



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
SZERVES KÉMIA ÉS TECHNOLÓGIA TANSZÉK

TABLETTÁK VIZSGÁLATA GÉPI LÁTÁSI RENDSZERREL A
HATÓANYAG-TARTALOM TEKINTETÉBEN

TDK DOLGOZAT

Készítette: Bánrévi Zoltán

Témavezető: Dr. Nagy Zsombor Kristóf

Konzulensek: Mészáros Lilla Alexandra, Dr. Galata Dorián László

2023

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE:

HPLC	Folyadékkromatográfia (High Performance Liquid Chromatography)
FDA	Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság (Food and Drug Administration)
ICH	Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (International Conference on Harmonization)
QbD	Quality by Design
PAT	Folyamatkövető és elemző technológia (Process Analytical Technology)
NIR	Közei Infravörös (Near Infrared)
NMR	Magmágneses Rezonancia (Nuclear Magnetic Resonance)
TRS	Transzmissziós Raman Spektroszkópia
IST	Információs Társadalmi Technológiák (Information Society Technologies)
LED	Fényemittáló dióda (Light-emitting diode)
ANN	Mesterséges neurális háló (Artificial Neural Network)
CNN	Konvolúciós neurális háló (Convolutional Neural Network)
QCA	Kritikus Minőségi Jellemzők (Critical Quality Attributes)
CPP	Kritikus Folyamat Paraméterek (Critical Process Parameters)
CMA	Kritikus Anyagi jellemzők (Critical Material Attributes)
SRS	Térben felbontott Spektroszkópia (Spatially Resolved Spectroscopy)
GLCM	Szürkeárnyaltos együttes előfordulási mátrix (Gray Level Co-occurrence Matrix)
MSE	átlagos négyzetes hiba (Mean Square Error)
RMSE	átlagos négyzetes hiba gyöke (Root Mean Square Error)

TARTALOM

1. BEVEZETÉS	4
2. SZAKIRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ	5
2.1 Tablettázás a gyógyszeriparban.....	5
2.2 Tabletták minőségének vizsgálata.....	6
2.3. Folyamatos technológiák a gyógyszeriparban	9
2.4. Folyamatfigyelő és elemző technológiák (PAT)	11
2.5. Gépi látás és a többváltozós adatelemzés eszközeinek alkalmazása a tabletták vizsgálatában .	15
2.6. Célkütűzés.....	21
3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK.....	22
3.1 Felhasznált anyagok.....	22
3.1.1. <i>Amlodipin</i>	22
3.1.2. <i>Mikrokristályos cellulóz</i>	22
3.1.3. <i>Magnézium-sztearát</i>	23
3.1.4. <i>Kalcium-monohidrogén-foszfát</i>	23
3.1.5. <i>Burgonyakeményítő</i>	23
3.2. Felhasznált módszerek és eszközök	24
3.2.1. <i>Tabletták előállítása</i>	24
3.2.2. <i>Képfelvételre használt eszközök</i>	26
3.2.3 <i>A hatóanyag-tartalom meghatározása referencia módszerrel</i>	29
3.2.5. <i>Tabletták hatóanyag-tartalmának predikciójára szolgáló értékelő algoritmus</i>	29
4. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELESÜK	31
4.1 A tablettákról készült képek	31
4.1.1 <i>Off-line és az in-line elrendezésben készített fényképek</i>	31
4.1.2. <i>In-line elrendezésben készített fényképek</i>	33
4.2 Hatóanyag-tartalom meghatározása referencia módszer segítségével	34
4.3 Hatóanyag-tartalom predikciója gépi látási rendszerrel.....	35
4.3.1. <i>A bemeneti adatkészlet kialakítása mesterséges neurális hálózat számára off-line és in-line elrendezésben felvett képek alkalmazásával</i>	35
4.3.2. <i>Az ANN alapú modellek létrehozása off-line és in-line módon felvett képek alapján</i>	37
4.3.3 <i>A gépi látási rendszerrel kapcsolt mesterséges neurális hálózaton alapuló modell tesztelése és alkalmazása</i>	41
5. ÖSSZEFOGLALÁS	46
6. IRODALOMJEGYZÉK	47

1.BEVEZETÉS

A tabletta könnyű kezelhetőségének, kompaktságának és sokoldalúságának köszönhetően az egyik legkedveltebb gyógyszerforma napjainkban. Gyártása nagy tételben is egyszerű és fajlagosan olcsó, ugyanakkor körültekintően kell végrehajtani, mert fontos, hogy kizárólag megfelelő minőségű készítmény jusson a betegekhez. Hogy ezt biztosítsák, az iparban szigorú minőségellenőrzés van érvényben, melynek keretében számos termékjellemzőt vizsgálnak. Az egyik legfontosabb ezek közül a tabletta hatóanyag-tartalma, hiszen akár életet is követelhet egy esetleges túladagolás, a szükséges dózis hiánya pedig úgyszintén súlyos tüneteket eredményezhet. Az iparban hagyományosan alkalmazott analitikai eljárások a hatóanyag-tartalmat mintaelőkészítést követően, destruktív módon képesek csak mérni. További hátrányuk, hogy korlátozott számú mintát képesek átvizsgálni, valamint nagyon időigényesek. A gyógyszeriparban a hagyományos szakaszos technológiák helyett egyre inkább teret nyerne a sok szempontból előnyösebb folyamatos eljárások, ez pedig tovább növeli az igényt olyan analitikai módszerek kidolgozására, amelyek képesek a termékeket a folyamaton belül, egyedileg, valós időben vizsgálni.

Munkám célja tabletták hatóanyag-tartalmának off-line és in-line, roncsolásmentes vizsgálatára alkalmas módszer fejlesztése volt. Hipotézisem szerint, gépi látási rendszerrel, UV megvilágítás alkalmazásával egy látható fényben fehér színű hatóanyagot tartalmazó tabletták vizsgálata megvalósítható egy ipari kamera, vagy egy egyszerű fényképezőgép segítségével készített képek alapján. Az alkalmazott gépi látási rendszer kulcselemei a többváltozós adatelemzés eszközei közül ebben az esetben a mesterséges neurális hálózatok voltak. Ezek az emberi tanulás és döntéshozatal folyamatát szimulálva, megfelelő képfeldolgozási lépéseket követően képesek feltárni az összefüggésben rejlő vizuális információ és a vizsgálni kívánt paraméter között.

A tanításhoz használt tabletták előállítását követően off-line (DSLR kamera) és in-line (ipari kamera) mérési elrendezésben is lefényképeztem, majd referenciamódszerként UV-VIS spektrofotometriával meghatároztam a pontos hatóanyag-tartalmukat. Ezt követően a képekből nyert hisztogramok és a pontos hatóanyag-tartalom értékek felhasználásával létrehoztam a mesterséges neurális hálózaton alapuló modellt. Az elkészült rendszert, megfelelő kalibrálás után egy nagyobb mintahalmazon is teszteltem.

A létrehozott rendszer alkalmas lehet tabletták hatóanyag-tartalmának valós idejű roncsolásmentes vizsgálatára képek alapján. Egy ilyen analitikai eszköz

költséghatékonyságának és egyszerűségének hála ipari környezetben is hasznosnak bizonyulhat.

2. SZAKIRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ

2.1 Tablettázás a gyógyszeriparban

Porok, valamint porkeverékek összenyomását, mint műveletet, régóta előszeretettel alkalmazzák az élelmiszeriparban és a gyógyszeriparban. Préselés során a kiindulási, laza szerkezetű por tömörebbé válik miközben meghatározott formát vesz fel. [1]

A tabletta formájú szilárd gyógyászati készítményeket pasztilla néven már az ókorban is ismerték és használták. A legkorábbi utalás egy tablettához hasonló adagolási formára az arab orvosi irodalomban található. Ebben a forrásban a hatóanyagrészecskéket vésett ébenfa rudak végei közé préselték egy egyszerű kalapács segítségével. A tablettázási folyamat ma is ismert formája 1843-ban látott napvilágot Nagy-Britanniában, amikor Thomas Brockedon szabadalmaztatta a pirulák szerszámba nyomással történő formázását. Brockedon eredeti célja grafit por tömörítése volt, azonban felismerte annak lehetőségét, hogy ez az elv alkalmazható gyógyszerek formázására is.[2] Megfelelő prések fejlesztését követően megjelent az első kálium-hidrogén-karbonát tabletta a piacon, amelynek célja feltehetően a megfelelő káliumszint biztosítása lehetett.[3] Idővel a ma is alkalmazott típusokhoz már alapjaiban hasonlító, excenteres tablettázógépek kiszorították Brockedon, még kalapácsra épülő verziót. Működésük lényege, hogy a motor megfelelő hajtás közvetítésével egy felső és egy alsó présfej (bélyegző) összenyomásával a szerszámba (matrica) tömöríti a granulátumot/porkeveréket.[4] Ezek a felfedezések hozzájárultak a tabletta, mint adagolási forma elterjedéséhez.

A tabletta forma széleskörű felhasználásának oka elsősorban a könnyű és olcsó előállítás, valamint a sokféleség, hiszen meghatározott feladatot ellátó segédanyagok használatával és a tablettázási művelet módosításával az esztétikai megjelenés, az összetétel, a stabilitás és a hatóanyagleadás szempontjából is rendkívül változatosak állíthatók elő. Emellett rendkívüli előnyt jelent a kompaktság és az egyszerű kezelhetőség. Közös vonásaik a könnyű adagolást szolgáló viszonylag kis méretük (maximum 10-20 mm átmérő), szilárd formában tartalmazzák a hatóanyagot és a segédanyagokat, továbbá orális gyógyszeradagolásra alkalmasak. Jellemző

segédanyagaik lehetnek súrlódáscsökkentő lubrikánsok, folyási tulajdonságokat javító glidánsok, szétejtést elősegítő dezintegránsok, illetve töltő és kötőanyagok. Tömegük 250 mg-tól akár 1 g-ig is terjedhet. Sok tablettá rendelkezik úgynevezett egyedi azonosító jelzéssel is, amely lehet például bemetszés vagy embléma, esetleg dombornyomott vagy gravírozott betű.[1] [5] [6]

Mint minden műveletben, a tablettázás során is előfordulnak jellemző hibák, amelyek rontják a termék valamely tulajdonságát és adott esetben veszélyesek is lehetnek a gyógyszert szedő páciensre nézve. Előfordulhat, hogy a nyersanyagok nem felelnek meg a specifikációnak, eseteként tulajdonságaik tételenkénti változása számos problémához vezethet. További hibákat okozhat, valamint befolyásolja a gyárthatóságot, ha az anyag nem préselhető megfelelően, vagy a feldolgozási lépés nem eredményez jó folyási/gördülékenységi tulajdonságokat. A leggyakoribb hibák, melyek a tablettázási folyamathoz kapcsolódnak többek között a változó tömeg, a ragadás, a kalaposodás, a laminálás, a változó keménység, valamint a változó hatóanyagtartalom. A lehetséges hibák listája tehát hosszú, és sok esetben nem tudjuk ezeket kellő hatékonysággal kiküszöbölni. Ezért mindenképpen szükséges a művelet szabályozása mellett vizsgálni kiindulási anyagokat és a termékeket is. [7]

2.2 Tabletták minőségének vizsgálata

A gyógyszeriparban a különböző, minőségre irányuló vizsgálatoknak kiemelt jelentősége van, hiszen akár életek is múlhatnak azon, hogy megfelelő termék jut-e el a betegekhez. Éppen ezért szigorú előírások mentén vizsgálni kell a kiindulási anyagokat, validálni kell az alkalmazott eljárásokat és ellenőrizni kell a kikerülő termékek megfelelőségét is. Tabletták vonatkozásában ez szintén érvényes, így szükség van olyan minőségellenőrzési módszerekre, amelyek biztosítják, hogy a páciensekhez a megfelelő, hatékony termékek kerüljenek. A kész termékeket fizikai tulajdonságok, kémiai tulajdonságok és biohasznosulás alapján is vizsgálják. Léteznek úgynevezett nem gyógyszerkönyvi tesztek, gyógyszerkönyvi tesztek és specifikus gyógyszerkönyvi tesztek. Nem gyógyszerkönyvi tesztek körébe tartoznak az egyszerű fizikai vizsgálatok, mint például a külalak, a vastagság és az átmérő vizsgálata, valamint a keménység és az egyéb, érzékszerveinkkel megállapítható tulajdonságok vizsgálata.[8]

A gyógyszerkönyvi tesztek, már speciális méréseket és eszközöket igényelnek. Ide tartozik többek között a minőségi analízis, a kopásvizsgálat, a szétesés vizsgálat, az *in vitro* kioldódásvizsgálat és a szennyezők jelenlétének vizsgálat. Specifikus gyógyszerkönyvi tesztekre példa a mikrobiológiai vizsgálat. Ezen a tesztek alkalmazása elengedhetetlen, mivel segítségükkel sokoldalúan megállapítható, hogy az adott tabletta megfelel-e az előírt minőségi követelményeknek. [8]

A gyártás során esetlegesen keletkező selejt elsőként és legegyszerűbben érzékszervi (organoleptikus) vizsgálattal fedezhető fel, mely során az esztétikai megjelenést vizsgálják. Ez mindenféle eszköz nélkül pusztán alak, felületi textúra, szín, felületi hibák és állag alapján történik. [8] Szintén egyszerű vizsgálat a tömegmérés és a termék jellemző méreteinek vizsgálata. A tömegvizsgálatok úgy történnek, hogy egy sarzsnyi tabletta gyártását követően húsz véletlenszerűen választott tabletta tömegét egyedileg lemérik, és meghatározzák az átlagtömeget. Az átlagtömegtől a gyártott tabletták tömegétől függően megadott százalékos eltérésnél nagyobb mértékben legfeljebb két egyedi tömeg térhet el, a megadott érték kétszeresét pedig egyetlen egyedi tömeg átlagtól való eltérése sem haladhatja meg. Ez a módszer azonban nem reprezentatív, így sokszor néhány hibás tabletta alapján rossz következtetés vonható le az egész sarzsra nézve. [9][10]

Ezek mellett fontos teszteket végezni annak vizsgálatára, hogy a termék mennyire ellenálló szállítás során bekövetkező tényezőknek, illetve nem fog-e szétesni idő előtt a páciens kezében. Ennek ellenőrzésére a törés és kopásvizsgálatok alkalmasak. [8] [9]A törésvizsgálatokat törési szilárdság meghatározására alkalmas berendezéssel végzik, amely átmérőirányban szétválasztja a tablettát és méri az ehhez szükséges erőt[11]. A kopásvizsgálat során egy adott sarzsából egy sor mintatablettát választanak ki, melyek 100-szor esnek le rögzített magasságból, miközben a gép műanyag dobja forog. Ekkor a dob falára vagy egymásra esnek, és ezáltal kopnak. Ezt követően pormentesítés után tömeg méréssel lehet meghatározni a minták súlyvesztését (amely nem lehet nagyobb mint 1%), és ezzel számszerűsíteni a kopás mértékét.[10] [12]Ezek roncsolásos módszerek, amelyek a gyártott tételek egyes mintáit végérvényesen tönkre teszik, ami ráadásul rendkívül idő és munkaigényes. Továbbá ebben az esetben is felmerülhet a kérdés, hogy a vizsgált halmaz jól reprezentálja-e a gyártott termékek egészét.[12]

A tabletták fizikai tulajdonságai mellett fontos vizsgálni azt is, hogy a szervezetben mennyi idő alatt és hogyan oldódik ki a hatóanyag a tablettákból. Az *in vitro* kioldódási vizsgálat a gyógyszeripar egyik legjelentősebb analitikai módszere, kutatás fejlesztés, valamint rutin

minőség-ellenőrzés során egyaránt alkalmazzák. A teszteket gyógyszerkönyvi szabvány alapján, termosztálható és kevertethető edényeket tartalmazó kioldó készülékben végzik. A kioldódott hatóanyagtartalmat pedig meghatározott időközönként történő mintavétellel és általában valamilyen spektroszkópiai módszer segítségével lehet nyomon követni. Ezek a vizsgálatok, bár megbízhatóak és szemléletes eredményt szolgáltatnak, destruktívak, valamint rendkívül időigényesek. [9] [13]

A minőségre vonatkozó paraméterek közül kiemelkedő fontosságú a hatóanyag-tartalom és annak egységessége. A tablettázási folyamat során előfordulhat, hogy a nem megfelelő homogenizálás, a por fajtázódása, vagy akár emberi gondatlanság következtében egy sarzson belül egyes tablettákba kevés, még másokba sok hatóanyag kerül az előírt mennyiséghez képest. Ha nincs elég hatóanyag a tablettában, akkor a készítmény nem éri el a kívánt terápiás hatást, ezzel ellentétben a túl sok jelenlévő hatóanyag mellékhatásokat, súlyos esetben akár halált is okozhat. Ezért szigorú előírások mentén vizsgálják ezt a paramért a gyártásközi ellenőrzések során. Jelenleg erre a célra különféle műszeres analitikai módszerek nyújtanak lehetőséget. A legtöbb hatóanyag UV, vagy látható fényben (190-800 nm tartományban) számottevő elnyelést mutat, így mennyiségi és minőségi meghatározására gyakran használnak UV-VIS spektrofotometriát. [14] A mennyiségi mérés a Lambert-Beer törvényen és az abszorbancia mérésén alapul. A spektrofotométerektől egy körüli abszorbanciák esetén általában elvárható, hogy a mért eredmények a valódi értéktől mindkét irányba maximum fél százalékkal térjenek el,[15] így a módszer igencsak pontosnak számít, ugyanakkor a hozzá kapcsolódó kalibráció és mintaelőkészítés miatt meglehetősen időigényes. továbbá destruktív is. [14]

Egy másik, előszeretettel alkalmazott műszeres vizsgálat a nagy hatékonyságú folyadékromatográfia (High Performance Liquid Chromatography-HPLC). Népszerűségének oka, hogy ezzel minden komponensre kiterjedő minőségi és mennyiségi analízis egyszerre végezhető, a mérések precízek, egyszerűek és viszonylag gyorsak. Ugyanakkor hátránya, hogy ebben az esetben is szükséges a kalibráció, valamint a mintaelőkészítés, ami sok esetben hosszú időt vesz igénybe, költséges és szintén a tablettá roncsolásával jár. További probléma, hogy a HPLC mérések során gyakran valamilyen szerves oldószert használnak mozgófázisként, ami környezeti szempontból sem kedvező. [16]

A bemutatott vizsgálatok mind off-line módszerek, vagyis a hibák felismerése és a beavatkozás között sok idő telik el.[17] Az ilyen eljárások egyszerűségük és pontosságuk

ellenére sok problémával küzdenek, melyek közül talán a legsúlyosabb, hogy nem képesek reprezentatívan és roncsolásmentesen vizsgálni a tablettahalmazt. Nem meglepő tehát, hogy az iparban egyre nagyobb igény van a valós idejű, minden terméket egyedileg vizsgáló, új, minőségellenőrzési technológiák kidolgozására és alkalmazására.

2.3. Folyamatos technológiák a gyógyszeriparban

Az ipari gyártási rendszereknek két nagy típusát különböztethetjük meg: a szakaszos és a folyamatos technológiákat. Szakaszos gyártás esetén a kiindulási anyagokat egyben töltjük be a rendszerbe, ezután lezajlik az adott gyártási lépésben végrehajtandó folyamat, a végén pedig az intermediert vagy a terméket egyben vesszük el. Az intermedierek a minőség-ellenőrzést követően a következő részfolyamatba vihetők. Folyamatos gyártásnál ezzel szemben a kiindulási anyagok adagolása és a termék elvétele folyamatosan és egyidőben történik. [18][19]

A folyamatos gyártásnak számos előnye van a szakaszoshoz képest. Míg a szakaszos termelés során két részlépés között gyakran kézi kezelésre, anyagmozgatásra van szükség, addig folyamatos gyártás közben az operátorok általában nem érintkeznek az anyagokkal, így ez biztonságtechnikai szempontból kedvezőbb. A feldolgozási idő is rövidebb, a berendezések helyigénye kisebb. A kisebb méretű berendezések rugalmasabban működtethetőek, kevesebb a holt idő és a tárolandó anyagmennyiség. Emellett folyamatos technológiával biztosítható az állandó minőség, valamint a selejt mennyisége is csökkenthető. Ezek a tényezők megnövekedett hatékonyságot és kisebb gyártási költségeket eredményeznek. [18] Ugyanakkor a folyamatos gyártásnak nehézségei is vannak. Ezen technológiák hatékonyságának feltétele az állandósult (vagy steady state) állapotban való működés. Ennek kialakulása időbe telik, így mind felfutáskor, mind leálláskor is keletkezik anyagvesztés. [20]

A gyógyszeriparban még mindig a szakaszos vagy részben szakaszos eljárások az elterjedtebbek, dacára annak, hogy ez számos problémát okoz az iparágban. A gyártási folyamat több különálló lépésre van osztva, melyek gyakran térben és időben elszigeteltek egymástól. A gyártási folyamat során minden egyes gyártott tételből mintát vesznek, amelyet külön laboratóriumban az előző fejezetben említett off-line eszközökkel és módszerekkel vizsgálnak. Az anyag mozgatása egyik technológiától a másikig időt vesz igénybe, a

kampányszerű gyártás pedig jelentős mértékű raktározást tesz szükségessé. Ez nem csak veszélyes, de rendkívül költséges is. A hasonló problémák megoldására sok más iparágban (autóipar, élelmiszeripar, petrokémiai ipar) már teret nyert a folyamatos gyártás, és a gyógyszeriparban is paradigmaváltás van küszöbön. [21] [22]

Annak érdekében, hogy a betegek mindig biztonságos, hatékony és jó minőségű gyógyszerkészítményeket kaphassanak kézhez, a szabályozó szervek, például az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság (FDA) támogatja a kialakulóban lévő folyamatos gyógyszergyártási technológiákat. 2009-ben a Nemzetközi Harmonizációs konferencián (International Conference of Harmonisation- ICH) napvilágot látott egy új megközelítés, az ún. Quality by-design (QbD), melynek lényege, hogy termékfejlesztésnek és minőségvizsgálatnak a termék- és folyamatmegértésen, valamint a folyamatirányításon kell alapulnia. Kimondja a termékbe tervezett minőség elméletét, mely szerint a minőséget eleve biztosítani kell a folyamatok tervezésekor, nem elég pusztán a termékeken keresztül ellenőrizni. [23][24]

A minőség előre tervezhetőségében, fontos szerepet töltenek be az úgynevezett Kritikus Minőségi Jellemzők (Critical Quality Attributes-QCA), amelyeket megfelelő megfelelő határokon belül tartva a minőség biztosítható. Tablettázás során a leggyakoribb QCA-k többek között a tisztaság, a szilárdság és a kioldódás. A QCA-kra nagy hatással vannak az úgynevezett Kritikus Folyamatparaméterek (Critical Product Parameters-CPP) ezért ezeket folyamatosan figyelemmel kell kísérni, ha biztosítani akarjuk a kívánt minőséget a folyamat során. Hasonlóan fontosak a Kritikus Anyagi jellemzők (Critical Material Attributes-CMA), melyek változása szintén befolyásolja a CQA-kat, ezért ezek állandóságára is ügyelni kell. [25] A QCA-k CPP-k és CMA-k többdimenziós kombinációja és kölcsönhatása az úgynevezett tervezési tér. Az ezen a területen belüli munkavégzés nem tekinthető változásnak. A fejlesztések során azonban jellemzően bekövetkeznek változások, amik akár lehetőséget jelenthetnek a tervezési tér bővítésére és további ismeretek megszerzésére. A folyamatok mélyreható vizsgálata tehát javítja a gyártás hatékonyságát és biztosítja a termékminőséget.[24]

A gyógyszeriparban újszerű kutatások foglalkoznak a folyamatos technológiák és a QbD elv alkalmazásával. A Novartis-MIT Center for Continuous Manufacturing nevű, kutatási projekt keretében, sikerült kifejleszteni és működtetni az első teljes egészében (a hatóanyaggyártástól kezdve a szilárd orális adagolási forma előállításáig) folyamatos, 112 mg aliszkiren hemifumarát hatóanyagot tartalmazó tablettákat előállító gyártósort. [26] Évekkel később

Christopher J. Testa és társai a QbD irányelveket figyelembe véve, folyamatosan nyomon követhető, folyamatos gyártásra alkalmas kísérleti üzemet alkottak, egy addig szakaszosan gyártott generikus készítmény előállítására, emellett pedig foglalkoztak méretnövelési és gazdasági szempontokkal is. [22]

Az említett kutatásokban a gyártott adagolási forma tabletta volt, ami nem meglepő, hiszen ez a legnépszerűbb szilárd gyógyszeradagolási forma. Új technológiák fejlesztését sürgeti az a tény is, hogy korunk gyógyszergyárai éves szinten többmilliárdos nagyságrendben gyártanak ilyen jellegű termékeket [27]. Ekkora mennyiség esetén, a korábban említett tulajdonságokat figyelembe véve, előnyösebb a gyártók számára folyamatos technológiát alkalmazni.

2.4. Folyamatfigyelő és elemző technológiák (PAT)

A folyamatos technológiák gyógyszeripari alkalmazása kéz a kézben járt új folyamatfigyelő analitikai módszerek elterjedésével. A kezdetben alkalmazott mintavételen alapuló, vizsgálatokat, sok hátrányos tulajdonságuk miatt, egyre inkább felváltják a hatékonyabb, a termékeket gyártásközben vizsgáló eljárások. Ezt a folyamatot 2004-ben az FDA folyamatfigyelő és elemző technológiákra (PAT) vonatkozó ajánlása indította el. Ebben a PAT olyan tervezési, elemzési és ellenőrzési rendszerként definiálják, amelyek a nyersanyagok és folyamatok kritikus minőségi és teljesítményjellemzőinek folyamat közbeni, időszerű mérésével képesek biztosítani a végtermék minőségét. [28]

A PAT fő célja a gyártási folyamat megértésének és ellenőrzésének elősegítése. [28] Az off-line analitikai rendszerek alkalmazásával ugyanis nem kapunk közvetlen információt a folyamatról, csak a mintaként választott termék jellemzőiből próbálhatunk meg következtetést levonni a teljes halmazra nézve. [29] A PAT legnagyobb előnye, hogy a folyamaton belül vizsgálja a termékeket, minden gyártott intermediert vagy terméket egyedileg képes vizsgálni és nem ronsolja azokat vizsgálat közben. Így a véletlen és rendszeres hibák könnyebben megkülönböztethetők, valamint magáról a folyamatról teljesebb, részletesebb kép kapható. Ennek köszönhetően a termék minősége egyenletesebbé tehető vagy akár javítható, a folyamat fejleszthető, a felesleges költségek pedig kiküszöbölhetőek, a selejt mennyisége csökkenthető. [30]

A PAT számos gyógyszeripari műveletben alkalmazható. Ide tartozik a hatóanyagok szintézise, a kristályosítás, a granulálás a homogenizálás, majd a szilárd gyógyszerkészítmény gyártása és a bevonás is. A leggyakrabban vizsgált kritikus paraméterek a szintézisek során a hőmérséklet, a nyomás, illetve a tömeg/térfogatáram kristályosítás során ezek mellett a szemcseméreteloszlás is fontos tényező. Készítménygyártási lépéseknél már inkább a termék mérete, alakja, tömege, hatóanyag-tartalma, illetve a gyártás paraméterei (például préselő) kapnak hangsúlyt. [31]

A gyógyszeriparban jelenleg elterjedt, off-line szenzorokkal szemben, a PAT szenzorok jellemzően inkább on-line in-line vagy at-line működnek. Az inline méréseket néha in situ méréseknek is nevezik, ilyenkor a szenzort közvetlenül a folyamatba integrálják. Online mérések esetén a mintát ideiglenesen elválasztják a folyamattól, például egy mellékág bekapcsolásával, amely a mintát keresztülvezeti az online mérőeszközön. Ennek előnye, hogy a gyakran zavaros főágtól elválasztva a minta könnyebben felkészíthető a mérésre. Ha nem áll rendelkezésre folyamatos mérőeszköz vagy annak alkalmazása túlságosan költséges lenne, az atline mérés jó alternatívát jelenthet. Ilyenkor a folyamat közben bizonyos időközönként mintát vesznek, és azt az ipari berendezés közvetlen környezetében elhelyezett analitikai berendezéssel elemzik, így a mintavétel és az elemzés között jóval kevesebb idő telik el, mint off-line esetben, így a folyamat követhetővé válik. [17]

Leggyakrabban a spektroszkópia valamely formáját használják szenzorként. Ezek általában az adott hullámhosszon mért abszorbanca, vagy intenzitás alapján adnak jelet. A közeli infravörös (NIR) és a Raman spektroszkópia szinte mindegyik fent említett műveletnél alkalmazható in-line online és at-line módon is. [31] Segítségükkel megjósolható a termékek összetétele, valamint különböző fizikai tulajdonságaik. [29](lásd későbbi példák) Megfelelő mérési elrendezés alkalmazásával kialakítható on-line elvégezhető magmágneses rezonancia (NMR) spektroszkópia és HPLC mérés is. Foley és társai ezt a két analitikai eszközt egy on-line kísérleti elrendezésben kombinálva követték eredményesen egy Schiff-bázis képzési reakciót. [32] Különösen összetett információ nyerhető digitális képekből a gépi látás segítségével, mely gyakorlatilag minden gyógyszeripari folyamat során alkalmazható in-line érzékelőként. Látható tehát, hogy a korábban ismertetett, teljesen folyamatos eljárások is egyszerűen követhetőek változatos analitikai technikák kombinálásával. [33]

A tablettázás során jelenleg alkalmazott off-line minőségellenőrzésnek számos hátránya van (lásd 2.2. alfejezet), így ezen a téren is szükség van a modernebb PAT szenzorok alkalmazására

A szilárd, orális gyógyszerformák tekintetében napjainkban már létezik olyan rendszer amely képes a tömeg meghatározására, viszonylag gyorsan, minden egyes mintára nézve. Erre példa a CW-150-es készülék, amely tömegmeghatározásra egy fejlett 3D mikrohullámú rezonátort használ. [34] Virtanen és társai a Raman spektroszkópiát alkalmazták tabletták törési szilárdságának mérésére. A teofilin hatóanyagot, polivinil-pirrolidon kötőanyagot és magnézium sztearátot tartalmazó, préselt tablettákat Raman-spektroszkópiával egyedileg vizsgálták. Az általuk fejlesztett módszert alkalmazva a hagyományos eljárással mért és a Raman spektrumok alapján prediktált értékek közötti korreláció nagyon kedvezőnek bizonyult. [11]

Az *in-vitro* kioldódási tulajdonságok jellemzésére a NIR spektroszkópia használható, Kutatócsoportunk tagjai az érintetlen tabletták NIR és Raman spektrumai alapján neurális háló segítségével sikeresen megjósolták egy nyújtott hatóanyag-leadású tabletták készítmény teljes *in vitro* kioldódási profilját a hatóanyag(koffein), valamint a késleltető polimer (polietilén oxid) koncentrációjának és a tablettázási nyomóerőnek függvényében. A különböző összetételű és nyomóerejű, ép tabletták NIR és Raman spektrumát felvették, és a tabletták kioldódását közvetlenül a spektrális adatokból modellezték, részleges legkisebb négyzetes (PLS) regressziós és neurális háló modellek felhasználásával. A neurális hálót használó módszer 3%-kal alacsonyabb négyzetes hibát eredményezett, mint a PLS modell, így gyors és pontos adatfeldolgozásra képes PAT eszközként jelentősen, hozzájárulhat az *in-vitro* kioldódási tesztelés hatékonyságának növeléséhez. [13]

Tabletták hatóanyag-tartalmának meghatározásával kapcsolatban is megjelentek új módszerek, melyek az időigényes és roncsolásos UV-VIS, illetve HPLC méréseket hivatottak felváltani. Li és társai transzmissziós Raman spektroszkópiát (TRS) alkalmaznak hatóanyag-tartalom egységességének vizsgálatára, olyan tabletták esetében, amelyek segédanyagként laktózt MCC-t magnézium sztearátot és keresztkötéses nátrium karboximetilcellulózt tartalmaznak, és granulátumból készültek. A méréseket mind TRS-sel, mind HPLC-vel elvégezték majd a két módszert összevetették. A TRS jelentős előnye, hogy a roncsolásmentes és nem használ szerves oldószert, hátránya pedig, hogy a tablettázási folyamat paraméterei és a tabletták mátrix sokkal jobban befolyásolhatja az eredményt, mint a HPLC esetén. Ez azonban előny is lehet, mivel a hatóanyag-tartalom vizsgálatán kívül lehetőség nyílik egyéb tulajdonságáról is információt szerezni. [35]

Egy másik hasznos módszer tabletták hatóanyag-tartalmának vizsgálatára a közeli infravörös spektrumának felvétele. Chavez és társai egy NIR módszer kidolgozását tűzték ki célul, bevonat nélküli tabletták hatóanyag-tartalmának meghatározására a tablettázási folyamat során. Transzmissziós és reflexiós módszereket is kidolgoztak. Később a laboratóriumi rendszerről (off-line) a gyártásba (on-line) történő átvitelrel is vizsgálták a módszer teljesítőképességét. Az transzmissziós módot használó modell jobbnak bizonyult a hatóanyag-tartalom predikciójára, mint a reflexiós. Az on-line rendszerként történő alkalmazás során pedig az eredmények elfogadható különbségeket mutattak a laboratóriumi felhasználásra fejlesztettől, melyek valószínűleg az eltérő készülékeknek tulajdoníthatóak. A NIR spektroszkópia az említettek alapján hatékonyan biztosítja a hatóanyag-tartalom potenciális problémáinak gyors észlelését a folyamat során. [36]

Az egyik legkorszerűbb ipari technológia szilárd adagolási formák 100%-os on-line vizsgálatára a CU-120 berendezés (Pharma Technology, Nivelles, Belgium). Használható önállóan (off-line) vagy tablettázógép után folyamatosan kapcsolva (in-line), mely öt fő funkcionális egységből áll. Először a garaton át beérkező tablettákat egy precíz rendszer egyesével adagolja, majd egy vákuumozott szállítószalagon haladnak el a vastagságot és átmérőt vizsgáló 3D lézer, illetve a hatóanyag-tartalmat meghatározó NIR-SRS (térben felbontott spektroszkópia-Spatially Resolved Spectroscopy) szonda alatt, ezután egy mikrohullámú rezonátoron haladnak keresztül, melynek a tömeg meghatározásában van szerepe. Ezt követően a minták egy nagy sebességű szortírozóra kerülnek, ahol a vizsgált jellemzőik in-line mérése alapján a hibások a selejtbe kerülnek, a megfelelők pedig tovább haladnak a következő lépésekre például a bevonásra vagy csomagolásra. Adott időközönként pedig meghatározott számú minta referencia mérőállomásra kerül fizikai ellenőrzésre, mely alapján a mikrohullámú rezonátor kalibrálható. A berendezés fő előnye a sokoldalúsága, hiszen egyszerre több paramétert is képes on-line, gyors (120000 tablett/óra), nem destruktív módon vizsgálni. Egyedi értékeket képes szolgáltatni az egyes mintákról, nem tesz bennük kárt vizsgálat közben, a beépített referenciaállomásnak köszönhetően pedig egyszerűen kalibrálható.[37] [38]

Az ilyen berendezéseknek számos előnyük mellett azonban van néhány problémájuk is. A legnagyobb hátrány, hogy a spektroszkópiai módszereken alapuló PAT eszközök legtöbbször igen költségesek és nagy méretűek. Emellett a kinyert adatok sokszor bonyolultak, nehezen értelmezhetők, a berendezések kezelése pedig magas szakértelme igényel. Ezen nehézségek kiküszöbölésére a gépi látás és a kép elemzés jelenthet alternatívát, mivel ez egy rendkívül

egyszerű és rugalmas eszköz, amellyel a minták számos tulajdonsága hatékonyan vizsgálható. [39]

2.5. Gépi látás és a többváltozós adatelemzés eszközeinek alkalmazása a tabletták vizsgálatában

A gépi látás a számítógépes látási és képelemzési technikák felhasználása olyan gyakorlati, ipari problémák megoldására, amelyek jelentős vizuális információt foglalnak magukban. Lényege, hogy kamerákat használ a környezet vizuális információinak rögzítésére (kép vagy videó formájában), amelyeket különféle módszerekkel a számítógép dolgoz fel [40][41]

Már a korai 70-es évektől kezdve vannak példák a gépi látás ipari alkalmazására, azonban ekkor még a számítógépek fejlettlensége és magas költsége miatt nehezen lehetett rá üzleti modellt építeni. Az Európai Bizottság által finanszírozott Az Információs Társadalom Technológiai (IST) program aktívan támogatta ezek alkalmazását és kutatását, melynek következtében sok kísérleti megvalósítás született. [42]

Már a korai gépi látásnál is fontos szempont volt a megfelelő megvilágítás. A LED-eket alkalmazó világító egységek megjelenése a világítás intenzitásának, színének vagy frekvenciájának jobb szabályozhatóságát is lehetővé tette. Az ipari minőségű kamerák és a mikroprocesszorok korszerű világítástechnikával kombinálva ma már számos feladat elvégzésére alkalmasak lehetnek. [41]

A klasszikus gépi látás öt fő logikai lépésből áll. A képalkotást követően az előzetes feldolgozás (pre-processing) során célunk, hogy a képet hatékonyan tudjuk felhasználni az adott vizsgálathoz. Ezután a képen látható információ szegmentáláson esik át, majd a vizsgálat céljának megfelelő információ extrakciója valósul meg, mely alapján osztályozási feladatok vagy regresszió is kivitelezhető. [41]

A képalkotás során kiemelten fontos az objektum pozicionálása, a kamera és az objektív kiválasztása, valamint a világítási elrendezés megtervezése. Ezt a szakaszt nagyon alaposan szükséges megtervezni és kivitelezni, mivel nagymértékben befolyásolhatja az elkövetkezendő lépések bonyolultságát és ezáltal a költségeket.[41]

Előzetes feldolgozási lépés digitális képek esetén lehet képjavítás, mely során a kép, elemzés szempontjából releváns tulajdonságait (például a méretét vagy fényességét) az elemzés céljához igazítják. Ide sorolható a képhibák által okozott sérülések eltávolítása, a zaj csökkentése, a fókusz javítása, illetve a képtömörítés. [43] A képek feldolgozása során fontos lépés lehet a színtkorrekció, illetve fényerő és kontraszt emelése is a megfelelő részletek kiemelésére. A kontrasztemelés megvalósítható például hisztogram kiegyenlítéssel, mely szinte minden képtípus esetén alkalmazható, kifinomult módszer. Lényege, hogy különböző átviteli függvények segítségével a képet úgy módosítja, hogy a hisztogram megfelelő alakú legyen. [44]

A kontraszt emelés után a fényképekről célszerű eliminálni a különböző zajokat és hibákat. [39]

Ezt gyakran szegmentálási lépés követi, amellyel a képet több részre osztják fel, általában pixeleinek jellemzői alapján.[39] Ezt a technikát leggyakrabban a háttérelválasztására, illetve objektumok elkülönítésére használják fel. A legegyszerűbb szegmentálási módszer a küszöbértékek alkalmazása (thresholding), mely során a képet egy úgynevezett bináris képpé alakítják. A bináris kép két diszjunkt régióból áll, melyek közötti különbség az, hogy az egyikbe egy megadott küszöbértéknél kisebb bemeneti értékekkel (például színintenzitással) rendelkező pixelek tartoznak, míg a másikba azok, amelyek bemeneti értéke legalább akkora, mint a küszöbérték. Ez a módszer kiválóan alkalmazható, ha háttérlevonás a cél. A képen megjelenő objektumok elkülönítésére úgynevezett kontextuális szegmentálást érdemes alkalmazni, amely figyelembe veszi az egyes objektumokat alkotó pixelek közelségét, folytonosságát és hasonlóságát, majd ezek alapján behatárolja azokat. [44] Egy lehetséges objektum felismerési eszköz lehet az úgynevezett Hough -transzformáció, amivel adott paraméterekkel explicit alakban megadható görbéket lehet azonosítani, így élpontok halmazában felismerhetőek akár bonyolultabb objektumok is. Akkor célszerű alkalmazni, ha ismert alakú és méretű objektumokat keresünk a képen.[45]

Az egyes objektumok szegmentálása után, a kép lényeges részéből már nagy hatékonysággal kinyerhető a numerikus információ. A digitális képek hatalmas mennyiségű információt tartalmaznak, aminek általában csak a töredékére van szükségünk, ezért a megfelelő jellemző kinyerésekor törekedni kell rá, hogy kezelhető formájú és méretű adatkészletet kapjunk. A képekből három fő információ nyerhető ki, a textúra, a forma és a szín. A textúrára vonatkozó információ például a szürkeárnyaltos együttes előfordulási mátrix alkalmazásával valósítható

meg egyszerűen. Az objektum formáját egyszerűen határvonalának segítségével lehet jellemezni. Egy objektum színéről pedig általában a hisztogram szolgáltathat könnyen kezelhető információt. [39]

A számítógép tehát numerikus információt szerez a vizsgált mintáról, mely alapján képes lehet döntést hozni és adott esetben be is tud avatkozni a folyamatba, vagy értesíteni tudja az operátort egy esetleges hibáról.[41]

A gyakorlatban a döntéshozatal szimulálása sok esetben mesterséges neurális hálózatok (Artificial Neural Network-ANN) segítségével valósul meg. Az ANN-ek a többváltozós adatelemzés eszközei, melyeket gépi látási rendszerben alkalmazva, könnyen és gyorsan, precíz osztályozás vagy regresszió végezhető el. Szerkezetüket tekintve az ANN-ek egy, az adatok befogadására szolgáló bemeneti rétegből, egy-vagy több, neuronokat tartalmazó rejtett rétegből és egy végeredményt szolgáltató kimeneti rétegből állnak. A neuronok közötti kapcsolatok súlyokkal és torzításokkal, azaz úgynevezett rétegparaméterekkel rendelkeznek. Ezek szabályozzák azt, hogy a rejtett rétegek hogyan alakítják át az adatokat a hálózat bemenete és kimenete között. Ahhoz, hogy egy neurális hálót osztályozásra vagy regresszióra tudjunk használni, az ANN-t először tanítani szükséges. A tanítási folyamat egymáshoz rendelt adatpárokkal történik, ezt nevezzük tanító halmaznak. A háló a tanítóhalmaz alapján megfelelő hozzárendelést keres a kimeneti és bemeneti adatok között, ez a tanulási folyamat, amely egyebek mellett a neuronok számával és a háló által használt tanítófüggvénnyel befolyásolható. Az optimális súlyok és torzítások meghatározása a tanítási folyamat során iterációval történik, a cél pedig a veszteségfüggvény (predikció és referenciaérték közötti különbség) minimalizálása. [41]

A tanítás után a hálókat egy másik adathalmazon validálni és tesztelni kell. A validálóhalmaz olyan tablettákból áll, amiket a háló már felhasznált a tanulás során, ezek segítségével megállapítható, hogy milyen hatékonysággal sikerült a hálónak megtalálnia a keresett összefüggést. A teszt halmaz esetén az ANN a talált hozzárendelés alapján maga próbál meg döntést hozni olyan mintákkal kapcsolatban, amelyeket még nem látott a tanítás során. Az így kapott eredmények összevetésre kerülnek a referencia értékekkel, a háló pedig ez alapján különböző mutatókkal minősíthető. [41] A predikció jóságát leggyakrabban az átlagos négyzetes hibával (Means Square Error-MSE), illetve annak gyökével (Root Means Square Error-RMSE) szokták jellemezni, de szemléletes mutató lehet a helyes predikciók százalékos

arányával kifejezett pontosság (Accuracy-ACC), valamint regresszió esetén az R^2 értéke is. [46]

A gépi látás nagy előnye analitikai eszközként, hogy az adott feladathoz egyedileg ki lehet választani a megfelelő kamerát, az objektívet, és a megvilágítást egy szabadon variálható mérési elrendezésben. Az említett eszközök pedig az iparban szükséges minőségben is lényegesen olcsóbbak és kisebb méretűek, mint a hagyományos analitikai készülékek. Továbbá a gépi látási rendszer egyszerűen integrálható bármely gyártósorba, könnyen kezelhető, képes hatékonyan, és gyorsan megfigyelni a minták apró részleteit is és a spektroszkópiai módszereknél könnyebben feldolgozható adatokat szolgáltat, sőt bizonyos esetben önállóan ki is értékeli azokat. Nem véletlen tehát, hogy számos iparágban sok-féle feladatra alkalmazzák. [39][40]

A gépi látás elterjedt többek között a mezőgazdaságban, az élelmiszeriparban, az orvostudományban és az autóiparban is. Általánosságban automatikus megfigyelésre, azonosításra és minőségbiztosítási célokra alkalmazzák. Az autóiparban például egyre inkább ezen rendszerek segítségével történik az ipari robotok irányítása. Minőségbiztosítási eszközként felhasználva, a gépi látás képes lehet objektumok méretének és helyzetének mérésére, felületi minőségük értékelésére (szín vagy textúra), hibák vagy szennyeződések azonosítására, illetve osztályozásra. [41][47][48]

A gépi látás fent említett előnyei ösztönözték felhasználását a gyógyszeriparban is. Nagy hatékonyságú, és viszonylag alacsony költségű PAT eszközként alkalmazzák porok vizsgálatánál, elsősorban a szemcsék méretének és alakjának meghatározására, melyek alapján következtetést lehet levonni, akár a por folyási tulajdonságairól is. [49] Léteznek gépi látáson alapuló folyamatos kristályosítást követő megoldások is, melyeknek egy előnye, hogy képesek az off-line vizsgálatok során agglomerátumokat képző kristályokat in-situ önállóan vizsgálni, az így nyert információk alapján pedig a művelet visszacsatolással szabályozni. Kristályosításnál a gépi látás megvalósítható betekintő nyílásnál elhelyezett külső kamerával [50], on-line mintavétellel összekötött kamerával [51], vagy reaktorba helyezett szondával is [52]. Vizsgált paraméter lehet például a szemcseméreteloszlás, az agglomeráció mértéke, vagy a szemcsék alakja. Granulálás és homogenizálás esetén is alkalmazható a gépi látás a granulátumok és porkeverékek szemcseméretének és eloszlásának vizsgálatára. *In-vitro* kioldódásvizsgálatnál képelemzés segítségével tanulmányozható a szilárd gyógyszerforma és az oldóközeg közötti kölcsönhatás, a képek alapján a készítmény oldódási tulajdonságai előre

jelezhetőek. Filmbevonás műveleténél a bevonat vastagsága és jellemző hibái vizsgálhatóak gépi látással. [39]

Tablettázás során is sokoldalúan alkalmazható a gépi látás, mellyel a korábban felsorolt paraméterek jelentős része vizsgálható. Szabad szemmel vizsgálható tulajdonságok esetén, a képelemzés helyettesítheti a kezelő által végzett szemrevételezést, minden tablettát egyedileg és gyorsan átvizsgál, és képes önállóan döntést hozni. [39] Podrekar és társai tabletták hibáinak észlelését tűzték ki célul. 3D leképezéseket készítettek minden tablettához, és összehasonlították a tanító tablettáknak térképeivel, így a sérült tabletták nagyrészt sikeresen kimutatták. [53] Sriratana és társai pedig egy futószalag felett elhelyezett kamerával létrehoztak egy automatikus tablettá-ellenőrző rendszert. [54]

A tablettá minőségét illetően talán a leggazdagabb képi információforrás a felület strukturáltsága. Az alkalmazott préserőnek erre egyértelmű hatása van, minél alacsonyabb, annál érdekesebb lesz a felület. [39] Mollereau és társai a ragadás jelenségét tanulmányozták, amely látható sérülésekhez vezethet a felületen. Megállapították, hogy a szürkeárnyalatos együttes előfordulási mátrixból (Gray Level Co-occurrence Matrix - GLCM) számítható paraméter erősen kapcsolatban van a kilökődés során fellépő nyírófeszültség és a présnyomás arányával. Ez pedig a tabletták felületén látható sérülések mértékével is összefüggésbe hozható, tehát ez a módszer alkalmas a tabletták sértetlenségének vizsgálatára is. [55]

A törési szilárdság mérésére is léteznek gépi látási módszerek. A tablettá összetételén kívül ezt a tulajdonságot is a préserő határozza meg, amelyre a fent említett módon következtetni lehet a tabletták textúrájából. [39] Így a törési szilárdság is előrejelezhető képek alapján. Allesø és társai különböző préserőkkel gyártott tablettákat vizsgáltak. A képeken a tablettákat egy olyan rendszerrel világították meg, amely egy kék-fényestérből és egy vörös-sötéttérből állt. Ez a módszer a két komponens kombinációján keresztül komplexebb felület vizsgálatot biztosít. Az ily módon feltérkepezett tablettafelületek érdekességét a pórusok százalékos arányában határozták meg, és azt találták, hogy a felület simábbá válik nagyobb törési szilárdságú tabletták esetén.[56] Kutatócsoportunk tagjai wavelet-analízist használtak a tabletták préserejének és törési szilárdságának előrejelzésére. A gépi látást használó módszert a NIR spektroszkópián alapuló technikákkal összevetve hasonló eredményeket adódtak. [57].

A hatóanyag-tartalom meghatározása során nagy kihívás a gépi látás előtt a hatóanyag szemcsék láthatóvá tétele, valamint megkülönböztetése a segédanyagtól a minta felületén. Ez

ugyanis leginkább szín alapján lehetséges, viszont a hatóanyagok legnagyobb része halványszínű vagy fehér. Színes részecskék azonosítását már viszonylag régóta végzik ilyen módszerrel.[39] Először Wagner és társai színes bevonatú pelleteket eloszlását tanulmányozták tablettákban képelemzés segítségével. [58] Durao és társai egy RGB kamerát NIR-rel és egy fényindukált fluoreszcencia spektrométert együtt alkalmaztak vitaminkeverékek egyes színes komponenseinek koncentrációjának monitorozására. A legtöbb színes komponens azonban, feltehetőleg alacsony koncentrációban volt jelen, vagy színintenzitásuk túlságosan alacsony volt, így nem mutattak kedvező eredményt. [59] Gosselin és társai megerősítették ezt a feltételezést, ugyanis nagyobb koncentrációkülönbség esetén már sikeresen meg tudták különböztetni a komponenseket.

Kutatócsoportunk tagjai az alacsony hatóanyag-tartalom, és a színe miatt nehezen azonosítható hatóanyag problémájának megoldásával is foglalkoztak. Ficzer Máté és társai sikeresen mértek ultraalacsony dózisú hatóanyag-tartalmat folyamatos nedves granulálás és tablettázás során gépi látás segítségével. A granulátum 0,05 w/w% karvedilol hatóanyagot tartalmazott, színes nyomjelzőként pedig riboflavint használtak, a validálást HPLC-vel végezték. A módszer viszonylag kis hibával képes volt a hatóanyag-tartalom meghatározásra színintenzitás alapján.[60]

Fehér színű hatóanyagok vizsgálatára alkalmas módszer lehet, ha a gépi látási technikát UV megvilágítással kombináljuk, nagyon sok látható fényben fehér anyag, ugyanis UV fényben intenzív színű és így elkülöníthető a segédanyagoktól. [39] Mészáros Lilla Alexandra és társai ezt a módszert alkalmazták alacsony dózisú meloxicámot (0,1-2,5%) tartalmazó tabletták vizsgálatára. A meloxicám látható fényben is színes (sárga) anyag, így fehér LED fénnel és UV lámpával megvilágítva (380-395 nm) egyaránt tudták vizsgálni. A modellek mindkét esetben pontosan megjósolhatták a validáló minták hatóanyag-tartalmát ~5% relatív hibával a tartomány mediánját tekintve. Ezek az eredmények igazolták az UV megvilágítás alkalmazhatóságát ezen a téren. Továbbá az UV képek felhasználhatók a tabletták felületén lévő hatóanyag szemcseméret-eloszlásának és a vizsgálatára is. A hagyományos Raman térképezéssel összevetve, az UV felvételek lényegesen gyorsabban szolgáltatnak hasonló információkat. [57]

Az irodalomban még nincsen példa látható fényben nem azonosítható hatóanyag-tartalom mérésre tablettákban gépi látás segítségével, pedig ez a nehézség sok hatóanyag esetén fennáll.

Az UV megvilágítás jó megoldás jelenthet erre a problémára, egy ilyen gépi látási rendszer pedig egyszerű roncsolásmentes és költséghatékony PAT eszközként, nagy jelentőséggel bírna a tabletta minőségbiztosítás területén.

2.6. Célkitűzés

Munkám célja tabletták off-line és in-line, roncsolásmentes vizsgálata gépi látási rendszerrel, UV megvilágítás alkalmazásával a hatóanyag-tartalom tekintetében. A jelenleg ezen a területen alkalmazott módszerek sok esetben lassúak, költségesek és destruktívak, így a gépi látási rendszer modern alternatívát jelenthet. Modell hatóanyagként olyan anyagot választottam, amely látható fényben fehér ugyanis ilyen hatóanyag-tartalommeghatározásra még nincs szakirodalmi példa.

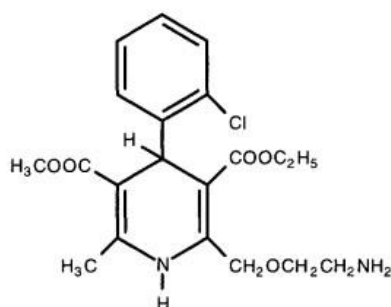
Munkám során különböző hatóanyag-tartalmú tablettákat állítottam elő, majd ezekről UV megvilágítás alkalmazásával képeket készítettem. Referencia módszerként hagyományos UV-VIS spektroszkópiát alkalmaztam. Az így kapott hatóanyag-tartalom, valamint színintenzitás adatpárok segítségével off-line és in-line, az említett paraméterek meghatározására alkalmas ANN-eket szeretnék létrehozni. További célom volt az in-line alkalmazásra fejlesztett modellt szállítószalag feletti detektálás esetében is tesztelni, ezzel szimulálva és vizsgálva a rendszer alkalmazhatóságát a modern folyamatos gyógyszergyártásban.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1 Felhasznált anyagok

3.1.1. Amlodipin

Az amlodipin (amlodipine, AMD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), zöldesfehér színű, jó vízdoldhatóságú, kristályos anyag, egy vasoszelektív dihidropiridin kalcium antagonist. Felhasználható számos szív- és érrendszeri rendellenesség kezelésére, beleértve a szívizom vérellátási nehézségét (angina pectoris), és a magas vérnyomást. A hatóanyagot Pfizer szabadalmaztatta 1982-ben, majd Norvasc® néven, bezilát sóját hozta forgalomba 1990-ben. Később megjelentek generikus gyártók is, napjainkban pedig már számos amlodipin tartalmú készítmény létezik. A hatóanyag szerkezeti képlete az **1.ábrán** látható. [61][62][63]



1.ábra: Az amlodipin szerkezeti képlete

3.1.2. Mikrokrisztályos cellulóz

A mikrokrisztályos cellulóz (MCC, JRS Pharma, Németország) fehér színű por, a cellulóz részlegesen depolimerizált kristályos formája, általában 350, egymáshoz 1-4 kötéssel kapcsolódó β-D-glükóz egységből felépülő poliszacharid. Ez az anyag az egyszerű előállítása és a nagy mennyiségű forrás miatt igen olcsó, emellett a tulajdonságai is kedvezőek (mechanikailag stabil, nehezen oldódik), így az egyik legelterjedtebb tablettázási segédanyag a gyógyszeriparban. Leggyakrabban töltőanyagként vagy kötőanyagként használják, de dezintegráns és lubrikáns tulajdonságokkal is rendelkezhet.[64][65][66]

3.1.3. Magnézium-sztearát

A magnézium-sztearát (Faci S.P.A., Carasco, Olaszország) egy vízben oldhatatlan fehér por, a tizennyolc szénatomos sztearinsav magnéziumsója. Az élelmiszeriparban előszeretettel alkalmazzák emulgeáló-, kötő- és sűrítőszerként, valamint csomósodást gátló, kenőanyagként, leválasztó- és habzástgátlóként, mivel a kívánt mennyiségben az egészségre nem káros. A gyógyszeriparban leggyakrabban lubrikánsként használják tabletták, kapszulák és porok gyártásában, mert csökkenti a részecskék közötti súrlódást, megkönnyítve ezzel a tabletták mozgását a gyártóberendezéseken, repedés vagy törés nélkül. Ugyanakkor nem ajánlatos túl nagy mennyiségben alkalmazni és hosszan keverni, mert képes hidrofób filmet képezni a tabletta egyéb segédanyagain, amivel növeli a kioldásai időt és csökkenti a tabletta keménységet. [67][68][69][70]

3.1.4. Kalcium-monohidrogén-foszfát

A kalcium-monohidrogén-foszfát (CaHPO_4 , JRS Pharma, Németország) egy nagy sűrűségű, vízben oldhatatlan, fehér színű por. Az élelmiszeriparban előszeretettel alkalmazzák kalcium forrásként, például sütőporokban, vagy hús és sajt termékekben, de fogkrémekben is gyakran megtalálható csiszoló anyagként. A gyógyszeriparban vízmentes formáját vagy kristályvizes sóját tabletta töltőanyagként, illetve kötőanyagként használják fel. Nagy tisztaságban és alacsony áron hozzáférhető. [71][72]

3.1.5. Burgonyakeményítő

A burgonyakeményítő, fehér, por, amely hideg vízben, alkoholban vagy más oldószerben nem oldódik. Szerkezetét tekintve a keményítő egy poliszacharid, amely 1,4- kötésekkel összekapcsolt α -D-glükóz monomereket tartalmaz. Legegyszerűbb formája a lineáris polimer amilóz; vagy az elágazásokat tartalmazó amilopektin. A kereskedelemben kapható keményítő leggyakrabban kukoricából készül, de búza, tápióka és burgonyakeményítő is megtalálható. [73] A keményítőket az élelmiszeriparban leggyakrabban élelmiszer-sűrítőként vagy

stabilizátorként alkalmazzák, de számos más feldolgozóipari, felhasználásuk létezik. A burgonyakeményítőt a gyógyszeriparban, gyakran használják tablettákban töltő- és kötőanyagként, de szétejtőnek is alkalmas kitűnően alkalmas, mivel a szénhidrát láncok közé gyorsan be tud hatolni a víz.[74]

3.2. Felhasznált módszerek és eszközök

3.2.1. Tabletták előállítása

A mintakészlet kialakítása az off-line és in-line ANN alapú modell létrehozásához

Az ANN alapú modell létrehozásához 14 mm átmérőjű, 400 ± 15 mg-os amlodipin hatóanyagot tartalmazó bikonvex tablettákat készítettem hét különböző hatóanyag-tartalom szinten. A neurális háló tanításához és a teszteléséhez sok, változatos hatóanyag-tartalmú tablettára volt szükségem, ezért mind a hét csoporthoz 10 tablettát állítottam elő. A tabletták összetevőit forgalomban lévő készítmények összetétele [75][76] alapján választottam ki, így segédanyagként MCC-t, CaHPO_4 -ot, burgonyakeményítőt, illetve magnézium-sztearátot alkalmaztam. Ezeket az anyagokat megfelelő mennyiségben analitikai mérlegen összemértem, és csoportonként 10 g porkeveréket készítettem, melyet még a magnézium-sztearát hozzáadása előtt 5 percig, majd ezt követően újabb egy percig homogenizáltam. A tablettázást Dott Bonapace Cpr6 (Dott Bonapace, Olaszország) excenteres tablettázógéppel végeztem $13,5 \pm 1,5$ kN préserővel. Minden egyes tablettánál dokumentáltam az alkalmazott pontos préserőt és a tömeget.

1.táblázat: Az ANN alapú modell létrehozásához előállított mintakészlet paraméterei

Tablettacsoport	Dózis (mg/400mg tabletta)	Porkeverék elméleti összetétele (mg/10g porkeverék)					Préserő(kN)	Tömeg(mg)
		AMD	Burgonya keményítő	Magnézium sztearát	MCC	CaHPO ₄		
A	1,75	43,75	500	50	4703,12	4703,13	14,0±0,9	402,18±6,38
B	2	50	500	50	4693,75	4706,25	13,8±0,9	398,88±5,08
C	2,25	56,25	500	50	4693,75	4700	13,2±0,6	396,89±2,91
D	2,5	62,5	500	50	4693,75	4693,75	13,2±0,3	398,23±4,03
E	2,75	68,75	500	50	4693,75	4687,5	13,0±1	399,03±9,73
F	3	75	500	50	4693,75	4681,25	13,4±1,1	399,6±8,2
G	3,25	81,25	500	50	4693,75	4675	14,1±1	402,4±6,2

Mintakészlet kialakítása a gépi látási rendszer teszteléséhez

Kísérleteim utolsó fázisaként a létrehozott ANN-eket nagyobb, tablettahalmazon is szerettem volna tesztelni. Ehhez egy olyan mintacsoportot állítottam elő, amely öt, a tanítótóhalmazban már vizsgált hatóanyag szinten, dózisonként 3 tablettát tartalmazott (Ka-Ke), majd ezt kiegészítettem egy hatóanyagot egyáltalán nem tartalmazó mintacsoporttal, amely 10 tablettából állt. (K0) Emellett készítettem egy a cél értéket (2,5 mg) tartalmazó sok mintát tartalmazó tablettakészletet is. Az így kapott változatos mintakészletekkel lehetőségem volt széles körben tesztelni a gépi látási rendszer teljesítőképességét.

A tanító mintakészlethez hasonló mintákat az említett porkeverékekből készítettem el a fent leírtak szerint. A hatóanyagot nem tartalmazó tablettákat szintén 10 g azonos módon elkészített porkeverék felhasználásával gyártottam. Értelemszerűen ebben az esetben a keverék nem tartalmazott amlodipint.(**2.táblázat**).

A célértéket tartalmazó nagy számú mintát tartalmazó halmaz előállításához 100 g porkeveréket készítettem, a korábban felsorolt komponensekből, úgy, hogy az elkészült 400

mg- tömegűtabletták a hatóanyagot a célértéken, 2,5 mg-os dózisban tartalmazzák. Ezt a keveréket a már leírtak szerint alaposan homogenizáltam, majd a tablettázógépet egy folyamatos poradagoló egységgel(papuccsal) kiegészítve 200, a korábbiakhoz hasonló tablettát préseltem $17,0 \pm 4,8 \text{ kN}$ préserővel, és $395,00 \pm 32,1 \text{ mg}$ tömeggel.

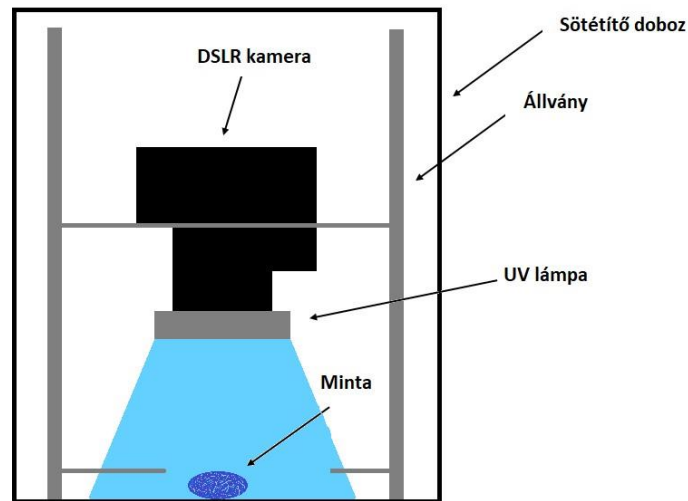
2.táblázat: Az ANN alapú modell tesztelésére alkalmazott, a kiindulási mintakészlethez hasonló tablettacsoportok és az alkalmazott dózisaik

Tablettacsoport	Dózis (mg/400mg tablett)	Péserő (kN)	Tömeg (mg)
K0	0	$14,7 \pm 0,9$	$394,53 \pm 4,27$
Ka	1,75	$11,9 \pm 0,2$	$405,1 \pm 1$
Kb	2,25	$12,4 \pm 0,6$	$401,5 \pm 2,5$
Kc	2,5	$13,2 \pm 0,1$	$403,4 \pm 0,4$
Kd	2,75	$11,9 \pm 1,5$	$401,27 \pm 2,1$
Ke	3,25	$12,8 \pm 1,5$	$403,1 \pm 0,8$

3.2.2. Képfelvételre használt eszközök

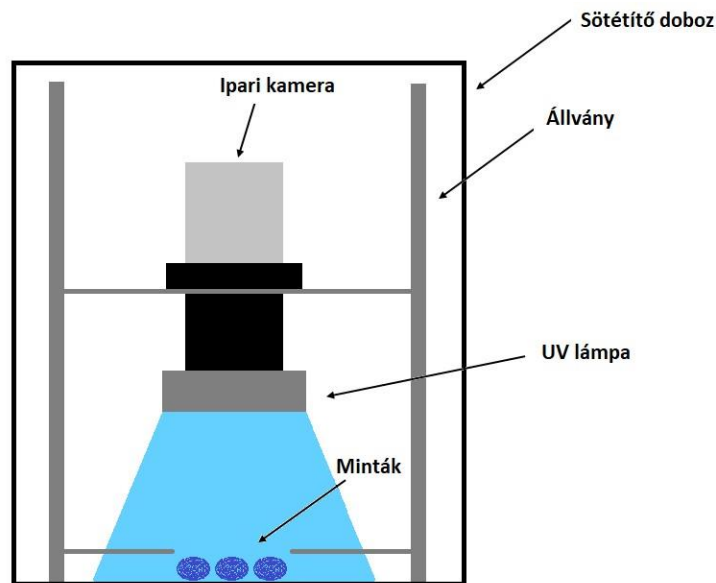
A képkészítéshez kétféle mérési elrendezést is használtam. A nagy felbontású, off-line képeket egy Canon 650D (Canon, Japán) DSLR (digitális egylencsés tükörreflexes) kamerával és Canon EF 18-55 makró objektívvel (Canon, Japán) készítettem. Az objektívet a kameravázhoz fordítógyűrűvel rögzítettem. Az expozíciós időt 1/20s-ra állítottam be. A kamera USB 3.0 interfészen keresztül csatlakozott a számítógéphez. A képfelvételt Canon EOS Utility2 szoftver segítségével végeztem. Az UV megvilágítást 380-395 nm-es tartományban UV-fényt kibocsátó diódával ellátott körlámpa (Apokromat Kft., Magyarország) biztosította, amelyet az objektívre rögzítettem. A kamerát a Kutatócsoportban készített állványra szereltem, az UV lámpa intenzitását maximumra állítottam, az állványt pedig egy sötétített dobozba helyeztem. A megfelelő fókusz beállítása után az említett három mintakészlet esetében a

tabletták mindkét oldaláról 5184 x 3456 pixeles képeket készítettem, melyeken egy tabletta átmérője 3200-3250 pixel nagyságú. Az off-line mérési elrendezés sematikus ábráját a **2. ábra** mutatja be.



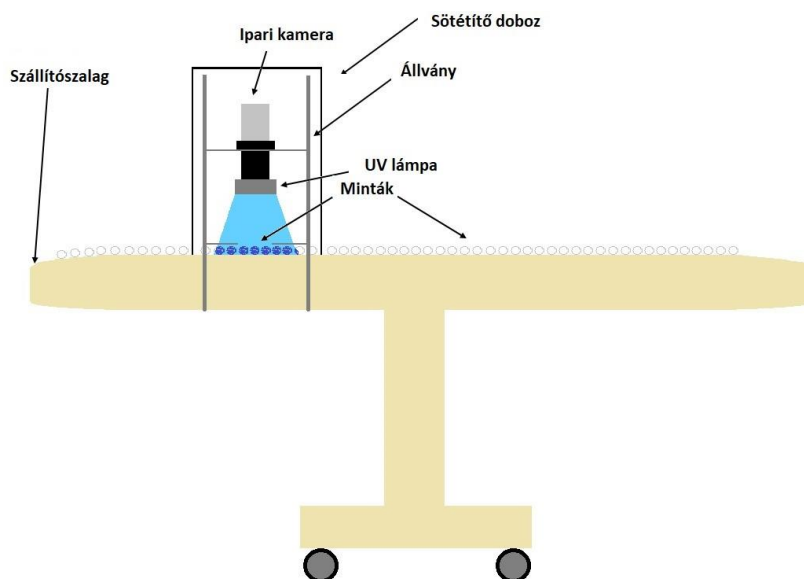
2.ábra: Az off-line mérési elrendezés

Ezután Basler MEGA TS1214-MP (Basler, Németország) objektívvel felszerelt, CMOS szenzort tartalmazó Basler acA4112-30uc (Basler, Németország) ipari kamerával in-line, kisebb felbontású fényképeket készítettem az ANN alapú modell létrehozására szolgáló tabletták mindkét oldaláról. Az alkalmazott elrendezés nagyon hasonló az off-line-hoz, azonban ebben az esetben a képfelvétel során fekete kartonra egymás mellé három tablettát tettem egy sorba, így egyszerre egy teljes csoport vizsgálatát meg tudtam valósítani, ezzel szimulálva a gyártás során végzett vizsgálatot. A fényképek elkészítéséhez a Basler Pylon Viewer szoftvert használtam. A számítógép és az ipari kamera közötti kapcsolatot ebben az esetben is USB 3.0 biztosította. Az így kapott képek mérete 4096x3000 pixel, melyből egy tabletta átmérője 400-425 pixelt foglal el. Az expozíciós idő 1/20 s-nak adódott. Az in-line mérési elrendezést sematikus ábráját a **3. ábra** mutatja be.



3.ábra: Az in-line rendszert szimuláló, kisebb felbontású mérési elrendezés

A tesztelésre szolgáló mintacsoportok vizsgálata in-line elrendezésben szállítószalag felett valósult meg, mely 0,083 m/s sebességgel üzemelt (Brabender Technologie, Duisburg, Németország). A tabletták elhelyezését úgy végeztem, hogy egy sorba három tablettá kerüljön, a hibás mintákat pedig random módon, de pontos helyüket feljegyezve eloszlattam a megfelelő tabletták között. Ezután az in-line mérésekhez alkalmazott ipari kamerát, állványzattal és sötétítéssel a szalag fölé helyeztem, és úgy állítottam be, hogy a futószalagon lévő tabletták képei hasonlóak legyenek az ANN alapú modell létrehozásához használtakhoz. Az expozíciós idő 250 μ s-nak adódott. Végül videókat készítettem a futószalagon átmenő tabletták mindkét oldaláról. Az alkalmazott mérési elrendezés a **4.ábrán látható**.



4.ábra: Szállítószalagos inline mérési elrendezés

3.2.3 A hatóanyag-tartalom meghatározása referencia módszerrel

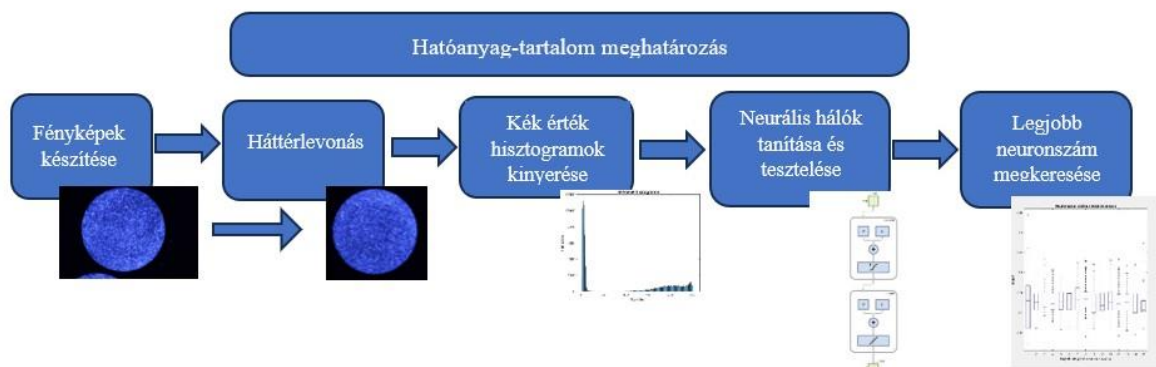
A hatóanyag-tartalom meghatározására, hagyományos, az iparban is elterjedt UV-VIS spektrofotometriai mérést alkalmaztam. A mérések során Agilent 8453 UV/VIS spektrofotométert (Hewlett-Packard, USA) használtam. A mérés megvalósíthatóságához első lépésként a berendezés kalibrációjára volt szükség. Ehhez analitikai mérlegen kimértem 41,7 mg-ot a hatóanyagból, amit egy 2l-es mérőlombikba mostam, és desztillált vízben feloldottam, így egy közelítőleg 20 mg/l-es törzsoldatot kaptam. Ebből 200, illetve 250 ml-es mérőlombikokba kitöltve megfelelő hígításokkal különböző koncentrációjú oldatokat készítettem. A kalibráló oldatok így 1mg/l, 2 mg/l, 3,5mg/l, 5 mg/l, 7,5 mg/l, 10mg/l, 12,5 mg/l, 15 mg/l, 17,5 mg/l, valamint 20mg/l koncentrációjúnak adódtak. A kalibrációs egyenes felvételéhez 10 mm-es kvarcküvetával oldatonként három párhuzamos abszorbancia mérést végeztem 242 nm-en. Az illesztés R^2 értéke (0,999) alapján a kalibráció megfelelő.

Az előállított tabletták pontos hatóanyag-tartalmának meghatározásához a mintákat desztillált vízben 200 vagy 250 ml-es lombikokban folyamatos kevertetés mellett feloldottam. Szobahőmérsékleten legalább három órára volt szükség ahhoz, hogy a hatóanyag teljes mértékben kioldódjon a tablettákból. Az így kapott oldatokat a méréshez 1,2 μ m pórusméretű 25 mm átmérőjű FilterBio GF Syringe Filter fecskendőszűrőn (Labex Ltd., Budapest) átszűrtem. A szűrt oldattal a küvetát alaposan átmostam és minden tabletta esetén három párhuzamos abszorbancia mérést végeztem az előzőekben részletezett módon. Az eljárás a hosszú mintaelőkészítés és a mérés jellege miatt nagyon idő- és munkaigényes volt.

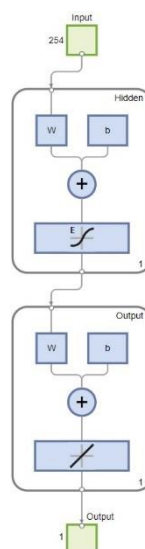
3.2.5. Tabletták hatóanyag-tartalmának predikciójára szolgáló értékelő algoritmus

Az alkalmazott algoritmusok a Kutatócsoportban kerültek kifejlesztésre, MATLAB programozási nyelven. Az értékelő algoritmus sémáját az **5. ábra** mutatja be. A képek feldolgozásának első lépéseként háttérlevonást végeztünk el, mely során az RGB képeket a B értékeik szerint binarizátuk, majd Hough-transzformáción alapuló kör alakú objektum detektálását végeztük el a pixelben meghatározott sugár alapján. A detektált kör felhasználásával bináris maszkot hoztam létre, mely esetben a detektált objektum 1, míg a

hátér 0 értéket vett fel. A háttérlevonás végső lépéseként az eredeti képet beszoroztam a létrehozott bináris maszkkal. A következő lépésben a képek RGB komponensei közül a B (kék) értékeket alkalmaztam, majd hisztogramokat hoztam létre, melyeket a minták két oldala miatt átlagoltam. Ezzel alakítottam ki a bemeneti adatkészletet a neurális hálózatok számára, mind off-line, mind in-line esetben. A célértékeket a referencia módszerrel mért hatóanyag-tartalmak szolgáltatták. Az ANN-ek tekintetében előrecsatolt ('feedforward') struktúrát és 'trainbr' tanítófüggvényt alkalmaztam. A rejtett rétegben lévő neuronok számát 1-től-5-ig változtatva, mindegyik esetben 100-100 hálót tanítottam. A hálókat az átlagos négyzetes hiba (RMSE) érték alapján vizsgáltam majd ezeket ábrázolva doboz-bajusz diagramon kiválasztottam a megfelelő neuronszámot. Az alkalmazott ANN felépítését a **6.ábra** mutatja. Az in-line esetben a rendelkezésre álló videókat képszekvenciává alakítottam, majd ezt követően az említettek szerint jártam el a képek feldolgozásakor.



5.ábra: Az értékelő algoritmus folyamatábrája



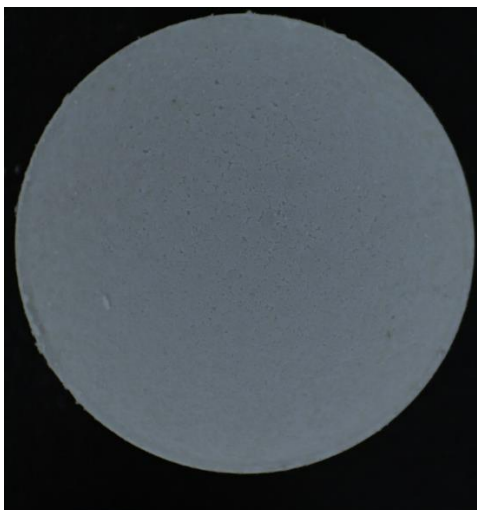
6.ábra: Neurális háló általános szerkezete

4. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

4.1 A tablettákról készült képek

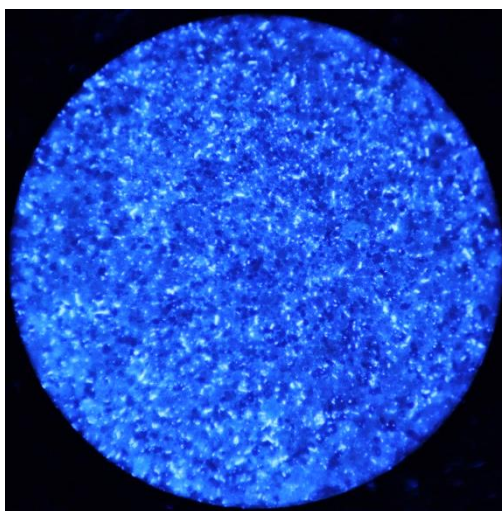
4.1.1 Off-line és az in-line elrendezésben készített fényképek

Látható megvilágítás mellett az amlodipin tartalmú tabletták fehér színűek, ahogy azt a **7.ábra** mutatja, melyen egy 399,2 mg-os 13,3kN-nal préselt 2,5 mg hatóanyagot tartalmazó, minta látható. A szemcsék még a nagy felbontású képen is nehezen kivehetőek, a hatóanyag a segédanyagtól gyakorlatilag nem különböztethető meg.



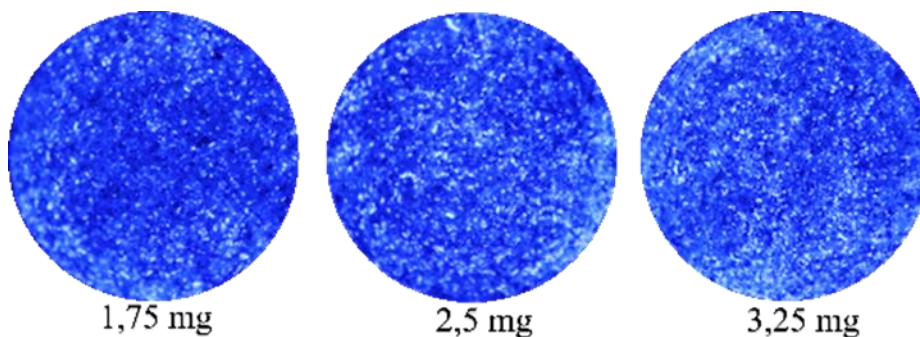
8.ábra: Off-line mérési elrendezéssel, az ANN modell létrehozására szolgáló mintahalmaz eleméről készített kép látható megvilágításban

A kísérletek során alkalmazott UV megvilágítás hatására (385-390 nm) a fehér színű tabletta felületén láthatóvá válnak a különböző komponensek szemcséi. (8. ábra). A hatóanyag és a segédanyagok árnyalatukban nagymértékben eltértek egymástól. A hatóanyag kristályai, melyek szabad szemmel is jól kivehetőek a nagyfelbontású képen, rendkívül világos színnel jelennek meg. A segédanyagok szemcséi ezzel szemben sötétebb kék színekkel jellemezhetők. Az a tény, hogy hatóanyag szemcsék ilyen jól azonosíthatóak a képeken, a későbbiekben akár lehetőséget nyújthat a szemcseméret vizsgálatára is, hasonló módszerrel.



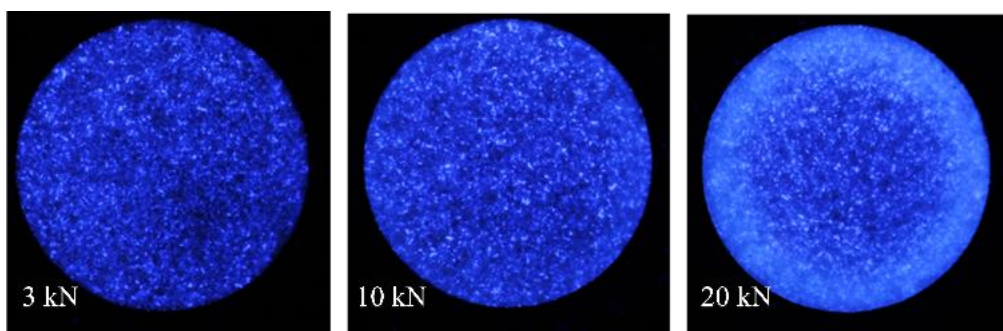
8.ábra: Off-line mérési elrendezéssel, az ANN modell létrehozására szolgáló mintahalmaz eleméről készített kép UV megvilágításban

Az egyes tablettákat összehasonlítva, a hatóanyag-tartalombeli eltérések akár szabad szemmel is nyomon követhetők. Három közelítőleg azonos tömegű, és préserejű tabletta közötti különbséget mutat be a **9.ábra**. Látható, hogy a nagyobb dózisú tabletta felülete összeségében egyre világosabb, egyre nagyobb arányban jelennek meg a hatóanyag szemcsék. Ezzel összhangban a sötétebb kék területek aránya csökken.



9.ábra: Dózisok összehasonlítása az off-line elrendezésben készült UV képeken

A nagyfelbontású képek, a hatóanyag-tartalom mellett a préserő tekintetében is fontos információt szolgáltatnak a tablettákról. Jelentős préserő különbségek esetén, illetve magas préserő értékeknél figyelhető meg, hogy minél erősebben nyomja meg a tablettázógép a tablettát, annál nagyobb része lesz homályos a képen. Ez az elmosódás elsősorban a tabletta szélén jelenik meg. Ezt a hatást szemlélteti a **10.ábra**, amelyen három eltérő préserővel készített, 2,5 mg hatóanyagot tartalmazó tabletta látható.

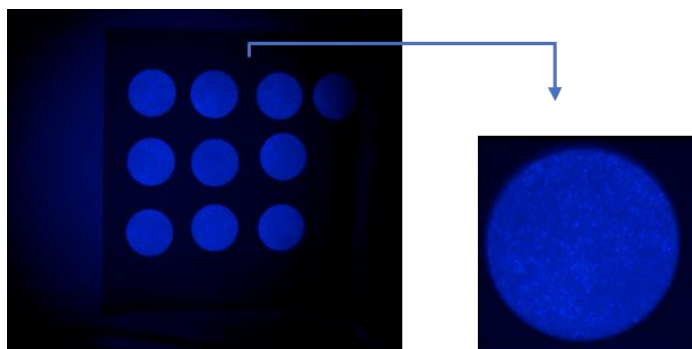


10.ábra: A préserő hatása a tabletták UV képein

A préserő miatt bekövetkező változás szintén világosabb, a hatóanyaghoz hasonló színnel jelenik meg a felületen, ami zavarhatja a későbbiben a hatóanyag-tartalom meghatározását. Emiatt fontos volt szem előtt tartani a kísérleteim során a préserő egységeségét, valamint e tekintetben a jelentős különbségek elkerülését.

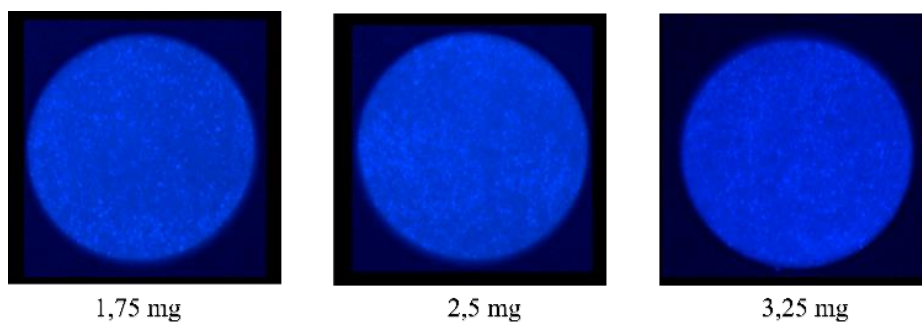
4.1.2. In-line elrendezésben készített fényképek

Az in-line mérési elrendezésben használt ipari kamera, ugyan képes volt több tablettáról egyidejűleg fényképet készíteni, viszont kisebb felbontással, mint a DSLR kamera. Mindez megfigyelhető a **11.ábrán**, amelyen a 2,5mg hatóanyagot tartalmazó teszttabletta csoportról készült kép, illetve az egyik tablettá kivágott képe látható.



11.ábra: In-line mérési elrendezéssel készített képek, valamint egy adott minta felbontása

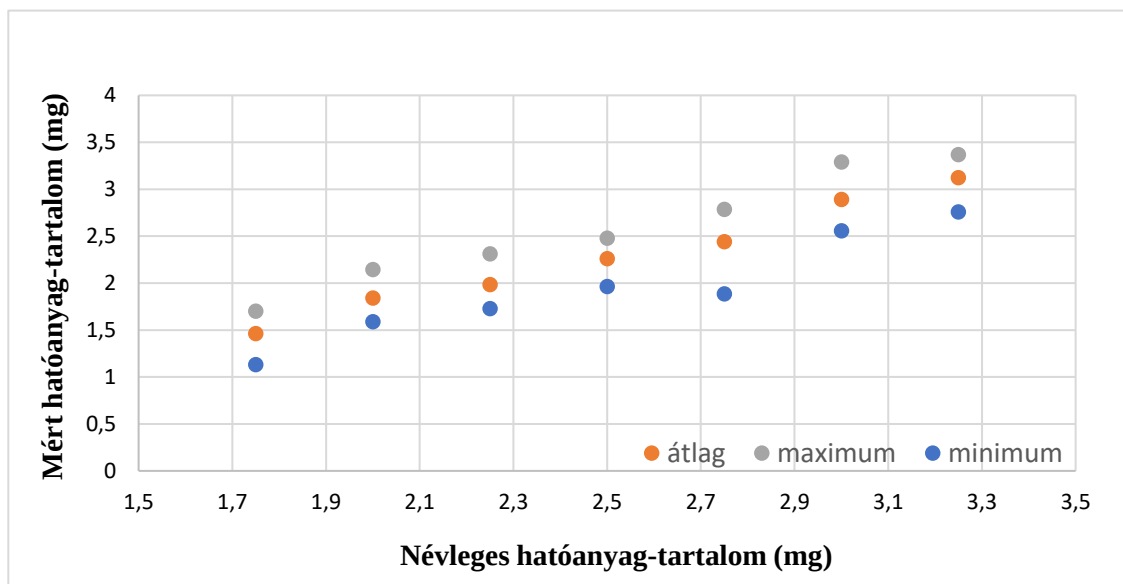
A hatóanyagsemcsék még a kisebb felbontás ellenére is kivehetőek szabad szemmel, így az egyes dózisok megkülönböztethetőek, amint azt a **12.ábra** mutatja. Az ábrán ugyanaz a három tablettá látható, mint a **9.ábrán**.



12.ábra: Dózisok összehasonlítása az in-line módon felvett képeken

4.2 Hatóanyag-tartalom meghatározása referencia módszer segítségével

A hagyományos módszerrel végzett hatóanyag-tartalom meghatározást az ANN alapú modell létrehozására szolgáló 67 darab mintán végeztem el. Az UV-VIS spektrofotometriás mérések eredményeit a **13.ábra** mutatja be. A diagrammon jól látszanak az előállított mintacsoportok egyre növekvő hatóanyag-tartalom szintjei. Az átlag, a maximum és a minimum értékek is körülbelül egy egyenesre esnek.



13.ábra: Referenciamódszerrel mért hatóanyag-tartalom értékek dózisok szerint

Az egyes csoportokat jellemző statisztikai értékeket az **3.táblázatban** is feltüntettem. Látható, hogy az átlagos értékek a névleges értékhez képest minden esetben nagyjából azonos mértékben térnek el, továbbá a szórások is közel azonos értéket vesznek fel. A névleges értéktől való eltérést valamilyen szisztematikus hiba okozhatja, mely lehet például a porkeverékek

inhomogenitása, vagy az UV mérés valamely lépése során (kioldás, szűrés) fellépő hiba. Ugyanakkor az egyes dózisok között a szórások ellenére is egyértelmű trend áll fent. A mérés tehát feltételezhetően pontos, így alkalmazható a későbbi értékelés során.

3.táblázat: UV/VIS spektrofotometriás hatóanyag-tartalom meghatározás eredménye, a mért értékek átlaga, maximuma, minimuma, valamint szórás

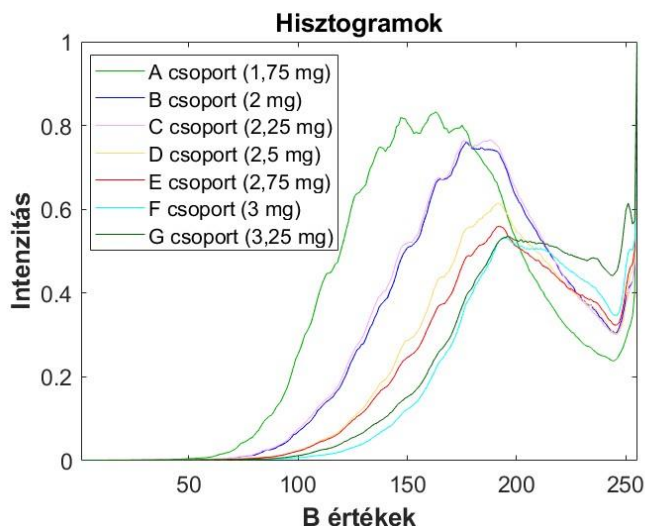
Csoport	Dózis (mg/400mg tabletta)	Mért értékek átlaga	Maximális mért érték	Minimális mért érték	Szórás
A	1,75	1,46	1,70	1,13	0,196
B	2	1,84	2,14	1,59	0,175
C	2,25	1,98	2,31	1,73	0,216
D	2,5	2,26	2,48	1,96	0,172
E	2,75	2,44	2,79	1,89	0,261
F	3	2,89	3,29	2,55	0,246
G	3,25	3,12	3,37	2,76	0,195

4.3 Hatóanyag-tartalom predikciója gépi látási rendszerrel

4.3.1. A bemeneti adatkészlet kialakítása mesterséges neurális hálózat számára off-line és in-line elrendezésben felvett képek alkalmazásával

Az ANN alapú modell létrehozásához szükséges bemeneti adatkészlet kialakításához, a referenciamódszerrel sikeresen vizsgált 67 tablettát használtam. A tablettákról készült off-line és in-line képek előzetes értékelése során mindig ellenőriztem, hogy a hatóanyag-tartalom növekvő mennyisége megfigyelhető-e a képeken.

Az off-line módon felvett, nagy felbontású képek feldolgozása az **5. ábrán** bemutatott séma szerint történt. A képek szabad szemmel történő áttekintését követően kék színkomponens alapján hisztogramokat hoztam létre, amelyek a szemléletesen mutathatják a hatóanyag-tartalomban megjelenő trendeket. Az egyes dózisokhoz tartozó átlaghisztogramokat hasonlítja össze a **14.ábra**.

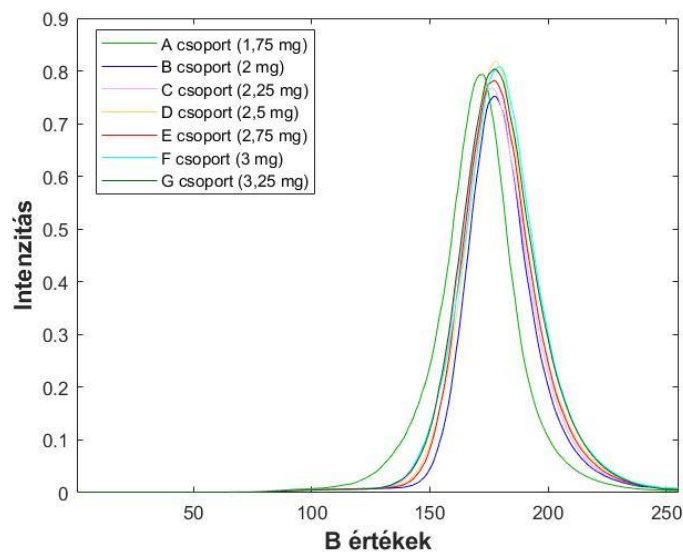


14.ábra: Az egyes dózisok átlaghisztogramjai az off-line módon felvett képek alapján

Az ábrán megfigyelhető, hogy a kisebb dózisoknak 150-200-as kék színkomponens(B) értéknél, van egy jelentősebb csúcsa, még ez a nagyobb dózisoknál kevésbé intenzív, helyette magasabb B értéknél rendelkeznek intenzívebb csúccsal. A hisztogramok alátámasztják azt a megfigyelést, hogy a nagyobb dózisú tabletták rendkívül világos színnel látszódtak a képeken. Kisebb dózisok alkalmazásával az alkalmazott segédanyagok sötétebb kék színe jobban érvényesül, így a hisztogramok balra tolódtak az x tengely mentén.

A hisztogramok tehát, még a mintakészletben előforduló szórások mellett is alkalmasak lehetnek arra, hogy az egyes dózisok közti különbségeket feltárjuk. Ennek megfelelően a neurális hálózaton alapuló modell létrehozásához a hisztogramokból alakítottam ki a bemeneti adatkészletet.

Az in-line elrendezésben a képek mérete ugyan hasonló volt az off-line-hoz, azonban a képeken több tabletta szerepelt. Ennek értelmében a képen egy minta felbontása csupán töredéke az off-line módon felvett megfelelőjének. Ez információvesztést okozhat, ami a hisztogramok esetében is megjelenik (**15. ábra**), melyeken már kevésbé jelennek meg a különbségek a mintacsoportok között.

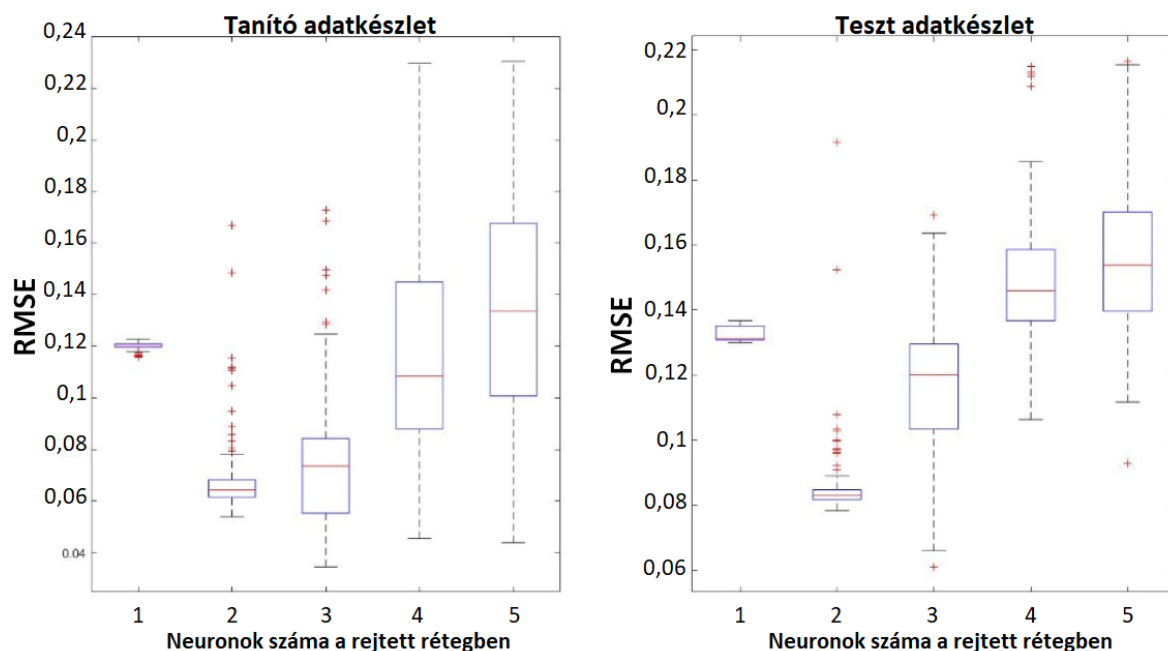


15.ábra: Az egyes dózisok átlaghisztogramjai az in-line módon felvett képek alapján

4.3.2. Az ANN alapú modellek létrehozása off-line és in-line módon felvett képek alapján

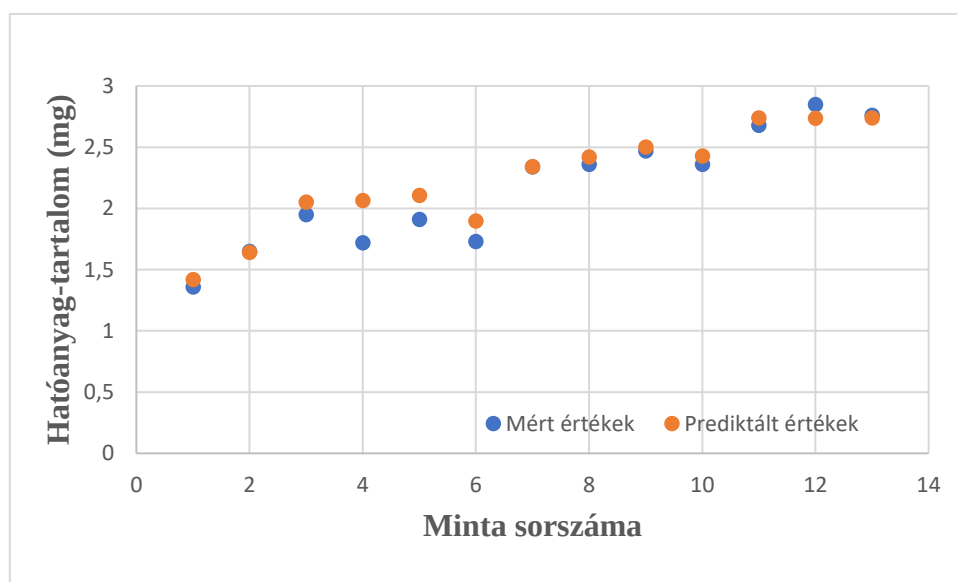
A modellek létrehozásához tehát a 67 hisztogram szolgáltatva a bemeneti adatkészletet. Ezt két halmazra, tanító és teszt készletre osztottam 80%-20% arányban. A tanító adatkészlet segítségével a háló képes feltárni az összefüggéseket a hisztogramok, valamint a mért értékek között. A teszt adatkészlet segítségével pedig a modell teljesítménye jellemezhető.

A neurális háló optimalizálásának eredményét az off-line elrendezésre a **16.ábrán** feltüntetett doboz-bajusz diagram mutatja be a tanító és a teszt adatkészletre vonatkoztatva.



16.ábra: Doboz-bajusz diagrammok a tanító és a teszt adatkészletre nézve

Az RMSE értékek tekintetében a rejtett rétegben egy neuront tartalmazó neurális háló bizonyult megfelelőnek. Két neuron esetén ugyan az RMSE kisebb, de nagyobb a szórás és több a kiugró érték. A későbbiek során felhasznált háló RMSE értéke a tanítóhalmaz esetében 0,120 mg, míg a teszt halmaz esetében 0,132 mg értéket vett fel. Ennek megfelelően a célértékre, 2,5 mg-ra vonatkoztatott relatív hiba 5,29%. A **17.ábrán** a referenciamódszerrel mért és az ANN által prediktált értékek vannak ábrázolva a teszt halmazt alkotó 13 mintaesetén.



17.ábra: Teszt adatkészlet tablettáinak mért és az off-line módon felvett képek alapján prediktált hatóanyag-tartalma a minták sorszáma szerint

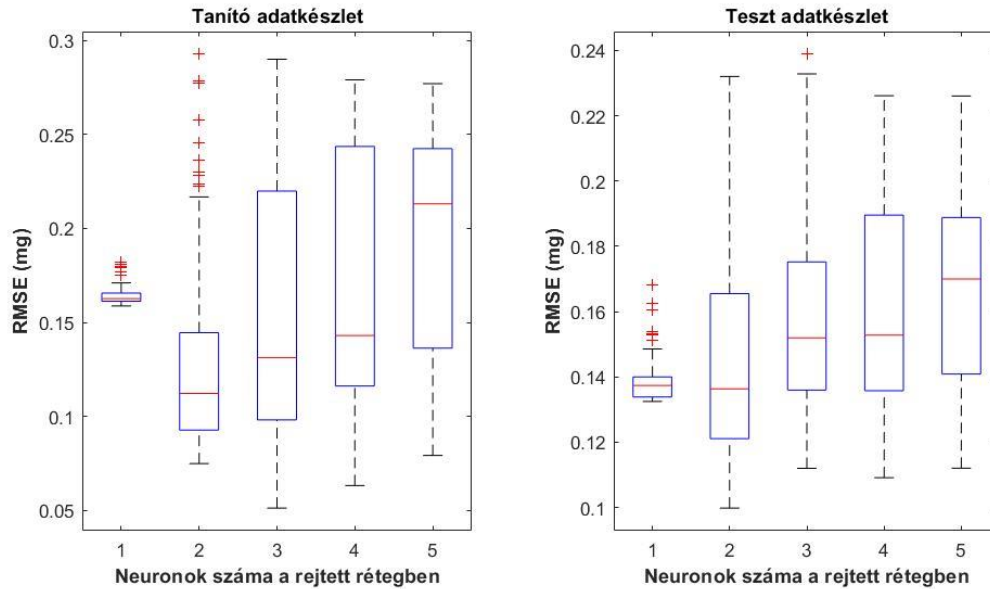
Látható, hogy a legtöbb teszt tabletta esetén a mért és a prediktált értékek közel esnek egymáshoz, mindössze három (4.5.6. minták) esetben van szembetűnő eltérés. A még pontosabb összevetés érdekében az eredményeket a **4.táblázatban** összesítettem.

4.táblázat: Mért és prediktált hatóanyag-tartalom értékek és eltérésük(off-line)

Minta sorszáma	Mért hatóanyag-tartalom(mg)	Prediktált hatóanyag-tartalom(mg)	Eltérés(mg)
1	1,36	1,42	-0,06
2	1,65	1,64	0,01
3	1,95	2,05	-0,10
4	1,72	2,07	-0,35
5	1,91	2,11	-0,20
6	1,73	1,90	-0,17
7	2,34	2,34	-0,00(3)
8	2,36	2,42	-0,06
9	2,47	2,50	-0,03
10	2,36	2,43	-0,07
11	2,68	2,74	-0,06
12	2,85	2,74	0,11
13	2,76	2,74	0,02

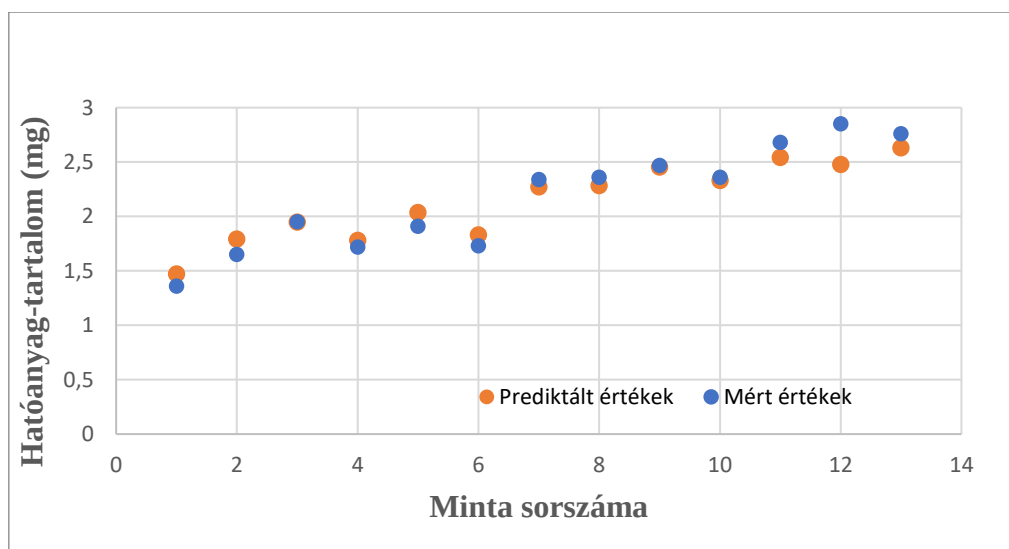
A táblázatból kiderül, hogy a legtöbb tabletta esetén a 0,1mg-ot sem érte el a mért és a prediktált érték közötti különbség. A kiugró eltérések valamilyen zavarással magyarázhatók, például a hatóanyag-tartalom inhomogén lehetett a tablettákban, vagy a képek kevésbé voltak élesek, emellett pedig természetesen az ANN felismerőképességének is van hibája. Megfigyelhető az is, hogy a háló a legtöbb esetben a referenciamódszerrel mért értékeknél nagyobb hatóanyag-tartalmat becsült (a különbségük negatív). Ugyanakkor mindent összevetve a predikció jónak tekinthető, így ezt az ANN-t használtuk fel a későbbi off-line kísérletek során is.

Az in-line elrendezés esetében a fent említettekhez hasonló módon jártam el. A neurális háló optimalizálásának eredményét a **18.ábrán** feltüntetett doboz-bajusz diagram mutatja be a tanító és a teszt adatkészletre vonatkoztatva. Az ábra alapján hasonlóan az off-line esethez, egy neuron bizonyult megfelelőnek a rejtett rétegben. A többi esetben nagyobb szórást és kiugró értékeket is megjelentek az RMSE értékek tekintetében.



18.ábra: Doboz-bajusz diagrammok a tanító és a teszt adatkészletre nézve

A háló 100 tanítást követő átlag RMSE értéke a tanítóhalmaz esetében 0,138 mg, míg a teszt halmaz esetében 0,164 mg értéket vett fel. Ennek megfelelően a célértékre, 2,5 mg-ra vonatkoztatott relatív hiba 5,53%. Az RMSE valamivel magasabb az in-line elemzés során, különösen a teszt halmazon. Ennek magyarázata, hogy a kisebb felbontású képeken kevésbé kivehetőek a hatóanyag-tartalom különbségei. A **19.ábrán** a referenciamódszerrel mért és az ANN által prediktált értékek kerültek ábrázolásra a teszt halmazt alkotó 13 minta esetén. Az ábrán látható, hogy a mért és a prediktált értékek rendkívül közel esnek egymáshoz. Nagyobb eltérés a 12. mintánál tapasztalható a mért és a prediktált értékek között.



19.ábra: Teszt adatkészlet tablettáinak mért és az in-line módon felvett képek alapján prediktált hatóanyag-tartalma a minták sorszáma szerint

5.táblázat: Mért és prediktált hatóanyag-tartalom értékek és eltérésük(in-line)

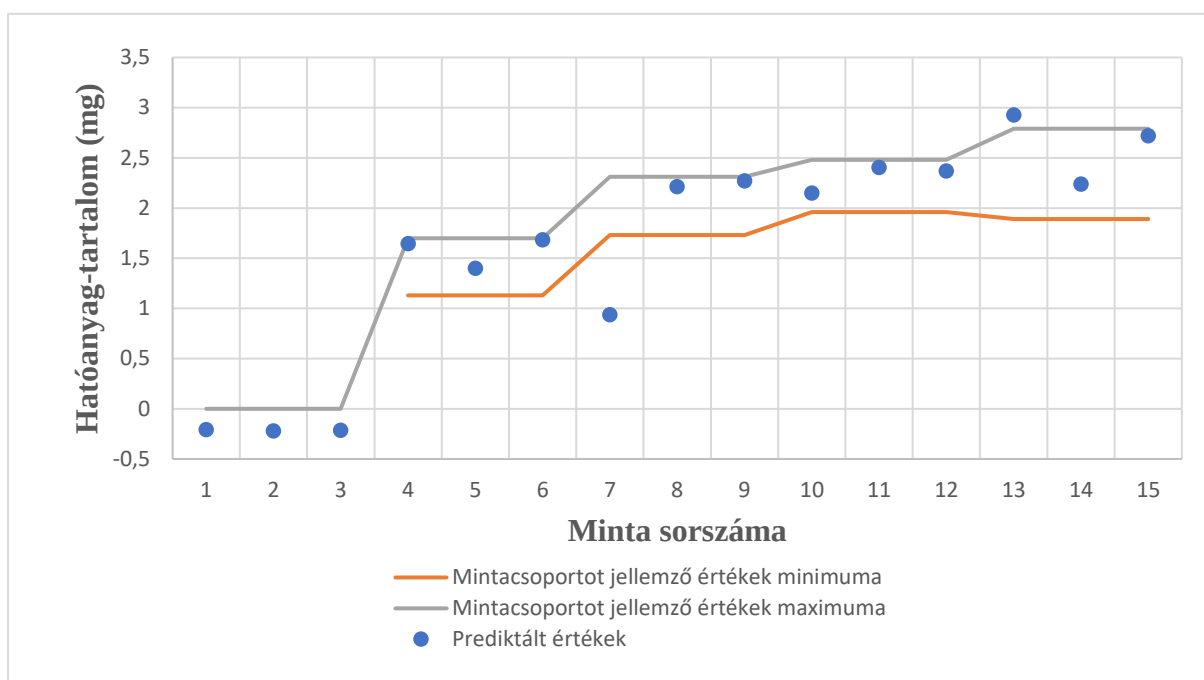
Minta sorszáma	Mért hatóanyag-tartalom(mg)	Prediktált hatóanyag-tartalom(mg)	Eltérés(mg)
1	1,36	1,47	0,11
2	1,65	1,79	0,14
3	1,95	1,95	0,00(1)
4	1,72	1,78	0,06
5	1,91	2,04	0,13
6	1,73	1,83	0,10
7	2,34	2,27	0,07
8	2,36	2,28	0,08
9	2,47	2,46	0,01
10	2,36	2,33	0,03
11	2,68	2,54	0,14
12	2,85	2,48	0,37
13	2,76	2,63	0,13

A **5. táblázat** alapján is megállapítható, hogy a gépi látási rendszerrel kapcsolt mesterséges neurális hálózaton alapuló modell kis felbontású képek alapján is képes volt prediktálni az egyes tabletták hatóanyag-tartalmát. A neurális háló egyértelműen megtalálta az összefüggést, majd az alapján reális becslést tudott adni a teszt tabletták hatóanyag-tartalmára. Fontos megemlíteni, hogy ez kizárólag képek alapján történt, nem destruktív módon.

4.3.3 A gépi látási rendszerrel kapcsolt mesterséges neurális hálózaton alapuló modell tesztelése és alkalmazása

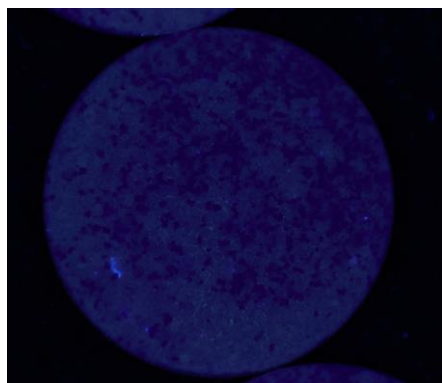
Off-line elrendezésen alapuló modell tesztelése

Az off-line elrendezésben készített képek alapján létrehozott modellt, valamint a gépi látási rendszert tovább teszteltem egy, a modell létrehozásához hasonló, illetve egy hibás, valamint a célértéket közelítő nagyméretű mintahalmazon. Ezekkel a kísérletekkel célom a hálózat teljesítményének vizsgálata további független adatkészleteken, illetve az alkalmazási lehetőségeinek bemutatása. A predikció eredményét a modell létrehozásához hasonló mintakészleten a **20. ábra** szemlélteti.



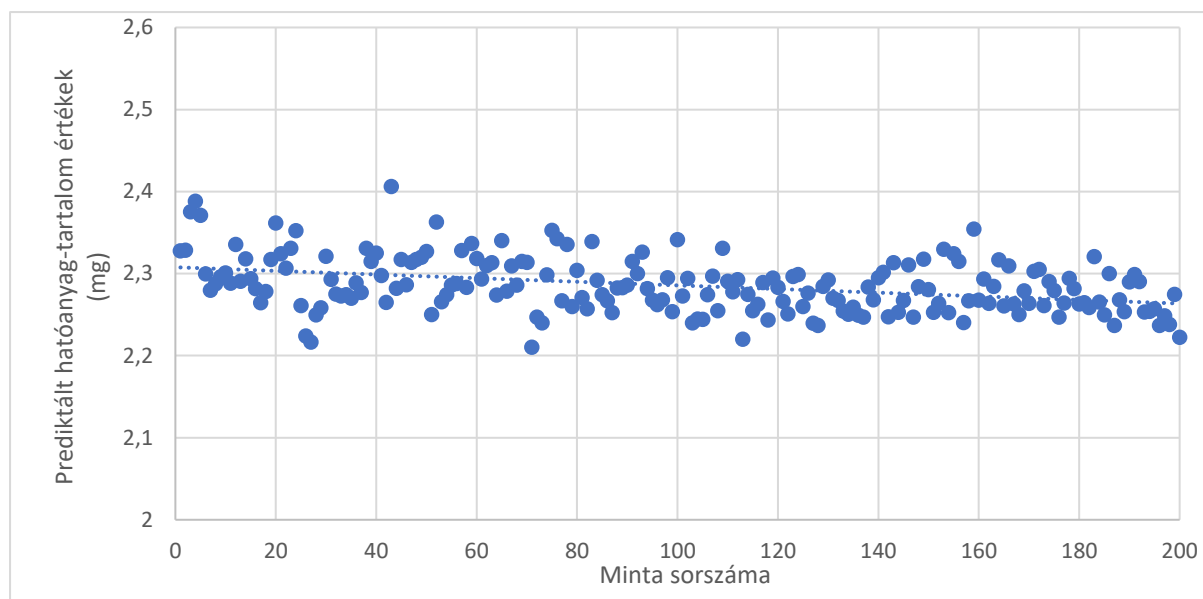
20.ábra: Off-line képek alapján prediktált hatóanyag-tartalom a névleges értékek jelölésével az egyes csoportok esetén

Ebben a halmazban megfigyelhető két kiugró minta (4. és 11.minta), a többi csoport esetében viszont nem tapasztaltam kiugró értékeket. Összehasonlítva a predikció eredményét az ANN modell létrehozására szolgáló adatkészlet referencia módszerrel mért minimum és maximum értékeivel(vö:13.ábra), a háló képes volt a tartományon belül becsülni a minták hatóanyag-tartalmát. A hibás, placebo tabletták esetében a rendszer negatív értéket prediktált. Ez azzal magyarázható, hogy a tanító halmaz nem tartalmazott ehhez hasonló mintákat, de a rendszer ennek ellenére is összességében képes volt felismerni a hatóanyagot nem tartalmazó tablettákat. Ezek a tabletták (**21. ábra**) kinézetben azonban lényeges különböznek a mintahalmazok egyéb tagjaitól.



21.ábra: Hatóanyagot nem tartalmazó, placebo tabletta képe UV megvilágításban

A folyamatos tabletta gyártásból származó prediktált értékeket a **22.ábra** szemlélteti. A tablettákat ez elkészítés sorrendjében számoztam be.



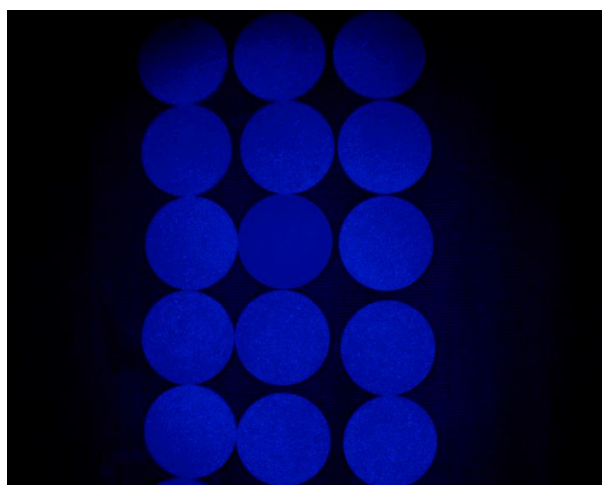
22.ábra: *A folyamatos tablettázással előállított minták prediktált hatóanyag-tartalom értékei*

Az ábrán látszik, hogy az ANN mind a 200 tablettára hasonló hatóanyag-tartalmat prediktált, vagyis felismerte, hogy a tabletták dózisa egyforma. A 200 érték átlaga 2,285 mg, szórása pedig mindössze 0,03mg. A hatóanyag-tartalom változásában enyhe csökkenő tendencia figyelhető meg a tablettázási folyamat során. Ennek oka feltételezhetően az amlodipin esetleges kitapadása például a tablettázógép papucsának falára. Fontos megjegyezni, hogy az így kapott eredmények referenciamódszerrel történő validálása szükséges ahhoz, hogy meggyőződjünk a rendszer teljesítőképességéről. Azonban az eddig elért eredmények alapján elmondható, hogy a mesterséges neurális hálózat és a gépi látási rendszer ígéretes lehet a hatóanyag-tartalom vizsgálatára az amlodipin tartalmú tabletták esetében.

In-line elrendezésen alapuló modell tesztelése

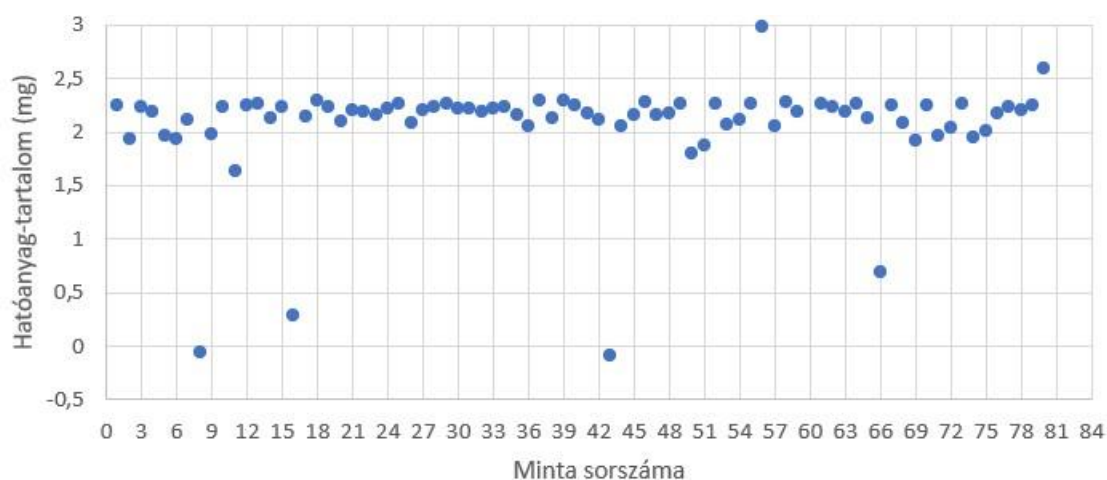
Az in-line rendszer és a folyamatos gyártás szimulációjára is végeztem kísérletet, mely során 80 mintát használtam fel a hibás mintákat tartalmazó, valamint a célértéket tartalmazó mintasorozatból.

A **23. ábrán** egy, a felvett videóból származó kép látható. A megvilágítás egységességének biztosítása a jelenlegi rendszerben problémát jelenthet, mivel ez lényegesen befolyásolja a hatóanyag-tartalom predikcióját. Azonban a kép közepén egy sorban lévő három minta alkalmas a gépi látási rendszerrel történő vizsgálatra. Az off-line rendszer tesztelésekor kiderült, hogy a hálózatok, bár a tanításuk során nem vizsgáltak placebo tablettákat, mégis képesek ezen csoportok megkülönböztetésére.



23. ábra Az in-line elrendezésben készült videóból származó kép UV megvilágítás alkalmazásával

A kép közepén lévő eltérő színű minta egy placebo tabletta, míg a körülötte lévők a célértéket közelítő hatóanyag-tartalommal rendelkeznek. A gépi látási rendszer tesztelésére a hibás mintákat úgy helyeztem el a szalagon, hogy azok a későbbiekben azonosíthatók legyenek. A 75 darabos, célértéket tartalmazó minta közé 5 darab placebo tablettát osztottam el. (8. 16., 43. és 66. minta).



24. ábra: A prediktált hatóanyag-tartalom értékek a szállítószalagon végzett vizsgálat esetében

A **24. ábra** alapján a neurális hálózat képes volt azonosítani mindegyik általam elhelyezett placebo tablettát. Egy minta azonban kiugróan magas értéket vett fel (56. minta). A célértéket közelítő csoportból származó mintákat felismerte a rendszer, még úgy is, hogy a mérési elrendezés némileg más volt, mint amit a kalibrációhoz használtam. Ezen minták átlaga 2,163 mg-nak, szórása 0,161 mg-nak, minimuma 1,641mg-nak, maximuma 2,98 mg-nak adódott. Ezek az eredmények összhangban vannak a modell létrehozásához használt mintakészleten referenciamódszerrel mért eredményekkel. Ezek alapján az in-line alkalmazásban akár kvalitatív, minőségre vonatkozó osztályozási feladatok elvégzésére is alkalmas lehet a gépi látási rendszer.

Ebben az esetben is fontos azonban kiemelni, hogy az ANN alapú modellek teljesítőképességét csak a megfelelő validálást követően lehet megállapítani. Mindenesetre az elért eredmények alapján a kék értékek hisztogramjai és a hatóanyag-tartalom közötti összefüggés kétségtelenül fennáll a kisleveles képek esetében is. Az UV megvilágítást alkalmazó gépi látási rendszerrel a videó vagy a képfelvétel, valamint a predikció az in-line elrendezésben rendkívül gyorsan, nem destruktív módon megvalósítható. Az alkalmazott rendszer áteresztőképessége 14mm-es tabletaátmérővel számolva 21343 tablett/óra.

5. ÖSSZEFOGLALÁS

Munkám célja egy látható fényben fehér színű hatóanyagot tartalmazó tabletták hatóanyag-tartalmának off-line és in-line, roncsolásmentes vizsgálatára alkalmas módszer fejlesztése volt. Ennek megvalósításához, mesterséges neurális hálózaton alapuló gépi látási rendszert kombináltam UV megvilágítással, így mindössze egy ipari kamera, illetve egy DSLR fényképezőgép segítségével készített képek alapján képes voltam hatékonyan becsülni a tablettákban található hatóanyag-mennyiségét.

A tanításhoz használt tabletták előállítása után azokról megfelelő UV megvilágítással off-line és in-line fényképeket is készítettem, melyeken a hatóanyag szemcsék szabad szemmel is jól kivehetőek voltak. Ezt követően hagyományos UV-VIS spektrofotometriával nagy pontossággal vizsgáltam a hatóanyag-tartalmukat. A képekből előzetes feldolgozás során kék színt komponens hisztogramokat nyertem ki, melyeken jól látható volt az egyes dózisok közötti különbség, majd a pontos hatóanyag-tartalom értékek felhasználásával létrehoztam a mesterséges neurális hálózaton alapuló modelleket, amelyek off-line és in-line esetben is mindössze 5% körüli hibával tudták prediktálni a tabletták-hatóanyag-tartalmát. Az elkészült rendszert, megfelelő kalibrálás után egy nagyobb mintahalmazon is teszteltem, mely során a modell off-line képek alapján sikeresen azonosította a céldózist tartalmazó tabletták mellett a placebo tablettákat is, valamint nagy pontossággal képes volt a placebo tabletták felismerésére sok céldózist tartalmazó tabletta között in-line videó alapján szállítószalagon.

Az elért eredmények alapján a gépi látási rendszer ígéretes alternatívája lehet a hatóanyag-tartalom meghatározására a jelenleg alkalmazott módszereknek, valamint akár támogathatja is azokat. Továbbá többlet információt nyújthat akár a szemcseméretéről, a préserőről, a segédanyagokról a jelenleg előállított tabletták tekintetében, így a későbbiek során érdemes lehet vizsgálni ezeket a tényezőket is.

6. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] K. Pitt and C. Sinka, “Chapter 16 Tabletting,” *Handb. Powder Technol.*, vol. 11, pp. 735–778, 2007, doi: 10.1016/S0167-3785(07)80051-0.
- [2] M. Çelik, “The past, present, and future of tableting technology,” *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 22, no. 1, pp. 1–10, 1996, doi: 10.3109/03639049609043867.
- [3] “potassium-bicarbonate-107 @ www.drugs.com.” [Online]. Available: <https://www.drugs.com/inactive/potassium-bicarbonate-107.html>.
- [4] “44f7d6309e04236158f4e7c76e1fc1266a8dec53 @ pharmaeducation.net.” [Online]. Available: <https://pharmaeducation.net/tablet-compression-machine/>.
- [5] S. Nyol and M. M. Gupta, “Immediate Drug Release Dosage Form: a Review,” *J. Drug Deliv. Ther.*, vol. 3, no. 2, pp. 155–161, 2013, doi: 10.22270/jddt.v3i2.457.
- [6] H. Hummler *et al.*, “Impact of Tablet Size and Shape on the Swallowability in Older Adults,” *Pharmaceutics*, vol. 15, no. 4, pp. 1–20, 2023, doi: 10.3390/pharmaceutics15041042.
- [7] A. S. Rana and S. L. Hari Kumar, “Manufacturing Defects of Tablets - a Review,” *J. Drug Deliv. Ther.*, vol. 3, no. 6, pp. 200–206, 2013, doi: 10.22270/jddt.v3i6.722.
- [8] “8a8c7be5f95d0755682f3c35c043e87f93cd1654 @ pharmaeducation.net.” [Online]. Available: <https://pharmaeducation.net/quality-control-tests-of-tablets-or-evaluation-of-tablets/>.
- [9] University of Pécs, “Quality control of tablets.” 2019.
- [10] University of Pécs, “Tabletták vizsgálata.”
- [11] S. Virtanen, O. Antikainen, and J. Yliruusi, “Determination of the crushing strength of intact tablets using Raman spectroscopy,” *Int. J. Pharm.*, vol. 360, no. 1–2, pp. 40–46, 2008, doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.04.022.
- [12] F. Osei-Yeboah and C. C. Sun, “Validation and applications of an expedited tablet friability method,” *Int. J. Pharm.*, vol. 484, no. 1–2, pp. 146–155, 2015, doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.02.061.

- [13] B. Nagy *et al.*, “Application of artificial neural networks for Process Analytical Technology-based dissolution testing,” *Int. J. Pharm.*, vol. 567, no. June, 2019, doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118464.
- [14] J. Østergaard, “UV imaging in pharmaceutical analysis,” *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 147, pp. 140–148, 2018, doi: 10.1016/j.jpba.2017.07.055.
- [15] Spectroscopy Europe, “Specifying accuracy and precision criteria for ultraviolet spectrometers.” [Online]. Available: <https://www.spectroscopyeurope.com/quality/specifying-accuracy-and-precision-criteria-ultraviolet-spectrometers>.
- [16] B. Nikolin, “High Performance Liquid Chromatography in,” *Bosn. J.*, pp. 5–9, 2017.
- [17] R. W. Kessler and W. Kessler, *4.10 - Best Practice and Performance of Hardware in Process Analytical Technology (PAT)*, Second Edi., vol. 4. Elsevier, 2020.
- [18] P. D. Sharmista Chatterjee, “FDA Perspective on Continuous Manufacturing,” *IFPAC Annual Meeting*, 2012. .
- [19] S. L. Lee *et al.*, “Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production,” *J. Pharm. Innov.*, vol. 10, no. 3, pp. 191–199, 2015, doi: 10.1007/s12247-015-9215-8.
- [20] N. Z. Krist and M. Gy, “Innovatív gyógyszerhordozó rendszerek fejlesztése folyamatos gyógyszer technológiai eljárásokkal,” 2012.
- [21] A. Domokos, “Development of integrated continuous pharmaceutical technologies,” pp. 1–110, 2020, [Online]. Available: <https://repozitorium.omikk.bme.hu/bitstream/handle/10890/15078/ertekezes.pdf?sequence=2>.
- [22] C. J. Testa *et al.*, “Design and Commercialization of an End-to-End Continuous Pharmaceutical Production Process: A Pilot Plant Case Study,” *Org. Process Res. Dev.*, vol. 24, no. 12, pp. 2874–2889, 2020, doi: 10.1021/acs.oprd.0c00383.
- [23] V. Vanhoorne and C. Vervaet, “Recent progress in continuous manufacturing of oral solid dosage forms,” *Int. J. Pharm.*, vol. 579, no. February, p. 119194, 2020, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119194.

- [24] ICH Expert Working Group, "INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE," vol. 6, no. August, pp. 32–38, 2009, doi: 10.1016/j.comtox.2018.04.001.
- [25] Pharma Specialists, "Critical Material Attributes in Pharmaceutical Manufacturing." 2022, [Online]. Available: <https://www.pharmaspecialists.com/2022/09/critical-material-attributes.html#gsc.tab=0>.
- [26] S. Mascia *et al.*, "End-to-End Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals: Integrated Synthesis, Purification, and Final Dosage Formation," *Angew. Chemie*, vol. 125, no. 47, pp. 12585–12589, 2013, doi: 10.1002/ange.201305429.
- [27] "10-billion-tablets-tittmoning @ www.aenova-group.com." [Online]. Available: <https://www.aenova-group.com/en/news-events/news/10-billion-tablets-tittmoning>.
- [28] F. and D. Administration, "Guidance for Industry, PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance," no. September, 2004, [Online]. Available: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070305.pdf>.
- [29] T. De Beer, A. Burggraeve, M. Fonteyne, L. Saelens, J. P. Remon, and C. Vervaet, "Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes," *Int. J. Pharm.*, vol. 417, no. 1–2, pp. 32–47, 2011, doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.12.012.
- [30] "411fc7722a0a0290038e1db7ce7a5e751039a050 @ www.europeanpharmaceuticalreview.com." [Online]. Available: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/40858/exploring-advantages-pat-pharmaceutical-cleaning-ireland/>.
- [31] T. Casian, B. Nagy, B. Kovács, D. L. Galata, E. Hirsch, and A. Farkas, "Challenges and Opportunities of Implementing Data Fusion in Process Analytical Technology—A Review," *Molecules*, vol. 27, no. 15, 2022, doi: 10.3390/molecules27154846.
- [32] D. A. Foley *et al.*, "Online NMR and HPLC as a reaction monitoring platform for pharmaceutical process development," *Anal. Chem.*, vol. 85, no. 19, pp. 8928–8932,

- 2013, doi: 10.1021/ac402382d.
- [33] L. Zhong, L. Gao, L. Li, and H. Zang, "Trends-process analytical technology in solid oral dosage manufacturing," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 153, no. June, pp. 187–199, 2020, doi: 10.1016/j.ejpb.2020.06.008.
- [34] "4b19892bbc40bbc67c87c3a073d46fa7e99605e6 @ pharmatec.be." [Online]. Available: <https://pharmatec.be/events/100-individual-mass-measurement-of-capsules-and-tablets-by-cw-150/>.
- [35] "dbc287e94b6f6b7a3a0bf3d45d01fbf340a4e1ca @ www.americanpharmaceuticalreview.com." [Online]. Available: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/360063-Determination-of-API-Content-in-Tablets-by-Transmission-Raman-Spectroscopy/>.
- [36] P. F. Chavez *et al.*, "Active content determination of pharmaceutical tablets using near infrared spectroscopy as Process Analytical Technology tool," *Talanta*, vol. 144, pp. 1352–1359, 2015, doi: 10.1016/j.talanta.2015.08.018.
- [37] "0693cf07b386631b8a61a9157a17d2f4664f9acf @ pharmatec.be." [Online]. Available: <https://pharmatec.be/products/cu-120-100-content-uniformity/>.
- [38] D. Brouckaert *et al.*, "Towards real-time release of pharmaceutical tablets: 100% in-line control via near-infrared spatially resolved spectroscopy and 3D microwave resonance technology," *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 209, p. 114491, 2022, doi: 10.1016/j.jpba.2021.114491.
- [39] D. L. Galata *et al.*, "Applications of machine vision in pharmaceutical technology: A review," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 159, no. November 2020, 2021, doi: 10.1016/j.ejps.2021.105717.
- [40] "machine-vision-computer-vision @ www.techtarget.com." [Online]. Available: <https://www.techtarget.com/searchenterpriseai/definition/machine-vision-computer-vision>.
- [41] M. L. Smith, L. N. Smith, and M. F. Hansen, "The quiet revolution in machine vision - a state-of-the-art survey paper, including historical review, perspectives, and future directions," *Comput. Ind.*, vol. 130, p. 103472, 2021, doi: 10.1016/j.compind.2021.103472.

- [42] A. Soini, "Machine vision technology take-up in industrial applications," *Int. Symp. Image Signal Process. Anal. ISPA*, vol. 2001-Janua, pp. 332–338, 2001, doi: 10.1109/ISPA.2001.938651.
- [43] N. D. Jyotismita Chaki, "A Beginner's Guide to Image Preprocessing Techniques (Introduction)." [Online]. Available: https://books.google.hu/books?hl=hu&lr=&id=X_Z1DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=image+preprocessing+techniques&ots=MKVgq8EDoJ&sig=j6NuzmSoYGNfYbbqqLfINcwW5wU&redir_esc=y#v=snippet&q=image+preprocessing+techniques&f=false.
- [44] Great Learning Team, "Introduction to Image Pre-processing | What is Image Pre-processing?" 2022, [Online]. Available: <https://www.mygreatlearning.com/blog/introduction-to-image-pre-processing/#image-segmentation>.
- [45] K. Zoltán, "Alakzatok és minták detektálása," [Online]. Available: <https://www.inf.u-szeged.hu/~kato/teaching/DigitalisKepfeldolgozasTG/10-ShapeDetection.pdf>.
- [46] M. Saldaña, J. González, I. Pérez-Rey, M. Jeldres, and N. Toro, "Applying statistical analysis and machine learning for modeling the UCS from P-wave velocity, density and porosity on dry travertine," *Appl. Sci.*, vol. 10, no. 13, 2020, doi: 10.3390/app10134565.
- [47] H. Golnabi and A. Asadpour, "Design and application of industrial machine vision systems," *Robot. Comput. Integr. Manuf.*, vol. 23, no. 6, pp. 630–637, 2007, doi: 10.1016/j.rcim.2007.02.005.
- [48] L. Zhu, P. Spachos, E. Pensini, and K. N. Plataniotis, "Deep learning and machine vision for food processing: A survey," *Curr. Res. Food Sci.*, vol. 4, no. December 2020, pp. 233–249, 2021, doi: 10.1016/j.crfs.2021.03.009.
- [49] G. K. WEILI YU, KOJI MUTEKI, LIN ZHANG, "Prediction of Bulk Powder Flow Performance Using Comprehensive Particle Size and Particle Shape Distributions," *J. Pharm. Sci.*, vol. 101, no. 7, pp. 2271–2280, 2011, doi: 10.1002/jps.
- [50] Y. Huo, T. Liu, X. Z. Wang, C. Y. Ma, and X. Ni, "Online detection of particle agglomeration during solution crystallization by microscopic double-view image

- analysis,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 56, no. 39, pp. 11257–11269, 2017, doi: 10.1021/acs.iecr.7b02439.
- [51] S. Schorsch, D. R. Ochsenbein, T. Vetter, M. Morari, and M. Mazzotti, “High accuracy online measurement of multidimensional particle size distributions during crystallization,” *Chem. Eng. Sci.*, vol. 105, pp. 155–168, 2014, doi: 10.1016/j.ces.2013.11.003.
- [52] Á. Borsos, B. Szilágyi, P. Ş. Agachi, and Z. K. Nagy, “Real-Time Image Processing Based Online Feedback Control System for Cooling Batch Crystallization,” *Org. Process Res. Dev.*, vol. 21, no. 4, pp. 511–519, 2017, doi: 10.1021/acs.oprd.6b00242.
- [53] G. Podrekar, D. Tomazevic, B. Likar, and P. Usenik, “Model based visual inspection of pharmaceutical tablets with photometric stereo,” *Proc. 15th IAPR Int. Conf. Mach. Vis. Appl. MVA 2017*, pp. 133–136, 2017, doi: 10.23919/MVA.2017.7986819.
- [54] W. Sriratana, R. Apichitanon, N. Tammarugwattana, and S. Weerathaweemas, “Application of image processing for inspection of pill production process,” *ICEAST 2018 - 4th Int. Conf. Eng. Appl. Sci. Technol. Explor. Innov. Solut. Smart Soc.*, no. 2, pp. 1–4, 2018, doi: 10.1109/ICEAST.2018.8434445.
- [55] G. Mollereau, V. Mazel, V. Busignies, P. Tchoreloff, F. Mouveaux, and P. Rivière, “Image analysis quantification of sticking and picking events of pharmaceutical powders compressed on a rotary tablet press simulator,” *Pharm. Res.*, vol. 30, no. 9, pp. 2303–2314, 2013, doi: 10.1007/s11095-013-1074-8.
- [56] M. Allesø, P. Holm, J. M. Carstensen, and R. Holm, “Quantitative surface topography assessment of directly compressed and roller compacted tablet cores using photometric stereo image analysis,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 87, pp. 79–87, 2016, doi: 10.1016/j.ejps.2015.11.002.
- [57] L. A. Mészáros *et al.*, “Digital UV/VIS imaging: A rapid PAT tool for crushing strength, drug content and particle size distribution determination in tablets,” *Int. J. Pharm.*, vol. 578, no. February, p. 119174, 2020, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119174.
- [58] K. G. Wagner, M. Krumme, and P. C. Schmidt, “Investigation of the pellet-distribution in single tablets via image analysis,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 47, no. 1, pp. 79–85, 1999, doi: 10.1016/S0939-6411(98)00090-3.

- [59] P. Durão, C. Fauteux-Lefebvre, J. M. Guay, N. Abatzoglou, and R. Gosselin, “Using multiple Process Analytical Technology probes to monitor multivitamin blends in a tableting feed frame,” *Talanta*, vol. 164, no. October 2016, pp. 7–15, 2017, doi: 10.1016/j.talanta.2016.11.013.
- [60] M. Ficzer, L. A. Mészáros, L. Madarász, M. Novák, Z. K. Nagy, and D. L. Galata, “Indirect monitoring of ultralow dose API content in continuous wet granulation and tableting by machine vision,” *Int. J. Pharm.*, vol. 607, no. August, 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121008.
- [61] W. G. Nayler, “Amlodipine an overview,” *Clin. Drug Investig.*, vol. 13, no. SUPPL. 1, pp. 1–11, 1997, doi: 10.2165/00044011-199700131-00003.
- [62] National Library of Medicine, “Amlodipine.” [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519508/>.
- [63] R. Thakuria and T. S. Thakur, *Crystal Polymorphism in Pharmaceutical Science*, Second Edi., vol. 5. Elsevier, 2017.
- [64] Excipia, “Cellulose as excipient.” [Online]. Available: <https://www.excipia.eu/excipients/polysaccharides/cellulose/>.
- [65] Excipia, “MicroCrystalline Cellulose (MCC).” [Online]. Available: <https://www.excipia.eu/excipients/cellulose-derivatives/microcrystalline-cellulose/>.
- [66] Sancel, “MicroCrystalline Cellulose (MCC).” [Online]. Available: <https://nb-cellulose.com/pharmaceutical-excipients/sancel-microcrystalline-cellulose-mcc/>.
- [67] FDA, “FOOD AND DRUGS CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES SUBCHAPTER B - FOOD FOR HUMAN CONSUMPTION (CONTINUED) PART 184 -- DIRECT FOOD SUBSTANCES AFFIRMED AS GENERALLY RECOGNIZED AS SAFE Subpart B - Listing of Specifi.” 2015, [Online]. Available: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=50&showFR=1&subpartNode=21:1.0.1.1.20.2>.
- [68] Pharma Excipients, “Magnesium Stearate a pharmaceutical excipient.” [Online]. Available: <https://www.pharmaexcipients.com/magnesium-stearate-excipient/>.
- [69] A. Uzunović and E. Vranić, “Effect of magnesium stearate concentration on

- dissolution properties of ranitidine hydrochloride coated tablets.,” *Bosn. J. Basic Med. Sci.*, vol. 7, no. 3, pp. 279–283, 2007, doi: 10.17305/bjbms.2007.3060.
- [70] C. A. Hobbs, K. Saigo, M. Koyanagi, and S. mo Hayashi, “Magnesium stearate, a widely-used food additive, exhibits a lack of in vitro and in vivo genotoxic potential,” *Toxicol. Reports*, vol. 4, no. July, pp. 554–559, 2017, doi: 10.1016/j.toxrep.2017.10.003.
- [71] Haz-map, “Calcium phosphate, dibasic.” [Online]. Available: <https://haz-map.com/Agents/4160>.
- [72] P. C. Schmidt and R. Herzog, “Calcium phosphates in pharmaceutical tableting - 2. Comparison of tableting properties,” *Pharm. World Sci.*, vol. 15, no. 3, pp. 116–122, 1993, doi: 10.1007/BF02113939.
- [73] I. Encyclopaedia Britannica, “Starch,” 2023.
- [74] Drugs.com, “Potato Starch.” [Online]. Available: <https://www.drugs.com/inactive/potato-starch-110.html#>.
- [75] “Norvasc alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató,” [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/norvasc-article-30-referral-annex-iii_hu.pdf.
- [76] Házipatika, “Amlodipin Teva.” [Online]. Available: https://www.hazipatika.com/gyogyszerkereso/termek/amlodipin_teva_5_mg_tabletta/53722.