

# Neuroverkot nanopartikkelien koon ennustamisessa

TURUN YLIOPISTO  
Tietotekniikan laitos  
TkK-tutkielma  
Lääketieteellinen tekniikka ja terveysteknologia  
Maaliskuu 2025  
Cecilia Johansson

TURUN YLIOPISTO  
Tietotekniikan laitos

CECILIA JOHANSSON: Neuroverkot nanopartikkelien koon ennustamisessa

TkK-tutkielma, 30 s.

Lääketieteellinen tekniikka ja terveysteknologia

Maaliskuu 2025

---

Nanopartikkeleilla on kokoriippuvaisia ominaisuuksia, joiden avulla terveysteknologian sovelluksia voidaan kehittää tehokkaammiksi ja tarkemmiksi. Nanomittakaava aiheuttaa kuitenkin koon optimoinnin haasteita, koska ominaisuudet ja koko eivät korreloi lineaarisesti toisiinsa nähden. Optimoinnin haasteisiin on ehdotettu ratkaisuksi neuroverkkoja.

Tutkielmassa perehdytään ensin nanopartikkelien kokoriippuvaisiin ominaisuuksiin, haasteisiin ja hyötyihin terveysteknologiassa sekä neuroverkkojen toimintaperiaatteeseen, rajoituksiin ja hyötyihin. Kirjallisuustutkimuksessa selvitetään, millaiset neuroverkot soveltuvat parhaiten nanopartikkelien koon ennustamiseen ja onko niiden käyttö kannattavaa tulevaisuudessa. Valittu tutkimusaineisto on jaoteltu epäorgaanisiin, orgaanisiin ja hiilipohjaisiin partikkeleihin. Tutkimusaineistoon valittiin relevantteja matalia neuroverkkoja koskevia tutkimuksia, joiden täytyi sijoittua aikavälille 2014–2024 ja olla vähintään JUFO-tasoluokan 1 julkaisuja.

Ennustuskykyä kuvaavien mittareiden perusteella yhden kerroksen neuroverkot soveltuvat parhaiten koon ennustamiseen verrattuna syväneuroverkkoihin tai muihin koneoppimismenetelmiin. Vaikka neuroverkkojen optimaaliseen toimintaan tarvitaan runsaasti laadukasta dataa, sopivan optimointialgoritmin valinnalla pystytään säästämään aikaa. Universaalien mallien kehitys todettiin jatkossa merkittäväksi hiukkasten tuotannon ja niihin liittyvän tutkimuksen vauhdittamisen kannalta. Vaikka tutkimusaineiston perusteella neuroverkot on todettu hyödyllisiksi, ei julkaisuissa otettu kantaa mallien tuottamiin hyötyihin suhteessa niiden käyttämiin resursseihin. Neuroverkkojen ja tekoälyn käyttö on tulevaisuudessa kannattavaa, jotta nanopartikkelien potentiaali saadaan hyödynnettyä monipuolisesti erilaisissa sovelluksissa, kuten antureissa ja lääkeannostelussa.

Asiasanat: nanopartikkeli, neuroverkot, koko, ennustaminen

# Sisällys

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Nanopartikkelit</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Neuroverkot</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>Nanopartikkelien koon ennustaminen</b>	<b>13</b>
4.1	Eri koneoppimismenetelmät . . . . .	13
4.2	Syvät ja matalat neuroverkot . . . . .	15
<b>5</b>	<b>Koon ennustaminen matalilla neuroverkoilla</b>	<b>18</b>
5.1	Epäorgaaniset nanopartikkelit . . . . .	20
5.2	Orgaaniset nanopartikkelit . . . . .	22
5.3	Hiilipohjaiset nanopartikkelit . . . . .	24
<b>6</b>	<b>Pohdinta</b>	<b>26</b>
<b>7</b>	<b>Yhteenveto</b>	<b>29</b>
	<b>Lähdeluettelo</b>	<b>31</b>

# 1 Johdanto

Arkisten terveysteknologian sovellusten, kuten älykellojen ja -sormusten, suosio kasvaa jatkuvasti terveyden seurannan ollessa entistä kiinnostavampaa ja trendikkäämpää. Erityisesti suuriin haasteisiin, kuten tehokkaaseen syöpälääkeannosteluun tai diabeteksen potilasystävällisempiin hoitomenetelmiin, tarvitaan edelleen toimivia ratkaisuja. Sovelluksilta vaaditaan parempaa tarkkuutta ja tehokkuutta terveyden helpompaan ja virheettömämpään seuraamiseen ja ylläpitämiseen. Lupaavana tutkimuksen suuntana nanopartikkelit ovat osoittaneet potentiaaliaan lukuisissa terveysteknologian sovelluksissa.

Nanopartikkeleiksi useimmiten kuvataan 1–100 nanometrin kokoisia partikkeleita [1], joita voidaan hyödyntää terveysteknologiassa esimerkiksi kuvantamiseen, lääkeannosteluun tai geeniterapiaan [2]. Näiden pienhiukkasten hyödyntäminen kyseisissä sovelluksissa mahdollistuu hiukkasten ainutlaatuisten lämpöominaisuuksien, rakenteellisten, sähkömagneettisten, optisten ja mekaanisten ominaisuuksien ansiosta [1]. Partikkelien koko määrittelee hallitsevasti ominaisuuksien ilmentymistä [3] eli esimerkiksi kokoa muuttamalla voidaan virittää kvanttipisteiden optisia ominaisuuksia. Nanopartikkelien erilaisia ominaisuuksia ja koon merkitystä terveysteknologian sovelluksissa käsitellään tarkemmin luvussa 2.

Erityiset ominaisuudet esiintyvät nimenomaan nanomateriaaleissa, sillä vastavista bulkkimateriaaleista poiketen nanomateriaalit koostuvat usein enemmän kuin yhdestä aineesta ja niiden ominaisuudet voivat vaihtua nanomittakaavan ansiosta.

Nanomateriaalien suunnittelu ja optimointi vaativat siis materiaalin ominaisuuksien ja käytöksen tarkkaa kartoitusta ja tuntemusta, mikä on haastavaa. [4] Koska koko ja ominaisuudet eivät korreloi lineaarisesti toisiinsa nähden, tarvitaan lukuisia aikaa ja resursseja vaativia laboratoriokokeita, että voidaan ymmärtää näiden ominaisuuksien ilmentymistä [5]. Kyseisille haasteille on ehdotettu ratkaisuksi lähivuosina trendikkääksi noussutta tekoälyn (engl. Artificial Intelligence, AI) alalajia, koneoppimista (engl. Machine Learning, ML).

Koneoppimisen avulla nanopartikkelien ominaisuuksien ilmentymisen ymmärtäminen mahdollistuu, jonka kautta hiukkasten kokoa ja käytöstä voidaan kontrolloida ja optimoida [6]. Jos ominaisuuksien kontrollointi onnistuisi, ei tarvitsisi kokeellisesti yrityksen ja erehdyksen kautta tehdä lukuisia kokeita [5], sekä nanopartikkelien käyttöä eri sovelluksissa voitaisiin laajentaa sen ollessa tarkempaa, tehokkaampaa ja halvempaa. Koon ennustamiseen on ehdotettu monia koneoppimismenetelmiä [7], mutta tässä katsauksessa käsitellään neuroverkkoja (engl. Artificial Neural Network, ANN) niiden tarkkojen tulosten ja tehokkaan epälineaaristen ja monimutkaisten suhteiden ratkaisukyvyyn ansiosta [8]. Neuroverkkojen ja erityisesti matalien yhden kerroksen neuroverkkojen valintaa perustellaan syvemmin luvussa 4, jota ennen kuvataan neuroverkkojen toimintaperiaatetta, hyötyjä ja rajoituksia luvussa 3.

Tämän kirjallisuustutkimuksen tavoitteena on pohtia neuroverkkojen hyötyjä ja rajoituksia koon ennustamisessa sekä kuvata nanopartikkelien mahdollisuuksia terveysteknologian sovelluksissa. Tutkielmassa halutaan selvittää:

- Millaiset neuroverkot soveltuvat parhaiten nanopartikkelien koon ennustamiseen laboratoriokokeita varten?
- Onko neuroverkkoja kannattavaa käyttää nanopartikkelien koon ennustamiseen tulevaisuudessa?

Tiedonhaku suoritettiin lokakuussa 2024 tietokannoista Web of Science, PubMed, Scopus, SpringerLink, Taylor & Francis, IEEE, Google Scholar, ScienceDirect ja

Turun yliopiston tietokanta Volter. Tutkimusaineistoon ei valikoitunut julkaisuja tietokannoista Taylor & Francis ja IEEE. Julkaisujen täytyi sijoittua aikavälille 2014–2024 ja kuulua vähintään JUFO-tasoluokkaan 1.

Hakuprosessissa tutustuttiin ensimmäiseksi kokonaisuuteen, jonka jälkeen tutkimusaineistoon valittiin relevantteja matalia neuroverkkoja koskevia tutkimuksia. Hakulauseet muodostettiin yhdistelemällä seuraavia sanoja Boolean operaattoreilla AND ja OR: ”size”, ”nanoparticle”, ”prediction”, ”distribution”, ”neural network”, ”artificial neural network”, ”ANN” ja ”diameter”. Hakulauseita olivat esimerkiksi ”Nanoparticle” AND ”size prediction” AND (ANN OR neural network OR artificial neural network) ja Nanoparticle size prediction AND (ANN OR neural network OR artificial neural network). Tulokset karsittiin valitsemalla ensimmäiseksi asiaankuuluvat otsikot, sitten relevantit tiivistelmät ja lopulta olennaiset julkaisut.

Kokonaisuudessaan tietokannoista, joista tutkimusaineiston sisältö valittiin, löydettiin 1373 hakutulosta. Kaikkien karsintavaiheiden jälkeen lopulliseen tutkimusaineistoon valikoitui 22 artikkelia. Valittuja tutkimuksia ja niiden tuloksia käsitellään luvussa 5, josta jatketaan pohdintaan luvussa 6 ja yhteenvedoon luvussa 7.

## 2 Nanopartikkelit

Nanopartikkelit ovat nanometrien kokoisia partikkeleita, joiden kokoluokka on useimmiten 1–100 nanometriä [1]. Partikkelit ovat yleensä kolmiulotteisia, sekä niitä on eri muotoisia, kuten pallomaisia, kierteisiä tai kartiomaisia [9]. Partikkelin koolta tarkoitetaan kolmiulotteisen hiukkasen esittämistä yksiulotteisena skalaariarvona, eli esimerkiksi pallomaisen hiukkasen koko voidaan ilmoittaa sen halkaisijan avulla. Useimmiten nanopartikkelit jaetaan erilaisiin ryhmiin esimerkiksi koon, morfologian tai kemiallisten ominaisuuksien perusteella [10]. Seuraavaksi käsitellään joitakin terveysteknologian kannalta oleellisia nanopartikkeleita, jotka jaotellaan niiden kemiallisten ominaisuuksien perusteella.

Terveysteknologian sovelluksissa voidaan käyttää erilaisia nanopartikkeleita sovelluksen käyttötarkoituksen mukaan. Yleensä terveysteknologiassa käytetyt partikkelit jaetaan orgaanisiin, epäorgaanisiin ja hiilipohjaisiin hiukkasiin [11], [12], [13], [9] niiden kemiallisen koostumuksen perusteella. Hiilipohjaiset hiukkaset ovat oma ryhmänsä niiden monien eri allotrooppien ja esimerkiksi orgaanisista partikkeleista eroavien ominaisuuksiensa ansiosta [12], [11]. Joitakin merkittäviä orgaanisia partikkeleita ovat lipidipohjaiset misellit ja liposomit sekä polymeeriset dendrimeerit. Tunnettuja epäorgaanisia hiukkasia ovat puolestaan kvanttipisteet sekä metallioksidi- ja metallihiukkaset. Tärkeitä hiilipohjaisia partikkeleita ovat esimerkiksi nanoputket, fullereeni, kvanttipisteet ja grafeeni. Terveysteknologiassa on hyödynnetty esimerkiksi orgaanisia dendrimeerejä kemoterapeuttisten lääkkeiden kasvainspesifiseen toi-

mitukseen [14], epäorgaanisia kvanttipisteitä biokuvantamisen tehostukseen ja tarkennukseen [15] ja hiilipohjaisia nanoputkia geeniterapiaan [16].

Nanopartikkeleita on mahdollista hyödyntää terveysteknologian sovelluksissa niiden uniikkien ominaisuuksien, kuten rakenteellisten, optisten, sähköisten ja magneettisten ominaisuuksien sekä lämpöominaisuuksien ansiosta. Nämä ominaisuudet voivat olla joko osittain tai kokonaan kokoriippuvaisia, eli hiukkasen koon muuttuessa myös sen ominaisuudet voivat muuttua. Hiukkasesta riippuen myös muut vähemmän tutkitut tekijät, kuten partikkelin muoto, voivat vaikuttaa hiukkasen ominaisuuksiin [9]. Kun keskitytään kokoriippuvaisiin ominaisuuksiin, esimerkiksi metallihiukkasten ainutlaatuinen kokoriippuvainen optinen ominaisuus on paikallinen pintaplasmoniresonanssi (engl. Localised Surface Plasmon Resonance, LSPR) [17].

Paikallisessa pintaplasmoniresonanssissa tulevan valon aallonpituus on nanorakenteita suurempi, jolloin valon vuorovaikutus nanopartikkelien kanssa aiheuttaa pintaelektronien kollektiivisen värähtelyn paikallisesti partikkelien ympärillä [18], [3]. Tämä mahdollistaa näkyvän valon voimakkaan sironnan [19] ja absorption sekä lisääntyneen sähkömagneettisen kentän voimakkuuden [20]. Nanopartikkelien kokoa muuttamalla voidaan säätää LSPR:n aallonpituutta, joka mahdollistaa joustavuuden, ja pintaelektronien paikallinen värähtely nanopartikkelien pienen koon takia mahdollistaa paremman herkkyuden [18] esimerkiksi bioantureissa.

Myös kvanttipisteiden poikkeukselliset optiset ja sähköiset ominaisuudet liittyvät kokoriippuvaiseen aallonpituuksien säätelyyn: nimittäin kvanttikokoefekti-ilmiössä muuttamalla partikkelien kokoa voidaan ultraviolettisäteilyn yhteydessä muuttaa kvanttipisteiden lähettämää fluoresoivaa väriä. Ilmiössä hiukkasten koon pienentyessä energiavyöväli kasvaa, mikä tarkoittaa emissioaallonpituuksien pienentymistä. [15] Kun ultraviolettivalo valaisee kvanttipisteitä, elektronit siirtyvät korkeampaan energiatilaan ja hyppäävät viritetystä tilasta perustilaan, milloin vapautuu energiaa

fluoresoivan valon muodossa [21]. Kokoriippuvaiset ominaisuudet – emissioaallonpituus ja energiaero tilojen välillä [21] – mahdollistavat kvanttipisteiden joustavan muokkaamisen tietylle aallonpituudelle tiettyä käyttötarkoitusta varten.

Kvanttipisteet on pystytty virittämään yhdelle aallonpituudelle siten, että pisteet tuottavat toistettavan ja kapean emission ilman suuria päällekkäisyyksiä. Tämä tapahtuma on mahdollistanut paremman tunnistustehokkuuden, herkkyyden ja monivärisen havaitsemisen, minkä takia kvanttipisteet ovat esimerkiksi terapeuttiseen annosteluun ja in vivo -kuvantamiseen, eli eliön sisäisten rakenteiden kuvantamiseen, lupaava sovellus. [15]

Toisella epäorgaanisella nanohiukkasella, rautaoksidilla, esiintyy kokoriippuvaisia magneettisia ominaisuuksia, kuten superparamagnetismi ja koersiivisuus. Superparamagnetismissä hiukkasen koon pienentyessä magneettinen anisotropiaenergia pienenee. Tämän seurauksena magneettiset momentit kääntyvät satunnaisesti, kun lämpö- ja anisotropiaenergia saavuttavat saman arvon. Hiukkanen määritellään tällöin superparamagneettiseksi, ja se osoittaa suurta magnetoitumista ainoastaan magneettikentän läsnä ollessa. [9]

Toinen kokoriippuvainen ominaisuus, eli koersiivisuus tarkoittaa magneettisen materiaalin vastustuskykyä magnetoitumisen muutoksille [9]. Koersiivisuus kasvaa koon kasvaessa [22], mikä mahdollistaa yhden domeenin rakenteesta huolimatta pienten hiukkasten samanlaisen magneettisen käyttäytymisen kuin isompien vastineiden. Kun hiukkasten suuri pinta-ala suhteessa tilavuuteen ja magneettiset ominaisuudet yhdistetään, osoittavat hiukkaset vahvaa magnetismia, mikä voi tehostaa esimerkiksi diagnostisia ja terapeuttisia sovelluksia. [9] Terveysteknologian kannalta nanopartikkelien superparamagneettinen käyttäytyminen on merkityksellistä, sillä se voi lisätä tehokkuutta ja tarkkuutta magneettisia ominaisuuksia hyödyntävissä laitteissa.

Magneettisten, optisten ja sähköisten ominaisuuksien lisäksi säätämällä nanopartikkelien kokoa voidaan vaikuttaa niiden kykyyn absorboitua biologisten kalvo-

jen läpi. Esimerkiksi tutkimuksessa [23] kuvaillaan polymeerisillä partikkeleilla koon vaikuttavan niiden kykyyn kulkeutua solunulkoisten matriisien ja kudosten läpi nesteverkon kautta. Myös tutkimuksessa [14], joka käsittelee lääkeannostelun kohdentamista aivokasvaimeen polymeereihin kuuluvien dendrimeerien avulla, on todettu hiukkasen koon vaikuttavan kasvainspesifisyyteen ja suurempaan kasvaimeen kertymiseen. Nanopartikkelien merkityksellisyyttä voidaan selittää esimerkiksi kasvaimien hoidossa lisääntyneen läpäisy- ja kertymisilmiön (engl. Enhanced permeability and retention, EPR) avulla. Kyseisessä ilmiössä pitkän kiertoajan omaavat nanokoiset aineet vuotavat ensisijaisesti kasvinkudokseen sen läpäisevän verisuoniston kautta ja sen jälkeen jäävät kasvainalueelle heikentyneen lymfaattisen kuivumisen vuoksi. [24]

Ilmiö on edistänyt kasvaimeen kohdistuvaa lääkeannostelua, sillä hiukkasen koon säätelyllä tehokas kasvaimeen tunkeutuminen ja pitkä systeminen verenkierto ovat mahdollistuneet [14]. Tutkimuksessa [14] todistettiin ja artikkelissa [23] todettiin, että koolla voidaan vaikuttaa annostelun tehokkuuteen ja kudokseen kertymiseen, eli esimerkiksi koolla voidaan säädellä nanopartikkelien kertymistä kasvaimeen tai miten nopeasti ja minkä elimien kautta partikkelit kulkeutuvat pois elimistöstä. Kokoriippuvuus täytyy kuitenkin tasapainottaa systemisen puhdistumisen kanssa, eli partikkelien täytyy olla tarpeeksi kauan verenkierrossa, että tarkka ja tehokas kasvaimeen kohdentaminen mahdollistuu, mutta kuitenkin siten, että poistuminen verenkierrosta tapahtuu tarpeeksi tehokkaasti vähentäen toksisuutta [23], [14]. Nanopartikkelien koon säätely on terveysteknologian kannalta tärkeää, että voidaan kohdistaa lääkeannostelua tarkemmin ja tehokkaammin. Samalla koituvien haittavaikutusten vähentäminen ja toksisuuden minimoiminen säatelemällä partikkelien puhdistumisaikaa ja -paikkaa on merkittävää.

Nanopartikkelien käyttö terveysteknologian sovelluksissa ei ole täysin mutkaton. Partikkelien terveys- ja ympäristöhaittoja ei vielä täysin tunneta [12], mikä voi

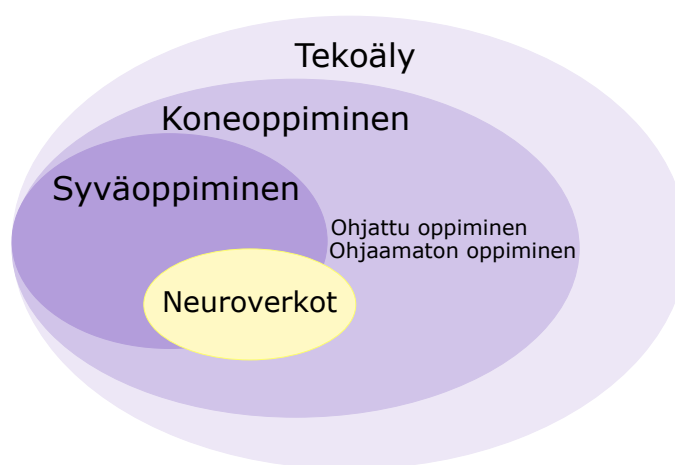
tehdä partikkelien käytöstä ympäristölle kuormittavaa ja terveydelle haitallista. Yksi suurimmista kysymyksistä on partikkelien toksisuus, sillä hiukkaset voivat aiheuttaa kehossa allergisia reaktioita [2]. Lääkeannostelussa kaivataan edelleen spesifisempää ja tehokkaampaa kohdennusta [21], sillä haasteita on kohdattu esimerkiksi nanopartikkelisovellusten toimivuudessa aidoissa monimutkaisissa biologisissa nesteissä [25] sekä biologisten esteiden ylityksessä ja kasvaimen kertymisessä [14]. Partikkelien pidempi pysyminen verenkierrossa tehostaa annostelua [25], [14], mutta toksisuus voi jälleen näyttäytyä partikkelien kertymisenä elimiin.

Hiukkaset ovat aiheuttaneet toksisuuden lisäksi esimerkiksi DNA-vaurioita ja apoptoosia [26]. Bioyhteensopivuus on yksi tärkeimmistä ominaisuuksista, joka tulee huomioida sovellettaessa nanopartikkeleita terveysteknologiaan. Bioyhteensopivuudella tarkoitetaan nanopartikkelien kykyä olla kosketuksissa ihmiskudokseen ilman toksisuuden tai muun haitan aiheutumista. Esimerkiksi hiilinanoputket ovat hyvin lupaava sovellus, mutta bioyhteensopivuus kärsii niiden luontaisen huonon liukoisuuden takia [13]. Lisäksi partikkelien stabiilisuuden säilyttäminen on ollut haastavaa erilaisissa sovelluksissa [25], [12] niiden kulkiessa esimerkiksi verenkierrossa.

Hiukkaset voivat koitua kuormittaviksi myös ympäristölle valmistuksessa käytettävien myrkyllisen kemikaalien [3], syntyvien sivutuotteiden [12] tai useiden laboratorioskokeilujen takia. Näiden partikkelien fysiokemiallinen *in vivo* [12] ja *in vitro* [2] -käyttäytyminen, eli eliön sisällä ja ulkopuolella tapahtuva käyttäytyminen, ei myöskään ole täysin tunnettua, mikä saattaa altistaa erilaisille komplikaatioille. Esimerkiksi tietyt aineet ja ympäristö voivat vaikuttaa partikkelien pintaan tehden hiukkaset myrkyllisiksi solun sisällä [3], mikä voi aiheuttaa merkittäviä terveysriskejä.

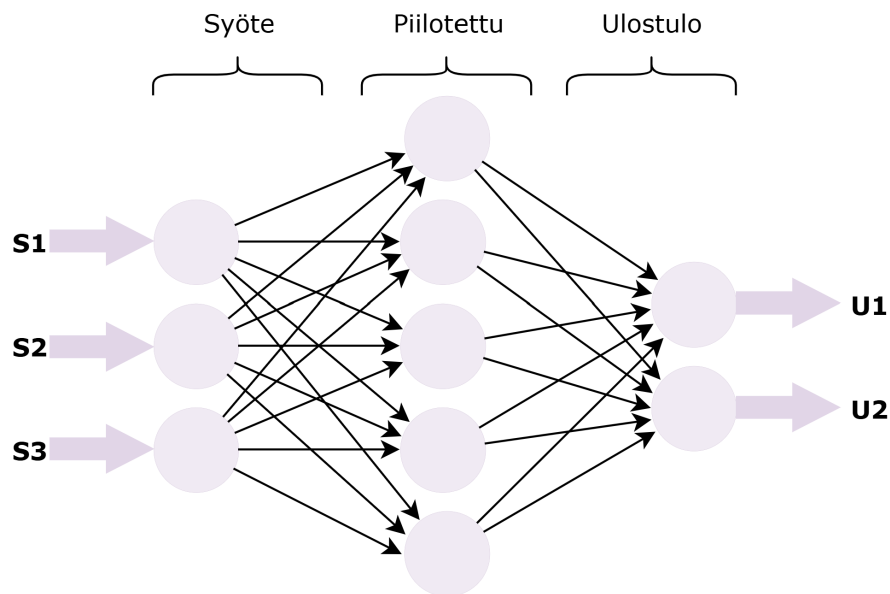
### 3 Neuroverkot

Tekoälyllä tarkoitetaan tietokonejärjestelmien kykyä suorittaa älyllisiä toimintoja, kuten päättelyä ja oppimista. Koneoppiminen puolestaan on tekoälyn osa-alue, joka tarkoittaa datasta automaattisesti oppimista. [27] Molempien alle lukeutuvat keino-tekoiset neuroverkot on suunniteltu jäljittelemään ihmisaivojen toimintaa: laskentayksiköt toimivat ihmisen neuronien tavoin ja kokonaisuus jäljittelee ihmisen hermostossa tapahtuvia laskennallisia prosesseja [28]. Alla olevassa diagrammissa 3.1 on esitetty tekoälyn, koneoppimisen ja neuroverkkojen suhteet toisiinsa nähden. Neuroverkot voidaan jakaa yhden kerroksen neuroverkkoihin ja syväneuroverkkoihin, eli jos piilotettuja kerroksia on enemmän kuin yksi, puhutaan syväneuroverkoista [27]. Tässä työssä matalilla neuroverkoilla tarkoitetaan neuroverkkoja, joissa on yksi piilotettu kerros.



Kuva 3.1: Venn-diagrammi neuroverkkojen suhteesta koneoppimiseen ja tekoölyyn

Yksityiskohtaisemmin neuroverkot koostuvat neuroneista, eli solmuista, jotka vastaanottavat painotetun summan edellisten solmujen ulostuloista. Summa lasketaan kertomalla solmuun tulleet syötteet siihen liitetyillä painoilla. [27] Jokaisessa solmussa suoritettavan aktivaatiofunktion avulla painotettujen syötteiden summa muutetaan syötearvoksi seuraavan kerroksen neuroneille tai ulostuloarvoksi viimeisestä kerroksesta [4]. Laskutoimituksiin voidaan myös lisätä vakioita, joiden avulla joustavuutta voidaan parantaa esimerkiksi luokkajakauman ollessa epätasainen [28]. Neuroverkkojen oppimisprosessi tapahtuu muokkaamalla painoja siten, että ulostuloarvot ovat yhdenmukaisia haluttujen lopputulosten kanssa [27].



Kuva 3.2: Yhden kerroksen eteenpäin kytketty neuroverkko: pallot ovat solmuja, viivat linkkejä, syötearvot (S1, S2 ja S3) ja ulostuloarvot (U1 ja U2).

Neuroverkoilla on erilaisia arkkitehtuureita, jotka kuvaavat, miten solmut on yhdistetty toisiinsa. Juuri nanopartikkelien koon ennustamisessa kuvan 3.2 eteenpäin kytketty neuroverkko on ollut suosittu tähän tutkimukseen valittujen artikkelien perusteella. Neuroverkkojen arkkitehtuurit koostuvat syöte-, piilo- ja ulostulokerroksista, joista syötekerroksen neuronit vastaanottavat informaation verkon ulkopuolelta ja ulostulokerroksen neuronit tuottavat tulokset [27]. Nanopartikkelien koon

ennustamisessa on käytetty ohjattua oppimista eli neuroverkko on koottu datalla, jossa on sekä syöte- että ulostulosneuronien arvot. Tällöin on pystytty päättämään muuttujien epälineaarisia suhteita.

Neuroverkkojen rakentamisella tarkoitetaan prosessia, jonka tuloksena verkon painoarvot optimoidaan koulutus-, vahvistus- ja testidatan avulla. Aggarwalin [28] mukaan syöte- ja ulostuloarvoista koostuvan koulutusdatan avulla saadaan palautetta painojen oikeellisuudesta. Optimoinnin jälkeen käytetään vahvistusdataa hyperparametrien virittämiseen ja parhaan mallin valitsemiseen. Viimeisenä testidatalla arvioidaan lopullisen mallin toimivuutta. Testidata ei saa olla tiedossa etukäteen, että voidaan välttää tulosten vääristyminen.

Neuroverkkojen toimintaperiaate on mahdollistanut muuttujien monimutkaisten ja epälineaaristen suhteiden hahmottamisen [8] ja yhteyksien tehokkaan löytämisen muuttujien välillä [29]. Vaikka datassa olisi pieniä puutteita, neuroverkot ovat silti pystyneet toimimaan normaalisti [30]. Nanopartikkelien kokoriippuvaisten ominaisuuksien ilmentymistä ei vielä täysin ymmärretä, jolloin hiukkasten käyttäytymismallien selvittäminen neuroverkkojen avulla olisi merkittävä askel tulevaisuudessa.

Terveysteknologian kannalta partikkelien käyttäytymisen ymmärtäminen on tärkeää, koska tällöin voitaisiin laajentaa partikkelien käyttömahdollisuuksia ja nopeuttaa hiukkasten tuotantoa. Neuroverkkojen avulla nanopartikkelien synteesiprosessien kehittäminen voisi olla pelkkiä laboratorionkokeita kustannustehokkaampaa ja aikaa säästävää [31]. Sopivien synteesiparametrien löytäminen nopeutuisi huomattavasti, mikä vähentäisi kemikaalien käyttöä.

Neuroverkkojen kouluttamiseen tarvitaan yleensä niin paljon dataa, että kouluttaminen vie huomattavasti aikaa. Datan täytyy myös olla laadukasta, että neuroverkot toimivat optimaalisesti. [8] Terveysteknologiassa esimerkiksi ihosyövän tunnistuksessa neuroverkkojen avulla vaaleaihoisten datalla koulutettu algoritmi ei toiminnut tummaihoisille [32], mikä viittaa datan edustavuuden ongelmiin. Samalla tavalla

jos esimerkiksi hopeananopartikkelien kohdalla halutaan ennustaa tarkasti laajempaa kokojakaumaa, täytyy olla tarpeeksi koulutusdataa erikokoisista hopeapartikkeleista, että saadaan luotettavia tuloksia.

Jos käytettävissä oleva datajoukko ei ole riittävän suuri tai edustava, niin syntyy yli- ja alisovitusriski, mikä tarkoittaa, että malli toimii vain tietynlaisella datalla tai se ei kykene toimimaan millään datalla [27]. Neuroverkkojen käytössä tulee myös huomioida energiankulutus, sillä monimutkaisemmat mallit edellyttävät entistä enemmän muistia ja laskentatehoa yksinkertaisempiin malleihin verrattuna [33]. Neuroverkkojen käytöllä tulee olla päämäärä ja sen täytyy olla optimoitua, että saavutetaan tarkkoja ennustustuloksia kustannus- ja energiatehokkaasti.

Neuroverkkojen puutteet tiedontuoton läpinäkyvyydessä ja päätösten perustelemisessa, eli musta laatikko -ilmiö (engl. Black Box), on käytännön sovelluksissa ongelma [8]. Kokeiden toistettavuus huononee, kun ei ymmärretä, mistä onnistuneen kokeen informaatio koostuu. Läpinäkyvyys auttaisi neuroverkkojen kehityksessä sekä edesauttaisi niiden soveltamista terveysteknologian sovelluksiin. Koneoppimismenetelmänä neuroverkkojen kohdalla tulee huomioida tietosuojat, eettiset kysymykset ja tiukat sääntelyvaatimukset (vrt. [34]) sovellettaessa verkkoja terveysteknologiaan. Erityisesti regulaatioiden kannalta neuroverkkojen toiminnan läpinäkyvyys helpottaisi niiden yleistymistä terveysteknologian sovelluksissa.

# 4 Nanopartikkelien koon ennustaminen

Tässä luvussa perustellaan ensin neuroverkkojen valintaa nanopartikkelien koon ennustamiseen, minkä jälkeen vertaillaan syväneuroverkkojen ja matalien neuroverkkojen tehokkuutta koon ennustamisessa. Verkkomallien vertailuun on usein käytetty hiukkasten koon ennustamisessa determinaatikerrointa ( $R^2$ ) yhdessä juurikeskineliövirheen (RMSE) tai keskineliövirheen (MSE) kanssa. Kyseisessä kontekstissa muuttujien tehtävänä on arvioida verkkomallin oppimiskykyä syötetystä datasta ja mitata neuroverkkojen partikkelikoon ennustuskykyä [35].

Determinaatikerroin kuvaa aidon ja ennustetun arvon välistä riippuvuutta, eli mitä lähempänä determinaatikerroin on lukuarvoa yksi, sitä paremmin verkkomalli selittää dataa [36], [35]. Juuri- ja keskineliövirhe puolestaan mittaavat aidon ja ennustetun arvon erotusta eli kertovat konkreettisesti ennustuksessa tapahtuneen virheen suuruutta [37]. Juurikeskineliövirhe on keskineliövirheen neliöjuuri [38]. Yhdessä  $R^2$  ja MSE tai RMSE mittaavat neuroverkkomallin luotettavuutta ja käytännön toimivuutta.

## 4.1 Eri koneoppimismenetelmät

Nanopartikkelien koon ennustamiseen on käytetty neuroverkkojen lisäksi muitakin koneoppimismenetelmiä, mutta edeltävään pääalukuun viitaten neuroverkkojen vah-

vuudet tekevät niistä hyvän elleivät jopa parhaan valinnan partikkelien koon ennustamiseen.

Neuroverkkojen lisäksi ennustamiseen on hyödynnetty satunnaismetsää, logistista regressiota, tukivektorikonetta ja k-lähintä naapuria. Liu ym. tutkimuksessa [7] näillä koneoppimismenetelmillä ennustettiin rautaoksidipartikkelien kokoa, mutta satunnaismetsällä ennustettu paras tarkkuus oli vain 80 %. Vertailuna neuroverkoilla on ennustettu titaanidioksidista [39], hopeasta [36] ja kuparista [40] valmistettujen hiukkasten kokoa ja saavutettu 99 %:n  $R^2$ -arvoja keskineliövirheiden ollessa minimiaalisia. Tulosten perusteella neuroverkoilla on ennustettu kokoa tarkemmin kuin tutkimuksen [7] satunnaismetsällä tai muilla mainituilla menetelmillä.

Pelkästään tukivektorikonetta ja neuroverkkoja on Chen ym. tutkimuksessa [41] vertailtu keskenään hopeananopartikkelien koon ennustamiseen. Tutkimuksen tulokset osoittivat, että neliöllinen keskiarvo (engl. Root Mean Square, RMS) oli 1,18 yksikköä parempi, kun kokoa ennustettiin tukivektorikoneella. Tutkijat kuitenkin kehuivat neuroverkkojen vakautta ja tarkkuutta, sekä useissa tutkimuksissa [36], [42], [43] neuroverkoilla on saavutettu noin 99 %:n  $R^2$ -arvoja pienillä keskineliövirheilä. Vaikka Chen ym. [41] kommentoivat neuroverkkojen heikkoudeksi oppimiskyvyn pienestä datamäärästä, muut tutkimukset [36], [42], [43] väittivät neuroverkkojen olevan toimiva vaihtoehto.

Orgaanisen PLGA-polymerin koon ennustamiseen hyödynnettiin Seegobin ym. tutkimuksessa [44] XGBoostia, satunnaismetsää, tukivektorikonetta, k-lähintä naapuria ja neuroverkkoja. XGBoostilla saavutettiin paras noin 97 %:n  $R^2$ -arvo lääkeannostelun kannalta merkittävän PLGA:n koon ennustamisessa. Samanlaisia  $R^2$ -arvoja on saavutettu myös neuroverkkojen avulla PLGA:ta sisältävien polymerien [45] sekä muiden polymerien [29], [46] koon ennustamisessa. Toisaalta Seegobin ym. tutkimuksessa [44] XGBoostin ja satunnaismetsän odotettiin saavuttavan parhaat arvot mallien toimivuuden myötä pienille ja keskikokoisille datamäärille. Kun käsi-

tellään suurempia datamääriä, neuroverkot ovat todennäköisesti parempi vaihtoehto kuin XGBoost tai satunnaismetsä.

Vaikka artikkelien vertailujen perusteella toimivien neuroverkkomallien rakentaminen edellyttää runsaasti dataa, tässä vertailussa neuroverkot havaittiin toiminnaltaan parhaimmiksi. Eri tutkimusten tulokset osoittivat parempia tai yhtä hyviä arvoja kuin artikkeleiden vertailuissa esille tulleet arvot. On kuitenkin tärkeää huomioida, ettei partikkeleita ole valmistettu identtisillä synteesiparametreilla, mikä saattaa vaikuttaa ennustustuloksiin. Tässä vertailussa neuroverkkojen avulla saavutettiin tarkimpia tuloksia, minkä takia tässä kirjallisuustutkimuksessa käsitellään vain neuroverkkoja koon ennustamisessa.

## 4.2 Syvät ja matalat neuroverkot

Matalien neuroverkkojen rakenteeseen kuuluu yksi piilotettu kerros, kun taas syväneuroverkoilla piilotettuja kerroksia on enemmän kuin yksi. Sekä syväneuroverkoja että matalia neuroverkkoja on sovellettu nanopartikkelien koon ennustamiseen. Matalilla neuroverkoilla on saatu yhtä hyviä tai parempia tuloksia kuin syväneuroverkoilla, vaikka syväneuroverkoilla voidaan ratkaista kompleksisempia ongelmia.

Esimerkiksi liposomien, jotka ovat bioyhteensopivuutensa ansiosta lupaavia nanohiukkasia lääkeannosteluun, kokoa ennustettiin Rebolon ym. [47] ja Ocampon ym. [48] tutkimuksissa tarkemmin matalilla neuroverkoilla. Pääsyöteparametrit olivat kokeissa samat koulutuksen ja kokeiden määrien sekä koulutus-vahvistus-testisuhteiden lisäksi. Matalien neuroverkkojen ennustustulokset ( $MSE = 1,057$  ja  $R^2 = 0,972$ ) [48] olivat syväneuroverkkojen ennustustuloksia (alin  $RMSE = 1,72$  ja  $R^2 = 0,947$ ) [47] parempia, vaikka kokojakauma oli matalilla neuroverkoilla suurempi (50–330 nm) kuin syväneuroverkoilla (40–100 nm). Voidaan olettaa, että toimivamman mallin rakentaminen on vaativampaa, jos kokojakauma on laajempi, joten ylläolevien tulosten perusteella matalat neuroverkot soveltuvat tehtävään paremmin.

Sansare ym. [49] ennustivat syväneuroverkoilla liposomien kokoa jatkuvassa valmistusprosessissa. Tutkimuksessa saavutettu MSE-arvo (0,000322) oli mataliin neuroverkkoihin keskittyvässä tutkimuksessa [48] saavutettua MSE-arvoa (1,057) parempi, mutta  $R^2$ -arvoa ei oltu tutkimuksessa [49] määritetty. Tutkimuksessa [49] käytettiin ennen optimointiprosesseja 175 esimerkin kokoista koulutusjoukkoa, jolloin keskimääräinen suhteellinen virhe oli noin 20 %. Prosessien jälkeen alin saavutettu virhe oli noin 5 %, kun käytettiin lähes 1000 esimerkin kokoista koulutusjoukkoa. Matalat neuroverkot koulutettiin vain noin 60 esimerkin kokoisella koulutusjoukolla, jolloin  $R^2$ -arvoksi saatiin 0,972.

Koska tutkimuksissa käytettiin erilaisia tarkkuusmittareita, on vaikeaa sanoa, kumpi malli lopulta suoriutui paremmin. Syväneuroverkkojen avulla saatuja tuloksia pystyttiin selkeästi parantamaan sopivalla optimoinnilla ja suurella koulutusjoukolla. Matalien neuroverkkojen avulla saatuja tuloksia olisi todennäköisesti voitu parantaa samalla tavalla paremman optimoinnin ja suuremman koulutusjoukon avulla.

Orgaanisen geenikuljetusjärjestelmiin sovellettavan kitosaanin koon ennustamisessa Bozuyuk ym. [50] totesivat matalat neuroverkot sopivammaksi vaihtoehdoksi kuin syväneuroverkot. Tutkijat sovelsivat syväneuroverkkoihin 2–5 piilotettu kerros, mutta matalilla neuroverkoilla tulokset olivat parempia.

Epäorgaanisten partikkeleiden kohdalla antureissa suosittujen hopeananohiukasten kokoa on ennustettu matalilla neuroverkoilla tarkemmin kuin syväneuroverkoilla. Tutkimuksissa [51], [52], [36], [42] käytettiin vihreää synteesiä, optimointialgoritmeja ja samankaltaisia syöteparametreja. Suuremmasta kokojakaumasta huolimatta tutkimusten perusteella tarkimpia tuloksia saatiin matalien neuroverkkojen avulla. Matalien neuroverkkojen parempiin tuloksiin ( $MSE = 0,0371$ ,  $R^2 = 0,985$ ) [36] ja syväneuroverkkojen huonompiin tuloksiin ( $MSE = 2,64 \%$ ,  $R^2 = 0,977$ ) [52] ovat voineet vaikuttaa esimerkiksi erot syöteparametreissa ja suunnittelussa. Vaikka

determinaatiokertoimiin tai keskineliövirheisiin ei kannata sokeasti luottaa, puoltavat tutkimusten [51], [52], [36], [42] tulokset matalien neuroverkkojen paremmuutta.

Kokonaisuudessaan erot ennustustarkkuuksissa matalien neuroverkkojen ja syväneuroverkkojen välillä olivat pieniä. Koulutusdatan määrä ja sopiva optimointi osoittautuivat keskeisiksi tekijöiksi neuroverkkojen optimaalisen toiminnan kannalta. Jos laadukasta dataa ja laskentakapasiteettia on riittävästi, syväneuroverkkoja on mahdollisesti kannattavaa hyödyntää tulevaisuudessa. Matalilla neuroverkoilla on kuitenkin tällä hetkellä saatu tarkempia tuloksia nopeammin, minkä takia tässä kirjallisuustutkimuksessa keskitytään nanopartikkelien koon ennustamiseen yhden kerroksen neuroverkoilla.

# 5 Koon ennustaminen matalilla neuroverkoilla

Seuraavassa luvussa käsitellään tutkimuksia aikavälillä 2014–2024 nanopartikkelien koon ennustamisesta matalilla neuroverkoilla. Edellisessä luvussa perusteltiin matalien neuroverkkojen valinta tarkimmilla ennustustuloksilla. Tutkimukset koon ennustamisesta on jaoteltu kemiallisten ominaisuuksien perusteella orgaanisiin, epäorgaanisiin ja hiilipohjaisiin partikkeleihin. Tämän kirjallisuustutkimuksen tutkimusaineisto on koottu taulukkoon 5.1, jossa esitellään julkaisun lähde ja vuosi, partikkeli-tyyppi, keskineliövirhe tai juurikeskineliövirhe sekä determinaatikerroin. Taulukossa kuvataan, kuinka tarkasti matalien neuroverkkojen avulla on ennustettu epäorgaanisten, orgaanisten ja hiilipohjaisten partikkelien kokoa. Taulukon tutkimuksista noin 80 %:ssa ennustustulosten  $R^2$ -arvo oli yli 97 %, ja keskineliövirheet tai juurikeskineliövirheet olivat pieniä polymeerien arvoja lukuunottamatta.

Taulukko 5.1: Matalien neuroverkkojen avulla saatuja erilaisten partikkeleiden koon ennustustuloksia, joita kuvataan seuraavilla tarkkuusmittareilla: keskineliövirhe, juurikeskineliövirhe ja determinaatikerroin

<b>Lähde</b>	<b>Vuosi</b>	<b>Partikkeli</b>	<b>MSE/RMSE</b>	<b><math>R^2</math></b>
<b>Epäorgaaniset</b>				
[36]	2023	Hopea	0,0371/	0,985
[42]	2020	Hopea	/0,0001	0,997
[43]	2015	Hopea	0,008/	0,99
[40]	2023	Kupari	$2,524 \times 10^{-30}$ /	0,999
[53]	2016	Kupari	0,0058/	0,99
[54]	2021	Koboltti nanokatalyytti	/ $7,3 \times 10^{-7}$	1.
[55]	2021	Kulta (pallomaiset)	-	-
[6]	2023	Sinkkioksidi	/2,24	-
[39]	2018	Titaanidioksidi	suht.virhe <2%	0,99
[56]	2019	Hydroksiapatiitti (biokeraami)	0,2871/	0,999
<b>Orgaaniset</b>				
[48]	2021	Liposomi	1,057/	0,972
[35]	2023	Kitosaani-hyalurinhappo	/43,588	0,973
[50]	2018	PEG-kitosaani	0,015967/	0,787
[29]	2017	Polymeeri	/10,282	0,981
[57]	2016	Streptokinaasi-kitosaani	0,0001/	0,93
[46]	2016	TTP-kitosaani	/13,41	0,974
[58]	2015	Polymeeri-lipidi	-	-
[45]	2014	Noskapiini-PLA/PEG-polymeeri	54,26/	0,978
<b>Hiilipohjaiset</b>				
[38]	2019	Fullereeni-nanoemulsio	/2,083	0,981
[59]	2019	Hiili	/0,000816	0,999
[60]	2019	Hiilinanoputki	-	-
[61]	2015	Grafiitti	-	-

## 5.1 Epäorgaaniset nanopartikkelit

Ennustamista on kohdistettu erityisesti vihreällä synteisillä valmistettuihin hopea-nanopartikkeleihin. Vihreässä synteisissä lähtöaineet ovat luonnonmukaisia ja valmistuksessa pyritään ympäristöystävällisyyteen, minkä tuloksena kustannuksia ja partikkelien toksisuutta voidaan vähentää. [42], [36], [43] Hopeahiukkasten hyödylliset antibakteeriset ja loistavat optiset ominaisuudet [36] mahdollistavat lääkeannostelun ja bioantureiden kehityksen.

Rufinan ym. [36] ja Shafaein ym. [42] tutkimuksissa pyrittiin ennustamaan mahdollisimman pientä hopeapartikkelien kokoa syöteparametrien optimoinnin avulla. Shafaein ym. [42] perustelivat neuroverkkojen käyttöä kustannustehokkuudella, ajan säästöllä ja reaktiolämpötilan alentamisella. Molemmissa tutkimuksissa käytettiin optimointialgoritmia ja syöteparametreina esiaste- ja pelkistysaineen tilavuussuhdetta, pH:ta, aikaa ja sekoitusnopeutta. Rufina ym. [36] kommentoivat neuroverkkojen avulla saatujen tulosten olevan todella lähellä kokeellisesti saavutettuja tuloksia, kun pienin partikkelikoko oli noin 8 nm. Shafaei ym. [42] saavuttivat prosentuaalisesti samankaltaisia kokeellisten ja ennustettujen arvojen eroja, kun partikkelien koko oli noin 4 nm.

Shabanzadeh ym. [43] ennustivat puolestaan bionanokomposiiteissa valmistettujen hopeapartikkelien kokoa tavoitteenaan kehittää ympäristöystävällisempi ja tehokkaampi tapa hiukkasten valmistukseen. Tutkimuksessa saavutettiin samanlaisia ennustuskykyä mittaavia arvoja kuin Rufinan ym. [36] ja Shafaein ym. [42] tutkimuksissa partikkelien koon ollessa 3-6 nm.

Vihreää synteisiä käyttivät myös Devarej ym. [54] ennustaessaan kobolttihiukkasten kokoa, kun tavoitteena oli kemikaalien käytön minimointi. Kun tutkimuksessa käytettiin syöteparametreina sekoitusaikaa, redoxpotentiaalia ja esiasteaineen sekä pelkistysaineen tilavuutta, saavutettiin 5-38 nm kokoisia partikkeleita. Tutkimuksessa perusteltiin vihreän synteisin soveltamista kustannustehokkuudella kemialliseen

synteesiin verrattuna. Metallisten partikkelien kohdalla myrkyllisten kemikaalien käytön vähentäminen vihreällä synteesillä on hyvä vaihtoehto bioyhteesopivuus- ja toksisuusongelmien takia.

Kuparipartikkelien ennustamiseen on sovellettu optimointialgoritmeja, kun Tamilvanan ym. [40] ja Shabanzadeh ym. [53] ennustivat sähköisten sekä katalyyttisten ominaisuuksien ansiosta antureihin lupaavien kuparihiukkasten kokoa. Tamilvanan ym. [40] tavoittelivat kuparin keskimääräisen hiukkaskoon ennustamista, jotta tulevaisuudessa laadukkaiden partikkeleiden valmistaminen olisi halvempaa. Tutkimuksessa syöteparametreina käytettiin esiasteaineen konsentraatiota, potentiaaliero ja elektrodien etäisyyttä, jotka eroavat Shabanzadehin ym. [53] käyttämistä esiasteaineen konsentraatiosta, stabilointiaineen tilavuussuhteesta sekä pelkistysaineen ja natriumhydroksidin tilavuudesta. Molemmissa tutkimuksissa saavutettiin noin 20 nm hiukkaskoko, vaikka syötearvoissa oli eroja erilaisten synteesimenetelmien takia.

Antureihin sovellettavien titaanioksidien kokoa on ennustettu Zhang ym. [39] tutkimuksessa pigmentin tuotannossa. Synteesiparametreina käytettiin esiasteen hiukkaskokoa, aikaa, lämpötilaa ja lämmitysnopeutta, ja tutkimuksessa saavutettiin 20-60 nm kokoisia hiukkasia.

Neuroverkkojen suorituskyvyn parantamiseen on käytetty useissa taulukon 5.1 tutkimuksissa erilaisia optimointialgoritmeja. Tutkimusaineiston perusteella neuroverkot tarvitsevat runsaasti laadukasta dataa optimaaliseen toimintaan, mutta sopivan optimointialgoritmin valinnalla suorituskykyä on pystytty parantamaan. Tällöin saadaan nopeammin tarkempia tuloksia. Vihreän synteesin suosio puolestaan perustuu todennäköisesti epäorgaanisten partikkelien toksisuus- ja bioyhteesopivuushaasteisiin. Kun synteeseihin sovelletaan myrkyttömiä kemikaaleja, hiukkasten käyttäminen on turvallisempaa terveysteknologian sovelluksissa. Lisäksi luonnonmukaiset raaka-aineet ovat halvempia, joten synteesin toteutus on kustannustehokkaampaa.

Samanlaisille partikkeleille on onnistuttu kehittämään samalle kokoalueelle toimivia malleja, mutta esimerkiksi hopea- ja kuparihiukkasilla minimi kokoero oli noin 12 nm. Molempien hiukkasten kohdalla on rakennettu malleja, joiden tavoitteena on ollut mahdollisimman pienikokoisten hiukkasten koon ennustaminen. Erilaiset syöteparametrit ja synteesiolosuhteet ovat todennäköisesti vaikuttaneet kykyyn rakentaa malleja. Lisäksi hopeapartikkeleista on tehty enemmän tutkimusta, mikä on myös voinut vaikuttaa tuloksiin. Taulukon 5.1 epäorgaanisiin partikkeleihin liittyvissä tutkimuksissa löydettiin yhteneväisyyksiä syöteparametrien välillä, kuten aika, nopeus, esiasteaine sekä pelkistys- ja stabilointiaineen tilavuussuhde.

## 5.2 Orgaaniset nanopartikkelit

Liposomit ovat merkittäviä hiukkasia syöpälääkeannostelun ja kemoterapian kannalta, mikä on yksi syy Camacho-León ym. [48] suorittamaan tutkimukseen liposomien universaalista koon ennustamisesta. Universaalilla mallilla tarkoitetaan mallia, jolla voidaan ennustaa erilaisten partikkelien kokoa. Taulukon 5.1 perusteella ennustusvirhe oli liposomien koon ennustamisessa pieni, mikä osoittaa, että tulevaisuudessa universaalien mallien kehittäminen on kannattavaa. Mallien avulla voitaisiin mahdollisesti jatkossa säästää raaka-aineita, kustannuksia ja aikaa. Esimerkiksi jos yhdellä mallilla voitaisiin ennustaa satojen liposomien kokoa, hiukkasten tuotantoa ja tutkimusten etenemistä voitaisiin vauhdittaa. Ominaisuuksiltaan erilaisia partikkeleita voitaisiin monipuolisesti hyödyntää lukuisiin terveysteknologian sovelluksiin.

Terapeuttisiin sovelluksiin käytettävien orgaanisten polymeerien kohdalla Youshia ym. [29] kehittivät universaalinn mallin, jolla ennustettiin isosta valikoimasta farmaseuttisia polymeerejä valmistettujen polymeeristen partikkelien kokoa. Tutkijat kommentoivat, että malli on merkittävä kehitysaskel, sillä sen avulla alustavat tutkimukset valmistusprosessien optimoimiseksi voidaan ohittaa ja eri ominaisuuksilla varustettujen partikkeleiden kokoa pystytään ennustamaan yhden mallin avulla.

Polymeerien kokoa ennustivat myös Smeraldo ym. [35] ja Shalaby ym. [45] biopolymeerien ohjattua suunnittelua varten magneettikuviin ja kemoterapeuttisten lääkkeiden kuljetukseen. Erikokoisia polymeerejä voidaan hyödyntää laajasti erilaisiin terveysteknologian sovelluksiin. Jos kehitettäisiin universaali malli, jolla pystyttäisiin ennustamaan kaikkien orgaanisten polymeerien kokoa, monien terveysteknologian sovellusten kehitys vauhdittuisi merkittävästi.

Kudosteknologiaan ja geeniterapiaan lupaavan biopolymeerin, kitosaanin, kokoa on ennustettu, kun se on yhdistetty toiseen partikkeliin parempien ominaisuuksien saavuttamiseksi [50]. Esimerkiksi Bozuyukin ym. tutkimuksessa [50] PEG-ketjut ovat parantaneet kitosaanin liukoisuutta, Hashadin ym. tutkimuksessa [46] TPP:n kanssa reaktiolämpötila on saatu alhaisemmaksi ja Baharifar ym. [57] tutkimuksessa lääkeannostelussa käytetty streptokinaasi pysyy kauemmin verenkierrossa kitosaanin avulla. Tutkimuksissa käytettiin samanlaisia syötearvoja kuten pH:ta, konsentraatiota ja kitosaanin ja toisen pääaineen massojen suhdetta. Koska arvot ovat samankaltaisia, yhteisen mallin kehitys olisi mahdollista.

Vaikka lähes kaikissa taulukon 5.1 tutkimuksissa on saavutettu yhtä hyviä determinaatioskertoimia, voidaan havaita, että polymeerihiukkasten koon ennustamiseen keskittyvissä tutkimuksissa on saatu huomattavasti suurempia keskineliövirheitä kuin muissa tutkimuksissa. Polymeerien koon ennustamiseen keskittyvissä tutkimuksissa suuri kokojakauma (70–400 nm) [29] on saattanut vaikuttaa tuloksiin, koska virhe ei välttämättä ole suuri verrattuna partikkelien kokoon. Jos laskennassa on tapahtunut muutamia suurempia ennustusvirheitä, ne ovat myös voineet vaikuttaa tuloksiin.

Toisaalta taulukon 5.1 perusteella liposomien kohdalla keskineliövirheet olivat pieniä samansuuruisesta mittausalueesta (50–340 nm) huolimatta [48]. Liposomien kokoa ennustavien mallien rakentamiseen käytettiin 42 esimerkin kokoista koulutusjoukkoa, kun taas polymeerien kokoa ennustavien mallien rakentamiseen käytettiin

keskimäärin 20 esimerkin kokoista koulutusjoukkoa [29], [35], [45]. Koska neuroverkkojen luotettavuus paranee datamäärän kasvaessa, polymeerien kohdalla pienet datajoukot voivat olla osasy s suurempiin keskineliövirheisiin.

Orgaanisiin partikkeleihin keskittyvä tutkimus on selvästi ollut suosittua, sillä hiukkasia on hyödynnetty lukuisiin terveysteknologian sovelluksiin sekä universaalien mallien kehitystä [29], [48] on aloitettu. Avaintekijöitä suosioon ovat todennäköisesti olleet hiukkasten bioyh teensopivuus ja alhaisempi toksisuus verrattuna esimerkiksi epäorgaanisiin partikkeleihin. Neuroverkkojen avulla on pystytty kontrolloimaan partikkelien ominaisuuksia, mikä saattaa edesauttaa esimerkiksi niiden huoltomampaa käyttöä erilaisissa in vivo -sovelluksissa. Universaalien mallien avulla kustannusten, resurssien ja ajan säästö voivat mahdollistua pidemmällä aikavälillä, jos mallien rakentamiseen on saatavilla tarpeeksi laadukasta dataa. Monikäyttöisten mallien luomiseen tarvitaan kuitenkin laajempaa tutkimusta ja yhteistyötä eri tahojen välillä. Mallien luominen on todennäköisesti kannattavaa terveysteknologian sovellusten monipuolisempaa ja nopeampaan kehitystä varten.

### 5.3 Hiilipohjaiset nanopartikkelit

Hiilipohjaisilla nanopartikkeleilla tarkoitetaan vain hiiliatomeista koostuvia hiukkasia [9]. Shojaei ym. [59] syntetisoivat tutkimuksessaan vesiliukoisia hiilipartikkeleita kierrätyskelvottomista kasvopyyhkeistä ja hyödynsivät hiilipartikkeleita kvanttipisteiden sammutukseen. FRET-pohjaisten bioantureiden toiminta perustuu luovuttaja- ja vastaanottajapareihin, joista kvanttipisteet ovat luovuttajia ja hiilipartikkelit vastaanottajia eli sammuttajia. Kun tämän parin emissio- ja absorptiospektrit ovat lähes päällekkäin, voidaan FRET-antureissa saavuttaa suurempi tehokkuus. Shojaei ym. tutkimuksessa [59] ennustettiin hiilipartikkelien kokoa, että voidaan tutkia erikokoisten partikkelien soveltuvuutta kvanttipisteiden sammuttamis-

seen. Jatkossa neuroverkkojen avulla voidaan kehittää erilaisten terveysteknologian sovellusten, kuten mainittujen bioantureiden, ympärillä olevaa tutkimusta.

Panjiar ym. [61] tavoittelivat bioantureihin sovellettavien grafiittipartikkelien koon pienentämistä mekaanisen jauhannan optimoinnilla. Neuroverkkojen avulla pyrittiin optimoimaan jauhatukseen kuluva aika siten, että kulumisesta aiheutuvaa kontaminaatiota tapahtuu mahdollisimman vähän ja valmistus on taloudellisempaa. Iakovlev ym. [60] puolestaan ennustivat nanolääketieteen sovelluksiin käytettyjen yksiseinäisten nanoputkien halkaisijajakaumaa. Tutkimuksen tavoitteena oli synteesimekanismien kompleksisuuden ratkaiseminen neuroverkkojen avulla.

Matalien neuroverkkojen avulla ei ole ennustettu laajasti erilaisten hiilipohjaisten partikkelien kokoa. Tutkimusaineiston perusteella koon on havaittu vaikuttavan pallomaisten hiilipartikkelien, grafiitin ja yksiseinäisten nanoputkien ominaisuuksiin. Muilla hiilipohjaisilla hiukkasilla, kuten fullereenilla tai grafeenilla, muoto tai muu piirre saattaa vaikuttaa hallitsevasti niiden uniikkien ominaisuuksien ilmentymiseen. Toisaalta laadukasta dataa ei välttämättä löydy vielä tarpeeksi. Tähän kirjallisuustutkimukseen valituissa hiilipohjaisia hiukkasia käsittelevissä tutkimuksissa synteesimenetelmät ja siten syöteparametrit olivat hyvin erilaisia, joten tutkimusten vertailu on vaikeaa ja universaalien mallien kehitys haasteellista.

## 6 Pohdinta

Orgaanisten, epäorgaanisten ja hiilipohjaisten nanohiukkasten koon ennustaminen on tärkeää, että partikkelien ominaisuuksia voidaan kontrolloida. Neuroverkkojen avulla on saatu tarkkoja tuloksia tehokkaasti, koska parametrien epälineaarisia suhteita on pystytty hahmottamaan sujuvasti. Taulukon 5.1 tutkimuksissa on onnistuttu päättelemään hiukkasten matalilla neuroverkoilla. Taulukon perusteella neuroverkot ovat lupaava menetelmä terveysteknologian sovellusten, kuten syöpälääkeannostelun tai biopolymeerien ohjatun suunnittelun [35], kehitykseen.

Tässä kirjallisuustutkimuksessa havaittiin, että noin 80 %:ssa valituista tutkimuksista saavutettiin yli 97 %:n  $R^2$ -arvo, mikä viittaa matalien neuroverkkojen toimivuuteen. Jotta neuroverkot pitkällä aikavälillä toimisivat resurssitehokkaasti ja säästäisivät aikaa, niiden on havaittu tarvitsevan runsaasti laadukasta dataa. Epäorgaanisilla hiukkasilla sopivan optimointialgoritmin valinnalla on pystytty säästämään aikaa. Orgaanisilla hiukkasilla puolestaan universaalien mallien kehitys on tuonut parhaiten esille neuroverkkojen etuja, mutta hiilipohjaisista hiukkasista ei löytynyt paljoa tutkimusta, koska koko ei välttämättä ollut halutuinen ennustettava ominaisuus.

Neuroverkkojen käytön kannattavuutta on perusteltu myös kemikaalijätteen minimoinnilla, kustannustehokkuudella ja ajan säästöllä [42]. Myrkyllisten kemikaalien käyttöä on tärkeää vähentää, mutta pitää huomioida tekoälyn laskentaan ja tiedon säilytykseen kuluva energia ja veden tarve. Tekoälyjen rakentamiseen ja käyttöön

kului noin 2 % koko maailman energiankulutuksesta 2022 [62], minkä takia sen optimointiin sekä kulutuksen ja tulosten välisen suhteen analysointiin täytyy kiinnittää huomiota. Esimerkiksi epäorgaanisten partikkeleiden kohdalla on havaittu, että sopivan optimointialgoritmin käyttö on yksi ratkaisu ajan säästämiseen sekä kokeiden tarpeen vähentämiseen.

Neuroverkkojen kouluttamiseen ja käyttöön kulutettua aikaa ei mainittu lähes missään taulukon 5.1 tutkimuksissa, vaikka neuroverkkojen väitettiin säästäneen aikaa. Jos rakennettua mallia käytetään identtiseen tutkimukseen, aikaa varmasti säästyy. Mallin uudelleen kouluttamiseen tarvittava opetusdatan määrä saattaa vaatia runsaasti uutta opetusdataa, jonka kerääminen voi vaatia paljon kokeellista työtä. Tekoälyn käyttöön tarvittavien resurssien ja valmistettujen partikkelien määrän suhdetta täytyy arvioida: onko tiettyjen hiukkasten koon ennustaminen tarpeeksi kannattavaa ajan, energian ja kemikaalien säästön kannalta. Yhden neuroverkko-mallin laajennus erilaisten hiukkasten koon ennustamiseen on yksi keino tekoälyn käytön kannattavuuden varmistamiseen.

Tällä hetkellä universaaleja malleja on kehitetty liposomien [48] ja farmaseutisten polymeerien [29] koon ennustamiseen. Universaaleilla malleilla tutkimusten etenemistä ja hiukkasten tuotantoa on mahdollista nopeuttaa. Mallien rakentamiseen tarvitaan todennäköisesti enemmän opetusdataa ja laskentakapasiteettia kuin kapeampiin malleihin, sillä parametreja on enemmän ja niiden suhteet ovat monimutkaisempia. Tässä kirjallisuustutkimuksessa käsiteltyjen matalien neuroverkkojen suorituskyky ei välttämättä riitä tähän vaan täytyy turvautua syväneuroverkkoihin. Universaalien mallien kehittäminen olisi jatkossa merkittävää, jotta hiukkasten sujuvampaa tuotantoa voitaisiin edistää.

Universaaleja malleja ei ole vielä kehitetty epäorgaanisille tai hiilipohjaisille hiukkasille, mikä todennäköisesti johtuu toteutuksen haastavuudesta tai siitä, ettei juuri koosta olla kiinnostuneita. Esimerkiksi on mahdollista, että hiilen allotrooppien eri-

laiset muodot vaikuttavat merkittävästi hiukkasen ominaisuuksiin, jolloin juuri muotoa halutaan ennustaa. Tämän kirjallisuustutkimuksen perusteella epäorgaanisilla partikkeleilla esiintyi melko samanlaisia syöteparametreja eri synteesimenetelmistä huolimatta. Tutkimuksessa [6] havaittiin partikkelien muodon säilyneen vakiona, kun koon ennustamisessa käytettiin sopivaa synteesimenetelmää. Jatkossa voitaisiin siis kehittää epäorgaanisille partikkeleille, kuten hopealle, kullalle ja kuparille, universaali malli, jonka syöteparametreihin on integroitu monta erilaista synteesimenetelmää. Tällöin erilaisten partikkelien kokoa sekä mahdollisesti muotoa pystyttäisiin kontrolloimaan.

Universaalien mallien kehittämiseen ovat todennäköisesti vaikuttaneet tutkimustrendit ja muiden alojen kehitys. Esimerkiksi liposomit ovat tällä hetkellä tärkeitä lääkeannostelun kannalta, joten niistä on oletettavasti paljon tutkimusdataa. Universaalien mallien kehitys on helpompaa, kun laadukasta dataa on enemmän. Nykyään neuroverkot ovat myös kehittyneempiä kuin 10 vuotta sitten, mikä mahdollistaa ylipäätään universaalien mallien kehityksen. Yhtä lailla taulukon 5.1 tutkimuksissa täytyy huomioida laaja ajanjakso, joka on tutkimusten välillä.

Tämän kirjallisuustutkimuksen perusteella epäorgaanisia ja hiilipohjaisia hiukkasia sovellettiin erityisesti antureihin ja orgaanisia puolestaan lääkeannosteluun. Jatkossa antureiden ja lääkeannostelun kehittämiseen on kannattavaa hyödyntää tekoälyä ja neuroverkkoja, sillä näiden terveysteknologian sovellusten käyttömahdollisuudet ovat laajat. Esimerkiksi koon optimointi mahdollistaa sähkökemiallisten antureiden herkkyyden ja selektiivisyyden parantamisen, mikä tekee sairauksien diagnosoinnista ja hoidosta nopeampaa ja tarkempaa. Tulevaisuudessa on kannattavaa hyödyntää neuroverkkoja partikkelien koon ja muiden ominaisuuksien ennustamiseen ja ymmärtämiseen, jotta antureita ja muita sovelluksia voidaan kehittää monipuolisesti paremmiksi.

## 7 Yhteenveto

Tämän kirjallisuustutkimuksen tavoitteena oli tutkia neuroverkkojen soveltuvuutta ja kannattavuutta nanopartikkelien koon ennustamiseen ja selvittää, millaiset neuroverkot toimivat parhaiten. Koon ennustaminen on tärkeää, sillä nanopartikkelien koon kontrolloinnin avulla pystytään parantamaan terveysteknologian sovellusten tarkkuutta, tehokkuutta ja monipuolisuutta.

Esitutkimuksen perusteella syväneuroverkkojen ja muiden koneoppimismenetelmien avulla on saavutettu huonompia tai yhtä hyviä ennustustuloksia kuin matalien neuroverkkojen avulla, joten ne rajattiin pois. Tutkimusaineisto koottiin taulukkoon 5.1, jossa esiteltiin matalien neuroverkkojen ennustustarkkuuden tuloksia orgaanisten, epäorgaanisten ja hiilipohjaisten partikkelien koon osalta. Taulukon perusteella noin 80 %:ssa tutkimuksia  $R^2$ -arvo oli yli 97 %, mikä yhdessä matalan keskiöneliövirheen tai juurikeskineliövirheen kanssa viittasivat neuroverkkojen toimivuuteen.

Tutkimusaineiston perusteella voidaan sanoa, että neuroverkkojen avulla voidaan säästää pidemmällä aikavälillä kustannuksia, resursseja ja aikaa. Neuroverkkojen optimaaliseen toimintaan tarvitaan kuitenkin runsaasti laadukasta dataa. Vaikka tähän tutkimukseen valituissa artikkeleissa neuroverkkojen väitettiin olevan toimivia, niissä ei kuitenkaan otettu kantaa kokonaistehokkuuteen. Esimerkiksi tekoälyn rakentamiseen ja käyttämiseen kuluu huomattavasti energiaa ja vettä. Todellista hyötyä neuroverkoista saadaan, kun niiden käyttö säästää enemmän resursseja kuin niiden rakentamiseen on tarvittu.

Hiilipohjaisista hiukkasista löytyi vähän tutkimusta, sillä koko ei välttämättä ollut kiinnostavin ominaisuus. Epäorgaanisilla partikkeleilla optimointialgoritmin valinnalla on säästetty aikaa, kun taas orgaanisilla partikkeleilla universaalien mallien hyödyntämisellä on mahdollistettu tutkimusten etenemisen ja hiukkasten tuotannon vauhdittaminen. Universaalien mallien rakentamiseen saatetaan kuitenkin tarvita enemmän opetusdataa ja laskentakapasiteettia, jolloin syväneuroverkkojen käyttöä ei voida poissulkea jatkossa.

Tällä hetkellä matalilla neuroverkoilla on saatu lupaavimpia tuloksia, mutta laadukkaan datan lisääntyessä ja neuroverkkojen kehittyessä syväneuroverkot voivat osoittautua paremmaksi valinnaksi. Nanopartikkelien merkitys terveysteknologiassa kasvaa todennäköisesti tulevaisuudessa. Vaikka koko on yksi hallitseva ominaisuus, muidenkin ominaisuuksien ymmärtämisellä tulee olemaan painoarvoa. Tutkimuksen tulee siis keskittyä enemmän nanopartikkelien ominaisuuksien, kuten koon ja muodon, ennustamiseen, jotta voidaan ymmärtää hallittavien ominaisuuksien ilmentymistä. Jatkossa kannattaa tukeutua tekoälyyn, että nanopartikkelien täysi potentiaali saadaan käytettyä niin terveysteknologian kuin muidenkin alojen sovelluksissa.

# Lähdeluettelo

- [1] K. Hosokawa, M. Naito, K. Nogi ja T. Yokoyama, *Nanoparticle Technology Handbook*, 3. painos. Elsevier, Alankomaat, 2018.
- [2] B. Abbasi, I. Anjum, S. Anjum ym. ”Emerging Applications of Nanotechnology in Healthcare Systems: Grand Challenges and Perspectives”, *Pharmaceuticals (Basel)*, vol. 14, s. 707, 2021. DOI: 10.3390/ph14080707.
- [3] J. Dolai, N. Jana ja K. Mandal, ”Nanoparticle Size Effects in Biomedical Applications”, *ACS Applied Nano Materials*, vol. 4, s. 6471–6496, 2021. DOI: 10.1021/acsanm.1c00987.
- [4] A. Boulogeorgos, G. Karagiannidis, V. Papanikolaou, S. Tegos ja S. Trevlakis, ”Machine Learning in Nano-Scale Biomedical Engineering”, *IEEE Transactions on Molecular, Biological, and Multi-Scale Communications*, vol. 7, s. 10–39, 2021. DOI: 10.1109/TMBMC.2020.3035383.
- [5] A. Prasad, T. Santra ja R. Jayaganthan, ”A Study on Prediction of Size and Morphology of Ag Nanoparticles Using Machine Learning Models for Biomedical Applications”, *Metals*, vol. 14, s. 539, 2024. DOI: 10.3390/met14050539.
- [6] B. L. Martínez-Vargas, L. M. González Rodríguez, M. Pacheco-Álvarez, J. M. Peralta-Hernández ja A. Picos, ”Use of artificial intelligence models for the reduction of nanoparticle size in the synthesis of ZnO”, *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, vol. 98, s. 1868–1877, 2023. DOI: 10.1002/jctb.7315.

- [7] J. Liu, Z. Zhang, X. Li ym. "Machine learning assisted phase and size-controlled synthesis of iron oxide particles", *Chemical Engineering Journal*, vol. 473, s. 145–216, 2023. DOI: 10.1016/j.cej.2023.145216.
- [8] N. Shahid, T. Rappon ja W. Berta, "Applications of Artificial Neural Networks in Health Care Organizational Decision-Making: A Scoping Review", *PLOS ONE*, vol. 14, s. e0212356, 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0212356.
- [9] N. Joudeh ja D. Linke, "Nanoparticle Classification, Physicochemical Properties, Characterization, and Applications: A Comprehensive Review for Biologists", *Journal of Nanobiotechnology*, vol. 20, s. 262, 2022. DOI: 10.1186/s12951-022-01477-8.
- [10] I. Khan, K. Saeed ja I. Khan, "Nanoparticles: Properties, Applications and Toxicities", *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 12, s. 908–931, 2019. DOI: 10.1016/j.arabjc.2017.05.011.
- [11] M. Pirzada ja Z. Altintas, "Nanomaterials for Healthcare Biosensing Applications", *Sensors*, vol. 19, s. 5311, 2019. DOI: 10.3390/s19235311.
- [12] A. Haleem, M. Javaid, R. Singh, S. Rab ja R. Suman, "Applications of Nanotechnology in Medical Field: A Brief Review", *Global Health Journal*, vol. 7, s. 70–77, 2023. DOI: 10.1016/j.glohj.2023.02.008.
- [13] M. Nikzamir, A. Akbarzadeh ja Y. Panahi, "An Overview on Nanoparticles Used in Biomedicine and Their Cytotoxicity", *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 61, s. 102316, 2021. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.102316.
- [14] K. Liaw, F. Zhang, A. Mangraviti, S. Kannan, B. Tyler ja R. Kannan, "Dendrimer Size Effects on the Selective Brain Tumor Targeting in Orthotopic Tumor Models Upon Systemic Administration", *Bioengineering and Translational Medicine*, vol. 5, s. e10160, 2020. DOI: 10.1002/btm2.10160.

- [15] A. Wagner, J. Knipe, G. Orive ja N. Peppas, "Quantum Dots in Biomedical Applications", *Acta Biomaterialia*, vol. 94, s. 44–63, 2019. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.05.022.
- [16] M. Chen ja D. Zhao, "Invisible Bridges: Unveiling the Role and Prospects of Tunneling Nanotubes in Cancer Therapy", *Molecular Pharmaceutics*, vol. 21, s. 5413–5429, 2024. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.4c00563.
- [17] S. Kim, S. Lee ja S. Yoon, "Effect of Nanoparticle Size on Plasmon-Driven Reaction Efficiency", *ACS Applied Materials and Interfaces*, vol. 14, s. 4163–4169, 2022. DOI: 10.1021/acsami.1c21441.
- [18] G. Janith, H. Herath, N. Hendeniya ym. "Advances in Surface Plasmon Resonance Biosensors for Medical Diagnostics: An Overview of Recent Developments and Techniques", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Open*, vol. 2, s. 100 019, 2023. DOI: 10.1016/j.jpba.2023.100019.
- [19] A. Shafiq, A. Aziz ja B. Mehrdel, "Nanoparticle Optical Properties: Size Dependence of a Single Gold Spherical Nanoparticle", *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 1083, s. 012 040, 2018. DOI: 10.1088/1742-6596/1083/1/012040.
- [20] Y. Chao, C. Shih, J. Lin ym. "Enhancement of Light–Matter Interaction Induced by Quantum-Coherent Coupling Between Localized Surface Plasmon Resonance and Volume Plasmon Polariton", *Advanced Optical Materials*, vol. 12, s. 240 097, 2024. DOI: 10.1002/adom.202400973.
- [21] J. Damodharan, "Nanomaterials in Medicine – An Overview", *Materials Today: Proceedings*, vol. 37, s. 383–385, 2021. DOI: 10.1016/j.matpr.2020.05.380.
- [22] V. Patsula, M. Moskvin, S. Dutz ja D. Horák, "Size-Dependent Magnetic Properties of Iron Oxide Nanoparticles", *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, vol. 88, s. 24–30, 2016. DOI: 10.1016/j.jpics.2015.09.008.

- [23] J. Hickey, J. Santos, J. Williford ja H. Mao, "Control of Polymeric Nanoparticle Size to Improve Therapeutic Delivery", *Journal of Controlled Release*, vol. 219, s. 536–547, 2015. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.10.006.
- [24] Y. Nakamura, A. Mochida, P. Choyke ja H. Kobayashi, "Nanodrug Delivery: Is the Enhanced Permeability and Retention Effect Sufficient for Curing Cancer?", *Bioconjugate Chemistry*, vol. 27, s. 2225–2238, 2016. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00437.
- [25] A. Makhlof ja A. Barhoum, *Fundamentals of Nanoparticles: Classifications, Synthesis Methods, Properties and Characterization*, 1. painos. Elsevier, Alankomaat, 2018.
- [26] E. Kumah, R. Fopa, S. Harati, P. Boadu, F. Zohoori ja T. Pak, "Human and Environmental Impacts of Nanoparticles: A Scoping Review of the Current Literature", *BMC Public Health*, vol. 23, s. 1059, 2023. DOI: 10.1186/s12889-023-15958-4.
- [27] A. López, O. López ja J. Crossa, *Multivariate Statistical Machine Learning Methods for Genomic Prediction*, 1. painos. Springer Nature, Sveitsi, 2022.
- [28] C. Aggarwal, *Neural Networks and Deep Learning: A Textbook*, 2. painos. Springer International Publishing, Sveitsi, 2023.
- [29] J. Youshia, M. Ali ja A. Lamprecht, "Artificial Neural Network Based Particle Size Prediction of Polymeric Nanoparticles", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 119, s. 333–342, 2017. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.06.030.
- [30] A. Thakur ja A. Konde, "Fundamentals of Neural Networks", *International Journal for Research in Applied Science and Engineering Technology*, vol. 9, s. 407–426, 2021. DOI: 10.22214/ijraset.2021.37362.

- [31] M. Raja, M. Sabati, N. Parveen ym. "Integrated Intelligent Computing Application for Effectiveness of Au Nanoparticles Coated Over MWCNTs with Velocity Slip in Curved Channel Peristaltic Flow", *Scientific Reports*, vol. 11, s. 22 550, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-98490-y.
- [32] L. Barros, L. Chaves ja S. Avila, "Assessing the Generalizability of Deep Neural Networks-Based Models for Black Skin Lesions", teoksessa *Progress in Pattern Recognition, Image Analysis, Computer Vision, and Applications*, vol. 14470, Springer, 2024, s. 1–14. DOI: 10.1007/978-3-031-49249-5\_1.
- [33] A. Jadhav, P. Pathak ja R. Raut, "Water and Wastewater Quality Prediction: Current Trends and Challenges in the Implementation of Artificial Neural Network", *Environmental Monitoring and Assessment*, vol. 195, s. 321, 2023. DOI: 10.1007/s10661-022-10904-0.
- [34] Q. An, S. Rahman, J. Zhou ja J. J. Kang, "A Comprehensive Review on Machine Learning in Healthcare Industry: Classification, Restrictions, Opportunities and Challenges", *Sensors*, vol. 23, s. 4178, 2023. DOI: 10.3390/s23094178.
- [35] A. Smeraldo, A. Ponsiglione, P. Netti ja E. Torino, "Artificial neural network modelling hydrodenticity for optimal design by microfluidics of polymer nanoparticles to apply in magnetic resonance imaging", *Acta Biomaterialia*, vol. 171, s. 440–450, 2023. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.09.029.
- [36] D. Rufina R, H. Uthayakumar ja P. Thangavelu, "Prediction of the size of green synthesized silver nanoparticles using RSM-ANN-LM hybrid modeling approach", *Chemical Physics Impact*, vol. 6, s. 100 231, 2023. DOI: 10.1016/j.chphi.2023.100231.
- [37] A. Rajawat, O. Mohammed, R. Shaw ja A. Ghosh, "Chapter six - Renewable energy system for industrial internet of things model using fusion-AI", teokses-

- sa *Applications of AI and IOT in Renewable Energy*, Academic Press, 2022, s. 107–128. DOI: 10.1016/B978-0-323-91699-8.00006-1.
- [38] C. Ngan, H. Masoumi, M. Basri ja M. Rahman, ”Development of nano-colloidal system for fullerene by ultrasonic-assisted emulsification techniques based on artificial neural network”, *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 12, s. 4162–4170, 2019. DOI: 10.1016/j.arabjc.2016.04.011.
- [39] W. Zhang ja H. Tang, ”Rutile nanopowders for pigment production: Formation mechanism and particle size prediction”, *Chemical Physics Letters*, vol. 692, s. 129–133, 2018. DOI: 10.1016/j.cplett.2017.12.025.
- [40] A. Tamilvanan, K. Balamurugan, T. Mohanraj ja Y. Admassu, ”Modeling and Optimization of Electrodeposition Process for Copper Nanoparticle Synthesis Using ANN and Nature-Inspired Algorithms”, *Journal of Nanomaterials*, vol. 2023, s. 1–10, 2023. DOI: 10.1155/2023/3431836.
- [41] F. Chen, X. Li, Y. Zhou ja D. Yang, ”Prediction of Size of Silver Nanoparticles Using Support Vector Machine and Artificial Neural Networks”, *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, vol. 13, s. 1–8, 2016. DOI: 10.1166/jctn.2016.6028.
- [42] A. Shafaei ja G. Khayati, ”A Predictive Model on Size of Silver Nanoparticles Prepared by Green Synthesis Method Using Hybrid Artificial Neural Network-Particle Swarm Optimization Algorithm”, *Measurement*, vol. 151, s. 107199, 2020. DOI: 10.1016/j.measurement.2019.107199.
- [43] P. Shabanzadeh, R. Yusof ja K. Shameli, ”Artificial neural network for modeling the size of silver nanoparticles’ prepared in montmorillonite/starch bio-nanocomposites”, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, vol. 24, s. 42–50, 2015. DOI: 10.1016/j.jiec.2014.09.007.

- [44] N. Seegobin, Y. Abdalla, G. Li, S. Murdan, D. Shorthouse ja A. W. Basit, "Optimising the production of PLGA nanoparticles by combining design of experiment and machine learning", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 667, s. 124–905, 2024. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.124905.
- [45] K. Shalaby, M. Soliman, L. Casettari ym. "Determination of factors controlling the particle size and entrapment efficiency of nescapine in PEG/PLA nanoparticles using artificial neural networks", *International Journal of Nanomedicine*, vol. 9, s. 4953–4964, 2014. DOI: 10.2147/IJN.S68737.
- [46] R. Hashad, R. Ishak, S. Fahmy, S. Mansour ja A. Geneidi, "Chitosan-tripolyphosphate nanoparticles: Optimization of formulation parameters for improving process yield at a novel pH using artificial neural networks", *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 86, s. 50–58, 2016. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.01.042.
- [47] R. Rebollo, F. Oyouun, Y. Corvis ym. "Microfluidic Manufacturing of Liposomes: Development and Optimization by Design of Experiment and Machine Learning", *ACS Applied Materials and Interfaces*, vol. 14, s. 39 736–39 745, 2022. DOI: 10.1021/acsami.2c06627.
- [48] I. Ocampo, R. López, S. Camacho-León, V. Nerguizian ja I. Stiharu, "Comparative Evaluation of Artificial Neural Networks and Data Analysis in Predicting Liposome Size in a Periodic Disturbance Micromixer", *Micromachines*, vol. 12, s. 1164, 2021. DOI: 10.3390/mi12101164.
- [49] S. Sansare, T. Duran, H. Mohammadiarani ym. "Artificial neural networks in tandem with molecular descriptors as predictive tools for continuous liposome manufacturing", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 603, s. 120 713, 2021. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120713.

- [50] U. Bozuyuk, N. O. Dogan ja S. Kizile, "Deep Insight into PEGylation of Bioadhesive Chitosan Nanoparticles: Sensitivity Study for the Key Parameters Through Artificial Neural Network Model", *ACS Applied Materials and Interfaces*, vol. 10, s. 33 945–33 955, 2018. DOI: 10.1021/acsami.8b11178.
- [51] M. Mathumathi, T. Vetriselvi, P. Matheswaran, R. Nandhini ja A. Selvi, "Silver nano-particles' size prediction using deep learning model with green method", *Materials Today: Proceedings*, vol. 69, s. 1193–1199, 2022. DOI: 10.1016/j.matpr.2022.08.253.
- [52] G. Caliskan ja A. Kumluca Topalli, "Green synthesized silver nanoparticles in two stages: Box Behnken Design to machine learning", *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*, vol. 42, s. 1–9, 2024. DOI: 10.1080/24701556.2024.2354927.
- [53] P. Shabanzadeh, R. Yusof, K. Shamel ja H. Khanehzaei, "Simulation and modeling of synthesis Cu nanoparticles in sodium alginate media by means of expert systems", *Research on Chemical Intermediates*, vol. 42, s. 2831–2843, 2016. DOI: 10.1007/s11164-015-2180-5.
- [54] T. Devaraj, S. Aathika, Y. Mani ym. "Application of Artificial Neural Network as a nonhazardous alternative on kinetic analysis and modeling for green synthesis of cobalt nanocatalyst from *Ocimum tenuiflorum*", *Journal of Hazardous Materials*, vol. 416, s. 125 720, 2021. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2021.125720.
- [55] B. Karlik, M. Yilmaz, M. Ozdemir, C. Yavuz ja Y. Danisman, "A Hybrid Machine Learning Model to Study UV-Vis Spectra of Gold Nanospheres", *Plasmonics*, vol. 16, s. 147–155, 2021. DOI: 10.1007/s11468-020-01267-8.
- [56] M. Shakiba, G. Khayati ja M. Zeraati, "State-of-the-art predictive modeling of hydroxyapatite nanocrystallite size: a hybrid density functional theory and

- artificial neural networks”, *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, vol. 92, s. 641–651, 2019. DOI: 10.1007/s10971-019-05113-0.
- [57] H. Baharifar ja A. Amani, ”Cytotoxicity of chitosan/streptokinase nanoparticles as a function of size: An artificial neural networks study”, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, vol. 12, s. 171–180, 2016. DOI: 10.1016/j.nano.2015.09.002.
- [58] Y. Li, M. Abbaspour, P. Grootendorst, A. Rauth ja X. Wu, ”Optimization of controlled release nanoparticle formulation of verapamil hydrochloride using artificial neural networks with genetic algorithm and response surface methodology”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 94, s. 170–179, 2015. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.04.028.
- [59] T. Shojaei, M. A. Mohd Salleh, H. Mobli, M. Mortaza Aghbashlo ja M. Tabatabaei, ”Multivariable optimization of carbon nanoparticles synthesized from waste facial tissues by artificial neural networks, new material for downstream quenching of quantum dots”, *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, vol. 30, s. 3156–3165, 2019. DOI: 10.1007/s10854-018-00595-0.
- [60] V. Iakovlev, D. Krasnikov, E. Khabushev, J. Kolodiazhnaia ja A. Nasibulin, ”Artificial neural network for predictive synthesis of single-walled carbon nanotubes by aerosol CVD method”, *Carbon*, vol. 153, s. 100–103, 2019. DOI: 10.1016/j.carbon.2019.07.013.
- [61] H. Panjiar, R. Gakkhar ja B. Daniel, ”Strain-free graphite nanoparticle synthesis by mechanical milling”, *Powder Technology*, vol. 275, s. 25–29, 2015. DOI: 10.1016/j.powtec.2015.01.056.
- [62] N. Kshetri, ”The Environmental Impact of Artificial Intelligence”, *IT Professional*, vol. 26, s. 9–13, 2024. DOI: 10.1109/MITP.2024.3399471.