



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I822173 B

(45) 公告日：中華民國 112 (2023) 年 11 月 11 日

(21) 申請案號：111125948

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 11 日

(51) Int. Cl. : C02F3/12 (2006.01)

C02F3/26 (2006.01)

G05B13/04 (2006.01)

(30) 優先權：2021/08/17 世界智慧財產權組織 PCT/JP2021/029994

(71) 申請人：日商日揮股份有限公司 (日本) JGC JAPAN CORPORATION (JP)

日本

(72) 發明人：早坂亘 HAYASAKA, WATARU (JP)；山田奈津美 YAMADA, NATSUMI (JP)；田原直樹 TAHARA, NAOKI (JP)

(74) 代理人：葉璟宗；卓俊傑

(56) 參考文獻：

CN 111699240A

CN 113046312A

JP 2006-296423A

JP 2019-129726A

審查人員：許嘉展

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：6 共 35 頁

(54) 名稱

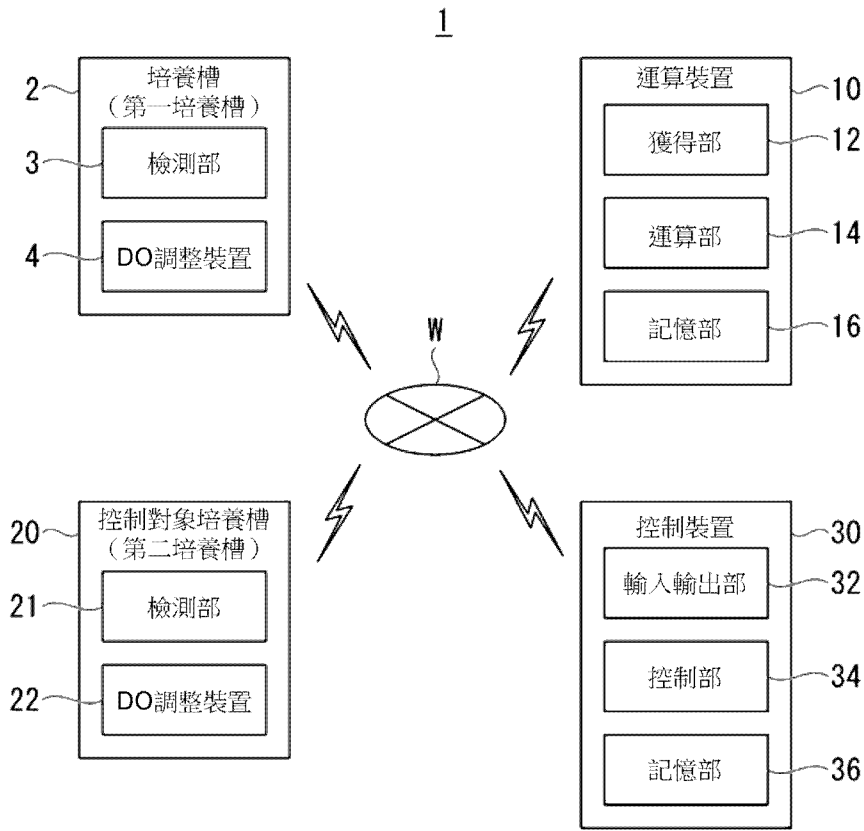
運算裝置、控制裝置、培養系統以及培養系統的設計方法

(57) 摘要

本發明的運算裝置 (10) 包括：運算部 (14)，獲得表示於貯存於對培養對象物進行培養的第一培養槽 (2) 中的培養液中所檢測到的 DO 值與藉由任意的控制方法所控制的氧供給量的關係的經時性的培養資料，基於所述培養資料，對表示經時性增加的針對所述培養對象物的所述氧供給量與所述 DO 值的關係的培養模型進行鑑定，使用於所述培養模型及第二培養槽 (20) 中基於所述氧供給量培養所述培養對象物的培養控制方法，虛擬地執行於所述第二培養槽中培養所述培養對象物的模擬，並基於模擬結果算出所述培養控制方法所使用的參數。

A calculation device (10) includes a calculation unit (14) that: acquires culture data over time indicating a relationship between a DO value detected in a culture solution and an oxygen supply amount controlled by a freely-selected control method, the culture solution being stored in a first culture tank (2) in which a culturing target material is cultured; identifies a culture model indicating a relationship between the oxygen supply amount for the culturing target material increasing over time and the DO value, based on the culture data; and executes simulation of virtually culturing the culturing target material in a second culture tank (20) using a culture control method of culturing the culturing target material based on the culture model and the oxygen supply amount in the second culture tank, and calculates parameters to be used in the culture control method based on the simulation result.

指定代表圖：



符號簡單說明：

1:培養系統

2:培養槽

3、21:檢測部

4、22:DO調整裝置

10:運算裝置

12:獲得部

14:運算部

16、36:記憶部

20:控制對象培養槽

30:控制裝置

32:輸入輸出部

34:控制部

W:網路

【圖1】



I822173

【發明摘要】

【中文發明名稱】 運算裝置、控制裝置、培養系統以及培養系統的設計方法

【英文發明名稱】 CALCULATION DEVICE, CONTROL DEVICE, CULTURE SYSTEM, AND METHOD FOR DESIGNING CULTURE SYSTEM

【中文】

本發明的運算裝置（10）包括：運算部（14），獲得表示於貯存於對培養對象物進行培養的第一培養槽（2）中的培養液中所檢測到的 DO 值與藉由任意的控制方法所控制的氧供給量的關係的經時性的培養資料，基於所述培養資料，對表示經時性增加的針對所述培養對象物的所述氧供給量與所述 DO 值的關係的培養模型進行鑑定，使用於所述培養模型及第二培養槽（20）中基於所述氧供給量培養所述培養對象物的培養控制方法，虛擬地執行於所述第二培養槽中培養所述培養對象物的模擬，並基於模擬結果算出所述培養控制方法所使用的參數。

【英文】

A calculation device (10) includes a calculation unit (14) that: acquires culture data over time indicating a relationship between a DO value detected in a culture solution and an oxygen supply amount controlled by a freely-selected control method, the culture solution

being stored in a first culture tank (2) in which a culturing target material is cultured; identifies a culture model indicating a relationship between the oxygen supply amount for the culturing target material increasing over time and the DO value, based on the culture data; and executes simulation of virtually culturing the culturing target material in a second culture tank (20) using a culture control method of culturing the culturing target material based on the culture model and the oxygen supply amount in the second culture tank, and calculates parameters to be used in the culture control method based on the simulation result.

【指定代表圖】圖1。

【代表圖之符號簡單說明】

1:培養系統

2:培養槽

3、21:檢測部

4、22:DO 調整裝置

10:運算裝置

12:獲得部

14:運算部

16、36:記憶部

20:控制對象培養槽

30:控制裝置

32:輸入輸出部

34:控制部

W:網路

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 運算裝置、控制裝置、培養系統以及培養系統的設計方法

【英文發明名稱】 CALCULATION DEVICE, CONTROL DEVICE, CULTURE SYSTEM, AND METHOD FOR DESIGNING CULTURE SYSTEM

【技術領域】

【0001】 本發明是有關於一種用以控制對培養對象物進行培養的培養槽的運算裝置、控制裝置、培養系統以及培養系統的設計方法。

【先前技術】

【0002】 於在培養槽中培養動物細胞或微生物等培養對象物時，對培養槽內的溶存氧量（Dissolved Oxygen，DO）進行控制。DO控制是長時間連續進行，具有如下性質：伴隨時間經過，培養對象物增殖，氧消耗量隨之增大（例如參照專利文獻 1）。於培養槽中的 DO 控制中，不同於機械控制，相對於供給氧的控制量，溶存氧量並非立即追隨目標值，而是相對於目標值，於實際出現被控制量之前會產生停滯時間。而且，於 DO 控制中，具有如下性質：相對於作為所提供的控制量的氧供給量，於出現作為被控制量的 DO 值之前，會產生大的響應延遲。

[現有技術文獻]

[專利文獻]

【0003】 [專利文獻 1]日本專利特開 2008-161850 號公報

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0004】 為了算出培養槽中培養對象物所需的溶存氧量的控制值，於使用實際的培養槽進行實驗時，存在如下課題：實驗規模變大，需要大量費用，並且資料的獲得需要長期間。

【0005】 本發明的目的在於提供一種能夠於不進行實際的培養槽中的培養對象物的培養實驗的情況下算出培養槽中的溶存氧量的控制值的運算裝置、控制裝置、培養系統以及培養系統的設計方法。

[解決課題之手段]

【0006】 本發明是一種運算裝置，包括：運算部，獲得表示於貯存於對培養對象物進行培養的第一培養槽中的培養液中所檢測到的 DO 值與藉由任意的控制方法所控制的氧供給量的關係的經時性的培養資料，基於所述培養資料，對表示經時性增加的針對所述培養對象物的所述氧供給量與所述 DO 值的關係的培養模型進行鑑定，使用於所述培養模型及第二培養槽中基於所述氧供給量培養所述培養對象物的培養控制方法，虛擬地執行於所述第二培養槽中培養所述培養對象物的模擬，並基於模擬結果算出所述培養控制方法所使用的參數。

【0007】 根據本發明，基於第一培養槽中所獲得的培養資料對培

養模型進行鑑定，並基於培養模型執行控制第二培養槽的模擬，藉此能夠於實際上不執行第二培養槽中的培養對象物的培養實驗的情況下，調整第二培養槽中的控制方法的參數，而能夠大幅降低實驗所需的成本。

【0008】 而且，本發明的所述運算部可反覆執行所述模擬，基於虛擬地根據所述控制方法所控制的所述氧供給量與所述第二培養槽中所檢測的所述 DO 值的關係，對所述參數進行調整。

【0009】 根據本發明，於實際上不執行第二培養槽中的培養對象物的培養實驗的情況下，以不限制次數的方式調整模擬上控制方法所使用的參數，能夠獲得合適的參數，而能夠大幅降低實驗所需的成本。

【0010】 而且，本發明是一種控制裝置，其安裝有執行所述運算裝置中的所述培養控制方法的程式，所述控制裝置包括控制部，所述控制部於被輸入所述參數後，於實際的所述第二培養槽中，基於應用所述參數的所述培養控制方法控制所述氧供給量，將所述第二培養槽中的所述 DO 值調整為預先設定的設定值。

【0011】 根據本發明，對實際的第二培養槽進行控制的控制裝置由於預先藉由運算裝置調整了控制方法的參數，故而能夠於不進行實際的第二培養槽中的培養實驗的情況下，於第二培養槽開始運轉的同時準確控制第二培養槽。

【0012】 而且，本發明的所述控制部可控制向所述第二培養槽內釋放出微細氣泡的噴霧器而調整所述氧供給量。

【0013】 根據本發明，藉由控制裝置控制噴霧器，而能夠調整第二培養槽內的 DO 值。

【0014】 而且，本發明是一種培養系統，包括：所述運算裝置；所述控制裝置；所述第二培養槽；以及噴霧器，設置於所述第二培養槽內，釋放由所述控制裝置所控制的微細氣泡。

【0015】 根據本發明，根據基於小規模的第一培養槽中所獲得的培養資料所執行的模擬結果，藉由控制裝置對設置於實際的第二培養槽內的噴霧器進行控制，而無需實際進行第二培養槽中的培養對象物的培養實驗，能夠大幅降低實驗所需的成本。

【0016】 而且，本發明的所述控制方法可為 PFC 控制。

【0017】 根據本發明，藉由控制第二培養槽的控制方法使用適於存在一階延遲與停滯時間的製程控制的 PFC 控制，能夠抑制 PID 控制中所發生的振盪現象，並且於設定值附近穩定地控制 DO 值。

【0018】 本發明是一種培養系統的設計方法，包括：獲得表示於貯存於對培養對象物進行培養的第一培養槽中的培養液中所檢測到的 DO 值與藉由任意的控制方法所控制的氧供給量的關係的經時性的培養資料的步驟；基於所述培養資料，對表示經時性增加的針對所述培養對象物的所述氧供給量與 DO 值的關係的培養模型進行鑑定的步驟；以及使用安裝有執行於第二培養槽中基於所述氧供給量培養所述培養對象物的控制方法的程式的運算裝置，基於所述培養模型及所述控制方法，虛擬地執行於所述第二培養槽中培養所述培養對象物的模擬，並基於模擬結果算出所述控制方

法的參數的步驟。

【0019】 根據本發明，基於第一培養槽中所獲得的培養資料對培養模型進行鑑定，並基於培養模型執行控制第二培養槽的模擬，藉此能夠於實際上不執行第二培養槽中的培養對象物的培養實驗的情況下，調整第二培養槽中的控制方法的參數，而能夠大幅降低實驗所需的成本。

【0020】 而且，本發明可包括：使用所述運算裝置反覆執行所述模擬，基於虛擬地根據所述控制方法所控制的所述氧供給量與所述第二培養槽中所檢測的 DO 值的關係，調整所述參數的步驟。

【0021】 根據本發明，於實際上不執行第二培養槽中的培養對象物的培養實驗的情況下，能夠以不限制次數的方式調整模擬上控制方法所使用的參數，而能夠大幅降低實驗所需的成本。

【0022】 而且，本發明可包括：向安裝有執行所述控制方法的程式的控制裝置輸入所述參數的步驟；以及於實際的所述第二培養槽中，使用所述控制裝置，基於應用所述參數的所述控制方法控制所述氧供給量，將所述第二培養槽中的所述 DO 值調整為預先設定的設定值的步驟。

【0023】 根據本發明，對實際的第二培養槽進行控制的控制裝置由於預先藉由運算裝置調整了控制方法的參數，故而能夠於不進行實際的第二培養槽中的培養實驗的情況下，於第二培養槽開始運轉的同時準確控制第二培養槽。

[發明的效果]

【0024】 根據本發明，能夠於不進行實際的培養槽中的培養對象物的培養實驗的情況下算出培養槽中的溶存氧量的控制值。

【圖式簡單說明】

【0025】

圖 1 是表示培養系統的結構的方塊圖。

圖 2 是概略性地表示控制對象培養槽的結構的圖。

圖 3 是概念性地表示培養模型的鑑定方法的圖。

圖 4 是概念性地表示運算裝置中所執行的模擬的圖。

圖 5 是表示模擬的結果的一例的圖。

圖 6 是表示運算裝置中所執行的 PFC 控制的模擬的各處理的流程圖。

【實施方式】

【0026】 於在培養槽中培養動物細胞或微生物等培養對象物時，會產生各種問題。例如，培養槽中的 DO 控制是相對於目標值而於實際出現被控制量之前存在停滯時間的製程控制，難以應用工廠等的控制中通常使用的比例-積分-微分控制（PID Controller，Proportional-Integral-Differential Controller）。其原因在於：PID 控制是反饋控制的一種，於應用於培養槽中的 DO 控制時，相對於伴隨時間經過而增大的氧消耗量，不適合以一個參數進行應對。

【0027】 作為其他培養控制方法，已知有接通/斷開（ON/OFF）控制。接通/斷開控制例如以如下方式進行控制：相對於培養槽內的 DO 設定值而比較 DO 測定值，於經過了某一定時間亦未達到

DO 設定值時，增加、或減少任意量的氧供給量。然而，基於接通/斷開控制的 DO 控制的控制精度非常差，存在因過度供給氧而導致容易發生起泡的情形。於培養槽中，若通氣導致培養界面處產生發泡，則存在導致微生物或動物細胞的增殖變差的情形。

【0028】 發泡例如會抑制培養液中的二氧化碳的排出，若自培養槽的排氣漏出泡，則會堵塞排氣過濾器，導致培養槽中使用作為微小粒子的微載體的培養中微載體浮起，使泡沫自微生物、動物細胞分離，造成減少對微生物、動物細胞的氧供給等不良影響。若為了消除培養槽中的起泡而添加消泡劑，則亦有消泡劑抑制培養對象物的增殖而對純化步驟產生負荷的可能性。因此，較理想為於培養槽中儘可能不使用消泡劑，且基於通氣控制而抑制發泡。

【0029】 進而，若為了算出培養槽中的 DO 控制的控制值而於實際的培養槽中進行培養實驗，則實驗規模變大，需要大量費用，並且資料的獲得需要長期間。發明人等對於不進行大規模的實驗的情況下進行培養槽中的合適的 DO 控制進行了銳意研究。以下，對本發明的實施形態的培養管理裝置進行說明。

【0030】 如圖 1 及圖 2 所示，培養系統 1 包括實驗用的培養槽 2（第一培養槽）、實際用以對培養對象物進行培養的控制對象培養槽 20（第二培養槽）、基於培養槽 2 的實驗結果執行對控制對象培養槽 20 進行控制的模擬的運算裝置 10、及對控制對象培養槽 20 進行控制的控制裝置 30。培養槽 2 例如為用於基於 DO 控制對培養對象物進行培養並測定培養資料的實驗室級的小規模的培養設

備。培養槽 2 可為當前運轉中的實際的培養設備，亦可為控制對象培養槽 20。即，培養槽 2 只要能夠獲得培養對象物的培養資料，則可使用任意培養槽。

【0031】 培養槽 2 例如包括收容對培養對象物進行培養的培養液的容器。於培養槽 2 設置有檢測培養液中的溶存氧量（DO 值）的檢測部 3。檢測部 3 例如包括設置於容器內的溶存氧感測器。而且，於培養槽 2 設置有向培養液中供給氧的 DO 調整裝置 4。DO 調整裝置 4 例如包括供給氧的質量流量控制器（未圖示）及噴霧器（未圖示）。質量流量控制器經由氧供給管線將氣態氧供給至噴霧器。噴霧器將氣態氧擴散至培養槽 2 內的培養液中。

【0032】 噴霧器設置於連接於質量流量控制器的氧供給管線的前端，配置於培養槽 2 內。噴霧器例如由白砂多孔玻璃（Shirasu porous glass，SPG）膜、陶瓷膜、燒結金屬等多孔質體所形成。噴霧器是以如下方式構成：經由形成於多孔質體的無數細孔向溶液中供給氧氣的微細的氣泡（微氣泡），增大溶液與氧氣的接觸面積，使氧氣容易溶解於溶液中。

【0033】 控制對象培養槽 20 為實際對培養對象物進行培養的大規模的培養設備。控制對象培養槽 20 為新設計的培養槽、或預定更改控制系統的現有的培養槽。控制對象培養槽 20 例如構建於收容對培養對象物進行培養的培養液的收容容器中。於控制對象培養槽 20 設置有檢測培養液中的溶存氧量的檢測部 21。檢測部 21 例如包括設置於容器內的溶存氧感測器。而且，於控制對象培養槽

20 設置有向水中供給氧的 DO 調整裝置 22。DO 調整裝置 22 例如包括供給氧的質量流量控制器及噴霧器 22A。質量流量控制器經由氧供給管線將氣態氧供給至噴霧器 22A。噴霧器 22A 包括上述結構，將氣態氧擴散至控制對象培養槽 20 內的培養液中。

【0034】 運算裝置 10 是於使大規模的控制對象培養槽 20 運轉之前虛擬地於控制對象培養槽 20 中執行對培養對象物進行培養的模擬的模擬裝置。運算裝置 10 藉由個人電腦、平板型終端、智慧型手機等包括控制裝置的資訊處理終端裝置而實現。運算裝置 10 以能夠通訊的方式連接於培養槽 2。運算裝置 10 可經由網路 W 連接於培養槽 2。網路 W 例如包括公共網路、區域內區域網路 (Local Area Network, LAN)。運算裝置 10 可為連接於網路 W 的伺服裝置。運算裝置 10 亦可為連接於網路 W 的雲上的系統。運算裝置 10 自培養槽 2 獲得培養資料。運算裝置 10 可不連接於培養槽 2，亦可基於記錄有資料的記錄媒體，自培養槽 2 獲得培養資料。

【0035】 培養資料是表示貯存於對培養對象物進行培養的任意培養槽 2 中的培養液中，於時刻 t 所檢測到的 DO 值與氧供給量的關係的經時性的資料。培養資料無需包括細胞增殖的資料，為培養對象物的培養中表示 DO 值與藉由現有方式的接通/斷開控制等任意的控制方法所控制的氧供給量的關係者即可。即，培養資料於對培養對象物進行培養的過程中獲得，只要為連續表示時刻 t 下的氧供給量與 DO 值、且表示伴隨時間經過而氧供給量增大的狀態的資料，則不論控制方法為何，均能夠利用。因此，培養資料並不

限於實驗資料，可為自當前運轉中的培養槽獲得的資料或過去自培養槽獲得的資料。

【0036】 運算裝置 10 自獲得部 12 獲得培養槽 2 中所培養的培養對象物的培養資料。獲得部 12 包括發送接收通訊資料的通訊介面、能夠讀取記錄有資料的記憶媒體的驅動器裝置等。將自獲得部 12 獲得的資料記憶於記憶部 16。於記憶部 16 中記憶有用於運算或控制的資料或程式。記憶部 16 包括硬碟驅動器 (hard disk drive, HDD)、或快閃記憶體、固態硬碟 (Solid State Drive, SSD) 等記憶媒體。記憶部 16 可為連接於網路 W 的雲上的虛擬伺服裝置。

【0037】 於記憶部 16 中所記憶的資料是藉由運算部 14 讀取，並執行運算。運算部 14 例如基於所獲得的培養資料，對經時性地表示向經時性增加的培養對象物供給的氧供給量與虛擬 DO 值的關係的培養模型進行鑑定。培養模型例如若輸入氧供給量，則於規定時間後算出藉由一階延遲響應所檢測的虛擬 DO 值，為藉由簡單的式子近似而得的經時性的模型。培養模型只要能夠經時性地再現氧供給量與虛擬 DO 值的關係，則可使用任意者。

【0038】 培養模型藉由以使輸入實際的氧供給量資料所算出的虛擬 DO 值接近 DO 值的實測值的方式調整規定的式子中所包括的參數而鑑定。培養模型的調整可基於培養資料而由人為進行，亦可基於以大量培養資料作為指導資料的機械學習，而由運算部 14 自動進行。

【0039】 運算部 14 使用經鑑定的培養模型及預先設定的規定的

培養控制方法，虛擬地於控制對象培養槽 20 中執行對培養對象物進行培養的模擬。培養控制方法以調整氧供給量以對培養對象物進行培養而使 DO 值接近設定值的方式，基於規定的演算法進行控制。培養控制方法例如使用適於存在培養槽中的一階延遲 + 停滯時間的製程控制的預測函數控制(Predictive Functional Control, PFC)。

【0040】 PFC 控制是存在各種種類的模型預測控制 (Model Predictive Control, MPC) 中的一種方法。PFC 控制是如下控制方式：假定使作為控制對象的 DO 值的輸出相對於輸入 (氧供給量：MV 值) 暫時延遲響應，預測控制對象 (DO 值) 的動向，以系統 (培養量) 穩定地運作的方式將其最佳化。

【0041】 於 PFC 控制中，設定成為控制目標的設定值。於本實施形態中，設定值是設為目標的 DO 值。繼而，定義使當前的 DO 值理想地接近設定值的被稱為參照軌道的曲線。參照軌道例如藉由指數函數而設定。於參照軌道的軌道上設定被稱為一致點的點。PFC 控制以於一致點處使控制對象值的預測值與參照軌道的值的差最小的方式，基於氧供給量進行最佳控制。

【0042】 培養控制方法只要控制氧供給量，則亦可使用接通/斷開控制、PID 控制等其他演算法。運算部 14 使用培養控制方法執行模擬，所述培養控制方法基於用以控制 DO 調整裝置 22 而調整氧供給量的控制程式。運算部 14 基於所輸入的控制對象培養槽 20 的設計值、收容於控制對象培養槽 20 中的培養液的液量、DO 調

整裝置 22 的控制量等設定值執行模擬。運算部 14 於模擬中，基於培養控制方法控制氧供給量（MV 值），執行將 DO 值保持為目標值（設定值）的控制。

【0043】 運算部 14 於模擬中，基於培養模型，算出相對於向控制對象培養槽 20 供給的虛擬的氧供給量（MV 值）的虛擬檢測的 DO 值。運算部 14 以針對虛擬檢測的 DO 值，基於培養控制方法將虛擬的 DO 值控制為目標值的方式算出虛擬的氧供給量。運算部 14 執行將所算出的虛擬的氧供給量供給至控制對象培養槽 20 的模擬，算出虛擬檢測的 DO 值。運算部 14 執行模擬。運算部 14 反覆執行重複所述處理的模擬，基於虛擬地根據培養控制方法所控制的氧供給量與控制對象培養槽 20 中所檢測的 DO 值的關係，對參數進行調整。

【0044】 根據運算裝置 10，藉由在實際使控制對象培養槽 20 運轉之前事先進行模擬，而能夠於不進行大規模的培養實驗的情況下進行培養對象物的培養預測。利用運算裝置 10 執行模擬，能夠於不進行大規模的培養實驗的情況下對培養控制方法所使用的參數進行調整。為了控制實際的控制對象培養槽 20，而將經調整的參數的資料例如經由網路 W 輸入至控制裝置 30。

【0045】 控制裝置 30 例如經由網路 W 連接於控制對象培養槽 20。控制裝置 30 例如藉由個人電腦、平板型終端、智慧型手機、可編程邏輯控制器（Programmable Logic Controller，PLC）等包括控制裝置的資訊處理終端裝置、對控制對象機器進行控制的定序

器等而實現。控制裝置 30 自輸入輸出部 32 獲得參數。輸入輸出部 32 包括發送接收通訊資料的通訊介面、或輸入輸出資料訊號的裝置、能夠讀取記錄有資料的記憶媒體的驅動器裝置等。

【0046】 而且，輸入輸出部 32 自控制對象培養槽 20 的檢測部 21 獲得所檢測到的培養液中的溶存氧量（DO 值）的資料，並記憶於記憶部 36 中。將自輸入輸出部 32 獲得的資料記憶於記憶部 36 中。於記憶部 36 中進而記憶有運算或控制所使用的資料或程式。記憶部 36 包括硬碟驅動器（HDD）、或快閃記憶體、固態硬碟（SSD）等記憶媒體。

【0047】 於記憶部 36 中所記憶的資料是藉由控制部 34 讀取，而對實際的控制對象培養槽 20 進行控制。於記憶部 36 安裝有執行培養控制方法的程式。控制部 34 自記憶部 36 讀取程式，並執行培養控制方法。控制部 34 於實際的控制對象培養槽 20 中，基於應用所輸入的參數的培養控制方法控制氧供給量。控制部 34 基於檢測部 21 的 DO 值的檢測值，並基於培養控制方法控制氧供給量，將控制對象培養槽 20 中的 DO 值調整為預先設定的設定值。

【0048】 控制部 34 生成用以控制 DO 調整裝置 22 的控制訊號。控制訊號為用以控制 DO 調整裝置 22 的訊號。控制部 34 自輸入輸出部 32 輸出控制訊號，並控制 DO 調整裝置 22，對供給至控制對象培養槽 20 的氧供給量進行調整。具體而言，控制部 34 控制向控制對象培養槽 20 釋放微細氣泡的噴霧器 22A，對培養液中的氧供給量進行調整。控制部 34 基於記憶於記憶部 36 中的程式，

控制 DO 調整裝置 22。控制部 34 於控制對象培養槽 20 中，基於 PFC 控制對培養對象物進行培養。

【0049】 於控制對象培養槽 20 設置有檢測部 21。檢測部 21 使用 DO 計 21A 測定控制對象培養槽 20 內的溶存氧量 (mg/L)，向運算裝置 10 輸出檢測值。於運算裝置 10 中，運算部 14 將所設定的 DO 設定值與藉由檢測部 3 所檢測到的 DO 測定值加以比較，使用 PFC 控制算出氧供給量 (mL/min)。

【0050】 控制部 34 基於氧供給量的算出值生成控制訊號，向設置於 DO 調整裝置 22 的氧供給管線的質量流量控制器輸出控制訊號。質量流量控制器經由氧供給管線將氣態氧供給至噴霧器 22A。氣態氧自噴霧器 22A 擴散至控制對象培養槽 20 內的培養液中。

【0051】 於本實施形態中，於 PFC 控制中，不使用模型預測控制軟體，而進行將模型預測控制的計算式直接寫入連接於控制部 34 的定序器的程式的處理。定序器可以數毫秒的週期進行運算處理。本實施形態中的定序器構成為例如以 1 秒週期進行運算處理。因此，定序器於在控制對象培養槽 20 內伴隨時間經過，根據細胞的增殖而氧流量(細胞的氧消耗量)增加時，以 1 秒為週期計算合適的氧流量。藉此，控制部 34 能夠大致即時地向控制氧流量的質量流量控制器輸出操作量。於使用實際的控制對象培養槽 20 對培養對象物進行培養時的初始的規定期間內，基於 DO 值的檢測值適當調整培養控制方法所使用的參數。

【0052】 根據培養系統 1，於進行 7 天～10 天左右的培養步驟中，

於培養期間中亦可繼續相對於 DO 設定值而以 $\pm 0.1 \text{ mg/L} \sim 0.2 \text{ mg/L}$ 左右（實績值）的控制精度進行控制。

【0053】 繼而，對培養系統 1 中的培養管理方法的各步驟進行說明。

【0054】 如圖 3 所示，於將 PFC 控制應用於控制對象培養槽 20 的 DO 控制時，於使控制對象培養槽 20 運轉之前，基於使用實驗室級的小規模的培養槽 2 的培養試驗，獲得表示時刻 t 下的氧供給量與 DO 值的關係的培養資料 D 。運算部 14 對於供給時刻 t 下的氧供給量 $x(t)$ 時算出虛擬 DO 值的培養模型 M 進行鑑定。培養模型 M 以基於時刻 t 下的氧供給量算出虛擬 DO 值的方式設定初始參數。

【0055】 運算部 14 例如基於培養資料 D ，獲得時刻 t 下的氧供給量 $x(t)$ 。運算部 14 將所獲得的氧供給量 $x(t)$ 輸入已設定初始參數的培養模型 M ，算出虛擬 DO 值 $y_{\text{sim}}(t)$ 。運算部 14 以相對於基於培養資料 D 所獲得的時刻 t 下的氧供給量 $x(t)$ 所檢測到的實測 DO 值 $y(t)$ 與所算出的虛擬 DO 值 $y_{\text{sim}}(t)$ 近似的方式調整培養模型 M 的初始參數，對培養模型 M 進行鑑定。初始參數例如以使 DO 值 $y(t)$ 與虛擬 DO 值 $y_{\text{sim}}(t)$ 的誤差最小的方式調整。

【0056】 繼而，運算部 14 於虛擬的控制對象培養槽 20 中使用培養模型再現培養對象物的增殖，並且執行基於 PFC 控制虛擬地對培養對象物進行培養的模擬。於 PFC 控制中存在能夠任意設定的

多個參數。於實際於控制對象培養槽 20 中對培養對象物進行培養之前，需要根據對象製程調整 PFC 控制中所使用的參數。

【0057】 於通常的工廠設備中，於使用水等的試運行時調整參數，其後，於使用實液的運行的過程中進行參數的微調，將參數最佳化。然而，於對培養對象物進行培養的培養步驟中所使用的溶存氧控制不使用消耗氧的細胞進行實驗便無法再現控制的動作。而且，培養基或細胞非常昂貴，實際上難以一面對培養對象物進行培養一面實施培養控制方法的參數的調整作業。

【0058】 因此，於培養系統 1 中，事先於運算裝置 10 中基於 PFC 控制執行對培養對象物進行培養的模擬，於控制裝置 30 與控制對象培養槽 20 離線的狀態下對 PFC 控制所使用的參數進行調整。PFC 控制所使用的參數可藉由基於實際對培養對象物進行培養的實驗結果再次構建培養模型，並實施基於 PFC 控制的模擬而最佳化。

【0059】 圖 4 表示由運算部 14 執行的基於 PFC 控制的模擬的流程。運算部 14 於虛擬的控制對象培養槽 20 中，基於 PFC 控制算出相對於時刻 t 下所檢測的 DO 值的氧供給量 (MV 值)。運算部 14 將所算出的 MV 值記憶於記憶部 16 中，用以於下一週期中的計算時使用。運算部 14 將所算出的計算 MV 值應用於培養模型 M ，虛擬地使培養對象物增殖而於檢測部 21 中進行檢測後，算出所預測的虛擬 DO 值。

【0060】 運算部 14 自記憶部 16 讀取上次所算出的 MV 值，基於

所算出的虛擬 DO 值與上次算出的 MV 值而算出新的 MV 值，應用於培養模型，而算出新的虛擬 DO 值。運算部 14 於模擬中反覆執行所述運算，並輸出結果。可確認基於 PFC 控制的模擬的結果可藉由利用曲線圖進行可視化而穩定控制。

【0061】 圖 5 表示基於 PFC 控制的模擬的結果的一例。模擬例如進行 8.3 小時（30000 秒）。如圖所示，基於培養模型，藉由模擬再現培養對象物（細胞）經時性地增殖，且伴隨於此，氧消耗量增大的狀態。於通常的 PID 控制時，發生氧流量上升時的過衝或其後的振盪現象。與此相對，PFC 控制於應用於 DO 值的控制時，能夠抑制 PID 控制中所發生的振盪現象，並且於設定值附近穩定地控制 DO 值。

【0062】 DO 值於自初始狀態起經過規定時間後，相對於 3.00 mg/L 的目標值，被穩定地控制為 2.94 mg/L 的值。此表示相對於 0 mg/L 至 10 mg/L 的設定範圍，將控制精度於 0.6% 的滿刻度精度下進行控制。如圖所示，PFC 控制即便於伴隨時間經過而控制對象物增殖、氧消耗量增加時，亦能夠將 DO 值穩定地控制為接近目標值的值。藉由 PFC 控制，能夠優化氧供給量，而防止因向培養液中過度供給氧而產生發泡的情況。

【0063】 圖 6 表示於運算裝置 10 中所執行的基於 PFC 控制的模擬的各步驟。以下所示的 PFC 控制於模擬中執行，並且亦於實際的控制對象培養槽 20 的控制中執行。實施形態的 PFC 控制是假定控制對象（DO 值）暫時延遲響應，預測控制對象（DO 值）的動

向，以進行穩定的動作的方式反覆進行氧供給量(MV 值)的算出，而將參數最佳化。於控制對象培養槽 20 的 DO 控制中，例如，採用「積分＋一階延遲停滯時間製程」用的 PFC 控制的計算式。實施形態的 PFC 控制如以下所示，經時性地反覆算出氧供給量(MV 值)。

【0064】 運算部 14 於基於 PFC 控制的氧供給量(MV 值)的算出中，於第一週期的計算時，獲得利用任意參數所設定的資料以作為 MV 值的初始值，於存在 1 週期前的 MV 值時，獲得 1 週期前的 MV 值的資料(步驟 S100)。運算部 14 將 MV 值的初始值輸入培養模型，算出控制對象培養槽 20 中的虛擬的 DO 值(參照圖 4)，並且基於 PFC 控制，算出相對於虛擬的 DO 值的氧供給量(MV 值)作為計算 MV 值(步驟 S102)。所算出的計算 MV 值存在如下情形：於 PFC 控制剛啟動後、或發生干擾時不穩定，與 1 週期前的 MV 值相比過度增大、或過度減少。

【0065】 因此，運算部 14 並不直接輸出計算 MV 值，而將作為能夠任意設定的參數的 MV 上限值(=MVmax)與計算 MV 值進行比較，判定計算 MV 值是否大於 MV 上限值(步驟 S104)。運算部 14 於計算 MV 值大於 MV 上限值時，輸出 MV 上限值作為輸出 MV 值(步驟 S106)。運算部 14 於計算 MV 值為 MV 上限值以下時(步驟 S104：否)，將計算 MV 值與作為能夠任意設定的參數的 MV 下限值(=MVmin)進行比較，判定計算 MV 值是否未滿 MV 下限值(步驟 S108)。

【0066】 運算部 14 於計算 MV 值未滿 MV 下限值時(步驟 S108: 是), 輸出 MV 下限值作為輸出 MV 值(步驟 S110)。運算部 14 於計算 MV 值為 MV 下限值以上時(步驟 S108: 否), 輸出計算 MV 值作為輸出 MV 值(步驟 S112)。運算部 14 將所輸出的輸出 MV 值與 1 週期前的 MV 值的差量、和能夠任意設定的參數 DMV 進行比較, 判定差量是否大於 DMV(步驟 S114)。

【0067】 運算部 14 於輸出 MV 值與 1 週期前的 MV 值的差量大於 DMV 時(步驟 S114: 是), 將輸出 MV 值加上(或減去) DMV 所得的值作為本週期的 MV 值而輸出(步驟 S116)。運算部 14 於輸出 MV 值與 1 週期前的 MV 值的差量為 DMV 以下時(步驟 S114: 否), 將輸出 MV 值作為本週期的 MV 值而輸出(步驟 S118)。運算部 14 將所輸出的本週期的 MV 值作為 1 週期前的 MV 值儲存於定序器內的記憶體中, 用於下一週期的 PFC 控制計算式(步驟 S120)。運算部 14 將處理返回步驟 S100, 反覆執行所述模擬的步驟, 而累積經時性的模擬資料(參照圖 5)。

【0068】 所累積的模擬結果於運算裝置 10 中輸出至曲線圖而被可視化、驗證。於運算裝置 10 中, 驗證模擬結果, 基於根據 PFC 控制所控制的 MV 值與控制對象培養槽 20 中所檢測的虛擬的 DO 值的關係, 以穩定地控制虛擬的 DO 值的方式適當調整基於 PFC 控制的參數。於實際的控制對象培養槽 20 經施工後將運算裝置 10 中經調整的參數輸入至控制裝置 30, 於控制對象培養槽 20 中實際對培養對象物進行培養並進行驗證。

【0069】 於控制裝置 30 安裝執行 PFC 控制的程式。將經調整的參數輸入至控制裝置 30。控制裝置 30 被輸入參數後，於實際的控制對象培養槽 20 中，基於應用參數的 PFC 控制，對向控制對象培養槽 20 內釋放微細氣泡的噴霧器 22A 進行控制，而控制氧供給量 (MV 值)。控制裝置 30 基於由檢測部 21 所檢測到的 DO 值，控制噴霧器 22A 而調整氧供給量 (MV 值)，將控制對象培養槽 20 中的 DO 值調整為預先設定的設定值。檢測結果於驗證期間記憶於記憶部 36 中。

【0070】 將所累積的實驗結果輸入運算裝置 10。運算裝置 10 將實驗結果輸出至曲線圖而將其可視化。於運算裝置 10 中，驗證實驗結果，基於根據 PFC 控制所控制的 MV 值與控制對象培養槽 20 中所檢測的實際的 DO 值的關係，以穩定地控制實際的 DO 值的方式，再次微調基於 PFC 控制的參數。

【0071】 根據培養系統 1，藉由將 PFC 控制應用於培養對象物的培養，與接通/斷開控制等現有的控制方式相比，能夠於控制對象培養槽 20 中穩定且連續地供給氧。根據培養系統 1，藉由相對於細胞或微生物的增加所伴隨的氧消耗量的增加而逐漸增加氧供給量，能夠於 DO 值不發生振盪的情況下於設定值附近高精度地控制。

【0072】 根據培養系統 1，能夠以細胞所需的最小限度的量供給氧供給量，而能夠抑制氧供給引起的培養槽內的起泡。具體而言，為了使氧高效地溶入培養液中，較佳為以微氣泡等微細氣泡的狀態

態供給氧。例如，於本實施形態中，以氣泡直徑為 $0.5 \mu\text{m}$ ~ 數 $100 \mu\text{m}$ 的微細氣泡的狀態自噴霧器供給氧。然而，將氧設為微細氣泡容易導致起泡。因此，更重要的是以所需最低限度的量供給微細氣泡的氧。根據培養系統 1，藉由使用 PFC 控制，能夠高精度地調整氧供給量（僅供給所需量），因此即便以微細氣泡的狀態供給氧亦能夠抑制起泡。而且，伴隨於此，亦能夠抑制氧消耗量。根據培養系統 1，藉由抑制起泡，於使用微載體的細胞培養中亦能夠避免微載體捲入泡中。

【0073】 根據培養系統 1，能夠基於自實驗室級的小規模的培養槽 2 所獲得的培養資料鑑定培養模型。根據培養系統 1，藉由於運算裝置 10 中執行基於 PFC 控制的對培養對象物進行培養的模擬，能夠離線研究控制參數。根據培養系統 1，能夠基於模擬中所獲得的參數而於實際的培養中高精度地進行控制。根據培養系統 1，不需要於大規模的控制對象培養槽 20 中進行實驗，而能夠大幅降低實際對培養對象物進行培養之前的成本。

【0074】 根據培養系統 1，不論培養槽的規模或控制方法如何，均能夠基於培養資料鑑定培養模型，而執行模擬。根據培養系統 1，能夠設計擴大當前運轉中的控制對象培養槽 20 的規模的其他培養槽（第三培養槽）。即，根據培養系統 1，能夠基於第二培養槽中對培養對象物進行培養所獲得的培養資料，執行擴大第二培養槽的第三培養槽中的模擬，並基於模擬結果對第三培養槽的性能進行評估。於所述情形時，第三培養槽不限於與第二培養槽相同的規

模，可於任意規模中設定。

【0075】 上述運算裝置 10 的結構要素中，一部分或全部例如藉由中央處理單元（Central Processing Unit，CPU）等硬體處理器執行程式（軟體）而實現。該些結構要素中的一部分或全部可藉由大型積體電路（Large Scale Integration，LSI）或特殊應用積體電路（Application Specific Integrated Circuit，ASIC）、現場可程式閘陣列（Field-Programmable Gate Array，FPGA）、圖形處理單元（Graphics Processing Unit，GPU）等硬體（電路部，包括電路系統（circuitry））實現，亦可藉由軟體與硬體的協同動作而實現。

【0076】 程式可預先儲存於 HDD（Hard Disk Drive）、SSD、快閃記憶體等記憶裝置中，亦可藉由儲存於數位多功能光碟（digital versatile disc，DVD）、唯讀光碟（compact disc-read only memory，CD-ROM）、快閃記憶體等能夠拆裝的非暫態的記憶媒體，並將記憶媒體安裝於驅動器裝置而安裝。而且，亦可藉由通訊線路將所述電腦程式發送至電腦，並由接收該發送的電腦執行該程式。

【0077】 以上，已使用實施形態對用以實施本發明的形態進行了說明，但本發明並不受此種實施形態任何限定，可於不脫離本發明的要旨的範圍內施加各種變形及置換。例如，運算部 14 可不僅基於 PFC 控制，而且亦基於其他培養控制方法執行模擬，並且對控制對象培養槽 20 進行控制。運算部 14 亦可基於培養資料進行機械學習，基於學習結果執行模擬，並且對控制對象培養槽 20 進行控制。

【0078】 控制裝置 30 可控制多個控制對象培養槽 20。運算裝置 10 可整合性地自多個培養槽 2 或多個控制對象培養槽 20 獲得培養資料。運算裝置 10 可整合性地執行針對多個控制對象培養槽 20 的多個模擬。運算裝置 10 可基於經過使控制對象培養槽 20 運轉的規定的期間後等的規定的時間點所記錄的培養資料，適當執行模擬，而對 PFC 控制所使用的參數進行調整。控制裝置 30 可與現有的控制對象培養槽 20 的控制裝置置換。

【符號說明】

【0079】

- 1:培養系統
- 2:培養槽
- 3、21:檢測部
- 4、22:DO 調整裝置
- 10:運算裝置
- 12:獲得部
- 14:運算部
- 16、36:記憶部
- 20:控制對象培養槽
- 21A:DO 計
- 22A:噴霧器
- 30:控制裝置
- 32:輸入輸出部

34:控制部

D:培養資料

M:培養模型

W:網路

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種運算裝置，包括：

運算部，獲得表示於貯存於對培養對象物進行培養的第一培養槽中的培養液中所檢測到的溶存氧量值與藉由任意的控制方法所控制的氧供給量的關係的經時性的培養資料，基於所述培養資料，對表示伴隨於經時性增加的所述培養對象物而增加或減少的所述氧供給量與所述溶存氧量值的關係的培養模型進行鑑定，使用在所述培養模型及第二培養槽中基於所述氧供給量培養所述培養對象物的培養控制方法，虛擬地執行於所述第二培養槽中控制所述氧供給量以將所述第二培養槽內的溶存氧量值保持為預先設定的設定值及培養所述培養對象物的模擬，並基於模擬結果算出於所述培養控制方法中為了控制所述氧供給量及/或所述溶存氧量值所使用的參數。

【請求項2】 如請求項1所述的運算裝置，其中

所述運算部對若輸入所述氧供給量則於規定時間後算出藉由一階延遲響應所檢測的所述溶存氧量值的所述培養模型進行鑑定，反覆執行以根據伴隨所述培養對象物的虛擬的增減而增減的氧消耗量來使所述第二培養槽內所需的氧供給量增減的方式進行控制，並且控制所述氧供給量以將所述第二培養槽內的溶存氧量值保持為預先設定的設定值的所述模擬，基於虛擬地根據所述培養控制方法所控制的所述氧供給量與所述第二培養槽中所檢測的所述溶存氧量值的關係，對所述參數進行調整。

【請求項3】 一種控制裝置，其安裝有執行如請求項 1 或請求項 2 所述的所述運算裝置中的所述培養控制方法的程式，

所述控制裝置包括控制部，所述控制部於被輸入所述參數後，於實際的所述第二培養槽中，基於應用所述參數的所述培養控制方法控制所述氧供給量，將所述第二培養槽中的所述溶存氧量值調整為預先設定的設定值。

【請求項4】 如請求項 3 所述的控制裝置，其中

所述控制部控制向所述第二培養槽內釋放出微細氣泡的噴霧器而調整所述氧供給量。

【請求項5】 一種培養系統，包括：

如請求項 1 或請求項 2 所述的所述運算裝置；

如請求項 3 或請求項 4 所述的所述控制裝置；

所述第二培養槽；以及

噴霧器，設置於所述第二培養槽內，釋放由所述控制裝置所控制的微細氣泡。

【請求項6】 如請求項 5 所述的培養系統，其中

所述培養控制方法為預測函數控制。

【請求項7】 一種培養系統的設計方法，包括：

獲得表示在貯存於對培養對象物進行培養的第一培養槽中的培養液中所檢測到的溶存氧量值與藉由任意的控制方法所控制的氧供給量的關係的經時性的培養資料的步驟；

基於所述培養資料，對表示伴隨於經時性增加的所述培養對

象物而增加或減少的所述氧供給量與溶存氧量值的關係的培養模型進行鑑定的步驟；以及

使用安裝有執行於第二培養槽中基於所述氧供給量培養所述培養對象物的培養控制方法的程式的運算裝置，基於所述培養模型及所述培養控制方法，虛擬地執行於所述第二培養槽中控制所述氧供給量以將所述第二培養槽內的溶存氧量值保持為預先設定的設定值及培養所述培養對象物的模擬，並基於模擬結果算出於所述培養控制方法中為了控制所述氧供給量及/或所述溶存氧量值所使用的參數的步驟。

【請求項8】 如請求項 7 所述的培養系統的設計方法，包括：

使用所述運算裝置對若輸入所述氧供給量則於規定時間後算出藉由一階延遲響應所檢測的所述溶存氧量值的所述培養模型進行鑑定，反覆執行以根據伴隨所述培養對象物的虛擬的增減而增減的氧消耗量來使所述第二培養槽內所需的氧供給量增減的方式進行控制，並且控制所述氧供給量以將所述第二培養槽內的溶存氧量值保持為預先設定的設定值的所述模擬，基於虛擬地根據所述培養控制方法所控制的所述氧供給量與所述第二培養槽中所檢測的溶存氧量值的關係，調整所述參數的步驟。

【請求項9】 如請求項 8 所述的培養系統的設計方法，包括：

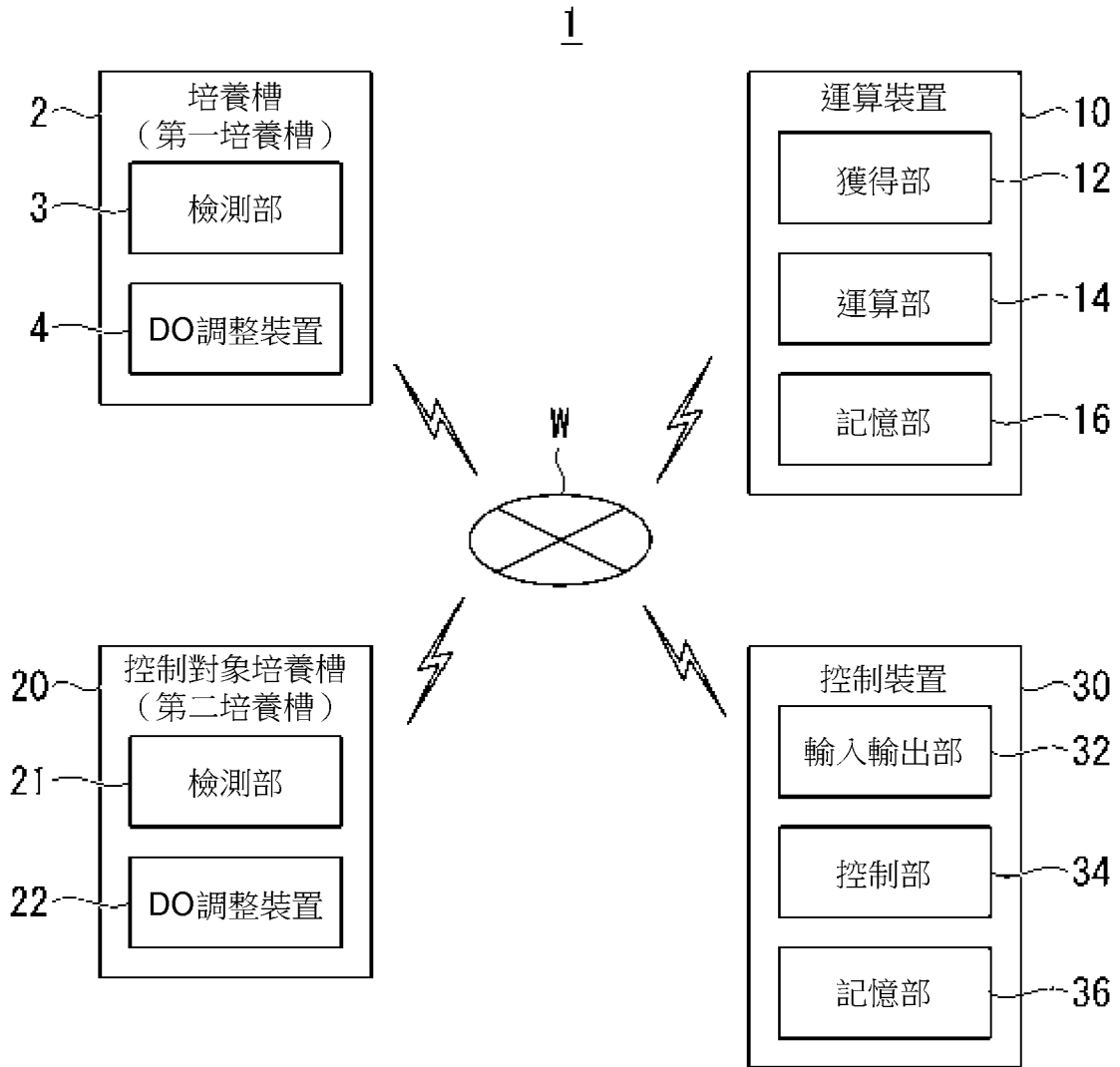
向安裝有執行所述培養控制方法的程式的控制裝置輸入所述參數的步驟；以及

於實際的所述第二培養槽中，使用所述控制裝置，基於應用

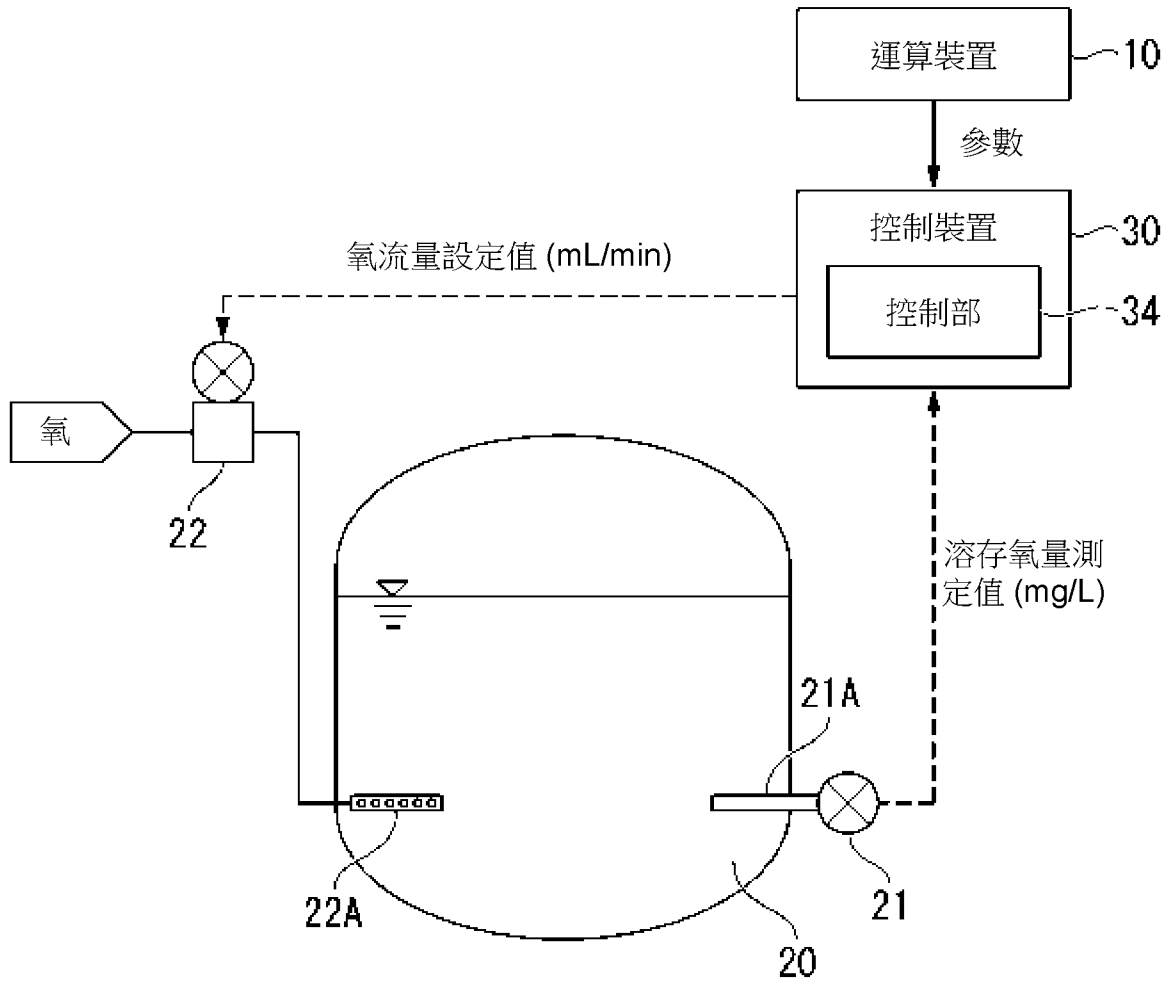
112-08-25

所述參數的所述培養控制方法控制所述氧供給量，將所述第二培養槽中的所述溶存氧量值調整為預先設定的設定值的步驟。

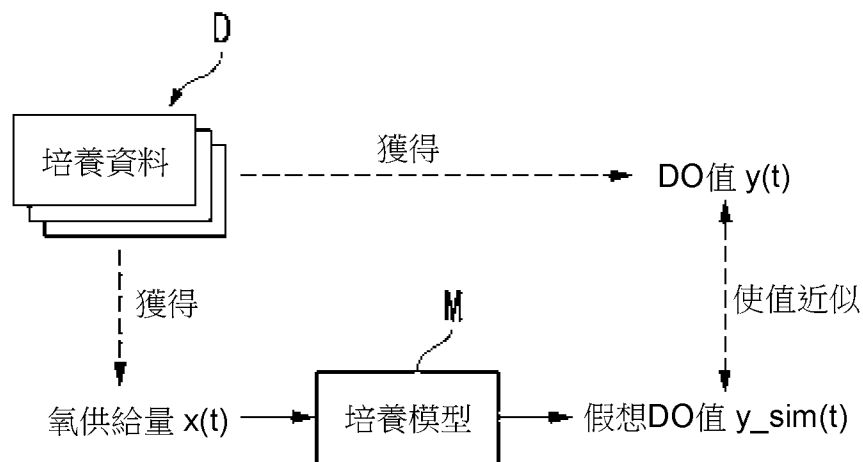
【發明圖式】



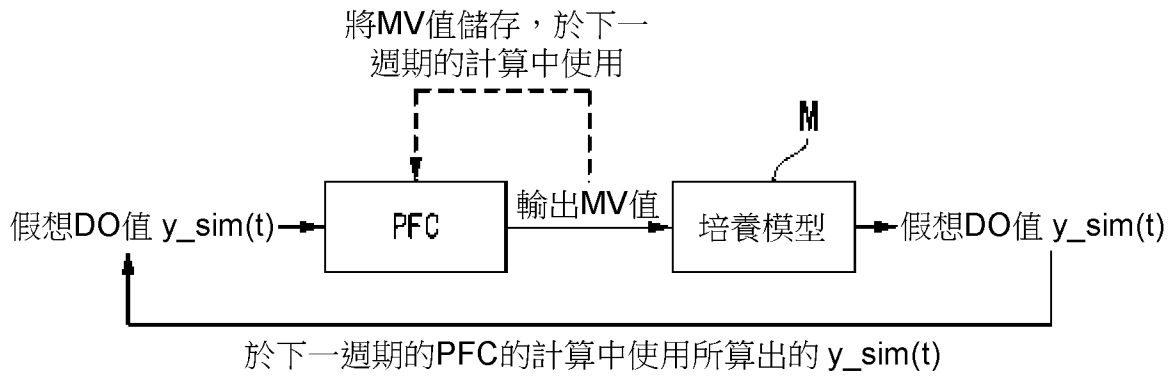
【圖1】



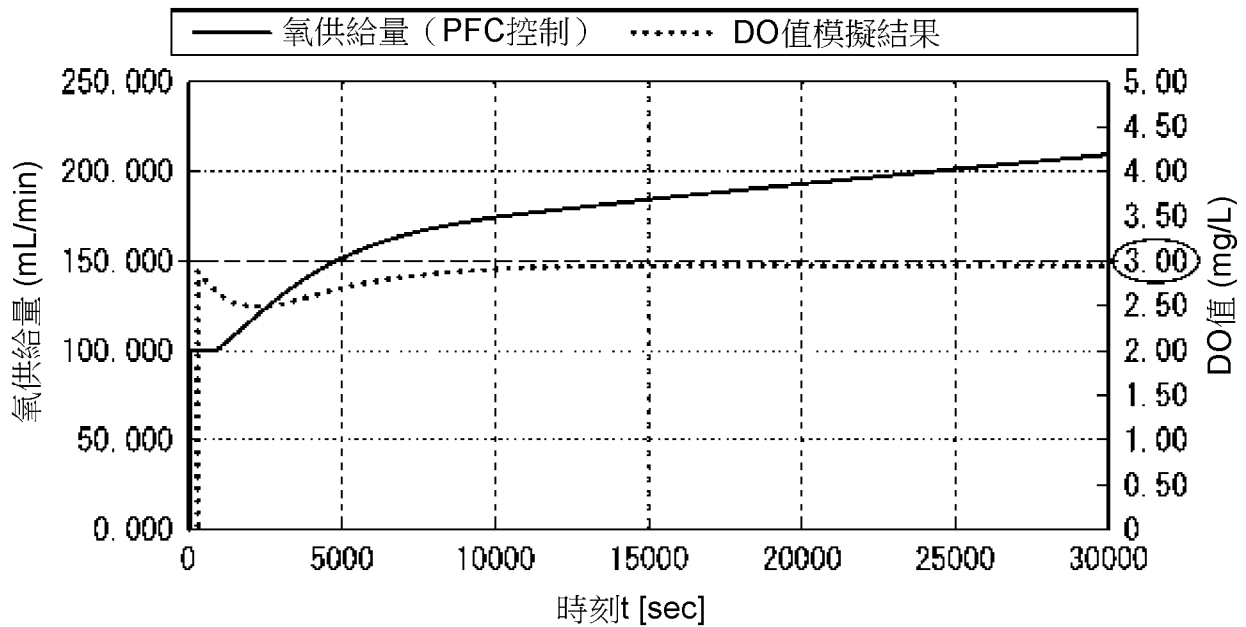
【圖2】



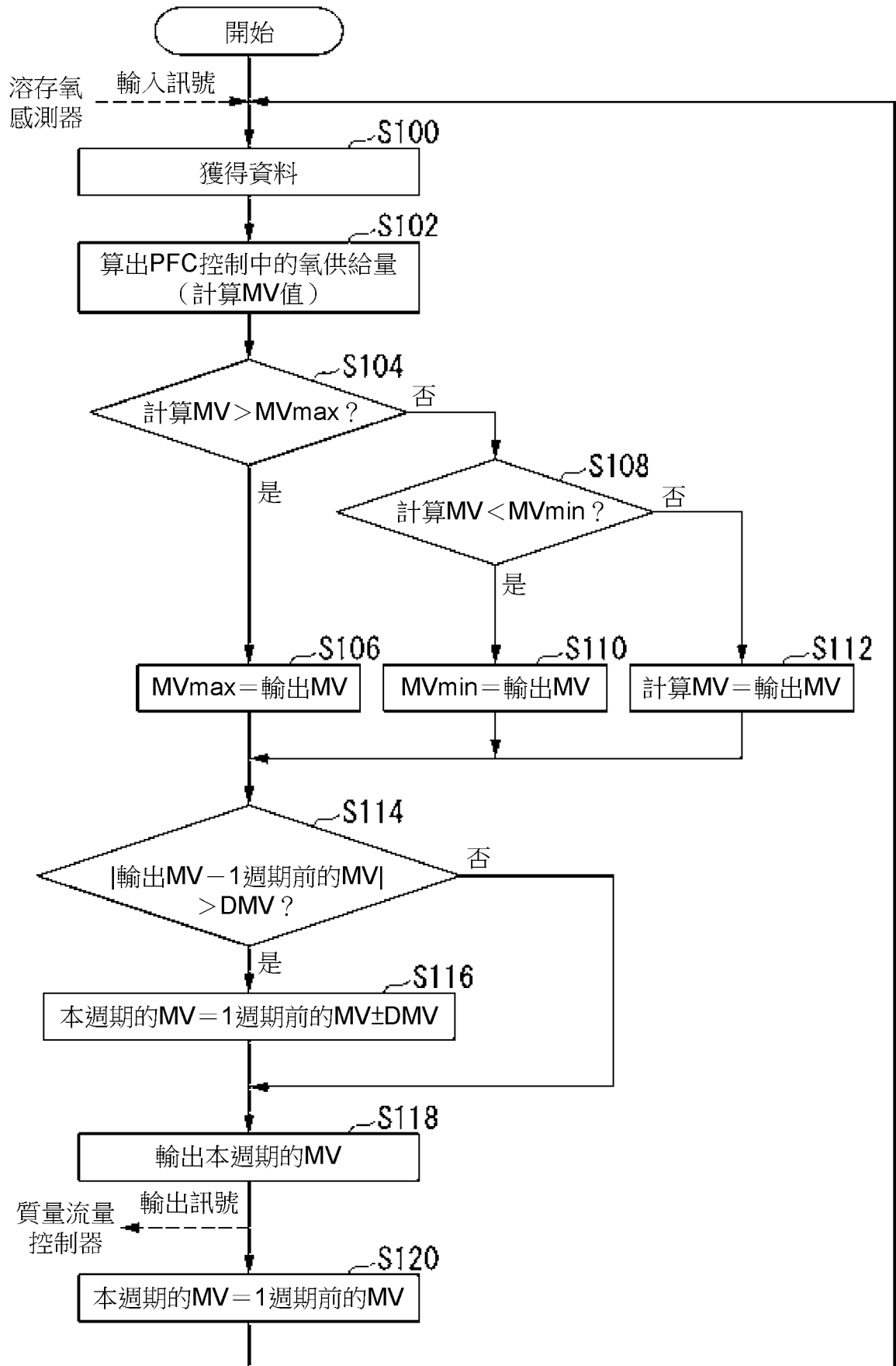
【圖3】



【圖4】



【圖5】



【圖6】