

Strategie und Management

COPYRIGHTED MATERIAL

1

Strategien für wissensbasierte Produkte und Verfahren

Rudolf W. Kessler

1.1

Übersicht und Abgrenzung

In den 1980er Jahren wurde die Prozessführung vom Messen, Regeln und Steuern bestimmt. Erst in den 1990er Jahren tauchten die Begriffe wissensbasierte Systeme, Expertensysteme, regelbasierte Systeme, Smart Systems, künstliche Intelligenz, maschinelles Lernen, Fuzzy Logik und neuronale Netze auf.

Der Begriff *wissensbasierte oder regelbasierte Systeme* kommt aus dem Bereich der künstlichen Intelligenz. Wissensbasierte Systeme versuchen, sowohl empirisches Wissen, Know-how, induktiv, als auch Kausalwissen, Logik, deduktiv, in eine mit Computern verständliche Sprache zu integrieren, unabhängig davon wie dieses Wissen zustande kam. Durch das Wissen entsteht eine begründete Information, die in der Lage ist, Ereignisse vorherzusagen.

Diese *Vorhersage* ist das Kennzeichen von sog. vorwärtsgerichteten, „*feed forward*“ = *proactive*“, Verfahren. Bei den vorwärtsgerichteten Verfahren werden bereits vor dem Eintritt der Störung Maßnahmen ergriffen, weil Planwerte mit den *erwarteten* Werten nicht übereinstimmen. Um reagieren zu können und zu korrigieren, müssen entsprechende Regeln vorhanden sein, was bei einer vorgegebenen Abweichung zu tun ist. Oft wird deshalb auch von regelbasierten Verfahren gesprochen. Aufgabe der Prozessanalytik ist es, die Informationen für die regelbasierte Produktion bereit zu stellen. Sie gliedert sich in die *Wissenserhebung* bzw. Erfassung, in die *Wissensspeicherung* auf Grund von generischem Wissen, Fakten, Regeln und in die *Wissensverarbeitung*.

Im Gegensatz dazu werden bei den traditionellen rückwärtsgerichteten Verfahren, „*feed back*“ = *reactive*“, die vorhandenen Fehler erst im Nachhinein korrigiert. Hier werden also die *realisierten* Istwerte mit den Planwerten verglichen.

Der im englischen Sprachgebrauch verwendete Begriff „*control*“ wird nicht als Kontrolle verstanden, sondern eher als Lenkung. Bei wissensbasierten Systemen existiert eine klare Schnittstelle zwischen *anwendungsspezifischem* Wissen und der allgemeinen *Problemlösungsstrategie*. Die Komponente der allgemeinen Problemlösungsstrategie wird Inferenzmaschine, auch computergestützte Schlussfolge-

rung genannt. Der Vorteil dieses Konzepts ist, dass man eine Problemlösungsstrategie für *mehrere* Anwendungsgebiete verwenden kann. Es muss nur die entsprechende *Wissensbasis ausgetauscht* werden [1–3].

Historisch gesehen hat sich die Prozessanalytik aus den Konzepten der Qualitätskontrolle durch Prüfung („Quality by Inspection“) in den 1930er Jahren, der Statistischen Prozesskontrolle („Quality by Statistical Process Control“ (SPC)) in den sechziger und 1970er Jahren und der Prozessregelung durch statistische Versuchsplanung z. B. im Rahmen von SixSigma („Quality through Design“ (Taguchi)) in den 1970er und 1980er Jahren entwickelt [4–6]. Als spezieller Zweig der analytischen Chemie war sie an der Nahtstelle zwischen der Laboranalytik und der Prozesstechnik angesiedelt. Ziel des Quality through Design war es, durch die Qualitätskontrolle nicht nur die Fehler zu beseitigen, sondern durch geeignete Maßnahmen den Prozess so zu gestalten, dass keine Fehler mehr entstehen [7].

Die Prozessanalytik hat insbesondere in den letzten Jahren einen enormen Aufschwung genommen. Grund hierfür ist die Reduktion der Kosten im Bereich der komplexen Messtechnik durch die Mikrosystemtechnik und in der Informationstechnologie, wo immer größere Rechenkapazitäten bei geringeren Kosten zur Verfügung gestellt wurden. Große Popularität erhält die Prozessanalytik auch durch die Vision „Manufuture for 2020“ der Europäischen Kommission und durch die PAT-Plattform („Process Analytical Technology“) der Amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2004 [8, 9]. Hier versucht die FDA zum ersten Mal, die Prozessanalytik als eigenständiges Konzept in den betrieblichen und regulatorischen Ablauf zu integrieren.

PAT wird definiert als „System for Designing, Controlling and Analysing Manufacturing“ und ist im Moment auf die pharmazeutische Industrie beschränkt. Gemeinsam mit dem SixSigma-Konzept und vielen weiteren Empfehlungen u. a. GMP („Good Manufacturing Practice“) wird es Auswirkungen auf die gesamte Fertigungsindustrie auch bei Massenkonsumgütern haben.

Univariate, d. h. eindimensionale, Messgrößen wie z. B. Daten aus der *Prozessmesstechnik*, z. B. pH, Temperatur etc., können alleine nicht den Vorgang eines Herstellungsprozesses beschreiben. Es sind deshalb *multivariate*, d. h. mehrdimensionale, und komplexe Informationen wie z. B. in der *Prozessanalytik* notwendig. Dies kann durch die Verknüpfung einer Vielzahl univariater Messgrößen (z. B. Temperaturarray in einem Röhrenreaktor) geschehen oder durch die Messung einer komplexen, überlagerten Information in Form z. B. eines NIR-Spektrums.

Die *Prozessanalytik*, auch Prozessanalysentechnik genannt, kann deshalb eine wesentliche Informationsquelle für die Entwicklung von Expertenwissen darstellen, weil sie stoffliche, also chemische und morphologische Information auf molekularer Basis integriert.

Aufgabe der *Prozessmesstechnik* ist es, Prozesskenngrößen wie Füllstand, Temperatur, Druck etc. zu messen. In der *Analysemesstechnik* (Prozessanalysenmesstechnik) werden Stoffeigenschaften und Stoffzusammensetzungen meist in Form von Summenparametern bestimmt. In der *Fertigungsmesstechnik* sollen Geschwindigkeiten, Längen und z. B. Kräfte vermessen werden. Gemeinsames Ziel ist, durch

diese Messgrößen den Prozess zu steuern und zu regeln, damit die Qualitätseigenschaften und die Spezifikationen des Produktes eingehalten werden.

Ausgangspunkt der *Prozessanalytik* ist die Methodik der analytischen Chemie. Die Fragestellungen bei der Entwicklung einer analytischen Methode sind:

- Wie erhalte ich eine repräsentative Probe?
- Wie bereite ich die Proben für die folgende Analyse vor?
- Ist eine Vortrennung der zu analysierenden Substanz und der Matrix notwendig?
- Welche Art der Messung ist am besten geeignet?
- Welche Datenvorverarbeitung und Interpretation ist am besten geeignet?
- Wie stelle ich die Genauigkeit und die Reproduzierbarkeit sicher?

Bei der Prozessanalytik ist das Ziel, diese Funktionen in Realzeit und in einem schwierigen Umfeld mit häufig fachfremdem Personal auszuführen. Die Messung kann dabei *kontinuierlich* oder *intermittierend* sein. Dazu ist ein hoher Automatisierungsgrad notwendig und die Geräte müssen außerordentlich robust sein, um sich im industriellen Umfeld zu behaupten. Eine Übersicht und Beschreibung der Methoden ist in [10–13] gegeben.

Als hervorragendes Werkzeug haben sich dabei z. B. die Spektroskopie und die Chromatographie erwiesen. Dabei werden sowohl die chemischen Stoffeigenschaften z. B. über die wellenlängenspezifische Absorption oder Reflexion als auch die morphologischen Eigenschaften z. B. aus den wellenlängenabhängigen Streueigenschaften gleichzeitig erfasst. Beide Kenngrößen bestimmen im Wesentlichen das Eigenschaftsprofil eines Werkstoffes. Allerdings kann diese Information nur überlagert gemessen werden und muss deshalb durch entsprechende *multivariate Verfahren*, z. B. PCA („Principal Component Analysis“), PLS („Partial Least Square“), kalibriert oder neuerdings auch mit kalibrationsfreien Verfahren wie MCR („Multivariate Curve Resolution“) aus den laufenden Prozessen berechnet werden [14].

Eine mögliche Definition der Prozessanalytik und deren Ziel ist in der Arbeitsrichtlinie des Arbeitskreises Prozessanalytik der Gesellschaft Deutscher Chemiker zu finden:

„Gegenstand der Prozessanalytik sind chemische, physikalische, biologische und mathematische Techniken und Methoden zur zeitnahen Erfassung kritischer Parameter von chemischen, physikalischen, biologischen und Umweltprozessen.“

„Ziel der Prozessanalytik ist die Bereitstellung von relevanten Informationen und Daten für die Prozessoptimierung, -automatisierung, -steuerung und -regelung zur Gewährleistung einer konstanten Produktqualität in sicheren, umweltverträglichen und kostengünstigen Prozessen.“

In der Prozessanalytik werden demnach komplexe Informationen (z. B. Spektren) zeitnah erfasst und mit den modernen Methoden der multivariaten Datenanalyse, Chemometrie oder „Data Mining“, ausgewertet und bewertet. Dies bedingt hohe *inter- und transdisziplinäre Arbeitsweisen*, weil neben einem Analytiker, Chemome-

triker/Informatiker, Elektroniker, Verfahrenstechniker etc. auch das Produktionsmanagement und die betriebswirtschaftlichen Rahmenbedingungen mit integriert werden müssen.

Derzeit liegt konzeptionell der Fokus noch stark auf der *Prozessoptimierung* und der Evaluierung von *Sicherheitsrisiken* von chemischen Anlagen. Viel weniger wird die Möglichkeit genutzt, das Produkt so zu fertigen, dass es den unterschiedlichen individuellen Kundenprofilen und Erwartungen genau entspricht. Dies wird als *Produkteigenschaftsdesign* („Product Functionality Design“ oder „Product Property Design“) bezeichnet und wird ausführlich in den nachfolgenden Kapiteln beschrieben. Während bei den Produktinnovationen Technologie und Funktionalität im Vordergrund stehen, verändern sich bei Prozessinnovationen Arbeitsteilung, Prozessführung oder Prozesssteuerung.

Eine optimierte Prozessanalytik versetzt das Unternehmen in die Lage, gleichzeitig den *Prozess* und das *Produkt* zu optimieren. Dieses Prozess- und Produkt-Eigenschaftsdesign erlaubt die zielgenaue und kostenminimierte Herstellung unterschiedlichster Produkte. Wenn es computergestützt ist, erlaubt das *inverse Modell* sogar die Entwicklung neuer Produkte und Verfahren auf dem Computer im Rahmen der definierten Prozessgrenzen. Auch Mehrzieloptimierungen sind schnell, verlässlich und kostengünstig durchzuführen, da die wesentlichen Schritte dazu durch die Modellalgorithmen bekannt sind und wird als „knowledge based process management“ bezeichnet.

1.2

Motivation für wissensbasierte Produkte und Verfahren

Der Gewinn in der Industrie wird durch die Gesteungskosten (definiert durch die verfügbare Technologie in der Produktion inkl. Zusatzkosten) und durch die Wertschöpfung (definiert durch die Qualität und das Alleinstellungsmerkmal) des erzeugten Produktes bestimmt. Bei verschiedenen Pflanzenextrakten in der Naturheilkunde ist zum Beispiel der technologische Aufwand gering, das Produkt kann jedoch trotzdem zu sehr hohen Preisen verkauft werden, weil sich Angebot und Nachfrage nicht die Waage halten. Bei der Herstellung von Massengütern wie z. B. Papier ist dies umgekehrt. Im vergangenen Jahrzehnt hat die Industrie in den Hochlohnländern eine beispiellose Kraftanstrengung unternommen, einerseits die Produktivität zu erhöhen und zum anderen die Fertigungskosten zum Teil drastisch zu reduzieren. Oftmals wurde dabei auch die Qualität des Produktes erheblich verbessert, konnte aber nicht in eine höhere Wertschöpfung und damit Gewinn umgesetzt werden. Ein Ausweg aus diesem Dilemma wäre eine weitere Rationalisierung der Produktion bei gleichzeitiger Vergrößerung der Kapazitäten. Auf Grund der politischen Rahmenbedingungen (Umwelt etc.) sind jedoch dieser Strategie enge Grenzen gesetzt.

Abbildung 1.1 verdeutlicht das Dilemma, in dem die Industrie steckt. Gezeigt ist hier ein Koordinatensystem, das sich aus der Kostenintensität der Technologie und der Wertschöpfung des erzeugten Produktes bestimmt. In den vergangenen

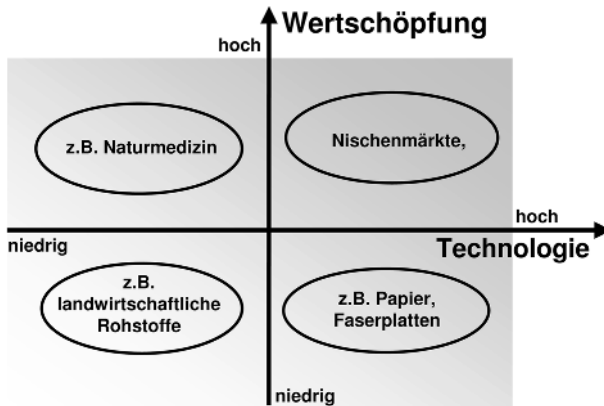


Abb. 1.1 Kosten-Nutzen in der Fertigungsindustrie.

Jahren konnte aber trotz eines gestiegenen Anspruchs an Technologie (= höherer Aufwand) die Wertschöpfung der Produkte nicht gesteigert werden.

Bis jetzt wurde noch kein erfolgreiches und allgemein gültiges Konzept entwickelt, wie wir dieser Herausforderung begegnen können. Einig ist man sich dabei, dass eine höhere Flexibilität (= Produktvielfalt) und Individualität (= Alleinstellungsmerkmal) in der Produktion und bei den Produkten erforderlich ist, sowie eine in sich konsistente und garantierte Qualität der Produkte. Die Prozessanalytik kann dabei eine Schlüsseltechnologie zur Erreichung dieser Ziele sein.

Wesentliche Vorteile in der Massenfertigung für die Großindustrie erwartet man im Bereich der Produktivität durch die Vergleichsmäßigung der Produktion (Reduktion des CV-Wertes „coefficient of variation“, „giveaway“), einer Minimierung der Ressourcen durch kontrollierte Fertigung ohne Sicherheitszuschläge und einem Bonus für zertifizierte und konstante Qualität. Nicht zu unterschätzen ist auch die Möglichkeit des „predictive maintenance“, indem durch eine adäquate Prozesskontrolle und ein optimiertes Prozessmanagement nur dann gewartet wird, wenn es unumgänglich wird. Ebenso ist ein wesentliches Ziel der Prozessanalytik das Aufdecken der Ursachen für Produktionsstörungen (Prozessdiagnose) und die Auslegung des Prozesses mit erhöhten Sicherheitsanforderungen.

Im Bereich der kleineren und mittleren Unternehmen erlaubt die Prozessanalytik neben einer 100%-Kontrolle der Produkte auch eine höhere Flexibilisierung des Produktionsprozesses mit dem Einsatz von Mehrproduktanlagen. Mehrzieloptimierungen sind leicht möglich, so dass das Eigenschaftsprofil des Produktes oder Bauteiles exakt dem Kundenwunsch entspricht. Eine detaillierte Beschreibung, wie die Prozessanalytik zur Reduktion der Kosten beitragen kann, ist in Kapitel 2 ausführlich beschrieben.

Zusammengefasst erwartet man sich folgende Vorteile:

- Reduktion von Sicherheitsrisiken und geringe Umweltbelastung,
- zielgenaue Produktion nach definiertem Eigenschaftsprofil (Selektivität),

- kosteneffiziente Produktion durch optimierten Ressourceneinsatz (Material, Energie, Personal, Betriebskosten, Ausbeuteerhöhung, Reduktion CV),
- garantierte und spezifizierte 100 %-kontrollierte Qualität,
- vorbeugende und vorausschauende Wartung.

Kostensenkungs- und Rationalisierungsprogramme alleine sind nur kurzfristig erfolgreich. Sie werden von der Konkurrenz schnell und erfolgreich kopiert und der Wettbewerbsvorteil ist dahin. Nachhaltige Werte werden nur durch Innovationen über Jahre hinweg erzielt.

1.3

Prozessanalytik zur Qualitätskontrolle

1.3.1

Definition der Qualität

Der Einsatz der Prozessanalytik zur Qualitätssicherung ist die häufigste Anwendung innerhalb der wissensbasierten Produktion. Aufgabe ist dabei, eine definierte Spezifikation für ein gegebenes Endprodukt während des Herstellungsprozesses einzuhalten. In der chemischen Industrie ist dies zum Beispiel die Erzeugung einer spezifizierten Chemikalie mit maximaler Ausbeute und minimalen Kosten. Bei einem pharmazeutischen Präparat können noch als weitere Qualitätskriterien die Reinheit, sowie die Morphologie der Partikel dazu kommen. In diesem Fall ist das Ziel für die Prozessanalytik nicht mehr nur die reine Qualitätskontrolle, sondern sie kann auch zum Produkt-Eigenschafts-Design benutzt werden.

Auch wenn der Begriff Qualität in entsprechenden Normen klar definiert ist, werden im Produktionsalltag dennoch unterschiedliche Maßstäbe gelegt. In den meisten Fällen reicht als Qualitätsdefinition das Maß der Übereinstimmung zwischen dem Lieferanten und dem Kunden aus. Dazu können einzelne oder mehrere Messgrößen genutzt werden, um den Rohstoff oder ein Produkt mehr oder weniger genau zu beschreiben.

Meistens ist man aber eigentlich nicht an den einzelnen Messwerten interessiert, sondern will die Funktionalitäten des Rohstoffes oder des Produktes beschreiben, z. B. seine

- fundamentale Funktionalität (Grundeigenschaften entsprechend der chemischen Zusammensetzung und des morphologischen Aufbaus),
- technische Funktionalität (z. B. Verhalten während des Verarbeitungsprozesses),
- technologische Funktionalität (z. B. notwendiges Eigenschaftsprofil bei bestimmungsgemäßem Gebrauch),
- wertorientierte Funktionalität (Kosten-Nutzen-Verhältnis),
- sensorische Funktionalität (Aussehen/Design, Haptik, Geruch etc.).

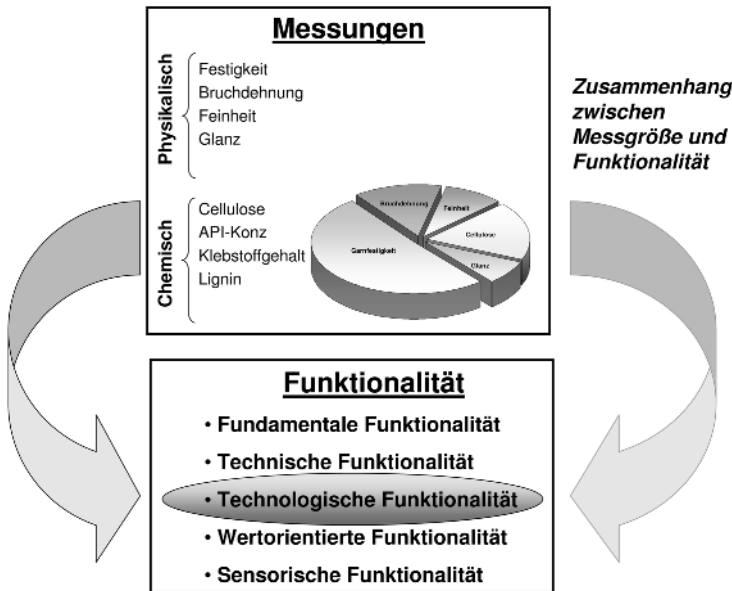


Abb. 1.2 Zusammenhang zwischen Messgröße und Funktionalität.

Es gilt also in der Prozessanalytik einen kausalen, mathematisch-analytischen Zusammenhang zwischen den einzelnen Messgrößen einerseits und den Funktionalitäten andererseits zu finden. Dies ist in Abb. 1.2 visualisiert.

In der Biotechnologie ist es besonders schwierig, den Zusammenhang zwischen den etablierten Messgrößen wie z. B. Temperatur, Druck, Sauerstoffgehalt, Glucosegehalt oder ähnliches mit der Funktionalität herzustellen. Für ein detailliertes Prozessverständnis und eine anspruchsvolle Prozessregelung wäre es wünschenswert, Informationen über Populationsverteilungen, Zellaktivitäten, Zellmorphologien und die Chemie innerhalb und außerhalb der Zellen zu beschreiben. Obwohl dies im Moment nur ansatzweise gelingt, so scheinen doch Chromatographie und Spektroskopie in der Lage zu sein, die Funktionalität des Systems Bioreaktor zu beschreiben.

Wesentlich genauer ist der Zusammenhang in der Getreidewirtschaft bekannt. Seit vielen Jahren wird dort die NIR-Spektroskopie zur Voraussage der Funktionalität eingesetzt. So kann man spektroskopisch sehr genau feststellen, ob das Mehl besser für Brot oder für einen Kuchen eingesetzt werden kann [15].

1.3.2

Lokale und globale Modelle

Setzt man z. B. die optische Spektroskopie als analytisches Instrument ein, so wird in der Regel versucht, einen Zusammenhang zwischen einem Spektrum und einer einzelnen Messgröße herzustellen. Dies gelingt in den Fällen gut,

wenn sich die Messgröße aus den intrinsischen Eigenschaften, die im Spektrum vorhanden sind (z. B. chemische und morphologische Struktur), zusammensetzt. Dies ergibt sog. globale, also allgemeingültige Modelle. Wenn aber der Zusammenhang zwischen Spektrum und Messgröße nur sehr indirekt über viele Zwischenstufen erfolgt, ergibt dies in der Regel nur sog. lokale Modelle, die oft nur für das vorgegebene Datenset gültig sind und sich wenig robust im Alltag verhalten.

Bei der spektroskopischen Bestimmung des pH-Wertes können so schnell Probleme auftreten, weil in den meisten Fällen nur indirekt die Störung des Wasserpeaks im NIR den pH-Wert beschreibt. Es muss immer kritisch hinterfragt werden, ob Ursache, in diesem Fall die Zielgröße pH, und Wirkung, in diesem Fall das Spektrum, in einem möglichst direkten Zusammenhang stehen und nicht indirekt über mehrere andere Faktoren.

Ebenso sollte man auch kritisch abwägen, welche statistische Relevanz, z. B. Fehler, Reproduzierbarkeit, Normalverteilung, die Bezugsgröße hat. In der Regel sind z. B. spektroskopische Messungen wesentlich reproduzierbarer als makroskopisch gemessene Kenngrößen wie z. B. die Festigkeit eines Materials, weil schneller und damit repräsentativer eine große Zahl von Proben vermessen werden kann.

1.3.3

Primäre und sekundäre Analyse

Oftmals werden fälschlicherweise die Begriffe primäre und sekundäre Analyse gebraucht. Dabei wird die univariate Messgröße, z. B. Festigkeit, als Referenz (= „wahre“ Größe) definiert und die multivariate Information, z. B. NIR-Spektrum, zur Messgröße in Bezug gebracht. Die Schnellmethode wird immer dann eingesetzt, wenn eine zeitintensive Messung im Labor durch eine schnelle und kontinuierliche Messgröße im laufenden Betrieb ersetzt werden soll. In diesem Fall bestimmt der Messwert mit dem größeren Fehler die Genauigkeit der Methodik.

Oft ist es jedoch so, dass die Spektroskopie deutlich bessere und reproduzierbarere Ergebnisse liefert als z. B. globale Methoden, die als so genannte Referenzwerte dienen. Der Fehler der Referenzmethode kann durch Mittelwertbildung im Spektrum unterboten werden, wenn in der laufenden Produktion eine Vielzahl von Proben vermessen wird. Dann wird die spektroskopische Messung die Referenzmethode.

Wesentlich besser ist es jedoch, wenn die multivariate Information z. B. das Spektrum nicht über die univariaten Messgrößen mit der Funktionalität verknüpft wird, sondern die Funktionalität mit der komplexen Information im Spektrum direkt korreliert wird. Dies ist in der Abb. 1.3 gezeigt.

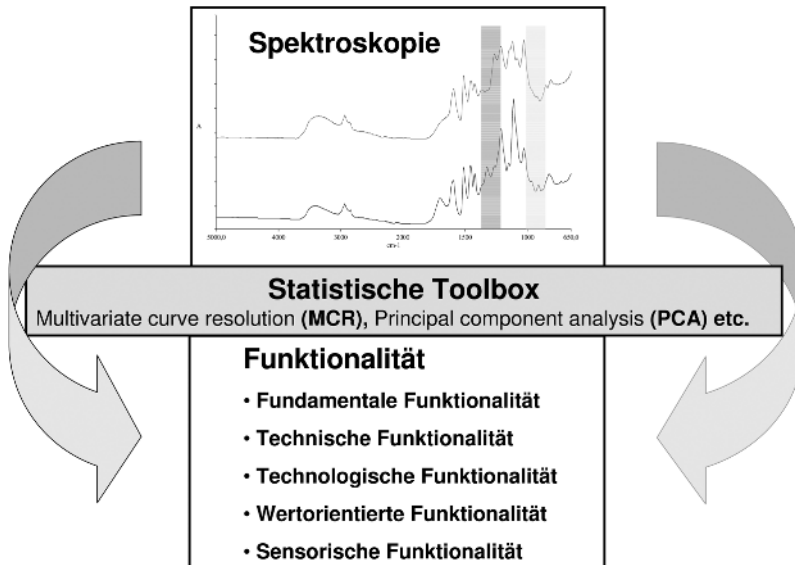


Abb. 1.3 Direkter Zusammenhang zwischen der multivariaten Information und der Funktionalität.

1.4

Prozessanalytik zum Produkt-Eigenschafts-Design (Product Functionality Design, PFD)

Ziel des Prozess-Eigenschafts-Designs ist es, nicht nur den Prozess zu optimieren, sondern auch das Eigenschaftsprofil des Produktes gemäß der Spezifikation und den individuellen Wünschen des Kunden zu erfüllen. Im Idealfall erlauben die Regeln bzw. die entwickelten Modelle eine Mehrzieloptimierung. Kehrt man das Modell um, dann erhält man bei vorgegebenem Wunschprofil die Arbeitsanweisung, aus welchen Materialien und mit welchen Prozessgrößen das neue Produkt erzeugt werden kann. Allerdings ist die Trennlinie zwischen der reinen Qualitätskontrolle und dem Produkt-Eigenschafts-Design nicht scharf.

Beispiel für die Anwendung in der chemischen oder pharmazeutischen Industrie ist das Partikel-Engineering eines API („Active Pharmaceutical Ingredient“). Hier soll neben der hohen Ausbeute auch die morphologische Reinheit, z. B. bei einer polymorphen Substanz, optimiert werden. Aber auch die Partikelgröße und deren Verteilung sind für die Wirksamkeit maßgebend. Diese Mehrzieloptimierung oder das Produkt-Eigenschafts-Design lässt sich nur durch eine intelligente, wissensbasierte Prozessführung erzielen.

Noch wesentlich komplexer wird die Fragestellung, wenn nachwachsende Rohstoffe wie z. B. Holz für die Herstellung von Papier oder Faserplatten eingesetzt werden. Hier ist die Variabilität des Rohstoffes außerordentlich hoch und muss in der Prozessführung zur Erreichung einer konstanten Qualität berücksichtigt wer-

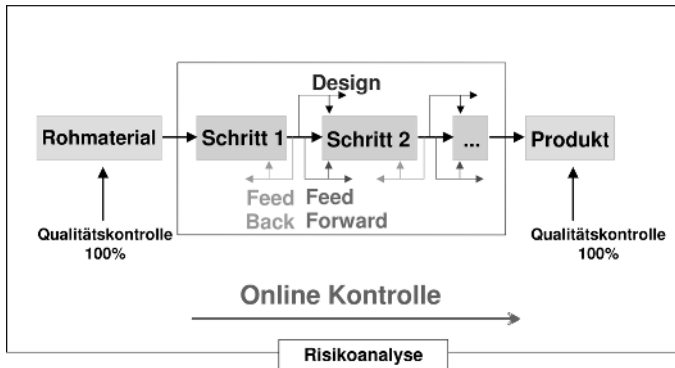


Abb. 1.4 Das Konzept des Produkt-Eigenschafts-Designs.

den. Im Idealfall erhält man trotz unterschiedlicher Rohstoffqualität durch eine adaptive („smart“) Prozessführung immer das gleiche Endprodukt.

Abbildung 1.4 visualisiert das Konzept des PFD. Im Kapitel 3 wird ein ausführliches Fallbeispiel beschrieben.

Ein gutes „Total Quality Management (TQM)“ muss mit einer Klassifizierung des Rohstoffes beginnen. Die Eigenschaften des Rohstoffes bestimmen die entsprechende weitere Verarbeitung. Das resultierende Produkt muss dem gewünschten Eigenschaftsprofil des Endbenutzers entsprechen.

Komplexe Produkte werden meist in mehrstufigen Verfahren hergestellt. Jeder Schritt kann in Abhängigkeit der Produkthanwendung eigens für die Qualität des eingehenden Materials und für die Qualität des Endprodukts eingestellt werden. Somit kann jeder Schritt dazu benutzt werden, um Schwankungen des Rohstoffs und der Qualität der Zwischenprodukte auszugleichen und gleichzeitig auch kontinuierlich nach vorgegebenen Zielwerten zu optimieren. Diese Strategie erlaubt sowohl eine Feed-back-Kontrolle (= reactive) aber auch eine Feed-forward-Kontrolle (= proactive) [1–3, 5, 16, 17].

Mittels einer „closed loop feed back“-Kontrolle wird die Qualität gemessen und dann dazu benutzt, während des weiteren Herstellungsprozesses die Verarbeitungsparameter rückwirkend zu verändern. Das Modell wird nicht verändert, diese Strategie ist passiv. Die Verzögerungszeit („lag time“) ist das Zeitintervall zwischen der Änderung der Variablen und dem Zeitpunkt, bei dem der Analysator eine darauf folgende Änderung erkennt. Die Verzögerungszeit sollte so klein wie möglich sein.

Eine effizientere Kontrolle ist die „open loop feed forward“-Kontrolle. Hierbei wird der Prozess verändert, aber nicht das Modell. Der Prozessanalysator wird vor dem eigentlichen Prozessschritt platziert. Er spürt Fehler in der Eingangsgröße auf und die Prozess-Steuerung und Adaption wird durchgeführt, bevor das Material weiter prozessiert wird. Darum ist es möglich, maßgeschneiderte Produktqualitäten zu erzeugen. Dieses Konzept ist allerdings nur dann anwendbar, wenn der Prozess durch variable Prozessparameter beeinflusst werden kann und be-

kannt ist, wie die Steuerungsparameter auf die Qualität Einfluss nehmen. In den meisten Fällen erhält man diese Regeln aus Versuchsplänen und durch Optimierungsstrategien, die im laufenden Betrieb zur Modellierung zur Verfügung stehen.

In Großbetrieben steht in der Regel eine Vielzahl von Verfahrenstechnikern, Mathematikern, Informatikern, Physikern etc. für die Modellentwicklung zur Verfügung. In einem kleineren Industriebetrieb ist dies nicht immer der Fall.

Für eine erfolgreiche Integration dieser regelbasierten Produktion und des Produkt-Eigenschafts-Designs sind folgende schnelle und relativ einfache Werkzeuge (Toolbox) zu empfehlen:

Toolbox 1: Prozess- und Produkt-Design durch Integration von Expertenwissen, z. B. Entwicklung von Modellen auf Basis der Statistischen Versuchsplanung („Design of Experiments“, DoE).

Toolbox 2: Prozess- und Produkt-Design durch Modellierung mit Daten aus dem Prozessleitsystem, z. B. sog. Softsensormodelle mit neuronalen Netzen, multivariate Regression usw.

Toolbox 3: Prozess- und Produkt-Design durch 100%-Kontrolle während der Fertigung, z. B. Entwicklung von Modellen basierend auf molekularer Information aus spektroskopischen oder chromatographischen Informationen.

Diese Werkzeuge sind auch in kleineren Einheiten (Klein- und Mittelständische Unternehmen, KMU) und mit weniger spezialisiertem Personal noch handhabbar. Selbstverständlich sind Methoden der künstlichen Intelligenz zum Teil diesen Techniken an Flexibilität überlegen. Ziel muss es aber langfristig sein, einfacher handhabbare Methoden für die Praxis tauglicher zu machen.

1.5

Datenanalyse

In der Prozessanalytik spielt die Datenanalyse eine zentrale Rolle bei der Auswertung der multidimensionalen Informationsmatrix. Hauptaspekte der Datenanalyse sind:

- Trennung von überlagernden Informationen,
- Ausschluss der redundanten Information,
- Herabsetzung der Dimensionen der Information,
- Ausschluss der nicht relevanten Information,
- Speicherung und Darstellung von Wissen.

Abbildung 1.5 visualisiert dies.

Daten können z. B. mittels einer Faktoren- oder Hauptkomponentenanalyse verdichtet werden (PCA). Spezielles Know-how von Fachleuten kann man mit der sog. Target-Faktorenanalyse („target factor analysis“) oder der Partial-Least-

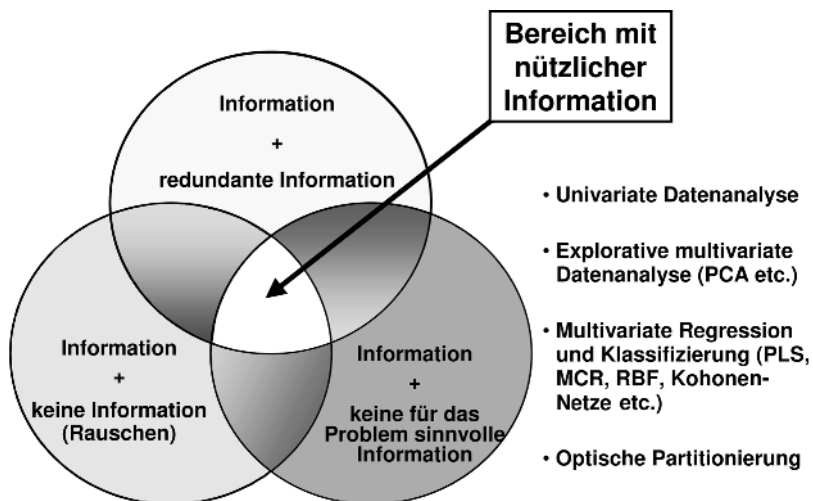


Abb. 1.5 Visualisierung der Extraktion von Information mit Hilfe multivariater Datenanalyse.

Square-Methode integrieren bzw. durch sog. Expertensysteme. Neue Entwicklungen in der mehrdimensionalen Datenanalyse („multiway data analysis“) erlauben es, auch interkorrelierende Daten zu analysieren [10, 14]. Bei mehrdimensionalen Daten, wie in der Fluoreszenzspektroskopie mit unterschiedlichen Anregungswellenlängen oder wenn viele Daten im Laufe einer chemischen Reaktion erfasst werden, müssen nicht nur zweidimensionale Datenmatrizes (Spektrum je Probe), sondern mehrdimensionale Daten ausgewertet werden (Spektrum je Probe zur Zeit t). In Kapitel 4 werden in komprimierter Form die einzelnen Verfahren vorgestellt und auf die einschlägige Literatur hingewiesen.

Alle Methoden reduzieren entscheidend die Dimensionen der Daten und stellen die orthogonale Information und Klassifikation durch sog. „Loading Plots“ als Information zur Verfügung. Die einzelnen Faktoren lassen sich durch die Scores quantifizieren. Nichtlineare Prozesse lassen sich mit Hilfe neuronaler Netze modellieren (siehe auch Kapitel 3 und 4).

1.6

Taxonomie von Prozessanalytoren

Die Taxonomie in der Prozessanalytik wird durch die Prozessnähe des Analysators definiert. Abbildung 1.6 verdeutlicht die Begriffe offline, atline, online und inline. In verschiedenen Artikeln wird noch die nichtinvasive Analyse als Spezialfall der Inline-Analyse definiert. Nach der jeweiligen Definition werden die wesentlichen Vorteile und Nachteile des Konzeptes erläutert.

Offline-Analytik

Sie beinhaltet die Probenahme und den Transport der Probe zu einem Gerät, das z. B. in einem mit hoch qualifiziertem Personal arbeitenden zentralen Labor steht. Es ist nur eine diskontinuierliche Messung möglich. Die Festlegung der Zeitabstände der Probenahme setzt das Wissen über die Prozesscharakteristik (z. B. Kinetik) voraus.

Vorteile:

- Expertenwissen steht zur Verfügung,
- hohe Flexibilität und damit kostengünstig,
- Umgebung für analytische Fragestellungen geeignet (Probenahme, Aufbereitung etc.).

Nachteile:

- keine direkte Prozesslenkung möglich,
- langsam,
- „Ownership of data“ nicht gewährleistet,
- Prioritätskonflikte.

Atline-Analytik (exline)

Sie beinhaltet die manuelle oder (halb)-automatisierte Probenahme und die Messung mit einem spezifischen Analysator in der Nähe der Produktion. Während dieser Zeit kann sich das Produkt wie bei der Offline-Analytik verändern.

Vorteile:

- für die Aufgabenstellung spezifiziertes Instrument als Schnellmethode,
- einfache Probenahme entsprechend der Notwendigkeit,
- „Ownership of data“ gewährleistet.

Nachteile:

- relativ niedrige Geräteauslastung,
- höhere Anforderungen an Robustheit des Gerätes,
- in der Regel kein ausgebildetes Personal vorhanden.

Online-Analytik

Eine kontinuierliche Korrelation zwischen erhaltener Information und den Eigenschaften des Prozesses oder des Produktes ist möglich. In den meisten Fällen wird die Probe im Bypass vermessen. Die wesentliche Bedingung für die Online-Messung ist, dass die Zeit, in der sich die Prozess- oder Produkteigenschaften ändern, länger sein muss, als die Zeit, die notwendig ist, um die Information zu erhalten (= Messung), umzuwandeln (= Auswertung) und an den Zentralrechner oder das Prozessleitsystem zu übersenden ($t_R(\text{Eigenschaft}) > t_R(\text{Sensor})$). In mehr als 80 % aller Störfälle und des Versagens der Prozessanalytik ist ein Fehler in der Probenahme die Ursache. In der Literatur wird oft der Begriff Online-Analytik synonym mit dem Begriff Inline-Analytik gebraucht.

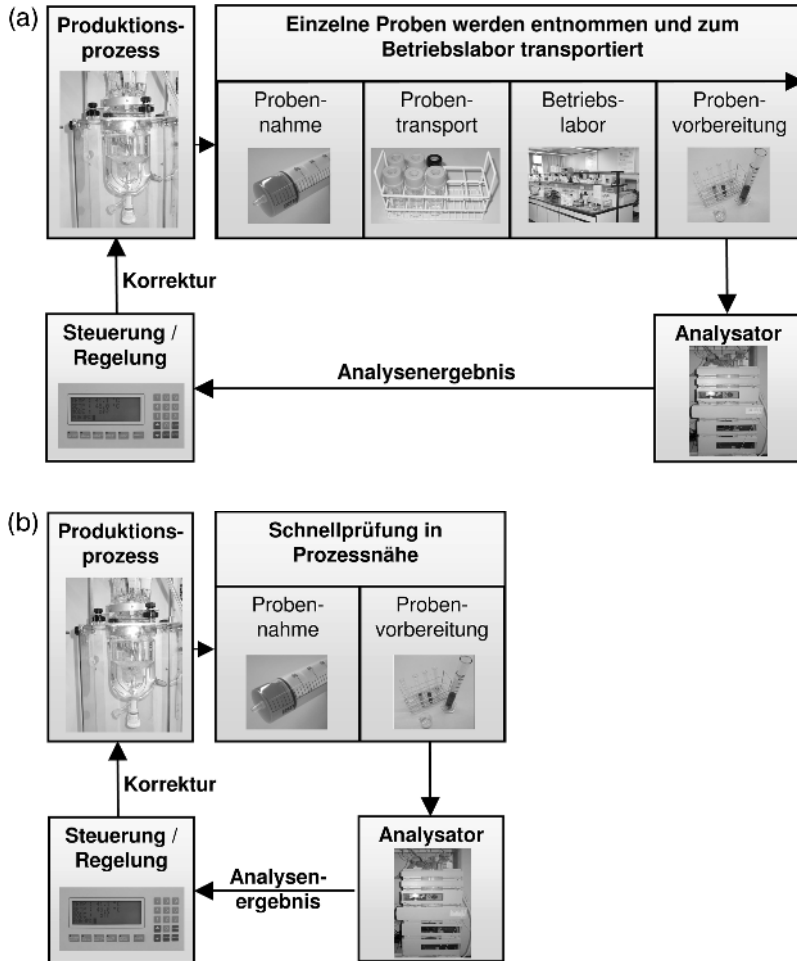


Abb. 1.6 Taxonomie der Prozessanalytoren; (a) offline, (b) atline.

Vorteile:

- schnell und ohne händische Probenahme möglich,
- Feed-back-Kontrolle und Feed-forward-Kontrolle zeitnah möglich,
- hoch spezifischer Analysator.

Nachteile:

- kostenintensiv,
- Troubleshooting mit Personal muss vorgehalten werden,
- Kalibration relativ teuer.

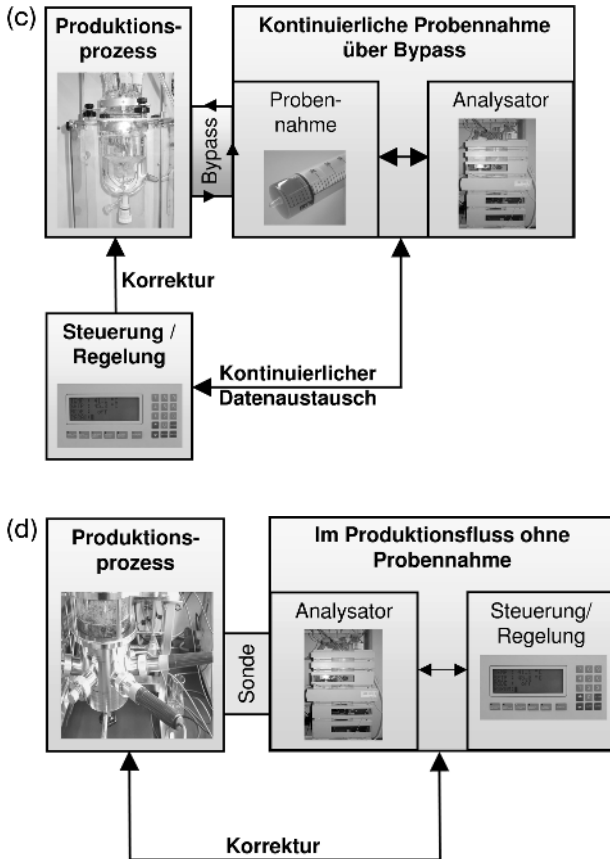


Abb. 1.6 (c) online, (d) inline.

Inline-Analytik oder „In-situ-Überwachung“

Ein Inline-System wird dazu benutzt, um Informationen über die Prozess- oder Produkteigenschaften direkt zu erhalten. Die Messstelle ist in den Produktstrom integriert.

Die Vor- und Nachteile sind ähnlich wie im Online-Fall. Allerdings wird die Probenahme vermieden und das Verfahren ist deshalb weniger störanfällig. Andererseits wird der Kalibrierungsaufwand größer, da alle Querempfindlichkeiten und Störfaktoren, die sich im Prozess verändern, in die Kalibration mit integriert werden müssen. Bei der Online-Analyse kann der Probenstrom vor der eigentlichen Messung filtriert und auf eine definierte Temperatur gebracht werden. Bei der Inline-Messung ist dies nicht möglich, Partikel und Temperaturvariationen werden bei der Messung eines Spektrums mit erfasst. Insgesamt sollte sowohl das Instrumentarium als auch die chemometrische Modellbildung wesentlich robuster ausgelegt werden als im Online- oder Atline-Fall. Eine eigene Probennahmetechnik ist nicht erforderlich.

Nichtinvasive Analytik

Bei der nichtinvasiven Analytik steht der Prozessanalysator nicht mehr in direktem Kontakt mit dem Analyt. Dies ist die direkteste Form der Prozessanalytik, aber meistens nur sehr schwer zu erzielen.

1.7

Forschung, Entwicklung und Technologietransfer auf dem Gebiet der Prozessanalytik und des Produkt-Eigenschafts-Designs

Forschung ist dem Erkenntnisgewinn verpflichtet. Sie ist deshalb methodenorientiert und damit universell anwendbar („Universalität“). Das Selbstverständnis der Entwicklung ist die kontinuierliche Veränderung und Verbesserung von Prozessen und Produkten. Sie muss deshalb technologieorientiert auf das spezifische Problem sein, verwendet ausgewählte Materialien und ist damit ergebnis- und kundenorientiert. Der Technologietransfer ist kurzfristig angelegt und akzeptiert das System „so wie es ist“. Unterscheidungsmerkmal ist der Zeithorizont und die Marktnähe, in dem der Prozess stattfindet. Abbildung 1.7 zeigt die einzelnen Stufen in Relation zur Marktnähe.

Grundlagenforschung untersucht idealisierte Systeme und der Erkenntnisgewinn ist auf Generalisierung angelegt. Entwicklung ist mittelfristig angelegt, untersucht reale Systeme und ist auf die Problemlösung orientiert. Der eigentliche Technologietransfer versucht eine kundenspezifische Lösung zu realisieren.

Es ist Aufgabe der Forschung, Geld in Wissen umzuwandeln. Aufgabe der Entwicklung und des Technologietransfers ist es, dieses Wissen in einen Mehrwert (ideell und materiell) umzuwandeln.

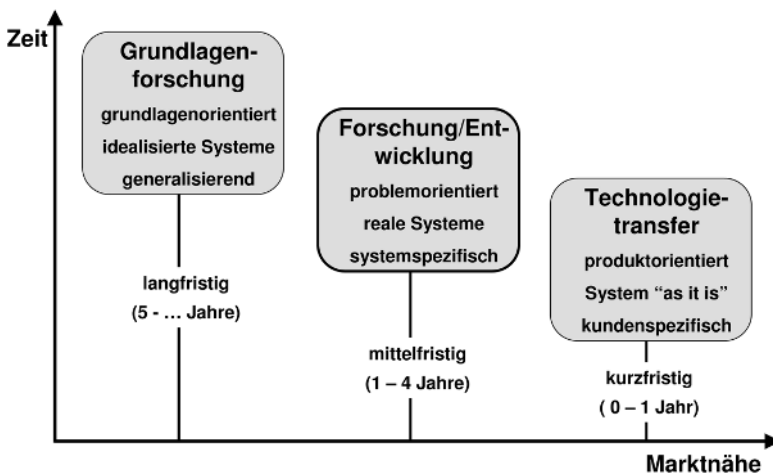


Abb. 1.7 Die Stufen des Erkenntnisgewinns und seiner Umsetzung.

Ein grundsätzliches Problem bei der Integration von Prozessanalytik in den Betrieb ist die Kommunikation zwischen Entwicklung und Produktion. Deshalb müssen geeignete Strukturen geschaffen werden, um dies zu gewährleisten. Neben dem In-House-Technologietransfer muss auch der externe Technologietransfer insbesondere mit den Hochschulen gefördert werden.

Die Rahmenbedingungen für die Industrie und die Hochschulen haben sich weltweit verändert. Die Globalisierung nimmt zu, damit wird gleichzeitig das Wissen weltweit und lokal verteilt verfügbar. Die großen Firmen („Dinosaurier“) werden mehr und mehr zu Logistikunternehmen, d.h. geringe Eigenentwicklungen, jedoch extrem hohe Bündelung vorhandenen Wissens. Kleine und mittlere Firmen müssen sich diversifizieren und spezialisieren, da vermehrt nur noch Systemlösungen erfolgreich verkauft werden können. Die MET („Most Effective Technology“) wird dort akquiriert, wo sie zum günstigsten Preis und vor allem unmittelbar zur Verfügung steht. Wissen und damit Innovation ist somit theoretisch für jeden verfügbar. Allerdings wird es immer schwieriger, redundantes Wissen von tatsächlichem „Königswissen“ zu unterscheiden. Insofern wird in der Zukunft die direkte Kommunikation und die gemeinsame Evaluierung von Lösungsstrategien unter den unterschiedlichen Partnern eine entscheidende Rolle spielen. Dann sind örtlich begrenzte Kooperationen von großem Vorteil.

Innovation bedingt effiziente Kommunikationsstrukturen zwischen den Partnern. Durch Kommunikation wird der Kreis der Innovatoren vergrößert. Auch wenn dies im Zeitalter des Internets relativ einfach realisierbar erscheint, so ist der persönliche Kontakt zwischen den Partnern unabdingbar. Nur dieser direkte Kontakt ermöglicht es, reales Wissen vom reinen Marketing zu unterscheiden. Die Freiheit das zu tun, was man meint, was richtig ist, aber auch dabei Fehler zu akzeptieren, muss zur Regel im F&E-Geschäft werden. Der in den Firmen in den letzten Jahren gelegte Schwerpunkt einer reinen Kostenminimierung ist dabei nicht besonders hilfreich.

Innovationen werden realisiert durch:

- Visionen,
- Begeisterung und Anerkennung,
- Beharrlichkeit/Ausdauer,
- Kommunikation,
- u. a.

Technologietransfer findet statt durch:

- „Champions“,
- geeignete institutionelle Organisationsstrukturen,
- Kommunikation und Verlässlichkeit der Partner,
- keine „not invented here“-Haltung (NIH),
- u. a.

Visionen

Am Anfang der Innovation steht eine Vision, d.h. eine Idee, die weit über den derzeitigen Wissensstand hinausgeht. Damit werden neue Ziele definiert, die unter Umständen gar nicht zu erreichen sind. Diese Ideen entstehen jedoch nur aus dem Wissen, das der Innovator besitzt. Dieses Wissen steht auch allen anderen Wettbewerbern (theoretisch) global zur Verfügung.

Begeisterung und Anerkennung

Nur durch Begeisterung können die üblichen Wege zur Problemlösung verlassen und neue Wege beschritten werden. Begeisterung wird nur durch persönliche Identifikation der Person mit ihrer Arbeit erreicht. Von außerordentlicher Bedeutung ist die ideelle und materielle Anerkennung durch die übergeordneten Gremien („peer recognition and reward“). Man wird langfristig nicht umhin können, dem Innovator auch im Hochschulbereich wesentlich mehr Anerkennung zukommen zu lassen als bisher. Es ist deutlich in den letzten Jahren eine Fehlentwicklung festzustellen, dass der Stellenwert des Ingenieurs in der Entwicklung gegenüber den Positionen im Marketing und Management erheblich abgenommen hat. Ein Betrieb kann jedoch nur durch neue Produkte langfristig überleben, cleveres Marketing alleine ist nicht ausreichend für die Verifizierung eines höheren Produktpreises gegenüber Wettbewerbern mit geringeren Kostenstrukturen.

Beharrlichkeit und Ausdauer

Durch Beharrlichkeit können Niederlagen allmählich wieder in eine positive Grundstimmung umgewandelt werden. Ohne Beharrlichkeit lassen sich keine neuen Ziele verfolgen. Ausdauer gehört dazu, um das notwendige Wissen für die wissensbasierte Prozessführung zu generieren. Die Gewinnung von Know-how braucht Zeit und muss über Jahre hinweg zielstrebig aufgebaut und gepflegt werden. Auch durch den Einsatz von mehr Personal kann dieser Zeitfaktor nicht kompensiert werden.

Champion

Erfolg bei der Integration wissensbasierter Systeme kann nur erzielt werden, wenn vor Ort der „Champion“ sich die neue Technologie zu Eigen macht. Institutioneller Erfolg ist dann gesichert, wenn alle Schnittstellen klar definiert wurden und als Zielvereinbarung jeder seinen Beitrag zur Vision, der „Mondlandung“, leistet. Der „Champion“ in einer Arbeitsgruppe ist die Grundvoraussetzung für einen erfolgreichen Technologietransfer. Ein „Champion“ ist der Mensch, der an sich und seine Erfindung glaubt. Er ist der Motor für die Umsetzung des Wissens in die Praxis. Ein reiner Forscher hingegen begnügt sich meist mit seinem Wissen. Der „Champion“ identifiziert sich mit seiner Arbeit und fühlt sich für dessen Erfolg in der täglichen Praxis verantwortlich. Ein industrierelevantes Projekt ohne „Champion“ hat kaum Aussicht auf Erfolg.

Organisationsstruktur

Das Innovations- und Transferteam muss eine klar definierte Aufgabenstellung und Verantwortung haben und in die bestehende Hierarchie integriert sein. Eine klare und volle Unterstützung von Seiten des Managements ist erforderlich, um Hindernisse bei den Bedenkenträgern zu überwinden. Aufgrund der internen Struktur in den Betrieben (Untergliederung in Profitcenter) ist vor der eigentlichen Arbeit eine detaillierte Beschreibung der Kosten durchzuführen. Für die Hochschulen ist es ratsam, keine kostenfreien Vorleistungen für die Projektpartner zu erbringen. Dadurch wird schon frühzeitig bei allen Beteiligten das Projekt und seine Relevanz evaluiert.

Kommunikation und Verlässlichkeit

Kooperation bedeutet Verständnis für einander und dieses führt zu Vertrauen. Es ist völlig falsch zu glauben, dass im Zeitalter der Kommunikation via Handy oder Internet der tatsächliche Informationsfluss zugenommen hat. Es wird immer schwieriger, wichtige Informationen von unwichtigen zu trennen. Umso mehr ist der direkte menschliche Kontakt über eine längere Periode zwischen Innovator und Nutzer wichtig. Dies wurde jedoch in den letzten Jahren erheblich vernachlässigt. Durch die permanenten Umstrukturierungen war es zum Teil extrem schwierig, verlässliche Partnerschaften aufzubauen und zu pflegen.

Keine Not-invented-here (NIH)-Haltung

Vielfach fehlt die Offenheit in der Industrie, Erfindungen, die außerhalb des Hauses gemacht wurden, in den Produktionsprozess zu integrieren. Eine Lösung dieses Problems kann nur durch den direkten Kontakt zwischen den externen und internen Innovatoren erzielt werden.

*„The reasonable man adapts himself to the world,
the unreasonable one persists in trying to adapt the world to himself.
Therefore, all progress depends on the unreasonable man“*

George Bernard Shaw (1856–1950)

1.8

Arbeitsstrukturen für die Systemintegration der wissensbasierten Produktion

Unumgänglich ist eine Neuorientierung der Arbeitsstrukturen und Aufgaben der Forschung, der Entwicklung und der Fertigung, um komplexe Steuerungssysteme in den Betrieb integrieren zu können. In den vergangenen Jahren wurden in den Betrieben so viele Stellen abgebaut, dass sie nicht mehr in der Lage sind, Personal für neue Konzepte und Verfahrensmodifikationen im laufenden Betrieb zur Verfügung zu stellen. Dies hatte einen enormen Verlust an Wissen und Erfahrung zur Folge. Neben der in der Regel geforderten „Bringschuld“ an die Forschung und Entwicklung müssen auch Strukturen im Betrieb wieder aufgebaut werden,

seiner „Holschuld“ nach zu kommen. Dieses „push and pull“ vom Geben und Nehmen bedarf einer Kultur der Wissenskommunikation unter den verschiedenen Bereichen.

Methodenkompetenz heißt, dass in einem Bereich die unterschiedlichen Methoden der Prozessanalytik in Form der Hard- und Software vorhanden sein müssen. Diese Kompetenz ist meist universell einsetzbar und ist demnach prioritär im Rahmen der Forschung bzw. der angewandten Forschung aufzubauen. Substratkompetenz heißt, dass Wissen über die im Betrieb verwendeten spezifischen Materialien vorhanden sein sollte. Dies ist wiederum eher Aufgabe der Entwicklungsabteilungen. Die Prozess- und Marktkompetenz ist hoch spezifisch und deshalb meist direkt in den Betrieben und der Fertigung angesiedelt.

Aufgabe der Prozessanalytik ist, diese unterschiedlichen Kulturen miteinander zu verknüpfen. Dazu ist ein Team mit den entsprechenden Kernkompetenzen zusammenzustellen. Aber auch eine Mischung unterschiedlicher Mentalitäten ist vorteilhaft: der Bewahrer, der Perfektionist, der Visionär und der Macher.

Wesentliche Vorteile für den Betrieb ergeben sich aus dem integrierten systematischen Ansatz:

- Erhöhung der Produktivität (Maximierung der Ausbeute, Maximierung des Materialflusses, Minimierung der Energie),
- Minimierung von Sicherheitszuschlägen im Produktionsbetrieb,
- weniger Reklamationen,
- höhere operative Flexibilität,
- predictive maintenance,
- 100%-konstante und zertifizierte Qualität.

Alle diese Aspekte führen zu einer größeren Kundenzufriedenheit, weniger Reklamationen und damit zu einer höheren Kundenbindung. Zentrales Element ist aber die gleichzeitige Erhöhung der Produktivität und der Wertschöpfung der Produkte wegen der hohen Kundenspezifität als Alleinstellungsmerkmal. Wie im nächsten Kapitel ausführlich erläutert, können ROI-Werte („Return of Investment“) von unter einem Jahr durchaus erzielt werden.

Im Gegensatz zu den mehr regulatorischen Konzepten der TQM (Total Quality Management), GMP (Good Manufacturing Practice), ISO 9000 etc. ist bei der Umsetzung der Prozessanalytik zur Entwicklung wissensbasierter Produkte und Verfahren auch der Einsatz von neuer Hard- und Software erforderlich.

Literatur

- 1 S. J. Russell, P. Norvig, 2003 Artificial Intelligence: A Modern Approach, 2nd edition, Prentice Hall/Pearson Education, Upper Saddle River, NJ.
- 2 B. A. Bodunde, C. John, 2002 Fuzzy Engineering Expert Systems with Neural Network Applications, John Wiley & Sons, New York.
- 3 E. Keedwell, A. Narayanan, 2005 Intelligent Bioinformatics, The Application of Artificial Intelligence Techniques to Bioinformatics Problems, John Wiley & Sons, Chichester.
- 4 C. Weihs, J. Jessenberger, 1999 Statistische Methoden zur Qualitätssicherung und -optimierung in der Industrie, Wiley-VCH, Weinheim.
- 5 D. E. Seborg, T. F. Edgar, A. D. Mellichamp, 2004 Process Dynamics and Control, 2nd Intern. Ed., Wiley & Sons, New York.
- 6 G. E. P. Box, J. S. Hunter, W. G. Hunter, 2005 Statistics for Experimenters – Design, Innovation and Discovery, 2nd edition, Wiley Interscience, New York.
- 7 A. M. Joglekar, 2003 Statistical Methods for Six Sigma – In R&D and Manufacturing, John Wiley & Sons, Hoboken.
- 8 European Commission: Manufuture: A vision for 2020 – Assuring the future of Manufacturing in Europe – Office for Official Publications of the European Communities, 2004. <http://www.manufuture.org/documents.htm> [06.03.2006]
- 9 Office of Pharmaceutical Science, Process Analytical Technology (PAT) Initiative <http://www.fda.gov/cder/OPS/PAT.htm> [06.03.2006]
- 10 F. McLennan and B. R. Kowalski (Eds.), 1995 Process Analytical Chemistry, Blackie Academic and Professional, an Imprint of Chapman and Hall, Wester Cleddens Road, Bishopbriggs, Glasgow.
- 11 J. Workman Jr., M. Koch, D. Veltkamp, 2005: Process Analytical Chemistry, Analytical Chemistry, 77, 3789–3806.
- 12 J. Workman, D. Veltkamp, S. Doherty, B. Anderson, K. Creasy, M. Koch, J. Tatera, A. Robinson, L. Bond, L. Burgess, G. Borkerman, A. Ullmann, G. Darsey, F. Mozayeri, J. Bamberger, M. Stautberg-Greenwood, 1999 Process Analytical Chemistry, Analytical Chemistry, 71, 121R–180R.
- 13 S. Kueppers, M. Haider, 2003 Process Analytical Chemistry – future trends in industry, Anal. Bioanal. Chem., 376, 313.
- 14 W. Kessler, 2006 Multivariate Datenanalyse für die Pharma-, Bio- und Prozessanalytik, Wiley-VCH, Weinheim.
- 15 T. Pawlinsky, P. Williams, 1998 Prediction of wheat bread-baking functionality in whole kernels, using near infrared reflectance spectroscopy, J. Near Infrared Spectroscopy, 6, 121–127.
- 16 J. Morris, J. Andrews, P. Dallin, 2005 Closing the control loop, Spectroscopy Europe, 17, 33–37.
- 17 K. A. Bakeev, 2005, Process Analytical Technology, Blackwell Publishing, Oxford.