

三维模型重建法测定药用冷冻干燥用胶塞的表面积

刘艳林, 谢兰桂, 赵霞*, 孙会敏* (国家药品监督管理局药用辅料质量研究与评价重点实验室, 中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 **目的:** 建立三维模型重建法测定冷冻干燥用胶塞表面积, 并评价其可行性。**方法:** 采用三维模型重建法测定20批冷冻干燥用胶塞的表面积, 与传统手工法的测量结果进行对比, 评价其准确性和精密性。**结果:** 采用三维模型重建法测量冷冻干燥用胶塞表面积, 可以避免胶塞因产生形变而造成的测量误差, 相对标准偏差由手工法的1.36%~13.12%降低到0.09%~1.32%。**结论:** 三维模型重建法是一种简单、高效的表面积测量方法, 特别适用于复杂形状的药用冷冻干燥用胶塞表面积的测量。

关键词: 三维模型重建法; 表面积; 测定; 冷冻干燥用胶塞

中图分类号: R927.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-7777(2020)08-0934-06
doi:10.16153/j.1002-7777.2020.08.012

The Surface Measurement of Medical Freeze-drying Rubber Stoppers by 3D Model Reconstruction Method

Liu Yanlin, Xie Langui, Zhao Xia*, Sun Huimin* (NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: The three-dimensional model reconstruction method was established to determine the surface area of medicinal freeze-drying rubber stoppers and evaluate its feasibility. **Methods:** The surface area of 20 kinds of medical freeze-drying rubber stoppers was determined by 3D model reconstruction method, the results of which were compared with those determined by the traditional manual method in order to evaluate their accuracy and precision. **Results:** The measurement errors caused by deformation of the plastic plug could be avoided by using 3D model reconstruction method to measure the surface area of the freeze-drying rubber stoppers. The relative standard deviation was reduced from 1.36%-13.12% by manual method to 0.09%-1.32%. **Conclusion:** The 3D model reconstruction method is a simple, efficient, reliable and practical method for surface area measurement and it is especially suitable for measuring the surface area of freeze-drying rubber stoppers with complex morphology.

Keywords: three-dimensional model reconstruction; surface area; measure; freeze-drying rubber stopper

药用胶塞系指合成橡胶通过硫化(交联)取得的弹性材料^[1], 以不同形制, 用作药用包装组件的橡胶制品, 与药用容器以及其他组件配套使用, 具有良好的密封性能, 使药品不受空气、水分与微生物等外部环境因素的影响, 并确保用药的安全性

与便利性^[2-5]。药用胶塞按其用途分为注射剂用胶塞、吸入制剂用胶塞、口服制剂用胶塞、其他药用胶塞等^[6]。其中注射剂用冷冻干燥用胶塞结构最为复杂。

目前, 无论是国家药包材标准, 还是企业质

作者简介: 刘艳林, 工程师; 研究方向: 药包材的质量评价; Tel: (010) 67095095; E-mail: liuyanlin2003@163.com

通信作者: 孙会敏, 研究员; 研究方向: 药用辅料和药包材质量控制及质量评价; Tel: (010) 67095721; E-mail: sunhm@126.com

赵霞, 主任药师; 研究方向: 药包材的质量控制及质量评价; Tel: (010) 67095110; E-mail: rayradix@126.com

量标准中收录的胶塞标准,都包含了物理性能、化学性能和生物性能三方面的检测项目^[7-8],在化学性能中,又规定许多具体的小检查项,比如溶液澄清度、易氧化物、电导率等等。在药包材与药品的关联审评中^[9-10],作为组件的胶塞与药品的相容性研究^[11-14],也是相容性研究报告中不可缺少的部分。其中许多试验样品前处理的基础就是计算药用胶塞的表面积。药用胶塞表面积测量的准确性和精确度都会直接影响化学性能检测的准确性,对药用胶塞质量控制具有重要意义。目前,传统的药用胶塞表面积测量方法大多为手工测量,通过将样品进行区域分割和形状近似求取表面积。但由于药用胶塞形状复杂、多样,仅用手工测量的方法无法满足胶塞表面积的测定精确度要求,并且测量时步骤繁琐、测量效率不高。

三维模型重建法是指通过多视点三维扫描的方法,重建测量对象的三维曲面模型,并采用曲面积分的方式自动计算待测物表面积^[15]。与手工测量相比,三维模型重建法测量更方便,可以显著提高测量速度,目前已有关于三维模型重建法在食品接触材料表面积测量中的应用报道,但在药用胶塞表面积的测量中相关应用还未见报道。药用胶塞材质特殊,表面结构多变复杂,三维模型重建法能否满足测量精度要求还有待验证和确定。试验选用20批注射用冷冻干燥用卤化丁基药用胶塞作为测量对象,采用手工法和三维模型重建法测量药用胶塞的表面积,通过对比两种方法的测量结果,对三维模型重建法测定药用胶塞的准确性和精确性做出评价。

1 仪器与试样

1.1 仪器

多功能数显卡尺(LINKS);3D面积测定仪(上海汇像信息技术有限公司)。

1.2 试样

注射用冷冻干燥用卤化(氯化或溴化)丁基橡胶塞20批,共两个规格(直径13 cm和直径20 cm,颈部包含开口、双叉和三叉)涉及生产企业共5家。

2 试验过程

2.1 卡尺测量方法

在手工法用卡尺测量获得表面积时,分别计算胶塞冠部的表面积、颈部的外表面积和内表面

积,减去开叉或缺口处的表面积。以三叉胶塞为例,药用胶塞的规格尺寸示意图如图1所示。

(1) 胶塞冠部表面积

胶塞冠部以圆柱体计,测量冠部直径和厚度计算表面积:

$$S_1=3.14 \times d_1 \times (d_1/2+h_1)$$

(2) 开叉或缺口侧面表面积

开叉面均以长方形计算,分别测量长方形的长和宽,计算表面积:

$$S_2=6 \times l_1 \times [(d_2-d_3)/2]$$

(3) 颈部分为内表面积和外表面积

胶塞颈部多为圆柱体或近似于圆柱体的锥筒形,为计算方便,均以圆柱体计算,分别测量外颈直径和内颈直径、颈部高度,减去开叉面表面积,计算表面积:

$$S_3=3.14 \times d_2 \times h_2-3 \times l_1 \times l_2$$

$$S_4=3.14 \times d_3 \times h_2-3 \times l_1 \times l_2$$

$$\text{胶塞的表面积: } S=S_1+S_2+S_3+S_4$$

其中, S 代表胶塞表面积,单位为 cm^2 ; S_1 、 S_2 、 S_3 、 S_4 分别代表冠部表面积、开叉处侧面表面积、塞颈外表面积、塞颈内表面积,单位为 cm^2 ; d_1 、 d_2 、 d_3 分别代表冠部直径、塞颈外径、塞颈内径,单位为 mm ; h_1 、 h_2 分别代表冠部厚度、塞颈高度,单位为 mm ; l_1 、 l_2 分别代表分叉的长、宽,单位为 mm 。

2.2 3D面积测定仪测量方法

2.2.1 工作原理

3D面积测定仪测量胶塞表面积遵循以下工作原理:

(1) 利用双目机器视觉技术构建物体表面三维坐标信息,通过三维点云坐标信息对物体进行外观重建,形成物体三维模型。

(2) 对物体三维模型进行三维网格细化,形成无数个小的三角网格,单位面积(cm^2)上三角网格数目最多达到15万。

(3) 利用海伦公式计算每个小三角网格的面积:

$$S=\sqrt{P \times (P-a) \times (P-b) \times (P-c)}$$

其中,半周长 $P=(a+b+c)/2$, a 、 b 、 c 分别为三角形三边长度值,由点云坐标计算两点距离可得。

(4) 计算所有三角网格的面积,利用微积分的原理将所有网格面积累加,得出待测物体的表面积。

$$S_{\text{总}}=\sum S$$

2.2.2 仪器校准

标准测试块：上海汇像信息技术有限公司提供，经计量校准后用做标准测试块。证书编号：TJ1b2018-07-02701。

正方体标准测试块：边长40.01 mm×39.97 mm，不包括与仪器接触面，实测值为79.960 cm²。

圆柱体标准测试块：直径39.99 mm，高度40.01 mm，不包括与仪器接触面，实测值为62.792 cm²。

半球体标准测试块：半径25.07 mm，不包括与仪器接触面，实测值为39.462 cm²。

复合体标准测试块：实测值为182.214 cm²。

测试前，用四个标准测试块校准仪器。仪器经校准正常后开始试验。

2.2.3 测量方法

打开仪器，选择蓝光光源，将胶塞平摆放在样品旋转平台上，调整好亮度，对胶塞进行360度旋转测量，形成胶塞的三维模型，以点云呈现，点云成面后，通过缺失的数据四周的曲率来自动计算微积分模型，对面进行处理。被测药用胶塞的三维曲面模型如图2所示。

2.3 两种方法测量结果的比较

采用配对t检验评价两种测量结果的差异。

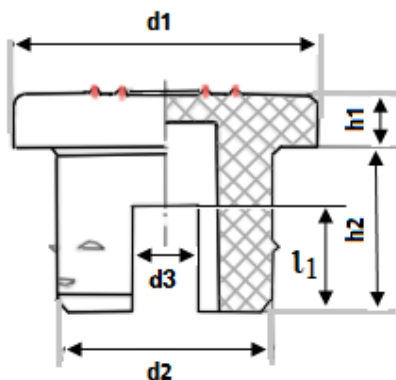


图 1 药用胶塞的规格尺寸示意图

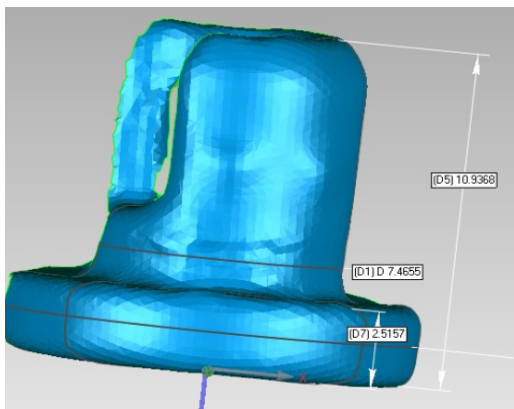


图 2 药用胶塞的立体示意图

3 试验结果

3.1 胶塞各部位尺寸及表面积测量结果

分别用卡尺手工测量和3D面积测定仪测量20

批胶塞样品的各部位尺寸及表面积，测量结果见表1。

表 1 20 批胶塞样品的表面积及各部位尺寸测量结果

序号	规格	胶塞表面积 / cm ²		胶塞高度 / mm		冠部直径 / mm		冠部厚度 / mm		塞颈直径 / mm		塞颈高度 / mm	
		卡尺 测量	3D 测量	卡尺 测量	3D 测量	卡尺 测量	3D 测量	卡尺 测量	3D 测量	卡尺 测量	3D 测量	卡尺 测量	3D 测量
1	Φ13	6.16	5.29	11.00	10.94	12.50	12.62	2.40	2.44	7.40	7.47	8.60	8.50
2	Φ20	13.46	12.20	13.96	13.66	18.70	18.61	3.40	3.13	13.20	12.96	10.56	10.53
3	Φ13	6.39	5.80	12.04	11.74	12.36	12.61	2.04	1.88	7.40	7.55	10.00	9.86
4	Φ20	14.00	11.86	14.00	13.71	18.81	18.50	3.27	3.24	13.18	13.14	10.73	10.47
5	20-D3	13.90	12.35	13.87	13.68	18.77	18.61	3.26	3.24	13.29	13.08	10.61	10.44
6	20-D2C	13.48	12.00	13.94	13.68	18.71	18.69	3.35	3.28	13.16	13.17	10.59	10.40
7	20-D3+B2	13.71	12.31	13.76	13.44	18.67	18.68	3.19	3.09	13.24	13.16	10.57	10.35

续表 1

序号	规格	胶塞表面积 /		胶塞高度 /		冠部直径 /		冠部厚度 /		塞颈直径 /		塞颈高度 /	
		cm ²		mm		mm		mm		mm		mm	
		卡尺 测量	3D 测量	卡尺 测量	3D 测量	卡尺 测量	3D 测量	卡尺 测量	3D 测量	卡尺 测量	3D 测量	卡尺 测量	3D 测量
8	13-D1	5.71	4.99	10.00	9.67	12.40	12.57	2.20	2.08	7.33	7.52	7.80	7.59
9	20-D2c	13.19	11.77	13.90	13.68	18.80	18.73	3.40	3.10	13.00	13.11	10.50	10.58
10	20-D3	13.53	12.39	13.80	13.62	18.76	18.77	3.20	3.21	13.22	13.26	10.60	10.41
11	13-D1C	6.42	5.40	12.00	11.76	12.47	12.64	2.00	2.21	7.30	7.57	10.00	9.55
12	20-D3	13.88	11.86	13.82	13.61	18.76	18.59	3.23	3.11	13.29	13.21	10.59	10.50
13	13-D2b	5.66	4.93	10.14	9.74	12.49	12.62	2.00	1.93	7.43	7.66	8.14	7.81
14	S-87-M 4405/50/ GREY EPP SIL 1/2A	14.02	12.09	14.16	13.97	19.04	19.08	3.46	3.32	13.23	13.19	10.70	10.65
15	13-D2b	5.95	5.08	10.68	9.93	12.50	12.48	2.08	1.90	7.62	7.55	8.60	8.03
16	20-D3	14.00	11.97	13.90	13.51	18.79	18.69	3.27	2.96	13.33	13.38	10.63	10.55
17	20-D3	13.86	12.12	13.78	13.60	18.74	18.84	3.36	3.48	13.13	12.97	10.42	10.12
18	20-D2	13.82	11.65	14.05	13.62	18.63	18.69	3.51	3.28	13.29	13.03	10.54	10.34
19	20-D2d	13.46	11.53	13.90	13.58	18.83	18.62	3.30	3.16	13.18	13.10	10.60	10.42
20	20-D2d	13.36	11.38	13.88	13.49	18.76	18.70	3.38	3.12	13.23	13.07	10.50	10.37

3.2 两种测量方法的比较

配对 t 检验评价两组测量结果的差异。从表2可见, t 值 $>$ 临界 t 值(2.09), 说明两者具有显著性差异。回顾卡尺测量过程, 胶塞具有一定的弹性, 卡尺难以准确测定总高度、冠部直径、冠部厚度、

塞颈直径和塞颈高度, 且在面积计算过程中, 曲面折合成平面计算, 会进一步加大测量的误差。三维模型重建法不会因材料有弹性而出现测量误差, 曲线有拟合计算, 过程清晰可靠。因此, 从试验过程分析, 三维模型重建法更能准确测定胶塞面积。

表 2 胶塞表面积的成对双样本均值分析结果

项目	卡尺测量法	3D 测量法
平均	11.398	9.9485
方差	12.98996	10.05876
观测值	20	20
df	19	
t Stat	12.30068	
$P(T \leq t)$ 单尾	8.52E-11	
t 双尾临界	2.093024	

3.3 三维模型重建法测定药用胶塞的精确度

以20批药用胶塞为试验对象,分别采用三维模型测量法和手工测量法对药用胶塞表面积进行测量,分析两种测量方法的精密度。表3是分别采用手工测量法和三维模型法测量的20批药用胶塞表面积。三维模型重建法的相对标准偏差

为0.09%~1.32%,从手工测定法的相对偏差为1.36%~13.12%降低到0.09%~1.32%。由此可见,采用三维模型重建法测量药用胶塞的表面积的精密度相对于手工法得到了极大的提高,完全能够满足日常试验的需求。

表3 胶塞表面积手工法和三维模型重建法测量结果比较

样品 编号	手工法测量值 /cm ²				RSD /%	三维模型法测量值 /cm ²						RSD /%
	1	2	3	平均		1	2	3	4	5	平均	
1#	6.16	5.45	5.84	5.82	6.11	4.99	4.93	4.95	4.95	5.08	4.98	1.20
2#	13.46	12.98	13.08	13.17	1.92	12.09	12.10	12.12	12.10	12.11	12.10	0.09
3#	6.39	6.90	6.81	6.70	4.06	5.23	5.24	5.23	5.23	5.24	5.23	0.10
4#	14.00	12.44	13.87	13.44	6.44	12.62	12.60	12.58	12.58	12.60	12.60	0.12
5#	5.95	5.08	5.89	5.64	8.62	5.29	5.27	5.34	5.30	5.23	5.29	0.68
6#	13.90	12.45	14.11	13.49	6.70	11.33	11.15	11.38	11.29	/	11.29	0.88
7#	13.48	12.88	13.89	13.42	3.79	11.72	11.55	11.66	11.59	/	11.63	0.65
8#	13.71	13.49	13.86	13.69	1.36	12.19	11.87	11.97	11.84	/	11.97	1.32
9#	13.36	13.55	13.87	13.49	1.91	12.16	12.26	12.18	12.25	/	12.21	0.41
10#	5.71	5.95	4.98	5.55	9.11	5.37	5.39	5.36	/	/	5.37	0.28
11#	6.42	6.52	5.81	6.25	6.15	5.00	4.99	5.00	/	/	5.00	0.12
12#	13.19	14.48	14.08	13.92	4.74	13.42	13.48	13.51	/	/	13.47	0.34
13#	13.53	13.57	14.89	14.00	5.53	13.22	13.19	13.23	/	/	13.21	0.16
14#	13.88	12.87	12.97	13.24	4.20	13.20	13.22	13.24	/	/	13.22	0.15
15#	14.02	12.87	11.99	12.96	7.85	12.20	12.18	12.22	/	/	12.20	0.16
16#	5.66	5.89	4.57	5.37	13.12	5.83	5.76	5.81	/	/	5.80	0.62
17#	14.16	13.49	12.87	13.51	4.78	12.00	11.87	11.95	/	/	11.94	0.55
18#	13.86	12.87	11.87	12.87	7.73	11.80	11.88	11.89	/	/	11.86	0.42
19#	6.08	6.71	5.86	13.49	3.27	5.05	4.97	5.04	/	/	5.02	0.87
20#	13.46	14.01	13.55	13.49	2.19	12.41	12.42	12.23	/	/	12.35	0.87

注:“/”未测量次数。

4 讨论

4.1 测量准确度

胶塞具有弹性,容易变形。尤其结构复杂、多样的注射用冷冻干燥用胶塞,一直以来是使用卡尺测量。它的弹性和各面的弧度、开口、开叉都

会影响测量的准确性,每个人的主观读取的数据会各不相同。在用传统人工方法对其表面积进行测量时,常需两人一起配合测量,其中一人负责用工具测量,另一人负责监督测量过程,并记录测量数据。在利用三维模型重建法测定其表面积时,试验

前先用经计量校准过的正方体、圆柱体、半球体和复合体标准样块进行测量校准,校准通过后方可进行试验,保证了测量结果的可追溯性。测量时试验人员只需要将处理后的样品放置在仪器工作台上,设置好相应参数后,即可开始测量。仪器测试结果会自动保存在电脑和软件数据库中供试验人员查阅。试验人员也可以在其他终端查看所有测试结果。因此,利用三维模型重建法测定注射用冷冻干燥用胶塞的表面积可节省人力,操作过程简单易行,且数据准确度高,减少人为误差,可以广泛应用于其他类型的胶塞表面积测量。

4.2 测量便利性

在进行批量样品的表面积测量时,传统手工测量法只能一件一件地测量,除了需要投入大量人力外,更需要投入大量时间,测量效率极低,稍有不慎还会出现计算失误。在利用三维模型重建法测量药用胶塞表面积时,可在仪器的测量区域放置几十个甚至上百个样品,一键测量,几分钟即可完成工作台面上测量区域内所有样品的表面积的测量工作。因此,三维模型重建法测定药用胶塞的效率比手工测量更高。

参考文献:

- [1] 李永安. 药品包装实用手册[M]. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [2] 李茂忠, 孙会敏, 谢兰桂, 等. 中国药包材的监管和质量控制[J]. 中国药事, 2012, 26(2): 107-111.
- [3] 蔡荣. 药包材通用要求指导原则简介[J]. 上海包装, 2015, (3): 58-59.
- [4] 刘伟, 吴关明. 我国药包材的现状与监管对策[J]. 医药导报, 2007, 26(5): 571-573.
- [5] 郭志鑫, 姜典财, 黄志禄, 等. 药用卤化丁基胶塞质量状况分析[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(2): 399-401.
- [6] 赵霞, 胡昌勤, 金少鸿. 药用胶塞及其应用现状[J]. 中国药事, 2006, 20(7): 433-436.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 国家药品包装容器(材料)标准 YBB00052005-2015 注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞[S]. 2015.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 国家药品包装容器(材料)标准 YBB00042005-2015 注射液用卤化丁基橡胶塞[S]. 2015.
- [9] 刘恕. 关联审评审批制度下药品生产企业如何做好药包材的质量控制[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(8): 1191-1194.
- [10] 杨会英, 赵霞, 贺瑞玲, 等. 药包材关联审评审批申报资料技术要求的对比分析[J]. 中国药事, 2018, 32(3): 310-316.
- [11] 李立根, 张毅兰. 药用胶塞及其与药品的相容性简述[J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(12): 1366-1371.
- [12] 朱廷丽, 张毅兰. 药用丁基橡胶塞与蛋白质药物相容性简述[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(8): 1099-1105.
- [13] 薛转茹. 药用卤化丁基胶塞相容性研究[J]. 海峡药学, 2017, 29(7): 8-10+288.
- [14] Jenke D. 药品与包装材料的相容性: 可提取物与浸出物相关安全性研究[M]. 杨会英, 马玉楠, 译. 北京: 化学工业出版社, 2012: 266-268.
- [15] 尹大伟, 申光鹏, 李祖敏, 等. 常用食品接触材料三维测量技术和人工测量的对比研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2018, 9(24): 6437-6442.

(收稿日期 2019年12月9日 编辑 邹宇玲)