

CHAPTER 10

Nederlandstalige Samenvatting

Het algemene doel van dit proefschrift is de evaluatie en ontwikkeling van alternatieve visuele inspectieoplossingen gebaseerd op het gebruik van computer vision en deep learning om de kwaliteitscontrole van parenterale producten uit te voeren. Deze kwaliteitscontrole is vaak afhankelijk van menselijke operators om de integriteit van geneesmiddelen in verschillende vormen, gevriesdroogd of vloeibaar, te verifiëren. Het kan gaan om de inspectie van deeltjes van verschillende oorsprong of cosmetische defecten die een risico kunnen vormen voor patiënten. Hoofdstuk 1 geeft een korte inleiding over waarom innovatie in productiewetenschappen essentieel is en waarom dit zou leiden tot een hogere productkwaliteit.

In hoofdstuk 2 werden de fundamentele concepten van vriesdrogen geïntroduceerd. Daarnaast wordt de innovatieve techniek genaamd continu centrifugaal vriesdrogen, ontwikkeld door Rheavita, geïntroduceerd naast de voordelen ten opzichte van de traditionele batch-methode vanuit het oogpunt van proces en kwaliteit, maar ook met betrekking tot het onthulde potentieel voor visuele inspectie gezien de specifieke visuele output van het product dat verwacht wordt met deze technologie.

De basisprincipes van visuele inspectie, de wettelijke verwachtingen en de vooruitzichten van machine vision oplossingen worden besproken in hoofdstuk 3. Traditionele visuele inspectie is weliswaar tot op zekere hoogte effectief, maar blijft in hoge mate afhankelijk van getrainde menselijke operators, waardoor het gevoelig is voor fouten veroorzaakt door vermoeidheid en inconsistenties. Daarentegen kan de toepassing van computervisie en deep learning, geïntroduceerd in hoofdstuk 4, een revolutie teweegbrengen in de farmaceutische kwaliteitscontrole, zowel wat betreft doeltreffendheid als efficiëntie. Daarnaast laat dit hoofdstuk zien hoe AI de mogelijkheid biedt voor real-time procesbewaking en adaptieve

controle, iets waar traditionele methoden moeite mee hebben. Door AI en machine vision te implementeren kan de farmaceutische industrie de kosten aanzienlijk verlagen, de productkwaliteit verbeteren en de naleving van wettelijke normen garanderen, terwijl ze zich tegelijkertijd aanpast aan de stijgende vraag naar automatisering en schaalbaarheid in de productie.

De farmaceutische industrie evolueert naar meer continue productietechnieken. Voor het drogen van biofarmaceutica heeft continu vriesdrogen verschillende voordelen op het gebied van productie en procesanalytische controle in vergelijking met batch vriesdrogen, waaronder betere visuele inspectiemogelijkheden. Visuele inspectie van gevriesdroogde producten is een belangrijke stap voor kwaliteitscontrole om er zeker van te zijn dat de producten vrij zijn van vreemde deeltjes en defecten. Dit proces is echter arbeidsintensief, omdat operators duizenden monsters moeten beoordelen, wat leidt tot inherente inefficiëntie. In hoofdstuk 5 werden continu gevriesdroogde monsters bereid op basis van een echt farmaceutisch product met handmatig geïnduceerde deeltjes van verschillende grootte en vervolgens in beeld gebracht met een op maat gemaakte opstelling om een beelddataset te ontwikkelen (met deeltjesgroottes van 50 μm tot 1 mm) die gebruikt wordt om meerdere objectdetectiemodellen te trainen. Het You Only Look Once versie 7 (YOLOv7) model presteerde veel beter dan menselijke inspecties en behaalde een precisie van deeltjesdetectie tot 88,9%, terwijl de recall 81,2% bedroeg. Het detecteerde dus het grootste deel van het object dat aanwezig was in de beelden, met een inferentietijd van minder dan 1 seconde per flacon. Dit hoofdstuk toonde het potentieel aan van deep learning voor het detecteren van deeltjes in vriesdroogproducten met behulp van specifieke vreemde objecten (bijv. vezels en perfecte bolletjes). De bolletjes die in dit werk werden gebruikt, hadden echter een bolvorm en bekende afmetingen, die kunnen verschillen van echte productieomstandigheden waar vreemde deeltjes aanzienlijk kunnen variëren in grootte en vorm. Daarom zou een nieuwe modeltraining nodig zijn om zich aan te passen aan andere deeltjeskarakteristieken. Desondanks hebben de deeltjes die in deze studie zijn gebruikt een waardevol inzicht gegeven in het groottebereik dat het model effectief kan detecteren.

Cosmetische inspectie van gevriesdroogde producten is een belangrijk onderdeel van het kwaliteitscontroleproces na de productie. Deze methode, die van oudsher wordt uitgevoerd door visuele inspectie door mensen, kent typische uitdagingen en tekortkomingen die kunnen worden aangepakt met innovatieve technieken. In hoofdstuk 6 werden verschillende continu gevriesdroogde monsters bereid met formuleringen en procesinstellingen die leiden tot de meest voorkomende defecten bij deze productietechniek. Er werden twee benaderingen ontwikkeld voor het verwerken van hogeresolutiebeelden op basis van neurale

netwerken en deze werden vergeleken om de beste te selecteren. Er werden aanvullende visualisatietechnieken gebruikt om het model beter te begrijpen. De meest efficiënte aanpak bereikte perfecte precisie en recall voor kritieke defecten, met een voorspellingstijd van minder dan 50 milliseconden, waardoor in realtime kon worden besloten of flesjes moesten worden geaccepteerd of afgekeurd. Het beperkte aantal monsters dat beschikbaar was voor dit onderzoek maakte het echter moeilijk om algemene conclusies te trekken. Bovendien omvatte dit werk vijf specifieke defecten die met opzet waren gecreëerd; als er dus een nieuw defecttype zou worden aangetroffen, zou het model opnieuw moeten worden getraind om rekening te houden met deze nieuwe cosmetische afwijking.

In hoofdstuk 7 werd de haalbaarheid van een AI-gestuurd visueel inspectiesysteem voor het classificeren van deeltjes in productieflesjes onderzocht, met veelbelovende resultaten. Dit hoofdstuk behandelde de uitdagingen van de industrie in verband met handmatige inspectiebeperkingen en lange analysetijden. Er werd een model ontwikkeld door gebruik te maken van een specifieke computervisiebenadering en een gecontroleerde domeinaanpassingsbenadering om deeltjes te classificeren als intrinsiek of extrinsiek, met F1-scores van respectievelijk 0,92 en 0,93. Ondanks een duidelijk potentieel om visuele inspectie te verbeteren, werden verschillende beperkingen geïdentificeerd, voornamelijk gerelateerd aan het gebruikte type acquisitiesoftware en de ontoereikendheid van beschikbare representatieve gegevens. Desalniettemin toonde dit hoofdstuk verder de significante voordelen aan van het toepassen van AI op het gebied van visuele inspectie, waarbij het 'state of the art' model een nauwkeurigheid van 85% bereikte gezien de classificatie in kwestie.

Uiteindelijk werden in hoofdstuk 8 de bredere reikwijdte en toekomstperspectieven van de farmaceutische industrie besproken. Het hoofdstuk onderzocht eerst de verschuiving naar continue productie, gevolgd door de trend van digitalisering en tot slot het toenemende gebruik van kunstmatige intelligentie in de productieomgeving. In het algemeen kan worden geconcludeerd dat AI het potentieel heeft om een significante revolutie teweeg te brengen in productieprocessen door kwaliteitscontrole te verbeteren, kosten te verlagen en real-time besluitvorming mogelijk te maken, waardoor het zichzelf positioneert als een belangrijke aanjager van innovatie in de farmaceutische industrie.