

Tabletták felületi hibáinak felismerése és mechanikai tulajdonságainak becslése mesterséges intelligenciával

TDK dolgozat

Készítette: Diószegi Anna

Témavezető:

Dr. Galata Dorián László

Konzulens:

Ficzere Máté



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2023

Rövidítésjegyzék

ANN	Mesterséges neurális háló (<i>Artificial Neural Network</i>)
CMA	Kritikus anyagi jellemzők (<i>Critical Material Attributes</i>)
CNN	Konvolúciós neurális háló (<i>Convolutional Neural Network</i>)
CPP	Kritikus folyamatparaméterek (<i>Critical Process Parameters</i>)
CQA	Kritikus minőségi jellemzők (<i>Critical Quality Attributes</i>)
CV	Számítógépes látás (<i>Computer Vision</i>)
DIP	Digitális képfeldolgozás (<i>Digital Image Processing</i>)
FDA	Amerikai Egyesült Államok Élelmiszerbiztonsági- és Gyógyszerészeti Hivatala (<i>Food and Drug Administration</i>)
LED	Fényemittáló dióda (<i>Light-emitting diode</i>)
MCC	Mikrokristályos cellulóz (<i>Microcrystalline cellulose</i>)
MWTA	Többváltozós wavelet textúra analízis (<i>Multivariate wavelet texture analysis</i>)
NIR	Közeli infravörös (<i>Near infrared</i>)
PAT	Folyamatkövető-, és elemző technológiák (<i>Process Analytical Technology</i>)
QbD	Tervezés alapú minőségbiztosítás (<i>Quality by Design</i>)
QbT	Mintavételezés alapú minőségbiztosítás (<i>Quality by Testing</i>)
QTPP	Minőségi céltermékprofil (<i>Quality Target Product Profile</i>)
YOLO	Csak egyszer nézd (<i>You Only Look Once</i>)

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	4
2. Szakirodalmi összefoglaló	5
2.1. Tablettázás	5
2.2. Minőségbiztosítás a gyógyszeriparban	7
2.3. Folyamatkövető-, és elemző technológiák	9
2.4. Gépi látás.....	10
2.5. Neurális hálók.....	11
2.6. Célkitűzés	13
3. Anyagok és módszerek.....	14
3.1. Anyagok.....	14
<i>3.1.1. A tabletták gyártásához felhasznált anyagok</i>	<i>14</i>
3.2. A felhasznált eszközök és módszerek.....	15
<i>3.2.1. A tabletták előállítása.....</i>	<i>15</i>
<i>3.2.2. Hibás tabletták létrehozása</i>	<i>16</i>
<i>3.2.3. A mérési elrendezés a hibafelismeréshez.....</i>	<i>17</i>
<i>3.2.4. Mérési elrendezés a textúraelemzéshez</i>	<i>17</i>
<i>3.2.5. A YOLOv5 mesterséges intelligencia tanítása.....</i>	<i>18</i>
4. Eredmények és értékelésük	19
4.1. Tablettázási hibák felismerése és osztályozása	19
4.2. A vizsgálati módszer áteresztőképességének meghatározása	24
4.3. Mesterséges intelligencia alapú textúraelemzés.....	25
5. Összefoglalás	28
6. Köszönetnyilvánítás.....	29
7. Irodalomjegyzék	30
8. Ábrajegyzék	32

1. Bevezetés

A tablettázás még napjainkban is kulcsfontosságú szerepet játszik a gyógyszeriparban. Tabletták gyártása során különböző beállításbeli, vagy anyagi minőségből fakadó okok miatt hibás tabletták készülhetnek, melyek észlelése a jelenlegi mintavételezésen alapuló minőségbiztosítási módszerekkel nem valósítható meg hiánytalanul. A hibás tabletták felismerése és kiválogatása csökkentheti a filmbevonás során keletkező hibákat és a termékviSSzahívásokat, így biztonságosabb készítmények gyárthatók a páciensek számára, valamint a gyártókat sem éri anyagi kár. Továbbá a jelenleg alkalmazott destruktív, off-line vizsgálati módszerek valós idejű alternatívával történő kiváltásával az összes elkészült tablettá mechanikai tulajdonságai becsülhetővé válnak, ezzel garantálható, hogy csak kiváló minőségű termék hagyja el a gyártósort.

Munkám egyik célja a futószalagon elhaladó tabletták hibáinak valós időben történő észlelése és osztályozása volt. Azt feltételeztem, hogy egy gépi látáson és mesterséges intelligencián alapuló módszer képes lehet a tablettázási hibák felismerésére és kategorizálására. Először előállítottam a szükséges tablettákat, majd valós tablettázási hibákat modellező sérüléseket hoztam rajtuk létre. Ezt követően összeállítottam egy mérési elrendezést, ahol a futószalagon elhaladó tablettákról készítettem felvételeket. A kapott képeket felhasználva megtanítottam egy objektum felismerő algoritmust, majd egy futószalagon elhaladó tablettákról készült videófelvevételre alkalmazva teszteltem a modellt.

Emellett még azt is vizsgáltam, hogy eltérő préserő alkalmazásával készült tabletták törési szilárdsága és szétesési ideje meghatározható-e a felületükről készült képek alapján. Ehhez új tablettákat hoztam létre, majd mindkét oldalukról fényképeket készítettem. Ezeket alapul véve mesterséges intelligencia segítségével tablettákat különböző szétesési idő és törési szilárdság osztályokba soroltam be.

Eredményeim azt mutatták, hogy a gépi látást és mesterséges intelligenciát is alkalmazó rendszerek nagy pontossággal képesek voltak a kitűzött feladatok ellátására. A tablettázási hibák felismerése és kategorizálása 99,2 %-os pontosságú volt, valamint a rendszer az áteresztőképessége alapján könnyen integrálható egy gyógyszeripari gyártósorba. A mechanikai tulajdonságok alapján történő osztályozás sikeressége miatt alkalmas lehet az off-line tesztek kiváltására. Ezen rendszerek segítségével az elkészült tabletták nem destruktív, 100%-os átvizsgálása megvalósítható, jelentősen javítva a gyógyszeripari minőségbiztosítás hatékonyságát.

2. Szakirodalmi összefoglaló

2.1. Tablettázás

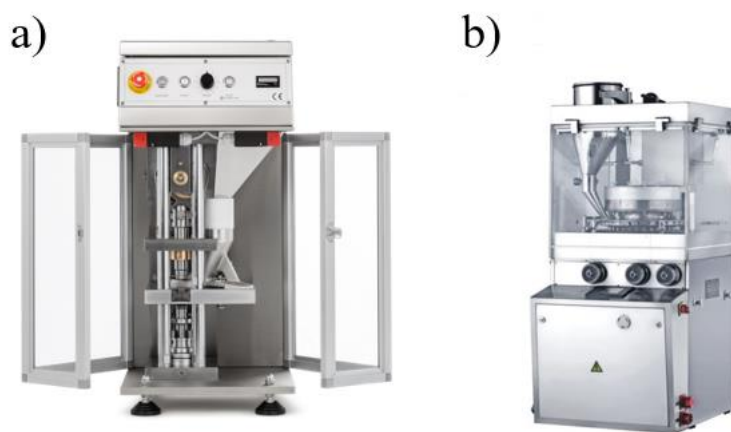
A tablettázás egy olyan gyógyszeripari művelet, amely kulcsfontosságú szerepet játszik a termék végső formájának kialakításában. Ipari jelentősége kiemelkedő, hiszen a tabletta napjainkban is a legnépszerűbb gyógyszerforma, a gyógyszerkészítmények közötti gyakorisága a 70%-ot is eléri. Ennek oka, hogy tabletták használata esetén a hatóanyag akár kis térfogatban is pontosan adagolható, továbbá lehetővé teszi a készítmények könnyű tárolását és segíti az egymástól való megkülönböztetését is. A páciensek számára igen egyszerűen és biztonságosan alkalmazható, valamint ez a gyógyszerforma képes megvédeni a hatóanyagot a környezet káros hatásaitól, például a fénnel vagy a levegő nedvességtartalmával szemben, továbbá alkalmazható a hatóanyag-leadás sebességének szabályozására is [1].

A tabletta forgalomba hozatalához annak számos különböző követelménynek meg kell felelnie. Ilyen például, hogy a tabletták egyöntetű, igényes külalakkal rendelkezzenek, tömegük egyenletes legyen, valamint a mechanikai ellenálló képességüknek is megfelelőnek kell lennie. A hatóanyaggal szemben támasztott követelmények közül a legfontosabbak, hogy az szennyezőtől mentes és stabil legyen, valamint a hatóanyag-tartalma egyenletes legyen.

A tablettázás során a hatóanyagból és különböző segédanyagokból préseléses technológiával hozzák létre a kész tablettákat. Korábban a segédanyagok csak vivőanyagként szerepeltek a gyógyszerforma előállításában, azonban a mai gyógyszerformulálásban felhasználásuk komoly segítséget jelent a biofarmáciai célokat szolgáló technológiai feladatok megoldásában. Megválasztásuk mind technológiai szempontból, mind a megfelelő terápiás hatás elérése szempontjából fontos. Egyik fő csoportjuknak (töltő-, kötő-, nedvességmegtartó anyagok) feladata, hogy a keletkező tabletták kellő mechanikai szilárdsággal rendelkezzenek. Másik fő csoportjuk (hidrofilizáló, dezintegráló anyagok) a gyógyszerforma biohasznosításában vagy a hatóanyag-leadás szabályozásában játszik szerepet, míg a harmadik főbb csoport (glidánsok, lubrikánsok, antiadhéziós, illetve antisztatikus anyagok) célja egyenletes tömegű, ép, ragadásmentes tabletták előállítása. A segédanyagok azonban nem minden esetben tekinthetők a szervezet számára indifferens anyagnak. A laktózt gyakran használják töltőanyagként a tablettázás során. Felszívódása során a vékonybelek hámban található laktáz enzim szőlőcukorra és galaktózra bontja. A laktóz-intoleranciával rendelkező embereknél a laktóz emésztés nélkül kerül a vastagbélbe, amely haspuffadást, hasi görcsöket és hasmenést okoz [2, 3].

A tablettázás során a tablettázandó homogenizátum a tabletta alakjának megfelelő formájú üreget tartalmazó matricába kerül, ezután pedig két fémből készült prészserszám, a bélyegzők segítségével történik meg a préselés. Ebből következik, hogy a tablettázhatóság alapfeltételei az adagolhatóság és a préselhetőség. Az adagolhatóság a szemcsehalmaz azon képessége, hogy a préselési üreget egyenletesen töltsse ki, míg a préselhetőség az a képesség, hogy a szemcsehalmaz nyomás hatására szilárd testté álljon össze [3, 4].

A tablettázógépeknek két nagy csoportja van: az excenteres és körforgós tablettázógépek. Excenteres tablettázógépet általában laboratóriumi vizsgálatok során alkalmaznak, hiszen használata, valamint műszerezése egyszerű. Ennél a tablettázógépnél a matrica helyzete rögzített, felette elhalad a homogenizátummal megtöltött papucs, majd a felső bélyegző leereszkedésével történik meg a préselés. Az alsó bélyegző a préselés során nem mozog, csak a kész tabletta kiemelése során emelkedik. A kész termék kilökését a papucs végzi, ami ugyanezzel mozdulattal megtölti a matricát és újraindítja a kompressziós ciklust. Az iparban körforgós tablettázógépeket használnak, amelynél a matricát és a bélyegzőket kör alakú asztalon helyezik el, így ennek segítségével napjainkban óránként akár 500 000 darab tabletta is előállítható [5-7]. A két típusú tablettázógépet az 1. ábra mutatja be.



1. ábra Egy a) excenteres [8] és egy b) körforgós [9] tablettázógép.

A gyártás során sokszor, különböző beállításbeli vagy anyagi minőségből fakadó okok miatt hibás tabletták készülnek. Ezek közé tartozik a foltok megjelenése, a kalaposodás, a sérült szél vagy valamilyen felületi sérülés keletkezése a tablettán. A hibák egy része a segédanyagok nem megfelelő megválasztása miatt alakul ki. Ilyen például a felületi sérülés, ami olyan esetben

jelentkezik a tablettákon, ha az felesleges kötőanyagot, túl sok nedvességet, vagy valamilyen ragadós anyagot tartalmaz. A foltosodás vagy a sérült szél is általában anyagi minőséghez köthető okokból alakul ki. Foltosodást okozhat nem megfelelően elkevert festék, ami különösen a közvetlen préseléses tablettázáskor jellemző, valamint valamilyen színes kötőanyag nem megfelelő eloszlása is. Néhány esetben azonban a tablettázógép szerszámának kopása miatt jelennek meg fémes színű foltok a tablettákon. A tabletták szélének sérülését okozhatja túl száraz granulátum, de akár az olyan kialakítású matricák is, ahol a matrica közepe magasabb, mint a szélei. A kalaposodás azt jelenti, hogy a tabletta felső vagy alsó része vízszintesen elválík a tabletta többi részétől a tablettaprésből való kilökődés vagy a későbbi kezelés során. Ennek oka általában a folyamatban kereshető, okozhatják például a nem megfelelő szerszámok, továbbá felléphet akkor is, ha az alsó és a felső bélyegző közötti helyre levegő szorul be. Kalaposodást okozhat ezeken felül az alacsony nedvességtartalom, valamint a nem megfelelő mennyiségű vagy minőségű kötőanyag is [10, 11].

A sérülések felismerése és kiszűrése kulcsfontosságú szerepet játszik abban, hogy a páciensek kezébe biztonságos készítmények kerülhessenek, hiszen ezen hibák nem csak a tabletták esztétikáját, hanem akár a hatóanyag-leadását is befolyásolhatják, ami veszélyes lehet a fogyasztók számára.

2.2. Minősegbiztosítás a gyógyszeriparban

Napjainkban a minősegbiztosítás a gyógyszeriparban „Quality by Testing” (QbT) alapon működik. A gyógyszergyártó cégek véletlenszerű mintavételezést használnak a minőség ellenőrzésére. Ez a minősegbiztosítási forma igen költséges és nagy munkaerőigénnyel is rendelkezik, valamint az elkészült termékek csak bizonyos hányadát vizsgálja át. Sok gyártó hoz létre és alkalmaz különféle automatizált, vizuális tabletta-ellenőrző rendszereket, amelyek segítségével nagy mennyiségű tablettát és különféle típusú hibákat tudnak vizsgálni. Ezen eljárások azonban alacsony érzékenységgel rendelkeznek, valamint a kisebb méretű hibák felismerésekor, vagy lenyomatokat, esetleg textúrát tartalmazó tabletták vizsgálatakor alacsonyabb hatékonysággal járhatnak. Ezen túl a technológia nem alkalmazható a tabletták néhány tulajdonságának, például az átmérőjének az ellenőrzésére, valamint nagy helyigénnyel rendelkezik és sok esetben drága is [12]. A 2. ábrán látható egy olyan készülék, amit az iparban tabletták automatikus, vizuális ellenőrzésére és válogatására alkalmaznak. Itt is megfigyelhető a készülék nagy helyigénye.



2. ábra Egy automatizált, vizuális tablettá-ellenőrző rendszer [13].

Ezzel szemben a „Quality by Design” (QbD) alapon működő minőségbiztosítás sokkal nagyobb hangsúlyt fektet arra, hogy tudományos alapon megértsük azt, a folyamat egyes paraméterei hogyan befolyásolják a termék minőségét. A QbD segíthet a kockázat előzetes meghatározásában különböző beállításoknál, ezzel biztosítva, hogy a megfelelő szabályozási stratégiákat időben lehessen alkalmazni. Az ilyen módon történő minőségbiztosítás tehát még hatékonyabbá és biztonságosabbá tudja tenni a kész termékek minőségének ellenőrzését [14].

A termékfejlesztés QbD megközelítésében azonosítják azon jellemzőket, amelyek a minőségre nézve kritikusak a páciens szempontjából, ezek a gyógyszerkészítmények kritikus minőségi jellemzői (Critical Quality Attributes, CQA), majd megértik a kapcsolatot a formulálási/gyártási változók, valamint a CQA-k között annak érdekében, hogy a páciensek számára lehetővé tegyék az adott CQA-val rendelkező gyógyszerkészítmény folyamatos szállítását. A QbD öt elemből áll: a minőségi céltermék profilból (Quality Target Product Profile, QTPP), amely azonosítja a gyógyszertermék CQA-it, a termék tervezéséből és megértéséből, beleértve a kritikus anyagi jellemzők (Critical Material Attributes, CMA) azonosítását, a folyamattervezésből és annak megértéséből, amiben azonosítják a kritikus folyamatparamétereket (Critical Process Parameters, CPP), egy ellenőrzési stratégiából, amely tartalmazza a hatóanyagokra, segédanyagokra, valamint a gyógyszertermékre vonatkozó előírásokat és a gyártási folyamat minden egyes lépésének ellenőrzését és végül a folyamatos fejlesztésből [15, 16].

2.3. Folyamatkövető-, és elemző technológiák

A biztonságos gyógyszergyártás megköveteli a folyamatok teljes körű megértését, valamint fejlett analitikai szenzorok használatát, amelyek képesek rendkívül pontos, valós idejű mérésekre. A 2004-ben az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszerbiztonsági- és Gyógyszerészeti Hivatala (Food and Drug Administration, FDA) által közzétett irányelvek is támogatják ezen innovációs és fejlesztési irányt, így a gyógyszeripar egyre inkább a folyamatkövető-, és elemző technológiák (Process Analytical Technology, PAT) használatára fókuszál annak érdekében, hogy biztosítsa az anyagok és a termékek megfelelő minőségét a gyártási folyamat minden szakaszában [17].

Megvalósítás szempontjából a PAT egy háromlépéses folyamatként írható le. Ezen folyamat első része a tervezés, amely a folyamatfejlesztés korai szakaszában kezdődik, amikor egy adott műveleti egységet megterveznek, később optimalizálják és jellemzik azt. Ebben a fázisban azonosítják azokat a kritikus minőségi jellemzőket, amelyekre ezen folyamatbeli lépés hatással van, valamint a CPP-ket, amelyek befolyásolják a CQA-kat. Ez a folyamatmegértés a PAT lényege és kritikus a következő két lépéshez. Az elemzési fázisban megfelelő szenzorokat választanak meg a CQA-k, valamint CPP-k monitorozására. Ezen jellemzők vizsgálata négyféleképpen történhet: at-line, amely során a mintát eltávolítják, izolálják, majd elemzik a folyamat közelében, on-line, amikor a mintát elemzés céljából eltávolítják, majd visszahelyezik a folyamatba, in-line, ha a mintát nem távolítják el, hanem helyben elemzik és off-line, ha a mintát eltávolítják és a folyamattól távol történik az elemzése. A PAT alkalmazásához elengedhetetlen, hogy a kiértékelte eredmények a valós idejű döntéshozatal elősegítéséhez szükséges időkereten belül rendelkezésre álljanak. A jelenlegi tablettavizsgálati módszerek főként at-line módon működnek, azonban a megfelelő időkeretbe való beféréshez on-line vagy in-line vizsgálati módszerekre kell törekedni. A folyamat utolsó, harmadik lépése az ellenőrzési fázis, amely magában foglalja egy olyan szabályozási séma megalkotását, amely a folyamat megértésén alapszik, így az analizátorból származó adatok felhasználhatók valós idejű döntések meghozására a folyamattal kapcsolatban, valamint egy konzisztens folyamatteljesítmény és termékminőség érhető el [18, 19].

A PAT használata különösen alkalmas olyan összetett gyógyszeripari műveleteknél, ahol a CPP kis mértékű eltérései is jelentősen megváltoztatják a végtermék minőségét. Ilyen folyamat például a tablettázás, ahol a megjelenő eltérések nem csak esztétikai hibát okozhatnak, de befolyásolhatják a gyógyszerkészítmény hatásosságát is.

A különböző szenzorokkal szemben támasztott főbb elvárások, hogy azok valós idejű adatszolgáltatásra legyenek képesek. Napjainkban erre a célra elterjedten használják a Raman spektroszkópiát [20], a közeli infravörös (near infrared, NIR) spektroszkópiát [21], illetve a gépi látás eszközeit: a kamerákat.

A NIR spektroszkópiát használták például tablettázási folyamat során a porkeverék és a tabletta hatóanyagtartalmának meghatározására. Järvinen és munkatársai [22] bemutatták, hogy a NIR spektroszkópia lehetőséget nyújthat a gyógyszeripari termékek 100 %-os in-line ellenőrzésére. Nagy és munkatársai [23] sikeresen alkalmazták a Raman spektroszkópiát egy folyamatos szilárd gyógyszerformálási folyamatban, aminek segítségével szintén képesek voltak mind a porkeverék, mind a kész tabletta hatóanyag-tartalmát valós időben követni és ellenőrizni.

Ezen spektroszkópiai módszerek nagy mennyiségű információt szolgáltatnak a gyógyszergyártási folyamatokról, azonban használatuk igen magas szaktudást igényel, valamint a szükséges készülékek is költségesek. A gépi látás megfelelő alternatívája lehet ezen módszereknek, hiszen kamerák alkalmazásával, majd fejlett képelemzési módszerekkel alacsonyabb költségek mellett könnyebben értelmezhető adatokhoz juthatunk [24].

2.4. Gépi látás

A gépi látás tárgyalása során sokszor találkozhatunk a digitális képfeldolgozás (Digital Image Processing, DIP), valamint a számítógépes látás (Computer Vision, CV) fogalmaival, azonban a gépi látás sokkal több ezeknél. Míg a CV és a DIP egy már létező digitális képpel kapcsolatos problémák megoldására szolgálnak, addig a gépi látás magába foglalja az integrációt a külső gyártási rendszerekkel, a kamerákkal, a világítással és a futószalaggal is a vizsgált objektum mozgatásához, majd a kép feldolgozása után a szétválogatáshoz szükséges elemekkel is [25].

A gépi látás viszonylag fiatal tudományág, az 1960-as évekre vezethető vissza eredete. Az 1970-es években robbanásszerűen megnőtt az érdeklődés ezen terület iránt, ezáltal mind elméleti, mind gyakorlati alkalmazás szempontjából rohamos fejlődésnek indult. A technika alkalmazása mára több területre is kiterjedt, mint az orvosi diagnosztika, a távezérlés vagy éppen az autonóm jármű- és robotirányítás [26].

Ipari felhasználás során a képek rögzítésének két fő célja lehet: osztályozás és számszerűsítés. A digitális képek nagy mennyiségű információt tartalmaznak, ami ritkán

alkalmas méretcsökkentés nélküli elemzésre. Egy képből három fő információtípus nyerhető ki: szín, textúra és forma [27].

A szín talán a legegyszerűbb tulajdonság, amely kamerákkal mérhető és bizonyos termékek esetében döntő minőségi jellemző is lehet. Az alkalmazott színtér alapján a színinformációkat általában úgy ábrázolják, hogy minden képponthoz három intenzitásértéket rendelnek. Ezen információ felhasználható a színes hatóanyagok, például a vitaminok koncentrációjának számszerűsítésére [28].

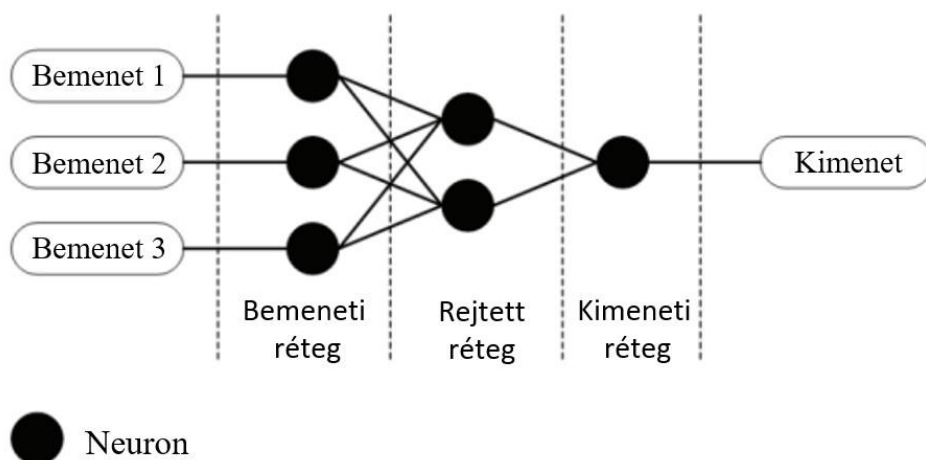
A gyógyszeriparban számos különböző paramétert vizsgáltak már gépi látás segítségével [29]. Mészáros és munkatársai [30] UV/VIS alapú gépi látás segítségével voltak képesek megállapítani a préserő nagyságát, valamint a hatóanyag-tartalmat és annak eloszlását a tablettákban, meloxicam modell hatóanyag alkalmazásával. A préserő nagyságát a tablettán megjelenő textúrák segítségével tudták megbecsülni, ugyanis elmondható, hogy alacsony préserővel készült tabletták felülete sokkal érdesebb, porózusabb, míg a nagyobb préserővel készültké simább. A tablettákról készült képeken egy többváltozós wavelet textúra analízisen (multivariate wavelet texture analysis, MWTA) alapuló modell segítségével kis hibával megjósolható volt a préserő nagysága. Az adott jellemzőket többféle módon is vizsgálták és elmondható, hogy amíg a hatóanyag-tartalom-tartalomeloszlásának meghatározásában a Raman térképezési ciklus körülbelül 1 óra volt tablettánként, ami alatt egy 1,5x1,5 mm-es mintaterületet térképezett fel, addig fényképek alkalmazásával pár ezred másodperc alatt majdnem a tabletták teljes felületéről kaptak információt megfelelő megvilágítás mellett.

A gépi látás alkalmazása tehát nagy hatékonysággal alkalmazható a különböző gyógyszeripari jellemzők vizsgálatára, azonban a mérési eredmények kiértékeléséhez a megfelelő módszerek megtalálása nehéz feladat.

2.5. Neurális hálók

A mesterséges neurális hálózatok (Artificial Neural Network, ANN) olyan számítógépes adatfeldolgozó rendszerek, amelyek felépítését a biológiai idegrendszerünk ihlették. Az ANN-ek főként nagy számú, egymással összekapcsolt számítási csomópontokból, neuronokból állnak, amelyek összefonódva együtt tanulnak a bemenetekből a végső kimenet optimalizálása érdekében. Az ANN-ek felépítését a 3. ábra szemlélteti. A konvolúciós neurális hálózatok (Convolutional Neural Network, CNN) felépítésüket tekintve analógok az ANN-ekkel, a legnagyobb különbség köztük az, hogy a CNN-eket főként mintázatok felismerésére

használják, hiszen az egyszerű ANN-ek nem tudnak megbirkózni túl nagy komplexitású bemeneti adatokkal, például képekkel [31, 32].



3. ábra Egy egyszerű mesterséges neurális hálózat felépítése [33].

A különböző PAT szenzorokból gyűjtött adatok elemzésére különféle adatfeldolgozási módszereket alkalmaznak. A CNN-ek lehetőséget biztosítanak olyan komplex adathalmazok kezelésére, amelyek több különböző szenzor jeléből tevődnek össze [34].

Az elmúlt években a konvolúciós neurális hálók jelentős fejlődésen mentek keresztül, aminek köszönhetően megnövekedett a számítási sebességük, valamint pontosságuk. Ezek miatt alkalmasak lettek objektumok valós idejű észlelésére és felismerésére.

Napjainkban már számos, előre betanított CNN-el találkozhatunk, amelyek különféle feladatok elvégzésére alkalmasak jó teljesítménnyel és kis számítási kapacitást igényelnek. Használatuk egyre széleskörűbb, alkalmazzák őket a közlekedésben, orvosi diagnosztikában, valamint a gyógyszeriparban is. Choi és munkatársai [35] előre betanított CNN-t használtak számocák külső minőségének gyors és roncsolásmentes követésére. A modell 97%-os pontossággal volt képes megállapítani a számoca minőségét, így elmondható, hogy a CNN-ek potenciálisan használhatók az élelmiszeripar minőségi változásainak nyomon követésében.

A YOLO (You Only Look Once, „csak egyszer nézd”) típusú algoritmusok a kép egészét bemenetként kezelik és abból közvetlenül jósolják meg az objektumokat körülhatároló dobozok pontos helyzetét és kategóriáját. A YOLO család részét képező YOLOv5-öt egy kiterjedt adatkészletre előre tanították, amely 80 különböző osztályt és több, mint 200 000 annotált képet

tartalmazott. Ez által ezen algoritmus könnyebben taníthatóvá vált, gyorsabbá vált a felismerés és megmutatta, hogy képes felülmúlni más objektumfelismerő algoritmusokat [36].

Ficzere és munkatársai [12] YOLO-t használtak filmbevonat tabletták bevonatán jelentkező hibák felismerésére és osztályozására. A YOLOv5 modell tanítva volt a hibák felismerésére és azt mutatta, hogy ezen rendszer képes valós idejű hibafelismerésre és osztályozásra nagy pontossággal. Ugyanakkor az irodalomban jelenleg nem található olyan CNN alapú módszer, amely bevonat nélküli tabletták épségét vizsgálja.

2.6. Célkitűzés

Munkám egyik célja a futószalagon elhaladó tabletták valós időben történő teljes átvizsgálásának megvalósítása. Továbbá azt is szeretném tanulmányozni, hogy különböző méretű tabletták esetében is alkalmas lehet-e egy ilyen rendszer. Az elkészült, valós tablettázási rendellenességeket modellező hibákat tartalmazó tablettákon YOLOv5 algoritmus tanításával, majd használatával szeretném felismerni az adott sérülések típusát és helyzetét. Ezen rendszer alkalmas lehet a tablettázás valós idejű követésére és beépíthető lehet egy gyógyszeripari gyártósorba, amivel a páciensekhez jutó termékek sokkal biztonságosabbá válhatnak. Másik célom az, hogy különböző préserővel készült tablettákról készített képeken megjelenő textúrák alapján, szintén YOLOv5 algoritmus használatával meg tudjam becsülni a tabletták törési szilárdságát és szétesési idejüket, ezáltal az elkészült tabletták mechanikai tulajdonságai valós időben meghatározhatók lehetnek, tovább növelve a készítmények biztonságát.

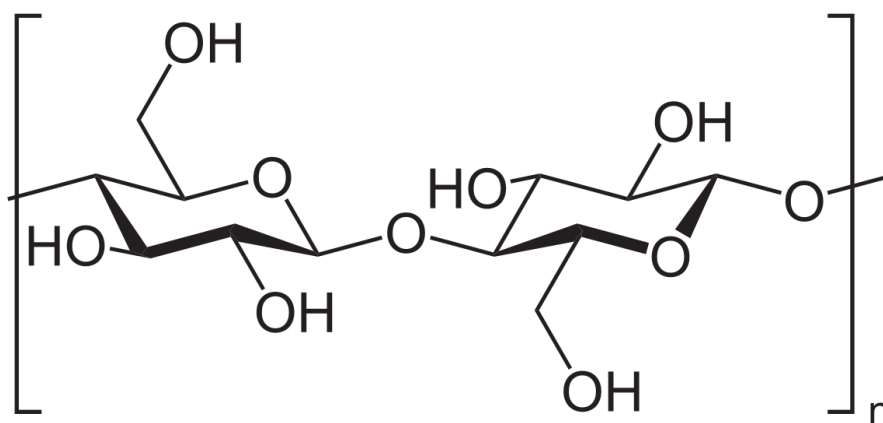
3. Anyagok és módszerek

3.1. Anyagok

3.1.1. A tabletták gyártásához felhasznált anyagok

Mikrokristályos cellulóz (JRS Pharma GmbH & Co. KG, Rosenberg, Germany)

A mikrokristályos cellulóz (MCC) egy természetesen előforduló fehér színű por, melyet tisztított, részlegesen depolimerizált cellulózból nyernek ki. Az MCC szerkezete a 4. ábrán látható. Hagyományosan az α -cellulóz feleslegben adagolt ásványi savvakkal való kezelésével állítják elő [37]. Az Európai Unióban a közönséges cellulóz az E460-as számon van nyilvántartva, míg a mikrokristályos cellulózt E460i szám alatt alkalmazzák az élelmiszeriparban stabilizátorként, emulgeálószerként vagy sűrítőként [38]. Az MCC az egyik legfontosabb tablettázási segédanyag, legtöbbször kötőanyagként vagy töltőanyagként használják, különösen közvetlen préseléses technológiák esetén, továbbá dezintegránsként is funkcionál. Az MCC-nek napjainkban már számos különböző típusa van forgalomban, így bizonyos tulajdonságait ismerni kell annak érdekében, hogy minősítsék alkalmasságukat adott felhasználásra. Ilyen tulajdonság a szemcseméret, a halmazsűrűség, a nedvességtartalom, a kristályossági fok vagy éppen a polimerizációs fok [39].

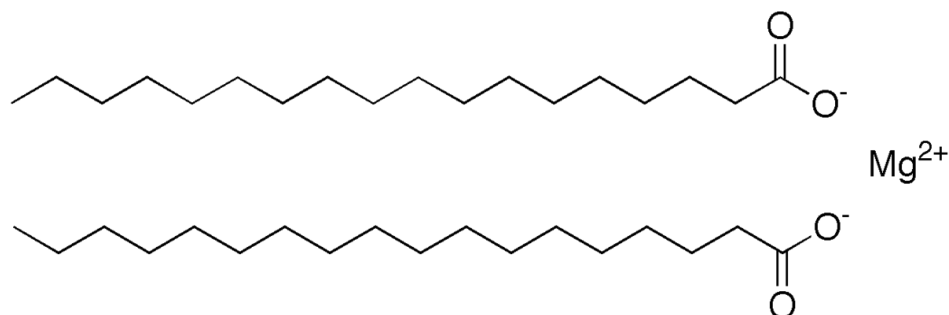


4. ábra A mikrokristályos cellulóz szerkezete.

Magnézium-sztearát (Molar Chemicals, Halásztelek, Magyarország)

A magnézium-sztearát egy vízben nem oldódó fehér por, amely a szappanok közé sorolható. A magnézium-sztearát szerkezete az 5. ábrán látható. Előállításánál magnézium-oxidot reagáltatnak sztearinsavval vagy valamilyen magnézium-sót nátrium-sztearáttal. A magnézium-sztearátot elterjedten használják lubrikánsként a gyógyszeripari tablettákban,

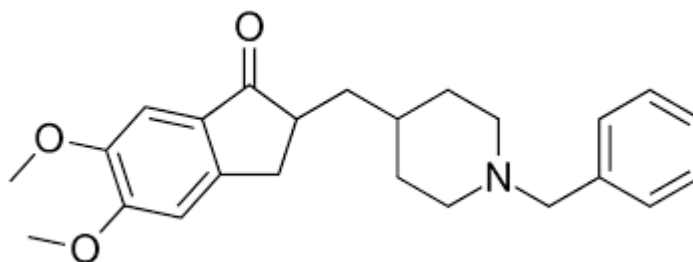
hiszen csökkenti a tablettá és a tablettázó szerszám között a súrlódást, ezzel elősegítve a tabletták kilökődését anélkül, hogy eltörnének vagy megrepednének [40]. E470b szám alatt van bejegyezve az élelmiszeriparban [41].



5. ábra A magnézium-sztearát szerkezete.

Donepezil (Richter Gedeon Nyrt., Budapest, Magyarország)

A donepezil fehér színű por, amely specifikusan és reverzibilisen gátolja az acetilkolinészterázt, amely az agy fő kolinészteráz enzime. Ezt a hatóanyagot alkalmazzák Alzheimer-demencia tüneteinek kezelésére [42]. A donepezil szerkezetét a 6. ábra mutatja.



6. ábra A donepezil szerkezete.

3.2. A felhasznált eszközök és módszerek

3.2.1. A tabletták előállítása

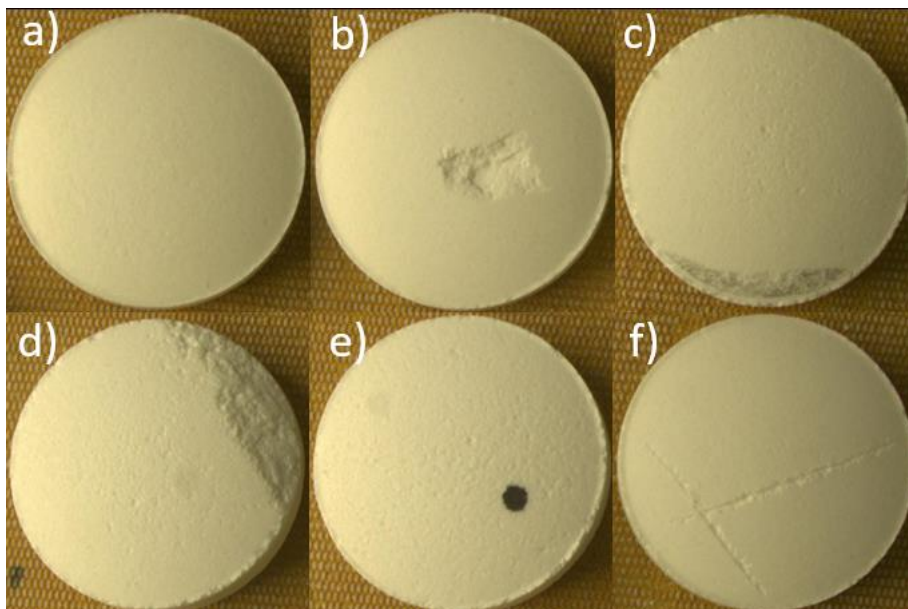
A tablettázási hibák vizsgálatához az általam előállított placebo tabletták 99,00 m/m% MCC-t, valamint lubrikánsként 1 m/m% magnézium-sztearátot tartalmaztak. A homogenizált porkeverékből egy egybélyegzős Dott Bonapace CPR-6 típusú tablettázógépen (Limbiate, Olaszország) 8, valamint 14 mm-es átmérőjű kerek, bikonvex bélyegző szerszám segítségével közvetlen préseléssel állítottam elő a tablettákat. A 14 mm átmérőjű tabletták cél tömege 400 mg volt, az előállításkor alkalmazott préselő nagysága 16 és 17 kN közötti, míg a 8 mm-es átmérővel rendelkezők cél tömege 160 mg és 11 és 12 kN közötti préselővel készültek.

A mesterséges intelligencia alapú textúra elemzéshez készített tabletták céltömege szintén 400 mg volt, ezek 10 mg donepezil, 1 m/m % lubrikánsként szolgáló magnézium-sztearátot, valamint 96,5 m/m % MCC-t tartalmaztak. Ezen tabletták elkészítésekor szintén a korábban bemutatott tablettázógépet használtam, azonban csak 14 mm-es átmérőjű tablettákat állítottam elő. A tablettákat különböző préserőkkel állítottam elő, 5 kN-tól 21 kN-ig. Minden adott préserőnél 50 darab tablettát készítettem. A préserő szintek közötti ugrás nagyjából 1,5 kN volt, így összesen 8 darab préserőn állítottam elő a 400 darab tablettát.

3.2.2. Hibás tabletták létrehozása

A tablettázási hibák vizsgálatához összesen 5 féle, a gyógyszeriparban is megjelenő hibákat modellező sérüléseket hoztam létre a tabletták felületén.

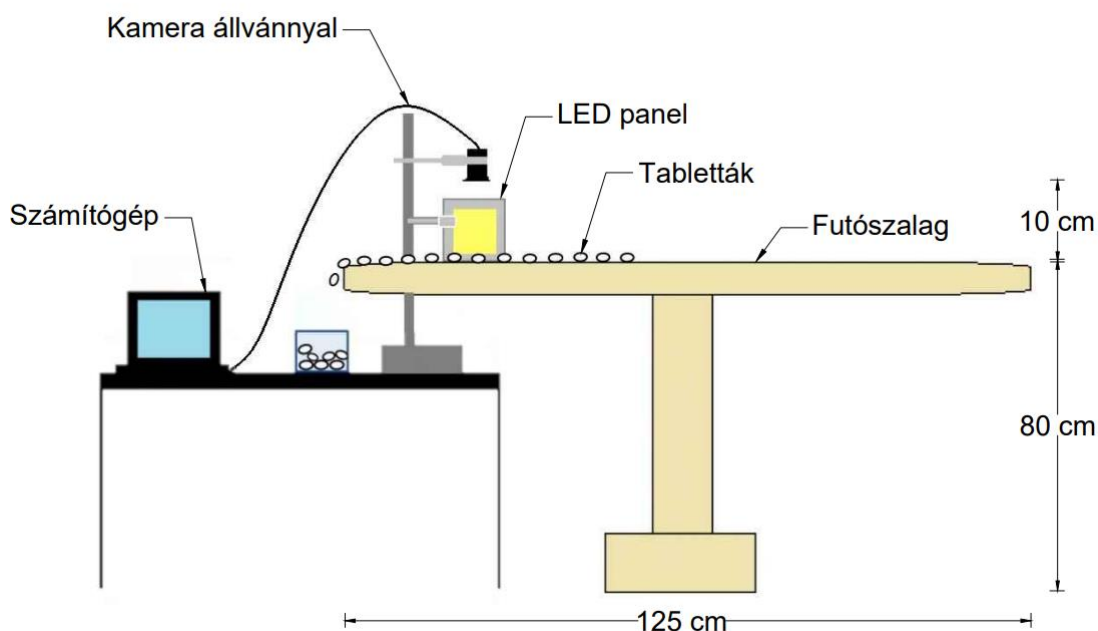
Sérült szélű tablettákat az ép tabletták egy reszelő segítségével való megreszelésével, míg pöttyös tablettákat egy filctoll hegyével történő megjelölésével hoztam létre. A foltosodás szemléltetésére egy ceruza segítségével halványabb színű, azonban nagyobb kiterjedésű foltokat készítettem a tabletták széleire. Karcos tablettákat egy penge élével tudtam létrehozni, a nagyobb felületi sérüléseket szintén penge segítségével, de nagyobb darab eltávolításával hoztam létre. Az így előállított hibás tabletták típusokat mutatja be a 7. ábra.



7. ábra Létrehozott tablettázási hibák típusai. (a) Hibátlan tabletták, (b) Felületi hibás tabletták, (c) Foltos tabletták, (d) Hibás szélű tabletták (e) Pöttyözött tabletták, (f) Vékony karcos tabletták.

3.2.3. A mérési elrendezés a hibafelismeréshez

A tablettázási hibák felismeréséhez az elkészült tablettákat egy futószalagon (Brabender Technologie, Duisburg, Németország) oszlattam el, amely maximális, 0,083 m/s sebességgel üzemelt. A képeket Basler acA4112-30uc (Basler, Ahrensburg, Németország) típusú, 12 megapixeles, színes kamerával készítettem, amelyet a számítógéphez USB 3.0-ás porton keresztül csatlakoztattam. A megvilágítást egy 12 W-os LED (fényemittáló dióda, light-emitting diode) panel (Mentavill, Székesfehérvár, Magyarország) biztosította, amelyet úgy helyeztem el, hogy a tablettákat lapos szögben világítsa meg, ezzel kiemelve a felületi egyenetlenségeket. Az alkalmazott mérési elrendezés a 8. ábrán látható.



8. ábra Mérési elrendezés a tabletták valós idejű vizsgáltára

3.2.4. Mérés elrendezés a textúraelemzéshez

A mesterséges intelligencia alapú textúraelemzéshez készített tabletták mindkét oldaláról egy Canon 650D (Canon, Japán) fényképezőgéppel készítettem képeket, amely során Canon EFS 18-55-ös objektívet használtam. A fényképezőgépet a korábbiakhoz hasonlóan szintén egy USB 3.0-ás porton keresztül csatlakoztattam a számítógéphez. A tabletták megfelelő megvilágításához egy 3 LED sort tartalmazó körlámpát (Apokromat Ltd, Magyarország) alkalmaztam.

A tabletták szétesési idejét egy PTZ AUTO-I (Pharma Test Apparatebau AG, Hainburg, Németország) szétesés vizsgáló készülék segítségével határoztam meg, míg a törési szilárdságukat egy Dr. Schleuniger THP-4M (Dr. Schleuniger Productronic, Solothurn, Svájc) törési szilárdság mérővel állapítottam meg

3.2.5. A YOLOv5 mesterséges intelligencia tanítása

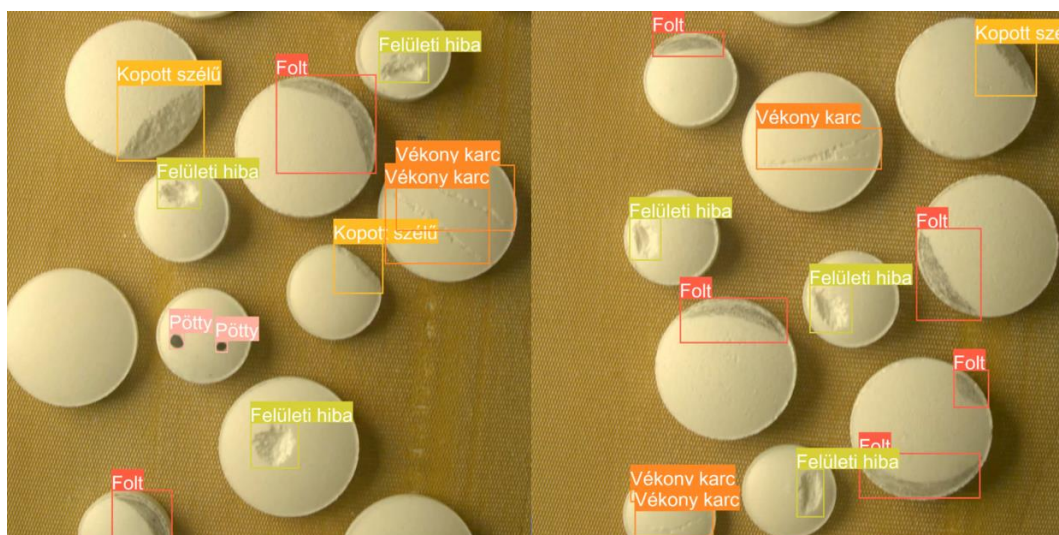
A YOLOv5 algoritmus yolov5s (Ultralytics, 2021) verzióját tanítottam Google Colab segítségével a tablettázási hibák felismerésére és osztályozására. A tanítás során öt különböző hibaosztályt használtam: pöttyös, foltos, reszelt szélű, karcos, valamint felületi hibás tabletta. Az algoritmus tanításához az elkészített hibás tablettákat hibátlan tablettákkal kevertem össze, a létrehozott halmazban mind 8 mm-es, mind 14 mm-es átmérővel rendelkezők is szerepeltek. Ezekből a tablettákból ötös csoportokat készítettem, a futószalagra helyeztem őket és ezen csoportokat fotóztam. Összesen 374 darab tanító és 374 darab validáló képet használtam, amiket manuálisan annotáltam. Az annotálás során a képeken megjelenő hibákat egy befoglaló téglalappal körülhatároltam, megjelöltem az adott hiba kategóriáját, majd relatív koordinátáikat szöveges fájlként exportáltam, amit később a képek mellett bementként használtam fel. A CNN-t 80 epochig tanítottam, ami azt jelenti, hogy összesen 80 tanító iterációs ciklust alkalmaztam a 2000 x 2000 pixeles méretű bemeneti képekre, 8-as batch méret használata mellett. A tanítás végezetével egy olyan modellt kaptam, amely képes volt felismerni a tabletták hibáinak pontos helyét és típusát. Ezen modellt használtam fel a későbbiekben a hibafelismerést vizsgáló kísérletek során.

A mesterséges intelligencia alapú textúra-elemzés során szintén YOLOv5 algoritmust használtam. A törési szilárdságok becsléséhez a készített, összesen 347 darab képet három kategóriába osztottam: 20 N alatti, 20 és 45 N közötti, valamint 45 N feletti préserővel törési szilárdsággal rendelkező tablettákra. A tanítás során összesen 209 darab tanító, 96 validáló és 42 darab teszt képet használtam, amelyeket az algoritmus tanítása előtt annotáltam és megfelelő osztályokba soroltam. A CNN-t ezután 200 epochig tanítottam, 6-os batch méretet alkalmazva az 1500 x 1500 pixeles méretű képekre. A készített tabletták eddig fel nem használt hányadából, összesen a szétesési idő szerint alakítottam ki három csoportot. Az osztályok határait 25, valamint 60 másodpercnél húztam meg. Összesen 213 darab tanító, 93 darab validáló és 36 darab teszt képet használtam. A tanítás paraméterei megegyeztek a törési szilárdság megbecsülésekor alkalmazottakkal.

4. Eredmények és értékelésük

4.1. Tablettázási hibák felismerése és osztályozása

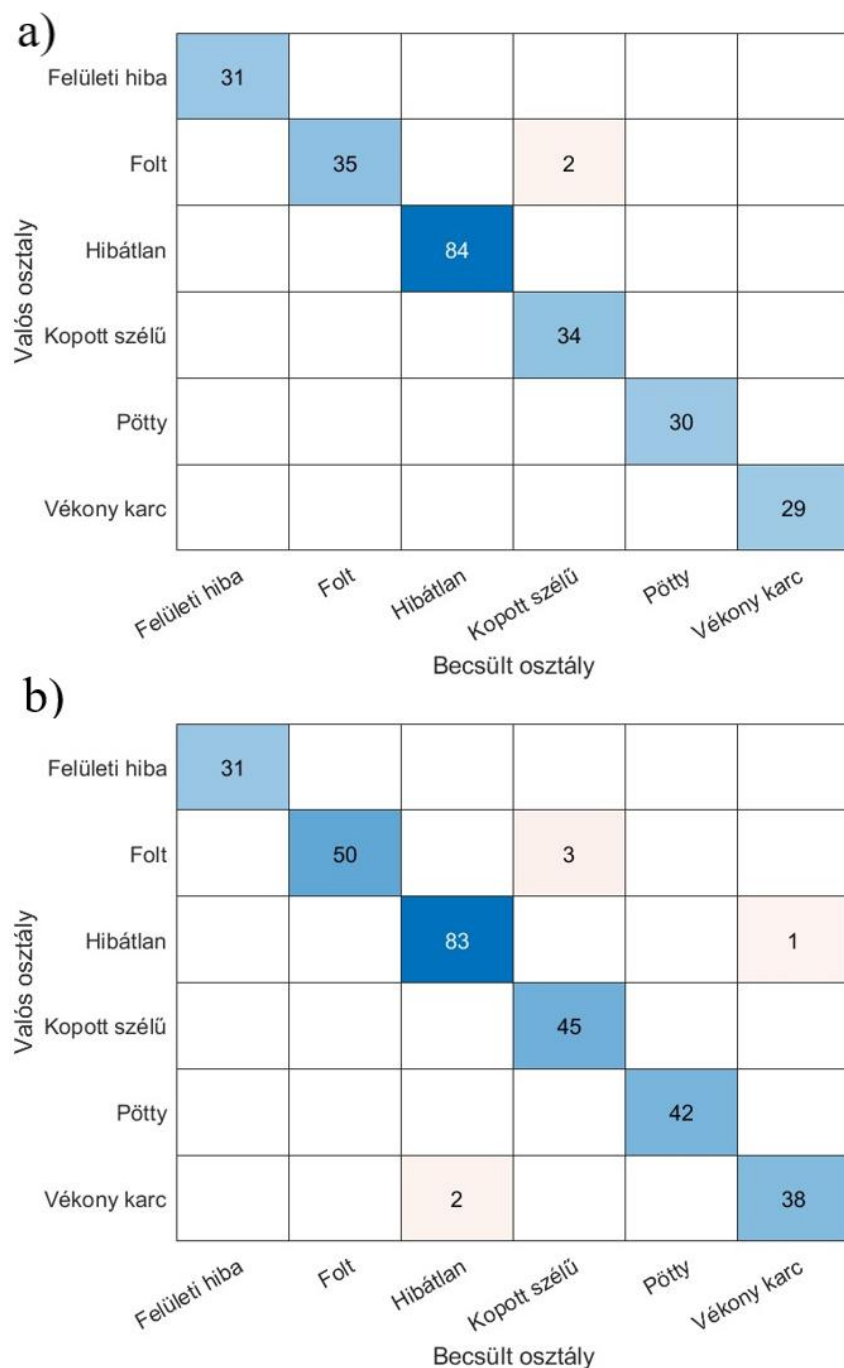
A létrehozott tablettázási hibák felismeréséhez a betanított YOLOv5 modellt használtam fel. A kísérletek során független, a tanításhoz fel nem használt tablettákat osztattam el a futószalagon, hibátlan tablettákkal keverve. Összesen 274 darab tablettát helyeztem a futószalagra, amelynek közel harmada volt hibátlan, a többi hibatípusból pedig nagyjából megegyező mennyiséget használtam. A tabletták között 3 mm körüli helyet hagytam ki, majd a futószalag maximális sebességen való elindításával az elhaladó tablettákról videófelvételt készítettem. Ezen videófelvételekre alkalmaztam a tanított YOLOv5 algoritmust, amelynek eredményeképp a program a hibákat befoglaló téglalapokat automatikusan berajzolta a felvételen, valamint fel is tüntette a hibák kategóriáját. A videófelvétel két képkockáját mutatja be a 9. ábra.



9. ábra A videófelvétel két, osztályozott tablettákat tartalmazó képkockája.

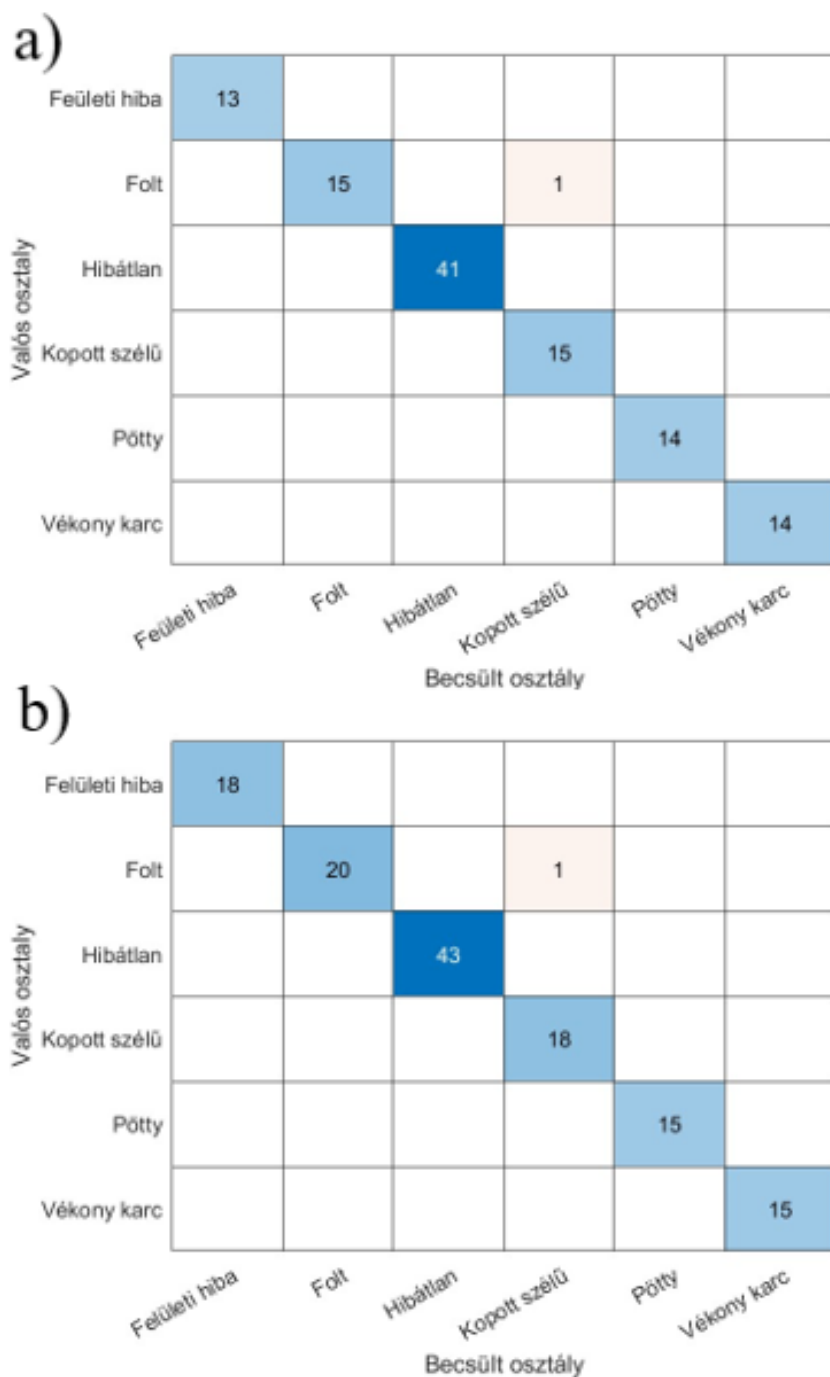
A YOLOv5 modell felismerési pontosságának megállapítása végett a videófelvétel minden képkockáján megvizsgáltam a tablettákon felismert vagy nem felismert hibákat, valamint azok valódi és az algoritmus által becsült osztályát. A modell pontosságának megállapításához két különböző kiértékelési módszert is alkalmaztam. Az első során a videófelvételen tablettákra lebontva értékeltem ki a felismerés pontosságát. Amennyiben a tabletta adott kategóriájú hibát tartalmazott, azt figyeltem, hogy az algoritmus a megfelelő kategóriába sorolja-e a tablettát, a hibák mennyiségétől függetlenül. Ezen adatok felhasználásával, az eredmények szemléltetésére egy tévesztési mátrixot hoztam létre, ami a 10a. ábrán látható. A szigorúbb kiértékelés során,

amennyiben egy tabletta több hibát is tartalmazott, azokat egyesével vizsgáltam, így nem fogadtam el azon eseteket, amikor ugyan felismerte a modell azt, hogy az adott tablettán sérülés található, de nem ismerte fel a tablettán megjelenő összes hibát. Az itt kapott eredményekből készített tévesztési mátrixot a 10b. ábra szemlélteti.



10. ábra a) Tablettánkénti osztályozás tévesztési mátrixa. b) Hibánkénti osztályozás tévesztési mátrixa.

A tablettánkénti, valamint a hibánkénti kiértékelést ezután külön-külön alkalmaztam a 8 mm-es és a 14 mm-es átmérőjű tablettákra annak érdekében, hogy megfigyeljem azt, hogy a felismerés pontossága függ-e a tabletták átmérőjétől. A tablettánkénti kiértékelés tévesztési mátrixát a különböző átmérők mellett a 11. ábra, még a hibánkénti kiértékelését a 12. ábra tartalmazza.



11. ábra a) 8 mm-es átmérőjű tabletták tablettánkénti osztályozásának tévesztési mátrixa.
b) 14 mm-es átmérőjű tabletták tablettánkénti osztályozásának tévesztési mátrixa.

a)

Felületi hiba	13					
Folt		20		2		
Hibátlan			40			1
Kopott szélű				18		
Pötty					18	
Vékony karc						20
	Felületi hiba	Folt	Hibátlan	Kopott szélű	Pötty	Vékony karc

Becsült osztály

b)

Felületi hiba	18					
Folt		30		1		
Hibátlan			43			
Kopott szélű				26		
Pötty					23	
Vékony karc			2			18
	Felületi hiba	Folt	Hibátlan	Kopott szélű	Pötty	Vékony karc

Becsült osztály

12. ábra a) 8 mm-es átmérőjű tabletták tablettánkénti osztályozásának tévesztési mátrixa.
b) 14 mm-es átmérőjű tabletták tablettánkénti osztályozásának tévesztési mátrixa.

A tévesztési mátrixokat vizsgálva elmondható, hogy a modell csak nagyon kevés esetben sorolta rossz osztályba a hibákat. A 10a. ábrán megfigyelhető, hogy abban az esetben, ha mindkét nagyságú tablettákat vizsgáltuk a kevésbé szigorú, azaz tablettánkénti kiértékelési formával, akkor csupán 2 darab olyan tabletta volt, amelynek hibáját ugyan felismerte a modellt, de kategóriáját rosszul állapította meg, így a pontosság közel 99,2 %-os volt.

A pontosság számításához elosztottam a helyesen becsült hibák/tabletták számát az összes hibának/tablettának a számával. Ez a valóságban nem okozna problémát, hiszen a cél, hogy minden hibás tabletta fel legyen ismerve hibásként. Ebben az esetben foltos tabletták lettek kopott szélűként azonosítva, amit a világítás további optimalizálásával orvosolni lehetne. A 10b. ábrán látható, hogy azon kiértékelés során, ahol szigorúbb kritériumokat támasztottam is csak 6 darab olyan hiba volt, amely rossz kategóriába sorolódott, ekkor a modell pontossága 98,0%-nak adódott. A 11., valamint a 12. ábrákról leolvasható, hogy a felismerés pontossága és a tabletták átmérője között nincsen összefüggés, hiszen 8 mm-es, valamint a 14 mm-es átmérőjű tabletták esetén közel azonos pontosság volt megfigyelhető a kísérletek során. A 11. ábrán látható tablettánkénti kiértékelések tévesztési mátrixaiból leolvasható, hogy mindkét esetben 1-1 tabletta volt rossz kategóriába sorolva az algoritmus által, azonban ezeknél a hibát magát felismerte a modell, csak annak típusát becsülte rosszul. A 12. ábrán látható, hogy a kisebb méretű tabletták esetén a szigorúbb kiértékelési módszert alkalmazva 3 darab hiba sorolódott az algoritmus által rossz kategóriába. A nagyobb méretű tabletták esetén szintén 3 darab hiba típusát nem sikerült megbecsülni, amelyből 2 volt olyan, ahol a hibát tartalmazó tablettán a modellnek nem sikerült sérülést detektálnia. Mindkét fel nem ismert hiba típusa vékony karc volt, amelynek akár szabad szemmel láthatóságát is lényegesen befolyásolják a világítási viszonyok, így ezek felismerését erősebb vagy más szögben alkalmazott világítástechnikával könnyen pontosítani lehet. A különböző kiértékelések szerinti felismerési pontosságokat az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat A YOLOv5 algoritmus felismerési pontossága különböző kiértékelési módszereket alkalmazva.

Tabletták átmérője	Kiértékelés típusa	Pontosság
8 és 14 mm	Hibánkénti	97,97 %
	Tablettánkénti	99,18 %
8 mm	Hibánkénti	97,73 %
	Tablettánkénti	99,12 %
14 mm	Hibánkénti	98,14 %
	Tablettánkénti	99,23 %

4.2. A vizsgálati módszer áteresztőképességének meghatározása

Annak érdekében, hogy egy újonnan kifejlesztett analitikai módszer integrálható legyen egy gyártósorba fontos, hogy áteresztőképessége összemérhető legyen a gyártási sor termelékenységével. A tablettázási hibák vizsgálata során a tabletták sebessége, tehát a futószalag sebessége az elérhető maximális 0,083 m/s, azaz 83 mm/s volt. A tabletták között futószalagra helyezéskor 3 mm helyet hagytam ki, tehát a 8 mm-es tabletták esetében egy tabletta és a közvetlen utána következő üres hely 11 mm-t foglalt el, még a 14 mm-es tabletták esetén ez összesen 17 mm volt. A kísérletek során a 14 mm-es tabletták átlagosan 3 sorba, míg a 8 mm-es tabletták 5 sorba voltak elhelyezve a futószalagon. Ezen adatok alapján kiszámoltam a mérési elrendezés áteresztőképességét. A 14 mm-es tabletták esetén az (1) egyenlet, a 8 mm-esek esetén (2) egyenlet segítségével.

$$T = \frac{v \cdot n}{l} = \frac{83 \frac{\text{mm}}{\text{s}} \cdot 3 \text{ db}}{17 \text{ mm}} \cdot 3600 \frac{\text{s}}{\text{h}} = 52729 \frac{\text{db}}{\text{h}} \quad (1)$$

$$T = \frac{v \cdot n}{l} = \frac{83 \frac{\text{mm}}{\text{s}} \cdot 5 \text{ db}}{11 \text{ mm}} \cdot 3600 \frac{\text{s}}{\text{h}} = 135818 \frac{\text{db}}{\text{h}} \quad (2)$$

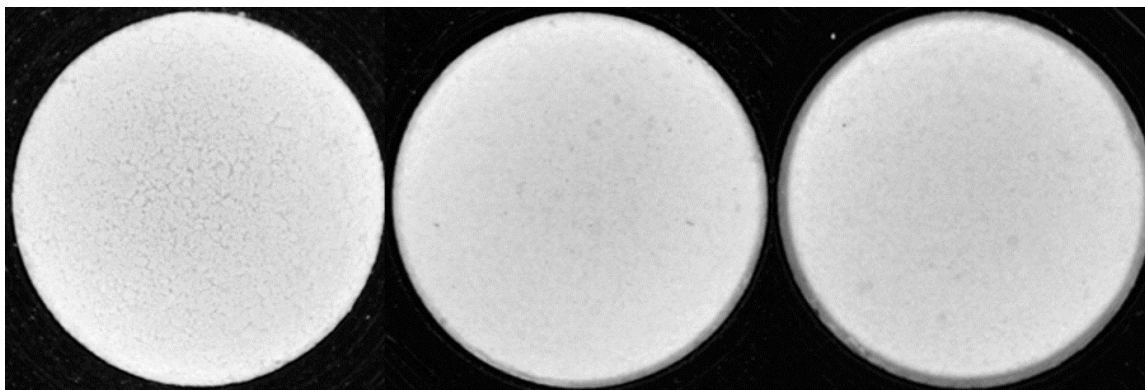
ahol T a módszer áteresztőképessége [db/h], v a futószalag sebessége [mm/s], n a sorok száma [db], l a tabletta és az öt követő üres hely egyesített hossza [mm].

Ezek a mennyiségek már önmagukban is alkalmasak üzemi használatra, azonban a módszer áteresztőképessége több módon is tovább növelhető. A futószalag sebességének növelésével nőhet a mérési elrendezés áteresztőképessége is, bár itt fontos figyelembe venni, hogy túl nagy futószalag sebesség mellett a tablettákról készített fényképek elmosódottá válhatnak, ami megnehezíti a hibák detektálását, így optimumot kell keresni. A második lehetséges megoldás a tabletták sorainak számának növelése lehet, így, ha egy nagyobb sebességű futószalagot használnánk könnyen akár többszörösére is megnövelhető lenne az áteresztőképesség, hiszen ezen korszerűbb futószalagok szélessége jelentősen nagyobb, mint az általam használté.

Ez a tabletta vizsgálati módszer könnyen telepíthető lehet egy már létező gyártósor mellé alacsony helyigény és beruházási költség mellett. A rendszer automatizált kidobó rendszerrel egészíthető ki, amely segítségével a felismert hibás tabletták egyszerűen eltávolíthatók a gyártósorról.

4.3. Mesterséges intelligencia alapú textúraelemzés

A tablettázás során az elkészült tabletták felületének simasága nagyban függ az alkalmazott préserő nagyságától. Az alacsony préserővel készült tabletták felülete sokkal érdekesebb, még a nagyobb préserővel készüteké lényegesen simább. Ezt a textúrabeli különbségeket mutatja be a 13. ábra, amely 1-1 képet tartalmaz az általam különböző préserővel készített tablettákból.



13. ábra Tabletták textúrája balról jobbra haladva 11 kN alatti, 11 és 16 kN közötti és 16 kN feletti préserők esetén.

Ahogy a 13. ábráról is leolvasható a különböző préserők használatával készült tabletták felszínének vizsgálatakor szembetűnő textúrabeli különbségekkel találkozhatunk. Ezen látható különbségek megbecslésére alkalmazhatjuk a mesterséges intelligenciát.

A tabletták törési szilárdságát meghatározza az előállításukkor alkalmazott préserő nagysága. A textúraelemzésen alapuló törési szilárdság becsléséhez a készített képek alapján tanított YOLOv5 modellt használtam. A modell pontosságának vizsgálatához összehasonlítottam az algoritmus által becsült osztályokat a valódi törési szilárdság osztályokkal és ezek vizualizálása érdekében tévesztési mátrixot készítettem belőlük, amely a 14. ábrán látható.

Valódi osztály	20 N alatt	10	5	
	20 és 45 N között	1	16	
	45 N felett		3	7
		20 N alatt	20 és 45 N között	45 N felett
		Becsült osztály		

14. ábra A törési szilárdságok becslésének tévesztési mátrixa.

A tévesztési mátrixból jól leolvasható, hogy a becslés pontossága, ahol a tabletták valós osztálya a 20 és 45 N közötti kategóriába volt sorolható, közel 100 %-os volt. A 20 N alatti, vagy 45 N feletti törési szilárdsággal rendelkező tabletták becslése kevésbé volt pontos, azonban még itt is a tabletták 70 %-a megfelelő kategóriába sorolódott. Ezekben a kategóriákban lévő képek esetén sok olyan tabletta volt, amely az általam húzott határokhoz közeli törési szilárdsággal rendelkezett, ez is vezethetett az osztályok tévesztéséhez, azonban a modell még így is 78,57 %-os pontossággal képes volt megmondani a tabletták törési szilárdságának osztályát.

A tabletták szétesési ideje szintén függ az előállításukkor alkalmazott préserő nagyságától. Mivel a törési szilárdságot, amely ugyanúgy préserőtől függő tulajdonság, sikerült a tanított YOLOv5 algoritmus által megbecsülni, így ez a mérési módszer alkalmazható lehet a tabletták szétesési idejének becsléséhez is. Ezért a szétejtési kísérletekben részvevő tabletták által tanított algoritmust használtam a teszt képekre. A becslés eredményét újfent tévesztési mátrix formájában ábrázoltam, amelyet a 15. ábra mutat be.

Valós osztály	25 mp alatt	13	2	
	25-60 mp között		11	
	60 mp felett		2	8
		25 mp alatt	25-60 mp között	60 mp felett
		Becsült osztály		

15. ábra A szétesési idők becslésének tévesztési mátrixa.

A szétesési idők tévesztési mátrixából itt is kiolvasható, hogy az algoritmus azon tablettákat, amelyeknek valós osztálya a középső kategóriába tartozik 100 %-ban helyesen becsülte az algoritmus, azonban volt 2-2 olyan tabletta, amelyek szintén középső kategóriába lettek sorolva, míg valós osztályuk 25 mp alatti vagy 60 mp feletti volt. A szétesési idők becslésének pontossága így 89 %-nak adódott, azaz ezen rendszer alkalmas a tabletták szétesési idejének becslésére.

5. Összefoglalás

Munkám célja egy olyan innovatív analitikai módszerek kidolgozása volt, melyek segítségével az elkészült tabletták a tablettázógépet elhagyva valós időben átvizsgálhatóvá válnak, valamint az összes tableta mechanikai tulajdonságai meghatározhatók destruktív analitikai módszerek alkalmazása nélkül. Ennek érdekében gépi látást, valamint mesterséges intelligenciát használtam mind a tablettázási hibák felismeréséhez és osztályozásához, mind pedig a tabletták szétesési idejének és törési szilárdságának becsléséhez.

A hibák felismeréséhez a tabletták előállítás után valós gyógyszeripari sérüléseket mintázó hibákat hoztam létre a tablettákon, majd az ezekről a tablettákról készített képek segítségével tanítottam a YOLOv5 algoritmust. A betanított neurális hálót ezután összesen 274 darab tablettáról készített videófelvételen teszteltem, amelynek során a módszer 99,18 %-ban pontosan ismerte fel és kategorizálta a rendellenességeket. Az áteresztőképesség kiszámításával bemutattam, hogy a legkorszerűbb berendezések használatával, valamint kisebb változtatásokkal ez a módszer képes lehet egy gyógyszeripari gyártósor termelékenységével megegyező mennyiségű tablettát átvizsgálni, további bővítési lehetőségek mellett.

A mechanikai tulajdonságok vizsgálatához különböző préserővel készült tablettákról készített fényképeket használtam, kategorizáltam szétesési idő vagy törési szilárdság szempontjából és tanítottam a YOLOv5 algoritmus. Az eredmények azt mutatták, hogy a szétesési időt 88,89 %-os, míg a törési szilárdságot 78,57 %-os pontossággal sikerült a modellnek megbecsülnie.

Az általam kifejlesztett tablettavizsgálati módszer alkalmas lehet más méretű vagy formájú tabletták vizsgálatára is. A termékek még pontosabb átvizsgálása érdekében a mesterséges intelligencia alapú modell kiegészíthető más típusú hibákkal, így a napjainkban alkalmazott tablettavizsgálati módszereknek olcsóbb, kompaktabb és biztonságosabb alternatívájává válhat. Ezen felül a tabletták különböző mechanikai tulajdonságai valós időben vizsgálhatóvá válnak, anélkül, hogy destruktív módszereket használnának, a gyártás során lényegesen növelve a minőségellenőrzés minőségét. Egy törési szilárdságot vagy szétesési időt vizsgáló modell esetén, amennyiben ezen adatok bizonyos határ alatt vannak, akár azonnal kiszűrhetők, hiszen ezen tabletták nem alkalmasak a későbbi gyártósorban szereplő lépésekre, valamint a szállításra. Ezen megszerzett adatok felhasználhatóak a folyamatos tablettázási folyamat visszacsatolásos szabályozásának megvalósítására is.

6. Köszönetnyilvánítás

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

Köszönettel tartozom a konzulensemnek, Ficzere Máténak a közös munkáért, valamint, hogy bármikor fordulhattam hozzá segítségért.

Szeretném megköszönni a FirePharma Kutatócsoport tagjainak a TDK munkám során nyújtott segítségüket.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Szűcs Csillának, amiért lehetőséget biztosított, hogy a Bérés Gyógyszergyárban folytassak mérést, valamint, hogy biztosította az eszközöket, valamint Gál-Kovács Annának a mérések kivitelezésében nyújtott segítségéért.

Ezen felül szeretném megköszönni a családomnak és a barátaimnak, hogy mindvégig támogattak a dolgozat elkészítése alatt.

A kutatás az Európai Unió támogatásával valósult meg, az RRF-2.3.1-21-2022-00004 azonosítójú, Mesterséges Intelligencia Nemzeti Laboratórium projekt keretében. A Doktoranduszi Kiválósági Ösztöndíj Program (DKÖP) által támogatott projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatallal kötött támogatási szerződés alapján valósult meg.

7. Irodalomjegyzék

1. Jivraj, M., L.G. Martini, and C.M. Thomson, *An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets*. Pharmaceutical science & technology today, 2000. **3**(2): p. 58-63.
2. Attila, D., *A gyógyszer technológia alapjai*. 2013, Pécs: Pécsi Tudományegyetem Gyógyszer technológiai és Biofarmáciai Intézet.
3. Bostijn, N., et al., *A multivariate approach to predict the volumetric and gravimetric feeding behavior of a low feed rate feeder based on raw material properties*. International journal of pharmaceutics, 2019. **557**: p. 342-353.
4. Šantl, M., et al., *A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: The impact of wet and dry granulation versus a direct tableting mixture*. International journal of pharmaceutics, 2011. **414**(1-2): p. 131-139.
5. Armstrong, N.A., *Applications of tablet press instrumentation*. Tablet and Capsule Machine Instrumentation, 2008: p. 167.
6. Swarbrick, J., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, pdf.
7. Jackson, S., I. Sinka, and A. Cocks, *The effect of suction during die fill on a rotary tablet press*. European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 2007. **65**(2): p. 253-256.
8. Dott. Bonapace & C. sr., *CPR-6 tablet press machine*. 2020 [cited 2023 10.10.]; Available from: <https://www.dottbonapace.it/tablets/cpr-6-smallest-auto-tablet-press-machine/>.
9. Shanghai Pharmaceutical Machinery Co., *ZP1100 Rotary Tablet Press*. [cited 2023 10.10.]; Available from: <https://www.spm.so/product/zp1100-series-rotary-tablet-press/>.
10. Bhowmik, D., et al., *Tablet manufacturing processs and defects of tablets*. Elixir Pharmacy, 2014. **70**: p. 24368-74.
11. Begum, S.G., et al., *Review on tablet manufacturing machines and tablet manufacturing defects*. Indian Research Journal of Pharmacy and Science, 2018. **5**(2): p. 1479-1490.
12. Ficzer, M., et al., *Real-time coating thickness measurement and defect recognition of film coated tablets with machine vision and deep learning*. International Journal of Pharmaceutics, 2022. **623**: p. 121957.
13. Sensum d.o.o., *SPINE Automatic Visual Inspection and Sorting of Tablets, Capsules and Softgels*. 2023 [cited 2023 10.10.]; Available from: <https://www.sensum.eu/product/spine/>.
14. Jain, S., *Quality by design (QBD): A comprehensive understanding of implementation and challenges in pharmaceuticals development*. Int. J. Pharm. Pharm. Sci, 2014. **6**(1): p. 29-35.
15. Yu, L.X., et al., *Understanding pharmaceutical quality by design*. The AAPS journal, 2014. **16**: p. 771-783.
16. Pallagi, E., T.A. Paál, and I. Pannonhalminé Csóka, *A Quality by Design (QbD) bemutatása és alkalmazási lehetőségeinek ismertetése a nano-rendszerű gyógyszer technológiai fejlesztésekben*. Gyógyszerészet, 2015. **7**(59): p. 387-395.
17. Food and Drug Administration. *Guidance for industry, PAT-A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance*. 2004; Available from: <http://www.fda.gov/cder/guidance/published.html>
18. Rathore, A.S., R. Bhambure, and V. Ghare, *Process analytical technology (PAT) for biopharmaceutical products*. Analytical and bioanalytical chemistry, 2010. **398**: p. 137-154.

19. Lawrence, X.Y., et al., *Applications of process analytical technology to crystallization processes*. Advanced drug delivery reviews, 2004. **56**(3): p. 349-369.
20. Nagy, B., et al., *Raman spectroscopy for process analytical technologies of pharmaceutical secondary manufacturing*. Aaps Pharmscitech, 2019. **20**: p. 1-16.
21. Blanco, M. and M. Alcalá, *Content uniformity and tablet hardness testing of intact pharmaceutical tablets by near infrared spectroscopy: a contribution to process analytical technologies*. Analytica chimica acta, 2006. **557**(1-2): p. 353-359.
22. Järvinen, K., et al., *In-line monitoring of the drug content of powder mixtures and tablets by near-infrared spectroscopy during the continuous direct compression tableting process*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2013. **48**(4-5): p. 680-688.
23. Nagy, B., et al., *In-line Raman spectroscopic monitoring and feedback control of a continuous twin-screw pharmaceutical powder blending and tableting process*. International journal of pharmaceutics, 2017. **530**(1-2): p. 21-29.
24. Galata, D.L., et al., *Applications of machine vision in pharmaceutical technology: A review*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2021. **159**: p. 105717.
25. Kumar, G.P. and P.B. Prasad, *Machine Vision based Quality Control: Importance in Pharmaceutical Industry*. International Journal of Computer Applications. **975**: p. 8887.
26. Brosnan, T. and D.-W. Sun, *Inspection and grading of agricultural and food products by computer vision systems—a review*. Computers and electronics in agriculture, 2002. **36**(2-3): p. 193-213.
27. Khokher, A. and R. Talwar. *Content-based image retrieval: Feature extraction techniques and applications*. in *International conference on recent advances and future trends in information technology (iRAFIT2012)*. 2012.
28. Durão, P., et al., *Using multiple process analytical technology probes to monitor multivitamin blends in a tableting feed frame*. Talanta, 2017. **164**: p. 7-15.
29. Farkas, D., et al., *Image analysis: A versatile tool in the manufacturing and quality control of pharmaceutical dosage forms*. Pharmaceutics, 2021. **13**(5): p. 685.
30. Mészáros, L.A., et al., *Digital UV/VIS imaging: A rapid PAT tool for crushing strength, drug content and particle size distribution determination in tablets*. International Journal of Pharmaceutics, 2020. **578**: p. 119174.
31. O'Shea, K. and R. Nash, *An introduction to convolutional neural networks*. arXiv preprint arXiv:1511.08458, 2015.
32. Nyitrai, Á., A. Gere, and L. Sipos, *Mesterséges neurális hálózatok élelmiszertudományi alkalmazásai és nemzetközi trendjei Food science applications and international trends of artificial neural networks*. ÉLELMISZERVIZSGÁLATI KÖZLEMÉNYEK, 2018. **64**(3): p. 2140-2163.
33. Krenker, A., J. Bešter, and A. Kos, *Introduction to the artificial neural networks*. Artificial Neural Networks: Methodological Advances and Biomedical Applications. InTech, 2011: p. 1-18.
34. Hirschberg, C., et al., *Image-based artificial intelligence methods for product control of tablet coating quality*. Pharmaceutics, 2020. **12**(9): p. 877.
35. Choi, J.-Y., et al., *Applying convolutional neural networks to assess the external quality of strawberries*. Journal of Food Composition and Analysis, 2021. **102**: p. 104071.
36. Darma, I.W.A.S., N. Suciati, and D. Siahaan. *A performance comparison of balinese carving motif detection and recognition using YOLOv5 and mask R-CNN*. in *2021 5th International Conference on Informatics and Computational Sciences (ICICoS)*. 2021. IEEE.
37. Trache, D., et al., *Microcrystalline cellulose: Isolation, characterization and bio-composites application—A review*. International Journal of Biological Macromolecules, 2016. **93**: p. 789-804.

38. Additives, E.P.o.F., et al., *Re-evaluation of celluloses E 460 (i), E 460 (ii), E 461, E 462, E 463, E 464, E 465, E 466, E 468 and E 469 as food additives*. EFSA Journal, 2018. **16**(1): p. e05047.
39. Hindi, S.S.Z., *Microcrystalline cellulose: the inexhaustible treasure for pharmaceutical industry*. Nanosci. Nanotechnol. Res, 2017. **4**(1): p. 17-24.
40. Kanher, P.R., et al., *Lubricants in pharmaceutical solid dosage forms with special emphasis on magnesium stearate*. World J. Pharm. Res, 2017: p. 131-146.
41. Additives, E.P.o.F., et al., *Re-evaluation of sodium, potassium and calcium salts of fatty acids (E 470a) and magnesium salts of fatty acids (E 470b) as food additives*. EFSA Journal, 2018. **16**(3): p. e05180.
42. Jackson, S., R.J. Ham, and D. Wilkinson, *The safety and tolerability of donepezil in patients with Alzheimer's disease*. British journal of clinical pharmacology, 2004. **58**: p. 1-8.

8. Ábrajegyzék

1. ábra	Egy a) excenteres [8] és egy b) körforgós [9] tablettázógép.	6
2. ábra	Egy automatizált, vizuális tableta-ellenőrző rendszer [13].	8
3. ábra	Egy egyszerű mesterséges neurális hálózat felépítése [33].	12
4. ábra	A mikrokristályos cellulóz szerkezete.	14
5. ábra	A magnézium-sztearát szerkezete.	15
6. ábra	A donepezil szerkezete.	15
7. ábra	Létrehozott tablettázási hibák típusai. (a) Hibátlan tableta, (b) Felületi hibás tableta, (c) Foltos tableta, (d) Hibás szélű tableta (e) Pöttyözött tableta, (f) Vékony karcos tableta.	16
8. ábra	Mérési elrendezés a tabletták valós idejű vizsgálatára.	17
9. ábra	A videófelvétel két, osztályozott tablettákat tartalmazó képkockája.	19
10. ábra	a) Tablettánkénti osztályozás tévesztési mátrixa. b) Hibánkénti osztályozás tévesztési mátrixa.	20
11. ábra	a) 8 mm-es átmérőjű tabletták tablettánkénti osztályozásának tévesztési mátrixa. b) 14 mm-es átmérőjű tabletták tablettánkénti osztályozásának tévesztési mátrixa.	21
12. ábra	a) 8 mm-es átmérőjű tabletták tablettánkénti osztályozásának tévesztési mátrixa. b) 14 mm-es átmérőjű tabletták tablettánkénti osztályozásának tévesztési mátrixa.	22
13. ábra	Tabletták textúrája balról jobbra haladva 11 kN alatti, 11 és 16 kN közötti és 16 kN feletti préserők esetén.	25
14. ábra	A törési szilárdságok becslésének tévesztési mátrixa.	26
15. ábra	A szétesési idők becslésének tévesztési mátrixa.	27
1. táblázat	A YOLOv5 algoritmus felismerési pontossága különböző kiértékelési módszereket alkalmazva.	23