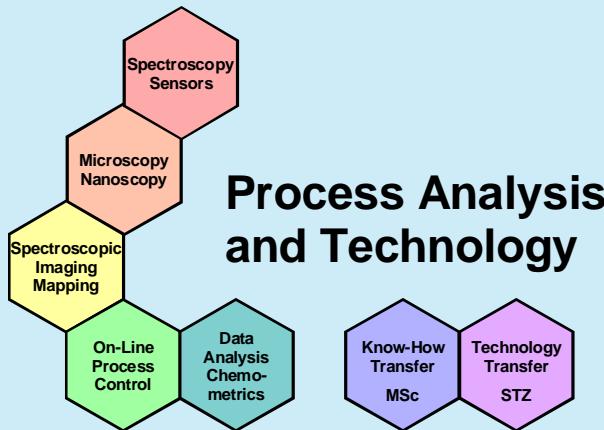


Wissensforum

Optische Spektroskopie und Chemometrie für wissensbasierte Produkte und Verfahren



Prof. Dr. Dipl. Chem. R. W. Kessler
Reutlingen Research Institute
Prozessanalytik und Technologie
Hochschule Reutlingen

Prof. Dipl. Phys. W. Kessler
Honorar Professor Hochschule Reutlingen
STZ Prozesskontrolle und Datenanalyse
STI Multivariate Datenanalyse Steinbeis-Hochschule Berlin

Agenda

- Konzepte und Strategien
- Toolbox Spektroskopie
- Toolbox Multivariate Datenanalyse
- Arbeiten in streuenden Systemen
- Spektrales Imaging und Multipointspektroskopie
- Zusammenfassung

Agenda

- Konzepte und Strategien
- Toolbox Spektroskopie
- Toolbox Multivariate Datenanalyse
- Arbeiten in streuenden Systemen
- Spektrales Imaging und Multipointspektroskopie
- Zusammenfassung

Definition: Knowledge Based

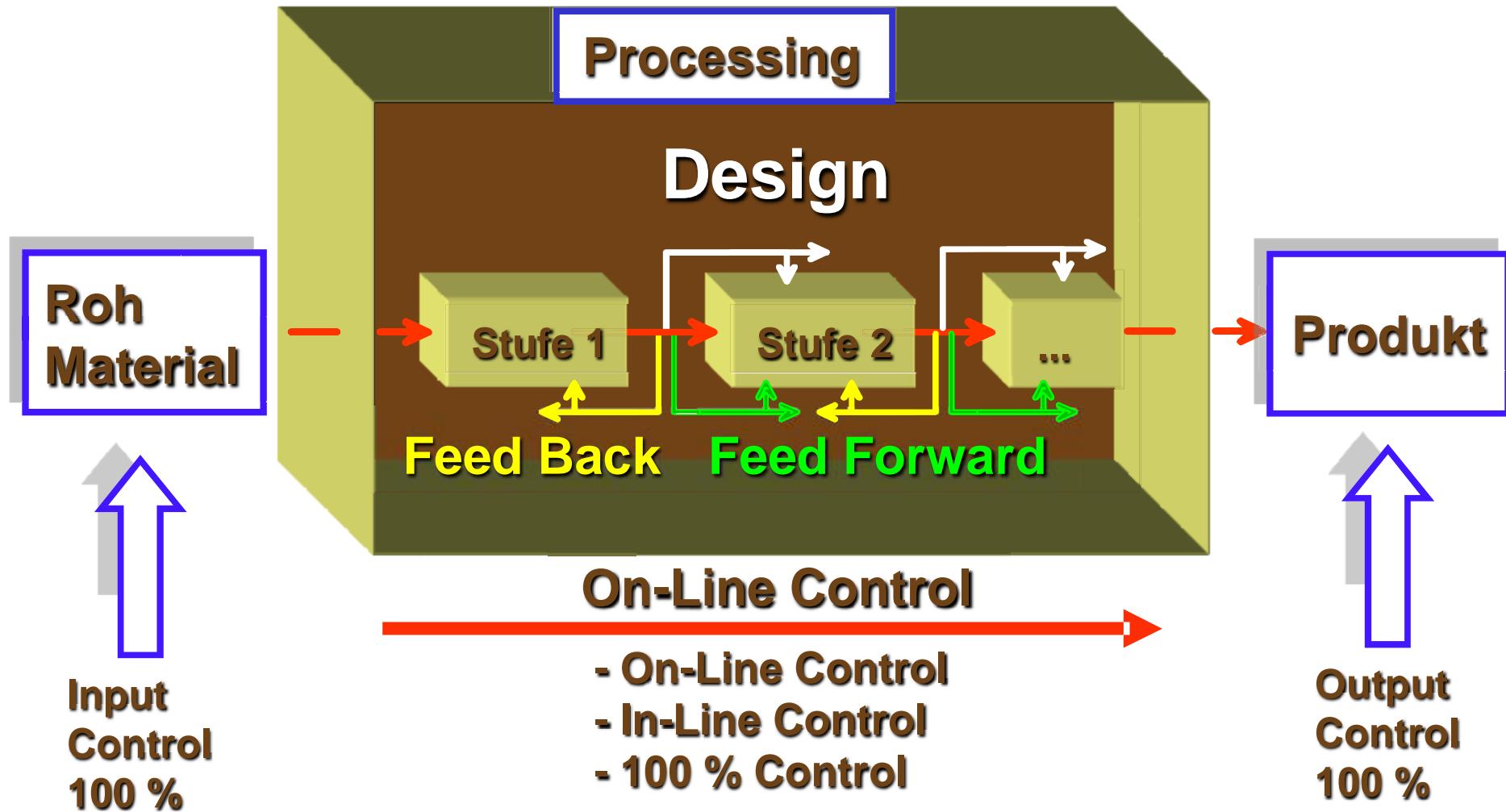
Ncah eneir Sutide der Cmabridge Uinervtistät, ist es eagl in wlehcer Riehenfloge die Bcuhstbaen in eneim Wrot sethen, Haputschae der esrte und Itzete Bcuhstbae snid an der rhcitgien Setlle. Der Rset knan ttoaels Druchenianedr sien und man knan es torztedm onhe Porbelme lseen, wiel das mneschilhce Gherin nhcit jdeen Bcuhstbaen enizlen leist, snodren das Wrot als Gnazes.

Knowledge Based

**Aoccdrnig to a rscheearch at an Elingsh uinervtisy,
it deosn't mttaer in waht oredr the Itteers in a wrod
are, the olny iprmoetnt tihng is taht the frist and lsat
Itteer is at the rghit pclae.**

**The rset can be a toatl mses and you can stil raed it
wouthit porbelm. Tihs is bcuseae we do
not raed ervey Iteter by it slef but the wrod as a
wlohe.**

Wunsch: Prozess Optimierung und Produkt Design



Strategie

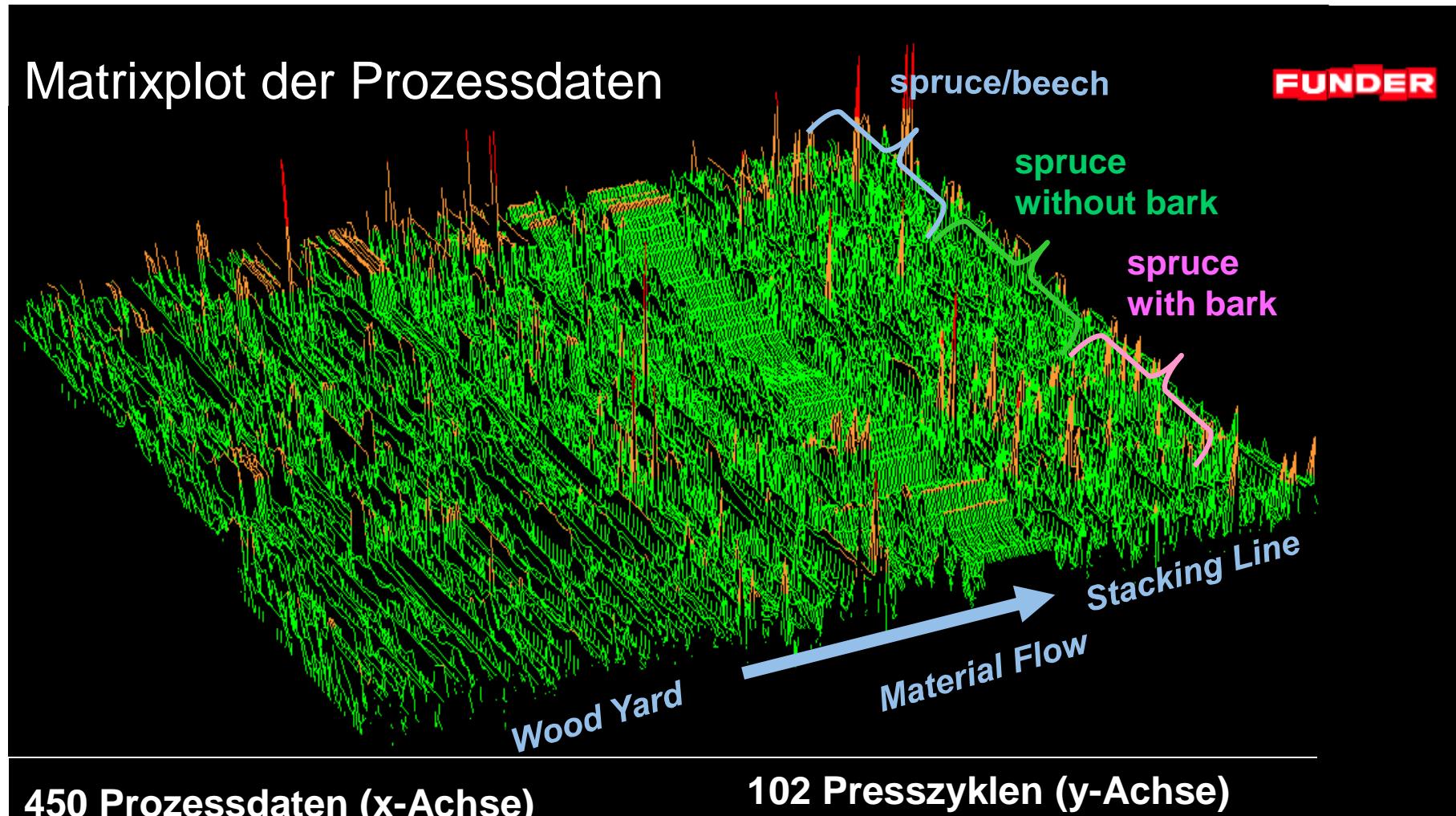
- Nutze Grundlagen Wissen
„First Principles“
- Nutze Expertenwissen (und histor. Daten)
Experimental Design
- Nutze Wissen in Prozessdaten
Soft Sensors
- Nutze Wissen von „Molekularen Markern“
Online Qualität durch Spektroskopie

aber: Kultur !!!!

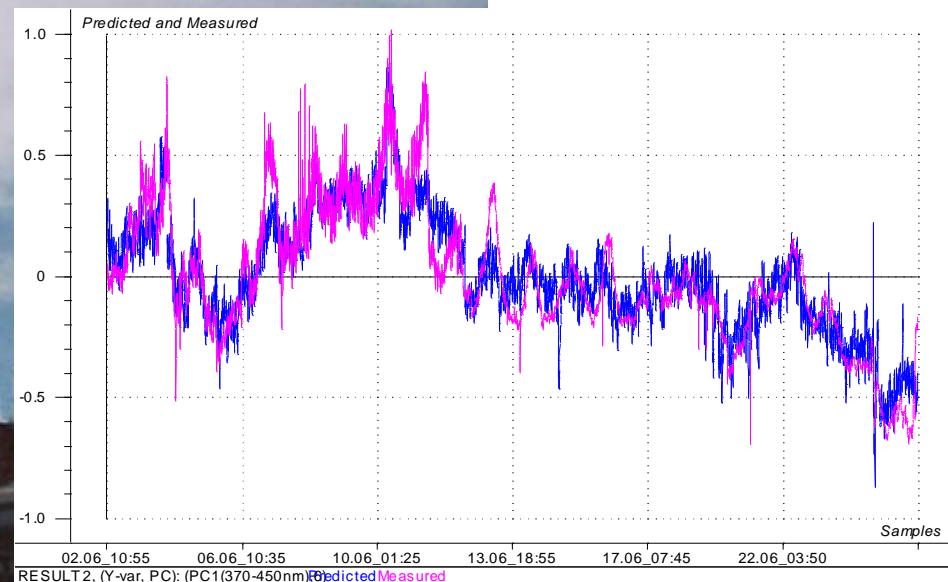
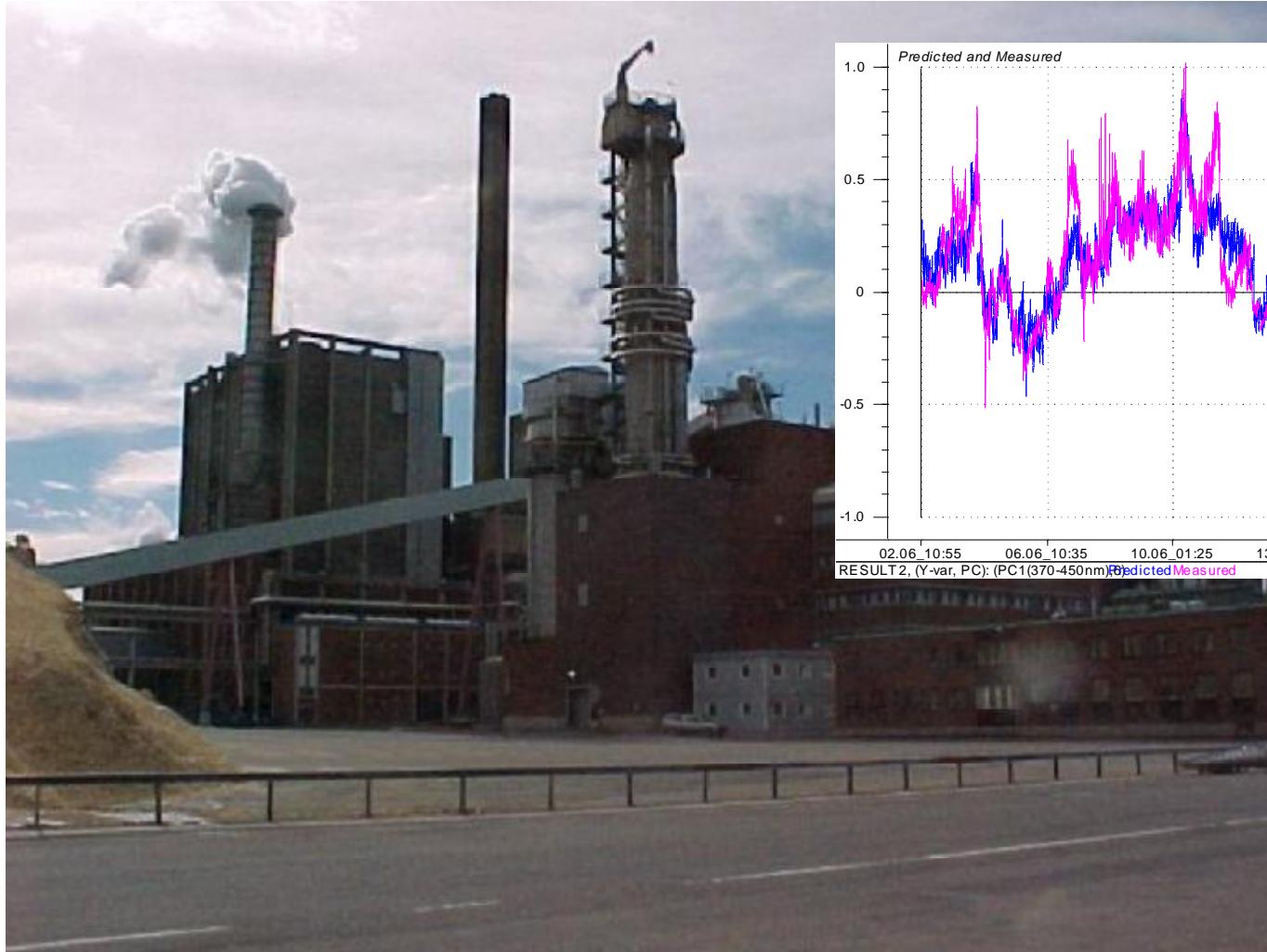
**"Heaven is where the police are British,
the chefs French, the mechanics German
and the lovers Italian
and it is all organised by Swiss"**

**"Hell is where the chefs are British,
the mechanics French, the lovers Swiss,
the police German
and it is all organised by the Italians."**

Prozessmessdaten: Soft Modelling



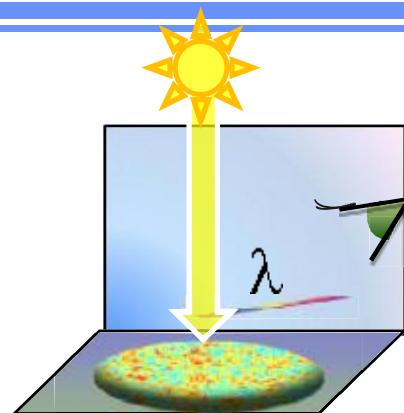
Beispiel: Iggesund/Schweden



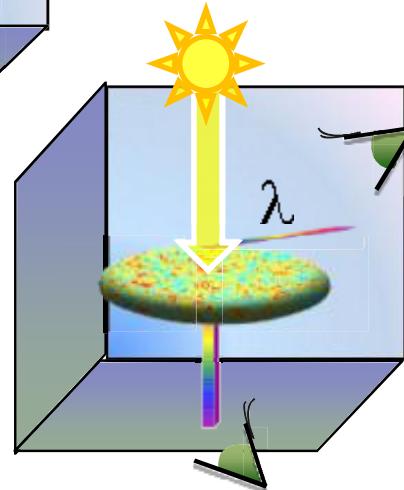
Agenda

- Konzepte und Strategien
- **Toolbox Spektroskopie**
- **Toolbox Multivariate Datenanalyse**
- Arbeiten in streuenden Systemen
- Spektrales Imaging und Multipointspektroskopie
- Zusammenfassung

Toolbox: Multi Modale Optische Spektroskopie

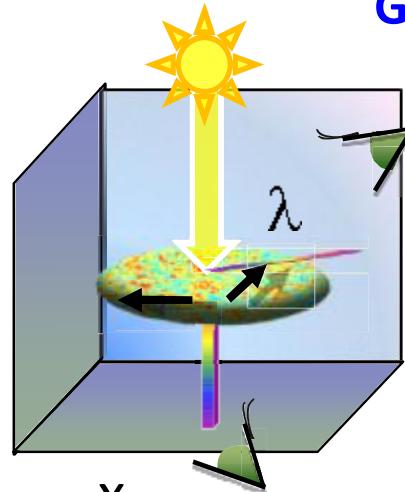


Reflexion

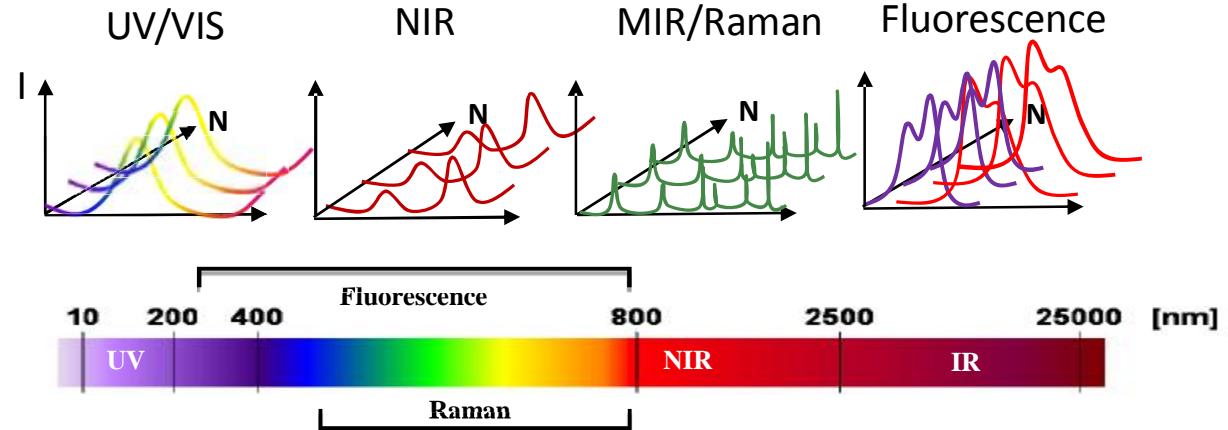


Transmission

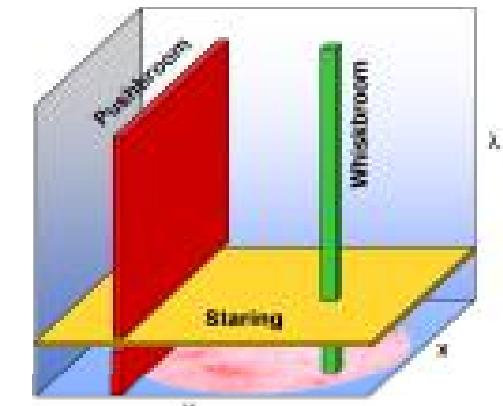
unterschiedliche
Konfiguration



Ortsaufgelöst (x,y)



Großer Spektralbereich

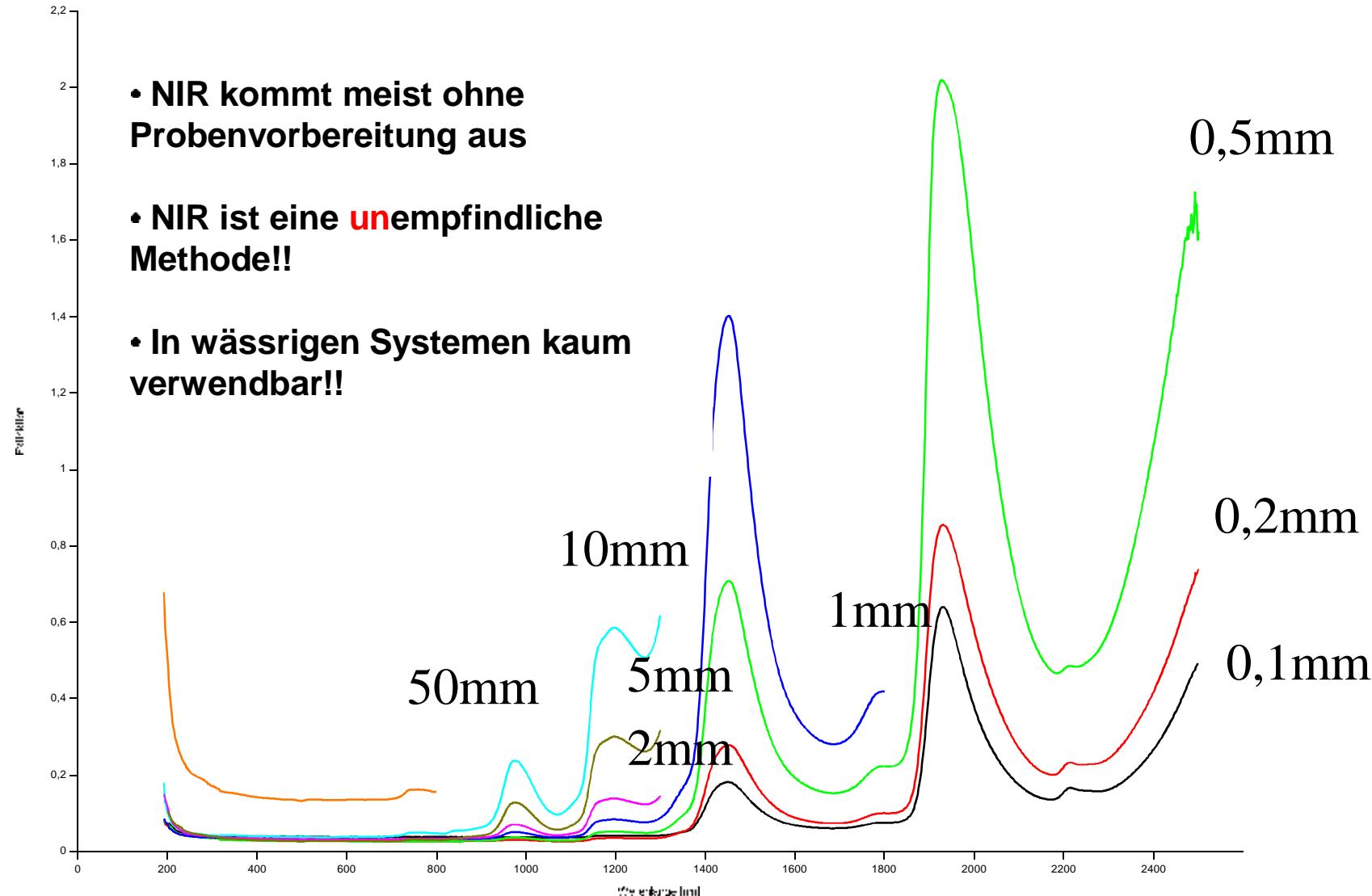


Hyperspectral
Imaging

Auswahl beste Technik

| | UV/VIS/ s-NIR | NIR | MIR | Fluoreszenz | Raman |
|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Selektivität | + | ++ | +++ | ++ | +++ |
| Empfindlichkeit | +++ | +(+) | +++ | +++(+) | +(+) |
| Sampling | +++ | +++ | + | ++ | +++ |
| Arbeiten in wässrigem Medium | +++ | + | + | ++ | +++ |
| Allgemeine Anwendbarkeit | +++ | ++ | + | + | + |
| Anwendbarkeit für die Prozessanalyse | +++ | +++ | + | + | +++ |
| Lichtleiter/Glas | +++ | +++ | (+) | +++ | +++ |
| Signal | Absorption | Absorption | Absorption | Emission | Streuung |
| Proben online/inline | fest, flüssig gasförmig | fest, flüssig | fest, flüssig gasförmig | fest, flüssig (gasförmig) | fest, flüssig (gasförmig) |
| Techniken | Transmission Reflexion ATR | Transmission Reflexion ATR | ATR (Transmission) | Reflexion Transmission | Reflexion |
| Relative Kosten | 1 | 3 - 5 | 6 - 10 | 4 - 6 | 8 - 12 |

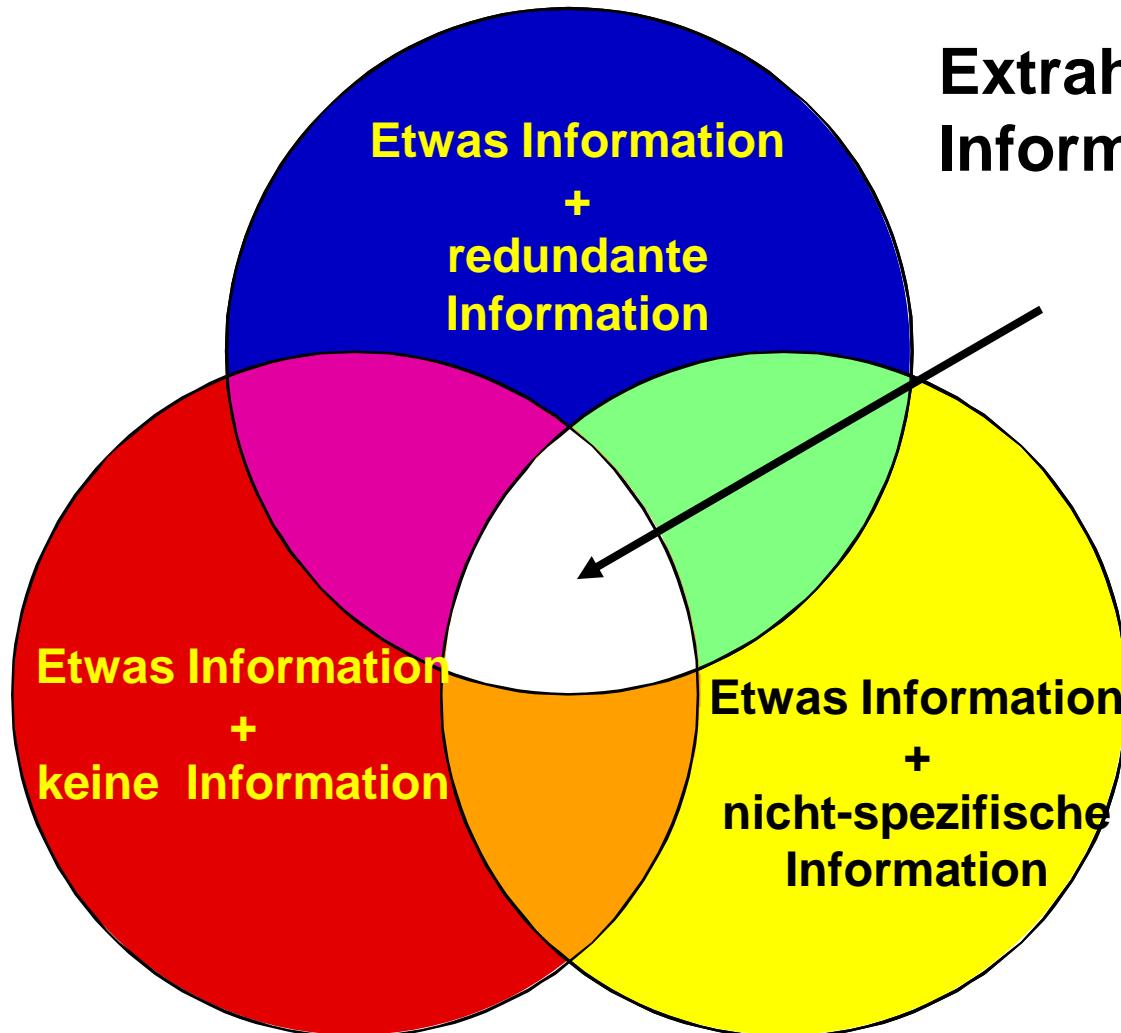
NIR Spektroskopie: Wasser



Agenda

- Konzepte und Strategien
- Toolbox Spektroskopie
- **Toolbox Multivariate Datenanalyse**
- Arbeiten in streuenden Systemen
- Spektrales Imaging und Multipointspektroskopie
- Zusammenfassung

Toolbox: Informationsverarbeitung und Verdichtung



Extrahiere die nützliche Information

- Univariate Daten Analyse
- Explorative multivariate Daten Analyse (PCA, etc.)
- Multivariate Regression und Klassifizierung (PLS, MCR RBF, Kohonen.....)
- Optische Hauptkomponentenanalyse

Prinzip der PCA

$$\begin{matrix} S \\ X \\ Z \end{matrix} = \begin{matrix} N \\ T \\ Z \end{matrix} + \begin{matrix} S \\ P \\ N \end{matrix} + \begin{matrix} S \\ E \\ Z \end{matrix}$$

Datenmatrix Gewichtsmatrix Residuenmatrix
Scores Loadings (Noise,Error)

PLS: Integration Zielgröße + Rotation

MCR: Multivariate Curve Resolution

Ziel: Herausrechnen der Reinkomponenten bei der Reaktionsverfolgung

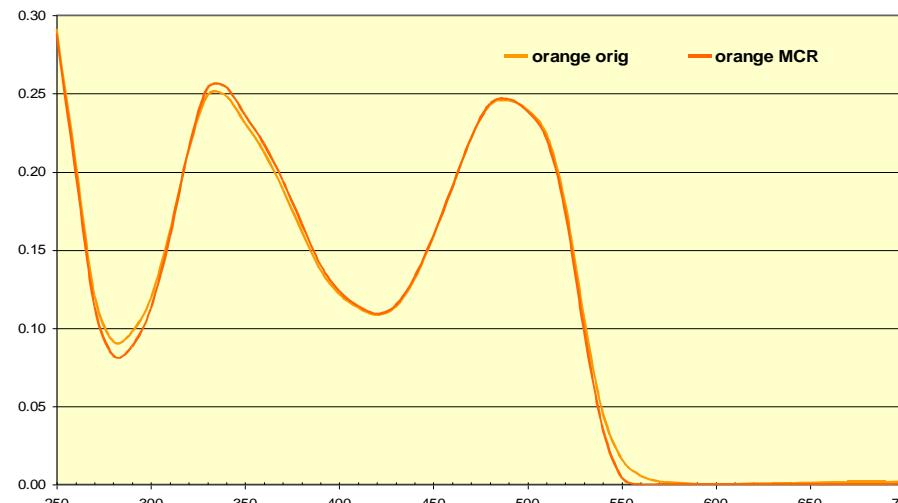
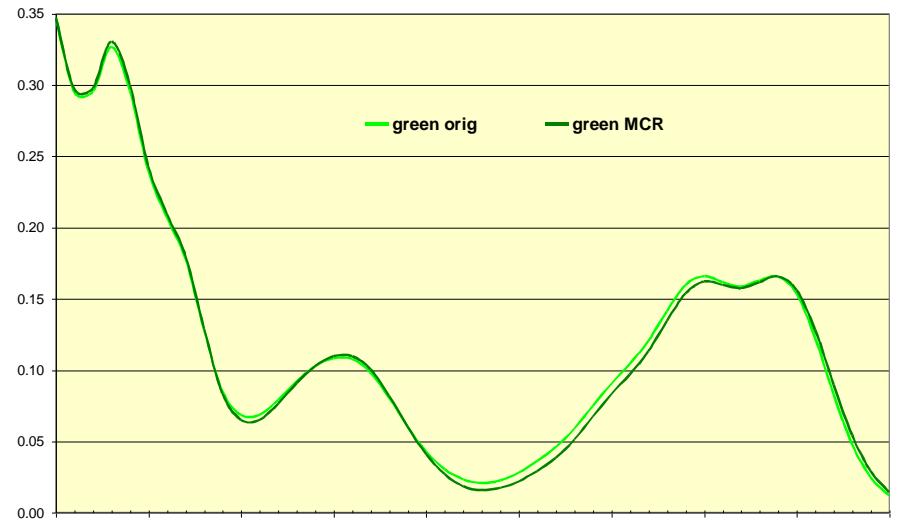
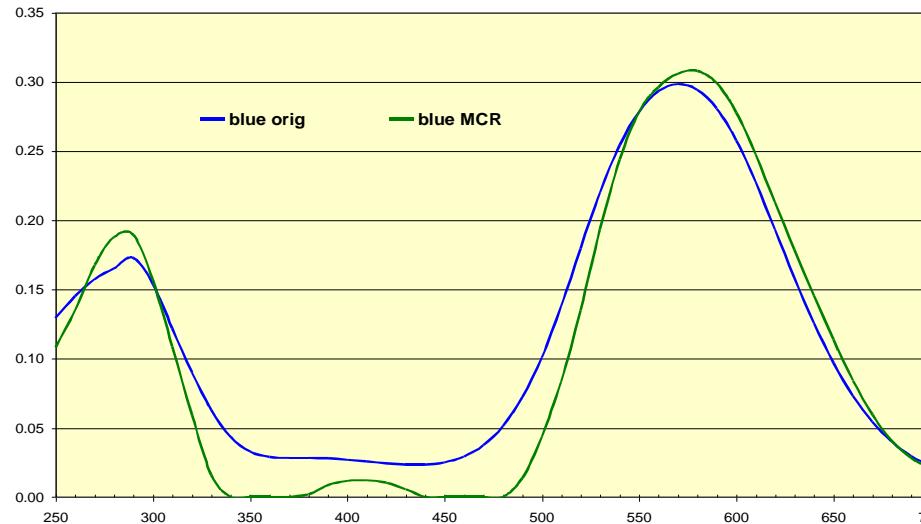
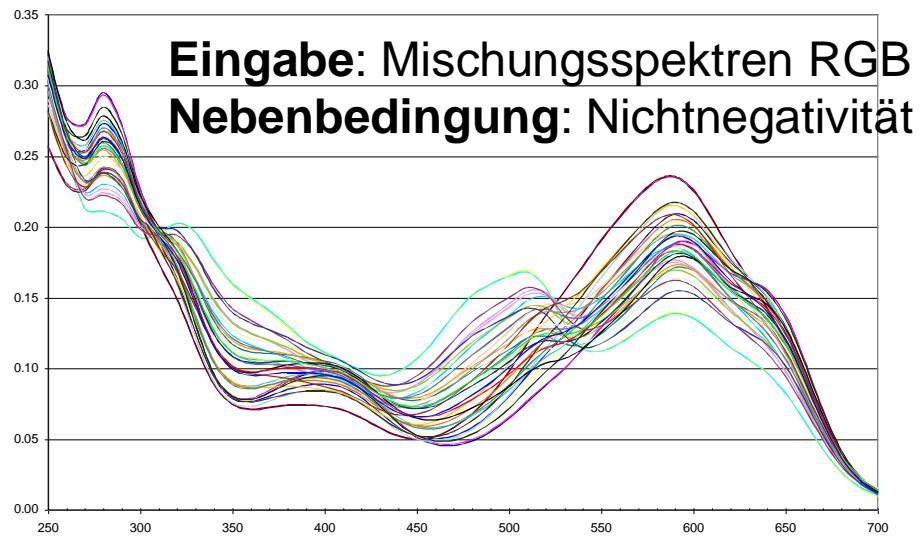
Im Prinzip möglich über PCA oder PLS
aber:

Reiner mathematischer Ansatz
Referenzwerte und Kalibrierung nötig

Kalibrierungsfreie Lösung:

Multivariate Curve Resolution (MCR)
Mathematischer Ansatz + physikalische und
chemische Nebenbedingungen

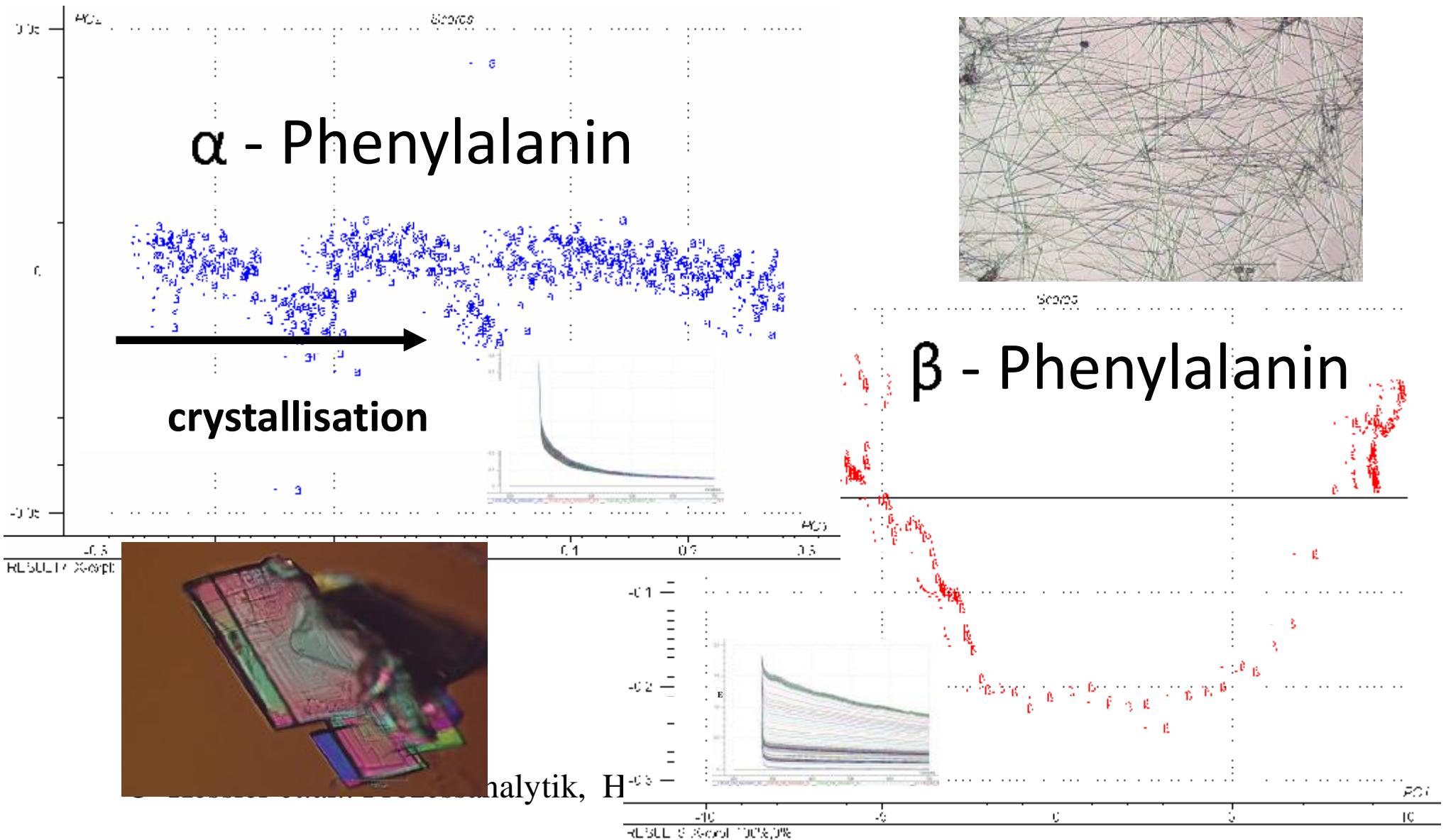
Extraktion von „Reinspektren“ mit MCR



Agenda

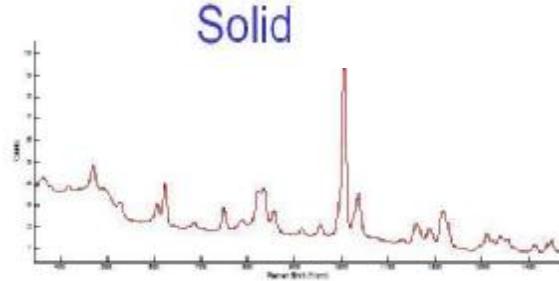
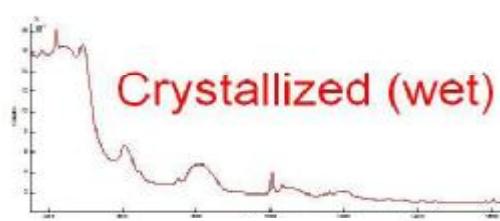
- Konzepte und Strategien
- Toolboxen Spektroskopie
- Toolbox Multivariate Datenanalyse
- **Arbeiten in streuenden Systemen**
- Spektrales Imaging und Multipointspektroskopie
- Zusammenfassung

Kristallisation: Multivariate Charakterisierung

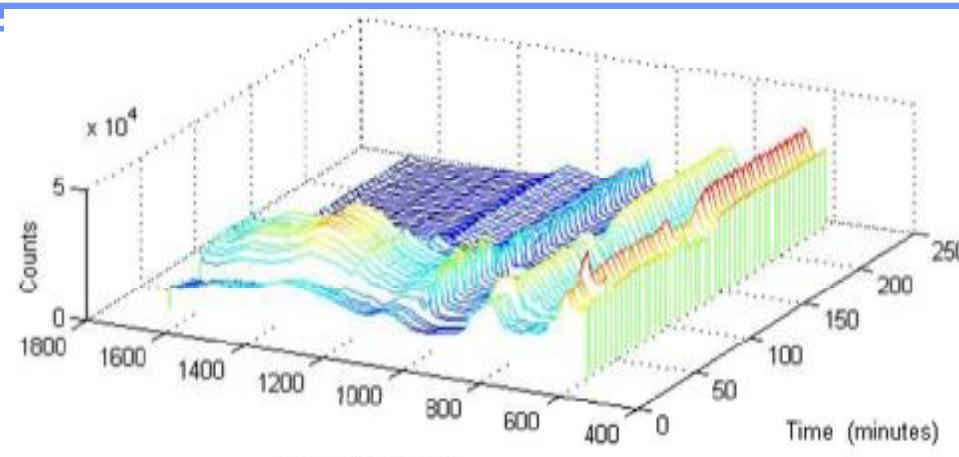


Raman Spektroskopie MCR: Kristallisation von Phenylalanin

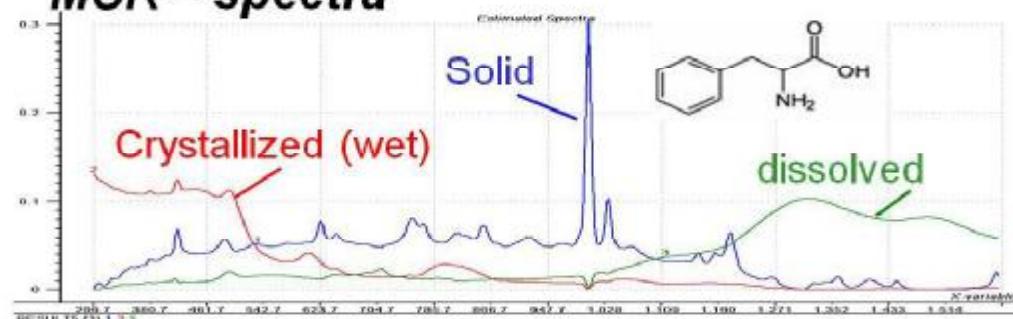
Referenz



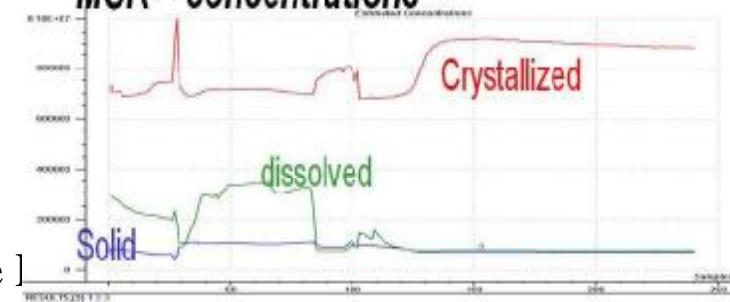
Kaiser Raman



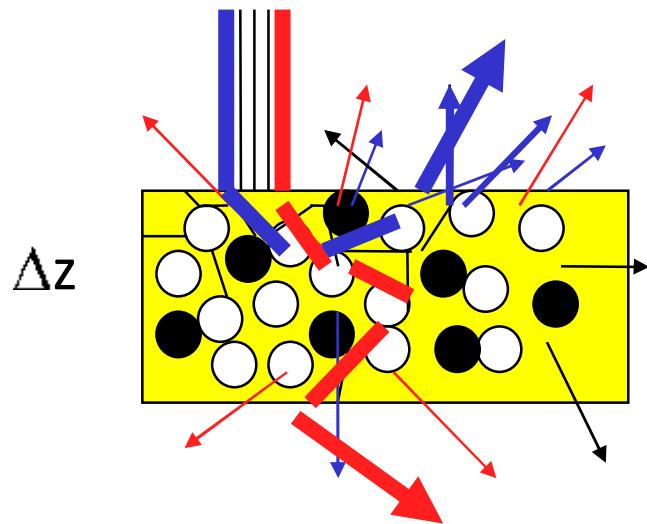
MCR – spectra



MCR – concentrations



Vielfachstreuung: RTE oder Kubelka-Munk (K-M) Theory



Intensity changes by

- absorption
- scatter
- absorption induced by scatter

Kubelka-Munk Function

The optical properties are described by two phenomenological constants: the **absorption** and the **scattering** coefficients

Absorption coefficient

$$f(R_\infty) = \frac{K}{S} = \frac{(1 - R_\infty)^2}{2R_\infty}$$

Scattering coefficient

Remission of an infinitely thick layer

$$\Delta I = -I \cdot (\kappa + \sigma) \cdot \Delta z + \int bI' \Delta z$$

$$R_{\infty, K-M} = 1 + \frac{K}{S} - \sqrt{\left(1 + \frac{K}{S}\right)^2 - 1}$$

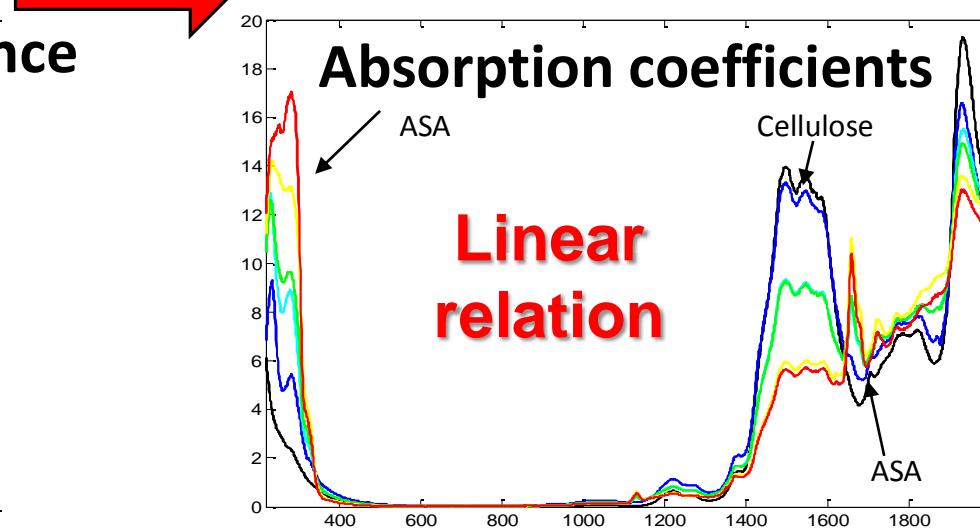
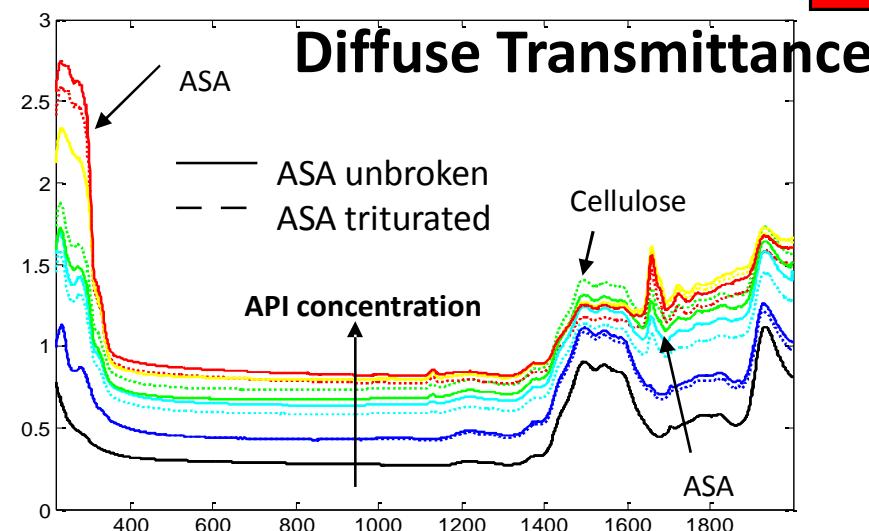
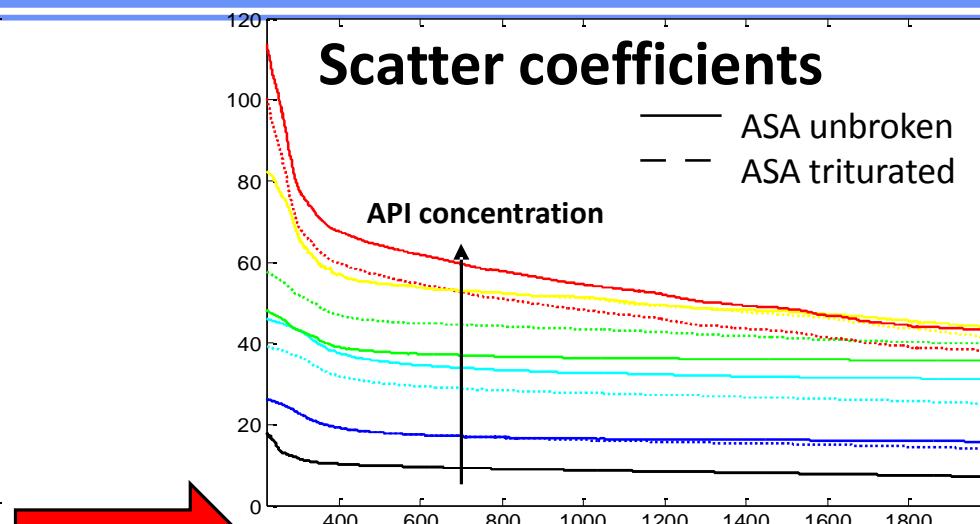
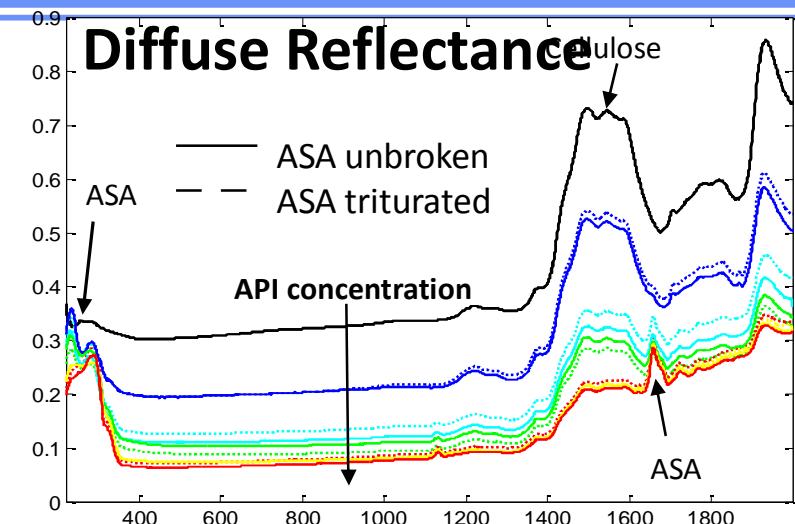
Schlussfolgerung: Mehr als eine Messung nötig!!

**Kubelka Munk, Radiative Transfer
Equation, Diffusion Theory, und.....**

Wichtig:

- Streuung ist **Information!!!**
- **Trennung spektral** von Streuung und Absorption
- **Integration** der Information in multivariate Modelle:
z.B. MCR, Multiblock

Beispiel: Aspirin – (var.: conc. + particle size) + Cellulose



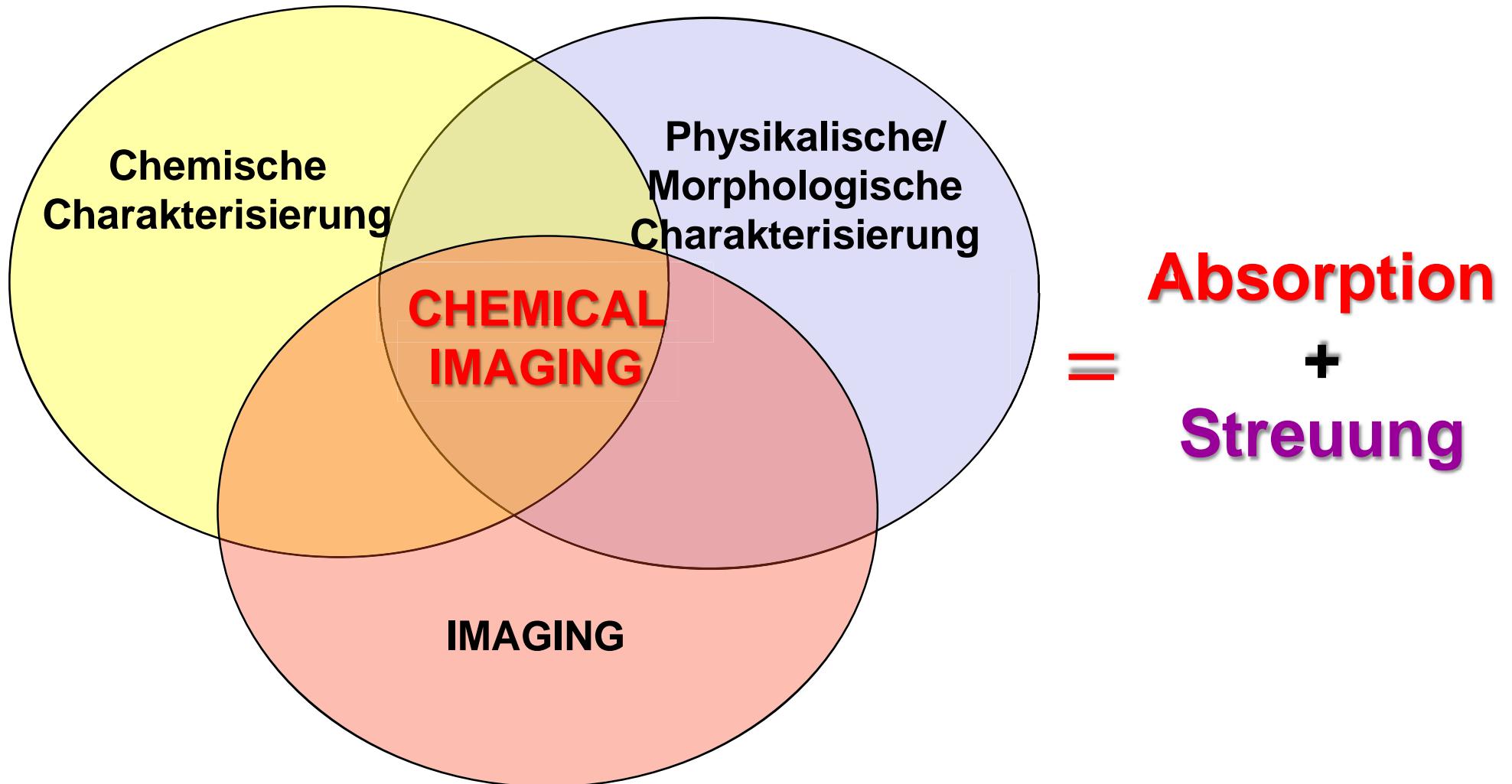
Beispiel Theophyllin Tablette

| | | Calibration | | | Validation | | |
|------------------------------------|---|-----------------|----------------|-----------------------|----------------|----------------|-----------------------|
| Data pretreatment | Calibration Method | Cal/Ref Theo | r ² | RMSEC (mg Theo) | Sample size | r ² | RMSEP (mg Theo) |
| Original spectra, no pretreatment | PLS (2 LVs) | 15/15 | 0.994 | 16 | 30 | 0.979 | 212 |
| EMSC corrected spectra | PLS (2 LVs) | 15/15 | 0.983 | 27 | 30 | 0.967 | 55 |
| Spectra normalized to equal length | MCR-ALS with constraints: pure component spectra of Theo, Cell, and MgSt | 0/2 | 0.988 | 23 | 30 | 0.991 | 56 |
| Spectra normalized to equal length | MCR-ALS with constraints: S and K spectra and 2 theophyllin concentrations | 1/2 | 0.991 | 27 | 30 | 0.991 | 41 |

Agenda

- Konzepte und Strategien
- Toolbox Spektroskopie
- Toolbox Multivariate Datenanalyse
- Arbeiten in streuenden Systemen
- **Spektrales Imaging und Multipointspektroskopie**
- Zusammenfassung

Chemical/ Spectral Imaging: Heterogene Systeme



Chemical Imaging: Techniken

Wellenlängenbereiche:

UV/VIS

2D- Fluoreszenz mit FLIMS

NIR

IR

Raman

Flexibilität

Pushbroom Imaging

Simultaneous (x, λ)

Sequential (y)

Staring Imaging

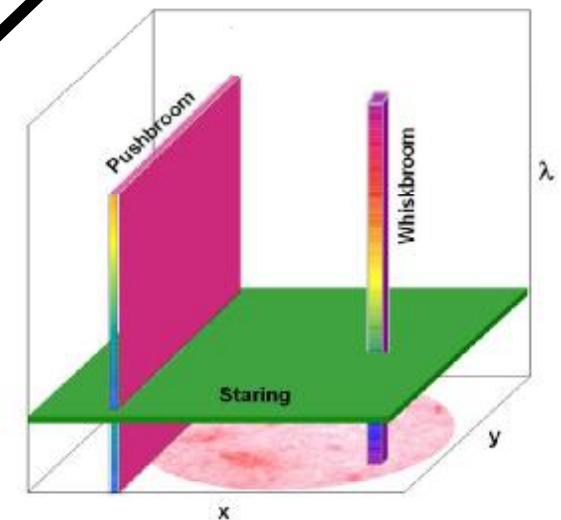
Simultaneous (x, y)

Sequential (λ)

Whiskbroom Imaging

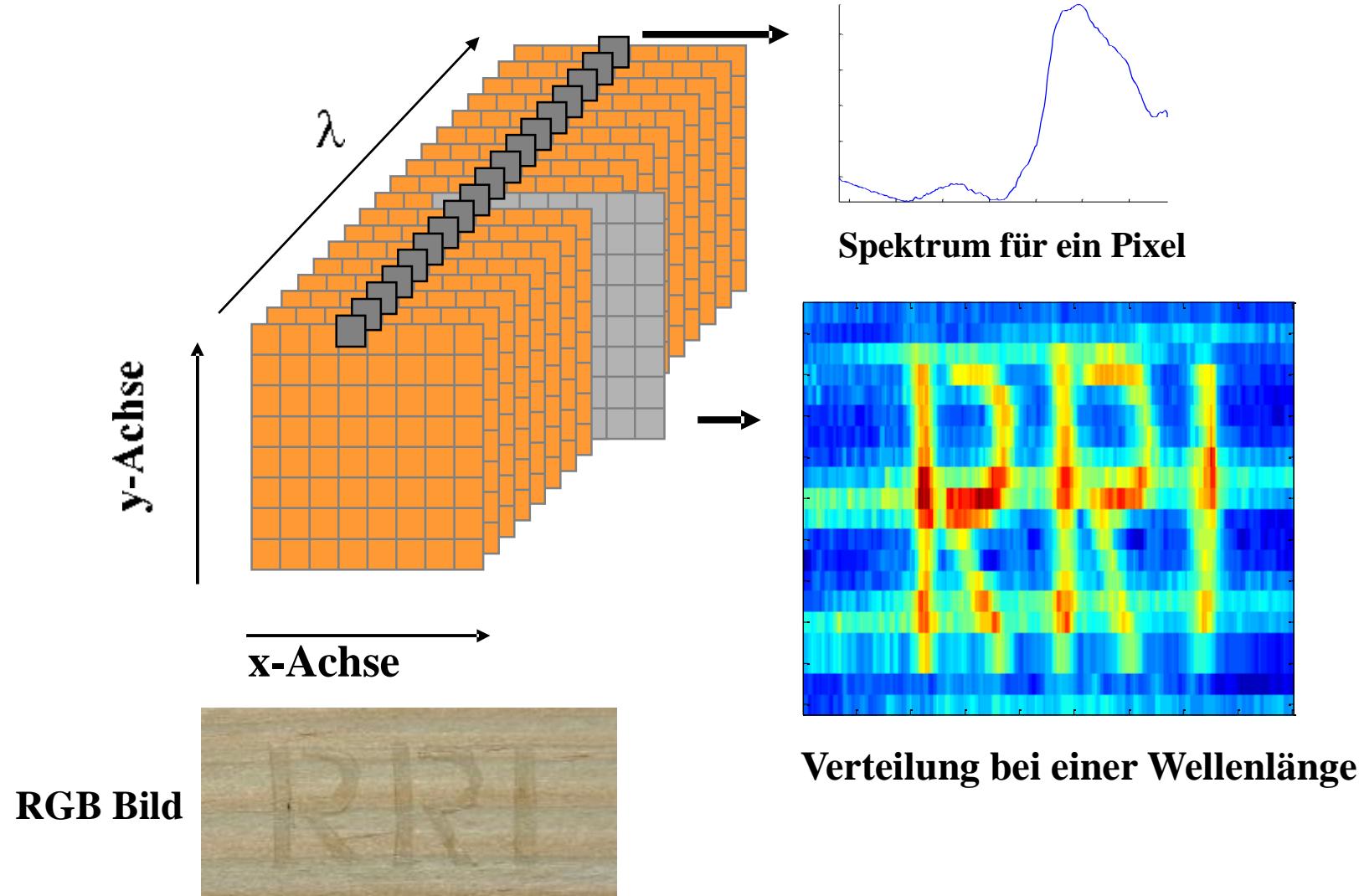
Sequential (x, y, λ)

Real Time

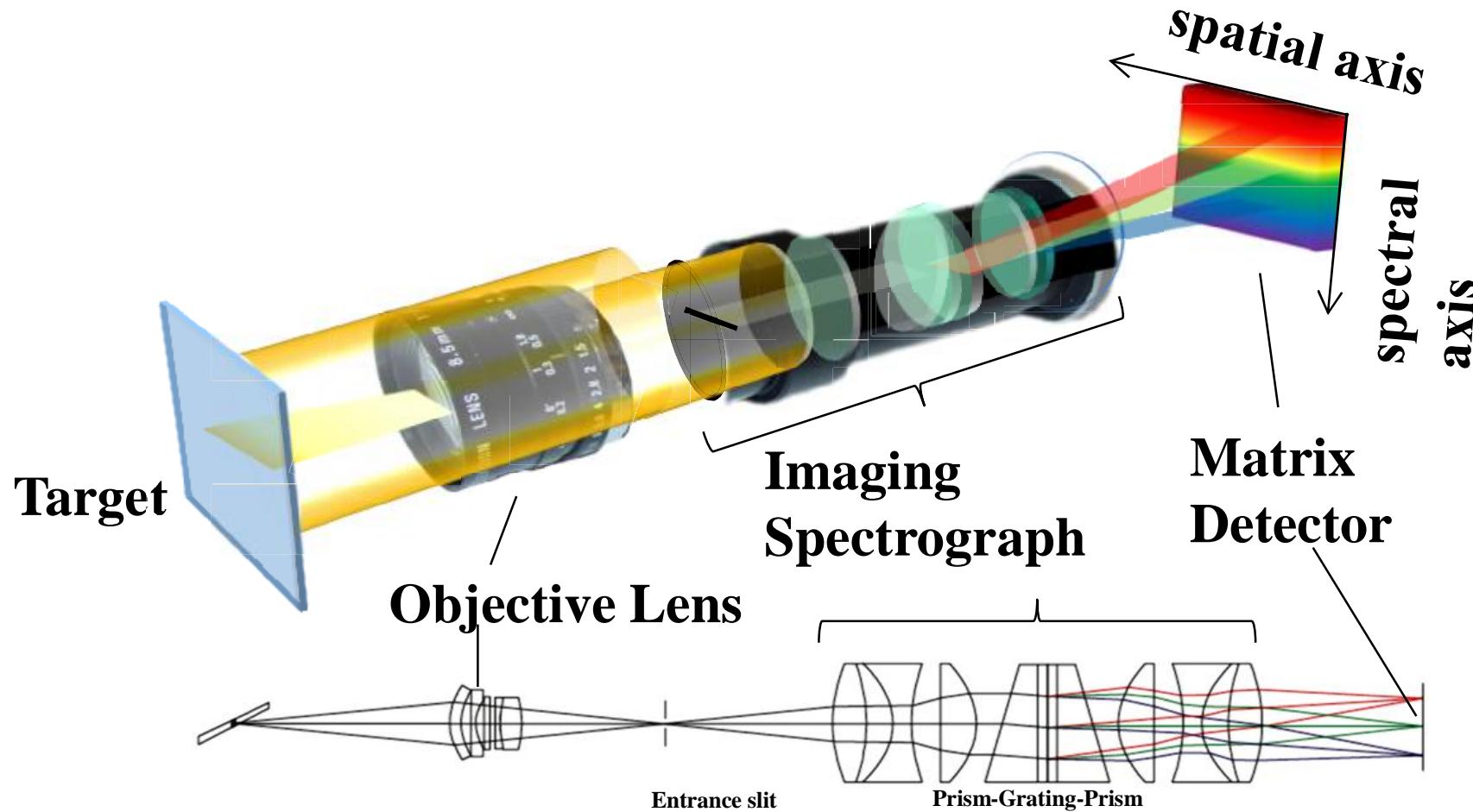


Specular und Diffuse Reflexion, Transmission, Polarisation

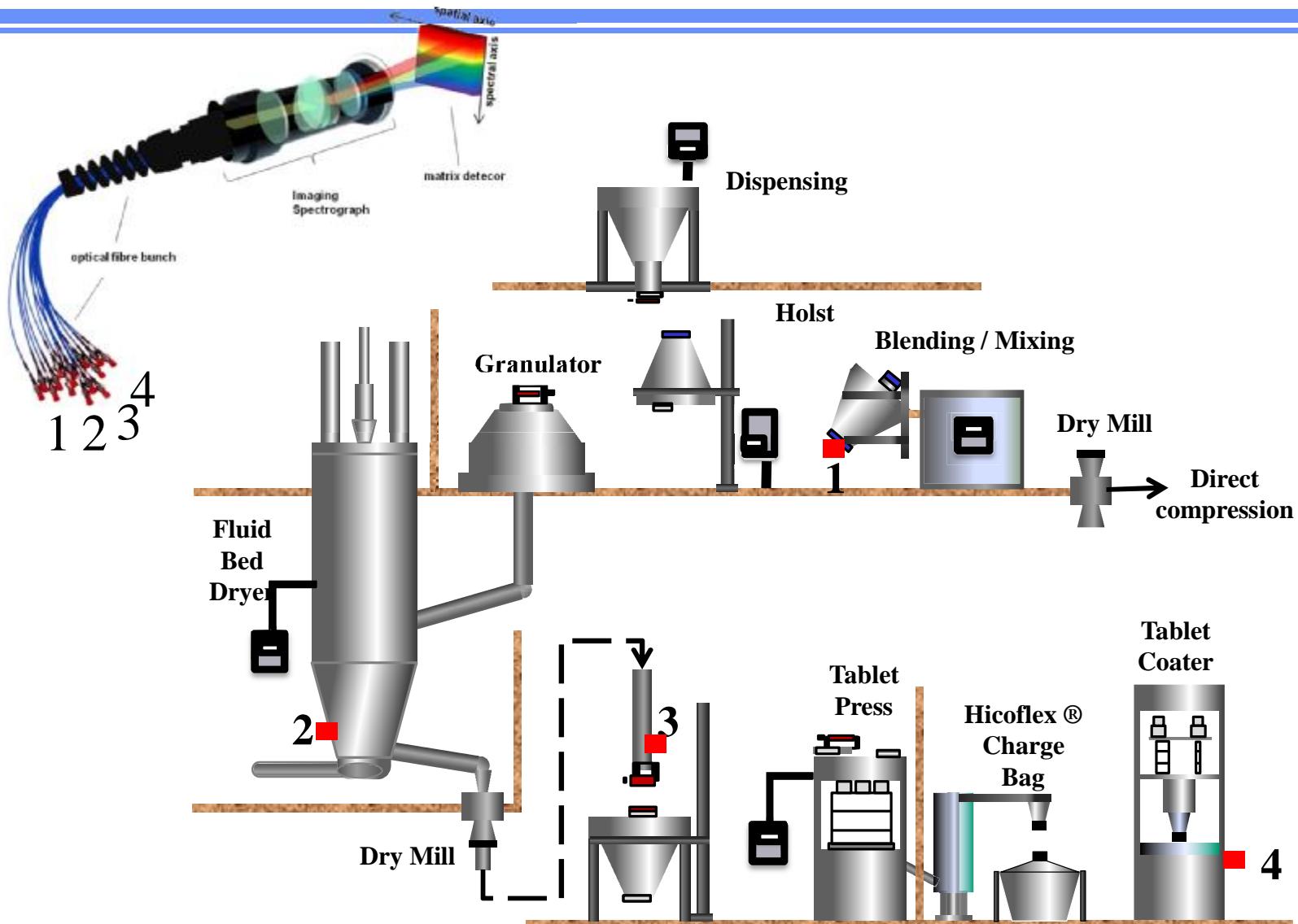
„The Data Cube“ in Chemical Imaging



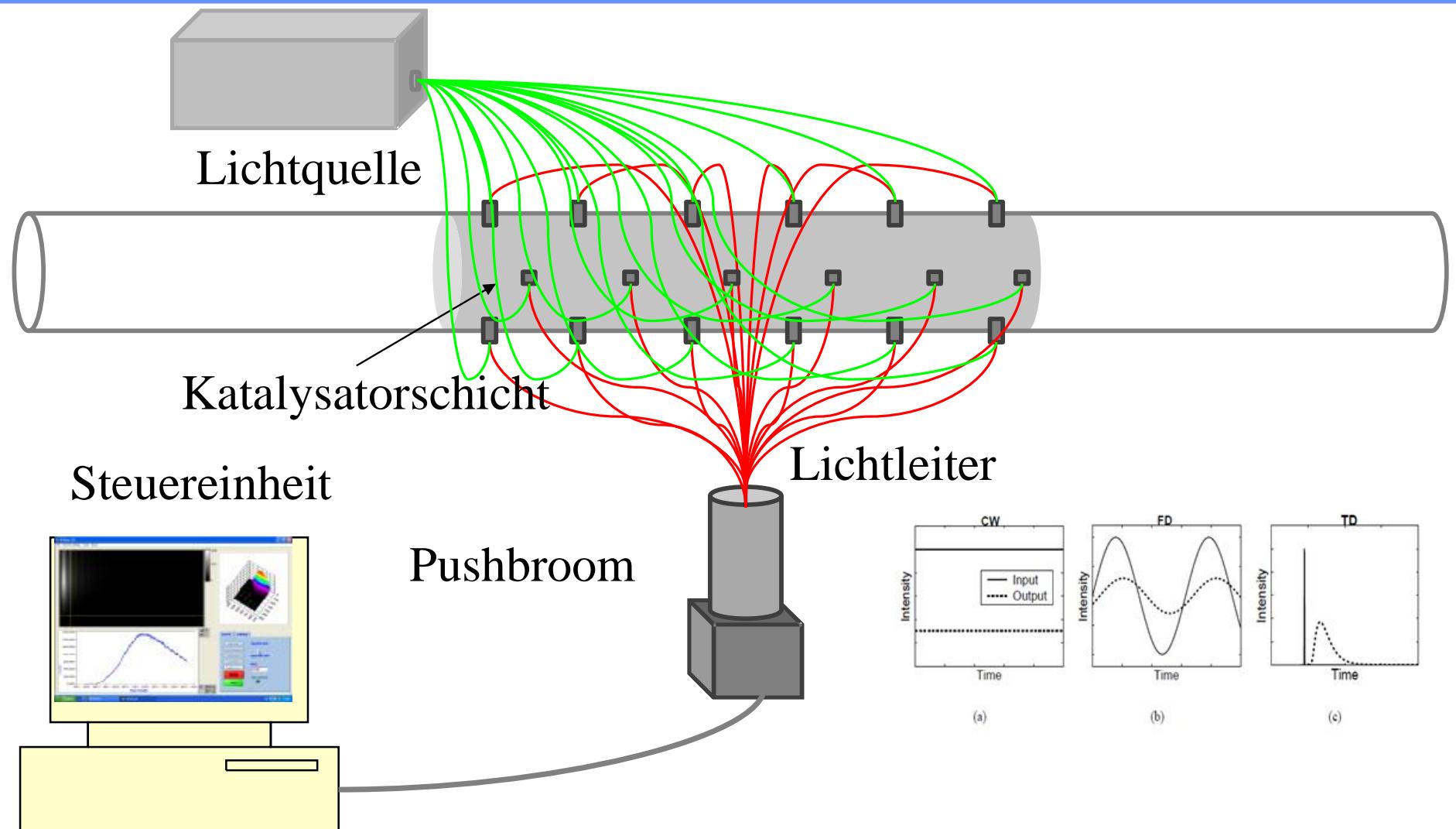
Pushbroom Imaging Technology (Specim)



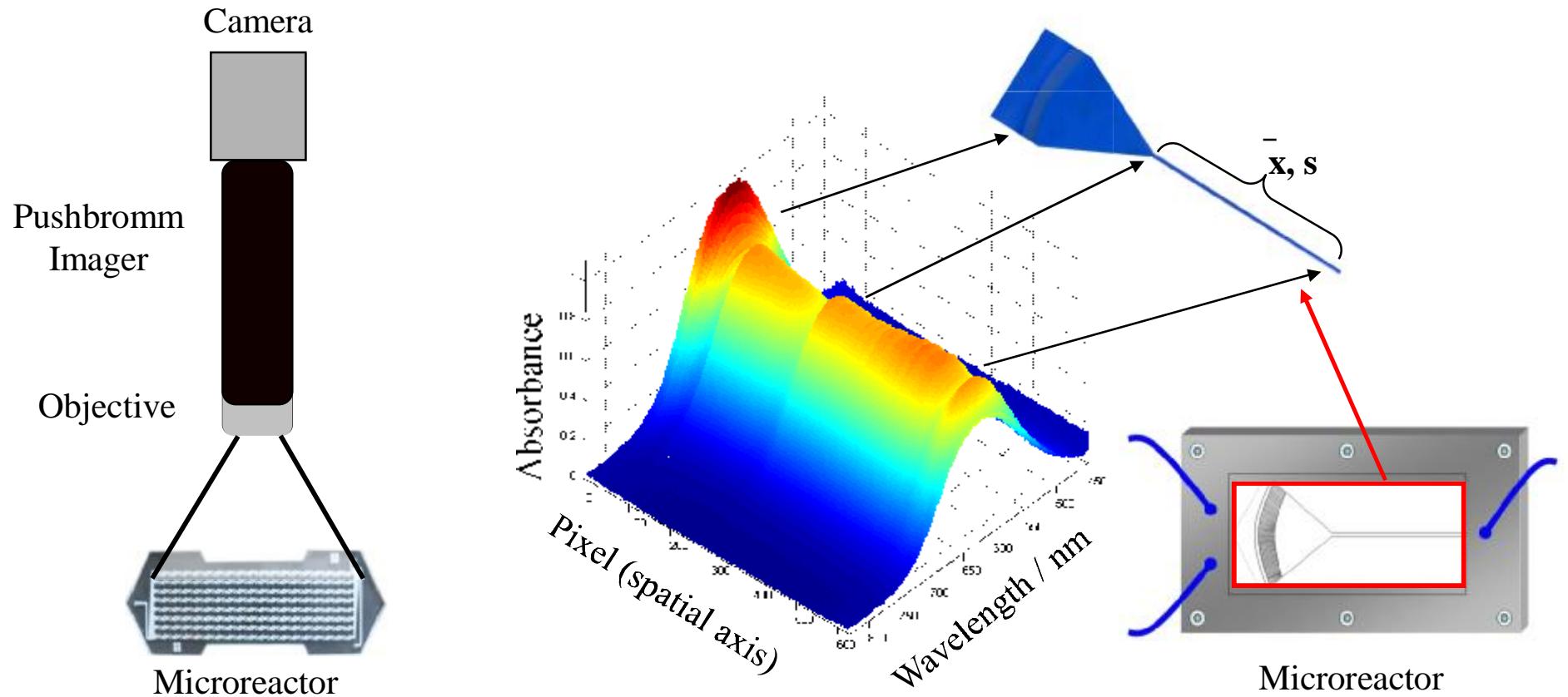
Multipoint Spectroscopy in Pharma Manufacturing



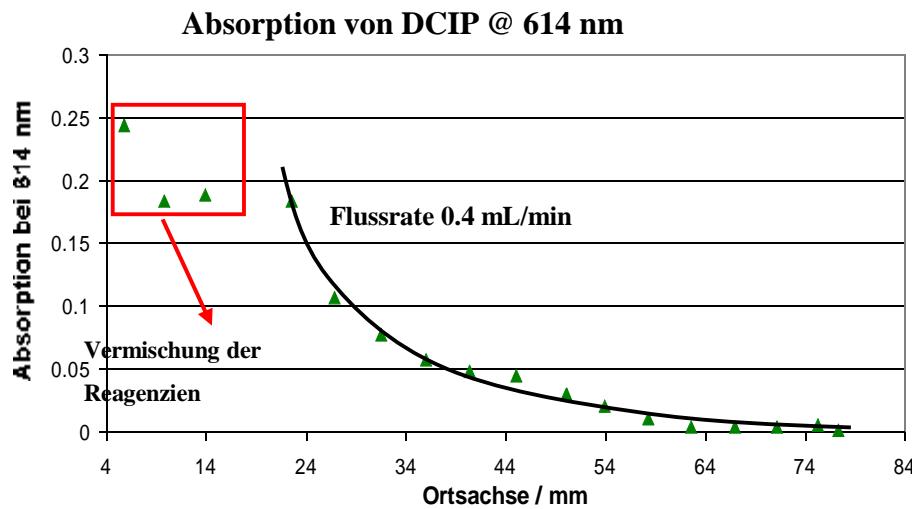
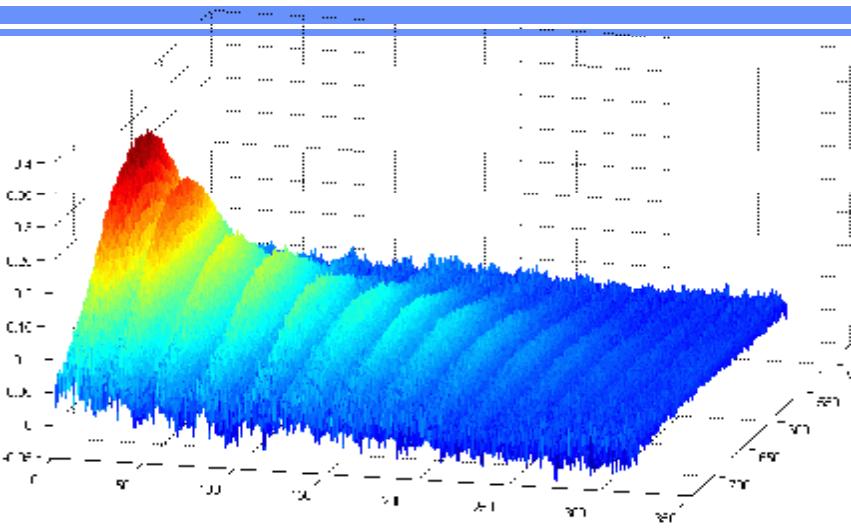
Optische Spektroskopie und Reaktortomographie



Reaktionstomographie im Mikroreaktor



DCIP Reduktion mit Ascorbinsäure



Reaktionsbedingungen:

$$c(\text{DCIP}) = 1 \text{ mmol/L} \quad c(\text{Ascorbinsäure}) = 1 \text{ mmol/L}$$

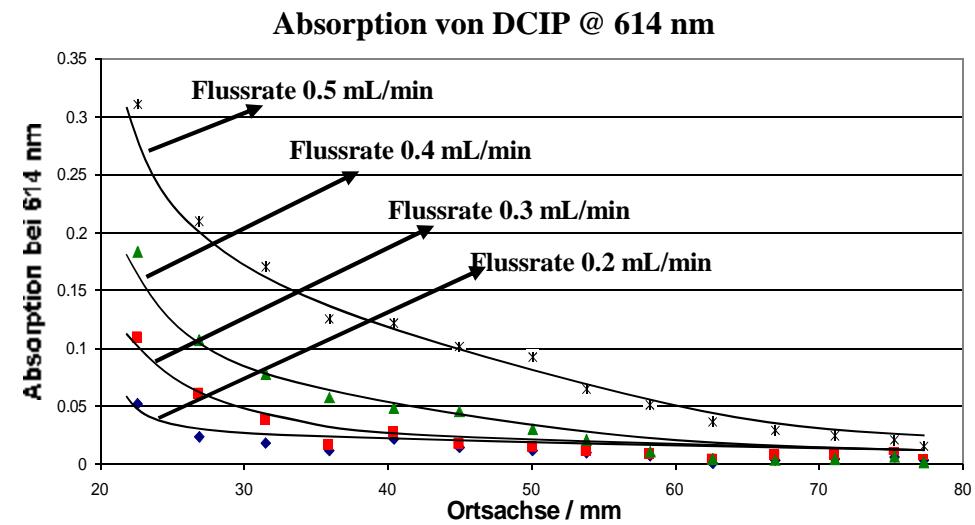
$$\text{pH} = 7 \quad T = 20^\circ\text{C}$$

Flussraten: 0.2 mL/min – 0.5 mL/min

Mikroreaktor: split-recombine

(Little Things Factory GmbH, Ilmenau)

Ortsauflösung: 64 μm Integrationszeit: 300 msec



Agenda

- Konzepte und Strategien
- Toolbox Spektroskopie
- Toolbox Multivariate Datenanalyse
- Arbeiten in streuenden Systemen
- Spektrales Imaging und Multipointspektroskopie
- **Zusammenfassung und etwas Werbung**

Multi – Modal – Spatially – Resolved - Spectroscopy

Multi-Information Spectroscopy

A $\rightarrow \lambda$



B $\rightarrow A + \text{Setup geometry}$

C $\rightarrow A + B + 2\text{D-scan}$

Reutlingen Research Institute (RRI) - Process Analysis Technology -

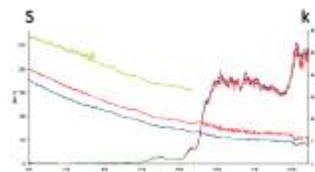
- Kubelka-Munk $K + S$

- Radiative Transfer $\mu_a + \mu_s + g$

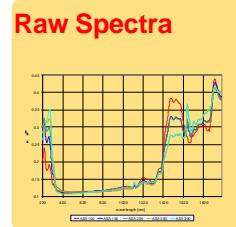
- (Maxwell Equations)



Science Based Analysis

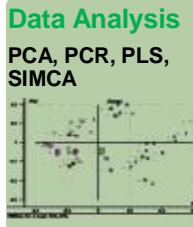


- Theory
- Models
- Approximations



Data Pretreatment

- Derivatives
- Normalizations
- SNV, EMSC...

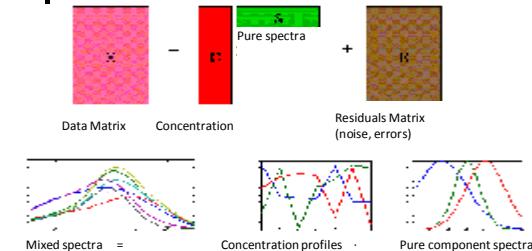


Chemometrics / Multivariate Data Analysis

only Statistics?! Causality???

Direct linkage

Reduced Number of calibration Samples



Multivariate Curve Resolution (MCR)

Aktivitäten AK Prozessanalytik



<http://arbeitskreis-prozessanalytik.de>



**26. – 29. April 2011
Glasgow/UK**

**7. Herbstkolloquium 2011
14. und 15. November 2011
*Voraussichtlich in Österreich????***

Danksagung

Dank an die Doktoranden, Diplomanden, Bachelor und Masterstudenten

Tobias Merz

Karsten Rebner

Barbara Boldrini

Pietro Beinrauch

Edwin Ostertag

Lieselotte Barac

Philip Trefz

Maximiliane Engler



Hochschule Reutlingen

Reutlingen University



Steinbeis-University Berlin: Prof. W. Kessler

Universität Tübingen: Prof. Dr. D. Oelkrug, Prof. Dr. Meixner

ILM Ulm: Prof. Dr. Hibst, Prof. Dr. Kienle

***Finanzielle Unterstützung durch Land BW, AIF, BMBF,
Landesstiftung BW, EU und viele andere***

Internet „<http://arbeitskreis-prozessanalytik.de/>“, Domains „.de“, „.net“ und „.com“ seit 03.11.2010 freigeschaltet

The screenshot shows a web browser window with the URL <http://arbeitskreis-prozessanalytik.de/> in the address bar. The page itself is the homepage of the Arbeitskreis Prozessanalytik, featuring a teal header with the logo "arbeitskreis prozessanalytik" and the text "der GDCh und DECHEMA. Willkommen in unserem Internetforum". The main content area includes a sidebar with a "Hauptmenü" (Main menu) containing links like "Startseite", "Aktuelle Neuigkeiten", "Infos rund um den AK PAT", "Links zum Thema Prozessanalytik", and "Gästebuch". Below this is a section titled "Wer ist online" stating "Wir haben 1 Guest online". There is also an "Anmeldung" (Login) form with fields for "Benutzername" and "Passwort" (Password), and a checkbox for "Anmeldedaten speichern". The central content area features a welcome message "Willkommen auf der Startseite" and a red link "Der neue Internetauftritt des Arbeitskreises". To the right, there is a "Neueste Nachrichten" (Latest news) section with links to various events like "10. Dresdner Sensor-Symposium, 05.-07. Dezember 2011" and "ProcessNet 21.-23.09.2010". A search bar is located at the bottom right.

Bücher:

Herausgegeben von Rudolf W. Kessler

©WILEY-VCH

Prozessanalytik

Strategien und Fallbeispiele für
Wissensbasierte Produktion und Verfahren



Waltraud Kessler

©WILEY-VCH

Multivariate Datenanalyse

für die Pharma-, Bio- und Prozessanalytik

Ein Lehrbuch

