

**Porkeverékek összetételének és komponensenkénti
szemcseméret-eloszlásának vizsgálata valós időben gépi látás
és mesterséges intelligencia segítségével**

TDK dolgozat

Készítette: Benczúr Máté

Témavezető:

Dr. Galata Dorián László

Konzulens:

Ficzere Máté



**Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és
Technológia Tanszék**

2024

Rövidítésjegyzék

ANN	Mesterséges neurális háló (<i>Artificial Neural Network</i>)
ASA	Acetilszalicilsav
CHP	Kalcium-hidrogénfoszfát
CNN	Konvolúciós neurális háló (<i>Convolutional Neural Network</i>)
COCO	Hétköznapi objektumok kontextusban (<i>Common Objects in Context</i>)
FDA	Amerikai Egyesült Államok Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala (<i>Food and Drug Administration</i>)
NIR	Közeli infravörös (<i>Near infrared</i>)
PAT	Folyamatkövető-, és elemző technológiák (<i>Process Analytical Technology</i>)
RMSEP	Becslés átlagos négyzetes hibájának négyzetgyöke (<i>Root mean square error of prediction</i>)
UV-Vis	Ultraibolya-látható
YOLO	Csak egyszer nézd (<i>You Only Look Once</i>)

Tartalomjegyzék

1.	Bevezető.....	4
2.	Szakirodalmi összefoglaló	5
2.1.	Szakaszos technológiák a gyógyszeriparban, szakaszos porkeverékgyártás	5
2.2.	Folyamatos porhomogenizálás.....	6
2.3.	Folyamatkövető-, és elemző technológiák.....	9
2.4.	Gépi látás a gyógyszerformulálásban	12
2.5.	Képfeldolgozás neurális hálókkaal	14
2.6.	Célkitűzés.....	16
3.	Eszközök, anyagok, módszerek	17
3.1.	Felhasznált anyagok.....	17
3.1.1.	Acetilszalicilsav	17
3.1.2.	Kalcium-hidrogénfoszfát	17
3.2.	A felhasznált módszerek	18
3.2.1.	Porkeverékek előállítása	18
3.2.2.	Valós idejű felvételek készítése, a mérési elrendezés	19
3.3.	Rögzített felvételek feldolgozása.....	20
3.3.1.	A YOLOv5 algoritmus tanítása a szemcsék felismerésére	20
3.3.2.	A porkeverékek komponensekénti szemcseméret-eloszlásának mérése.....	20
3.3.3.	Referenciamódszer.....	21
3.3.4.	A módszer alkalmasságának vizsgálata összetétel mérésére a korreláció vizsgálatával.....	22
4.	Eredmények és értékelésük.....	23
4.1.	A porkeverékek komponensekénti szemcseméret-eloszlásának mérése.....	23
4.2.	Összehasonlítás a referenciamódszerrel	25
4.3.	A porkeverékek összetétel mérésének vizsgálata	28
5.	Összefoglaló.....	30
6.	Köszönetnyilvánítás.....	31
7.	Irodalomjegyzék	32
8.	Ábrajegyzék	36

1. Bevezető

A gyógyszeripar által előállított készítmények jelentős hányada szilárd formában kerül forgalmazásra. Ezeknek a termékeknek gyakran egy porkeverék az alapja, éppen ezért a porkeverékek gyártása, a porhomogenizálás kulcsfontosságú lépés a gyógyszergyártásban. Az általánosan alkalmazott szakaszos módszerek mellett ígéretes alternatíva lehet a folyamatos technológiák alkalmazása.

A folyamatos porhomogenizálás egy gazdaságosabb, termelékenyebb és sokszor könnyebben szabályozható módszer a porkeverékek gyártására. Az így készített porkeverékek hagyományos, mintázáson alapuló minőségellenőrzése azonban nem szolgáltat megfelelően gyorsan, pontos információt. Így akár nem megfelelő minőségű porkeverék is kerülhet a további formulálási lépésekbe, ami által a forgalmazásra kerülő végtermék minősége is romolhat.

Munkám célja egy olyan mérési módszer fejlesztése és tesztelése volt, amellyel a porkeverékek egy folyamatos gyártás során valós időben vizsgálhatók. A cél a porkeverékek komponenseinek szemcseméret-eloszlása, illetve a keverék összetételének mérése volt. Hipotézisem az volt, hogy egy képelemzésen és gépi látáson alapuló, neurális hálót alkalmazó módszer képes lehet a porkeverék szemcséinek felismerésére és szegmentálására (a részecskék pontos körvonalának meghatározására), ezáltal az egyes részecskék méretbeli tulajdonságainak alapján a méreteloszlás és az összetétel meghatározható. A keverékekről futószalagon haladás közben felvételeket készítettem, a szemcsék felismeréséhez YOLOv5 neurális hálót alkalmaztam. Az összetételmérés vizsgálatához a mérésre történt elsőfokú polinom illesztésének pontosságát elemeztem, a szemcseméret-eloszlás mérés eredményét fénymikroszkóppal felvett képeken, kézzel bejelölt szemcsékből kapott eredményekkel hasonlítottam össze.

Az így kialakított módszerrel lehetőség adódik porkeverékek gyors, in-line vizsgálatára. Ez elsősorban folyamatos porhomogenizálás termékének vizsgálatára alkalmas, lehetőséget biztosít azonban akár tablettákba, kapszulákba kerülő porkeverék minőségének ellenőrzésére valós időben. A módszer további előnye, hogy nem destruktív, illetve a beruházási költsége is jelentősen alacsonyabb a hasonló mérésekre képes berendezésekénél (pl. lézerdiffrakció).

2. Szakirodalmi összefoglaló

2.1. Szakaszos technológiák a gyógyszeriparban, szakaszos porhomogenizálás

A gyógyszeriparban rendkívül nagy hangsúlya van a porkeverékek előállításának, homogenizálásának, hiszen a leggyakoribb gyógyszerek - tabletták, kapszulák - szilárd formában kerülnek forgalmazásra, az ehhez előállított porkeverékek tulajdonságai pedig hatással lehetnek a kész gyógyszerforma minőségére. A porkeverék szemcseméret-eloszlása nagyban befolyásolja annak összenyomhatóságát, amely a tablettagyártás során az egyik legkritikusabb paraméter [1]. Továbbá a szemcseméret az oldhatóságra, ezáltal a biohasznosulásra is jelentős hatással van, tehát több szempontból is befolyásolja a kész gyógyszerforma minőségét. Másik, talán még fontosabb tulajdonság a porkeverék homogenitása, amely a reprodukálható minőségű gyógyszerforma, illetve az összes tablettában a megfelelő hatóanyag-tartalom biztosításának feltétele [2].

Ezek alapján rendkívül fontos, hogy a gyártás és a folyamatfejlesztés során is pontos, megbízható információt tudjunk nyerni a porkeverékekről. A jelenleg leggyakrabban alkalmazott vizsgálati módszerek során a porkeverékből több mintát vesznek, és a minták összetételét, illetve egyéb tulajdonságait vizsgálják. A módszer hátránya, hogy a vizsgálathoz sok mintára van szükség, nehéz a reprezentatív mintavétel kivitelezése, a mintavevő eszközök befolyásolhatják a por összetevőinek eloszlását az edényben, illetve a laborban végzendő vizsgálatok általában idő- és munkaerőigényesek [3].

Az ilyen vizsgálatok további hátránya, hogy időigényességük miatt a legtöbb folyamatos gyártási technológiába nehezen integrálhatóak, elsősorban szakaszos technológiával előállított termékek vizsgálatára alkalmasak. A szakaszos technológiák, köztük a szakaszos porhomogenizálás (*1. ábra*) a gyógyszeriparban elsősorban a kisebb fejlesztési igényű, a gyógyszerhatóanyagok évente gyártott viszonylag kis mennyisége (pl. a petrokémiai ipar termékeihez képest), a szabadalmak korlátozott érvényességi ideje, illetve az új hatóanyagok elfogadtatásának bizonytalansága és a piac kiszámíthatatlansága miatt terjedtek el. Azonban a szakaszos technológiáknak több hátránya is van. A szakaszos gyártás a legtöbb esetben nehézkes, sok anyagtranszporttal jár, komplex logisztikai hálózatra van szükség az egyes gyártási lépések összehangolásához, valamint sokszor igen munkaerőigényes, mivel a szakaszos gyártásnál

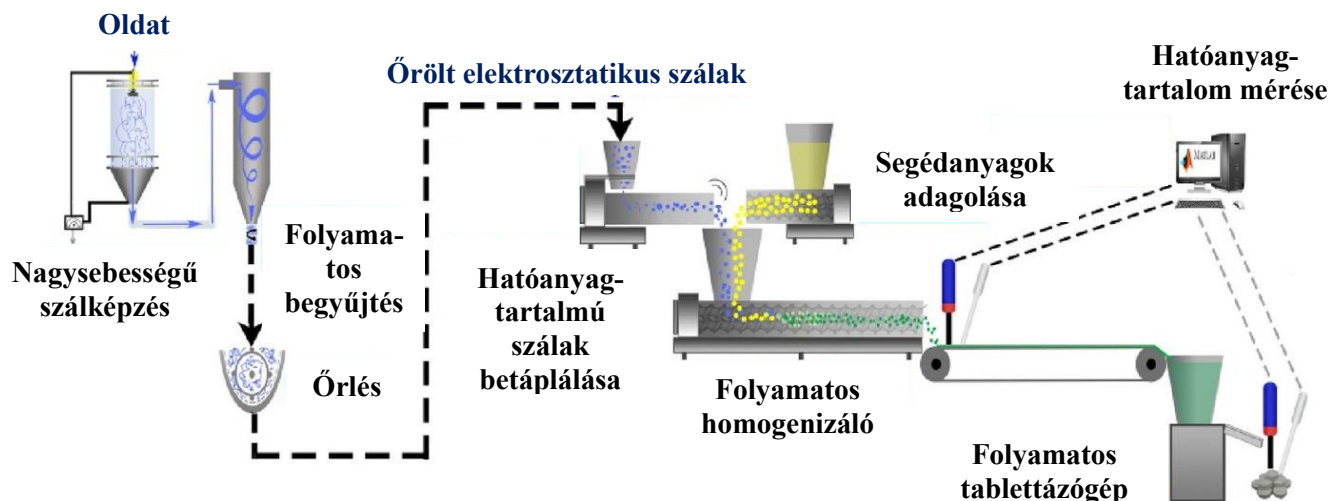
gyakorlatilag minden gyártási lépés emberi beavatkozást igényel. Folyamatos gyártási technológiákkal ezek a hátrányok kiküszöbölhetővé válhatnak [4].



1. ábra. Szakaszos porhomogenizáló [5].

2.2. Folyamatos porhomogenizálás

A folyamatos gyártási technológiák (lásd: 2. ábra) megfelelő alternatívát jelenthetnek a szakaszos gyártással szemben. A folyamatos technológiák ciklusideje jóval rövidebb, mivel a gyártási lépések közt általában nincs szükség manuális szállításra. Az ilyen gyártások során általában kisebb berendezések folyamatos működésével történik a termelés, ezért a meghatározott méretű, adott idő alatt kitermelt sarzsokhoz képest rugalmasabb mennyiségű termék előállításra alkalmasak [6].

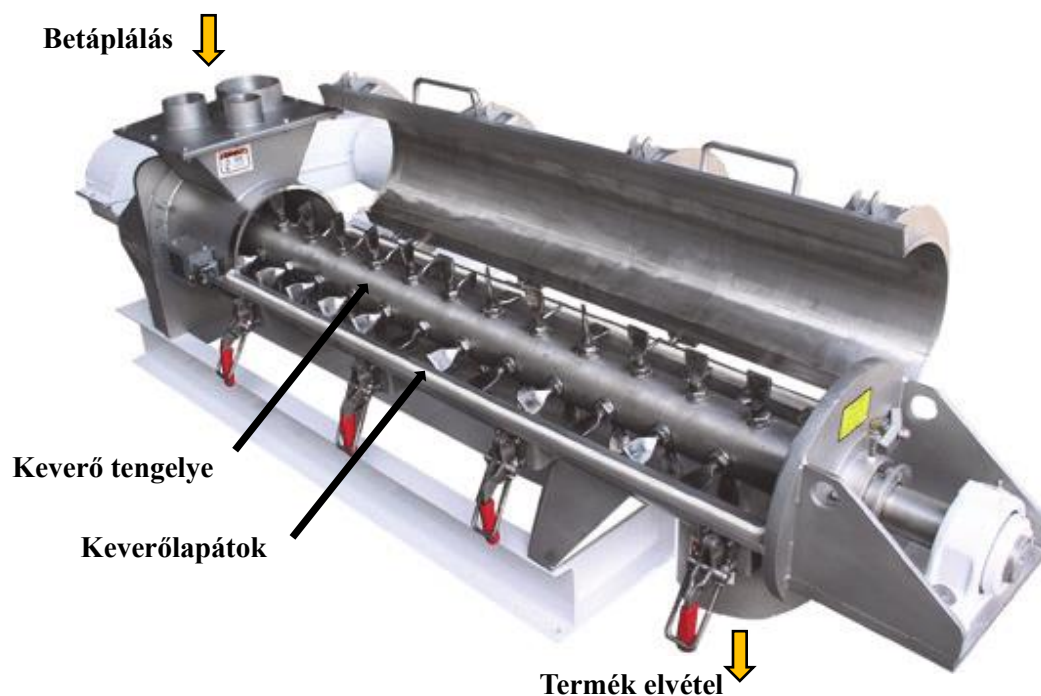


2. ábra. Folyamatos tablettagyártó sor sematikus rajza [7].

Ezen felül, a kisebb méret és a stacioner állapot miatti egységesebb folyamatjellemzőknek köszönhetően könnyebben is szabályozhatóak a folyamatos technológiájú gyártások. A folyamatos technológiák méretnövelése is általában gyorsabb, könnyebben kivitelezhető. Továbbá, a szakaszos technológiák említett munkaerőigényességével szemben a folyamatos gyártás nagymértékben automatizálható. A folyamatos technológiák beruházási és üzemeltetési költsége a kisebb munkaerőigény és kisebb berendezések mellett az anyagtakarékossága miatt is általában jóval kevesebb, mint egy megfelelő szakaszos technológiáé. Azonban nem elhanyagolható tény, hogy a folyamatos technológiák fejlesztése a szakaszos megfelelőiktől eltérő tudást igényel, ami gyakran nem áll rendelkezésre a gyógyszeripari cégekben [8].

Ennek ellenére, a felsorolt előnyei miatt sok törekvés, kutatás indult a gyógyszeriparban is a folyamatos technológiák bevezetésére, kifejlesztésére, azonban a cégek számára a legfőbb motiváció az Amerikai Gyógyszer- és Élelmiszerügyi Hatóság (FDA) folyamatos technológiákat támogató tevékenysége. Az FDA alapvető célja a minőség biztosításának érdekében a „Quality by design” elv érvényesítése, azaz a minőségellenőrzési- és szabályozási lehetőségek biztosítása, már a termelés közben. Ez pedig a folyamatos technológiák alkalmazásával a legtöbb esetben lényegesen egyszerűbbé válik. Ezek alapján nem meglepő, hogy a folyamatos technológiák fejlesztése egy, az iparág szinte minden területére hatást gyakorló trend, köztük a szilárd gyógyszerformák, illetve ezen belül a porkeverékek előállítására, a homogenizálásra is máig jelentős hatása van [9, 10].

A folyamatos porhomogenizálásnak vannak további előnyei és hátrányai a folyamatos technológiák már fentebb tárgyalt alapvető jellegzetességei mellett. Előnye egyrészt, hogy a termék azonnal tovább alakítható, a készülékek kisebb mérete miatt akár közvetlenül a homogenizáló melletti egységben, elkerülve ezzel a szállítás és tárolás során történő fajtázódást (különböző méretű szemcsék szétválását). Továbbá, a folyamatos homogenizálók (3. ábra) csökkenthetik a tömegáram-ingadozást, ezáltal a koncentráció-ingadozást is. Veszélyes porokkal történő munka esetén pedig csökkentik a porrobbanás veszélyét, mivel kevesebb por halmozódik fel egyszerre a készülékben. Hátránya azonban, hogy kevés ingadozás engedhető meg a betáplálási áramok nagyságában, valamint a stacioner állapot elérése hosszabb időbe is telhet, ezalatt pedig rosszabb minőségű termék keletkezik. Ezáltal a folyamatos porhomogenizáló kevésbé alkalmas sok rövidtávú változtatást igénylő gyártások kivitelezésére. Ezzel együtt a szakaszos homogenizálásnak rengeteg esetben lehet helyettesítője, ezért sok kutatás foglalkozik a folyamat leírásával, fejlesztésével [11, 12].



3. ábra. Folyamatos porhomogenizálásra alkalmas berendezés ábrája [13].

Vanarase és munkatársai, illetve Osorio és kollégái hasonló kutatásokat végeztek, melyek során a folyamatos porhomogenizáló működési paramétereinek hatását vizsgálták a tartózkodási idő eloszlásra, az áramlási tulajdonságokra és a keverék homogenitására [14, 15]. Mindkét kutatás

eredménye alapján fontos paraméternek adódott a keverők elrendezése, alternáló elrendezésben nőtt a tartózkodási idő és a visszatartás. A legkritikusabb paraméter azonban mindkét eredmény alapján a keverési fordulatszám volt. Nagyobb fordulatszámnál csökkent a tartózkodási idő és a visszatartás, nőtt az áramlási sebesség. A keverék homogenitásának optimuma volt a fordulatszám függvényében.

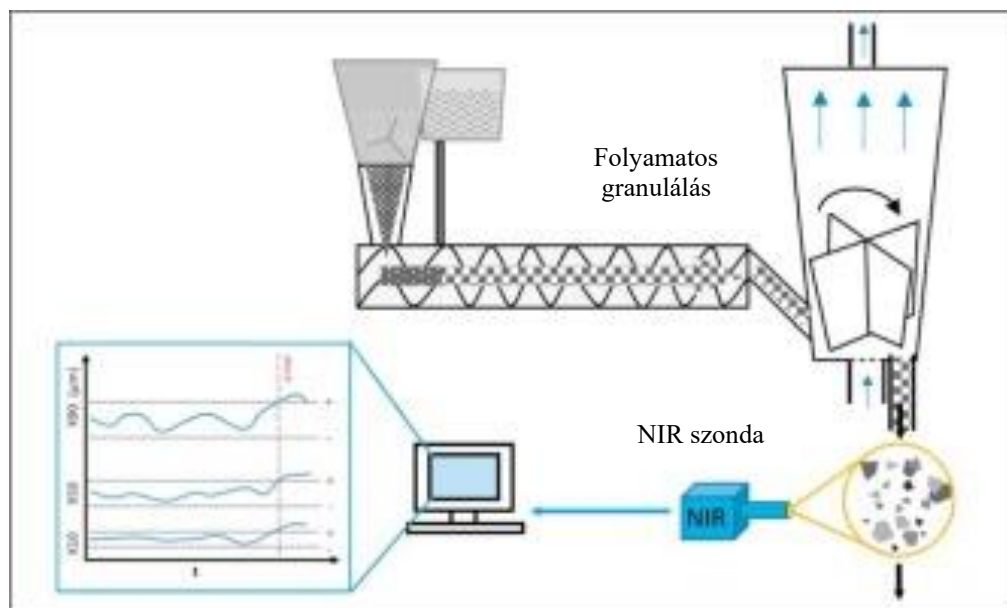
Ezek alapján fontos, hogy egy ilyen technológia gyártásban történő alkalmazása során a megfelelő paraméterek mellett történjen a gyártás. Ez azonban önmagában nem elég a termék minőségének biztosításához, rendkívül fontos az előállított termék minőségéről információt nyerni. Ehhez olyan vizsgálati módszerekre van szükség, amelyek az információt megfelelően gyorsan szolgáltatják. A fenti kutatások során a mintákat off-line módszerrel vizsgálták [14, 15].

Az off-line vizsgálatok során a minták elemzése a gyártástól teljesen elkülönítve, általában egy erre kijelölt laborban történik. Az ilyen vizsgálatok általában igen időigényesek, ezáltal egy folyamatos gyártósor közttermékének minőségellenőrzésére kevésbé alkalmasak, mivel az ilyen közttermékek szinte azonnal bekerülnek a következő gyártási lépésbe. Megfelelőbb alternatíva lehet at-line analitikai eszközök használata, melyek segítségével a mintavétel helyén végezhető a manuálisan vett minták analízise. Az on-line vizsgálatok általában ennél is gyorsabbak, mivel ezeknél a mintavétel automatikusan, de egy külön mintavevő egységben történik, ezáltal akár a teljes elemzési folyamat automatizálható. A folyamatos technológiák minőségellenőrzésére azonban az in-line vizsgálatok a legalkalmasabbak, amelyek közvetlenül a készülékek belsejében képesek minősíteni a gyártás közttermékeit vagy termékét, így szinte azonnali információt szolgáltatnak a gyártásról [16].

2.3. Folyamatkövető-, és elemző technológiák

Az ilyen in-line, a gyártásról valós idejű adatok mérésére képes rendszereket folyamatkövető-, és elemző technológiáknak (Process Analytical Technology, PAT) nevezzük. Ezek általában olyan eszközök, amelyek valós időben szolgáltatnak adatokat, és ezen adatok feldolgozásával információt szolgáltatnak az előállított termék minőségéről. Az FDA 2004-ben publikálta az innovatív gyógyszergyártásra és -minőségre vonatkozó PAT-irányelvet, amelyben ezeknek a technológiáknak a fejlesztését, implementációját támogatták [17].

A porkeverékek in-line. vizsgálatára több ilyen technológia is alkalmas lehet. Az egyik legszélesebb körben alkalmazott technológia a közeli infravörös (NIR) spektroszkópia (4. ábra), amely rendkívül sokrétűen alkalmazható technológia, számos előnnyel rendelkezik. In-line is használható, gyors, valamint sokféle, legtöbbször nem destruktív vizsgálat is kivitelezhető vele. Képes anyagok azonosítására, nedvességtartalom-meghatározásra (a víz jelentős közeli infravörös elnyeléssel rendelkezik, ezáltal a módszer igen vízérzékeny), és ami a porkeverék-vizsgálat szempontjából legrelevánsabb, képes porösszetétel-, ezáltal homogenitás-, illetve sűrűség- és szemcseméret-eloszlás mérésére is [18].



4. ábra. NIR spektroszkópia lehetséges alkalmazása, mint folyamatkövető-, és elemző technológia [19].

Hasonló tulajdonságokkal bíró technológia a Raman spektroszkópia. Bár a NIR spektroszkópiánál költségesebb, általában a spektrumaiban kevésbé széles csúcsok miatt kisebb a kimutatási határa. Elsősorban összetétel és homogenitás vizsgálatára alkalmazható, identifikálásra is alkalmas. Nedvességtartalom mérésére azonban a NIR spektroszkópiával ellentétben kevésbé alkalmas, mivel nem érzékeny vízre (amely sok esetben előnyt jelenthet). Mindkét spektroszkópiai módszert széleskörűen, számos kutatás és módszerfejlesztés során alkalmazzák [20].

Martínez és munkatársai folyamatos porhomogenizálás során a hatóanyag-tartalom in-line mérését végezték NIR spektroszkópiával, és vizsgálták a tömegáram és a keverési fordulatszám

hatását a mérésre [21]. A mérés érzékenynek bizonyult ezeknek a paramétereknek a változására, ezeket a változásokat ezért érdemesnek gondolták a jövőben a kalibrációs modellben figyelembe venni. A méréssel azonosították az állandósult állapot beálltát, illetve végpontjelzésre is alkalmasnak találták a módszert.

Bittner és kollégái amoxicillin-trihidrát egyidejű identifikálására és szemcseméret-meghatározására vizsgálták a NIR spektroszkópia alkalmasságát [22]. A vizsgált szemcsemérettartományban (7–22 μm d_{90}) a szemcseméret (d_{90}) és az abszorbancia közt fordított arányosság adódott, amely bár a nagyobb részecskénél tapasztaltakkal ellentétes jelenség, fel tudták használni a mérés során. A vizsgált tartományban 0,14 és 1,7 százalék közötti hibával tudták mérni az anyag szemcseméretét (d_{90} értéket), illetve az identifikáció elvégzésére is alkalmasnak bizonyult a módszer.

Pauli munkatársaival granulálás közbeni szemcseméret-eloszlás mérésére alkalmazták a módszert [19]. Három különböző szemcseméret-eloszlású hatóanyaggal végeztek méréseket, és egy igen robosztus mérést tudtak kivitelezni. A három vizsgált szemcsemérettartomány 20–234 μm , 98–1017 μm és 748–2297 μm volt, a kapott RMSEP (a becslés átlagos négyzetes hibájának gyöke) értékek sorban 17 μm , 97 μm és 174 μm volt, amely megfelelően kis hibának számít a módszer esetén.

Nagy és kollégái egy folyamatos ikercsigás homogenizáló működésének monitorozását és szabályozását végezték Raman szondával, amelyet egy szállítószalagra szereltek a homogenizáló kiürítésénél [23]. A szonda mérete alapján történt becslés szerint az előállított keverék 20%-át volt képes valós időben mérni. A módszer megbízhatóan tudta érzékelni az ugrászavarást, és a visszacsatoló szabályozással az állandósult állapotban a koncentráció relatív szórása mindössze 0,5%-nak adódott.

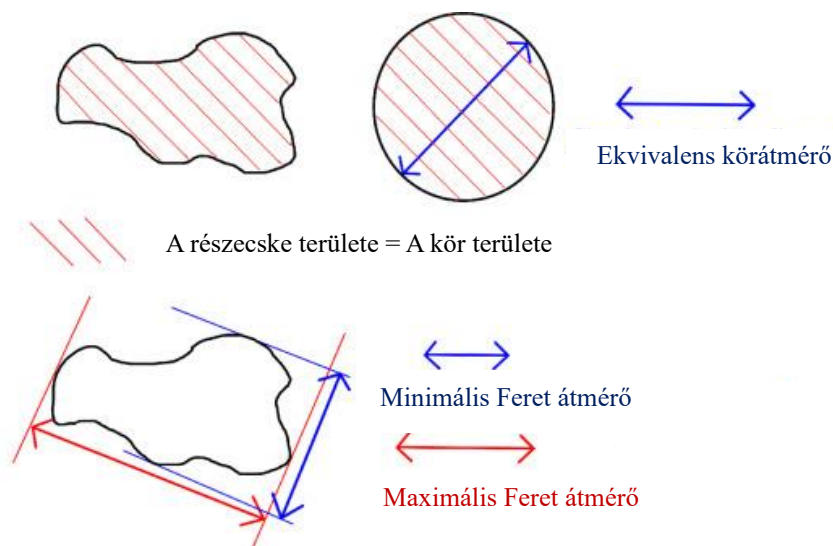
Több feljegyzés is készült Pedro és munkatársainak köszönhetően PAT szenzorok használatáról tablettázógép adagolójában történő in-line porkeverék-vizsgálatok során [24, 25]. Az így kivitelezett módszerek képesek lehetnek a meghatározottól eltérő, hibás összetételű vagy hibás szemcseméretű port tartalmazó tabletták szűrésére. Vizsgálataik során több különböző PAT szonda együttes használatát vizsgálták, két, vagy akár három szonda használatával többszörösére tudták növelni a vizsgálható anyagok számát, a matematikai modell nagymértékű bonyolítása nélkül. Az összetételméréseik során 0,83 feletti, akár 0,97-et elérő R^2 értékeket kaptak a kalibrációk során.

Ezeknek a módszereknek azonban jelentős előnyeik mellett több hátrányuk is van. A vizsgálatok során kapott rengeteg spektrum kiértékelése – bár rendelkezésre állnak ezt egyszerűsítő szoftverek – sokszor igényelhet nagy szaktudást, illetve ezért a standardekkel való ismételt kalibráció általában nem elkerülhető a módszerek alkalmazása esetén. Nem utolsósorban a magas költségük is gátolhatja ezen módszerek elterjedését [26].

2.4. Gépi látás a gyógyszerformulálásban

A gépi látás sok esetben kiváló alternatívája lehet a spektroszkópiai módszereknek. A gépi látáson alapuló mérésekhez használt digitális kamerák a másodperc törtörésze alatt képesek nagy területről felvételt készíteni, akár egyedi részecskéről is éles képeket szolgáltatva. Ezáltal a részecskék alakjáról és méretéről tudunk adatokat nyerni, amelyek alapján a módszer alkalmas lehet PAT eszközként a gyógyszeriparban, akár porkeverékgyártás in-line monitorozására. A porok, porkeverékek vizsgálatában azonban nehézséget jelent, hogy a háromdimenziós részecskéket, szemcséket csak két dimenzióban tudjuk megjeleníteni [27].

A probléma kiküszöbölhető különböző alaki paraméterek használatával (5. *ábra*), mint például a részecske területe, vagy az ekvivalens körátmérő. Az előbbi a megadja, hogy összesen hány pixelből áll a részecske, míg utóbbi annak a körnek az átmérője, melynek területe azonos a részecskéével. Fontos paraméter lehet a cirkularitás, amely annak a mérőszáma, hogy a részecske mennyire hasonlít egy körhöz, minél durvábbak az élei, annál kisebb lesz ez a szám. A részecskék méreteit gyakran a Feret átmérővel írják le, amely egy objektum két párhuzamos érintője közötti távolság. A leggyakrabban alkalmazott paraméter a minimális és a maximális Feret átmérő [28].



5. ábra. A részecskeméretet leíró, gyakran használt alaki paraméterek [28].

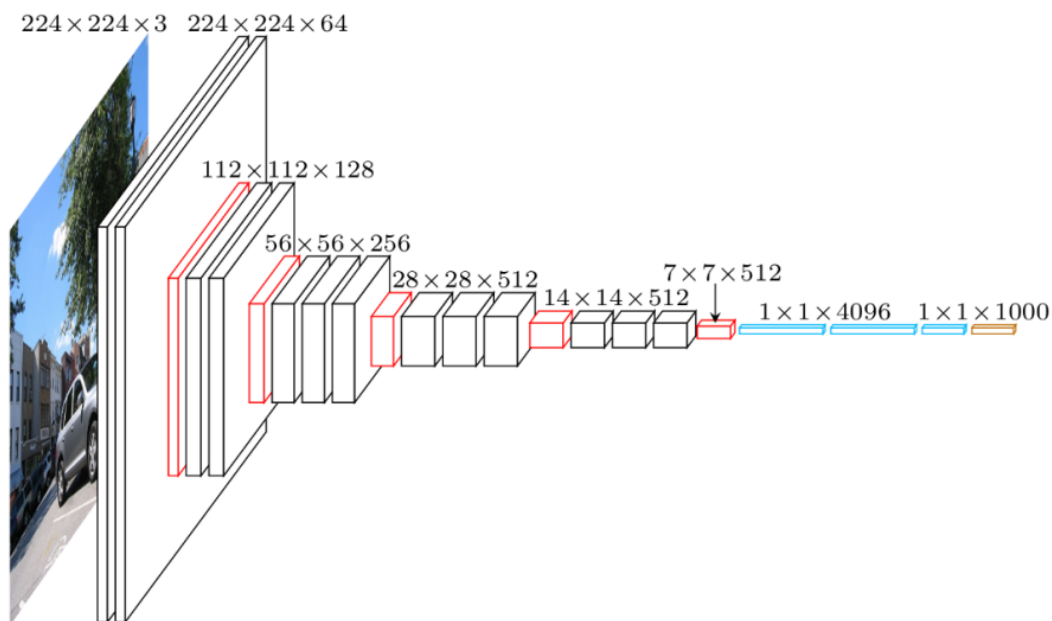
Ezek használatával a gépi látáson alapuló módszerek képesek lehetnek megbízható információt biztosítani porkeverékek szemcseméretéről és a szemcsék alakjáról. Emellett alkalmasak még összetétel- és homogenitás meghatározására is. Éppen ezért egyre több módszert kezdtek fejleszteni gépi látás alkalmazásával [29].

Galata és munkatársai folyamatos homogenizálás monitorozására és szabályozására alkalmaztak gépi látásos módszert [30]. Egy színes modell hatóanyag elkeveredését vizsgálták, amelynek már kis koncentrációnál is látható volt a színe, a módszer mérési határa a kalibráció alapján 0,046 tömegszázaléknak adódott. A mérés során az UV-Vis spektrométerrel mért adatokhoz képest 2,53% relatív hibát számítottak 0,324 tömegszázalékos hatóanyagtartalom mellett, ami alapján a módszer igen kis koncentrációnál is pontos eredményeket tudott szolgáltatni. A módszer a folyamat szabályozására is alkalmasnak bizonyult, képes volt kompenzálni a folyamatosan csökkenő keverőkomponens betáplálást.

Facco és kollégái granulátumok szemcseméretét vizsgálták többváltozós és többfelbontású képelemzéssel [31]. A legkisebb mérettartományba eső részecskék esetén kapták a legnagyobb abszolút hibát, amely a mérések 69%-ában így is kisebb volt 0,1 tömegszázaléknál. A becslés hibája minden esetben kisebb volt a kalibráló sor szórásánál, ami alapján a módszert alkalmasnak találták a granulátumok szemcseméretének mérésére. Azonban ehhez rengeteg képelőkészítési- és feldolgozási módszerre volt szükségük.

2.5. Képfeldolgozás neurális hálókkal

Egy pontosabb, és általában gyorsabb feldolgozási módszer lehet a mesterséges neurális hálózatok használatával történő képfeldolgozás. A mesterséges neurális hálózatok (ANN-ek) olyan számítástechnikai adatfeldolgozó rendszerek, amelyeket erősen inspirált a biológiai idegrendszerek működése. Egymással összekapcsolt számítási csomópontokból (neuronok) állnak, amelyek összefonódásuk révén képesek kollektíven tanulni bemenetekből annak érdekében, hogy optimalizálják a végső kimenetet. Képeken való mintázatok felismerésére általában konvolúciós neurális hálózatokat (CNN-ek) használnak. A CNN-ek olyan speciális ANN-ek, amelyek képesek a képelemzéshez szükséges komplex számítások elvégzésére, illetve az ilyen hálózatokban lehetőség adódik képspecifikus jellemzők kódolására [32]. A CNN-ek struktúráját a 6. ábra szemlélteti, minden egyes ábrázolt réteg matematikai műveleteket végez, amelyek segítségével a bemeneti képből egyetlen számadatot eredményez, a kép kategorizálását.



6. ábra. Egy CNN struktúra ábrája [33].

A CNN-ek működése is biológiai inspirációjú, az emberi látáshoz hasonlóan dolgozza fel a képeket. Éppen ezért kiválóan alkalmasak gépi látásos feladatok kivitelezésére, mint például képek osztályozása, objektumok felismerése a képen. Az elmúlt évekbeli számítástechnikai fejlődésnek köszönhetően jelentősen növekedett az objektumfelismerési sebességük és pontosságuk. Emiatt a

CNN-ek rengeteg területen lettek alkalmazhatóak, többek között arcfelismerésnél [34], vagy akár rákos megbetegedés azonosításánál [35].

Mára rengeteg különböző típusú képfelismerő algoritmus érhető el. Ezek között igen széleskörűen elterjedtek a YOLO (You Only Look Once, „csak egyszer nézd”) típusú algoritmusok [36]. Működésük lényege, hogy a képeket cellákra osztják, majd az egyes cellákban bejelölik az objektumok körvonalát és a detektálás helyességének konfidenciáját. A 2016-os első közzététele óta rengeteg fejlődésen ment keresztül, folyamatosan jelentek meg az újabb, fejlettebb verziói. A YOLOv5 egy igen széleskörűen alkalmazott verzió, amely a COCO (Common Objects in Context, „hétköznapi tárgyak kontextusban”) adatbázison volt előre tanítva. Az adatbázis 80 különböző osztályú tárgyról összesen 200 000 képet tartalmaz [37].

A közelmúltban sok más alkalmazási terület mellett a gyógyszeriparban is egyre több esetben kezdtek alkalmazni a konvolúciós neurális hálózatokat, többek között hibás tabletták vagy kapszulák azonosítására, illetve inhalációs porok fejlesztésére [38].

Westphal és Ficzer munkatársaikkal mindketten hibás tabletták azonosítására alkalmaztak konvolúciós neurális hálózatokat [39, 40]. Utóbbi publikációban a YOLOv5 algoritmus került alkalmazásra. Mindkét kutatás során a módszer 98% feletti pontossággal tudta azonosítani a hibás tablettákat.

A szakirodalomban Ficzer és kollégái tették az első említést CNN használatával történő porkeverék komponensek szemcséinek felismerésére [41]. Szintén a YOLOv5 használatával végezték egy porkeverék egyidejű összetétel- és komponensenkénti szemcseméret-eloszlás meghatározását. Az összetétel becslésére kapott RMSEP érték 0,871 tömegszázalék volt. A szemcseméret-eloszlás mérésekor lézerdiffrakciós módszerrel összehasonlítva, a kapott eloszlások maximuma közel egyezett a lézerdiffrakcióval kapott eredményekkel, azonban az eloszlásgörbék alakja eltérő volt, illetve a 100 μm alatti részecskéket nem tudta azonosítani a képfelismerési módszer. Az egyetlen keverék vizsgálatának eredményéből levont következtetések alapján valószínűleg az volt az oka az eltérésnek, hogy a részecskeméretet csak befoglaló doboz segítségével határozták meg, valamint a mérési elrendezés és az objektív nem megfelelően éles képeket szolgáltatott a kis részecskék felismeréséhez.

Ez, a Ficzer és munkatársai által kifejlesztett módszer továbbfejleszthető lehet a részecskék pontos körvonalának meghatározásával, azaz példányszegmentálással, amelyre a YOLOv5 szintén

képes (7. ábra), valamint élesebb képeket eredményező mérési elrendezéssel és objektívvel. Továbbá kiegészíthető lehet több, különböző szemcseméretű keverék vizsgálatával történő elemzéssel.



7. ábra. YOLOv5 használata objektumfelismerésre és példányszegmentálásra [42].

2.6. Célkitűzés

A munkám célja egy digitális kamerát és CNN-nel történő képfelismerést alkalmazó in-line módszer kidolgozása, amely egy futószalagon haladó porkeverék komponenseinek szemcseméret-eloszlásának meghatározására alkalmas. Vizsgálni tervezem továbbá a módszer alkalmasságát a porkeverékek összetételének meghatározására is. A képelemzést a nyílt forráskódú YOLOv5 algoritmussal, példányszegmentálás felhasználásával tervezem végezni. Több, különböző szemcseméretű porkeverékek vizsgálatával fogom tesztelni a módszert, és a mérés eredményét egy fénymikroszkópos referencia vizsgálatból kapott eredménnyel fogom összehasonlítani. A kifejlesztett digitális képfeldolgozás alapú módszer ígéretes lehet porkeverékek in-line minőségellenőrzésének terén, mivel igen alacsony üzembe helyezési és üzemeltetési költséggel rendelkezik, és képes egyidejű összetétel- és szemcseméret-meghatározásra.

3. Eszközök, anyagok, módszerek

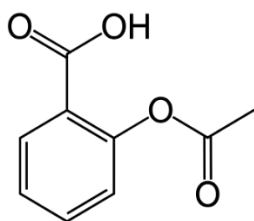
3.1. Felhasznált anyagok

3.1.1. Acetilszalicilsav

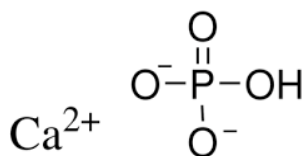
Az acetilszalicilsav (ASA) egy fehér színű por. Az Aspirin védjegye alatt 1899-ben hozták forgalomba, azóta is egy széles körben elterjedt hatóanyag. Gyulladáscsökkentő, fájdalomcsillapító, lázcsillapító és vérrögzépződést gátló hatással rendelkezik [43]. Leginkább az első két említett hatásának köszönhetően forgalmazzák máig. Az ASA a szalicilátok származéka, amelyek természetes növényben is megtalálhatóak, a fűzfa egyes részeinek jótékony hatását több mint kétezer éve ismerik. Ma már természetesen nem növényi forrásból nyerik a hatóanyagot, a Kolbe-Schmitt szintézisnek köszönhetően igen olcsón előállíthatóvá vált. Érdekessége, hogy ez volt az első mesterségesen előállított gyógyszer [44]. A kísérletek során a Molar Chemicals (Halásztelek, Magyarország) cégtől rendelt ASA-t használtam.

3.1.2. Kalcium-hidrogénfoszfát

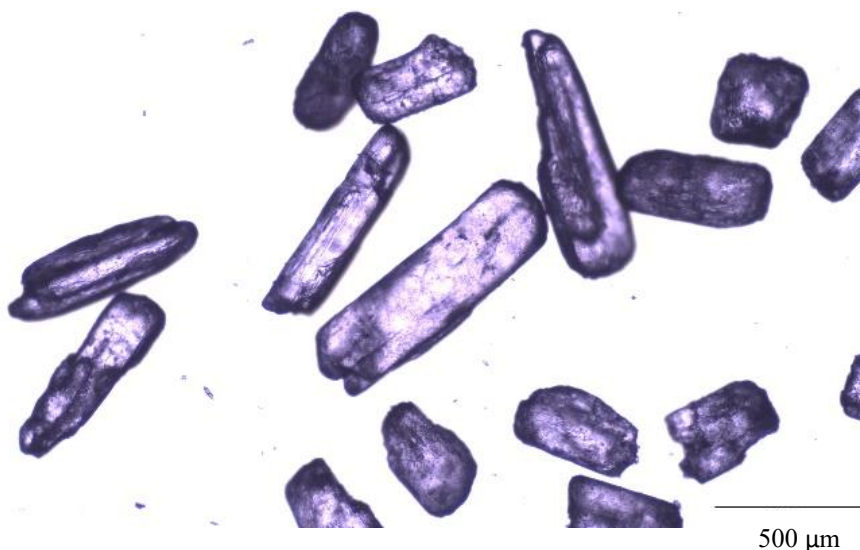
A kalcium-hidrogénfoszfát (CHP) szintén egy fehér por, a természetben egy gyakran előforduló ásványi anyag. Az élelmiszeriparban a kalcium-foszfátokat adalékanyagként használják, E341 szám alatt vannak bejegyezve [45]. A kalcium-hidrogénfoszfátnak létezik dihidrát és kristályvízmentes formája. A kalcium-hidrogénfoszfát az egyik leggyakrabban alkalmazott szervesetlen só tabletták töltőanyagaként [46]. A kísérletek során a JRS Pharma-tól (Rosenberg, Németország) beszerzett kalcium-hidrogénfoszfátot használtam. A felhasznált anyagok képlete a 8. és 9., fénymikroszkópos képeik a 10. és a 11. ábrán látható. Megfigyelhető, hogy az ASA szemcséi áttetszőek és hosszabb formájúak, míg a CHP szemcsék kerekesebbek és nem eresztik át a fényt.



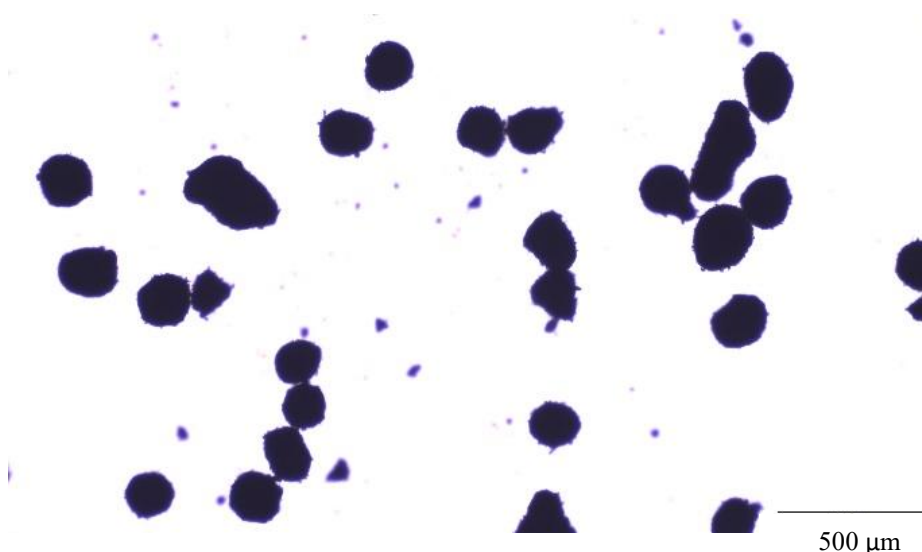
9. ábra. Az acetilszalicilsav szerkezete.



8. ábra. A kalcium-hidrogénfoszfát szerkezete.



10. ábra. Az acetilszalicilsav fénymikroszkópos képe.



11. ábra. A kalcium-hidrogénfoszfát fénymikroszkópos képe.

3.2. A felhasznált módszerek

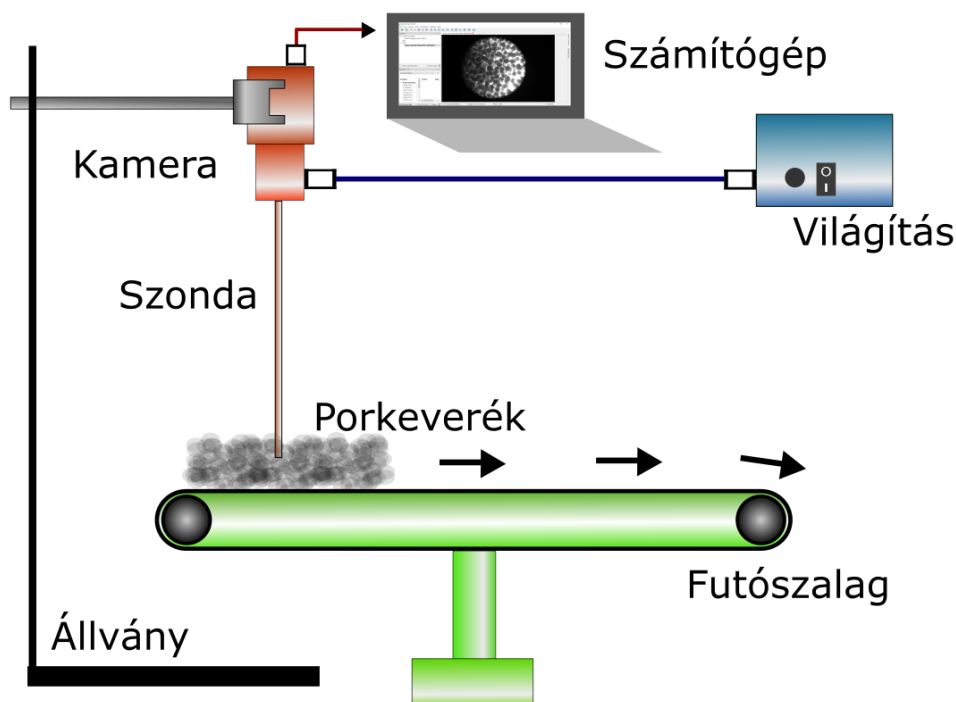
3.2.1. Porkeverékek előállítása

A porkeverékek előállításához szitasor segítségével öt különböző szemcseméret-tartományú ASA- és CHP frakciót állítottam elő: 63-100 μm , 100-150 μm , 150-200 μm , 200-300 μm és 300-500 μm . A neurális hálózat tanításához ezeket a tiszta frakciókat használtam, illetve az öt ASA frakció és a 100-150 μm -es CHP frakció összekeverésével állítottam elő hozzá 10-10 g, 20

tömegszázalék hatóanyag-tartalmú porkeverékeket is. A szemcseméret meghatározásához szintén ezeket a keverékeket használtam. Az összetétel méréséhez a 150-200 μm -es frakciót használtam mindkét anyagból, a vizsgált keverékek hatóanyag-tartalma 5, 10, 20, 35 és 50 tömegszázalék volt. A keverékek előállításához a porokat minden esetben egy-egy műanyag tárolóedénybe adagoltam, majd kézi homogenizálással 3 percig kevertem őket.

3.2.2. Valós idejű felvételek készítése, a mérési elrendezés

A felvételek készítéséhez a mérendő porkeveréket egy futószalagra öntöttem, amely fölé helyeztem a videókat felvevő szondát egy állvány segítségével. A futószalagot 1 cm/s sebességre állítva indítottam el. A videók felvételéhez Basler ipari kamerát (Basler acA4112–30uc, Basler AG, Németország) használtam, a szondát Eltrotec Endolight FOT LED 5100 GmbH (Németország) típusú fényforrással, optikai szálon keresztül világítottam meg. A mérési elrendezés ábrája a 12. ábrán látható. A kamera és a számítógép összekötése után a Basler pylon Viewer program használatával készítettem a felvételeket. 1200 x 1200 pixeles (szélesség x magasság) videókat készítettem, másodpercenként 10 képkockát rögzítve, 1 ms expozíciós idővel.



12. ábra. Mérési elrendezés a porkeverékek felvételéhez.

3.3. Rögzített felvételek feldolgozása

3.3.1. A YOLOv5 algoritmus tanítása a szemcsék felismerésére

A YOLOv5 algoritmus yolov5s (Ultralytics, 2021) verzióját Google Colab segítségével tanítottam be a szemcsék felismerésére és példányszegmentálásra (a szemcsék pontos körberajzolására). Ehhez felvételt készítettem a különböző szemcseméretű porokról, illetve az öt porkeverékről, majd a felvételek képkockáit a Roboflow szoftver segítségével manuálisan annotáltam, amely során az egyes, élesen látható szemcsék pontos körvonalát jelöltem meg. A két komponensnek megfelelően két osztályt használtam (ASA és CHP), összesen 1014 annotált képet készítettem: 499 csak ASA-ról, 310 csak CHP-ről, 205 keverékről készült, az ezeken annotált ASA szemcsék száma több mint 9 500, a CHP szemcséké több mint 35 000 volt. A képeket tanító és validáló halmazokra osztottam (az 1. táblázatban látható módon), majd a szemcsék relatív koordinátáit szöveges fájlként exportáltam. A képekkel együtt ezeket adtam meg bemenetként a YOLOv5 program számára a tanításhoz. A neurális hálót 100 epochig (egy epoch egy tanító iterációs ciklust takar) tanítottam. A tanítás során így a publikusan hozzáférhető YOLOv5 modell módosításával egy olyan algoritmust kaptam, amely a szemcsék felismerésére és pontos körvonalának meghatározására alkalmas. Ezt használtam fel a valós idejű szemcseméret- és összetételmeghatározás kísérleteinek során.

1. táblázat. A YOLOv5 algoritmus tanítására, validálására és tesztelésére felhasznált képek száma.

	Felhasznált képek száma
Tanítás	710
Validálás	203
Tesztelés	101

3.3.2. A porkeverékek komponensekénti szemcseméret-eloszlásának mérése

A szemcseméret-eloszlások méréséhez új felvételeket készítettem a 20% 63-100 μm , 100-150 μm , 150-200 μm , és a 300-500 μm szemcseméretű hatóanyagot tartalmazó keverékekről. A felvételeket a betanított YOLOv5 modellel kiértékeltem, és az így szemcséről kapott relatív

koordináta adatokat szövegfájlként exportáltam. Ezeket a szövegfájlokat Matlab 9.8.0.1721703 (Mathworks, Natick, Massachusetts, USA) szoftver segítségével írt és futtatott saját készítésű programot használtam fel. A program a koordináták beolvasása után kiszámolta az egyes szemcsék méretbeli jellemzőit.

Ehhez szükség volt a pixelek méretének milliméterbe való átváltása. Egy milliméterpapírról készített képen 12 különböző helyen a Basler pylon Viewer program használatával megmértem egy milliméter pixelben való hosszát, majd ezeket átlagoltam. Ebből kiszámoltam az átváltáshoz szükséges konstans, aminek segítségével a szemcsék paramétereit mikrométerben is meg tudtam kapni. A program által kiszámolt adatok közül a minimális Feret átmérőt használtam a szemcseméret leírására. A szemcseméret-eloszlás ábrázolásához a program képes volt komponensenként kiszámolni a szemcsék területeinek alapján az adott tartományokba tartozó szemcsék arányát, majd ezek alapján létrehozni a komponensek szemcseméret-eloszlását.

3.3.3. *A referencia-módszer*

Ezeket az eredményeket összehasonlítottam egy Olympus BX40 (Tokió, Japán) típusú mikroszkóppal felvett képekből kapott eredményekkel. A képek felvételéhez az egykomponensű frakciókat oszlattam el egy tárgylemezen, majd négyszeres nagyításban készítettem róluk képeket. A felhasznált képek száma a 2. táblázatban látható. Mivel a nagyobb méretű szemcsékből kevesebb látszott egy képen, ezekről több képet vettem fel, így minden frakcióból hozzávetőleg 600 db-ot vizsgáltam. A mikroszkóppal felvett képeken a Roboflow szoftver segítségével bejelöltem ismét a szemcséket, azonban a kapott relatív koordinátákat nem a YOLOv5 algoritmus, hanem rögtön a Matlab program bemeneteként használtam. A Matlab program az előzőekben leírt módon ezeket az adatokat is kiértékelte, és az így kapott szemcseméret-eloszlás görbéket összehasonlítottam a korábbi mérések eredményeivel.

2. táblázat. A referencia-módszerhez mikroszkóppal felvett képek száma.

A felvett frakció	Felvett képek száma
ASA: 63-100 μm	10
100-150 μm	20
150-200 μm	30
300-500 μm	100
CHP: 100-150 μm	10

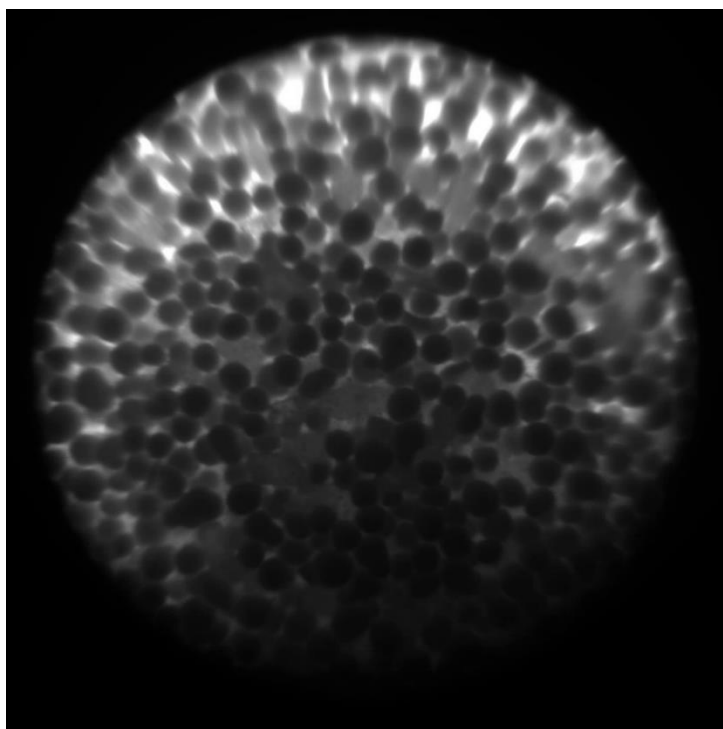
3.3.4. A módszer alkalmasságának vizsgálata összetétel mérésére

Az összetétel meghatározásához a szemcseméret mérésével analóg módon felvételeket készítettem az öt különböző összetételű, 150-200 μm mérettartományú keverékről. A felvételeket a már alkalmazott YOLOv5 modellel, majd a Matlab szoftveren futtatott kód segítségével értékeltem ki. A kód a szemcsék mikrométerben számolt területeinek alapján egy becslést számolt a keverék összetételére. Az így kapott összetétel adatokra elsőfokú polinomot illesztettem a bemért tömegek alapján számolt összetételek alapján, és az illesztés pontossága alapján következtettem a módszer potenciális képességére összetétel-meghatározás terén.

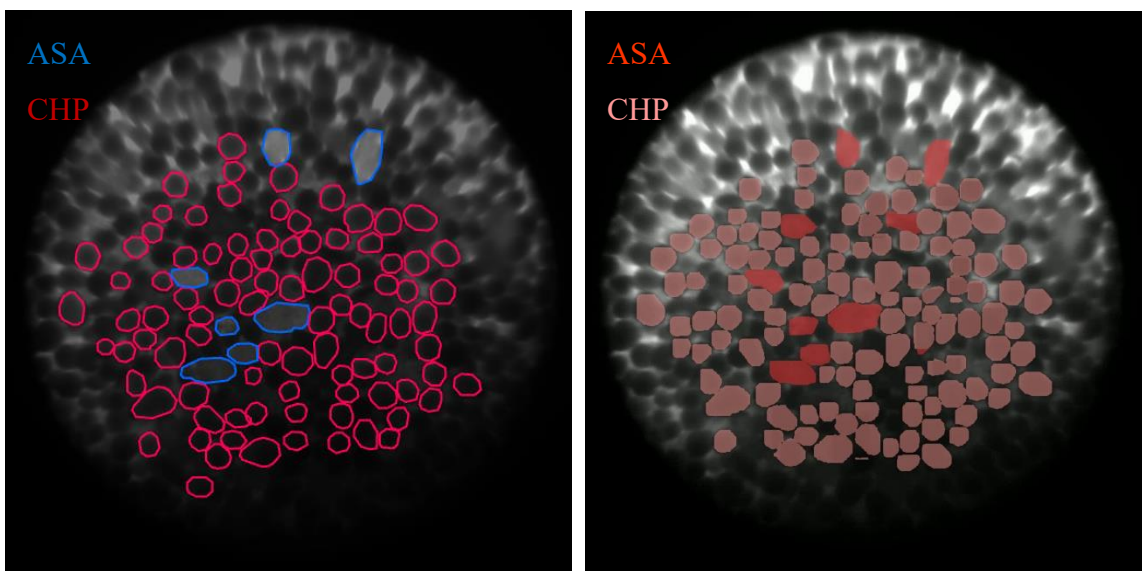
4. Eredmények és értékelésük

4.1. A porkeverékek komponensekénti szemcseméret-eloszlásának mérése

A porkeverékek vizsgálatához a teljes (10 g) keverékekről készítettem, körülbelül 30 másodperces felvételeket. Az így keverékenként kapott közelítőleg 300 képkocka kiértékelését végeztem el a négy különböző szemcseméretű hatóanyagot tartalmazó keveréknél. Egy ilyen képkocka látható a *13. ábrán*. Látható, hogy a mikroszkópos képhez hasonlóan az ASA szemcsék áttetszőek és inkább ellipszishez hasonló formájúak, míg a CHP szemcsék nem eresztik át a fényt és közel gömb alakúak. Ez alapján az objektumfelismerő algoritmus képes volt megkülönböztetni őket. A szemcsék felismerésének hatékonyságát a *14. ábra* mutatja be. Közel teljes egyezés figyelhető meg a kézzel jelölt és az algoritmus által felismert szemcsék között. Az általam bejelölt 7 ASA szemcsét, a 91 CHP szemcséből pedig 90-et sikeresen azonosított az algoritmus, egyetlen CHP szemcsét azonban ASA-ként is felismert, illetve két hibásan CHP-ként azonosított objektum is volt. Ezen felül viszont két általam homályosnak ítélt ASA szemcsét, illetve huszonkét ilyen CHP szemcsét is azonosított az algoritmus. Ez alapján a módszer ígéretes lehet a felismert szemcsék alapján a szemcseméret-eloszlások meghatározására.

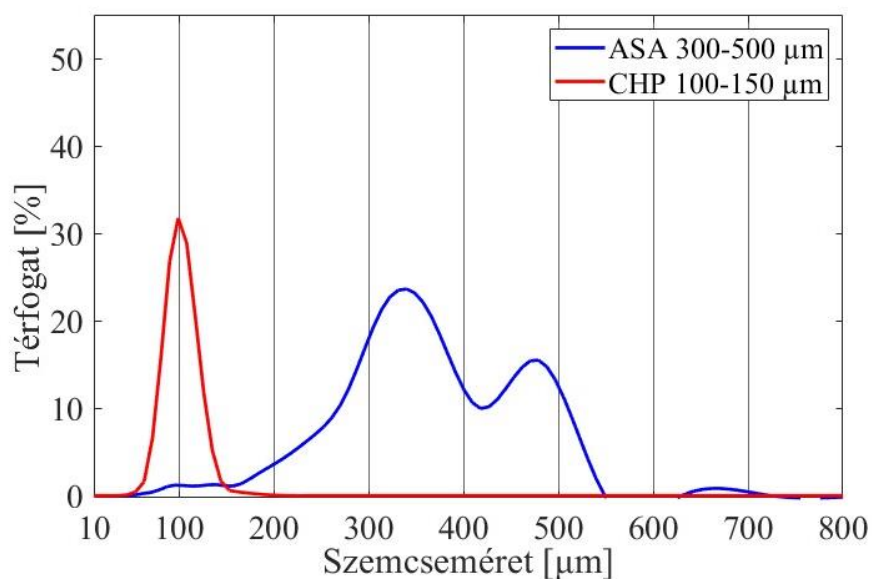


13. ábra. Egy felvett képkocka a 100-150 μm hatóanyagot tartalmazó keverékről.



14. ábra. A 13. ábrán látható képkocka kézzel annotált (balra) és a YOLOv5 által feldolgozott változata (jobbra).

A legnagyobb (300-500 μm méretű) ASA-t tartalmazó keverék feldolgozott felvételéből kapott komponensenkénti szemcseméret-eloszlás diagram látható a 15. ábrán. A diagram alapján ez a mérettartományú hatóanyag bimodális eloszlású volt, ami a felvételek és a mikroszkópos kép szemrevételezése alapján nem látszott egyértelműen. Éppen ezért is volt szükség egy referenciára, amellyel lehetőség nyílt ennek ellenőrzésére.

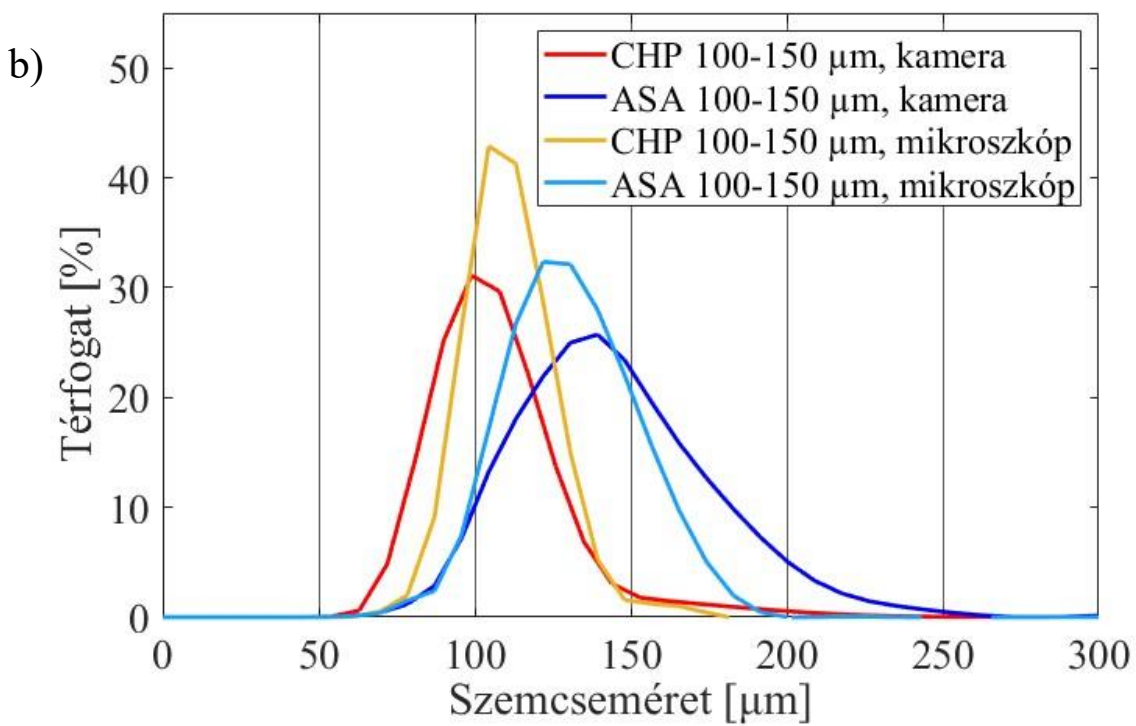
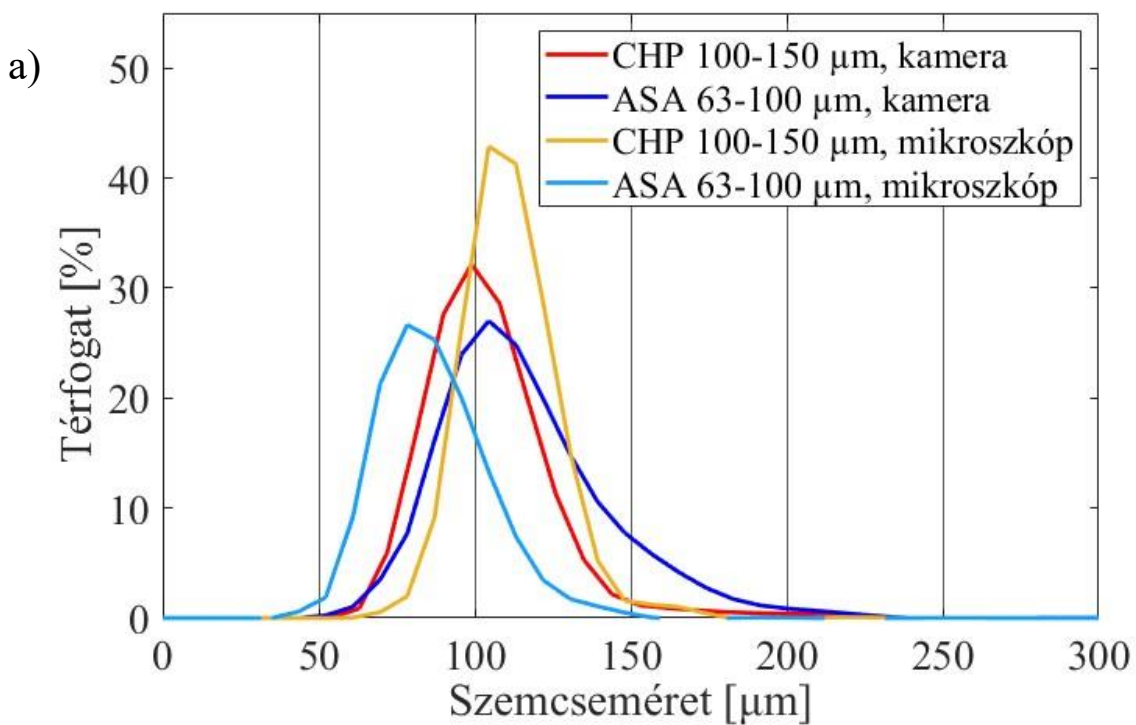


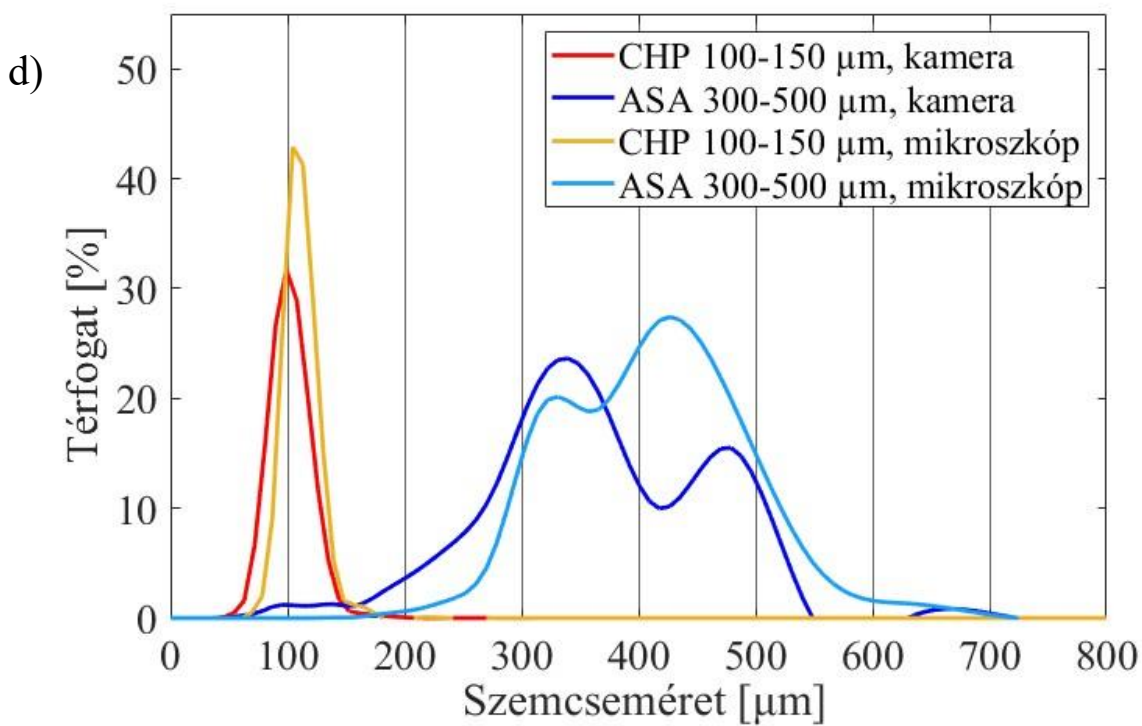
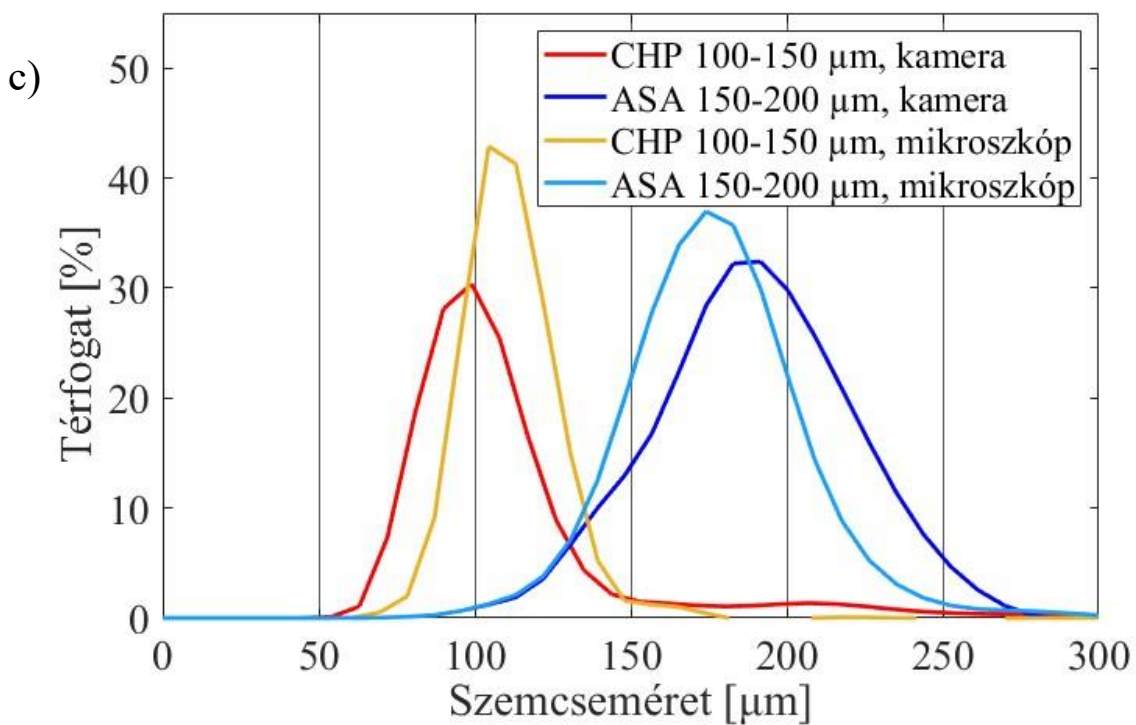
15. ábra. A vizsgált, 300-500 μm -es ASA-tartalmú keverék szemcseméret-eloszlás diagramja.

4.2. Összehasonlítás a referencia-módszerrel

A kapott szemcseméret-eloszlásokat a mikroszkóppal felvett képek kiértékelésének eredményeivel hasonlítottam össze. Az összehasonlítást a 16. ábra szemlélteti. A legnagyobb szemcseméretű hatóanyag bimodális eloszlása a referencia alapján is egyértelmű volt. Ezen hatóanyag vizsgálatánál azonban a mért és a referencia eloszlások alakja eltért, a referencia alapján több nagyobb szemcse volt a keverékben. Ennek oka elsősorban a nagy szemcsék nehéz pontos alakfelismerése lehetett, a kisebb CHP szemcsék sokszor eltakarták a nagy hatóanyagyszemcsék körvonalát, gátolva ezzel a pontos szegmentálást. Szintén gondot okozhatott a legkisebb méretű ASA szemcsék felismerése, ennek azonban valószínűbb, hogy a nem megfelelően nagy felbontás volt az oka, ugyanis a felvételeken előfordultak elmosódott szemcsék, amelyeket a képfelismerő algoritmus nem tudott azonosítani. Ezen kívül előfordulhatott több kisebb szemcse összemosódása, amelyet a módszer adott esetben egyetlen nagyobb szemcsének érzékelhetett. Ebből adódhatott a legkisebb hatóanyagot tartalmazó keverék mérésekor a referenciához képest kismértékben nagyobb mért szemcseméret-eloszlás.

Összességében azonban látható, hogy a módszer képes volt a négy különböző méretű ASA eloszlásának megkülönböztetésére, míg a CHP eloszlása a vártnak megfelelően a négy esetben gyakorlatilag azonos volt a mérések alapján, továbbá az eredmények a referenciához képest is igen kevésbé tértek el. A négy keverékkel történő mérések alapján a Ficzero és munkatársai által kidolgozott, majd példányszegmentálással és élesebb képek készítésére alkalmas mérési elrendezéssel és objektívvá továbbfejlesztett módszer képes volt a komponensek szemcseméret-eloszlásának pontos meghatározására, továbbá a referenciához hasonló alakú eloszlásgörbék mérésére.





16. ábra. A négy vizsgált keverék mért szemcseméret-eloszlás diagramja, összehasonlítva a referenciákkal (a diagramokhoz tartozó keverékek hatóanyagának szemcseméret-tartománya: a) 63-100 μm , b) 100-150 μm , c) 150-200 μm , d) 300-500 μm).

4.3. A porkeverékek összetételének vizsgálata

Az összetétel méréséhez a szemcseméret-eloszlás méréséhez hasonlóan jártam el a felvételek készítésével és kiértékelésével, itt is körülbelül 30 másodperces felvételeket készítettem. A kiértékeléshez használt Matlab program kód egyidejűleg is képes szemcseméret-eloszlás és összetétel számítására, a módszer vizsgálata során azonban egyszerre csak az egyik adatot hasznosítottam. Az így kapott mérési eredményeket és a vizsgált porkeverékek bemérési adatait a 3. táblázat foglalja össze.

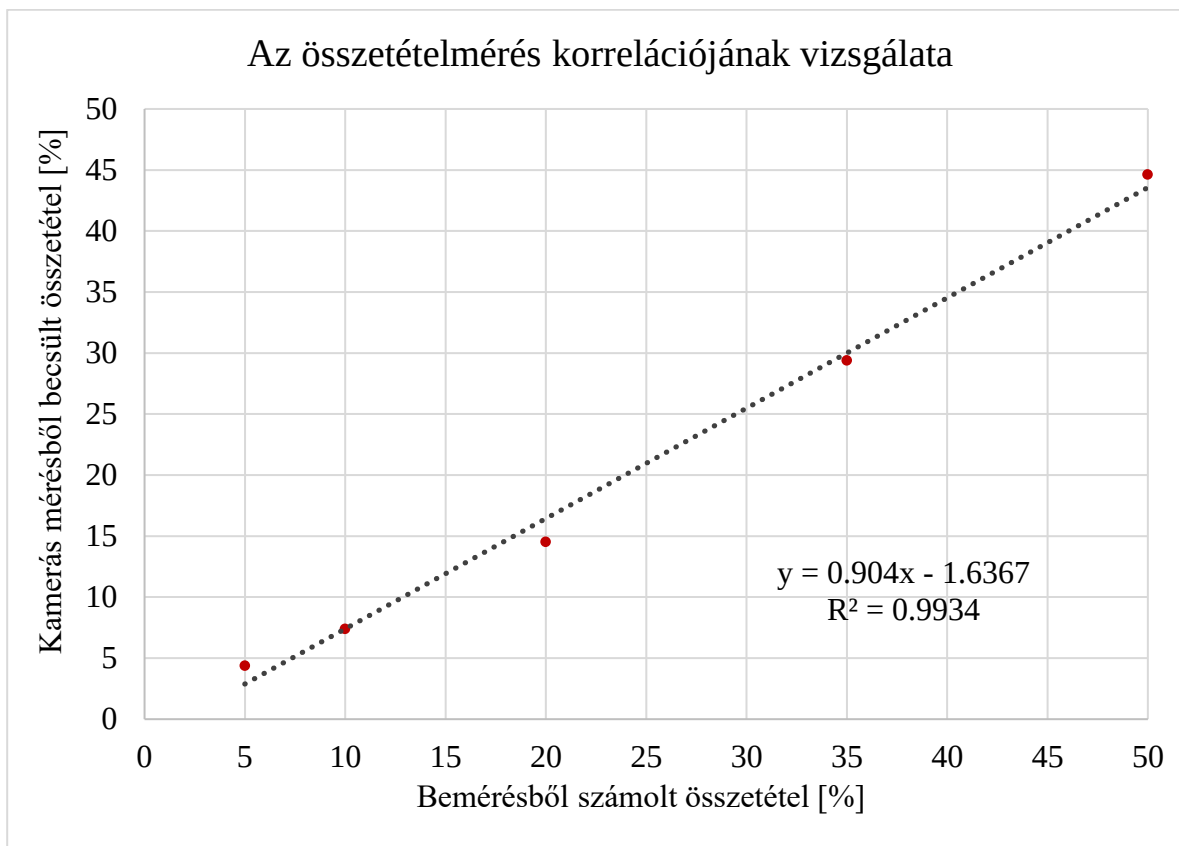
Látható, hogy a módszer által számolt összetétel eltér a bemérés alapján várttól, ami azonban alapvetően nem probléma, hiszen a módszer csupán a részecskék képen látható területe alapján becsülte az összetételt. A tömegszázalékos összetétel meghatározásához több más faktor figyelembevétele is szükséges lenne, mint például a komponensek eltérő sűrűsége. Alapvetően megfigyelhető, hogy az eredmények tendenciája megfelel a bemérésekének, ez alapján elsőfokú polinommal történő kalibráció használatával a módszer alkalmas lehet a porkeverékek összetételének mérésére.

3. táblázat. Az összetétel meghatározásához használt keverékek bemérési adatai és a mérések eredményei.

Bemért tömeg (g)		Bemérésből számolt hatóanyag-tartalom (m/m%)	Mért összetétel (m/m%)
ASA	CHP		
0,5	9,5	5	4,376
1,0	9,0	10	7,40
2,0	8,0	20	14,52
3,5	6,5	35	29,39
5,0	5,0	50	44,62

Ennek felderítéséhez a mért és számított adatok korrelációját vizsgáltam. Az ehhez használt diagram a 17. ábrán látható. Nagymértékű korrelációt lehet megfigyelni, az elsőfokú polinom illesztésére kapott R^2 érték 0,9934-nek adódott. Az illesztett egyenes egyenlete alapján is feltűnő, hogy a módszer eredményei konzisztensen kisebbek a vártnál. Ez a probléma a kalibráció

segítségével kiküszöbölhető, azonban pontos okának kiderítéséhez további mérésekre lenne szükség. A kapott R^2 érték a szakirodalomban hasonló összetételmérések során leírt értékekkel (0,83-0,97 [24], valamint 0,9959 és 0,9875 [47]) összemérhető. A módszer ez alapján ígéretes lehet a szemcseméret-eloszlás mérése mellett egyidejű összetétel-meghatározásra is.



17. ábra. Az összetételmérés korrelációjának vizsgálata.

A módszer a fentiek alapján homogenizálással előállított porok közvetlen vizsgálata mellett a Pedro és munkatársai által leírtakhoz hasonlóan [24, 25] akár tablettázás minőségellenőrzésére is alkalmazható lehet. A tablettázógép adagolójában folyamatosan áramló porkeverék vizsgálatával a tablettába jutó porkeverék komponenseinek szemcseméret-eloszlásáról, és a keverék összetételéről egyidejűleg nyerhetünk információt. Ezzel lényegesen egyszerűsödhet a tabletták vizsgálatának automatizálása, illetve a gyártott tabletták minősége in-line adatokból is következtethetővé válhat.

5. Összefoglalás

Munkám célja egy olyan innovatív analitikai módszer kidolgozása volt, mellyel folyamatos gyártás során előállított, illetve felhasznált porkeverékek komponenseinek szemcseméret-eloszlása, és akár a keverékek összetétele is egyidejűleg, in-line vizsgálható. Ennek érdekében gépi látást kombináltam képelemzéssel és mesterséges intelligenciával a porok szemcséinek felismerése, osztályozása és példányszegmentálására, majd a szemcsék méretbeli paramétereinek felhasználásával nyertem adatokat a porkeverékről.

A vizsgálandó porkeverékek előállítása után egy YOLOv5 algoritmust tanítottam be a szemcsék felismerése, osztályozása és példányszegmentálására. A betanított neurális hálót ezután elsőként négy, eltérő szemcseméretű hatóanyagot és azonos szemcseméretű töltőanyagot tartalmazó keverékről, azok futószalagon történő mozgása közben készített felvételeken teszteltem. A módszer sikerrel megkülönböztette a hatóanyagok szemcseméretét, a töltőanyag eloszlása pedig a vártnak megfelelően egyezett a négy esetben.

A módszert fénymikroszkóppal felvett felvételek elemzésének eredményeivel validáltam. Az eredmények alapján a módszer rendkívül kismértékben tért el a mikroszkóp felvételeiből kapott referenciától. A legnagyobb hatóanyag bimodális eloszlása mind az általam vizsgált módszer, mind a referencia alapján kapott eloszláson megfigyelhető volt.

Ezek után a módszer összetételmérésre való alkalmasságát vizsgáltam. Öt eltérő összetételű keveréket vizsgáltam, hasonlóan futószalagon történő mozgás közben. A módszer eredményei magas korrelációt mutattak, a végrehajtott illesztés R^2 értéke 0,9934 volt.

Az általam kifejlesztett módszer ezek alapján lehetőséget biztosít porkeverékek in-line minőségellenőrzésére, egy rugalmasabb, kompaktabb és olcsóbb alternatíva lehet a jelenlegi ipari porkeverék analízáló berendezésekhez képest. Emellett a porkeverékek tulajdonságainak valós idejű mérésével a gyártási folyamatok folyamatosan nyomon követhetővé válnak, lehetővé téve a paraméterek megfelelő beállítását, a gyártás során alkalmazott minőségbiztosítás javulását eredményezve. Továbbá, a megszerzett adatok felhasználhatóak tablettázás minőségbiztosítására is, a tablettázógép adagolójában áramló porkeverék vizsgálatával.

6. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Marosi Györgynek és Dr. Nagy Zsombor Kristófnak, hogy a TDK munkámat a Szerves Kémia és Technológia Tanszék FirePharma Kutatócsoportjában végezhettem.

Szeretném megköszönni konzulensemnek, Ficzer Máténak és témavezetőmnek, Dr. Galata Dorián Lászlónak a közös munkát, valamint, hogy bármikor fordulhattam hozzájuk segítségért.

Köszönettel tartozom a FirePharma Kutatócsoport tagjainak a TDK munkám során nyújtott segítségükért.

Hálás vagyok családomnak és barátaimnak, amiért mellettem álltak és támogattak a dolgozatom elkészítése során.

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. Ren, M., et al., *Evaluation methods and strategies to improve compression characteristics of pharmaceutical powders*. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2024: p. 106140.
2. Kumar, R., et al., *Particle Size Reduction Techniques of Pharmaceutical Compounds for the Enhancement of Their Dissolution Rate and Bioavailability*. Journal of Pharmaceutical Innovation, 2022. **17**(2): p. 333-352.
3. Crouter, A. and L. Briens, *Methods to Assess Mixing of Pharmaceutical Powders*. AAPS PharmSciTech, 2019. **20**(2): p. 84.
4. Hyer, A., et al., *Continuous manufacturing of active pharmaceutical ingredients: current trends and perspectives*. Advanced Synthesis & Catalysis, 2024. **366**(3): p. 357-389.
5. [cited 2024. 10. 08.]; Available from: <https://www.pharmamanufacturing.com/production/automation-control/article/11364517/process-analytical-technology-using-mems-to-control-blending-at-astrazeneca-pharmaceutical-manufacturing>.
6. Lee, S.L., et al., *Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production*. Journal of Pharmaceutical Innovation, 2015. **10**(3): p. 191-199.
7. [cited 2024. 10. 08.]; Available from: <https://www.pharmaexcipients.com/news/continuous-downstream-processing-electrospinning/>.
8. Baumann, M., et al., *A Perspective on Continuous Flow Chemistry in the Pharmaceutical Industry*. Organic Process Research & Development, 2020. **24**(10): p. 1802-1813.
9. Chatterjee, S. *FDA perspective on continuous manufacturing*. in *IFPAC Annual Meeting, Baltimore, MD*. 2012.
10. Domokos, A., et al., *Integrated Continuous Pharmaceutical Technologies—A Review*. Organic Process Research & Development, 2021. **25**(4): p. 721-739.
11. Kehlenbeck, V., *Continuous dynamic mixing of cohesive powders*. 2006, Technische Universität München.
12. Balogh, A., *Innovatív megoldások a folyamatos készítménygyártásban*. GYÓGYSZERÉSZET, 2019. **63**: p. 267-273.

13. [cited 2024. 10. 08.]; Available from: https://www.researchgate.net/figure/Illustration-of-a-powder-blender-applicable-for-continuous-mixing-of-pharmaceutical_fig2_290496921.
14. Osorio, J.G. and F.J. Muzzio, *Effects of processing parameters and blade patterns on continuous pharmaceutical powder mixing*. Chemical Engineering and Processing - Process Intensification, 2016. **109**: p. 59-67.
15. Vanarase, A.U. and F.J. Muzzio, *Effect of operating conditions and design parameters in a continuous powder mixer*. Powder Technology, 2011. **208**(1): p. 26-36.
16. Vergote, G.J., et al., *In-line monitoring of a pharmaceutical blending process using FT-Raman spectroscopy*. Eur J Pharm Sci, 2004. **21**(4): p. 479-85.
17. Kim, E.J., et al., *Process analytical technology tools for monitoring pharmaceutical unit operations: a control strategy for continuous process verification*. Pharmaceutics, 2021. **13**(6): p. 919.
18. Jamrógiewicz, M., *Application of the near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2012. **66**: p. 1-10.
19. Pauli, V., et al., *Real-time monitoring of particle size distribution in a continuous granulation and drying process by near infrared spectroscopy*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2019. **141**: p. 90-99.
20. Bowler, A.L., S. Bakalis, and N.J. Watson, *A review of in-line and on-line measurement techniques to monitor industrial mixing processes*. Chemical Engineering Research and Design, 2020. **153**: p. 463-495.
21. Martínez, L., et al., *Use of near-infrared spectroscopy to quantify drug content on a continuous blending process: Influence of mass flow and rotation speed variations*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2013. **84**(3): p. 606-615.
22. Bittner, L.K.H., et al., *Near-infrared reflection spectroscopy (NIRS) as a successful tool for simultaneous identification and particle size determination of amoxicillin trihydrate*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2011. **54**(5): p. 1059-1064.
23. Nagy, B., et al., *In-line Raman spectroscopic monitoring and feedback control of a continuous twin-screw pharmaceutical powder blending and tableting process*. International Journal of Pharmaceutics, 2017. **530**(1): p. 21-29.
24. Durão, P., et al., *Using multiple Process Analytical Technology probes to monitor multivitamin blends in a tableting feed frame*. Talanta, 2017. **164**: p. 7-15.

25. Gosselin, R., et al., *Monitoring the concentration of flowing pharmaceutical powders in a tableting feed frame*. Pharm Dev Technol, 2017. **22**(6): p. 699-705.
26. Luypaert, J., D.L. Massart, and Y. Vander Heyden, *Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis*. Talanta, 2007. **72**(3): p. 865-883.
27. Galata, D.L., et al., *Applications of machine vision in pharmaceutical technology: A review*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2021. **159**: p. 105717.
28. Olson, E., *Particle shape factors and their use in image analysis—part 1: Theory*. Journal of GXP Compliance, 2011. **15**(3).
29. Farkas, D., et al., *Image analysis: A versatile tool in the manufacturing and quality control of pharmaceutical dosage forms*. Pharmaceutics, 2021. **13**(5): p. 685.
30. Galata, D.L., et al., *Continuous blending monitored and feedback controlled by machine vision-based PAT tool*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2021. **196**: p. 113902.
31. Facco, P., A.C. Santomaso, and M. Barolo, *Artificial vision system for particle size characterization from bulk materials*. Chemical Engineering Science, 2017. **164**: p. 246-257.
32. O'Shea, K., *An introduction to convolutional neural networks*. arXiv preprint arXiv:1511.08458, 2015.
33. [cited 2024. 10. 08.]; Available from: <https://www.jeremyjordan.me/convnet-architectures/>.
34. Ben Fredj, H., S. Bouguezzi, and C. Souani, *Face recognition in unconstrained environment with CNN*. The Visual Computer, 2021. **37**(2): p. 217-226.
35. Zhang, Q., et al., *Recent advances in convolutional neural network acceleration*. Neurocomputing, 2019. **323**: p. 37-51.
36. Redmon, J. *You only look once: Unified, real-time object detection*. in *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. 2016.
37. Jani, M., et al., *Model compression methods for YOLOv5: A review*. arXiv preprint arXiv:2307.11904, 2023.
38. Jiang, J., et al., *Emerging artificial intelligence (AI) technologies used in the development of solid dosage forms*. Pharmaceutics, 2022. **14**(11): p. 2257.

39. Westphal, E. and H. Seitz, *A machine learning method for defect detection and visualization in selective laser sintering based on convolutional neural networks*. Additive Manufacturing, 2021. **41**: p. 101965.
40. 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.
41. 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.
42. [cited 2024. 10. 08.]; Available from: <https://github.com/Qengineering/YoloV5-segmentation-ncnn-RPi4>.
43. Bianconi, V., et al., *Is Acetylsalicylic Acid a Safe and Potentially Useful Choice for Adult Patients with COVID-19 ?* Drugs, 2020. **80**(14): p. 1383-1396.
44. Schrör, K., *Acetylsalicylic acid*. 2016: John Wiley & Sons.
45. Enax, J., et al., *On the application of calcium phosphate micro-and nanoparticles as food additive*. Nanomaterials, 2022. **12**(22): p. 4075.
46. Iqbal, M.K., et al., *Recent advances in direct compression technique for pharmaceutical tablet formulation*. Int J Pharm Res & Devel, 2014. **6**(1): p. 49-57.
47. Putri, D.C.A., M.R. Gani, and F.D.O. Riswanto, *Chemometrics-assisted UV spectrophotometric method for simultaneous determination of paracetamol and tramadol in divided powder dosage form*. International Journal of Pharmaceutical Research, 2021. **13**(01): p. 1901-1907.

8. Ábrajegyzék

1. ábra. Szakaszos porhomogenizáló [5].....	6
2. ábra. Folyamatos tablettagyártó sor sematikus rajza [7].....	7
3. ábra. Folyamatos porhomogenizálásra alkalmas berendezés ábrája [13].	8
4. ábra. NIR spektroszkópia lehetséges alkalmazása, mint folyamatkövető-, és elemző technológia [19].	10
5. ábra. A részecskeméretet leíró, gyakran használt alaki paraméterek [28].	13
6. ábra. Egy CNN struktúra ábrája [33].	14
7. ábra. YOLOv5 használata objektumfelismerésre és példányszegmentálásra [42].	16
8. ábra. A kalcium-hidrogénfoszfát szerkezete.	17
9. ábra. Az acetilszalicilsav szerkezete.	17
10. ábra. Az acetilszalicilsav fénymikroszkópos képe.....	18
11. ábra. A kalcium-hidrogénfoszfát fénymikroszkópos képe.	18
12. ábra. Mérési elrendezés a porkeverékek felvételéhez.	19
13. ábra. Egy felvett képkocka a 100-150 μm hatóanyagot tartalmazó keverékről.....	23
14. ábra. A 13. ábrán látható képkocka kézzel annotált (balra) és a YOLOv5 által feldolgozott változata (jobbra).....	24
15. ábra. A vizsgált, 300-500 μm -es ASA-tartalmú keverék szemcseméret-eloszlás diagramja..	24
16. ábra. A négy vizsgált keverék mért szemcseméret-eloszlás diagramja, összehasonlítva a referenciákkal (a diagramokhoz tartozó keverékek hatóanyagának szemcseméret-tartománya: a) 63-100 μm , b) 100-150 μm , c) 150-200 μm , d) 300-500 μm).....	27
17. ábra. Az összetétel mérés korrelációjának vizsgálata.	29
1. táblázat. A YOLOv5 algoritmus tanítására, validálására és tesztelésére felhasznált képek száma.	20
2. táblázat. A referencia-módszerhez mikroszkóppal felvett képek száma.....	22
3. táblázat. Az összetétel meghatározásához használt keverékek bemérési adatai és a mérések eredményei.	28