

A folyamatfelügyelő, -analizáló technológia (PAT) és a minőségközpontú gyártásfejlesztés (QbD)

Biométernöki számítás és tervezés (BMEVEMBA779)

2019. október 3.

Gergely Szilveszter

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék

NIR Spektroszkópia Csoport



Köszönöm szépen a lehetőséget!



- „Emlékszem, anno, amikor doktoranduszoknak adtam elő az egyetemen, a tanítványaim kérték, hogy meséljem el, hogyan telik egy napom. Én percre mindent felsoroltam nekik, sőt még kicsit büszkének is éreztem magam, hogy így számot tudok adni minden pillanatomról, hogy mennyire tevékeny életet élek. Ott ült egy gyönyörű, fiatal lány, és huncut mosollyal hallgatott, ám mielőtt félreérthettem volna a pillantását, azt kérdezte tőlem: „**És a professzor úr nem is szokott soha gondolkodni?**” Húha! Tényleg telibe talált! Akkor döbbsentem rá, hogy úgymond a karrierem csúcspontján, a sokféle ténykedés, kötelezettség közepette ezt valóban kifelejtettem! Időt hagyni magamnak, hogy gondolkodjak, meditáljak, összegezzek vagy tervezek.”

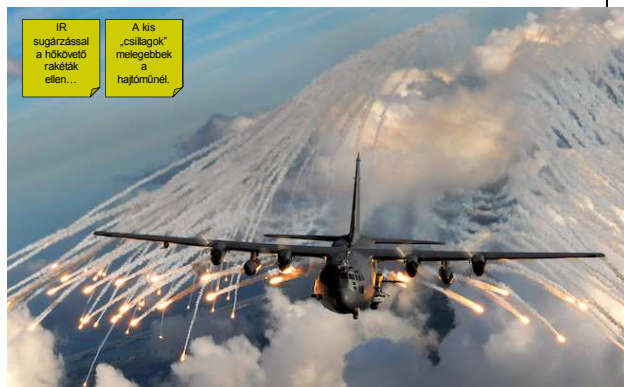
Dr. Prof. Papp Lajos, szívsebész

Józan paraszti ész...
(forrás: kivétel)

Szegő András: „Szívem belső szándéka szerint” – Közeli Dr. Prof. Papp Lajos szívsebészessel
<https://noklapja.nicafa.hu/noklapja/2018/02/15/szivem-belső-szándéka-szerint-közeli-dr-prof-papp-lajos-szívsebészessel/>

IR – hő – energia, (egy régi trükk mai kivitelben)

Technika fejlődése: hadászat ► polgári alkalmazás.



IR sugárzással a hőkövető rakéták ellen...
A kis „csillagok” melegebbek a hajóműnél.

An AC-130U gunship fires flares to emit masses of infrared and confuse heat seeking missiles.
<http://www.wired.com/dangerroom/2012/10/infrared-obscurant/>

3

Az eszközök fejlődése – (hideg) háborúkon keresztül (pl. Irak)



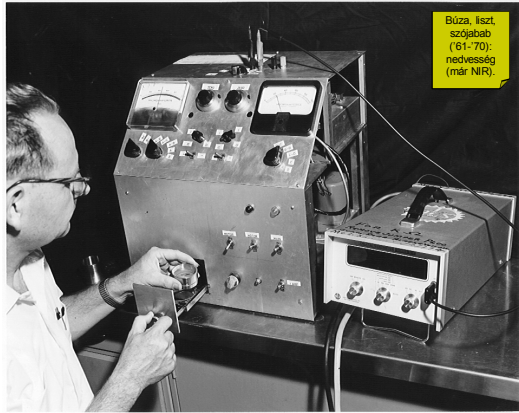
Mai cél: kisebb berendezés, jobb felbontás.
DARPA: lásd még a robotkutyát is...



<http://www.wired.com/dangerroom/2013/04/darpa-infrared-cameras/>

4

Father of NIR (from US)



Norris K.H.:
The past, present and future of near infrared spectroscopy.
personal communication



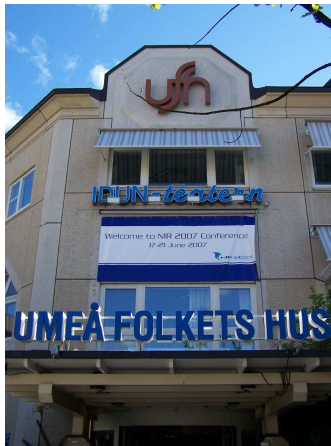
5

Father of NIR (from Hungary)



6

In memoriam Károly Kaffka



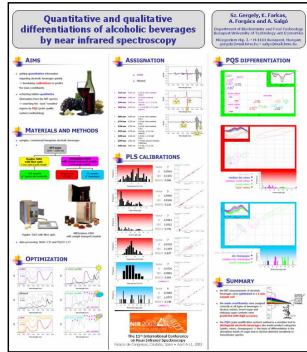
IPC Training



8

Borban az igazság...

Kik használják?
OBI (hatóság), Torley (ipar), ...



konferencia poszter
(NIR-2003 • 2003. ápr. 6-11.)



Törley-díj
(diplomaátadás • 2003. júl. 18.)



9

Vénaszkenner

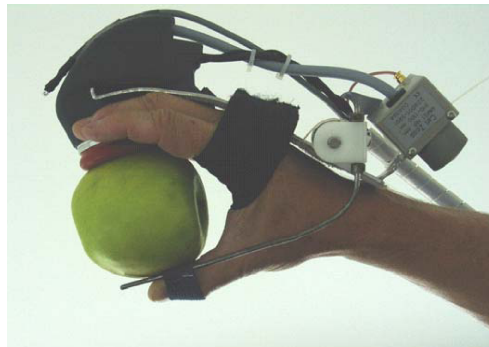


<http://www.newsweek.com/2015/01/16/making-blood-draws-easier-friendlier-needle-296317.html>

10



Ha egyedül nem megy



A „NIR kesztyű” összetevői:
NIR – oldható cukrok, hangimpulzus – keménység,
Vis – érettség (klorofil), potenciométer – méret

Lee K.A.:
Review of applications of near infrared spectroscopy to food analysis.
The NIR Spectrum 2(2), 11–16 (2004)

Mi az a „PAT”?

- Az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügynöksége (*Food and Drug Administration, FDA*) 2004 szeptemberében publikálta az ún. folyamatfelügyelő, -analizáló technológia (*process analytical technology, PAT*) ajánlásait azzal a céllal, hogy ennek segítségével a gyógyszeripari termelést hatékonyabbá, robusztusabbá és ennek folytán költségkímélőbbé tegye. Az FDA definíciója szerint a **PAT egy olyan tervező, elemző és szabályozó rendszer, ami a kiindulási alapanyagok és a folyamat kritikus paramétereinek mérésével biztosítja a végső termékminőséget**. Röviden összefoglalva a PAT egy folyamatot mérő, elemző és szabályozó rendszer. Ennek megfelelően, az FDA szerint, a PAT eszközei a modern folyamatmonitorozó mérőrendszerek és az összegyűjtött adatok elemzésére szolgáló sokváltozós adatelemző (*multivariate data analysis, MVDA*) eljárások.

Párta László: Folyamatkövető, -elemző technológiai eszközök alkalmazása kínai hőrcsög pefefészkek sejtvonal alapú eljárásoknál a biológiai gyógyszerhatóanyag-gyártásban. PhD dolgozat, BME VBK Otáh György Doktori Iskola (2017).



És mi az a „QbD”?

- Időközben a gyógyszeripart szabályozó hatóságok a PAT alapelveit az ún. minőségközpontú gyártásfejlesztés (*quality by design*, QbD) rendszerévé fejlesztették tovább. Miközben a PAT csak a kész gyártó-technológia ismételtetését és robusztusságának biztosítását tűzi ki célul, a QbD alapelvei már a gyártófolyamat fejlesztésének kezdetétől alkalmazhatók. **A QbD gondolkodás lényege, hogy a kritikus folyamatparaméterek (ill. a kiindulási alapanyagok kritikus tulajdonságainak) a termék kritikus minőségi attribútumaira gyakorolt hatásainak megértésén keresztül biztosítjuk a végső termék-minőséget.** A PAT lényege tehát, hogy a már kifejlesztett gyártófolyamatunkra egy olyan robusztus szabályozási stratégiát dolgozzunk ki, amely megbízható mérőrendszereken alapul.

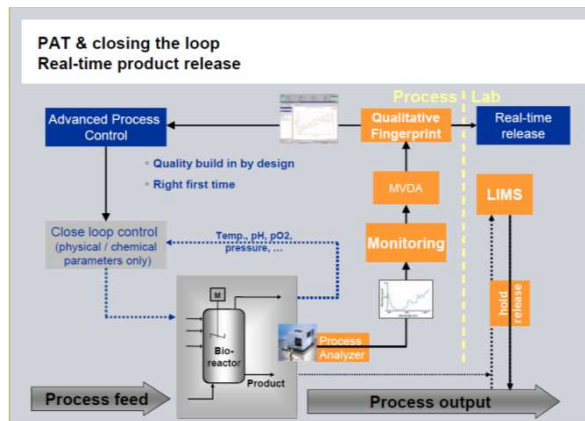
Párta László: Folyamatkövetés, -elemző technológiai eszközök alkalmazása kínai hőrcsőg pefefészkek sejtjvonal alapú eljárásoknál a biológiai gyógyszerhatóanyag-gyártásban. PhD dolgozat, BME VBK Oláh György Doktori Iskola (2017).

Az ún. minőségközpontú gyártásfejlesztés (QbD) koncepciója



Párta László: Folyamatkövetés, -elemző technológiai eszközök alkalmazása kínai hőrcsőg pefefészkek sejtjvonal alapú eljárásoknál a biológiai gyógyszerhatóanyag-gyártásban. PhD dolgozat, BME VBK Oláh György Doktori Iskola (2017).

Ha már biomérnökök vagyunk



Párta László: Folyamatkövetés, -elemző technológiai eszközök alkalmazása kínai hőrcsőg pefefészkek sejtjvonal alapú eljárásoknál a biológiai gyógyszerhatóanyag-gyártásban. Nyilvános PhD védés, BME VBK Oláh György Doktori Iskola (2017).

Ha már biomérnökök vagyunk



Greiner István: Biotechnológiai gyógyszergyártás.

A Magyar Tudomány Ünnepe – 2013. Az MTA Kémia Tudományok Osztályának előadói ülése. „Kémia a jobb életminőségért” (2013. november 6.) <http://www.chemonet.hu/osztaly/kemia/tudnap13/greiner.pdf>

Ha már biomérnökök vagyunk



Online measurement of whole grain, flour, and semolina

Bühler AG, NIR Multi Online Analyzer MYRG
http://www.buhlergroup.com/global/en/products/nir-multi-online-analyzer-myrg.htm#_V34_q_NPqW

Mérőfeje + szalokpoka: cseré-bere, tritik, UV...

Borban az igazság... ... de hogy jön ez ide?

gyógyszer = bor ?

Abstract
PAT in different industries: challenges and opportunities for near infrared spectroscopy
 Jose Carlos Mateos
 (C.T. Technical University Leon, Institute for Biotechnology and Bioengineering, Av. Rodas s/n, 42401 León, Spain; Corresponding author: josegmat@unileon.es)

Introduction:
 PAT is process-based while QOC (Quality by Design) is product oriented. PAT is a tool that makes QOC possible. Across processing industries, one can take a systems engineering approach and develop QOC process line and control. QOC, processing steps and end-product. Processing can be done in multiple consecutive and operation steps. At all three components from the properties (chemical, physical or biological) address by process parameters. The measurement how NIR has several capability as a PAT tool to link process to product and to a QOC enable across multiple processing industries.

Materials and Methods:
 Monitoring while PAT should be done on whole samples in they represent the raw material/process-end product. Several spectroscopy is an effective way to obtain multiple parameters from a single spectrum. A few commonly used approach is NIR spectroscopy as a process fingerprinting technique. Whenever a value of its natural spectra is used to control chemical and physical information, resulting the need for continuous development and making the most of the availability of on-line in-situ measurement for batch operations. These fingerprinting capabilities are so powerful that the process responses from these fingerprints resemble very closely those produced by other measurement. Examples of both applications of NIR will be described for three situations: sensory analysis, pharmaceutical industry, and bioprocess/fermentation manufacturing.

Results and Discussion:
 PAT involves measuring all measured variables. As in-process monitoring techniques are usually multiparametric, their use should be advanced in process development and manufacturing. Multiparametric process spectroscopy techniques enable on-line parameters to be measured continuously. Applications like the detection of bacterial contamination in wine samples, the optimization of the process and detection and diagnosis, real-time and adaptive control efforts, and will help to improve and solve on-line problems. Characterization, multivariate analysis techniques and control engineering (operational value PAT) will play a decisive role in the pharmaceutical manufacturing in years to come as simple, batch and process control. An overall picture emerges of the entire on-line process based on an extensive picture of its real operations. By using the PAT tools deployed in simple and batch trials, comparison between different points in the manufacturing process can be established. Use of PAT in this field proved to be important in anticipating and avoiding problems that will have a negative impact on the process outcome. This strategy has been applied throughout processing industries for: (a) increasing the controlling the variability of complex DM, developing DM regulatory systems and formulating DM blends for targeted specifications; (b) handling variable batch process by assessing quality attributes through in-process, in-line or on-line process operation and controlling critical issues in quality parameters; (c) using product parameters: QC using post-production process for calibration development.

Conclusion:
 The potential of PAT in manufacturing areas is far from properly explored due to the insufficient use of analytical developments concerning tools (e.g. NIR, life use of multiple process information, and not taking a process-based perspective for the proposed PAT concept). PAT will need spectroscopy on its variables and their advantages to show a smaller little view to invest in chemical laboratories to achieve both ends and the end-products of manufacturing plants. With correct ASTM standards addressing QOC use for quantitative and qualitative analysis, the result is opened the use of these measuring techniques as PAT tools across processing industries.

Near infrared monitoring of wine fermentation
 Daniel Cozzolino*, Wies Cynkar and Nevil Shah
 The Australian Wine Research Institute, Waite Road, Urrbrae, PO Box 197, Adelaide, SA 5064, Australia; *Corresponding author: daniel.cozzolino@awri.com.au

Introduction:
 The near process analytical technology (PAT) describes the field of process analysis and measurement techniques that are applied to specific process, chemical, pharmaceutical and other analytical, used to characterize chemical and biological processes. This approach has become a key process for measuring parameters in the pharmaceutical industry. It has led to the expansion of measurement methods to diagnostic products with properties beyond the information that is provided by traditional laboratory based analytical techniques. Similarly, the systems were advanced previously for process control and quality assurance in other process manufacturing settings. This approach is similar to other methods that monitor substrate and product concentrations, however, the analysis of these components by traditional methods is time consuming. The use of NIR spectroscopy and chemometrics potentially provides an alternative to these methods and rapidly measure changes in wine during fermentation without the need for traditional chemical analysis.

Materials and Methods:
Samples:
 Samples were stored from fermentation trials conducted during two successive harvests. Samples from several plant origin fermentations, grape varieties and treatments (i.e. different temperatures and yeasts) were collected in different fermentation tanks. Grapes were crushed, fermented into 100 L stainless-steel fermenters (200 kg each) and transported to the Roseworthy Helioballoon Wine Science Laboratory at the Waite Campus of the University of Adelaide. The grapes were then de-stemmed, crushed, and pressed into grape-juice suspensions containing fermentation tanks (two models) selected from trials. The 200 L fermenters were operated in two different types of fermentations: anaerobic (temperature 20 °C, 18 h) and aerobic (temperature 20 °C, 18 h). The samples were then collected from the fermenters. For each type of fermentation, the alcoholic fermentation was carried out at two different temperatures (15 and 20 °C). The 200 L fermenters were also used as both static and stationary fermenters in duplicate for the 200 L trial. The six stationary fermenters were inoculated with Saccharomyces cerevisiae (AWRI177) from the Australian Wine Research Institute culture collection. Anaerobic fermentation was carried out at two different temperatures (15 and 20 °C). In the case of the six stationary fermenters, two different types of yeast were used: naturally occurring strains (AWRI10) and Saccharomyces cerevisiae (AWRI177) for the fermentation was carried out at one temperature (20 °C). The 200 L fermenters were inoculated with the stationary fermenters described above inoculated with Saccharomyces cerevisiae and alcoholic fermentation was conducted at one temperature (20 °C). A total of 472 samples (ferments) were obtained (Chateau Sauvignon 2005 = 113, Chateau Sauvignon 2005 = 166, Shiraz 2005 = 144, Shiraz 2005 = 149) and used for both spectroscopy and chemometric analysis.

Validation and near infrared spectroscopy:
 Fermenters were sampled on the day of sampling in fermentation media (000-2000 nm) using a scanning spectrophotometer (FOSS 3500) and a FOSS NIRSystem. Silver Springs, MD, USA. Ferment data collection was made using Vision version 1.0 (FOSS) NIRSystem, Silver Springs, MD, USA. Samples were collected and kept refrigerated until analysed. The two systems in a rectangular covers with 1 cm pathlength before being ceased.

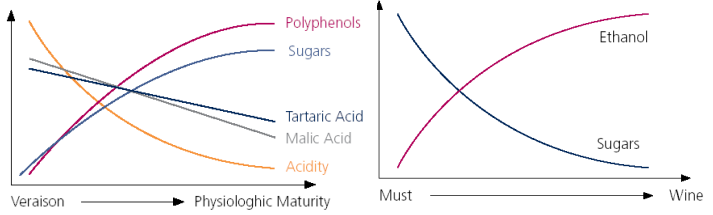
Data analysis and interpretation:
 Spectra were exported from Vision version 1.0 to MATLAB (Matlab for the Unchangeable version 9.1 (MATLAB) A.O. MathWorks) for chemometric analysis. Principal component analysis (PCA) was used to reduce the dimensionality of the data to a small number of components, to ensure any possible grouping of samples according to the time course of the fermentation, and to identify any outliers. Full-spectrum cross-validation (leave-one-out) was used to validate the PCA spectra. The number of principal components (PCs) used in the PCA models was selected by the PRESS function (predicted residual error sum of squares) and no attempt was made to increase the number of PCs to include in model development of the models.

Borban az igazság... ... fziológiai és fermentációs folyamatok



a szőlőszem, mint bioreaktor ? (PhD)

a hordó már inkább ehisszük...



FOSS: Wine segment brochure, P/N 1026597, Issue 1 GB, Jan. 2012.

Borban az igazság... ... léptéknövelés

... a rozsda-mentes tartályokról nem is beszélve
 bor = gyógyszer



FOSS: Wine segment brochure, P/N 1026597, Issue 1 GB, Jan. 2012.

Borban az igazság... ... technológia, mintavétel, analitika



FOSS: Wine segment brochure
P/N 1026597, Issue 1 GB, Jan. 2012.

21

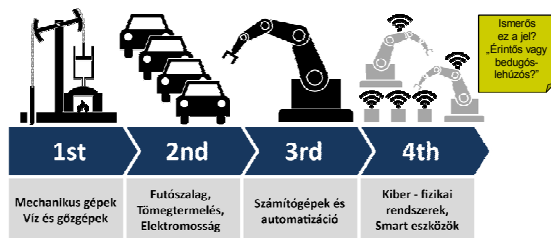
Ha már biomérnökök vagyunk



Greiner István: Biotechnológiai gyógyszergyártás.
A Magyar Tudomány Ünnepe – 2013. Az MTA Kémia Tudományok Osztályának előadói ülése. „Kémia a jobb életminőségért” (2013. november 6.)
<http://www.chemonet.hu/osztaly/kemia/tudrap13/greiner.pdf>

Industrie 4.0 – de mi volt előtte?

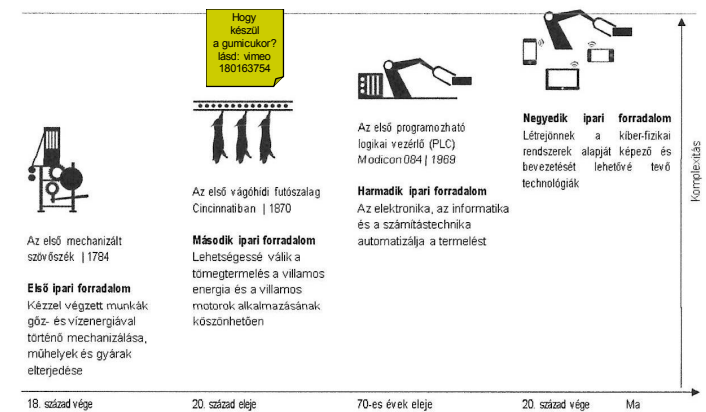
- „Technológia fejlődése egy bizonyos kritikus szintet elérve ugrás-szerű változást válthat ki az iparban, magával hozva a gazdaság gyökeres átalakulását, társadalmi változásokat indukálva.”



Budapesti Kereskedelmi és Iparkamara (BKIK): Ipar 4.0 (szakértői tanulmány).
<http://bkik.hu/iparlagozati/ipari-lagozat/osztalyok/bkik-vi-hirkozes-informatika-osztaly/vi-osztaly-hirei/ipar-4-0/>
Király Olivía: Ipar 4.0 avagy beleptünk a jövőbe – 5 fogalom, ami segít az eligazodásban.
http://konzervelefon.blog.hu/2017/07/12/ipar_4_0_avagy_beleptunk_a_jovobe_5_fogalom_ami_segit_az_eligazodásban

23

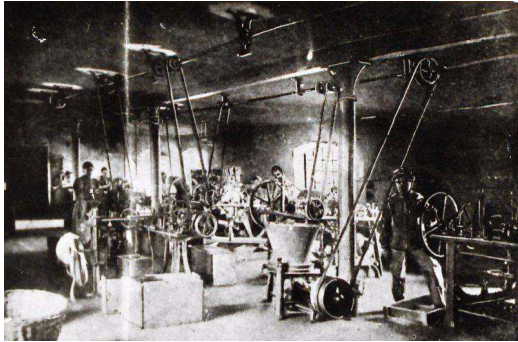
Industrie 4.0 – de mi volt előtte?



Budapesti Kereskedelmi és Iparkamara (BKIK): Ipar 4.0 (szakértői tanulmány).
<http://bkik.hu/iparlagozati/ipari-lagozat/osztalyok/bkik-vi-hirkozes-informatika-osztaly/vi-osztaly-hirei/ipar-4-0/>

24

Industrie 1.0 – Győr



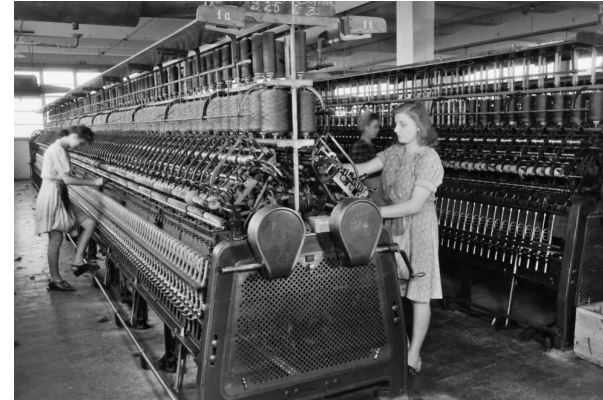
Füstölő kémények...



Lengyel Adrienn: A Győri Győrfagyár (Város történeti puzzle – 8. rész)
<http://gyoriszalon.hu/index.php?mact=News,cntn101,detail,0&cntn101aricleid=2375>

25

Industrie 2.0 – Győr



Id. Konkol Tamás (1951. képszám: 43348)
<http://www.fortepan.hu>

26

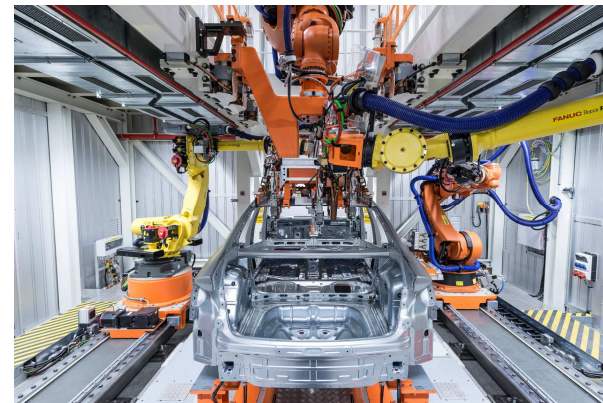
Industrie 3.0 – Győr



Bauer Sándor (1975. képszám: 109843)
<http://www.fortepan.hu>

27

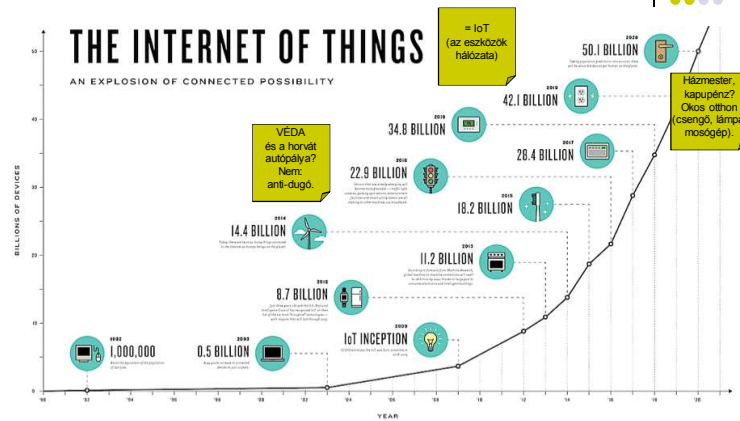
Industrie 4.0 – Győr



AUDI AG (2015. képezonosító: 146eaa22)
<https://images.audi.hu/gallery/t/2/146eaa22.jpg>

28

Industrie 4.0 – hát ez az...



Király Olívia: Ipar 4.0 avagy beletünk a jövőbe – 5 fogalom, ami segít az eligazodásban.
http://konzerttelefon.blog.hu/2017/07/12/ipar_4_0_avagy_beletunk_a_jovobe_5_fogalom_ami_segit_az_eligazodásban

29

Industrie 4.0 – hát ez az...

- „Fizikai gépek, tárgyak egy információs hálózatba kapcsolódnak, a termékeket és szolgáltatásokat pedig sok esetben szoftverek állítják elő emberi erőforrás helyett.”
- Emiatt
 - munkahelyek megszűnése (ott, ahol kiváltható a humán munkaerő),
 - ill. újak is keletkezhetnek (új rendszereket létrehozása, működtetése).



Király Olívia: Ipar 4.0 avagy beletünk a jövőbe – 5 fogalom, ami segít az eligazodásban.
http://konzerttelefon.blog.hu/2017/07/12/ipar_4_0_avagy_beletunk_a_jovobe_5_fogalom_ami_segit_az_eligazodásban

30

Industrie 4.0 – hát ez az...



Király Olívia: Ipar 4.0 avagy beletünk a jövőbe – 5 fogalom, ami segít az eligazodásban.
http://konzerttelefon.blog.hu/2017/07/12/ipar_4_0_avagy_beletunk_a_jovobe_5_fogalom_ami_segit_az_eligazodásban

31

Köszönöm
a megtisztelő figyelmet!

Biomérnöki számítás és tervezés (BMEVEMBA779)

2019. október 3.

Gergely Szilveszter

1111 Budapest, Szent Gellért tér 4., Ch épület 1. emelet 165.

telefon: (1) 463-1422 / fax: (1) 463-3855

e-mail: gergely@mail.bme.hu / www: <http://kutatok.org/abett/>

