



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Vegyésszmérnöki és Biomérnöki Kar

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

**Mesterséges neurális háló alapú modell fejlesztése
granulátumok nedvességtartalmának in-line nyomon
követésére**

TDK dolgozat

Fekete Dániel

Témavezető:

Dr. Nagy Zsombor Kristóf
Egyetemi docens

Konzulens:

Záhonyi Petra
PhD hallgató

Budapest, 2024

Tartalomjegyzék

1	Bevezető	4
2	Irodalmi áttekintés.....	5
2.1	Folyamatos technológiák a gyógyszeriparban	5
2.1.1	Folyamatos nedves granulálás.....	7
2.2	Minőségbiztosítás a gyógyszeriparban	8
2.2.1	„Tesztelt minőség”	8
2.2.2	„Tervezett minőség”	8
2.2.3	QbT és QbD különbségei a gyakorlatban	9
2.3	Folyamatfelügyelő és analizáló technológiák	11
2.3.1	NIR spektroszkópia, mint PAT eszköz.....	12
2.4	Adatelemzési módszerek	13
2.4.1	Lineáris regressziós módszerek.....	14
2.4.1.1	PLS regresszió	15
2.4.1.1.1	Kalibrációs sorozat megtervezése	16
2.4.1.1.2	Független és függő változók meghatározása	16
2.4.1.1.3	Adatelőkészítés	16
2.4.1.1.4	Változókiválasztás.....	17
2.4.1.1.5	Keresztellenőrzés és a látens változók	18
2.4.1.1.6	Modell validálása	18
2.4.2	Mesterséges intelligencián alapuló módszerek	19
2.5	Célkitűzés.....	22
3	Felhasznált anyagok a granuláláshoz	23
3.1	α -laktóz-monohidrát	23
3.2	Kukoricakeményítő	23
3.3	Polivinil-pirrolidon (PVP)	24
4	Alkalmazott módszerek.....	25

4.1	A folyamatos rendszer	25
4.1.1	Adagoló	26
4.1.2	Ikercsigás granuláló berendezés	26
4.1.3	Folyamatos szárítóberendezés	27
4.1.4	Őrlő	28
4.1.5	In-line, NIR spektroszkópia alapú kiértékelés	28
4.1.6	Szárítási veszteség mérése	29
4.1.7	A gyártási beállítások nyomon követése.....	29
5	A kísérletek eredményei és értékelésük	30
5.1	Előkísérletek, előkészületek az in-line követés megvalósításához	30
5.1.1	Pumpa kalibrációja	30
5.1.2	Poradagolás követése	30
5.1.3	Nedvességtartalom követése NIR spektroszkópiával.....	31
5.1.3.1	PLS1 modell validálása	31
5.1.3.2	PLS2 modell megalkotása PLS1 modell javításával.....	33
5.2	Modellezés szoftveres érzékelővel	35
5.2.1	ANN1 modell megalkotása	35
5.2.2	ANN1 modell alkalmazása	38
5.2.3	ANN1 modell alkalmazása egy módosított rendszerénél.....	44
5.2.4	ANN2 modell megalkotása ANN1 modell javításával.....	50
5.2.5	ANN2 modell alkalmazása	51
6	Összefoglalás	54
7	Irodalomjegyzék.....	55
8	Függelék	64
	Köszönetnyilvánítás	70

1 BEVEZETŐ

A folyamatfelügyelő és analízáló technológiák (angolul „*Process Analytical Technologies*”, PAT) egyre nagyobb teret nyernek maguknak a gyógyszeripar területén belül. Ezt a tendenciát mutatja, hogy már a hatóanyaggyártás és a készítménygyártás területén is számos példát lehet találni különböző PAT rendszerek alkalmazására, akár a hatóanyag előállításától a késztermék gyártásáig minden lépés során. A hatósági útmutatások és ajánlások is sokat foglalkoztak a PAT eszközök megfelelő gyógyszeripari integrálásával kapcsolatban, így a közeljövőben elképzelhető még nagyobb térhódításuk. Ehhez még számos kutatás és idő szükséges, ezért kiemelten fontos ilyen rendszerek vizsgálatával és fejlesztésével foglalkozni.

A PAT eszközök segítségével biztosítani lehet a folyamatban gyártott termék megfelelő minőségét azáltal, hogy a folyamatparaméterek gyors, in-line, valós idejű követésével mély folyamatmegértés érhető el. Ennek köszönhetően csökkenthető a selejtarány, a gyártási idő és az emberi hiba, így gyorsabb és hatékonyabb gyártás érhető el.

Az off-line követés helyett gyakran alkalmaznak in-line eszközöket, például spektroszkópiás módszereket. A spektrumok kiértékelése azonban nem egyszerű, különböző kemometriai módszerekre van szükség. Egy ilyen megközelítés a többváltozós adatelemzésen (angolul „*Multivariate Data Analysis*”, MVDA) alapuló részleges legkisebb négyzetek módszere (angolul „*Partial Least Squares*”, PLS), amit gyakran alkalmaznak spektrumok kiértékelése során. Azonban egy még modernebb irányzat, a szoftveres érzékelők (angolul „*soft sensors*”) alkalmazása is egyre jobban elterjed a gyógyszeriparban. Segítségükkel olyan mesterséges neurális háló (angolul „*Artificial Neural Network*”, ANN) alapú modellek hozhatóak létre, melyek kizárólag a mért folyamatparaméterekből, direkt mérés nélkül képesek megbecsülni a termék várt tulajdonságait. Ezáltal a spektroszkópián alapuló nyomon követés lecserélhető egy olcsóbb megoldásra, így ennek kutatása a gyógyszeripar számára is releváns lehet.

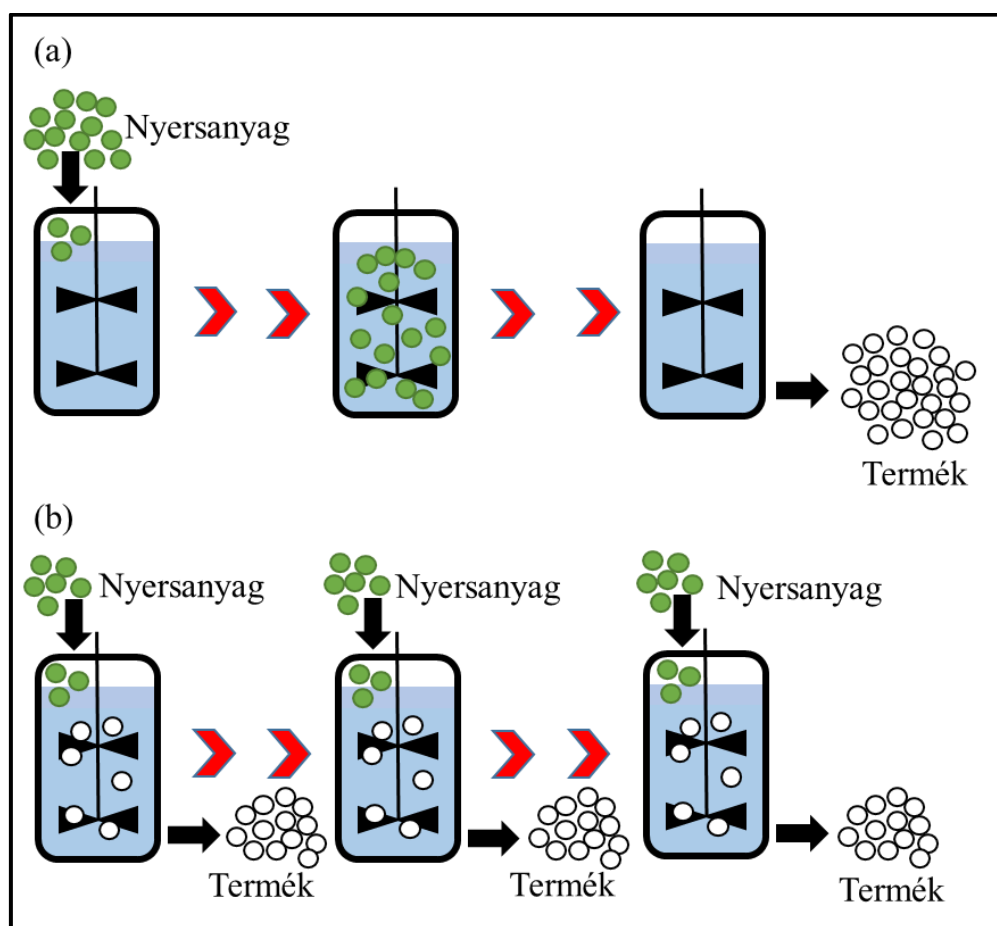
A kutatómunkám célja egy nedves granuláláson alapuló integrált, folyamatos rendszer in-line, valós idejű nyomon követése volt spektroszkópiai módszerekkel és szoftveres érzékelőkkel. Először a rendszert in-line, valós időben követtem egy spektrum alapú modellel, majd létrehoztam egy még fejlettebb, szoftveres érzékelőkön alapuló modellt. A rendszer működése során monitoroztam a folyamatra jellemző kritikus paramétereket egy gyártáskövető rendszerrel, a SIPAT szoftverrel. Továbbá a granulátumok maradék nedvességtartalmát egy mesterséges neurális háló alapú modellel követtem nyomon. A létrehozott modell in-line, valós idejű alkalmazhatóságát és pontosságát több kísérleten is vizsgáltam.

2 IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1 Folyamatos technológiák a gyógyszeriparban

A gyógyszeripar jelenleg a paradigmaváltás küszöbén áll. A gyógyszerek hagyományosan szakaszos üzemmódban, sarzsokban készülnek, azonban a folyamatos gyártás iránti érdeklődés egyre növekszik az iparban [1]. Az engedélyező hatóságok, mint az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatósága (angolul „*U.S. Food and Drug Administration*”, FDA) és az Európai Gyógyszerügynökség (angolul „*European Medicines Agency*”, EMA), valamint a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (angolul „*International Council for Harmonisation*”, ICH) már több, mint egy évtizede támogatják és ösztönzik a vállalatokat a szakaszos gyártásról a folyamatos gyártásra való átállásra, számos útmutatást kiadva a folyamat megvalósításához [2-4].

A szakaszos gyártás során a nyersanyagok betáplálása a rendszerbe, majd a folyamat végén a termékek elvétele időben eltérő, ezzel ellentétben a folyamatos technológiák alkalmazása során ezek egyidejűleg történnek [5]. Ez megfigyelhető az 1. ábrán is.



1. ábra: A szakaszos (a) és a folyamatos (b) gyártás sematikus rajza

Ebből a gyártásbeli különbségből adódik, hogy a szakaszos technológiák nagy helyigénnyel rendelkeznek, ezzel szemben sokkal kisebb méretű rendszerekkel lehet dolgozni folyamatos gyártás során [6]. Emellett a szakaszos berendezésekre jellemző méretnöveléshez képest folyamatos technológiák alkalmazása során gyorsabb és egyszerűbb léptéknövelés történik (a nagyobb, ipar számára is megfelelő gyártási sebesség sokszor akár a fejlesztések során alkalmazott laboratóriumi berendezésben is elérhető), így hely- és energiaigényt, valamint fejlesztési időt lehet csökkenteni [7]. További nagy előny, hogy folyamatos gyártás közben kialakul az állandósult állapot, így állandó termékminőség érhető el. Egyre több a törekvés arra vonatkozólag, hogy a folyamatos technológiák egymással integrálva, egy gyártóegységként üzemelve működjenek, így csökkentve a költségeket és a gyártási időt [8]. Egy folyamatos technológián alapuló rendszer segít az oldószerek és reagensek mennyiségének és a gyártott szerszók közötti tisztítási idő csökkentésében is, így gazdaságosan tud üzemelni [9]. Ezekből is látszik, hogy mennyi előnnyel járhat a folyamatos technológián alapuló gyógyszergyártás bevezetése a közeljövőben.

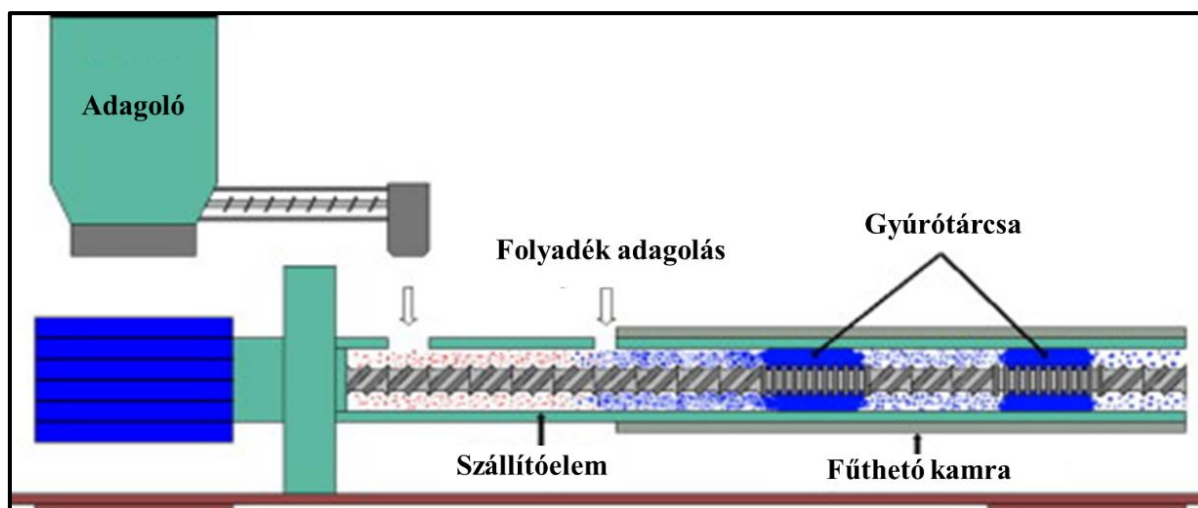
Nagyobb innovatív gyógyszergyártók már piacra is tudtak lépni ilyen gyártású gyógyszerekkel, azonban a folyamatos technológiák bevezetése még akadályokba ütközik [10]. Legelőször a Janssen cég által forgalmazott Prezista[®] gyógyszer gyártásánál valósították meg azt, hogy a termék már hagyományosan szakaszos gyártását folyamatos gyártósorra alakították át [11]. A váltásnak köszönhetően a gyártási idő 2 hétről 1 napra változott, valamint a gyártás térigénye is 71%-kal csökkent. Azonban az átállás szakaszos technológiákról folyamatos technológiákra költséges [10], így a folyamatos gyártósorok minőségbiztosítása és ezzel párhuzamosan a folyamatok in-line, valós idejű nyomon követése még nem annyira elterjedt. Emellett nagy a kétely arra vonatkozólag, hogy a hatóságok mennyire gyorsan tudnák engedélyeztetni az új technológiákat a régiek helyett. Ebben szerepe van annak, hogy a gyógyszeriparban dolgozók és a hatósági emberek gondolkodásmódjának megváltoztatása is sok időt vehet igénybe [12]. Szintén nagy visszatartó erő az, hogy míg egy szerszóról adott kritériumok teljesülése esetén egyértelműen meg lehet határozni, hogy megfelelő az előírásoknak, addig a folyamatos gyártósorok esetében ez a fajta szabályozás még nehézségekbe ütközik [13].

Látható tehát, hogy a folyamatos technológiák gyógyszeripari bevezetése egyre jobban előtérbe kerül, azonban teljeskörű bevezetésükhöz még számos kutatás és idő szükséges.

2.1.1 Folyamatos nedves granulálás

Példaként említhető a folyamatos technológiák közül a nedves granulálás ikercsigás berendezésben való megvalósítása. Az eljárás során a fizikai porkeverék szemcseméretének növelése, a részecskék agglomerációja történik, ezáltal a kezdetben rossz porfolyási és préselhetőségi paraméterekkel rendelkező keverék ezen tulajdonságai javulnak, valamint kisebb porvesztés érhető el [14]. A nedves granulálás a szilárd gyógyszerkészítmények egyik legfontosabb részlépése, mely tablettázható formára hozza a rossz préselhetőséggel jellemezhető anyagokat. A részecskék aggregálása egy granuláló folyadékkal érhető el, mely lehet polimer oldat, szerves oldószer vagy akár víz is. A granuláló folyadék hatására a részecskék között egy folyadékfilm jön létre, mely szárítás hatására megszilárdul, ezzel nagyobb szemcséket létrehozva.

A nedves granulálás megvalósítása általában szakaszosan történik, de létezik egy folyamatos üzemmódú alternatívája is, mely egyre jobban elterjed a gyógyszeriparban is [10]. Ez az ikercsigás nedves granulálás, melynek berendezését a műanyagipar is alkalmazza extrúzió elvégzésére [14]. A granuláló garatába juttatva a granulálni kívánt porkeveréket, az ikercsigáknak köszönhetően megtörténik a részecskék elszállítása, keverése és aggregálása. Ezeket a folyamatokat a csigák különböző elemei, a szállítóelemek és gyűrőtárcsák végzik, valamint az extrúzióval ellentétben itt nincs szükség alakadó szerszám beépítésére, ez látható a 2. ábrán.



2. ábra: Egy ikercsigás granuláló sematikus vázlata [15]

A nedves granulálás hagyományos szakaszos berendezései a fluidágyas [16] és az örvényáramú [17] granuláló. Ezekkel szemben számos előnye ismert az ikercsigás

megvalósításnak, többek között diszperziós keverésre képes, változtatható a csigakonfiguráció, illetve a granulálás paramétereinek megváltoztatásával könnyen szabályozható a tartózkodási idő és a granulátumok hőmérséklete is [18].

2.2 Minőségbiztosítás a gyógyszeriparban

2.2.1 „Tesztelt minőség”

A „tesztelt minőség” (angolul „*Quality by Testing*”, QbT) egy olyan minőségbiztosítási gyakorlat, mely során off-line vagy at-line mintavételezés és mérés történik a legyártott intermedierekből és végtermékből, majd azt elemezve meghatározható a termék minősége a hatósági előírásoknak megfelelően [19].

Négyféle mérés technikai megvalósítást lehet elkülöníteni egymástól [20]. Off-line mérések során a mintavételezés helyben és időben elkülönítve történik az analízistól. Ez azt jelenti, hogy egy másik gyáregységben, egy másik városban, akár másik országban is történhet az ellenőrző mérés. Ennél jobb megoldás, ha at-line, közvetlenül abban a gyáregységben történik a mintaelemzés, ahol a gyártás is megtörtént. Léteznek továbbá on-line és in-line mérés technikák is, melyek számos előnyt biztosítanak az előző technikákhoz képest. On-line esetben a folyamatba egy olyan mintavételi hurok van beépítve, melyben kering a vizsgálandó anyag, ami elemzésre kerül, míg in-line mérés során nem szükséges mintavétel, hiszen a folyamat zavarása nélkül, valós időben, általában szondákkal vagy szenzorokkal történik a folyamat vizsgálata.

Mind az off-line, mind az at-line mérési módszer a szakaszos gyártások során megfelelően alkalmazhatóak, azonban az in-line méréseknek számos előnyük van [21]. Emellett a hagyományos QbT minőségellenőrzés során nem teljeskörűen ismertek a minőséget befolyásoló mechanizmusok. Ez azt eredményezi, hogy a gyógyszerek lassabban tudnak piacra jutni [22].

2.2.2 „Tervezett minőség”

Ennek az elkerülése érdekében a QbT helyett megszületett a „tervezett minőség” (angolul „*Quality by Design*”, QbD) koncepciója, melynek lényege, hogy már előre megtervezve, a gyártási folyamatot megértve megfelelő terméket lehet előállítani [23]. Ennek alapján bevezetésre került három kulcskifejezés, melyek segítik megérteni ezt a gyakorlatot. A kiindulási anyagok kritikus anyagi jellemzői (angolul „*Critical Material Attributes*”, CMAs), a kritikus folyamatparaméterek (angolul „*Critical Process Parameters*”, CPPs) és a termék

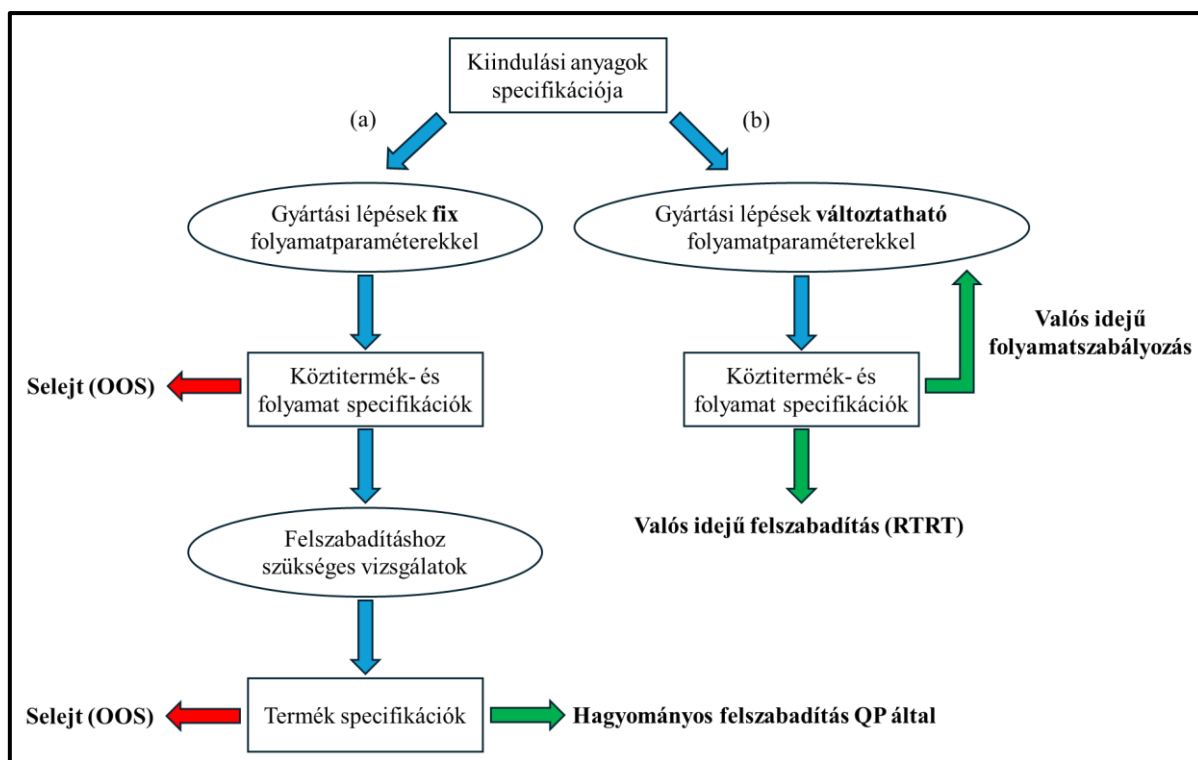
kritikus minőségi jellemzői (angolul „*Critical Quality Attributes*”, CQAs) révén mély folyamatmegértés érhető el. Emellett pedig meghatározásra került a céltermék elvárt minőségprofiljának (angolul „*Quality Target Product Profile*”, QTPP) fogalma is.

A QbD megvalósítása 6 lépésre osztható, melyről Grangeira és társai írtak 2020-as cikkükben [23]. Először meghatározásra kerül a QTPP, tehát a termék elvárt minősége. Ennek célja, hogy elősegítse a megfelelő gyártási eljárás kiválasztását. Itt történik a csomagolás, dózis, adagolási forma, stabilitás, tisztaság stb. meghatározása, ami nem a végleges specifikáció, csak útmutatóként szolgál. Második lépésként meghatározásra kerülnek a CQAs értékek, ezek a minőségi jellemzők már a termékre véglegesek. Ezek meghatározása a QTPP és különböző irodalomkutatások, szakmai tapasztalatok alapján történik. Emellett a kockázatértékelés során a termék hatásosságának, biztonságosságának, gyárthatóságának és hatékonyságának figyelembe vétele is megtörténik. Ezután megtervezésre kerül a termék, mely képes kielégíteni a piaci igényeket és megfelelő stabilitást mutat a lejáratig. A hatóanyag és a segédanyagok vizsgálata, interakciójának és kompatibilitásának felderítése jellemző erre a szakaszra, tehát a CMAs értékeinek megadása és a CQAs értékekkel való összefüggés megismerése. A negyedik lépésben a folyamatparaméterek elemzése valósul meg. A cél megérteni a folyamatot és a kapcsolatot feltárni a CQAs és CMAs értékekkel. Ez kísérletekkel történik, amik meghatározzák a tervezési teret, melyen belül a termék minősége megfelelő. A következő fázisban egy ellenőrzési stratégia létrehozása történik, mely biztosítja a termék minőségét és a folyamat teljesítőképességét a gyártás egészében. Utolsó lépésként pedig a gyártások során gyűjtött információk segítségével folyamatos javítás valósul meg a már meglévő folyamatokra. Ez a ciklus biztosítja azt, hogy a folyamat a jövőben is korszerű és megbízható legyen.

2.2.3 QbT és QbD különbségei a gyakorlatban

A két minőségbiztosítási gyakorlat közötti főbb különbségek a gyógyszergyártás példáján szemléletesen láthatóak. A termék gyártásához szükséges kiindulási anyagok, mind a hatóanyag, mind a segédanyagok, beérkezéskor a gyár területére egy vizsgálaton esnek át. Ennek célja, hogy a nem megfelelő specifikációval rendelkező komponenseket kiszűrje már a gyártás elején. A QbT és a QbD koncepció ez a lépés után tér el egymástól. QbT esetében ezután a megfelelő kiindulási anyagokkal lezajlik a gyártás, melynek lépései fix, hatóságilag előírt paraméterekkel történik. Vizsgálatra kerül az intermedierek és folyamatparaméterek előírása, amennyiben specifikációs határokon kívül eső érték (angolul „*Out of Specification*”, OOS) jellemzi őket, leselejtezésre kerül a gyártási tétel [24]. Ennek hiányában megtörténik az

adott sarzs piacra bocsátásához, a felszabadításhoz szükséges kritériumok ellenőrzése, majd a késztermék tulajdonságainak vizsgálata. Ezek tablettázás esetében általában kioldódás, maradék oldószertartalom, hatóanyagtartalom, nedvességtartalom stb. vizsgálatok lehetnek. Amennyiben az elvárt paramétereket teljesíti, felszabadítható a sarzs a minősített személy (angolul „*Qualified Person*”, QP) által. Ezzel szemben a QbD elve szerint a gyártási lépések már változtatható folyamatparaméterek mellett is elvégezhetőek, amennyiben ezek a tervezési téren belül változnak [25]. A gyártással párhuzamosan, valós időben történik a gyártási beállítások változásának monitorozása, mely visszacsatol a gyártási folyamatokra, szükség esetén akár szabályozza azokat. A termék minőségi kritériumait így nem szükséges mérni, hiszen a folyamatok mély ismerete és a folyamatszabályozás révén biztosított a megfelelő minőség. Ezt valós idejű felszabadításnak (angolul „*Real Time Release Testing*”, RTRT) hívják [26]. A QbT és a QbD közötti különbségek a 3. ábrán láthatóak.



3. ábra: A QbT (a) és a QbD (b) összehasonlítása [27]

Ebből is látszik, hogy a QbD megoldást nyújthat a hagyományos minőségellenőrzés kihívásaira. Ezáltal az ipar rugalmasabb lesz a piaci változások lekövetésére, kisebb selejtarányú gyártás, valamint a folyamatok mechanizmusának megértése ezáltal könnyebben elérhető [28]. A kihívások megoldásában segítenek a valós idejű folyamatszabályozást biztosító technológiák.

2.3 Folyamatfelügyelő és analizáló technológiák

A QbD paramétereit, tulajdonságait meghatározására és követésére alkalmasak a PAT eszközök, melyek elterjedését a hatóságok is támogatják [2]. A PAT lényege, hogy biztosítja a termék végső minőségét a kritikus minőségi jellemzők, az anyagi és folyamatparaméterek gyártás közbeni, valós idejű követésével, melynek segítségével jobb folyamatmegértés és folyamatszabályozás érhető el.

Ezáltal hatékonyabbá és gyorsabbá tehető a gyártás, valamint a selejtarány és az emberi hiba is csökken. Emellett hatékonyabb lesz az energia- és anyagfelhasználás, továbbá a valós idejű felszabadítás is elérhető. A folyamatos technológiák gyakran PAT alapú folyamatkövetéssel vannak kombinálva, így a PAT eszközök fejlesztésével elterjedésüket lehet gyorsítani a gyógyszeriparban [29].

Ezeknek az előnyöknek köszönhetően már számos tudományos publikáció született a PAT eszközök felhasználásáról a gyógyszergyártási folyamatokban. Gyakran alkalmazott eszközök a különböző spektroszkópián alapuló módszerek, mint közeli infravörös spektroszkópia (angolul „*Near Infrared Spectroscopy*”, NIR), infravörös spektroszkópia (angolul „*Infrared Spectroscopy*”, IR), Raman spektroszkópia, mágneses magrezonancia spektroszkópia (angolul „*Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*”, NMR), valamint digitális képelemzés, ultranagy teljesítményű folyadékkromatográfia (angolul „*Ultra Performance Liquid Chromatography*”, UPLC) és fókuszált lézersugár reflexiós vizsgálat (angolul „*Focused Beam Reflectance Measurement*”, FBRM) is [30].

Ennek is köszönhető, hogy a hatóanyag szintézisétől egészen a késztermék előállításáig már számos publikáció született PAT eszközök fejlesztésével kapcsolatban. Sagmeister és társai egy olyan 3 lépéses fémorganikus szintézist tudtak véghez vinni, ahol minden reakciót in-line vagy on-line analitikával tudtak valós időben monitorozni, ezzel pedig optimalizálták az áramlásos reaktorban lejátszódó kémiai folyamatokat [31]. Domokos András és társai vizsgálták folyamatos kristályosítás során a szemcseméret-eloszlást in-line képelemzés segítségével és arra jutottak, hogy ez a mérés sokkal jobban jellemzi az adott frakciókat, mint a hagyományos módszerek, ezzel jobban biztosítva a minőséget [32]. In-line Raman spektroszkópiával követett tartalom-egységességet tanulmányoztak folyamatos homogenizálás és tablettázás során Nagy Brigitta és társai. Eredményük azt mutatta, hogy az általuk megalkotott rendszer képes volt szabályozni az adagolást, ezzel garantálni az állandó termékminőséget, ezáltal gyorsabb és jobb gyártást biztosítani [33]. A granulálás során

alkalmazható PAT eszközöket többen is vizsgálták különböző granulálóknban. Koyanagi és társai egy örvényáramú berendezésben vizsgálták a nedves granulálás mechanizmusát, többek között a hatóanyagtartalom in-line NIR spektrumokon alapuló követésével [34]. Gavan és társai egy olyan NIR alapú, valós idejű nedvességtartalmat meghatározó PAT rendszert hoztak létre, mely sikeresen működött fluidizációs granulálás során [35]. Valamint Roggo és társai ikercsigás granulálás során monitorozták többek között a granulátumok szemcseméret-eloszlását NIR alapú szenzorral [36]. Fonteyne és társai vizsgálták a maradék nedvességtartalmat fluidágyas szárítás során sikeresen szintén NIR alapú szenzorral [37]. Naik és társai tanulmányozták az őrlés mechanizmusát in-line képelemzés és FBRM vizsgálat során [38], valamint Radtke és társai filmbevonás során alkalmaztak Raman spektroszkópián alapuló mérést a tabletták bevonásának minőségét ellenőrizve [39].

Ezekből a példákból is látszik, hogy a PAT rendszerek már nagyon sokszínűek, egy-egy problémára több eszköz is a rendelkezésre áll, így az adott megoldást specifikusan lehet megtalálni, mind az hatóanyaggyártásban, mind a készítménygyártásban. Egyik nagyon sokoldalú PAT eszköz a NIR spektroszkópia, mellyel számos folyamatparaméter monitorozható.

2.3.1 NIR spektroszkópia, mint PAT eszköz

A NIR egy rezgési spektroszkópia, mely azon alapul, hogy az elektromágneses sugárzás adott tartománya képes a molekulák rezgési sávjait gerjeszteni [40]. Besugározva a mintát, a különböző molekulák más rezgési energiaszintre kerülnek, miközben energiát vesznek fel vagy adnak le. Ez az energia jellemző az adott átmenetre, ami alapján lehetséges az egyes anyagok meghatározása. NIR esetében az infravörös sugárzás nagyobb energiájú tartományában történik a mérés, 800-2500 nm között, így a fotonok által átadott energia több, mint ami a rezgési sávok alapállapotból az első gerjesztett állapot eléréséhez szükséges. Ez azt okozza, hogy egyszerre több különböző rezgés vagy az alapállapotból az elsőnél magasabb szintű állapotra történik a gerjesztés. Előbbit kombinációnak, utóbbit felhangnak nevezik, így ezek láthatóak a NIR spektrumokon. A mérés során a mintáról visszavert vagy a mintán átengedett fotonokat mérjük és ebből meghatározható, hogy a minta mely hullámhosszú fotonokat nyelte el és milyen mértékben. A mintáról visszavert fotonokat mérve reflexió, míg a mintán átengedett fotonokat mérve transzmissziós üzemmódban történik a mérés.

A NIR PAT eszközként alkalmazva elterjedt a gyógyszeriparban, gyors és roncsolásmentes analízis végezhető vele, nem igényel mintaelőkészítést és a víztartalomra

érzékeny [41]. Felhasználható nyersanyagok és termékek azonosítására, különböző polimorfok kvalitatív és kvantitatív analízisére, de emellett használható hatóanyag-tartalom, nedvességtartalom, tartalom-egységesség, szemcseméret-eloszlás, de még filmbevonat vastagságának mérésére is [34-37].

Hátránya azonban, hogy nagyon kis mennyiségek kimutatására általában nem alkalmas, a spektrumok a felhangok és kombinációk miatt nehezen értelmezhetőek, nincsenek jól elkülönülő csúcsok, amik egy adott anyagra lennének jellemzőek. Így IR spektroszkópiával összehasonlítva nehezebb belőlük megfelelő információt kinyerni. Régebben alkalmazása nem volt elterjedt komplexitása miatt, azonban az adatelemzési módszerek gyors fejlődése miatt már az egyik leggyakrabban alkalmazott PAT eszköz [41].

2.4 Adatelemzési módszerek

A QbD és a PAT megjelenésével a folyamatos minőségbiztosítás során nagy mennyiségű adat keletkezik. Ezt az adathalmazt nehéz a kémia hagyományos eszközeivel elemezni, így létrejött a kemometria. A kemometria a matematikai és statisztikai eszközöknek a felhasználását jelentik a kémiában [42]. Ezek az eszközök lehetnek többváltozós kalibrálások, osztályozások, mintafelismerések, de akár egy folyamat felügyelete, irányítása vagy modellezése is [43]. A kemometria egyik legfontosabb módszere az MVDA, melynek gyógyszeripari elterjedése az egyik legfontosabb eszköze lett a QbD filozófiának [44]. Olyan statisztikai eszközök használhatóak fel az MVDA során, melyekkel több ezres nagyságrendű változómátrixot lehet kezelni, így megfelelően alkalmazható olyan komplex és nagyszámú adatkészlet elemzésére is, mint a NIR spektrumok. A többváltozós adatelemzés elterjedését mutatja, hogy több alkalmazási területen is hasznosításra került már a vegyiparban, mint például a műanyagipar [45, 46], a papíripar [47], az acélipar [47], a petrokémiai ipar [48, 49], a genomika [50] és az élelmiszeripar [51] területén is.

A kemometrián belül számos módszer lett már kifejlesztve a különböző problémák megoldása érdekében. Léteznek már mechanisztikus modellek, melyek a részletes leíró elemzésre és a folyamatmegértésre koncentrálnak, míg az empirikus, statisztikai modellek többek között a valós idejű nyomon követés és szabályzás révén folyamatoptimalizálást segítenek elő. A kettő között helyezkednek el a szemiempirikus modellek, melyek az előbbi két modelltípus kombinációi. Az empirikus modellek egy nagy előnye, hogy a mechanisztikus modellektől a statisztikai modellek felé haladva a matematikai modell kifejlesztésének költsége ebben az irányban csökken [52]. Az empirikus modellek két fő csoportjába tartoznak a lineáris

regressziós és a nem lineáris regresszió alapuló módszerek, utóbbi fő képviselője a gépi tanuláson, a mesterséges intelligencián alapuló módszerek.

2.4.1 Lineáris regressziós módszerek

A gyógyszeriparban gyakran alkalmazott lineáris regressziós módszerek a szinguláris felbontás (angolul „*Singular Value Decomposition*”, SVD), a legkisebb négyzetek módszere (angolul „*Classical Least Squares*”, CLS), a főkomponens elemzés (angolul „*Principal Component Analysis*”, PCA) és a PLS módszer. Ezeket többek között spektroszkópiai vizsgálatok során lehet alkalmazni a spektrumok kiértékelésénél [53].

Az SVD és a CLS során is a cél a lineáris regresszió együtthatóinak becslése a megfigyelt és a modell által becsült értékek közötti négyzetes eltérések minimalizálásával [54]. A CLS a lineáris regresszió hagyományos módszere, azonban a módszer feltétele, hogy a vizsgált adatmátrix invertálható legyen, tehát létezzen inverz mátrixa. Ez abban az esetben nem teljesül, ha az adatok túlságosan korrelálnak egymással, függenek egymástól. Ha az invertálhatóság nem teljesül, az SVD módszere alkalmazható [55]. Ez az adatmátrixot 3 mátrix szorzatára bontja, melyek segítségével már elvégezhető a lineáris regresszió. A módszer előnye, hogy csökkenti a modell komplexitását és dimenzióinak számát, valamint egymástól nem független adatokra is alkalmazható.

A PCA egy olyan elemzés, mely során nagyszámú változót tartalmazó adathalmazból a lehető legkevesebb információvesztés mellett dimenziócsökkentés történik ortogonális, egymástól független változókat létrehozva [56]. Ez egy koordináta-transzformáción keresztül valósul meg, mely az eredeti térből átranzformálja az adatokat egy új, egymásra ortogonális rendszerbe. A cél PCA esetében, hogy az új tengelyek mentén a variancia maximalizálva legyen. Az új tengelyeket főkomponenseknek nevezik. Az első rendelkezik a lehető legnagyobb varianciával, tehát ez magyarázza meg az adatokra jellemző szóródás legnagyobb részét. A második főkomponens választása hasonlóan történik, amennyiben ortogonális az elsőre. A PCA eredménye két pontszám, melyek közül az egyik a főkomponens együttható (angolul „*PCA score*”), mely megadja egy minta helyét a főkomponens koordinátákban, az új tengelyeken. A másik a főkomponens súlya (angolul „*PCA loading*”), mely azt mutatja meg, hogy a régi változók milyen mértékben járultak hozzá az új tengelyek, főkomponensek kialakításához. A regresszió a létrejött főkomponens együttható és a függő változó között jön létre lineáris, legkisebb négyzetek módszere alapján.

2.4.1.1 PLS regresszió

A PLS során hasonlóan az eddig bemutatott módszerekhez dimenziócsökkentés történik, ahol új változók, úgynevezett látens változók kerülnek bevezetésre. PLS során a kovariancia, tehát a függő és a független változók közötti kölcsönhatás, együtt mozgás maximalizálása a cél [57]. A modell megalkotása több lépésből tevődik össze. Először megtervezésre kerül a kalibráló sorozatot, majd a függő és független változók megadása történik. Ezután adatelőkészítés, változókiválasztás, keresztellenőrzés és a látens változók számának meghatározása történik párhuzamosan. A modellépítés megfelelősége validálással van ellenőrizve. A modell jószágát jellemző paraméterek lehetnek a determinációs együttható (R^2), a kalibráció standard hibája (angolul „*Standard Error of Calibration*”, SEC), a közepes négyzetes hiba (angolul „*Root Mean Square Error*”, RMSE), a tengelymetszet (angolul „*Bias*”), a kimutatási határ (angolul „*Limit Of Detection*”, LOD), a meghatározási határ (angolul „*Limit Of Quantification*”, LOQ), valamint a reziduum, ami adatpontonként a mért és a számított érték különbsége. Az (1-5) egyenletek tartalmazzák az R^2 , a SEC, az RMSE, a LOD és a LOQ kiszámítási módját.

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i^{\text{számított}} - y_i^{\text{mért}})^2}{\sum_{i=1}^n (y_i^{\text{mért}} - \bar{y}^{\text{mért}})^2} \quad (1)$$

$$SEC = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i^{\text{számított}} - y_i^{\text{mért}})^2}{n-p-1}} \quad (2)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i^{\text{számított}} - y_i^{\text{mért}})^2}{n}} \quad (3)$$

$$LOD = \frac{3,3\sigma}{s} \quad (4)$$

$$LOQ = \frac{10\sigma}{s} \quad (5)$$

Az egyenletekben n az összes adatpont száma, σ az adatokra jellemző szórás, S a regressziós egyenes meredeksége, p pedig a modellre jellemző paraméter, tehát a PLS modell esetében a látens változók száma.

Egy PLS modell akkor optimális, ha az adatpontokból adódó legkisebb SEC, RMSE, LOD, LOQ és Bias értékek jellemzőek rá, az R^2 értéke a lehető legnagyobb, valamint a reziduumok random eloszlásúak 0 körül.

2.4.1.1.1 Kalibrációs sorozat megtervezése

A modellépítés során a cél egy robusztus kemometriai modell létrehozása [58]. Ezt az első lépésben lehet elérni, hiszen a sorozat tervezése során lehet vizsgálni és feltérképezni a lehetséges variancia okait, melyek lehetnek nedvességtartalom, szemcseméret, beszállító, különböző sarzsok és folyamatparaméterek, de akár több nap, több analitikussal, több laborban, más gépen is lehet végezni a méréseket. Továbbá itt fogalmazódik meg az alapkérdés, hogy mit és milyen tartományban lesz szükség vizsgálni, hiszen a kalibráló sorozatot általában szélesebb tartományra kell tervezni, mint a modellezni kívánt gyártás során.

2.4.1.1.2 Független és függő változók meghatározása

A modellépítés második és harmadik lépése általában felcserélhető, itt történik a kalibráló sorozat elkészítése, mérése. Az egyik lépésben spektrumok felvétele történik a kalibrációs mintákról, ezek lesznek a modell független változói [58]. A másik lépésben a függő változók értékeinek meghatározása zajlik egy referencia méréssel, ami lehet ultraibolya spektroszkópia (angolul „*Ultraviolet Spectroscopy*”, UV), nagy teljesítményű folyadékkromatográfia (angolul „*High Performance Liquid Chromatography*”, HPLC) vagy egyéb módszerek. Indokolt esetben a mintát ismételt méréseken is vizsgálni kell.

2.4.1.1.3 Adatelőkészítés

Ezután jön az adatelőkészítés és változókiválasztás, de emellett párhuzamosan a modellépítés, a keresztellenőrzés vagy belső validálás, illetve a látens változók számának meghatározása is megtörténik, ezek optimalizálásának célja a lehető legpontosabb modell létrehozása túlillesztés nélkül. Az adatelőkészítés célja, hogy a vizsgálandó információt felerősítse a nem szükséges varianciák kiszűrésével [59]. Több fajtája van, ezek közül NIR spektrumok esetén elterjedten alkalmazott módszerek az alapvonal korrekció, a Savitzky-Golay simítás, a deriválás, a normálás, valamint a skálázás és centrálás. Az alapvonal korrekció során egy nem lineáris alapvonalat lehet korigálni lineárisra. Savitzky-Golay simítás során a szomszédos, egyenlő távolságra lévő adatpontok egymást követő részhalmazaira egy alacsony fokú polinomot illesztve a legkisebb négyzetek módszerével, a polinom részhalmazainak középpontja becsülhető, ez adja az új, simított adatokat, melyek ezáltal a jel tendenciájának torzítása nélkül pontosabb adatokat eredményez. Elsőrendű deriválásnál az alapvonal kiszűrése történik, míg a másodrendű deriválás során a lineáris trendeket lehet eltávolítani. Normálás során a véletlenből származó intenzitás ingadozásokat lehet kiszűrni. A normálás egy fajtája a sorstandardizálás (angolul „*Standard Normal Variate*”, SNV), mely egy súlyozott normálásnak

tekinthető, ahol az átlagtól eltérő értékek nagyobb súllyal szerepelnek. Emellett skálázás és centrálás során a változók értékeinek skálái 0 körül azonos hosszúságban helyezkednek el.

2.4.1.1.4 Változókiválasztás

Ezzel párhuzamosan a változókiválasztás többféle módszerrel végezhető el. Az egyik módszer, hogy a teljes vizsgált spektrumtartományt tartalmazza a modell. További lehetőség a tartomány lecsökkentése, ilyenkor lehet manuálisan vagy különböző változókiválasztási módszerekkel választani, hogy a véletlen eltérések csökkenjenek, a modell pedig javuljon. Létezik az intervallum PLS (iPLS), melynek lényege, hogy nem a teljes vizsgált hullámhossztartományt alkalmazza, hanem változóablakokra bontja a spektrumot és csak azt használja fel a modellezéshez, amelyik hasznos információval rendelkezik [60]. Ezek a változóablakok, melyek intervallumok, meghatározott számú, egymással szomszédos változókat tartalmaznak. Tehát iPLS során dönteni lehet az intervallumok kiválasztásának fajtájáról, a változóablakok megtartani kívánt számáról és az ablakok szélességéről modellezési feladattól függően. Az iPLS két fajtája ismert, az „előre haladó” PLS (angolul „*forward PLS*”) és a „fordított” PLS (angolul „*reverse PLS*”). Az előre haladó PLS során a változóablakok közül a legkisebb hibával rendelkezőtől elindulva addig adódik a modellhez még több ablak, amíg az újabb hozzáadásával már nem javul a modell. Ez úgy történik, hogy minden új ablak hozzáadása után modellt illeszt a program az aktuális adathalmazból, majd meghatározza a keresztellenőrzés (angolul „*Cross-Validation*”, CV) hibáját, az $RMSE_{CV}$ értékét. Ezeket hasonlítja össze és dönti el, hogy mely változóintervallumok hozzáadása javítja a meghatározást. A fordított PLS során pedig ennek ellentéte történik, tehát az egész spektrumból indul ki és addig veszi ki a változóablakokat, amíg a legjobb modellt kapja, tehát amíg egy új intervallum kihagyása nem javítja a modellt.

Egy másik módszer a genetikus algoritmussal történő változókiválasztás (GA-PLS). Ebben az eljárásban a változók kombinálásával jönnek létre olyan változóablakok, amelyek a lényeges információt tartalmazzák a modellezéshez [61]. Elsőként az adathalmazt részhalmazokra és „génekre”, tehát változóablakokra bontja a program, ezek alkotják az „egyedeket”, más néven a regressziós modelleket, illetve a populációt. Ezekből PLS modelleket hoz létre az algoritmus, majd „életrevalóság” szerint szelektálja a modelleket hibaértékük, az $RMSE_{CV}$ szerint. Akik túléltek a szelektálást, a túlélők kereszteződnek egymással, így új változókat létrehozva. Ezek a változók feltöltik a populációt a kezdeti állapotra. Ezután a fennmaradó gének mutálódnak egymással, véletlenszerű kereszteződés történik, majd a populációból egy új generáció fejlődik, mely PLS modelleket épít fel. Ezzel lezárult egy

életciklus, a követelményeknek megfelelően bizonyos ideig megy ez a ciklus, így a végső populáció a legéletrevalóbb génekből kerül ki, tehát azokat a változóablakokat adja eredményül az algoritmus, amik a leghasznosabb információkat tartalmazzák a modellezéshez. Ez a fajta módszer előnye, hogy míg az iPLS során gyakran a lokális minimumot találja meg az algoritmus, addig a GA-PLS a globális minimumot. Azonban a GA-PLS tanítása nem mindig ad ugyanolyan eredményt, nem reprodukálható.

2.4.1.1.5 Keresztellenőrzés és a látens változók

A modellépítés ezeknek a változóablakoknak a felhasználásával történik, majd ezt keresztellenőrzés követi, más szóval a belső validálás [58]. Ez olyan adatpontokkal történik, melyeket nem tartalmaz a modell, ezek a CV értékek. A többi pont, ami felhasználásra kerül a modell felépítéséhez, a kalibráció (angolul „*Calibration*”, C) értékek. A keresztellenőrzésnek számos fajtája ismert, többek között a „redőnyyszerű” (angolul „*Venetian Blinds*”), ahol a választott kihagyással minden soron következő érték bekerül a CV értékek közé, tehát minden tizedik érték például. Emellett használatos még a „dobozszerű” (angolul „*Contiguous Box*”) elrendezés is, melynél adott számú adat dobozokba van rendezve és egy doboz lesz ebből a CV értékek halmaza. De ezeken kívül is vannak különböző választási módszerek, mint például a „véletlen részhalmazszerű” (angolul „*Random Subsets*”) választás. A modellek belső validálása során meg lehet bizonyosodni az illesztés jóságáról, valamint optimalizálás is történik. Ez a már bemutatott, (1-5) egyenletekben szereplő paraméterekkel történik, hasonlóan a validáláshoz. Így a látens változók számának megválasztása aszerint történik, hogy a CV értékekre jellemző RMSE, R^2 és Bias értékek milyen esetben a legoptimálisabbak, a túlillesztés elkerülésére is figyelve.

2.4.1.1.6 Modell validálása

Az optimalizálás után validálás történik a modellen független mintákkal, a validálás során becsült (angolul „*Predicted*”, P) értékekkel, melyek jellemzőek lesznek az R^2 , az RMSE és a Bias értékekre. A validálás során általában vizsgálni lehet a már bemutatott paraméterek mellett a pontosság, a precizitás, a specificitás, a linearitás és a robusztusság követelményeit [62].

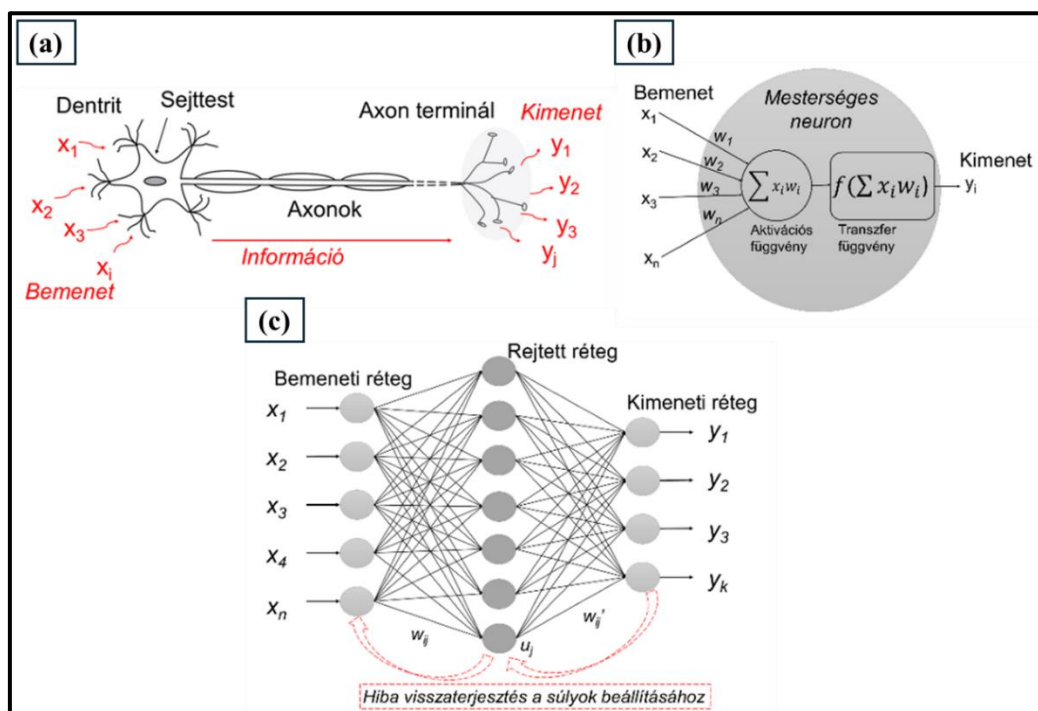
A modell a validálást követően alkalmazható új, ismeretlen minták elemzésére. A modell alkalmazhatósága az első lépésben megtervezett kalibrációs sorozattal definiálva lett, azonban előfordul, hogy a modell értelmezési tartományán kívülre esik pár adat. Ilyenkor két paramétert lehet vizsgálni, a Hotelling T^2 és a Q reziduum értékeket. A Hotelling T^2 egy

többváltozós t-próbaként értelmezhető, mely során azt lehet vizsgálni, hogy az adott minta milyen messze van a modell centrumpontjától, míg a Q reziduum érték a megmagyarázhatatlan varianciákra, a nagy reziduumokra ad jellemző értéket [63]. Emellett számos egyéb paraméter van a kiugró pontok jelzésére, mint például az adatpontok távolsága egymáshoz képest vagy a hasonlósági indexek.

2.4.2 Mesterséges intelligencián alapuló módszerek

A nem lineáris, többváltozós adatelemzési módszerek közül említhető többek között a polinomiális részleges legkisebb négyzetek módszere (angolul „Polynomial Partial Least Squares”, pPLS), a helyileg súlyozott regresszió (angolul „Locally Weighted Regression”, LWR), valamint a támogatóvektorok (angolul „Support Vector Regression”, SVR) módszere. A leggyakrabban előtérbe kerülő módszer azonban az ANN, mely alkalmazható többek között gyártási idősorok előrejelzésére, különböző minták felismerésére vagy regressziós modellek létrehozására. [64]

Az ANN működése az emberi agy idegsejtjeinek információfeldolgozó mechanizmusához hasonlóan zajlik [65]. Ez egy számítási módszer, mely a bemenetek és kimenetek közötti nem lineáris összefüggéseket tárja fel különböző matematikai számítások segítségével összekapcsolt mesterséges neuronrendszereken keresztül. A 4. ábrán egy emberi és egy mesterséges neuron, valamint egy mesterséges neurális hálózat látható.



4. ábra: Egy emberi (a) és egy mesterséges (b) neuron, valamint egy neurális háló (c) rajza [66]

Az ANN alapvető építőkövei a mesterséges neuronok. A neuronok több bemenetet fogadnak, melyek rendelkeznek egy súllyal, ami meghatározza a bemenet fontosságát. A neuronok továbbá rendelkeznek egy eltolási értékkel is. A neuron egy súlyozott összeget képez az aktivációs függvény segítségével az eltolás és súly értékeiből, melyre alkalmazza a rá jellemző átviteli, transzfer függvényt. Ez a függvény lehet például szigmoid, lineáris vagy tangens szigmoid átviteli függvény is [67]. A függvény a kapott súlyozott összeget átalakítja egy értékskálára, ez a módosult érték lesz a neuron kimenete. Ez a kimenet lehet másik neuron bemenete vagy a modell végső kimenete. A mesterséges neuronok általában minden következő rétegben lévő neuronnal kapcsolatban vannak. Ezek a rétegek lehetnek bemeneti, rejtett és kimeneti típusúak [68]. A bementi rétegbe áramlik be a külvilágból az információ, a rejtett rétegben történnek meg a számítások, átalakítások, majd a kimeneti rétegben lévő csomópontokhoz jutva a végső eredményt kapjuk. Általában az azonos funkciójú neuronok, csomópontok ugyanabba a rétegbe kerülnek a hálón belül.

Egy megbízható ANN felépítéséhez optimalizálni lehet a neuronokat az átviteli függvények és a bemeneti adatok típusa szerint, valamint a hálózatot is meg lehet választani topológia, rétegszám, neuronszám és neurontípus szerint. Azonban ezenkívül a tanítást is lehet optimalizálni a tanítás algoritmus, a tanító paraméterek és a tanítás megállásának feltételeit megválasztva. Felügyelt tanulás során a hiba visszaterjesztéses tanítás (angolul „*backpropagation learning*”) a jellemző, melyhez ismert bemeneti és kimeneti adatpárok szükségesek. A tanítás első iterációs ciklusában véletlenszerűen vagy beállított súlyokat kapnak a neuronok. Az adatok végigmennek a hálózaton rétegről rétegre, és a neuronok kiszámítják a kimenetüket az aktuális súlyokkal. Egy meghatározott hibafüggvény kiszámítja a célérték és a kapott kimenet között a hibát, majd ezt visszaterjeszti a korábbi rétegekbe. A hibák minimalizálása érdekében új súlyokat kapnak a neuronok és ezeket az iterálásokat addig végzi az algoritmus, míg a lehető legkisebb hibát nem éri el a kimenet a célértékhez képest, így optimalizálva az ANN modellt [69]. Továbbá a tanítás függ egyéb paraméterek értékétől is. Ilyen paraméterek az epoch szám, az eltelt idő, a teljesítmény értéke, a gradiens értéke, az μ hiperparaméter értéke, valamint a hatékonyság és a négyzetösszeg paramétere. Az epoch szám azt jelenti, hogy mennyiszer megy végig a tanítás az egész adathalmazon, az eltelt idő pedig a tanítás kezdetétől méri a tanítás végéig az időt. A teljesítmény azt adja meg, hogy a beállított módszerrel hogyan változik a modell javulása, milyen közel van a célértékhez. A gradiens a hibafüggvény változásainak irányáról és sebességéről ad információt, az μ érték egy hiperparaméter, mely a lépésközöket szabályozza. Végül pedig a hatékonyság megadja a

tanításban résztvevő paraméterek számát, míg a négyzetösszeg a paraméterek ezen értékét adja eredményül.

Az eddig bemutatott topológia az előrecsatolt neurális hálókra (angolul „*Feedforward Neural Network*”, FFNN) jellemző, melyekkel általában csoportosítási, osztályozási és regressziós feladatokat lehet elvégezni, ezeket szoftveres érzékelőkben lehet alkalmazni [70]. A szoftveres érzékelők lényege, hogy használatuk során a termék várható tulajdonságai közvetetten, kizárólag mért folyamatparaméterek alapján becsülhetőek anélkül, hogy direkt mérésre lenne szükség.

Ha a hálótópológia megengedi, hogy az információ a kimeneti rétegből vissza tudjon áramlani a rejtett rétegbe, visszacsatolt neurális hálóról (angolul „*Recurrent Neural Network*”, RNN) van szó [71]. A visszacsatolás azt jelenti, hogy a kimeneti értékek állandó kapcsolatban vannak a bemeneti adatokkal, dinamikusan változtatják azokat. Ezt akkor lehet használni, amikor a becsülni kívánt adatsor nem független, hanem az egyes értékek függenek egymástól. Ilyen például az időjárás is, melyben az egymást követő napok időjárása függ egymástól, befolyásolják egymást. Így időjárás-előrejelzésre, nyelv- és beszédfeldolgozásra, valamint gyártási adatok idősorainak becslésére, a hibák előrejelzésére és a preventív karbantartásra is lehet használni.

Topológia szempontjából egy további példa neurális hálóra a konvolúciós neurális háló (angolul „*Convolutional Neural Network*”, CNN), mely nagyon összetett hálófelépítéssel rendelkezik. Többek között tartalmaz konvolúciós rétegeket a jellemzők kinyeréséhez, de emellett több dimenziócsökkentő és osztályozó, előrejelző rétegek is található benne. Így az egész háló tanítása rengeteg adatot és számítási igényt követel, ezért vannak nyílt forráskódú, előre betanított algoritmusok, melyek kiindulópontot adnak az új probléma modellezéséhez és a modell finomhangolásához a bemeneti adatokra [72]. Ezeket a neurális hálókat általában képfelismerés, képkegyszerítés, gépi látás, orvosi képalkotás és az önvezető járművek tanítása során lehet használni.

A mesterséges neurális hálók gazdag adathalmazokon képesek különböző ki- és bemeneti adatok közötti összefüggést feltárni, folyamatosan alkalmazkodva akár a hiányos, strukturálatlan kiinduló adatkészletekhez is [73]. Hátránya, hogy a modell interpretálása sokszor nehézséget okoz, úgynevezett „fekete doboznak” is szokták őket nevezni, továbbá kevés adat mellett nő a túlillesztés esélye, így nagyon sok adat szükséges egy megfelelő ANN modell megalkotásához.

2.5 Célkitűzés

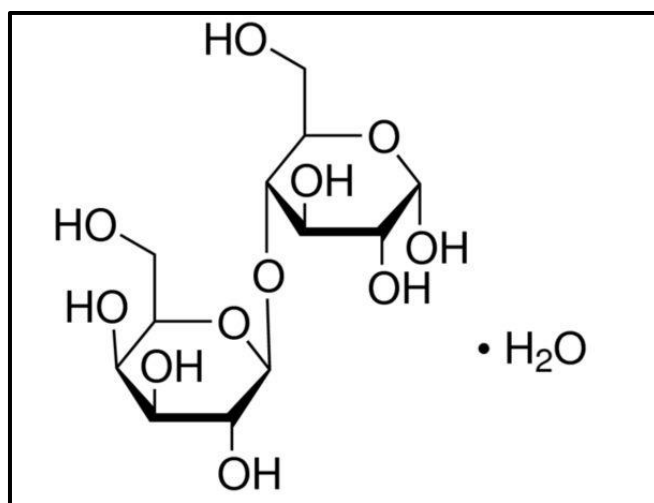
Az irodalmi áttekintés alapján elmondható, hogy a gyógyszeriparban a szakaszos technológiák mellett az előnyösebb tulajdonságokkal rendelkező folyamatos módszerek is egyre jobban elterjedhetnek a közeljövőben. Ezzel párhuzamosan a hagyományos minőségellenőrzési gyakorlat, a QbT mellett a minőségbiztosítás, a QbD koncepciója is teret nyerhet magának. Ezeket a folyamatos rendszereket PAT alkalmazásával lehetőség van valós időben, in-line nyomon követni. PAT rendszerként kiválóan alkalmazhatóak spektroszkópiai módszerek, példaként említhető a NIR, valamint egy még modernebb irányzat, a szoftveres érzékelők alkalmazása is egyre jobban elterjed. A szoftveres érzékelők képesek a termék várható tulajdonságait megbecsülni közvetlen mérés nélkül, csak a mért folyamatparamétereket felhasználva a modellezéshez, így elkerülhető az érzékeny és drága NIR spektroszkópia alapú eszközök alkalmazása.

Ezért munkám során célul tűztem ki egy ikercsigás nedves granuláláson alapuló integrált, folyamatos rendszer működésének mélyebb vizsgálatát. Ez egy elterjedten alkalmazott készítménytechnológiai művelet, melyben a granulátumok minőségét nagymértékben meghatározza a rájuk jellemző nedvességtartalom. Így célom volt ennek a tulajdonságnak az in-line, valós idejű követése NIR spektroszkópiával majd neurális hálón alapuló gépi érzékeléssel, továbbá annak megállapítása, hogy a különböző gyártási paraméterek hogyan befolyásolják azt.

3 FELHASZNÁLT ANYAGOK A GRANULÁLÁSHOZ

3.1 α -laktóz-monohidrát

A granuláláshoz alkalmazott kiindulási porkeverék egyik komponense α -laktóz-monohidrát (Granulac® 70, Meggle Pharma, Németország), más néven tejcukor volt, mely egy szagtalan, édeskes ízű, általában fehér kristályos por, a tehéntej fő szénhidrátja. Szerkezete egy galaktóz- és egy glükózmolekula 1,4-glikozidos kötésével jön létre, a glükóz α -piranóz, míg a galaktóz β -piranóz térállású. Összegképlete $C_{12}H_{24}O_{12}$, molekulatömege 360 g/mol, olvadáspontja kb. 202 °C, vízben nagyon jól oldódik. Szerkezeti képlete az 5. ábrán látható.

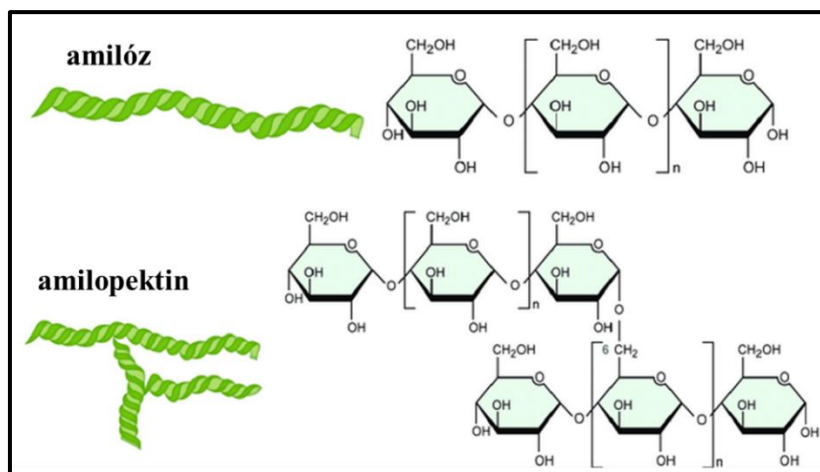


5. ábra: Az α -laktóz-monohidrát szerkezete

Gyakran használható édesítőszerként, stabilizátorként és töltőanyagként is mind az élelmiszeriparban, mind a gyógyszeriparban. Több vénköteles és vén nélkül kapható gyógyszerben is megtalálható ezáltal.

3.2 Kukoricakeményítő

A kiindulási porkeverék másik összetevője a kukoricakeményítő (Roquette Pharma, Franciaország) volt. Ez egy általában fehér, íztelen, szagtalan, higroszkópos amorf por, melyet a kukoricaszemekből nyernek ki. Szerkezetében α -D-glükopiranóz gyűrűk alkotnak amilóz és amilopektin láncokat. A glükózegységek 1,4-glikozidos kötéssel kapcsolódnak egymáshoz az amilózban, feltekeredett elágazás nélküli, hosszú láncot eredményezve. Míg az amilopektinben 1,4-kapcsolatok mellett vannak 1,6-glikozidos kötések is, ezáltal egy elágazó láncot eredményezve. Általános összegképlete így $(C_6H_{10}O_5)_n$, olvadáspontja kb. 257 °C, hideg vízben nem, míg meleg vízben kolloid rendszert alkotva oldódik. A keményítőt felépítő amilóz és amilopektin általános szerkezeti képletei a 6. ábrán találhatóak.

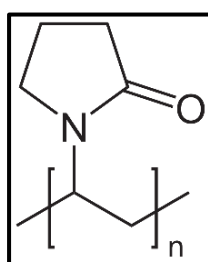


6. ábra: Az amilóz és az amilopektin általános szerkezete, $n \sim 300-600$

A háztartásokban gyakran alkalmazott sűrítőanyag, emellett használható különböző ragasztóanyagok és bevonatok készítésénél, papírgyártáshoz és a textiliparban is. De van szerepe kártevők elleni védelemben is, valamint orvosi felhasználása is ismert, a glikogénraktározási betegségben (angolul „*Glycogen Storage Disease*”, GSD) gyújt segítséget.

3.3 Polivinil-pirrolidon (PVP)

A granuláló folyadékként PVPK30 (Kollidon® 30, BASF, Németország) vizes oldatát alkalmaztam. Ez egy általában fehér, szagtalan, íztelen, higroszkópos amorf por, mely nagyon jól oldódik vízben. Monomer egysége az N-vinilpirrolidon, általános összegképlete így $(C_6H_9NO)_n$, üvegesedési hőmérséklete kb. 165 °C. Általános szerkezete megfigyelhető a 7. ábrán.



7. ábra: A PVP általános szerkezete

Sok felhasználási területe van, többek között az élelmiszeriparban adalékanyagként, különböző testápolási termékekben is előfordul, valamint a nyomtatók tintáiban is fellelhető. Emellett kötő- és komplexképző anyagként alkalmazható a mezőgazdaságban, speciális adalék továbbá akkumulátorokhoz. Orvostechikai vonatkozása is ismert, szemcseppekben, kontaktlencsékben is megtalálható, tabletták kötőanyaga, valamint jóddal alkotott komplexe fertőtlenítőszerként használatos.

4 ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

4.1 A folyamatos rendszer

Egy olyan folyamatos gyártósort alkottam meg, amely a kiindulási porkeverék adagolásától a NIR spektrumok felvételéig folyamatos üzemmódban és integráltan, egy gyártóegységként üzemelt. A rendszer tartalmazta a kezdeti adagolást, az ikercsigás granulálást, a folyamatos szárítást és a granulátumok őrlését is. A NIR spektrumok felvétele az őrlést követően történt a granulátumok maradék nedvességtartalmának in-line mérése céljából. A kísérletek közben követtem továbbá a granulálás és a szárítás fontosabb folyamatparamétereit a SIPAT szoftver segítségével. A folyamatos rendszer a 8. ábrán látható, míg az elvégzett kísérletek összefoglalása az 1. táblázatban találhatóak.



8. ábra: Az integrált, folyamatos gyártósor: (1) gravimetrikus adagoló, (2) ikercsigás granuláló, (3) folyamatos szárítóberendezés, (4) oszcillációs őrlő, (5) NIR szonda, (6) számítógép a valós idejű, in-line nyomon követéshez

1. táblázat: Az elvégzett kísérletek

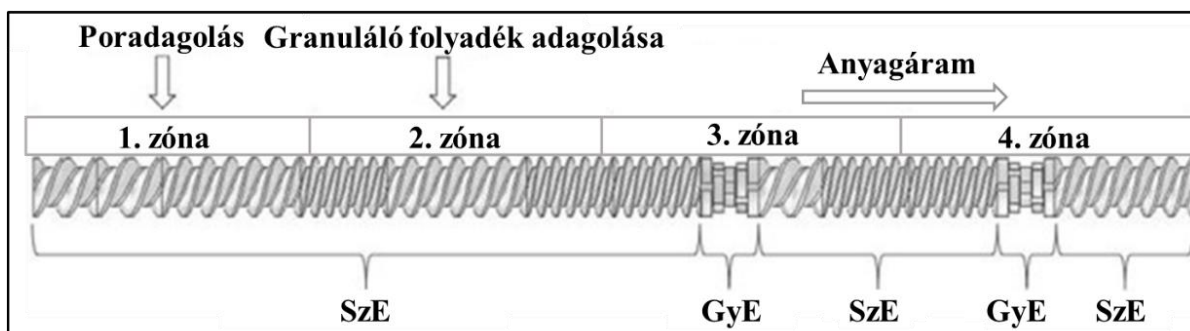
Kísérlet száma	Adagoló	Szárító
1.	Brabender	1.
2.	MechaCAD®	
3.	K-Tron	
4.		
5.		
6.		
		2.

4.1.1 Adagoló

A fizikai porkeverék 89 tömeg% α -laktóz-monohidrátot és 11 tömeg% kukoricakeményítőt tartalmazott, így placebo rendszeren mentek a kísérletek. A porkeverékek adagolását megelőzően manuálisan kimértem és homogenizáltam azokat, majd a granuláló garatába történt az adagolás 1-2 kg/h adagolási sebesség mellett. Az 1. kísérlet során állandó tömegáram mellett, gravimetrikus üzemmódban történt a kiindulási porkeverék adagolása egy ikercsigás berendezés (DDW-MD0-MT típusú, Brabender Technologie, Duisburg, Németország) segítségével. A 2. kísérletben egy másik adagolót (MechaCAD®, Dunakeszi, Magyarország) használtam, mivel ennél a típusú adagolónál lehetséges volt egy szoftver (Videometry) alapú nyomon követése az aktuális adagolási sebességnek. A 3-6. kísérleteket pedig egy harmadik adagolóval (K-SFS-24 típusú, K-Tron, Niederlenz, Svájc) végeztem el, az aktuális adagolási sebességet ebben az esetben is követtem egy kamera, egy szoftver (pylon Viewer) és a YOLO algoritmus alkalmazásával. Az adagoló adagolási sebességében kisebb volt az ingadozás és nagy kapacitása miatt nem kellett újratölteni.

4.1.2 Ikercsigás granuláló berendezés

Az adagolóból a porkeverék a multifunkcionális ikercsigás granuláló berendezés (QuickExtruder® TS16 típusú, Quick2000 Kft., Tiszavasvári, Magyarország) garatába jutott. A granuláló csigái 16 mm átmérőjűek, 40 cm hosszúak, azonos irányba forgó, egymásba hatoló kialakításúak voltak. A poradagolás sebességét növelve párhuzamosan növeltem a csigafordulatszámot is: 1 kg/h adagolási sebesség esetén 200 rpm, 2 kg/h esetén 400 rpm fordulatszámot alkalmaztam. A csigakonfiguráció 3 szállító- és 2 gyúrózónát tartalmazott. A gyúrózónának mindegyike 5-5, egymáshoz képest 45°-os szöget bezáró gyúróelemből állt. A 9. ábrán a kísérletek során alkalmazott csigakonfiguráció látható.



9. ábra: A használt csigakonfiguráció sematikus vázlata, szállító elemek (SzE), gyúró elemek (GyE)

A granuláló első zónájába történt a poradagolás, míg a második zónájába áramlott egy perisztaltikus pumpa (Watson-Marlow 120 U típusú, Wilmington, USA) segítségével egy szilikonszöveten keresztül a granuláló folyadék, mely PVP 0,375 g/ml koncentrációjú vizes oldata volt. A pumpát minden kísérlet előtt kalibráltam különböző rpm értékeken, 3 párhuzamos méréssel. Mértem az 1 perc alatt adagolt granuláló folyadék tömegét, majd ebből kiszámítottam az adott fordulatszámokhoz tartozó 1 rpm-nek megfelelő adagolási sebességeket. A kísérletek során elérni kívánt folyadék-szilárd arány (angolul „liquid to solid ratio”, L/S) értékei 0,08 és 0,14 voltak, így a kalibráció alapján úgy állítottam be a pumpa rpm értékét, hogy a folyadék adagolása ennek megfelelő legyen. Így 2,9 és 12,2 rpm között változott a pumpa adagolása a kísérletek alatt.

4.1.3 Folyamatos szárítóberendezés

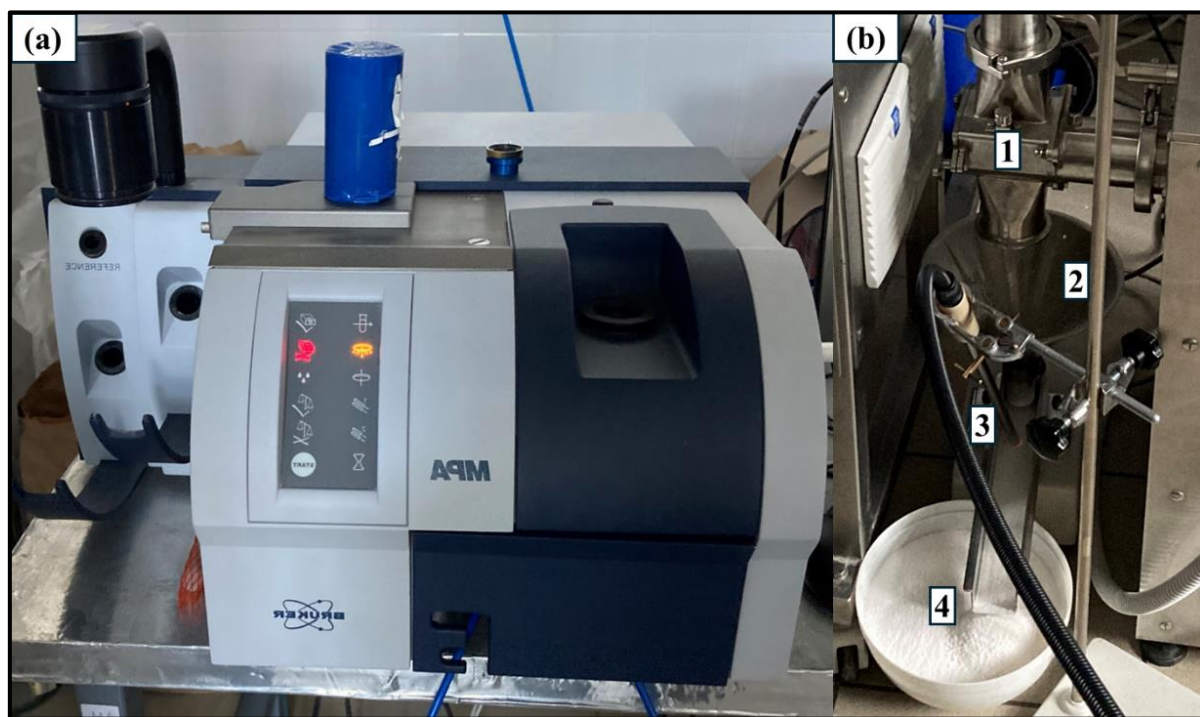
Az 1-3. kísérletek alatt az 1. horizontális, folyamatos üzemmódú fluidágyas szárítóval (Quick2000 Kft., Tiszavasvári, Magyarország) végeztem el a granulátumok szárítását. A berendezés 4 szárítási zónával rendelkezett, zónánként beállítható volt a szárító levegő térfogatárama és az első 3 zóna hőmérséklete is. A kísérletek alatt 30 és 90 °C között változtattam a levegő hőmérsékletét, valamint 60 és 120 l/perc között a levegő térfogatáramát. A nedves granulátumok egy perforált fémlemezen keresztül, a felmelegített levegő áramának lentől felfelé történő fúvásával száradtak, eközben a fémlemez állandó, 50 Hz-es frekvenciával egy vibrációs motor segítségével rezgett, ezzel is elősegítve a száradást. A laborban kicseréltem a szárítót, így a 4-6. kísérletek közben a 2. szárítót (Quick2000 Kft., Tiszavasvári, Magyarország) alkalmaztam, melyben már a 4. zóna szárítási hőmérséklete is beállítható volt.

4.1.4 Őrlő

Egy 800 μm lyukátmérőjű szitabetéttel rendelkező, multifunkcionális őrlőberendezéssel (Quick2000 Kft., Tiszavasvári, Magyarország) a megszáradt granulátumokat oszcillációs üzemmódban őrltem 150 1/perc oszcillációs sebességgel.

4.1.5 In-line, NIR spektroszkópia alapú kiértékelés

Az őrlés után egy U-alakú csatornával rendelkező vibrációs adagolóval (Fritsch Laborette 24, Idar-Oberstein, Németország) elszállítottam a megszárított és leőrölt granulátumokat. A NIR spektrumokat felvevő Bruker MPA FT-NIR spektrométer (Bruker Optik GmbH, Ettlingen, Németország) szondáját a vibrációs adagoló felé helyeztem. A spektrométer és a kísérleti elrendezés a 10. ábrán látható.



10. ábra: A NIR spektrométer (a) és a kísérleti elrendezés (b): (1) oszcillációs őrlő, (2) vibrációs adagoló, (3) NIR szonda, (4) száraz granulátum

A spektrumok felvétele reflexiós üzemmódban történt, 8 cm^{-1} felbontás mellett $4000\text{--}12500\text{ cm}^{-1}$ mérési tartományban. A gyűjtött spektrumok 8 mérés átlagából adódtak, egy spektrum felvétele nagyjából 9 másodpercet vett igénybe. A spektrumok felvétele az OPUS (Bruker, Németország) szoftverrel történt, ezek kiértékelése során MATLAB 23.2 (MathWorks, USA) és PLS Toolbox 8.9 (Eigenvector Research, USA) alkalmazásokat használtam. Így in-line, valós időben tudtam követni a megszárított granulátumok maradék nedvességtartalmát egy Matlab szkript [74] és egy PLS modell segítségével.

4.1.6 Szárítási veszteség mérése

A granulátumok nedvességtartalmát off-line is meghatároztam, hogy ellenőrizni, validálni tudjam a NIR eredményeit. Ezért a kísérletek során minden beállítás mellett mintákat vettem, melyeknek feljegyeztem a tömegét, majd szárítószekrényben 24 órán keresztül 105°C-on (tömegállandóságig) szárítottam azokat. Ezután lemértem ismét a tömegüket és a két tömegből számítottam ki a granulátumokra jellemző szárítási veszteséget.

4.1.7 A gyártási beállítások nyomon követése

A gyártósor monitorozását a SIMATIC SIPAT V5.1 szoftver segítségével végeztem. A granuláló, a szárító és az őrlő is csatlakozott a SIPAT szoftverhez, így 5 másodpercenként tudtam követni az aktuális gyártási paramétereket. Ezek a paraméterek az ikercsigákon mért nyomaték, a granulálás hőmérséklete zónákra felbontva, a granulálás fordulatszáma, valamint a szárító levegő térfogatárama és hőmérséklete voltak szintén zónánként. A granuláló folyadék tömegét egy mérleg segítségével mértem, ami szintén kapcsolódott a SIPAT rendszerhez, ebből kiszámoltam a tömegcsökkenést, majd a valós adagolási sebességet. A MechaCAD[®] adagolót a Videometry szoftver segítségével értékeltem ki (2. kísérlet), míg a K-Tron adagolót egy kamera (acA4112-30uc típusú, Basler ace, Németország) és a pylon Viewer szoftver segítségével, valamint a YOLOv5 (You Only Look Once) algoritmussal követtem (3-6. kísérlet).

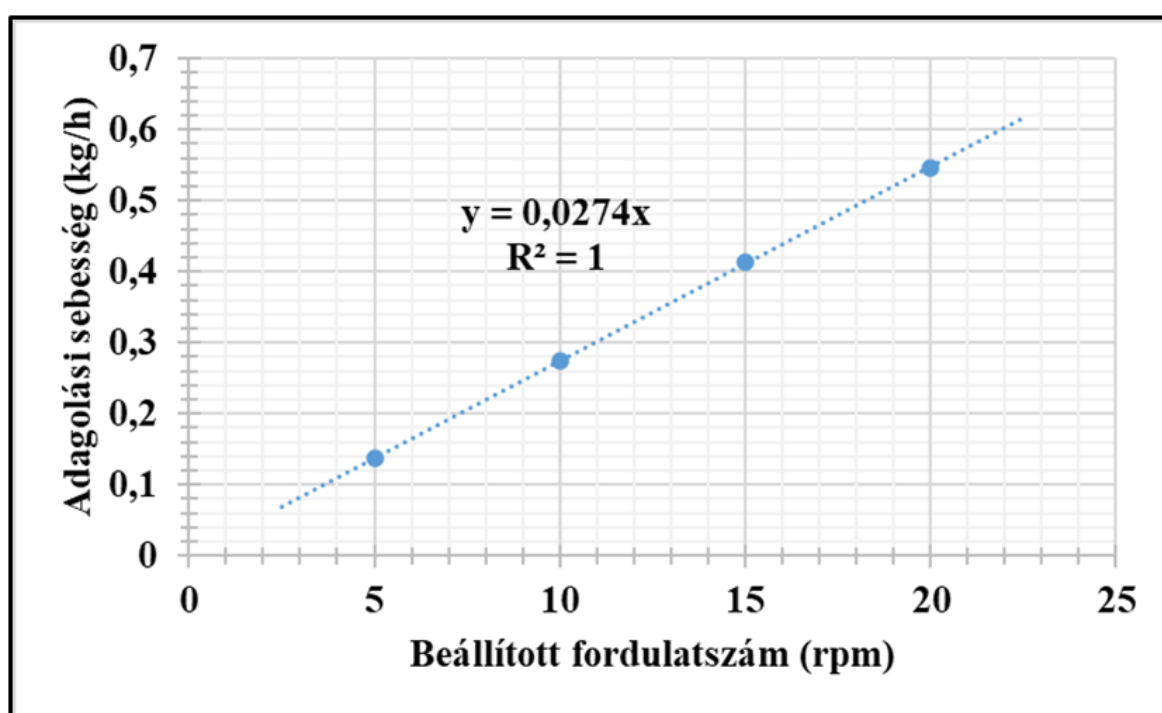
5 A KÍSÉRLETEK EREDMÉNYEI ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

5.1 Előkísérletek, előkészületek az in-line követés megvalósításához

Munkámat a 4 lépésből álló, integrált, folyamatos gyártósor megalkotásával és az in-line, valós idejű követés lehetséges megvalósíthatóságának vizsgálatával kezdtem.

5.1.1 *Pumpa kalibrációja*

Megvizsgáltam a granuláló folyadék adagolását biztosító perisztaltikus pumpa megfelelő működését egy kalibráció elkészítésével. A kalibrációs egyenes a 11. ábrán látható.



11. ábra: Perisztaltikus pumpa kalibrációs egyenese

A 11. ábrán megfigyelhető, hogy a kalibrálás megfelelő volt, az 1 rpm-nek megfelelő adagolási sebességre 0,0274 kg/h adódott. A kalibrációt minden kísérlet előtt megismételtem.

5.1.2 *Poradagolás követése*

A használt 3 adagoló közül egyiket sem tudtam csatlakoztatni a SIPAT rendszerhez. A 2. kísérlet során a MechaCAD[®] adagolóból sikerült kinyerni a valós poradagolási sebességet a Videometry szoftver segítségével, mely a porkeverék tömegcsökkenését rögzítette negyed másodpercenként. Ezekre mozgó átlagot illesztettem 35 másodpercre, mivel a szoftver nagyon kis időközönként rögzítette az adatokat, ezért így ki tudtam szűrni a véletlen ingadozásokat. Ebből számoltam végül ki a porkeverék adagolási sebességét.

A 3-6. kísérletek során a K-Tron adagolóból úgy nyertem ki az adatokat, hogy egy erre alkalmas kamerával felvételeket készítettem az adagoló kijelzőjéről, melyen többek között az aktuális porkeverék tömegét lehetett követni. A pylon Viewer szoftver segítségével, 50 000 μ s expozíciós idővel, 100 ms gyakorisággal, 150x400 képpontméretű képeket készítettem a kísérletek során. A 3. kísérletnél a gyakoriság 1 másodperc volt, míg a 4-6. kísérlet esetében már 100 ms, hogy még pontosabban követhessem a rendszert. Ezeket a képeket körbevágтам úgy, hogy csak az aktuális tömeg látszódjon, majd egy CNN segítségével a képeken lévő számjegyeket felismerttem. Először 482 kép annotálásával, ami nagyjából 200 db. számjegy bejelölését jelentette minden számjegyből, létrehoztam egy modellt a Roboflow program segítségével. A modellt a YOLOv5 nyílt forráskódú CNN-nel tanítottam, a tanítás paraméterei batch, epoch és img esetében is 100 értékre voltak beállítva. A batch az egyszerre vizsgált képek számát adja meg egy iteráció alatt, az epoch az egész adathalmazon megtörtént tanulás számát adja, míg az img paraméter a bemenetként adott képek számát adja meg. Ezt a tanulási ciklust háromszor végeztem el a modell súlyainak optimalizálása érdekében, így egy 300 epoch paraméterű modellt kaptam. A felismerés másodpercenként egy kép készítésénél 85%-nál nagyobb, míg másodpercenként 10 képnél több, mint 97%-os volt a modellel 50%-os konfidenciaintervallum mellett, így könnyen kiértékelhetővé vált a porkeverék adagolási sebessége is valós időben. A felismert számokat egy MATLAB kóddal a képen lévő koordinátáik szerint sorba rendeztem, majd az így megkapott aktuális tömegekből kiszámoltam az adagolási sebességet, melyre 60 másodperces mozgó átlagot alkalmaztam a véletlen ingadozások elkerülése végett.

Az 1. kísérletben a szilárd anyag adagolását nem mértem, mivel ez egy előkísérlet volt, ekkor csak a NIR működését ellenőriztem. A 2. kísérlet során MechaCAD, míg a 3-6. kísérletek során K-Tronnal mértem a valós poradagolási sebességet.

5.1.3 Nedvességtartalom követése NIR spektroszkópiával

5.1.3.1 PLS1 modell validálása

A szárítás modellezése céljából kiválasztottam a granulálás L/S értékét, a kiindulási porkeverék tömegáramát, illetve a szárító levegő térfogatáramát és hőmérsékletét, mint a rendszer lehetséges CPP értékeit. Ezeknek a változtatásával értem el, hogy különböző beállítási szintek mellett különböző nedvességtartalmú granulátumokat tudjak gyártani.

A granulátumok maradék nedvességtartalmát in-line követtem NIR spektroszkópiával. A kutatócsoportban korábban fejlesztettek egy PLS modellt (PLS1, paraméterei a 4.

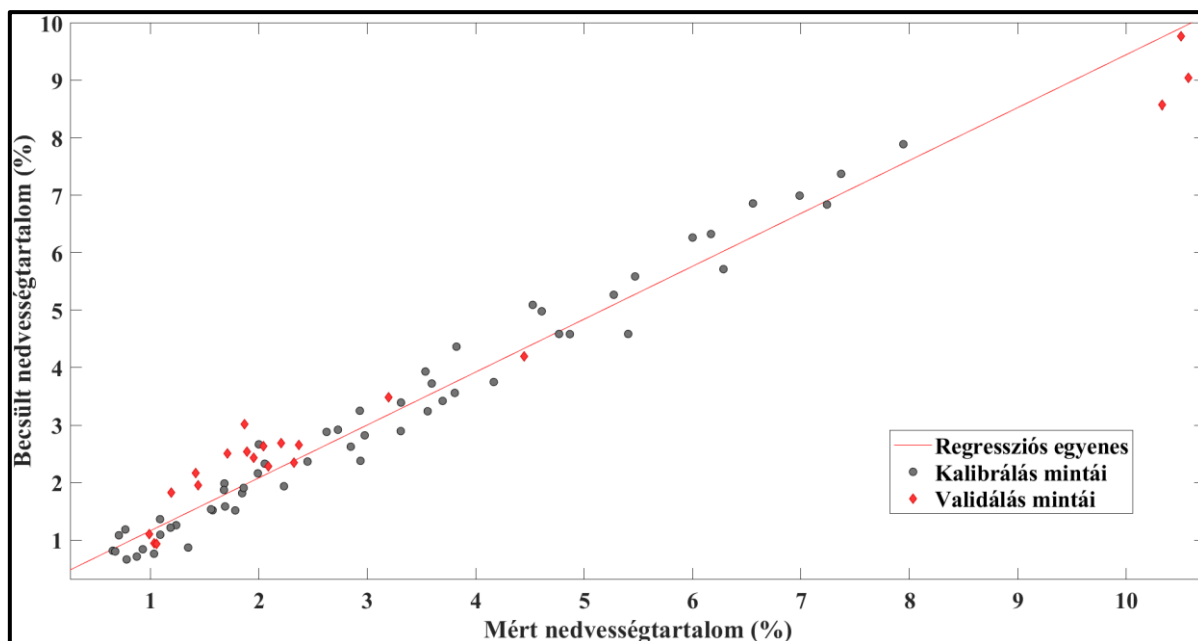
táblázatban), de megváltoztak többek között a vizsgált anyagok és berendezések is. Ezért validáltam a modellt, hogy továbbra is jól működik-e, valamint megpróbáltam rajta javítani. Ehhez az 1. kísérletet végeztem el, ahol NIR spektroszkópiával felvettem in-line a spektrumokat és a PLS1 modell alkalmazásával becsültem a nedvességtartalmat, valamint off-line méréseket is elvégeztem a szárítószekrényben mérve a minták szárítási veszteségét. Szerettem volna a NIR modell értelmezési tartományát is növelni, így további mintáknak, a porkeveréknek még granulálás előtt és egy magasabb, $L/S = 0,17$ nedvességtartalmú, nem szárított granulátumoknak is lemértem a nedvességtartalmát. Az 1. kísérletben vizsgált beállítások a 2. táblázatban, a kísérlet során gyűjtött minták mért és becsült nedvességtartalma a 3. táblázatban és a 12. ábrán találhatóak.

2. táblázat: Az 1. kísérlet során beállított paraméterek

Beállítás száma (-)	Porkeverék adagolási sebessége (kg/h)	L/S (-)	Szárító levegő hőmérséklete (°C)	Szárító levegő térfogatárama (l/perc)
1	1,0	0,11	30	90
2	1,0	0,11	30	120
3	1,0	0,11	30	60
4	1,0	0,08	30	60
5	1,0	0,08	30	120
6	1,0	0,14	30	120
7	1,0	0,14	30	60

3. táblázat: Az 1. kísérlet során mért és becsült nedvességtartalmak

Minta száma (-)	Beállítás száma (-)	Off-line mért nedvességtartalom (%)	PLS1 modellel becsült nedvességtartalom (%)
1	1	1,417	2,165
2		1,952	2,432
3	2	1,889	2,539
4		2,090	2,283
5	3	2,208	2,683
6		2,371	2,658
7	4	2,045	2,636
8		1,711	2,508
9	5	1,439	1,953
10		1,196	1,822
11	6	2,325	2,343
12		1,868	3,020
13	7	3,198	3,482
14		4,449	4,202
15	Nedves granulátum	10,570	9,047
16		10,330	8,579
17		10,504	9,767
18	Fizikai porkeverék	1,033	0,944
19		1,057	0,932
20		0,991	1,106



12. ábra: PLS1 modell regressziós egyenese és validálása

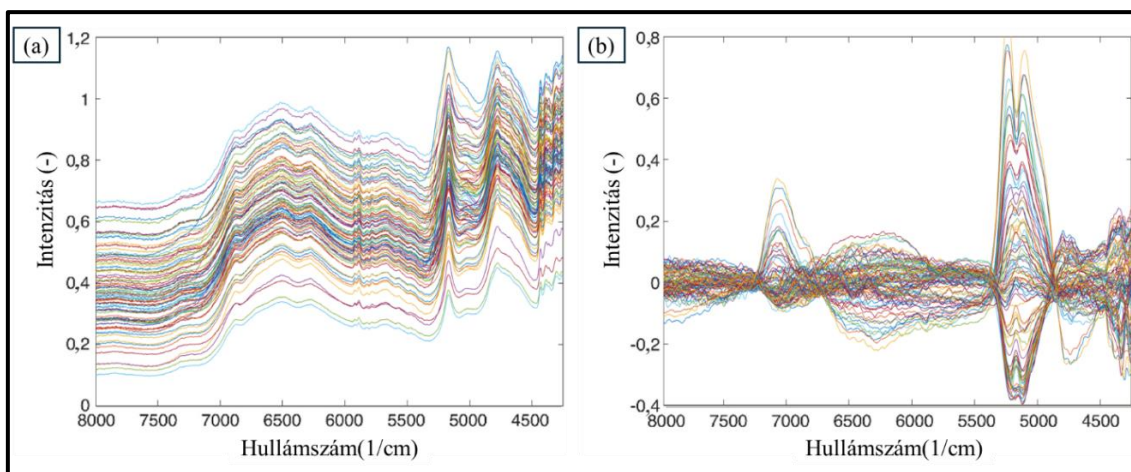
A 3. táblázatból és a 12. ábráról látható, hogy a kísérletekből származó minták nedvességtartalmát általában felülbecsüli, míg a nedves granulátumokat pedig alul a PLS1 modell. Így arra jutottam, hogy bár elég pontos, a modell javítása szükséges. Ahhoz, hogy kis eltéréseket is tudjak a modellel észrevenni, ehhez tovább kell rajta pontosítani.

5.1.3.2 PLS2 modell megalkotása PLS1 modell javításával

A PLS1 modell javításához az 1. kísérlet során felvett spektrumokat is belevettem a kalibrációs adatkészletbe. Ezután az új, PLS2 modellt optimalizáltam adatelőkészítés, változókiválasztás, belső validálás és látens változók számának megváltoztatása során.

A változókiválasztás során több variációt is megvizsgáltam, végül a rendszerhez legjobbnak tűnő genetikus algoritmust alkalmazva két lépésben meghatároztam a felhasználni kívánt spektrumtartományokat. Először az algoritmust 50 változóablak szélességgel, majd az ebből kapott eredményeket ismét egy 10 változó szélességű intervallum mellett végeztem el a kiválasztást.

Adatelőkészítés során szintén számos variációt kipróbáltam, de végül a PLS1 modellnél is alkalmazott másodrendű, 15 változó szélességű Savitzky-Golay simítást, normálást (SNV) és átlagra centrálást találtam a legjobbnak. Az adatelőkészítés eredménye a 13. ábrán látható.



13. ábra: NIR spektrumok (a) adatelőkészítés (simítás, normálás, átlagra centrálás) nélkül és (b) adatelőkészítéssel

A keresztellenőrzési módszerek vizsgálata során egy csoportos kihagyáson alapuló keresztellenőrzési módszert alkalmaztam („Venetian Blinds”), mely során a program véletlenszerűen kiválasztott 10-tagú csoportokba osztotta az adatokat, és a csoporton belül egyes elemeket becsült a többi felhasználásával.

A látens változók számának megválasztására a 6 tűnt a legjobbnak a rendszerre nézve, így az adatsorra jellemző variancia 98,94%-át lefedtem. A 4. táblázatban foglaltam össze a PLS1 és PLS modellek fontosabb paramétereit.

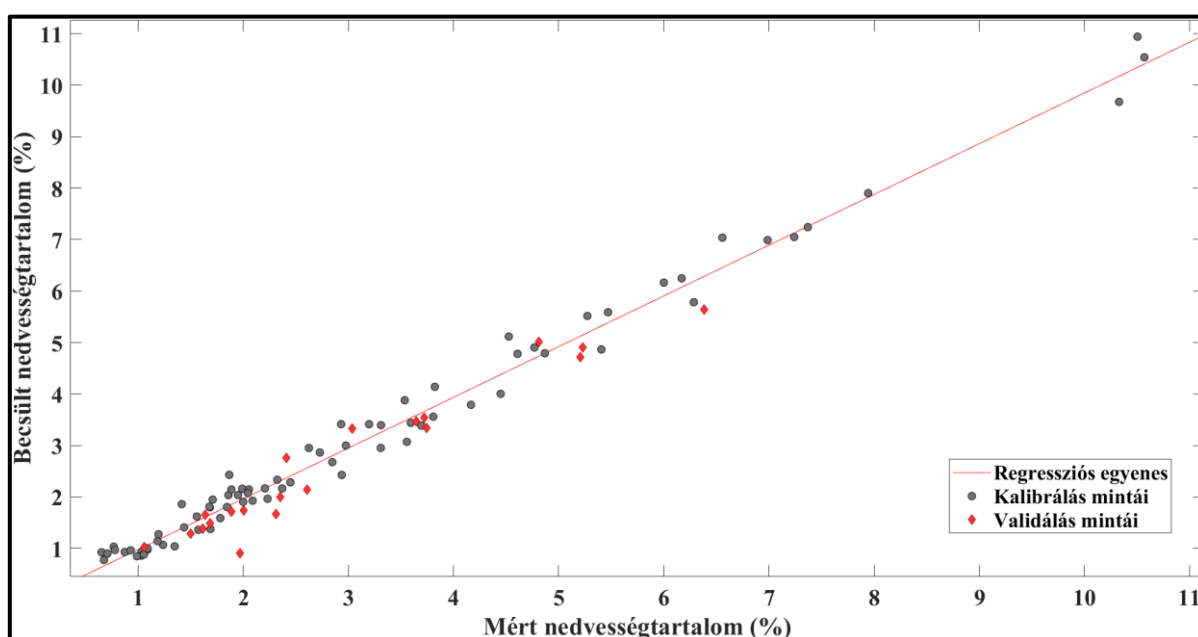
4. táblázat: A NIR modell változásai a javítása során

Modell neve	PLS1	PLS2
Modell típusa	PLS	GA-PLS
Kalibráló adatpontok száma	70	90
Adatelőkészítés	Savitzky-Golay simítás (rend: 2, változó szélesség: 15)	
	Normálás (SNV)	
	Átlagra centrálás	
Látens változók száma	4	6
Spektrumtartomány (nm)	518-1490	311-320, 561-570, 741-750, 851-860, 871-880, 901-910, 941-950, 1151-1160, 1201-1220, 1241-1250, 1291-1300
Keresztellenőrzés típusa (-)	Venetian Blinds, csoportok elemszáma: 10	
RMSE _C (%)	0,278	0,252
RMSE _{CV} (%)	0,334	0,290
Tengelymetszet _C (%)	$-1,33 \cdot 10^{-15}$	$-8,88 \cdot 10^{-16}$
Tengelymetszet _{CV} (%)	-0,0011	-0,0014
R ² _C (-)	0,984	0,989
R ² _{CV} (-)	0,977	0,986
LOD (%)	0,937	0,846
LOQ (%)	2,840	2,564

A PLS2 modell validálására a 2. kísérletben (7. táblázat) is gyűjtöttem a spektrumokat és vettem off-line mintákat, majd ezeket (20 minta) használtam fel a modell validálására. A validálás eredményei az 5. táblázatban vannak, továbbá a PLS2 modell regressziós egyenese a 14. ábrán látható.

5. táblázat: PLS2 modell validálásának eredményei

Modell neve	PLS1	PLS2
RMSE _P (%)	1,046	0,418
Tengelymetszet _P (%)	-0,957	-0,256
R ² _P (-)	0,918	0,949



14. ábra: PLS2 regressziós egyenese

Az 5. táblázatban és a 14. ábrán látható paraméterek alapján elmondható, hogy sikerült javítanom a PLS1 modellt. Sikerült mind a kalibrálásra, mind a keresztellenőrzésre és mind a becslésre jellemző RMSE értékeket csökkenteni, valamint az R² értékeket növelni, ami a modell javulását mutatja az in-line, valós idejű monitorozás alkalmazhatóságában.

5.2 Modellezés szoftveres érzékelővel

5.2.1 ANN1 modell megalkotása

Munkám fő célja egy olyan ANN alapú modell fejlesztése volt, ami direkt mérés, NIR spektroszkópia nélkül, a mért folyamatparamétereket felhasználva megbecsüli a termék várt tulajdonságait. Egy ilyen modell létrehozásához nagyon sok adat szükséges. Éppen ezért a

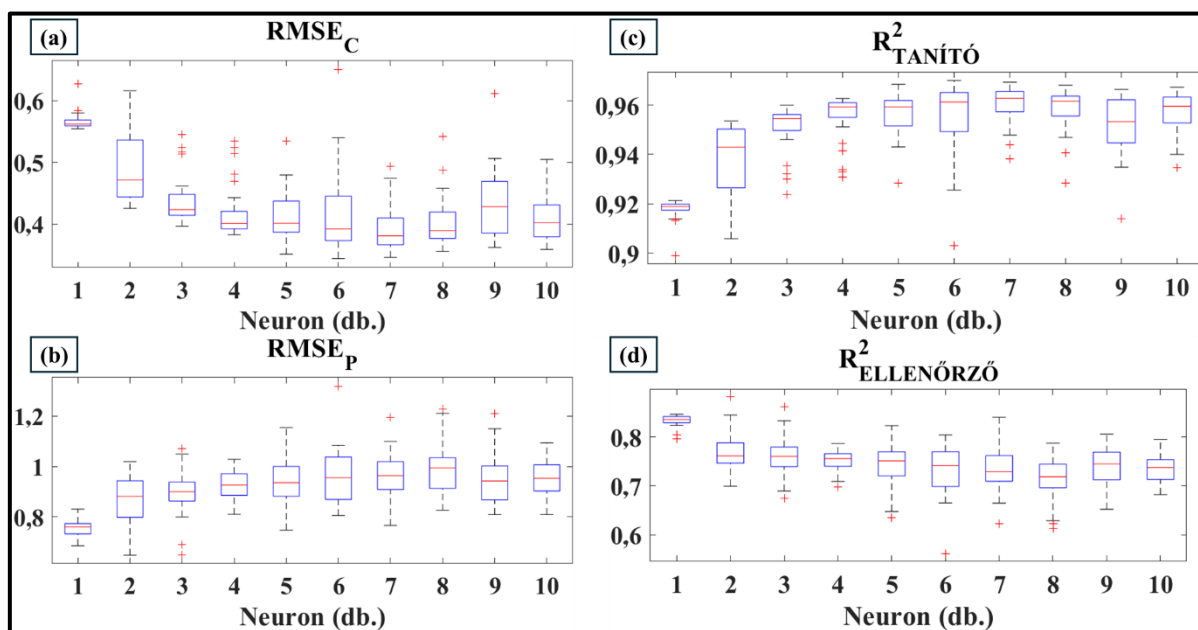
tanító adatkészlethez felhasználtam korábbi kísérletek eredményeit, amiket a kutatócsoport tagjai (Domokos András és társai [75]) régebben mértek a folyamatos rendszeren. A munkájuk során több beállításvariációt is kipróbáltak és mérték a granulátumok nedvességtartalmát közben. A tanító adathalmaz 108 adatsort tartalmazott (14. táblázat), egy adatsorban az adott beállításra jellemző paraméterek szerepeltek. Ezek a paraméterek láthatóak a 6. táblázatban.

6. táblázat: ANN1 modell bemeneti és kimeneti adatai

Paraméter neve	Paraméter helye a modellben
Szárító levegő átlagos térfogatárama az 1-4. zónában	Bemenetek
Szárító levegő átlagos hőmérséklete az 1-3. zónában	
Kiindulási porkeverék tömegárama	
L/S érték	
Granuláló fordulatszáma	
Szárító levegő átlagos hőmérséklete a 4. zónában	
Granuláló hőmérséklete az 1. zónában	
Granuláló hőmérséklete a 2. zónában	
Granuláló hőmérséklete a 3. zónában	
Granuláló hőmérséklete a 4. zónában	
Alkalmazott órló típusa	
Szitabetét átmérője	
Granulátumok nedvességtartalma	Kimenet

Az ANN1 modellt a MATLAB szoftverben alkottam meg a kutatócsoportban fejlesztett kód alapján. Egy FFNN modellt tanítottam hiba visszaterjesztéses módszerrel, előre meghatározott bemeneti és kimeneti adatszárak definiálásával. A bemenetek voltak a folyamatparaméterek, míg a hozzájuk tartozó nedvességtartalom volt a kimenet. A tanítás első lépéseként behívtam a bemeneteket és kimeneteket tartalmazó mátrixokat a MATLAB szoftverbe, majd felosztottam azokat kalibráló és ellenőrző adatsorokra. Ellenőrző adatsornak választottam véletlenszerűen az adatsorok 20%-át, így 22 ellenőrző és 86 kalibráló adatsort kaptam. Ezután elvégeztem a mesterséges neurális háló optimalizálását 1 és 10 neuronszám között, 30 ismétléssel. Az optimalizálás során több paraméter célértékét megadtam. Epoch számra 1000 db., teljesítmény, hatékonyság és négyzetösszeg paraméterre 0, gradiensre 10^{-7} és μ hiperparaméter értékre 10^{10} célértéket adtam. Az eltelt időre nem adtam feltételt. A teljesítmény értékét az átlagos négyzetes hiba (angolul „Mean Square Error”, MSE) módszerrel mértem, melynek kiszámítása a (3)-as egyenletből egy négyzetre emeléssel történik. Tanító

algoritmusként Bayes-féle regulációt használtam, mely a hibafüggvényhez egy plusz regulációs tagot ad, mely figyelembe veszi az adott súlyok értékét, így dinamikusan változtatva azt, elkerüli a túlságosan komplex felépítést, ezzel elkerülve a túlillesztést. Ezért is alkalmaztam, mert nagyon jó kis adathalmazból való túlillesztés elkerülésére. Az optimalizálás eredményeit a 15. ábrán összegeztem.

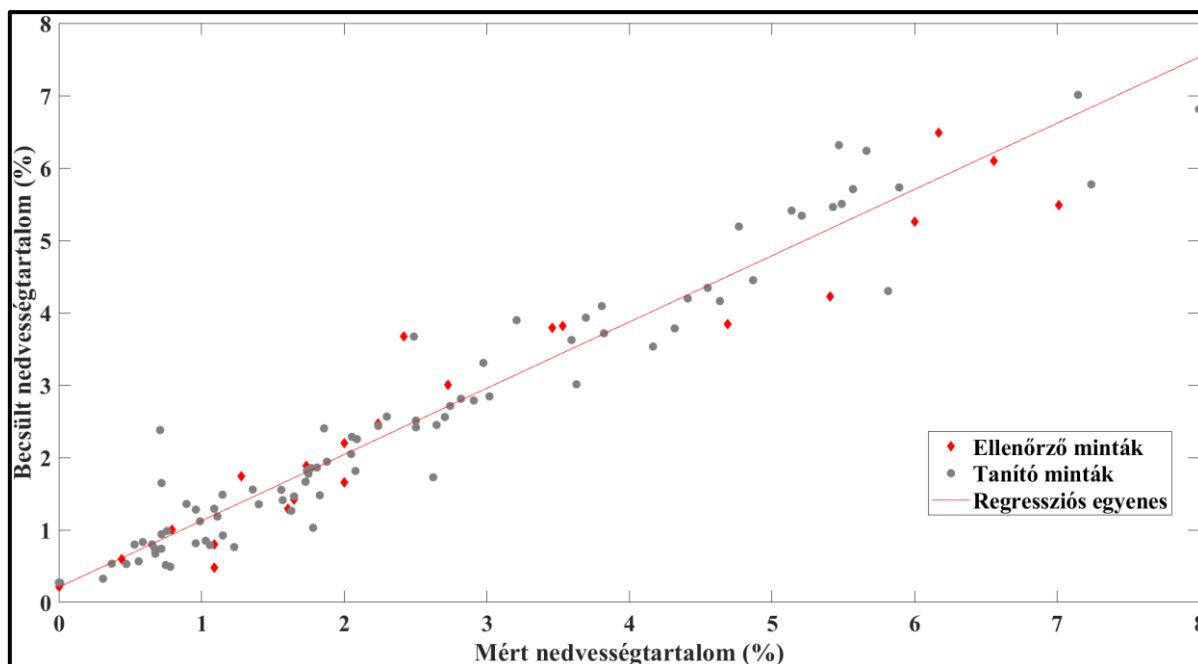


15. ábra: A tanítás $RMSE$ értéke (a) a kalibrációra és (c) a becslésre, valamint R^2 értéke (b) a tanításra és (d) az ellenőrzésre az ANN1 modellnél

Látható a 15. ábráról, hogy a legkisebb szórás minden esetben 1 db. neuronszámnál volt, valamint ennél a neuronszámnál tűntek a becslések a legjobbnak, továbbá a túlillesztés elkerülése miatt az optimális neuronszámnak az 1-et választottam.

A megfelelő neuronszám kiválasztását követően bootstrap újramintázást hajtottam végre az adathalmazon, egy, a kutatócsoportban fejlesztett kód alkalmazásával. Ez egy statisztikai módszer, mely során a minták kiválasztása újra és újra véletlenszerűen történik, ezzel javítva a tanítás robusztusságát és a túlillesztés veszélyét is csökkenti [76]. Ezt 500 db. ismétléssel végeztem el, így jobban általánosítva a modellt.

Ezután kiértékeltem a bootstrap újramintázással kapott regressziókat a tanító és az ellenőrző adathalmazra, ezek a 16. ábrák vannak.



16. ábra: ANN1 regressziós egyenese

Az RMSE érték a tanító mintákra 0,463%, míg az ellenőrző mintákra 0,615% volt, így elmondható, hogy a modell megfelelő.

5.2.2 ANN1 modell alkalmazása

Az elkészített ANN1 modellt a 2. és 3. kísérlet során alkalmaztam és összehasonlítottam a javított NIR modell által becsült értékekkel, valamint az off-line mért nedvességtartalmakkal. A kísérletek során a granuláló fordulatszáma a 4.1.2 fejezetben leírtak alapján változott a poradagolási sebességgel párhuzamosan, míg a további bemeneteként alkalmazott folyamatparaméterek, mint az őrlő típusa, a szitabetét átmérője és a granuláló hőmérséklete zónánként a kísérletek során nem változtak. A kísérletek során alkalmazott beállítások a 7. és 8. táblázatban láthatóak.

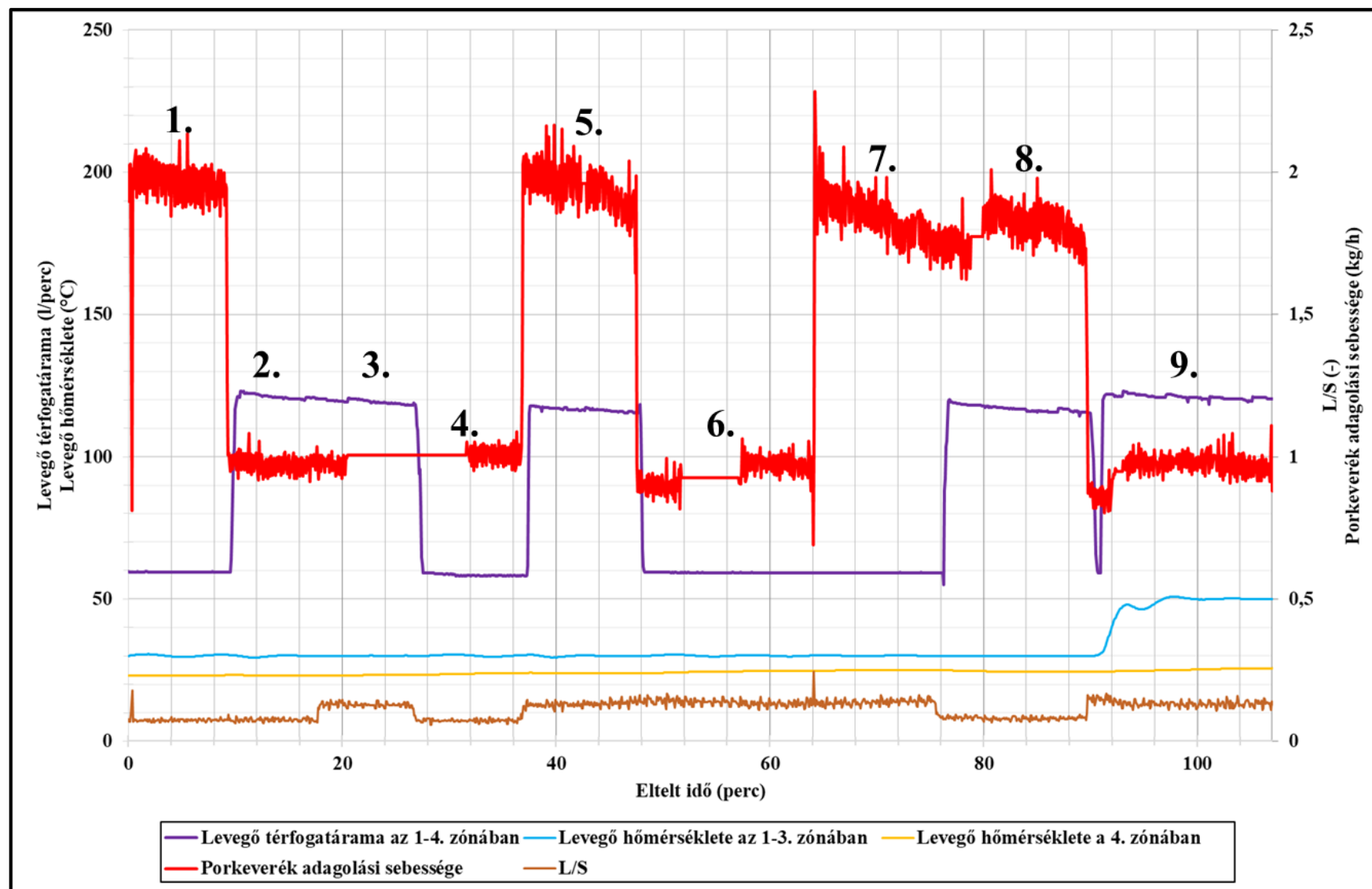
7. táblázat: A 2. kísérlet során beállított paraméterek

Beállítás száma (-)	Porkeverék adagolási sebessége (kg/h)	L/S (-)	Szárító levegő hőmérséklete (°C)	Szárító levegő térfogatárama (l/perc)
1	2,0	0,08	30	60
2	1,0	0,08	30	120
3	1,0	0,14	30	120
4	1,0	0,08	30	60
5	2,0	0,14	30	120
6	1,0	0,14	30	60
7	2,0	0,14	30	60
8	2,0	0,08	30	120
9	1,0	0,14	50	120

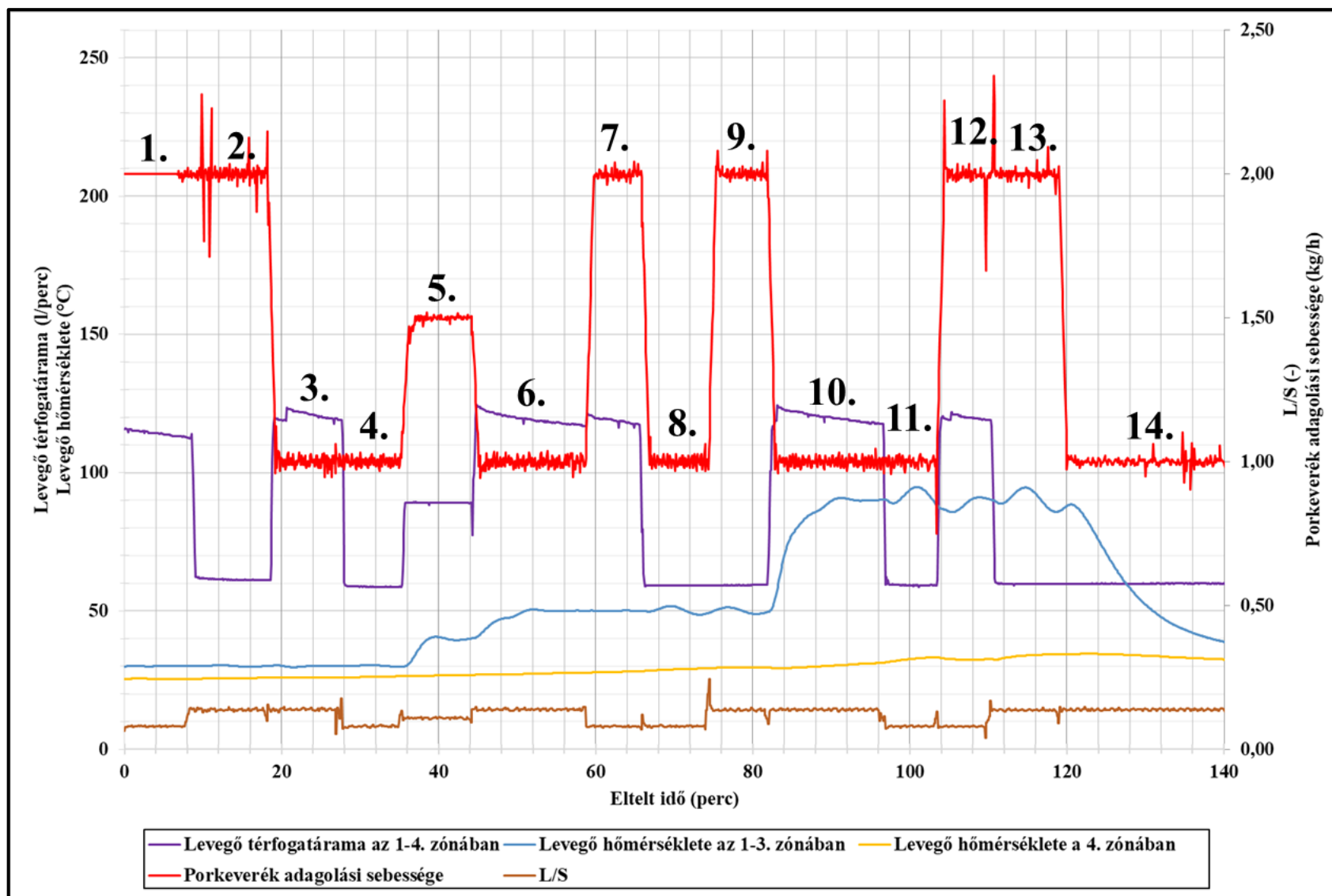
8. táblázat: A 3. kísérlet során beállított paraméterek

Beállítás száma (-)	Porkeverék adagolási sebessége (kg/h)	L/S (-)	Szárító levegő hőmérséklete (°C)	Szárító levegő térfogatárama (l/perc)
1	2,0	0,08	30	120
2	2,0	0,14	30	60
3	1,0	0,14	30	120
4	1,0	0,08	30	60
5	1,5	0,11	40	90
6	1,0	0,14	50	120
7	2,0	0,08	50	120
8	1,0	0,08	50	60
9	2,0	0,14	50	60
10	1,0	0,14	90	120
11	1,0	0,08	90	60
12	2,0	0,08	90	120
13	2,0	0,14	90	60
14	1,0	0,14	20	60

A kísérletek során mintákat vettem különböző beállítások mellett, a modellekkel becsült és az off-line mért nedvességtartalom összehasonlítása érdekében. Az ANN1 modell bemeneteiként felhasznált pontos, mért folyamatparaméterek, melyek a kísérletek során folyamatosan változtak a 17. és 18. ábrán megfigyelhetők.

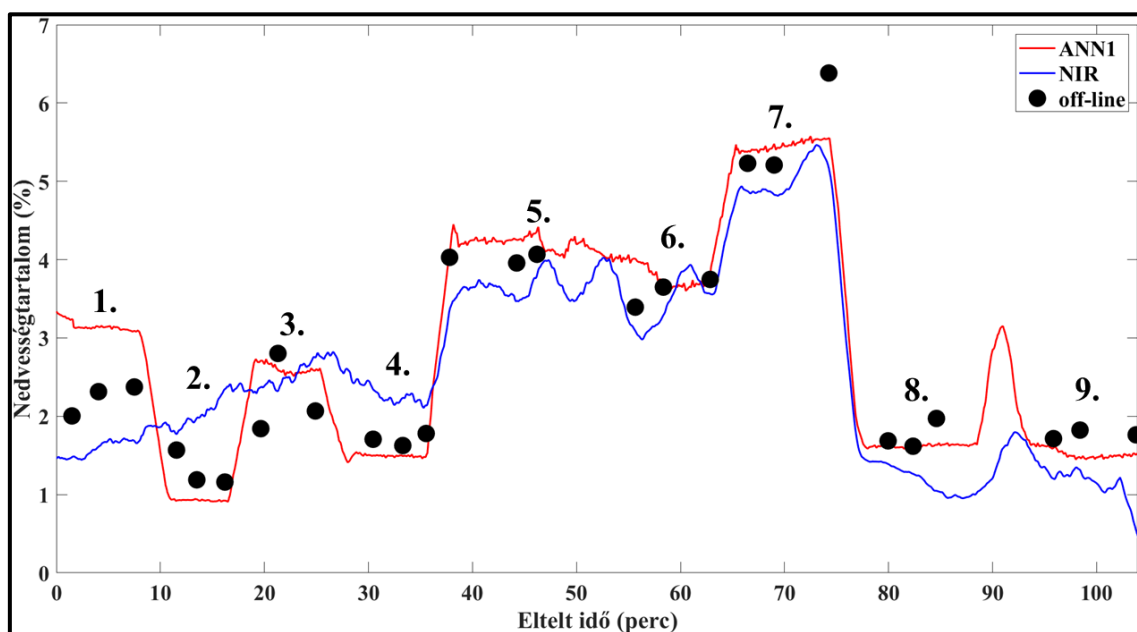


17. ábra: A 2. kísérlet fontosabb pontos, mért folyamatparaméterei, számmal az adott beállítás jelölve

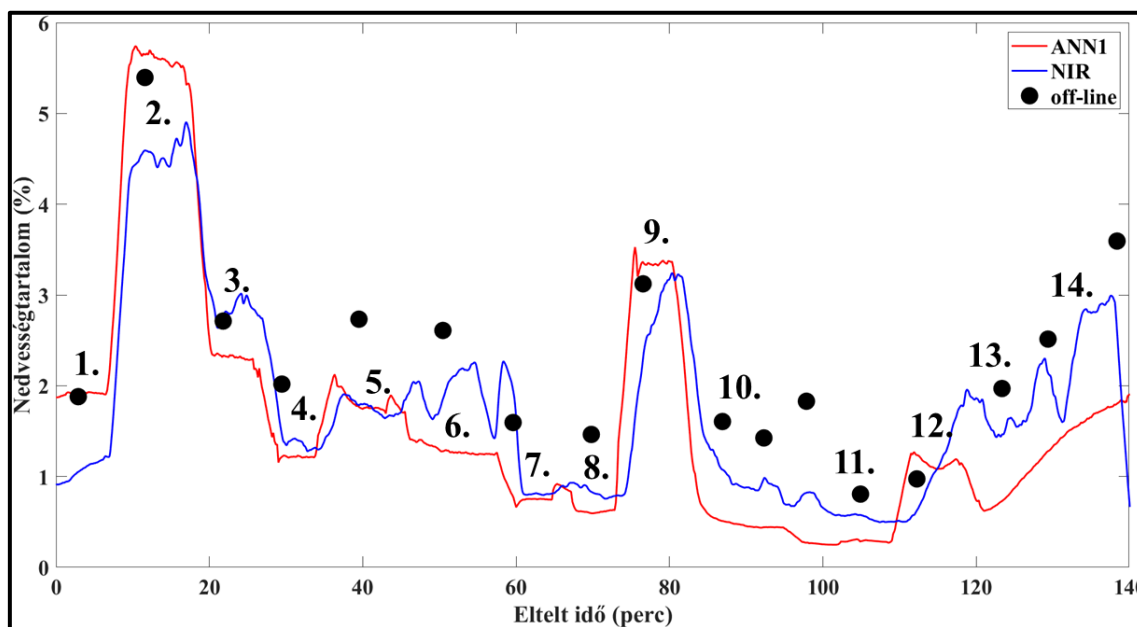


18. ábra: A 3. kísérlet fontosabb pontos, mért folyamatparaméterei, számmal az adott beállítás jelölve

Az összegyűjtött adatokat a kísérletek során az ANN modell bemeneteiként felhasználva meg tudtam becsülni az ANN1 modellel, hogy milyen kimeneti értékeket, tehát nedvességtartalmakat lehet várni egyes beállításoknál. Ezt összehasonlítottam az off-line és a NIR modell által kapott eredményekkel, melyeket a 19. és 20. ábrán mutatok be.



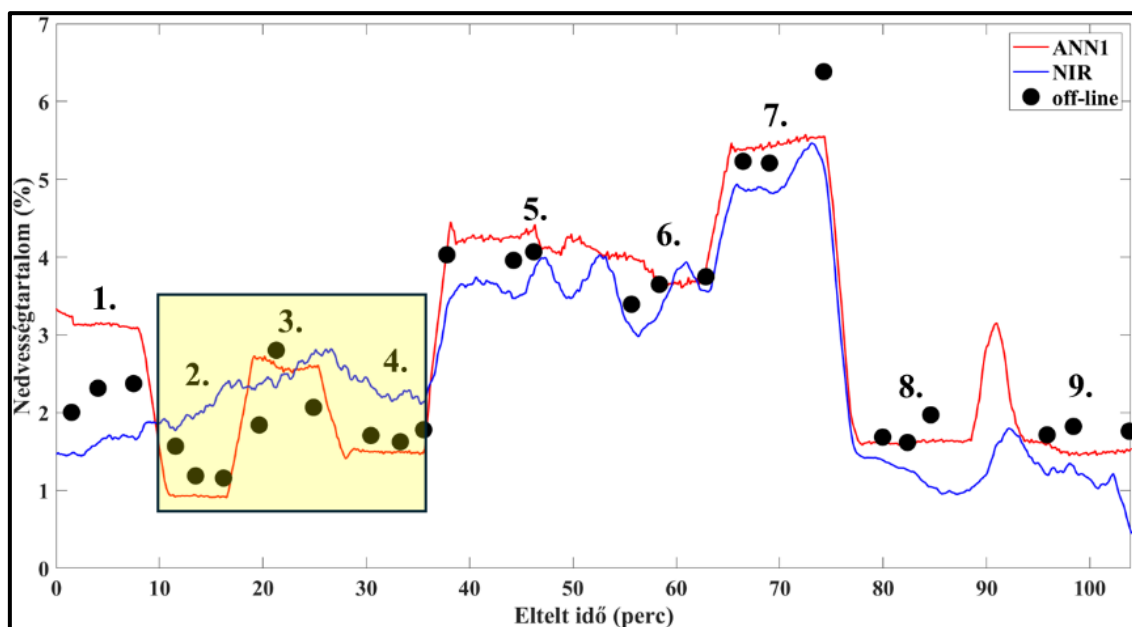
19. ábra: ANN1 és NIR modell összehasonlítása a 2. kísérlet során, számmal az adott beállítás jelölve



20. ábra: ANN1 és NIR modell összehasonlítása a 3. kísérlet során, számmal az adott beállítás jelölve

Az ANN1 modell megfelelősége a NIR modellhez van hasonlítva, azzal van validálva. A 19. és 20. ábrán is látható, hogy az ANN1 modellel becsült nedvességtartalmak közel vannak a NIR modell értékeihez, az ANN1 modell RMSE értékei a NIR modellre vonatkoztatva a 2.

kísérletben 0,781%, míg a 3. kísérletben 0,696% voltak, így az ANN1 modell megfelelő. Továbbá az eredményekből látszik, hogy mind a NIR, mind az ANN1 modell becslése az off-line mért értékek körül szóródnak. Azonban a 19. ábrán látható, hogy a 2. kísérlet 2-4. beállításai alatt a NIR modell és az off-line minták között nagy az eltérés, nem látszanak a trendek. Ezért kiszámoltam a kísérleteknél minden egyes adatpontra a Hotelling T^2 és Q reziduum értékeket és ezt összehasonlítottam a kalibráció Hotelling T^2 és Q reziduum értékeivel. A kalibráció szórásának több, mint 50-szerese jellemezte a 2-4. beállítás spektrumait, ami általában a kiugró pontokat, ismeretlen többletvariancia jelenlétét feltételezi. Ebből következtetve a 2. kísérlet ezen szakaszán a modell értelmezési szakaszán kívül eső spektrumok vannak, a modell nem működött megfelelően. Ez azért lehetett, mert a NIR szonda által pásztázott granulátumágy helyenként szétnyílt, így a spektrumba belekerült az alumíniumsín NIR spektruma is, ami ezt a fajta eltérést okozta. Ennek elkerülése végett közelebb helyeztem a NIR szondát a vibrációs adagoló elejéhez, így a többi kísérlet során már megfelelő NIR spektrumokat tudtam felvenni, nem kaptam kiugró értékeket, a modell megfelelően működött. Ezzel szemben az ANN1 modell a 2. kísérlet 2-4. beállítási szakaszán hasonló trendet mutatott az off-line mért eredményekkel, értékük közel voltak egymáshoz. A 21. ábrán látható sárgával jelölve a vizsgált kísérlet tartománya.



21. ábra: ANN1 és NIR modell összehasonlítása a 2. kísérlet során, számmal az adott beállítás, sárgával pedig a NIR modell értelmezési tartományán kívül eső spektrumok jelölve

Az ANN1 modell így 2 kísérleten is sikeres volt, ezzel is szemléltetve in-line, valós idejű alkalmazhatóságát, aminek köszönhetően már NIR spektroszkópia nélkül is lehetségesé vált a nedves granulálás in-line nyomon követése, így munkám fő célját elértem.

5.2.3 ANN1 modell alkalmazása egy módosított rendszernél

Az 1. szárítót, amelyet az 1-3. kísérleteknél alkalmaztam, kicseréltem a 2. szárítóra, így bizonyos paraméterek, mint a tartózkodási idő és a 4. zóna hőmérsékletének beállítása megváltozott. Míg az 1. szárítónál a tartózkodási idő 120 másodperc volt és a 4. zóna hőmérsékletét nem lehetett beállítani, addig a 2. szárító esetében a tartózkodási idő 70 másodperc volt és a 4. zóna hőmérsékletét be lehetett állítani. Így megvizsgáltam, hogy mennyire alkalmazható a megváltozott rendszeren az ANN1 modell, valamint mennyire könnyen módosítható, hogy az új rendszeren is alkalmazható legyen. Ehhez a 4-6. kísérleteket végeztem el. A 2. és 3. kísérletekhez hasonlóan ezekben a kísérletekben sem változott az alkalmazott őrlő típusa, a szitabetét átmérője és a granuláló egyes zónáiban beállított hőmérsékletek sem, mint bemeneti paraméterek. Ezenkívül állandó L/S értékkel (0,14) dolgoztam a 4-6. kísérletek során, ezzel is egyszerűsítve a rendszeren. A kísérletek során vizsgált beállítások a 9-11. táblázatokban vannak.

9. táblázat: A 4. kísérlet során beállított paraméterek

Beállítás száma (-)	Porkeverék adagolási sebessége (kg/h)	L/S (-)	Szárító levegő hőmérséklete (°C)	Szárító levegő térfogatárama (l/perc)
1	2,0	0,14	90	120
2	2,0	0,14	50	120
3	1,0	0,14	30	120
4	2,0	0,14	30	60
5	1,0	0,14	50	120
6	1,0	0,14	90	60

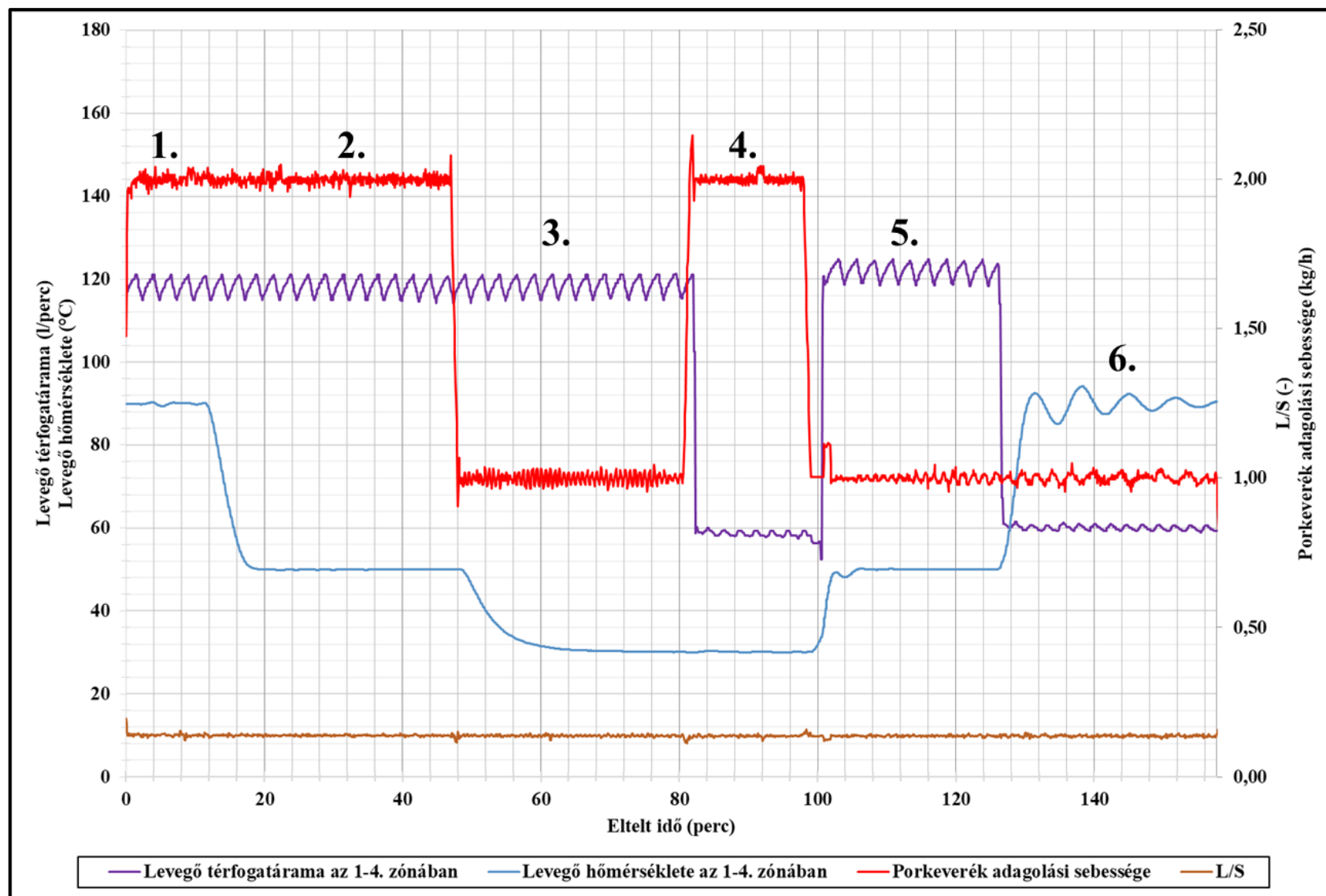
10. táblázat: Az 5. kísérlet során beállított paraméterek

Beállítás száma (-)	Porkeverék adagolási sebessége (kg/h)	L/S (-)	Szárító levegő hőmérséklete (°C)	Szárító levegő térfogatárama (l/perc)
1	1,0	0,14	30	60
2	1,0	0,14	50	120
3	1,0	0,14	90	120
4	1,0	0,14	30	120
5	1,0	0,14	30	60

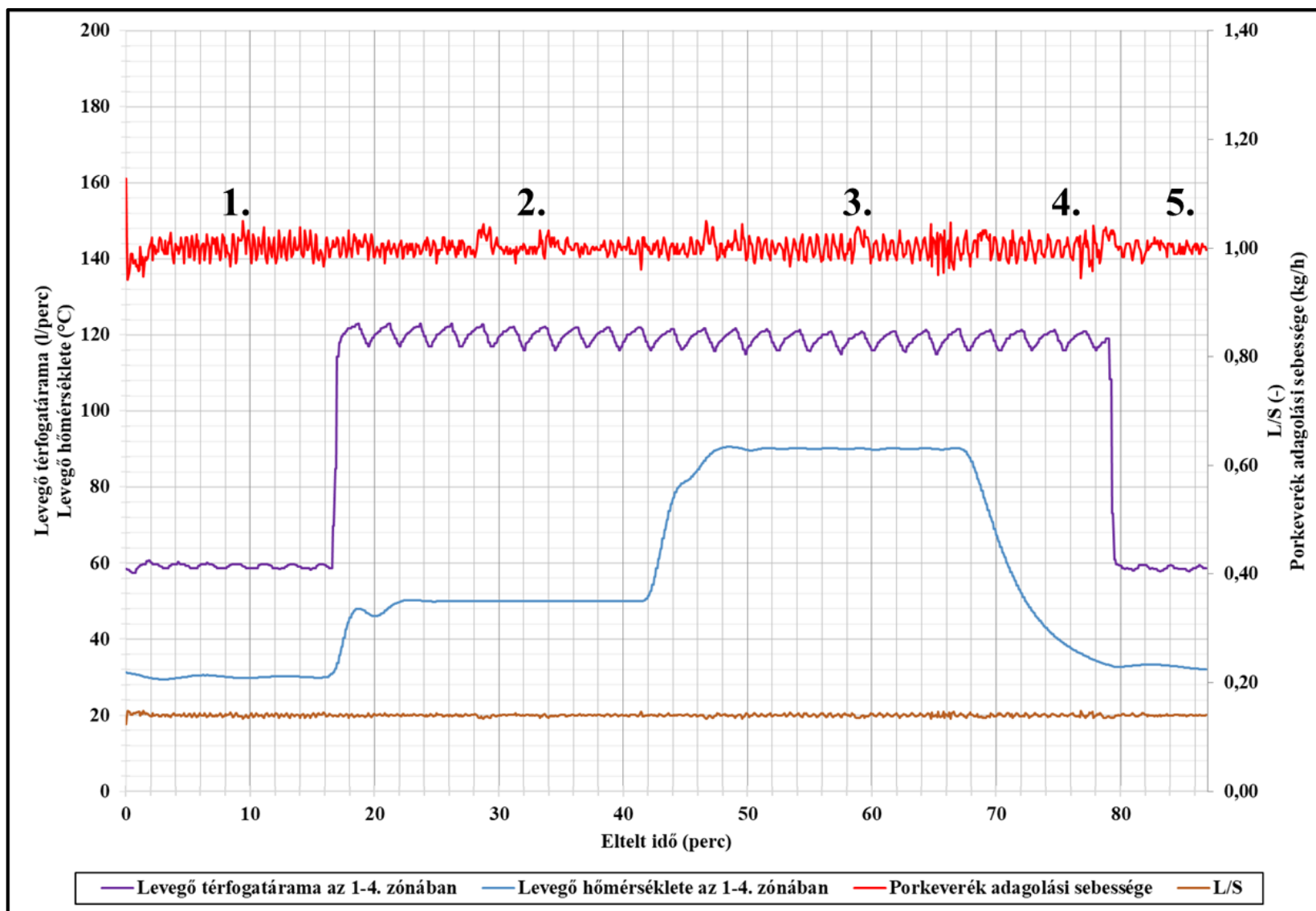
11. táblázat: A 6. kísérlet során beállított paraméterek

Beállítás száma (-)	Porkeverék adagolási sebessége (kg/h)	L/S (-)	Szárító levegő hőmérséklete (°C)	Szárító levegő térfogatárama (l/perc)
1	2,0	0,14	30	120
2	2,0	0,14	90	60
3	2,0	0,14	50	60
4	2,0	0,14	30	60
5	1,0	0,14	50	60
6	1,0	0,14	90	60

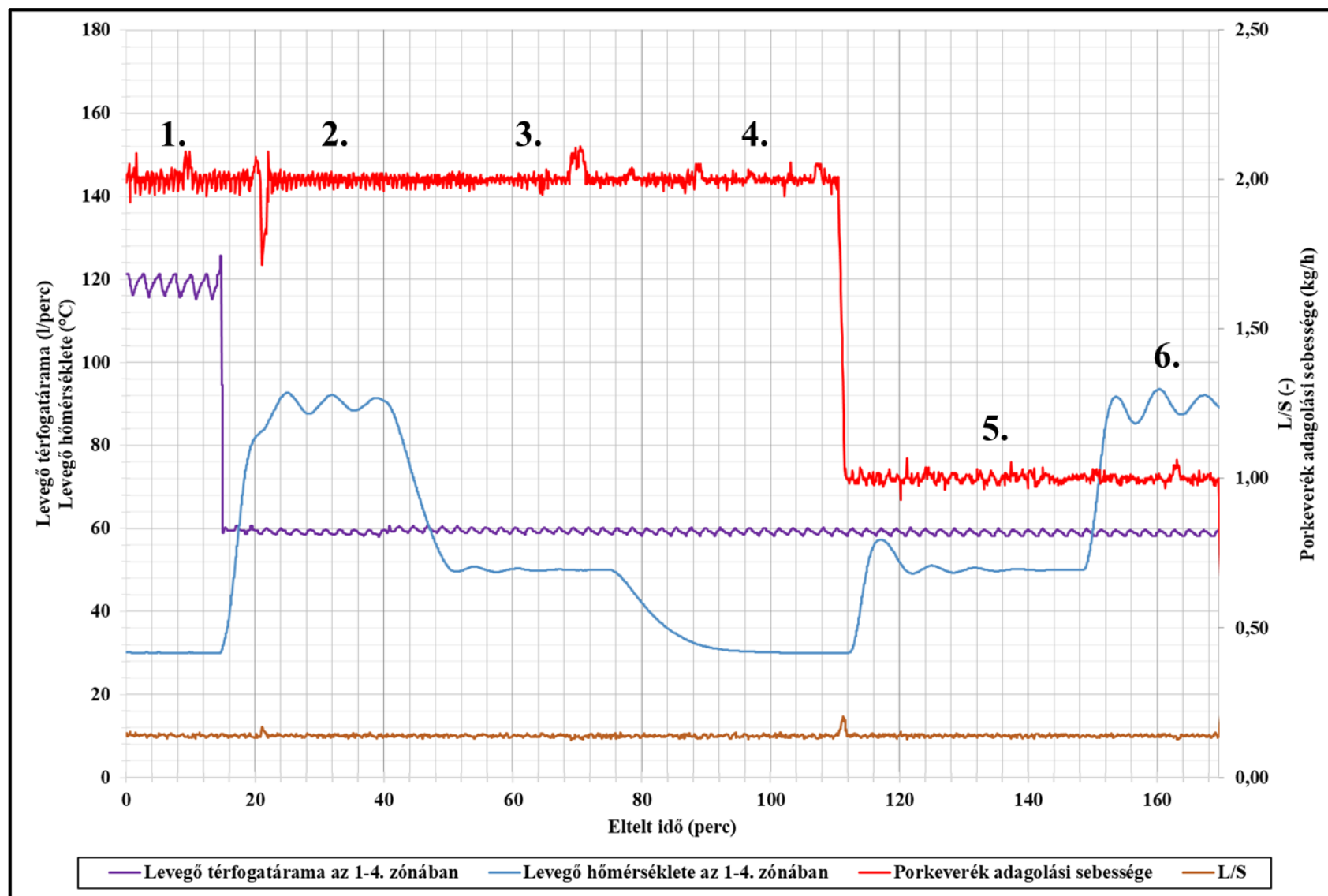
A kísérletek beállításainak követése a 22-24. ábrákon található.



22. ábra: A 4. kísérlet fontosabb pontos, mért folyamatparaméterei, számmal az adott beállítás jelölve

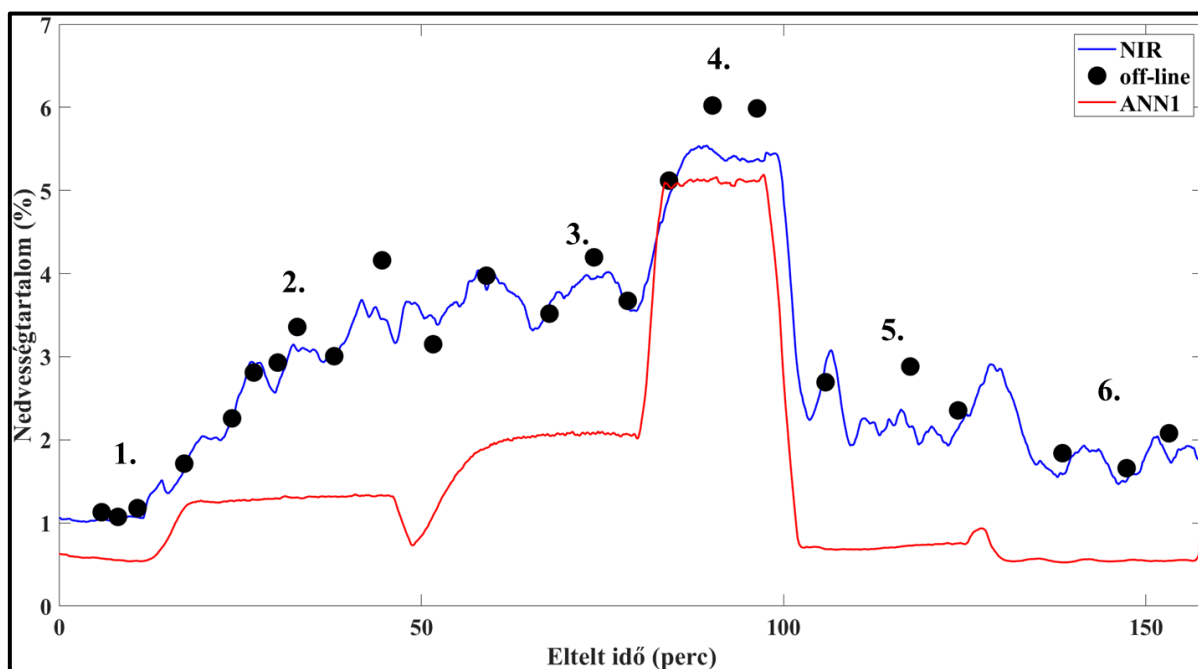


23. ábra: Az 5. kísérlet fontosabb pontos, mért folyamatparaméterei, számmal az adott beállítás jelölve

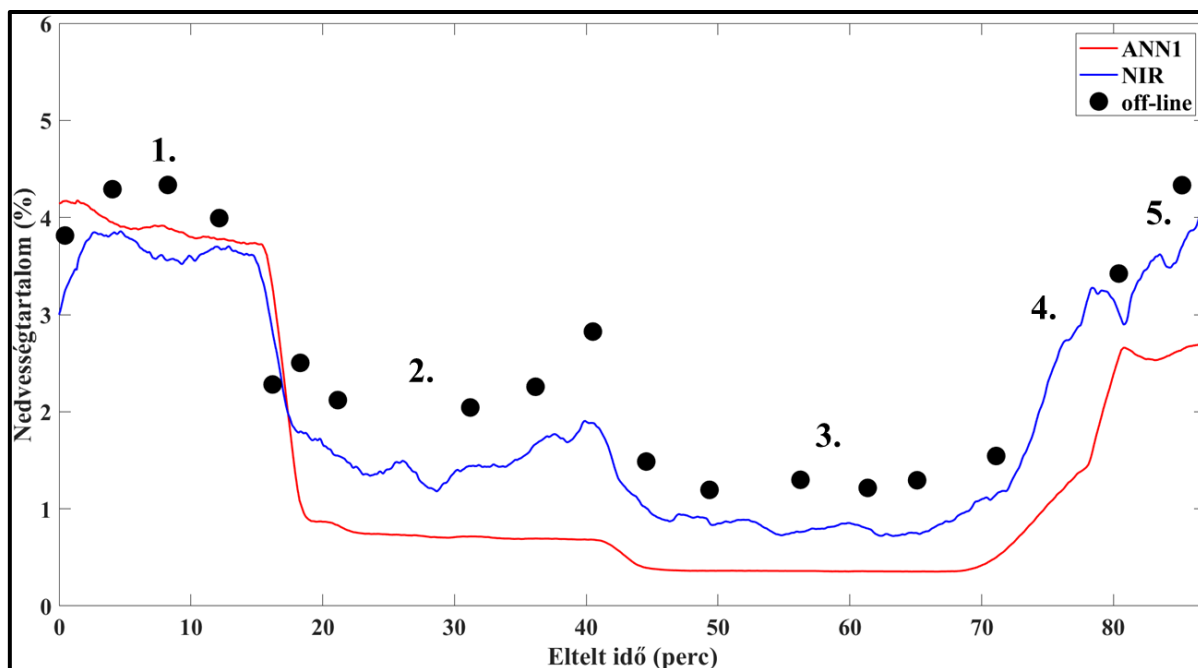


24. ábra: A 6. kísérlet fontosabb pontos, mért folyamatparaméterei, számmal az adott beállítás jelölve

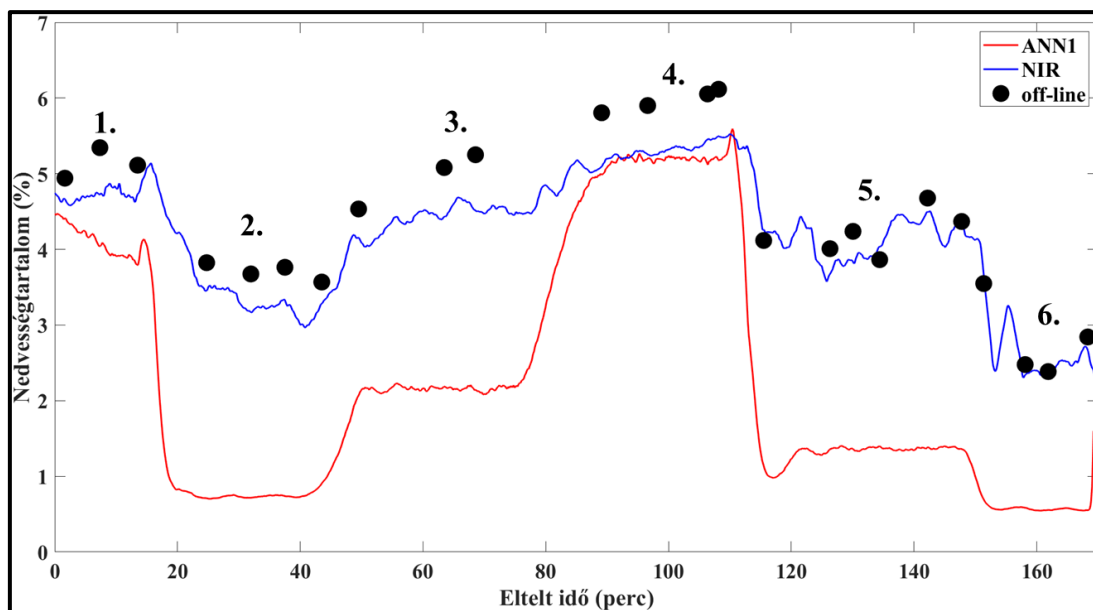
A kísérletek alatt az előzőekkel ellentétben valamivel hosszabb ideig történt egy beállítás vizsgálata, 10 perc helyett 15-20 percig is akár. Ez a folyamatparaméterek és a nedvességtartalom minél állandóbb értéken tartása miatt volt, mert azt tapasztaltam, hogy nem minden esetben állt be az állandósult állapot. A nedvességtartalmak becslésének eredménye a 25-27. ábrákon megfigyelhető.



25. ábra: ANN1 és NIR összehasonlítása a 4. kísérlet során, számmal az adott beállítás jelölve



26. ábra: ANN1 és NIR összehasonlítása az 5. kísérlet során, számmal az adott beállítás jelölve



27. ábra: ANN1 és NIR összehasonlítása a 6. kísérlet során, számmal az adott beállítás jelölve

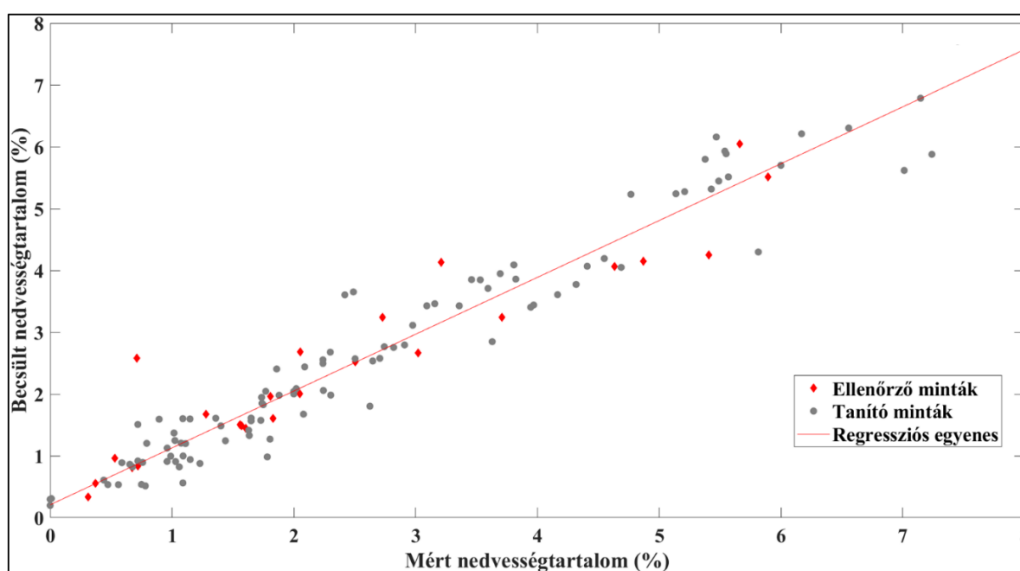
Látható a 25-27. ábrákról, hogy a becslés az eddigiekhez képest rosszabb eredményeket adott, az RMSE értékek a 4. kísérlet során 1,490%, az 5. kísérlet során 0,719%, míg a 6. kísérlet során 2,147% lettek.

A rosszabb becslések a szárító kicserélése, a tartózkodási idő és a 4. zóna hőmérsékletének megváltozása miatt voltak. A tartózkodási idő a 2. szárítónál rövidebb volt, mint a modell tanítására használt kísérletek során, ezért becsülhet az ANN1 modell a valósánál alacsonyabb értékeket. Rövidebb tartózkodási idő mellett a 4-6. kísérleteknél nedvesebbek maradtak a granulátumok, mint a tanításban szereplő kísérletek ugyanilyen beállításainál a hosszabb tartózkodási idő miatt. Az ANN1 modell tanítása még az 1. szárítóval mért adatokkal történt, ezért becsüli a modell, hogy a granulátumok azonos beállítási szinten szárazabbak a korábbi eredményekhez képest. Ezzel ellentétben a 4-6. kísérletek során a 2. szárító 4. zónája is fűtve volt, így azonos beállításoknál jobban megszáradtak a granulátumok. Bár a szárító 4. zónájának hőmérséklete már az ANN1 modellben is szerepelt bemeneti adatként, ennek közel állandó értéke tanító adathalmazban feltételezi, hogy a modell nem igazán használta fel a becslésre. Így a 4-6. kísérletek rosszabb becslése ennek a két ellentétes hatásnak tulajdonítható. A 25-27. ábrákon látható, hogy a becslések általában a kisebb nedvességtartalmak felé tolódtak el, így feltehetőleg a rövidebb tartózkodási idő a kritikusabb hatás a granulátumok szárítása során. Azonban nem minden beállításnál figyelhető ez meg, így elmondható, hogy a tartózkodási időnek és a 4. zóna hőmérsékletének a granulátumok nedvességtartalmára gyakorolt hatása egy bonyolult összefüggés, ezért ez a modell az új szárítóval nem megfelelően működik, a modell javítása szükséges.

5.2.4 ANN2 modell megalkotása ANN1 modell javításával

Ahhoz, hogy javítani tudjam az ANN1 modellt, kibővítettem a tanító adatkészletet olyan kísérletekkel, akiket a 2. szárítón végeztem. Emellett bevezettem egy új bemeneti paramétert a modellbe, ami a különbség nagy részét okozza a 2 szárító között, ez a tartózkodási idő. Ez az 1. szárító esetében 120 másodperc, míg a 2. szárítónál 70 másodperc volt. A 4. kísérletet kiválasztottam a tanító adathalmaz bővítésére, így a létrejövő ANN2 modell az 1. és 2. szárítóból származó tanító adatokkal is rendelkezett, ezáltal a becslések még általánosíthatóbbak. Az adathalmaz bővítésére a 4. kísérletben követett folyamatparaméterek 75 másodperces mozgó átlagából beállításonként kiválasztottam 3 adatsort az állandósult állapot elérését követően. Így 18 új tanító adatsort kaptam, melyekkel kibővítettem a régi, ANN1 modell tanítását, összesen 126 adatsoros bemeneti mátrixot eredményezve (15. táblázat). A szárító levegő 4. zónájának hőmérsékletéhez már a régi modellben is külön paraméter tartozott, így a szárítók közötti különbségek, a tartózkodási idő és a 4. zóna hőmérséklete megjelentek a modellben.

Ezzel az új tanító adathalmazzal újra elvégeztem az optimalizálást, tanítást. Az ANN1 modell optimalizálásához hasonló eredményeket kaptam. A 1 db. neuronszámhoz tartozó R^2 és RMSE értékek vagy rosszabbak voltak, vagy nem javultak lényegesen több neuronszám alkalmazása esetén. Emellett a viszonylag alacsony adatmennyiség miatt magasabb számú neuronnal rendelkező modell választása könnyen túlillesztéshez vezethet, így optimális neuronszámnak ismét az 1 db. neuronszámot választottam. Az újramintázást követően az ANN2 modell regressziós egyenese a 28. ábrán látható.

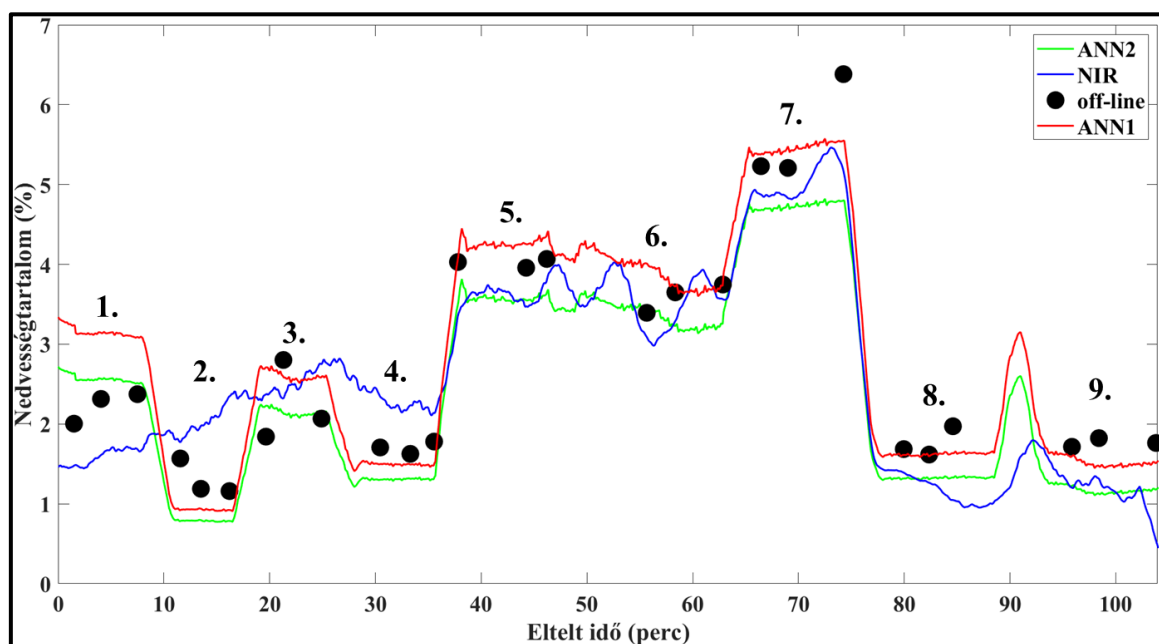


28. ábra: ANN2 regressziós egyenese

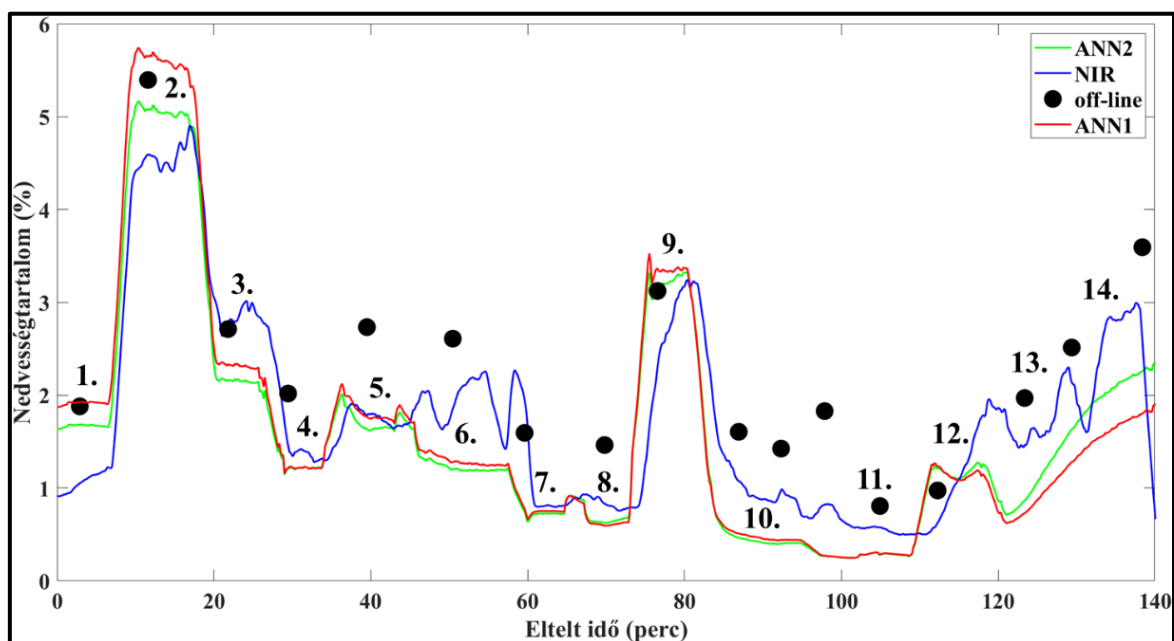
A tanító minták RMSE értéke 0,440%, míg az ellenőrző minták értéke 0,676%. Ez hasonló eredmény, mint a ANN1 modell esetében, így továbbra is megfelelő a modell.

5.2.5 ANN2 modell alkalmazása

A 2. és 3. kísérlet követett és beállított paramétereit felhasználva, az ANN2 modellel megbecsültem a nedvességtartalmakat, összehasonlítva az ANN1 modellben kapott eredményekkel. Az eredmények a 29. és 30. ábrán megtekinthetők.



29. ábra: ANN1, ANN2 és NIR összehasonlítása a 2. kísérlet során, számmal az adott beállítás jelölve



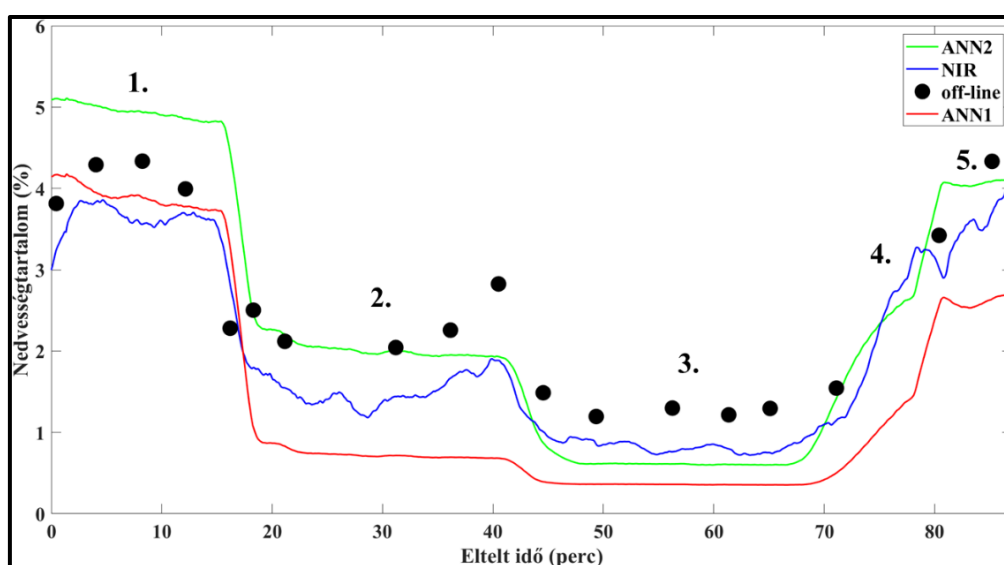
30. ábra: ANN1, ANN2 és NIR összehasonlítása a 3. kísérlet során, számmal az adott beállítás jelölve

A kísérletekre kapott becslések hasonlóak, valamivel jobb az ANN1 modellel kapott eredményekhez, az RMSE értékek összehasonlítása a 12. táblázatban látható.

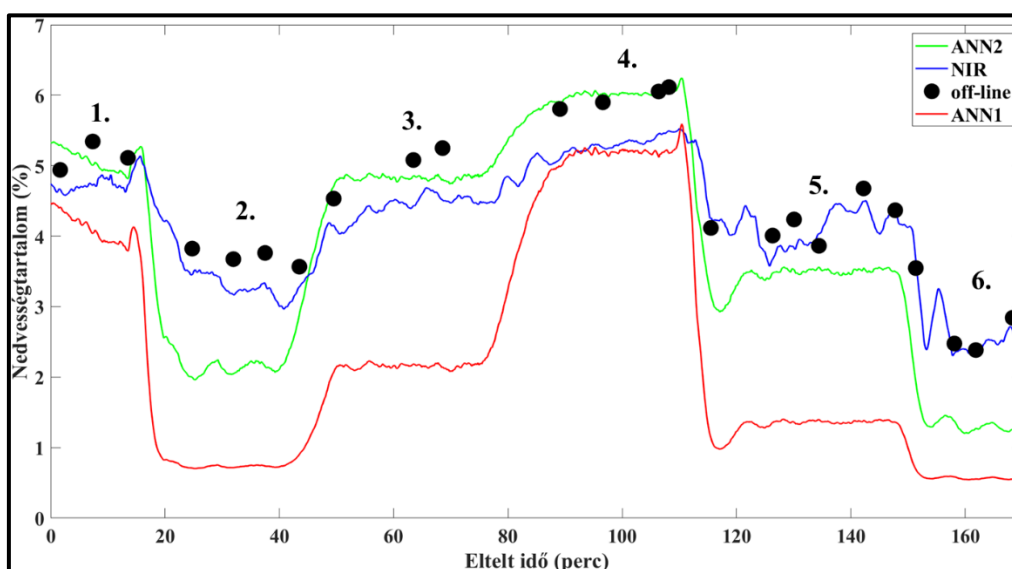
12. táblázat: RMSE értékek az ANN1 és ANN2 modellel a 2. és 3. kísérlet során

Modell neve	ANN1	ANN2
RMSE a 2. kísérletben (%)	0,781	0,638
RMSE a 3. kísérletben (%)	0,696	0,609

A 12. táblázatban látható, hogy a 2. és 3. kísérlet becsléseire hasonló, kicsivel jobb becsléseket kaptam. A fő célom az új modellel az új szárítón mért nedvességtartalmak becslésének javítása volt, így a 2. és 3. kísérleteknél a cél, hogy ne romoljon nagymértékben a becslés, teljesült. Az 5. és 6. kísérlet becsléseire a 31. és 32. ábrán látható eredményeket kaptam.



31. ábra: ANN1, ANN2 és NIR összehasonlítása az 5. kísérlet során, számmal az adott beállítás jelölve



32. ábra: ANN1, ANN2 és NIR összehasonlítása a 6. kísérlet során, számmal az adott beállítás jelölve

Az 5. és 6. kísérlet RMSE értékei a 13. táblázatban láthatóak.

13. táblázat: RMSE értékek az ANN1 és ANN2 modellel az 5. és 6. kísérlet során

Modell neve	ANN1	ANN2
RMSE az 5. kísérletben (%)	0,719	0,714
RMSE a 6. kísérletben (%)	2,147	0,844

A 13. táblázatban látható, hogy az 5. kísérletnél hasonló, míg a 6. kísérletnél jelentősen javuló becslést kaptam. Bár továbbra is vannak eltérések, a trend egyértelműen látható és a különbségek feltehetően további tanító adatokkal csökkenthetőek lennének.

Bár nagymértékben megváltozott a rendszer, nagyon kevés plusz adattal lényegesen sikerült javítanom a becslést. Ebből látható, hogy mennyire robusztus ez a modell, mennyire könnyen lehet alakítani, milyen jól tud alkalmazkodni a változásokhoz. Ez is alátámasztja a módszerben rejlő potenciált, hiszen megváltozott a rendszer, ennek ellenére nagyon gyorsan lehetett javítani a modellt.

6 ÖSSZEFOGLALÁS

A folyamatos technológiák és velük együtt a PAT, mint minőségbiztosítási eszköz megjelentek a gyógyszeripar területén is, de szélesebb körű alkalmazásuk elterjedéséhez még idő és kutatás szükséges. Egy nagyon ígéretes és modern PAT megközelítés a szoftveres érzékelők alkalmazása. Ezek ANN alapúak, a bemeneti és kimeneti adatok közötti nemlineáris összefüggéseket feltárva becsléseket végeznek a vizsgált folyamatra és a benne gyártott termék várható tulajdonságaira.

Dolgozatom célja egy olyan szoftveres érzékelő fejlesztése volt, mellyel már csupán a mért folyamatparaméterekből meg lehet becsülni az egyik leggyakrabban alkalmazott készítménytechnológiai eljárás, a nedves granulálás során a granulátumok nedvességtartalmát, közvetlen mérés nélkül.

Munkám során ehhez először sikeresen valósítottam meg egy integrált, folyamatos gyártósor létrehozását, mely nedves granuláláson alapult placebo porkeverékkel. Ennek követésére NIR spektroszkópiát és egy gyártáskövető rendszert, a SIPAT szoftvert használtam. A rendszer alkalmazása során először egy NIR spektrum alapú PLS modellel monitoroztam a nedvességtartalmat in-line, majd a modell javítását is sikerült elérnem.

Végül a követett folyamatparamétereknek és az in-line mért nedvességtartalomnak köszönhetően megalkottam egy szoftveres érzékelőt, mely már NIR spektroszkópia nélkül képes volt megbecsülni a granulátumok várt nedvességtartalmát. Így a valós idejű, in-line folyamatkövetés olcsóbban, spektroszkópiás módszerek integrálása nélkül is megoldható, az ipar számára releváns és gazdaságos technikát nyújtva a folyamatos technológiák teljes, 100%-os minőségbiztosítása felé. A módszer jelentőségét alátámasztja, hogy egy megváltozott rendszeren gyorsan, pár adat módosításával elérhető volt megfelelő alkalmazhatósága.

A jövőben szeretném nem placebo, piacon lévő hatóanyag granulálását és szárítását a folyamatos rendszeren követni. Ehhez tervezem a modell paramétereinek kibővítését, valamint további kísérletek elvégzését a modell javítása érdekében.

7 IRODALOMJEGYZÉK

- [1] L. L. Simon, A. A. Kiss, J. Cornevin, and R. Gani, “Process engineering advances in pharmaceutical and chemical industries: digital process design, advanced rectification, and continuous filtration,” *Curr Opin Chem Eng*, vol. 25, pp. 114–121, Sep. 2019, doi: 10.1016/J.COCHE.2019.02.005.
- [2] U.S. Food and Drug Administration (FDA), “Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, manufacturing, and Quality Assurance,” 2004, Accessed: Sep. 03, 2024. [Online]. Available: <http://www.fda.gov/cvm/guidance/published.html>
- [3] N. Mihokovic, “Engineering Conferences International ECI Digital Archives Integrated Continuous Biomanufacturing III Proceedings Continuous manufacturing-EMA perspective and experience,” *ECI Symposium Series*, 2017, Accessed: Sep. 03, 2024. [Online]. Available: http://dc.engconfintl.org/biomanufact_iii/69
- [4] International Council for Harmonization (ICH), “CONTINUOUS MANUFACTURING OF DRUG SUBSTANCES AND DRUG PRODUCTS Q13,” 2022.
- [5] R. M. Felder, R. W. Rousseau, and L. G. Bullard, “Elementary principles of chemical processes,” 2019, Accessed: Sep. 03, 2024. [Online]. Available: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat09074a&AN=cbu.oai.folio.org.fs00001060.abda2e25.0fb1.4e61.b6da.d5fed55d8ab6&site=eds-live>
- [6] H. Leuenberger, “Scale-up in the 4th dimension in the field of granulation and drying or how to avoid classical scale-up,” *Powder Technol*, vol. 130, no. 1–3, pp. 225–230, Feb. 2003, doi: 10.1016/S0032-5910(02)00270-X.
- [7] H. Leuenberger, “New trends in the production of pharmaceutical granules: batch versus continuous processing,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 52, no. 3, pp. 289–296, Nov. 2001, doi: 10.1016/S0939-6411(01)00199-0.
- [8] P. Záhonyi *et al.*, “Integrated continuous melt granulation-based powder-to-tablet line: Process investigation and scale-up on the same equipment,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 189, pp. 165–173, Aug. 2023, doi: 10.1016/J.EJPB.2023.06.005.

- [9] L. Rogers and K. F. Jensen, “Continuous manufacturing – the Green Chemistry promise?,” *Green Chemistry*, vol. 21, no. 13, pp. 3481–3498, Jul. 2019, doi: 10.1039/C9GC00773C.
- [10] J. Wahlich, “Review: Continuous Manufacturing of Small Molecule Solid Oral Dosage Forms,” *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 8, Aug. 2021, doi: 10.3390/PHARMACEUTICS13081311.
- [11] G. Allison *et al.*, “Regulatory and Quality Considerations for Continuous Manufacturing. May 20–21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium,” *J Pharm Sci*, vol. 104, no. 3, pp. 803–812, Mar. 2015, doi: 10.1002/JPS.24324.
- [12] J. Daniel *et al.*, “Engineering Management in Production and Services Challenges and barriers to connecting World Class Manufacturing and continuous improvement processes to Industry 4.0 paradigms,” vol. 13, p. 2021, doi: 10.2478/emj-2021-0035.
- [13] A. S. Rathore, S. Nikita, G. Thakur, and N. Deore, “Challenges in process control for continuous processing for production of monoclonal antibody products,” *Curr Opin Chem Eng*, vol. 31, p. 100671, Mar. 2021, doi: 10.1016/J.COACHE.2021.100671.
- [14] N. Kittikunakorn, T. Liu, and F. Zhang, “Twin-screw melt granulation: Current progress and challenges,” *Int J Pharm*, vol. 588, p. 119670, Oct. 2020, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2020.119670.
- [15] T. C. Seem *et al.*, “Twin screw granulation — A literature review,” *Powder Technol*, vol. 276, pp. 89–102, May 2015, doi: 10.1016/J.POWTEC.2015.01.075.
- [16] Y. Haramiishi, Y. Kitazawa, M. Sakai, and K. Kataoka, “[Study on fluidized melt-granulation. I. Examination of the factors on the granulation],” *Yakugaku Zasshi*, vol. 111, no. 9, pp. 515–523, 1991, doi: 10.1248/YAKUSHI1947.111.9_515.
- [17] T. Schaefer, P. Holm, and H. G. Kristensen, “Melt Granulation in A Laboratory Scale High Shear Mixer,” *Drug Dev Ind Pharm*, vol. 16, no. 8, pp. 1249–1277, 1990, doi: 10.3109/036390490009115960.
- [18] T. Liu, N. Kittikunakorn, Y. Zhang, and F. Zhang, “Mechanisms of twin screw melt granulation,” *J Drug Deliv Sci Technol*, vol. 61, Feb. 2021, doi: 10.1016/J.JDDST.2020.102150.

- [19] W. Jiang and L. X. Yu, "Modern Pharmaceutical Quality Regulations: Question-based Review," *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*, pp. 885–901, Jan. 2009, doi: 10.1016/B978-0-444-53242-8.00038-2.
- [20] L. Chemmalil *et al.*, "Online/at-line measurement, analysis and control of product titer and critical product quality attributes (CQAs) during process development," *Biotechnol Bioeng*, vol. 117, no. 12, pp. 3757–3765, Dec. 2020, doi: 10.1002/BIT.27531.
- [21] A. F. T. Silva *et al.*, "Particle sizing measurements in pharmaceutical applications: Comparison of in-process methods versus off-line methods," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 85, no. 3, pp. 1006–1018, Nov. 2013, doi: 10.1016/J.EJPB.2013.03.032.
- [22] S. L. Lee *et al.*, "Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production," *J Pharm Innov*, vol. 10, no. 3, pp. 191–199, Sep. 2015, doi: 10.1007/S12247-015-9215-8/TABLES/1.
- [23] H. B. Grangeia, C. Silva, S. P. Simões, and M. S. Reis, "Quality by design in pharmaceutical manufacturing: A systematic review of current status, challenges and future perspectives," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 147, pp. 19–37, Feb. 2020, doi: 10.1016/J.EJPB.2019.12.007.
- [24] G. Ravi, N. Vishal Gupta, and G. Ravi, "FDA Guidelines-For Out of Specifications (OOS) In Industries," *Article in International Journal of PharmTech Research*, vol. 5, no. 3, pp. 943–948, 2013, Accessed: Sep. 09, 2024. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/263657531>
- [25] B. Aksu and B. Mesut, "Quality by design (QbD) for pharmaceutical area," *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*, vol. 45, no. 2, pp. 233–251, Nov. 2016, Accessed: Sep. 09, 2024. [Online]. Available: <https://dergipark.org.tr/en/pub/iujfp/issue/25404/268073>
- [26] D. L. Galata *et al.*, "Real-time release testing of dissolution based on surrogate models developed by machine learning algorithms using NIR spectra, compression force and particle size distribution as input data," *Int J Pharm*, vol. 597, p. 120338, Mar. 2021, doi: 10.1016/J.IJPB.2021.120338.
- [27] A. Pethe, A. S. Patil, and A. M. Pethe, "Quality by Design (QbD): A new concept for development of quality pharmaceuticals," *Available online on www.ijpqa.com*

International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance, vol. 4, no. 2, Accessed: Oct. 06, 2024. [Online]. Available: www.ijpqa.com

- [28] L. Zhang and S. Mao, "Application of quality by design in the current drug development," *Asian J Pharm Sci*, vol. 12, no. 1, pp. 1–8, Jan. 2017, doi: 10.1016/J.AJPS.2016.07.006.
- [29] L. L. Simon *et al.*, "Assessment of recent process analytical technology (PAT) trends: A multiauthor review," *Org Process Res Dev*, vol. 19, no. 1, pp. 3–62, Jan. 2015, doi: 10.1021/OP500261Y/ASSET/IMAGES/LARGE/OP-2014-00261Y_0045.JPEG.
- [30] E. J. Kim, J. H. Kim, M. S. Kim, S. H. Jeong, and D. H. Choi, "Process Analytical Technology Tools for Monitoring Pharmaceutical Unit Operations: A Control Strategy for Continuous Process Verification," *Pharmaceutics* 2021, Vol. 13, Page 919, vol. 13, no. 6, p. 919, Jun. 2021, doi: 10.3390/PHARMACEUTICS13060919.
- [31] P. Sagmeister, J. D. Williams, C. A. Hone, and C. O. Kappe, "Laboratory of the future: a modular flow platform with multiple integrated PAT tools for multistep reactions," *React Chem Eng*, vol. 4, no. 9, pp. 1571–1578, Aug. 2019, doi: 10.1039/C9RE00087A.
- [32] A. Domokos *et al.*, "Real-Time Monitoring of Continuous Pharmaceutical Mixed Suspension Mixed Product Removal Crystallization Using Image Analysis," *Org Process Res Dev*, vol. 26, no. 1, pp. 149–158, Jan. 2022, doi: 10.1021/ACS.OPRD.1C00372/ASSET/IMAGES/LARGE/OP1C00372_0012.JPEG.
- [33] B. Nagy *et al.*, "In-line Raman spectroscopic monitoring and feedback control of a continuous twin-screw pharmaceutical powder blending and tableting process," *Int J Pharm*, vol. 530, no. 1–2, pp. 21–29, Sep. 2017, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2017.07.041.
- [34] K. Koyanagi, A. Ueno, Y. Hattori, T. Sasaki, T. Sakamoto, and M. Otsuka, "Analysis of granulation mechanism in a high-shear wet granulation method using near-infrared spectroscopy and stirring power consumption," *Colloid Polym Sci*, vol. 298, no. 8, pp. 977–987, Aug. 2020, doi: 10.1007/S00396-020-04655-Y/FIGURES/8.
- [35] A. Gavan *et al.*, "Fluidised bed granulation of two APIs: QbD approach and development of a NIR in-line monitoring method," *Asian J Pharm Sci*, vol. 15, no. 4, pp. 506–517, Jul. 2020, doi: 10.1016/J.AJPS.2019.03.003.

- [36] Y. Roggo *et al.*, “Continuous manufacturing process monitoring of pharmaceutical solid dosage form: A case study,” *J Pharm Biomed Anal*, vol. 179, p. 112971, Feb. 2020, doi: 10.1016/J.JPBA.2019.112971.
- [37] M. Fonteyne *et al.*, “Moisture and drug solid-state monitoring during a continuous drying process using empirical and mass balance models,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 87, no. 3, pp. 616–628, Aug. 2014, doi: 10.1016/J.EJPB.2014.02.015.
- [38] S. Naik and B. Chaudhuri, “Quantifying Dry Milling in Pharmaceutical Processing: A Review on Experimental and Modeling Approaches,” *J Pharm Sci*, vol. 104, no. 8, pp. 2401–2413, Aug. 2015, doi: 10.1002/JPS.24512.
- [39] J. Radtke and P. Kleinebudde, “Real-time monitoring of multi-layered film coating processes using Raman spectroscopy,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 153, pp. 43–51, Aug. 2020, doi: 10.1016/J.EJPB.2020.05.018.
- [40] K. B. Beć, J. Grabska, and C. W. Huck, “Near-Infrared Spectroscopy in Bio-Applications,” *Molecules 2020, Vol. 25, Page 2948*, vol. 25, no. 12, p. 2948, Jun. 2020, doi: 10.3390/MOLECULES25122948.
- [41] Y. Wu, Y. Jin, Y. Li, D. Sun, X. Liu, and Y. Chen, “NIR spectroscopy as a process analytical technology (PAT) tool for on-line and real-time monitoring of an extraction process,” *Vib Spectrosc*, vol. 58, pp. 109–118, Jan. 2012, doi: 10.1016/J.VIBSPEC.2011.10.006.
- [42] B. R. Kowalski, “Chemometrics: Views and Propositions,” *J Chem Inf Comput Sci*, vol. 15, no. 4, pp. 201–203, Nov. 1975, doi: 10.1021/CI60004A002/ASSET/CI60004A002.FP.PNG_V03.
- [43] S. Wold and M. Sjöström, “Chemometrics, present and future success,” *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, vol. 44, no. 1–2, pp. 3–14, Dec. 1998, doi: 10.1016/S0169-7439(98)00075-6.
- [44] S. Matero, F. van Den Berg, S. Poutiainen, J. Rantanen, and J. Pajander, “Towards Better Process Understanding: Chemometrics and Multivariate Measurements in Manufacturing of Solid Dosage Forms,” *J Pharm Sci*, vol. 102, no. 5, pp. 1385–1403, May 2013, doi: 10.1002/JPS.23472.

- [45] K. A. Kosanovich, K. S. Dahl, and M. J. Piovoso, "Improved Process Understanding Using Multiway Principal Component Analysis," *Ind Eng Chem Res*, vol. 35, no. 1, pp. 138–146, 1996, doi: 10.1021/IE9502594/ASSET/IMAGES/LARGE/IE9502594F00017.JPEG.
- [46] T. Kourti, J. Lee, and J. F. Macgregor, "Experiences with industrial applications of projection methods for multivariate statistical process control," *Comput Chem Eng*, vol. 20, no. SUPPL.1, pp. S745–S750, Jan. 1996, doi: 10.1016/0098-1354(96)00132-9.
- [47] I. Miletic, S. Quinn, M. Dudzic, V. Vaculik, and M. Champagne, "An industrial perspective on implementing on-line applications of multivariate statistics," *J Process Control*, vol. 14, no. 8, pp. 821–836, Dec. 2004, doi: 10.1016/J.PROCONT.2004.02.001.
- [48] V. V. Lopes and J. C. Menezes, "Inferential sensor design in the presence of missing data: a case study," *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, vol. 78, no. 1–2, pp. 1–10, Jul. 2005, doi: 10.1016/J.CHEMOLAB.2004.11.004.
- [49] S. Macho and M. S. Larrechi, "Near-infrared spectroscopy and multivariate calibration for the quantitative determination of certain properties in the petrochemical industry," *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 21, no. 12, pp. 799–806, Dec. 2002, doi: 10.1016/S0165-9936(02)01202-5.
- [50] A. Serra, M. Fratello, V. Fortino, G. Raiconi, R. Tagliaferri, and D. Greco, "MVDA: A multi-view genomic data integration methodology," *BMC Bioinformatics*, vol. 16, no. 1, pp. 1–13, Aug. 2015, doi: 10.1186/S12859-015-0680-3/TABLES/4.
- [51] H. Yu, J. F. MacGregor, G. Haarsma, and W. Bourg, "Digital imaging for online monitoring and control of industrial snack food processes," *Ind Eng Chem Res*, vol. 42, no. 13, pp. 3036–3044, Jun. 2003, doi: 10.1021/IE020941F/ASSET/IMAGES/LARGE/IE020941FF00015.JPEG.
- [52] C. Beckett, L. Eriksson, E. Johansson, and C. Wikström, "Multivariate Data Analysis (MVDA)," *Pharmaceutical Quality by Design: A Practical Approach*, pp. 201–225, Dec. 2017, doi: 10.1002/9781118895238.CH8.
- [53] T. Rajalahti and O. M. Kvalheim, "Multivariate data analysis in pharmaceuticals: A tutorial review," *Int J Pharm*, vol. 417, no. 1–2, pp. 280–290, Sep. 2011, doi: 10.1016/J.IJP Pharm.2011.02.019.

- [54] M. B. Lopes, J. C. Wolff, J. M. Bioucas-Dias, and M. A. T. Figueiredo, "Determination of the composition of counterfeit HeptodinTM tablets by near infrared chemical imaging and classical least squares estimation," *Anal Chim Acta*, vol. 641, no. 1–2, pp. 46–51, May 2009, doi: 10.1016/J.ACA.2009.03.034.
- [55] G. Wu, J. Liu, and X. Yue, "Prediction of drug-disease associations based on ensemble meta paths and singular value decomposition," *BMC Bioinformatics*, vol. 20, no. 3, pp. 1–13, Mar. 2019, doi: 10.1186/S12859-019-2644-5/TABLES/6.
- [56] K. H. Esbensen and P. Geladi, "2.02 - Principal Component Analysis: Concept, Geometrical Interpretation, Mathematical Background, Algorithms, History, Practice," *Comprehensive Chemometrics: Chemical and Biochemical Data Analysis, Second Edition: Four Volume Set*, vol. 2, pp. 3–15, Jan. 2020, doi: 10.1016/B978-0-444-64165-6.05002-3.
- [57] L. Zhang and S. Garcia-Munoz, "A comparison of different methods to estimate prediction uncertainty using Partial Least Squares (PLS): A practitioner's perspective," *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, vol. 97, no. 2, pp. 152–158, Jul. 2009, doi: 10.1016/J.CHEMOLAB.2009.03.007.
- [58] Alejandro. Olivieri, "Introduction to Multivariate Calibration : A Practical Approach," p. 309, 2024, Accessed: Oct. 09, 2024. [Online]. Available: https://books.google.com/books/about/Introduction_to_Multivariate_Calibration.html?hl=hu&id=YSwUEQAAQBAJ
- [59] Å. Rinnan *et al.*, "Data Pre-Processing SEE PROFILE Data Pre-processing," 2009, doi: 10.1016/B978-0-12-374136-3.00002-X.
- [60] L. Nørgaard, A. Saudland, J. Wagner, J. P. Nielsen, L. Munck, and S. B. Engelsen, "Interval Partial Least-Squares Regression (iPLS): A Comparative Chemometric Study with an Example from Near-Infrared Spectroscopy," <http://dx.doi.org/10.1366/0003702001949500>, vol. 54, no. 3, pp. 413–419, Mar. 2000, doi: 10.1366/0003702001949500.
- [61] R. L.-J. of Chemometrics and undefined 2000, "Application of genetic algorithm–PLS for feature selection in spectral data sets," *Wiley Online Library*, 2000, Accessed: Sep. 17, 2024. [Online]. Available:

[https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/1099-128X\(200009/12\)14:5/6%3C643::AID-CEM621%3E3.0.CO;2-E](https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/1099-128X(200009/12)14:5/6%3C643::AID-CEM621%3E3.0.CO;2-E)

- [62] “Analytical Method Development and Validation,” *Analytical Method Development and Validation*, Oct. 2018, doi: 10.1201/9781315275161.
- [63] R. J. Rainer, M. Mayr, J. Himmelbauer, and R. Nikzad-Langerodi, “Opening the black-box of Neighbor Embeddings with Hotelling’s T2 statistic and Q-residuals,” *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, vol. 238, p. 104840, Jul. 2023, doi: 10.1016/J.CHEMOLAB.2023.104840.
- [64] K. A. Ali, S. Mohin, P. Mondal, S. Goswami, S. Ghosh, and S. Choudhuri, “Influence of artificial intelligence in modern pharmaceutical formulation and drug development,” *Future Journal of Pharmaceutical Sciences 2024 10:1*, vol. 10, no. 1, pp. 1–15, Mar. 2024, doi: 10.1186/S43094-024-00625-1.
- [65] C. Selvaraj, I. Chandra, and S. K. Singh, “Artificial intelligence and machine learning approaches for drug design: challenges and opportunities for the pharmaceutical industries,” *Molecular Diversity 2021 26:3*, vol. 26, no. 3, pp. 1893–1913, Oct. 2021, doi: 10.1007/S11030-021-10326-Z.
- [66] B. Nagy, D. L. Galata, A. Farkas, and Z. K. Nagy, “Application of Artificial Neural Networks in the Process Analytical Technology of Pharmaceutical Manufacturing—a Review,” *The AAPS Journal 2022 24:4*, vol. 24, no. 4, pp. 1–18, Jun. 2022, doi: 10.1208/S12248-022-00706-0.
- [67] R. Kumar, R. K. Aggarwal, and J. D. Sharma, “Comparison of regression and artificial neural network models for estimation of global solar radiations,” *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, vol. 52, pp. 1294–1299, Dec. 2015, doi: 10.1016/J.RSER.2015.08.021.
- [68] R. Winiczenko, K. Górnicki, A. Kaleta, and M. Janaszek-Mańkowska, “Optimisation of ANN topology for predicting the rehydrated apple cubes colour change using RSM and GA,” *Neural Comput Appl*, vol. 30, no. 6, pp. 1795–1809, Sep. 2018, doi: 10.1007/S00521-016-2801-Y/FIGURES/11.
- [69] N. Zhang, S. L. Shen, A. Zhou, and Y. S. Xu, “Investigation on Performance of Neural Networks Using Quadratic Relative Error Cost Function,” *IEEE Access*, vol. 7, pp. 106642–106652, 2019, doi: 10.1109/ACCESS.2019.2930520.

- [70] J. Rehrl *et al.*, “Control of three different continuous pharmaceutical manufacturing processes: Use of soft sensors,” *Int J Pharm*, vol. 543, no. 1–2, pp. 60–72, May 2018, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2018.03.027.
- [71] W. C. Wong, E. Chee, J. Li, and X. Wang, “Recurrent Neural Network-Based Model Predictive Control for Continuous Pharmaceutical Manufacturing,” *Mathematics 2018*, Vol. 6, Page 242, vol. 6, no. 11, p. 242, Nov. 2018, doi: 10.3390/MATH6110242.
- [72] S. Kumar and C. R. S. Kumar, “Deep Learning based Target detection and Recognition using YOLO V5 algorithms from UAVs surveillance feeds,” *2023 International Conference for Advancement in Technology, ICONAT 2023*, 2023, doi: 10.1109/ICONAT57137.2023.10080677.
- [73] T. Teja, M. Sekar, T. Pallavi, ... S. M.-J. of Y., and undefined 2022, “Role of Artificial Neural Networks in Pharmaceutical Sciences.,” *jyoungpharm.org*, doi: 10.5530/jyp.2022.14.2.
- [74] M. Gyürkés, K. Tacsí, H. Pataki, and A. Farkas, “Residence Time Distribution-Based Smith Predictor: an Advanced Feedback Control for Dead Time–Dominated Continuous Powder Blending Process,” *J Pharm Innov*, vol. 18, no. 3, pp. 1381–1394, Sep. 2023, doi: 10.1007/S12247-023-09728-3/FIGURES/13.
- [75] A. Domokos *et al.*, “Combination of PAT and mechanistic modeling tools in a fully continuous powder to granule line: Rapid and deep process understanding,” *Powder Technol*, vol. 388, pp. 70–81, Aug. 2021, doi: 10.1016/J.POWTEC.2021.04.059.
- [76] B. Nagy *et al.*, “Application of artificial neural networks for Process Analytical Technology-based dissolution testing,” *Int J Pharm*, vol. 567, p. 118464, Aug. 2019, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2019.118464.

8 FÜGGELEK

14. táblázat: ANN1 modell tanító adatmátrixa

Szárító levegő átlagos térfogatára ma az 1-4. zónában (l/perc)	Szárító levegő átlagos hőmérséklete az 1-3. zónában (°C)	Kiindulási porkeverék tömegárama (kg/h)	L/S (-)	Granuláló fordulatszáma (rpm)	Szárító levegő átlagos hőmérséklete a 4. zónában (°C)	Granuláló hőmérséklete a 4. zónában (°C)	Granuláló hőmérséklete a 3. zónában (°C)	Granuláló hőmérséklete a 2. zónában (°C)	Granuláló hőmérséklete az 1. zónában (°C)	Örlő típusa *	Szitabetét átmérője (mm)	Granulátumok nedvességtartalma (%)
30,00	60,00	3,0	0,10	600	28,97	25	25	25	25	1	0,8	5,139
30,00	60,00	3,0	0,10	600	28,97	25	25	25	25	1	0,8	5,429
30,00	60,00	3,0	0,12	600	28,97	25	25	25	25	1	0,8	5,664
30,00	60,00	3,0	0,14	600	28,97	25	25	25	25	1	0,8	7,147
30,00	60,00	2,0	0,10	400	28,97	25	25	25	25	1	0,8	4,319
30,00	60,00	2,0	0,14	400	28,97	25	25	25	25	1	0,8	5,893
30,00	60,00	2,0	0,16	400	28,97	25	25	25	25	1	0,8	7,996
30,00	60,00	2,0	0,08	400	28,97	25	25	25	25	1	0,8	2,744
30,00	60,00	2,0	0,06	400	28,97	25	25	25	25	1	0,8	1,737
30,00	60,00	2,0	0,14	400	28,97	25	25	25	25	1	0,8	5,569
30,00	60,00	1,0	0,12	100	28,97	25	25	25	25	1	0,8	2,730
30,00	50,00	2,0	0,12	200	28,97	25	25	25	25	1	0,8	7,240
30,00	50,00	3,0	0,12	600	28,97	25	25	25	25	1	0,8	6,170
90,00	110,00	3,0	0,12	600	37,20	25	25	25	25	1	0,8	1,560
37,00	60,00	1,0	0,12	200	28,85	25	25	25	25	1	0,8	0,710
25,00	40,00	2,0	0,12	200	27,13	25	25	25	25	1	1,5	6,557
30,00	60,00	2,0	0,12	200	28,97	25	25	25	25	1	1,5	6,001
50,00	80,00	2,0	0,12	200	29,60	25	25	25	25	1	1,5	3,823
80,00	80,00	2,0	0,12	200	35,02	25	25	25	25	1	1,5	2,001
80,00	100,00	2,0	0,12	200	35,02	25	25	25	25	1	1,5	1,090
100,00	100,00	2,0	0,12	200	37,89	25	25	25	25	1	1,5	1,092
100,00	120,00	2,0	0,12	200	37,89	25	25	25	25	1	1,5	0,677
120,00	120,00	2,0	0,12	200	37,89	25	25	25	25	1	1,5	0,782
25,00	40,00	1,0	0,12	200	27,13	33	33	33	33	2	2	4,869
25,00	70,00	1,0	0,12	200	27,13	37	37	37	37	2	2	4,167
50,00	140,00	1,0	0,12	200	29,60	42	42	42	42	2	2	1,783
40,00	120,00	3,0	0,12	300	29,27	27	27	27	27	2	2	4,769
60,00	140,00	3,0	0,12	300	31,40	27	27	27	27	2	2	3,595
100,00	140,00	3,0	0,12	300	37,89	27	27	27	27	2	2	2,625
25,00	60,00	1,0	0,12	100	27,13	27	27	27	27	2	2	3,808
25,00	60,00	1,0	0,12	100	27,13	28	28	28	28	2	2	5,407
25,00	60,00	1,0	0,12	300	27,13	37	37	37	37	2	2	2,977
25,00	60,00	3,0	0,12	300	27,13	38	38	38	38	2	2	5,470
40,00	120,00	3,0	0,12	300	29,27	44	44	44	44	2	2	3,696
60,00	140,00	3,0	0,12	300	31,40	44	44	44	44	2	2	2,055
100,00	140,00	3,0	0,12	300	37,89	43	43	43	43	2	2	0,654
60,00	90,00	1,5	0,11	300	28,50	29	28	26	26	1	0,8	0,961
30,00	120,00	1,0	0,14	200	28,60	29	27	26	26	1	0,8	2,504
30,00	120,00	1,0	0,08	200	28,60	28	27	26	25	1	0,8	0,719
30,00	60,00	2,0	0,08	400	28,30	29	28	26	25	1	0,8	2,707

30,00	60,00	1,0	0,14	200	28,30	29	27	26	25	1	0,8	3,532
30,00	120,00	2,0	0,08	400	28,30	29	27	26	25	1	0,8	1,148
30,00	120,00	2,0	0,14	400	28,60	30	28	26	25	1	0,8	4,636
30,00	60,00	2,0	0,14	400	28,40	31	28	26	25	1	0,8	7,013
30,00	60,00	1,0	0,08	200	28,50	29	27	25	25	1	0,8	1,606
60,00	90,00	1,5	0,11	300	30,90	29	27	25	25	1	0,8	1,112
90,00	120,00	1,0	0,14	200	35,20	27	26	25	25	1	0,8	0,474
90,00	60,00	2,0	0,08	400	35,30	29	27	25	25	1	0,8	0,371
90,00	60,00	1,0	0,08	200	35,90	27	26	25	25	1	0,8	0,000
90,00	60,00	1,0	0,14	200	36,60	27	26	25	25	1	0,8	0,589
90,00	120,00	1,0	0,08	200	38,20	26	25	25	25	1	0,8	0,000
90,00	120,00	2,0	0,08	400	39,10	29	27	25	25	1	0,8	0,010
90,00	120,00	2,0	0,14	400	39,30	30	28	26	25	1	0,8	0,531
90,00	60,00	2,0	0,14	400	38,00	31	28	26	25	1	0,8	0,895
60,00	90,00	1,5	0,11	300	34,80	29	27	26	25	1	0,8	0,793
30,00	60,00	2,0	0,08	400	28,80	28	28	27	27	1	0,8	2,504
30,00	120,00	1,0	0,08	200	28,70	27	27	26	26	1	0,8	0,672
30,00	120,00	1,0	0,14	200	28,70	28	27	26	26	1	0,8	2,649
30,00	60,00	1,0	0,08	200	28,60	27	26	25	25	1	0,8	1,402
30,00	120,00	2,0	0,14	400	28,80	30	28	26	26	1	0,8	5,815
30,00	60,00	1,0	0,14	200	28,70	28	26	25	25	1	0,8	4,689
40,00	90,00	1,5	0,11	300	27,20	29	27	27	30	1	0,8	2,000
50,00	120,00	1,0	0,14	200	28,10	29	27	27	29	1	0,8	1,730
50,00	60,00	2,0	0,08	400	28,10	29	27	27	29	1	0,8	2,080
50,00	60,00	1,0	0,08	200	28,30	29	26	27	29	1	0,8	1,150
50,00	60,00	1,0	0,14	200	28,80	28	26	27	30	1	0,8	3,020
50,00	120,00	1,0	0,08	200	29,60	27	26	27	30	1	0,8	0,750
50,00	120,00	2,0	0,08	400	30,00	28	27	27	30	1	0,8	0,720
50,00	120,00	2,0	0,14	400	30,20	31	28	27	30	1	0,8	2,820
50,00	60,00	2,0	0,14	400	29,90	31	28	27	30	1	0,8	4,550
40,00	90,00	1,5	0,11	300	29,90	30	28	27	30	1	0,8	1,810
30,00	60,00	2,0	0,08	400	28,80	28	26	27	31	1	0,8	2,300
30,00	120,00	1,0	0,08	200	28,90	26	25	27	31	1	0,8	0,960
30,00	120,00	1,0	0,14	200	28,80	27	26	27	31	1	0,8	2,240
30,00	60,00	1,0	0,08	200	28,60	27	25	27	31	1	0,8	1,650
30,00	120,00	2,0	0,14	400	28,70	31	28	26	25	1	0,8	3,210
30,00	60,00	1,0	0,14	200	28,50	29	27	26	25	1	0,8	3,460
30,00	60,00	2,0	0,14	400	28,40	31	28	26	25	1	0,8	5,490
30,00	120,00	2,0	0,08	400	28,60	30	28	26	26	1	0,8	1,650
40,00	90,00	1,5	0,11	300	28,80	30	28	26	25	1	0,8	1,880
50,00	120,00	1,0	0,08	200	29,90	28	26	25	25	1	0,8	1,090
50,00	120,00	2,0	0,14	400	30,30	31	28	26	25	1	0,8	2,910
50,00	60,00	2,0	0,14	400	30,00	32	29	26	26	1	0,8	4,410
50,00	120,00	1,0	0,14	200	30,60	30	28	26	25	1	0,8	1,570
50,00	120,00	2,0	0,08	400	30,80	30	28	26	26	1	0,8	1,030
50,00	60,00	1,0	0,08	200	30,50	28	27	25	25	1	0,8	1,060

50,00	60,00	2,0	0,08	400	30,50	29	27	26	26	1	0,8	1,360
50,00	60,00	1,0	0,14	200	30,60	28	27	25	25	1	0,8	1,860
40,00	90,00	1,5	0,11	300	30,60	29	27	26	26	1	0,8	1,770
30,00	120,00	1,0	0,14	200	29,70	28	27	25	25	1	0,8	2,090
30,00	120,00	1,0	0,08	200	29,70	27	26	25	25	1	0,8	1,230
30,00	60,00	2,0	0,08	400	29,50	28	27	25	25	1	0,8	2,240
30,00	60,00	1,0	0,14	200	29,40	28	27	25	25	1	0,8	2,420
30,00	120,00	2,0	0,08	400	29,50	29	27	25	26	1	0,8	1,830
30,00	120,00	2,0	0,14	400	29,40	31	29	26	26	1	0,8	2,490
30,00	60,00	2,0	0,14	400	29,10	31	29	27	26	1	0,8	5,210
30,00	60,00	1,0	0,08	200	29,10	30	28	26	26	1	0,8	1,630
40,00	90,00	1,5	0,11	300	27,50	31	28	25	24	1	0,8	2,050
70,00	120,00	1,0	0,14	200	30,20	27	26	24	24	1	0,8	0,760
70,00	60,00	2,0	0,08	400	30,20	26	25	24	24	1	0,8	0,990
70,00	60,00	1,0	0,08	200	30,90	24	24	23	24	1	0,8	0,560
70,00	60,00	1,0	0,14	200	31,10	24	24	23	24	1	0,8	0,720
70,00	120,00	1,0	0,08	200	32,40	25	24	23	24	1	0,8	0,310
70,00	120,00	2,0	0,08	400	32,80	25	24	24	24	1	0,8	0,440
70,00	120,00	2,0	0,14	400	33,10	28	27	25	24	1	0,8	1,280
70,00	60,00	2,0	0,14	400	32,50	30	28	25	24	1	0,8	3,630
40,00	90,00	1,5	0,11	300	30,40	29	29	26	25	1	0,8	1,750
40,00	90,00	1,5	0,11	300	29,90	29	29	27	25	1	0,8	1,740

*1: oszcillációs, 2: kónikus

15. táblázat: ANN2 modell tanító adatmátrixa

Szárító levegő átlagos térfogat árama az 1-4. zónába n (l/perc)	Szárító levegő átlagos hőmérs éklete az 1-3. zónába n (°C)	Kiind ulási porke verék tömeg áram a (kg/h)	L/S (-)	Granu láló fordul atszám (rpm)	Szárító levegő átlagos hőmérs éklete a 4. zónába n (°C)	Granul áló hőmérs éklete a 4. zónába n (°C)	Granul áló hőmérs éklete a 3. zónába n (°C)	Granul áló hőmérs éklete a 2. zónába n (°C)	Granul áló hőmérs éklete az 1. zónába n (°C)	Órl ő típu sa*	Szita betét átmé rője (mm)	Tartóz kodási idő (s)	Granulátu mok nedvesség tartalma (%)
30,00	60,00	3,0	0,10	600	28,97	25	25	25	25	1	0,8	120	5,139
30,00	60,00	3,0	0,10	600	28,97	25	25	25	25	1	0,8	120	5,429
30,00	60,00	3,0	0,12	600	28,97	25	25	25	25	1	0,8	120	5,664
30,00	60,00	3,0	0,14	600	28,97	25	25	25	25	1	0,8	120	7,147
30,00	60,00	2,0	0,10	400	28,97	25	25	25	25	1	0,8	120	4,319
30,00	60,00	2,0	0,14	400	28,97	25	25	25	25	1	0,8	120	5,893
30,00	60,00	2,0	0,16	400	28,97	25	25	25	25	1	0,8	120	7,996
30,00	60,00	2,0	0,08	400	28,97	25	25	25	25	1	0,8	120	2,744
30,00	60,00	2,0	0,06	400	28,97	25	25	25	25	1	0,8	120	1,737
30,00	60,00	2,0	0,14	400	28,97	25	25	25	25	1	0,8	120	5,569
30,00	60,00	1,0	0,12	100	28,97	25	25	25	25	1	0,8	120	2,730
30,00	50,00	2,0	0,12	200	28,97	25	25	25	25	1	0,8	120	7,240
30,00	50,00	3,0	0,12	600	28,97	25	25	25	25	1	0,8	120	6,170
90,00	110,0	3,0	0,12	600	37,20	25	25	25	25	1	0,8	120	1,560
37,00	60,00	1,0	0,12	200	28,85	25	25	25	25	1	0,8	120	0,710
25,00	40,00	2,0	0,12	200	27,13	25	25	25	25	1	1,5	120	6,557

30,00	60,00	2,0	0,12	200	28,97	25	25	25	25	1	1,5	120	6,001
50,00	80,00	2,0	0,12	200	29,60	25	25	25	25	1	1,5	120	3,823
80,00	80,00	2,0	0,12	200	35,02	25	25	25	25	1	1,5	120	2,001
80,00	100,0	2,0	0,12	200	35,02	25	25	25	25	1	1,5	120	1,090
100,0	100,0	2,0	0,12	200	37,89	25	25	25	25	1	1,5	120	1,092
100,0	120,0	2,0	0,12	200	37,89	25	25	25	25	1	1,5	120	0,677
120,0	120,0	2,0	0,12	200	37,89	25	25	25	25	1	1,5	120	0,782
25,00	40,00	1,0	0,12	200	27,13	33	33	33	33	2	2	120	4,869
25,00	70,00	1,0	0,12	200	27,13	37	37	37	37	2	2	120	4,167
50,00	140,0	1,0	0,12	200	29,60	42	42	42	42	2	2	120	1,783
40,00	120,0	3,0	0,12	300	29,27	27	27	27	27	2	2	120	4,769
60,00	140,0	3,0	0,12	300	31,40	27	27	27	27	2	2	120	3,595
100,0	140,0	3,0	0,12	300	37,89	27	27	27	27	2	2	120	2,625
25,00	60,00	1,0	0,12	100	27,13	27	27	27	27	2	2	120	3,808
25,00	60,00	1,0	0,12	100	27,13	28	28	28	28	2	2	120	5,407
25,00	60,00	1,0	0,12	300	27,13	37	37	37	37	2	2	120	2,977
25,00	60,00	3,0	0,12	300	27,13	38	38	38	38	2	2	120	5,470
40,00	120,0	3,0	0,12	300	29,27	44	44	44	44	2	2	120	3,696
60,00	140,0	3,0	0,12	300	31,40	44	44	44	44	2	2	120	2,055
100,0	140,0	3,0	0,12	300	37,89	43	43	43	43	2	2	120	0,654
60,00	90,00	1,5	0,11	300	28,50	29	28	26	26	1	0,8	120	0,961
30,00	120,0	1,0	0,14	200	28,60	29	27	26	26	1	0,8	120	2,504
30,00	120,0	1,0	0,08	200	28,60	28	27	26	25	1	0,8	120	0,719
30,00	60,00	2,0	0,08	400	28,30	29	28	26	25	1	0,8	120	2,707
30,00	60,00	1,0	0,14	200	28,30	29	27	26	25	1	0,8	120	3,532
30,00	120,0	2,0	0,08	400	28,30	29	27	26	25	1	0,8	120	1,148
30,00	120,0	2,0	0,14	400	28,60	30	28	26	25	1	0,8	120	4,636
30,00	60,00	2,0	0,14	400	28,40	31	28	26	25	1	0,8	120	7,013
30,00	60,00	1,0	0,08	200	28,50	29	27	25	25	1	0,8	120	1,606
60,00	90,00	1,5	0,11	300	30,90	29	27	25	25	1	0,8	120	1,112
90,00	120,0	1,0	0,14	200	35,20	27	26	25	25	1	0,8	120	0,474
90,00	60,00	2,0	0,08	400	35,30	29	27	25	25	1	0,8	120	0,371
90,00	60,00	1,0	0,08	200	35,90	27	26	25	25	1	0,8	120	0,000
90,00	60,00	1,0	0,14	200	36,60	27	26	25	25	1	0,8	120	0,589
90,00	120,0	1,0	0,08	200	38,20	26	25	25	25	1	0,8	120	0,000
90,00	120,0	2,0	0,08	400	39,10	29	27	25	25	1	0,8	120	0,010
90,00	120,0	2,0	0,14	400	39,30	30	28	26	25	1	0,8	120	0,531
90,00	60,00	2,0	0,14	400	38,00	31	28	26	25	1	0,8	120	0,895
60,00	90,00	1,5	0,11	300	34,80	29	27	26	25	1	0,8	120	0,793
30,00	60,00	2,0	0,08	400	28,80	28	28	27	27	1	0,8	120	2,504
30,00	120,0	1,0	0,08	200	28,70	27	27	26	26	1	0,8	120	0,672
30,00	120,0	1,0	0,14	200	28,70	28	27	26	26	1	0,8	120	2,649
30,00	60,00	1,0	0,08	200	28,60	27	26	25	25	1	0,8	120	1,402
30,00	120,0	2,0	0,14	400	28,80	30	28	26	26	1	0,8	120	5,815
30,00	60,00	1,0	0,14	200	28,70	28	26	25	25	1	0,8	120	4,689
40,00	90,00	1,5	0,11	300	27,20	29	27	27	30	1	0,8	120	2,000

50,00	120,0	1,0	0,14	200	28,10	29	27	27	29	1	0,8	120	1,730
50,00	60,00	2,0	0,08	400	28,10	29	27	27	29	1	0,8	120	2,080
50,00	60,00	1,0	0,08	200	28,30	29	26	27	29	1	0,8	120	1,150
50,00	60,00	1,0	0,14	200	28,80	28	26	27	30	1	0,8	120	3,020
50,00	120,0	1,0	0,08	200	29,60	27	26	27	30	1	0,8	120	0,750
50,00	120,0	2,0	0,08	400	30,00	28	27	27	30	1	0,8	120	0,720
50,00	120,0	2,0	0,14	400	30,20	31	28	27	30	1	0,8	120	2,820
50,00	60,00	2,0	0,14	400	29,90	31	28	27	30	1	0,8	120	4,550
40,00	90,00	1,5	0,11	300	29,90	30	28	27	30	1	0,8	120	1,810
30,00	60,00	2,0	0,08	400	28,80	28	26	27	31	1	0,8	120	2,300
30,00	120,0	1,0	0,08	200	28,90	26	25	27	31	1	0,8	120	0,960
30,00	120,0	1,0	0,14	200	28,80	27	26	27	31	1	0,8	120	2,240
30,00	60,00	1,0	0,08	200	28,60	27	25	27	31	1	0,8	120	1,650
30,00	120,0	2,0	0,14	400	28,70	31	28	26	25	1	0,8	120	3,210
30,00	60,00	1,0	0,14	200	28,50	29	27	26	25	1	0,8	120	3,460
30,00	60,00	2,0	0,14	400	28,40	31	28	26	25	1	0,8	120	5,490
30,00	120,0	2,0	0,08	400	28,60	30	28	26	26	1	0,8	120	1,650
40,00	90,00	1,5	0,11	300	28,80	30	28	26	25	1	0,8	120	1,880
50,00	120,0	1,0	0,08	200	29,90	28	26	25	25	1	0,8	120	1,090
50,00	120,0	2,0	0,14	400	30,30	31	28	26	25	1	0,8	120	2,910
50,00	60,00	2,0	0,14	400	30,00	32	29	26	26	1	0,8	120	4,410
50,00	120,0	1,0	0,14	200	30,60	30	28	26	25	1	0,8	120	1,570
50,00	120,0	2,0	0,08	400	30,80	30	28	26	26	1	0,8	120	1,030
50,00	60,00	1,0	0,08	200	30,50	28	27	25	25	1	0,8	120	1,060
50,00	60,00	2,0	0,08	400	30,50	29	27	26	26	1	0,8	120	1,360
50,00	60,00	1,0	0,14	200	30,60	28	27	25	25	1	0,8	120	1,860
40,00	90,00	1,5	0,11	300	30,60	29	27	26	26	1	0,8	120	1,770
30,00	120,0	1,0	0,14	200	29,70	28	27	25	25	1	0,8	120	2,090
30,00	120,0	1,0	0,08	200	29,70	27	26	25	25	1	0,8	120	1,230
30,00	60,00	2,0	0,08	400	29,50	28	27	25	25	1	0,8	120	2,240
30,00	60,00	1,0	0,14	200	29,40	28	27	25	25	1	0,8	120	2,420
30,00	120,0	2,0	0,08	400	29,50	29	27	25	26	1	0,8	120	1,830
30,00	120,0	2,0	0,14	400	29,40	31	29	26	26	1	0,8	120	2,490
30,00	60,00	2,0	0,14	400	29,10	31	29	27	26	1	0,8	120	5,210
30,00	60,00	1,0	0,08	200	29,10	30	28	26	26	1	0,8	120	1,630
40,00	90,00	1,5	0,11	300	27,50	31	28	25	24	1	0,8	120	2,050
70,00	120,0	1,0	0,14	200	30,20	27	26	24	24	1	0,8	120	0,760
70,00	60,00	2,0	0,08	400	30,20	26	25	24	24	1	0,8	120	0,990
70,00	60,00	1,0	0,08	200	30,90	24	24	23	24	1	0,8	120	0,560
70,00	60,00	1,0	0,14	200	31,10	24	24	23	24	1	0,8	120	0,720
70,00	120,0	1,0	0,08	200	32,40	25	24	23	24	1	0,8	120	0,310
70,00	120,0	2,0	0,08	400	32,80	25	24	24	24	1	0,8	120	0,440
70,00	120,0	2,0	0,14	400	33,10	28	27	25	24	1	0,8	120	1,280
70,00	60,00	2,0	0,14	400	32,50	30	28	25	24	1	0,8	120	3,630
40,00	90,00	1,5	0,11	300	30,40	29	29	26	25	1	0,8	120	1,750
40,00	90,00	1,5	0,11	300	29,90	29	29	27	25	1	0,8	120	1,740

90,11	119,6	2,0	0,14	400	90,01	28	27	25	24	1	0,8	70	1,075
90,04	119,1	2,0	0,14	400	90,07	27	26	24	24	1	0,8	70	1,024
89,94	118,3	2,0	0,14	400	89,91	25	25	24	24	1	0,8	70	1,017
50,00	119,5	2,0	0,14	400	50,04	31	28	24	24	1	0,8	70	3,359
50,00	118,0	2,0	0,14	400	49,99	31	29	25	24	1	0,8	70	3,093
49,93	116,7	2,0	0,14	400	49,94	31	29	25	24	1	0,8	70	3,158
30,10	117,5	1,0	0,14	200	29,96	31	28	24	23	1	0,8	70	3,709
30,17	116,9	1,0	0,14	200	30,00	31	28	24	23	1	0,8	70	3,970
30,22	117,4	1,0	0,14	200	29,96	30	28	24	23	1	0,8	70	3,946
30,08	58,30	2,0	0,14	400	30,00	31	28	24	23	1	0,8	70	5,540
30,04	58,25	2,0	0,14	400	30,00	31	28	24	23	1	0,8	70	5,551
30,08	58,1	2,0	0,13	400	30,00	31	28	24	23	1	0,8	70	5,379
49,99	120,4	1,0	0,14	200	50,03	27	26	23	23	1	0,8	70	2,021
49,98	121,1	1,0	0,14	200	50,00	28	26	23	23	1	0,8	70	2,244
50,02	122,4	1,0	0,14	200	50,07	29	27	23	23	1	0,8	70	2,304
91,80	60,18	1,0	0,14	200	90,64	26	25	22	22	1	0,8	70	1,805
90,18	60,15	1,0	0,14	200	88,59	26	24	22	22	1	0,8	70	1,439
88,57	60,03	1,0	0,14	200	91,21	26	24	22	22	1	0,8	70	1,635

*1: oszcillációs, 2: kónikus

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Itt szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik nélkül ez a dolgozat nem jöhetett volna létre. Először is szeretném megköszönni konzulensemnek, Záhonyi Petrának, hogy szakértelmével és odaadásával, valamint jó tanácsaival segítette a kísérletek során mindennapjaimat. Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Nagy Zsombor Kristófnak, aki folyamatosan támogatott a munkám során. Nem utolsó sorban pedig szeretném megköszönni a FirePharma Kutatócsoport valamennyi tagjának a támogatását.