

清 华 大 学

综 合 论 文 训 练

题目：卢非酰胺连续合成过程可调鲁棒优化设计方法研究

系 别：探微书院

专 业：化学生物学 + 化学工程与工业生物工程

姓 名：邱韬宇

指导教师：袁志宏 副教授

2024 年 5 月 30 日

中文摘要

随着化学工业的高端化、绿色化发展，高附加值化学品的生产正在向连续化工艺集成转变。以新型抗癫痫三唑衍生物卢非酰胺为例，其传统的间歇生产方式存在产品质量不易控制、产能难以扩大、环境风险高等内在缺陷，因此其连续合成受到工艺开发者的广泛关注。随着流动微反应器工艺的研究成熟，卢非酰胺合成过程中的危险叠氮化物中间体累积所带来的安全风险也将被规避。因此，运用系统工程方法，针对卢非酰胺的连续合成过程进行优化设计具有大幅降低工艺开发的风险和成本，综合考虑工艺过程的可操作性，经济效益和环境效应的意义。

基于从现有文献及专利库中整理的共 507 种采用流动微反应器的卢非酰胺连续合成路线，本论文在综合考虑多种生产过程面临的不确定性的情况下，建立了合成方案设计超结构优化模型，并采用可调鲁棒优化以同时考虑对不确定性应对能力最优的合成路径筛选与过程设计优化。在第二阶段的过程设计模型中，存在微反应器设备变量为整数，传统的两阶段可调鲁棒优化求解算法无法精确求解。本论文提出了一种改进的基于列与约束生成算法的求解流程，实现了对所建立的可调鲁棒优化模型的高效最优化求解，并得出了潜在的最优合成路线设计，为卢非酰胺的进一步工艺研发提供了指导。

关键词：过程设计；卢非酰胺；超结构优化；可调鲁棒优化；列与约束生成算法

ABSTRACT

With the advancement of the chemical industry towards high-end and green development, the production of high value-added chemicals is shifting towards the integration of continuous chemical processes. The continuous synthesis of rufinamide, a novel anti-epileptic triazole derivative, whose traditional batch production method suffers from inherent flaws such as difficulty in controlling product quality, limited production capacity, and high environmental risks, has gained widespread attention by chemical process developers. As the research on flow microreactor technology matures, the safety risks associated with the accumulation of hazardous diazonium intermediates during the synthesis of rufinamide could be mitigated. Therefore, through the application of systems engineering methods, optimizing the continuous synthesis process of rufinamide aims to significantly reduce the risks and costs of process development, while considering the operational feasibility, economic benefits, and environmental impacts.

Based on the 507 continuous synthesis routes of rufinamide using flow microreactor technology collected from existing literature and patent databases, this study has developed a superstructure optimization model for the designing of synthesis process, and has applied adjustable robust optimization under considerations of multiple uncertainties faced in various production scenarios, to simultaneously optimize the selection of synthetic routes and process design that best addresses the uncertainties. In the second stage of the process design model, where the number of microreactor equipment is set as integer variable, traditional two-stage adaptable robust optimization algorithms fail to provide exact solutions. To address this issue, an improved solution strategy based on the column-and-constraint generation algorithm has been proposed, enabling efficient and optimal solutions to the adjustable robust optimization model established. The potential design of the optimal synthesis route has been identified, guiding further process development of rufinamide.

Keywords: process design; rufinamide; superstructure optimization; adjustable robust optimization; column-and-constraint generation algorithm

目 录

第 1 章 引言	1
1.1 研究背景及意义	1
1.2 基于超结构优化的过程设计	3
1.2.1 过程设计方法总结	3
1.2.2 超结构优化有关工作	4
1.3 不确定性优化方法	4
1.3.1 不确定性优化总结	5
1.3.2 两阶段可调鲁棒优化	7
1.4 论文结构与内容安排	9
第 2 章 模型建立	10
2.1 卢非酰胺合成过程	10
2.2 模型优化目标及约束	12
2.2.1 模型假设	12
2.2.2 成本函数	13
2.2.3 物料守恒	13
2.2.4 设备设计	13
2.3 逻辑约束	13
2.4 确定性模型评估	13
2.4.1 确定性模型	13
2.4.2 确定性模型求解结果	13
2.5 不确定性优化模型	13
2.5.1 灵敏度分析与不确定参数选取	13
2.5.2 鲁棒优化模型	13
2.5.3 两阶段 ARO 模型建立	13
2.6 插图	13
2.7 表格	14
2.8 算法	15

参考文献.....	16
-----------	----

主要符号表

MILP	混合整数线性规划 (Mixed-Integer Linear Programming)
MINLP	混合整数非线性规划 (Mixed-Integer Nonlinear Programming)
SRO	静态鲁棒优化 (Static Robust Optimization)
ARO	可调鲁棒优化 (Adjustable Robust Optimization)
MP	主问题 (Master Problem)
SP	子问题 (Subproblem)

第 1 章 引言

1.1 研究背景及意义

以药物活性分子（Active Pharmaceutical Ingredient, API）为代表的高附加值化学品的生产模式可以被宏观地分为间歇合成（Batch Synthesis）模式与连续合成（Continuous Synthesis）模式。前者通常代表生产者需要一套满足各类工序及单元操作要求的间歇式设备，根据特定的产品目标按照一定工序分批次地将生产所需物料投放到设备中，获得每步工序的产出之后再人为转移到下步工序的设备中。间歇合成模式的发展与成熟较早，生产过程与设备设计相对简单，在人力充足的条件下对自动控制要求很低，因此在过去被广泛应用。然而，随着人们对环境保护、可持续发展与高质量发展的日渐关注，间歇合成暴露出一系列缺陷：物料输运、能量利用和工况转换的效率低，难以规模化生产；中间产物的运输、存储带来额外的成本与安全风险；各批次的产品质量难以保持稳定；污染排放严重、环境影响较大等等^[1-2]。

相反，连续合成模式则需要生产工艺开发者根据预期生产目标和规划定制相应的连续生产设备与系统，以达到各步工序和反应不间断地进行，物料在各设备单元间直接流动，尽可能减少人力与外界干扰的介入^[3]。相比间歇合成，连续合成过程由于操作状态稳定，干扰较少，通常具有更高的物质与能量输送效率而拥有更稳定的产品质量、更高的生产效率和更大的生产规模，同时由于物流的隔离、循环利用和统一处理，连续合成模式下生产过程的环境影响也能够有效地控制。目前，在药物合成领域，一些西方发达国家已经向连续化合成的生产模式转变，并取得了较好的发展前景与较强的市场优势^[4]，然而在发展中国家，连续合成模式的推广应用面临前期开发投入较高、工艺设计复杂、缺少工业经验积累等瓶颈，尚未成为主流的生产模式，也由此极大地限制了行业的发展。因此，针对高附加值化学品的连续合成过程在设计初期阶段，采用过程综合与优化等过程设计（Process Design）方法开展对可行工艺路线、生产流程与生产设备方案的概念设计（Conceptual Design）具有重要的价值，可以允许生产工艺开发者从较多尚停留在实验室或小试开发阶段的合成工艺、技术路线中，根据生产目标、成本控制、应对不确定性的风险能力等综合因素考量，识别出最优的合成工艺组合流程，并给出相应流程所需要的生产条件、设备与设计规模，由此可以极大地减轻生产

开发的筛选难度和成本投入，缩短预期工艺开发周期^[5]。随着计算机优化理论的成熟，计算机辅助工艺工程（Computer-Aided Process Engineering, CAPE）在化工过程设计中地位不断升高，研究者通过建立化工工艺流程的数学优化模型可以提供更加理想的决策方法，为概念设计提供科学便捷的途径。

随着对过程设计方法的深入研究，不确定性分析（Uncertainty Analysis）成为工艺设计与优化研究者日益关切的内容。对于连续合成过程的设计而言，广泛存在的不确定性因素将对过程设计中的决策问题产生关键影响，这些不确定性来自各个方面，有对某一过程的机理掌握不明确导致确定的数学形式无法准确刻画系统某一部分的输入与输出特性，即模型不确定性（Model Uncertainty），比如反应热力学、动力学模型等^[6]；也有因为控制因素或者外部干扰使得生产设计问题的参数发生波动，即过程不确定性（Process Uncertainty），如组成、流量、温度或供应量、需求量、价格等^[7]。连续合成模式往往具有开停车时间较长、高度依赖稳态操作条件、内部流动因素复杂的特征，因此一些设计决策面临应对不确定性的灵活程度较低的问题，这将威胁到概念设计决策与方案的优越性甚至可行性，因此需要针对性地研究。然而，针对高附加值化学品的连续合成过程的概念设计与不确定性分析方法的结合尚未有充分的研究，因此，本文开展的方法研究与案例应用具有一定的启发价值。

本文开展案例研究所针对的合成目标是卢非酰胺（Rufinamide），一种具有抗癫痫作用的三唑类酰胺衍生化合物，已经成为在美国药监局（U.S. Food & Drug Administration, FDA）监管下批准上市的 API 种类。以 Banzel 成品药为例，其对 2023 年国家卫健委颁布的第二批罕见病中的 Lennox-Gastaut 综合征（LGS）有针对性治疗作用，混悬液售价高达 3.90 美元每毫升，具有非常重要的药品战略地位，同时具有较高的附加价值。由常见的平台化学品 2,6-二氟苯甲醇作为前驱体出发，合成卢非酰胺成品需经历三个主要的反应步骤，分别是卤化、重氮化与重氮-炔烃环加成（Azide-alkyne Cycloaddition, AAC）反应。三个步骤均为传统的有机合成反应，溶剂、辅助试剂的需求量与消耗量较大，间歇设备相对简单易得，因此传统工艺中均采用间歇合成模式制备。然而，该工艺的第二步反应所产生的易爆有毒有机中间体 2,6-二氟苯基重氮甲烷具有较高的安全风险，还面临着其他传统间歇方式的弊端。目前，采用流动微反应器（Flow Micro-reactor）工艺的卢非酰胺连续化合成在实验室层面的工艺研发已经有所报道^[8]，且有机工艺工作者对各个步骤的反应条件进行了丰富的研发与改进，可供选择的工艺路线非常多样。然而，不同路径的选择在卢非酰胺连续合成的过程设计中有不同的优势与代价，目

前只有针对其中特定单元的工艺决策开展过程模拟与优化的工作^[9]，尚未存在工作将卢非酰胺三步合成步骤的各种可能路线进行整合并进行综合分析，选取在经济效益和应对不确定性能力方面最有潜在优势的路径，本文尝试进行这方面的工作，并为卢非酰胺连续合成工艺开发者提供更具框架性的指导。

1.2 基于超结构优化的过程设计

1.2.1 过程设计方法总结

过程设计是一个综合了化工工艺开发、产品研发、生产建造与调度规划的各个方面的总体概念，拥有系统化的方法供研究者与生产者应用于不同的生产场景、工业过程和具体行业，其中针对开发早期或生产规划阶段的最重要的技术是过程综合（Process Synthesis），也被认为是化工过程设计的核心之一^[5,10]。过程综合包含流程综合（Flowsheet Synthesis）、设备网络调优、过程模拟与优化、经济评估等多个分支，通常是在基于物料与能量衡算的基础上运用适当的模型方法，在根据特定化工生产的要求和限制对可能的方案进行定量的评价与对比^[11]。在过程设计方法发展初期，为了应对多个不同子系统之间的关联结构的搜索空间（Search Space）复杂度急剧升高的问题，研究了启发式结构策略（Heuristic Structuring）^[12]，在上世纪，启发式方法广泛应用于流程综合与公用工程网络调优这类涉及到大量子系统关联的问题^[13-14]，可以大幅度地降低搜索调优的难度，这是由于启发式方法通常可以更好地将经验知识与实际问题相结合，避免了大量盲目试验。

随着大规模混合整数规划的理论发展，过程设计中的主要问题逐渐由数学规划问题所描述并取得很好的求实际效果，物料守恒、能量守恒、操作逻辑和单元系统的响应特性常常作为约束，而各类过程的决策与设计常用 0-1 二元变量和连续变量所描述，并构造符合设计者预期的优化目标函数。研究者先后提出了层次分解模型（Hierarchical Decomposition）和超结构综合模型（Superstructure Synthesis），后者可以更高效地应用于有大量潜在结构可供选择的情景，而更适用于包括本文研究在内的大量复杂过程设计问题^[14-16]。

基于超结构综合模型的过程设计方法最早由 Umeda 等人提出，所谓超结构即包含一个过程系统所有可能的结构组合的选择的集合，开展具体过程设计问题的超结构优化通常遵循三步“假设——转化——求解”，即假设一个已经包含了所有纳入考虑的选择的超结构，转化为合适的数学规划模型并求解该数学规划^[17]，

本文也将根据这样的步骤范式展开研究。

1.2.2 超结构优化有关工作

基于超结构的设计方法允许设计者根据需求同时考虑多个不同的决策目标，比如同时考虑成本和灵活性的工艺水网络的集成^[18]；或同时考虑多个不同决策场景，比如同时考虑反应器设计与公用工程网络的复杂设备网络优化^[19]，这也是超结构优化更受到决策者青睐的因素。在化学品合成与生产的方面，超结构优化更显示出其独特的优越性，例如 Matsunami 等在固体药品下游的生产过程进行了基于超结构优化的过程综合与经济评估，为决策者提供了满足生产需求的最优结构^[20]，然而相应地，超结构优化方法在上游药品合成阶段的应用尚未有研究应用的案例。

用于过程设计的超结构优化模型有多种类别，在化工过程设计中最常见的是状态-任务网络（State-Task Network, STN），广泛应用于分离序列、换热网络、间歇反应或连续反应过程的建模优化^[21-22]。近年以来，超结构的内容随着应用到更广泛的工业决策场景中而种类更加丰富，尤其在合成过程相关的研究中，节点常常代表某一中间产物或某一物流状态，而连接关系代表某种生产路径或者技术选择，这种建模方式已经在能源化工领域得到了一定应用^[23]。以 STN 为代表的超结构优化模型的节点与连线关系往往蕴含了丰富的逻辑关联，因此 Raman 与 Grossmann 发展了广义析取规划（Generalized Disjunctive Programming, GDP）^[24]，从而系统地将超结构模型转化为含二元变量的 MILP/MINLP 问题进行求解。因此，复杂过程系统的超结构优化设计的挑战转化为了求解大规模 MILP/MINLP 问题的挑战^[25]。幸运的是，通过大量过程优化理论研究者的努力，一部分的 MILP/MINLP 问题已经有了较为高效的基于主问题-子问题分解的求解算法，如广义 Benders 分解算法^[26]，外部近似算法（Outer Approximation Algorithm）与等式松弛（Equality Relaxation）策略^[27-28]等。采用 BARON 等商用求解器^[29]可以直接高效地通过模型直接自适应地运用上述分解算法求解。

1.3 不确定性优化方法

连续合成过程存在的大量不确定性有时对优化设计问题的性质造成严重的影响，因此针对过程设计问题中面临的不确定性，学界探索了各类不确定性优化方法，例如柔性分析（Flexibility Analysis, FA）、随机规划（Stochastic Programming, SP）、鲁棒优化（Robust Optimization, RO）等等。不确定性呈现在数学模型中通

常表现为除决策变量的参数由定值转化为在某个集合上任意取值或按照某一概率分布取值，该集合被称为不确定集（Uncertainty Set），不确定集的刻画与处理是不确定性优化领域研究的热点之一。

1.3.1 不确定性优化总结

不确定性优化处理的问题通常可以总结为在一部分不确定参数 $\mathbf{u} \in \mathbb{U}$ 在一定的波动状况或一定取值范围下，决策者仍然希望获取较优的决策目标值与具体的决策变量，因此，如何界定不确定参数的变化范围，以及在解的最优性（Optimality）和对不确定参数的保守性（Conservatism），即在不确定集内改变不确定参数的取值（称为实现值，Realization）当前决策仍然可行的性质，此两者之间如何达到平衡，是不同不确定性优化方法的关键区别所在。由于早期化工过程设计与综合问题中，研究者更多地关注特定的流程设计能否在多种情景或条件变化下保持良好运行，常常假设某一具体的工艺设备或者操作可以人为调整的情况，因此在模型建立时把决策变量分为结构变量 $\mathbf{y} \in \{0,1\}^m$ ，以表示超结构的选取；状态变量 $\mathbf{x} \in \mathbb{X}$ ，以表示物理约束中需要的性质或者状态量；设计变量 $\mathbf{d} \in \mathbb{D}$ ，以表示在生产场景或工艺设计中确定之后不可调整的决策；控制变量 $\mathbf{z} \in \mathbb{Z}$ ，以表示在生产过程中可以人为调整以应对不确定性的决策^[7,30-31]。基于此，Swaney 和 Grossmann 提出了柔性（Flexibility）概念^[31]，并衍生出一系列柔性分析模型与相应的求解问题。柔性是过程设计与优化领域最早能够全面描述设计决策应对不确定性能力强弱的理性判断依据，至今仍有深远意义，然而此类问题的结构复杂，例如式（1.1）-（1.4）呈现的柔性设计问题^[32]。

$$\min_{\mathbf{d}} \quad \mathcal{E}_{\theta} \left(\min_{\mathbf{z}} C(\mathbf{y}, \mathbf{x}, \mathbf{d}, \mathbf{z}, \theta) \right) \quad (1.1)$$

$$s.t. \quad \max_{\theta \in \mathbb{T}} \min_{\mathbf{z}} \max_j f_j(\mathbf{y}, \mathbf{x}, \mathbf{d}, \mathbf{z}, \theta) \leq 0 \quad (1.2)$$

$$h(\mathbf{y}, \mathbf{x}, \mathbf{d}, \mathbf{z}, \theta) = 0 \quad (1.3)$$

$$\mathbb{T}(\delta) = \{ \theta | \theta^N - \delta \theta^- \leq \theta \leq \theta^N + \delta \theta^+ \} \quad (1.4)$$

一般的柔性设计问题转化与求解非常困难，后续研究者发展了大量方法，由于和本文研究方法关系不大，此处不再展开。另一方面，为了降低规划问题的自由度，减少极值问题的嵌套层数从而更方便地处理不确定参数，Acevedo 与 Pistikopoulos 发展了多阶段的随机规划方法^[33]如式（1.5）-（1.8）。

$$\max_{\mathbf{y}, \mathbf{d}} \mathcal{E}_{\theta} \left(\max_{\mathbf{z}} \{ P(\mathbf{y}, \mathbf{x}, \mathbf{d}, \mathbf{z}, \theta) \} - C(\mathbf{d}) - \mathbf{c}^T \mathbf{y} \right) \quad (1.5)$$

$$s.t. \ h(\mathbf{y}, \mathbf{x}, \mathbf{d}, \mathbf{z}, \theta) = 0 \quad (1.6)$$

$$g(\mathbf{y}, \mathbf{x}, \mathbf{d}, \mathbf{z}, \theta) \leq 0 \quad (1.7)$$

$$\theta \in \{ J(\theta), \theta^L \leq \theta \leq \theta^U \} \quad (1.8)$$

多阶段随机规划方法中针对不确定场景可以利用情景树分解、采样方法或者直接通过分布计算的方式来获取目标函数的期望，因此具有更强的计算可行性。然而上述方法存在一些问题：首先，基于期望目标或随机规划的方法需要大量的实验数据作为支撑，或者假设不确定参数的概率分布具有已知形式，而这在缺少工业经验的连续合成的概念设计问题中往往不可取，导致问题的保守性不可预估或者过于主观。其次，在本文研究情景下，基于流动微反应器的连续合成设计模型中，往往没有设置控制变量的需求 \mathbf{z} ，因为以 API 为代表的高附加值化学品生产的工艺往往遵循严格的监管规程，且为了产品的精确合成往往希望减少来自系统外界的干预。最后，随机规划方法无法保证对于预设的不确定集中任意参数的实现值都满足过程设计的可行性，这是很多问题所力求避免的。因此，上述两种思路并不适用于本文的研究。

鲁棒优化与前述的方法有一定本质区别，其只关心不确定集的具体形式，在求解中保证了鲁棒解在不确定集上任意实现值下都具有一致的最优性，即最差情况下的最优性（Worst-case Optimality）。一般的 SRO 可以简单地表示为式（1.9）-（1.11）的形式^[34]。

$$\min_{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n} \max_{\xi \in \mathcal{U}} f(\mathbf{x}, p(\xi)) \quad (1.9)$$

$$s.t. \ h(\mathbf{x}, p(\xi)) = 0 \quad (1.10)$$

$$g(\mathbf{x}, p(\xi)) \leq 0 \quad (1.11)$$

鲁棒优化的框架是清晰而直接的，即可以保证模型做出的最优决策在决策者可预见的不确定场景下均是有效的，这即是所谓鲁棒性（Robustness），具体用优化语言表述为在鲁棒解下不确定参数的实现值对应的优化目标代价不小于其他可行实现值对应的代价。然而，决策者如何构建不确定集成为平衡鲁棒优化的保守性的重要因素，且在不确定集的形式确定的情况下，鲁棒解仍然是相比其他不确定性优化方法更加保守，即优化目标代价最高。因此，学界为了降低鲁棒优

化的保守性发展了可调鲁棒优化，即 ARO 方法。ARO 将一部分决策变量放到不确定集的实现之后在求解，因此这部分决策变量被视为“可调的”（Adjustable），相比原有的 SRO 中，如式1.9中的 \mathbf{x} ，则被视为“不可调的”（non-adjustable）。ARO 最早在线性 LP 问题中提出的形式如（1.12）-（1.14）所示。

$$\min_{\mathbf{u}, \mathbf{v}, \mathbf{W}} \max_{\xi \in \mathbb{U}} c(\xi)^T \begin{pmatrix} \mathbf{u} \\ \mathbf{v} \end{pmatrix} \quad (1.12)$$

$$s.t. \mathbf{U}\mathbf{u} + \mathbf{V}(\mathbf{w} + \mathbf{W}\xi) \leq \mathbf{b}(\xi) \quad (1.13)$$

$$\mathbf{v} = \mathbf{w} + \mathbf{W}\xi \quad (1.14)$$

问题（1.12）中 \mathbf{v} 即为可调变量，也被称为“当下”（here-and-now）变量； \mathbf{u} 即为不可调变量，也被称为“观望”（wait-and-see）变量^[35]。如今 ARO 的应用场景不仅仅限制在最简单的 LP 问题，而是各种过程设计中面临的决策场景。然而，由于一般的 ARO 问题常常是高度不可解的 NP-hard 问题，因此在电力能源供应等线性系统的设计场景中应用较为广泛^[36-39]，而在化工过程系统综合与优化中的应用较少。

1.3.2 两阶段可调鲁棒优化

正如在上节中提到的，ARO 在最早提出的工作中采用了将可调变量转化为不确定参数的仿射函数的形式，即式（1.14），类似的数学结构被广泛地研究并拓展为通用的寻找 ARO 的近似解的方法。类似的方法的核心均为把可调变量表示为某个不确定参数的显式函数，称为“决策规则”（Decision Rule）。决策规则的选取将影响求解的效率和解的性质，并且即使在固定追索（fixed recourse）——即可调变量的系数不含有不确定性——的情形下，引入决策规则的解仍然不是原鲁棒问题的精确解。为了求解的便利和更强的可解释性，可调鲁棒优化借鉴了多阶段随机规划的思路也形成了两阶段形式，其中第二阶段针对可调变量的最优化问题也被称为追索问题，含有追索问题的 ARO 的一般形式如式（1.15）-（1.17）所示。

$$\min_{\mathbf{y}} c^T \mathbf{y} + \max_{\mathbf{u} \in \mathbb{U}} \min_{\mathbf{x} \in F(\mathbf{y}, \mathbf{u})} \mathbf{b}^T \mathbf{x} \quad (1.15)$$

$$s.t. f(\mathbf{y}, \mathbf{u}) \leq 0 \quad (1.16)$$

$$F(\mathbf{y}, \mathbf{u}) = \{\mathbf{x} \in \mathbb{S}_x \mid g(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{u}) \leq 0\} \quad (1.17)$$

在两阶段形式中，“当下”与“观望”变量的关系可以被更清晰地描述，而且

更好地与具体问题决策相联系，因此两阶段形式在具体的模型设计中比原始形式更加常用。然而，两阶段 ARO 的求解必须采用特定的求解流程，而无法采用商用求解器直接求解，且绝大部分 ARO 被证明是难以计算的^[35]。目前，针对两阶段 ARO，有一些基于切平面方法的算法流程可以对特定问题进行最优化求解^[40]，但是大部分方法尚未发现良好的应用前景，较为广泛应用的方法都在 Benders 分解^[26]的基础上，引入追索问题的对偶鲁棒对等形式（Robust Counterpart, RC），使追索问题成为关于不确定参数的单层优化问题：如下所示，线性两阶段问题（1.15）-（1.17）（令式（1.17）中的 $g(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{u}) \leq 0$ 为 $\mathbf{G}\mathbf{x} \geq \mathbf{h} - \mathbf{E}\mathbf{y} - \mathbf{M}\mathbf{u}$ ）可转化为由如（1.18）-（1.20）的主问题和如（1.21）-（1.23）的子问题形成的迭代结构进行求解^[41]。

$$\min_{\mathbf{y}} \quad \mathbf{c}^T \mathbf{y} + \eta \quad (1.18)$$

$$s.t. \quad f(\mathbf{y}, \theta) \leq 0 \quad (1.19)$$

$$\eta \geq (\mathbf{h} - \mathbf{E}\mathbf{y} - \mathbf{M}\mathbf{u}_l^*)^T \boldsymbol{\pi}_l^*, \forall 1 \leq l \leq k \quad (1.20)$$

$$\max_{\mathbf{u} \in \mathbb{U}, \boldsymbol{\pi}} \quad (\mathbf{h} - \mathbf{E}\mathbf{y} - \mathbf{M}\mathbf{u})^T \boldsymbol{\pi} \quad (1.21)$$

$$s.t. \quad \mathbf{G}^T \boldsymbol{\pi} \leq \mathbf{b} \quad (1.22)$$

$$\boldsymbol{\pi} \geq 0 \quad (1.23)$$

此外，针对相同的 ARO 问题，Zeng 和 Zhao 还提出了一种基于列与约束生成算法的求解流程^[41]。然而，后者目前也只能应用于追索问题的强对偶形式成立的条件，因此无法解决追索问题约束 $g(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{u}) \leq 0$ 含有非凸形式或者混合整数变量的情形。

针对追索问题含有混合整数变量的问题，一种可行的思路是将追索变量表示为 0-1 二元变量，然后利用特殊的分段决策规则，从而将追索问题转化为一个高维 MILP 问题进行求解^[38]。然而这种方法仍然存在基于决策规则的方法共有的弊端，且计算成本高昂，只适用于追索问题的单变量维度较低，其并非关键的设计决策变量的情况。在精确求解流程方面，Zhao 提出了一种基于嵌套的列与约束生成算法的尝试^[42]，首次提出了对两阶段问题的三层转化求解思路，对本文所提出的方法启发较大。目前在不确定性下的化工过程设计优化模型中还尚未见到对混合整数追索变量的研究，因此本文所提出的方法对于相关的研究可能有借鉴意义。

1.4 论文结构与内容安排

针对前述部分的研究现状与存在的问题，本文的研究目标总结如下：

第一，建立卢非酰胺连续合成的过程设计模型，结合超结构优化设计与可调鲁棒优化方法，研究一种在多种生产过程不确定性下同时筛选最优合成路径选择与考虑生产过程设计的两阶段模型。

第二，针对两阶段设计模型中存在的混合整数追索问题，提出了一种改进的基于列与约束生成算法的求解流程，应用于卢非酰胺连续合成的过程设计模型的最优化求解，获得兼具鲁棒性与经济效益的最优设计方案。

根据研究目标，本文的结构与内容安排如下：第 1 章为论文的引言，阐述了论文的研究背景与意义，即高附加值化学品连续化合成的趋势与面临的挑战，随后从连续合成过程设计的超结构优化方法与不确定性优化方法两方面对目前研究取得的主要进展进行了综述，并总结了可调鲁棒优化算法研究中的关键挑战和本文研究的基础列与约束生成算法的相关工作，并阐明了研究问题；第 2 章为论文的模型建立部分，介绍了针对卢非酰胺连续合成的过程设计优化问题的确定性模型的建立和不确定性优化模型的推导；第 3 章为论文的求解方法与结果部分，介绍了根据卢非酰胺连续合成可调鲁棒优化设计模型的混合整数追索问题提出的改进的求解流程，并展示了模型的求解结果，提供了不确定性优化的结果分析与鲁棒性检验；第四章为论文结论及展望部分。

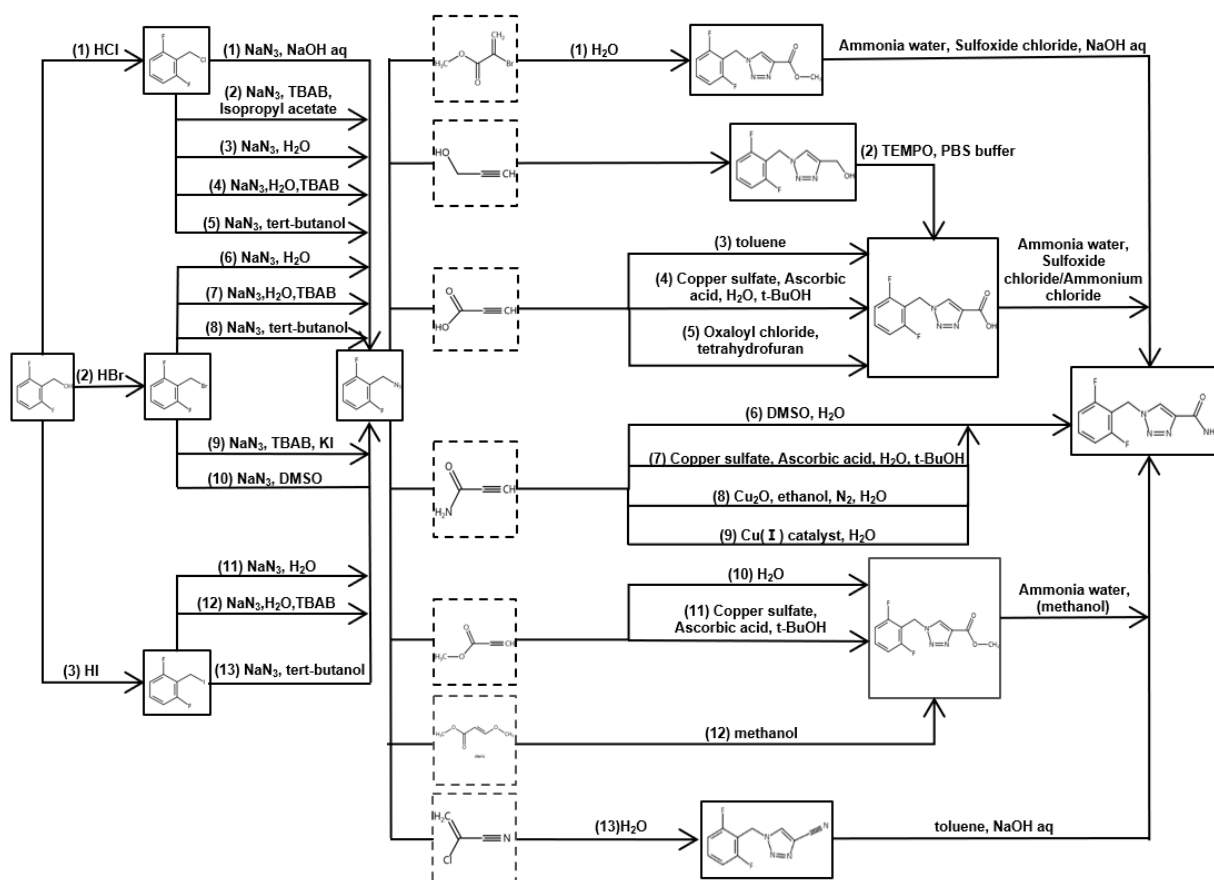
第 2 章 模型建立

针对一项高附加值化学分子产品的合成过程概念设计，通过对多种在实验室或小试规模下具有转化率、高选择性、高反应效率、原料易得性、低能耗、环境友好性等开发潜力的合成步骤、路径或单步工艺进行流程综合与过程设计是产品开发与市场预期的必经之路。综合考虑物料、设备与操作可行性，对于各种不同的合成路径组合进行筛选优化，可以起到良好的降低损耗、控制成本的作用，同时便于全流程自动化控制系统的研究，因此在药物研发与工艺开发中应当重视并增加运用^[15,20]。基于此，本章将对通过已有文献整理的来自文献、专利与有机化学工艺库中的 507 条三步连续合成卢非酰胺的路径建立合成路径超结构优化模型，包括综合考虑固定投资和操作成本等多个构成要素在内的生产成本预估函数和计算利用流动微反应器设计连续合成过程的产能与设备数量的数学规划模型。在对确定性模型开展灵敏度分析之后，结合生产过程常面临的不确定因素，确定了生产目标、生产时间与公用工程费用三个不确定因素作为不确定性分析和优化的抓手。为了让设计具有完全应对不确定性的能力，借鉴两阶段 ARO 方法，将第一阶段变量设置为路径决策变量，第二阶段变量即追索变量设置为设计变量，构造了不确定条件下的卢非酰胺连续合成优化设计模型。

2.1 卢非酰胺合成过程

卢非酰胺的三步合成方法在有机化学领域具有一定代表性，因此已经有研究工作者对各个合成步骤的路径与工艺进行了整理和扩充性质的工作^[43]。虽然报道的工作中各个合成路径都有方法与效果上的创新与优势，但是，在特定生产场景下的连续合成路径组合选取存在着优势和劣势的竞争，例如无溶剂合成（Solvent-free Synthesis）工艺虽然降低了溶剂的消耗，减轻了环境影响，但在连续流动反应装置中限制了流速从而可能限制生产规模，如果增加同步设备又可能提高综合成本^[44]；同理，基于填充催化剂的部分反应可能导致操作与物料成本的增长，诸如此类。因此，超结构优化是最佳的总体衡量各方面因素的概念设计方法。

对于第一步卤化反应，在数据整理过程中我们发现针对三种主流卤化试剂（氯化氢、溴化氢、碘化氢）均有经过工艺研发者优化的合适的反应条件，且可



超结构示意图中的节点即边内的虚线框分别是合成主要物料的结构式，每条边对应一种具体合成路径

图 2.1 超结构模型示意图

以适用于连续反应，因此为了降低模型中不必要的复杂度，我们使用了一处贪心策略，在第一步中已经选取了各方面工艺参数都局部最优的三条路径纳入超结构中。值得注意的是，每种卤化试剂都选取了一条备择路径，无论优化决策结果如何，这并不代表其他试剂选择不存在拥有更优的合成路径的可能。这是由于缺乏足够的实验数据和机理模拟的手段，本工作在概念设计阶段无法直接对单步反应工艺在开发源头进行优化。

第二步叠氮化反应对第一步底物的适应性均较好，只是在最优操作条件方面有出入，在该步骤我们选取了所有可能的工艺组合共 13 种。本步骤中各工艺在溶剂选择方面存在较大差异，因此对反应体系的温度需求、操作需求和设备选型有一定影响。反应完成之后存在一步控温连续萃取操作，由于目标产物相同，该操作未包含在超结构内，但是纳入了对结构选型的优化的考量中。

第三步通过叠氮参与的 1,3-偶极环加成反应生成相应的最终产物或前驱体，由于环加成反应过程中的极性中心处于优势区位，因此通常可以与亲核水解胺化等反应串联或一锅进行，是常见的有机连续合成策略。针对环加成过程，有两种反应机理，分别对应炔烃和烯醇类似底物，后者包含 N-O 的次级轨道相互作用，增强了烯醇类似底物的化学活性，因此拓展了反应的搜索空间^[45]。图2.1中对第三步反应的转化过程做了更详细的展示，共 13 种纳入考虑的合成路径。第三步中涉及的各个反应工艺的定制化都较强，在模型的数据准备中分别做了相应的考虑和计算，这为超结构模型的建立带来了形式上的统一。

2.2 模型优化目标及约束

2.2.1 模型假设

在建立超结构设计模型时，本文做出如下假设，在不失模型效力和不违背生产规律的前提下帮助模型尽可能得到有益的简化。

第一，假设各种所需物料的价格是定值，在生产过程中可以稳定获取不发生波动。本条假设是在调研了相关化学品近年的市场价格变动情况与数据丰富程度之后做出的。

第二，针对任一生产路径，不核算上游原材料及所有涉及物流的运输及仓储成本。

第三，假设所有超结构包含的合成路径在生产技术条件是可行的，即未考虑由于工厂选址、地区因素，政策或环境因素引起的不支持特定操作要求和生产

安排的情况，且生产装置在建设时已经充分考虑到为不确定性实现预留的操作空间。

第四，假设各生产路径的反应转化率是定值。本条假设要求反应条件在生产过程中的精准控制，应对催化剂更换或设备检修的详尽计划，由于这些工作是在概念设计阶段之后开展的，本文暂不考虑。

第五，假设使用的管式流动微反应器是完美数量放大的。本条假设要求所有的流动微反应器在制造和操作条件控制方面达到一致，因此产能可以呈整数倍数进行放大。这在设计阶段是合理的，并由此产生了追索问题的混合整数设计变量。

第六，对于固定投资的计算，假设其与设备操作量（对于本模型中通常按操作容积计）成正比，并按照设备购进价格按折旧率折算年费。

第七，对于操作成本的计算，假设公用工程费用以设计变量和参数的线性函数折算，对于能量消耗项的估算，认为与操作温度和室温的差成正比。

2.2.2 成本函数

2.2.3 物料守恒

2.2.4 设备设计

2.3 逻辑约束

2.4 确定性模型评估

2.4.1 确定性模型

2.4.2 确定性模型求解结果

2.5 不确定性优化模型

2.5.1 灵敏度分析与不确定参数选取

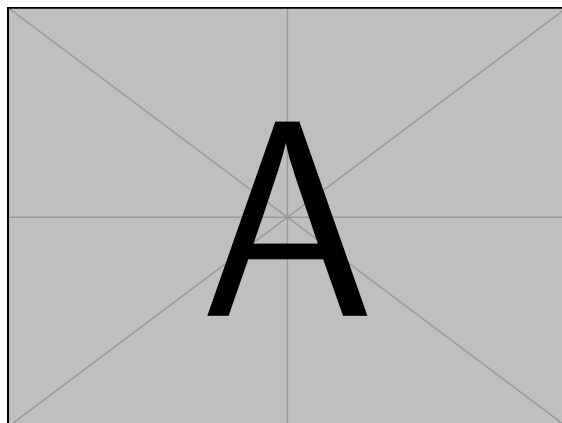
2.5.2 鲁棒优化模型

2.5.3 两阶段 ARO 模型建立

2.6 插图

图片通常在 **figure** 环境中使用 `\includegraphics` 插入，如图 2.2 的源代码。建议矢量图片使用 PDF 格式，比如数据可视化的绘图；照片应使用 JPG 格式；其他的栅格图应使用无损的 PNG 格式。注意，LaTeX 不支持 TIFF 格式；EPS 格式已经过时。

若图或表中有附注，采用英文小写字母顺序编号，附注写在图或表的下方。



国外的期刊习惯将图表的标题和说明文字写成一段，需要改写为标题只含图表的名称，其他说明文字以注释方式写在图表下方，或者写在正文中。

图 2.2 示例图片标题

国外的期刊习惯将图表的标题和说明文字写成一段，需要改写为标题只含图表的名称，其他说明文字以注释方式写在图表下方，或者写在正文中。

如果一个图由两个或两个以上分图组成时，各分图分别以 (a)、(b)、(c)..... 作为图序，并须有分图题。推荐使用 **subcaption** 宏包来处理，比如图 2.3(a) 和图 2.3(b)。

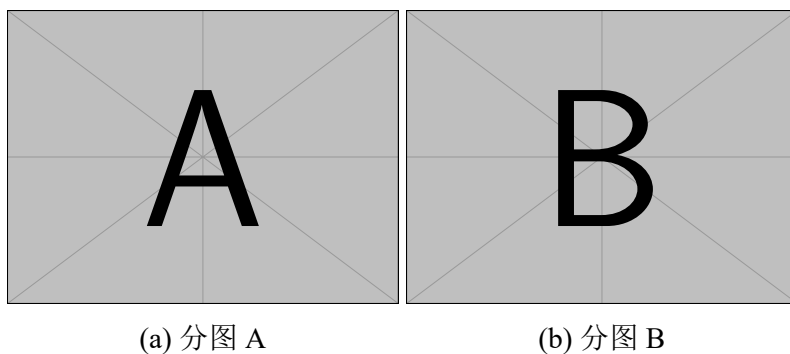


图 2.3 多个分图的示例

2.7 表格

表应具有自明性。为使表格简洁易读，尽可能采用三线表，如表 2.1。三条线可以使用 **booktabs** 宏包提供的命令生成。

表格如果有附注，尤其是需要在表格中进行标注时，可以使用 **threeparttable** 宏包。研究生要求使用英文小写字母 a、b、c..... 顺序编号，本科生使用圈码①、②、③..... 编号。

表 2.1 三线表示例

文件名	描述
thuthesis.dtx	模板的源文件，包括文档和注释
thuthesis.cls	模板文件
thuthesis-*.bst	BibTeX 参考文献表样式文件

表 2.2 带附注的表格示例

文件名	描述
thuthesis.dtx ^a	模板的源文件，包括文档和注释
thuthesis.cls ^b	模板文件
thuthesis-*.bst	BibTeX 参考文献表样式文件

^a 可以通过 `xelatex` 编译生成模板的使用说明文档；使用 `xetex` 编译 `thuthesis.ins` 时则会从 `.dtx` 中去除掉文档和注释，得到精简的 `.cls` 文件。

^b 更新模板时，一定要记得编译生成 `.cls` 文件，否则编译论文时载入的依然是旧版的模板。

如某个表需要转页接排，可以使用 `longtable` 宏包，需要在随后的各页上重复表的编号。编号后跟表题（可省略）和“（续）”，置于表上方。续表均应重复表头。

表 2.3 跨页长表格的表题

表头 1	表头 2	表头 3	表头 4
Row 1			
Row 2			
Row 3			
Row 4			
Row 5			
Row 6			
Row 7			
Row 8			
Row 9			
Row 10			

2.8 算法

算法环境可以使用 `algorithms` 或者 `algorithm2e` 宏包。

参考文献

- [1] PLUMB K. Continuous processing in the pharmaceutical industry: changing the mind set[J]. Chem Eng Res Des, 2005, 83(6): 730-738.
- [2] SINGH R, IERAPETRITOU M, RAMACHANDRAN R. Continuous processing in the pharmaceutical industry: changing the mind set[J]. Int J Pharm, 2012, 438(1–2): 307-326.
- [3] COLE K P, JOHNSON M D. Continuous flow technology vs. the batch-by-batch approach to produce pharmaceutical compound[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2018, 11(1): 5-13.
- [4] MARKARIAN J. Advanced manufacturing technologies shift outside the box[J]. Pharm Tech, 2021, 45(4): 16-19.
- [5] SMITH R, SMITH R. Chemical process design[M]. New York: McGraw Hill, 1995.
- [6] ULAS S, DIWEKAR U M. Thermodynamic uncertainties in batch processing and optimal control[J]. Comput & Chem Eng, 2004, 28(11): 2245-2258.
- [7] PISTIKOPOULOS E N. Uncertainty in process design and operations[J]. Chem Eng Res Des, 1995, 19: 553-563.
- [8] BORUKHOVA S, NOEL T, METTEN E, et al. From alcohol to 1,2,3-triazole via a multi-step continuous-flow synthesis of a rufinamide precursor[J]. Green Chem, 2016, 18(18): 4947-4953.
- [9] DIAB S, GEROGIORGIS D I. Process modelling, simulation and technoeconomic evaluation of crystallisation antisolvents for the continuous pharmaceutical manufacturing of rufinamide [J]. Comput & Chem Eng, 2018, 111: 102-114.
- [10] BARNICKI S D, SIIROLA J J. Process synthesis prospective[J]. Comput & Chem Eng, 2004, 28(4): 441-446.
- [11] BIEGLER L T, GROSSMANN I E, WESTERBERG A W. Systematic methods for chemical process design[M]. United States, 1997.
- [12] MASSO A H, RUDD D F. The synthesis of system designs. II. Heuristic structuring[J]. AIChE J, 1969, 15(1): 10-17.
- [13] PAPOULIAS S A, GROSSMANN I E. A structural optimization approach in process synthesis-I: Utility systems[J]. Comput & Chem Eng, 1983, 7(6): 695-706.
- [14] WESTERBERG A W. A retrospective on design and process synthesis[J]. Comput & Chem Eng, 2004, 28(4): 447-458.

- [15] MENCARELLI L, CHEN Q, PAGOT A, et al. A review on superstructure optimization approaches in process system engineering[J]. *Comput & Chem Eng*, 2020, 136: 106808.
- [16] RYU J, KONG L, PASTORE D L, et al. A generalized superstructure-based framework for process synthesis[J]. *Comput & Chem Eng*, 2020, 133: 106653.
- [17] UMEDA T, HIRAI A, ICHIKAWA A. Synthesis of optimal processing system by an integrated approach[J]. *Chem Eng Sci*, 1972, 27(4).
- [18] AHMETOVIĆ E, GROSSMANN I E. Global superstructure optimization for the design of integrated process water networks[J]. *AIChE J*, 2011, 57(2): 434-457.
- [19] MADENOOR RAMAPRIYA G, WON W, MARAVELIAS C T. A superstructure optimization approach for process synthesis under complex reaction networks[J]. *Chem Eng Res Des*, 2018, 137.
- [20] MATSUNAMI K, STERNAL F, YAGINUMA K, et al. Superstructure-based process synthesis and economic assessment under uncertainty for solid drug product manufacturing[J]. *BMC Chem Eng*, 2020, 2(1): 6.
- [21] KONDILI E, PANTELIDES C C, SARGENT R W H. A general algorithm for short-term scheduling of batch operations-I. MILP formulation[J]. *Comput & Chem Eng*, 1993, 17(2): 211-227.
- [22] YEOMANS H, GROSSMANN I E. A systematic modeling framework of superstructure optimization in process synthesis[J]. *Comput & Chem Eng*, 1999, 23(6): 709-731.
- [23] MANUEL RESTREPO-FLÓREZ J, MARAVELIAS C T. Advanced fuels from ethanol - a superstructure optimization approach[J]. *Ener & Environ Sci*, 2021, 14(1): 493-506.
- [24] RAMAN R, GROSSMANN I E. Modelling and computational techniques for logic based integer programming[J]. *Comput & Chem Eng*, 1994, 18(7): 563-578.
- [25] TURKAY M, GROSSMANN I E. Logic-based minlp algorithms for the optimal synthesis of process networks[J]. *Comput & Chem Eng*, 1996, 20(8): 959-978.
- [26] GEOFFRION A M. Generalized benders decomposition[J]. *J Optim Theory Appl*, 1972, 10 (4): 237-260.
- [27] DURAN M A, GROSSMANN I E. A mixed-integer nonlinear programming algorithm for process systems synthesis[J]. *AIChE J*, 1986, 32(4): 592-606.
- [28] KOCIS G R, GROSSMANN I E. Global optimization of nonconvex mixed-integer nonlinear programming (MINLP) problems in process synthesis[J]. *Ind Eng Chem Res*, 1988, 27(8): 1407-1421.

- [29] KILINC M R, SAHINIDIS N V. Exploiting integrality in the global optimization of mixed-integer nonlinear programming problems with BARON[J]. *Optim Method & Softw*, 2018, 33 (3): 540-562.
- [30] HALEMANE K P, GROSSMANN I E. Optimal process design under uncertainty[J]. *AIChE J*, 1983, 29(3): 425-433.
- [31] SWANEY R E, GROSSMANN I E. An index for operational flexibility in chemical process design Part I: Formulation and theory[J]. *AIChE J*, 1985, 31(4): 621-630.
- [32] OSTROVSKY G M, ACHENIE L E K, KARALAPAKKAM A M, et al. Flexibility analysis of chemical processes: selected global optimization sub-problems[J]. *Optim Eng*, 2002, 2(1): 31-52.
- [33] ACEVEDO J, PISTIKOPOULOS E N. Stochastic optimization based algorithms for process synthesis under uncertainty[J]. *Comput & Chem Eng*, 1998, 22(4-5): 647-671.
- [34] BEN-TAL A, GHAOHI L E, NEMIROVSKI A. Robust optimization[M]. Princeton: Princeton University Press, 2009.
- [35] BEN-TAL A, GORYASHKO A, GUSLITZER E, et al. Adjustable robust solutions of uncertain linear programs[J]. *Math Program*, 2004, 99(2): 351-376.
- [36] ZUGNO M, MIGUEL MORALES J, H M. Commitment and dispatch of heat and power units via affinely adjustable robust optimization[J]. *Comput & Oper Res*, 2016, 75: 191-201.
- [37] MOREIRA A, STREET A, ARROYO J M. An adjustable robust optimization approach for contingency-constrained transmission expansion planning[J]. *IEEE Transactions on Power Systems*, 2015, 30(4): 2013-2022.
- [38] ZHANG Q, MORARI M F, GROSSMANN I E, et al. An adjustable robust optimization approach to scheduling of continuous industrial processes providing interruptible load[J]. *Comput & Chem Eng*, 2016, 86: 106-119.
- [39] NAN J, FENG J, DENG X, et al. A two-stage robust generation expansion planning framework for regional integrated energy systems with carbon growth constraints[J]. *Front Energy Res*, 2023, 11: 1106628.
- [40] TAKEDA A, TAGUCHI S, TUTUNCU R H. Adjustable robust optimization models for a nonlinear two-period system[J]. *J Optim Theory Appl*, 2008, 136(2).
- [41] ZENG B, ZHAO L. Solving two-stage robust optimization problems using a column-and-constraint generation method[J]. *Oper Res Let*, 2013, 41(5): 457-461.
- [42] ZHAO L, ZENG B. An Exact Algorithm for Two-stage Robust Optimization with Mixed Integer Recourse Problems[EB/OL]. 2012. <https://optimization-online.org/wp-content/uploads/2012/01/3310.pdf>.

- [43] PADMAJA R D, CHANDA K. A Short Review on Synthetic Advances toward the Synthesis of Rufinamide, an Antiepileptic Drug[J]. *Org. Process Res. Dev.*, 2018, 22(4): 457-466.
- [44] ESCRIBA-GELONCH M, DE LEON IZEPPI G A, KIRSCHNECK D, et al. Multistep solvent-free 3 m² footprint pilot miniplant for the synthesis of annual half-ton rufinamide precursor[J]. *ACS Sustain Chem & Eng*, 2019, 7(20): 17237-17251.
- [45] AGUIRRE-DE PAZ J G, GONZÁLEZ-CALDERÁN D, FUENTES-BENÍTES A, et al. Exploring azide-enolate cycloaddition in the synthesis of novel rufinamide analogs[J]. *Tetrahedron Letter*, 2018, 59(18).