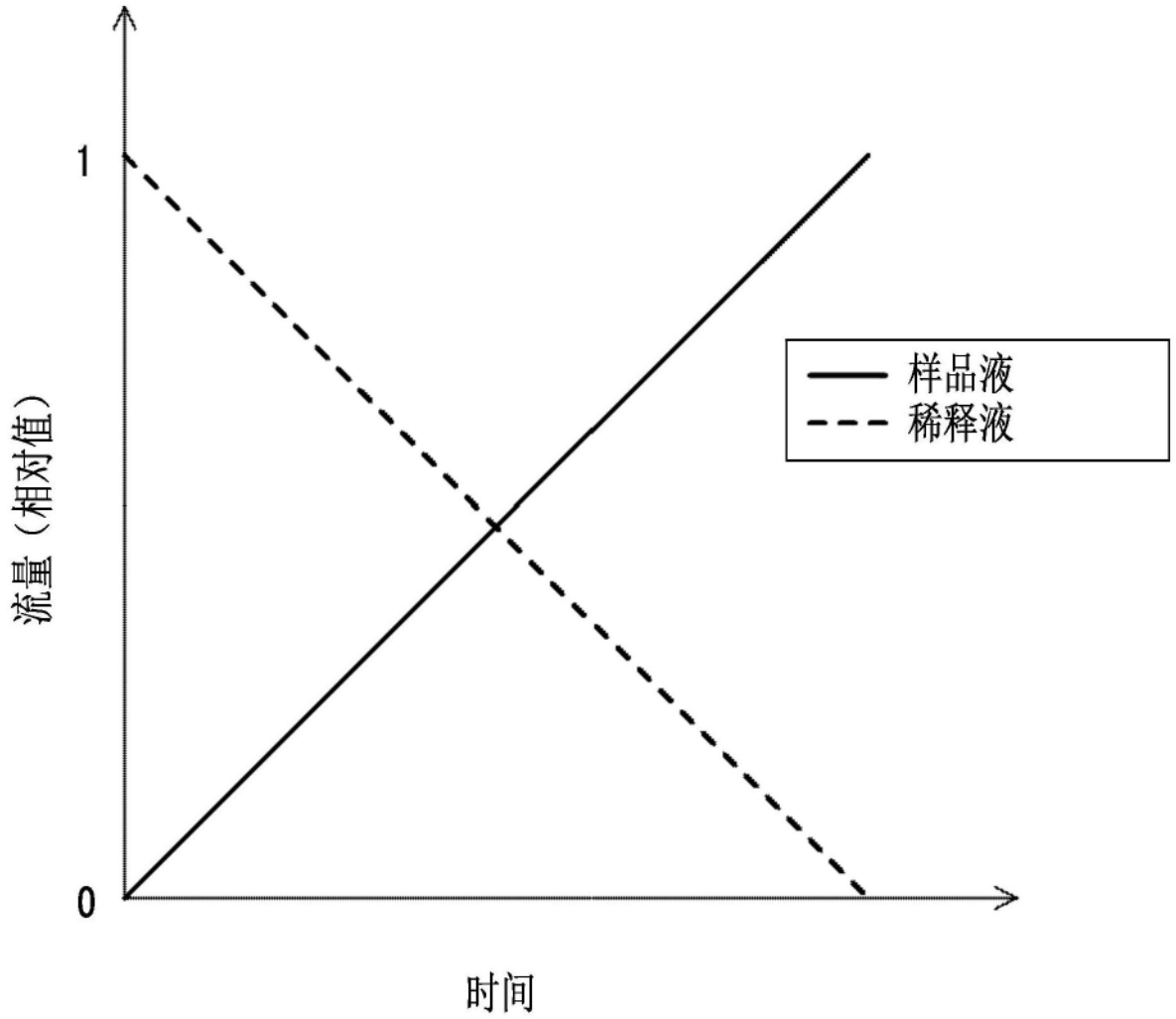


图5

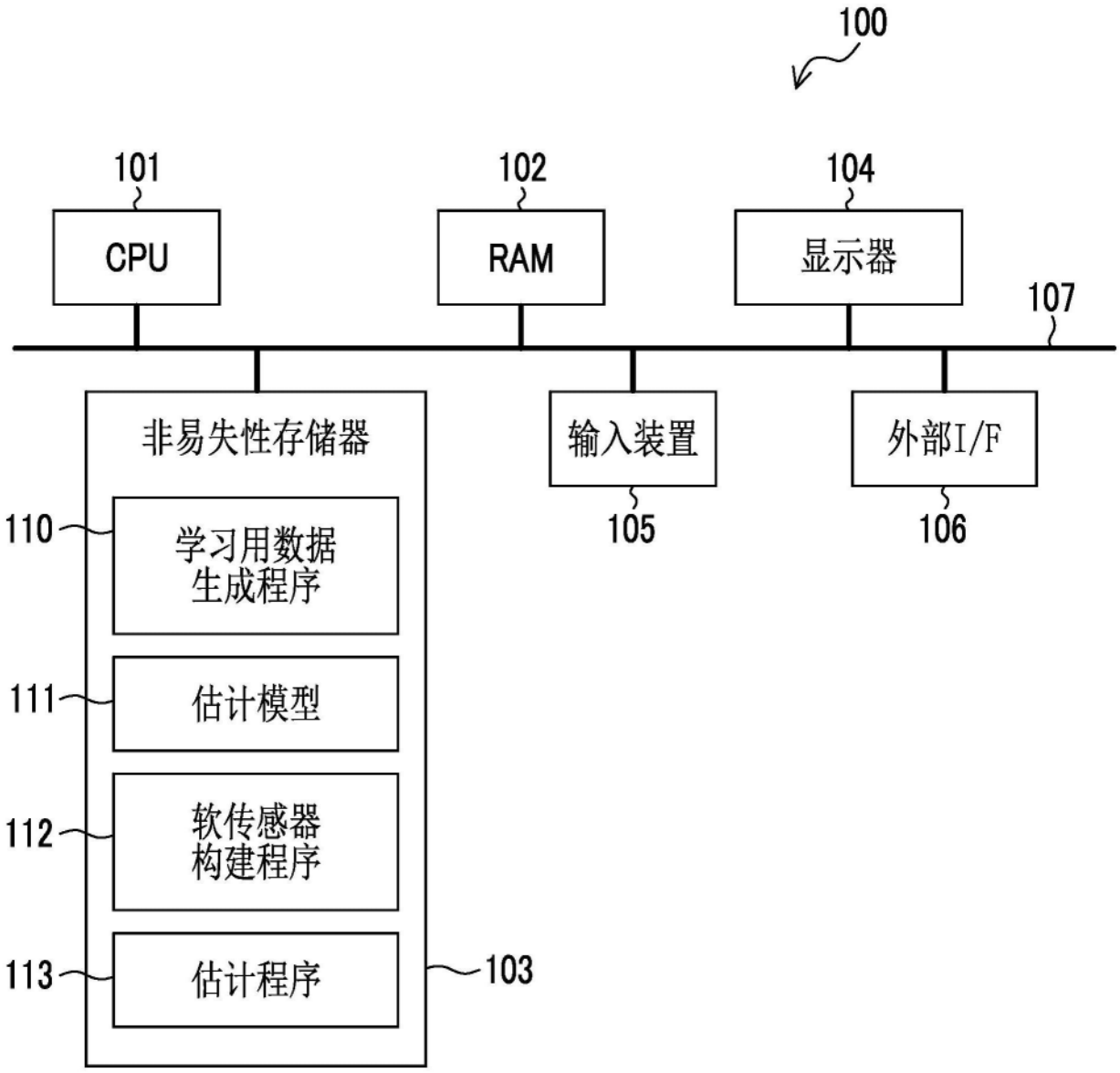

100
101
CPU
102
RAM
104
显示器
107
非易失性存储器
输入装置
105
外部I/F
106
110
学习用数据
生成程序
111
估计模型
112
软传感器
构建程序
113
估计程序
103

图6

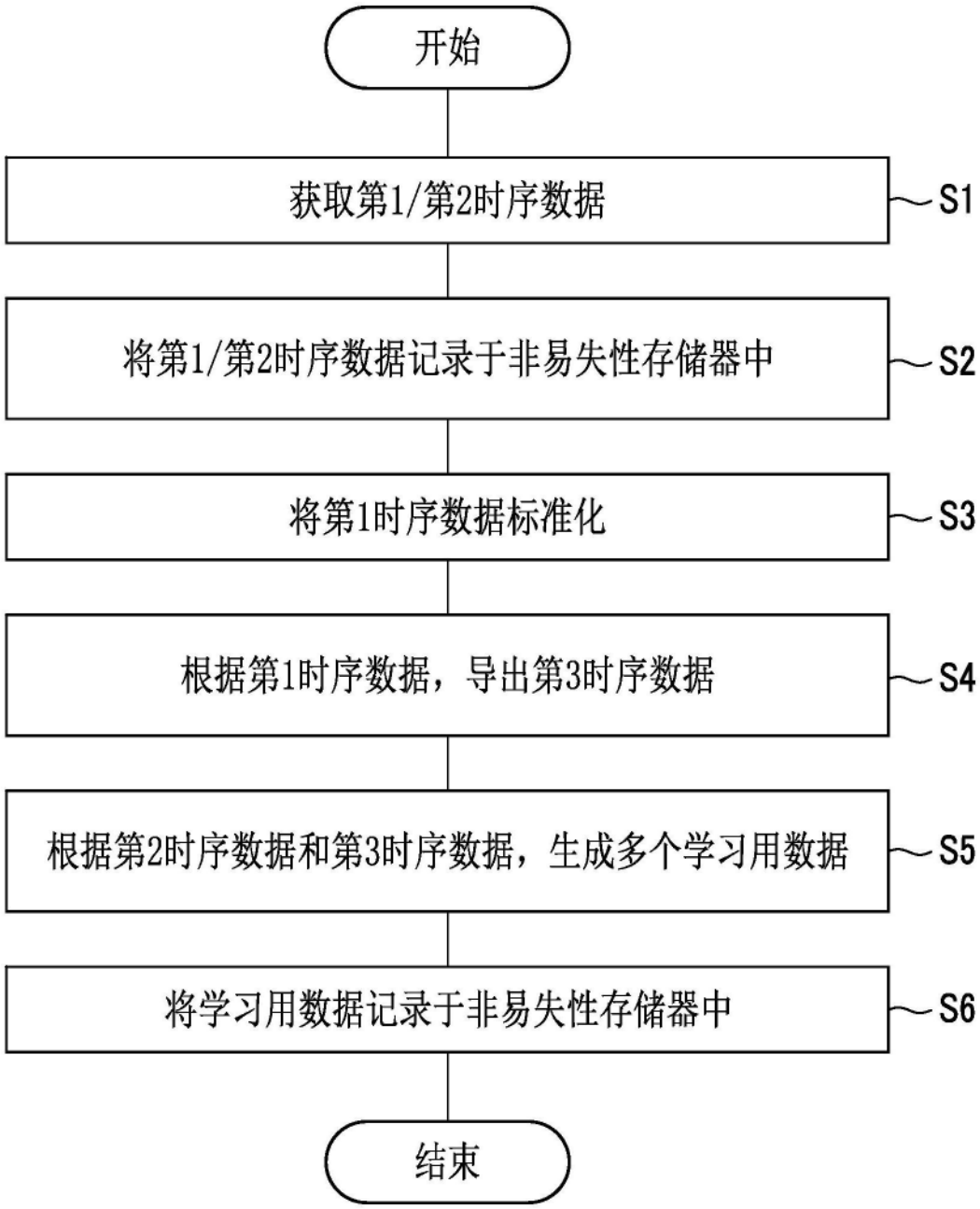

开始
获取第1/第2时序数据
S1
将第1/第2时序数据记录于非易失性存储器中
S2
将第1时序数据标准化
S3
根据第1时序数据，导出第3时序数据
S4
根据第2时序数据和第3时序数据，生成多个学习用数据
S5
将学习用数据记录于非易失性存储器中
S6
结束

图7

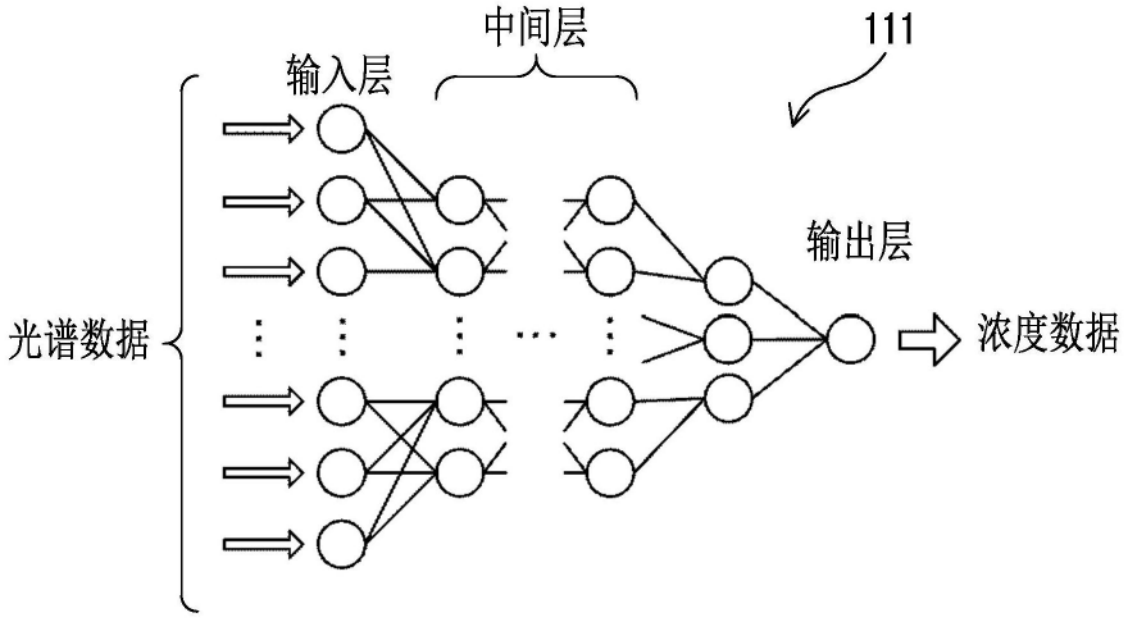


图8

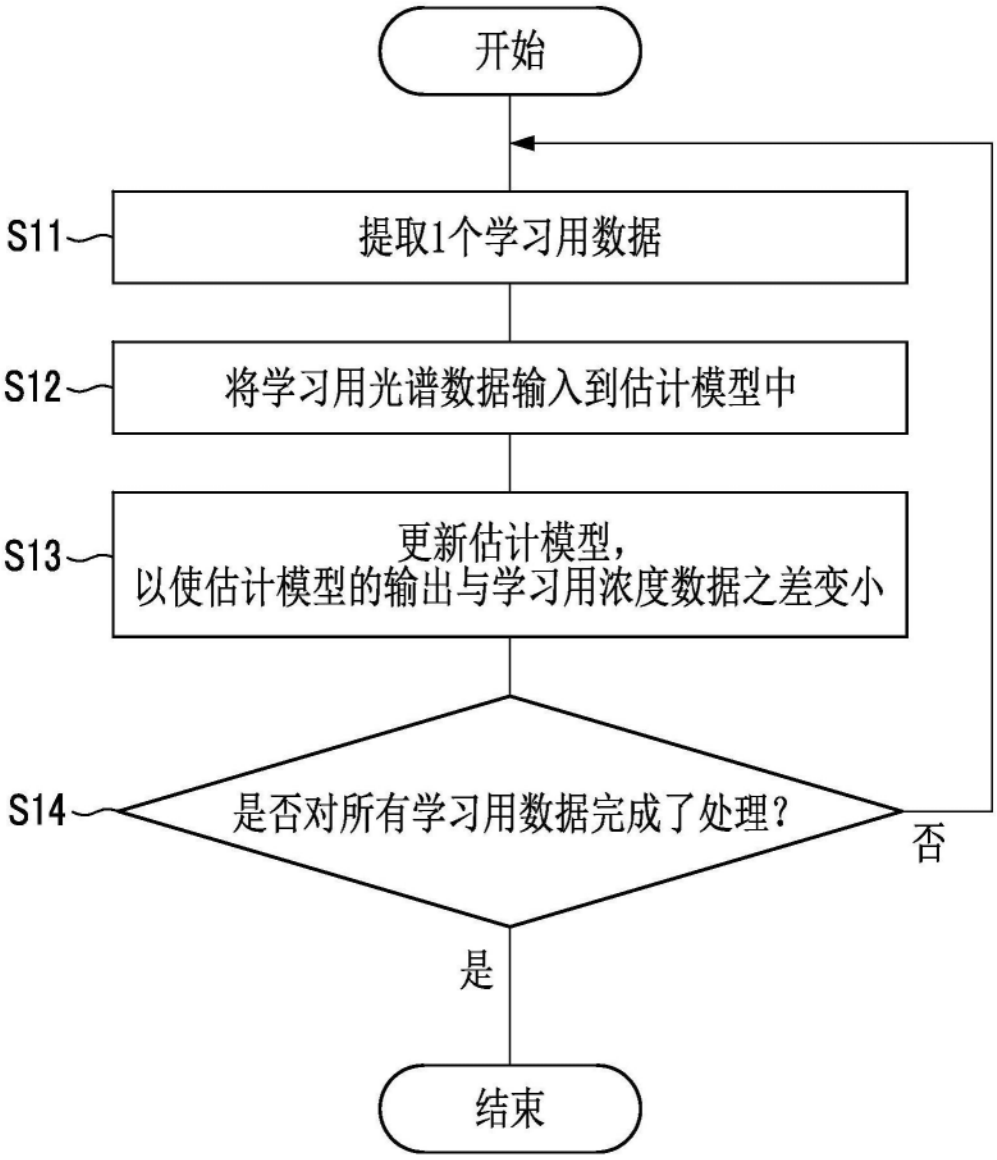

开始
S11
提取1个学习用数据
S12
将学习用光谱数据输入到估计模型中
S13
更新估计模型，
以使估计模型的输出与学习用浓度数据之差变小
S14
是否对所有学习用数据完成了处理？
否
是
结束

图9

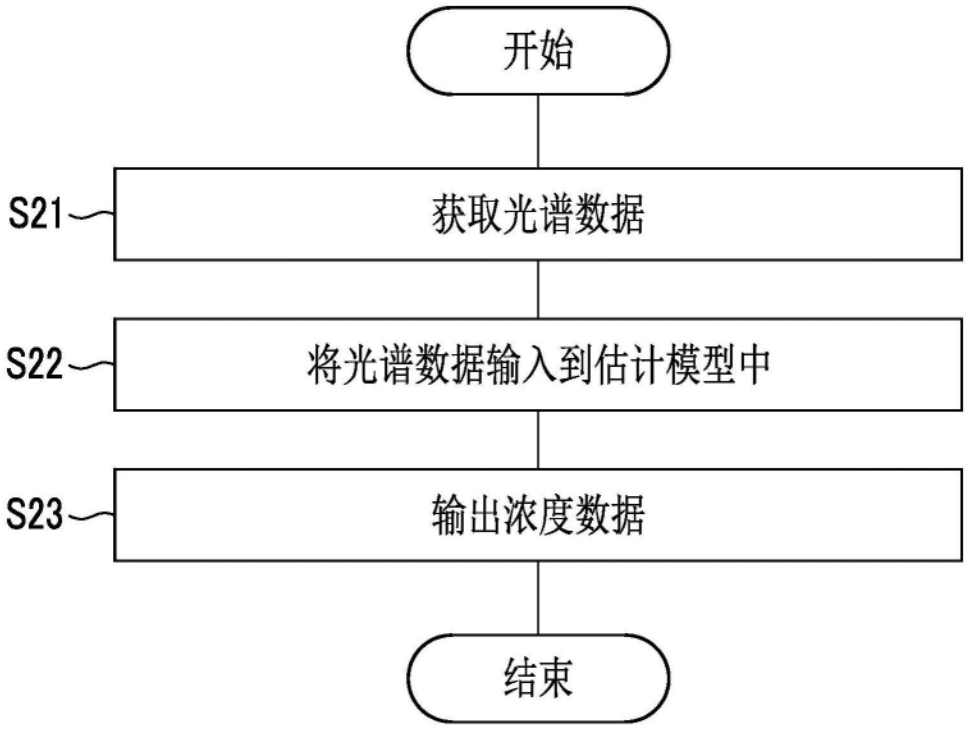


图10

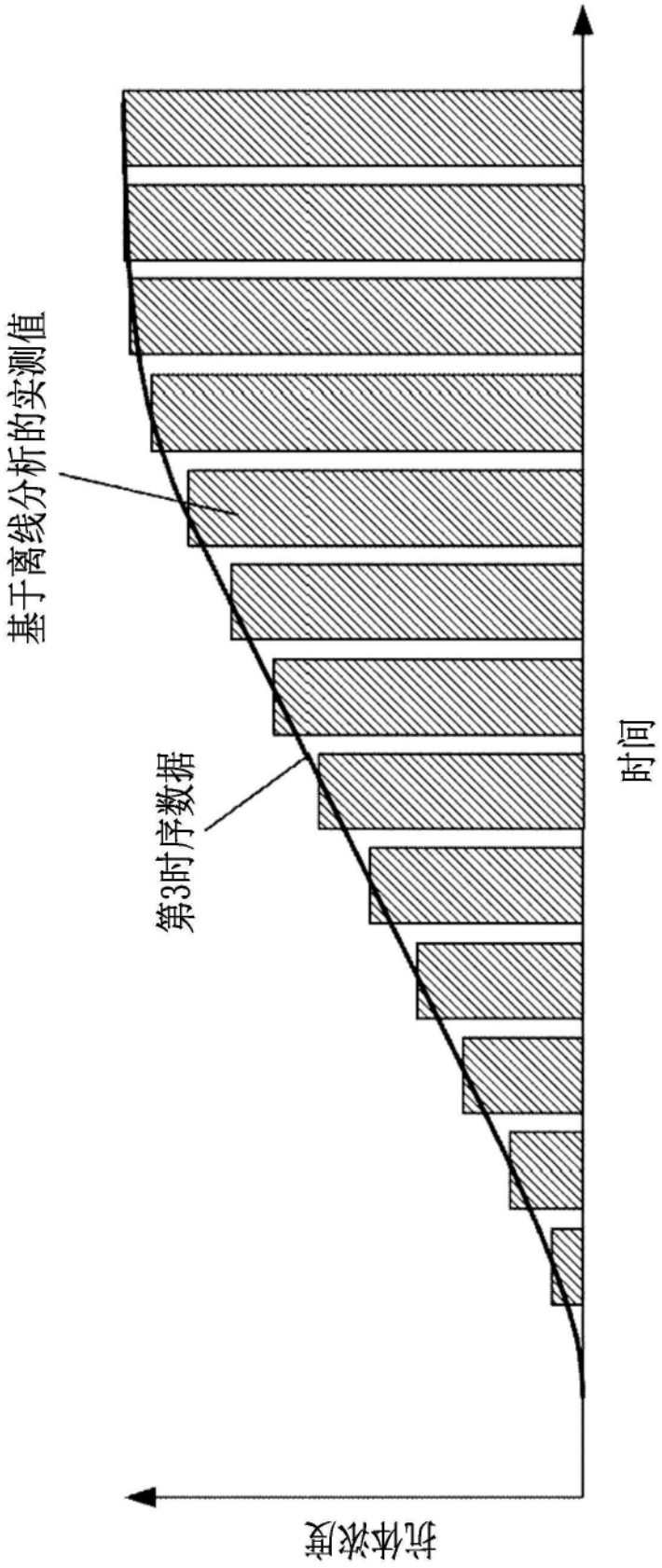


图11