

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

Biomérnöki számítás és tervezés (BMEVEMBA779)

2019. november 7.

Gergely Szilveszter, magyar hangja Slezsák János

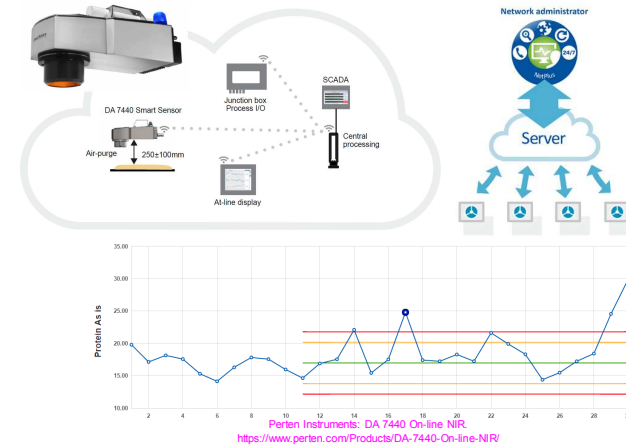
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék

NIR Spektroszkópia Csoport



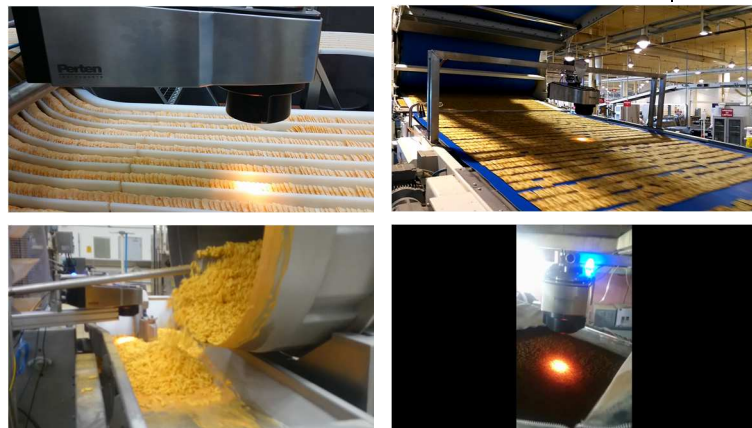
# Industrie 4.0 – hát ez az...



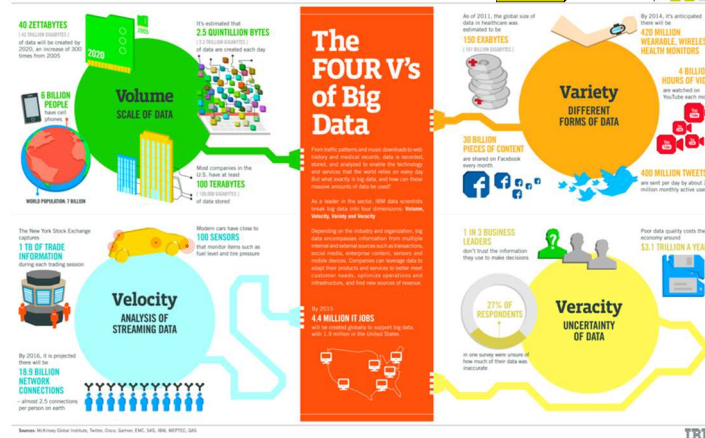
||: = IoT (az eszközök hálózata) :||

2

# Industrie 4.0 – hát ez az...

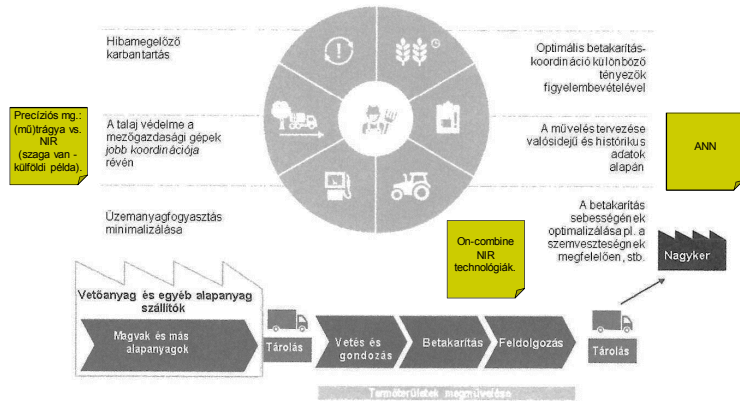


# Industrie 4.0 – hát ez az...



Király Olívia: Ipar 4.0 avagy beléptünk a jövőbe – 5 fogalom, ami segít az eligazodásban.  
[http://konzervtelefon.blog.hu/2017/07/12/ipar\\_4\\_0\\_avagy\\_beleptunk\\_a\\_jovobe\\_5\\_fogalom\\_ami\\_segit\\_eligazodasban](http://konzervtelefon.blog.hu/2017/07/12/ipar_4_0_avagy_beleptunk_a_jovobe_5_fogalom_ami_segit_eligazodasban)

## Industrie 4.0 – ... és ezért



Budapesti Kereskedelmi és Iparkamara (BKIK): Ipar 4.0 (szakértői tanulmány).  
<http://bkik.hu/iparitagozati/pari-tagozat/osztalyok/bkik-vii-hirkozles-informatika-osztaly/vi-osztaly-hirei/par-4-0/>

5

## Industrie 4.0 – ... és ezért

Ágazatok	Bruttó hozzáadott érték [Mrd. €]		Az Ipar 4.0 bevezetésétől várt hatékonyságnövekedés [%]	Éves növekedés [%]	Növekedés [Mrd. €]
	2013	2025*			
Vegyipar	40,08	52,10	+30%	2,21	12,02
Jármű- és alkatrészgyártás	74,00	88,80	+20%	1,53	14,80
Gépek és géyipari berendezések	76,79	99,83	+30%	2,21	23,04
Elektromos berendezések	40,27	52,35	+30%	2,21	12,08
Mezőgazdaság	18,55	21,33	+15%	1,17	2,78
Információs és kommunikációs szektor	93,65	107,70	+15%	1,17	14,05
<b>Összpontotál a 6 kiválasztott ágazatban</b>	<b>343,34</b>	<b>422,11</b>	<b>+23%</b>	<b>17,74</b>	<b>78,77</b>
Az Ipar 4.0 hatása a teljes német gazdaságra extrapolálva*	2.328,61	2.593,06	+11,5%	1,27%	267,45

Budapesti Kereskedelmi és Iparkamara (BKIK): Ipar 4.0 (szakértői tanulmány).  
<http://bkik.hu/iparitagozati/pari-tagozat/osztalyok/bkik-vii-hirkozles-informatika-osztaly/vi-osztaly-hirei/par-4-0/>

6

## PAT (Process Analytical Technology) = a folyamat közben tartása

A PAT eszközei:

- hagyományos in-line érzékelők (pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, T szondák)
- a folyamat monitorozó eszközeinek kibővítése egyéb real-time technikákkal (**in-/on-line NIR/Raman/IR**, in-/on-line HPLC, stb.)
- Korszerű és gyors at-line mérések
- Korszerű adatgyűjtő rendszer (SCADA) Supervisory control and data acquisition
- Kemometriai (**MVDA**) szoftverek (PCA, PLS stb.)

7

## Raman spektroszkópia – a névadó

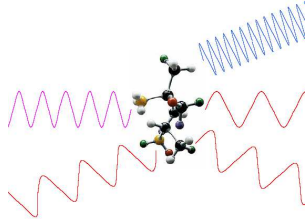


Sir Chandrasekhar Venkata Raman kísérletei (1928)

8

## Lézerrel gerjesztett rugalmatlan szórás

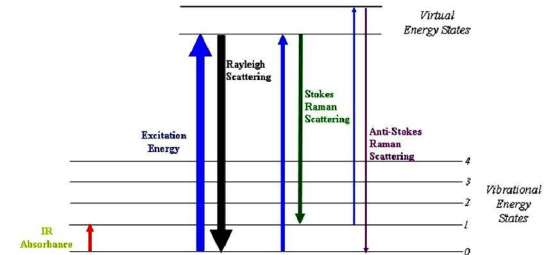
- Mi történhet a gerjesztő fotonokkal?
  - energia- és irányváltozás nélkül halad át az anyagon
    - túlnyomórészt ...
  - **elnyelődik** (lásd: UV-Vis-(N)IR spektroszkópia)
  - elnyelődik, majd kisugárzódik (lásd: fluoreszcens technikák)
  - **szóródik** (lásd: Rayleigh, **Raman**, de pl. szemcseméret mérés is)
    - minden  $10^{-6}$  foton szóródik, s csak minden  **$10^{-10}$  rugalmatlanul** ...



9

## Ha kell egy kis energia ...

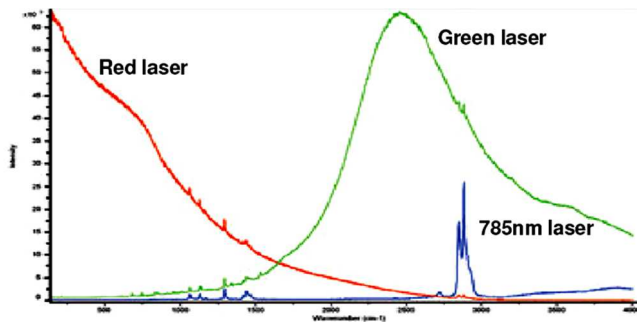
- Ami a célnak megfelel: **lézer** (monokromatikus + nagy E)
  - fotonjai kölcsönhatnak és megzavarják (polarizálják) a kötésben levő elektronokat, virtuális energiaállapotot létrehozva
  - ebből az állapotból visszatérhetnek úgy, hogy ...
    - ... nem változik a hullámhossz (Rayleigh-szórás) ~ rugalmas
    - ... megváltozik a hullámhossz (**Raman-szórás**) ~ **rugalmatlan**



10

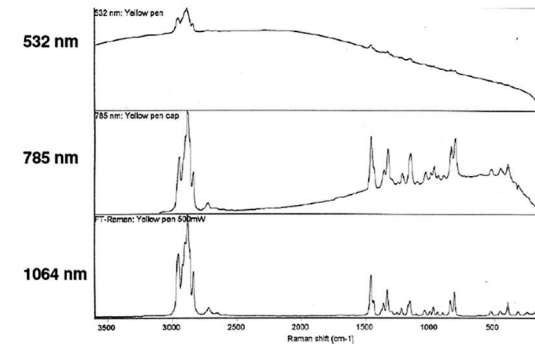
## A lézer színe – és fonákja

- Miért fontos a lézerek „színe” (hullámhossza)?
  - pl. zöld, vörös, ill. 785 nm-es lézer esete fluoreszcens mintával
    - erős háttér vörös és zöld lézer esetében



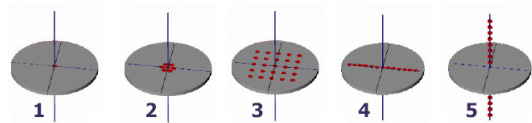
## Kozmetikázás – jó értelemben

- Lehet még javítani?
  - igen, pl. NIR lézert alkalmazva, ... vagy korrigálva az alapvonalat
  - kompromisszum: jó hatásfok, érzékeny detektorok (CCD), ▲



12

## Itt a lézer, hol a lézer? (No és példák)

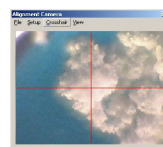
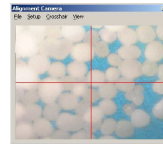


Lézer átmérője = 100 mikron

XY lépése < 1 mikron

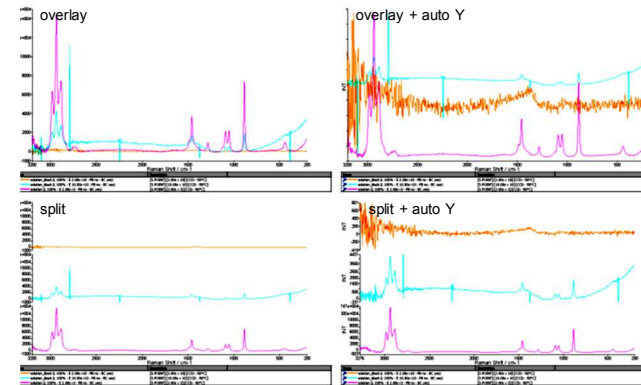
Spektrumfelvételi opciók:

- egy pontos (1)
- szuper makro (2)
- rácsos (3)
- vonal letapogatás (4)
- mélységi profil (5)



13

## Extrém sportok kedvelőinek

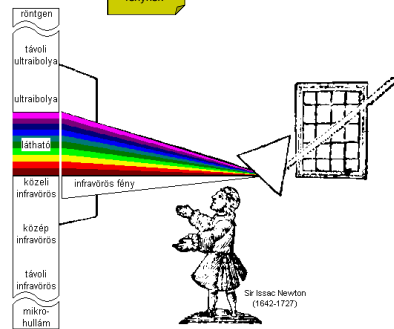


[+] = fekete szemetes zsák  
 2,00 s x 3 [referencia] • 2,00 s x 10 [+] • 10,00 s x 10 [+]

14

## NIR, (M)IR, FIR

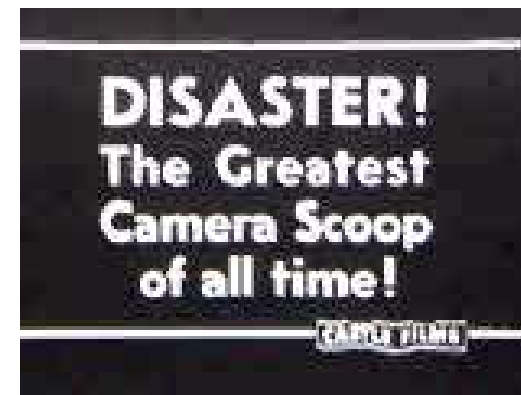
Idő, amit nyerünk van-e gyorsabb a fénynél?



0,7µm	3µm	10µm	30µm	1000µm
Látható fény	NIR Közeli infravörös	MIR Közvetlen infravörös	FIR Távoli infravörös	Mikro hullám

15

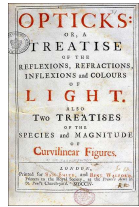
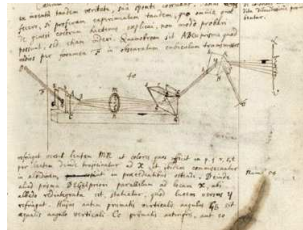
## Rezgések, hullámok



(Tacoma Narrows Bridge, "Gallopín' Gertie", 1940. november 7.)

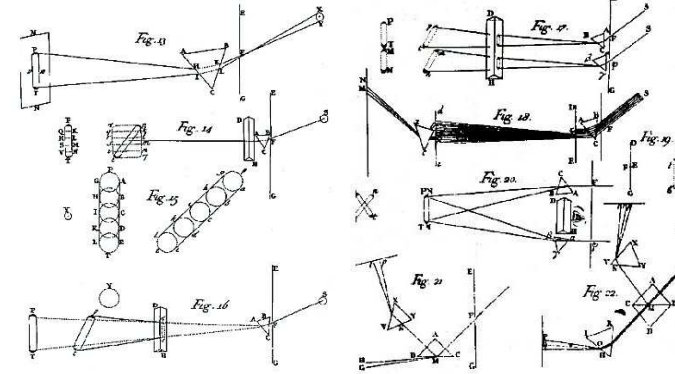


## Newton kísérletei I. – a fehérén túl



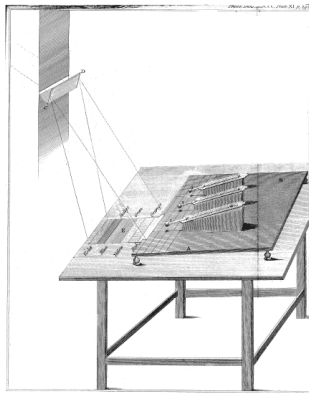
(1704)

## Newton kísérletei II. – a fehérén túl



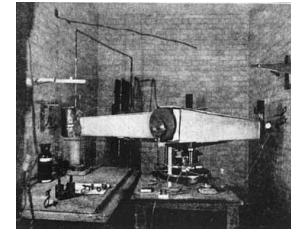
(1704)

## Herschel kísérletei – a vörös alatt (no meg az Uránusz és a marslakók...)



1800. február 11.

## Coblentz kísérletei – az IR ujjlenyomat



(1905)

etanol  
 $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{OH}$   
 dimetil-éter  
 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3$   
 $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$   
 de IR sp. 1

## (N)IR molekula / rezgési spektroszkópia

**Theory of Infrared Spectroscopy**

1) gyors, mert fény  
2) roncsolás-mentes, mert kis E

The vibration can be broken up into three simpler motions, called **normal modes**. For water, these are the bend, symmetric stretch, and asymmetric stretch. Every non-linear molecule has exactly  $3N-6$  normal modes (where N is the number of atoms in the molecule).

- vegyérték rezgések (IR)
- deformációs rezgések (IR)
- felharmonikusaik (NIR)
- kombinációik (NIR)

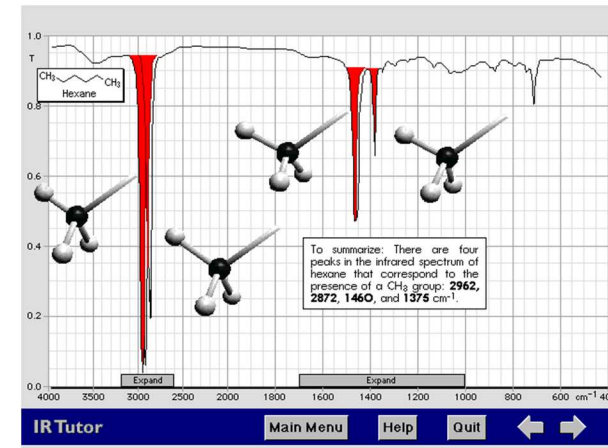
PERKIN ELMER  
IR Tutor Copyright © 1992-3 Charles B. Arams

Main Menu Help Quit

A spektrum a molekuláris állapotváltozások összessége: kémiai és fizikai „ujjlenyomat”.

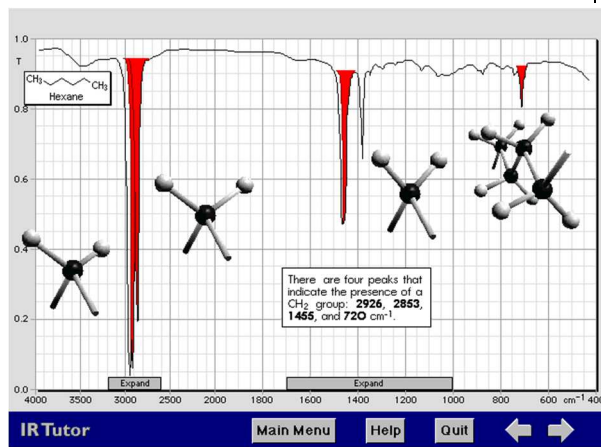
21

## Hexán – CH<sub>3</sub> csoport rezgései



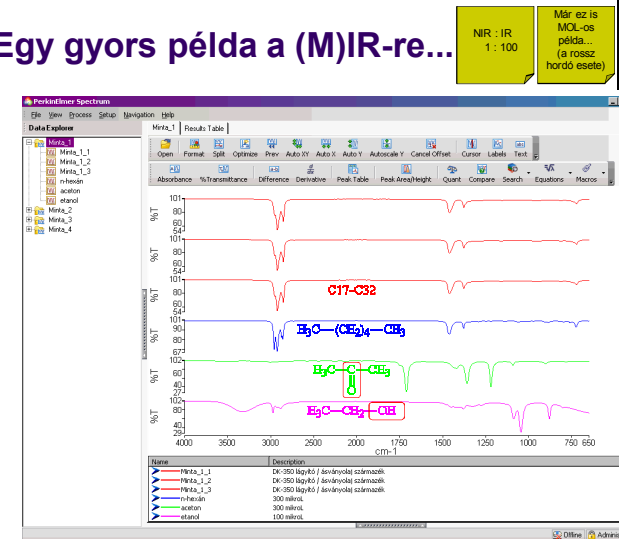
22

## Hexán – CH<sub>2</sub> csoport rezgései



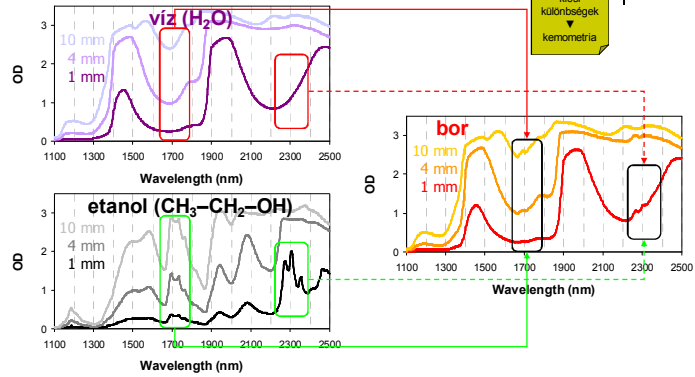
23

## Egy gyors példa a (M)IR-re...



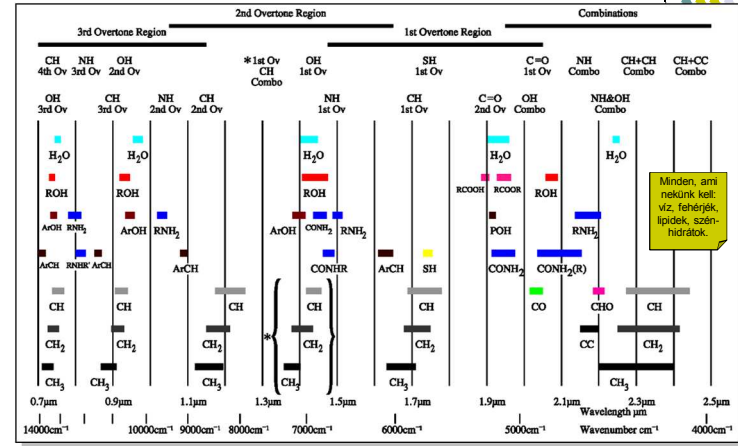
24

## ... és egy másik NIR-re



Gergely S., Farkas K., Forgács A., Salgó A.: Quantitative and qualitative differentiations of alcoholic beverages by near infrared spectroscopy.<sup>25</sup>  
 In *Near Infrared Spectroscopy: Proceedings of the 11th International Conference*,  
 Ed by Davies A.M.C., Garrido-Varo A., NIR Publications, Chichester, pp. 569-572 (2004).

## Milyen kötések „válaszolnak”?



Murray I.: Scattered information: philosophy and practice of near infrared spectroscopy.  
 In *Near Infrared Spectroscopy: Proceedings of the 11th International Conference*,  
 Ed by Davies A.M.C., Garrido-Varo A., NIR Publications, Chichester, pp. 1-12 (2004).

## »kémiai ÉS fizikai „ujjlenyomat”«

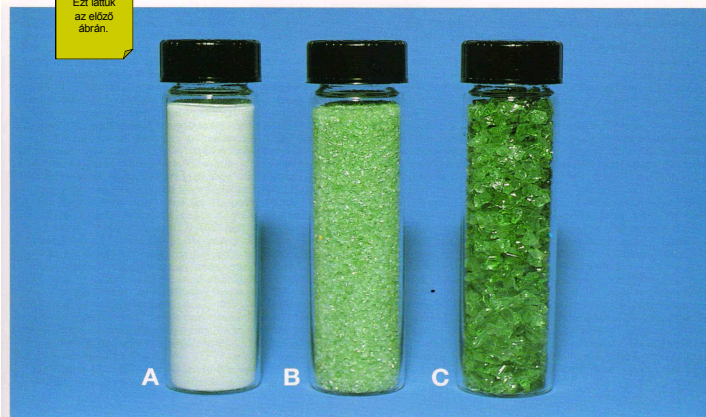


Plate 1. Pulverized green bottle glass. Particle sizes in the respective containers are A, less than 0.125 mm; B, 0.25–0.50 mm; and C, 1.0–2.0 mm.

## »kémiai ÉS fizikai „ujjlenyomat”«

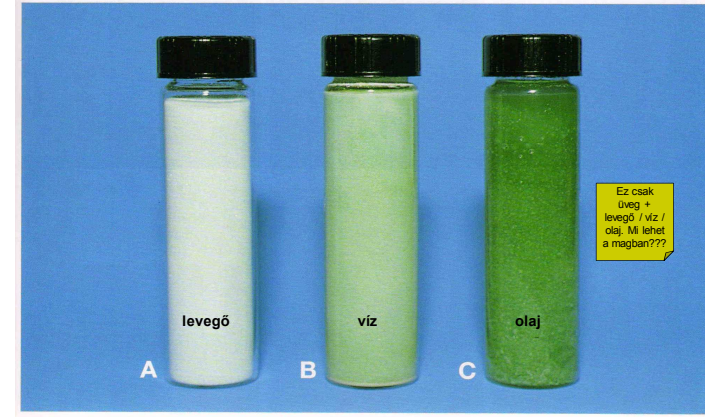
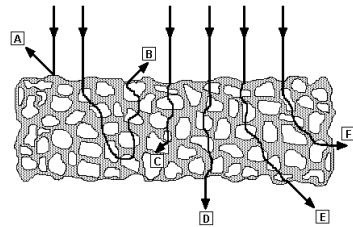


Plate 2. All three containers have pulverized glass with particles less than 0.125 mm. The media surrounding the particles are A, air,  $n_1 = 1.0$ ; B, water,  $n_1 = 1.33$ ; and C, mineral oil,  $n_1 = 1.48$ .

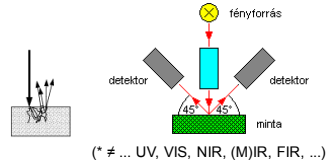
## Hogyan mérjük? – NIR vs. NIT



A fény és az anyag egymással való kölcsönhatásai:

- A – spekuláris reflexió
- B – diffúz reflexió
- C – abszorpció
- D – transzmisszió
- E – elhajlás
- F – szóródás

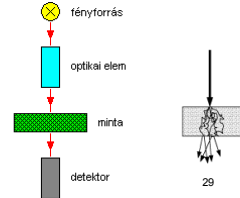
### közeli infravörös (diffúz) reflexió (NIR\*)



$$E < E$$

$$\lambda > \lambda$$

### közeli infravörös transzmisszió (NIT)



29

## Hogyan mérjük? – NIR vs. NIT

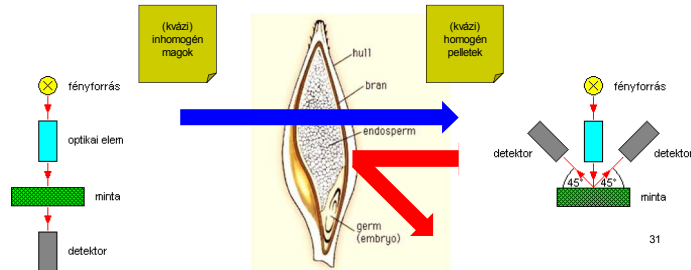
$$E \gg$$

$$\lambda \ll$$



$$\gg E$$

$$\ll \lambda$$

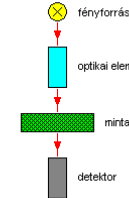


31

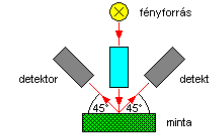
## Hogyan mérjük?

Lásd még a kiegészítő-inket!

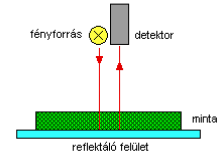
### transzmisszió (T)



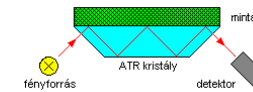
### (diffúz) reflexió (R)



### transzflexió (TR)



### gyengített teljes reflexió (attenuated total reflectance, ATR)



30

## Mobil, hordozható (handheld) eszközök

Szőlőszem- LA rendőr-ség, TEK, futószőnyeg személtélp.



NIR



FT-IR



Raman

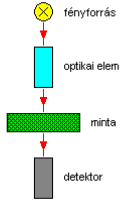
32



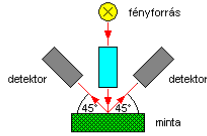
# Hogyan mérjük?

Lásd még a kiegészítő-inket!

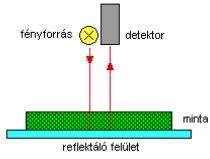
transzmisszió (T)



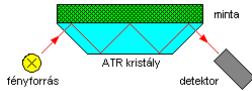
(diffúz) reflexió (R)



transzflexió (TR)



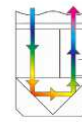
gyengített teljes reflexió (attenuated total reflectance, ATR)



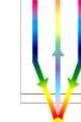
# Hogyan mérjük? – ... és gyakorlat

Száloptika: az in-/on-line eszköze.

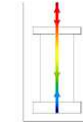
transzmisszió (T)



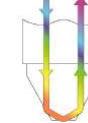
(diffúz) reflexió (R)



transzflexió (TR)



gyengített teljes reflexió (attenuated total reflectance, ATR)



# Az in-/on-line eszköze – a száloptika



Igen, törhetnek... :-)

# Technológiába illeszthető (egyéb) eszközök – gyógyszeripar



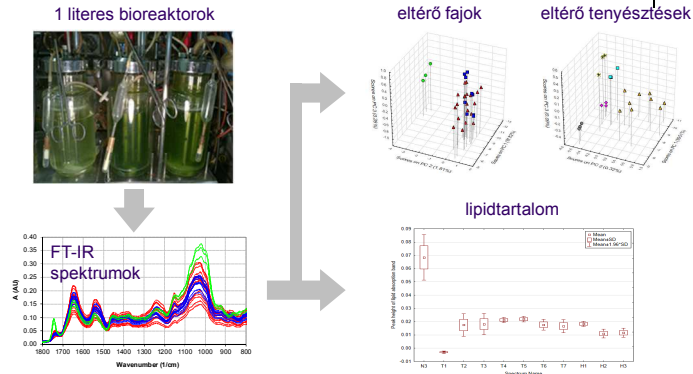
Váltsóidejű keverő doboz (fix helyett adott minőség).



Több-csatornás elrendezés.



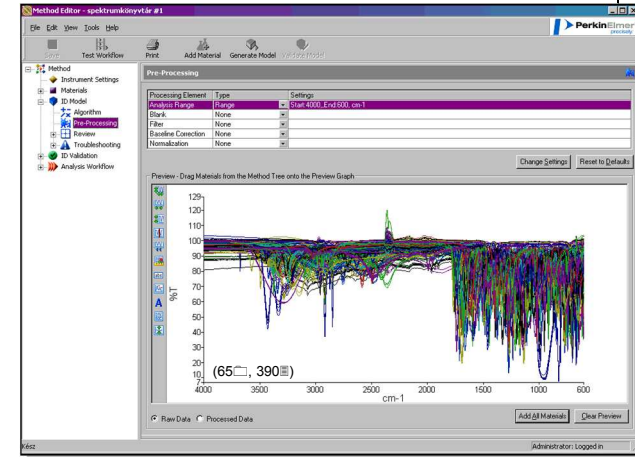
## Alga fajok tenyésztésbeli különbségeinek vizsgálata FT-IR spektroszkópiával



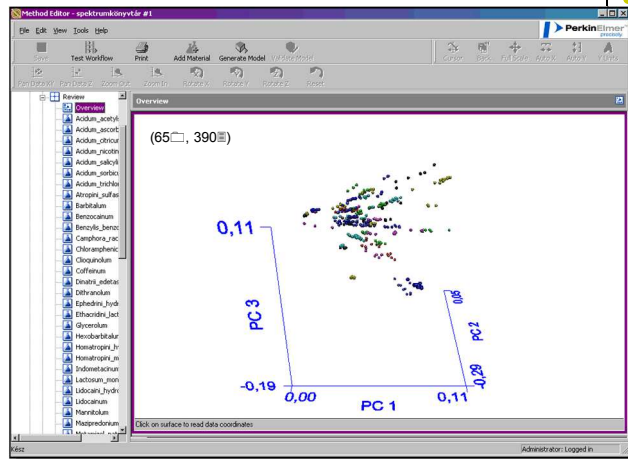
B. Kiss, S. Gergely, A. Salgó, Á. Németh:  
Investigation of differences in the cultivation of *Nannochloropsis* and *Chlorella* species by Fourier-transform infrared spectroscopy.  
*Periodica Polytechnica Chemical Engineering* (accepted, 2018)

41

## Bejövő gyógyszer alapanyagok – („csináld magad”) spektrumkönyvtár



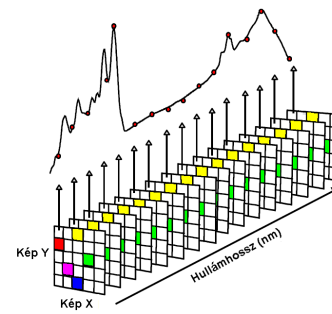
## Bejövő gyógyszer alapanyagok – PCA



## Spektrális hiperkocka vs. tudomány

Sejvonalak:  
tenyészetek:  
SE II.  
Patológia

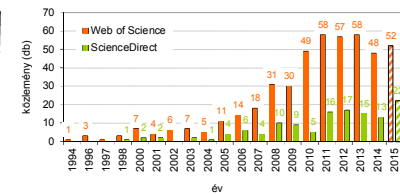
### • Spektrális hiperkocka



### • „near-infrared AND imaging AND pharma” kulcszóra történő keresés

- Web of Science
- ScienceDirect

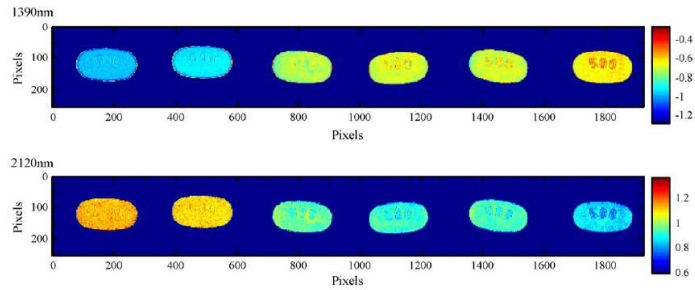
### • Progresszív fejlődés



44

## Tablettavizsgálatok I.

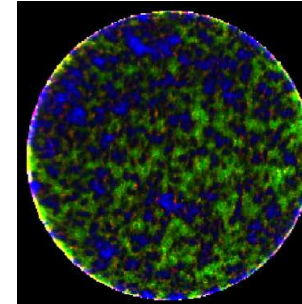
- Technológia nyomon követése
  - bevonás



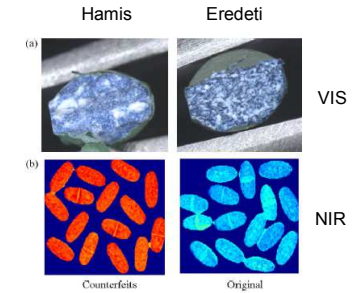
Maurer L., Leuenberger H.:  
Terahertz pulsed imaging and near infrared imaging to monitor the coating process of pharmaceutical tablets.  
*International Journal of Pharmaceutics* 370(1-2), 8–16 (2009)

## Tablettavizsgálatok II.

- Technológia nyomon követése
  - keverés
- Eredetiségvizsgálat



Gendrin C. et al.:  
Content uniformity of pharmaceutical solid dosage forms by near infrared hyperspectral imaging: A feasibility study.  
*Talanta* 73(4), 733–741 (2007)



Gendrin C. et al.:  
Pharmaceutical applications of vibrational chemical imaging and chemometrics: A review.  
*Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 48(3), 533–553 (2008)

**Köszönöm  
a megtisztelő figyelmet!**

**Biométernöki számítás és tervezés (BMEVEMBA779)**

2019. november 7.

**Gergely Szilveszter, magyar hangja Slezsák János**

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/>

