

抗生素生产过程计算机集成控制

王树青, 张泉灵, 陈琦

(浙江大学工业控制技术国家重点实验室, 杭州, 310027)

[摘要] 开展抗生素生产过程综合自动化的研究是集生产过程信息、市场信息、管理信息和实验室分析数据等为一体, 由计算机进行信息处理, 建立有关模型进行优化调控. 文章论述了计算机集成控制中的一些关键问题, 如数据条理、数据挖掘、优化操作与控制以及生产过程优化管理等, 从而提高抗生素和其它生物发酵的生产技术水平和经济效益.

[关键词] 抗生素生产; 计算机集成控制; 管理控制一体化

[中图分类号] TQ465; TP273.5; [文献标识码] A; [文章编号] 1008-1925(2001)01-0001-05

抗生素工业是技术密集型的产业, 涉及微生物学、生物化学、生化工程、自动检测和自动控制技术等. 随着发酵工业的发展, 抗生素生产规模越来越大, 发酵罐体积从几十立方米变成几百立方米, 这就越来越依赖于发酵过程的自动检测、自动控制和计算机优化控制.

由于抗生素发酵生产是典型的微生物次级代谢过程, 生物反应机理复杂, 各种参数互相关联. 同时, 又是时变、非线性和不确定的生产过程, 操作和控制稍有不当, 就将严重影响发酵生产水平. 具体表现在不同发酵罐和不同罐批的产率不稳定, 有时好, 有时差. 究其原因, 除了菌种因素之外, 主要是生产过程的调控问题. 由于不能及时把发酵过程的信息集中处理, 如原材料性质改变、实验室数据的及时分析和利用等, 无法即刻对众多发酵罐进行合理的调控以及优化决策调度, 从而影响整个生产水平.

开展抗生素生产过程综合自动化的研究, 可以集生产过程信息、市场信息、管理信息和实验室分析数据等为一体, 由计算机进行信息处理, 建立有关模型, 进行优化调控, 从而提高生产水平和效益. 这样的综合自动化系统和软件不仅可以在抗生素工厂的生产过程中推广应用, 也可在其他生物发酵过程中应用, 从而提高抗生素和其他生物发酵的生产技术水平和经济效益.

最近 10 年, 随着生物工程技术的迅速发展, 以生化反应为核心的发酵工业引起工业界和科技界的广泛重视, 例如对青霉素的生产过程模型化和计算机优化控制已做了许多研究工作. 随着计算机技术、通讯网络技术、现代控制技术以及生物工程技术等在青霉素生产过程中应用所取得的成功, 进行抗生素生产过程综合自动化的研究与开发已成为必然的趋势, 同时也将进一步提高抗生素生产的经济效益和社会效益.

1 抗生素工厂生产过程综合自动控制系统

抗生素工厂生产过程综合自动化系统, 是将生产过程的计算机控制(DCS)、信息管理系统(MIS)和生产调度系统(PSS)等有关信息系统集成在一起, 然后达到生产过程管理控制一体化, 实现优化控制与优化管理的目的. 整个系统结构如图 1 所示.

收稿日期: 1999-12-23

作者简介: 王树青, 1939-, 浙江大学教授, 博士生导师, 主要从事计算机集成控制等方面的研究.

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

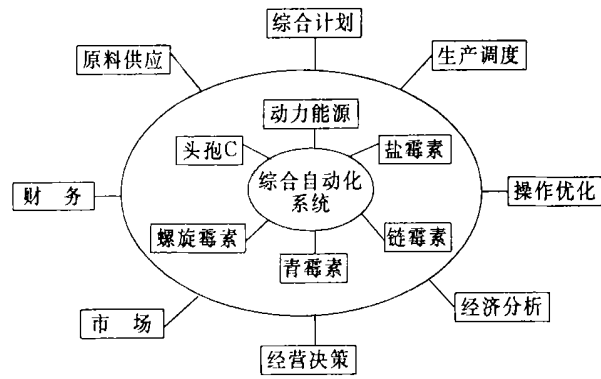


图1 抗生素工厂综合自动化系统

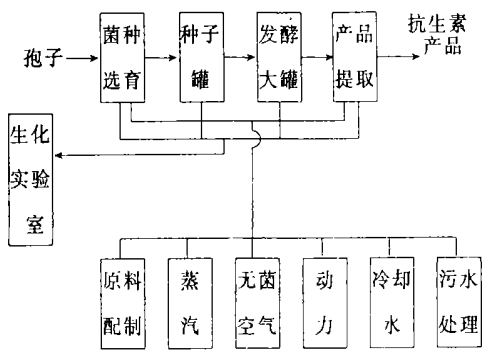


图2 抗生素生产过程

抗生素生产过程包括原料配制、菌种培育、大罐发酵、产品提取与精制, 以及无菌空气及动力等部分, 其生产过程如图 2 所示.

2 抗生素生产过程综合自动化的核心技术

根据抗生素生产过程综合自动化的要求, 其核心技术包括 4 个方面.

2.1 抗生素工厂生产过程信息管理系统开发

以生产、管理为主体, 构成抗生素生产过程的主要信息源, 体现生产过程与管理信息是其基本活动过程, 并建立与之相适应的决策调度支持系统, 辅助工厂领导进行生产调度、经营与管理.

实现全过程管理信息的计算机化, 将抗生素生产过程中生成的各种信息, 如菌种活性、原料性质、生化实验室分析数据、实时生产信息以及生产计划、能源动力及无菌空气情况, 输入计算机系统, 进行优化管理, 使信息规范化和有效利用. 建立相应的信息管理子系统, 满足信息的录入、统计、查询、输出、调用等基本要求, 实现信息共享.

充分利用通用的专项信息管理软件, 以缩短软件开发周期, 满足实际生产过程的要求. 同时, 要考虑实时生产的需求, 信息要有实时性, 以便用于指导生产和控制工业生产过程.

2.2 数据治理

随着自动控制和计算机技术的不断发展, 许多工业生产过程已经将计算机应用于大量的数据采集、过程控制、操作优化、性能评价等方面. 准确的工业生产过程数据将为监控、优化、计划调度及决策分析奠定坚实的基础. 因为工业生产实际测量到的数据不可避免地会有误差, 例如流量测量仪表、贮罐仪表, 都存在着测量误差, 而且误差通过相乘运算, 将会传递给别的数据. 通常情况下, 误差是均值为零的随机性误差, 但有时其中还会含有均值不为零的非随机性误差, 例如仪表出现故障、历史数据不完整、以及人为操作失误等. 这种误差称为显著误差 (gross error). 正是由于这些误差的存在, 使得测量数据在多数情况下不能够满足对应过程单元的物料、能量平衡及其他约束关系. 因此, 在采用测量数据进行实验分析、生产计算、参数估计、模型仿真等工作之前, 必须先进行误差的去除, 以获得工业生产过程准确的数据. 此外, 对于一些未测量项目, 要通过已有测量数据进行合理的参数估计.

2.3 数据挖掘

数据挖掘是指从数据库或各种数据集中提取人们感兴趣的知识. 这些知识是隐含的、事先

未知的潜在有用信息, 提取的信息可表示成各种规则、规律、模型或模式等. 抗生素生产过程计算机集成系统提供的实时数据和管理信息, 为数据挖掘提供了充足的资源, 从而可进行多方面的数据挖掘.

2.3.1 抗生素发酵过程参数与状态的估计

抗生素发酵过程所发生的各种生化反应彼此都紧密相关, 形成一个极其复杂的反应网络. 这种复杂性使人们难以在产物与原料之间建立严格的化学反应变量关系, 而且这些生化反应的中间产物不易测定, 反应过程中的转换系统与动力学常数往往是未知的. 鉴于上述原因, 抗生素发酵过程的数学模型通常仅描述系统的宏观生化反应特性. 在模型中, 关键的发酵状态, 即菌浓度 X , 基质浓度 S 和产品浓度 P , 至今都不能在线测量, 其中模型中的参数 μ_x, K_{sx}, Y_p 等也不知道, 只有应用计算机和有关模型利用在线可测变量, 来估计模型中的有关参数和状态变量. 例如利用氧利用率 R_{O_2} (OUR), 二氧化碳释放率 R_{CO_2} (CER) 和呼吸商 R_Q 来估计生物比生长速率 μ_x ; 物质饱和常数 K_s 和产物形成产率系数 Y_p 等. 大量的工业生产数据, 为求取这些参数提供了条件和依据.

2.3.2 发酵过程阶段辨识

抗生素发酵具有明显的分段特点, 发酵时期主要是以菌体的生产状况来划分的. 各种过程的划分有所不同, 但大体上分为菌体延缓期、对数生长期、稳定期和衰老期. 抗生素发酵时期若按代谢划分则分为菌体生产、抗生素合成和菌体自溶 3 个阶段.

(1) 发酵培养基接种后, 产生菌在合适的环境中经过短时间的适应, 即开始生长和繁殖, 一直达到菌体的临界浓度. 这个阶段的代谢变化, 主要是碳源(包括糖类和脂肪等)和氮源的分解代谢, 以及菌体细胞物质的合成代谢, 而且两者的代谢有机地联系在一起. 碳源、氮源和磷酸盐等营养物质不断被消耗, 新菌体不断合成. 随着菌体浓度的不断增加, 摄氧率不断增大, 溶氧水平不断降低. 当菌浓达到临界浓度时, 摄氧率达到最大, 溶氧浓度降到最低. 当营养物质如碳源、氮源和磷酸盐的消耗达到一定程度, 菌体生长达到一定浓度, 或者溶解氧的供应下降到某一水平, 成为限制因素时, 菌体生长速度减慢; 同时, 由于菌体的某些中间代谢产物的迅速积累, 原有的酶活力下降或消失以及出现与抗生素合成有关的新酶等原因, 导致生理阶段的转变, 发酵就从菌体生长阶段转入抗生素合成阶段. 在整个发酵过程, 菌体浓度不能超过最大菌体浓度, 否则就会出现氧抑制, 从而影响产物的形成. 菌体生长阶段, 一般又称为发酵前期.

(2) 抗生素阶段主要合成抗生素, 抗生素的生长速率达到最大, 并一直维持到抗生素合成能力衰微. 在这个阶段, 菌体质量有所增加, 但生产菌的呼吸强度一般无显著变化. 这个阶段的代谢变化, 以碳源和氮源的分解代谢和抗生素的合成代谢为主, 且两者的代谢途径有机地联系在一起, 碳源和氮源不断地被消耗, 抗生素不断地产生, 此外, 尚有合成菌体细胞物质的代谢存在, 但不是主要的. 由于存在着抗生素合成和菌体合成两条不同的代谢途径, 因此需要严格控制发酵条件, 以利抗生素合成. 一般在这个阶段, 发酵液中碳源和氮源等营养物质必须控制在一定范围内, 才有利于抗生素合成; 如果这些营养物质过多, 则促进菌体生长而抑制抗生素合成; 如果这些营养物质过少, 则菌体容易衰老, 抗生素合成能力衰退, 对生产不利. 除了基质浓度外, 发酵液的 pH、发酵温度和溶解氧浓度等都会影响发酵过程中的代谢变化, 从而影响抗生素产量, 故必须予以严格控制. 抗生素合成阶段, 一般又称为发酵期.

(3) 随着发酵的进行, 菌体衰老, 细胞开始自溶, 合成抗生素的能力衰退, 抗生素的生产速率下降, 氨基氮增加, pH 上升, 此时发酵结束. 否则不仅会使抗生素受到破坏, 而且还会给发

酵液的提炼带来困难. 菌体自溶阶段, 一般又称为菌体自溶期或发酵后期.

2.3.3 抗生素发酵过程优化补料控制策略

在抗生素发酵过程补料最优化领域, 存在两种方法: 一种是针对各种抗生素的发酵过程动力学模型, 以最终产物产量为最优指标, 采用种种优化算法求取最佳补料曲线, 并以此指导实际生产过程. 另一种则是根据抗生素发酵工艺及微生物生理, 在实际生产过程中摸索出一种合适的补料方法. 尽管后者求出的是一条次优化补料曲线, 但在实际生产过程中, 采用后者的补料曲线补料所得的产量将高于采用前者的补料曲线补料所得的产量. 其原因是很明显的: 因为迄今为止还没有一种模型能准确地描述实际的抗生素生产过程. 在抗生素生产过程中存在许多因子, 这些限制因子有的来源于抗生素生产设备, 有的来自于抗生素产生菌本身的机理限制. 而许多限制因子在目前用于优化的抗生素发酵过程动力学模型中是无法体现的. 这种情况导致了用模型求出的最优化补料曲线与实际生产过程的最优补料曲线间的较大差异. 因此, 只有把抗生素发酵过程的工艺经验与基于抗生素发酵动力学模型的优化工作相结合, 才能使求出的最优补料轨线具有较强的实际意义.

目前抗生素发酵过程大多采用半连续的方式, 在发酵过程中不断向罐中流加葡萄糖、氨氮、磷酸盐等营养物质. 要想充分发挥抗生素菌的最大生物能力, 必须使碳、氮、磷、硫和前体的比吸收率都处于一个最佳值; 要达到这一目的, 必须控制各种关键营养物质和前体的补料率, 以满足细胞代谢的需求. 然而, 在各批发酵过程中, 由于基础料来源的差异、各批菌种的特性受种子罐培养情况的影响而有所不同. 因此, 同样按照一条固定的加糖率轨线加糖, 有的可能获得高产, 有的却不能令人满意. 所以, 国内外许多学者都试图能建立一种自适应补糖的策略, 根据发酵过程中菌丝代谢的需要补充碳源.

传统的发酵工业操作方式是开环的, 凭经验补加营养物料和前体. 具有经验的操作者, 通过实用过程的经验和生产过程的信息, 随时调整补料策略, 使得微生物的生长代谢沿着理想的轨迹进行. 尽管对发酵过程的环境参数, 如 pH 、发酵温度和溶解氧浓度 D_{O_2} 都可以控制得很好, 但是由于微生物生长过程动态是高度的非线性性和时变性, 关键变量, 如生物质浓度和产物浓度又不可在线测量, 使发酵过程控制问题变得很复杂.

加强发酵过程的监督和控制是提高发酵效益的重要措施, 最近几年, 人们开始用估计技术来预估生化过程的重要变量如生物质、产物和底物的浓度, 有的用知识库系统 Knowledge-Based System (KBS) 来指导发酵过程的操作; 也有用专家系统、模糊控制的方法, 提高发酵过程的自动化监控水平. 尤其是近年, 神经网络已成为人工智能控制最重要的研究领域, 因为它具有学习功能, 能处理有噪声的数据和具有非线性特性, 因此在生化工程中这种方法成为很有前途的技术工具之一.

大多数工业发酵过程控制策略都是基于离线分析的信息, 通常包括从发酵液中定时取样和实验室分析. 操作者根据这些信息调整发酵条件, 但若以这样的方法搞闭环控制, 则存在一定的困难. 由于离线取样分析, 既要花钱建立实验室和购置相应的仪器, 而分析仪器一般都很昂贵; 同时, 离线分析总要花费时间, 信息往往都不及时, 操作者根据老信息操作控制, 就不能很好地克服一些扰动, 严重影响发酵的正常进行, 降低了发酵的性能指标. 所以, 现今的发酵工业要求有可靠的、好的、及时的发酵信息, 从而改进发酵生产. 其中 KBS 可在工业生产过程控制中得到很好的应用. 对于生化过程, 这种技术显得特别有用, 因为发酵过程的重要变量都无法在线测量. 如何全面利用发酵过程的各种信息, 例如批报数据、实验室分析数据、配方数

据、各罐批的起始条件等各种原始数据和在线测量的数据, 通过综合分析, 了解真实的生化反应过程, 从而指导操作和控制发酵过程, 具有重要的现实意义.

KBS 作为一个发酵过程的知识库系统, 比较典型的应用是指导发酵过程的操作, 例如补料策略轨迹、有关环境参数的给定、用来检查各种传感器的有效性、以及发酵过程各种事故的检测和诊断等. 为了提高 KBS 对发酵过程的监督, 对环境参数的监视、控制和优化等(包括估计技术), 所有这些都纳入到 KBS 系统中. 另一方面, 从工业生产实际出发, 对多个发酵罐的生产计划调度, 这涉及另一领域的优化, 传统习惯的做法是由有经验的人应用试差的方法设计发酵过程生产计划, 在这一领域中, 应用 KBS 技术具有很大的经济潜力. 为了扩展 KBS 从单元的过程监督操作到整个工厂的监督、调度, 这就要求有更高层次的 KBS 来制定生产计划和进行实时的调度.

2.4 优化管理

生产过程的优化管理是指优化调度以及对生产流程中出现的各种故障及时识别与处理. 在抗生素生产领域, 主要是指车间、工厂乃至全公司生产过程的管理. 其内容主要有 4 个方面:

2.4.1 生化过程能源系统的优化管理

抗生素生产过程需要电、蒸汽, 其消耗约占生产成本的 10%. 及时地进行生产需要与热电厂的协调, 从而达到优化地供应蒸汽和有关能源.

2.4.2 供给空气的合理调配使用

压缩空气是抗生素生产过程的必需“原料”之一, 各个车间、各个发酵罐之间争抢压缩空气是常事. 故应合理调度, 确保生产罐有充足的空气, 防止生产旺盛期缺氧现象的发生.

2.4.3 每个罐批发酵过程的管理

一个罐批生产过程约 10 d, 包括从罐的清洗、消毒、进料、接种及至开始发酵, 生产过程中的通空气、中间补料(包括前体), 以及发酵终了判别到放罐. 整个生产过程中的空气、冷却水、电和原料的消耗统计和管理, 抗生素的产品核算等的及时管理. 一旦发酵结束, 据此马上即可计算出罐批的生产率、生产成本、生产总利润等.

2.4.4 发酵罐群的生产调度管理

在电力、蒸汽和压缩空气等供给量一定的条件下, 如何充分利用发酵罐, 生产出更多的抗生素产品, 是一个很典型的优化规划调度问题.

3 讨论

计算机控制、计算机网络和数据库系统, 是实现抗生素工厂计算机集成控制的物质基础; 计算机集成控制的另一个重要因素是科技人才, 因为计算机系统只是工具, 而怎样用好这些系统, 结合工厂生产实际, 解决生产过程优化管理与控制中的问题, 还要靠长期工作在生产第一线的科技人员.

随着计算机在抗生素工厂的广泛应用, 进行工厂计算机集成管理与控制将是必然的趋势. 21 世纪, 抗生素工厂将从生产过程自动化(PA), 逐步走向管理与控制一体化的工厂综合自动化(FA).

(下转第 12 页)

- [4] Taylor D W. Fundamentals of Soil Mechanics[M]. John Wiley & sons, Inc, 1948
- [5] 黑龙江省土壤普查办公室. 黑龙江土壤[M]. 北京: 农业出版社, 1992
- [6] 江苏省土壤普查办公室. 江苏土壤[M]. 北京: 农业出版社, 1995
- [7] 陈永平, 施明恒. 基于分形理论的多孔介质导热系数的研究[J]. 工程热物理学报, 1999, 20(5): 605 ~ 612
- [8] 陈永平, 施明恒. 基于分形理论的多孔介质渗透率的研究[A]. 中国工程热物理学会传热传质学术会议论文集[C]. 苏州: 1999

The Fractal Theory of Heat and Mass Transfer in Porous Material

Shi Mingheng, Chen Yongpin

(Power Engineering Department of Southeast University, Nanjing, 210096, PRC)

Abstract: This paper makes a preliminary analysis about the fractal theory used in heat and mass transfer in porous material; the calculating equations of infiltration rate and effective heat conductivity coefficient based on the theory are obtained and the fractal model of infiltration and heat conduction in porous material is established.

Key words: porous material; heat and mass transfer; fractal theory

[责任编辑: 刘健]

(上接第 5 页)

[参考文献]

- [1] 王树青, 元英进. 生化过程自动化技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 1999
- [2] 王树青. 生化反应过程模型化及计算机控制[M]. 杭州: 浙江大学出版社, 1998
- [3] 王树青. 发酵过程控制的新进展[J]. 化工自动化及仪表, 1995, 22(4): 3 ~ 10

Computer Integrated Control of Antibiotic Production Process

Wang Shuqing, Zhang Quanling, Chen Qi

(State Key Laboratory of Industrial Control Technology, Zhejiang University, Hangzhou, 310027, PRC)

Abstract: The research on integrated control of antibiotic production process involves manipulating the information about production process, market information, management information and experimental data. The key subjects of computer integrated control are discussed, including data reconciliation, data mining, optimal control and optimal management to improve antibiotic production and fermentation process.

Key words: antibiotic process; computer integrated control; integrated management control

[责任编辑: 刘健]