

doi: 10. 3788/gzxb20124103. 0375

针剂中异物的光电检测方法研究

王馥宇, 黄梅珍, 曾涛, 管相宇, 孙小小, 汪洋

(上海交通大学 物理系光科学与工程研究中心, 上海 200240)

摘 要: 针剂在实际生产过程中容易混入异物颗粒, 异物颗粒影响人体健康, 因此针剂在出厂前必须进行异物检测. 本文提出了一种基于光阻法的针剂异物的检测方法, 介绍了检测原理及其信号处理方法, 单瓶静态实验表明, 该方法与人工检测方法比较, 符合率为 96.30%. 针对检测区域和测试时间过小所造成的漏检可能, 提出了双光路检测方法, 并通过实验论证了其可行性.

关键词: 针剂异物; 光阻法; 检测; 滤波

中图分类号: TN247

文献标识码: A

文章编号: 1004-4213(2012)03-0375-4

0 引言

针剂由于其药效迅速、剂量准确已广泛应用于临床中, 但是针剂在生产过程中可能会引入纤维、玻璃屑、碳化块、金属微粒等异物, 研究表明这些异物会对人体健康产生危害^[1]. 根据《中国药典》规定, 对于针剂中 50 μm 以上可见异物必须检出^[2]. 目前, 国内制药企业普遍还采用人工灯检的方法, 即在暗室中的特定光照环境下通过目视来检测异物, 检测人员劳动强度大、易疲劳, 检测结果主观性较强^[3-5]. 部分较大型的企业引进了全自动灯检机进行全自动检测, 全自动灯检机只有德国、日本、意大利等少数几个国家的几家公司有能力生产^[1,3]. 全自动灯检机主要采用机器视觉的方法来实现, 即通过高速工业相机拍照和数字图像处理来识别判断是否存在异物^[4-6], 但此方法需调试众多参量, 实际生产中不易操作与维护. 也有小部分采用光阻法^[7-9], 光阻法在光学颗粒计数领域已经取得了非常成功的应用, 它对于 3 μm 以上颗粒的光散射可近似当作几何消光效应处理^[10-11]. 此方法参量简单, 实际生产中易于调节和操作. 目前国内尚无基于光阻法的针剂异物在线检测设备的自主研发报道, 本文对该方法在针剂异物检测中的可行性进行了初步研究.

1 针剂异物在线检测方法原理

1.1 光阻法原理

当一束光照射到液体中的粒子时, 光会发生散

射和吸收现^[11-12]

$$I = I_0 \exp(-K_{\text{ext}} CLS) \quad (1)$$

式中, I_0 为入射光强, I 为透射光强, 消光系数 $K_{\text{ext}} = K_{\text{scat}} + K_{\text{abs}}$, K_{scat} 为散射系数, K_{abs} 为吸收系数, C 为颗粒浓度, L 光路长度, S 为颗粒有效遮光面积.

设 A 为检测光束通光面积, 可近似认为每次有 1 个异物颗粒通过检测光束, 则 $CLA=1$, 有

$$I = I_0 \exp\left(-\frac{S}{A} K_{\text{ext}}\right) \quad (2)$$

因此, 异物颗粒经过检测光束时, 光电探测器输出的脉冲信号幅度为

$$\Delta E = (I_0 - I)A = \left[1 - \exp\left(-\frac{S}{A} K_{\text{ext}}\right)\right] E_0 \quad (3)$$

式中 E_0 为无异物颗粒时光电探测器输出的信号值. 当异物颗粒大于 3 μm 以上时, 根据米氏散射理论, 大部分光向前散射, 被探测器所接收, 所以 K_{ext} 需修正, $K'_{\text{ext}} = K_{\text{ext}} - \eta K_{\text{scat}}$, 设 $F(\beta)$ 为前向角度 β 内的光通量, 则

$$\eta = F(\beta) / F(\pi) \quad (4)$$

$$F(\beta) = 2\pi r^2 \int_0^\beta I_s(\theta) \sin(\theta) d\theta \quad (5)$$

式(5)中 I_s 为散射光强, θ 为散射角, $I_s(\theta) = \frac{\lambda^2 I_0}{8\pi^2 r^2} \cdot [i_1(\theta) + i_2(\theta)]$, r 为散射点与观察点的距离, λ 为波长, $S_1(\theta)$ 和 $S_2(\theta)$ 为散射光振幅函数,

$$\begin{cases} i_1(\theta) = S_1(\theta) \times S_1(\theta)^* \\ i_2(\theta) = S_2(\theta) \times S_2(\theta)^* \end{cases}$$

且

基金项目: 上海市联盟计划项目(No. LM201169)资助

第一作者: 王馥宇(1987-), 男, 硕士研究生, 主要研究方向为光检测. Email: fuyuwang@sytu.edu.cn

导师(通讯作者): 黄梅珍(1966-), 女, 副教授, 主要研究方向为光检测和生物医学光学. Email: mzhuang@sytu.edu.cn

收稿日期: 2011-08-22; 修回日期: 2011-11-13

$$\begin{cases} S_1 = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2n+1}{n(n+1)} (a_n \pi_n + b_n \tau_n) \\ S_2 = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2n+1}{n(n+1)} (a_n \pi_n + b_n \tau_n) \end{cases} \quad (6)$$

式(6)中 a_n, b_n 为 Mie 系数,

$$\begin{cases} a_n = \frac{\psi_n(x)\psi'_n(mx) - m\psi'_n(x)\psi_n(mx)}{\xi_n(x)\psi_n(mx) - m\xi_n(x)\psi_n(mx)} \\ b_n = \frac{m\psi_n(x)\psi'_n(mx) - \psi'_n(x)\psi_n(mx)}{m\xi_n(x)\psi_n(mx) - \xi_n(x)\psi_n(mx)} \\ \pi_n = \frac{P'_n(\cos \theta)}{\sin \theta} \\ \tau_n = \frac{dP'_n(\cos \theta)}{d\theta} \end{cases} \quad (7)$$

式中, m 为颗粒相对周围介质的折射率, 颗粒有效直径为 $D, x = \pi D/\lambda, P'_n(\cos \theta)$ 是一阶缔合 Legendre 函数, $\psi_n(x)$ 和 $\xi_n(x)$ 分别为半整数阶第一类 Bessel 函数和第二类 Hankel 函数, 即

$$\begin{cases} \psi_n(x) = \sqrt{\frac{\pi x}{2}} J_{n+\frac{1}{2}}(x) \\ \xi_n(x) = \left(\frac{\pi x}{2}\right)^{\frac{1}{2}} H_{n+\frac{1}{2}}^{(2)}(x) \end{cases} \quad (8)$$

当颗粒直径大于 $3 \mu\text{m}$ 时, K_{ext} 可近似认为等于 2, 考虑检测的实际情况, 设 $\beta = 5^\circ$ 时,

$$\eta K_{\text{sca}} = -0.000053x^2 + 0.0111x + 0.0778$$

$$S = \frac{\pi D^2}{4} = \frac{x^2 \lambda^2}{4} \pi, \text{ 则}$$

$$\Delta E = \left\{ 1 - \exp \left[-\frac{x^2 \lambda^2}{4\pi A} (K_{\text{ext}} - \eta K_{\text{sca}}) \right] \right\} E_0 \quad (9)$$

因此可根据 ΔE 判别药液中是否存在异物颗粒.

1.2 异物颗粒在线检测方法

安瓿瓶在检测之前由自转装置带动其快速旋转, 在即将要检测时突然刹车停止旋转, 此时安瓿瓶自身虽然停止旋转, 但里面的液体和异物颗粒却由

于惯性继续保持旋转状态, 通过此方法, 可将原本沉在瓶底的异物颗粒浮于液体中, 以实现在线检测的目的(见图 1). 当异物颗粒穿过检测区域时, 光电传感器上接收到的总光强将发生变化. 虽然瓶身表面的缺陷或污渍也能引起消光效应, 但是因为它们是静止不动的, 所以不会引起光电传感器上总光强的变化, 只有瓶内穿越检测区域的异物颗粒才能引起总光强的变化, 由此可区分瓶身表面的污渍和瓶内部的异物颗粒所引起的消光效应.

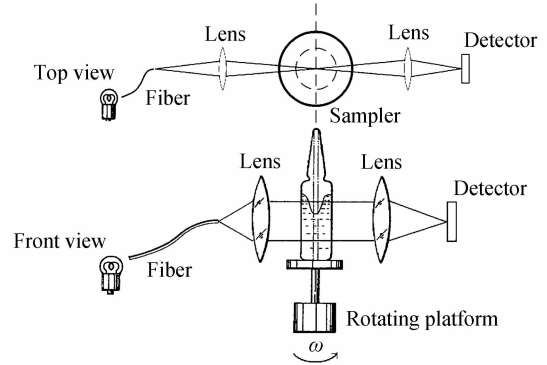


图 1 检测系统的光路结构
Fig. 1 Optical structure of inspecting system

2 实验数据与分析

实验采用江苏某制药厂提供的针剂样品, 经过该制药厂人工方法检测, 针剂样品包括成品和含有白块、玻璃屑、玻璃块、纤毛的样品, 每种样品各 9 个, 共 45 个样品, 实验中每个样品分别测 3 次, 将光电传感器的输出电压经过 AD 采样后输入计算机. 以纤毛样品为例, 得到的原始信号如图 2(a) 所示, 可见, 由于存在噪音, 从原始信号数据难以辨析出杂质异物产生的脉冲信号, 为此, 必须对原始信号进行滤波处理.

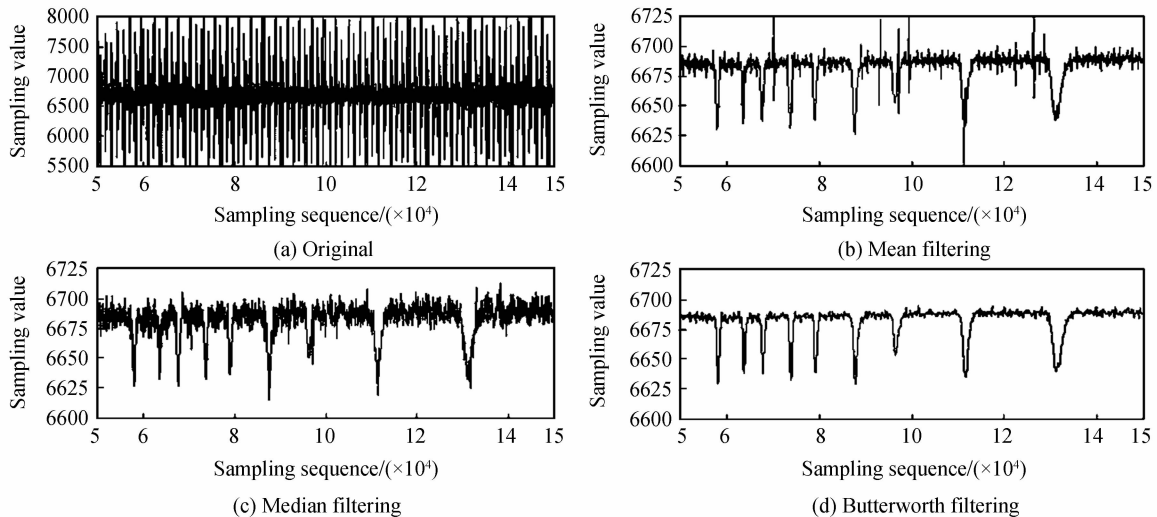


图 2 不同滤波方法的比较
Fig. 2 Comparison of different filtering method

本文选取了 3 种滤波方法进行滤波和比较^[13-14],分别是滑动均值滤波法、滑动中位值滤波法和巴特沃斯滤波法。

1) 滑动均值滤波法

滑动均值滤波函数表达式为

$y_i = \text{Mean}(J_i)$ (10)

$J_i = \{x_{i-N}, x_{i-N+1}, \dots, x_i, \dots, x_{i+N-1}, x_{i+N}\}$

Mean 表示求数组 J_i 的平均值,滑动均值滤波法截止频率与 N 成反比,但在平滑噪音的同时也模糊了信号的细节和边缘. 滑动均值滤波相当于低通滤波器,经滤波后的信号如图 2(b), $N=50$.

2) 滑动中位值滤波法

滑动中位值滤波是一种非线性滤波,它的函数表达式为

$y_i = \text{Median}(J_i)$ (11)

$J_i = \{x_{i-N}, x_{i-N+1}, \dots, x_i, \dots, x_{i+N-1}, x_{i+N}\}$

Median 表示求数组 J_i 的中位值,它比滑动均值滤波对脉冲型干扰的消除能力更强,但是对白噪音的平滑能力却弱于均值滤波,经滤波后的信号如图 2(c), $N=50$.

3) 巴特沃斯滤波法

巴特沃斯滤波是一种常用 IIR 滤波器,通常用 N 阶差分方程表示,其函数为

$y(i) = \sum_{m=0}^M b_m x(i-m) - \sum_{n=1}^N a_n y(i-n)$ (12)

a_n 和 b_m 是滤波器系数,相比切比雪夫滤波器和椭圆滤波器,巴特沃斯滤波的特点是通频带内的频率响应曲线最大限度平坦,而在阻频带则逐渐下降为零,图 2(d) 给出了经巴特沃斯滤波后的信号图. 通过上述 3 种不同滤波方法的比较,可见巴特沃斯滤波的结果最好。

将原始数据经过巴特沃斯低通滤波后,再求其方差作为异物信号强度,得到的结果与预设的标准值进行比较,如果小于该标准值则认为合格,反之则认为不合格,由此可判断安瓿瓶内是否存在异物颗粒. 实验结果如表 1 所示,表格中的数据分别为制药厂内用人工灯检方法检测和采用本实验室方法检测结果对照,实验结果表明与人工灯检方法检测的符合率达到 96.30%. 其中通过人工灯检方法检测认为不合格的样品(白块、玻璃屑、玻璃块、纤毛),实验

表 1 传统人工灯检法与本实验方法比较

Table 1 Comparison between traditional manual inspection method and present experimental method

	Finished product	Glass dust	Glass block	White block	Cilia
Traditional method	27	27	27	27	27
Experimental method	22	27	27	27	27

全部都检测出来了,人工灯检方法检测认为合格的样品(成品),实验检测时有 5 次认为不合格,可能是因为实验检测的灵敏度比人工灯检方法的要高,人工未能检测出来的样品实验检测出来了。

3 实验改进与提高

实验中发现同一样品不同测试次数之间得到的方差结果有时候会有些变化,如第 6 号白块样品它的三次实验得到的异物信号强度分别为 86.6, 26.9, 46.2(预设判据标准为 2.9). 观察数据图像发现,每次实验测到的脉冲个数都不一样,根据光阻法原理,光照检测区域 S 越小,脉冲信号 ΔE 越大,但弊端是异物颗粒经过检测区域的可能性也就越小,测到的脉冲个数也就越少. 当测试时间过短时,异物颗粒有可能开始时出现在非检测区域,还没来得及运动到检测区域就停止测试了,因此为了让测试时间尽量短,而又不漏检异物颗粒,目前国外商用检测设备采用的方法是再多加一个工位重复检测,以避免漏检可能. 本实验通过多增加一套检测光路系统的方法来达到提高检测可靠性的目的,两束光处于同一平面并在样品中心转轴处相交成大约 90 度,光路结构如图 3 所示。

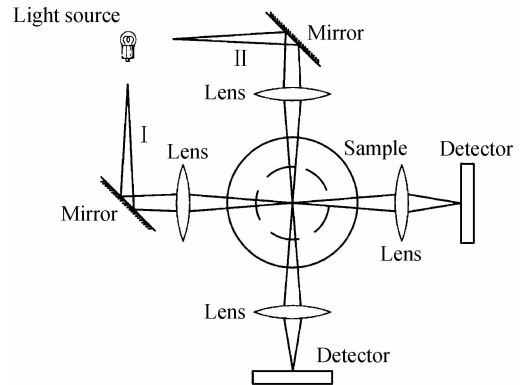


图 3 双光路检测光路结构 Fig. 3 Optical structure of dual-light-path inspecting method

实验信号图像如图 4 所示,异物颗粒经过检测

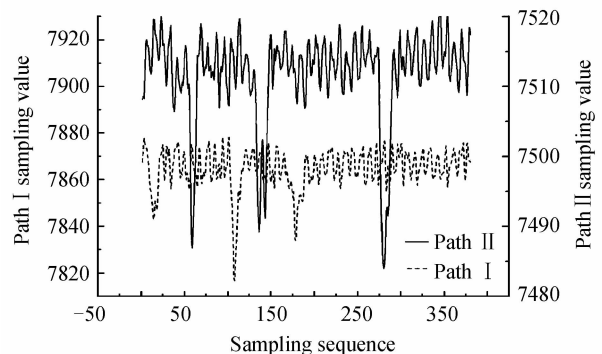


图 4 双光路检测方法实验结果 Fig. 4 Experimental result of dual-light-path inspecting method

区域表现为数据图像中的负脉冲,光路 I 和光路 II 的负脉冲位置正好互补,说明异物颗粒交替经过光路 I 和光路 II 并被光电传感器探测到,光路 I 和光路 II 能分别补充检测对方没检测到异物颗粒,实验结果表明,双光路结构可以一定程度上改善因测试时间过短或检测区域过小造成的漏检情况。

4 结 论

本文研究了一种针剂中异物的光电检测方法,通过对高速旋转的针剂瓶制动,使瓶内药液和异物颗粒继续绕中心轴转动,若有异物颗粒经过检测光束时,光束会发生散射和吸收,使光电探测器的电压信号发生变化。比较研究了三种不同滤波方法(滑动均值滤波法、滑动中位值滤波法和巴特沃斯滤波器法)对数据的处理效果,结果表明巴特沃斯滤波器法效果最好,通过本实验方法与传统人工灯检方法的比较可知,采用本实验方法进行单瓶静态检测的符合率达到 96.30%。针对单光路漏检的可能性,提出了双光路检测方法,实验表明双光路检测方法在一定程度上提高了检测准确性和快速性。

参考文献

- [1] 王旭文. 注射剂微粒检查方法及检测设备应用问题探讨[J]. 机电信息, 2010(14): 26-28.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [3] 谢自成. 国外几种小容量注射剂生产设备发展概况[J]. 机电信息, 2003(6): 33-36.
- [4] ZHANG Hui, WANG Yao-nan, ZHOU Bo-wen, *et al.* Research on foreign substance detection system for medicinal solution based on machine vision[J]. *Chinese Journal of Scientific Instrument*, 2009, **30**(3): 548-553.
张辉, 王耀南, 周博文, 等. 基于机器视觉的液体药品异物检测系统研究[J]. 仪器仪表学报, 2009, **30**(3): 548-553.
- [5] LI Yang-guo, WANG Yao-nan, WANG Wei, *et al.* Intelligent transfusion liquor inspector based on machine-vision[J]. *Opto-Electronic Engineering*, 2006, **33**(11): 69-74.
李杨果, 王耀南, 王威, 等. 基于机器视觉的大输液智能灯检机研究[J]. 光电工程, 2006, **33**(11): 69-74.
- [6] MISAKI, Yoshiki. Ampoule inspecting method; US, 4549205[P]. 1985-10-22.
- [7] TONDELLO. Method and apparatus for particulate matter detection; US, 4804273[P]. 1989-02-14.
- [8] KLEIN, Hans Joachim. Device for objective checking for foreign bodies in optically transparent cylindrical containers filled with liquids; US, 4095904[P]. 1978-06-20.
- [9] EISAI. Particulate in liquid [EB/OL]. [2011-8-10]. http://www.eisaiusa.com/technologies/particulates_liquid.asp.
- [10] GIRVIN. Optical particle counter employing a field-calibrator; US, 5684585[P]. 1997-11-4.
- [11] XU Tao, GAO Yu-cheng, WU Xing, *et al.* Analysis of light-blockage principle in small particle size measurement[J]. *Chinese Journal of Scientific Instrument*, 2005, **26**(1): 13-22.
徐涛, 高玉成, 武星, 等. 对于光阻法在对小粒径微粒检测时的原理分析[J]. 仪器仪表学报, 2005, **26**(1): 13-22.
- [12] GAO Yong-feng. Investigation of light scattering technique and miniature optical sensor for the measurement of airborne particle[D]. Suzhou: Suzhou University, 2005: 9-20.
高永锋. 尘埃粒子光散射测量技术及微型光学传感器的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2005: 9-20.
- [13] ZANG Jun-heng, LI Si-ning, WANG Qi, *et al.* Noise analyzing and processing of streak image for streak tube imaging lidar[J]. *Acta Photonica Sinica*, 2008, **37**(8): 1533-1538.
臧俊恒, 李思宁, 王琪, 等. 条纹管激光成像雷达条纹图像噪声分析与处理[J]. 光子学报, 2008, **37**(8): 1533-1538.
- [14] QIAN Wei-xian, CHEN Qian, GU Guo-hua, *et al.* Time domain IIR filtering algorithm for infrared image noise based on motion compensation[J]. *Acta Photonica Sinica*, 2009, **38**(6): 1512-1515.
钱惟贤, 陈钱, 顾国华, 等. 基于运动补偿的红外图像噪声时域 IIR 滤波算法[J]. 光子学报, 2009, **38**(6): 1512-1515.

An Opt-electronic Method for Inspecting Foreign Particles in Injections

WANG Fu-yu, HUANG Mei-zhen, ZENG Tao, GUAN Xiang-yu, SUN Xiao-xiao, WANG Yang
(Optical Science & Engineering Research Center, Department of Physics, Shanghai Jiao Tong University,
Shanghai 200240, China)

Abstract: In the production process of the injection, foreign particles are probably interfused into the injections, so the injections must be inspected before leaving the factory. An opt-electronic method is proposed based on light-blocking theory for foreign particles detected in injections, and the principle of this inspecting method is introduced. Compared with the conventional manual inspection method, the preliminary experimental results show that the new method has a satisfied conformance rate of 96.30% in the case of static offline detection. In order to improve the inspection effect, a method of dual-light-path is also proposed to avoid the foreign particles miss inspection in case of the track testing time is too short or the testing area is too small.

Key words: Foreign particles in injection; Light-blocking; Inspecting; Filtering