

Understanding MFC Metrology & Calibration

バイオ医薬品プロセスシステムにおける
MFCの性能に影響を与える要因

BROOKS[®]
INSTRUMENT

Beyond Measure

Mass flow controllers

MFCは、流体を高精度に制御することができます。バイオリクターやその他のプロセスシステムに、主にプロセスガスを供給しています。これらのガスを安定的に、信頼性高く、繰り返し供給するためには、4つの重要な要素が必要です。

- MFCの設計の品質と水準
- アプリケーションのセットアップ(特定のプロセスが必要とする流体供給精度の許容レベルをカバーするもの)
- 計測:MFCの精度を試験、測定、確認するために使用される具体的な技術
- 校正チェック:MFCを継続的に校正する仕組み

MFCの技術的特性と性能について幅広く調査し、選択したMFC技術が各操業に固有のプロセス要件を完全に満たすことを分析し確認することが一般的です。

同様に重要なのは、標準器の検査や校正の実施を含む計測が、バイオ医薬品プロセス機器MFCの性能と長期的価値において果たす役割です。

このeBookでは、これらのシステムでMFCがどのように使用され、管理されるかにおける計測の役割について、より深く理解することができます。これには以下が含まれます。

- MFCの精度の要素と校正が重要な理由
- MFC校正用標準器の使用方法和、正しい標準器を選択することが重要な理由
- MFCの校正において「不確かさ」が果たす役割
- 不適切な校正につながる可能性のある要因

計測、標準器、校正が長期的なMFCの性能にどのように影響するか、また、どのようにすれば適切な校正を行うことができるかを理解することは – バイオ医薬品プロセスシステムの成果を維持するために役立ちます

Elements of accuracy

MFCの精度を理解する上で欠かせない要素として、以下の技術的な考え方が挙げられます。

CMC (測定の不確かさ)

CMC(Calibration Measurement and Capability)とは、校正方法がどれだけ「真値」または絶対精度に近いかを示す尺度です。

どのような校正機器や校正方法でも、「真値」を完全に反映することはできません。CMCは、校正システムの構成要素の不正確さと、校正システム使用中の統計的偏差の両方を含みます。

直線性

すべてのMFCは、本質的にある程度の非線形性を持っています。これに対処するため、校正点間のカーブフィッティングが適用されます。

校正時に複数のデータポイントを収集し、与えられた方法論(例:三次または四次の多項式)を用いて最適なカーブフィッティングを行い、校正データ全体に適用します。

繰り返し性

同一条件下で短時間に繰り返し流量測定を行うことができるかを示します。条件を変えずに特定の流量を連続して繰り返し使用した場合、流量測定データの点の分布(CMCの変動を超える)が、MFCの再現性を示します。



Elements of accuracy

再現性

再現性とは、個々の機器がどのような性能を発揮するかを表すものです。再現性とは、機器毎に同じ条件でどれだけ繰り返し流量測定ができるかということです。

ヒステリシス

この要素は、スケールアップからスケールダウンまでの全流量範囲において、MFCが正確に機能することを意味します。例えば、校正の際、流量をゼロからスタートし、1分間に200立方センチメートルの流量を上げるとします。次に、より高い流量から始めて毎分200センチメートルまで減少させ、それぞれの場合に機器が信号を出力する値を確認して記録します。

トータルの精度

これらの要素はそれぞれ、MFCの精度にある程度の不確かさをもたらします。これらの不確かさの合計が、機器の精度です。

MFC calibration: systems, processes & procedures

計測・校正機関では、さまざまな計測技術や適切な校正標準器を利用しています。しかしながら、プロセス機器のエンドユーザーが独自にMFCの校正確認と再校正を行う場合、卓上実験室の研究用バイオリアクター、新しいプロセスのスケールアップ用パイロットプラント、またはフルスケールの生産システムのいずれにおいても、正しく最も信頼できる校正標準器を選択することが極めて重要です。

最も適切な標準器の選択は、プロセスの不確かさの要件を定義することから始まります。流量測定の不確かさは、体系的な誤差による不確かさと、ランダムな変動による不確かさの組み合わせです。これを解決するために、現在行われている測定値を国家標準の測定値と比較することは理にかなっていません。

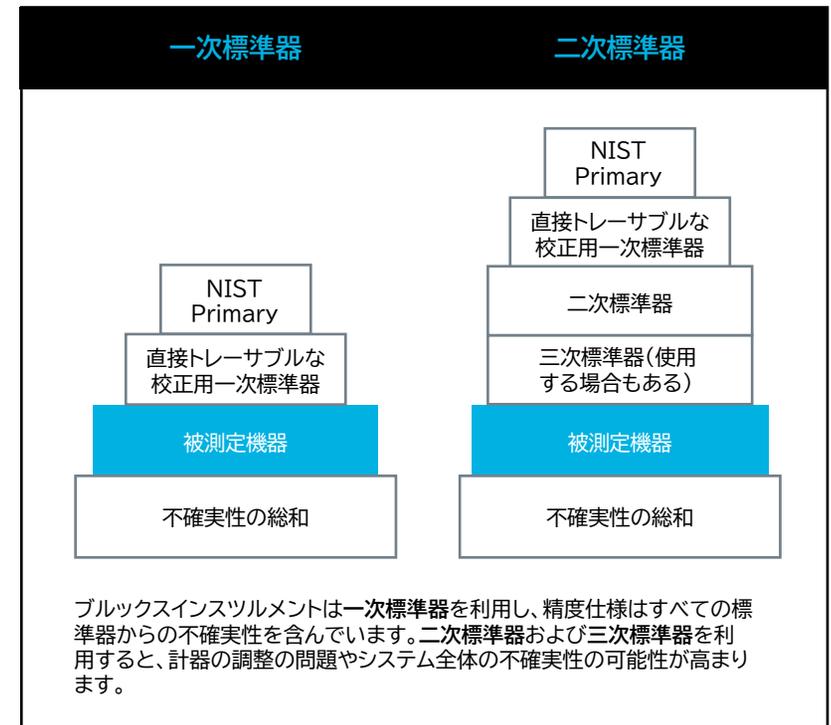
MFC calibration: systems, processes & procedures

2種類の流量標準器

MFCのリファレンス・スタンダードに選択できる標準器は 2 種類あります(通常、製造元が行います):

一次標準器: 体積、時間、温度、圧力の測定値を直接トレースできるもので、米国国立標準技術研究所(NIST)などの公認標準機関によって確立・維持されています。

二次標準器: トランスファー標準器または二次標準器は、別の標準器に対して校正されたMFCまたは他の流量測定機器です。これらの二次標準は一次標準に直接トレースではなく、国立研究所のトレーサビリティからさらに一步離れたところにあります。



適正な計量管理とは、検査精度比(TAR)を4:1にすることです。

つまり、使用する標準器は、被測定機器の4倍の精度が必要です。

MFC calibration: systems, processes & procedures

流量標準器がTARの4:1推奨値を満たさない場合、精度の許容「誤差範囲」の拡大を検討する必要があります。しかし、MFCの不確かさのレベルを独自に確立し管理することには、いくつかの特有のリスクがあります。ブルックスインスツルメントの計測エキスパートは、バイオプロセッシングシステムOEM、システムインテグレータ、およびエンドユーザーと緊密に連携し、流量計測標準を確立しています。

ブルックスインスツルメントの場合、当社のMFC流量計測/トレーサビリティは、国立標準技術研究所(NIST)または他の同様のトレーサブルな国際計測研究所に4:1 TARでトレーサブルな一次流量標準器から始まります。

Table 1. NIST Fluid Flow Group内の一次ガスフロー校正能力¹

Flow Standard	Flow Range (L/min)	Gas	Pressure Range (kPa)	Uncertainty (k = 2) (%)
34 L PVTt	1 - 100	N ₂	100 - 7000	0.03 - 0.04
	1 - 100	Air	100 - 1700	0.05
	1 - 100	CO ₂	100 - 4000	0.05
	1 - 100	Ar	100 - 7000	0.05
	1 - 100	He	100 - 7000	0.05
677 L PVTt	10 - 150	N ₂	100 - 800	0.02 - 0.03
	10 - 2000	Air	100 - 1700	0.05
26 m ³ PVTt	860 - 77600	Air	100 - 800	0.13

1. Wright, John D., "Gas Flowmeter Calibrations with the 34 L and 677 L PVTt Standards", NIST Special Publication 250-63

MFC calibration: systems, processes & procedures

ブルックスインスツルメントはISO/IEC17025の認定を受けており、これらの測定の不確かさを熟知し文書化しており、ブルックスインスツルメントのMFCを校正する際にそれらを管理するためのプロセスを定義しています。

「不確かさバジェット表」には約30の異なる項目が指定されています。これらは、MFCの校正の有効性についての不確かさに影響を与える可能性のある要因です。

これらを含みます：

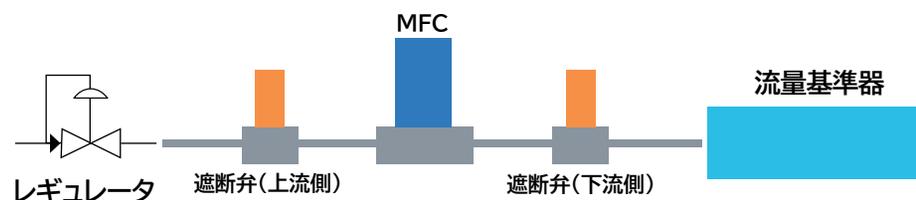
- 基準器の体積
- 基準器の直前の測定対象のガスの温度
- 被試験装置(DUT)(例:MFC)の直前の測定対象のガスの温度
- 測定時間 - 流量とレスポンスの整合性
- DUTでの流量の測定

Factors impacting accurate calibration

選択した基準器がMFCの校正に影響を与える外部要因はいくつかあります。これらはすべてを網羅したものではありません。しかし、校正作業で信頼できる入力と出力を確保するために除外すべき重要な問題です。

圧力設定: MFCは、特定のプロセス条件に合わせて設定されています。これらの条件が変化すると、機器の性能に何らかの影響を与える可能性があります。MFCの直列にフィルターがあり、そのフィルターが詰まり始めると、MFCへの流れが妨げられる可能性があり、機器はフルスケール流量を達成できなくなります。また、圧力は機器の精度に少なからず影響を与えます。MFCを適切に校正するためには、実際のプロセス圧力を確認することが重要です。

圧力レギュレータの動作: 一般的に、圧力レギュレータは、圧力を制御するために使用される機器です。レギュレータのサイズ設定が適切でなかったり、性能が不十分な場合、流量が変化するとレギュレータは圧力を目標値に維持できなくなり、圧力ヒステリシス(想定より高くなったり低くなったり)が発生することがあります。圧力レギュレータが正しく機能していることを確認することは、MFC校正を行う際にも、また実際のプロセスにおいても推奨されます。



Factors impacting accurate calibration

瞬時的で急激な温度変化: バイオ医薬品の製造環境や校正室では、温度の変動が大きい場合があります。このような場合、どんなにうまく設計・製造されていても、ノイズや一時的なMFCのシフトが発生することがあります。このような温度変化がMFCの精度にどのように影響するかを理解することは、プロセス管理者と計測技術者が校正チェックと再校正のメンテナンス間隔をより適切に計画するのに役立ちます。

MFCのウォームアップ: 熱式マスフローコントローラは、校正チェックを行う前にセンサーの温度を安定させる必要があります。ブルックスインスツルメントでは、最良の精度を実現し、校正の検証を行うために、MFCを45分間ウォームアップすることを推奨しています。

ゼロ点調整時に流れのないこと: マスフローコントローラのゼロ点を調整にする前に、流れのないことを確認する必要があります。これは非常に単純な(そして明白な)ステップであるため、見落としがちです。ガスラインの上流または下流に遮断弁がある場合は、機器を処理圧力まで加圧し、遮断弁を閉じて流量がまったくないことを確認してから、MFCをゼロ点を調整することをお勧めします。



Brooks: Experts in MFC metrology and performance

正確で安定したMFCの性能は、精度の高い研究結果と安定したバイオ医薬品の生産を保証するのに役立ちます。ブルックスは、SLA 5800シリーズのようなMFCでは長期的なゼロ点安定性を持ち、さまざまな産業用プロセスシステムで信頼性の高い制御動作を提供します。

高精度なMFCを提供してきた経験により、私たちは国際的な計測手法の原理と適用方法を熟知しています。レイノルズ数、比熱容量、ガス直線性、圧力損失からペクレ数、ジュール・トムソン効果、ガス温度効果、現場校正まで、その知識を応用し、許容範囲の定義、エンドユーザーによる計測セットアップとトレーニングをサポートすることが可能です。



How can we help?

MFCを適切に校正する最善の方法は、Brooks Instrument Factory Serviceのエキスパートを活用することです。デバイスの再校正をブルックスインスツルメントにお任せいただければ、以下のことが可能になります：

- 正確さと信頼性の証明と保証
- 生産歩留まりの向上
- プロセスリソースの最適化
- プロセスの一貫性を確保
- 再現性のある測定結果と信頼性の提供

ITWジャパン株式会社 ブルックスインスツルメント
本社・東京営業所
カスタマーサービス部
〒136-0073 東京都江東区北砂1-4-4
TEL 03-5633-7100 FAX 03-5633-7101

大阪営業所
〒532-0003 大阪市淀川区宮原4-5-36 ONEST新大阪スクエア2F
TEL 06-6399-0760 FAX 06-6399-0761

すべての仕様は予告なく変更することがあります。
Brooks is a trademark of Brooks Instrument, LLC.



© Copyright 2017 Brooks Instrument, LLC All rights reserved.

CONTACT US TODAY.

T: 215-362-3527
Brooks.Mktg@BrooksInstrument.com

Brooks Instrument
407 West Vine Street
Hatfield, PA
19440-0903 USA

BROOKS[®]
INSTRUMENT

Beyond Measure