

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24560936

研究課題名(和文) Quality by Designのためのバッチプロセス制御の高度化

研究課題名(英文) Advanced batch process control for Quality By Design

研究代表者

関 宏也 (Seki, Hiroya)

東京工業大学・資源化学研究所・准教授

研究者番号：70422524

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：医薬品や高機能化学品の多品種・少量生産の形態として重要なバッチ式生産を対象として、製品品質の安定性を向上させるプラント運転手法の研究を行った。冷却晶析プロセスを対象とし、製品結晶に微結晶がまじらないような温度降下法を見出した。温度を単調に下げるだけでなく、途中で上昇させ、微結晶を溶かしながら温度を下げるのが効果的であり、操作開始後、あるタイミングで結晶の出来具合を見て、温度降下法を微修正すれば、さらに高品質な結晶が得られることがわかった。

研究成果の概要(英文)：An advanced batch process control technique, namely scenario based batch process control, has been developed. Seeded batch cooling crystallization process has been chosen as a target process, and minimizing the amount of fines has been set as the control objective. Robust optimal temperature swing operations have been found as a result of PSO (Particle Swarm Optimization) calculations.

The scenario-based control scheme is realized by making a sensor measurement and applying predetermined feedback actions during the batch. For the crystallization process, initial supersaturation is estimated by turbidity measurements and feedback action is made according to the level of the estimated supersaturation. Monte-Carlo simulations have been performed to evaluate the proposed operation.

研究分野：プロセスシステム工学

キーワード：プロセス制御 バッチプロセス 工業晶析 最適化

1. 研究開始当初の背景

Quality by Design (QbD) とは、米国食品医薬品局 (FDA) が今世紀に入ってから提唱した医薬品製造における品質管理に関する考え方である；製品の品質は最終製品について試験を行うことで保証すればよいという従来の考え方 (QbT: Quality by Testing) を脱して、目的の品質のものが確実に製造されるように製造プロセスを設計し、製造プロセスが適切な状態で稼働するようにコントロールすることによって、より積極的に品質を保証すべきであるとしている。

医薬品製造に限らず、現行のバッチ生産プロセスでは、Quality by Testing の考え方が主流である。運転条件を固定して、バッチごとの製品品質のばらつきを抑えようとするのが基本的な考え方であるが、毎回同じ操作を行っているつもりでも、初期条件 (原料組成など) のわずかな変動や未知の外乱因子 (容器の洗浄状態など) の影響で最終品質がばらついてしまう。運転時間が有限であるバッチプロセスでは、コントロールできない初期条件の変動の影響は決して無視できず、品質が管理範囲を逸脱し製品を廃棄せざるを得ない場合もあり、省資源・省エネルギーを推進する上で、バッチプロセスの運転方法には改善の余地が大きい。

一方、QbD (Quality by Design) にもとづくアプローチでは、プロセスの開発・設計段階から品質に影響する因子を洗い出し、品質が保証されるようなプロセスを作り上げていく。運用段階では、初期条件の変動や未知外乱の存在下でも品質を保証するために、センサ情報に基づいたフィードバック制御の適用、すなわち PAT (Process Analytical Technology) の積極的な利用が推奨されている。重要なプロセス変数が計測できない場合は、状態推定を適用することができる；状態推定とは、温度や圧力などの汎用的なセンサの時系列データと物理モデルとから、重要なプロセス変数の値をリアルタイムで推定する技術である。

2. 研究の目的

医薬品や高機能化学品の多品種・少量生産の形態として重要性を増しているバッチ式の生産プロセスを対象として、製品品質の安定性を向上させるプロセス制御系の設計手法の確立を目指す。

現行のバッチプロセスでは、運転条件を固定することにより品質のばらつきを抑制し、最終的に検査により品質を保証している。このような柔軟性に乏しい従来の運転法では、原料組成の変動などの外乱に対して、品質を高度に保証することが難しい。より積極的に

品質を保証しようとする Quality by Design の考え方に沿って、センサ情報を積極的に用いるフィードバック制御手法を開発する。

3. 研究の方法

バッチ冷却晶析プロセスを対象とし、第1原理にもとづく物理モデルを用いた計算機シミュレーションにより研究を進めた。

まず、微結晶の少ない粒径分布を得るための最適な温度プロファイルを PSO (Particle Swarm Optimization) を用いた最適化計算により求めた。さらに、モデル誤差を考慮したロバスト最適な温度プロファイルを同様に PSO により求めた。

つぎに、ロバスト最適な温度プロファイルを用いた運転に関して、バッチ初期の運転データからバッチ開始時の運転条件を推定するソフトセンサを設計した。シミュレーションによる解析により、バッチ開始時の過飽和度の変動が製品品質 (微結晶量) に及ぼす影響が大きいことを見出し、初期過飽和度を推定することとした。濁度計を用いて結晶の2次モーメントが測定できることを想定し、PLS (Partial Least Square) 法を用いてソフトセンサを構築した。

さらに、バッチ開始時の運転条件が変動した場合でも、製品品質 (粒径分布) を保てるような運転の実現を目的としたシナリオベースの制御系を設計した。まず、開始運転条件の変動をその品質への影響にしたがって4つに分類しておく。つぎに、おのおの分類に対して、同様の手法でロバスト最適な温度プロファイルを計算しておく。バッチ開始後、ソフトセンサで開始運転条件を推定し、その結果をもとにあらかじめ計算しておいた最適温度プロファイルを適用する。設計した制御系の性能をモンテカルロシミュレーションにより評価した。

4. 研究成果

4.1 最適温度プロファイル

図1に計算された最適温度プロファイルを示す。結晶の溶解に粒径依存性がある場合、ここで示すような温度スウィングを行うことにより、微結晶量を著しく減らすことができることが明らかとなった。溶解速度の粒径依存性は、流体力学的な考察から、一般的な特性であると考えられる。

図2は、温度スウィングを行った場合と行わなかった場合の粒径分布を比較したものである。温度スウィングを行わない場合 (青破線)、500 μm 以下の微結晶が大量に生じてしているのに対して、温度スウィングを行った場合 (赤、緑) は、微結晶量を著しく低減できることがわかる。

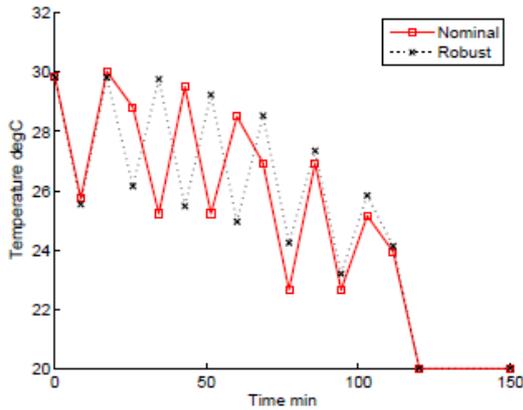


図 1

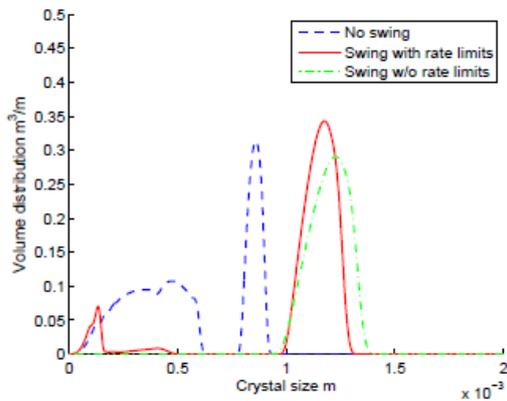


図 2

図 3 に、最適化計算においてモデル変動を考慮した場合としない場合の製品微結晶量の比較を示した。50,000 回のモンテカルロシミュレーションを行い、微結晶量をヒストグラムで示したものである。モデル誤差を考慮した場合の温度プロファイル (Robust optimization) の方が、安定した品質を達成していることがわかる。さらに、モデル誤差を考慮しない温度プロファイル (Nominal optimization) の場合、5 万回中の約 2% の 971 回で結晶の完全溶解が起こり、ロバスト性に問題があることが判明した。一方、モデル誤差を考慮した場合の温度プロファイルでは完全溶解は 1 回もなかった。

バッチ晶析における温度スウィングの有効性は、これまで実験的に示されていたが、本研究において初めてその定量的な最適性が示された。

4.2 ソフトセンサの設計

表 1 は、バッチ開始から 90 秒ごとに濁度計で 2 次モーメントを測定したとき、何個の計測値でバッチ開始時の過飽和度が推定できるかを検討したものである。

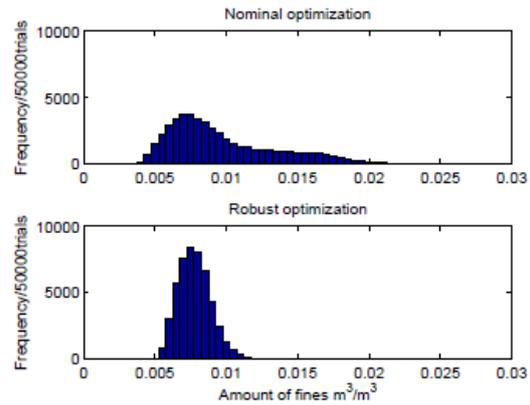


図 3

バッチ開始から 6 回の計測、すなわち、約 10 分後には精度よく初期過飽和度の推定が可能となることがわかった。

4.3 シナリオベース制御系の設計と評価

図 4 に、シナリオベース制御系の概要を示す。初期過飽和度の大きさによって、運転時条件の変動を 4 つにわけ、その各々の場合 (サブスペース) に対して、ロバスト最適な温度プロファイルを計算しておく。ただし、最適化計算におけるモデル誤差範囲は、前述のものとは比べて小さく設定できる。

実際の運用では、バッチ開始後、しばらくは (約 10 分間) 共通の温度プロファイル (fixed trajectory) で運転され、この間にソフトセンサで初期過飽和度を推定する。この過飽和度の推定値に基づいて、あらかじめ計算しておいた温度プロファイル候補から 1 つプロファイルを選択し、実際に使用する。図 5 に計算された温度プロファイル候補を示す。

図 6 に 50,000 回のモンテカルロシミュレーションを行い、設計したシナリオベース制御系の評価を行った結果を示す。バッチ中に 1 回修正動作を行うシナリオベース制御系による運転と修正を全く行わないオープンループのロバスト最適温度プロファイルを用いた運転に関して、製品中の微結晶量の対数をとったものをヒストグラムとして比較したものである。シナリオベース制御により製品品質が向上かつ安定化されていることがわかる。

表 1

No. of measurements	Training batch		Test batch	
	R^2	RMSE	Q^2	RMSE
1	-0.0262	0.0165	-0.0246	0.0171
2	0.9313	0.0043	0.9352	0.0043
3	0.9764	0.0025	0.9746	0.0027
4	0.9924	0.0014	0.9923	0.0015
5	0.9958	0.0011	0.9961	0.0011
6	0.9997	0.00028	0.9997	0.00028

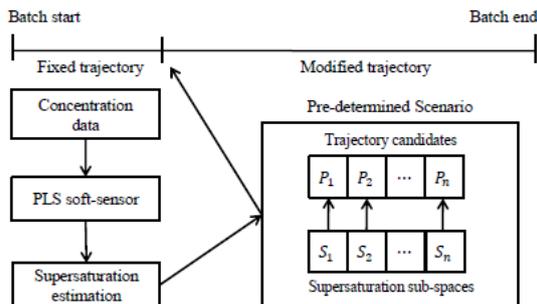


図 4

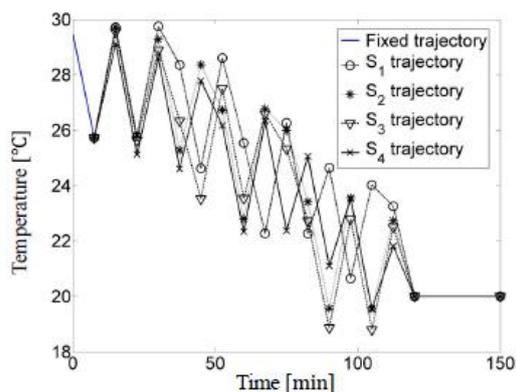


図 5

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

- 1) H. Seki, Y. Su: Robust optimal temperature swing operations for size control of seeded batch cooling crystallization, *Chemical Engineering Science*, (in press), doi:10.1016/j.ces.2014.12.027
- 2) 河合浩史, 関宏也, 北島禎二, 瀧野哲郎, 仲勇治: 医薬品製法のライフサイクルエンジニアリングにおけるシステムズアプローチ, *化学工学論文集*, 40, 194-200(2014)
- 3) H.Kawai, T.Kitajima, T. Fuchino, H. Seki, Y. Naka: Quality assessment support system and its use in pharmaceutical plant operations, *Computers & Chemical Engineering*, 59, 156-163(2013)

〔学会発表〕(計 8 件)

- 1) H. Seki and Y. Su: Robust optimal temperature swing operations for seeded batch crystallization processes, *Int. Symp. Industrial Crystallization (ISIC19)*, Toulouse, Sep. 2014
- 2) Su Ye, 関宏也: バッチ冷却晶析の結晶粒径制御: ロバスト最適な温度操作について, *化学工学会第 46 回秋季大会*, 福岡, 2014 年 9 月
- 3) Y. Su and H. Seki: Robust optimal temperature operation for seeded batch crystallization processes, *5th Int. Symp. Advanced Control of Industrial Processes (ADCONIP 2014)*, 73-78,

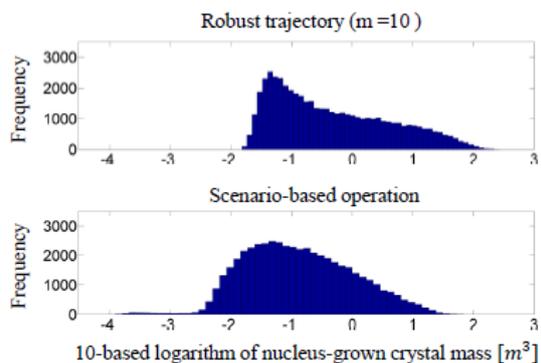


図 6

Hiroshima, May 2014

4) Su Ye, 関宏也: バッチ冷却晶析プロセスにおける温度プロファイルのロバスト最適化, 第 56 回自動制御連合講演会, 新潟, 2013 年 11 月

5) H. Seki: Optimal cooling profiles for seeded batch crystallization with size-dependent kinetics, *9th European Congress of Chemical Engineering (ECCE9)*, Paper No.653, The Hague, April 2013

6) 河合浩史, 北島禎二, 関宏也, 瀧野哲郎, 仲勇治: 医薬品開発業務に関する情報の統合管理フレームワーク, *化学工学会第 78 年会*, 大阪, 2013 年 3 月

7) 山下洋輔, 関宏也: バッチ冷却晶析プロセスの初期状態推定に基づくオンライン温度操作, *化学工学会第 78 年会*, 大阪, 2013 年 3 月

8) H. Kawai, T. Kitajima, T. Fuchino, H. Seki, and Y.Naka: Quality assessment support system and its use in pharmaceutical plant operations, *European Symposium on Computer Aided Process Engineering (ESACPE 22)*, 897-902, London, July 2012

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関宏也 (Seki, Hiroya)
東京工業大学・資源化学研究所・准教授
研究者番号: 70422524