

Porkeverék komponensenkénti szemcseméret-eloszlásának meghatározása gépi látás és mesterséges intelligencia segítségével

OTDK dolgozat

Készítette: Kálnai Áron

Témavezető:

Dr. Galata Dorián László

Konzulens:

Ficzere Máté



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2024/2025

Rövidítésjegyzék

ANN	Mesterséges neurális háló (<i>Artificial Neural Network</i>)
API	Hatóanyag (<i>Active pharmaceutical ingredient</i>)
ASA	Acetil-szalicilsav (<i>Acetylsalicylic acid</i>)
CM	Folyamatos gyártás (<i>Continuous manufacturing</i>)
CNN	Konvolúciós neurális háló (<i>Convolutional Neural Network</i>)
COCO	Hétköznapi objektumok kontextusban (<i>Common Object in Context</i>)
CPP	Kritikus folyamat paraméterek (<i>Critical Process Parameters</i>)
CQA	Kritikus minőségi paraméterek (<i>Critical Quality Attributes</i>)
DIA	Dinamikus képanalízis (<i>Dynamic Image Analysis</i>)
FBRM	Fókuszált lézersugár reflexiós vizsgálat (<i>Focused Beam Reflectance Measurement</i>)
FDA	Egyesült Államok Élelmiszer-és Gyógyszerügyi Hivatala (<i>Food and Drug Administration</i>)
LD	Lézerdiffrakció (<i>Laser diffraction</i>)
PAT	Folyamatkövető-, és elemző technológiák (<i>Process Analytical Technology</i>)
SFV	Térbeli szűrős sebességmérés (<i>Spatial filtering velocimetry</i>)
YOLO	Csak egyszer nézd (<i>You Only Look Once</i>)

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés.....	4
2.	Szakirodalmi összefoglaló	5
2.1.	Porkeverékek a gyógyszeriparban, porok szemcseméret-eloszlása	5
2.2.	Részecskeméret-analízis, minőségbiztosítás a gyógyszeriparban.....	6
2.3.	Folyamatkövető-, és elemző technológiák, gépi látás	7
2.4.	Gépi látás.....	10
2.5.	Neurális hálók, objektumfelismerés mesterséges intelligencia segítségével	12
2.6.	Célkitűzés	16
3.	Anyagok és módszerek	17
3.1.	A porkeverékek előállításához felhasznált anyagok	17
3.2.	A felhasznált eszközök és módszerek	19
3.2.1.	<i>Porkeverékek létrehozása</i>	<i>19</i>
3.2.2.	<i>Mérési elrendezés, referenciamódszerhez használt eszközök</i>	<i>19</i>
3.2.3.	<i>A mesterséges intelligencia tanítása, képek kiértékelése</i>	<i>20</i>
4.	Eredmények és értékelésük	23
4.1.	Komponensek vizsgálata referencia módszerrel.....	23
4.2.	Valós időben rögzített felvételek értékelése, kapott eredmények összevetése a referenciamódszerrel.....	25
5.	Összefoglalás	30
6.	Köszönetnyilvánítás.....	31
7.	Irodalomjegyzék	32
8.	Ábrajegyzék	34

1. Bevezetés

A gyógyszeriparban az utóbbi években jelentős eltolódás figyelhető meg a hagyományos szakaszos gyártástól a folyamatos gyártási technológiák irányába. Ennek a változásnak legfőbb célja a fokozott biztonság és minőség-ellenőrzés. Ez az átmenet nagy figyelmet von magára és ennek keretein belül egyre nagyobb hangsúly kerül a különböző, gyógyszeriparban használt porok, valamint granulátumok vizsgálatára. Az újabban végzett fejlesztések során elsősorban az in-line vizsgálati módszerek élveznek prioritást, melyek segítségével valós idejű információk nyerhetők és a különböző folyamati paraméterek ellenőrzésének optimalizálásában is előrelépések érhetők el.

A gyógyszeriparban felhasznált porkeverékek szemcséinek két legfontosabb tulajdonsága a méretük és az alakjuk. Ezek a paraméterek kihatnak a készítmény feldolgozására, gyártására és a hatásosságára is, így az egyes komponensek tulajdonságainak ismerete és kontrollálása nagy jelentőséggel bír. Különösen fontos, hogy a porkeverékeket alkotó komponensek tulajdonságait külön-külön ismerjük, hiszen azok az adott készítményben betöltött eltérő funkciójukhoz hasonlóan más és más karakterisztikájúak.

Munkám célja egy olyan technológia kifejlesztése volt, mely gyógyszeripari porkeverékek teljes, valós idejű átvizsgálására használható és ami képes a porkeverékeket alkotó komponensek szemcséinek külön-külön történő vizsgálatára. Hipotézisem az volt, hogy egy gépi látáson, mesterséges intelligencián és képelemzésen alapuló rendszer képes lehet porkeverékek szemcséinek felismerésére, az egyes komponensek megkülönböztetésére és a komponensenkénti szemcseméret-eloszlás meghatározására.

Az objektumok (szemcsék) felismerését a YOLOv5 neurális hálóval, a felismert szemcsék méretének meghatározását pedig klasszikus képelemzéssel, egy saját készítésű Matlab algoritmus segítségével végeztem.

Végeredményben a fejlesztett módszer képes volt a porkeverékekről készített videókban található eltérő komponensek szemcséinek felismerésére és az egyes anyagokhoz tartozó szemcseméret-eloszlások meghatározására, melyhez a felismert részecskék minimális Feret-átmérőjét használta. Az in-line rendszerrel kapott eredményeket ismert nagyítású mikroszkóppal készített képek elemzésével validáltam. A két módszer eredményei minden esetben jó egyezést mutattak, így a fejlesztett technológia in-line alkalmazásban hatékonynak és pontosnak bizonyult. Ezt kihasználva a módszer beépíthető a gyártási folyamatokba, hatékonyabbá téve a valós idejű adatgyűjtést, ezáltal nagy előrelépést hozva a gyógyszeripari minőségbiztosításban.

2. Szakirodalmi összefoglaló

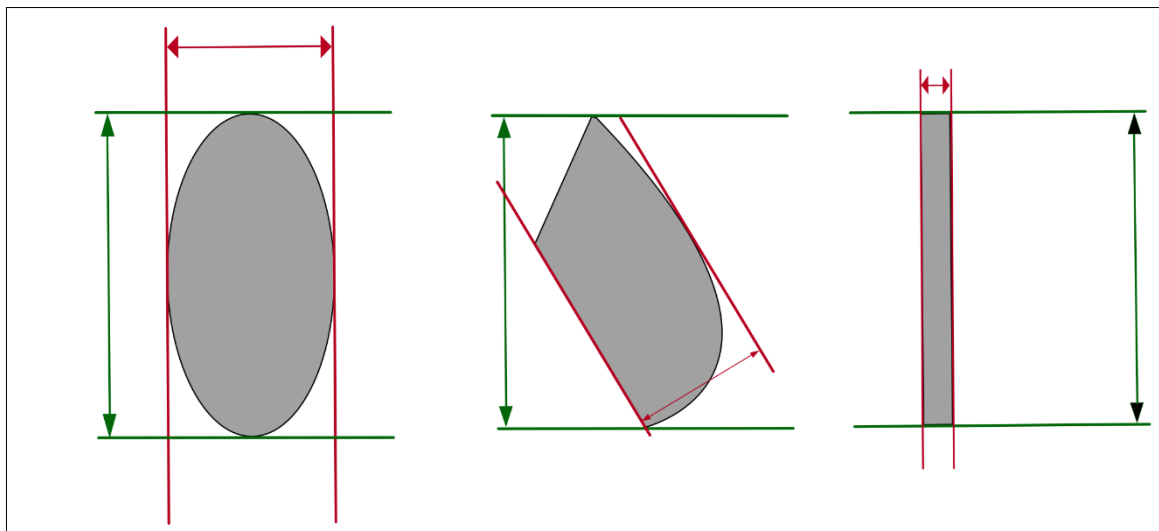
2.1. Porkeverékek a gyógyszeriparban, porok szemcseméret-eloszlása

A gyógyszeripari folyamatok során számos eltérő területen találkozhatunk porkeverékekkel. Tekintve, hogy a piacon megtalálható gyógyszerek nagyjából 70%-át a tabletták teszik ki, elmondható, hogy a tabletták gyártásában kulcsfontosságú adagolók, keverők, illetve tablettázógépek a gyógyszeriparban nagy jelentőséggel bírnak. Mivel ezeknek az egységeknek a működésében gyakran a porok viselkedéséből származó problémák lépnek fel, a porok tulajdonságainak és viselkedésének ismerete létfontosságú [1]. Ezenkívül a gyógyszeripari alapanyagok a nanokolloid mérettartománytól egészen a milliméteres nagyságú granulátumokig változatos méretben fordulhatnak elő különféle gyógyszeripari készítményekben. A részecskeméret- és alak befolyásolhatja a fizikai tulajdonságokat, a feldolgozhatóságot és a minőségi jellemzőket.

Hatásuk jelentős lehet a hatóanyag kioldódására nézve, ami főként a biofarmáciai osztályozási rendszer II. csoportjába tartozó anyagok (rossz oldhatóság, jó permeabilitás) esetében meghatározó, illetve szabályozott hatóanyagleadású készítmények esetében is befolyásolhatják a hatóanyagleadást. A részecskeméret és az alak változása, főként célzott hatóanyagleadású aeroszolok és különböző kolloid rendszerek esetében, az in vivo részecske-eloszlás és lerakódás, valamint az abszorpció foka és a kiürülési idő, egyéb készítmények esetében pedig a homogenitás és más fizikokémiai stabilitáshoz kapcsolódó tulajdonságok megváltozását eredményezheti. Nem utolsó sorban megemlítendő a folyási tulajdonságokra, porok keveredésére és szétválására, folyékony és félszilárd készítmények esetében a reológiai tulajdonságokra, illetve rágótablettákban és kenőcsökben található szilárd részecskék durvaságára gyakorolt hatásuk [2].

Ezekon kívül a már korábban említett feldolgozhatóságra gyakorolt hatás is jelentős, a feldolgozás szinte összes területén számolni kell a méret és alak hatásával, legyen az a keverés, a granulálás vagy a préselés. Ezek miatt a részecskeméret számos gyógyszeripari folyamatban a kritikus minőségi paraméterek (Critical Quality Attributes, CQA) közé tartozik [3], mely csoportba azokat a fizikai, kémiai, biológia és mikrobiológiai tulajdonságokat soroljuk, melyek a készítmény hatásosságát és biztonságosságát befolyásolják. A részecskeméret jellemzésére a porkeveréket alkotó részecskék valamely paraméterének (pl. ekvivalens körátmérő, Feret-átmérők) eloszlását használják. Az ekvivalens körátmérőt nem szabályos kör alakú objektumok jellemzésére használják. Ez megadja annak a körnek az átmérőjét, melynek területe megegyezik

a vizsgált objektum területével. A Feret-átmérő a felismert objektum két párhuzamos érintője közötti távolságot jelenti. Mivel egy objektumhoz számos párhuzamos érintő tartozhat, megkülönböztethetünk többek között minimális és maximális Feret-átmérőket. Eltérő alakú és méretű objektumok minimális és maximális Feret-átmérőjét mutatja be az 1. ábra.



1. ábra. Eltérő alakú és méretű szemcsék minimális (piros színnel jelölve) és maximális (zöld színnel jelölve) Feret-átmérője.

2.2. Részecskeméret-analízis, minőségbiztosítás a gyógyszeriparban

A részecskeméret-analízis célja kvantitatív információ gyűjtése a felhasznált anyagnak az átlagos szemcseméretéről, részecskeméret-eloszlásáról, illetve a szemcsék alakjáról. Ezek ismerete az állandó minőség fenntartása miatt rendkívül fontos.

Részecskeméret-analízis céljából hagyományosan különböző off-line módszereket, mint például szitaanalízist, lézerdiffrakciót vagy mikroszkópiát használnak. Ezek a módszerek azonban, bár megfelelő mintavétellel jó eredményt adhatnak, sokszor rendkívül időigényesek, képzett személyzetet igényelnek és nem alkalmasak valós idejű folyamatirányításra [3]. Mivel a részecskék mérete sokszor nem egy keskeny tartományba esik, hanem egy szélesebb eloszlást mutat, a szemcseméret-meghatározás egyik fontos része statisztikailag annak a meghatározása, hogy hány szemcsét kell megvizsgálni ahhoz, hogy kellően reprezentatív eredményt kapjunk a teljes porkeverékre nézve, de ne vegyen túl sok időt igénybe a képek elkészítése és kiértékelése. Ezenkívül megemlítendő, hogy a sok eltérő alakú szemcse (tűk, rudak, lemezek, ikerkristályok stb.) a korábban említett hagyományos méretmeghatározási módszerekkel kapott eredmények pontosságát is ronthatja [4].

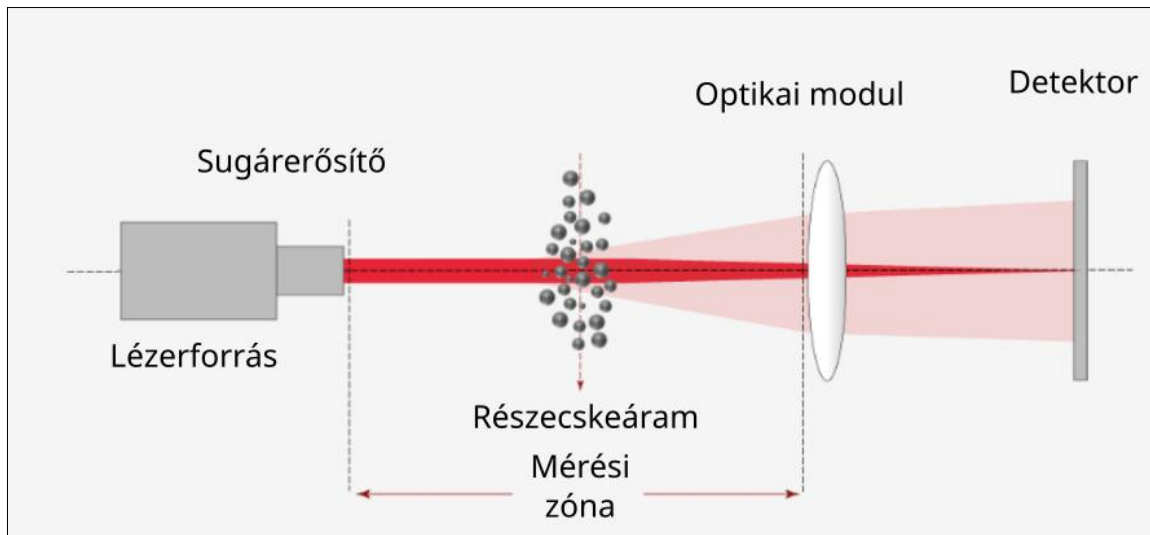
Az utóbbi időben egyre növekszik az érdeklődés a folyamatos gyártás (continuous manufacturing, CM) iránt, mely a termékminőség javulását, a költségek csökkenését és a hatékonyság növekedését vonhatná maga után. A CM-re történő átállás már számos iparágban megtörtént (ennek előnyei érezhetők is), továbbra is kivételt képez azonban a biotechnológiai ipar és gyógyszeripar [5]. A CM egy fontos részét képezi az in-line folyamatelemzés, mivel ennek segítségével valós idejű információkhoz juthatunk a CQA-król, melyeknek ismerete elősegítheti a minőségbiztosítást, illetve lehetővé teheti a kritikus folyamat paraméterek (Critical Process Parameters, CPP) valós idejű ellenőrzését. Az in-line folyamatelemzés azonban nem csak a folyamatos gyártásban, hanem a gyógyszeripart továbbra is túlnyomó többségben jellemző szakaszos technológiákra is alkalmazható.

2.3. Folyamatkövető-, és elemző technológiák, gépi látás

2004-ben az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (Food and Drug Administration, FDA) kiadta a folyamatkövető-, és elemző technológiákról (Process Analytical Technology, PAT) szóló útmutatását. Az ebben található definíció szerint a PAT egy olyan rendszer, amely a gyártás megtervezését, elemzését, valamint ellenőrzését szolgálja és a nyersanyagok, illetve a feldolgozásban lévő anyagok és folyamatok kritikus minőségi-, és teljesítményjellemzőinek mérésével biztosítja a végtermék minőségét [6]. Ez arra ösztönözte és ösztönzi mai napig a gyógyszergyártókat, hogy fejlesszék a gyártási és minőségbiztosítási folyamataikat. A PAT keretrendszer általánosan megfogalmazható célja olyan behatóan ismert folyamatok fejlesztése, melyek állandóan biztosítják a gyártási folyamat végén elvárt minőséget [7]. Ez nem csak a betegeket fenyegető kockázatok csökkentésében okozhatna előrelépést, de a hibás szarzsok számának visszaszorításával, az in-line minőség-ellenőrzés megvalósításával és a végtermék minőségébe vetett bizalom növelésével kisebb beruházási költségekhez is vezethetne [8]. Az in-line részecskeméret-meghatározás legfőbb módszerei az in-line lézerdiffrakció (LD), a térbeli szűrős sebességmérés (SFV), a fókuszált lézersugár reflexiós vizsgálat (FBRM) és a dinamikus képanalízis (Dynamic Image Analysis, DIA) [3].

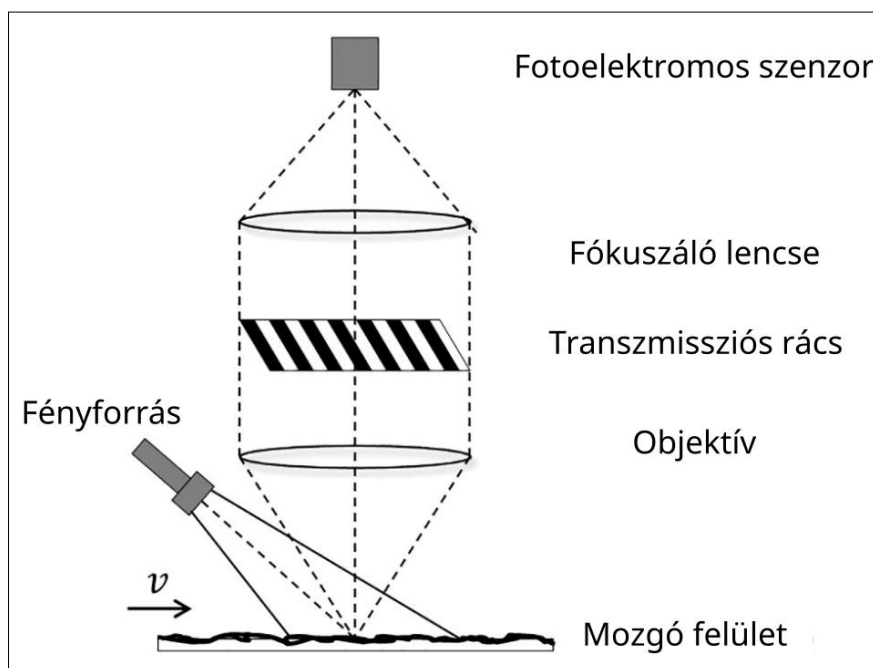
Az LD működési elve szerint egy monokromatikus lézersugár diszpergált részecskékről történő szóródását méri különböző, szögben elhelyezett detektorelemeken, melyből számítható a részecskeméret eloszlás. Fontos megemlíteni, hogy az LD a részecskéket minden esetben gömbnek tekinti, így a nem gömb alakú részecskék esetében a mért eredmény jelentősen függ a részecske alakjától és orientációjától [9]. Az LD-t főként off-line méretelemzésre használják

a gyógyszeriparban, e célból történő felhasználása rendkívül széleskörű, azonban egy gyakran felmerülő probléma vele kapcsolatban, hogy még két, egyébként azonos elven működő berendezés eredményeinek összehasonlítása sem minden esetben lehetséges [3], valamint hatékony in-line alkalmazására is csak kevés példa van. A lézerdiffrakciót mutatja be a 2. ábra.



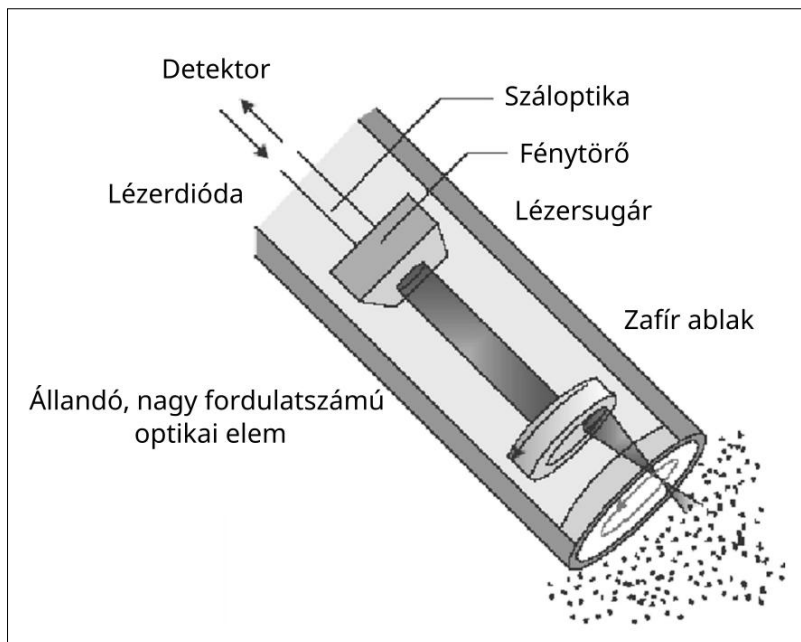
2. ábra. A lézerdiffrakció mérési elrendezése és részei (kép forrása: [10]).

Az SFV működési elve, hogy egy lézersugarat bocsát a részecskék áramára, majd a szórt fénymintákat elemzi, ahogy azok áthaladnak egy térbeli szűrőn. A gyártási technológiába könnyen beépíthető, azonban működtetéséhez és a reprezentatív mintavétel eléréséhez nagy odafigyelés, rendszeres takarítás vagy sűrített levegő alkalmazása szükséges [3]. Az SFV-t mutatja be a 3. ábra.



3. ábra. Az SFV mérési elrendezése és részei (kép forrása: [11]).

A működési elve alapján az FBRM a hosszirányú eloszlást méri, amely az idézett tanulmány [12] szerint korrelációt mutat a szitálási elemzés során nyert referencia részecskeméret adatokkal. Az FBRM mérési eredmények értelmezésének fő kihívása, hogy a mért hosszirányú eloszlások nem biztos, hogy közvetlenül korrelálnak a részecskemérettel [3]. Az FBRM mérési elrendezését és részeit mutatja be a 4. ábra.



4. ábra. Az FBRM mérési elrendezése és részei (kép forrása: [13]).

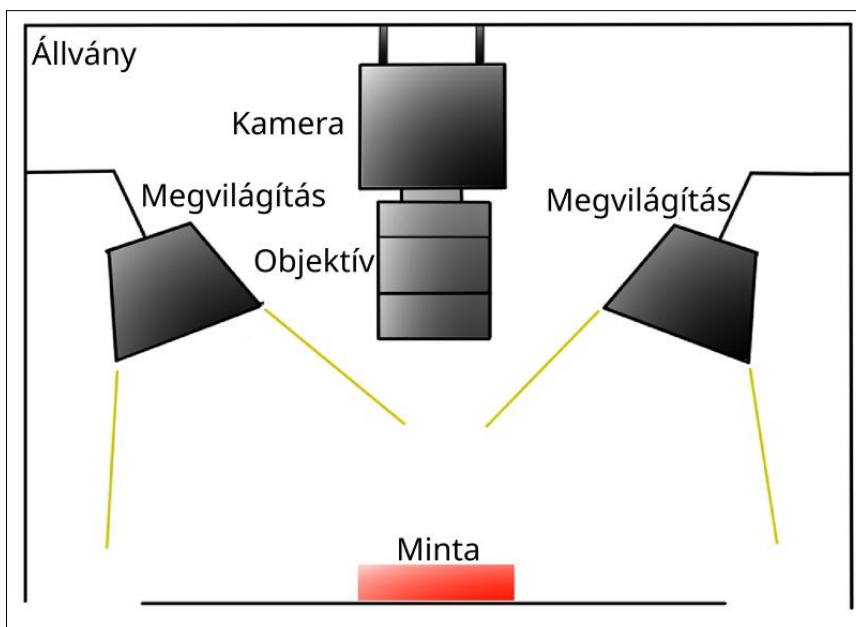
A DIA egy jól bevált off-line részecskeméret-elemző módszer a gyógyszeriparban, az utóbbi időben pedig a valós idejű részecskeméret-meghatározásban alkalmazott, in-line felhasználására is végeztek kutatásokat [14], [15]. A DIA legfőbb előnye, hogy információt nyújt az egyes részecskék alakjáról, mely rendkívüli fontosságú, ha változatos alakú szemcsék elemzését kívánjuk megvalósítani [15]. A DIA lényege, hogy a vizsgált porkeverék szemcséiről készítenek képeket az adott gyógyszeripari folyamat (pl. granulálás) során, majd ezeken bizonyos átalakításokat végeznek (binarizáció, zaj eltávolítása stb.) annak érdekében, hogy a vizsgált szemcsék jobban elkülöníthetők legyenek a háttértől, valamint határaik kontúrosabbak, élesebbek legyenek a paraméterek könnyebb és pontosabb meghatározásának érdekében. Ezt követően a kapott képeken vizsgálják a szemcsék átmérőjét egy általában erre a célra fejlesztett szoftver segítségével [14]. A DIA a felismert szemcsék paramétereinek és alaki jellemzőinek meghatározására jó hatékonysággal alkalmazható, azonban a minőségi megkülönböztetésre, ezáltal egy porkeverék eltérő komponenseinek külön-külön történő vizsgálatára nem alkalmas. Ezek a módszerek megfelelő beállításokkal üzemeltetve és azt feltételezve, hogy a mintavételezés minden esetben reprezentatív, jó eredményeket produkálhatnak [16], [17], [18].

Fontos megemlíteni, hogy a PAT szemlélete nem csak a gyógyszeriparban eddig alulreprezentált folyamatos, hanem az in-line folyamatkövetéshez hasonlóan, a jelenleg domináns szakaszos technológiákban is felhasználható [19].

2.4. Gépi látás

A különböző folyamatközi vizsgálatok, megfigyelések kivitelezéséhez egy egyszerű, de rendkívül hatékonynak bizonyult rendszer a gépi látás (machine vision). Jain és munkatársai a témában írt könyve szerint a gépi látás egy valós jelenetről gyűjt hasznos információt annak kétdimenziós vetülete alapján. Egy ipari gépi látás rendszer számos elemből épül fel, melyek együttes célja a gyűjtött információ reprodukálhatóságának biztosítása, ezek az elemek például a képeket elkészítő kamera, illetve a megvilágítást biztosító fényforrás [20].

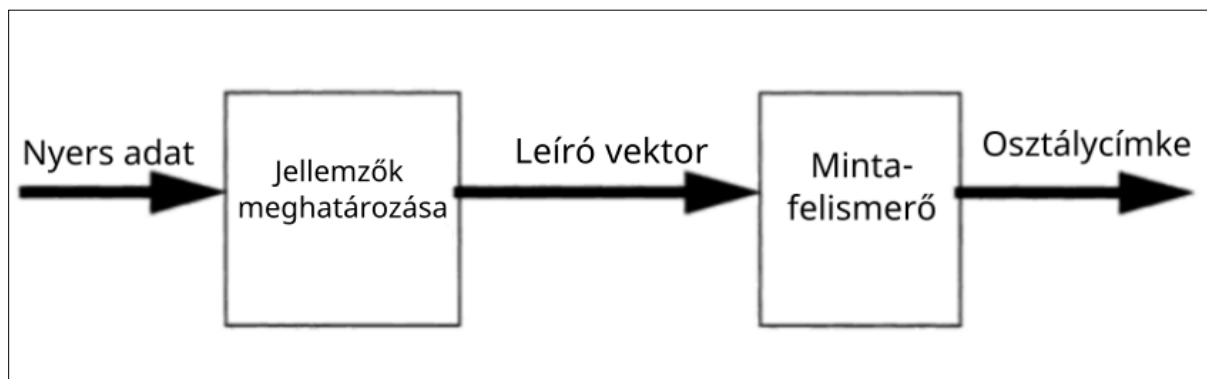
Preferenciától függően használható fekete-fehér vagy színes kamera, illetve a felbontásban és videók készítése esetén a másodpercenként rögzített képkockák számában is számos lehetőség áll a felhasználó rendelkezésére. A kamerához csatlakozó objektív szintén egy fontos eleme a berendezésnek [20]. A fényforrás esetében a legfontosabb a kibocsátott fény minőségbeli állandósága, erre főként a rendkívül szigorú gyógyszeripari sztenderdek miatt van szükség. A fényforrás megválasztásáról és az elrendezés jelentőségéről Martin és munkatársai írtak részleteiben [21]. A gépi látás rendszer elemeit és azok elrendezését mutatja be az 5. ábra.



5. ábra. A gépi látás rendszer elemei (kép forrása: [20]).

A használt rendszerben bármelyik elem kicserélése az eredmények változását, meghamisítását eredményezheti, ennek áthidalására matematikai módszerek dolgozhatók ki, melyekről

Ottavian és munkatársai két publikációban értekeztek [22], [23]. A gépi látás minden fajta alkalmazásának meg kell felelnie a GMP (Good Manufacturing Practice) sztenderdeknek [24]. A gépi látás felépítését tekintve két nagy részre osztható, a jellemzők meghatározására (measurement of features) és a mintafelismerésre, adatosztályozásra (pattern classification) [25]. Ezek megfelelő végrehajtása céljából elengedhetetlen, hogy a kamera egy számítógéppel álljon összeköttetésben, mely segítségével a mért paraméterek kiértékelése történik. Egy gépi látás rendszer általános felépítését mutatja be a 6. ábra.



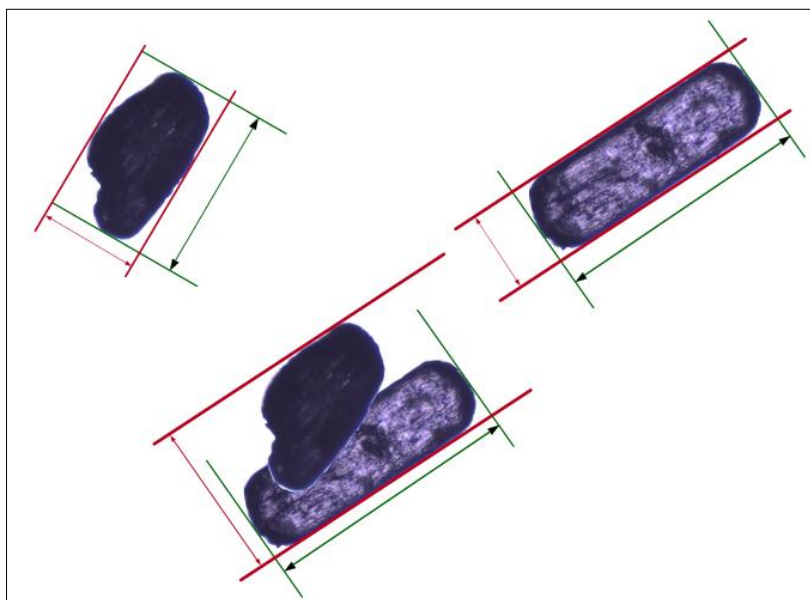
6. ábra. A gépi látás rendszer felépítése (kép forrása: [25]).

Attól függően, hogy milyen jelenetről készítjük el az információt tartalmazó képet, a technológia felhasználható az orvostudománytól kezdve a gleccserek olvadásának tanulmányozásáig bezárólag számos területen [26]. A gyógyszeriparban is számos kutatás született, melyben képelemzést alkalmaztak. Yu és munkatársai [27] gyógyszeripari segédanyagok alaki jellemzőit mérték képelemzés segítségével és a mért jellemzők felhasználásával próbálták előre jelezni a folyási tulajdonságokat. Witzleb és munkatársai [28] részecskék méretét és alakját határozták meg és ez utóbbi, valamint a részecskék szilárd lipid extrúzióban mutatott viselkedése közötti összefüggéseket vizsgálták. Ezeken túl végeztek még kutatásokat laktóz mintákon, melynek célja a különböző beszállítók közötti átjárhatóság egyszerűbb meghatározása volt [29], valamint granulátumokkal kapcsolatos vizsgálatokra is találhatunk példát [30].

A gépi látással nyert információk feldolgozásában a már korábban is említett mesterséges intelligenciával való kombinálás, valamint neurális hálók alkalmazása hozhat nagy előrelépést.

2.5. Neurális hálók, objektumfelismerés mesterséges intelligencia segítségével

A legtöbb szemcseméretet mérő in-line technológia és az eddig használt klasszikus képelemző algoritmusok számára a legnagyobb kihívást az egymást átfedő részecskék okozta zavarás jelenti, melyet a 7. ábra mutat be.



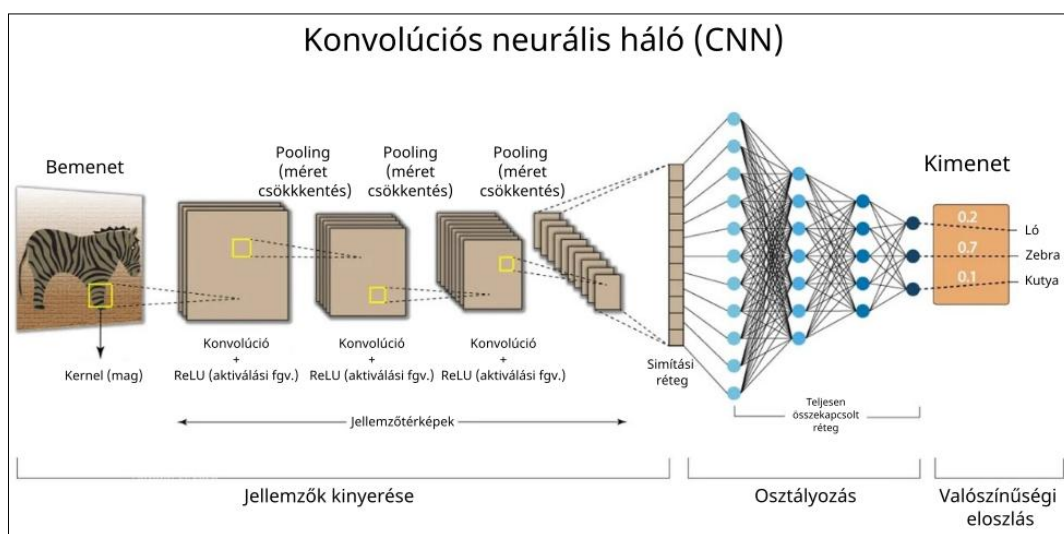
7. ábra. Két ASA szemcse minimális (piros színnel) és maximális (zöld színnel) Feret-átmérője, illetve a szemcsék átfedése esetén, a két szemcse egy objektumként való kezelése esetén mérhető Feret-átmérők

Egy pontos, megbízható és hatásos módszer a mesterséges intelligencia alapú képelemzés, ami egy robotus alternatív megközelítése lehet a részecskeméret-meghatározásnak, mely az átfedés okozta zavarást mély tanulási algoritmusokat felhasználva tudja kiküszöbölni. Amennyiben a mesterséges intelligencia képes rossz fényviszonyok és nem ideális körülmények között, segédberendezések (pl. atomizáló levegő) nélkül is megkülönböztetni a részecskéket, az a hatékonyságon túl a beruházási költségek csökkenését, illetve a mérési módszer szélesebb körű elterjedését is eredményezheti [3]. Az elmúlt években a gyógyszeripari folyamatok vizsgálatára kiválóan bizonyult, gépi látással kombinált mesterséges intelligencia alkalmazásában több területen is jelentős eredmények születtek [31].

A mesterséges neurális hálók (Artificial Neural Networks, ANN) olyan számítógépes adatfeldolgozó rendszerek, melyeket a biológiai idegrendszerek (elsősorban az emberi agy) működése ihletett. Az ANN-eket nagyszámú számítási csomópont (neuron) építi fel, melyek elosztott módon összefonódva dolgoznak annak érdekében, hogy közösen tanuljanak a bemenetből a végső kimenet optimalizálása érdekében. A konvolúciós neurális hálók (Convolutional Neural Networks, CNNs) a hagyományos ANN-ekkel analóg módon olyan

neuronokból állnak, melyek tanulással képesek önoptimalizálásra. Az egyetlen figyelemre méltó különbség köztük az, hogy a CNN-eket elsősorban a képeken belüli mintafelismerés területén alkalmazzák. Ennek oka, hogy a hagyományos ANN-ek általában nem rendelkeznek azzal a számítási komplexitással, ami ezeknek a bemeneti adatoknak a kezeléséhez szükséges lenne (különösen igaz ez színes képek esetében) [32].

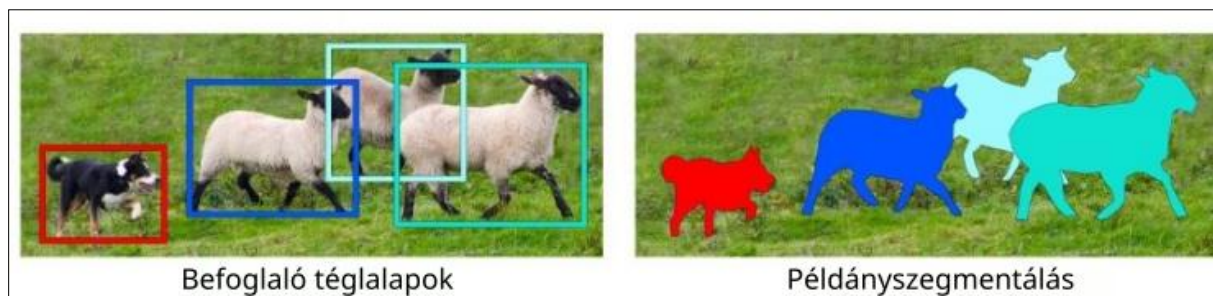
A CNN-ek működésének lényege, hogy a bemeneti információ először az úgynevezett bemeneti réteghez kerül, mely továbbítja azt a rejtett rétegekhez. A rejtett rétegek ezt követően az előző réteg döntései alapján mérlegelik, hogy egy-egy sztochasztikus (statisztikai valószínűségeen alapuló) változás hogyan rontja vagy javítja a végső kimenetet. Ezt a folyamatot nevezzük tanulásnak, míg, ha több rejtett réteg épül egymásra, mély tanulásról beszélünk [32]. A rétegekben található a konvolúciós szűrők, melyek feladata a feldolgozott képeken minták, geometriai elemek, egyes objektumrészletek keresése. Minél több rétegből áll a CNN, a mélyebb rétegekben annál komplexebbek a szűrők, annál bonyolultabb és specifikusabb elemeket, akár teljes objektumokat is képesek felismerni. A CNN-ek általános felépítését mutatja be az 8. ábra.



8. ábra. A CNN-ek általános felépítése (kép forrása: [33]).

Az utóbbi időben a rendelkezésre álló szoftverek és hardverek rohamos fejlődése nyomán a CNN-ek objektumfelismerési pontossága és sebessége is jelentősen javult. Annak a képességüknek köszönhetően, hogy már több típusú objektumot is képesek egy adott képen belül felismerni, számos területen alkalmazhatók váltak. Ma már akár emberi arcok azonosítására, beszédfelismerésre, egyes növény- és állatfajták megkülönböztetésére, de például egészségügyi céllal, rákos megbetegedések felismerésére is megfelelő hatékonysággal használhatók [34].

Ma már számos előtanított CNN elérhető, melyek változatos területeken használhatók. Előnyük, hogy azonnal rendelkezésre állnak, nem költségesek, ennek ellenére viszont jó teljesítményt nyújtanak [35]. Egy ilyen előtanított modell a YOLO (You Only Look Once), melyet először 2016-ban [36] mutattak be, mely nem egy egyszerű CNN, hanem képes az elemzett képeket végigpásztázni a CNN által felismerhető objektumokat keresve, így tulajdonképpen ez egy objektumkereső algoritmus. Ennek azóta számos továbbfejlesztett változata jelent meg, egy igen népszerű, széles körben használt a 2020-ban kiadott YOLOv5. A YOLO teljesítménye számos esetben meghaladja a más régió-alapú megközelítésen alapuló technológiákat, mivel ez egyetlen neurális hálót használ az eltérő objektumok felismerésére [37]. Ez a tulajdonsága nagy jelentőségű lehet nagyobb adatbázisok feldolgozása és valós idejű objektumfelismerés esetén. A YOLOv5-öt a Common Object in Context (COCO) adatkészleten tanították, mely egy átfogó adatbázis objektumfelismeréshez, szegmentációhoz, és címkézéshez. Ez az adatkészlet több, mint 200 000 megjelölt képet tartalmaz 80 különböző objektum osztállyal [35]. A YOLOv5 egy másik nagy előnye, hogy a korábbiakkal ellentétben a felismert objektumok köré nem csak befoglaló téglalapokat (bounding box) tud rajzolni, hanem képes példányszegmentálásra (instance segmentation), mely alkalmas objektumok körvonalának felismerésére, így szemcsék elemzésére, azok alaki jellemzőinek meghatározására nagy hatékonysággal alkalmazható. A befoglaló téglalapok módszerét és a példányszegmentálást hasonlítja össze egy konkrét példa segítségével a 9. ábra.



9. ábra. A befoglaló téglalapok (balra) és a példányszegmentálás (jobbra) közötti különbség bemutatása (kép forrása: [38]).

Az utóbbi években számos publikáció született a YOLOv5 széleskörű alkalmazhatóságát alátámasztva. Hatásosnak bizonyult például kukorica levélbetegségek azonosításában [39], acélfelületek hibáinak felismerésében [40], járművek felismerésében [35], tüdőben található csomó azonosítására [41] és volt már példa gyógyszeripari porkeverékek szemcséinek YOLOv5-tel történő vizsgálatára is [42]. Ez utóbbi kutatásban gépi látás és egy tanított YOLOv5 modellel mérték hatóanyag-tartalmat, illetve szemcseátmérő-eloszlást. A használt mérési elrendezésben egy futószalagon szállították a vizsgálandó porkeveréket, melyet alulról

világítottak meg, míg a képeket egy, a futószalag felett elhelyezett kamerával készítették. A tanított YOLOv5 modell a felismert részecskék köré úgynevezett befoglaló téglalapokat rajzolt. Ebből adódóan a kutatás keretein belül fejlesztett modell inkább volt alkalmas a szemcsék minőségi meghatározására, mint a különböző alaki jellemzők vizsgálatára. Az átmérő meghatározása során arra jutottak, hogy a befoglaló téglalapok segítségével kapott eloszlásgörbék csúcsainak helye és a referencia-módszerrel (lézerdiffrakció) kapott helyek között nem volt jelentős eltérés, azonban a az eloszlások jóval keskenyebbek voltak, mint a referencia módszer eredményeiből származók, illetve a fejlesztett módszer nem tudta felismerni a $100\text{ }\mu\text{m}$ -nél kisebb részecskéket [42]. A szakirodalom tanulmányozását követően azt állapítottam meg, hogy jelenleg nincs olyan módszer, mely képes nem destruktív módon, in-line meghatározni az akár átfedő szemcsék pontos paramétereit, mindezt egy többkomponensű rendszerben, az egyes komponensekre nézve külön-külön elvégezve.

2.6. Célkitűzés

Munkám célja egy olyan digitális kamerát és mesterséges intelligenciát alkalmazó technológia kifejlesztése, mely képes gyógyszeripari porkeverékek nagy mennyiségének valós idejű átvizsgálására, a keverékeket alkotó szemcsék átmérőjének pontos meghatározására. A szemcsék felismerését a nemrégiben kifejlesztett, nyílt forráskódú YOLOv5 algoritmussal kívánom végrehajtani, és célom egy olyan kód kifejlesztése is, ami a YOLO által szolgáltatott kimeneti adatokat feldolgozva kiszámítja a szemcsék méretét. A fejleszteni kívánt modell képes lenne az egyes szemcsék pontos alakjának felismerésére és nem jelentene neki gondot a 100 μm -nél kisebb átmérőjű szemcsék kezelése sem, így a teljes mérettartományt átfogó eredményt kaphatnék. Egy ilyen rendszer nagy jelentőségű lehetne, mert valós időben, nem destruktív módon és a jelenleg alkalmazott módszereknél egyszerűbben tudná elvégezni a szemcseméret-eloszlások meghatározását, ezzel energia-, és költséghatékonyabbá téve mind a szakaszos, mind pedig a folyamatos gyártási folyamatokat.

3. Anyagok és módszerek

3.1. A porkeverékek előállításához felhasznált anyagok

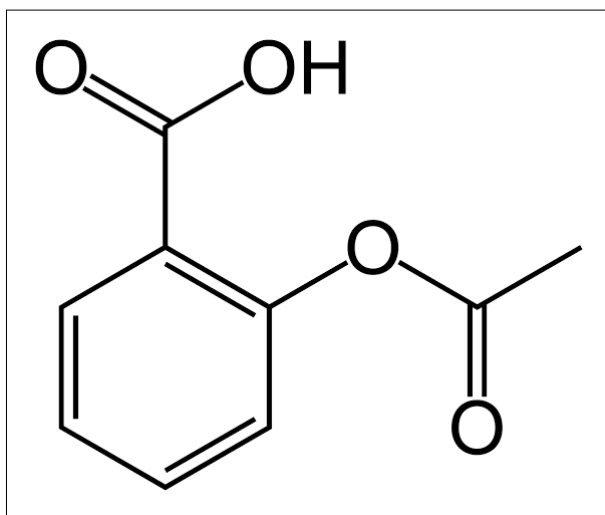
Acetil-szalicilsav (ASA)

Az acetil-szalicilsav (ASA) szagtalan, fehér színű, kristályos anyag, íze enyhén keserű. Szerkezetét tekintve egy olyan benzoesav, melyben a hidroxil-csoport melletti hidrogénatom egy acetoxi-csoportra van kicserélve. Az acetil-szalicilsav szerkezeti képlete a 10. ábrán látható. Felismerve fájdalomcsillapító hatását, már 4000 éve is vontak ki jótékony hatású szalicilátokat fűzfa kérgéből. A szalicilsav ipari gyártása az 1800-as években indult be, ennek módosított változatát, az acetil-szalicilsavat 1899-ben hozta forgalomba a Bayer gyógyszergyár Aspirin néven [43].

Az ASA egy nem-szteroid típusú gyulladáscsökkentő, nem-szelektív ciklogénáz inhibitor, illetve vérlemezke-aggregáció gátló hatása is van. Eltérő kutatások eredményei azt mutatták, hogy az aspirin hosszútávú használata csökkenti a különböző rákos megbetegedések kialakulásának kockázatát.

Az ASA számos formában kerülhet forgalomba, ezek lehetnek többek között rágótabletták, végbélkúpok és nyújtott hatóanyagleadású készítmények is [44].

Kísérleteim során Sigma-Aldrich gyártmányú ASA-t használtam.



10. ábra. Az acetil-szalicilsav szerkezeti képlete.

Dikalcium-foszfát/ kalcium-monohidrogén-foszfát (CaHPO₄)

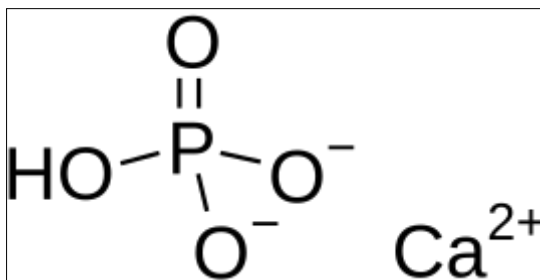
A dikalcium-foszfát, másnéven kalcium-monohidrogén-foszfát szagtalan, fehér színű por, a tablettá-és kapszulagyártásban felhasznált szervesetlen anyag. A gyógyszerkészítményekben két formáját használják, a kristályvízmentes anhidrátot, illetve a két kristályvizet tartalmazó dihidrát formát. A dihidrát előállítása egyszerűen foszforsav és kalcium-hidroxid reagáltatásával végbemenő semlegesítéses reakcióval történik, míg az anhidrát formát ennek 180°C-on történő dehidratálásával nyerik.

A dihidrát forma előnye jó folyási tulajdonsága és alacsony higroszkóposága, hátránya azonban, hogy a körülményektől függően vizet veszíthet, ezzel inhomogénné teheti, valamint destabilizálhatja a készítményt. Ezek miatt jó alternatívája lehet az anhidrát, mely esetében a vízvesztés veszélye nem áll fenn. Ennek a kristályvíz hiánya miatt nagyobb a porozitása, mely jobb préselhetőséget és gyorsabb bomlást is eredményez.

A dikalcium-foszfátnak jelentős a szerepe többek között az élelmiszeriparban, műtrágyák gyártásában, illetve a gyógyszeriparban is. Étrendkiegészítőkben foszfor-és kalciumforrásként használják, fogkrémekben is megtalálható fogerősítő hatása miatt, illetve gyógyszerkészítményekben különböző segédanyag funkciókat láthat el [45].

Kísérleteim során JRS Pharma gyártmányú dikalcium-foszfát anhidrátot használtam.

A 11. ábrán látható a CaHPO₄ szerkezeti képlete.



11. ábra. A CaHPO₄ szerkezeti képlete.

3.2. A felhasznált eszközök és módszerek

3.2.1. Porkeverékek létrehozása

A készített 100 g tömegű porkeverékek azonos mennyiségű, 80 g segédanyagot (CaHPO_4) tartalmaztak, melynek részecskemérete mindegyik keverék esetén azonos volt. A hatóanyagból (ASA) mindegyik keverék 20 g-ot tartalmazott, ennek szemcsemérete azonban minden minta esetében különböző volt, így megvizsgálhattam, hogy a fejlesztett technológia mennyire képes változatos szemcseméretű komponensek vizsgálatára. Az egyes porkeverékek komponenseinek szemcseméretét az 1. táblázatban foglaltam össze.

1. táblázat. A készített keverékeket alkotó komponensek névleges szemcsemérete.

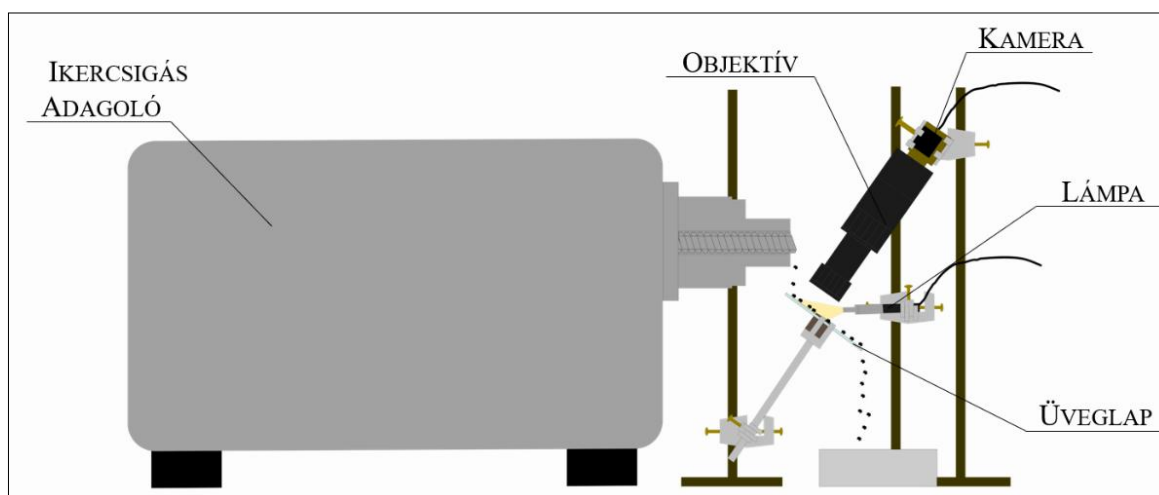
	ASA	CaHPO_4
1.	150-200 μm	>200 μm
2.	63-100 μm	>200 μm
3.	300-500 μm	>200 μm

A keverékekhez szükséges frakciókat szitálással nyertem a tiszta komponensekből. A CaHPO_4 esetén ez a 200 μm lyukátmérőjű szitán fentmaradt frakciót jelentette. Az ASA esetén a 63-100 μm -es frakciót a 100 μm lyukátmérőjű szitán átesett, de a 63 μm lyukátmérőjűn fentmaradt, a 150-200 μm -es frakciót a 200 μm lyukátmérőjű szitán átesett, de a 150 μm -esen fentmaradt, a 300-500 μm -es frakciót pedig az 500 μm -es lyukátmérőjű szitán átesett, a 300 μm -esen azonban fentmaradó szemcsék adták. A szitálás után a keverékeket 5 percig homogenizáltam a később tárolásukra is használt edényben.

3.2.2. Mérési elrendezés, referenciamódszerhez használt eszközök

A mérések végrehajtása során a porkeverékek adagolására egy ikercsigás adagolót használtam (Brabender Technologie, Duisburg, Germany), mely 5%-os beállítással üzemelt (ez 0,12 kg/h tömegáramnak felel meg). Ebből a porkeverékek egy 45°-os szögben beállított üveglapra estek, ezzel a beállítással azt értem el, hogy a szemcsék egy síkba essenek és az üveglapra merőlegesen állított színes 12 megapixeles Basler acA4112-30uc (Basler, Ahrenburg, Germany) kamera fókuszába kerüljenek. A kamera egy 1.0X-3.0X VariMagTL telecentrikus objektívvel (Edmund Optics, Barrington, New Jersey, USA) volt felszerelve. A porszemcsék

megvilágítása egy nagy fényerejű száloptikás LED fényforrással történt, melynek eredményeképp a készített képeken, illetve videókon a szemcsék elkülönültek a háttértől, így jól felismerhetővé váltak. Külön az 1. számú (az egyes komponenseket összemérhető mérettartományú szemcsékként tartalmazó) porkeverékről 812 képet készítettem 4096x3000 felbontásban, míg mindháromról egyenként 20 másodperces videókat 10 képkocka/másodperc beállítással. A mérési elrendezés a 12. ábrán látható.



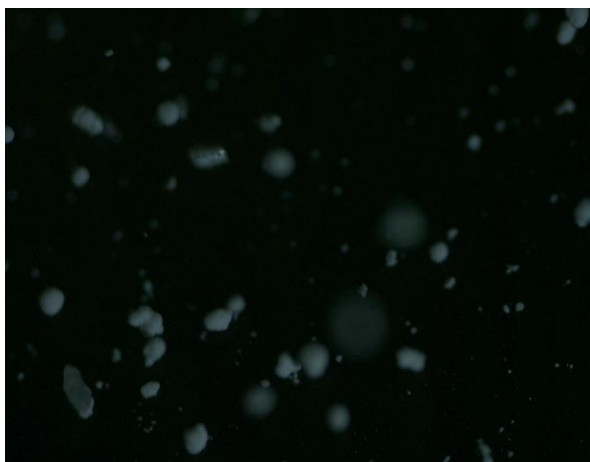
12. ábra. Az kísérletek kivitelezésére használt mérési elrendezés.

A referenciamódszerben használt képeket 4912x2762 felbontásban, egy Olympus BX40 (Shinjuku City, Tokyo, Japan) típusú mikroszkóppal készítettem, a 4x nagyítású objektívet használva.

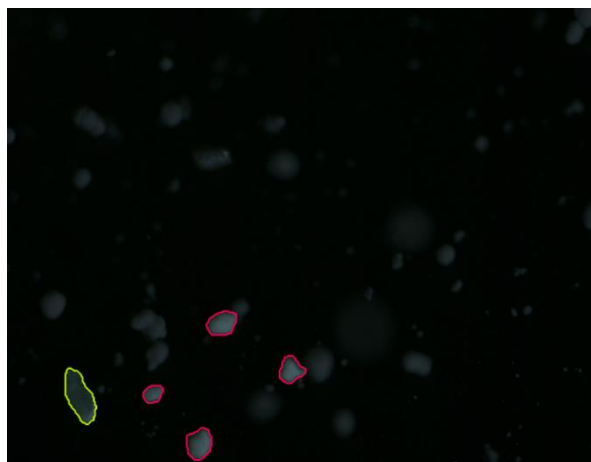
3.2.3. A mesterséges intelligencia tanítása, képek kiértékelése

A tanítás első lépéseként a Roboflow [46] nevű kép bejelölő internetes eszköz segítségével egyenként, kézzel jelöltem be a nyers képeken azokat a szemcséket, melyek a kamera fókuszába estek, illetve amelyeket megfelelően kontúrosnak ítéltam. Ez utóbbinak az volt a jelentősége, hogy a későbbiekben csak olyan szemcséket ismerjen fel a modell, melyeknek a határai pontosan és élesen elkülönülnek a háttértől, így azok átmérője nagy pontossággal meghatározható. Ehhez a Roboflow Instance Segmentation funkcióját használtam, mely a bejelölni kívánt objektumnak felismeri a határait, így a bejelölés körberajzolás része automatikusan megtörténik az objektumba kattintást követően. Mivel a fejlesztett technológiával külön-külön akartam felismerni az eltérő komponenseket, külön osztályba

sorolva jelöltem a CaHPO_4 , illetve az ASA szemcséket. A két eltérő bejelölés az 13. és 14. ábrán látható.



13. ábra. A kamerával felvett, nyers kép.



14. ábra. Az 13. ábrán látható nyers kép a Roboflow-val történt bejelölés után.

A kézi bejelölést csak azokon a képeken végeztem el, melyek az 1. számú porkeverékről készültek és a későbbi tanításhoz is csak ezeket használtam fel. Ennek oka, hogy a későbbiekben a fejlesztett technológiának arra a képességére voltam kíváncsi, hogy milyen hatékonysággal képes olyan méretű szemcsék felismerésére (2. és 3. számú porkeverék ASA-szemcséi), amilyenekkel a tanítás során nem találkozott. A kézzel egyenként bejelölt 812 képet tesztelő, tanító és validáló adatkészletekbe rendeztem (2. táblázat), a képméretet az eredeti túlságosan nagy mérete miatt 2048x1500-ra csökkentettem (eredetileg 4096x3000 volt), majd a bejelölt objektumok relatív koordinátáit szöveges fájlként exportáltam, később ezt is felhasználtam a tanításhoz.

2. táblázat. A 812 bejelölt kép felosztása tesztelő, tanító és validáló adatkészletekre.

	Felhasznált képek száma
Tanítás	568
Validálás	164
Tesztelés	80

A tanítás következő lépéseként a YOLOv5 algoritmust tanítottam Google Colab környezetben a különböző szemcsék felismerésére. A tanításhoz, azaz saját konvolúciós neurális hálóm felépítéséhez a korábban említett, kézzel bejelölt objektumok relatív koordinátáit tartalmazó szöveges fájlokat, valamint a képeket adtam meg bemenetként. A neurális háló tanítását 200 epochig végeztem, míg az adatkészletet 10 batchre osztottam, mely azt adja meg, hogy

egyszerre hány elemet (képet) vizsgál az algoritmus. Egy epoch egy tanító iterációs ciklust jelent, azaz az epochok száma azt adja meg, hogy a tanítás során hányszor megyünk végig a teljes adatkészleten. A tanítás eredményeképpen egy olyan modellt kaptam, mely a YOLOv5 egy módosított változataként képes volt az egyes szemcsék valós idejű felismerésére. Az épített CNN-nek le tudtam menteni a súlyfájlját (weight), mely tartalmazta a neurális hálót felépítő rétegeket és szűrőket, később ezt használtam fel nyers képek és videók értékelésére.

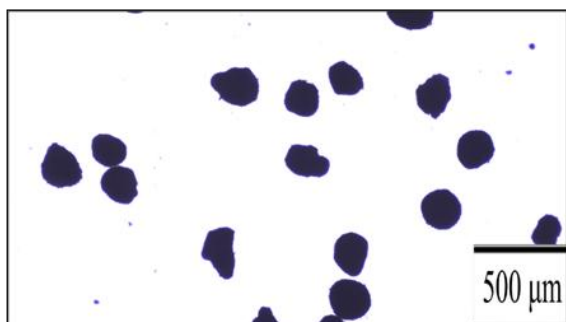
Ezt követően, a felépített CNN birtokában, lehetővé vált a nyers, bejelölést nem tartalmazó képek és videók kiértékelése. Ennek első lépése szintén a YOLOv5 segítségével történt. Bemenetként a nyers képeket és videókat (melyek szintén képkockákból álltak), valamint a tanítás során lementett súlyokat adtam meg. Miután a modell minden képen bejelölte az általa felismert szemcséket, le tudtam tölteni az azok relatív koordinátáit és egyéb paramétereit tartalmazó szöveges fájlt.

A lementett szöveges fájlban található adatok kiértékelésére egy saját készítésű Matlab algoritmust használtam fel. Ez az egyes részecskék minimális Feret-átmérőjét vette figyelembe és ennek ismeretében, minden felismert szemcsének ezt a tulajdonságát felhasználva készítette el az egyes komponensek méreteloszlás-diagramjait. A minimális Feret-átmérő alapján történő méreteloszlás meghatározás gyakorlati jelentősége, hogy ez a paraméter az adott szemcsének az a tulajdonsága, mely megadja, hogy mekkora lyukátmérővel kell rendelkeznie annak a szitának, amin a vizsgált szemcse még éppen át tud esni. Mivel a szitálással történő elválasztás még ma is széles körben elterjedt, ezért előnyös ennek a jellemzőnek az ismerete.

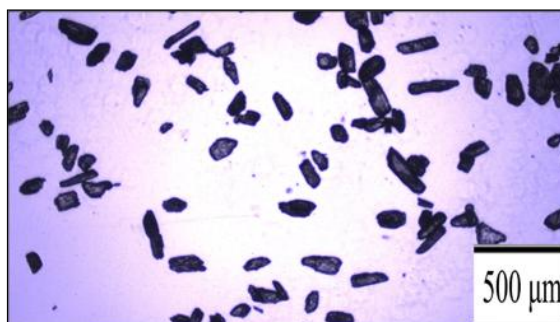
4. Eredmények és értékelésük

4.1. Komponensek vizsgálata referencia módszerrel

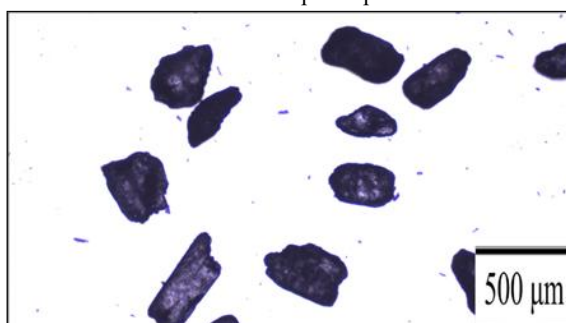
Referenciaként mikroszkóppal készítettem képeket az egyes komponensek szemcséiről külön-külön, mindegyikről 20 darabot úgy, hogy ugyanaz a szemcse minél kevesebb képen forduljon elő. Mivel ebben az esetben a nagyítást ismertem, pontosan meg tudtam határozni, hogy a készített képeken egy pixel a valóságban hány mikrométernek felel meg. A mikroszkóppal készített képeken szintén kézzel bejelöltem a szemcséket. A 15-18. ábrákon láthatók példák az egyes komponensekről készült mikroszkópos képekről. Ezeken megfigyelhetők a különböző típusú szemcsék eltérő méretei és alaki tulajdonságai. Látható, hogy a CaHPO_4 szemcséi kerekdedebbek és kevésbé átlátszók, míg az ASA szemcsék hosszúkasabbak és átlátszóbbak. Ezeknek az eltérő karakterisztikáknak köszönhetően válik a két komponens a fejlesztett módszer számára megkülönböztethetővé és külön vizsgálhatóvá.



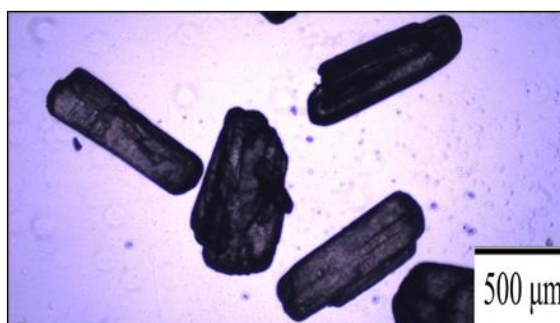
15. ábra. A szitálással elválasztott $>200\ \mu\text{m}$ névleges szemcseméretű CaHPO_4 frakció szemcséiről készült mikroszkópos kép.



16. ábra. A $63\text{-}100\ \mu\text{m}$ névleges szemcseméretű ASA frakció szemcséiről készült mikroszkópos kép.

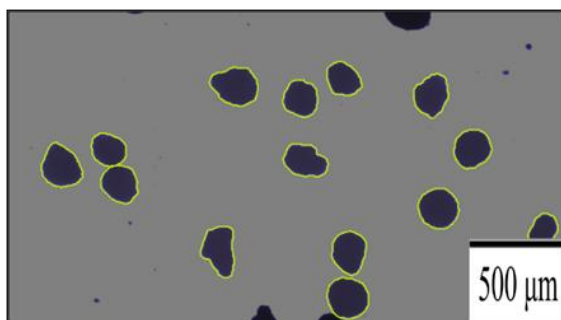


17. ábra. A $150\text{-}200\ \mu\text{m}$ névleges szemcseméretű ASA frakció szemcséiről készült mikroszkópos kép.

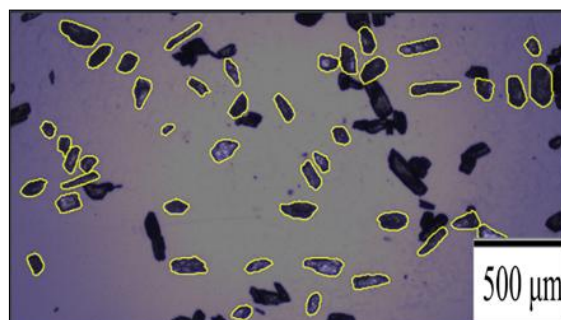


18. ábra. A $300\text{-}500\ \mu\text{m}$ névleges szemcseméretű ASA frakció szemcséiről készült mikroszkópos kép.

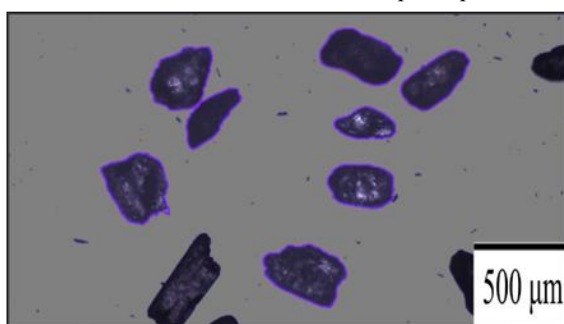
A 19-22. ábrán láthatók a 15-18. képek, a szemcsék Roboflow-val elvégzett kézi bejelölése után.



19. ábra. A szitálással elválasztott $>200\ \mu\text{m}$ névleges szemcseméretű CaHPO_4 frakció Roboflow-val bejelölt szemcséiről készült mikroszkópos kép.



20. ábra. A $63\text{-}100\ \mu\text{m}$ névleges szemcseméretű ASA frakció Roboflow-val bejelölt szemcséiről készült mikroszkópos kép.

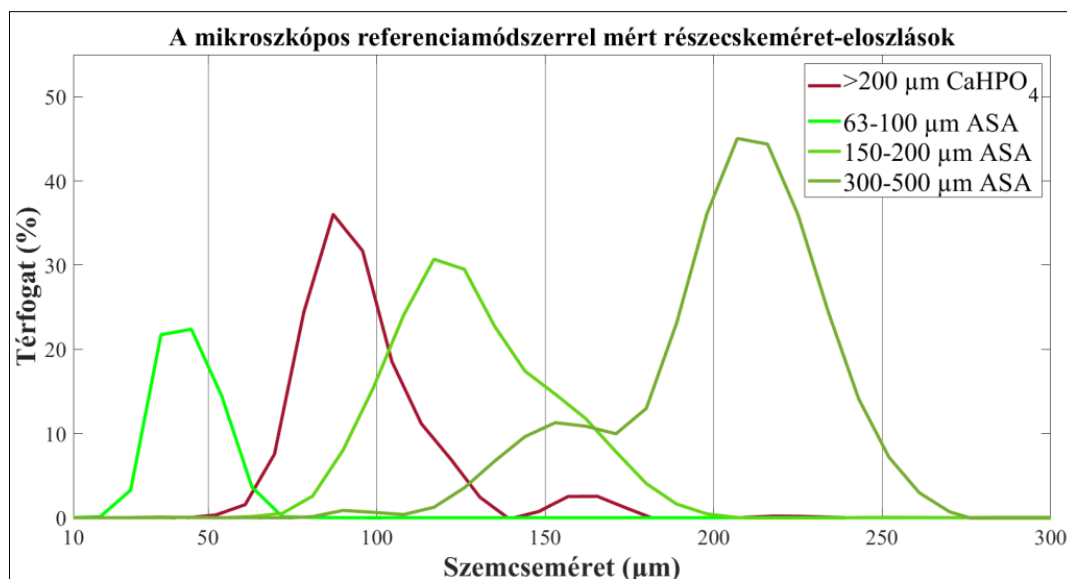


21. ábra. A $150\text{-}200\ \mu\text{m}$ névleges szemcseméretű ASA frakció Roboflow-val bejelölt szemcséiről készült mikroszkópos kép.



22. ábra. A $300\text{-}500\ \mu\text{m}$ névleges szemcseméretű ASA frakció Roboflow-val bejelölt szemcséiről készült mikroszkópos kép.

Ezt követően a bejelölt szemcsék adatait tartalmazó txt-fájlokat felhasználva ezekre is lefuttattam a Matlab programot, melynek eredményei, az így felvett képeken található részecskék méreteloszlás-diagramjai szolgáltak a fejlesztett módszer referenciájaként. A 23. ábrán láthatók a mikroszkóppal felvett képeken található szemcsék eloszlásgörbéi.

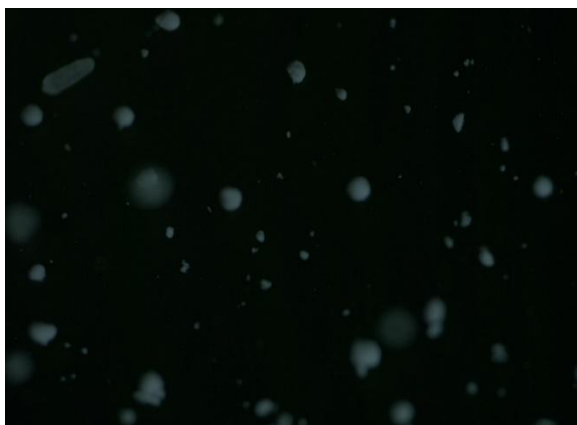


23. ábra. Az egyes komponensek mikroszkópos referenciamódszerrel mért részecskeméret-eloszlását ábrázoló diagram.

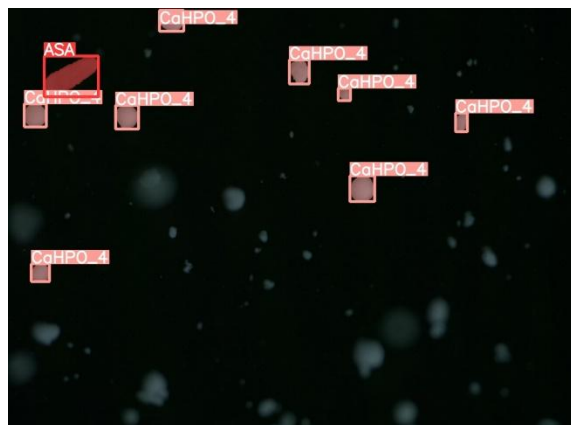
Az így kapott eloszlások az ASA-frakciók esetében megfelelnek annak, amit a frakciók szitálással történő elválasztása után vártam. A CaHPO_4 esetében a frakciót a 200 µm lyukátmérőjű szitán fentmaradt szemcsék adták, azonban a szitálás nehézségei és az összetapadó részecskék miatt többségében ennél kisebb, 100 µm körüli szemcseméretű részecskékből állt. Ezek ismeretében megállapítható, hogy a hitelesítésre felhasznált mikroszkópos módszer valóban alkalmas a fejlesztett technológia referenciájaként.

4.2. Valós időben rögzített felvételek értékelése, kapott eredmények összevetése a referenciamódszerrel

A tanítás során kapott súlyokat felhasználva becsültem a YOLOv5 segítségével a három porkeverékről felvett videókat alkotó képkockákat. Egy 20 másodperces, 10 képkocka/másodperccel felvett videó 200 képkockát tartalmaz, ezeken a képeken jelölte be a modell azokat az objektumokat, szemcséket melyeket a tanítást követően az ott felhasznált képeken általam bejelöltekhez kellőképpen hasonlóknak ítélt meg. Az egyik videóból származó nyers képet és az azon a modell által bejelölt objektumokat mutatja a 24. és 25. ábra.

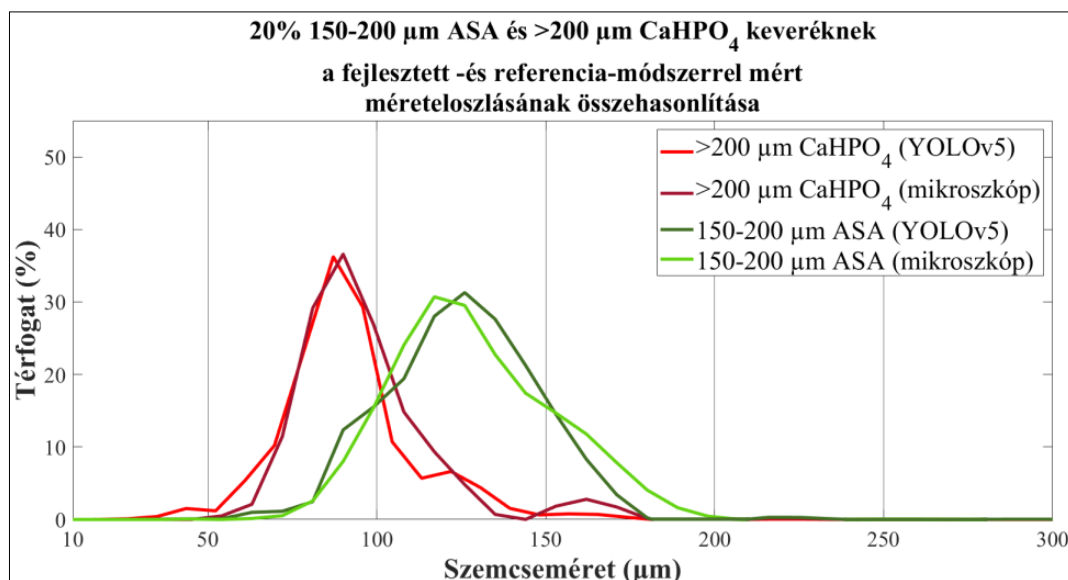


24. ábra. A vizsgált porkeverékről a korábban ismertetett mérési elrendezés segítségével rögzített videóból származó képkocka.

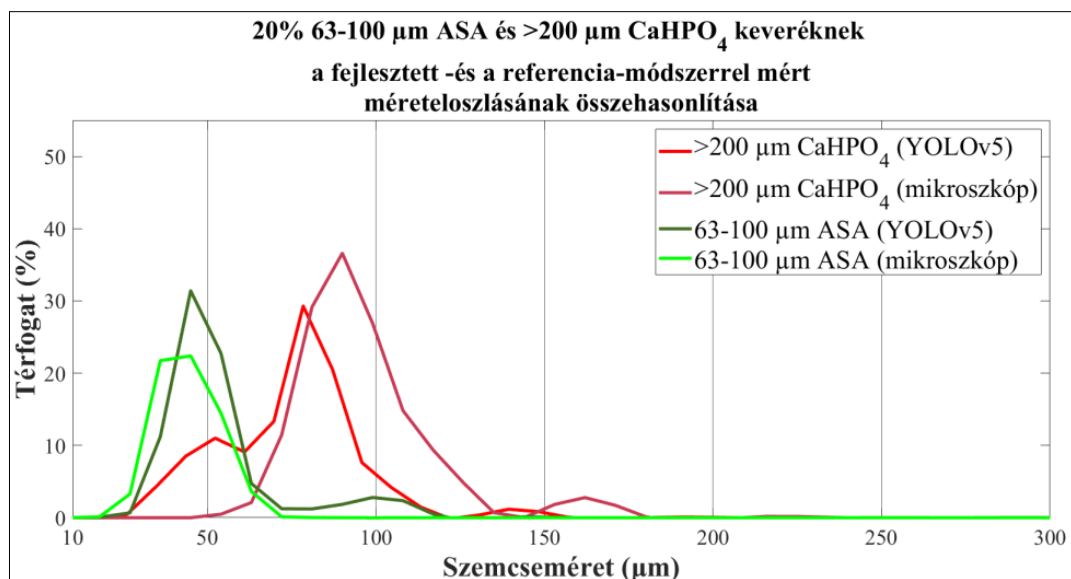


25. ábra. A 16. ábrán bemutatott kép YOLOv5 általi bejelöléseket tartalmazó verziója.

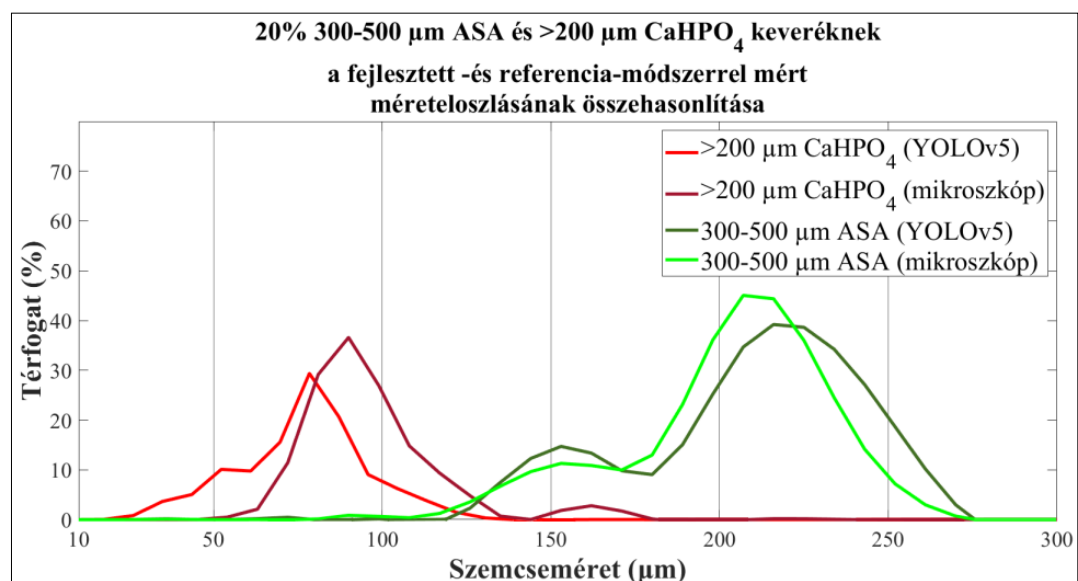
Az így kapott, a bejelölt objektumok tulajdonságait tartalmazó txt-fájlokat a már ismert, saját készítésű Matlab kóddal kiértékelve kaptam meg a videók alapján becsült méreteloszlás-görbéket. A Matlab-kódot ebben az esetben úgy módosítottam, hogy a két szemcsetípust, a CaHPO_4 , valamint az ASA szemcséket külön-külön tudja kezelni. Az így az egyes keverékekre kapott méreteloszlások hitelességéről a referenciamódszerrel történő összevetés után tudtam megbizonyosodni. A könnyebb átláthatóság kedvéért közös diagramokon összesítettem az egy keverékhez tartozó szemcseméret-görbéket, ezek a 26-28. ábrákon láthatók.



26. ábra. A 20% 150-200 μm névleges mérettartományú ASA és >200 μm névleges mérettartományú CaHPO_4 szemcséket tartalmazó keverék (1. számú) fejlesztett módszerrel és referencia-módszerrel mért szemcseméret-eloszlásának összehasonlítása.



27. ábra. A 20% 63-100 μm névleges mérettartományú ASA és >200 μm névleges mérettartományú CaHPO_4 szemcséket tartalmazó keverék (2. számú) fejlesztett módszerrel és referencia-módszerrel mért szemcseméret-eloszlásának összehasonlítása.



28. ábra. A 20% 300-500 μm névleges mérettartományú ASA és >200 μm névleges mérettartományú CaHPO_4 szemcséket tartalmazó keverék (3. számú) fejlesztett módszerrel és referencia-módszerrel mért szemcseméret-eloszlásának összehasonlítása.

Az egyesített diagramokon jól látható a referenciamódszerrel és a fejlesztett, mesterséges intelligencia alapú technológiával kapott eredmények nagymértékű hasonlósága. Mind a görbék menete, a növekvő és csökkenő tendenciák, illetve az egyes csúcsok vízszintes tengelyen elfoglalt helye is jó egyezést mutat és látszik, hogy mind a két módszer kimutatta a CaHPO_4 szemcsék a szitálás során vártaktól eltérő méretét. Az egyes maximumok x tengelyen elfoglalt helyét a 3. táblázatban, míg az egyes komponensekre vonatkoztatott D10, D50, D90

és span értékeket a 4. táblázat tartalmazza. Ezek a jelzők adják meg, hogy a szemcsék 10, 50 és 90%-a mekkora szemcseméretnél kisebb tartományban helyezkedik el.

3. táblázat. A fejlesztett -és a referencia-módszerrel meghatározott méreteloszlás-görbék maximumának vízszintes tengelyen elfoglalt helyének összehasonlítása.

	ASA		CaHPO ₄	
	Referencia-módszer	YOLOv5	Referencia-módszer	YOLOv5
1. számú porkeverék (150-200 µm ASA; >200 µm CaHPO ₄)	117 µm	126 µm	87,1 µm	90 µm
2. számú porkeverék (63-100 µm ASA; >200 µm CaHPO ₄)	45 µm	45 µm	87,1 µm	81 µm
3. számú porkeverék (300-500 µm ASA; >200 µm CaHPO ₄)	207 µm	216 µm	87,1 µm	81 µm

4. táblázat. Az egyes porkeverékekre vonatkoztatott D10, D50, D90 és span értékek

$$(span = \frac{D90-D10}{D50}).$$

		1. számú porkeverék (150-200 µm ASA; >200 µm CaHPO ₄)		2. számú porkeverék (63-100 µm ASA; >200 µm CaHPO ₄)		3. számú porkeverék (300-500 µm ASA; >200 µm CaHPO ₄)	
		ASA	CaHPO ₄	ASA	CaHPO ₄	ASA	CaHPO ₄
D10 (µm)	Referencia-módszer	96,46	75,05	32,11	75,05	145,52	75,05
	YOLOv5	91,54	65,93	35,88	43,53	146,62	45,29
D50 (µm)	Referencia-módszer	122,48	90,94	41,99	90,94	204,23	90,94
	YOLOv5	121,68	87,85	47,89	72,93	208,49	74,97
D90 (µm)	Referencia-módszer	159,79	113,76	55,15	113,76	239,49	113,76
	YOLOv5	150,12	111,58	62,46	93,58	246,76	96,34
Span (-)	Referencia-módszer	0,52	0,43	0,55	0,43	0,46	0,43
	YOLOv5	0,48	0,52	0,56	0,69	0,48	0,68

Látható, hogy az egyezés mindhárom porkeverék esetében igen jó. Ez jelentős eredmény annak fényében, hogy a tanításhoz csak az 1. számú keverékről készült képeket használtam fel, a 2. és 3. keveréket alkotó méretű ASA-szemcsékkel korábban a modell nem találkozott, ennek ellenére ezeket is nagy hatékonysággal ismerte fel, illetve a méretüket is pontosan meg tudta határozni. Mivel a 2. porkeverék az 1.-nél kisebb, míg a 3. annál nagyobb méretű ASA-szemcséket tartalmaz, elmondható, hogy a komponensek méreteloszlásának mindkét irányú változását kezelni tudja a modell, egyik esetben sem mutatkozott számottevő eltérés a referenciamódszer, valamint a mesterséges intelligencia eredményei között. Ezek mellett az is mutatja a fejlesztett technológia alkalmasságát a megoldandó feladat kezelésére, hogy míg a tanításra használt, 1. számú porkeverékben a két komponens szemcséi összemérhető nagyságúak voltak, addig a másik két keverékben jelentős eltérés mutatkozott a méretükben, azonban ez sem okozott problémát az objektumok felismerésében és osztályozásában.

Megfigyelhető, hogy a 2., illetve 3. számú porkeverékek esetében egyaránt, a fejlesztett módszer a CaHPO_4 szemcsék méretét a referencia-módszer által mért eredményekhez képest kisebbnek ítélte meg, az eltérés mindkét esetben ugyanannyi volt. Erre egy lehetséges magyarázat lehet, hogy bár minden minta ugyanabból a CaHPO_4 -ből készült, a 2. és 3. számú porkeverékeket később készítettem el, mint az 1. számút, így elképzelhető, hogy a foszfát szállítására és tárolására felhasznált zsákban a nagyobb méretű szemcsék a szállítás és egyéb mozgások hatására a felsőbb rétegekbe kerültek, ezért mind az 1. számú keverék, mind pedig a referencia-módszerrel lemért CaHPO_4 frakció esetében valamennyivel nagyobb szemcseméretet kaptunk.

A technológia hatékonynak bizonyult videók elemzésében, így eljutottam a fejlesztés céljához, a valós idejű objektumfelismeréshez. Az eredmények alapján elmondható, hogy a fejlesztett modell alkalmas in-line technológiaként üzemelni és a gyártósoron gyorsan képes nagy mennyiségű por szemcséit felismerni, megállapítani, hogy az adott szemcse melyik komponenshez tartozik és a felismert szemcsék alapján az egyes komponensek részecskeméret-eloszlását meghatározni, ez korábban ismert eljárásokkal nem volt lehetséges.

5. Összefoglalás

Munkám célja egy olyan in-line technológia kifejlesztése volt, mely gyógyszeriparban felhasznált porkeverékek valós idejű elemzésére alkalmas. Ennek érdekében gépi látást kombináltam mesterséges intelligenciával, a porkeveréket alkotó szemcsék felismerése, az eltérő komponensek megkülönböztetése és a felismert szemcsék méreteloszlásának meghatározása céljából.

A tanításra és a fejlesztett technológia alkalmazhatóságának vizsgálatára három különböző porkeveréket hoztam létre, illetve egy mérési elrendezést, mellyel nagy mennyiségű por vált vizsgálhatóvá folyamatosan, valós időben. Az ezzel készített képeket felhasználva tanítottam be a CNN-t és egy saját készítésű Matlab-kódot alkalmazva értékeltem ki a tanítás során nem felhasznált videókat, amik azokról a porkeverékekről is készültek, melyekkel a modell a tanítás folyamán nem találkozott, így számára ismeretlenek voltak. Validáló módszerként ismert nagyítást alkalmazva, mikroszkóppal készítettem képeket az egyes komponensek szemcséiről és ezeket felhasználva is meghatároztam az egyes anyagokra vonatkoztatott részecskeméret-eloszlásokat, mely eredmények a fejlesztett módszer eredményeivel összevetve mindhárom porkeverék esetén jó egyezést mutattak. Mind a fejlesztett, mind pedig a validáló módszerrel a porkeveréket alkotó szemcsék minimális Feret-átmérője alapján határoztam meg a részecskeméret-eloszlásokat.

A fejlesztett módszer jól alkalmazhatónak bizonyult gyógyszeripari porkeverékek eltérő anyagi minőségű összetevőinek külön-külön történő vizsgálatára, a komponensek részecskeméret-eloszlásának pontos, valós idejű meghatározására. A tanítás tetszőleges számú eltérő karakterisztikájú komponensre elvégezhető, így az elemezhető porkeverékek összetétele igen változatos lehet, a vizsgálható komponensek száma egyszerűen növelhető. Azzal, hogy lehetővé válik a különböző komponensek egymástól független felismerése, a módszer felhasználható lehet a hatóanyag-tartalom meghatározásban, mely a részecskeméret analízishez hasonlóan nagy mértékben járulhat hozzá a gyógyszeripari minőségbiztosítás fejlődéséhez. Továbbá a szemcsék méreteloszlásának meghatározása alkalmazható lehet a kioldódás becslésére, mivel az, adott anyag esetén, ideális körülmények között csak a részecskék méretétől függ.

6. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Nagy Zsombor Kristófnak és témavezetőmnek, Dr. Galata Dorián Lászlónak, hogy a TDK munkám a Szerves Kémia és Technológia Tanszék FirePharma Kutatócsoportjában végezhettem.

Szeretném megköszönni konzulensemnek, Ficzer Máténak a közös munkát, illetve, hogy minden esetben fordulhattam hozzá segítségért.

Hálás vagyok a FirePharma Kutatócsoport tagjainak a TDK munkám során nyújtott segítségükért.

A munka a Kulturális és Innovációs Minisztérium EKÖP-24-3-BME-41 és EKÖP-24-4-II-BME-44 kódszámú Egyetemi Kutatói Ösztöndíj Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült. A kutatás az Európai Unió támogatásával valósult meg, az RRF-2.3.1-21-2022-00004 azonosítójú, Mesterséges Intelligencia Nemzeti Laboratórium projekt keretében. A Doktoranduszi Kiválósági Ösztöndíj Program (DKÖP) által támogatott projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatallal kötött támogatási szerződés alapján valósult meg.

7. Irodalomjegyzék

1. Brubaker, J. and S. Moghtadernejad, *A Comprehensive Review of the Rheological Properties of Powders in Pharmaceuticals*. Powders, 2024. **3**(2): p. 233-254.
2. Shekunov, B.Y., et al., *Particle size analysis in pharmaceuticals: principles, methods and applications*. Pharmaceutical research, 2007. **24**: p. 203-227.
3. Madarász, L., et al., *AI-based analysis of in-line process endoscope images for real-time particle size measurement in a continuous pharmaceutical milling process*. International Journal of Pharmaceutics, 2023. **641**: p. 123060.
4. Pons, M.-N., et al., *Morphological analysis of pharmaceutical powders*. Powder technology, 2002. **128**(2-3): p. 276-286.
5. Badman, C., et al., *Why we need continuous pharmaceutical manufacturing and how to make it happen*. Journal of pharmaceutical sciences, 2019. **108**(11): p. 3521-3523.
6. *Guidance for Industry: PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*. 2004, Food and Drug Administration.
7. Rathore, A.S., R. Bhambure, and V. Ghare, *Process analytical technology (PAT) for biopharmaceutical products*. Analytical and bioanalytical chemistry, 2010. **398**: p. 137-154.
8. Chew, W. and P. Sharratt, *Trends in process analytical technology*. Analytical Methods, 2010. **2**(10): p. 1412-1438.
9. Merkus, H.G. and H.G. Merkus, *Laser diffraction*. Particle size measurements: Fundamentals, practice, quality, 2009: p. 259-285.
10. *Particle Measurement: Laser Diffraction*. Elérhető: <https://www.sympatec.com/en/particle-measurement/sensors/laser-diffraction> Utolsó letöltés: 2024.10.08.
11. Gong, J., et al., *Spatial filtering velocimetry for surface velocity measurement of granular flow*. Powder Technology, 2018. **324**: p. 76-84.
12. Kumar, V., et al., *Real-time particle size analysis using focused beam reflectance measurement as a process analytical technology tool for a continuous granulation–drying–milling process*. Aaps Pharmscitech, 2013. **14**: p. 523-530.
13. Greaves, D., et al., *Measuring the particle size of a known distribution using the focused beam reflectance measurement technique*. Chemical Engineering Science, 2008. **63**(22): p. 5410-5419.
14. Madarász, L., et al., *Real-time feedback control of twin-screw wet granulation based on image analysis*. International journal of pharmaceutics, 2018. **547**(1-2): p. 360-367.
15. Madarász, L., et al., *In-line particle size measurement based on image analysis in a fully continuous granule manufacturing line for rapid process understanding and development*. International Journal of Pharmaceutics, 2022. **612**: p. 121280.
16. Huang, J., et al., *A PAT approach to enhance process understanding of fluid bed granulation using in-line particle size characterization and multivariate analysis*. Journal of pharmaceutical innovation, 2010. **5**: p. 58-68.
17. Medendorp, J., et al., *Development and beyond: Strategy for long-term maintenance of an online laser diffraction particle size method in a spray drying manufacturing process*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2015. **112**: p. 79-84.
18. Wilms, A., K. Knop, and P. Kleinebudde, *Combination of a rotating tube sample divider and dynamic image analysis for continuous on-line determination of granule size distribution*. International Journal of Pharmaceutics: X, 2019. **1**: p. 100029.
19. Munson, J., C. Freeman Stanfield, and B. Gujral, *A review of process analytical technology (PAT) in the US pharmaceutical industry*. Current Pharmaceutical Analysis, 2006. **2**(4): p. 405-414.
20. Galata, D.L., et al., *Applications of machine vision in pharmaceutical technology: A review*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2021. **159**: p. 105717.
21. Martin, D., *A practical guide to machine vision lighting*. Midwest Sales and Support Manager, Adv Illum2007, 2007: p. 1-3.

22. Ottaviano, M., M. Barolo, and S. García-Muñoz, *Maintenance of machine vision systems for product quality assessment. Part I. Addressing changes in lighting conditions*. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2013. **52**(35): p. 12309-12318.
23. Ottaviano, M., M. Barolo, and S. García-Muñoz, *Maintenance of machine vision systems for product quality assessment. Part II. Addressing camera replacement*. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2014. **53**(4): p. 1529-1536.
24. Stoimenova, A. and G. Petrova, *Quality management in pharmaceutical industry: ISO 9001 versus GMP*. 2012.
25. Snyder, W.E. and H. Qi, *Machine vision*. Vol. 1. 2004: Cambridge University Press.
26. Jain, R., R. Kasturi, and B.G. Schunck, *Machine vision*. Vol. 5. 1995: McGraw-hill New York.
27. Yu, W., et al., *Prediction of bulk powder flow performance using comprehensive particle size and particle shape distributions*. Journal of pharmaceutical sciences, 2011. **100**(1): p. 284-293.
28. Witzleb, R., et al., *Influence of needle-shaped drug particles on the solid lipid extrusion process*. Powder technology, 2011. **207**(1-3): p. 407-413.
29. Gamble, J.F., et al., *Investigation into the degree of variability in the solid-state properties of common pharmaceutical excipients—anhydrous lactose*. Aaps Pharmscitech, 2010. **11**: p. 1552-1557.
30. Soprana, M., A.C. Santomaso, and P. Facco, *Artificial vision system for the online characterization of the particle size distribution of bulk materials on conveyor belts*, in *Computer Aided Chemical Engineering*. 2018, Elsevier. p. 1667-1672.
31. Ficzer, M., et al., *Real-time coating thickness measurement and defect recognition of film coated tablets with machine vision and deep learning*. International Journal of Pharmaceutics, 2022. **623**: p. 121957.
32. O'shea, K. and R. Nash, *An introduction to convolutional neural networks*. arXiv preprint arXiv:1511.08458, 2015.
33. *What is Convolutional Neural Network - CNN (Deep Learning)*. Elérhető: <https://www.linkedin.com/pulse/what-convolutional-neural-network-cnn-deep-learning-nafiz-shahriar> Utolsó letöltés: 2024.10.08.
34. Gu, J., et al., *Recent advances in convolutional neural networks*. Pattern recognition, 2018. **77**: p. 354-377.
35. Kasper-Eulaers, M., et al., *Detecting heavy goods vehicles in rest areas in winter conditions using YOLOv5*. Algorithms, 2021. **14**(4): p. 114.
36. Redmon, J., et al. *You only look once: Unified, real-time object detection*. in *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. 2016.
37. Mushtaq, F., et al., *Nuts&bolts: YOLO-v5 and image processing based component identification system*. Engineering Applications of Artificial Intelligence, 2023. **118**: p. 105665.
38. *Instance Segmentation*. Elérhető: <https://iq.opengenus.org/instance-segmentation/> Utolsó letöltés: 2024.10.08.
39. Ma, L., et al., *Maize leaf disease identification based on yolov5n algorithm incorporating attention mechanism*. Agronomy, 2023. **13**(2): p. 521.
40. Wang, L., et al., *Real-time steel surface defect detection with improved multi-scale YOLO-v5*. Processes, 2023. **11**(5): p. 1357.
41. Ji, Z., et al., *Lung nodule detection in medical images based on improved YOLOv5s*. IEEE Access, 2023.
42. Ficzer, M., et al., *Image-based simultaneous particle size distribution and concentration measurement of powder blend components with deep learning and machine vision*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2023. **191**: p. 106611.
43. Arif H, A.S., *Salicylic Acid (Aspirin)*. 2023, StatPearls Publishing.
44. *PubChem Compound Summary for CID 2244, Aspirin*. August 7, 2024, National Center for Biotechnology Information.
45. Zarmpi, P., et al., *Biopharmaceutical aspects and implications of excipient variability in drug product performance*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2017. **111**: p. 1-15.
46. *Roboflow*. Elérhető: roboflow.com Utolsó letöltés: 2024.10.08.

8. Ábrajegyzék

1. ábra. Eltérő alakú és méretű szemcsék minimális (piros színnel jelölve) és maximális (zöld színnel jelölve) Feret-átmérője.	6
2. ábra. A lézerdiffrakció mérési elrendezése és részei (kép forrása: [10]).	8
3. ábra. Az SFV mérési elrendezése és részei (kép forrása: [11]).	8
4. ábra. Az FBRM mérési elrendezése és részei (kép forrása: [13]).	9
5. ábra. A gépi látás rendszer elemei (kép forrása: [20]).	10
6. ábra. A gépi látás rendszer felépítése (kép forrása: [25]).	11
7. ábra. Két ASA szemcse minimális (piros színnel) és maximális (zöld színnel) Feret-átmérője, illetve a szemcsék átfedése esetén, a két szemcse egy objektumként való kezelése esetén mérhető Feret-átmérők.	12
8. ábra. A CNN-ek általános felépítése (kép forrása: [33]).	13
9. ábra. A befoglaló téglalapok (balra) és a példányszegmentálás (jobbra) közötti különbség bemutatása (kép forrása: [38]).	14
10. ábra. Az acetyl-szalicilsav szerkezeti képlete.	17
11. ábra. A CaHPO_4 szerkezeti képlete.	18
12. ábra. Az kísérletek kivitelezésére használt mérési elrendezés.	20
13. ábra. A kamerával felvett, nyers kép.	21
14. ábra. Az 13. ábrán látható nyers kép a Roboflow-val történt bejelölés után.	21
15. ábra. A szitálással elválasztott $>200\ \mu\text{m}$ névleges szemcseméretű CaHPO_4 frakció szemcséiről készült mikroszkópos kép.	23
16. ábra. A 63-100 μm névleges szemcseméretű ASA frakció szemcséiről készült mikroszkópos kép.	23
17. ábra. A 150-200 μm névleges szemcseméretű ASA frakció szemcséiről készült mikroszkópos kép.	23
18. ábra. A 300-500 μm névleges szemcseméretű ASA frakció szemcséiről készült mikroszkópos kép.	23
19. ábra. A szitálással elválasztott $>200\ \mu\text{m}$ névleges szemcseméretű CaHPO_4 frakció Roboflow-val bejelölt szemcséiről készült mikroszkópos kép.	24
20. ábra. A 63-100 μm névleges szemcseméretű ASA frakció Roboflow-val bejelölt szemcséiről készült mikroszkópos kép.	24
21. ábra. A 150-200 μm névleges szemcseméretű ASA frakció Roboflow-val bejelölt szemcséiről készült mikroszkópos kép.	24
22. ábra. A 300-500 μm névleges szemcseméretű ASA frakció Roboflow-val bejelölt szemcséiről készült mikroszkópos kép.	24
23. ábra. Az egyes komponensek mikroszkópos referenciamódszerrel mért részecskeméret-eloszlását ábrázoló diagram.	25
24. ábra. A vizsgált porkeverékről a korábban ismertetett mérési elrendezés segítségével rögzített videóból származó képkocka.	26
25. ábra. A 16. ábrán bemutatott kép YOLOv5 általi bejelöléseket tartalmazó verziója.	26
26. ábra. A 20% 150-200 μm névleges mérettartományú ASA és $>200\ \mu\text{m}$ névleges mérettartományú CaHPO_4 szemcséket tartalmazó keverék (1. számú) fejlesztett módszerrel és referencia-módszerrel mért szemcseméret-eloszlásának összehasonlítása.	26
27. ábra. A 20% 63-100 μm névleges mérettartományú ASA és $>200\ \mu\text{m}$ névleges mérettartományú CaHPO_4 szemcséket tartalmazó keverék (2. számú) fejlesztett módszerrel és referencia-módszerrel mért szemcseméret-eloszlásának összehasonlítása.	27

28. ábra. A 20% 300-500 µm névleges mérettartományú ASA és >200 µm névleges mérettartományú CaHPO ₄ szemcséket tartalmazó keverék (3. számú) fejlesztett módszerrel és referencia-módszerrel mért szemcseméret-eloszlásának összehasonlítása.	27
1. táblázat. A készített keverékeket alkotó komponensek névleges szemcsemérete.	19
2. táblázat. A 812 bejelölt kép felosztása tesztelő, tanító és validáló adatkészletekre.	21
3. táblázat. A fejlesztett -és a referencia-módszerrel meghatározott méreteloszlás-görbék maximumának vízszintes tengelyen elfoglalt helyének összehasonlítása.	28
4. táblázat. Az egyes porkeverékekre vonatkoztatott D10, D50, D90 és span értékek.....	28